

引用:刘珍,董礼,陈晓婷,张辉,潘保朝,苏秀海,王庆海,吕树泉.基于SIRT6/NRF2通路研究健脾固肾化瘀方治疗糖尿病肾脏病的机制[J].中医导报,2025,31(1):32-36,41.

基于SIRT6/NRF2通路研究健脾固肾化瘀方治疗糖尿病肾脏病的机制*

刘 珍,董 礼,陈晓婷,张 辉,潘保朝,苏秀海,王庆海,吕树泉
(河北省沧州中西医结合医院,河北 沧州 061000)

[摘要] 目的:研究健脾固肾化瘀方(JPGS)治疗糖尿病肾脏病的效果并从沉默调节蛋白6(SIRT6)/核因子类红细胞相关因子2(NRF2)通路介导的氧化应激与炎症反应研究JPGS治疗糖尿病肾脏病的作用机制。方法:60只C57BL/6J小鼠适应性喂养1周后,随机分为正常组($n=50$)及造模组($n=50$)。正常组小鼠给予正常小鼠维持饲料,造模组小鼠高糖高脂饮食喂养8周。8周后,造模组小鼠腹腔注射STZ进行造模。模型成功的小鼠随机分为模型组、SIRT6激动剂组、JPGS低剂量组、JPGS中剂量组及JPGS高剂量组,每组10只。采用试剂盒测定小鼠24 h尿蛋白定量,血清肌酐、尿素氮。对肾脏同一部位进行苏木素-伊红、Masson染色。采用试剂盒测定小鼠肾组织丙二醛水平,超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性、活性氧水平、白细胞介素-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α 水平。采用Western blotting检测SIRT6/NRF2通路相关因子[SIRT6、NRF2、血红素氧合酶-1、谷氨酰胺半胱氨酸连接酶催化亚基、NAD(P)H醌氧化还原酶1]表达,采用RT-qPCR检测GCLC mRNA、NQO1 mRNA、SOD1 mRNA、GPX1 mRNA表达。结果:JPGS能降低糖尿病肾脏病小鼠的Cr、BUN、24 h-UPQ,减轻肾组织病理损伤,降低MDA、ROS水平,增强SOD、GSH-Px活性,降低IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平,升高SIRT6、NRF2、HO-1、GCLC、NQO1表达水平,升高GCLC mRNA、NQO1 mRNA、SOD1 mRNA及GPX1 mRNA的表达。结论:JPGS可以激活SIRT6/NRF2通路抑制氧化应激与炎症反应以缓解糖尿病肾脏病的肾损伤。

[关键词] 糖尿病肾脏病;健脾固肾化瘀方;氧化应激;炎症;SIRT6;NRF2

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)01-0032-05

DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2025.01.006

The Mechanism of Jianpi Gushen Huayu Decoction (健脾固肾化瘀方) in the Treatment of Diabetic Kidney Disease Based on SIRT6/NRF2 Pathway

LIU Zhen, DONG Li, CHEN Xiaoting, ZHANG Hui, PAN Baochao, SU Xiuhai, WANG Qinghai, LYU Shuquan
(Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine of Hebei Province,
Cangzhou Hebei 061000, China)

[Abstract] Objective: To evaluate the effect of Jianpi Gushen Huayu decoction (JPGS) in the treatment of diabetic kidney disease and to explore the mechanism from the oxidative stress and inflammatory mediated by sirtuin-6 (SIRT6)/ nuclear factor-erythroid 2 related factor 2 (NRF2) pathway. Methods: After one week of adaptive feeding, 60 C57BL/6J mice were randomly divided into normal group ($n=50$) and modeling group ($n=50$). Rats were given maintenance feed in normal group, while carbohydrate and high fat diet (HFD) in modeling group for 8 weeks. After 8 weeks, mice in modeling group were received intraperitoneal injection of STZ for modeling. The successfully modeled mice were randomly divided into model group, SIRT6 agonist group, low-dose JPGS group, medium-dose JPGS group, and high-dose JPGS group, 10 mice in each group. Kit was used to determine 24-h urine protein quantification (24 h-UPQ), serum creatinine (Cr) and urea nitrogen (BUN) in mice. Hematoxylin-eosin and Masson staining were performed on the same part of the kidney. The malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), reactive oxygen species (ROS), IL-1 β , IL-6 and TNF- α in kidney tissue were measured by kits. Western blotting was used to detect the expression of

*基金项目:河北省中医药管理局2023年度中医药类科学研究课题计划项目(2023257)

通信作者:吕树泉,男,主任医师,研究方向为中医药防治糖尿病及并发症

SIRT6/NRF2 pathway-related factors [SIRT6, NRF2, HO-1, GCLC, NQO1], and RT-qPCR was used to detect the expression of GCLC mRNA, NQO1 mRNA, SOD1 mRNA, and GPX1 mRNA. Results: JPGS reduced Cr, BUN, 24h-UPQ, attenuated renal histopathological injury, decreased MDA and ROS levels, enhanced SOD and GSH-Px activities, lowered IL-1 β , IL-6, and TNF- α levels, elevated the expression levels of SIRT6, NRF2, HO-1, GCLC, and NQO1, and increased expression of GCLC mRNA, NQO1 mRNA, SOD1 mRNA and GPX1 mRNA in mice of diabetic kidney disease. Conclusion: JPGS can inhibit oxidative stress and inflammatory by activating SIRT6/NRF2 pathway to alleviate DKD kidney injury.

[Keywords] diabetic kidney disease; Jianpi Gushen Huayu decoction; oxidative stress; inflammatory; SIRT6; NRF2

糖尿病肾病(diabetic kidney disease,DKD)作为糖尿病的常见并发症,是终末期肾病发生的主要原因,目前西药治疗效果欠佳且预后较差^[1]。研究^[2]表明,中医药在缓解DKD进展中有特殊的优势。益气固肾通络方以及益气养阴通络方均可提高患者肾功能,进一步的研究^[3-4]表明,这与改善患者糖脂代谢水平以及机体的氧化应激状态有关。雷公藤多苷^[5]及三七皂苷R1^[6]可以通过调控多种炎症通路减轻肾脏细胞凋亡和炎症反应,延缓肾间质纤维化。炎症反应与氧化应激在DKD中扮演着重要的角色,靶向沉默调节蛋白6(sirtuin-6, SIRT6)以及核因子类红细胞相关因子2(nuclear factor-erythroid 2 related factor 2,NRF2)以减轻炎症反应与氧化应激进而缓解DKD动物模型肾损伤已被广泛证明^[7-8]。

健脾固肾化瘀方(Jianpi Gushen Huayu decoction,JPGS)由黄芪、人参、熟地黄、山茱萸、山药、芡实、金樱子、白术、当归、丹参、川芎、水蛭、酒大黄组成,具有健脾固肾、化瘀通络的作用,在临床治疗DKD中具有良好的疗效^[9],但是其作用机制尚未明晰。本研究通过建立DKD小鼠模型,研究JPGS对DKD小鼠的治疗作用,并从SIRT6/NRF2通路介导的氧化应激与炎症角度研究JPGS治疗DKD的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 健康雄性SPF级C57BL/6小鼠60只,6~8周龄,体质量18~22g,购自北京华阜康生物科技股份有限公司,动物许可证号:SCXK(京)2020-0004。动物质量合格证号:110322210100882475。饲养条件为:5只一笼,(24 $\pm$ 2) $^{\circ}$ C,(55.00 $\pm$ 5.00)%相对湿度,12 h/12 h明暗周期,自由进食和饮水。本实验由河北省沧州中西医结合医院伦理委员会监督批准(伦理号:CZX2023-KY-065),实验过程符合动物伦理。

1.2 药物与试剂 健脾固肾化瘀方由河北省沧州中西医结合医院药剂科配制;SIRT6激动剂UBCS039[美国MedChemex-press生物科技公司(上海),批号:271849];牛血清白蛋白(批号:20221124)、BCA法微量蛋白检测试剂盒(批号:20220210)、Masson染液(批号:20230421)、苏木素-伊红染液(批号:20221025)、尿蛋白定量测试盒(批号:20220910)、肌酐(Cr)测定试剂盒(批号:20230612)、尿素氮(BUN)测定试剂盒(批号:20230623)、丙二醛(MDA)检测试剂盒(批号:20211124)、超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒(批号:20221024)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)测定试剂盒(批号:20221124)、活性氧测定试剂盒(批号:20221124)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(批号:20230124)、IL-6 ELISA试

剂盒(批号:20230124)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)ELISA试剂盒(批号:20230124)均购自南京建成生物工程研究所; β -肌动蛋白抗体(批号:A0494)、SIRT6抗体(批号:A0624)、NRF2抗体(批号:A0124)、血红素氧合酶-1抗体(批号:A0521)、谷氨酸半胱氨酸连接酶催化亚基抗体(批号:A0612)、羊抗兔IgG-HRP(批号:A0421)均购自上海Cell Signaling Technology公司;NAD(P)H醌氧化还原酶1抗体(批号:A0512)、总RNA提取试剂盒(批号:A0494)、cDNA反转录试剂盒(批号:A0673)、SYBR扩增试剂盒(批号:A0544)均购自天根生化科技(北京)有限公司。

1.3 主要仪器 SpectraMax M多功能酶标仪(美国Molecular Devices公司);PowerPAC Basic电泳仪和ChemiDoc XRS凝胶成像自动分析仪(美国Bio-Rad公司);TG16B高速冷冻离心机(盐城市凯特实验仪器有限公司);LEPGEN-96荧光定量PCR仪[乐普(北京)医疗器械股份有限公司]。

1.4 造模与分组 60只C57BL/6J小鼠适应性喂养1周后,随机分为正常组($n=10$)与造模组($n=10$)。正常组小鼠给予正常小鼠维持饲料。造模组小鼠高糖高脂饮食喂养8周。8周后,造模组小鼠腹腔注射STZ进行造模。将造模成功的小鼠随机分为模型组、SIRT6激动剂组、JPGS低剂量组、JPGS中剂量组及JPGS高剂量组,每组10只。造模方法^[10]:禁食不禁水12 h后,腹腔注射STZ(30 mg/kg)。同时,正常组腹腔注射等体积的1%柠檬酸钠缓冲液。72 h后尾静脉采血测定随机血糖,以血糖 ≥ 16.7 mmol/L为糖尿病成模标准。之后继续喂养,每周检测小鼠24 h尿蛋白定量(24h-UPQ)。以随机血糖水平 ≥ 16.7 mmol/L、24h-UPQ ≥ 20 mg作为DKD模型标准。

1.5 实验给药 正常组与模型组每天接受0.2 mL生理盐水灌胃,SIRT6激动组每天接受50 mg/kg UBCS039腹腔注射^[11],JPGS低剂量组、JPGS中剂量组及JPGS高剂量组每天分别接受2.4 g/kg、4.8 g/kg、9.6 g/kg JPGS灌胃。JPGS剂量根据等效剂量换算公式计算得出,其中中剂量为人等效剂量。连续给药8周后,使用代谢笼收集各组小鼠24 h尿液样本。通过目内眦取血获得血液样本。安乐死后打开腹腔,收集左侧肾脏固定于4%多聚甲醛中,右侧肾脏冷冻保存。

1.6 观察指标

1.6.1 肾功能指标检测 将收集的24 h尿液4 000 g离心10 min,随后分离上清液,使用试剂盒24h-UPQ的含量。血液4 000 g离心15 min,收集血清,使用试剂盒测定Cr、BUN水平。

1.6.2 病理学染色 取出用4%多聚甲醛溶液固定好的肾脏

组织脱水、包埋并切片(4 μm),然后分别进行HE和Masson染色,观察肾脏组织病理形态与纤维化情况。

1.6.3 氧化应激与炎症指标检测 MDA水平、SOD和GSH-Px活性、ROS水平按照各自试剂盒说明书进行测定;使用ELISA法检测肾组织中IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平。

1.6.4 RT-qPCR 按照总RNA提取试剂盒的方法从肾组织及细胞中提取总RNA,之后反转录获得cDNA,最后使用qPCR测定目的基因的mRNA表达量。引物序列见表1,使用 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 法基于Actb计算目标mRNA相对表达量。

表 1 引物序列

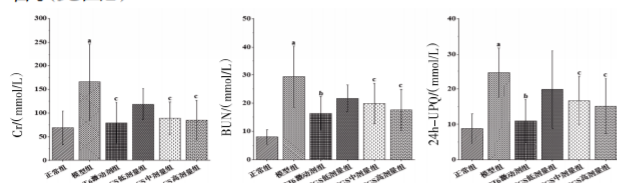
基因名称	引物序列(5'→3')	扩增产物长度/bp
GCLC	上游:AGTTCCTGCACATCTACCACG 下游:GGGTCCGATGGTTGGGGTT	189
NQO1	上游:AGGATGGGAGGTACTCGAATC 下游:TGCTAGAGATGACTCGGAAGG	127
SODL	上游:CACTTCGAGCAGAAGGCAAG 下游:CCCCTACTGATGACGCTGG	100
GPXL	上游:CCACCGTGTATGCCTTCTCC 下游:AGAGAGACCGGACATTCTCAAT	105
ACTB	上游:CCCCTGAACCTAAGGCCA 下游:ATGGCTACGTACATGGCTGG	83

1.6.5 Western blotting 取30 mg肾组织提取总蛋白,BCA法测定蛋白浓度。提取的蛋白质通过SDS-PAGE分离后电转到PVDF膜。使用5%脱脂奶粉溶液封闭膜2 h,随后用目的蛋白[SIRT6(1:1 000),NRF2(1:1 000),HO-1(1:1 000),GCLC(1:1 000),NQO1(1:10 000)]以及 β -Actin(1:1 000)的抗体在4 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育过夜。用TBST清洗3次孵育后的膜,然后用HRP标记的二抗(1:5 000)在室温下培养2 h,再次洗膜,经ECL化学发光显影,最后使用Image J软件对条带进行量化分析。

1.7 统计学方法 采用SPSS Pro在线数据分析平台进行数据分析,计量资料以“均数 $\pm$ 标准差”($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD- t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组小鼠血清Cr、BUN及24 h-UPQ比较 与正常组,模型组DKD小鼠血清中Cr、BUN水平以及24 h-UPQ含量升高;与模型组比较,SIRT6激动剂组、JPGS低剂量组、JPGS中剂量组、JPGS高剂量组DKD小鼠血清Cr、BUN以及24h-UPQ水平均有不同程度的降低。(见图1)HE和Masson染色结果发现,正常组小鼠肾小球结构完整清晰,肾脏细胞排列有序,无纤维化样变。与正常组相比,模型组小鼠肾小球增大扭曲,肾包膜减少,系膜基质增生,肾小球周围细胞紊乱,胶原纤维化沉积明显加重,而SIRT6激动剂组以及JPGS低剂量组、JPGS中剂量组、JPGS高剂量组DKD小鼠肾脏病理情况均有不同程度的改善。(见图2)



注:与正常组比较,^a $P<0.01$;与模型组比较,^b $P<0.01$,^c $P<0.05$ 。

图 1 各组小鼠血清 Cr、BUN 及 24 h-UPQ 比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

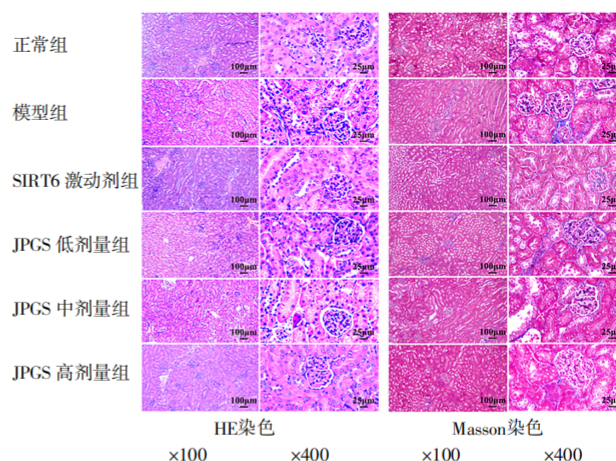
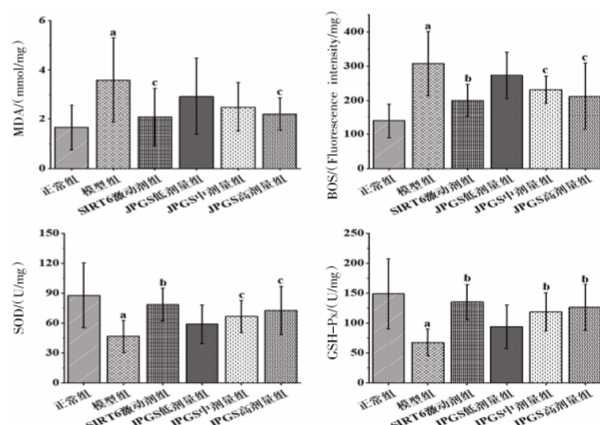


图 2 JPGS 对 DKD 小鼠肾组织病理结果

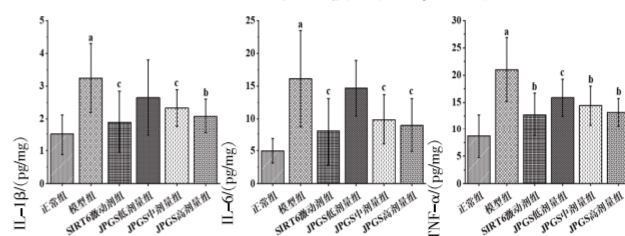
2.2 JPGS对DKD小鼠氧化应激与炎症反应的影响 与正常组,模型组DKD小鼠肾组织MDA、ROS水平升高,SOD、GSH-Px活性降低;与模型组比较,SIRT6激动剂组、JPGS低剂量组、JPGS中剂量组、JPGS高剂量组DKD小鼠肾组织MDA、ROS水平不同程度降低,SOD与GSH-Px活性不同程度升高。(见图3)

与正常组比较,模型组DKD小鼠肾组织IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平升高;与模型组比较,SIRT6激动剂组、JPGS低剂量组、JPGS中剂量组、JPGS高剂量组DKD小鼠肾组织IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平不同程度降低。(见图4)



注:与正常组比较,^a $P<0.01$;与模型组比较,^b $P<0.01$,^c $P<0.05$ 。

图 3 各组小鼠肾组织 MDA、ROS 水平及 SOD 与 GSH-Px 活性比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)



注:与正常组比较,^a $P<0.01$;与模型组比较,^b $P<0.01$,^c $P<0.05$ 。

图 4 各组小鼠 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

2.3 JPGS对SIRT6/NRF2通路的影响 正常组比较,模型组DKD小鼠肾组织SIRT6、NRF2、HO-1、GCLC、NQO1蛋白相对表达量降低;与模型组比较,SIRT6激动剂组、JPGS低剂量组、JPGS中剂量组、JPGS高剂量组DKD小鼠肾组织SIRT6、NRF2、HO-1、GCLC、NQO1蛋白相对表达量不同程度升高。(见图5-6)

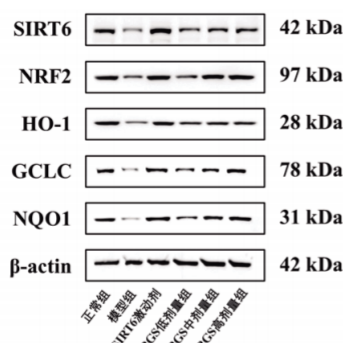


图5 各组小鼠肾组织 SIRT6、NRF2、HO-1、GCLC 及 NQO1 蛋白表达 Western blotting 图

与正常组比较,模型组DKD小鼠肾组织GCLC mRNA、NQO1 mRNA、SOD1 mRNA及GPX1 mRNA相对表达量降低;与模型组比较,SIRT6激动剂组、JP GS低剂量组、JP GS中剂量组及JP GS高剂量组DKD小鼠肾组织GCLC mRNA、NQO1 mRNA、SOD1 mRNA及GPX1 mRNA相对表达量不同程度升高。(见图7)

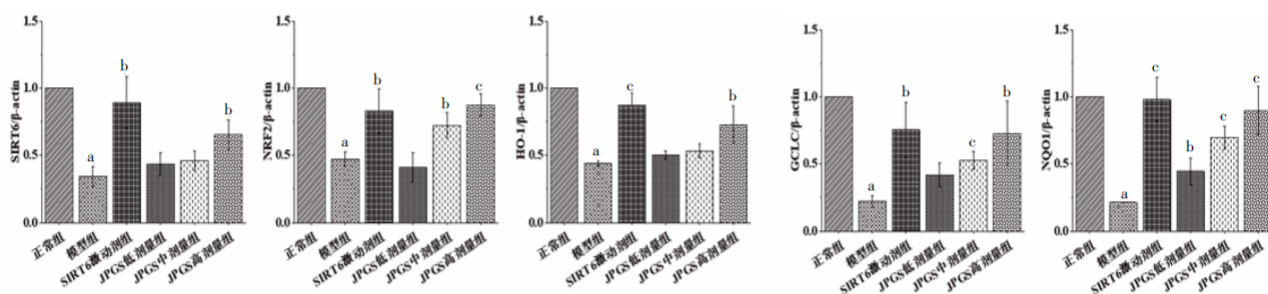
3 讨 论

本研究采用HFD联合STZ建立DKD小鼠模型,这是一种被广泛使用的DKD动物模型,其可表现出与人类患者相近的DKD症状。为了研究JP GS对DKD小鼠的疗效,本研究选取了常用的肾功能指标24h-UPQ、Cr、BUN来进行评估^[13],并通过HE和Masson染色观察肾组织病理变化。结果发现,DKD小鼠肾功能减退,肾小球增大扭曲,肾包膜减少,系膜基质增生,肾小球周围细胞紊乱,胶原纤维化沉积明显加重。这提示本研究造模成功。而在JP GS治疗后上述症状得到不同程度改善。

接下来,本研究探索了JP GS对DKD小鼠氧化应激和炎症反应的影响。结果发现JP GS不仅有助于抗氧化酶SOD、GSH-Px的产生与活性的提升,还有助于脂质过氧化终产物MDA的清

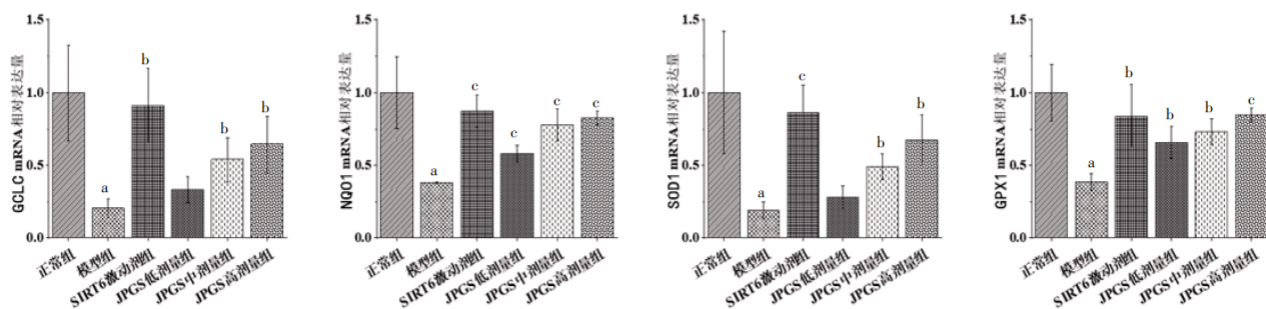
除,从而起到良好的抗氧化能力。与此同时,JP GS可有效降低DKD小鼠肾组织的炎症因子表达,发挥较好的抗炎作用。研究^[13-14]表明,氧化应激和炎症在DKD肾损伤中发挥着重要的作用。氧化应激可以诱发炎症反应,炎症反应也可加剧氧化应激,而氧化应激和炎症可通过多种途径导致肾脏结构和功能的改变^[14]。氧化应激反应的加重与ROS水平升高有关,而ROS水平升高会导致内皮功能紊乱、细胞外基质沉积以及肾脏钠重吸收增加^[15]。糖尿病中氧化应激的加剧将促使DKD的发生并推动其向终末期肾病发展^[14]。SOD与GSH-Px是机体质量要的抗氧化酶,在机体氧化与抗氧化平衡中起到至关重要的作用,MDA是机体脂质过氧化反应的主要产物,其含量可反映细胞氧化损伤的程度^[16]。IL-1 β 、IL-6、TNF- α 是常见的炎症因子,在机体的炎症反应中发挥了重要的作用^[17]。当机体处于持续的高血糖状态时,炎症因子的表达会持续升高,加重炎症反应^[18]。

此外,本研究发现,JP GS可以上调SIRT6以及NRF2和相关抗氧化因子的表达。SIRT6/NRF2通路在调节机体氧化应激与炎症反应中扮演着重要的角色^[19]。SIRT6是Sirtuins家族的重要成员,是一种应激反应蛋白和细胞保护蛋白,能够缓解各种细胞应激下的氧化应激和细胞凋亡^[20]。NRF2是细胞防御氧化应激的关键因子^[21]。当机体处于氧化应激状态时,活化的NRF2转移至细胞核激活抗氧化响应元件而启动HO-1、GCLC、NQO1、SOD、GSH-Px等的基因转录,上调HO-1、GCLC、NQO1、SOD、GSH-Px等多种抗氧化因子的表达以抑制氧化应激^[22]。有研究表明,SIRT6参与NRF2信号传导的激活,一方面SIRT6可以增强NRF2和RNA聚合酶II向ARE结合位点的募集^[23]。另一方面,SIRT6可以抑制NRF2的核抑制因子并促进NRF2去乙酰化以促进NRF2信号传导^[24-25]。本研究结果提示,JP GS可通过SIRT6/NRF2通路抑制氧化应激,缓解DKD肾损伤。因此,本



注:与正常组比较,^a $P < 0.01$;与模型组比较,^b $P < 0.05$,^c $P < 0.01$ 。

图6 各组小鼠肾组织SIRT6、NRF2、HO-1 及 NQO1 蛋白相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s, n=10$)



注:与正常组比较,^a $P < 0.05$;与模型组比较,^b $P < 0.05$,^c $P < 0.01$ 。

图7 各组小鼠肾组织HO-1 mRNA、GCLC mRNA、NQO1 mRNA、SOD1 mRNA 及GSH-Px mRNA相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

研究选取UBCS039作为阳性对照,UBCS039是一种SIRT6特异性激动剂。有研究表明,腹腔注射50 mg/kg UBSC039可有效激活SIRT6表达,进而有效抑制氧化应激与炎症反应^[11]。本研究中,高剂量的JPGS干预发挥了与UBCS039相近的作用,进一步证明了JPGS可以通过调节SIRT6/NRF2通路抑制氧化应激与炎症,缓解DKD肾损伤。

综上所述,JPGS可以通过激活SIRT6/NRF2通路,抑制氧化应激与炎症反应,缓解DKD小鼠肾损伤。

参考文献

- [1] SAMSU N. Diabetic nephropathy: Challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. Biomed Res Int,2021,2021: 1497449.
- [2] 彭电,黄娟,丑安,等.中药治疗慢性肾脏病的研究进展[J]. 中医药导报,2022,28(3):135-142.
- [3] 柴兆斐.益气固肾通络方治疗早期糖尿病肾脏病临床观察效果[J].现代养生,2022,22(15):1278-1280.
- [4] 吴冰杰,孟元,张涛静,等.益气固肾通络方治疗早期糖尿病肾脏病临床观察及机制研究[J].北京中医药,2020,39(5): 431-435.
- [5] MA Z J, ZHANG X N, LI L, et al. Tripterygium glycosides tablet ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis via the toll-like receptor 4/nuclear factor kappa B signaling pathway in high-fat diet fed and streptozotocin-induced diabetic rats[J]. J Diabetes Res,2015,2015:390428.
- [6] HUANG G D, LV J Z, LI T Y, et al. Notoginsenoside R1 ameliorates podocyte injury in rats with diabetic nephropathy by activating the PI3K/Akt signaling pathway[J]. Int J Mol Med,2016,38(4):1179-1189.
- [7] JI L Q, CHEN Y F, WANG H Q, et al. Overexpression of Sirt6 promotes M2 macrophage transformation, alleviating renal injury in diabetic nephropathy[J]. Int J Oncol,2019, 55(1):103-115.
- [8] HASHEMI M, ZANDIEH M A, ZIAOLHAGH S, et al. Nrf2 signaling in diabetic nephropathy, cardiomyopathy and neuropathy: Therapeutic targeting, challenges and future prospective[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2023,1869(5):166714.
- [9] 贾彩霞,吕树泉.健脾固肾化瘀组方治疗临床期脾肾两虚夹瘀型糖尿病肾病疗效观察[J].现代中西医结合杂志, 2020,29(17):1851-1855.
- [10] SHEN Q, QI S M, ZHANG J T, et al. Platycodin D inhibits HFD/STZ-induced diabetic nephropathy via inflammatory and apoptotic signaling pathways in C57BL/6 mice[J]. J Ethnopharmacol, 2023,314:116596.
- [11] JIAO F Z, ZHANG Z W, HU H T, et al. SIRT6 activator UBSC039 inhibits thioacetamide-induced hepatic injury in vitro and in vivo[J]. Front Pharmacol,2022, 13:837544.
- [12] ZHAO J, AI J, MO C, et al. Comparative efficacy of seven Chinese patent medicines for early diabetic kidney disease: A Bayesian network meta-analysis[J]. Complement Ther Med,2022,67:102831.
- [13] CHEN J, OU Z J, GAO T T, et al. Ginkgolide B alleviates oxidative stress and ferroptosis by inhibiting GPX4 ubiquitination to improve diabetic nephropathy[J]. Biomedicine Pharmacother,2022,156:113953.
- [14] JIN Q, LIU T T, QIAO Y, et al. Oxidative stress and inflammation in diabetic nephropathy: Role of polyphenols[J]. Front Immunol,2023,14:1185317.
- [15] KARUNASAGARA S, HONG G L, PARK S R, et al. Korean red ginseng attenuates hyperglycemia-induced renal inflammation and fibrosis via accelerated autophagy and protects against diabetic kidney disease[J]. J Ethnopharmacol, 2020,254:112693.
- [16] MA L Y, WU F, SHAO Q Q, et al. Baicalin alleviates oxidative stress and inflammation in diabetic nephropathy via Nrf2 and MAPK signaling pathway[J]. Drug Des Devel Ther,2021,15:3207-3221.
- [17] HARMALKAR D S, SIVARAMAN A, NADA H, et al. Natural products as IL-6 inhibitors for inflammatory diseases: Synthetic and SAR perspective[J]. Med Res Rev, 2024,44(4):1683-1726.
- [18] RAYEGO-MATEOS S, RODRIGUES-DIEZ R R, FERNANDEZ-FERNANDEZ B, et al. Targeting inflammation to treat diabetic kidney disease: The Road to 2030[J]. Kidney Int,2023,103(2):282-296.
- [19] SUN J L, RYU J H, CHO W, et al. CTRP4 ameliorates inflammation, thereby attenuating the interaction between HUVECs and THP-1 monocytes through SIRT6/Nrf2 signaling[J]. Biochem Biophys Res Commun,2024,691: 149293.
- [20] LIU G, CHEN H Y, LIU H, et al. Emerging roles of SIRT6 in human diseases and its modulators[J]. Med Res Rev,2021,41(2):1089-1137.
- [21] NEAGU M, CONSTANTIN C, SURCEL M, et al. Diabetic neuropathy: A NRF2 disease?[J]. J Diabetes,2024,16(9): e13524.
- [22] YI M, CRUZ CISNEROS L, CHO E J, et al. Nrf2 pathway and oxidative stress as a common target for treatment of diabetes and its comorbidities[J]. Int J Mol Sci,2024,25(2):821.
- [23] PAN H Z, GUAN D, LIU X M, et al. SIRT6 safeguards human mesenchymal stem cells from oxidative stress by coactivating NRF2[J]. Cell Res,2016,26(2): 190-205.

(下转第41页)

参考文献

- [1] GOH L H, SIAH C J R, TAM W W S, et al. Effectiveness of the chronic care model for adults with type 2 diabetes in primary care: A systematic review and meta-analysis[J]. *Syst Rev*, 2022, 11(1): 273.
- [2] ZOUNGAS S, CHALMERS J, NEAL B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(15): 1392–1406.
- [3] 王中群. 重视糖尿病大血管并发症的发病、机制、评估与防治研究[J]. *中南医学科学杂志*, 2022, 50(1): 1–6.
- [4] MIANO J M, FISHER E A, MAJESKY M W. Fate and state of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2021, 143(21): 2110–2116.
- [5] NOWAK K L, ROSSMAN M J, CHONCHOL M, et al. Strategies for achieving healthy vascular aging[J]. *Hypertension*, 2018, 71(3): 389–402.
- [6] KHOSLA S, FARR J N, TCHKONIA T, et al. The role of cellular senescence in ageing and endocrine disease[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(5): 263–275.
- [7] LIM H, PARK B K, SHIN S Y, et al. Methyl caffeate and some plant constituents inhibit age-related inflammation: Effects on senescence-associated secretory phenotype (SASP) formation[J]. *Arch Pharm Res*, 2017, 40(4): 524–535.
- [8] CHI C, LI D J, JIANG Y J, et al. Vascular smooth muscle cell senescence and age-related diseases: State of the art[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(7): 1810–1821.
- [9] 王凌, 尤鸿美, 潘雪银, 等. 老年性疾病通过cGAS-STING通路调控衰老相关分泌表型[J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(4): 450–454.
- [10] 童观珍, 付晓萍, 杨艳, 等. 表儿茶素的分布及药理活性研究进展[J]. *云南农业大学学报(自然科学)*, 2018, 33(2): 343–349.
- [11] 杨若熙, 刘桂艳, 王贝. 高效液相色谱及红外光谱法分析鸡血藤提取物中儿茶素类成分[J]. *化学分析计量*, 2024, 33(3): 29–36, 46.
- [12] SHARIATI S, KALANTAR H, PASHMFOROOSH M, et al. Epicatechin protective effects on bleomycin-induced pulmonary oxidative stress and fibrosis in mice[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2019, 114: 108776.
- [13] LI J W, WANG X Y, ZHANG X, et al. (–)-Epicatechin protects against myocardial ischemia-induced cardiac injury via activation of the PTEN/PI3K/AKT pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(6): 8300–8308.
- [14] MA H D, WANG X D, ZHANG W L, et al. Melatonin suppresses ferroptosis induced by high glucose via activation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway in type 2 diabetic osteoporosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 9067610.
- [15] XU Z K, XU W Z, SONG Y, et al. Blockade of store-operated calcium entry alleviates high glucose-induced neurotoxicity via inhibiting apoptosis in rat neurons[J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 254: 63–72.
- [16] 谢睿锋, 李岩, 王东. 不同浓度表儿茶素没食子酸酯对体外培养成骨细胞的影响[J]. *中国现代医生*, 2018, 56(11): 34–37, 42.
- [17] DI MICCO R, KRIZHANOVSKY V, BAKER D, et al. Cellular senescence in ageing: From mechanisms to therapeutic opportunities[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(2): 75–95.
- [18] HAARHAUS M, BRANDENBURG V, KALANTAR-ZADEH K, et al. Alkaline phosphatase: A novel treatment target for cardiovascular disease in CKD[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(7): 429–442.
- [19] SHROFF R, LONG D A, SHANAHAN C. Mechanistic insights into vascular calcification in CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(2): 179–189.
- [20] 毕先金. VSMCs衰老在CKD相关AS斑块不稳定性中的作用与机制研究[D]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2020: 14–100.
- [21] AHN H Y, CHO H D, CHO Y S. Comparison of antioxidant effect and phenolic compounds in tropical fruits[J]. *SN Appl Sci*, 2020, 2(6): 1120.
- [22] ZHANG L L, HE Y, SHENG F Y, et al. Towards a better understanding of Fagopyrum dibotrys: A systematic review[J]. *Chin Med*, 2021, 16(1): 89.
- (收稿日期: 2024-03-15 编辑: 罗英姣)
- (上接第36页)
- [24] KA S O, BANG I H, BAE E J, et al. Hepatocyte-specific sirtuin 6 deletion predisposes to nonalcoholic steatohepatitis by up-regulation of Bach1, an Nrf2 repressor[J]. *FASEB J*, 2017, 31(9): 3999–4010.
- [25] ZHANG W, WEI R, ZHANG L, et al. Sirtuin 6 protects the brain from cerebral ischemia/reperfusion injury through NRF2 activation[J]. *Neuroscience*, 2017, 366: 95–104.
- (收稿日期: 2024-05-09 编辑: 时格格)