

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2023.04.011

• 文献综述 •

中医药干预糖尿病肾病足细胞上皮间质转化 机制研究进展*

张慧艳¹ 李敏州^{2△}

¹ 内蒙古医科大学中医学院, 呼和浩特 010030

² 内蒙古自治区人民医院中医科, 呼和浩特 010017

关键词 糖尿病肾病; 中医药; 足细胞; 上皮间质转化

中图分类号 R259; R277.5 **文献标志码** A

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)包括各种原因引起的慢性肾脏结构和功能障碍。糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是指由糖尿病(diabetes mellitus, DM)所致的 CKD, 属于 DM 全身微血管并发症之一, 与 DM 患者病死率有紧密关系, 属于 DM 最严重的并发症。在中国, 约 20%~40% 的 DM 患者合并 DKD, 现已成为 CKD 和终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)的主要原因^[1-2]。DKD 的发病机制迄今尚未充分阐明, 既往发现 DKD 的重要病变特点为原发性肾小球基底膜增厚、系膜增宽、细胞外基质堆积及原发性肾小球变硬^[3]。然而近年来研究者发现, 肾间质纤维化(renal interstitial fibrosis, RIF)是 DKD 患者发展至肾功能不全的必经阶段, 其中由上皮细胞向间充质细胞转分化, 简称上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)为 RIF 过程中的主要病理改变。越来越多研究^[4-5]表明, 不仅仅肾小管上皮细胞容易发生 EMT, 肾小球上皮细胞即足细胞也容易发生转分化。近年来, 随着 DKD 足细胞 EMT 机制研究不断深入的, 中医药显示出干预 DKD、阻止足细胞 EMT 的显著优势, 现本文就相关研究进展进行综述。

1 足细胞的结构和功能

目前研究^[6]表明, 肾小球滤过屏障由内皮细胞表面膜结构、内皮细胞及内皮细胞窗孔、基底膜、足细胞和足细胞下间隙等 5 个部分构成。其中足细胞是构

成肾小囊脏层的高度特化的上皮细胞, 位于肾小球基底膜外侧^[7], 由细胞体、主突和足突 3 部分构成^[8]。足突作为足细胞的主要功能单位, 呈指状交叉覆盖于肾小球基底膜外表面, 并通过黏附分子和蛋白多糖分子与肾小球基底膜相连。足突可以通过减轻肾小球基底膜的向外扩张, 从而起到维持肾小球结构完整性的作用。肌动蛋白是足突细胞骨架的关键成分, 可通过不断地组装、拆卸以及捆绑等方式来满足足突不断变化的需求。正是肌动蛋白的张力以及在足突细胞中的浓度, 调节着肾小球基底膜的肌原张力, 从而使足细胞连同肾小球内皮细胞和其基膜一起共同抵抗肾小球血流的压力, 具有维持肾小球正常滤过功能的重要作用^[9]。相邻足细胞的足突通过裂孔隔膜相连接, 最终形成了肾小球滤过膜。细胞外裂孔隔膜与细胞内裂孔隔膜通过特异性蛋白相连, 从而形成了动态的细胞骨架结构。这些特异性蛋白包括 CD2 相关蛋白(CD2-associated protein, CD2AP)、闭锁连接蛋白-1(zonula occludens-1, ZO-1)以及 β-连环蛋白(β-catenin), 位于细胞内裂孔隔膜的插入区, 在保障足细胞的结构和功能过程中扮演着重要的角色^[10-11]。最近越来越多的学者认为, 原本高度分化的足细胞, 通过 EMT 过程造成足细胞结构的缺失, 影响足细胞正常功能, 最终导致了肾小球滤过膜滤过能力的下降, 从而产生了蛋白尿。

2 现代医学关于足细胞 EMT 的研究

几乎所有的肾脏疾病在发展至慢性肾功能不全过程中, 都会经历 RIF 阶段^[12-13]。RIF 以肾小管萎缩、大量炎症细胞浸润和肌成纤维细胞的活化为特征, 最后造成细胞外基质过度堆积, 继而肾脏正常结

* 内蒙古自治区自然科学基金面上项目(No. 2019MS08096); 内蒙古医科大学联合项目(No. YKD2021LH046); 2022 年度内蒙古自治区卫生健康科技计划项目(No. 202201044)

△通信作者, Corresponding author, E-mail: liminzhou521@163.com

构被毁坏,而以上改变正是由于 EMT 过程所导致^[14]。随着对足细胞研究的开展,人们发现 EMT 过程不仅发生在肾小管上皮细胞、毛细血管内皮细胞等,足细胞亦能产生 EMT。正由于足细胞本身也可表达少量间质性细胞的波状蛋白,所以足细胞和肾小管上皮细胞一样,都拥有较丰富的间充质细胞的特性,当足细胞破坏后,这些间充质细胞标志蛋白的表达就会增多^[15]。EMT 即丢失了标志性上皮形态的上皮细胞获得了间充质细胞的形态特征。足细胞 EMT 是足细胞对损伤刺激的适应性反应,其具体表现为足细胞肥大、去分化、脱落和凋亡等一系列反应,其反应程度与损伤严重程度和持续时间密切相关^[16]。

足细胞受到各种损伤性刺激时,首先表现为细胞代偿性肥大^[17],如果连续刺激并进一步加强,足细胞就会发生 EMT。足细胞 EMT 在病理层面表现为足细胞形态从树枝分叉状改变为鹅卵石状,足突融合或隐没。足细胞 EMT 在分子生物学水平上将会表现为肾病蛋白(nephrin)、CD2AP、足蛋白(podocin)、E-钙粘蛋白(E-cadherin)、突触足蛋白(synaptopodin)、ZO-1、足萼糖蛋白(podocalyxin)、Wilms 抑癌基因 1(Wilm tumor gene1,WT-1)等上皮细胞标志蛋白表达下调,而血浆基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9,MMP-9)、肌间线蛋白(desmin)、成纤维细胞特异性蛋白-1(fibroblast-specific protein 1,FSP-1)、整合素连接激酶(integrin-linked kinase,ILK)、纤维连接蛋白(fibronectin, FN)、波形蛋白(vimentin)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、蜗牛蛋白(snail)等间充质细胞样表型标记物表达上调^[18]。在高糖状态下,由于足细胞经常和尿液接触,尿液中的尿糖、尿蛋白、细胞因子等有害物质,可以激活经典的 TGF- β /Smad 信号转导通路,以及其他信号通路,比如 PI3K/AKT/mTOR 信号通路、Integrins/ILK 信号转导通路、Wnt/ β -catenin 信号转导通路、MAPKs 信号通路、Jagged/Notch 通路以及 NF- κ B 信号转导通路等,促发 EMT 过程,引起足细胞损伤、活化及表型转化。足细胞上皮细胞特质消失后,拥有了间充质细胞的特质,出现足突融合或消失、裂孔隔膜受损,导致蛋白尿,DKD 随即发生^[19]。

3 足细胞 EMT 在 DKD 中存在的依据

足细胞 EMT 存在于 DKD 的发生发展过程中,属于 DKD 足细胞损伤后的一种形态学变化。Li Y 等^[20]通过对人类肾脏样本进行研究发现,与正常对照组相比,ZO-1 和肾上腺素在人类 DKD 的肾小球足细胞中基本消失,FSP-1、desmin 和 MMP-9 表达增加。

Du 等^[21]研究发现,在体外高糖条件下和体内 DM 条件下,叉头转录因子 O1(forkhead box O1,FOXO1)可以通过调控 TGF- β /Smad3/ILK 信号通路抑制高糖诱发的足细胞发生 EMT,改善蛋白尿和肾损伤,进而减缓 DKD 和足细胞发生损害。Dai HY 等^[22]认为,由结缔组织生长因子(connective tissue growth factor,CTGF)诱发的足细胞受损与 DKD 有关,可通过降低 β -catenin 的表达而起到防止足细胞 EMT、延缓 DKD 发展进程的作用。Cai XJ 等^[23]认为,胰岛素样生长因子结合蛋白 7(insulin like growth factor binding protein 7,IGFBP7)通过干预 TGF- β 1/Smad 通路,从而缓解了高糖诱导的足细胞 EMT;表明了 IGFBP7 可以减少足细胞损伤,这对诊断和治疗 DKD 起到了一定的作用。于龙丽等^[24]采用前列腺素 E1 干预高糖培养的小鼠肾脏足细胞,发现前列腺素 E1 可以抑制 TGF- β 1-Smad2/3-ILK 转分化信号通路,使 α -SMA 表达降低,防止高糖刺激引起的足细胞 EMT,从而对 DKD 起到良好的治疗作用。

4 中医对 DKD 的认识

古代医书中并无 DKD 的确切病名记载,依据 DKD 患者临床表现,可归为“水肿”“关格”“尿浊”“肾消”“虚劳”等病进行论述。本病的基本病因是先天禀赋不足,饮食失节,情志郁结,劳欲太过;基本病机是本虚标实,初期以气阴两虚为主,末期则阴阳气血俱虚,湿浊痰瘀毒内留,最终五脏俱伤。目前,现代医家多以自身临床经验为基础,与现代人们的生活水平和现代医学相结合,对 DKD 的认识有了进一步地继承和发展。

南征^[25]提出,从络病的方向论治 DKD,认为其主要病机是“毒损肾络”,且始终存在于疾病的发展过程中;治疗中运用活血通络、虫蚁搜剔、藤药活络等药物,解毒以治标,通络以固本,标本兼治,使肾体得养,肾用得复。高彦彬^[26]认为,DKD 的发病之初,以肝肾为主,证型多为气阴两虚;随着疾病的发展,阴损及阳,脾肾虚衰,肾络瘀阻;终末期,肾脏虚衰,伴瘀浊毒蕴结于内,五脏阴阳气血衰竭。仝小林^[27]认为 DKD 以瘀、虚、毒为基本病机,而虚是发病基础,瘀是关键病机,浊是最后会发展成的事态;DKD III 期、IV 期以气虚络痹为基本证型,V 期以脾肾阳虚、浊毒蕴结为基本证型。赵纪生^[28]认为,DKD 的基本病机为肾气虚、肾阴虚和脾气虚,随着 DKD 临床证候的变化发展,气虚及阳,阴伤及阳,最终阴阳两虚;故当以健脾固肾、益气养阴、清热祛湿、解毒化瘀为法。有学者^[29]提出

从厥阴论治 DKD, 认为风火相煽、肾精亏虚为其重要病机; 治法上当以熄厥阴风火、益精酸收为主, 兼以豁痰化瘀、健脾益肾或益气养阴。姚源璋^[30]认为, DKD 的基本病机是本虚标实, 本虚多体现在脾肾的方面, 标实则主要为水湿、浊毒、瘀血; 并提出瘀一直存在于 DKD 的发生发展过程中。张永杰^[31]提出从脾论治 DKD, 认为 DKD 以脾气(阴)虚为主, 而瘀痰内阻为病变之标, 故治疗当以健脾滋阴、活血通络。张大宁^[32]认为, DKD 的发病过程可概括为“脾虚-脾肾虚-脾肾阳虚、肝肾阴虚、阴阳俱虚、温浊邪毒”, 晚期“心气虚、心血虚”也在其中; 该病以虚为主, 虚实夹杂, 治疗时当注重灵活运用活血化瘀、软坚散结的药物。

5 中医药对 DKD 足细胞 EMT 的影响

5.1 单味中药及其提取物

多项研究表明, 具有清热、活血、祛风湿、解毒等作用的中药对 DKD 有很好的靶向治疗作用。华洁等^[33]研究发现, 红景天对晚期氧化蛋白产物(advanced oxidation protein products, AOPPs)诱导的小鼠足细胞 EMT 有部分逆转作用, 表现为 Grp78、CHOP、 α -SMA 蛋白表达水平下降, nephrin、podocin 蛋白表达增加。谢玲等^[34]通过 SD 大鼠实验发现, 三七可下调 SD 大鼠肾脏 desmin 和 α -SMA 蛋白水平, 上调 nephrin 蛋白水平, 从而减轻 DKD 大鼠肾脏足细胞 EMT。此外, 该项研究^[34]还发现, 三七可调节 Wnt/ β -catenin 信号通路, 降低 wnt1、 β -catenin 和 snail 蛋白表达, 从而避免足细胞受损, 降低尿微量白蛋白, 改善 DKD 进程。蔡芸莹等^[35]通过 SD 大鼠实验发现, 人工虫草可提升 nephrin 表达水平, 下调 desmin 和 MCP-1 表达水平, 对 DM 大鼠足细胞 EMT 有突出的抑制作用。

赵小丽等^[36]研究发现, 雷公藤甲素可减轻足细胞 Smad3 表达, 提高 Smad7 表达, 提升部分 Synaptopodin 表达, 降低 desmin 蛋白表达, 从而起到抑制足细胞 TGF- β 1/Smad 信号通路、改善高糖诱导的足细胞 EMT 的作用。此外, 雷公藤甲素还能通过升高 nephrin、ZO-1 蛋白表达水平, 降低 collagen I、FN 蛋白表达水平来减弱 NLRP3 炎症小体活性继而减轻足细胞 EMT^[37]。叶迅等^[38]通过小鼠实验发现, 雷公藤内酯醇可通过调节 TGF- β 1/Smad 信号通路来防止高糖刺激引起的足细胞 EMT, 其机制为 NEPH1、Smad7 蛋白及 mRNA 表达上调, desmin、TGF- β 1 蛋白及 mRNA 表达下降。此外, 朱伶俐等^[39]通过实验研究还发现, 雷公藤内酯醇可通过下调 ILK、MMP9 水平, 上调

NEPH1 水平来缓解足细胞受高糖刺激引起的 EMT, 从而保护肾组织, 延缓 DKD 的发展进程。陶梅^[40]通过 DKD 小鼠实验发现, 雷公藤多苷可能通过抑制 mTOR-Twist1 信号通路改善 DKD 足细胞自噬能力并改善 DKD 足细胞 EMT, 具体表现为 LC3 II / I、E-cadherin 蛋白含量和细胞存活率升高, 而 p-mTOR、p62、Twist1、N-cadherin、vimentin 蛋白含量降低。杨汝春等^[41]研究显示, 白藜芦醇可减轻转化生长因子 β 1 刺激引起的肾小球足细胞 EMT, 具体表现为足细胞 P-cadherin、NEPH1、ZO-1 蛋白表达降低, α -SMA 表达减少, 表明白藜芦醇可能对维护肾小球滤过屏障完整性和降低蛋白尿有显著效果。董中华经研究^[42]证实, 人工虫草的核苷提取物能够通过抑制 p38/ERK 信号通路的活化来减轻足细胞 EMT。吕晓楠等^[43]研究发现, 低聚原花青素可通过诱发 DKD 足细胞自噬, 增加 DKD 大鼠足细胞的 E-cadherin 蛋白含量, 降低 Vimentin、Twist1 蛋白含量, 从而起到抑制足细胞 EMT 的作用。Tu Q 等^[44]研究发现, 姜黄素可通过抑制 PI3k/Akt/mTOR 通路来诱导自噬和缓解足细胞 EMT, 从而延缓 DKD 进展。Shi Y 等^[45]研究表明, 人参皂苷 Rg1 通过增强 AKT/GSK3 β / β -catenin 途径介导的自噬, 缓解了足细胞 EMT 和 RIF, 证实了人参皂苷 Rg1 对 DKD 的治疗潜力。苑浩彬^[46]通过细胞实验发现, 槲皮素能够减轻 TGF- β 1 诱导足细胞发生 EMT, 使 WT-1、E-cadherin 表达升高, Vimentin、 α -SMA 表达降低。陈廷芳等^[47]研究表明, 黄芪甲苷可使 desmin 表达减少, nephrin 表达增加, 继而缓解高糖刺激引起的足细胞 EMT, 具体效果与黄芪甲苷剂量相关。

综上, 近年来虽单味中药对 DKD 足细胞 EMT 影响的研究较少, 且研究方向多为中药提取物, 但目前关于中药提取物的研究及其提取技术具有较好的发展态势, 这对于揭示中药药效物质基础及指导临床用药具有重要意义。

5.2 中药复方

赵敬等^[48]实验研究发现, 糖肾平可通过下调足细胞 TGF- β 1、ILK 蛋白及 mRNA 水平, 减少 P-Smad2/3 蛋白及 Smad2/3 mRNA 水平, 提高 CD2AP 蛋白及 mRNA 含量, 减轻 α -SMA 蛋白及 mRNA 含量, 控制 TGF- β 1-Smad2/3-ILK 信号通道的活化来抑制高糖诱导的足细胞 EMT, 从而防止足细胞受损。崔方强等^[49]研究表明, 糖肾宁可以缓解 KK-Ay 小鼠足细胞 EMT, 具体表现为使 P-cadherin 蛋白及 mRNA 表达提高, FSP-1 蛋白及 mRNA 表达下降。此外, 糖肾宁

含药血清还能缓解高糖诱导的足细胞 EMT,其部分作用机制为提高 P-cadherin 蛋白表达,下降 FSP-1 蛋白表达^[50]。王晓磊等^[51]研究显示,中药芪卫颗粒含药血清能够抑制高糖诱导的足细胞 EMT,治疗机制可能与调控 SIRT1-NF- κ B p65 通路有关,具体表现为 SIRT1 水平增加,NF- κ B p65 乙酰化水平降低。芪卫颗粒还能通过抑制 miRNA-155 的水平来减轻高糖刺激引起的肾小球足细胞 EMT,具体表现为上调 nephrin 蛋白表达,下调 α -SMA 蛋白表达^[52]。童楠等^[53]研究发现,中药益肾颗粒可能通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,缓解足细胞 EMT,减轻 DKD 的病理改变。宋卫国等^[54]通过 SD 大鼠实验发现,益肾化癥方可通过调节 Wnt/ β -catenin 信号通路,使 nephrin、synaptopodin 蛋白表达水平上升,阻止足细胞 EMT,进而发挥保护肾小球足细胞的作用。研究^[55]发现,补肾活血汤可透过调节 Rac1 及下游信息通路,抑制高糖刺激引起的足细胞损害及 EMT 的产生,具体表现为足细胞 P-cadherin、ZO-1 mRNA 含量上升,desmin、FSP-1 蛋白及 mRNA 含量下降。复方仙草颗粒能够通过调节 IRS2/PI3K/FOXO4 信号通路,改善 DKD 大鼠足细胞 EMT,从而减轻足细胞损伤,有利于 DKD 大鼠肾功能恢复^[56]。

综上,目前关于中药复方干预 DKD 足细胞 EMT 的研究较多,多层次、多通路地体现了中药复方改善足细胞 EMT 方面的具体疗效,由此也为今后的研究打下了坚实的基础。

5.3 中成药

孙胜君^[57]通过干预实验性 DM 大鼠发现,榛花消肾胶囊可以减少足细胞中 nephrin、ZO-1 蛋白及 mRNA 的含量,增加 desmin 蛋白及 mRNA 的含量;降低 wnt/ β -catenin 通路中 wnt-1、 β -catenin、sail1 蛋白及 mRNA 的表达,从而改善足细胞 EMT,起到治疗 DKD 的作用。当前,中成药对足细胞 EMT 产生影响的文献相对较少,临床研究甚少,相关实验研究也少,大多仅局限于某一因子,研究因素较单一,研究深度较浅;有关于中成药对 DKD 足细胞 EMT 的研究还有待进一步开拓。

6 讨论与展望

近年来,众多学者在中医药领域对 DKD 足细胞 EMT 进行了卓有成效的探索。多项研究发现,中药可通过上调上皮细胞标志蛋白如 nephrin、CD2AP、podocin、synaptopodin、ZO-1 等表达,抑制间充质细胞样表型标记物如 MMP-9、snail、FSP-1、desmin、 α -

SMA 等表达,来缓解足细胞 EMT。此外,还可通过抑制相关信号通路,如 TGF- β 1/Smad 信号转导通路、Wnt/ β -catenin 信号转导通路、PI3K/AKT/mTOR 信号通路等,减少足细胞 EMT,继而保护足细胞,延缓 DKD 发展进程。由此可见,中医药具有多通路、多靶点、多领域的治疗优势。很多现代药理学研究更充分证实了中药具有双向调节血糖、促进胰岛细胞增殖及胰 β 细胞增生、减少炎症反应、保护肾组织、改善 DKD 等作用,中医药治疗 DM 具有巨大的发展空间和良好的发展势头。

目前研究也存在一些有待解决的问题,如患者病情存在个体差异,中药治疗方案存在不同,不便于大面积推广使用。此外,在实验研究方面,未来相关研究应当更加关注对动物模型的规范、检验标准的完善以及加强与中医辨证的结合。总之,将现代科学技术与中医传统理论相结合,大力发展中医药,对 DKD 以及其他慢性肾脏疾病的防治具有重大意义。

参 考 文 献

- [1] Sugahara M, Pak WLW, Tanaka T, et al. Update on diagnosis, pathophysiology, and management of diabetic kidney disease [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2021, 26 (6): 491-500.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)(下)[J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(9): 757-784.
- [3] Mason RM, Wahab NA. Extracellular matrix metabolism in diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14 (5): 1358-1373.
- [4] Li Y, Kang YS, Dai C, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is a potential pathway leading to podocyte dysfunction and proteinuria[J]. *Am J Pathol*, 2008, 172(2): 299-308.
- [5] Strutz FM. EMT and proteinuria as progression factors [J]. *Kidney Int*, 2009, 75(5): 475-481.
- [6] Salmon AH, Neal CR, Harper SJ. New aspects of glomerular filtration barrier structure and function: five layers(at least) not three[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2009, 18(3): 197-205.
- [7] Ying Q, Wu G. Molecular mechanisms involved in podocyte EMT and concomitant diabetic kidney diseases: an update[J]. *Ren Fail*, 2017, 39(1): 474-483.
- [8] Faul C, Asanuma K, Yanagida-Asanuma E, et al. Actin up: regulation of podocyte structure and function by components of the actin cytoskeleton[J]. *Trends Cell Biol*, 2007, 17(9): 428-437.

- [9] Pavenstädt H, Kriz W, Kretzler M. Cell biology of the glomerular podocyte [J]. *Physiol Rev*, 2003, 83 (1): 253-307.
- [10] Patrakka J, Tryggvason K. Molecular make-up of the glomerular filtration barrier[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 396(1):164-169.
- [11] Welsh GI, Saleem MA. The podocyte cytoskeleton--key to a functioning glomerulus in health and disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 8(1):14-21.
- [12] Kuncio GS, Neilson EG, Haverty T. Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis [J]. *Kidney Int*, 1991, 39 (3): 550-556.
- [13] Harris RC, Neilson EG. Toward a unified theory of renal progression[J]. *Annu Rev Med*, 2006, 57:365-380.
- [14] Bohle A, Christ H, Grund KE, et al. The role of the interstitium of the renal cortex in renal disease[J]. *Contrib Nephrol*, 1979, 16:109-114.
- [15] Reidy K, Susztak K. Epithelial-mesenchymal transition and podocyte loss in diabetic kidney disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 54(4):590-593.
- [16] Wiggins RC. The spectrum of podocytopathies: a unifying view of glomerular diseases[J]. *Kidney Int*, 2007, 71(12): 1205-1214.
- [17] Wiggins JE, Goyal M, Sanden SK, et al. Podocyte hypertrophy, "adaptation," and "decompensation" associated with glomerular enlargement and glomerulosclerosis in the aging rat: prevention by calorie restriction[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(10):2953-2966.
- [18] De Petris L, Hruska KA, Chiechio S, et al. Bone morphogenetic protein-7 delays podocyte injury due to high glucose [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22 (12): 3442-3450.
- [19] Jefferson JA, Shankland SJ, Pichler RH. Proteinuria in diabetic kidney disease: a mechanistic viewpoint[J]. *Kidney Int*, 2008, 74(1):22-36.
- [20] Li Y, Kang YS, Dai C, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is a potential pathway leading to podocyte dysfunction and proteinuria[J]. *Am J Pathol*, 2008, 172(2): 299-308.
- [21] Du M, Wang Q, Li W, et al. Overexpression of FOXO1 ameliorates the podocyte epithelial-mesenchymal transition induced by high glucose in vitro and in vivo[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 471(4):416-422.
- [22] Dai HY, Ma LN, Cao Y, et al. Protection of CTGF antibody against diabetic nephropathy in mice via reducing glomerular β -catenin expression and podocyte epithelial-mesenchymal transition [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118 (11):3706-3712.
- [23] Cai X, Wang L, Wang X, et al. Silence of IGFBP7 suppresses apoptosis and epithelial mesenchymal transformation of high glucose induced-podocytes [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(2):1095-1102.
- [24] 于龙丽, 徐晓娜, 王瑞荣, 等. 前列腺素 E1 通过 TGF- β 1-Smad2/3-ILK 信号通路对足细胞上皮间质转化的影响 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2017, 18 (12): 1085-1089, 1139.
- [25] 孙健, 南征, 高彦彬. 南征从“络”论治糖尿病肾脏病 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(4):2124-2126.
- [26] 张涛静, 孟元. 高彦彬应用对药治疗糖尿病肾病经验 [J]. *北京中医药*, 2019, 38(12):1195-1197.
- [27] 仝小林, 周强. 临证糖尿病肾病的辨治要点 [C]// 国家中医药管理局, 中华中医药学会. 第五届国际中医糖尿病大会暨国家中医药糖尿病临床研究联盟成立大会论文集, 2011:164-167.
- [28] 刘英, 刘新学, 喻闽凤. 赵纪生治疗糖尿病肾病经验 [J]. *山东中医杂志*, 2015, 34(12):956-958.
- [29] 华有福, 蔡娇芬, 王慧, 等. 从厥阴论治糖尿病肾病 [J]. *江西中医药*, 2017, 48(5):29-30.
- [30] 孟加宁, 姚源璋. 姚源璋教授治疗糖尿病肾病经验介绍 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2017, 18(1):6-8.
- [31] 邱晓堂. 张永杰教授从脾论治糖尿病肾病 [J]. *河南中医*, 2005, 25(1):26-27.
- [32] 张勉之, 张大宁. 张大宁治疗糖尿病肾病的临床经验 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(8):3141-3143.
- [33] 华洁. 红景天对 AOPPs 诱导小鼠足细胞转分化的影响 [D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [34] 谢玲, 翟若男, 高崇婷, 等. 三七颗粒对 STZ 诱导的糖尿病模型大鼠足细胞转分化的影响 [J]. *暨南大学学报(自然科学与医学版)*, 2019, 40(3):206-213.
- [35] 蔡芸莹, 马中书, 邱明才. 人工虫草对糖尿病大鼠足细胞上皮间质转化影响的研究 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28(11):927-931.
- [36] 赵小丽, 徐建伟, 刘丽秋. 雷公藤甲素对高糖刺激足细胞转分化的影响 [J]. *山东医药*, 2014, 54(6):14-17.
- [37] 吴薇, 刘不悔, 万毅刚, 等. 雷公藤甲素抑制 NLRP3 炎症小体活化改善高糖诱导的足细胞上皮-间充质转化 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(24):5457-5464.
- [38] 叶迅, 侯鹏超, 朱伶俐, 等. 雷公藤内酯醇干预高糖诱导足细胞转分化作用机制的研究 [J]. *浙江医学*, 2015, 37 (17):1428-1431, 1459.
- [39] 朱伶俐, 叶迅. 雷公藤内酯醇对足细胞 EMT 相关蛋白 mRNA 表达的影响 [J]. *中国现代医生*, 2016, 54(31):1-4, 8, 169.
- [40] 陶梅. 雷公藤多甙在糖尿病肾病足细胞自噬和间充质转化中的作用 [C]// 中国中西医结合学会肾脏病专业委员会. 中国中西医结合学会肾脏病专业委员会 2018

年学术年会论文摘要汇编, 2018: 1195.

- [41] 杨汝春, 朱晓玲, 张华琴, 等. 白藜芦醇对 TGF- β 1 诱导的肾小球足细胞转分化抑制作用研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(12): 1677-1682.
- [42] 董中华. 人工虫草 CPD0300 活性组分对糖尿病肾病的治疗作用及其制剂研究[D]. 济南: 山东大学, 2020.
- [43] 吕晓楠, 宗春辉, 董铮. 低聚原花青素对糖尿病肾病大鼠足细胞上皮-间质转化的抑制作用[J]. 武警医学, 2021, 32(7): 616-619, 622.
- [44] Tu Q, Li Y, Jin J, et al. Curcumin alleviates diabetic nephropathy via inhibiting podocyte mesenchymal transdifferentiation and inducing autophagy in rats and MPC5 cells[J]. *Pharm Biol*, 2019, 57(1): 778-786.
- [45] Shi Y, Gao Y, Wang T, et al. Ginsenoside Rg1 alleviates podocyte EMT passage by regulating AKT/GSK3 β / β -catenin pathway by restoring autophagic activity[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 1903627.
- [46] 苑浩彬. 基于“毒损肾络”理论观察槲皮素对 TGF- β 1 诱导足细胞向间充质转分化的干预作用[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2018.
- [47] 陈廷芳, 郭永平, 桂定坤, 等. 黄芪甲苷干预高糖诱导的足细胞转分化的体外研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(6): 482-485.
- [48] 赵敬, 王颖超, 赵宗江, 等. 糖肾平通过 TGF- β 1-Smad2/3-ILK 信号通路干预高糖+LPS 诱导足细胞上皮间质转分化的分子机制研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(5): 392-396.
- [49] 崔方强, 高彦彬, 王悦芬, 等. 糖肾宁对 KK-Ay 小鼠足细胞上皮间质转分化的作用研究[J]. 环球中医药, 2020, 13(6): 953-957.
- [50] 崔方强, 高彦彬, 王悦芬, 等. 糖肾宁含药血清对高糖培养下足细胞上皮间质转分化的作用[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(11): 5499-5502.
- [51] 王晓磊, 高彦彬, 田年秀, 等. 芪卫颗粒含药血清调控 SIRT1-NF- κ B p65 通路减轻高糖环境下肾小球足细胞转分化的机制[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(10): 4528-4531.
- [52] 王晓磊, 高彦彬, 张涛静. 芪卫颗粒调控 miRNA-155 减轻高糖诱导小鼠足细胞转分化的研究[J]. 环球中医药, 2021, 14(7): 1187-1191.
- [53] 童楠, 张宁. 中药益肾颗粒通过 PI3K/Akt/mTOR 和 LKB1/AMPK/Sirt1 信号通路对糖尿病肾病大鼠的干预作用研究[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(5): 1853-1857.
- [54] 宋卫国, 彭璘, 武雯雯, 等. 基于 Wnt/ β -catenin 调控 EMT 探讨益肾化癆方对糖尿病肾病大鼠肾小球足细胞损伤的干预机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(10): 44-50.
- [55] 胡维, 熊丹, 黄娟. 补肾活血汤抑制糖尿病肾病引起的足细胞损伤及 EMT 发生机制研究[J]. 天津中医药大学学报, 2019, 38(3): 262-266.
- [56] 刘丹宁, 黄国东, 杨鑫勇, 等. 基于 IRS2/PI3K/FOXO4 信号通路研究复方仙草颗粒抑制糖尿病肾病足细胞上皮-间充质转化的作用机制[J]. 中草药, 2022, 53(21): 6795-6804.
- [57] 孙胜君. 榛花消肾胶囊干预实验性糖尿病大鼠足细胞转分化 wnt/ β -catenin 通路的研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2013.

(收稿日期: 2023-02-14)