

虎杖苷防治糖尿病肾病的研究进展

张瑶, 张宜梅

中国医学科学院阜外医院 药剂科, 北京 100037

摘要: 糖尿病肾病是 2 型糖尿病的主要并发症之一, 是造成终末期肾病和肾功能衰竭患者死亡的主要原因。虎杖苷是从虎杖中提取的活性成分, 可通过减轻肾组织炎性损伤、降低氧化应激反应、延缓肾组织纤维化、阻止肾组织细胞凋亡、降低血糖发挥防治糖尿病肾病的作用。总结了虎杖苷用于糖尿病肾病的研究进展, 分析了其作用机制, 为虎杖苷治疗糖尿病肾病的临床研究提供依据。

关键词: 虎杖苷; 糖尿病肾病; 炎性损伤; 氧化应激反应; 纤维化; 细胞凋亡; 血糖

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)12-3259-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.12.042

Research progress of polydatin in prevention and treatment of diabetes nephropathy

ZHANG Yao, ZHANG Yimei

Department of Pharmacy, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China

Abstract: Diabetes nephropathy is one of the major complications of type 2 diabetes, and the main cause of death in patients with end-stage renal disease and renal failure. Polydatin is an active ingredient extracted from *Polygoni Cuspidati Rhizoma*, which can play a role in preventing and treating diabetes nephropathy by reducing inflammatory damage of renal tissue, reducing oxidative stress response, delaying renal tissue fibrosis, preventing renal tissue cells apoptosis, and reducing blood sugar. This article summarized the research progress of polydatin in treatment of diabetes nephropathy, analyzed its mechanism of action, and provided a basis for the clinical study of polydatin in treatment of diabetes nephropathy.

Key words: polydatin; diabetes nephropathy; inflammatory damage; oxidative stress response; fibrosis; cell apoptosis; blood sugar

糖尿病肾病是 2 型糖尿病的主要并发症之一, 是造成终末期肾病和肾功能衰竭患者死亡的主要原因。由于其发病机制复杂, 临床研究仍未完全明了, 整体疗效欠佳^[1]。高血糖可诱发机体氧化和抗氧化失衡, 造成肾组织的氧化损伤, 诱发炎症反应, 逐渐促进肾小球纤维化进程, 导致肾功能下降^[2]。虎杖苷是从虎杖中提取的活性成分, 具有抗氧化、抗纤维化、抗炎、抗肿瘤、减轻肾损伤等多种药理活性, 可用于疼痛、咳嗽、高血压、肺纤维化、动脉粥样硬化、肾损伤、神经退行性疾病、肿瘤等多种疾病的治疗^[3]。虎杖苷可通过减轻肾组织炎性损伤、降低氧化应激反应、延缓肾组织纤维化、阻止肾组织细胞凋亡、降低血糖发挥防治糖尿病肾病的作用。本文总结了虎杖苷用于糖尿病肾病的研究进

展, 分析了其作用机制, 为虎杖苷治疗糖尿病肾病的临床研究提供依据。

1 减轻肾组织炎性损伤

1.1 调节腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) α 1/Toll 受体 (TLR) 4 信号通路

AMPK α 1/TLR4 信号通路参与高糖诱导的糖尿病肾病炎性损伤, 上调 AMPK 的表达, 可靶向抑制 TLR4 的活性, 抑制多种炎症因子的分泌^[4]。张正菊等^[5]使用虎杖苷治疗高脂饲料诱导的糖尿病肾病小鼠, 13.33、6.67、3.33 mg/kg 虎杖苷可显著下调肾组织中白细胞介素-18 (IL-18)、TLR4、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 基因转录水平, 上调 AMPK α 1 基因转录水平, 继而降低血清 MCP-1、IL-18 蛋白的表达, 结果提示虎杖苷可通过调节 AMPK α 1/

收稿日期: 2024-09-19

基金项目: 北京慢性病防治与健康教育科研项目 (BJMB0012022028001)

作者简介: 张瑶 (1983—), 女, 主管药师, 本科, 研究方向为药理学。E-mail: leyaoyao83@163.com

TLR4 信号通路减轻糖尿病肾病肾组织炎性损伤。

1.2 调控 TLR4/核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路

TLR4 与 MyD88 结合促使 NF- κ B 活化, 刺激多种炎症因子分泌, 参与糖尿病肾病病理进程^[6]。徐小惠等^[7]使用 75、150 mg/kg 虎杖苷治疗链脲佐菌素、高脂饲料诱导的糖尿病肾病大鼠, 可显著降低大鼠血清中尿酸 (UA)、尿素氮 (BUN)、血肌酐 (Scr) 和 IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、纤维连接蛋白 (FN)、转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 水平, 提示虎杖苷可通过调控 TLR4/NF- κ B 信号通路以减轻肾组织的炎性损伤。Niu 等^[8]使用虎杖苷治疗链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病大鼠, 20、40、80 mg/kg 虎杖苷可呈剂量相关性降低 UA、Scr、BUN、结缔组织生长因子 (CTGF)、胶原蛋白-I (Col-I)、FN 水平, 降低肾脏指数, 降低大鼠血清中 MCP-1、IL-1 β 、IL-6 水平, 结果证实虎杖苷可通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路减轻糖尿病肾病炎症反应。

1.3 阻止 NF- κ B 的激活

NF- κ B 是典型炎症通路, 可以通过激活环氧合酶-2 (COX-2) 引发局部炎症反应, 调节多种促炎因子释放, 加重高糖引起的肾组织炎性损伤^[9]。1 项负载虎杖苷的壳聚糖纳米颗粒治疗糖尿病肾病大鼠研究中, 50 mg/kg 虎杖苷可通过阻止 NF- κ B 的激活以显著降低 TNF- α 、IL-6、IL-18、COX-2 等促炎因子水平, 提高 IL-10 抗炎因子分泌, 显著降低大鼠 UA、Scr、BUN 水平, 发挥抗肾组织炎性损伤的作用^[10]。Xie 等^[11]使用虎杖苷治疗糖尿病肾病大鼠, 150 mg/kg 虎杖苷可降低肾脏指数、Scr、BUN 水平, 减轻肾小球细胞外基质沉积和 FN 表达, 降低肾脏中 TGF- β 、细胞间黏附分子 (ICAM-1)、FN 蛋白表达, 降低血清中 TNF- α 、IL-1 水平, 结果证实虎杖苷可通过抑制 NF- κ B 信号通路激活以降低糖尿病肾病的炎症反应, 延缓肾小球的病理改变。

2 降低氧化应激反应

2.1 抑制缺氧诱导因子 1 α /NADPH 氧化酶 4(HIF-1 α /NOX4) 信号通路

HIF-1 α /NOX4 信号通路活化可促使间质细胞衍生因子-1 α /趋化因子受体 4 (SDF-1 α /CXCR4) 激活, 诱导活性氧 (ROS) 生成, 造成肾小球足细胞损伤, 加剧氧化应激反应^[12]。Ding 等^[13]使用虎杖苷干预高果糖诱导的肾脏足细胞大鼠, 7.5、15、30 mg/kg 虎杖苷可显著抑制足细胞中 HIF-1 α 表达和 ROS 释放, 显著降低血清中 BUN、Scr、Cr、UP 水

平, 证实虎杖苷可通过抑制 HIF-1 α /NOX4 信号通路以降低肾小球足细胞的氧化应激损伤。丁红^[14]使用 7.5、15、30 mg/kg 虎杖苷治疗高糖诱导的大鼠, 降低 SUA、Scr、BUN、微量白蛋白 (Alb) 水平, 显著减轻肾功能损伤, 降低肾脏足细胞脱落、裂孔隙降低、足突宽度增加等超微结构改变, 促进肾小球中 Nephrin、Podocin 蛋白表达, 降低 ROS、ADP/NADPH 比率生成, 提高 SOD、过氧化氢酶 (CAT) 水平, 提示虎杖苷可通过抑制 HIF-1 α /NOX4 信号通路增强抗氧化活性, 降低足细胞的氧化应激损伤。

2.2 激活沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 信号通路

SIRT1 具有强效的抗氧化活性, 能通过促使核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 活性以促进血红素加氧酶-1 (HO-1) 的释放, 增加抗氧化反应元件 (ARE) 结合活性, 促进下游抗氧化基因的表达^[15]。Huang 等^[16]使用 5、10、20 μ mol/L 虎杖苷干预肾小球系膜细胞, 以剂量相关性促进 Nrf2 表达和 HO-1、SOD1 蛋白生成, 抑制 ROS 过度分泌, 提示虎杖苷可通过激活 SIRT1 信号通路发挥抗氧化应激活性。

2.3 激活 Nrf2/ARE 信号通路

Nrf2/ARE 是抗氧化应激调节剂, 酪蛋白激酶结合蛋白 1 (CKIP-1) 通过与 Nrf2 相互作用, 可促进 Nrf2 易位, 与 ARE 相结合, 介导靶基因的转录, 增强肾组织的抗氧化活性^[17]。Gong 等^[18]使用虎杖苷体外干预肾组织系膜细胞和体外治疗糖尿病肾病小鼠, 20、40 μ mol/L 虎杖苷可促进系膜细胞中 Nrf2、ARE、SOD1 的表达, 逆转 Nrf2/ARE 活性的降低, 降低细胞中 ICAM-1、FN 的表达, 提高 SOD、H₂O₂ 的水平, 100、200 mg/kg 虎杖苷可促进小鼠肾组织中 CKIP-1、Nrf2 的表达, 降低肾脏指数, 降低小鼠血清 BUN、Scr、Cr、GSP、UP 的水平, 提高肾组织、血清中 SOD1、HO-1 的水平, 证实虎杖苷通过激活 CKIP-1 以激活 Nrf2/ARE 信号通路, 发挥抗氧化活性。Gu 等^[19]使用虎杖苷干预高果糖诱导大鼠, 20 mmol/L 虎杖苷可显著降低大鼠的 24 h UP、减轻肾小球足细胞的精细超微结构, 降低足突消失, 提示虎杖苷可通过激活 Nrf2 信号通路增强大鼠的抗氧化能力, 保持足细胞的自噬稳态。

2.4 降低 ROS 生成

高血糖导致氧化还原失衡和过多的 ROS 生成, 导致线粒体功能障碍和大分子氧化, Nrf2 的激活可调节抗氧化蛋白的表达, 抑制 NF- κ B 激活, 并诱导 HO-1 细胞保护蛋白, 从而保护细胞免受炎症和损

伤引起的氧化损伤^[20]。Abdul-Hamid 等^[21]使用虎杖苷纳米粒子治疗链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病大鼠, 50 mg/kg 虎杖苷可降低大鼠体质量和肾脏指数, 进一步降低血糖、糖化血红蛋白 (HbA1c)、UP、BUN、Scr 的水平, 上调血清中谷胱甘肽 (GSH)、CAT、过氧化物酶 (POX)、SOD 的活性, 降低丙二醛 (MDA) 的水平, 减轻肾小球、肾小管的病理损伤和肾组织纤维化, 可见虎杖苷可通过 Nrf2/HO-1/NF- κ B 信号通路降低 ROS 的生成, 减轻肾组织的氧化性损伤。Abd El-Hameed 等^[10]使用负载虎杖苷的壳聚糖纳米颗粒治疗链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病大鼠, 通过壳聚糖纳米颗粒的药物输送系统可以防止降解, 增加负载药物的水溶性, 将药物靶向特定定位点, 并实现持续释放模式, 50 mg/kg 虎杖苷可显著降低空腹血糖 (FBG)、HbA1c、晚期糖基化终末产物 (AGE) 的水平, 降低血清 UA、Scr 和 BUN 的水平, 增强血清白蛋白的水平, 提高肾组织中 SOD、CAT、GSH 的活性, 降低 MDA 的水平, 因此虎杖苷可通过降低 ROS 的生成以减轻高糖引起的氧化应激反应, 减轻肾组织氧化损伤。

3 延缓肾组织纤维化

3.1 调控 Connexin32 (Cx32)-NADPH 氧化酶 4 (Nox4) 信号通路

Nox4 衍生的 ROS 可促进糖尿病肾脏的炎症和纤维化过程, 促进 Cx32 的表达, 可下调 Nox4 的表达, 以降低肾组织氧化应激反应, 缓解糖尿病肾纤维环进程^[22]。Chen 等^[23]使用 10、20、40 μ mol/L 虎杖苷干预高糖诱导的肾小球系膜细胞中 ICAM-1、FN 的表达和超氧化物、ROS 的过量产生, 调控 Cx32-Nox4 通路的表达, 体外实验发现, 100 mg/kg 虎杖苷治疗糖尿病肾病小鼠可上调肾组织中 Cx32 的表达, 下调 Nox4 的表达, 降低小鼠血清肾脏中 MDA、PAI-1、CTGF、Col-IV、TGF- β 的水平, 提高 SOD 的水平, 显著减轻小鼠肾纤维化进程。

3.2 阻断 Yes 相关蛋白 (YAP) 信号通路

YAP 通路被上游的机械信号 (如基质硬度增加) 激活, 促进其核转位和诱导靶基因转录, 促进细胞外基质沉积, 诱导肾组织纤维化^[24]。He 等^[25]使用 100 mg/kg 虎杖苷治疗糖尿病肾病大鼠 8 周后, 可显著降低肾皮质僵硬程度和质量, 显著降低 BUN、UP、Scr 的水平, 抑制肾成纤维细胞中 YAP 的表达, 继而阻止肾成纤维细胞的活化, 结果证实虎杖苷可通过阻断 YAP 通路以阻止糖尿病肾病肾

纤维化的进程。

3.3 抑制干扰素基因刺激因子 (STING)/NF- κ B 信号通路

STING 是一种位于内质网中的进化共有跨膜蛋白, 当受到各种刺激激活时, STING 可以从内质网易位至高尔基体, 并与 TANK 结合激酶 1 (TBK1) 形成复合物, 诱导干扰素调节因子 3 (IRF3) 和 NF- κ B 炎症通路的激活, 加重细胞外基质沉积, 加快肾脏纤维化进程^[26]。Liang 等^[27]使用虎杖苷干预高糖诱导的肾小球系膜细胞, 10、20、40 μ mol/L 虎杖苷可先降低 ICAM-1、 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA)、FN 的水平, 抑制 STING 蛋白的表达, 结果显示虎杖苷通过抑制 STING/NF- κ B 信号通路以通过减轻炎症反应刺激的肾组织纤维化进程。

3.4 增强 SIRT1 信号通路

SIRT1 激活能显著抑制 TGF- β 1、FN 表达, 进而减轻高糖引起的肾组织纤维化进程^[28]。1 项虎杖苷治疗高血糖干预大鼠研究中, 50 mg/kg 虎杖苷可通过增强 SIRT1 信号通路以促进 Nrf2/ARE 表达, 降低 TGF- β 1、FN 水平, 降低大鼠尿素氮、血清肌酐、24 h 蛋白尿水平, 阻止系膜细胞中细胞外基质沉积和肾小球肥大, 延缓肾组织纤维化进程^[16]。

3.5 改善足细胞足突倒伏、融合功能

肾组织足细胞减少和足突的融合消失、增宽倒伏参与肾小球硬化进程, 高糖可诱导肾组织足细胞足突消失和融合, 加重肾组织损伤^[29]。王达利等^[30]使用虎杖苷治疗高脂饲料诱导的糖尿病肾病小鼠, 13.33、6.67、3.33 mg/kg 虎杖苷可显著降低小鼠肾脏病变的总积分, 降低肾小球基质相对面积, 电镜下显著减轻肾组织基底膜、足突倒伏、融合、炎症浸润等病理改变。结果提示, 虎杖苷可通过改善足细胞足突倒伏、融合功能以延缓肾组织纤维化、减轻糖尿病肾病的肾组织损伤。

4 阻止肾组织细胞凋亡

4.1 调控 circ_0084043/miR-31 轴

circ_0084043 可直接靶向 miR-31, 促进高糖引起氧化应激反应, 诱发肾组织细胞凋亡, 造成肾组织损伤^[31]。程延娜等^[32]使用虎杖苷干预高糖诱导的肾小管上皮细胞 HK-2, 12.5、25.0、50.0 mmol/L 虎杖苷可促进细胞中 miR-31 表达, 降低 circ_0084043 的表达, 其作用具有剂量相关性, 可降低乳酸脱氢酶的释放和 MDA 的水平, 阻止 HK-2 细胞凋亡。结果提示, 虎杖苷通过调控 circ_0084043/miR-31 轴

降低高糖抑制 HK-2 的细胞凋亡。

4.2 抑制线粒体裂变关键蛋白 1 (Drp1) 激活

线粒体裂变与足细胞损伤密切相关,线粒体裂变可诱导 ROS 过量生产,继而促进 Drp1 激活,诱导线粒体细胞色素 c 释放,增强半胱天冬酶 (Caspase)-3 的活性,促进足细胞凋亡^[33]。Ni 等^[34]使用 100 mg/kg 虎杖苷显著降低高糖引起的小鼠足细胞凋亡,显著降低 UP、UAE、Scr、BUN 的水平,通过阻断细胞色素 c 的释放,降低 Caspase-3 活性,降低足细胞中 ROS 生成,恢复 nephrin、podocin 水平。因此虎杖苷可通过抑制 Drp1 激活以阻止线粒体裂变,降低足细胞的凋亡。

5 降低血糖

葡萄糖转运蛋白 (GLUT) 参与机体对葡萄糖的重吸收,通过靶向阻止 GLUT 的活性,显著减轻肾小球对葡萄糖的再摄取,继而降低高血糖对肾组织的刺激^[35]。Wang 等^[36]使用虎杖苷治疗链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病大鼠,120 mg/kg 虎杖苷可抑制葡萄糖共转运载体 (SGLT) 1、SGLT2 的活性,时间相关性降低血糖、饮水量、采食量,降低 C 反应蛋白、MCP-1、TNF- α 、IL-1 β 、BUN、Scr、UP 水平,减轻肾小球、肾小管的病理学改变,表明虎杖苷可通过抑制 GLUT 的活性显著减轻糖尿病肾病的高血糖,延缓糖尿病肾病的病情发展。

6 结语

糖尿病患者长期高血糖可造成局部微血管损伤,累及肾组织,造成糖尿病肾病,增加终末期肾病的风险,寻找新的治疗策略以延缓糖尿病肾病的病情发展对改善患者预后具有积极意义^[37]。虎杖苷通过减轻肾组织炎症损伤、降低氧化应激反应、延缓肾组织纤维化、阻止肾组织细胞凋亡、降低血糖多途径发挥防治糖尿病肾病的作用,以减轻肾组织损伤,保护肾功能。虎杖苷在机体经肠道吸收需转化为白藜芦醇,可造成药物疗效降低,如何提高虎杖苷的生物利用度成为亟待解决的问题。目前虎杖苷用于糖尿病肾病的研究以动物和细胞实验为主,在人体的作用机制还需进一步确认。另外虎杖苷用于糖尿病肾病的研究尚缺乏相关毒理学研究。因此对虎杖苷的开发利用还需深入探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 郑文,潘少康,刘东伟,等.糖尿病肾病治疗进展[J].中华肾脏病杂志,2020,36(6):476-480.

[2] 周桃桃,郭兆安.糖尿病肾病发病机制研究进展[J].现代中西医结合杂志,2021,30(34):3872-3876.

[3] 梁春晓,王珊珊,陈淑静,等.虎杖化学成分及药理活性研究进展[J].中草药,2022,53(4):1264-1276.

[4] 李晓艳,张汝,程莹,等.AMPK α 1/TLR4 通路在老年糖尿病肾病病人中的表达及与 NF- κ B、TGF- β 1 水平的相关性研究[J].实用老年医学,2021,35(6):616-619.

[5] 张正菊,孟凤仙,白华,等.虎杖苷对糖尿病肾病小鼠 AMPK α 1/TLR4 信号通路的影响[J].中国中西医结合杂志,2019,39(11):1378-1384.

[6] Ma J, Chadban S J, Zhao C Y, et al. TLR4 activation promotes podocyte injury and interstitial fibrosis in diabetic nephropathy[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e97985.

[7] 徐小惠,郑妮.虎杖苷通过 TLR4/NF- κ B 信号通路调控糖尿病肾病大鼠肾脏炎症作用的研究[J].中国医院药学杂志,2018,38(16):1677-1680.

[8] Niu H M, Li G, Qiao Y Q, et al. Polydatin ameliorates renal fibrosis in a streptozotocin-induced rat model of diabetic nephropathy by inhibiting TLR4/NF- κ B signaling[J]. *Trop J Pharm Res*, 2019, 18(11): 2263-2269.

[9] Shen J, Dai Z, Li Y, et al. TLR9 regulates NLRP3 inflammasome activation via the NF- κ B signaling pathway in diabetic nephropathy[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2022, 14(1): 26.

[10] Abd El-Hameed A M. Polydatin-loaded chitosan nanoparticles ameliorates early diabetic nephropathy by attenuating oxidative stress and inflammatory responses in streptozotocin-induced diabetic rat[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2020, 19(2): 1599-1607.

[11] Xie X, Peng J, Huang K P, et al. Polydatin ameliorates experimental diabetes-induced fibronectin through inhibiting the activation of NF- κ B signaling pathway in rat glomerular mesangial cells[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 362(12): 183-193.

[12] Jiang N, Zhao H, Han Y, et al. HIF-1 α ameliorates tubular injury in diabetic nephropathy via HO-1-mediated control of mitochondrial dynamics[J]. *Cell proliferation*, 2020, 53(11): e12909.

[13] Ding H, Tang C F, Wang W, et al. Polydatin ameliorates high fructose-induced podocyte oxidative stress via suppressing HIF-1 α /NOX4 pathway[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(10): 2202.

[14] 丁红.虎杖苷抑制果糖诱导足细胞氧化应激损伤及其分子机制研究[D].南京:南京大学,2020.

[15] Ji J, Tao P, Wang Q, et al. SIRT1: mechanism and protective effect in diabetic nephropathy[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2021, 21(5): 835-842.

- [16] Huang K, Chen C, Hao J, *et al.* Polydatin promotes Nrf2-ARE anti-oxidative pathway through activating Sirt1 to resist AGEs-induced upregulation of fibronectin and transforming growth factor- β 1 in rat glomerular mesangial cells [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 399: 178-189.
- [17] Hashemi M, Zandieh M A, Ziaolhagh S, *et al.* Nrf2 signaling in diabetic nephropathy, cardiomyopathy and neuropathy: Therapeutic targeting, challenges and future prospective [J]. *BBA-Mol Basis Dis*, 2023, 1869(5): 166714.
- [18] Gong W, Li J, Chen Z, *et al.* Polydatin promotes Nrf2-ARE anti-oxidative pathway through activating CKIP-1 to resist HG-induced up-regulation of FN and ICAM-1 in GMCs and diabetic mice kidneys [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 106: 393-405.
- [19] Gu T T, Zhang D M, Wan Z Y, *et al.* Polydatin enhances glomerular podocyte autophagy homeostasis by improving Nrf2-dependent antioxidant capacity in fructose-fed rats [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2021, 520: 111079.
- [20] Ding T, Wang S, Zhang X, *et al.* Kidney protection effects of dihydroquercetin on diabetic nephropathy through suppressing ROS and NLRP3 inflammasome [J]. *Phytomedicine*, 2018, 41: 45-53.
- [21] Abdul-Hamid M, Galaly S R, Mohamed H M, *et al.* Polydatin nanoparticles attenuate oxidative stress and histopathological changes in streptozotocin model of diabetic nephropathy: Targeting Nrf2/HO-1/NF- κ B signaling pathways [J]. *Beni-Suef U J Basic*, 2023, 12(1): 99.
- [22] Gorin Y, Block K. Nox4 and diabetic nephropathy: With a friend like this, who needs enemies? [J]. *Free Radic Bio Med*, 2013, 61: 130-142.
- [23] Chen Z Q, Sun X H, Li X J, *et al.* Polydatin attenuates renal fibrosis in diabetic mice through regulating the Cx32-Nox4 signaling pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(12): 1587-1596.
- [24] Huang Z, Peng Y, Yu H, *et al.* RhoA protects the podocytes against high glucose-induced apoptosis through YAP and plays critical role in diabetic nephropathy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 504(4): 949-956.
- [25] He M L, Feng L, Chen Y, *et al.* Polydatin attenuates tubulointerstitial fibrosis in diabetic kidney disease by inhibiting YAP expression and nuclear translocation [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 927794.
- [26] Fontanella A M, Tolerico M, Mallela S K, *et al.* Activation of STING causes proteinuria in mice and contributes to diabetic kidney disease: PO0651 [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(10): 238.
- [27] Liang L Y, Zeng J R, Liu R B, *et al.* Polydatin attenuates diabetic renal inflammatory fibrosis via the inhibition of STING pathway [J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 226: 116373.
- [28] Ji J, Tao P, Wang Q, *et al.* SIRT1: mechanism and protective effect in diabetic nephropathy [J]. *Endocr Metab Immune*, 2021, 21(5): 835-842.
- [29] Barutta F, Bellini S, Gruden G. Mechanisms of podocyte injury and implications for diabetic nephropathy [J]. *Clin Sci*, 2022, 136(7): 493-520.
- [30] 王达利, 孟凤仙, 商学征, 等. 虎杖有效成分对 DN 模型小鼠肾组织病理改变的影响 [J]. 天津中医药大学学报, 2020, 39(4): 441-445.
- [31] Rovira-Llopis S, Escibano-Lopez I, Diaz-Morales N, *et al.* Downregulation of miR-31 in diabetic nephropathy and its relationship with inflammation [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(3): 1005-1014.
- [32] 程延娜, 马居里, 于小勇. 虎杖苷通过调控 circ_0084043/miR-31 轴对高糖诱导的肾小管上皮细胞损伤的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2023, 24(2): 130-133.
- [33] Ayanga B A, Badal S S, Wang Y, *et al.* Dynamin-related protein 1 deficiency improves mitochondrial fitness and protects against progression of diabetic nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(9): 2733-2747.
- [34] Ni Z, Tao L, Xiao X H, *et al.* Polydatin impairs mitochondria fitness and ameliorates podocyte injury by suppressing Drp1 expression [J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(10): 2776-2787.
- [35] Linden K C, DeHaan C L, Zhang Y, *et al.* Renal expression and localization of the facilitative glucose transporters GLUT1 and GLUT12 in animal models of hypertension and diabetic nephropathy [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 290(1): F205-F213.
- [36] Wang L J, Huang L J, Li N, *et al.* Ameliorative effect of polydatin on hyperglycemia and renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Cell Mol Biol*, 2019, 65(7): 55-59.
- [37] Ahmad J. Management of diabetic nephropathy: recent progress and future perspective [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2015, 9(4): 343-358.