

2-*O*-葡萄糖基白及苷抑制 TLR4/NF- κ B/NLRP3 通路减轻糖尿病小鼠肾脏损伤

简秋瑜¹, 马璇^{2,3}, 武俊紫^{2,3}, 仝森^{2,3}, 杨榆青³, 黄悦⁴, 宋波^{3*}

1. 云南省食品药品审核查验中心, 云南 昆明 650500

2. 云南省中西医结合慢病防治重点实验室, 云南 昆明 650500

3. 云南中医药大学 基础医学院, 云南 昆明 650500

4. 云南中医药大学 中药学院, 云南 昆明 650500

摘要: **目的** 探究 2-*O*-葡萄糖基白及苷对糖尿病小鼠肾脏的保护作用及其对 Toll 样受体 4/核转录因子- κ B/NOD 样受体蛋白 3 (TLR4/NF- κ B/NLRP3) 通路的影响。 **方法** 将 C57BL/6 小鼠随机分为对照组、模型组、厄贝沙坦组、2-*O*-葡萄糖基白及苷组, 每组 10 只。检测小鼠体重、肾质量、肾指数; 通过 HE 染色、PAS 染色、Masson 染色观察肾脏病理形态; 透射电镜观察肾脏超微结构; 检测小鼠血清糖代谢指标[胰岛素 (INS)、空腹血糖、糖化血红蛋白 (GHb)]、肾功能指标[血尿素氮 (BUN)、血肌酐 (SCr) 和尿白蛋白 (ALB)]、炎症因子[白细胞介素 (IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)] 水平以及蛋白免疫印迹法检测肾组织中 TLR4、NF- κ B p65、p-NF- κ B p65 和 NLRP3 蛋白的表达水平。 **结果** 2-*O*-葡萄糖基白及苷干预后, 肾组织病理形态改善, 间质纤维化程度减轻, 基底膜厚度变薄, 空腹血糖降低 ($P<0.05$); BUN、SCr、ALB 水平降低 ($P<0.05$); IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平降低 ($P<0.05$); TLR4、NLRP3 和 p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 蛋白表达水平显著降低 ($P<0.05$)。 **结论** 2-*O*-葡萄糖基白及苷能够减轻糖尿病小鼠肾脏损伤状态, 调节血糖, 改善肾功能, 减轻炎症反应, 其机制可能与抑制 TLR4/NF- κ B/NLRP3 通路有关。

关键词: 2-*O*-葡萄糖基白及苷; 糖尿病; 肾脏损伤; Toll 样受体 4/核转录因子- κ B/NOD 样受体蛋白 3 通路; 炎症反应

中图分类号: R285.5; R286.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)09-2155-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.09.003

2-*O*-Glucosyl bletilla striata glycoside alleviates renal injury in diabetic rats by inhibiting TLR4/NF- κ B/NLRP3 pathway

JIAN Qiuyu¹, MA Xuan^{2,3}, WU Junzi^{2,3}, TONG Sen^{2,3}, YANG Yuqing³, HUANG Yue⁴, SONG Bo³

1. Yunnan Food and Drug Audit and Inspection Center, Kunming 650500, China

2. Yunnan Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Chronic Disease in Prevention and Treatment, Kunming 650500, China

3. School of Basic Medical Sciences, Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650500, China

4. School of Traditional Chinese Medicine, Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650500, China

Abstract: Objective To investigate the renal protective effect of 2-*O*-glucosyl bletilla striata glycoside on diabetic mice, and its effect on TLR4/NF- κ B/NLRP3 pathway. **Methods** C57BL/6 mice were randomly divided into control group, model group, irbesartan group, and 2-*O*-glucosyl bletilla striata glycoside group, with 10 mice in each group. Body weight, kidney weight, and kidney index were measured sequentially. Renal pathological morphology was assessed using HE staining, PAS staining, and Masson staining, while renal ultrastructure was examined via transmission electron microscopy. Serum glucose metabolism indices (INS, fasting blood glucose, GHb), renal function indices (BUN, SCr, ALB), and levels of inflammatory factors (IL-1 β , IL-6, TNF- α) were measured. The expression levels of TLR4, NF- κ B p65, p-NF- κ B p65, and NLRP3 proteins in renal tissue were assessed using Western blotting. **Results** After 2-*O*-glucosyl bletilla striata glycoside intervention, the pathological morphology of renal tissue improved, the degree of interstitial

投稿日期: 2025-05-26

基金项目: 云南省科技厅科技计划项目 (202101AZ070001-046)

作者简介: 简秋瑜, 女, 主管药师, 本科, 主要从事药品化妆品研究。E-mail: 529067881@qq.com

*通信作者: 宋波, 男, 教授, 博士, 研究方向为中西医结合肝胆疾病的治疗。E-mail: ynkmsongbo6@126.com

fibrosis was alleviated, and the thickness of basement membrane became thinner, fasting blood glucose decreased ($P < 0.05$). BUN, SCr, and ALB levels were decreased ($P < 0.05$), IL-1 β , IL-6, and TNF- α levels were decreased ($P < 0.05$). TLR4, NLRP3 and p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 protein expressions were decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** 2-*O*-glucosyl bletilla striata glycoside can alleviate renal damage in diabetic mice, regulate blood sugar, improve renal function, and reduce inflammatory response, and its mechanism may be related to the inhibition of TLR4/NF- κ B/NLRP3 pathway.

Key words: 2-*O*-glucosyl bletilla striata glycoside; diabetes; kidney damage; TLR4/NF- κ B/NLRP3 pathway; inflammatory response

糖尿病是一种因胰岛素分泌缺陷或受损造成的代谢性疾病, 主要以高血糖为特征^[1]。长期高血糖可诱导持续性炎症反应, 损害肾脏微血管系统, 导致肾组织结构性和功能性损伤^[2-3]。Toll 样受体 4/核转录因子- κ B/NOD 样受体蛋白 3 (TLR4/NF- κ B/NLRP3) 信号通路被认为是调节炎症反应的关键途径^[4-5]。糖尿病条件下, TLR4 的持续激活通过 NF- κ B 信号通路级联放大炎症反应, 诱导 NLRP3 炎性小体活化, 释放大促炎性细胞因子, 引发肾脏乃至全身系统性炎症^[6]。TLR4/NF- κ B/NLRP3 通路的过度激活会促进糖尿病肾脏纤维化, 而靶向该通路的天然产物可显著减轻糖尿病肾损伤^[7]。2-*O*-葡萄糖基白及苷是一种从手参中分离得到的化合物, 手参在临床实践中已被用于糖尿病肾病的辅助治疗, 这提示其活性成分可能具有肾脏保护潜力^[8]。本研究通过高脂高糖饮食结合链脲佐菌素注射构建糖尿病肾脏损伤小鼠模型, 探讨 2-*O*-葡萄糖基白及苷对 TLR4/NF- κ B/NLRP3 通路的影响, 以期为糖尿病肾脏损伤的治疗提供新思路 and 实验依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物

50 只 SPF 级雄性 C57BL/6 小鼠, 6 周龄, 体重 16~18 g, 采购自昆明医科大学实验动物中心[许可证号 SCXK (滇) 2020-0004]。实验动物在云南中医药大学动物实验中心饲养, 环境条件控制在 22~27 °C、相对湿度 40%~60%、12 h 交替照明来模拟正常昼夜生理节律。根据实验动物 3R 原则对大鼠进行人道关怀。所有动物实验均获得云南中医药大学动物伦理委员会审查批准 (YNUCM-XMSB-S-20240058)。

1.2 药物与试剂

2-*O*-葡萄糖基白及苷 (质量分数 $\geq$ 95%, 批号 BP2150, 成都普瑞法科技开发有限公司); 厄贝沙坦片[批号 HJ20171182, 赛诺菲 (杭州) 制药有限公司]; 链脲佐菌素 (批号 S6050, 北京博奥拓达有限公司); 胰岛素 (INS)、糖化血红蛋白 (GHb)、白蛋白 (ALB)、白细胞介素 (IL) -1 β 、IL-6、肿瘤

坏死因子- α (TNF- α) ELISA 检测试剂盒均购自江苏酶免有限公司 (批号 MM-0040M2、MM-0163M2、MM-0132M2、MM-44286M2、MM-0579M2、MM-0159M2); 尿素氮 (BUN)、血肌酐 (SCr) 生化检测试剂盒均购自深圳迈瑞医疗有限公司 (批号 105-000452-00、105-000457-00)。TLR4、核转录因子- κ B p65 (NF- κ B p65/p-NF- κ B p65)、 β -actin 抗体均购自美国 Santa Cruz Biotechnology (批号 sc-293072、sc-109、sc-101752、sc-517582); NLRP3 抗体购自江苏亲科生物研究中心有限公司 (批号 AF4620)。

1.3 动物造模、分组及给药

随机从 50 只 C57BL/6J 小鼠中选 10 只作为对照组, 接受普通维持型饲料喂养。另外 40 只小鼠作为模型组, 参照文献报道方法^[9], 给予高脂饲料喂养 (高脂饲料配方为 15%猪油、5%蛋黄粉、1%胆固醇、0.5%胆酸盐、78.5%常规饲料), 同时饮用 5% 的红糖水。所有小鼠喂养 6 周后, 禁食不禁水 12 h, 给予模型组小鼠 ip 50 mg/kg 链脲佐菌素, 对照组注射同等体积的柠檬酸缓冲液。72 h 后收集小鼠血液和尿液, 以空腹血糖 $\geq$ 16.7 mmol/L、24 h 尿蛋白 $>$ 30 mg 的标准, 判定糖尿病肾脏损伤模型诱导成功。

在造模过程中, 有 8 只小鼠死亡, 2 只不符合模型标准。将其余的 30 只糖尿病组小鼠随机分为模型组、厄贝沙坦组、2-*O*-葡萄糖基白及苷组, 每组 10 只。对照组和模型组每日 sc 生理盐水 0.5 mL; 2-*O*-葡萄糖基白及苷组每天按 1 mg/kg 的剂量, sc 含 5% 的 2-*O*-葡萄糖基白及苷生理盐水溶液^[10]。厄贝沙坦组小鼠根据体质量以 15 mg/kg, 每天 ig 1 次^[11], 连续干预 4 周。

实验结束当日, 采用 10%水合氯醛 (0.4 mL/100 g) 作为麻醉剂, 通过 ip 的方式对小鼠进行麻醉, 随后将其固定于解剖板上。利用腹主动脉取血法采集血液样本, 之后在 3 000 r/min 条件下离心 10 min, 以分离血清, 并将其分装入 EP 管中存放于-80 °C 冰箱冷冻保存, 以供后续的生化指标测定。在取血过程完成后, 立即解剖大鼠, 取出双侧肾脏, 并使用生理盐水快速漂洗, 去除残留血迹后称质量。随后,

将右肾组织分别固定于 4%的多聚甲醛溶液及电镜固定液中，以用于后续的肾脏病理学检测。将左肾组织分装入冻存管，存放于-80℃冰箱冷冻保存，用于后续实验。

1.4 肾脏组织病理学检测

肾脏组织经横切均分后，首先采用 4%多聚甲醛固定 48 h 以保持组织结构完整性。随后对样本进行脱水、二甲苯透明等标准处理流程，在 65℃下溶解石蜡，将肾脏组织切面朝下放入包埋盒，压制固定并浇灌石蜡，最终制备成 4 μm 厚的石蜡切片。切片经脱蜡复水处理后，分别进行 HE、PAS、Masson 染色。HE 染色用于定量分析肾小管上皮细胞胞质空泡面积，PAS 染色用于检测多糖物质沉积情况并计算其阳性面积，Masson 染色则用于评估纤维组织增生程度并测定其阳性面积。另取肾皮质组织快速切取约 1 mm³ 大小的组织块，立即投入装有电镜固定液的 EP 管内，在 4℃环境下继续固定，在乙醇溶液中进行脱水处理和包埋处理后制备超薄切片，通过透射电子显微镜观察足细胞足突形态学改变并精确测量肾小球基底膜厚度。所有病理学检测均采用随机选取 6 个非重叠视野的方法，确保数据代表性，并利用 Image J 软件进行系统定量分析。

1.5 血液生化指标检测

实验前将小鼠禁食 4~12 h（仅允许饮水），以确保血糖测量准确性。在处死小鼠前，对尾部进行消毒，然后使用锋利的组织剪刀快速切除大约 1 mm 的尾部组织，之后挤压尾部以促进血液流出。用血糖试纸吸取血滴，随后使用罗氏血糖仪检测空腹血糖。测量完成后，立即使用蘸有碘伏的湿棉球对伤

口进行消毒，以防感染。采用 ELISA 法根据相关试剂盒说明书检测空腹胰岛素、糖化血红蛋白浓度及 IL-1β、IL-6、TNF-α、INS、GHb、ALB 水平。采用全自动生化仪检测小鼠血清中 SCr、BUN 含量。

1.6 Western blotting 法检测肾脏组织中 TLR4、p-NF-κB p65、NF-κB p65 和 NLRP3 蛋白的表达情况

取 100 mg 肾脏组织用 1 mL 含 PMSF 的 RIPA 裂解液处理。裂解 30 min 后，在 4℃下 12 000 r/min 离心 5 min，收集上清液。通过 SDS-PAGE 凝胶电泳将蛋白分离并转移到 PVDF 膜上。封闭处理后，加入稀释好的一抗，孵育过夜。次日，二抗孵育 45 min，使用 ECL 发光液进行显色，使用 ECL 发光液进行显色。以 β-actin 为内参，使用 Image J 软件进行半定量分析。

1.7 统计学处理方法

所有实验至少重复 3 次，所得数据以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示。首先，对数据进行正态性检验和方差齐性检验，确保数据符合正态分布且方差齐性。对于满足这些条件的数据，采用单因素方差分析（ANOVA）进行多组之间的比较。统计分析过程使用 SPSS 28.0 软件完成，数据结果的图形化展示则通过 GraphPad Prism 8.0 软件实现。图片定量分析则借助 Image J 软件完成。

2 结果

2.1 小鼠一般情况

与对照组相比，模型组小鼠体质量明显减轻，肾质量及肾指数明显增加（ $P<0.05$ ）；与模型组相比，2-*O*-葡萄糖基白及苷组小鼠肾质量及肾指数明显降低（ $P<0.05$ ），见表 1。

表 1 2-*O*-葡萄糖基白及苷对小鼠体质量、肾质量和肾指数的影响（ $\bar{x} \pm s$ ， $n = 10$ ）

Table 1 Effects of 2-*O*-glucosyl glycosides on body weight, kidney weight and kidney index in mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	体质量/g	肾质量/g	肾指数/(mg·kg ⁻¹)
对照	—	29.72±2.32	0.31±0.05	10.79±1.13
模型	—	26.87±2.35*	0.41±0.06*	14.37±1.35*
厄贝沙坦	15	27.27±2.26 [#]	0.34±0.06 [#]	12.19±1.14 [#]
2- <i>O</i> -葡萄糖基白及苷	1	27.38±2.15 [#]	0.34±0.05 [#]	11.93±1.22 [#]

与对照组比较：* $P<0.05$ ；与模型组比较：[#] $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs control group; [#] $P<0.05$ vs model group.

2.2 2-*O*-葡萄糖基白及苷对小鼠肾脏组织病理学的影响

HE 染色显示，模型组小鼠肾小管上皮细胞气球样变性、胞质空泡化；与模型组相比，厄贝沙坦组和 2-*O*-葡萄糖基白及苷组小鼠肾小管上皮细胞

胞质空泡面积减少（ $P<0.05$ ），见图 1、2。

PAS 染色显示，模型组小鼠系膜基质增生；与模型组相比，厄贝沙坦组和 2-*O*-葡萄糖基白及苷组小鼠多糖阳性面积与肾小球面积比值明显下降（ $P<0.05$ ），见图 2、3。

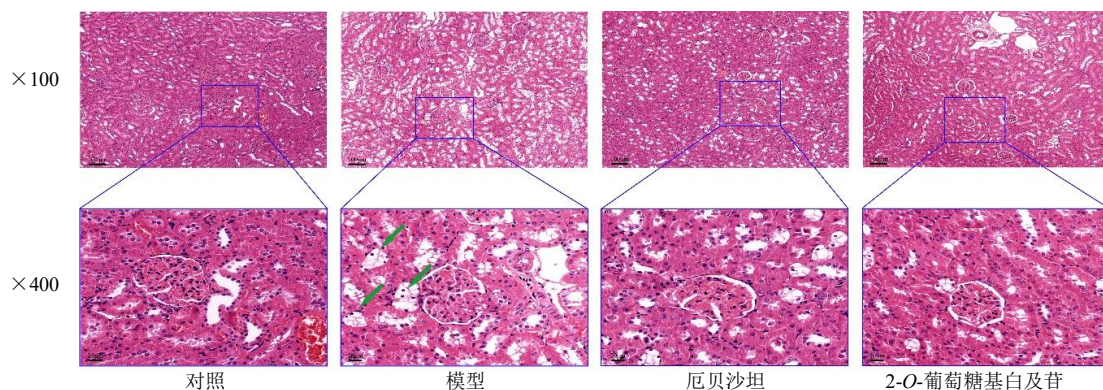
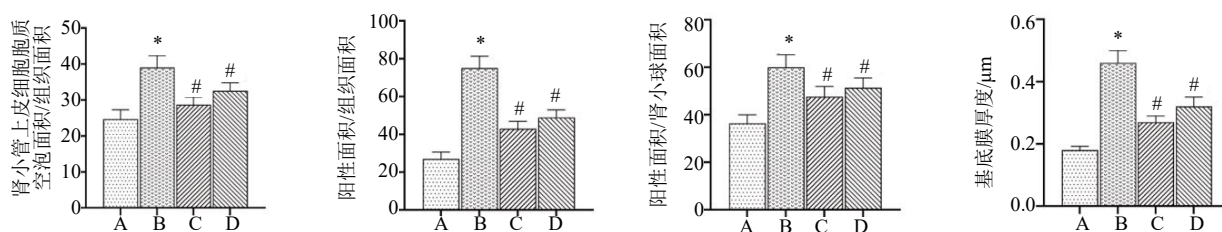


图 1 小鼠肾脏组织 HE 染色

Fig. 1 HE staining of mouse kidney tissue



A-对照组, B-模型组, C-厄贝沙坦组, D-2-O-葡萄糖基白及苷组; 与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ 。

A-control group, B-model group, C-irbesartan group, D-2-O-glucosyl bletilla striata glycoside group; * $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs model group.

图 2 各组小鼠肾小管上皮细胞胞质空泡化面积/组织面积、阳性面积/组织面积、阳性面积/肾小球面积、基底膜厚度 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Fig. 2 Cytoplasmic vacuolation area/tissue area, positive area/tissue area, positive area/glomerular area, and basement membrane thickness of renal tubular epithelial cells in each group of mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

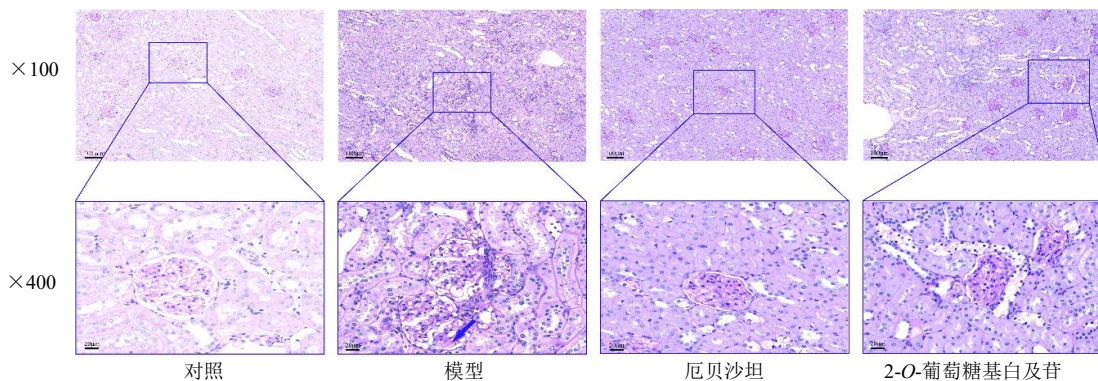


图 3 小鼠肾脏组织 PAS 染色

Fig. 3 PAS staining of mouse kidney tissue

Masson 染色显示,模型组小鼠肾间质纤维组织增生明显,与模型组相比;厄贝沙坦组和 2-O-葡萄糖基白及苷组小鼠纤维化程度明显减轻($P < 0.05$),见图 2、4。

透射电镜结果显示,模型组小鼠肾小球基底膜出现弥漫性增厚,广泛性足突融合,裂孔消失,融合的足突间封闭连接取代了裂孔隔膜,足细胞表面

出现大量微绒毛,局部基底膜不规则增厚,并出现分层和断裂,足细胞足突从基底膜脱离,造成基底膜外侧裸露;与模型组相比,厄贝沙坦组和 2-O-葡萄糖基白及苷组小鼠的肾小球基底膜厚度明显变薄($P < 0.05$),足突结构较为规则完整,呈栅栏状紧贴在基底膜外侧,足突间裂孔隔膜清晰可见,见图 2、5。

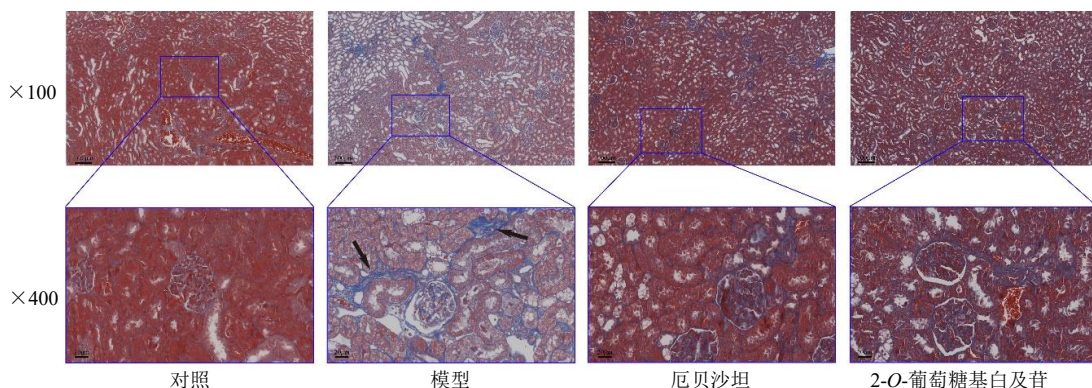


图 4 小鼠肾脏组织 Masson 染色

Fig. 4 Masson staining of mouse kidney tissue

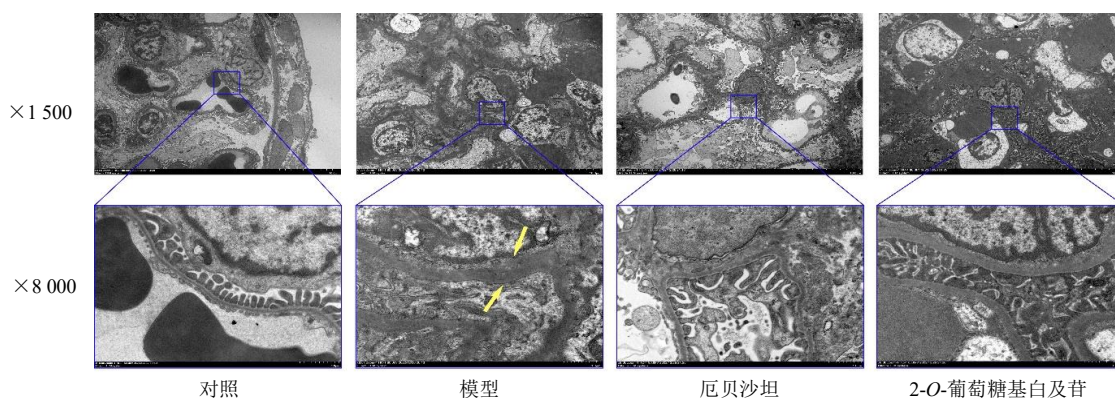


图 5 小鼠肾脏组织透射电镜

Fig. 5 Transmission electron microscopy of mouse kidney tissue

2.3 2-O-葡萄糖基白及苷对小鼠空腹血糖、空腹胰岛素及糖化血红蛋白的影响

与对照组相比,模型组小鼠空腹血糖、GHb 明显升高,INS 明显降低 ($P<0.05$);与模型组相比,2-O-葡萄糖基白及苷小鼠空腹血糖明显降低 ($P<0.05$),但 INS 和 GHb 含量无明显变化,见图 6。

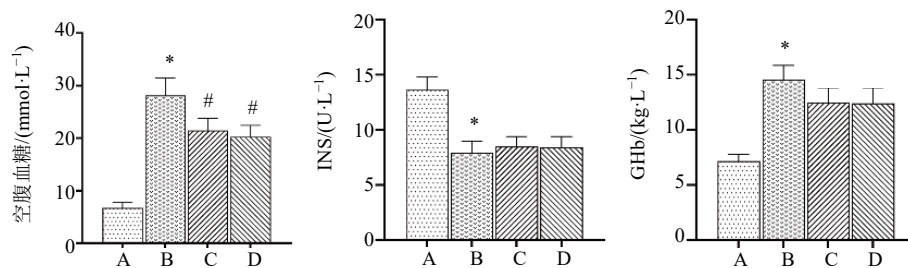
2.4 2-O-葡萄糖基白及苷对小鼠肾功能的影响

与对照组相比,模型组小鼠 BUN、SCr、ALB

含量明显升高 ($P<0.05$);与模型组相比,2-O-葡萄糖基白及苷小鼠 BUN、SCr、ALB 含量均明显降低 ($P<0.05$),见图 7。

2.5 2-O-葡萄糖基白及苷对小鼠血清炎症因子的影响

与对照组相比,模型组小鼠 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平明显升高 ($P<0.05$);与模型组相比,2-O-葡萄糖基白及苷组小鼠 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平明显降



A-对照组, B-模型组, C-厄贝沙坦组, D-2-O-葡萄糖基白及苷组; 与对照组比较: * $P<0.05$; 与模型组比较: # $P<0.05$ 。

A-control group, B-model group, C-irbesartan group, D-2-O-glucosyl bletilla striata glycoside group; * $P<0.05$ vs control group; # $P<0.05$ vs model group.

图 6 各组小鼠空腹血糖、INS 及 GHb 比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)Fig. 6 Comparison of fasting blood glucose, INS and GHb in each group of mice ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

低 ($P < 0.05$), 见图 8。

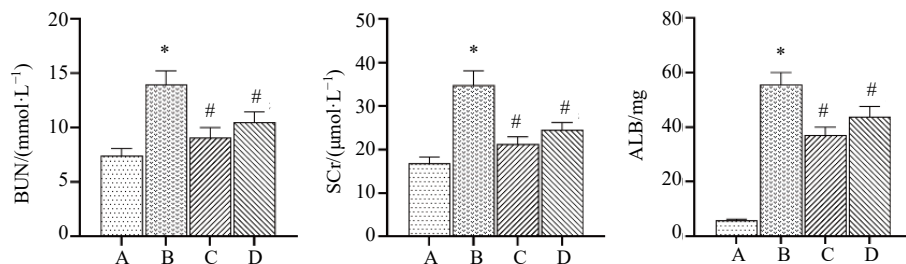
2.6 2-O-葡萄糖基白及苷对小鼠肾脏组织 TLR4、NF- κ B p65、p-NF- κ B p65、NLRP3 蛋白表达量的影响

Western blotting 结果显示, 与对照组相比, 模型组小鼠肾脏组织 TLR4、NF- κ B p65、p-NF- κ B p65、NLRP3 蛋白表达水平明显升高 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 2-O-葡萄糖基白及苷组 TLR4、NF- κ B p65/p-NF- κ B p65、NLRP3 蛋白表达水平明显降低 ($P <$

0.05), 见图 9。

3 讨论

糖尿病肾脏损伤是糖尿病最常见的微血管并发症之一, 包括糖尿病肾病及其他肾脏血管病变, 被认为是一种慢性炎症性疾病, 炎症反应贯穿整个病程。本研究通过 ip 高脂高糖饮食联合链脲佐菌素成功构建糖尿病肾脏损伤小鼠模型, 其中仅有 2 只小鼠未表现出明显的蛋白尿, 可能是因为个体差异。此外, ip 链脲佐菌素后, 有 8 只小鼠死亡。检

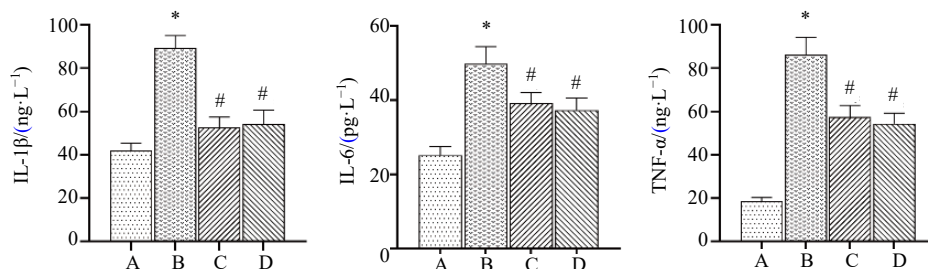


A-对照组, B-模型组, C-厄贝沙坦组, D-2-O-葡萄糖基白及苷组; 与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ 。

A-control group, B-model group, C-irbesartan group, D-2-O-glucosyl bletilla striata glycoside group; * $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs model group.

图 7 各组小鼠肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Fig. 7 Comparison of renal function indicators of mice in each group ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

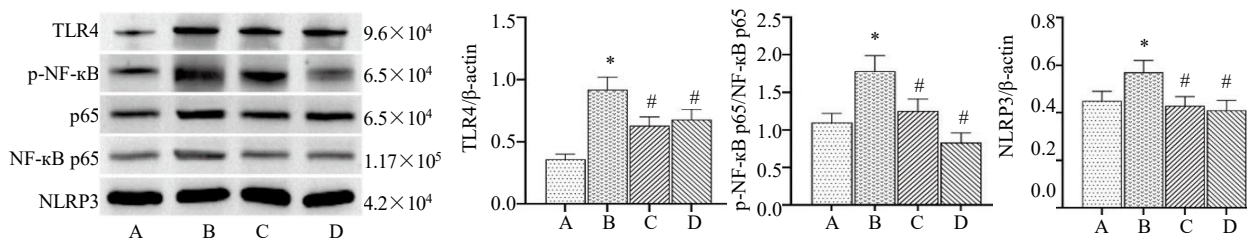


A-对照组, B-模型组, C-厄贝沙坦组, D-2-O-葡萄糖基白及苷组; 与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ 。

A-control group, B-model group, C-irbesartan group, D-2-O-glucosyl bletilla striata glycoside group; * $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs model group.

图 8 各组小鼠血清炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Fig. 8 Comparison of serum inflammatory factors in each group of mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)



A-对照组, B-模型组, C-厄贝沙坦组, D-2-O-葡萄糖基白及苷组; 与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ 。

A-control group, B-model group, C-irbesartan group, D-2-O-glucosyl bletilla striata glycoside group; * $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs model group.

图 9 各组小鼠肾脏组织 TLR4、NF- κ B p65、p-NF- κ B p65、NLRP3 蛋白表达水平 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Fig. 9 Protein expression of TLR4, NF- κ B p65, p-NF- κ B p65 and NLRP3 in the kidney tissues of mice in each group ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

测尿蛋白时发现,这 8 只小鼠都曾出现明显的血尿,这进一步证实了链脲佐菌素注射后所诱发的肾脏损伤和其致命性。建模成功后,该模型表现出典型的糖尿病肾病特征,包括血糖、尿糖、尿量、尿蛋白和肌酐水平异常升高,以及显著的肾小球病变和肾小管上皮细胞损伤等病理改变。中医理论对糖尿病肾病的基本病机认识为阴虚燥热,随病程演变可致气阴两虚,继而阴损及阳,最终导致阴阳俱损^[12]。

2-*O*-葡萄糖基白及苷作为手参中的活性成分,其药理活性研究相对有限。而其独特的环状结构和羟基官能团赋予了该化合物显著的抗炎活性^[13-14]。这一结构-活性关系为深入探究 2-*O*-葡萄糖基白及苷在糖尿病肾脏损伤防治中的作用机制提供了重要的研究基础和线索。本研究旨在进行综合药效评价,观测指标既包括血糖代谢相关指标,也包含了肾功能相关指标,因此实验选取临床常用药厄贝沙坦作为阳性对照,系统评价了 2-*O*-葡萄糖基白及苷对糖尿病肾脏损伤的治疗效果。

2-*O*-葡萄糖基白及苷与厄贝沙坦具有相似的肾脏保护作用,可有效改善糖尿病小鼠肾小管上皮细胞损伤、减少多糖沉积、降低肾间质纤维化程度以及保护肾小球基底膜结构等病理改变。长期高血糖状态下,肾小管上皮细胞容易受到损伤和凋亡,而血糖波动过大也可能导致肾小管上皮细胞凋亡加剧,肾脏损害增大,炎症因子可进一步损伤肾小球和肾小管上皮细胞,促进肾纤维化的形成和发展,加速糖尿病肾病的进展^[15]。本研究中,2-*O*-葡萄糖基白及苷显著降低了小鼠的空腹血糖水平,尽管对空腹胰岛素和糖化血红蛋白的影响不大,但与模型组相比,仍显示出改善血糖控制的趋势。从分子机制层面来看,组织损伤刺激下的 TLR4 活化会触发 NF- κ B 核转位并诱导 NLRP3 表达,形成一个复杂的炎症级联放大过程,这一信号通路的持续激活是导致肾脏组织慢性炎症损伤的重要机制^[16-17]。路琪等^[18]发现 TLR4/NF- κ B/TNF- α 蛋白在糖尿病肾病大鼠肾组织中高表达。赵青等^[19]发现厄贝沙坦可以通过抑制 NLRP3 表达,减轻肾脏损害。张旭东等^[20]发现汉黄芩素调控 TLR4/MAPK/NF- κ B 信号通路,缓解糖尿病肾病大鼠纤维化状态。本研究证实,2-*O*-葡萄糖基白及苷通过抑制 TLR4/NF- κ B/NLRP3 炎症信号通路,显著改善糖尿病小鼠的肾脏病理损伤(包括肾小管上皮细胞保护、纤维化减轻及基底膜结构修复)。

综上所述,本研究证实了 2-*O*-葡萄糖基白及苷能够减轻糖尿病肾脏损伤小鼠肾脏病理改变,改善肾功能,调节血糖,减轻炎症反应,其机制可能与 TLR4/NF- κ B/NLRP3 通路有关。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘洁. 糖尿病药物治疗的现状与进展研究 [J]. 医学信息, 2022, 35(9): 69-72.
- [2] Li Y W, Liu Y F, Liu S W, *et al.* Diabetic vascular diseases: Molecular mechanisms and therapeutic strategies [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 152.
- [3] 张倩, 程东生, 汪年松. 从代谢角度解读心-肾-代谢综合征 [J]. 上海医学, 2024, 47(9): 534-536.
- [4] 李因. 糖肾方通过调节 NLRP3 炎症小体经典途径改善糖尿病肾损伤的机制研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2020.
- [5] Feng A C, Thomas B J, Purbey P, *et al.* The transcription factor NF- κ B orchestrates nucleosome remodeling during the primary response to Toll-like receptor 4 signaling [J]. *Immunity*, 2024, 57(3): 462-477.
- [6] 孙明秀. 基于 LPS/TLR4/NF- κ B 信号通路探讨中药干预糖尿病慢性炎症状态研究进展 [J]. 临床医学进展, 2023, 13(9): 14318-14324.
- [7] Yuan B, Jia D, Gao B S. Preventive treatment of tripdiolide ameliorates kidney injury in diabetic mice by modulating the Nrf2/NF- κ B pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1492834.
- [8] 石勇, 曹珊珊, 张瑞华, 等. 手参化学成分、药理作用及临床应用研究进展 [J]. 陕西中医, 2022, 43(8): 1150-1152.
- [9] 钱足平, 陈勇, 冉燕, 等. 糖尿病肾病模型: 动物模型、二维细胞模拟及三维类器官模型 [J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(17): 3632-3640.
- [10] Carey A N, Fisher D R, Rimando A M, *et al.* Stilbenes and anthocyanins reduce stress signaling in BV-2 mouse microglia [J]. *J Agric Food Chem*, 2013, 61 (25): 5979-5986.
- [11] 蔡小巧, 姜益, 张阳, 等. 艾托格列净联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病疗效及对血清 NGAL、MCP-1 水平的影响 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2025, 35(6): 537-539.
- [12] 孙金蕊, 丁少唯, 王珍. 基于“浊邪害清”理论探讨糖尿病肾脏病的辨治思路 [J]. 环球中医药, 2025, 18(5): 1000-1003.
- [13] 韩鸿萍, 曾阳. 中药手参的研究进展 [J]. 青海科技, 2010, 17(1): 40-43.
- [14] 何乌云嘎. 蒙药手参的质量标准和长期毒性试验研究

- [D]. 通辽: 内蒙古民族大学, 2023.
- [15] Zhang Y, Zhao Y, Liu Y Q, *et al.* High glucose induces renal tubular epithelial cell senescence by inhibiting autophagic flux [J]. *Hum Cell*, 2025, 38(2): 43.
- [16] Wang X J, Bakar M H A, Kassim A M, *et al.* Renoprotective mechanisms of celastrol in high glucose-mediated HK-2 cell injury through inhibition of the PI3K/Akt/NF- κ B signalling pathway [J]. *Biochem Biophys Rep*, 2025, 41: 101928.
- [17] Tang S C W, Yiu W H. Innate immunity in diabetic kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(4): 206-222.
- [18] 路琪, 李菲菲, 孙虹燕. 薯蓣皂苷对糖尿病肾病大鼠 TLR4/NF- κ B/TNF- α 通路及肾间质淋巴细胞浸润的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(7): 816-821.
- [19] 赵青, 文丹, 叶坚, 等. 厄贝沙坦通过调节 NLRP3 表达在糖尿病肾病大鼠中的保护作用 [J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2024, 53(3): 308-314.
- [20] 张旭东, 任桂灵, 陈慧慧, 等. 汉黄芩素调控 TLR4/MAPK/NF- κ B 信号通路对糖尿病肾病大鼠肾纤维化的影响 [J]. 中国药理学通报, 2023, 39(10): 1840-1846.

[责任编辑 高源]