

白芍内酯苷对糖尿病大鼠 肾脏损伤的作用机制研究*

赵立涵, 曾 玮, 周丽芳

首都医科大学附属北京潞河医院, 北京 101100

[摘要] 目的:探讨白芍内酯苷缓解糖尿病大鼠肾脏损伤的作用机制。方法:将10只雄性db/m小鼠(野生型对照)设为正常对照组,40只雄性C57BL/KsJ db/db小鼠(糖尿病模型)分为模型对照组,二甲双胍组,白芍内酯苷低、高剂量组,每组10只。除正常对照组和模型对照组每日灌胃生理盐水外,其余各组分别给予相应药物,持续干预12周。实验结束后,测定各组小鼠血糖、血清胰岛素、尿酸、肌酐、甘油三酯和总胆固醇水平,以及血清与肾脏组织中炎性细胞因子水平。采用蛋白印迹法检测肾脏组织中鞘氨醇激酶1(sphingosine kinase 1, SphK1)/1-磷酸鞘氨醇(sphingosine-1 1-phosphate, S1P)/核因子 κ B(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B)信号通路的蛋白表达水平。结果:与正常对照组相比,模型对照组小鼠血糖、血脂、血清胰岛素及肾脏炎性因子水平均显著升高,肾组织中SphK1/S1P/NF- κ B通路蛋白表达激活($P < 0.01$)。与模型对照组相比,二甲双胍组和白芍内酯苷低、高剂量组均能显著改善上述指标,其中白芍内酯苷高剂量组效果最优($P < 0.01$)。结论:白芍内酯苷对糖尿病大鼠肾脏损伤具有保护作用,其机制可能与调控SphK1/S1P/NF- κ B信号通路有关。

[关键词] 糖尿病肾病;白芍内酯苷;鞘氨醇激酶1-1磷酸鞘氨醇;核因子 κ B

[中图分类号] R255.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)12-0011-06

Study of the Mechanism of Action of Albiflorin in Alleviating Kidney Injury of Diabetic Rats

ZHAO Lihan, ZENG Wei, ZHOU Lifang

Beijing Luhe Hospital, Capital Medical University, Beijing 101100, China

Abstract Objective: To explore the mechanism of action of albiflorin in alleviating kidney injury of diabetic rats. Methods: Ten male db/m mice (wild-type control) were established as normal control group, forty male C57BL/KsJ db/db mice (diabetic models) were divided into model control group, metformin group, low and high doses groups of albiflorin with ten in each. Normal control group and model control group were drenched with physiological saline every day, other groups were administered with the corresponding medicines respectively, intervention for 12 weeks. By the end of the experiment, to detect the levels of blood glucose, serum insulin, and uric acid, serum creatinine, triglyceride and total cholesterol, inflammatory cytokines in serum and renal tissue in different groups. Western blotting was used to measure the expressions of SphK1/S1P/NF- κ B signaling pathway protein in renal tissue. Results: Compared with the normal control group, the levels of blood glucose, blood lipids, serum insulin, renal inflammatory factors in the model control group were significantly increased, and the protein expression of the SphK1/S1P/NF- κ B pathway in renal tissues was activated ($P < 0.01$). Compared with the model control group, the metformin group and the low and high dose groups of albiflorin could improve the above indicators, among which the high dose group of albiflorin showed the optimal effect ($P < 0.01$). Conclusion: Albiflorin has protective effects on kidney damage in diabetic mice, and its mechanism might be related to the regulation of SphK1/S1P/NF- κ B signaling.

Keywords diabetic nephropathy; albiflorin; SphK1/S1P; NF- κ B

糖尿病是一种内分泌代谢疾病,临床主要表现为高血糖,其在全球范围内的患病率呈逐年上升趋势,且增长速度非常快^[1-2]。糖尿病具有多种并发症,如肾脏疾病和认知功能障碍等^[3-4]。糖尿

病肾病(diabetic nephropathy, DN)主要损伤患者肾小球,是糖尿病常见的并发症,也是糖尿病的全身微血管并发症之一,且其能够造成糖尿病患者死亡。近年来,随着糖尿病患者数量的增加, DN

的发病率也呈逐年上升趋势,已成为终末期肾病的主要原因^[5-6]。目前,临床治疗主要通过控制血糖、血脂和抗高血压来减少DN患者的肾脏损伤^[7-8]。在DN中发现的炎症信号转导途径主要包括丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)、Toll样受体(toll-like receptor, TLR)和核因子 κ B(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B)等^[9-11]。近年来,鞘氨醇激酶1(sphingosine kinase 1, SphK1)/1-磷酸鞘氨醇(sphingosine 1-phosphate, S1P)信号通路在DN的发病机制研究中受到较多关注^[12], SphK1/S1P信号通路受多种因素影响,其中高糖状态往往出现S1P升高现象。S1P是一种具有生物活性的鞘脂,调节多种生物过程,如细胞增殖、分化和迁移。S1P对肿瘤坏死因子受体相关因子2(tumor necrosis factor receptor-associated factor 2, TRAF-2)产生作用,从而激活肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)/NF- κ B炎症信号通路,引发炎症反应。鞘氨醇激酶1(sphingosine kinase 1, SphK1)是催化S1P合成的关键代谢酶,而SphK1-S1P信号通路因其在糖尿病肾纤维化发病机制中的作用而越来越被关注。高血糖、高级糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)和氧化应激可激活SphK1-S1P信号通路,并促进肾小球系膜细胞(mesangial cells, GMCs)的增殖和纤维化成分的积累。因此, SphK1/S1P信号通路与DN病理过程密切相关。目前, DN的临床治疗方法只能延缓DN疾病的进展,不能完全治愈。因此,有必要开发安全有效的药物来治疗DN。

植物芍药的干燥根为白芍,其味苦、酸,性微寒,具有补血、调经、缓急止痛的作用,对于血虚萎黄、月经不调具有一定疗效,且其能够治疗自汗、腹痛、眩晕等。白芍含有单萜类物质,包括芍药苷、芍药内酯苷等,芍药苷对糖尿病及其并发症具有一定治疗作用^[13]。芍药总苷是由芍药苷、苯甲酰芍药苷、羟基芍药苷等多种生理活性成分组成的混合物。芍药苷具有多种药理活性,包括抗氧化、抗炎作用以及对牙本质的保护作用^[13]。目前,对芍药内酯苷治疗糖尿病的相关研究较少。因此,本研究探讨白芍内酯苷(以下简称Be)对糖尿病小鼠肾脏损伤的影响,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 40只C57BL/KsJ-db/db小鼠(糖尿病模型)和10只db/m小鼠(野生型对照),雄性,

均购自南京大学动物模型研究中心,实验动物生产许可证号:SCXK(苏)2019-0012。所有动物饲养于浙江大学实验动物中心(SPF级),环境条件:温度(22±2)℃,湿度:50%±10%,12 h光照/黑暗循环,自由摄食标准啮齿类动物饲料,自由饮水。本研究经浙江大学动物实验伦理委员会批准(ZJU2023-AE-045),动物实验按照浙江大学动物伦理学指南进行。

1.2 药物与试剂 白芍内酯苷(以下简称Be):纯度≥97%(上海元业生物科技有限公司,批号:20201812);盐酸二甲双胍片(metformin, Met)(中美上海施贵宝制药有限公司,批号:H20023370,规格:0.5 g/片);葡萄糖(Sigma-Aldrich,批号:2011251);白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)ELISA试剂盒(南京凯基生物有限公司,货号:KGE006B、KGE001B、KGE004B);总甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、尿酸(uric acid, UA)、肌酐(serum creatinine, SCr)试剂盒(南京建成生物工程研究所,货号:A110-1-1、A111-1-1、C012-2-1、C011-2-1);抗体:SphK1(CST#3297)、S1P(CST#3817)、p65(CST#8242)、p-p65(CST#3033)、GAPDH(CST#5174)、Lamin B(CST#13435)均购自Cell Signaling Technology公司。

1.3 实验仪器 11229型生化分析仪(日本日立);TGL-16M台式高速冷冻离心机(湖南湘仪仪器有限公司);BX53光学显微镜(日本奥林巴斯公司);Mini-PROTEAN Tetra电泳系统(美国Bio-Rad公司);ChemiDoc MP成像系统(美国Bio-Rad公司)。

1.4 实验方法 将实验小鼠随机分为正常对照组,模型对照组,二甲双胍组,Be低、高剂量组,共5组,每组10只;除正常对照组为db/m小鼠外,其余各组均为db/db小鼠。正常对照组及模型对照组小鼠以10 mL/kg剂量灌胃生理盐水;二甲双胍组小鼠以184 mg/kg剂量灌胃二甲双胍;Be低、高剂量组小鼠分别以50、100 mg/kg剂量灌胃Be。所有药物均以生理盐水为溶媒,每日固定时间灌胃给药1次,每组均连续干预12周。

1.5 观察指标

1.5.1 血清生化指标 实验结束后采集各组小鼠空腹静脉血,离心得血清。采用ELISA法测定每组小鼠胰岛素(insulin, INS)水平,生化分析仪分析TG、TC、UA和SCr水平。

1.5.2 血糖曲线下面积(area under the curve of blood glucose, AUC) 各组小鼠在实

验的最后一周进行口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test,OGTT)。小鼠禁食18 h,然后口服葡萄糖(2 g/kg),在0、30、60、90、120 min时采集血样,在4℃,4000×g离心10 min获得血清,用自动血糖仪测量血糖,并根据血糖结果绘制AUC。血糖AUC常使用梯形法计算,公式为:

$$AUC = \sum_{i=1}^{n-1} \frac{(C_i + C_{i+1})}{2} \times 30$$

在本实验中,分别在0、30、60、90、120 min时采集血样, C_i 依次代表0、30、60、90、120 min测量的血糖浓度。

1.5.3 肾脏组织学分析 将小鼠肾脏组织放入4%多聚甲醛溶液,然后进行石蜡包埋,切片,保持5 min。以上步骤完成后进行脱蜡、染色,分别在二甲苯、无水乙醇与苏木精、曙红作用下完成,并采用光学镜检查。

1.5.4 炎性细胞因子水平测定 小鼠血清离心后分装,-80℃保存;取右肾组织匀浆,离心后取上清。采用ELISA法检测血清和肾脏中IL-6、IL-1 β 、TNF- α 表达水平。

1.5.5 相关蛋白检测 将肾脏组织在含有1%苯甲基磺酰氟(phenylmethanesulfonyl fluoride,PMSF)和蛋白酶抑制剂混合物的RIPA缓冲液中匀浆,用BCA试剂盒分析蛋白质浓度。将蛋白质裂解物(每道30 μ g)装载在10% SDS-PAGE上,然后转移至PVDF膜。将膜与包括抗SphK1、抗S1P、抗p65、抗p-p65、反GAPDH和抗Lamin B在内的一抗于4℃下孵育过夜。TBST洗涤3次后,用

二抗在37℃下孵育1 h。使用增强化学发光试剂盒观察蛋白条带,并用Image J软件进行定量分析。

1.6 统计学方法 采用SPSS 26.0统计软件分析数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,若方差齐性通过Levene检验且组间差异显著,则进一步使用Bonferroni法进行两两比较;非正态分布数据采用Kruskal-Wallis H 非参数检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠血清UA和SCr水平 与正常对照组比较,模型对照组小鼠血清UA和SCr水平均升高;与模型对照组比较,二甲双胍组及Be低、高剂量组小鼠的UA和SCr水平均降低($P < 0.01$)。与二甲双胍组及Be低剂量组比较,Be高剂量组的UA和SCr水平均降低($P < 0.01$)。见表1。

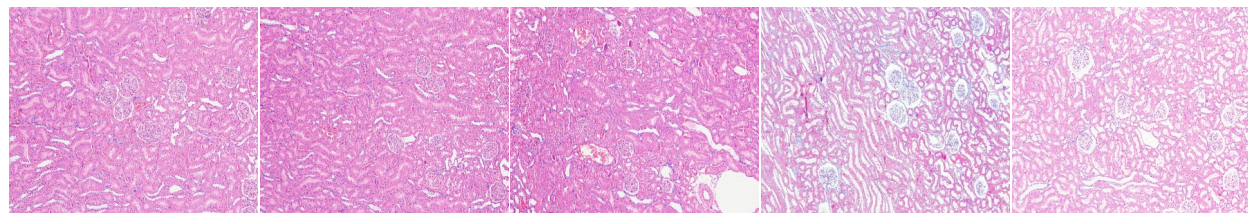
2.2 小鼠血清AUC、INS、TC及TG水平 与正常对照组比较,模型对照组AUC升高($P < 0.01$);血清INS水平降低($P < 0.01$),TC及TG水平均升高($P < 0.01$)。干预后,Be低、高剂量组和二甲双胍组上述指标均改善($P < 0.01$),且Be高剂量组改善优于二甲双胍组和Be低剂量组($P < 0.01$)。见表1。

2.3 肾脏组织病理学表现 模型对照组小鼠肾脏表现为脂质积聚和炎性浸润,炎症主要是单核细胞和中性粒细胞浸润。Be高、低剂量组及二甲双胍组小鼠肾脏表现出较少的炎症和脂质积累。见图1。

表1 各组小鼠血清UA、SCr、AUC、INS、TC及TG水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	UA (mg/L)	SCr (μ mol/L)	AUC (mmol·min/L)	INS (mIU/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)
正常对照组	10	100.5 \pm 10.20	50.3 \pm 5.1	1200 \pm 105	15.2 \pm 1.8	2.5 \pm 0.3	0.8 \pm 0.1
模型对照组	10	498.6 \pm 45.7**	148.9 \pm 12.6**	3800 \pm 320**	8.6 \pm 0.9**	6.7 \pm 0.5**	3.2 \pm 0.4**
二甲双胍组	10	302.1 \pm 28.4** Δ	99.8 \pm 8.7** Δ	2100 \pm 185** Δ	12.4 \pm 1.2** Δ	4.1 \pm 0.4** Δ	1.5 \pm 0.2** Δ
Be低剂量组	10	247.3 \pm 22.6** Δ	119.5 \pm 10.3** Δ	2600 \pm 230** Δ	11.1 \pm 1.1** Δ	4.8 \pm 0.5** Δ	1.8 \pm 0.3** Δ
Be高剂量组	10	201.4 \pm 18.9**	98.6 \pm 7.9**	1950 \pm 170**	13.0 \pm 1.3**	3.9 \pm 0.3**	1.3 \pm 0.2**

注:##表示与正常对照组比较, $P < 0.01$;**表示与模型对照组比较, $P < 0.01$; Δ 表示与Be高剂量组比较, $P < 0.01$



正常对照组

模型对照组

二甲双胍组

Be低剂量组

Be高剂量组

图1 各组小鼠肾脏组织病理学变化情况(HE, $\times 200$)

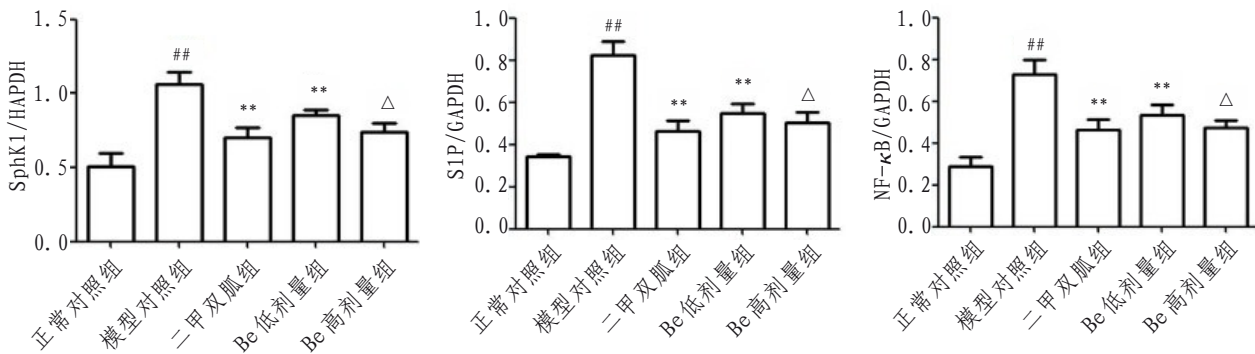
2.4 血清和肾脏炎症细胞因子水平 与正常对照组比较,模型对照组小鼠血清及肾脏中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平均升高($P < 0.01$)。与模型对照组比较,Be 低、高剂量组和二甲双胍组小鼠血清及肾脏中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平均降低($P < 0.01$)。与二甲双胍组及 Be 低剂量组比较,Be 高剂量组血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平降低更明显($P < 0.01$)。见表 2。

2.5 小鼠肾脏 SphK1、S1P 及 NF- κ B 蛋白表达 与正常对照组比较,模型对照组小鼠肾脏中 SphK1、S1P 及磷酸化 NF- κ B p65(p-P65) 的表达水平均升高($P < 0.01$)。干预后,Be 低、高剂量组与二甲双胍组显著抑制 SphK1、S1P、p-P65 蛋白表达($P < 0.01$),且 Be 高剂量组优于 Be 低剂量组与二甲双胍组($P < 0.01$)。见图 2—3。

表 2 各组小鼠炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

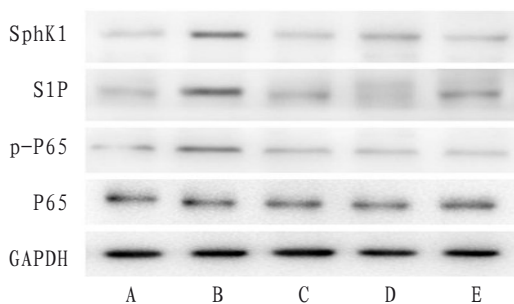
组别	鼠数	血清中炎症因子			肾脏中炎症因子		
		IL-1 β	IL-6	TNF- α	IL-1 β	IL-6	TNF- α
正常对照组	10	20.0 \pm 2.1	0.2 \pm 0.03	20.0 \pm 1.8	20.0 \pm 1.9	0.2 \pm 0.02	20.0 \pm 1.7
模型对照组	10	80.0 \pm 7.2 ^{##}	1.0 \pm 0.1 ^{##}	80.0 \pm 6.5 ^{##}	80.0 \pm 6.9 ^{##}	1.0 \pm 0.1 ^{##}	80.0 \pm 7.0 ^{##}
二甲双胍组	10	60.0 \pm 5.4 ^{**Δ}	0.8 \pm 0.07 ^{**Δ}	60.0 \pm 5.2 ^{**Δ}	60.0 \pm 5.3 ^{**}	0.8 \pm 0.06 ^{**}	60.0 \pm 5.1 ^{**}
Be 低剂量组	10	40.0 \pm 3.6 ^{**Δ}	0.6 \pm 0.05 ^{**Δ}	40.0 \pm 3.4 ^{**Δ}	40.0 \pm 3.7 ^{**}	0.6 \pm 0.05 ^{**}	40.0 \pm 3.6 ^{**}
Be 高剂量组	10	30.0 \pm 2.8 ^{**}	0.4 \pm 0.03 ^{**}	30.0 \pm 2.5 ^{**}	30.0 \pm 2.6 ^{**}	0.4 \pm 0.04 ^{**}	30.0 \pm 2.3 ^{**}

注:##表示与正常对照组比较, $P < 0.01$;**表示与模型对照组比较, $P < 0.01$; Δ 表示与 Be 高剂量组比较, $P < 0.01$



注:##表示与正常对照组比较, $P < 0.01$;**表示与模型对照组比较, $P < 0.01$; Δ 表示与 Be 低剂量组比较, $P < 0.01$

图 2 各组小鼠 SphK1/S1P/NF- κ B 通路表达比较



注:A 为正常对照组;B 为模型对照组;C 为二甲双胍组;D 为 Be 低剂量组;E 为 Be 高剂量组;蛋白条带定量以 Image J 灰度值分析结果为准

图 3 各组小鼠肾脏 SphK1/S1P/NF- κ B 通路表达(蛋白条带)

3 讨论

DN 是糖尿病患者的一种微血管并发症,约占需要肾脏替代治疗患者的 40%。炎症、氧化应激

和细胞凋亡在 DN 的发生发展中起着重要作用。靶向炎症和氧化应激的新药在预防、延缓和治疗 DN 方面显示出潜在价值。目前,DN 的治疗方法包括控制血压、血糖等,但许多疗法的疗效并不理想。因此,DN 的治疗方法需要进一步研究和探讨。本研究结果表明,SphK1/S1P/NF- κ B 通路在 DN 中具有重要作用。抑制该通路可以改善糖尿病肾病的病情,并减轻肾脏炎症。

血糖控制不佳和晚期糖基化终产物的产生与 DN 的发展密切相关。血脂异常也被证实是 DN 的重要发病机制之一。因此,控制血糖水平和脂质代谢对于预防或延缓糖尿病并发症至关重要。糖尿病 db/db 小鼠已被广泛用作 DN 的体内模型,以研究其发病机制。本研究以 db/db 小鼠为 DN 模型,结果表明,在 Be 治疗 12 周后,db/db 小鼠的空腹血糖水平显著降低。此外,Be 处理的 db/db 小

鼠血清 TC、TG 和 LDL-C 水平降低,而 HDL-C 水平升高,表明 Be 通过发挥降血糖和降血脂作用来预防 DN。

DN 的主要特点为慢性高血糖和蛋白尿,这些脂质代谢异常与胰岛素抵抗的趋势有关。因此,纠正 DN(包括糖尿病引起的肾损伤)是降低糖尿病及其并发症风险的关键^[13]。实验结果显示,Be 和二甲双胍均能够降低小鼠血清 TG 及 TC 水平,表明 Be 对 T2DM 引起的脂代谢紊乱具有治疗作用。高血糖与大多数器官的病理损伤密切相关,能够导致血液中蛋白质和酶的变化。Be 可降低 db/db 小鼠的胰岛素抵抗和高血糖引起的肾损伤^[14]。本实验结果显示,Be 能够降低小鼠血清 UA 和 Scr 水平。

肾脏炎症是指免疫反应的激活。在 DN 的进展过程中,通常会发生肾小球硬化、肾功能障碍和蛋白尿。蛋白尿是临床上诊断 DN 发病最敏感的生物标志物,通常通过计算尿白蛋白/肌酐比值(UACR)来评估。据报道 DN 进展中,肾脏炎症(免疫反应激活)是核心病理驱动因素:抗原抗体复合物沉积于肾小球激活补体系统,TNF- α 等炎症因子过度表达破坏肾小球结构,免疫细胞浸润释放的氧化应激产物加速细胞外基质沉积与肾小球硬化。同时,肾小球内压力升高、毛细血管壁通透性增强,直接促进蛋白尿发生,最终导致肾功能障碍。此外,炎症介质还能推动肾小管上皮细胞活化与肾脏纤维化,叠加血管紧张素系统过度激活引发的肾小球高滤过,进一步加重肾损伤。临床诊断中,蛋白尿通常通过计算尿白蛋白/肌酐比值(UACR)评估。UACR \geq 30 mg/g 且 3~6 个月内重复检测 3 次中有 2 次达标(排除感染干扰)是 DN 的重要诊断依据。尽管其在极早期敏感性有限,但仍是目前识别 DN 发病的核心敏感生物标志物。尿微量白蛋白(UACR 评估)水平升高也被证实可早期提示肾小球滤过膜损伤,为 DN 的早期筛查提供关键线索^[15-16]。血清 Scr 和 BUN 也是肾功能的典型指标。本研究结果显示,Be 治疗减轻了 db/db 小鼠的肾损伤,具体表现为降低 24 h 尿量、尿白蛋白、UACR、Scr 和 BUN 水平。HE 染色也证实了 Be 能够改善肾组织的结构改变,如肾小球基底膜增厚、系膜基质扩张和炎症浸润。以上结果表明,Be 对 DN 具有保护作用。

研究发现,肾组织中 TNF- α 的增加与糖尿病的严重程度有关,IL-1 β 对胰岛素信号通路具有负面影响^[15-16],能够导致胰岛素抵抗^[17]。此外,在包括肝脏和脂肪在内的脂肪组织中,血清 IL-6 含

量上升,在 T2DM 的进展中发挥着关键作用。研究表明,研究表明,T2DM 能够增加炎症细胞因子的表达并导致肾脏炎症,这表现为 db/db 小鼠血清和肾脏组织中 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 的表达上调^[18]。本研究结果发现,Be 能够降低血清和肾脏中 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 的表达水平。

作为一种鞘氨醇,具有一定的细胞生物学功能。SphK 包括 SphK1 和 SphK2,其中 SphK1 在 S1P 形成过程中发挥重要作用。在发挥生物学作用的过程中,S1P 通常经 5 种特异性受体完成,称作 S1P1-5 受体。研究显示,在 S1P2 介导下,内皮细胞的通透性显著增加,内皮屏障功能因此受到显著影响^[19-20]。此外,S1P 能够显著激活 NF- κ B、p38MAPK 和 MAPK 信号通路,对 DN 的发病具有重要作用。在对 DN 相关发病机制的研究中发现,SphK1/S1P 信号通路在其中发挥重要作用,当患者处于高血糖状态,或机体缺氧,以及氧化应激等均会导致 SphK1 的有效激活,致使 S1P 表达上调。S1P 在结合受体后,会造成细胞的大量增加,而且能够提高 TGF- β 含量,对 DN 的形成具有一定促进作用^[21-22]。在 TRAF2 生理调节过程中,S1P 发挥了一定促进作用。针对 TNF- α 和 NF- κ B 信号通路,TRAF2 进行调节,S1P 发挥了一定干预作用,并由此参与到炎症反应当中。在 DN 炎症机制中,TNF- α 、NF- κ B 可使促炎因子、黏附分子等表达明显上调,并由此参与到 DN 疾病形成及发展过程中。SphK1/S1P/NF- κ B 信号通路与不同疾病中炎症的调节相关,如脊髓损伤、急性肝衰竭和出血性膀胱炎。在 LPS 诱导的大鼠急性肺损伤模型中,双醋瑞因对 SphK1/S1P/NF- κ B 通路的失活可抑制细胞凋亡和氧化应激。研究发现,白藜芦醇通过阻断 SphK1/S1P/NF- κ B 通路,抑制 LPS 介导的炎症和 大鼠肾小球系膜细胞中纤连蛋白的表达,这些发现促使我们探究 SphK1/S1P/NF- κ B 途径是否为 Be 保护 DN 的下游介质。Be 能够抑制 db/db 模型小鼠中 SphK1、S1P 和 p-P65 蛋白的表达,表明 Be 能够抑制 db/db 模型小鼠中 SphK1/S1P/NF- κ B 通路的激活。本研究证实,SphK1/S1P/NF- κ B 通路是 Be 对 DN 病理过程中炎症和氧化应激抑制作用的关键机制。基于以上研究发现,Be 似乎是一种很有前途的新型抗 DN 药物,可以抑制炎症和氧化应激^[23-24]。然而,需要进行更广泛的研究来阐明 Be 在各种 DN 实验模型中的安全性和长期疗效。尽管如此,由于 Be 的生物利用度较低,其在临床应用中存在一定的局限性。未来的研究可以考虑通过脂质体和纳米颗粒的形式来改善其药代动力学

参数。

综上所述, Be 能够有效改善糖尿病小鼠的胰岛素抵抗、高血糖和肾脏炎症, 其机制可能与调控 SphK1/S1P/NF- κ B 信号通路有关。

参考文献

- [1] MÄKIMATTILA S, VIRKAMÄKI A, GROOP P H, et al. Chronic hyperglycemia impairs endothelial function and insulin sensitivity via different mechanisms in insulin-dependent diabetes mellitus [J]. *Circulation*, 1996, 94(6):1276-1282.
- [2] GUARIGUATA L, WHITING D R, HAMBLETON I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 103(2):137-149.
- [3] BROWNLEE M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism [J]. *Diabetes*, 2005, 54(6):1615-1625.
- [4] GIACCO F, BROWNLEE M. Oxidative stress and diabetic complications [J]. *Circ Res*, 2010, 107(9):1058-1070.
- [5] ADEYEMI D O, UKWENYA V O, OBUOTOR E M, et al. Anti-hepatotoxic activities of *Hibiscus sabdariffa* L. in animal model of streptozotocin diabetes-induced liver damage [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14:277.
- [6] DIAS A S, PORAWSKI M, ALONSO M, et al. Quercetin decreases oxidative stress, NF- κ B activation, and iNOS overexpression in liver of streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *J Nutr*, 2005, 135(10):2299-2304.
- [7] 刘志超, 高晟玮, 王振兴, 等. 中医药治疗糖尿病肾病机理探讨 [J]. *西部中医药*, 2021, 34(5):148-151.
- [8] WELLEN K E, HOTAMISLIGIL G S. Inflammation, stress, and diabetes [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(5):1111-1119.
- [9] KORNB�IT B, MUNTHER-FOG L, MADSEN H O, et al. Association of HMGB1 polymorphisms with outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome [J]. *Crit Care*, 2008, 12(3):83.
- [10] 杨俏丽, 荆鲁, 李金垚, 等. 基于网络药理学探讨大黄治疗糖尿病肾病的作用机制 [J]. *西部中医药*. 2025, 38(5):82-88.
- [11] KOMERS R. Rho kinase inhibition in diabetic kidney disease [J]. *J Clin Pharmacol*, 2013, 76(4):551-559.
- [12] ALVAREZ S E, HARIKUMAR K B, HAIT N C, et al. Sphingosine-1-phosphate is a missing cofactor for the E3 ubiquitin ligase TRAF2 [J]. *Nature*, 2010, 465(7301):1084-1088.
- [13] 姚庄娴, 袁智宇, 郭明真, 等. 白芍及其药对药理作用及临床应用研究进展 [J]. *安徽中医药大学学报*, 2024, 43(5):109-112.
- [14] JOURDAN T, GODLEWSKI G, CINAR R, et al. Activation of the Nlrp3 inflammasome in infiltrating macrophages by endocannabinoids mediates beta cell loss in type 2 diabetes [J]. *Nat Med*, 2013, 19(9):1132-1140.
- [15] LEE D H, STEFFES M W, SJÖDIN A, et al. Low dose organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls predict obesity, dyslipidemia, and insulin resistance among people free of diabetes [J]. *PLoS One*, 2011, 6(1):15977.
- [16] LEE H M, KIM J J, KIM H J, et al. Upregulated NLRP3 inflammasome activation in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2013, 62(1):194-204.
- [17] LIANG Y, HOU C, KONG J, et al. HMGB1 binding to receptor for advanced glycation end products enhances inflammatory responses of human bronchial epithelial cells by activating p38 MAPK and ERK1/2 [J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 405(1):63-71.
- [18] Liu J Y, Guo Y J, Yang Y M, et al. Salidroside attenuates LPS-induced acute lung injury in rats [J]. *Inflammation*, 2017, 40(5):1520-1531.
- [19] ZHANG L, LONG J, JIANG W, et al. Trends in chronic kidney disease in China [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(9):905-906.
- [20] CARTER H E, HAINES W J. Biochemistry of the sphingolipids; preparation of sphingolipids from beef brain and spinal cord [J]. *J Biol Chem*, 1947, 169(1):77-82.
- [21] SANCHEZ T, SKOURA A, WU M T, et al. Induction of vascular permeability by the sphingosine-1-phosphate receptor-2 (S1P2R) and its downstream effectors ROCK and PTEN [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(6):1312-1318.
- [22] WANG L, XING X P, HOLMES A, et al. Activation of the sphingosine kinase-signaling pathway by high glucose mediates the proinflammatory phenotype of endothelial cells [J]. *Circ Res*, 2005, 97(9):891-899.

收稿日期: 2025-06-01

*基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (8187150833)。

作者简介: 赵立涵 (1980—), 男, 副主任医师。研究方向: 重症医学及全科医学。Email: 13716132707@163.com。