

中药皂苷类成分干预糖尿病肾病作用机制研究进展

杨鹏¹, 刘铜华^{2*}, 吴丽丽², 秦灵灵², 张程斐², 彭川³, 张秋娥²

(1. 陕西中医药大学第一临床医学院, 陕西 咸阳 712046;

2. 北京中医药大学教育部中医养生学重点实验室, 北京 100029

3. 成都中医药大学, 成都 610075)

[摘要] 糖尿病肾病(DN)是糖尿病最严重的微血管并发症,也是糖尿病最常见和最严重的并发症之一,是世界范围内终末期肾病的主要原因,是糖尿病患者发病和死亡的主要原因,也是全球最大的非传染性死亡原因。皂苷类化合物种类繁多,是许多中草药的主要生物活性成分,具有降血糖、降脂、改善胰岛素抵抗、抗炎、抗氧化应激、抗肿瘤、调节免疫等多种药理活性。近些年来,许多实验研究显示,中药皂苷类活性成分调控DN疗效明确。中药皂苷干预糖尿病肾病具有多靶点、多信号通路、多系统、多效应的特点和作用。在防治DN上具有广阔前景。目前国内外关于中药皂苷类成分干预DN的研究众多,但是缺乏系统的、全面的对中药皂苷类成分干预DN的研究的整理、概括、综述,所以对近年来国内外关于中药皂苷类干预DN模型的实验研究进行总结,对其通过改善糖脂代谢、抑制氧化应激、抗炎、抗细胞凋亡、调节自噬、抗纤维化、保护足细胞等途径缓解DN的机制进行阐述,以期对DN相关防治药物的研发提供思路和参考。

[关键词] 中药皂苷; 糖尿病肾病; 信号通路; 作用机制

[中图分类号] R2-0;R33;G353.11;R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)04-0263-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20222337

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20221013.1004.002.html>

[网络出版日期] 2022-10-13 16:10:43

Mechanisms of Saponins in Chinese Medicinals Against Diabetic Nephropathy: A Review

YANG Peng¹, LIU Tonghua^{2*}, WU Lili², QIN Lingling², ZHANG Chengfei²,

PENG Chuan³, ZHANG Qiue²

(1. *The First Clinical Medical College of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046,*

China; 2. Key Laboratory of Chinese Medicine and Health Sciences, Ministry of Education,

Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

3. Chengdu University of Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

[Abstract] Diabetic nephropathy (DN), the most feared microvascular complication of diabetes and one of the most common and serious complications of diabetes, is the major cause of end-stage renal disease worldwide, leading cause of morbidity and mortality in patients with diabetes, and the main non-communicable cause of death worldwide. There are many types of saponins, which are the main bioactive components of various Chinese medicinals. They have various pharmacological activities such as lowering blood glucose and blood lipids, improving insulin resistance, anti-inflammation, anti-oxidative stress, anti-tumor, and immune modulation. In recent years, it has been frequently verified that the saponins in Chinese medicinals have definite

[收稿日期] 2022-06-22

[基金项目] 科技部中医药防治糖尿病国际联合研究中心(国家级国际联合研究中心)项目(2015B01022);北京市中医药防治糖尿病国际科技合作基地项目;教育部中医药防治糖尿病及其并发症创新引智基地项目(B20055)

[第一作者] 杨鹏,在读硕士,从事中医药防治老年病、内分泌及代谢性疾病的临床及基础研究,E-mail:2455813106@qq.com

[通信作者] * 刘铜华,博士,教授,主任医师,博士生导师,从事中医药防治内分泌及代谢性疾病的临床及基础研究,E-mail: thliu@vip.163.com

effect in regulating DN, showing multi-target, multi-pathway, multi-system, multi-effect characteristics. Thus, they have broad prospects in the prevention and treatment of this disease. There has been an explosion of research on the treatment of DN with saponins in Chinese medicinals *in vivo* and *in vitro*, but there is a lack of systematic and comprehensive summary. Therefore, this study summed up the studies of saponins in Chinese medicinals in the intervention of DN and summarized the mechanisms such as improving glucolipid metabolism, inhibiting oxidative stress, anti-inflammation, anti-apoptosis, regulating autophagy, anti-fibrosis, and protecting podocytes, with a view to providing ideas and references for the development of drugs related to DN.

[Keywords] saponins in Chinese medicinals; diabetic nephropathy; signaling pathway; mechanism

糖尿病肾病(DN)是糖尿病最严重的微血管并发症,也是糖尿病最常见和最严重的并发症之一,在临床上主要表现为持续性蛋白尿、血压升高、肾小球滤过率降低,最终导致心血管事件和相关死亡率增加及肾脏器官衰竭;其发病机制与氧化应激、炎症、缺氧和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)过度激活、肾脏血流动力学改变密切相关,是世界范围内终末期肾病的主要原因,虽然在临床治疗中严格控制血糖、血压以及抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统等治疗有取得一定治疗效果,但许多患者病情仍然继续恶化进入终末期肾病阶段,是糖尿病患者发病和死亡的主要原因,也是全球最大的非传染性死亡原因^[1-4]。皂苷类化合物种类繁多,是许多中草药的主要生物活性成分,广泛存在于自然界中,具有降血糖、降脂、改善胰岛素抵抗、抗炎、抗氧化应激、抗肿瘤、调节免疫等多种药理活性^[5-7]。许多实验研究显示,中药皂苷类活性成分调控DN疗效明确,其干预机制的研究及DN新药的开发是当前研究的热门,本文参考近些年中药皂苷类成分干预DN的动物实验研究进展,对中药皂苷类活性成分在防治DN中的改善糖脂代谢、抑制氧化应激、抗炎、抗细胞凋亡、调节自噬、抗纤维化、保护足细胞等多方面的研究进展加以综述,以期对DN防治新药的开发生提供参。

1 皂苷类化合物对DN的治疗机制

中药皂苷类化合物药理作用广泛,在DN的治疗中发挥重要作用,其主要通过抑制氧化应激、减轻炎症反应、抗细胞凋亡、调节细胞自噬、抗纤维化、保护足细胞等多种机制改善肾功能和病理损伤,干预DN进程。

1.1 抑制氧化应激 众多研究表明,氧化应激是参与糖尿病微血管和糖尿病大血管并发症进程的重要环节。过量的活性氧(ROS)调节各种细胞因子和转录因子的活化,参与DN肾组织各种氧化应激损伤进程^[8]。DN氧化应激病理生理学机制是高糖诱

发的ROS的过度产生和抗氧化防御不足之间的矛盾。其中NADPH氧化酶4(Nox4)蛋白表达和相关ROS产生是在糖尿病足细胞损伤机制中发挥重要作用。过多的ROS在打破氧化和抗氧化防御之间的平衡,导致体内各种生物分子,如碳水化合物、DNA、蛋白质和脂质等发生氧化应激损伤;同时ROS的过度产生还会抑制了抗氧化酶的表达,恶化二者的平衡,从而导致肾组织损伤。ROS的过度产生和适当抗氧化防御机制的破坏在DN的发生、发展和变化中起着核心和关键作用^[9-11]。中药皂苷通过上调超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、过氧化氢酶(CAT)、锰超氧化物歧化酶(MnSOD)等抗氧化因子表达水平,下调丙二醛(MDA)等氧化因子表达水平,进而减轻DN肾脏氧化应激损伤。

吴浩等^[12]证实桔梗皂苷D干预高脂饮食联合链脲佐菌素(STZ)诱导建立的DN大鼠模型能升高抗氧化酶SOD和GSH-Px活性,降低MDA含量,改善肾脏病理损伤,下调磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)、蛋白激酶B(Akt)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)磷酸化水平的表达,改善糖脂代谢,降低蛋白尿,保护DN大鼠肾功能。ZHONG等^[13]研究证实薯蓣皂苷能够改善DN大鼠糖代谢,减轻胰腺、肾脏病理损伤、改善肾脏生化指标,其作用机制是能够升高肾组织中SOD、CAT抗氧化酶因子水平,降低MDA因子表达水平,抑制肾组织细胞线粒体和内质网应激转导的氧化应激反应,此外还与薯蓣皂苷能调控肾组织中腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/mTOR信号通路转导相关。ZHONG等^[14]研究发现酸枣仁皂苷A作用于DN大鼠模型,具有下调肾组织细胞线粒体和内质网应激介导的氧化应激损伤,改善糖代谢、纠正肾脏生化指标,缓解DN的作用,其机制与影响钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶2(CaMKK2)/AMPK/mTOR和张力蛋白同源物(PTEN)诱导的激酶1(PINK1)/帕金森病蛋白

(Parkin)信号通路的转导,上调GSH-Px、SOD和CAT表达水平、下调NOX4表达水平相关。张晓利等^[15]研究发现柴胡皂苷A作用于STZ诱导的DN大鼠和高糖诱导的肾小管上皮细胞(NRK-52E)模型,能够改善肾功能生化指标和肾脏病理损伤,而进一步的机制研究揭示了柴胡皂苷A通过激活沉默信息调节因子3(SIRT3)/异柠檬酸脱氢酶2(IDH2)/MnSOD通路,上调SIRT3、IDH2、MnSOD、SOD和GSH-Px等抗氧化蛋白的表达水平,抑制大鼠肾组织和细胞氧化应激损伤。张翠等^[16]研究了芒果苷在防治DN方面的药理作用,认为芒果苷能够抑制肾脏结缔组织生长因子(CTGF)的表达水平,上调肾组织中SOD因子的表达,下调肾组织中MDA因子含量,从而改善STZ诱导的糖尿病大鼠肾脏氧化应激损伤,进而纠正肾脏生化功能。丁颖超等^[17]研究表明甘草酸能够改善STZ诱导的糖尿病大鼠肾脏生化指标,其机制在于甘草酸能够抑制肾脏中醛糖还原酶(AR)蛋白表达及mRNA转录,上调肾组织中抗氧化因子SOD的表达水平,降低肾脏组织中氧化因子MDA的表达水平,减轻DN大鼠肾脏氧化应激损伤。综上,多种皂苷成分分别通过调控PI3K/Akt/mTOR、CaMKK2/AMPK/mTOR、PINK1/Parkin、SIRT3/IDH2/MnSOD、AR等信号通路的转导,抑制肾组织氧化应激反应,改善DN肾脏功能和病理,缓解DN。

1.2 抗炎作用 炎症在DN中发挥关键作用,多种促炎细胞因子和相关的信号通路参与了DN的进程^[18-19]。DN与肾脏的系统性和局部性炎症相关,其参与DN发生、发展的炎症分子机制包括巨噬细胞系统、炎性细胞因子等系统。多种刺激如高血糖、ROS、炎性细胞因子、晚期糖基化终产物等均能激活核转录因子- κ B(NF- κ B)等信号通路介导炎症细胞因子、趋化因子和粘附分子的转录和表达。炎症因子单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-18(IL-18)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等参与了DN的发病机制,在DN肾损害的机制中发挥重要作用^[20-21]。中药皂苷通过抑制DN肾组织中炎症因子TNF- α 、IL-1 α 、IL-6、MCP-1、基质细胞衍生因子-1(SDF-1)、环氧化酶-2(COX-2)的表达水平,改善DN肾脏炎症损伤。

田鲁等^[22]采用槲木总皂苷干预高脂高糖联合STZ诱导建立的DN小鼠模型,发现能够抑制肾脏中血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶-9

(MMP-9)蛋白的表达、降低血清TNF- α 、IL-1 α 和IL-6水平,抑制肾脏炎症反应、改善糖代谢,减轻肾脏功能损伤。李易等^[23]研究表明苦瓜总皂苷对左肾切除联合链脲佐菌素腹腔注射联合诱导的DN大鼠具有纠正肾功能、改善糖代谢的作用,进一步机制研究显示,苦瓜总皂苷能下调肾组织中MCP-1蛋白的表达水平,降低IL-1 α 、IL-6、TNF- α 因子水平、抑制肾脏炎症反应,从而缓解DN。研究发现三七叶苷能够降低STZ诱导的DN大鼠肾组织中MCP-1、结缔组织生长因子(CTGF)蛋白表达水平,下调炎症因子SDF-1、COX-2水平,抑制肾脏炎症反应,改善肾脏生化指标,缓解DN^[24]。另外,WANG等^[25]使用桦木酸干预STZ诱导的DN模型和高糖培养的肾小球系膜细胞,研究表明桦木酸具有抑制肾组织和细胞中NF- κ B信号通路的转导,改善DN大鼠和肾小球系膜细胞的炎症损伤。有研究表明在糖尿病ZDF大鼠模型肾脏和高糖培养的大鼠肾(NRK-52E)细胞中,甘草甜素能抑制高迁移率族蛋白B1(HMGB1)/Toll样受体4(TLR4)/NF- κ B信号通路的激活,降低HMGB1、TLR4、NF- κ B的表达,从而抑制炎症反应,减轻肾损伤^[26]。以上研究证实多种皂苷类化合物能调控VEGF/MMP-9、MCP-1、MCP-1/CTGF、NF- κ B、HMGB1/TLR4/NF- κ B等炎症上游信号因子,阻断促炎因子表达、抑制炎症反应,改善糖脂代谢,改善肾脏病理状态,纠正肾功能,从而干预DN进程。

1.3 抗细胞凋亡作用 细胞凋亡与DN的发生、发展密切相关,其是一种程序性细胞死亡,由受到体内外刺激的一些免疫活性细胞通过胱天蛋白酶(Caspase)-1诱导的典型和Caspase-4/Caspase-5/Caspase-11诱导的非典型炎症体信号通路诱导的细胞凋亡和坏死,还有Caspase-3/Caspase-8信号通路也参与细胞凋亡的机制,从而诱发细胞DNA断裂和染色阳性、细胞核皱缩、细胞肿胀和破裂以及炎症因子的释放^[27-28]。中药皂苷类成分能够通过抑制活化的Caspase-9、活化的Caspase-3、B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)的表达,促进Bcl-2、足细胞裂孔隔膜蛋白(Nephrin)、肾母细胞瘤基因1(WT1)的表达,减少DN肾脏细胞凋亡。

司芹芹等^[29]研究表明酸枣仁皂苷A能够抑制STZ诱导建立的DN大鼠肾小球细胞凋亡,进一步的机制研究揭示,可能与酸枣仁皂苷A能够调控大鼠肾组织中转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)信号通路的转导,进而上调肾脏Bcl-2蛋白的表达,下调Bax、活

化的胱天蛋白酶9和活化的Caspase-3的表达水平,从而抑制肾脏细胞凋亡损伤、保护肾功能。高崇婷等^[30]研究表明黄芪皂苷II能降低STZ诱导建立的DN大鼠肾脏病理损伤、降低蛋白尿,进一步的机制研究显示,其能作用于足细胞,降低Caspase-3表达水平,升高肾脏Nephrin和WT1蛋白的表达水平,抑制细胞凋亡,从而保护DN肾脏。由此可见,阻断细胞凋亡对于干预DN的恶化具有重要意义,酸枣仁皂苷A、黄芪皂苷II能够降低相关凋亡蛋白的表达,抑制细胞凋亡损伤,缓解DN。

1.4 调节自噬DN 自噬是通过酶体依赖机制降解受损的蛋白质和大分子,在维持肾小球和小管内环境平衡的具有重要作用。自噬机制受损在进程机制密切相关;在DN中,高血糖诱发晚期糖基化终产物增多、激活肾素-血管紧张素系统等继而导致肾组织自噬机制受损,进而引发肾上皮细胞(足细胞、近端小管、系膜和内皮细胞)的损伤^[31]。中药皂苷能上调DN肾组织和细胞中10号染色体缺失的磷酸酶张力蛋白同源物基因(PTEN)、微管相关蛋白1轻链3(LC3)、自噬相关基因(Beclin-1)、突触孔蛋白(Synaptopodin)、线粒体融合蛋白2(Mfn2)、线粒体分裂蛋白1(Fis1)的表达水平,改善DN肾组织和细胞自噬。

CHEN等^[32]在STZ诱导的糖尿病小鼠肾病模型和高糖培养NRK-52E细胞中发现,齐墩果酸能够下调PI3K/Akt/mTOR信号通路的转导,进而上调PTEN的表达水平,促进自噬,缓解DN。傅丹青等^[33]发现在高糖诱导的小鼠肾脏足细胞中,绞股蓝总皂苷通过抑制mTOR/真核细胞翻译起始因子4E结合蛋白1(4EBP1)/p70S6激酶(p70S6K)信号通路的转导,上调足细胞LC3、Beclin-1和Synaptopodin表达水平、下调足细胞泛素结合蛋白p62(SQSTM1/p62)蛋白表达水平,调节自噬,从而改善足细胞损伤。另外,SU等^[34]研究发现黄芪甲苷减轻DN肾损伤表现在上调肾脏Mfn2、Fis1、LC3、PINK1和Parkin的表达,促进线粒体自噬和吞噬蛋白表达,纠正线粒体功能障碍,从而降低DN大鼠的蛋白尿,改善肾脏组织病理学状态、抑制足细胞足突消失和足细胞凋亡,从而缓解DN的发生。综上所述,调节自噬具有抑制DN恶化进程的重要作用,齐墩果酸、绞股蓝总皂苷、黄芪甲苷能够分别通过PI3K/Akt/mTOR、mTOR/4EBP1/p70S6K、PINK1/Parkin信号通路保护自噬机制,促进自噬蛋白表达,抑制肾脏病理炎症损伤,缓解DN。

1.5 抗纤维化 DN的特征是肾小球硬化和间质纤维化,其原因是肾小球和肾小管间质中细胞外基质蛋白的过度合成和沉积。肾纤维化DN发展到终末期肾衰竭的组织学水平的最终共同途径^[35]。中药皂苷能降低肾中纤维连接蛋白(FN)、胶原IV蛋白(IV-CP)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、I型胶原、IV型胶原表达水平,抑制DN肾脏纤维化,改善肾功能。

陈伟等^[36]研究发现苦瓜总皂苷具有抗DN大鼠肾脏纤维化、改善肾功能的作用,其机制可能与苦瓜总皂苷下调肾组织中FN和IV-CP表达水平相关。张少泉等^[37]研究发现知母皂苷元能减轻STZ诱导建立的DN大鼠模型的肾小球系膜增生,降低蛋白尿,纠正肾功能生化指标,进一步的机制研究显示,知母皂苷能够调控肾脏AMPK/mTOR/Unc-51样激酶1(ULK1)信号通路转导,下调肾脏中p-mTOR/mTOR表达水平,降低肾脏 α -SMA、I型胶原、IV型胶原和纤维连接蛋白表达,抗肾小球系膜增生、抗纤维化,从而降低DN肾损伤。栾仲秋^[38]采用异黄芪皂苷IV干预高糖诱导的人肾小球系膜细胞,发现其能降低肾小球系膜细胞中TGF- β_1 、p-Smad2/3、NADPH氧化酶4蛋白表达水平,升高瞬时受体电位阳离子通道蛋白6(TRPC6)表达,抗肾小球系膜细胞增殖、减少活性氧生成,降低肾小球系膜细胞损伤。赵雷等^[39]采用荔枝核皂苷干预高糖培养的人肾小球系膜细胞(HMC),发现荔枝核皂苷能降低人肾小球系膜细胞中TGF- β_1 、FN因子的表达,抑制细胞增殖,同时具有抗细胞凋亡的作用。另外,彭静^[40]研究发现黄精皂苷能抑制DN大鼠肾脏Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路的转导,降低肾组织中Wnt4、 β -catenin蛋白表达水平,下调肾脏IV型胶原蛋白水平,抗肾小管间质纤维化,保护肾功能。以上众多研究证实中药多种皂苷成分能够分别调控AMPK/mTOR/ULK1、TGF- β_1 /p-Smad2/3、Wnt/ β -catenin等多种信号机制,降低肾脏纤维化相关蛋白和因子的表达,从而抑制肾组织纤维化,减轻肾脏病理损伤,改善肾功能,从而发挥干预DN的积极作用。

1.6 保护足细胞 足细胞损伤是DN进程的重要机制和病理损伤,DN足细胞的主要病理变化包括足细胞肥大、足细胞上皮间质转分化(EMT)、足细胞脱离、足细胞凋亡等,通过相关信号通路和机制减少足细胞损伤,保护肾小球功能是延缓DN的重要机制^[41]。中药皂苷具有上调足细胞膜蛋白

(podocin)、裂孔隔膜蛋白CD2相关蛋白(CD2AP)的表达、升高抗氧化因子SOD,下调足细胞氧化因子MDA及炎症因子IL-1 β 、IL-6及TNF- α 水平,抑制足细胞氧化应激和炎症损伤,缓解DN。

在STZ和高糖高脂联合诱导的糖尿病大鼠模型中,尹江宁等^[42]研究发现熊果酸能够调控足细胞CD2AP/podocin信号通路的表达,促进足细胞中podocin、CD2AP蛋白的表达,上调足细胞抗氧化酶SOD活性,下调氧化因子MDA和炎症因子IL-1 β 、IL-6及TNF- α 表达水平,抑制氧化应激和炎症反应,减轻足细胞损伤,降低蛋白尿,改善肾功能生化指标和糖代谢。研究表明积雪草酸可以上调STZ诱导的DN大鼠足细胞中nephrin蛋白表达水平,下调足细胞结蛋白及mRNA表达,进而升高抗氧化因子SOD活性的表达,降低氧化因子MDA的表达,从而改善DN足细胞氧化应激,减轻足细胞损伤,降低蛋白尿,纠正肾功能^[43]。由上可知,熊果酸、积雪草酸能通过CD2AP/podocin、nephrin信号机制产生上调抗氧化因子表达,下调氧化因子及炎症因子表达,进而改善DN足细胞氧化应激损伤和炎症损伤,缓解DN。

2 具有多靶点、多通路、多系统调控DN的部分皂苷类成分

许多皂苷类成分干预DN具有多靶点、多通路、多系统的特点。人参皂苷中多成分具有调控多种信号通路机制,抑制氧化应激损伤、抗炎症反应、抑制细胞凋亡、抗纤维化,改善DN,如三七皂苷既可通过调控多种信号通路转导抑制氧化应激、抗炎症反应,抗纤维化,缓解DN。

2.1 人参皂苷 人参皂苷是人参的主要活性成分之一,现代药理学研究证实其具有调节免疫、抑炎、抗氧化应激、改善机体能量代谢、保护细胞等药理作用^[44-45]。杨敬等^[46]研究发现在STZ诱导建立DN大鼠模型中使用人参皂苷Rg₁干预,能明显上调血清SOD、GSH水平,下调MDA、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 因子表达水平,降低肾中TGF- β ₁、MCP-1 mRNA表达水平,抑制肾脏氧化应激反应,从而缓解DN;有人体外实验也证实其能够阻断高糖诱导的人肾小管上皮细胞(HK-2)中TGF- β /Smad信号通路的传导,从而明显降低肾小管上皮细胞中TNF- α 、IL-1 β 、 α -SMA、Fn因子表达水平,明显升高E-钙黏附蛋白(E-cadherin)水平,抑制炎症反应,抗肾小管上皮细胞EMT,抑制纤维化,缓解DN^[47]。另外,SONG等^[48]在体内、外研究了人参皂苷化合物K对DN的

保护作用,发现人参皂苷化合物K能够降低NADHP氧化酶的表达,抑制ROS介导的肾组织和细胞中NOD样受体蛋白3(NLRP3)和NF- κ B/p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)信号通路的转导,从而显著降低因子IL-1 β 、IL-1、ROS的产生,降低肾组织中Nox1和Nox4蛋白的表达水平,抑制氧化应激反应和炎症反应,改善糖代谢、纠正肾脏生化指标,改善肾脏病理状态,缓解DN。可见,人参皂苷类成分能通过调控TGF- β ₁/MCP-1、TGF- β ₁/Smad2/Smad3、NLRP3/NF- κ B/p38 MAPK等多条信号通路进而抑制氧化应激损伤、抗炎症反应、抗纤维化,从而改善DN肾功能和病理损伤,缓解DN。

2.2 三七皂苷 三七皂苷是三七的主要活性成分,现代药理学研究证实其具有抑制炎症反应、改善血脂代谢、抗氧化和抑制肿瘤等药理学作用。李敬华等^[49]研究发现三七总皂苷能改善DN大鼠的肾功能,机制研究显示,其具有降低肾脏和血清糖基化终末产物(AGEs)因子水平,升高SOD水平,抑制肾脏氧化应激反应、改善肾脏生化指标,保护肾功能;董苏敏等^[50]研究发现其机制可能与激活肾组织中核因子E₂相关因子2/血红素加氧酶-1(Nrf2/HO-1)信号通路的转导相关;另外ZHANG等^[51]在体内、外研究发现同时与Nrf2/HO-1相互作用的TGF- β 信号通路也受到了影响,TGF- β 蛋白表达水平下调,抑制肾组织细胞纤维化,从而改善肾脏病理状态,缓解DN;高利超等^[52]进一步证实其作用机制可能是抑制肾脏TGF- β ₁/Smad3信号通路的转导,降低炎症因子和纤维化因子水平,从而改善肾脏生化指标,减轻肾损伤;林琳等^[53]采用其抑制高糖诱导的人肾小管上皮细胞(HK-2)小管上皮细胞转分化,也证实机制与TGF- β ₁、FN和 α -SMA的表达水平相关。杜月光等^[54]采用高糖诱导建立大鼠肾小球系膜细胞模型,发现三七皂苷能调控肾小球系膜细胞中沉默信息调节因子1(SIRT1)/NF- κ B p65信号通路的转导,上调SIRT1蛋白的表达,下调NF- κ B p65蛋白的表达,升高SOD活性,降低MDA、TNF- α 因子水平,抑制氧化应激及炎症反应,减少肾小球系膜细胞损伤。综上,三七皂苷能通过调控肾组织和细胞中Nrf2/HO-1、TGF- β ₁/Smad3、SIRT1/TGF- β ₁/Smad、SIRT1/NF- κ B p65等信号通路下调氧化应激因子、炎症因子、纤维化因子的表达,改善DN肾组织和细胞氧化应激损伤、炎症损伤、纤维化损伤。中药皂苷类成分干预糖尿病肾病作用机制、指标、表型及信号机制总结见表1。

表1 中药皂苷类成分干预糖尿病肾病作用机制、指标、表型及信号机制

Table 1 Effect mechanism, index, phenotype and signal mechanism of Chinese medicine saponins on diabetic nephropathy

中药皂苷	DN模型	作用机制	相关信号通路及mRNA与蛋白表达	参考文献
桔梗皂苷D	大鼠	抑制氧化应激	抑制肾组织PI3K/Akt/mTOR信号通路传导	[12]
薯蓣皂苷	大鼠	抑制氧化应激	升高肾组织中SOD、CAT抗氧化酶因子水平,降低MDA因子表达水平	[13]
酸枣仁皂苷A	大鼠	抑制氧化应激	调控肾组织CaMKK2/AMPK/mTOR和PINK1/Parkin信号通路转导	[14]
柴胡皂苷A	大鼠、肾小管上皮细胞(NRK-52E)	抑制氧化应激	激活肾组织和细胞SIRT3/IDH2/MnSOD信号通路	[15]
芒果苷	大鼠	抑制氧化应激	抑制肾脏CTGF蛋白的表达水平	[16]
甘草酸	大鼠	抑制氧化应激	抑制肾脏中AR蛋白表达及mRNA转录	[17]
楸木总皂苷	小鼠	抗炎作用	抑制肾脏中VEGF、MMP-9蛋白的表达	[22]
苦瓜总皂苷	大鼠	抗炎作用	下调肾组织中MCP-1蛋白的表达水平	[23]
三七叶苷	SD大鼠	抗炎作用	降低肾组织中MCP-1、CTGF蛋白表达水平	[24]
桦木酸	大鼠	抗炎作用	抑制肾脏NF-κB信号通路的转导	[25]
甘草甜素	ZDF大鼠	抗炎作用	抑制肾脏HMGB1/TLR4/NF-κB信号通路	[26]
酸枣仁皂苷A	大鼠	抗细胞凋亡作用	调控TGF-β ₁ 通路	[29]
黄芪皂苷II	大鼠	抗细胞凋亡作用	降低Caspase-3表达水平,升高Nephrin和WT1表达水平	[30]
齐墩果酸	小鼠、NRK-52E细胞	调节自噬	下调PI3K/Akt/mTOR信号通路的转导	[32]
绞股蓝总皂苷	小鼠肾脏足细胞	调节自噬	抑制mTOR/4EBP1/P70S6K信号通路	[33]
黄芪甲苷	小鼠肾脏足细胞	调节自噬	促进线粒体Mfn2、Fis1、p62、LC3、PINK1和Parkin的表达	[34]
苦瓜总皂苷	大鼠	抗纤维化	下调肾组织中FN和IV-CP表达水平	[36]
知母皂苷元	大鼠	抗纤维化	调控肾脏AMPK/mTOR/ULK1信号通路转导	[37]
异黄芪皂苷IV	人肾小球系膜细胞	抗纤维化	能降低肾小球系膜细胞中TGF-β ₁ 、p-Smad2/3的表达	[38]
荔枝核皂苷	人肾小球系膜细胞	抗纤维化	降低人肾小球系膜细胞中TGF-β ₁ 、FN因子的表达	[39]
黄精皂苷	大鼠	抗纤维化	抑制肾脏Wnt/β-catenin信号通路的转导	[40]
熊果酸	大鼠	保护足细胞	调控足细胞CD2AP/podocin信号通路	[42]
积雪草酸	大鼠	保护足细胞	上调大鼠足细胞中nephrin蛋白表达水平,下调足细胞结蛋白表达及mRNA表达,	[43]
人参皂苷Rg ₁	大鼠	抑制氧化应激反应	降低肾中TGF-β ₁ 、MCP-1 mRNA表达水平	[46]
人参皂苷Rg ₁	人肾小管上皮细胞	抗纤维化	阻断肾小管上皮细胞TGF-β/Smad信号通路的传导	[47]
人参皂苷化合物K	小鼠、大鼠肾小球系膜细胞	抑制氧化应激反应和炎症反应	抑制ROS介导的肾组织和细胞中NLRP3和NF-κB/p38 MAPK信号通路的转导	[48]
三七总皂苷	大鼠	抑制氧化应激	降低肾脏和血清AGEs因子水平,升高SOD水平	[49]
三七总皂苷	小鼠	抑制氧化应激	激活肾组织中Nrf2/HO-1信号通路的转导	[50]
三七皂苷R ₁	小鼠、HK-2细胞	抑制氧化应激、抗纤维化	促进肾组织和细胞中Nrf2、HO-1的蛋白表达,抑制TGF-β蛋白的表达	[51]
三七皂苷R ₁	大鼠	抑制氧化应激、抗纤维化	抑制肾脏TGF-β ₁ /Smad3信号通路的转导	[52]
三七总皂苷	HK-2细胞	抗纤维化	降低肾小管细胞TGF-β ₁ 、FN和α-SMA的表达水平	[53]
三七皂苷	大鼠肾小球系膜细胞	抑制氧化应激和炎症反应	调控肾小球系膜细胞SIRT1/NF-κB p65信号通路的转导	[54]

3 中药皂苷干预DN的疗效

在上述中药皂苷类成分干预DN的文献中,有许多中药皂苷成分改善DN效果显著,如使用柴胡皂苷A体内外干预DN模型,与模型组相比,柴胡皂

苷A中、高剂量组能明显降低肾功能生化指标24h UP、SCr、BUN水平,减轻肾脏肥大病理^[15];如采用知母皂苷元和二甲双胍干预DN大鼠模型,与模型组相比,知母皂苷元高、低剂量组和阳性药组在改

善糖代谢、肾脏生化指标以及减轻病理损伤等方面,均显著优于模型组^[37];如使用人参皂苷 Rg₁ 干预 DN 大鼠模型,与模型组相比,能显著降低肾脏氧化因子,抑制 DN 肾脏氧化应激损伤^[46];如采用三七皂苷干预 DN 大鼠模型,与模型组比较,中、高剂量组在降低炎症因子、纤维化因子、改善肾脏病理方面,效果明显^[52]。综上,中药皂苷干预 DN,减轻肾脏病理损伤,改善肾脏生化功能等方面效果显著。

4 总结与展望

综上所述,中药皂苷类成分通过抑制氧化应激反应、减轻炎症反应、抗细胞凋亡、改善自噬、抗纤维化、保护足细胞等多种机制改善 DN 肾损伤。DN 是终末期肾病的主要原因,约占事件病例的 50%。目前西医治疗上主要采用严格控制血糖,降压、降脂以及使用 RAAS 阻滞剂、钠-葡萄糖转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂、内皮素拮抗剂、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 激动剂和盐皮质激素受体拮抗剂 (MRA) 等治疗措施^[55-56]。但是并不能阻止 DN 的进程,最终会导致肾衰竭等严重的并发症^[57]。众多的研究显示中医药在 DN 的防治中具有重要潜力,对于相对于西药治疗 DN 的单一治疗靶点的不足,中医药的治疗不但具有针对 DN 疾病特有的疾病发病分子生物机制发挥改善糖代谢、减轻肾损伤的功效,还能够针对 DN 复杂的病理机制,进行多器官协同、系统调理 DN 内环境,改善 DN^[58]。中药中皂苷类生物活性成分具有明显的药理活性,在治疗 DN 的机制中显示出多靶点、多通路、多系统的的作用特点。目前中药皂苷类成分防治 DN 的研究取得一定成果和进展,但是也存在一些不足,①首先中药皂苷类干预 DN 的研究偏少:皂苷类成分广泛存在于许多中药中,但是应用在 DN 的实验研究和临床研究中的皂苷类成分的研究的数量仍然偏少;②中药皂苷类成分干预 DN 的研究主要在动物实验上和细胞实验上,缺乏临床实验证据;③中药皂苷类成分干预 DN 的机制十分复杂,其干预机制仍然模糊,如皂苷类成分作用于何靶点,在体内的与何分子蛋白产生了怎样的作用,分子对接情况如何,产生了那些新的物质和反应,其体内的药物血液浓度、代谢途径、持续时间、血脑屏障情况、毒理等机制缺乏研究,其作用机制探究仍处于初步阶段;④中药皂苷成分干预 DN 的机制缺乏与中医理论的融合,如何在使用现代分子生物机制研究中药成分干预 DN 的机制研究中结合相关中药干预 DN 的中医理论作深入的联系分析是进一步揭开中药皂苷类成分干预 DN 背后

深入机制的关键;⑤中药皂苷通过多靶点、多信号通路、多分子机制、多系统、多效应对 DN 进行调控,作用机制比较复杂,信号通路之间的级联和串扰、调控分子之间的作用和联系、多种药理机制的协同和拮抗、药代动力学、药物毒理学等亟待进一步系统深入的研究。下一步应进一步扩大中药皂苷类成分干预 DN 的广度和深度,同时进行药代动力学、药理毒理学的相关研究,并在临床上进行随机、双盲、对照的循证医学方法对皂苷类干预 DN 实验效果进行临床验证,另外在循证医学方法体系中加入适合中医特点的循证方法,相信随着现代科技的不断发展,多学科不断的融合,中医药现代化的不断深入,中药皂苷类成分干预 DN 的机制会更加明晰。中药皂苷类成分在 DN 的临床应用前景广阔,有必要进一步发掘。

[参考文献]

- [1] XUE R, GUI D, ZHENG L, et al. Mechanistic insight and management of diabetic nephropathy: Recent progress and future perspective [J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 1839809.
- [2] LIN Y C, CHANG Y H, YANG S Y, et al. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease [J]. *J Formos Med Assoc*, 2018, 117 (8): 662-675.
- [3] SAMSU N. Diabetic nephropathy: Challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 1497449.
- [4] BRENNEMAN J, HILL J, PULLEN S. Emerging therapeutics for the treatment of diabetic nephropathy [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26 (18): 4394-4402.
- [5] 刘云霄, 黄英如, 石一峰, 等. 人参皂苷 Rg₁ 对大鼠坐骨神经冷冻保存后 SCs 活性及异体移植后神经再生的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28 (13): 52-61.
- [6] 汪子翔, 赵梅. 皂苷类化合物抗肿瘤血管生成作用及机制研究进展 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35 (6): 3029-3032.
- [7] 王晶, 刘春明, 白鹤龙, 等. 中药中皂苷类化合物的抗氧化活性评价研究 [J]. *时珍国医国药*, 2010, 21 (6): 1485-1487.
- [8] KASHIHARA N, HARUNA Y, KONDETI V K, et al. Oxidative stress in diabetic nephropathy [J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17 (34): 4256-4269.
- [9] SIFUENTES-FRANCO S, PADILLA-TEJEDA D E, CARRILLO-IBARRA S, et al. Oxidative stress,

- apoptosis, and mitochondrial function in diabetic nephropathy [J]. *Int J Endocrinol*, 2018, 2018: 1875870.
- [10] MIRANDA-DÍAZ A G, PAZARÍN-VILLASEÑOR L, YANOWSKY-ESCATELL F G, et al. Oxidative stress in diabetic nephropathy with early chronic kidney disease[J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 7047238.
- [11] ØSTERGAARD J A, COOPER M E, JANDELEIT-DAHM K. Targeting oxidative stress and anti-oxidant defence in diabetic kidney disease [J]. *J Nephrol*, 2020, 33(5):917-929.
- [12] 吴浩,符丽珍,赵勇,等. 桔梗皂苷D通过介导PI3K/Akt/mTOR信号通路调节氧化应激改善糖尿病肾病模型大鼠肾损伤[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2022, 36(3):170-176.
- [13] ZHONG Y, LIU J, SUN D, et al. Dioscin relieves diabetic nephropathy via suppressing oxidative stress and apoptosis, and improving mitochondrial quality and quantity control [J]. *Food Funct*, 2022, 13 (6) : 3660-3673.
- [14] ZHONG Y, LUO R, LIU Q, et al. Jujuboside A ameliorates high fat diet and streptozotocin induced diabetic nephropathy via suppressing oxidative stress, apoptosis, and enhancing autophagy [J]. *Food Chem Toxicol*, 2022, 159:112697.
- [15] 张晓利,胡威利,吴银,等. 柴胡皂苷A对糖尿病大鼠肾结构和功能的保护作用及机制研究[J]. *广州中医药大学学报*, 2020, 37(7):1347-1353.
- [16] 张翠,王继胜,张根葆,等. 芒果苷对STZ诱导的糖尿病大鼠肾脏的保护作用[J]. *皖南医学院学报*, 2017, 36(4):314-317.
- [17] 丁颖超,刘长山,李萍,等. 甘草酸对糖尿病大鼠肾脏氧化应激及醛糖还原酶水平的影响[J]. *中日友好医院学报*, 2012, 26(2):93-96.
- [18] SHAO B Y, ZHANG S F, LI H D, et al. Epigenetics and inflammation in diabetic nephropathy [J]. *Front Physiol*, 2021, 12:649587.
- [19] LIU C, YANG M, LI L, et al. A Glimpse of inflammation and anti-inflammation therapy in diabetic kidney disease[J]. *Front Physiol*, 2022, 13:909569.
- [20] PEREZ-MORALES R E, DEL PINO M D, VALDIVIELSO J M, et al. Inflammation in diabetic kidney disease[J]. *Nephron*, 2019, 143(1):12-16.
- [21] DONATE-CORREA J, LUIS-RODRÍGUEZ D, MARTÍN-NÚÑEZ E, et al. Inflammatory targets in diabetic nephropathy[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(2):458.
- [22] 田鲁,赵世莉,李红艳,等. 楤木总皂苷对2型糖尿病肾病小鼠VEGF和MMP-9蛋白表达的影响[J]. *中国医师杂志*, 2019, 21(5):682-687.
- [23] 李易,田鲁,王港,等. 苦瓜总皂苷对2型糖尿病肾病大鼠肾脏组织中单核细胞趋化蛋白1表达的影响[J]. *西部中医药*, 2017, 30(6):8-12.
- [24] 杨帆,刘春娜. 三七叶苷对糖尿病肾病大鼠肾功能的保护作用研究[J]. *重庆医学*, 2022, 51(6) : 916-919, 923.
- [25] WANG S, YANG Z, XIONG F, et al. Betulinic acid ameliorates experimental diabetic-induced renal inflammation and fibrosis via inhibiting the activation of NF- κ B signaling pathway[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 434:135-143.
- [26] THAKUR V, NARGIS S, GONZALEZ M, et al. Role of glycyrrhizin in the reduction of inflammation in diabetic kidney disease [J]. *Nephron*, 2017, 137 (2) : 137-147.
- [27] LIN J, CHENG A, CHENG K, et al. New insights into the mechanisms of pyroptosis and implications for diabetic kidney disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (19):7057.
- [28] AL MAMUN A , ARA MIMI A , WU Y, et al. Pyroptosis in diabetic nephropathy [J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 523:131-143.
- [29] 司芹芹,牛晓红,李俊岩,等. 酸枣仁皂苷A对糖尿病模型大鼠肾小球细胞凋亡的影响[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2017, 31(5):399-404.
- [30] 高崇婷,桂定坤,汪年松,等. 黄芪皂苷II对STZ诱导的糖尿病大鼠的肾脏保护作用研究[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(23):4401-4406, 4417.
- [31] KOCH E, NAKHOUL R, NAKHOUL F, et al. Autophagy in diabetic nephropathy: A review [J]. *Int Urol Nephrol*, 2020, 52(9):1705-1712.
- [32] CHEN J, CUI Y, ZHANG N, et al. Oleanolic acid attenuated diabetic mesangial cell injury by activation of autophagy via miRNA-142-5p/PTEN signaling [J]. *Cytotechnology*, 2019, 71(5):925-933.
- [33] 傅丹青,陈超,侯晓丽,等. 绞股蓝总皂苷对高糖环境下小鼠肾脏足细胞自噬及mTOR/4EBP1/P70S6K信号通路的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(5) : 2499-2502.
- [34] SU J, GAO C, XIE L, et al. Astragaloside II ameliorated podocyte injury and mitochondrial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:638422.
- [35] SAKUMA H, HAGIWARA S, KANTHARIDIS P, et al. Potential targeting of renal fibrosis in diabetic kidney disease using microRNAs [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:587689.

- [36] 陈伟,田鲁,王港,等. 苦瓜总皂苷对2型糖尿病肾病大鼠肾脏细胞间纤维蛋白和胶原IV蛋白表达的影响[J]. 长春中医药大学学报,2016,32(2):237-240.
- [37] 张少泉,李鑫辉,倪向荣. 知母皂苷元通过 AMPK-mTOR-ULK1 途径抑制肾小球系膜基质合成和激活自噬治疗糖尿病肾病的研究[J]. 现代中西医结合杂志,2021,30(11):1180-1186.
- [38] 栾仲秋. 异黄芪皂苷IV对高糖诱导的肾小球系膜细胞活性的影响[J]. 北华大学学报:自然科学版,2020,21(2):179-183.
- [39] 赵雷,张洪娜,陈锐,等. 荔枝核皂苷对高糖诱导的HMC细胞增殖和凋亡的作用[J]. 时珍国医国药,2016,27(11):2566-2567.
- [40] 彭静. 黄精皂苷对糖尿病肾病大鼠肾损伤的保护作用及 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响[J]. 中成药,2019,41(10):2518-2521.
- [41] ZHANG L, WEN Z, HAN L, et al. Research progress on the pathological mechanisms of podocytes in diabetic nephropathy[J]. J Diabetes Res, 2020, 2020: 7504798.
- [42] 尹江宁,汪华君,卢国元,等. 熊果酸对糖尿病肾病大鼠足细胞损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(17):132-138.
- [43] 陈宇宁,吴晨光,钱珂,等. 积雪草酸对糖尿病肾病大鼠足细胞损伤的影响[J]. 中国新药与临床杂志,2014,33(10):741-746.
- [44] 廖思勤. 人参皂苷药理作用的研究[J]. 当代医药论丛,2022,20(12):20-23.
- [45] 何道同,王兵,陈珺明. 人参皂苷药理作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2012,14(7):118-121.
- [46] 杨敬,代俞燕,熊燕影,等. 人参皂苷Rg₁对糖尿病肾病大鼠血清氧化应激指标、炎症因子及肾组织TGF- β ₁、MCP-1 mRNA的影响[J]. 现代生物医学进展,2020,20(5):853-856,918.
- [47] 韩宇,温玉玮,杜美娟,等. 人参皂苷Rg₁对高糖诱导的肾小管上皮细胞损伤保护作用[J]. 现代中药研究与实践,2021,35(5):38-42.
- [48] SONG W, WEI L, DU Y, et al. Protective effect of ginsenoside metabolite compound K against diabetic nephropathy by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and NF- κ B/p38 signaling pathway in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic mice [J]. Int Immunopharmacol, 2018, 63:227-238.
- [49] 李敬华,王素莉,沈继春,等. 三七总皂苷对糖尿病肾病大鼠肾功能的作用研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2015,29(11):1075-1077.
- [50] 董苏敏,胡相卡,赵苗鑫,等. 三七总皂苷对糖尿病肾病小鼠的肾保护作用机制研究[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(17):2303-2307.
- [51] ZHANG B, ZHANG X, ZHANG C, et al. Notoginsenoside R₁ protects db/db mice against diabetic nephropathy via upregulation of Nrf2-mediated HO-1 expression [J]. Molecules, 2019, 24(2):247.
- [52] 高利超,徐兵,刘永安,等. 三七皂苷R₁抑制TGF- β ₁/Smad3信号传导对糖尿病肾病大鼠肾脏纤维化和炎症细胞因子的调节作用研究[J]. 中国免疫学杂志,2020,36(10):1188-1193.
- [53] 林琳,朱伟平,郑晶,等. 三七总皂苷对高糖诱导的肾小管上皮细胞转分化的研究[J]. 时珍国医国药,2013,24(8):2053-2054.
- [54] 杜月光,章科娜,姜雪儿,等. 三七皂苷对高糖诱导的大鼠肾小球系膜细胞保护作用及其机制研究[J]. 浙江中医药大学学报,2015(9):647-653.
- [55] KIM H, KIM M, LEE H Y, et al. Role of dendritic cell in diabetic nephropathy [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(14):7554.
- [56] SAWAF H, THOMAS G, TALIERCIO J J, et al. Therapeutic advances in diabetic nephropathy [J]. J Clin Med, 2022, 11(2):378.
- [57] LU H C, DAI W N, HE L Y. Epigenetic histone modifications in the pathogenesis of diabetic kidney disease [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2021, 14: 329-344.
- [58] LIU J Y, CHEN X X, TANG S C, et al. Chinese medicines in the treatment of experimental diabetic nephropathy[J]. Chin Med, 2016, 11:6.

[责任编辑 孙丛丛]