

黄芪多糖对糖尿病肾病信号通路的干预作用研究进展

纪心昊¹, 马国庆^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第二医院内分泌科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年6月24日; 录用日期: 2025年7月18日; 发布日期: 2025年7月25日

摘要

糖尿病肾病(DN)是糖尿病常见的并发症之一,也是导致末期肾病的主要因素。黄芪多糖(APS)作为一种具有多种生物活性的中草药成分,已被证实对DN具有潜在的治疗效果。本研究综述了APS在DN治疗中的信号调控机制,包括TGF- β /Smads、TLR4/NF- κ B、Sirt1/FoxO1、Gm41268/PRLR和Wnt信号通路,这些通路与肾脏炎症、纤维化、细胞凋亡等病理生理过程密切相关。APS通过多途径、多靶点调控上述信号通路,展现出一定的肾脏保护作用,其可能对延缓糖尿病肾病进展具有积极意义。尽管APS在DN治疗中的应用潜力巨大,但仍需进一步深入研究其调控机制、药理学特性、药代动力学特点、临床有效性和安全性。本综述为APS在DN治疗中的潜在应用提供了理论依据,并指出了未来研究的方向。

关键词

糖尿病肾病, 黄芪多糖, 信号通路, 肾脏保护

Research Progress on the Intervention of *Astragalus Polysaccharides* in Diabetic Nephropathy-Related Signaling Pathways

Xinhao Ji¹, Guoqing Ma^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

*通讯作者。

文章引用: 纪心昊, 马国庆. 黄芪多糖对糖尿病肾病信号通路的干预作用研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 1496-1502. DOI: 10.12677/acm.2025.1572153

Abstract

Diabetic nephropathy (DN) is a common complication of diabetes and a leading cause of end-stage kidney disease. *Astragalus* polysaccharide (APS), as a traditional Chinese medicinal herb with various bioactivities, has been demonstrated to possess potential therapeutic effects on DN. This review summarizes the signaling regulation mechanisms of APS in the treatment of DN, including the TGF- β /Smads, TLR4/NF- κ B, Sirt1/FoxO1, Gm41268/PRLR, and Wnt signaling pathways, which are closely related to pathological processes such as renal inflammation, fibrosis, and apoptosis. APS regulates the above signaling pathways through multiple pathways and targets, showing certain renal protective effects, and may positively help delay the progression of diabetic nephropathy. Although the application potential of APS in the treatment of DN is enormous, further in-depth studies are needed to elucidate its regulatory mechanisms, pharmacological properties, pharmacokinetic characteristics, clinical efficacy, and safety. This review provides a theoretical basis for the potential application of APS in the treatment of DN and points out the direction for future research.

Keywords

Diabetic Nephropathy, *Astragalus* Polysaccharide, Signaling Pathways, Renal Protection

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病肾病(DN)是糖尿病患者中常见的一种并发症,它也是导致末期肾病的一个主要因素。这种病症的典型特征包括肾小球的系膜区域出现扩张和细胞肥大等病理性改变[1]。据2021年统计数据显示,全球约有10.5%的人口患有糖尿病,这意味着有超过5.36亿人受到影响,预计到2045年将增长至12.2% [2] [3]。随着DN患者数量的持续上升,它对患者及其家庭构成了重大的健康和经济负担。DN的发生与血糖水平升高所引发的代谢紊乱有关,这种紊乱最终可能导致肾脏纤维化[4]。高血糖水平还与肾脏炎症、细胞死亡和氧化应激等病理过程相关,这些因素都可能促进DN的进展[5] [6]。对于晚期DN患者,治疗选择更加有限,往往需要依赖透析或肾脏移植,这些方法不仅成本高昂,还可能带来显著的生活质量下降。

黄芪,作为一种传统的中药材,其根部在中医实践中已应用超过两千年,被《中国药典》详细记载,认为具有补充体力、利尿和促进身体自愈的功效。现代研究表明,黄芪对2型糖尿病患者具有潜在的治疗效果,能有效降低慢性肾病患者的蛋白尿水平,并提高血红蛋白和血清白蛋白水平[7]。黄芪含有超过200种不同的化合物,包括黄酮类、皂苷和多糖等[8],其中多糖是治疗多种疾病的关键活性成分,对心血管疾病、糖尿病以及肾脏和消化系统疾病等有积极影响[9]。黄芪多糖(APS)作为一种潜在治疗手段,其优势在于其天然来源和多靶点作用机制。与传统合成药物相比,APS可能具有更少的副作用和更高的安全性。此外,APS的抗炎、抗氧化和抗纤维化作用可能为DN的治疗提供新的治疗策略[10]。然而,关于APS对糖尿病肾病影响的研究仍然较少,其分子机制尚需进一步阐明。本文重点对细胞信号通路进行综述,梳理黄芪多糖(APS)治疗糖尿病肾病(DN)机制的关键信号通路,旨在为进一步阐明APS治疗DN的分子机制提供理论依据,并探讨其作为未来临床治疗手段的潜力。

2. TGF- β /Smads 信号通路

TGF- β 是 TGF- β 家族的创始成员, TGF- β 1 及其亚型(TGF- β 2 和 TGF- β 3)由多种细胞合成, 包括肾脏的所有细胞类型[11], TGF- β /Smads 信号通路的变化同时会影响糖尿病肾病, TGF- β 1 被认为是糖尿病肾病的主要致病因素[12]。TGF- β 1 通过刺激其下游 Smads 来多样化调节肾损伤。在肾纤维化和炎症的情况下, Smad3 是致病性的, 而 Smad2 和 Smad7 是保护性的。Smad4 通过转录增强 Smad3 介导的肾纤维化, 同时通过 Smad7 依赖性机制抑制 NF- κ B 驱动的肾脏炎症来发挥其多种作用[13]。李承德[14]等人, 使用 APS 对 DN 大鼠模型进行干预, 干预后发现, DN 大鼠肾脏 TGF- β 1 水平均出现降低, Smad2、p-Smad2、Smad3、p-Smad3, 而 Smad7 水平出现升高。证实了 APS 能够增加 Smad7 的表达, 通过抑制 TGF β R-I、Smad3 的表达及其磷酸化, 降低了 TGF- β 的 mRNA 水平, 再平衡 TGF- β /Smads 信号传导来预防减轻 DN [15]。TGF- β 家族成员在细胞增殖、分化、黏附、凋亡以及组织修复和纤维化等过程中发挥重要作用。TGF- β 1 通过与其受体结合, 激活下游的 Smad 信号通路, 调节基因表达[16]。在 DN 中, TGF- β 1 的高表达通过 Smad2/3 的磷酸化, 促进肾小球和肾小管间质的细胞外基质(ECM)集聚。此外, TGF- β 1 还通过诱导上皮-间质转化(EMT)和损伤足细胞, 进一步加重肾脏损伤[17]。研究表明, 阻断 TGF- β 信号通路可以减少肾纤维化和炎症反应[13]。TGF- β 1 通过与其受体结合, 激活下游的 Smad 信号通路, Smad2 和 Smad3 在被激活后可以调节相关基因表达, 促进肾小球和肾小管间质的细胞外基质集聚等病理过程。而 Smad7 可以拮抗 Smad2/3 的作用。APS 能够增加 Smad7 的表达, 抑制 TGF β R-I、Smad3 及其磷酸化, 从而再平衡 TGF- β /Smads 信号传导来预防减轻 DN。这种对信号通路中不同 Smad 蛋白的调节作用, 可能是 APS 发挥肾脏保护作用的关键环节之一[17]。TGF- β /Smad 信号通路涉及的分子机制复杂, 例如 Smad7 如何通过与 TGF β R-I 相互作用来抑制信号传导, 以及 APS 是否通过其他辅助因子来调节这一过程, 这些问题仍需进一步深入探讨。

3. TLR4/NF- κ B 通路

Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)是天然免疫系统中一类保守的模式识别受体家族, 可响应外源微生物病原体激活下游炎症信号通路[18]。TLRs 的激活能够触发一系列炎症信号通路, 其中尤为重要的是核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B)信号通路的激活[19]。NF- κ B 是一种普遍存在且关键的核转录因子, 它在多种炎症反应中起着核心作用。TLRs 激活后, 通过一系列信号转导, 导致 NF, NF- κ B 的活化导致促炎细胞因子如白细胞介素 6 (IL-6)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)和 IL-1 β 的表达增加, 这些因子进一步促进局部炎症反应和白细胞的积聚[20]。在肾脏炎症反应中, TLR4/NF- κ B 信号通路的激活已被广泛证实发生在糖尿病肾病(DN)的发生和发展中扮演着重要角色[21]。Guo [22]等人通过 DN 大鼠模型和高糖(HG)处理的肾小球足细胞模型对比, 并用 CCK-8 法和流式细胞术检测足细胞增殖情况, qRT-PCR 和 Western blot 检测 TLR4 / NF- κ B 相关基因表达量。发现 APS 通过降低炎症因子 IL-1 β 、IL-6、MCP-1 的表达, 抑制 TLR4/NF- κ B 通路活性, 显著改善了 DN 大鼠的肾损伤。这些研究结果表明, APS 作为一种潜在的治疗手段, 能够通过调节 TLR4/NF- κ B 信号通路来减轻肾脏炎症, 为糖尿病肾病的治疗提供了新的策略。通过抑制 TLR4/NF- κ B 通路, APS 不仅减少了炎症因子的释放, 还可能对肾脏细胞的增殖和功能恢复产生积极影响[22]。且 APS 可能通过调节细胞膜上的 TLR4 表达, 或者干扰 TLR4 下游信号转导的关键环节, 如抑制相关接头蛋白的活性等, 来抑制 NF- κ B 的激活, 从而减少炎症因子释放。这种调节机制可能是多层面的, 包括对细胞内信号分子的直接作用, 或者通过调节细胞内的氧化应激状态等间接影响该信号通路的活性, 但具体的作用靶点和详细机制尚不清楚, 需要进一步开展深入的实验研究进行阐明。

4. Sirt1/FoxO1 通路

沉默信息调节因子 1 (Sirt1)是哺乳动物 sirtuin 家族(Sirt1~Sirt7)的成员,在许多生物过程中发挥着重要作用,它在调控耐药性、细胞凋亡、肿瘤发生和发展等多个生物过程中发挥着重要作用[23]。在小鼠和细胞模型的过表达和缺失实验中, Sirt1 显示出通过调节代谢、炎症、氧化应激等途径对肾脏具有保护作用[24]-[27]。Xu [28]等人通过建立糖尿病肾病(DN)大鼠模型,并使用黄芪多糖(APS)进行干预,发现 APS 能够通过激活 Sirt1/FoxO1 通路,消除高葡萄糖介导的足细胞自噬抑制。实验方法包括免疫印迹、定量实时 PCR 和免疫荧光染色,用于检测相关基因的表达。研究结果表明, APS 治疗显著降低了炎症因子 IL-1 β 、IL-6 和 MCP-1 的表达,抑制了 TLR4/NF- κ B 信号通路的活性,从而改善了 DN 大鼠的肾损伤。Sirt1 作为一种去乙酰化酶,可以通过去乙酰化调节多种转录因子,包括 p53、PTP1B、FoxO1、RelA、NF- κ B、STAT-3 和 PGC-1 α /PPAR γ 等,进而影响细胞的代谢、凋亡和自噬等过程。通过去乙酰化调节这些转录因子, Sirt1 能够调节细胞的代谢状态、炎症反应和氧化应激,从而发挥肾脏保护作用[29]。Sirt1 及其调控的信号通路在糖尿病肾病的治疗中扮演着重要角色。通过激活 Sirt1/FoxO1 通路,可以减轻高血糖引起的肾脏损伤,为糖尿病肾病的防治提供了新的视角和潜在的治疗靶点。但目前尚不清楚 APS 是如何具体激活这一通路的。可能是通过调节细胞内的代谢分子水平,如 NAD⁺等,为 Sirt1 的活性提供有利条件,或者通过与其他分子相互作用,促进 Sirt1 的表达或活化。以及有关该通路在 APS 发挥肾脏保护作用中所占的比重等问题,均是值得进一步深入研究的方向。

5. Gm41268/PRLR 通路

长链非编码 RNA (lncRNA)是一类长度超过 200 个核苷酸的 RNA 分子,在细胞中扮演着重要的调控角色。它们在多种生物学过程中发挥作用,包括但不限于表观遗传调控、转录调控以及转录后调控等[30]。有研究表明,中草药提取物可以调节 lncRNA 的表达[31]。在病理条件下, lncRNA 的作用尤为重要,特定的 lncRNA 表达变化与 DN 的发展密切相关。Guo [32]等人的研究发现, lncRNA 在糖尿病和糖尿病肾病中可能起到关键作用。此外, Chen [33]等人通过在 2 型糖尿病小鼠模型中使用 APS 进行干预,发现 APS 可以显著影响 11 个 lncRNAs 的表达,特别是 Gm41268。这些变化与肾纤维化过程中的关键自噬标志物 p-mTOR 和 p62 水平的降低,以及 LC3 II/I 比值的增加有关, lncRNA 在基因表达调控中具有多种作用方式, Gm41268 可能通过与 PRLR 相互作用,影响相关信号的传递,进而参与调节自噬等细胞过程。自噬是细胞内一种重要的降解和循环利用过程,对于维持细胞内稳态和响应多种细胞过程,包括细胞死亡、炎症和免疫应答等具有重要作用。在肾纤维化的研究中,自噬的角色受到广泛关注。研究表明,自噬功能异常与肾脏纤维化的发展有关,可能通过影响足细胞的结构和功能,从而在 DN 的进展中起到关键作用[34]。lncRNA 和自噬在 DN 的发病机制中起着重要作用,然而 lncRNA 的作用机制复杂多样,其在 DN 发病及 APS 治疗过程中的具体作用模式,以及与其他信号通路之间的相互联系,都有待于进一步探索和构建更完善的理论模型。

6. Wnt 信号通路

Wnt 信号传导通路,尤其是由 β -Catenin 介导的经典 Wnt 信号通路,在细胞生物学中扮演着关键角色。这一信号通路在多细胞生物中高度保守,并在细胞增殖、分化、凋亡以及细胞极性、迁移和侵袭等多个关键生物学过程中发挥着调控作用。在器官发育、组织再生以及成体的病理生理过程中, Wnt 信号通路的适当激活与抑制对维持组织稳态至关重要[35]。在 DN 的发病机制中, Wnt/ β -Catenin 信号通路的异常激活与肾脏纤维化和功能障碍有关。在一项研究中,鲍芳[36]等人使用 APS 对由高糖环境引发的肾

小管上皮细胞损伤模型进行了干预。研究发现, Wnt/ β -catenin 信号通路的异常激活涉及多个环节, 如 Axin-1 的减少和 β -catenin 的积累, APS 能够阻断该通路的激活, 可能通过调节细胞内相关蛋白的表达或活性, 影响该信号通路的传导。这证明了 APS 有助于保护上皮细胞的完整性。Wnt 信号通路在 DN 的病理生理过程中扮演着重要角色。APS 作为一种潜在的治疗手段, 通过调节 Wnt 信号通路, 可能为 DN 的治疗提供了新的策略。目前尚不清楚 APS 具体是作用于该通路的哪一个关键节点, 以及这种调节作用是如何与其他细胞内信号相互协作, 共同影响细胞的生物学行为, 进而对 DN 起到治疗作用的, 这需要更深入的分子生物学实验和机制研究来揭示, 以更好地理解 APS 在 DN 治疗中的潜在价值。

7. 小结与展望

糖尿病肾病以其高发生率、进展隐匿、并发症多等特点, 成为糖尿病治疗中的难题。DN 的发病机制涉及多个复杂的信号通路, 包括 TGF- β /Smads、TLR4/NF- κ B、Sirt1/FoxO1、Gm41268/PRLR、Wnt 等, 与肾脏炎症、纤维化、细胞凋亡等病理生理过程密切相关。但这些信号通路并非独立存在, 而是相互交织形成复杂的网络调控系统。例如, TGF- β /Smads 信号通路与 TLR4/NF- κ B 通路之间可能存在相互影响, TGF- β 信号的激活可能会影响免疫细胞的功能状态, 进而调节炎症反应相关的 TLR4/NF- κ B 通路。同时, Sirt1/FoxO1 通路的激活可能通过调节细胞内的氧化应激状态等, 间接影响 TGF- β /Smads 和 TLR4/NF- κ B 等通路的活性。此外, Wnt 信号通路也可能与其他通路之间存在相互作用, 在细胞的增殖、分化和凋亡等过程中共同发挥作用, 本文综述了 APS 在 DN 治疗中的信号调控机制, 并探讨了其临床应用前景。这些研究结果表明, APS 在 DN 治疗中的应用潜力巨大, 但仍需进一步深入研究。对于 APS 调控这些信号通路之间相互作用的具体机制和网络关系还缺乏深入的研究, 未能构建出一个完整的网络调控模型。未来的研究需要更加注重这些信号通路之间的协同作用和信息交流, 通过采用系统生物学的方法, 如蛋白质组学、代谢组学等技术, 全面解析 APS 在 DN 治疗中的网络调控机制, 揭示其多靶点、多途径作用的内在联系, 从而为开发更有效的治疗策略提供理论依据。总之, 黄芪多糖为 DN 的治疗提供了新的策略和方向, 其临床应用前景值得期待, 但需要更多的科学研究和验证来实现其治疗潜力。

参考文献

- [1] DeFronzo, R.A., Reeves, W.B. and Awad, A.S. (2021) Pathophysiology of Diabetic Kidney Disease: Impact of SGLT2 Inhibitors. *Nature Reviews Nephrology*, **17**, 319-334. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00393-8>
- [2] Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B.B., *et al.* (2023) Erratum to “IDF Diabetes Atlas: Global, Regional and Country-Level Diabetes Prevalence Estimates for 2021 and Projections for 2045” [Diabetes Res. Clin. Pract. 183 (2022) 109119]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **204**, Article ID: 110945. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110945>
- [3] Gupta, S., Dominguez, M. and Golestaneh, L. (2023) Diabetic Kidney Disease: An Update. *Medical Clinics of North America*, **107**, 689-705. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2023.03.004>
- [4] Hung, P., Hsu, Y., Chen, T. and Lin, C. (2021) Recent Advances in Diabetic Kidney Diseases: From Kidney Injury to Kidney Fibrosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 11857. <https://doi.org/10.3390/ijms222111857>
- [5] Ricciardi, C.A. and Gnudi, L. (2021) Kidney Disease in Diabetes: From Mechanisms to Clinical Presentation and Treatment Strategies. *Metabolism*, **124**, Article ID: 154890. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154890>
- [6] Tang, G., Li, S., Zhang, C., Chen, H., Wang, N. and Feng, Y. (2021) Clinical Efficacies, Underlying Mechanisms and Molecular Targets of Chinese Medicines for Diabetic Nephropathy Treatment and Management. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **11**, 2749-2767. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.12.020>
- [7] 姚琼, 叶太生, 张莹雯, 等. 基于网络药理学及 Akt1/mTOR 自噬通路探讨黄芪减少糖尿病肾病蛋白尿的作用机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(8): 2699-2710.
- [8] Tian, H., Lu, J., He, H., Zhang, L., Dong, Y., Yao, H., *et al.* (2016) The Effect of *Astragalus* as an Adjuvant Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus: A (Preliminary) Meta-Analysis. *Journal of Ethnopharmacology*, **191**, 206-215. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.05.062>

- [9] Du, Y., Wan, H., Huang, P., Yang, J. and He, Y. (2022) A Critical Review of *Astragalus* Polysaccharides: From Therapeutic Mechanisms to Pharmaceuticals. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **147**, Article ID: 112654. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112654>
- [10] 纪新建, 张志芳, 闫鑫媛, 等. 基于肠道微生态探讨黄芪扶正调衡治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2024, 36(8): 967-973.
- [11] 李杰辉, 梁彬, 陈壮丽, 等. MEBO 对大鼠糖尿病性创面组织中 miRNA-21 及其靶标 TGF- β 1/Smads 信号通路的影响[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(18): 4448-4452.
- [12] Voelker, J., Berg, P.H., Sheetz, M., Duffin, K., Shen, T., Moser, B., *et al.* (2016) Anti-TGF- β 1 Antibody Therapy in Patients with Diabetic Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **28**, 953-962. <https://doi.org/10.1681/asn.2015111230>
- [13] 郭帅, 方敬, 陈志强. TGF- β 1 介导的 Smad 和 ERK 信号通路在肾纤维化中的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(6): 766-770.
- [14] 李承德, 王煜, 曲敬蓉, 等. 黄芪多糖对糖尿病大鼠肾脏 TGF- β 1/Smads 信号通路的影响[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(4): 512-516.
- [15] Nie, Y., Li, S., Yi, Y., Su, W., Chai, X., Jia, D., *et al.* (2014) Effects of *Astragalus* Injection on the TGF β /Smad Pathway in the Kidney in Type 2 Diabetic Mice. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **14**, Article No. 148. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-148>
- [16] Zhang, Y., Alexander, P.B. and Wang, X. (2016) TGF- β Family Signaling in the Control of Cell Proliferation and Survival. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **9**, a022145. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022145>
- [17] 张洪江, 涂影叶, 杜飞, 等. TGF- β 参与糖尿病肾病的发生发展的机制研究现状[J]. 生命科学, 2020, 32(2): 179-187.
- [18] Lin, M., Yiu, W.H., Wu, H.J., Chan, L.Y.Y., Leung, J.C.K., Au, W.S., *et al.* (2012) Toll-Like Receptor 4 Promotes Tubular Inflammation in Diabetic Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **23**, 86-102. <https://doi.org/10.1681/asn.2010111210>
- [19] Faure, E., Equils, O., Sieling, P.A., Thomas, L., Zhang, F.X., Kirschning, C.J., *et al.* (2000) Bacterial Lipopolysaccharide Activates NF- κ B through Toll-Like Receptor 4 (TLR-4) in Cultured Human Dermal Endothelial Cells. Differential Expression of TLR-4 and TLR-2 in Endothelial Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **275**, 11058-11063. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.15.11058>
- [20] Shimamoto, A., Chong, A.J., Yada, M., Shomura, S., Takayama, H., Fleisig, A.J., *et al.* (2006) Inhibition of Toll-Like Receptor 4 with Eritoran Attenuates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Circulation*, **114**, I-270-I-274. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.000901>
- [21] 高海洋, 陈曦, 张金存, 等. 隐丹参酮调节 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路对单侧输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化的影响[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(18): 4516-4520.
- [22] Guo, M., Gao, J., Jiang, L. and Dai, Y. (2023) *Astragalus* Polysaccharide Ameliorates Renal Inflammatory Responses in a Diabetic Nephropathy by Suppressing the TLR4/NF- κ B Pathway. *Drug Design, Development and Therapy*, **17**, 2107-2118. <https://doi.org/10.2147/dddt.s411211>
- [23] Du, L., Qian, X., Li, Y., Li, X., He, L., Xu, L., *et al.* (2020) Sirt1 Inhibits Renal Tubular Cell Epithelial-Mesenchymal Transition through YY1 Deacetylation in Diabetic Nephropathy. *Acta Pharmacologica Sinica*, **42**, 242-251. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0450-2>
- [24] Li, X., Li, Y., Hao, Q., Jin, J. and Wang, Y. (2024) Metabolic Mechanisms Orchestrated by Sirtuin Family to Modulate Inflammatory Responses. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1448535. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1448535>
- [25] Huang, K., Huang, J., Xie, X., Wang, S., Chen, C., Shen, X., *et al.* (2013) Sirt1 Resists Advanced Glycation End Products-Induced Expressions of Fibronectin and TGF- β 1 by Activating the Nrf2/ARE Pathway in Glomerular Mesangial Cells. *Free Radical Biology and Medicine*, **65**, 528-540. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.029>
- [26] Zhang, L., Chen, Z., Gong, W., Zou, Y., Xu, F., Chen, L., *et al.* (2018) Paeonol Ameliorates Diabetic Renal Fibrosis through Promoting the Activation of the Nrf2/ARE Pathway via Up-Regulating Sirt1. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, Article No. 512. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00512>
- [27] Liu, H., Kao, H. and Wu, C. (2019) Exercise Training Upregulates SIRT1 to Attenuate Inflammation and Metabolic Dysfunction in Kidney and Liver of Diabetic db/db Mice. *Nutrition & Metabolism*, **16**, Article No. 22. <https://doi.org/10.1186/s12986-019-0349-4>
- [28] Xu, Y., Xu, C., Huang, J., Xu, C. and Xiong, Y. (2024) *Astragalus* Polysaccharide Attenuates Diabetic Nephropathy by Reducing Apoptosis and Enhancing Autophagy through Activation of Sirt1/FoxO1 Pathway. *International Urology and Nephrology*, **56**, 3067-3078. <https://doi.org/10.1007/s11255-024-04038-0>

- [29] Almalki, W.H. and Salman Almuji, S. (2024) Oxidative Stress and Senescence in Aging Kidneys: The Protective Role of SIRT1. *EXCLI Journal*, **23**, 1030-1067.
- [30] Qian, X., Zhao, J., Yeung, P.Y., Zhang, Q.C. and Kwok, C.K. (2019) Revealing lncRNA Structures and Interactions by Sequencing-Based Approaches. *Trends in Biochemical Sciences*, **44**, 33-52. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2018.09.012>
- [31] Saghafi, T., Taheri, R.A., Parkkila, S. and Zolfaghari Enameh, R. (2019) Phytochemicals as Modulators of Long Non-Coding RNAs and Inhibitors of Cancer-Related Carbonic Anhydrases. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 2939. <https://doi.org/10.3390/ijms20122939>
- [32] Guo, J., Liu, Z. and Gong, R. (2019) Long Noncoding RNA: An Emerging Player in Diabetes and Diabetic Kidney Disease. *Clinical Science*, **133**, 1321-1339. <https://doi.org/10.1042/cs20190372>
- [33] Chen, Z., Liang, H., Yan, X., Liang, Q., Bai, Z., Xie, T., *et al.* (2023) *Astragalus* Polysaccharide Promotes Autophagy and Alleviates Diabetic Nephropathy by Targeting the lncRNA Gm41268/PRLR Pathway. *Renal Failure*, **45**, Article ID: 2284211. <https://doi.org/10.1080/0886022x.2023.2284211>
- [34] 王兴红, 张福华, 孙静, 等. 基于 TXNIP/NLRP3 信号通路研究根皮素对糖尿病肾病小鼠肾脏自噬和纤维化的影响[J]. *中药药理与临床*, 2023, 39(9): 31-38.
- [35] Liu, J., Xiao, Q., Xiao, J., Niu, C., Li, Y., Zhang, X., *et al.* (2022) Wnt/ β -Catenin Signalling: Function, Biological Mechanisms, and Therapeutic Opportunities. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00762-6>
- [36] 鲍芳, 宋杰, 代喆, 等. 黄芪多糖通过失活 Wnt 信号通路抑制高糖诱导下肾小管上皮细胞凋亡[J]. *中药材*, 2019, 42(2): 414-417.