



中国比较医学杂志
Chinese Journal of Comparative Medicine
ISSN 1671-7856, CN 11-4822/R

《中国比较医学杂志》网络首发论文

题目：基于 TGF- β 1/Smads 通路探究芪丹肾络方抑制糖尿病肾病足细胞 EMT 的作用机制
作者：许蒙恩，朱向东，陈冠廷，张雯，孙志豪，赵焕，王剑锋
收稿日期：2026-01-08
网络首发日期：2026-07-09
引用格式：许蒙恩，朱向东，陈冠廷，张雯，孙志豪，赵焕，王剑锋. 基于 TGF- β 1/Smads 通路探究芪丹肾络方抑制糖尿病肾病足细胞 EMT 的作用机制[J/OL]. 中国比较医学杂志. <https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20260708.1448.002>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

基于 TGF- β 1/Smads 通路探究芪丹肾络方抑制糖尿病肾病足细胞 EMT 的作用机制

许蒙恩¹, 朱向东², 陈冠廷³, 张雯¹, 孙志豪¹, 赵焕¹, 王剑锋¹✉

(1.河南中医药大学中医药科学院, 郑州 450046; 2.宁夏医科大学中医学院 银川 750004; 3.河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450046)

✉通信作者 王剑锋(1972—), 男, 博士, 硕士生导师, 主要研究方向: 中西医结合防治重大慢病关键技术, 中西医结合防治糖尿病肾病的基础与临床, 方剂配伍规律与临床疗效相关性。E-mail:13633710705@163.com

摘要 目的 探讨芪丹肾络方(QDSL)是否通过调控 TGF- β 1/Smads 通路抑制足细胞上皮-间充质转化(EMT), 从而改善糖尿病肾病(DKD)大鼠的足细胞损伤和肾小球硬化。方法 采用高脂饲养联合链脲佐菌素腹腔注射诱导 SD 大鼠 DKD 模型。成模大鼠按体质量随机分为模型(Model)组、芪丹肾络方高剂量(QDSL-H)组、芪丹肾络方低剂量(QDSL-L)组及罗格列酮(Rosi)组, 另设正常(Control)组。连续灌胃给药 6 周后, 检测血糖、尿白蛋白与肌酐的比值(UACR)、肾功能及血脂; 采用免疫组化、Western blot、RT-qPCR 检测肾皮质 EMT 相关标志物(E-cadherin、nephrin、col-I、desmin)及 TGF- β 1/Smads 通路蛋白表达; 透射电镜(TEM)观察足突形态与肾小球基底膜(GBM)变化; 苏木精-伊红(HE)染色、过碘酸-雪夫染色(PAS)和马松(Masson)染色评估肾组织病理改变。结果 表型上, 与 Model 组相比, QDSL 各剂量组及 Rosi 组均能显著降低血糖($P<0.001$)、UACR($P<0.001$)、肾重比(KWR, $P<0.05$, $P<0.01$)及改善肾功能($P<0.01$, $P<0.001$)与血脂($P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.001$), 并减轻肾小球硬化($P<0.01$, $P<0.001$)、足突融合及基底膜增厚($P<0.05$, $P<0.001$), 上述检测指标各给药组间差异无统计学意义($P>0.05$)。机制上, QDSL 可上调 E-cadherin 与 nephrin 表达, 下调 col-I 与 desmin 表达, 并抑制 TGF- β 1、p-Smad2/3 水平, 升高 Smad7 表达($P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.001$)。虽然各给药组间 EMT 标志物的调节和 TGF- β 1/Smads 通路的调控趋势一致, 但 QDSL-H 和 Rosi 对 TGF- β 1/Smads 通路($P<0.05$)和足细胞 EMT 基因转录水平的调控作用优于 QDSL-L($P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.001$)。结论 QDSL 可能通过调控 TGF- β 1/Smads 信号通路, 抑制足细胞 EMT, 减轻肾小球损伤, 从而延缓 DKD 进展, 为该方治疗 DKD 提供了实验依据。

关键词 芪丹肾络方; 糖尿病肾病; 足细胞上皮-间充质转化; TGF- β 1/Smads 通路; 肾小球硬化

中图分类号 R692.6; R587.2; R285.5

文献标志码 A

Mechanism of action of Qidan shenluo formula in inhibiting podocyte epithelial-mesenchymal transition in diabetic kidney disease via the TGF- β 1/Smads signaling pathway

XU Meng'en¹, ZHU Xiangdong², CHEN Guanting³, ZHANG Wen¹, SUN Zhihao¹, ZHAO Huan¹, WANG Jianfeng¹✉

(1. Academy of Chinese Medical Sciences, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. School of Traditional Chinese Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004; 3. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046)

Abstract Objective To investigate whether Qidan shenluo formula (QDSL) inhibits epithelial-mesenchymal transition (EMT) in podocytes by regulating the TGF- β 1/Smads signaling pathway, thereby ameliorating podocyte damage and glomerulosclerosis in diabetic kidney disease (DKD) rats. Methods A DKD model was established in SD rats by high-fat diet combined with

收稿日期: 2026-01-08

基金项目: 2023 年河南国家中医药管理局科技项目课题立项计划项目(GZY-KJS-2023-022); 2025 年度河南省中医药科研专项课题(2025ZY1035)。

作者简介: 许蒙恩(1999—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 中西医结合防治糖尿病肾脏疾病。E-mail:3010469425@qq.com

网络首发时间: 2026-07-09 07:09:51 网络首发地址: <https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20260708.1448.002>

intraperitoneal injection of streptozotocin. The established model rats were randomly divided according to body weight into Model group, QDSL high-dose (QDSL-H) group, low-dose (QDSL-L) group, rosiglitazone (Rosi) group, and Control group. After continuous oral administration for 6 weeks, blood glucose, urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR), renal function, and blood lipids were measured. Immunohistochemistry, Western blot, and RT-qPCR were used to detect the expression of EMT-related markers (E-cadherin, nephrin, col-I, desmin) and TGF- β 1/Smads pathway proteins in renal cortex. Transmission electron microscopy (TEM) was employed to observe changes in podocyte morphology and glomerular basement membrane (GBM). Hematoxylin-eosin (HE) staining, periodic acid-Schiff (PAS) staining, and Masson staining were used to assess renal histopathological changes. Results Phenotypically, compared with the Model group, all QDSL groups and the Rosi group significantly reduced blood glucose ($P<0.001$), UACR ($P<0.001$), and kidney weight ratio (KWR) ($P<0.05$, $P<0.01$), improved renal function ($P<0.01$, $P<0.001$) and blood lipids ($P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.001$), and alleviated glomerulosclerosis ($P<0.01$, $P<0.001$), podocyte fusion, and GBM thickening ($P<0.05$, $P<0.001$). However, no statistically significant differences were observed among the treatment groups for any of these phenotypic indicators ($P>0.05$). Mechanistically, QDSL upregulated the expression of E-cadherin and nephrin, downregulated the expression of col-I and desmin, and inhibited the levels of TGF- β 1 and p-Smad2/3, while elevating the expression of Smad7 ($P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.001$). Although the regulatory trends of EMT markers and the TGF- β 1/Smads pathway were consistent across all treatment groups, both QDSL-H and Rosi were superior to QDSL-L in modulating the TGF- β 1/Smads pathway ($P<0.05$) and the transcriptional levels of podocyte EMT genes ($P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.001$). Conclusions QDSL may inhibit podocyte EMT and reduce glomerular injury by modulating the TGF- β 1/Smads signaling pathway, thereby delaying the progression of DKD. This provides an experimental basis for the therapeutic application of this formula in DKD.

Key words Qidan shenluo formula; diabetic kidney disease; podocyte epithelial-mesenchymal transition; TGF- β 1/Smads signaling pathway; glomerulosclerosis

糖尿病肾脏疾病 (diabetic kidney disease, DKD) 是由糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 引起的慢性肾脏损害, 临床诊断基于持续性白蛋白尿或肾小球滤过率进行性下降, 并需排除其他原发性或继发性肾脏疾病。作为糖尿病最常见且最严重的微血管并发症, DKD 是全球终末期肾脏病 (end-stage renal disease, ESRD) 的首要病因^[1-4]。流行病学数据显示, 全球糖尿病患病率持续攀升, 2021 年成年患者已超过 5.37 亿, 预计至 2045 年将达 7 亿^[5]。其中, 约 20%~40% 的糖尿病患者会进展为 DKD, 该风险随病程延长而显著增加, 给全球公共卫生系统带来沉重负担^[6]。在我国, DKD 是导致患者终末期肾病并需接受血液透析治疗的第二位主要原因^[6]。微量白蛋白尿是 DKD 早期主要的临床表现, 其产生与肾小球滤过屏障的结构破坏密切相关。足细胞是一种高度分化的终末细胞, 位于肾小球基底膜 (glomerular basement membrane, GBM) 外侧, 因其极有限的再生能力, 一旦发生损伤 (包括凋亡、脱落及足突融合), 将直接破坏滤过屏障, 导致蛋白尿并促进肾小球硬化, 因此, 保护足细胞免受损伤是防治 DKD 的重要策略^[7-9]。近年来研究揭示, 上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是足细胞损伤的关键机制^[10-12]。EMT 导致足细胞逐渐丧失上皮表型标志物 (如上皮钙黏蛋白 (E-cadherin)、肾病蛋白 (nephrin)), 同时获得间质表型标志物 (如 I 型胶原蛋白 (collagen type I, col-I)、结蛋白 (desmin))^[13,14], 导致细胞黏附能力下降与足突融合及结构紊乱, 滤过膜完整性丧失和蛋白尿加剧, 引发肾小球硬化并最终进展为肾纤维化^[15,16]。转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 是驱动上述进程的关键因子^[17,18], 其介导的 TGF- β 1/果蝇母源抗同源物蛋白 (mothers against decapentaplegic homologs, Smads) 经典通路在高糖环境下被激活^[19-21], 磷酸化 Smad2/3, 下调抑制型 Smad7 蛋白的表达^[22-24], 启动核内基因转录重编程, 调控下游 EMT 相关基因表达, 促使足细胞发生表型转化^[25,26], 最终导致肾纤维化^[27,28]。基于中医“糖络病”理论, 全小林^[29]指出 DKD 核心病机为“气虚络瘀”, 治则以“益气通络, 祛瘀化浊”为主。在“糖络病”理论指导下, 对肾浊方 (黄芪、丹参、制水蛭、大黄) 加味黄连、金樱子、炒白术、三七粉, 组成芪丹肾络方 (Qidan shenluo formula, QDSL)。临床研究证实, 肾浊方可安全有效地降低 DKD 患者尿蛋白、改善肾功能及糖脂代谢^[30], 并能通过抑制肾小球内皮细胞异常迁移改善微血管病变^[31]。此外, QDSL 中各加味药材的现代药理研究为上述作用机制提供了充分佐证: 黄连^[32-34]、金樱子^[35]、三七^[36-38]、白术^[39]均被证实可通过抗炎、抗氧化、保护足细胞、抑制 EMT 等多重途径缓解肾脏损伤。综上, 本研究基于“气虚络瘀”病机与 TGF- β 1/Smads 通路在足细胞 EMT 中的关键作用提出假说, QDSL 可能通过调控 TGF- β 1/Smads 通路抑制足细胞 EMT, 从而延缓 DKD 进展。本研究通过动物实验验证该方的

肾脏保护作用并探讨其分子机制，以期为 DKD 的中医药治疗提供实验依据。本研究的作用机制假说如图 1 所示。

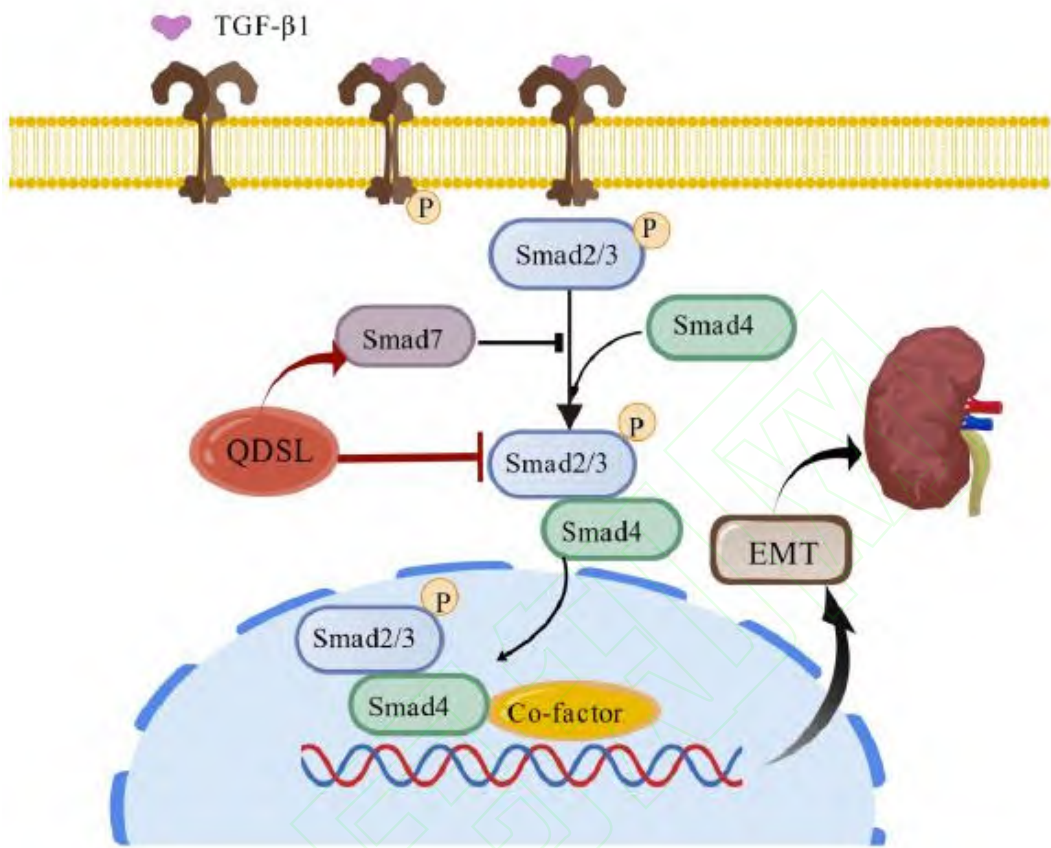


图 1 QDSL 通过调控 TGF-β1/Smads 信号通路改善肾小球足细胞 EMT 机制
Figure 1 QDSL formula improves the EMT mechanism of glomerular podocytes by regulating the TGF-β1/Smads signaling pathway

1 材料和方法

1.1 实验动物

本研究采用 SPF 级 SD 雄性大鼠 40 只，5 周龄，体质量 140~160 g，购自北京华阜康生物科技股份有限公司[SCXK（京）2024-0003]。所有大鼠饲养于河南中医药大学 SPF 级屏障环境动物实验室[SYXK（豫）2021-0015]，室内保持 12 h/12 h 明暗循环，大鼠自由摄食、饮水。本研究方案经河南中医药大学实验动物福利伦理委员会批准（IACUC-202405013），实验过程中严格遵循动物使用的“3R”原则，并给予人道关怀。

1.2 主要试剂与仪器

生黄芪（货号 T001700268）、丹参（货号 T001200177）、水蛭粉（货号 T001200714）、生大黄（货号 T000300164）、黄连（货号 T0002000367）、金樱子（货号 T001800432）、炒白术（货号 T001700031）、三七粉（货号 T001100659）购自河南中医药大学第三附属医院；罗格列酮（rosiglitazone, Rosi, 货号 231007）购自成都恒瑞制药有限公司；链脲佐菌素（货号 S17049）购自上海源叶生物科技有限公司；高脂饲料（碳水化合物 44.6%，蛋白质 22.3%，脂肪 22.3%，货号 XTHF45）购自江苏省协同医药生物工程有限责任公司；大鼠尿微量白蛋白（urinary microalbumin, UMA）检测试剂盒（货号 E-EL-R0025）购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司；尿肌酐（urinary creatinine, UCr）（货号 C011-2-1）、血肌酐（serum creatinine, Scr）测定试剂盒（货号 C011-2-1）、

尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 测定试剂盒 (货号 C013-2-1)、血清白蛋白 (albumin, ALB) 测定试剂盒 (货号 A028-2-1)、总胆固醇 (total cholesterol, T-CHO) 测定试剂盒 (货号 A111-1-1) 及甘油三酯 (triglyceride, TG) 测定试剂盒 (货号 A110-1-1) 购自南京建成生物工程研究所; nephrin 一抗 (货号 DF7501)、E-Cadherin 一抗 (货号 AF0131)、col- I 一抗 (货号 AF7001)、转化生长因子- β 1 一抗 (货号 AF6373)、Smad2/3 一抗 (货号 AF6241)、磷酸化 Smad2/3 一抗 (货号 AF6261)、Smad7 一抗 (货号 AF3242) 及 GAPDH 一抗 (货号 AF7021) 购自江苏亲科生物研究中心有限公司; HRP 标记山羊抗兔二抗 (货号 SA00001-2)、desmin 一抗 (货号 16520-1-AP) 购自武汉三鹰生物技术有限公司; Western 封闭液 (货号 P0252-500mL) 及一抗稀释液 (货号 P0256-500ml) 购自上海碧云天生物技术有限公司; 逆转录试剂盒 (货号 FSQ-101)、ReverTra Ace® qPCR RT Kit (货号 FSQ-101) 及 SYBR® Green Realtime PCR Master Mix (货号 QPK-201) 购自日本 TOYOBO 公司; 柠檬酸缓冲液 (货号 C1013)、高效 RIPA 裂解液 (货号 R0010)、BCA 蛋白浓度测定试剂盒 (货号 PC0020)、彩虹 245plus 广谱蛋白 Marker (货号 PR1930)、ECL Plus 超敏发光液 (货号 PE0010)、5×Tris-甘氨酸电泳缓冲液 (货号 T1070)、10×电泳转移缓冲液 (货号 D1060)、5×蛋白上样缓冲液 (货号 P1040) 及 20×TBST 缓冲液 (货号 T1082) 购自北京索莱宝科技有限公司; SDS-PAGE 凝胶制备试剂盒 (货号 PG112)、通用抗体稀释液 (货号 PS119)、ECL 化学发光超敏显色试剂盒 (货号 SQ201) 及无蛋白快速封闭液 (货号 PS108P) 购自上海雅酶生物医药科技有限公司; PVDF 膜 (货号 ISEQ00010) 购自 Millipore 公司; TRIzol 试剂 (货号 15596026) 购自赛默飞世尔科技中国有限公司; Water Nuclease-Free (货号 G4700)、PBS 缓冲液 (货号 G0002)、4%多聚甲醛通用型组织固定液 (货号 G1101)、电镜固定液 (货号 G1102)、苏木素染液 (货号 G1004)、苏木素分化液 (货号 G1039)、苏木素返蓝液 (货号 G1040)、超净快干封片胶 (货号 G1404-100mL)、组化试剂盒 DAB 显色剂 (货号 G1212)、过碘酸-雪夫 (periodic acid-Schiff, PAS) 染液套装 (货号 G1008) 购自武汉赛维尔生物科技有限公司。

石蜡包埋机 (型号 JB-P5) 及病理冷冻台 (型号 JB-L5) 购自武汉俊杰电子有限公司; 病理切片机 (型号 RM2016) 及超薄切片机 (型号 UC7) 购自上海徕卡仪器有限公司; 冰冻切片机 (型号 CRYOSTAR NX50)、超微量分光光度计 (型号 NanoDrop2000) 购自赛默飞世尔科技 (中国) 有限公司; 粘附载玻片 (型号 G6012-1, G6012-2)、高速组织研磨仪 (型号 KZ-III-F) 购自武汉赛维尔生物科技有限公司; 显微镜 (型号 E100) 及成像系统 (型号 DS-U3) 购自尼康仪器有限公司; 全自动数字玻片扫描仪 (型号 Panoramic MIDI) 购自匈牙利 3D 组织学生物科技股份有限公司; 透射电镜 (transmission electron microscope, TEM, 型号 HT7800/HT7700) 购自日本日立公司; 微波炉 (型号 P70D20TL-P4) 购自格兰仕微波炉电器有限公司; 涡旋混匀仪 (型号 SCI-VS)、掌上离心机 (型号 S101E)、金属浴 (型号 SCI120-S) 购自赛洛捷克科技有限公司; 荧光定量 PCR 仪 (型号 TL-988)、荧光定量 PCR 仪 (型号 Gentier 96E) 购自西安天隆科技有限公司; 电泳仪电源 (型号 164-5050)、垂直电泳槽 (型号 Mini-PROTEAN)、电泳转印仪 (型号 Mini Trans-Blot) 及通用垂直电泳仪 (型号 PowerPac™) 购自伯乐生命医学产品 (上海) 有限公司; 脱色摇床 (型号 TS-1000) 购自其林贝尔公司; 移液器 (型号 3123000225、3123000250、3120000267) 购自 Eppendorf 公司; 化学发光成像系统 (型号 QuickChemi 5200) 购自武汉莫纳公司; 实验室用真空冷冻干燥机 (型号 DG-65Z04-10A) 购自青岛海尔生物医疗科技有限公司; 酶标仪 (型号 SpectraMax iD3) 购自美谷分子仪器 (上海) 有限公司; 冷冻离心机 (型号 Fresco™ 21) 购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司。

1.3 实验方法

1.3.1 制备 DKD 大鼠模型和冻干药

适应性饲养 7 d 后, 采用随机数字表法将大鼠分为正常组 (9 只) 与造模组 (31 只)。正常组大鼠予普通饲料喂养; 造模组大鼠予高脂饲料喂养 5 周之后, 将链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 溶解于预冷的柠檬酸缓冲液 (0.1 mol/L, pH=4.5) 中, 配制成 1% STZ 溶液, 单次腹腔注射 35 mg/kg, 72 h 后测定大鼠随机血糖, 以血糖浓度 >16.7 mmol/L 为糖尿病成模标准。未达标者补注 STZ (45

mg/kg)，72 h 后血糖仍不达标者予以剔除。糖尿病造模成功后继续高脂饲养 5 周至大鼠第 16 周龄，采用代谢笼收集 24 h 尿液，检测尿白蛋白与肌酐比值（urinary albumin-to-creatinine ratio, UACR），以 UACR 水平高于 30 mg/g 作为 DKD 造模成功标准。造模过程中，造模组由于糖尿病酮症酸中毒死亡 6 只，最终得到 DKD 大鼠模型 25 只。

参照成人每天临床用量，各生药按比例组方后，经超纯水煎煮、过滤、浓缩后，采用真空冷冻干燥技术制成冻干粉，临用前以双蒸水配制为 0.3 g/mL 的混悬液。Rosi 研磨成粉后以双蒸水配制为 0.008 mg/mL 的混悬液。

1.3.2 实验分组与给药

25 只 DKD 成模大鼠按体质量随机分为模型（Model）组、芪丹肾络方高剂量（QDSL-H）组、芪丹肾络方低剂量（QDSL-L）组各 6 只、罗格列酮（Rosi）组 7 只。正常组和模型组每天给予双蒸水（10 mL/kg）灌胃、QDSL-H 组给予 QDSL 混悬液（3.00 g/kg）灌胃，QDSL-L 组给予 QDSL 混悬液（1.50 g/kg）灌胃，Rosi 混悬液（0.08 mg/kg）灌胃。药物剂量参照成人临床等效剂量，按体表面积折算系数法计算。各组大鼠每天灌胃给药 1 次，连续干预 6 周。

1.3.3 检测样本采集

于给药第 0、2、4、6 周末，观察并记录各组大鼠的精神状态、毛发色泽及活动情况，检测空腹血糖（fasting blood glucose, FBG）与体质量。于末次给药后，大鼠禁食（自由饮水）12 h，腹腔注射戊巴比妥钠（40 mg/kg）麻醉，经腹主动脉采血。迅速摘取双侧肾脏，称重并拍照，计算肾重比（kidney weight ratio, KWR）。取约 1 mm 的肾皮质组织，立即置于 2.5%戊二醛中固定，用于 TEM 观察。沿肾脏纵轴切开，部分肾组织用 4%多聚甲醛固定，用于石蜡包埋及后续病理学染色；剩余肾皮质组织迅速置于 -80℃冰箱冷冻保存，用于分子生物学检测。采用酶联免疫吸附测定法检测 UMA 水平，并使用商品化试剂盒检测 UCr、Scr、BUN、ALB、T-CHO、TG 含量。苏木精-伊红（hematoxylin-eosin, HE）染色观察肾组织基本结构，PAS 染色观察肾小球基底膜及系膜区基质，马松（Masson）染色观察胶原纤维沉积与肾间质纤维化程度，每种染色至少观察 5 个非重叠视野，分别进行并使用 ImageJ 1.5 软件对肾小球内细胞总数、细胞外基质面积比及胶原面积比进行半定量分析。TEM 观察观察肾小球基底膜形态、厚度及足细胞足突结构。免疫组织化学法检测目的蛋白在肾小球区域的阳性表达水平。Western blot 检测肾皮质中目的基因蛋白表达；RT-qPCR 检测采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目的基因 mRNA 的相对表达量。引物序列由郑州点睛生物科技有限公司合成，具体序列见表 1。使用 ImageJ 1.5 软件定量分析。

表1 引物序列信息
Table 1 Primer sequence information

基因名称 Gene name	基因序列 Gene sequence	剪切长度/bp Clip length/bp	基因 ID Gene ID
<i>nephrin</i>	5'-ACTGGGTGTGATGCCTCTCAAG-3' 5'-GGAACCTGAACCCCTGCTGTG-3'	156	64563
<i>col- I</i>	5'-GACTGTCCCAACCCCAAAA-3' 5'-CTTGGGTCCCTCGACTCCTA-3'	102	29393
<i>E-cadherin</i>	5'-GCTCCTGCTCCTGCTGC-3' 5'-AGGATGTGGCCTCTCTCCAG-3'	138	83502
<i>desmin</i>	5'-CACCCGAGCACCATCCTATG-3' 5'-GCGCACCTTCTCGATGTAGT-3'	151	64362
<i>GAPDH</i>	5'-ACAGCAACAGGGTGGTGGAC-3' 5'-TTTGAGGGTGCAGCGAACTT-3'	252	24383

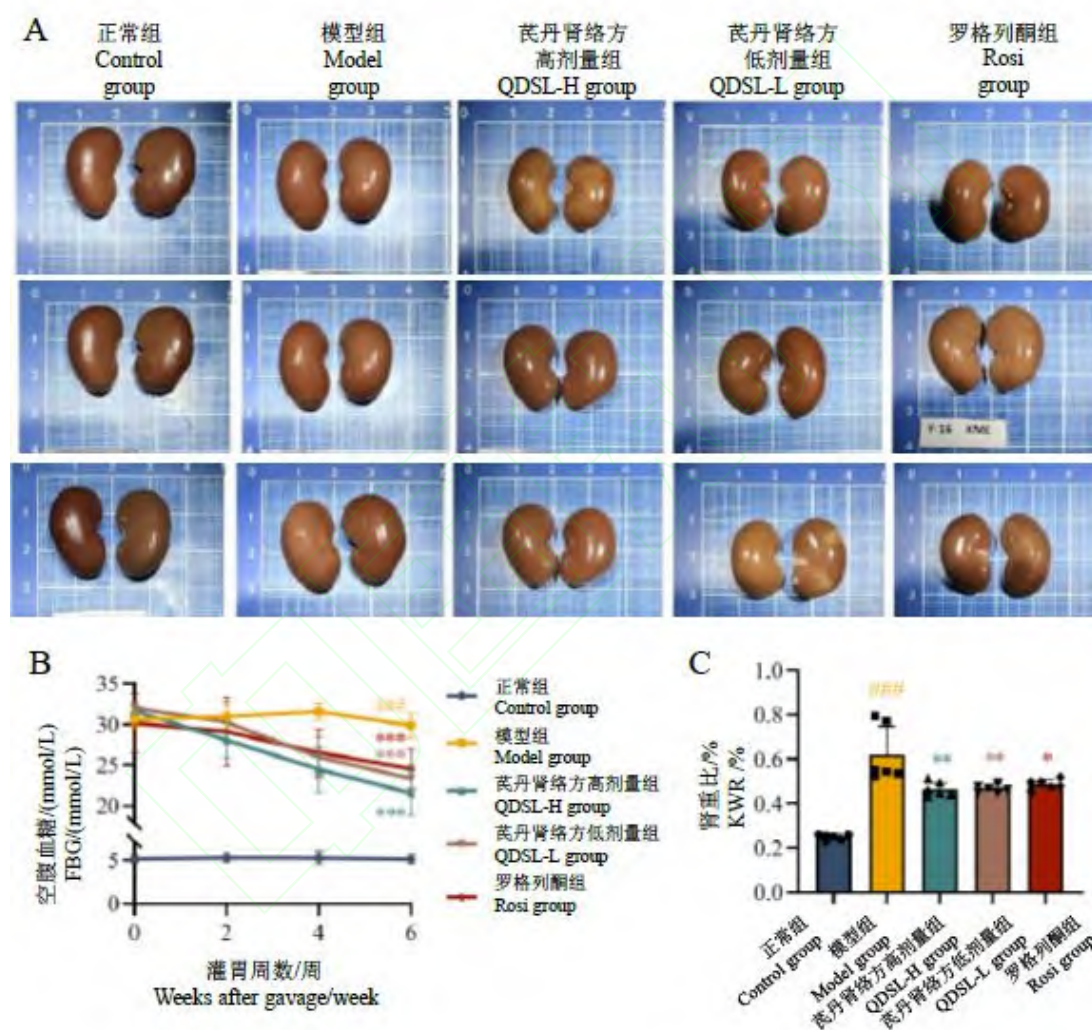
1.4 统计学方法

采用 GraphPad prism 9.5 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以平均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，用独立样本 *t* 检验进行组间比较，单因素方差分析进行多组间比较，等级资料采用多样本秩和检验，以 *P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2. 结果

2.1 QDSL 改善 DKD 大鼠的一般状况、代谢指标及肾脏形态

与 Control 组相比, Model 组大鼠出现多饮、多食、毛发枯黄、精神萎靡等典型糖尿病症状, FBG 水平显著升高 ($P<0.001$), 同时肾脏呈现体积增大、颜色苍白、表面颗粒样改变, KWR 显著升高 ($P<0.001$)。经 6 周给药干预后, 肾脏宏观形态观察显示, 各给药组肾脏外观较模型组均有明显改善 (图 2A)。与 Model 组相比, QDSL-H 组、QDSL-L 组及 Rosi 组大鼠的一般状态均有改善、FBG 水平及 KWR 均显著降低 ($P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.001$) (图 2B、2C)。上述结果表明, QDSL 能有效控制 DKD 模型大鼠的高血糖状态, 并减轻其肾脏的病理性肥大。



注: A: 代表性肾脏外观照片; B: 空腹血糖; C: 肾重比。与正常组相比, $###P<0.01$; 与模型组相比, $*P<0.05$, $**P<0.01$, $***P<0.001$ 。

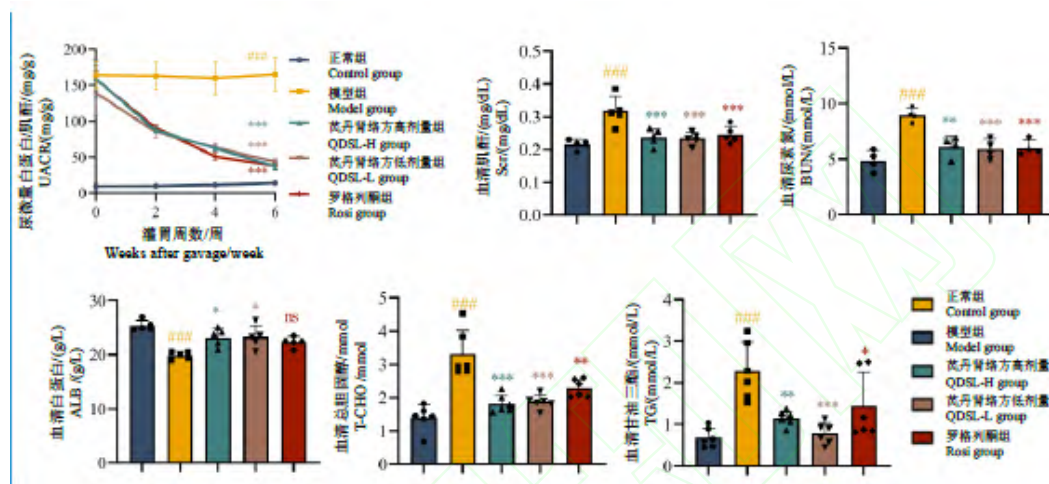
图 2 各组大鼠肾脏宏观形态、空腹血糖及肾重比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Note. A, Representative renal appearance photographs. B, FBG. C, KWR. Compared with the Control group, $###P<0.01$. Compared with the Model group, $*P<0.05$, $**P<0.01$, $***P<0.001$.

Figure 2 Comparison of renal macroscopic morphology, FBG and KWR of rats in each groups ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

2.2 QDSL 改善 DKD 大鼠的血尿生化指标

如图 3 所示, Model 组大鼠 UACR、BUN、Scr、TG 及 T-CHO 水平均显著高于 Control 组 ($P<0.001$), 而 ALB 水平则显著降低 ($P<0.001$)。QDSL 及 Rosi 干预均能显著逆转 UACR ($P<0.001$)、BUN ($P<0.01$, $P<0.001$)、Scr ($P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.001$)、TG ($P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.001$) 及 T-CHO ($P<0.01$, $P<0.001$) 指标的异常变化。但 Rosi 没有升高 ALB 水平的作用 ($P>0.05$)。QDSL 与 Rosi 降低 UACR、BUN 和 Scr 的效果相当。在调节脂代谢方面, QDSL-L 组降低 TG 的效果最为显著, 但是各给药组间没有统计学差异 ($P>0.05$)。这些结果提示, QDSL 能有效纠正 DKD 大鼠的蛋白尿、肾功能障碍及脂代谢紊乱。



注: 与正常组相比, ### $P<0.01$; 与模型组相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ 。

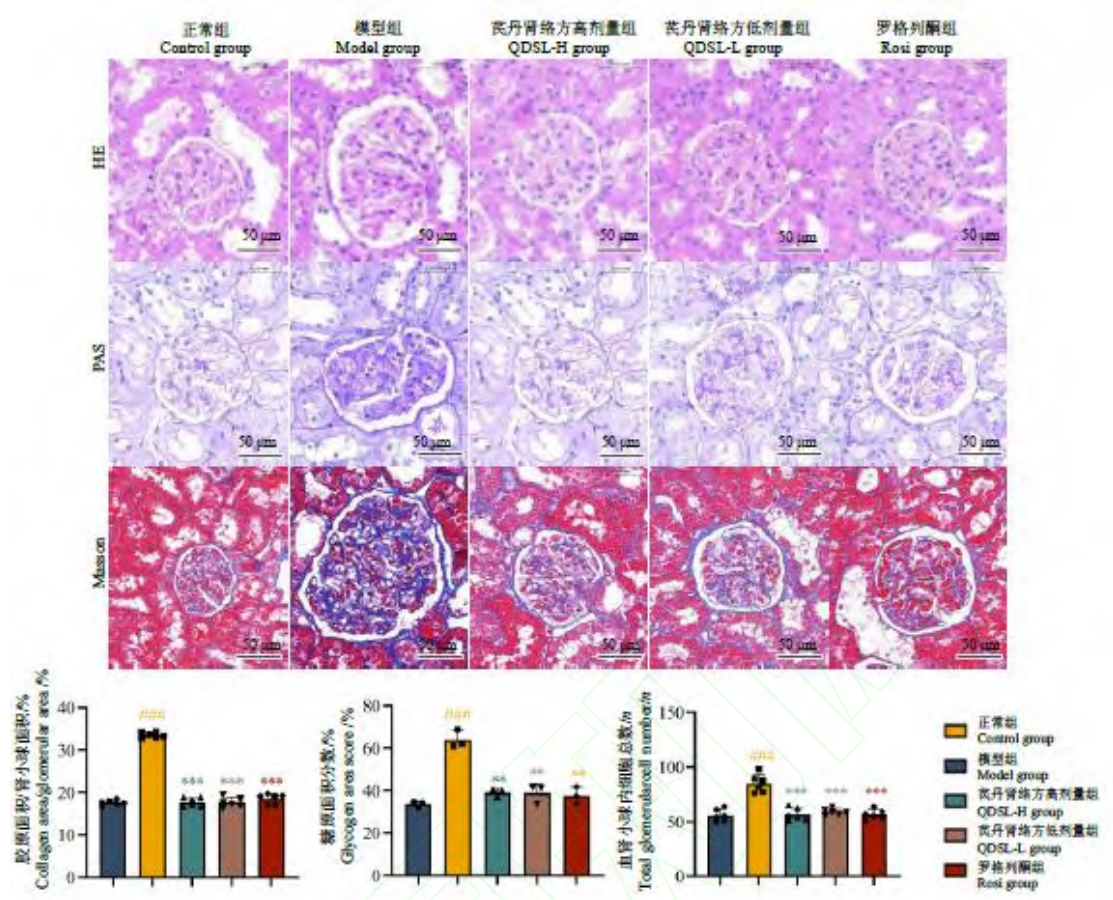
图 3 各组大鼠血尿生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Note. Compared with the Control group, ### $P<0.01$. Compared with the Model group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$.

Figure 3 Comparison of blood and urine biochemical indicators of rats in each groups ($\bar{x} \pm s$, $n=6$).

2.3 QDSL 减轻 DKD 大鼠的肾组织病理损伤

HE、PAS 及 Masson 染色结果显示, Control 组大鼠肾小球结构正常, 系膜区无增生 (图 4A)。与 Control 组相比, Model 组大鼠肾小球体积明显肥大, 呈现弥漫性系膜基质增生及结节样硬化改变, PAS 阳性物质沉积显著增加, Masson 染色显示肾小球内胶原纤维沉积明显增多 (图 4A)。与 Model 组相比, 经 QDSL 或 Rosi 干预后各给药组肾小球形态学改变均明显改善、PAS 阳性物质沉积及肾小球胶原沉积程度亦显著减轻 (图 4A)。半定量分析显示, 与 Control 组相比, Model 组肾小球内细胞总数较明显增多 ($P<0.001$), 糖原面积分数和胶原面积与肾小球面积比增加显著 ($P<0.001$)。与 Model 组相比, 各给药组肾小球内细胞总数较明显减少 ($P<0.001$), 糖原面积分数和胶原面积与肾小球面积比明显降低 ($P<0.01$, $P<0.001$)。QDSL 与 Rosi 在降低肾小球内细胞总数、糖原面积分数及胶原面积比方面效果相似, 但各给药组间差异没有统计学意义 ($P>0.05$)。这些结果表明 QDSL 能有效减轻 DKD 大鼠肾小球硬化。



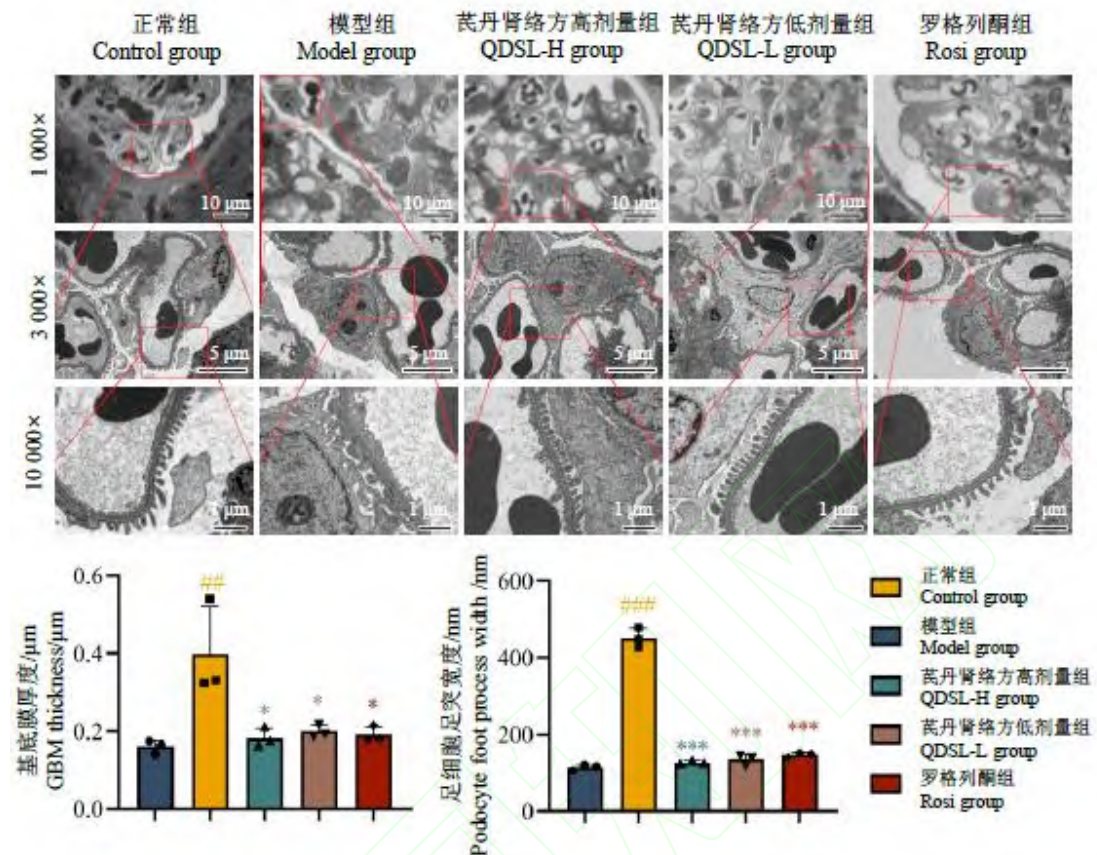
注：与正常组相比，### $P<0.001$ ；与模型组相比，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ，*** $P<0.001$ 。

图4 各组大鼠肾组织病理染色及半定量分析 ($\bar{x}\pm s, n=3, 630\times$)
Note. Compared with the Control group, ### $P<0.001$. Compared with the Model group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$.

Figure 4 Renal histopathological staining and semi-quantitative analysis of rats in each groups ($\bar{x}\pm s, n=3, 630\times$)

2.4 QDSL 保护 DKD 大鼠的肾小球超微结构

TEM 结果如图 5 所示，Control 组大鼠 GBM 厚度均匀，足突结构清晰、排列整齐。Model 组大鼠 GBM 呈节段性显著增厚，足突广泛融合甚至消失，足突宽度较 Control 组显著增加 ($P<0.01$, $P<0.001$)。QDSL 与 Rosi 干预后，肾小球基底膜增厚、足突融合等超微结构损伤得到明显改善，足突宽度显著减小 ($P<0.05$, $P<0.001$)。该结果证实，QDSL 对 DKD 大鼠足细胞超微结构及肾小球滤过屏障的完整性具有明确的保护作用。



注：与正常组相比，^{###} $P<0.01$ ；与模型组相比，^{*} $P<0.05$ ，^{**} $P<0.01$ ，^{***} $P<0.001$ 。

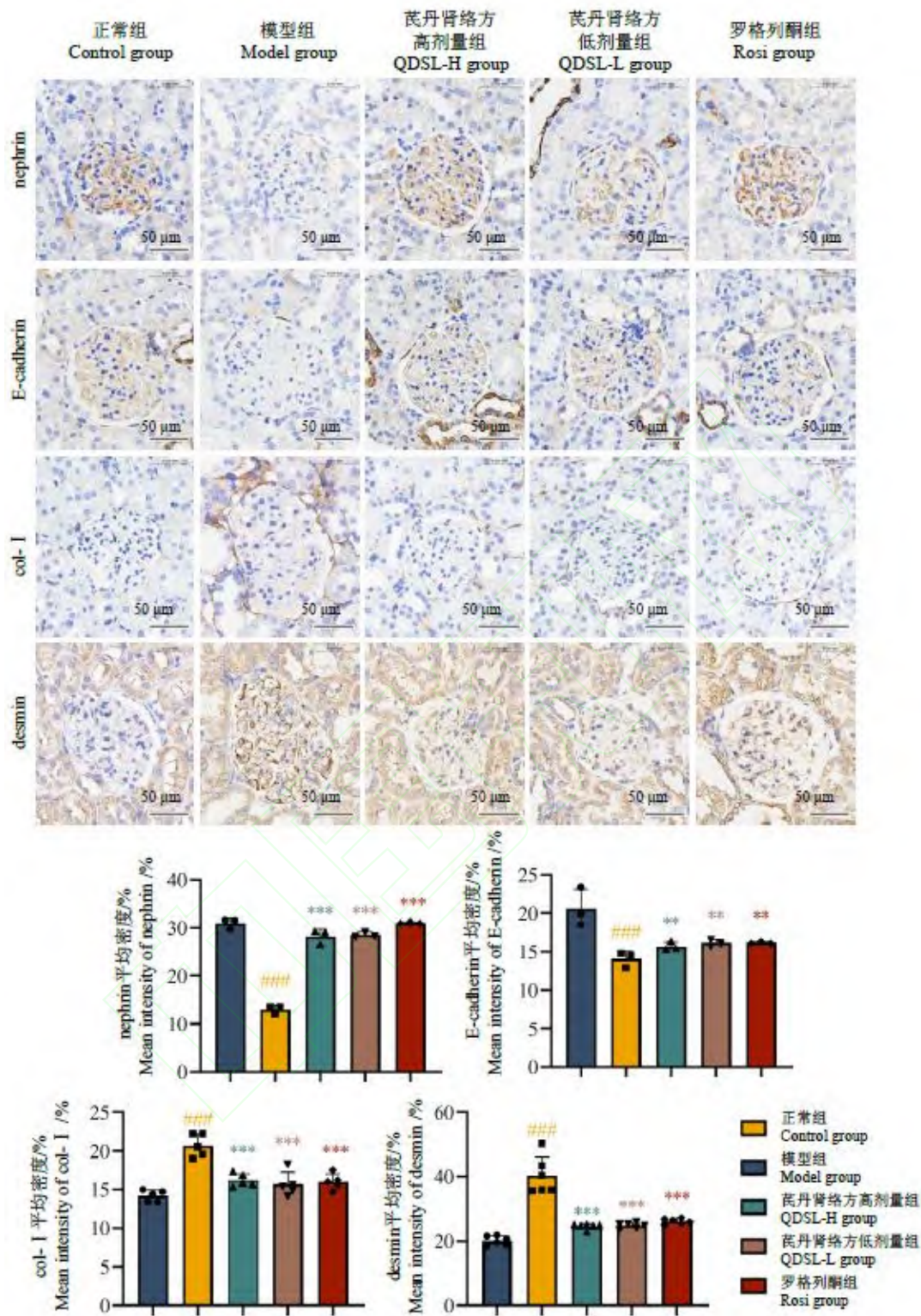
图5 各组大鼠肾小球超微结构观察 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

Note. Compared with the Control group, ^{###} $P<0.01$. Compared with the Model group, ^{*} $P<0.05$, ^{**} $P<0.01$, ^{***} $P<0.001$.

Figure 5 Observation of glomerular ultrastructure of rats in each groups ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

2.5 QDSL 逆转 DKD 大鼠肾组织足细胞 EMT 标志物的异常表达

为明确 QDSL 对足细胞表型的直接影响，采用免疫组化、Western blot 及 RT-qPCR 3 种方法检测 QDSL 对 DKD 大鼠足细胞 EMT 标志物的影响检测肾小球足细胞 EMT 标志物。免疫组化结果显示，与 Control 组相比，Model 组肾小球中上皮表型标志物 nephrin、E-cadherin 阳性染色显著减弱，而间质表型标志物 col- I、desmin 阳性染色显著增强 ($P<0.001$)。QDSL 干预后，nephrin、E-cadherin 表达显著上调，col- I、desmin 表达显著下调 ($P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.001$,图 6)。Western blot 结果与免疫组化结果一致，(图 7)。在基因转录水平，RT-qPCR 结果进一步证实了上述蛋白的表达变化趋势 (图 7)，且 QDSL-H 和 Rosi 的调控作用优于 QDSL-L ($P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.001$)。上述结果表明，QDSL 能够从转录与翻译水平，逆转 DKD 状态下足细胞 EMT 相关分子的异常表达，证实 QDSL 可以有效抑制足细胞 EMT，维护肾小球滤过屏障完整性。

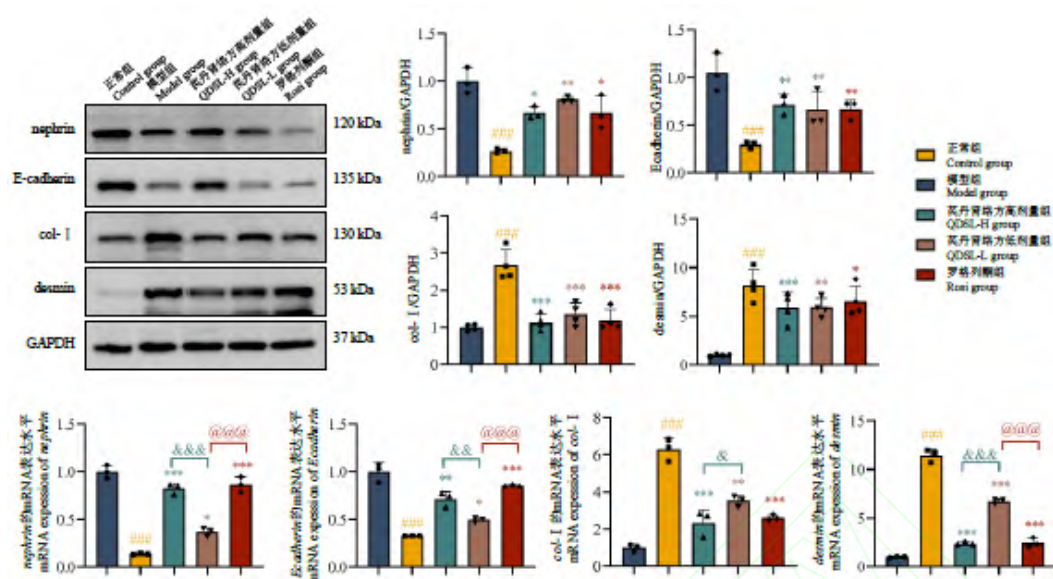


注：与正常组相比，### $P<0.01$ ，与模型组相比，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ，*** $P<0.001$ 。

图6 免疫组化检测各组大鼠肾组织足细胞 EMT 标志物蛋白表达 ($\bar{x}\pm s, n=3, 630\times$)

Note. Compared with the Control group, ### $P<0.01$. Compared with the Model group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$.

Figure 6 Immunohistochemical detection of EMT marker protein expression in podocytes of renal tissue of rats in each groups ($\bar{x}\pm s, n=3, 630\times$)



注：与正常组相比， $###P<0.01$ ；与模型组相比， $*P<0.05$ ， $**P<0.01$ ， $***P<0.001$ ；与芪丹肾络方低剂量组相比， $\&P<0.05$ ， $\&\&P<0.01$ ， $\&\&\&P<0.001$ ， $@@@P<0.001$ 。

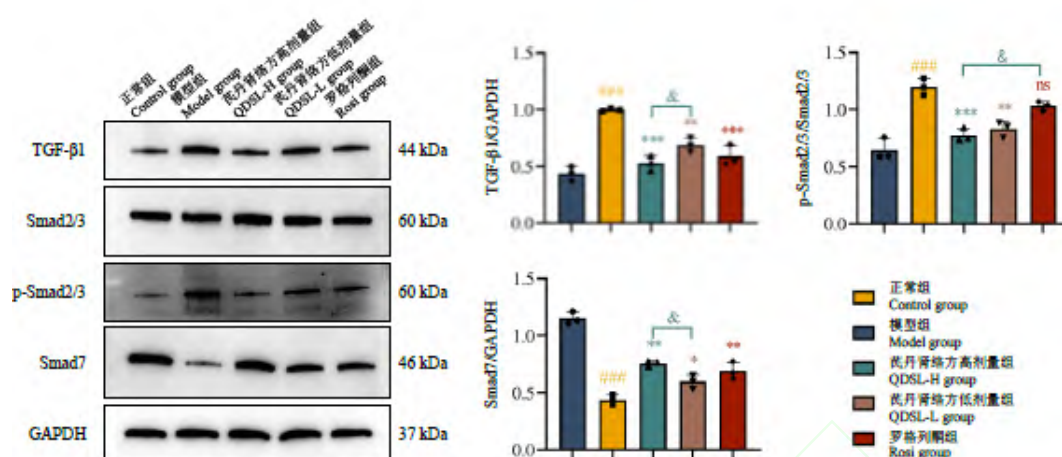
图 7 各组大鼠肾组织足细胞 EMT 标志物蛋白和 mRNA 的表达 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Note. Compared with the Control group, $###P<0.01$. Compared with the Model group, $*P<0.05$, $**P<0.01$, $***P<0.001$. Compared with the QDSL-L group, $\&P<0.05$, $\&\&P<0.01$, $\&\&\&P<0.001$, $@@@P<0.001$.

Figure 7 Expression of EMT marker proteins and mRNA in podocytes of renal tissue of rats in each groups ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

2.6 QDSL 抑制 DKD 大鼠肾组织 TGF-β1/Smads 信号通路的活化

为深入探究 QDSL 抑制 EMT 的上游机制，本研究进一步检测了 TGF-β1/Smads 信号通路关键分子的表达。Western blot 结果显示（图 8），与 Control 组相比，Model 组大鼠肾皮质中 TGF-β1 和 p-Smad2/3 的蛋白水平显著升高（ $P<0.001$ ），而抑制性信号分子 Smad7 的表达则显著降低（ $P<0.001$ ）。QDSL 干预能有效下调 TGF-β1 及 p-Smad2/3 的蛋白表达（ $P<0.01$ ， $P<0.001$ ），同时上调 Smad7 的表达（ $P<0.05$ ， $P<0.01$ ）。Rosi 虽能下调 TGF-β1 并上调 Smad7，但对 p-Smad2/3 的抑制作用较弱。在调节 TGF-β1 和 Smad7 水平方面，QDSL-H 的效果优于 QDSL-L 和 Rosi（ $P<0.05$ ）。这些结果提示，抑制 TGF-β1/Smads 通路的过度激活是 QDSL，尤其是 QDSL-H，发挥肾脏保护作用的重要分子机制之一。



注：与正常组相比， $###P<0.01$ ；与模型组相比， $*P<0.05$ ， $**P<0.01$ ， $***P<0.001$ ；与芪丹肾络方低剂量组相比， $&P<0.05$ ；与罗格列酮组相比， $&P<0.05$ 。

图8 各组大鼠肾组织 TGF-β1/Smads 信号通路相关蛋白表达 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Note. Compared with the Control group, $###P<0.01$. Compared with the Model group, $*P<0.05$, $**P<0.01$, $***P<0.001$. Compared with the Model group, $*P<0.05$, $**P<0.01$, $***P<0.001$. Compared with the QDSL-L group, $&P<0.05$. Compared with the Rosi group, $&P<0.05$.

Figure 8 Protein expression of TGF-β1/Smads signaling pathway in renal tissue of rats in each groups ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

3. 讨论

本研究证实，QDSL 能够显著改善 DKD 模型大鼠的糖脂代谢紊乱，并降低 BUN、Scr 及 UACR 水平，提示其具备改善代谢与保护肾功能的双重效应。组织病理学结果进一步显示，该方可有效减轻 GBM 增厚、系膜基质增生及足突融合等典型病变，表明其能够延缓肾小球硬化的结构基础。

基于 QDSL 对足细胞 EMT 具有明确抑制作用，本研究深入探索发现，该方干预能显著上调足细胞标志蛋白和 mRNA（如 nephrin、E-cadherin）的表达，同时下调间充质标志物（如 col- I、desmin）的表达。已有研究证实，足细胞 EMT 是导致肾小球滤过屏障破坏和细胞外基质异常沉积的关键环节^[10, 40]，结合本实验结果可证实，抑制足细胞 EMT 是 QDSL 发挥肾脏保护作用的重要细胞学机制。

在信号通路层面，本研究聚焦于 TGF-β1/Smads 这一促纤维化核心通路。结果显示，QDSL 能显著下调肾脏组织 TGF-β1 及 p-Smad2/3 蛋白的表达，同时上调抑制性信号分子 Smad7 的表达。表明该方能有效抑制 DKD 状态下过度激活的 TGF-β1/Smads 信号传导，结合 QDSL 对足细胞 EMT 的抑制作用，提示其可能通过上调 Smad7，负向调控 TGF-β1/Smad2/3 信号轴，进而抑制下游足细胞 EMT 进程，最终减轻肾小球损伤与细胞外基质沉积^[41]。

本研究结果将中医“益气活血通络”治法与现代医学中“调控 TGF-β1/Smads 通路以抑制足细胞 EMT”的病理环节相联系，为阐释该方“既病防变”的作用原理提供了实验依据。然而，该方作为多组分体系，其具体活性成分、以及各成分如何协同作用于上述靶点，仍需通过血清药物化学、网络药理学及进一步的细胞分子实验予以阐明。

参考文献

- [1] Rossing P, Caramori M L, Chan J C N, et al. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease [J]. Kidney Int, 2022, 102(5): S1-S127.
- [2] Tian L, Duan Q, Li R, et al. Inotodiol ameliorates oxidative stress and apoptosis by regulating PI3K/Akt/GSK-3β signaling pathways in diabetic nephropathy [J]. Res Sq, 2021, 40(12_suppl): S487-S496.
- [3] Li Q R, Xu H Y, Ma R T, et al. Targeting autophagy: a promising therapeutic strategy for diabetes mellitus and diabetic nephropathy [J]. Diabetes Ther, 2024, 15(10): 2153-2182.
- [4] Sinha S K, Nicholas S B. Pathomechanisms of diabetic kidney disease [J]. J Clin Med, 2023, 12(23): 7349.
- [5] Tommerdahl K L, Shapiro A L B, Nehus E J, et al. Early microvascular complications in type 1 and type 2 diabetes: recent developments and updates [J]. Pediatr Nephrol, 2022, 37(1): 79-93.
- [6] Ruiz-Ortega M, Rodrigues-Diez R R, Lavozy C, et al. Special issue “diabetic nephropathy: diagnosis, prevention and treatment” [J]. J Clin Med, 2020, 9(3): 813.

- [7] Barutta F, Bellini S, Gruden G. Mechanisms of podocyte injury and implications for diabetic nephropathy [J]. Clin Sci (Lond), 2022, 136(7): 493-520.
- [8] Zhang C, Guo J. Cell cycle disorders in podocytes: an emerging and increasingly recognized phenomenon [J]. Cell Death Discov, 2025, 11: 182.
- [9] Shankland S J, Wang Y, Shaw A S, et al. Podocyte aging: why and how getting old matters [J]. J Am Soc Nephrol, 2021, 32(11): 2697-2713.
- [10] Sheng L, Zhuang S. New insights into the role and mechanism of partial epithelial-mesenchymal transition in kidney fibrosis [J]. Front Physiol, 2020, 11: 569322.
- [11] Loeffler I, Wolf G. Epithelial-to-mesenchymal transition in diabetic nephropathy: fact or fiction [J]. Cells, 2015, 4(4): 631-652.
- [12] Tao M, Zheng D, Liang X, et al. Tripterygium glycoside suppresses epithelial-to-mesenchymal transition of diabetic kidney disease podocytes by targeting autophagy through the mTOR/Twist1 pathway [J]. Mol Med Rep, 2021, 24(2): 592.
- [13] Kang M K, Kim S I, Oh S Y, et al. Tangeretin ameliorates glucose-induced podocyte injury through blocking epithelial to mesenchymal transition caused by oxidative stress and hypoxia [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(22): 8577.
- [14] 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.
- [15] Yee H Y, 杨晶晶, 万毅刚, 等. 胰岛素抵抗的分子机制及中药的干预作用 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(7): 1289-1294.
- Yee H Y, Yang J J, Wan Y G, et al. Molecular mechanisms of insulin resistance and interventional effects of Chinese herbal medicine [J]. China J Chin Materia Med, 2019, 44(7): 1289-1294.
- [16] Hills C E, Squires P E. The role of TGF- β and epithelial-to mesenchymal transition in diabetic nephropathy [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2011, 22(3): 131-139.
- [17] Willis B C, Borok Z. TGF-beta-induced EMT: mechanisms and implications for fibrotic lung disease [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2007, 293(3): L525-L534.
- [18] 孙岩, 刘伏友, 孙林, 等. 去甲斑蝥素对 TGF- β 1 诱导的人近端肾小管细胞上皮细胞转分化及信号蛋白 Smad2/3 表达的影响 [J]. 中南药学, 2010, 8(3): 170-174.
- Sun Y, Liu F Y, Sun L, et al. Effect of norcantharidin on inhibition of tubular epithelial-mesenchymal transition and downregulation of Smad2/3 in HK-2 induced by TGF- β 1 [J]. Cent South Pharm, 2010, 8(3): 170-174.
- [19] 张圣英, 尹长江, 刘喜纲, 等. 中医药治疗糖尿病肾脏纤维化研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(11): 275-282.
- Zhang S Y, Yin C J, Liu X G, et al. Chinese medicine in treating diabetic renal fibrosis: a review [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2022, 28(11): 275-282.
- [20] Zhang Y, Jin D, Kang X, et al. Signaling pathways involved in diabetic renal fibrosis [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 696542.
- [21] 徐晶, 刘丽秋, 杨莹. 高糖对足细胞转分化和 Smad7 表达的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(12): 1062-1064.
- Xu J, Liu L Q, Yang K. Effects of high glucose on the epithelial-to-mesenchymal transition and the expression of Smad7 in cultured podocytes [J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2012, 13(12): 1062-1064.
- [22] Tang P M, Tang P C, Chung J Y, et al. TGF- β 1 signaling in kidney disease: From Smads to long non-coding RNAs [J]. Noncoding RNA Res, 2017, 2(1): 68-73.
- [23] Yu D, Petermann A, Kunter U, et al. Urinary podocyte loss is a more specific marker of ongoing glomerular damage than proteinuria [J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(6): 1733-1741.
- [24] Li Y, Kang Y S, 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.
- [25] Kang Y S, Li Y, Dai C, et al. Inhibition of integrin-linked kinase blocks podocyte epithelial-mesenchymal transition and ameliorates proteinuria [J]. Kidney Int, 2010, 78(4): 363-373.
- [26] Chalkia A, Gakiopoulou H, Theochari I, et al. TGF- β 1/smud signalling in proliferative glomerulonephritis associated with autoimmune diseases [J]. Mediterr J Rheumatol, 2022, 33(2): 176-184.
- [27] 张宏伟, 刘明, 王慧森, 等. 地黄环烯醚萜苷类通过调控 TGF- β 1/Smads 信号通路保护糖尿病小鼠肾脏作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(2): 56-66.
- ZHANG H W, LIU M, WANG H S, Et Al. Rehmanniae Radix iridoid glycosides protect kidneys of diabetic mice by regulating TGF- β 1/smads signaling pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2025, 31(2): 56-66.
- [28] 庄梓鸣, 李钦青, 蔡梅超, 等. 基于 TGF- β 1/Smads 通路探讨女贞子酒蒸前后治疗糖尿病肾纤维化的作用机制 [J]. 时珍国医国药, 2024, 35(6): 1394-1398.
- Zhuang Z M, Li Q Q, Cai M C, et al. Study on Ligustri Lucidi Fructus before and after steaming with wine improves diabetic renal fibrosis based on TGF- β 1/Smads pathway [J]. Lishizhen Med Materia Med Res, 2024, 35(6): 1394-1398.
- [29] 全小林. 糖络杂病论 [M]. 北京: 科学出版社; 2020: 118-144.
- Tong X L. Treatise on Sugar and Collateral Diseases [M]. Beijing: Science Press, 2020: 118-144.
- [30] 季璇. 肾浊方治疗 G2-G3a、A2-A3 期糖尿病肾脏病气虚血瘀证的疗效观察 [D]. 石家庄: 河北中医药大学, 2023: 24-27
- Ji X. Observation on therapeutic effect of Shenzhuo Formula in treating diabetic kidney disease with qi deficiency and blood stasis syndrome at stages G2-G3a and A2-A3[D]. Shijiazhuang: Hebei University of Chinese Medicine, 2023: 24-27
- [31] 张家义, 陈雅欣, 张玉凤, 等. 肾浊方通过抑制肾小球内皮细胞异常血管新生治疗早期糖尿病肾脏疾病的作用机制研究 [J]. 长春中医药大学学报, 2025, 41(3): 272-277.
- Zhang J Y, Chen Y X, Zhang Y F, et al. Study on the mechanism of Shenzhuo Formula in treating early diabetes nephropathy by inhibiting the abnormal angiogenesis of glomerular endothelial cells [J]. J Changchun Univ Chin Med, 2025, 41(3): 272-277.
- [32] 张志勇, 唐爱华, 李双蕾, 等. 基于网络药理学探析黄连治疗糖尿病肾病的作用机制 [J]. 中国药业, 2021, 30(22): 57-61.
- Zhang Z Y, Tang A H, Li S L, et al. Mechanism of Coptidis Rhizoma in the treatment of diabetic nephropathy based on network pharmacology [J]. China Pharmaceuticals, 2021, 30(22): 57-61.
- [33] 葛斌, 于澄, 郭寰宇, 等. 黄连多糖通过抑制肾小管上皮细胞 EMT 及焦亡减轻糖尿病肾病小鼠肾脏损伤的作用研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2025, 45(4): 396-401.

- Ge B, Yu C, Guo H Y, et al. Effect of *Coptis chinensis* polysaccharide on alleviating renal injury by inhibiting EMT and pyroptosis of renal tubular epithelial cell in diabetic nephropathy mice [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2025, 45(4): 396-401.
- [34] 邓礼娟, 黄洁瑶, 胡彦君, 等. 小檗碱对糖尿病肾病小鼠肾脏中 FXR 和 SHP 表达的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(12): 2269-2276.
- Deng L J, Huang J Y, Hu Y J, et al. Effects of berberine on expression of FXR and SHP in kidney of mice with diabetic nephropathy [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2024, 40(12): 2269-2276.
- [35] 王群, 王庆学, 李亚辉, 等. 基于 HPLC-Q-Exactive Orbitrap MS 结合网络药理学探讨金樱子抗糖尿病肾病大鼠的药效物质及作用机制研究 [J]. *药物评价研究*, 2025, 48(10): 2786-2799.
- Wang Q, Wang Q X, Li Y H, et al. Study on pharmacological substances and mechanisms of *Rosa laevigata* in treating diabetic nephropathy rats based on HPLC-Q-Exactive Orbitrap MS and network pharmacology [J]. *Drug Eval Res*, 2025, 48(10): 2786-2799.
- [36] Xie L, Zhai R, Chen T, et al. *Panax notoginseng* ameliorates podocyte EMT by targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in STZ-induced diabetic rats [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 527-538.
- [37] 石礼平, 张国壮, 刘丛盛, 等. 三七化学成分和药理作用研究概况及质量标志物的预测 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(8): 2059-2067.
- Shi L P, Zhang G Z, Liu C S, et al. Research summary of chemical constituents and pharmacological effects of *Panax notoginseng* and predictive analysis on its Q-markers [J]. *China J Chin Materia Med*, 2023, 48(8): 2059-2067.
- [38] 陈勇. 基于网络药理学和实验验证探讨三七总皂苷调控自噬改善糖尿病肾病小鼠肾损伤的作用机制 [J]. *中药新药与临床药理*, 2025, 36(2): 230-242.
- Chen Y. Exploration on the mechanism of *Panax notoginseng* saponins on improving renal injury in diabetic nephropathy mice by regulating autophagy based on network pharmacology and experimental verification [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2025, 36(2): 230-242.
- [39] 刘泉, 邵惊琦, 尹卫东. 白术多糖通过影响 miR-320c 调控脂联素受体 1 的表达保护高糖诱导的肾小球足细胞损伤 [J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(9): 1947-1952.
- Liu Q, Shao J Q, Yin W D. *Atractylodes macrocephala* polysaccharides protect against high glucose-induced glomerular podocyte injury by regulating adiponectin receptor 1 expression via miR-320c [J]. *Chin J Gerontol*, 2021, 41(9): 1947-1952.
- [40] Ma Y, Chen Y, Xu H, et al. The influence of angiotensin-like protein 3 on macrophages polarization and its effect on the podocyte EMT in diabetic nephropathy [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1228399.
- [41] Jiang S, Li H, Zhang L, et al. Generic Diagramming Platform (GDP): a comprehensive database of high-quality biomedical graphics [J]. *Nucleic Acids Res*, 2025, 53(D1): D1670-D1676.