

中药干预糖尿病肾脏疾病的潜在途径：调控非编码 RNA

王文茹¹, 王新慧¹, 李纪新², 陈 瑶¹, 杨嘉仪¹, 詹 添¹, 梁 莹¹, 余仁欢^{1*}

1. 中国中医科学院西苑医院 肾病科, 北京 100091

2. 中国中医科学院西苑医院 心血管科, 北京 100091

摘 要: 糖尿病肾脏疾病 (diabetic kidney disease, DKD) 是糖尿病常见的微血管并发症, 其发病机制复杂, 涉及多种病理过程。近年来, 非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 在 DKD 发生发展中的调控作用备受关注, 包括微小 RNA、长链非编码 RNA 和环状 RNA 等, 它们通过影响基因表达、信号通路及细胞功能参与 DKD 的进展。研究发现, 黄芪多糖可通过靶向长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) Gm41268/催乳素受体促进自噬并缓解 DKD, 黄连可通过 lncRNA CLYBL-AS2-miR-204-5p-SNAI1 轴抑制 DKD 的上皮-间质转化和纤维化发生, 中药具有多靶点、多途径的作用特点, 通过调控 ncRNA 在 DKD 防治中展现出独特优势。综述了中药通过干预 ncRNA 网络调控 DKD 的潜在分子机制, 旨在为 DKD 的靶向治疗提供新思路, 并凸显中医药在表观遗传调控领域的应用前景。未来研究需进一步结合高通量测序和生物信息学技术, 深入探索中药-ncRNA-靶基因的相互作用网络, 以推动中药现代化及精准治疗的发展。

关键词: 中医药; 活性成分; 糖尿病肾脏疾病; 非编码 RNA; 表观遗传

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)22-8447-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.22.033

Potential pathways of traditional Chinese medicines in intervening diabetic kidney disease: Modulation of non-coding RNAs

WANG Wenru¹, WANG Xinhui¹, LI Jixin², CHEN Yao¹, YANG Jiayi¹, ZHAN Tian¹, LIANG Ying¹, YU Renhuan¹

1. Department of Nephrology, Xiyuan Hospital, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100091, China

2. Department of Cardiovascular, Xiyuan Hospital, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100091, China

Abstract: Diabetic kidney disease (DKD) is a common microvascular complication of diabetes mellitus, and its pathogenesis is complex and involves multiple pathological processes. In recent years, much attention has been paid to the regulatory role of non-coding RNAs (ncRNAs) in the development of DKD, including microRNAs (miRNAs), long non-coding RNAs (lncRNAs) and circular RNAs, which are involved in the progression of DKD by affecting gene expression, signaling pathways and cellular functions. It was found that astragalus polysaccharide could promote autophagy and alleviate DKD by targeting lncRNA Gm41268/prolactin receptor, and *Coptidis Rhizoma* could inhibit the epithelial-mesenchymal transition and fibrogenesis of DKD through lncRNA CLYBL-AS2-miR-204-5p-SNAI1 axis. Traditional Chinese medicines (TCMs), with their multi-targeted, multi-pathway action characteristics, by regulating ncRNAs in the DKD prevention and treatment showed unique advantages. This review summarized the potential molecular mechanisms of TCMs in regulating DKD through interfering with the ncRNA network, aiming to provide new ideas for the targeted treatment of DKD and highlighting the application prospects of TCM in the field of epigenetic regulation. Future studies need to further combine high-throughput sequencing and bioinformatics technologies to explore the TCM-ncRNA-target gene interaction network in depth, in order to promote the modernization of Chinese medicines and the development of precision therapy.

Key words: traditional Chinese medicine; active ingredient; diabetic kidney disease; non-coding RNA; epigenetic

收稿日期: 2025-09-14

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82174362); 中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目 (CI2021A01208); 中国中医科学院西苑医院能力提升项目 (XYZX0201-20)

作者简介: 王文茹, 博士研究生, 研究方向为中医药防治慢性肾脏病。E-mail: 1148451479@qq.com

*通信作者: 余仁欢, 博士生导师, 主任医师, 从事中医药防治慢性肾脏病方向的研究。E-mail: tezhonggeyu@vip.sina.com

糖尿病肾脏疾病 (diabetic kidney disease, DKD), 是糖尿病最常见的慢性微血管并发症之一, 最终可导致终末期肾病甚至肾衰竭。然而, 由于 DKD 病理机制的复杂性, 目前尚缺乏明确的临床生物标志物和有效的治疗靶点, 这一直是当前研究的热点和难点。根据 Crick 提出的中心法则^[1], 人类基因组中仅有不到 2% 的转录本编码蛋白质 (即信使 RNA, mRNA), 其余为非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA), 近年来, ncRNA 在 DKD 中的研究主要集中于其自身的作用机制及调控网络^[2-3], 同时积极探索其作为临床预测生物标志物和治疗靶点的潜力^[4-6]。

中医药在调控 ncRNA 治疗 DKD 方面展现出独特优势。许多中药复方及其活性成分通过调控微小 RNA (micro RNA, miRNA)、长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 和环状 RNA (circular RNA, circRNA) 等的表达, 发挥抗炎、抗氧化、改善肾小球滤过屏障功能等作用。如黄芪多糖通过靶向 lncRNA Gm41268/催乳素受体通路促进自噬并缓解 DKD^[7], Cai 等^[8]发现黄连可通过 lncRNA CLYBL-AS2-miR-204-5p-SNAI1 轴抑制 DKD 的上皮-间质转化和纤维化发生。多项研究表明, 中医药的多靶点、多层次干预特性与 ncRNA 的复杂调控网络高度契合, 为 DKD 的治疗提供了新思路。本综述旨在总结 ncRNA 在 DKD 中的研究进展, 并进一步探讨中医药通过调控 ncRNA 干预 DKD 的潜在机制及临床应用前景, 以期为未来的研究和治疗策略提供理论支持。

1 ncRNA 的生物学功能

人类基因组中, 只有少部分基因编码蛋白质, 而绝大多数转录为 ncRNA。ncRNA 是一类不具有或仅具有极低编码点位的转录产物, 其主要在转录水平或转录前阶段发挥生物学功能。ncRNA 包括传统上参与蛋白质合成的核糖体 RNA (ribosomal RNA, rRNA) 和转运 RNA (transfer RNA, tRNA), 以及小非编码 RNA (<200 个核苷酸, 如 miRNA、siRNA) 和长非编码 RNA (>200 个核苷酸, 如 lncRNA) 等。此外, 具有特殊闭环结构的 circRNA 近年来成为基因生物学的关键参与者, 影响增殖、迁移和侵袭等过程。

miRNA 是一类由约 22 个核苷酸组成的内源性 ncRNA, 具有 RNA 沉默和基因表达转录后调控的功能, 其形成过程复杂而精密, 是多细胞生物中最

丰富的转录后调控因子组。它们通过将完全或部分互补的序列与靶 mRNA 3'非翻译区 (untranslated region, UTR) 结合, 实现靶基因的下调或抑制 mRNA 翻译、定位及转录后修饰, 从而调控基因表达^[9-10]。自首次发现 miRNA 以来, 研究表明 miRNA 可靶向多达 60% 的人类蛋白编码基因, 并且这些 miRNA 在进化上具有高度保守性, 显示出巨大的生物学潜力^[11], 这激发了人们对它影响肾脏疾病病理生理研究的兴趣。lncRNA 是一种长度超过 200 个核苷酸且不具编码潜能的 RNA, 约占所有转录产物的 90% 以上, 是数量最多的 ncRNA, 据数据库和文献荟萃分析统计, 至 2018 年在人类中共鉴定出 270 044 条 lncRNA 转录本^[12]。lncRNA 与 mRNA 相似, 通过 RNA 聚合酶 II 转录产生, 具有 5'端加帽、剪接及多腺苷酸化等相似特征, 但大多数 lncRNA (78%) 表现出高度的组织和细胞特异性, 而 mRNA 中仅有 19% 表现出这种特性^[13], 这表明其具有更好的生物标志物潜力。大多数 lncRNA 在细胞核中表达, 而少数在细胞质中表达^[14]。lncRNA 可以与蛋白质结合, 引起染色质重构或调控转录因子, 还可与靶 mRNA 和 miRNA 之间通过竞争性结合调节基因表达, 干预 mRNA 翻译、剪切和降解过程, 形成基于 RNA 的广泛转录调控网络^[15]。circRNA 是一种具有闭合环状结构的 ncRNA 分子, 其形成来源于前体 RNA 的反向剪接, 不具备 5'端加帽和 3'端多腺苷酸尾结构, 因此很难被水解^[16]。circRNA 主要存在于细胞质或外泌体中, 与线性 RNA 相比, 其不受核酸外切酶的影响, 表现出稳定的表达特性。作为 mRNA 的竞争性内源 RNA, circRNA 可能携带 miRNA 的调控元件, 调控可变剪接、转录及其母基因的表达。此外, circRNA 衍生的假基因可以插入到基因组中^[17]。

由于 ncRNA 能够调控基因表达, 其异常表达可能是 DKD 发生和发展的重要机制之一。随着科技的不断进步, ncRNA 已能够在血液和尿液中被稳定检测^[18], 这使其有潜力成为早期诊断 DKD 的标志物。本文重点探讨了 lncRNA、circRNA、miRNA 及其他 ncRNA 在 DKD 发生发展中的作用机制及中医药调控 ncRNA 治疗 DKD 的作用机制。

2 ncRNA 参与 DKD 的机制

2.1 miRNA 在 DKD 中的作用机制

作为一种功能性 miRNA, 可通过参与足细胞凋亡、自噬、细胞外基质 (extracellular matrix, ECM)

积累以及纤维化调控 DKD。研究显示^[19], 各种 miRNA 在 DKD 中上调, 并通过抑制自噬参与该疾病的病理过程。例如, miR-217 在高糖 (high glucose, HG) 诱导的足细胞中表达增加, 而抑制 miR-217 通过靶向 PTEN 通路激活自噬, 保护性地恢复 HG 诱导的足细胞损伤和胰岛素抵抗。足细胞损伤是 DKD 发生的诱因, 并与蛋白尿和 DKD 的进展相关, Liang 等^[20]研究发现抑制 p53/miR-34a/沉默信息调节因子 (silent information regulator transcript, Sirt) 1 轴可改善 DKD 患者的足细胞损伤。先前的一项研究表明^[21], miR-32-5p 在慢性肾移植功能障碍、间质纤维化和肾小管萎缩的肾组织中高表达。Wang 等^[22]通过建立了链脲佐菌素诱导的 DKD 大鼠和 HG 诱导的人肾近曲小管上皮细胞 (human kidney-2, HK-2) 发现, 下调 miR-32 可靶向 Smad7 抑制 DKD 患者上皮细胞向间充质转化和肾脏纤维化, 同时有效缓解 HK-2 细胞纤维化和炎症, 靶向调节 Smad7 表达的 miRNA 在减轻 DKD 纤维化和炎症方面显示出治疗潜力^[23]。此外, 一部分 miRNA 可以通过调控核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路而影响糖尿病肾病的进展, 例如 miRNA-195 可以靶向阻断 Toll 样受体 4/NF- κ B, 抑制巨噬细胞的增殖分化, 减少肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素 (interleukin, IL)-6、IL-1 β 等促炎细胞因子的释放, 从而减轻肾脏损伤^[24]。而在糖尿病肾病小鼠的肾脏中可检测到 miRNA-21 表达升高, 并通过激活 NF- κ B 加重肾脏的炎症反应和纤维化^[25]。

2.2 lncRNA 在 DKD 中的作用机制

lncRNA 作为 miRNA 的分子海绵, 通过竞争性结合 miRNA, 减少 miRNA 对其靶基因 mRNA 的抑制作用。DLX6-AS1 是首个被报道的参与器官发生并在脑或神经细胞发育中起关键作用的 lncRNA。Dlx6-os1 过表达通过 miR-346 介导的糖原合酶激酶-3 β 通路调节诱导培养足细胞的细胞损伤和炎症反应。在各种已建立的 DKD 和小鼠模型中, Dlx6-os1 敲除显著减少了足细胞损伤和白蛋白尿^[26]。MEG3 作为 miR-145 的直接靶点, 敲除 MEG3 显著降低了 db/db 小鼠的实验室指标和 IV 型胶原蛋白 (collagen IV)、纤连蛋白等纤维化相关蛋白的分泌^[27]。研究数据表明^[28], lnc279227 在经 HG 诱导的肾小管上皮细胞 (renal tubular epithelial cells, RTEC) 的线粒体功能障碍中起着重要作用, 抑制 lnc279227 可以改善 HG 环境下的 RTEC 损伤。Lv 等^[29]证实在 DKD 患者

中, lncRNAPVT1 表达的显著上调与尿微量白蛋白/肌酐比值 (albumin-to-creatinine ratio, ACR) 和肌酐水平呈正相关; 而对于 PVT1 足细胞特异性缺失的小鼠, 除明显改善糖尿病诱导的足细胞、肾小球损伤和蛋白尿外, 还抑制了足细胞线粒体功能障碍和炎症。lncRNA MEG3 可通过吸附 miR-29a 作用于 NF- κ B/NLRP3 通路参与 DKD 大鼠足细胞焦亡^[30]。综上所述, lncRNA 可通过调节 miRNA 的表达发挥改善蛋白尿、抗炎、保护肾细胞损伤等作用。

2.3 circRNA 在 DKD 中的作用机制

CircRNA 通过 Keap1/Nrf2 信号通路在 DKD 炎症、氧化应激和纤维化中起重要作用, 炎症程度与 DKD 的发展阶段呈正相关^[31]。研究证实^[32], circRNAEIF4G2 通过海绵化 miR-218/SERBP1 通路促进 DKD 肾小管上皮细胞纤维化, circRNAHIPK3 通过海绵 miR-185 在 DKD 中也表现出促进细胞增殖的作用^[33]。进一步研究表明^[34], circRNA_0000181 可以作为 miR-667-5p 的竞争性海绵, 促进 NLRC4 炎症小体活化, 促进 IL-1 β 和 IL-18 的释放并诱导细胞焦亡的发生。最新的研究显示^[35], mmu_circRNA_0000309 竞争性地海绵化 miR-188-3p, 促进了谷胱甘肽过氧化物酶 4 的表达, 从而抑制了依赖于铁死亡的线粒体损伤和足细胞凋亡, 发挥改善 DKD 的作用, 这也是首次基于 ncRNA 证实了 DKD 与铁死亡相关的新效应机制。

2.4 其他 ncRNA 在 DKD 中的机制

SiRNA 即小干扰 RNA, Wang 等^[36]在小鼠实验中发现 siRNA-Cyp4a14 可抑制系膜细胞的增殖和纤维化, 发挥肾脏保护作用。tRNA 衍生片段是由 tRNA 前体或成熟 tRNA 衍生的小型非编码片段, 在各种人类疾病中起着至关重要的作用。Huang 等^[37]运用通路富集分析表明, 它们通过轴突导向、神经营养信号转导、雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号转导和表皮生长因子受体家族信号转导通路等多种途径参与 DKD 病理调控, 从而为 DKD 治疗靶点的研究提供了新的视角。

3 ncRNA 作为 DKD 的潜在生物标志物

3.1 miRNA 作为 DKD 的潜在生物标志物

MiRNA 作为目前研究最广泛的 ncRNA, 其作为 DKD 诊断和预后的生物标志物的潜力不断被挖掘。尿外泌体 miRNA 可以反映肾脏内皮细胞的生理和病理生理状态。研究显示, miR-4534 的表达与微量蛋白尿水平呈正相关^[38], 因此, 针对 miR-4534

的定量检测可用作诊断 DKD 的主要或辅助标准。Wang 等^[39]研究发现尿外泌体 miRNA-615-3p 联合 ACR 的诊断效能优于单纯 ACR, 提示 miRNA-615-3p 和 ACR 的联合诊断可作为评价 DKD 进展的新型生物标志物。Chen 等^[40]发现 DKD 患者外周血 miRNA-200b 水平与血清肌酐、尿素氮、胱抑素、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 等肾损伤指标呈显著负相关, 接受者操作特性曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 也显示出 miRNA-200b 对 DKD 的诊断潜力。Conserva 等^[41]发现尿 miRNA-27b-3p 和 miRNA-1228-3p 水平可用于区分不同程度的肾纤维化, 成为与 DKD 进展相关的生物标志物。

3.2 lncRNA 作为 DKD 的潜在生物标志物

Li 等^[42]纳入了 140 例健康对照和 140 例 2 型糖尿病患者, 通过检测血浆中 lncRNA XLOC_032768 的表达, 他们发现低 XLOC_032768 水平组显示 DKD 发生率增加, 因此, 糖尿病患者的 lncRNA XLOC_032768 下调可能预测 DKD 的发生。对 db/db 小鼠注射足细胞特异性标志物足突蛋白质 NPHS2 的 lncRNAGm15645 shRNA 慢病毒后出现足突蛋白质 podocin 下调, PAS 染色观察到系膜细胞增殖、系膜基质增生、基底膜增厚、足突广泛融合和足细胞损伤, 这表明 lncRNAGm15645 可能为 DKD 足细胞损伤的发生提供早期生物标志物^[43]。另有研究整合 lncRNA GAS5/miR-21 共同诊断作为检测 2 型糖尿病和 DKD 的更有效的无创生物标志物^[44]。

3.3 circRNA 作为 DKD 的潜在生物标志物

近年来, circRNA 已被确定为许多疾病的重要调节因子。Zhang 等^[45]发现与 2 型糖尿病和健康对照组相比, 早期 DKD 患者组 hsa_circRNA_0001831 和 hsa_circRNA_0000867 显著上调, ROC 曲线显示二者与早期 DKD 具有高度敏感性和特异性, 可用作早期 DKD 的新型诊断生物标志物。

3.4 其他 ncRNA 作为 DKD 的潜在生物标志物

伴随着 ncRNA 在 DKD 中的研究逐渐深入, Hart 等^[46]运用 RNA 测序检测了 miRNAs、snoRNAs、piRNAs 以及 tRNA 等多种小非编码 RNA (small non-coding RNA, sncRNA), 结果显示共 7 个 ncRNAs 与流行的 DKD 呈负相关, 包括 1 个 microRNA (miR-143-5p)、5 个 snoRNA (U8、SNORD118、SNORD24、SNORD107、SNORD87) 和 1 个 piRNA, 以 snoRNA 和 piRNA 为代表的

sncRNA 在 DKD 中的参与超出了已知的 miRNA, 成为 DKD 的新型参与者。

4 中医药调控 ncRNA 在 DKD 中的研究探索

现代医学针对单一靶点的治疗策略在应对 DKD 复杂的病理网络时往往不够全面, 而中医药“整体观”指导下的多靶点干预特性与 ncRNA 的系统调控功能具有天然契合性。因此本研究系统梳理中药复方、单味中药及其活性成分调控 ncRNA 在 DKD 研究中的进展, 揭示其通过 ncRNA 网络调控实现“异病同治”的深层机制, 为建立中西医协同防治 DKD 的新范式提供理论支撑。

4.1 中药复方

miR-21 是最早发现且目前研究最广泛的 miRNA, 其位于人类第 17 号染色体跨膜蛋白 49/小泡膜蛋白 1 基因座的内含子中^[47]。与其他 miRNA 相比, miR-21 的调控更为复杂, 受到细胞因子和缺氧的影响^[48]。转录产物初级 miRNA 转化成 miR-21 前体, 进而产生成熟的 miR-21-3p 和 miR-21-5p。众多研究证明, miR-21 参与肿瘤^[49]、心脏疾病^[50]、急性创伤或器官损伤^[51]、自身免疫性疾病^[52]等多种疾病的病理过程。此外, 抑制 miR-21 的表达在糖尿病及其并发症的治疗中具有良好的效果^[53]。王者凤等^[54]发现栝楼瞿麦汤可降低 HBZY-1 细胞 miR-21-3p、Smad 同源物 3 (Smad3)、转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 和 Collagen I 的表达, 上调 Smad7 的表达, 表明该复方可通过调节 miR-21 延缓肾脏纤维化, 潘艳伶等^[55-56]发现糖通饮干预 DKD 大鼠也具有相似的作用, 此外, 益气活血固肾颗粒^[57]、糖肾方^[58]、甘松饮^[59]、十子代平方^[60]以及益肾排浊方^[61]均被报道可通过抑制 miR-21 减轻肾纤维化, 发挥肾脏保护作用。叶太生等^[62]研究发现当归补血汤能够抑制 miR-21, 下调丝氨酸/苏氨酸激酶 B (protein kinase B, Akt)、总 mTOR 及其 mRNA 表达, 通过增强肾足细胞的自噬活性, 起到延缓肾衰竭的作用。而李晓玥等^[63]应用荆防当归补血汤治疗早期 DKD 患者观察到确切的临床疗效, 可通过调节氧化应激, 降低血清 miR-148b-3p、miRNA-21 水平, 下调 podocin、肾病蛋白 nephrin、细胞外基质蛋白 mindin 减轻足细胞损伤。梁明珠^[64]同样观察到益肾化湿颗粒可抑制 DKD 小鼠 M1 巨噬细胞极化从而降低其衍生的 miR-21a-5p 表达, 减轻足细胞损伤。miR-192 作为在肾脏特异性表达的 miRNA 之一, 可以经由 TGF- β 1 介导通路参与 DKD

的 ECM 蛋白蓄积进程, 王明^[65]研究发现肾康丸可以抑制高糖系膜细胞中激活的 miR-192 及其 TGF- β 1 介导通路, 减少细胞外基质的蓄积, 延缓疾病进程。何思森等^[66]证实六味地黄丸可使 DKD 大鼠 miR-192、CollagenI、TGF- β 1 mRNA 表达下调。益肾活血固肾颗粒^[57]和糖肾方^[58]均被证实可上调 miR-29 进而调节肾脏中 Smad3, 抑制肾脏纤维化。周颖^[67]运用消渴保肾颗粒治疗早期 DKD 患者, 发现

用药后 miR-92a 水平显著下调。邢亚萍等^[68]发现栝楼瞿麦汤组患者的血清血小板衍化生长因子-BB 和 miR-133b 水平均降低。湖南中医药大学团队对左归降糖益肾方的研究显示, 该复方可下调 miR-27a、miR-181a, 上调 miR-30d 的表达, 通过抑制肾组织 miR-27a/Wnt/ β -catenin 信号通路、调节内质网应激发挥肾脏保护作用^[69-71]。林莉^[72]发现通络益肾方可下调 miR-363-3p、miR-200c-3p 的表达, 改善细胞焦亡(表 1)。

表 1 中药复方调控非编码 RNA 在糖尿病肾脏疾病中的应用

Table 1 Modulation of ncRNAs in diabetic kidney disease by traditional Chinese medicine compound prescriptions

中药复方	具体名称	调节方式	作用机制	参考文献
栝楼瞿麦汤	miR-21-3p	↓	调节 TGF- β 1/Smads 信号通路	54
糖通饮	miR-21	↓	显著上调 Smad7、PTEN mRNA 及蛋白表达	55
			调控 TGF- β 1/Smad3 信号通路	56
益气活血固肾颗粒	miR-21	↓	调节肾脏中 Smad3, 抑制肾脏纤维化	57
糖肾方	miR-21	↓	作用于 TGF- β 1/Smad3 信号通路抑制肾脏纤维化	58
甘松饮	miR-21-5p	↓	调控 TGF- β 1/Smad 信号通路	59
十子代平方	miR-21	↓	改变 TGF- β 1、PTEN 蛋白及 miR-21 表达	60
益肾排浊方	miR-21	↓	下调 miR-21 介导的 TGF- β 1 信号通路发挥抗纤维化作用	61
当归补血汤	miR-21	↓	下调 Akt、总 mTOR 及其 mRNA 表达, 增强肾足细胞的自噬活性	62
荆防当归补血汤	miR-21、miR-148b-3p	↓	调节氧化应激, 降低血清 miR-148b-3p、miR-21 水平, 减轻足细胞损伤	63
益肾化湿颗粒	miR-21a-5p	↓	抑制 M1 巨噬细胞极化从而降低其衍生的 miR-21a-5p 表达, 减轻足细胞损伤	64
肾康丸	miR-192	↓	抑制 miR-192 及其 TGF- β 1 介导通路	65
六味地黄丸	miR-192	↓	减少 miR-192、CollagenI、TGF- β 1 的产生	66
益气活血固肾颗粒	miR-29s	↑	调节肾脏中 Smad3, 抑制肾脏纤维化	57
糖肾方	miR-29b	↑	作用于 TGF- β 1/Smad3 信号通路抑制肾脏纤维化	58
消渴保肾颗粒	miR-92a	↓	降低患者血清 miR-92a 的水平	67
栝楼瞿麦汤	miR-133b	↓	改善其血清血小板衍化生长因子-BB 和 miR-133b 水平	68
左归降糖益肾方	miR-27a	↓	抑制肾组织 miR-27a/Wnt/ β -catenin 信号通路	69
	miR-181a	↓	升高内质网应激标志分子 GRP78 mRNA 及蛋白表达水平	70
	miR-30d	↑	下调 GRP78 mRNA 水平, 改善足细胞损伤	71
通络益肾方	miR-363-3p、miR-200c-3p	↓	改善足细胞焦亡	72
益肾颗粒	MALAT1	↑	激活 MALAT1/mTOR 信号通路, 增加自噬, 减少足细胞骨架重排, 减少细胞凋亡	73
黄芪三七合剂	Arid2-IR	↓	抑制 NF- κ B 信号通路	74
益气补肾方	NONMMUT066973	↓	增加 SOCS2 的表达	75
叶氏糖肾方	PVT1	↓	下调细胞因子 TGF- β 1、PAI-1 的水平, 减少 ECM 堆积	76
糖肾地黄汤	ARAP1	↓	调节 lncRNA-ARAP1/miR-25-3p/SGLT2 轴	77
益气养阴通络方	UCA1	↑	抑制肾小管上皮细胞凋亡和炎症	78
左归丸	miR-21	↓	下调 miR-21 表达	79
加味当归补血汤	miR-155	↓	提高肾组织内 SOCS1 的表达	80
补阳还五汤	miR-218	↓	调控 miR-218/GPRC5A 通路	81

↑-上调, ↓-下调, 下表同。

↑-up-regulation, ↓-down-regulation, same as table below.

杜华^[73]研究发现益肾颗粒可以通过激活 lncRNA MALAT1/mTOR 信号通路,促进自噬体与溶酶体结合增加自噬,进而减少细胞凋亡。林晓等^[74]发现应用黄芪三七合剂后 DKD 小鼠的 lncRNA Arid2-IR 和 NF- κ B 及其下游分子(IL-6 等)表达下调,其机制可能与调节 Arid2-IR/NF- κ B 信号轴有关。张喜^[75]运用益气补肾方发现其可通过抑制 lncRNA NONMMUT066973 的表达从而使 SOCS2 的表达增加,进而有效控制 DKD 小鼠的血糖并延缓肾脏损伤。张传富等^[76]发现叶氏糖肾方可减少 lncRNA PVT1 的基因表达,同时下调 TGF- β 1、纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)的水平以减少细胞外基质堆积。何小泉等^[77]研究发现不同剂量糖肾地黄汤组 lncRNA ARAP1、miR-25-3p 水平均降低, Bax/Bcl-2 蛋白表达明显升高,且呈现剂量相关性。宇汝翠等^[78]发现益气养阴通络方不同剂量组 lncRNA UCA1 水平较高, miR-485-5p mRNA 水平较低,且呈剂量相关性,这表明 UCA1 与 miR-485-5p 存在结合位点,具有靶向调控关系,益气养阴通络方可通过 UCA1 靶向调控 miR-485-5p 抑制 DKD 大鼠肾小管上皮细胞凋亡和炎症反应。

4.2 中药及其活性成分

中药及其活性成分的研究可揭示中药的药效物质基础,阐明其具体作用机制。白藜芦醇是一种存在于葡萄皮和红葡萄酒中的天然化合物,可减少 DKD 患者的蛋白尿^[82]。多项研究表明白藜芦醇可上调 miR-1231、miR-574-3p、miR-18a-5p 等多种 miRNA,通过调节肾纤维化、炎症、氧化应激,增加自噬发挥肾脏细胞保护作用^[83-85]。陈静等^[86]观察到姜黄素通过促进 miR-146a 表达抑制 NF- κ B 信号途径来缓解 DKD 大鼠肾脏损伤。韩菲^[87]研究发现雷公藤甲素可通过上调 miR-137 水平而抑制 Notch1 通路的表达,进而抑制高血糖状态下的系膜细胞中细胞外基质的积聚改善肾小球硬化。周静波^[88]发现金丝桃苷在体外和体内均能抑制大肠腺瘤性息肉病(adenomatous polyposis coli, APC)基因水平,而 APC 被 miR499-5p 直接靶向和负调控,进而减轻 DKD 小鼠的肾功能障碍。孙成博等^[89]研究证实茵陈提取物可上调 miR-672-5p,下调 miR-21-5p、miR-1306-3p,通过调节 DKD 大鼠肾组织中 miRNAs 表达谱进而发挥肾脏保护作用。益智仁、乌药以及两者联合使用均可抑制

miR-21 的表达,进而影响 PTEN/PI3K/Akt 信号途径,抑制高糖诱导的肾小球系膜细胞增殖^[90]。和厚朴酚通过 miR-155 靶向抑制 Smad3 表达,进而抑制高糖诱导的小鼠肾小球系膜细胞凋亡^[91]。吴军等^[92]发现黄芩苷可以通过抑制 miR-141 过表达,促进 Sirt1 表达水平上升,也可缓解高糖诱导的小鼠肾小球系膜细胞凋亡,达到治疗 DKD 的作用。韩秀平等^[93]发现铁皮石斛多糖可通过抑制 miR-363 逆转高糖诱导的 HK-2 细胞存活率、凋亡及氧化应激等影响。

此外,石斛酚也可通过下调 lncRNA-LUCAT1 靶向提高 miR-140-5p 表达量,促进高糖诱导的人肾小管上皮细胞增殖,减轻凋亡和氧化应激^[94],王绪臻等^[95]也发现葛根异黄酮可通过抑制 lncRNA-TTTY15 发挥相似的调控作用。汪佳佳^[96]发现小檗碱可通过抑制 lncRNA-LOC102549726 进而靶向上皮细胞生长因子调控 DKD 足细胞损伤。高糖诱导的人肾小球系膜细胞并发明显的炎症反应和纤维化,而莽麦黄酮可通过下调 lncRNA-DLX6-AS1 表达逆转^[97]。李胜等^[98]发现应用蓬子菜总黄酮下调 lncRNA-TPTEP1 表达,进而靶向抑制 miR-770-5p,调控细胞增殖与各项氧化反应。张涵等^[99]研究得出红花黄色素可能通过调控 lncRNA-FGD5-AS1/miR-302a-3p 通路从而减轻高糖诱导的小鼠足细胞损伤。circRNA-Akt3 在高糖诱导的肾小球系膜细胞中表达水平降低,并通过靶向 miR-296-3p 而抑制细胞外基质的积聚^[100]。李丽华等^[101]发现蕨麻多糖可通过提高 circRNA-Akt3 的表达减轻高糖诱导的小鼠肾小球系膜细胞损伤(表 2)。

上述研究表明,中药复方及其活性成分可调控 DKD 相关 ncRNA 所参与的诸多病理过程,涉及血管内皮细胞增殖、炎症、氧化应激、足细胞损伤、肾脏纤维化等多机制的协同调节作用(图 1)。

5 结语与展望

本研究通过系统综述证实了中药复方及其活性成分可通过特异性调控肾脏组织中的关键 ncRNA,有效缓解 DKD 模型中的炎症、氧化应激、足细胞损伤、肾脏纤维化、细胞凋亡、自噬等病理过程。这一发现不仅从表观遗传学层面揭示了中药发挥肾脏保护作用的直接分子靶点,同时其多靶点、网络化的调控模式为中医药“整体观”治疗复杂疾病提供了现代生物学证据,初步架起了传统医学理论与现代系统生物学之间的桥梁。

表 2 中药及其活性成分调控非编码 RNA 在糖尿病肾脏疾病中的应用

Table 2 Modulation of ncRNAs by traditional Chinese medicine and their active ingredients in diabetic kidney disease

中药单体或 活性成分	具体名称	调节 方式	作用机制	参考 文献
白藜芦醇	miR-1231	↑	抑制高糖下 HMCs 的增殖、下调靶基因 IGF1 的表达、抑制 ERK 通路的激活、减慢细胞周期进程并且缓解细胞炎症	83
	miR-574-3p	↑	抑制细胞增殖、迁移，并减轻其炎症水平和氧化应激	84
	miR-18a-5p	↑	通过作用靶基因 ATM 参与自噬过程	85
姜黄素	miR-146a	↑	抑制 NF-κB 信号途径	86
雷公藤甲素	miR-137	↑	抑制 Notch1 通路的表达	87
金丝桃苷	miR-499-5p	↑	通过靶向 APC 减轻糖尿病肾病小鼠的肾功能障碍	88
茵陈提取物	miR-672-5p	↑	调节肾组织中 miRNAs 表达谱	89
	miR-21-5p、miR-1306-3p	↓		
益智仁、乌药	miR-21	↓	影响 PTEN/PI3K/Akt 信号途径，抑制高糖诱导的肾小球系膜细胞增殖	90
和厚朴酚	miR-155	↑	抑制 Smad3 的表达，进而抑制高糖诱导的 GMC 凋亡	91
黄芩苷	miR-141	↓	促进 Sirt1 表达水平上升，缓解肾小球系膜细胞凋亡	92
铁皮石斛多糖	miR-363	↓	增强高糖诱导的 HK-2 细胞活性，减弱其凋亡和氧化应激	93
石斛酚	LUCAT1	↓	减轻凋亡和氧化应激	94
葛根异黄酮	TTTY15	↓	促进细胞增殖及抑制细胞凋亡、氧化应激、炎症	95
小檗碱	LOC102549726	↓	靶向 EGF 调控足细胞损伤	96
荞麦黄酮	DLX6-AS1	↓	下调 DLX6-AS1 表达抑制高糖诱导的 HMCs 炎症反应和纤维化	97
蓬子菜总黄酮	TPTEP1	↑	调控 TPTEP1/miR-770-5p 表达，进而影响细胞增殖与氧化反应	98
红花黄色素	FGD5-AS1	↑	调控 FGD5-AS1/miR-302a-3p 通路从而减轻高糖诱导的小鼠足细胞损伤	99
蕨麻多糖	Akt3	↑	减轻高糖诱导的小鼠肾小球系膜细胞损伤	101

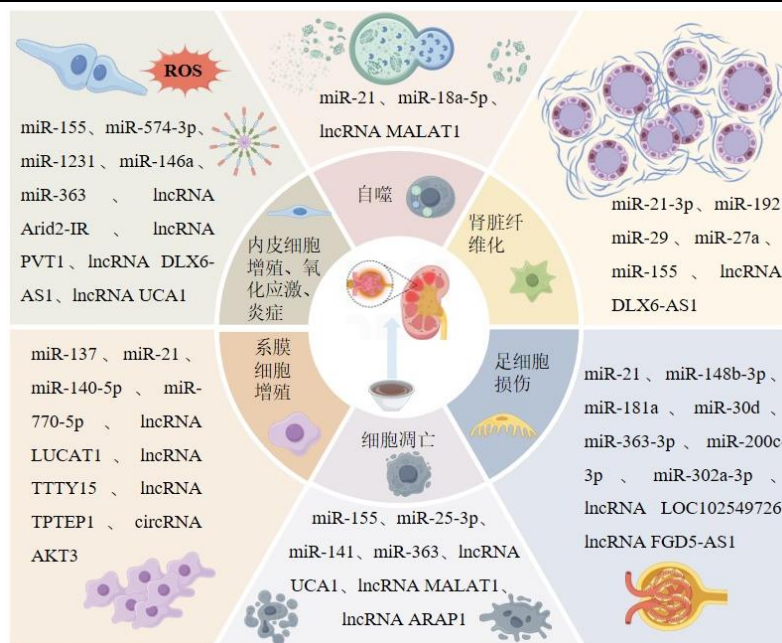


图 1 糖尿病肾脏疾病相关非编码 RNA 所参与的病理过程

Fig. 1 Pathological processes involved in ncRNAs associated with diabetic kidney disease

尽管本研究确立了关键 ncRNA 靶点,但其深度仍有不足。首先,研究主要基于动物模型,中药复杂成分在人体内的代谢动力学及其对 ncRNA 的动态影响尚不明确。此外,中医药“证候”的动态变化如何与特定 ncRNA 网络谱相关联,是实现精准干预亟待解决的科学问题。在转化医学快速发展的今天,深入解析中医药调控 ncRNA 的“黑箱”机制,不仅能够推动 DKD 防治策略的革新,更对实现精准医学时代中医药现代化具有里程碑意义。未来将利用单细胞测序与空间转录组学技术,在更高分辨率下绘制 DKD 不同阶段及不同中医“证型”下的肾脏细胞特异性 ncRNA 调控图谱。结合类器官模型与基因编辑技术,在体外模拟 DKD 病理环境,功能性验证关键 ncRNA 节点在“阴阳平衡”调控中的因果作用。通过收集 DKD 患者的血清外泌体 ncRNA 表达谱与中医证候学数据,鉴定可预测药物疗效的生物标志物,最终为建立“病-证-靶”结合的中医药精准治疗新范式奠定基础,为慢性病防治开辟创新路径。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Crick F. Central dogma of molecular biology [J]. *Nature*, 1970, 227(5258): 561-563.
- [2] Liu X Q, Jiang L, Zeng H X, *et al.* Circ-0000953 deficiency exacerbates podocyte injury and autophagy disorder by targeting *Mir665-3p-Atg4b* in diabetic nephropathy [J]. *Autophagy*, 2024, 20(5): 1072-1097.
- [3] Zhang K J, Wu D, Huang C J. Crosstalk between non-coding RNA and apoptotic signaling in diabetic nephropathy [J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 230(Pt 3): 116621.
- [4] Gu Y Y, Lu F H, Huang X R, *et al.* Non-coding RNAs as biomarkers and therapeutic targets for diabetic kidney disease [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 583528.
- [5] Zhang L H, Li R, He J Y, *et al.* Co-expression analysis among microRNAs, long non-coding RNAs, and messenger RNAs to understand the pathogenesis and progression of diabetic kidney disease at the genetic level [J]. *Methods*, 2017, 124: 46-56.
- [6] 曹春阳, 田苗, 李富震, 等. 中医药治疗糖尿病肾病实验研究进展 [J]. *世界中医药*, 2023, 18(14): 2092-2097.
- [7] Chen Z D, Liang H Y, Yan X X, *et al.* Astragalus polysaccharide promotes autophagy and alleviates diabetic nephropathy by targeting the lncRNA Gm41268/PRLR pathway [J]. *Ren Fail*, 2023, 45(2): 2284211.
- [8] Cai S Y, Liu J, Ma Q Y, *et al.* *Coptis* inhibited epithelial-mesenchymal transition and fibrogenesis of diabetic nephropathy through lncRNA CLYBL-AS2-miR-204-5p-SNAI1 axis [J]. *J Drug Target*, 2020, 28(9): 939-948.
- [9] Rolle K, Piwecka M, Belter A, *et al.* The sequence and structure determine the function of mature human miRNAs [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0151246.
- [10] Ren H W, Wang Q Y. Non-coding RNA and diabetic kidney disease [J]. *DNA Cell Biol*, 2021, 40(4): 553-567.
- [11] Bartel D P. Metazoan microRNAs [J]. *Cell*, 2018, 173(1): 20-51.
- [12] Ma L N, Cao J B, Liu L, *et al.* LncBook: A curated knowledgebase of human long non-coding RNAs [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(5): 2699.
- [13] Cabili M N, Trapnell C, Goff L, *et al.* Integrative annotation of human large intergenic noncoding RNAs reveals global properties and specific subclasses [J]. *Genes Dev*, 2011, 25(18): 1915-1927.
- [14] Song Z X, Lin J M, Li Z G, *et al.* The nuclear functions of long noncoding RNAs come into focus [J]. *Noncoding RNA Res*, 2021, 6(2): 70-79.
- [15] Guttman M, Donaghey J, Carey B W, *et al.* lincRNAs act in the circuitry controlling pluripotency and differentiation [J]. *Nature*, 2011, 477(7364): 295-300.
- [16] Dong J N, Zeng Z E, Huang Y, *et al.* Challenges and opportunities for circRNA identification and delivery [J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2023, 58(1): 19-35.
- [17] Jin J, Sun H L, Shi C, *et al.* Circular RNA in renal diseases [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(12): 6523-6533.
- [18] Xie S C, Zhou C X, Zhai B T, *et al.* A combined miRNA-PiRNA signature in the serum and urine of rabbits infected with *Toxoplasma gondii* oocysts [J]. *Parasit Vectors*, 2022, 15(1): 490.
- [19] Sun J, Li Z P, Zhang R Q, *et al.* Repression of miR-217 protects against high glucose-induced podocyte injury and insulin resistance by restoring PTEN-mediated autophagy pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 483(1): 318-324.
- [20] Liang Y R, Liu H, Zhu J M, *et al.* Inhibition of p53/miR-34a/SIRT1 axis ameliorates podocyte injury in diabetic nephropathy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 559: 48-55.
- [21] Scian M J, Maluf D G, David K G, *et al.* microRNA profiles in allograft tissues and paired urines associate with chronic allograft dysfunction with IF/TA [J]. *Am J Transplant*, 2011, 11(10): 2110-2122.
- [22] Wang H J, Liu H, Lin Y H, *et al.* miR-32-5p knockdown inhibits epithelial to mesenchymal transition and renal fibrosis by targeting SMAD7 in diabetic nephropathy [J].

- Hum Exp Toxicol*, 2021, 40(4): 587-595.
- [23] Pooja Rathan V, Bhuvaneshwari K, Nideesh Adit G, *et al.* Therapeutic potential of SMAD7 targeting miRNA in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2025, 764: 110265.
 - [24] Zhu L L, Wang H Y, Tang T. Effects of miR-195 on diabetic nephropathy rats through targeting TLR4 and blocking NF- κ B pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(3): 1522-1529.
 - [25] Zhong X, Chung A K, Chen H Y, *et al.* miR-21 is a key therapeutic target for renal injury in a mouse model of type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2013, 56(3): 663-674.
 - [26] Guo J, Zheng W, Liu Y, *et al.* Long non-coding RNA DLX6-AS1 is the key mediator of glomerular podocyte injury and albuminuria in diabetic nephropathy by targeting the miR-346/GSK-3 β signaling pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(2): 172.
 - [27] Li J F, Jiang X, Duan L J, *et al.* Long non-coding RNA MEG3 impacts diabetic nephropathy progression through sponging miR-145 [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(10): 6691-6698.
 - [28] Qi C F, Liang T T, Lin J X, *et al.* Linc279227 contributes to mitochondrial dysfunction in high glucose-treated mouse renal tubular epithelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 644: 95-104.
 - [29] Lv Z M, Wang Z Y, Hu J X, *et al.* LncRNA PVT1 induces mitochondrial dysfunction of podocytes via TRIM56 in diabetic kidney disease [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(9): 697.
 - [30] 袁祖君, 王倩倩, 张全军, 等. 长链非编码 RNA MEG3 吸附 miR-29a 通过 NF- κ B/NLRP3 通路参与糖尿病肾病大鼠足细胞焦亡 [J]. *福建医科大学学报*, 2024, 58(6): 357-366.
 - [31] Zheng H W, Liu X Z, Song B. Circular RNA circADAM9 promotes inflammation, oxidative stress, and fibrosis of human mesangial cells via the Keap1-Nrf2 pathway in diabetic nephropathy [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2023, 131(9): 491-499.
 - [32] Xu B J, Wang Q Q, Li W Y, *et al.* Circular RNA circEIF4G2 aggravates renal fibrosis in diabetic nephropathy by sponging miR-218 [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(6): 1799-1805.
 - [33] Liu R, Zhang M, Ge Y. Circular RNA HIPK3 exacerbates diabetic nephropathy and promotes proliferation by sponging miR-185 [J]. *Gene*, 2021, 765: 145065.
 - [34] Li Y N, Yu W H, Xiong H, *et al.* Circ_0000181 regulates miR-667-5p/NLRC4 axis to promote pyroptosis progression in diabetic nephropathy [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 11994.
 - [35] Jin J, Wang Y G, Zheng D N, *et al.* A novel identified circular RNA, mmu_mmu_circRNA_0000309, involves in germacrone-mediated improvement of diabetic nephropathy through regulating ferroptosis by targeting miR-188-3p/GPX4 signaling axis [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 36(10/11/12): 740-759.
 - [36] Wang S Y, Chen X, Wang M, *et al.* SiRNA-Cyp4a14 and diabetic nephropathy: Silencing of Cyp4a14 by siRNA inhibits proliferation and fibrosis of mesangial cells [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10(12): 11909-11917.
 - [37] Huang C, Ding L, Ji J L, *et al.* Expression profiles and potential roles of serum tRNA-derived fragments in diabetic nephropathy [J]. *Exp Ther Med*, 2023, 26(1): 311.
 - [38] Zhao Y Y, Shen A, Guo F, *et al.* Urinary exosomal MiRNA-4534 as a novel diagnostic biomarker for diabetic kidney disease [J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 590.
 - [39] Wang J X, Tao Y Y, Zhao F, *et al.* Expression of urinary exosomal miRNA-615-3p and miRNA-3147 in diabetic kidney disease and their association with inflammation and fibrosis [J]. *Ren Fail*, 2023, 45(1): 2121929.
 - [40] Chen T F, Jiang Z Z, Zhang H Y, *et al.* MiRNA-200b level in peripheral blood predicts renal interstitial injury in patients with diabetic nephropathy [J]. *J Med Biochem*, 2023, 42(2): 289-295.
 - [41] Conserva F, Barozzino M, Pesce F, *et al.* Urinary miRNA-27b-3p and miRNA-1228-3p correlate with the progression of kidney fibrosis in diabetic nephropathy [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 11357.
 - [42] Li B H, Wu Z L, Xu H F, *et al.* Downregulation of lncRNA XLOC₀₃₂₇₆₈ in diabetic patients predicts the occurrence of diabetic nephropathy [J]. *Open Med*, 2024, 19(1): 20240903.
 - [43] 王焕, 尤冠巧, 郭利芹, 等. 长链非编码 RNA Gm15645 对糖尿病肾病足细胞损伤的影响 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2021, 38(10): 1017-1020.
 - [44] Sun H, Chen T, Li X, *et al.* The relevance of the non-invasive biomarkers lncRNA GAS5/miR-21 *CeRNA* regulatory network in the early identification of diabetes and diabetic nephropathy [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2023, 15(1): 197.
 - [45] Zhang K K, Wan X X, Khan M A, *et al.* Peripheral blood circRNA microarray profiling identifies hsa_circ_0001831 and hsa_circ_0000867 as two novel circRNA biomarkers for early type 2 diabetic nephropathy [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2022, 15: 2789-2801.
 - [46] Hart L M 'T, de Klerk J A, Bouland G A, *et al.* Small RNA sequencing reveals snoRNAs and piRNA-019825 as novel players in diabetic kidney disease [J]. *Endocrine*, 2024,

- 86(1): 194-203.
- [47] Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, et al. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs [J]. *Science*, 2001, 294(5543): 853-858.
- [48] Yang C H, Yue J M, Fan M Y, et al. IFN induces miR-21 through a signal transducer and activator of transcription 3-dependent pathway as a suppressive negative feedback on IFN-induced apoptosis [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(20): 8108-8116.
- [49] Zhou Y, Ren H Z, Dai B, et al. Hepatocellular carcinoma-derived exosomal miRNA-21 contributes to tumor progression by converting hepatocyte stellate cells to cancer-associated fibroblasts [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 324.
- [50] Jayawardena E, Medzikovic L, Ruffenach G, et al. Role of miRNA-1 and miRNA-21 in acute myocardial ischemia-reperfusion injury and their potential as therapeutic strategy [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1512.
- [51] Ritter A, Han J Y, Bianconi S, et al. The ambivalent role of miRNA-21 in trauma and acute organ injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(20): 11282.
- [52] Tofigh R, Safaralizadeh R, Hosseinpourfeizi M, et al. miRNA-21, an important regulator of autoimmune diseases [J]. *Curr Mol Med*, 2025, 25(6): 697-709.
- [53] Sekar D, Venugopal B, Sekar P, et al. Role of microRNA 21 in diabetes and associated/related diseases [J]. *Gene*, 2016, 582(1): 14-18.
- [54] 王者凤, 王钰亨, 罗园园, 等. 栝楼瞿麦汤调控 miR-21-3p 介导的 TGF- β 1/Smads 通路抑制糖尿病肾病肾纤维化机制研究 [J]. 扬州大学学报: 农业与生命科学版, 2023, 44(5): 95-103.
- [55] 潘艳伶, 伏红颖, 陈洪民, 等. 糖通饮靶向 microRNA-21 调控 Smad7、PTEN 抑制糖尿病肾病肾纤维化 [J]. 中药材, 2023, 46(8): 2023-2029.
- [56] 潘艳伶, 陈洪民, 伏红颖, 等. 糖通饮经 miRNA-21/TGF- β 1/Smad 信号转导对糖尿病肾病大鼠肾脏功能的保护作用 [J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(4): 452-458.
- [57] 吕嘉苇, 庄楷, 蒋希羽, 等. 益气活血固肾颗粒对 db/db 小鼠肾脏的保护作用及对 smad3 介导 miRNA-21、miRNA-29s 表达的影响 [J]. 中成药, 2021, 43(5): 1170-1179.
- [58] 刘鹏, 陈姣伊, 刘言振, 等. 糖肾方对 db/db 小鼠肾脏纤维化的保护作用 [J]. 世界中医药, 2018, 13(6): 1347-1353.
- [59] 敏姣. 基于“益稟补肾法”探讨甘松饮调控脂肪细胞分泌体中 miR-21-5p 抑制肾小管上皮细胞增殖的分子机制研究 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2023.
- [60] 徐雪梅, 田春雨, 喇孝瑾, 等. 十子代平方对糖尿病大鼠肾脏 TGF- β 1、PTEN 及血浆 miRNA-21 表达的影响 [J]. 中药材, 2017, 40(6): 1443-1447.
- [61] 李扬. 益肾排浊方治疗慢性肾脏病的临床疗效观察及 miRNA-21 表达的影响 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [62] 叶太生, 向楠, 姚琼, 等. 当归补血汤干预 miRNA-21 调控自噬保护早期糖尿病肾病大鼠肾功能的研究 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(2): 282-286.
- [63] 李晓玥, 程军, 俞仲贤, 等. 荆防当归补血汤对早期糖尿病肾病临床疗效、氧化应激状态及肾功能的影响研究 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(6): 200-204.
- [64] 梁明珠. 益肾化湿颗粒抑制足细胞损伤延缓小鼠糖尿病肾病小鼠进展的研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2022.
- [65] 王明. 肾康丸对糖尿病肾病 miR-192 信号通路的影响 [D]. 广州: 南方医科大学, 2011.
- [66] 何思森, 李桢, 张红亚, 等. 六味地黄汤对糖尿病大鼠肾脏 microRNA192 表达的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(18): 1531-1534.
- [67] 周颖. 消渴保肾颗粒治疗气阴两虚型早期糖尿病肾病的安全性及 miRNA-92a 变化分析 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(9): 25-28.
- [68] 邢亚萍, 薛香菊, 赵婷丽, 等. 栝楼瞿麦汤对糖尿病肾病患者血清 PDGF-BB、微小核糖核酸-133b 水平的影响观察 [J]. 四川中医, 2022, 40(5): 135-138.
- [69] 胡淑娟, 李旭华, 刘秀, 等. 左归降糖益肾方调控 miRNA-27a/Wnt/ β -catenin 通路对糖尿病肾病大鼠的影响及机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(19): 90-97.
- [70] 陈聪, 陈家旭, 喻嵘. 左归降糖益肾方对糖尿病肾病 MKR 鼠肾组织 miRNA-181a 及 GRP78 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(10): 4677-4680.
- [71] 陈聪, 曾婧, 喻嵘, 等. 左归降糖益肾方药含药血浆对足细胞损伤模型 miRNA-30d 及 GPP78 表达的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(10): 677-681.
- [72] 林莉. 糖尿病肾病系膜细胞源分泌体 miRNA 介导的足细胞焦亡机制及通络益肾方的干预研究 [D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2023.
- [73] 杜华. 益肾颗粒调控 LncRNA MALAT1/mTOR 诱导足细胞自噬改善糖尿病肾病的机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2020.
- [74] 林晓, 李健春, 谭睿陟, 等. 黄芪三七合剂通过调控 Arid2-IR/NF- κ B 信号轴改善糖尿病肾病小鼠肾炎症反应 [J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(3): 382-389.
- [75] 张喜. 益气补肾方通过下调 lncRNA NONMMUT066973 延缓糖尿病小鼠肾损伤的机制研究 [D]. 济南: 山东大学, 2019.
- [76] 张传富, 路建饶, 刘文瑞, 等. 叶氏糖肾方对糖尿病肾病小鼠长链非编码 RNA PVT1 表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(4): 827-829.

- [77] 何小泉, 章良佑. 糖肾地黄汤通过调控 lncRNA-ARAP1/miR-25-3p/SGLT2 轴延缓糖尿病肾病进展的机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(6): 211-215.
- [78] 宇汝翠, 陆智慧, 李金虎, 等. 益气养阴通络方通过 lncRNA UCA1 靶向调控 miR-485-5p 抑制糖尿病肾病大鼠肾小管上皮细胞凋亡及炎症反应作用机制 [J]. 陕西中医, 2023, 44(8): 1000-1004.
- [79] 何小泉, 苏保林. 左归丸对老年糖尿病肾病患者外周血 miRNA-21 表达影响及临床疗效研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(3): 124-127.
- [80] 王逸凡, 顾悦, 申宇航, 等. 加味当归补血汤对糖尿病肾病大鼠肾组织 miRNA-155 及 SOCS1 的影响 [J]. 海南医学院学报, 2023, 29(1): 23-29.
- [81] 苏珊珊. 基于 miR-218/GPRC5A 通路探讨补阳还五汤干预糖尿病肾损伤的机制研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2021.
- [82] Sattarinezhad A, Roozbeh J, Shirazi Yeganeh B, *et al.* Resveratrol reduces albuminuria in diabetic nephropathy: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial [J]. *Diabetes Metab*, 2019, 45(1): 53-59.
- [83] 张铭. 白藜芦醇调控 miR-1231 保护高糖下肾小球系膜细胞机制的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [84] 刘立栋, 徐腊梅, 高洁, 等. 白藜芦醇通过调控微小 RNA-574-3p 对高糖环境下肾小球系膜细胞增殖、炎症水平及氧化应激的影响研究 [J]. 安徽医药, 2023, 27(1): 13-18.
- [85] 许向红. 白藜芦醇通过增加自噬改善糖尿病肾病的机制探索 [D]. 南京: 南京医科大学, 2018.
- [86] 陈静, 王茜, 王凯, 等. 姜黄素通过 miR-146a 抑制 NF- κ B 信号通路保护大鼠糖尿病肾病的机制研究 [J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(2): 134-139.
- [87] 韩菲. 雷公藤甲素通过 PDK1/Akt 及 miR-137/Notch1 通路改善糖尿病肾病的机制研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2018.
- [88] 周静波. 金丝桃苷通过靶向 miR-499-5p 改善 STZ 诱导的糖尿病肾病作用机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [89] 孙成博, 孙波, 刘春禹, 等. 茵陈提取物对糖尿病大鼠肾组织中 miRNAs 表达谱的影响及其肾脏保护作用 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2018, 44(3): 493-498.
- [90] 毛丽巧, 黄玲, 肖曼, 等. 益智仁联合乌药对高糖培养肾小球系膜细胞增殖的抑制作用及其机制 [J]. 山东医药, 2018, 58(33): 32-35.
- [91] 余婷, 高原小雪, 谢宇端, 等. 和厚朴酚通过 miR-155 靶向 Smad3 抑制高糖诱导肾小球系膜细胞凋亡的机制 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(24): 5678-5682.
- [92] 吴军, 夏瑗瑜, 陈杰, 等. 黄芩苷通过影响 miR-141 上调 Sirt1 表达而抑制高糖诱导的小鼠肾小球系膜细胞凋亡 [J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(9): 1571-1577.
- [93] 韩秀平, 谭娟, 贺钰梅. 铁皮石斛多糖减轻高糖诱导的 HK-2 细胞损伤研究 [J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(11): 2121-2127.
- [94] 温玉, 刘嘉伟, 邱友春, 等. 石斛酚通过 LUCAT1 对高糖诱导的人肾小管上皮细胞的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(8): 707-711.
- [95] 王绪臻, 王晓华, 李晓燕, 等. 葛根异黄酮调控 LncRNA TTTY15 对高糖诱导的肾小管上皮细胞损伤的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(1): 213-216.
- [96] 汪佳佳. 小檗碱对糖尿病肾病足细胞保护作用及对长链非编码 RNA 的初步调节作用研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2021.
- [97] 杜艺, 崔彤霞, 马文洁, 等. 荞麦黄酮通过下调 lncRNA DLX6-AS1 抑制高糖诱导的肾小球系膜细胞炎症因子表达和纤维化 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(1): 37-40.
- [98] 李胜, 江洪, 董冀南. 蓬子菜总黄酮通过 LncRNA TPTEP1/miR-770-5p 对高糖诱导足细胞损伤的影响及其机制 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(16): 3991-3996.
- [99] 章涵, 赵玉霞, 杨惠然, 等. 红花黄色素对高糖诱导小鼠足细胞损伤的影响及其机制 [J]. 中成药, 2021, 43(11): 3007-3013.
- [100] Tang B, Li W L, Ji T T, *et al.* Circ-AKT3 inhibits the accumulation of extracellular matrix of mesangial cells in diabetic nephropathy via modulating miR-296-3p/E-cadherin signals [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(15): 8779-8788.
- [101] 李丽华, 王宁宁, 韩建芳, 等. 蕨麻多糖通过促进环状 RNA AKT3 (circ-AKT3) 表达减轻高糖诱导的小鼠肾小球系膜细胞损伤 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2022, 38(9): 794-800.

[责任编辑 王文倩]