

· 实验研究 ·

益肾降糖饮对糖尿病肾脏病大鼠 TGF- β 1/SMAD2/3 信号通路的调节作用^{*}张丽香^{1,2} 李玉玲³ 李述捷⁴ 于翔⁵ 丘余良^{1 Δ}

摘要 **目的:**观察益肾降糖饮对糖尿病肾脏病(DKD)大鼠 TGF- β 1/SMAD2/3 信号通路的调节作用。**方法:**随机将 30 只大鼠分为对照组、模型组、益肾降糖饮低剂量组、益肾降糖饮高剂量组、达格列净组,以柠檬酸缓冲液溶解的 1% 链脲佐菌素(STZ)经腹腔注射建立 DKD 大鼠实验模型。经 8 w 治疗后,检测并比较各实验组大鼠禁食状态下的血糖、24 h 尿蛋白、肾组织病理的变化,以及转化生长因子- β 1(TGF- β 1)/SMAD2/3 信号通路、纤维粘连蛋白(FN)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的表达情况。**结果:**与模型组比较,益肾降糖饮低剂量组、益肾降糖饮高剂量组大鼠的肾重指数、空腹血糖、24 h 尿蛋白、TGF- β 1、SMAD2/3、纤维粘连蛋白(FN)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)表达及肾纤维化程度均明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论:**益肾降糖饮可通过干预 TGF- β 1/SMAD2/3 信号传导,从而延缓 DKD 大鼠肾纤维化的进展。

关键词 益肾降糖饮;糖尿病肾脏病;TGF- β 1/SMAD2/3 信号通路

全球糖尿病患者发病率逐年攀升,预计 2045 年将影响近 8 亿人^[1]。由糖尿病引发的肾脏并发症即糖尿病肾脏病(diabetic kidney disease, DKD)已成为导致慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的首要病因^[2]。研究^[3]显示,超过 40% 的终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)患者由 DKD 进展而来,其中约 30%~50% 的患者需要血液透析治疗^[4]。DKD 发病率高,进展快,一旦进入血液透析治疗,费用昂贵,因此,早期防治 DKD,延缓 DKD 进展,是一项重要的公共卫生课题。DKD 的肾损伤主要与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)积聚相关,转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β , TGF- β 1)及 SMAD(small mothers against decapentaplegic)蛋白参与 ECM 的生成, TGF- β 1/SMAD 通路是促进 ECM 沉积的重要信号通

路,可加速纤维粘连蛋白(fibronectin, FN)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)等 ECM 成分的合成,是 DKD 肾损伤的重要调节因子。益肾降糖饮为福建省著名中医学者阮诗玮教授治疗 DKD 的独到经验处方,本课题组前期临床研究表明益肾降糖饮可降低 DKD 患者的血肌酐、尿蛋白,延缓 DKD 的进展^[5-8],但其作用机制尚不明确。本研究拟通过观察益肾降糖饮对 DKD 大鼠空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、24 小时尿蛋白定量(24-hour urine total protein, 24 h-UTP)、TGF- β 1/SMAD2/3 信号通路及相关因子等表达水平的影响,深入研究益肾降糖饮在 DKD 治疗中的疗效机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 30 只雄性 SD 大鼠,均为 SPF 级,周龄为 6~8 w,体质量 150~170 g,购于南通大学,在南京中医药大学附属医院实验动物中心饲养,环境温度 25~26 °C,湿度 50%~65%,采用人工照明,12 h 光明与 12 h 黑暗规律交替。动物饲养与实验流程均符合动物伦理学相关原则,伦理审查批件号:2021DW-06-01,实验动物许可证编号:SCXK(鲁)2019 0003。

※基金项目 福建省教育厅中青年教师教育科研项目(科技类)(No. JAT210181);福建中医药大学校管课题(No. XB2021005);福建省中医药科研项目计划(No. 2021zylc28);国家中医药管理局第五批全国中医临床优秀人才研修项目(No. 国中医药人教函[2022]1号);福建中医药大学附属人民医院科研项目(No. ZXKT004)

▲通信作者 丘余良,男,主任医师,教授,硕士研究生导师。研究方向:中医药防治肾脏病。E-mail:748778837@qq.com

•作者单位 1. 福建中医药大学附属人民医院(福建 福州 350004);2. 南京中医药大学(江苏 南京 210029);3. 江苏省中医院(江苏 南京 210029);4. 福建医科大学附属协和医院(福建 福州 350004);5. 南京市中医院(江苏 南京 210022)

所有大鼠均可自由饮水和进食。

1.1.2 药物 益肾降糖饮(药物组成:制何首乌、生地、当归、玄参、生黄芪、太子参、山药、肉苁蓉、赤芍、马齿苋、炒苍术、制僵蚕、黄芩以及新鲜的石橄榄)为福建中医药大学附属人民医院院内制剂,闽药制字 Z06010605,用蒸馏水配制成所需浓度,于 4 °C 冰箱存放备用;达格列净片(国药准字 J20170040,阿斯利康制药有限公司);链脲佐菌素(streptozocin, STZ, 货号 s0130, 美国 Sigma 公司)。

1.1.3 主要试剂 一抗 FN、二抗辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)标记山羊抗兔、一抗 α -SMA 和二抗 HRP 标记山羊抗小鼠(Servicebio),柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液(0.1 mmol/L, pH 4.5, 飞净生物科技有限公司),大鼠总蛋白检测试剂盒(雷杜生命科学有限公司),环保型脱蜡透明液、柠檬酸(pH 6.0)抗原修复液、磷酸盐(phosphate buffered saline, PBS)缓冲液、苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染液、马松(Masson)染液、分化液和返蓝液(Servicebio)。

1.1.4 主要仪器 高速组织研磨仪、涡旋混合器、脱色摇床(Servicebio),电热恒温水槽(精宏),实验室超纯水机(艾肯水精灵),全自动生化分析仪(深圳雷杜生命科学),立式冷藏陈列柜(星星)。

1.2 方法

1.2.1 模型制备及分组 根据随机数字表将 30 只大鼠随机分为对照组 6 只和造模组 24 只,对照组大鼠予普通饲料饲养,造模组所有大鼠均以高脂高糖饲料(普通饲料 77.7%, 精炼猪油 10.0%, 胆固醇 2.0%, 猪胆盐 0.3%, 蔗糖 10.0%)进行喂养。第 5 w 末予禁食 12 h 后,所有大鼠均用乙醚浅麻醉,造模组予腹腔注射柠檬酸缓冲液溶解的 1% STZ 建立 DKD 大鼠模型,造模组大鼠 STZ 给药剂量定为 35 mg/kg^[9]。对照组大鼠按 35 mg/kg 剂量予腹腔注射不含 STZ 的柠檬酸缓冲液。注射 STZ 72 h 后,通过尾静脉采血,连续 3 d 测随机血糖 ≥ 16.7 mmol/L,提示造模成功。2 型糖尿病大鼠造模成功后 4 w,检测 24 h-UTP > 20 mg,提示糖尿病肾脏病大鼠造模成功。其间不予胰岛素或其他降糖药物控制血糖。再依据随机数字表的方法,将造模成功的大鼠随机分为 4 个实验组:模型组、益肾降糖饮低剂量组(以下简称“YSJT-L”)、益肾降糖饮高剂量组(以下简称“YSJT-H”)及达格列净组,每组 6 只大鼠,均予高脂高糖饲料饲养。

1.2.2 给药方法 YSJT-L、YSJT-H 给药剂量分别为 12.6 g·kg⁻¹·d⁻¹(临床等效剂量)、25.2 g·kg⁻¹·d⁻¹(2 倍

临床剂量);达格列净给药剂量为 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹;对照组和模型组均采用相同体积的蒸馏水灌胃处理。灌胃 1 次/日,持续 8 w,所有药液及蒸馏水在给药前均加热至 37 °C。

1.2.3 标本采集 所有大鼠在治疗前、治疗第 4 w 末及第 8 w 实验结束时,利用代谢笼收集大鼠 24 h 的尿液,记录尿量,并将尿标本离心后待检。在第 8 w 给药结束后,让大鼠禁食 12 h,准确测量体重,用 3% 戊巴比妥钠(按照 0.2 mL/100 g)腹腔注射麻醉大鼠后迅速打开腹腔,游离摘取双侧肾脏,剔除肾周筋膜,称取肾脏重量后沿中线切开,再用无菌生理盐水冲洗,部分切面平整的肾组织持续 24 h 于 4% 多聚甲醛溶液中进行固定处理,以备制作病理切片,部分置于 -80 °C 冰箱中备用。

1.2.4 生化指标检测 尾静脉采血检测各组大鼠 FBG;24 h-UTP 采用全自动生化分析仪检测。

1.2.5 肾脏病理检测 将 4% 多聚甲醛固定后的大鼠肾组织脱水、石蜡包埋、切片,分别进行 HE、Masson 染色。显微镜镜检观察病理切片,用扫描仪扫描切片采集图像,分析结果。

1.2.6 免疫组化染色检测 选链霉亲和素-生物素-过氧化物酶复合物(Streptavidin-Biotin-Complex, SABC)染色法对肾脏组织样本进行免疫组织化学染色处理,以评估 TGF- β 1、SMAD2/3、FN、 α -SMA 等蛋白的表达水平。实验步骤包括:将石蜡包埋的肾脏组织切片经过常规脱蜡至水、抗原的修复、抑制内源性过氧化物酶活性,并进行封闭处理;依次加入一抗、二抗,使用二氨基联苯胺法进行显色反应;再对细胞核复染,脱水和封片处理。通过显微镜观察及采集图像,最后分析图像。

1.3 统计学方法 数据分析选用 SPSS 26.0 版本的统计学软件处理,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布且方差齐的组间数据比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA)中的 LSD;方差不齐的组间数据比较采用 One-Way ANOVA 中的 Brown-Forsythe。P < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 益肾降糖饮对各组大鼠肾重指数的影响 与对照组比较,模型组大鼠肾重指数明显升高(P < 0.05);与模型组比较,YSJT-L、YSJT-H 和达格列净组大鼠肾重指数明显降低(P < 0.05);与达格列净组比较,YSJT-L 大鼠肾重指数明显升高(P < 0.05),而 YSJT-H 大鼠体

重指数与达格列净组比较无统计学差异($P>0.05$)。见表1。

表1 益肾降糖饮对各组大鼠肾重指数的影响($\bar{x}\pm s, \%$)

组别	n	肾重指数
对照组	6	0.99±0.06
模型组	6	1.86±0.14 [*]
YSJT-L	6	1.58±0.15 [△]
YSJT-H	6	1.49±0.08 [#]
达格列净组	6	1.38±0.09 [#]

注:与对照组比较,^{*} $P<0.05$;与模型组比较,[#] $P<0.05$;与达格列净组比较,[△] $P<0.05$

2.2 益肾降糖饮对各组大鼠FBG、24 h-UTP的影响 模型组大鼠FBG较对照组显著升高($P<0.01$),且明显高于YSJT-L、YSJT-H及达格列净组($P<0.01$),而达格列净组FBG明显低于YSJT-L、YSJT-H($P<0.05$);模型组大鼠24 h-UTP显著高于对照组、YSJT-L、YSJT-H与达格列净组($P<0.01$),而YSJT-L、YSJT-H及达格列净组三组间24 h-UTP水平比较无统计学差异($P>0.05$)。见表2。

表2 益肾降糖饮对各组大鼠FBG、24 h-UTP的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	n	FBG(mmol/L)	24 h-UTP(mg)
对照组	6	4.63±0.31	3.61±1.27
模型组	6	30.93±3.19 ^{**}	38.21±6.96 ^{**}
YSJT-L	6	26.18±3.41 ^{##△}	25.01±5.64 ^{##}
YSJT-H	6	22.95±2.39 ^{##△}	23.08±6.50 ^{##}
达格列净组	6	20.32±2.52 ^{##}	23.21±5.88 ^{##}

注:与对照组比较,^{**} $P<0.01$;与模型组比较,^{##} $P<0.01$;与达格列净组比较,[△] $P<0.05$

2.3 各组大鼠肾脏病理变化比较 HE染色下对照组大鼠的肾组织结构完整,无明显病理变化;而模型组的肾脏组织可见明显的结构紊乱,肾小管显著扩张,肾小管上皮细胞明显变性及肿胀,细胞胞质疏松且色泽较淡,肾间质出现增宽现象。在YSJT-L、YSJT-H与达格列净组中,肾小管的扩张和肾小管上皮细胞的变性肿胀程度均较轻。Masson染色下对照组未见明显胶原纤维增生,而在模型组中,肾组织血管周围及肾间质区域的胶原纤维增生尤为明显,其余各组与模型组相比病变均减轻。见图1。

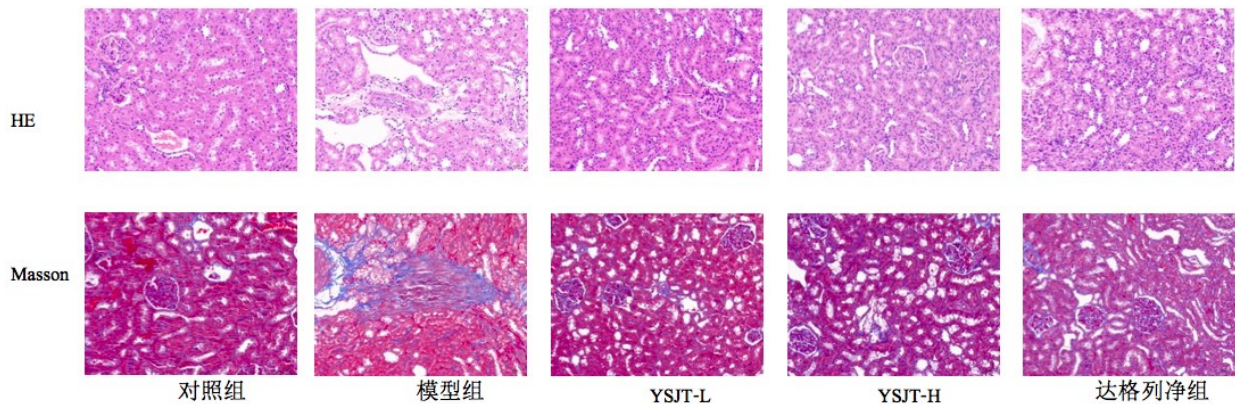


图1 各组大鼠肾脏HE、Masson染色($\times 200$)

2.4 各组大鼠肾组织TGF- β 1、SMAD2/3、FN、 α -SMA免疫组化结果及阳性面积比较 对照组大鼠肾小球系膜区及肾小管上皮细胞均可见少量TGF- β 1、SMAD2/3表达,且肾小管表达较明显;与对照组比较,模型组、YSJT-L、YSJT-H与达格列净组TGF- β 1、SMAD2/3表达均明显增强($P<0.01$);与模型组比较,YSJT-L、YSJT-H与达格列净组TGF- β 1、SMAD2/3表达均明显减弱($P<0.01$)。对照组大鼠肾小球及肾间质可见少量FN、 α -SMA表达;模型组、YSJT-L、YSJT-H与达格列净组的肾小球系膜区域, FN及 α -SMA的表达水平显著上升,与对照组相比具有显著的统计学差异($P<0.01$);与模型组相比,YSJT-L、YSJT-H与达格列净组FN、 α -SMA明显减少($P<0.01$)。见表

3、图2。

3 讨论

DKD归属于中医学“水肿”“肾消”“肾劳”“溺毒”等范畴,病变涉及五脏,与肺、脾、胃、肾相关,且以肾为主,病性总属本虚标实。《灵枢·五变》云“五脏皆柔弱者,善病消瘵”,提示五脏禀赋不足、素体虚弱是DKD发生的潜在根本原因。清·叶天士《临证指南医案》云:“三消一症,虽有上中下之分,其实不越阴亏阳亢,津涸热淫而已。”认为阴津亏损、燥热内盛是三消的病机。现代医家多认为本病由于“消渴”缠绵不愈,致津液不足;或平素嗜食膏粱厚味,或久服温燥之品,致燥热内生,阴津耗伤,气阴亏虚,肾固摄无权,精微

表 3 益肾降糖饮对大鼠 TGF-β1、SMAD2/3、FN、α-SMA 阳性面积的影响 ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	n	TGF-β1	SMAD2/3	FN	α-SMA
对照组	6	0.27±0.09	0.93±0.18	0.11±0.03	0.12±0.01
模型组	6	2.64±0.28**	4.80±0.80**	6.55±1.64**	3.83±0.63**
YSJT-L	6	1.09±0.17##	2.39±0.29##	1.15±0.41##	1.35±0.17##
YSJT-H	6	0.99±0.22##	2.21±0.33##	0.85±0.28##	1.24±0.14##
达格列净组	6	0.92±0.28##	2.26±0.30##	0.81±0.40##	1.20±0.18##

注:与对照组比较,**P<0.01;与模型组比较,##P<0.01

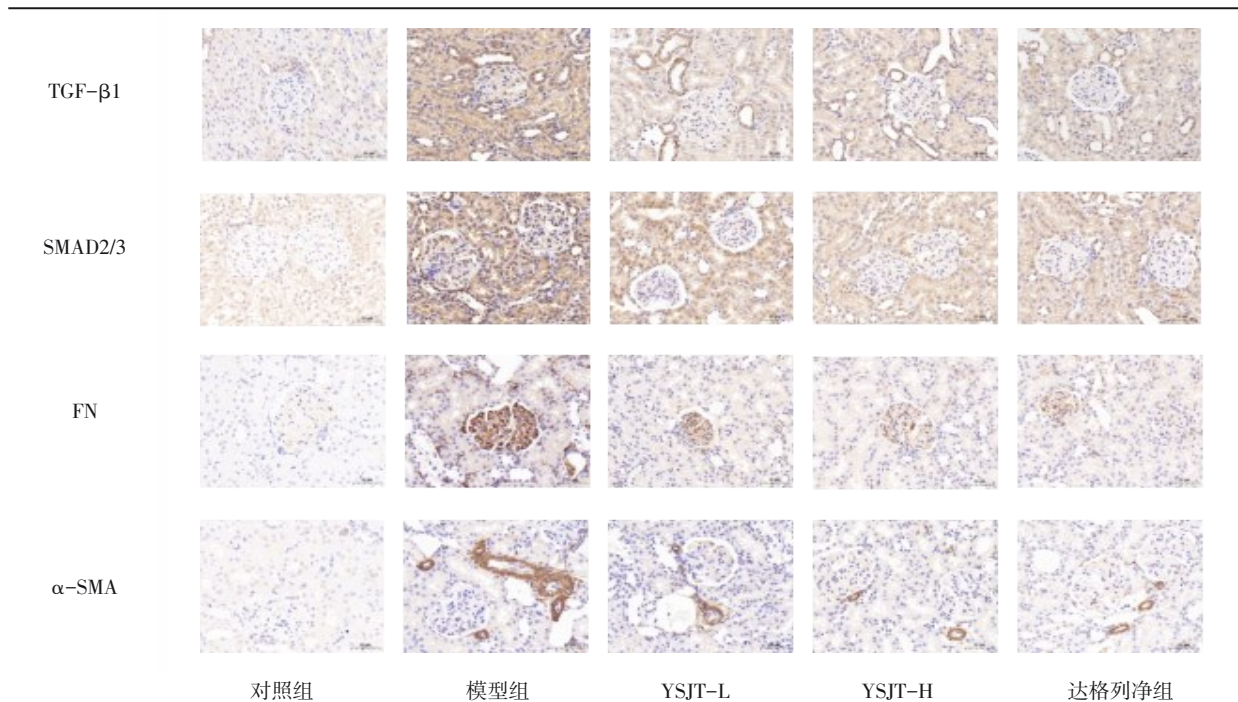


图 2 各组大鼠肾组织 TGF-β1、SMAD2/3、FN、α-SMA 免疫组化染色(×200)

下泄而发病。久病入络,瘀血阻滞,血运不通,水湿内生,湿热瘀血蕴结不解,病情缠绵难愈。久则阴伤及阳,致阴阳俱虚。

益肾降糖饮作为临床常用的中药方剂,主要治疗 DKD 辨证属气阴两虚型者,原方由福建闽山中医肾病学术流派阮诗玮教授创立。全方具有滋阴养血、益肾通络、清利湿热之功。方中何首乌可补肾益精;地黄凉血养阴生津;当归养血补血;玄参滋阴清热,上四药共为君药,以滋阴养血。生黄芪、太子参补气以助行血;山药益气养阴、补肾涩精;肉苁蓉益肾阳、填肾精,此四药均为臣药。病久入络,常兼湿热瘀血内阻,故加赤芍活血祛瘀,僵蚕祛风通络;气虚日久,水湿内停,日久化热,故予炒苍术健脾燥湿、黄芩清热燥湿、马齿苋清热解毒;同时佐鲜石橄榄以养阴生津,此六味药共为佐药。本研究显示,YSJT-L、YSJT-H 大鼠 FBG、24 h-UTP 均较模型组明显降低,肾重指数及大

鼠肾脏病理变化均明显改善,表明益肾降糖饮对 DKD 大鼠具有明显疗效。

肾纤维化 (renal interstitial fibrosis, RIF) 是 DKD 重要的病理表现之一,同时又是导致 DKD 进展的病理因素。RIF 的发生发展是一个复杂的生物过程,涉及众多细胞类型、细胞因子以及炎症介质的协同作用及相互影响。在这一过程中,TGF-β1 作为一个关键的调节分子,对纤维化过程的推进具有显著作用。在 TGF-β1 参与的众多信号通路中,TGF-β1/SMAD2/3 信号通路是导致 DKD 纤维化的重要通路之一,亦是治疗 DKD 的重要靶点。TGF-β1 是一种多效性的细胞因子,在肾组织中表达水平较高,主要分布于肾小球和肾小管,不仅能够促进特定细胞的增殖与分化,还能促进胶原蛋白、FN、α-SMA 等 ECM 组分的合成,从而促进 ECM 的生成^[10-11],导致肾小球硬化及肾小管间质纤维化^[12]。SMAD 蛋白家族是 TGF-β 信号传递的

关键介质,其中,SMAD2 主要在肾小管和肾小球中表达,尤其在远端小管曲部呈强阳性表达;SMAD3 可直接结合胶原的启动子区域,参与 ECM 的生成和降解,是调控肌纤维母细胞转分化的关键因子^[13]。动物研究表明,SMAD2 或 SMAD3 敲除可减轻 DKD 小鼠肾纤维化^[14-15]。TGF- β 1 表达受到抑制,可降低 DKD 肾组织 α -SMA 的表达,从而抑制 TGF- β 1/SMAD/矮小相关转录因子 3 (runt-related transcription factor 3, RUNX3) 诱导的肾小管上皮细胞间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和纤维化进程^[16]。黄芪、黄芩、何首乌等药物的部分有效成分可抑制 TGF- β 1 表达,降低足细胞的凋亡率,缓解 DKD 引起的肾脏损伤^[17]。如黄芪多糖可抑制 TGF- β 1/SMAD 活性,显著改善 DKD 大鼠的血糖,减轻肾纤维化,保护肾功能^[18-19]。黄芩的有效成分黄芩素、肉苁蓉的活性成分松果菊苷均可通过下调 TGF- β 1 的表达,抑制 TGF- β 1/SMAD 信号通路,改善大鼠肾脏损伤、减轻肾纤维化^[20-21]。本研究中肾组织免疫组化结果显示,TGF- β 1 及 SMAD2/3 蛋白表达水平在模型组大鼠中明显升高,与模型组相比,YSJT-L、YSJT-H 中的表达量则明显降低,提示益肾降糖饮可下调 TGF- β 1、SMAD2/3 蛋白表达,抑制 TGF- β 1/SMAD2/3 活性,降低 FN、 α -SMA 表达,从而减少 ECM 生成,改善肾纤维化。

综上所述,应用益肾降糖饮干预 STZ 诱导的 DKD 模型大鼠,可通过抑制 TGF- β 1/SMAD2/3 信号通路的活性,下调 FN、 α -SMA 表达,减少 ECM 沉积,改善肾纤维化,延缓 DKD 进展,且益肾降糖饮改善大鼠血糖、减少尿蛋白及抑制 DKD 肾纤维化的疗效不劣于达格列净组。

参考文献

- [1] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119.
- [2] ZHANG L, WANG J, YANG C-W, et al. International Society of Nephrology Global Kidney Health Atlas: structures, organization and services for the management of kidney failure in North and East Asia[J]. *Kidney International Supplements*, 2021, 11(2): e77-e85.
- [3] KITADA M, OGURA Y, MONNO I, et al. Regulating autophagy as a therapeutic target for diabetic nephropathy[J]. *Current Diabetes Reports*, 2017, 17(7): 53.
- [4] RUIZ-ORTEGA M, RODRIGUES-DIEZ R R, LAVOZ C, et al. Special issue "Diabetic nephropathy: Diagnosis, prevention and treatment"[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(3): 813.
- [5] 王建挺,翁晓婷,阮诗玮. 益肾降糖饮治疗气阴两虚型糖尿病肾病 III 期 30 例疗效观察及对血清内脏脂肪素的影响[J]. *福建中医药*, 2015, 46(5): 1-3.
- [6] 蔡君华. 益肾降糖饮对糖尿病肾病 IV 期患者微炎症相关指标影响的临床观察[D]. 福州: 福建中医药大学, 2017.
- [7] 黄姗虹. 益肾降糖饮对气阴两虚夹瘀型糖尿病肾病 IV 期患者的疗效及对血 TSP-1 的影响[D]. 福州: 福建中医药大学, 2018.
- [8] 洪江淮, 王宝萍. 益肾降糖饮治疗糖尿病肾病临床效果及对 IL-18 的影响[J]. *中外医学研究*, 2020, 18(28): 42-45.
- [9] YANG J L, DONG H B, WANG Y, et al. Cordyceps cicadae polysaccharides ameliorated renal interstitial fibrosis in diabetic nephropathy rats by repressing inflammation and modulating gut microbiota dysbiosis [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 163: 442-456.
- [10] MOSES H L, ROBERTS A B, DERYNCK R. The discovery and early days of TGF- β : a historical perspective[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8(7): a021865.
- [11] 刘萍. 活性维生素 D3 通过 wnt/ β -连环蛋白信号通路抑制 TGF β 1 诱导的人肾小管上皮细胞转分化研究[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2019.
- [12] MENG X M, NIKOLIC-PATERSON D J, LAN H Y. TGF- β : the master regulator of fibrosis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(6): 325-338.
- [13] MENG X M, CHUNG A C, LAN H Y. Role of the TGF- β 1/BMP-7/Smad pathways in renal diseases [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2013, 124(4): 243-254.
- [14] LOEFFLER I, LIEBISCH M, ALLERT S, et al. FSP1-specific SMAD2 knockout in renal tubular, endothelial, and interstitial cells reduces fibrosis and epithelial-to-mesenchymal transition in murine STZ-induced diabetic nephropathy[J]. *Cell Tissue Res*, 2018, 372(1): 115-133.
- [15] WANG L, WANG H L, LIU T T, et al. TGF- β as a master regulator of diabetic nephropathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 7881.
- [16] 潘春勤, 周学才, 杜鹏举, 等. TGF- β /Smad/RUNX3 信号通路在糖尿病肾病大鼠肾小管上皮细胞 EMT 过程中的作用[J]. *西部医学*, 2021, 33(10): 1423-1427.
- [17] LI C, CAI F, YANG Y, et al. Tetrahydroxystilbene glucoside ameliorates diabetic nephropathy in rats: involvement of SIRT1 and TGF- β 1 pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 649(1-3): 382-389.
- [18] 张天舒, 吕静, 刘威, 等. 芪藜肾康汤对血管紧张素 II 诱导的人肾小球系膜细胞 FN、TGF- β 1 影响的研究[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(7): 144-147.
- [19] MENG X, WEI M, WANG D, et al. Astragalus polysaccharides protect renal function and affect the TGF- β /Smad signaling pathway in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(5): 1220703164.
- [20] HU Q, GAO L, PENG B, et al. Baicalin and baicalein attenuate renal fibrosis in vitro via inhibition of the TGF- β 1 signaling pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(4): 3074-3080.
- [21] 何琴, 刘帆, 王鸿利, 等. 松果菊苷对糖尿病肾病大鼠肾功能、肾组织及系膜细胞损伤的保护作用[J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(9): 1029-1036.

(收稿日期: 2024-02-25)

(本文编辑: 黄明愉)