

## 中药基于 Nrf2 信号通路干预糖尿病肾病的研究进展

陈潇颖, 殷立平

(南京中医药大学第二附属医院, 江苏南京 210019)

**摘要:** 糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病发展至一定阶段引起的肾脏微血管病变, 最终可导致终末期肾病。氧化应激和炎症反应是其重要发病机制, 但目前尚缺乏较为有效的干预手段。核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)作为一种调节氧化应激的关键转录因子, 在DKD发病过程中发挥重要作用。中药复方如冠心丹参方、糖肾安、黄芪汤等及中药提取物如姜黄素、白藜芦醇、白皮杉醇、丹皮酚、丹酚酸B、黄芩苷、五味子醇提液、木犀草素等可调控Nrf2及其下游因子表达, 通过抗氧化应激以及抑制炎症反应, 减轻肾脏纤维化等损害, 改善DKD。本文对近年来中医药基于Nrf2信号通路干预DKD的研究进展进行综述, 以期中医药通过调控Nrf2信号治疗DKD的进一步研究提供理论依据和思路。

**关键词:** Nrf2信号通路; 糖尿病肾病; 氧化应激; 炎症反应

**中图分类号:** R587.2; R256.5

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1007-3213(2021)09-2036-06

**DOI:** 10.13359/j.cnki.gzxbtcem.2021.09.041

## Progress in Chinese Medicine Treatment of Diabetic Kidney Disease Based on Nrf2 Signaling Pathway

CHEN Xiao-Ying, YIN Li-Ping

(The Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210019 Jiangsu, China)

**Abstract:** Diabetic kidney disease refers to the microvascular disease of the kidney caused by the progression of diabetes, and it can eventually lead to end-stage renal disease. Oxidative stress and inflammatory response contribute to the key pathogenesis of diabetic kidney disease, and till now there were no effective interventions for diabetic kidney disease. As a key transcription factor that regulates oxidative stress, nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) plays an important role in the development of pathogenesis of diabetic kidney disease. Chinese herbal compounds of *Guanxin Danshen* Recipe, *Tangshen'an*, *Huangqi* Decoction as well as the Chinese herbal extracts of curcumin, resveratrol, piceatannol, paeonol, salvianolic acid B, baicalin, ethanol extract of *Fructus Schisandrae Chinensis*, and luteolin can regulate the expression of Nrf2 and its downstream factors, which can improve diabetic kidney disease by inhibiting oxidative stress and inflammatory response, so as to reduce renal fibrosis and other renal damage. In this article, the research progress in Chinese medicine treatment of diabetic nephropathy based on Nrf2 signaling pathway in recent years was reviewed, and it is expected to supply theoretical evidence and thoughts for the further research of diabetic kidney disease treated with Chinese medicine.

**Keywords:** Nrf2 signaling pathway; diabetic kidney disease; oxidative stress; inflammatory response

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是一种严重威胁人类健康的慢性疾病<sup>[1]</sup>, 糖尿病继发

引起的肾脏微血管损伤是DKD发生的前期病理基础。研究<sup>[2]</sup>表明, 我国糖尿病患病率约为9.7%, 其

收稿日期: 2020-10-24

作者简介: 陈潇颖(1995-), 女, 住院医师, 硕士研究生; E-mail: 475963043@qq.com

通讯作者: 殷立平, 男, 主任医师, 博士研究生导师; E-mail: yinliping003@aliyun.com

基金项目: 江苏省大型科学仪器设备共享服务平台分析测试新技术新方法研究课题(编号: BZ201902)

中20%~60%患者可并发DKD。DKD呈慢性进行性发展,在糖尿病持续10~20年时达到发病率高峰,最终可引起肾脏衰竭,病死率较高。核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)是碱性亮氨酸拉链家族中的重要核转录表达因子<sup>[3]</sup>,在肾脏中高度表达。激活后的Nrf2与抗氧化反应元件(anti-oxidative response element, ARE)结合,启动下游多种保护因子,发挥抑制炎症反应、增强抗氧化活性以及提高线粒体免疫功能等作用,从而减轻肾脏纤维化、肾小球足细胞损伤等肾脏损害,对于预防或延缓DKD的发生发展有至关重要的作用。中医药防治DKD已成为当前的研究热点。以下对近年来中医药基于Nrf2信号通路干预DKD的研究进展进行梳理总结,以期中医药通过调控Nrf2信号治疗DKD的进一步研究提供理论依据和思路。

## 1 Nrf2信号通路在糖尿病肾病中的作用

### 1.1 抗氧化应激作用

DKD患者长期处于高糖环境,易造成机体内活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)的生成增加<sup>[4]</sup>,导致氧化与抗氧化能力失衡。正常状态下<sup>[5]</sup>,Nrf2与其活性抑制因子Keap1相互作用,持续被26s蛋白酶降解,始终维持相对较低的蛋白表达水平。但当机体受到ROS等多种外界因素的刺激时<sup>[6]</sup>,Nrf2与Keap1分离并移至细胞核,识别并结合抗氧化反应元件(ARE)后启动Nrf2转录过程,发挥抗氧化作用。

研究<sup>[5,7]</sup>表明,Nrf2敲除后的DKD小鼠肾脏组织中,ROS生成增多,更易发生氧化应激反应。而给予莱菔硫烷、肉桂醛等Nrf2诱导剂后,DKD小鼠肾小管发生病理学改变,Nrf2可通过调节其下游相关的抗氧化因子缓解氧化应激引起的肾脏损伤。Zhang M等<sup>[8]</sup>通过诱导DKD小鼠肾小球系膜细胞中Nrf2的过表达,观察牡丹皮对DKD小鼠肾损伤的影响,结果发现小鼠体内ROS和丙二醛(MDA)水平降低,血红素加氧酶1(HO-1)表达升高,提示牡丹皮可激活Nrf2信号通路,提高抗氧化能力,从而对肾小球系膜细胞发挥防御保护作用。沉默信息调节因子1(silence information regulator 1, Sirt1)是一种高度保守的去乙酰化酶,具有调控肾脏细胞代谢、促进线粒体功能恢复等作用<sup>[9]</sup>。高糖环境易导致肾脏细胞内能量稳态失

衡,Sirt1通过作用于过氧化物酶体增殖剂激活受体 $\gamma$ 的活化剂1 $\alpha$ (PPAR- $\gamma$  co-activator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ )的乙酰化过程,重构细胞能量稳态,并促进PGC-1 $\alpha$ 与Nrf相互作用,调节DKD患者体内的氧化应激状态以及线粒体功能,从而改善肾脏纤维化<sup>[10]</sup>。该过程中Sirt1被激活,可加速Nrf2的核内聚集以及与DNA结合并转录的过程,增加 $\gamma$ -谷氨酰半胱氨酸连接酶( $\gamma$ -GCL)、谷胱甘肽-S转移酶及HO-1的表达,从而抑制肾脏氧化应激反应。因此,激活Nrf2信号通路对减轻DKD氧化应激损伤具有重要影响。

### 1.2 抑制炎症反应

Nrf2的启动子区域是核转录因子核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的主要结合位点,Nrf2具有活化NF- $\kappa$ B的作用<sup>[11]</sup>。当受到炎症因子、生长因子等的刺激时,I $\kappa$ B蛋白丝氨酸残基迅速被I $\kappa$ B激酶磷酸化,导致NF- $\kappa$ B释放并转运入核,与相应基因的调控区发生特异性结合,促进相关炎症因子表达。DKD患者体内普遍存在微炎症<sup>[12]</sup>,而多种炎症因子的表达增加、释放并进而促进巨噬细胞浸润,是造成肾小球基底膜增厚,进一步导致肾小球硬化,从而加速DKD发展的重要原因。纤维连接蛋白(fibronectin, FN)以及细胞间黏附分子1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)等细胞因子的表达增加可导致肾小球硬化,最终引起肾脏不可逆性损害<sup>[13]</sup>。Gong W等<sup>[14]</sup>的研究发现,酪蛋白激酶2相互作用蛋白1(casein kinase 2 interacting protein-1, CKIP-1)可通过激活Nrf2-ARE信号通路,减少FN与ICAM-1表达,在抑制DKD肾脏纤维化中发挥重要作用。同时,CKIP-1下调后,糖尿病小鼠肾组织中的NF- $\kappa$ B、肿瘤坏死因子、白细胞介素1(IL-1)、白细胞介素6(IL-6)等炎症因子较正常增加。另有研究<sup>[15]</sup>发现,Nrf2基因缺失小鼠的中性粒细胞炎症浸润更为明显,逆转录抑制因子p65和NF- $\kappa$ B显著升高,相关的下游炎症因子明显增加。在DKD大鼠肾组织中<sup>[16]</sup>,NF- $\kappa$ B活化增加,还原型辅酶II(NADPH)水平上调,并出现炎症反应增加以及肾间质纤维化改变,该过程的发生机制可能与Nrf2核易位减少有关。以上研究提示,被激活后的Nrf2信号可抑制NF- $\kappa$ B因子水平,从而减轻肾组织中各类免疫炎症介质表达,发挥肾脏保护作用。

## 2 中药基于Nrf2信号通路干预糖尿病肾病的机制

中药基于Nrf2信号通路干预糖尿病肾病涉及中药提取物及中药复方,各成分基于Nrf2信号通路干预糖尿病肾病的机制如图1所示。

**2.1 中药提取物** 基于Nrf2信号通路干预糖尿病肾病的中药提取物有姜黄素、白藜芦醇、白皮杉醇、丹皮酚、丹酚酸B、黄芩苷、五味子醇提液、木犀草素等。

**2.1.1 姜黄素** 姜黄素是一种以不饱和脂族及芳香族基团为主链的酸性多酚类物质,在中草药郁金、姜黄、莪术中多见。姜黄素可直接参与活性物质反应并介导超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)等抗氧化因子表达的上调。研究<sup>[17]</sup>发现,姜黄素通过激活Nrf2/HO-1途径启动抗氧化机制,从而下调MDA表达以及升高ROS、SOD水平,并有效提高尿蛋白排泄率,从而改善DKD足细胞损伤。Yang H等<sup>[18]</sup>观察姜黄素口服干预治疗对2型糖尿病患者肾脏损害的影响,结果显示姜黄素能抑制氧化应激,延缓DKD进展,该机

制与启动抗氧化Nrf2系统中的特异性调节蛋白NQO-1密切相关。

**2.1.2 白藜芦醇、白皮杉醇** 白藜芦醇来源于虎杖、桑椹等中草药,是一种活性较强的多酚类抗氧化物。白藜芦醇及其类似物能通过下调机体内一氧化氮(NO)水平<sup>[19]</sup>,减轻脂多糖堆积引起的肾脏损伤,并通过抑制氧化应激反应发挥对DKD的肾脏保护作用。高丝娜等<sup>[20]</sup>观察白藜芦醇对DKD小鼠肾脏氧化应激以及对Nrf2信号通路的影响,结果发现白藜芦醇可降低MDA水平、增加SOD活性,同时促进肾组织中Nrf2、HO-1蛋白的表达。由此推测,白藜芦醇可能通过激活Nrf2-ARE通路,上调其靶基因HO-1表达,从而发挥抗氧化作用,延缓DKD进展。

白皮杉醇是白藜芦醇的羟基化类似物。姚重阳<sup>[21]</sup>在探讨白皮杉醇干预DKD足细胞损伤的研究中发现,随着剂量的增加,白皮杉醇促进高糖状态下足细胞内Nrf2的核转位及相关蛋白表达水平的作用亦增加。同时,肾脏细胞内炎症小体NLRP3水平降低,ROS生成减少。由此推测,白

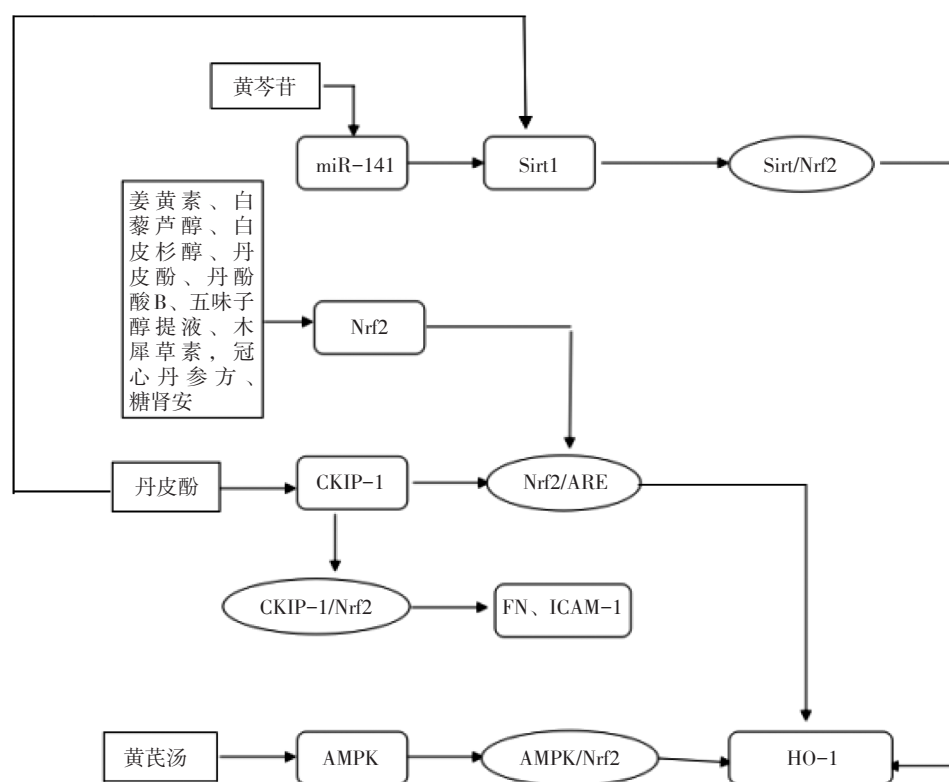


图1 中药基于Nrf2信号通路治疗糖尿病肾病(DKD)的机制

Figure 1 Illustration of therapeutic mechanism of Chinese medicine for the treatment of DKD based on Nrf2 signaling pathway



皮杉醇可通过抑制NLRP3炎症小体的表达而发挥抗炎作用,并通过上调Nrf2以及HO-1、NOQ-1蛋白的表达,减少细胞内ROS生成,从而减轻DKD足细胞损伤。

**2.1.3 丹皮酚** 丹皮酚广泛存在于牡丹皮、徐长卿等中草药之中,是一种酚类化合物。Xing S等<sup>[22]</sup>研究丹皮酚对链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病小鼠模型的影响,发现丹皮酚可上调Sirt1表达,激活Nrf2/ARE通路,从而抑制氧化应激反应,延缓DKD进展。张蕾等<sup>[23]</sup>通过建立肾小球系膜细胞(glomerular mesangial cells, GMCs)体外模型,观察丹皮酚对高糖诱导的肾小球系膜细胞纤维化的影响,结果发现丹皮酚不仅可在较短时间内提高酪蛋白激酶2相互作用蛋白1(CKIP-1)及核内Nrf2水平,且对HO-1、SOD均有上调作用。提示丹皮酚可能通过激活CKIP-1及Nrf2-ARE通路发挥肾脏保护作用。

**2.1.4 丹酚酸B** 丹酚酸B是从丹参根或根茎中提取的一类丹酚酸物质。丹酚酸B对于糖尿病微血管病变的作用机制不仅包括抑制内皮细胞凋亡以及调控血脂,同时也与抗氧化应激密切相关。明建松等<sup>[24]</sup>发现丹酚酸B可减少DKD大鼠蛋白尿生成,降低血糖、血肌酐等指标,并通过提高肾组织中Nrf-2及HO-1蛋白表达水平,改善氧化应激损伤;丹酚酸B高剂量组指标水平变化较低剂量组明显,表明丹酚酸B通过作用于Nrf2改善DKD大鼠氧化应激损伤,且呈剂量依赖性。

**2.1.5 黄芩苷** 黄芩苷(baicalin)是从中药植物黄芩中提取的一种活性黄酮类化合物,具有抑菌、消炎、抗氧化等作用。尹青桥等<sup>[25]</sup>探讨黄芩苷通过miR-141靶向调控沉默信息调节因子1(Sirt1)改善糖尿病肾病的作用机制,结果显示,黄芩苷干预治疗后的DKD小鼠肾组织中miR-141表达下调,Nrf2及其激活因子Sirt1表达增加,且Sirt1可明显上调HO-1表达。结果提示黄芩苷可通过抑制miR-141表达,从而激活Sirt1/Nrf2信号通路,提高肾组织中HO-1水平,减轻DKD氧化损伤。

**2.1.6 五味子醇提液** 五味子醇提液(Schisandra chinensis fruit extract, SE)是五味子经乙醇加热回流后而得到的一种有效成分。Zhang M等<sup>[26]</sup>建立链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病小鼠模型,探讨SE对DKD肾脏损伤的影响。实验发现SE能有效降低蛋

白尿量及肾脏纤维化水平,从而减轻DKD足细胞损伤。董奥等<sup>[27]</sup>研究五味子醇提取液对db/db纯合子小鼠糖尿病肾病氧化应激反应的保护机制,结果显示予以五味子醇提取液治疗后,糖尿病肾病小鼠24h尿微量白蛋白以及MDA水平降低,Nrf2、HO-1、谷氨酰半胱氨酸连接酶调节亚基(GCLM)、SOD等因子的表达显著上调。由此推测,SE可能通过激活Nrf2/HO-1通路,介导GCLM、SOD等抗氧化蛋白酶表达,从而减轻DKD肾脏氧化损伤。

**2.1.7 木犀草素** 木犀草素是清热解毒药白毛夏枯草、金银花、菊花等的有效成分之一,临床常用于抗氧化、抗炎、抗肿瘤等治疗。沃冠群<sup>[28]</sup>观察不同剂量木犀草素干预正常及Nrf2基因敲除(Nrf2-/-)DKD小鼠的肾脏功能以及SOD、 $\gamma$ 谷氨酰半胱氨酸合成酶( $\gamma$ -GCS)水平,结果显示木犀草素可上调肾脏系膜细胞内Nrf2水平,并进一步促进HO-1、SOD及 $\gamma$ -GCS的蛋白表达,并且小鼠尿蛋白排泄率、血肌酐以及尿素氮水平随剂量的增加而降低。以上研究提示木犀草素可通过激活Nrf2/HO-1通路,减轻氧化应激引起的DKD肾脏损害。

**2.2 中药复方** 冠心丹参方主要由丹参、三七、冰片等组成,具有活血散瘀、行气通络功效。张彬等<sup>[29]</sup>建立db/db小鼠模型,分别予以二甲双胍及冠心丹参方干预,结果显示冠心丹参方可改善小鼠血尿素氮(BUN)、血清肌酐(Scr)水平,减轻DKD引起的肾脏损伤;且冠心丹参方较二甲双胍可显著提高雌激素受体 $\alpha$ (ER $\alpha$ )、Nrf2、HO-1蛋白的表达,提示冠心丹参方通过上调Nrf2介导的HO-1表达发挥治疗糖尿病肾病的作用。李都<sup>[30]</sup>的研究发现,中药复方糖肾安(主要组成为黄芪30g、茯苓20g、丹参20g、枸杞子20g、桑寄生20g、山茱萸肉20g、炒白术15g、熟地黄15g、牛膝10g)可降低尿蛋白排泄率,升高SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等抗氧化酶活性,其作用机制主要通过Nrf2/ARE通路发挥抑制DKD氧化应激及炎症反应作用。邓文娟<sup>[31]</sup>探讨由黄芪、茯苓、瓜蒌根、麦冬、北五味子、炙甘草、生地黄组成的黄芪汤对DKD足细胞损伤的影响机制,结果显示黄芪汤干预后的DKD小鼠肾足细胞凋亡减少,且AMPK/Nrf2信号通路中的磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶(p-AMPK)、N末端核因子E2相关因子2(n-Nrf2)蛋白的表达以及抗氧化影响因子

SOD、HO-1蛋白的表达均增加。

### 3 小结

糖尿病肾病的长期不良发展可引起终末期肾病，造成永久不可逆性肾脏损害。随着病程发展，患者最终可能需要选择血液透析、肾脏移植等替代疗法，经济负担较重且存在较大的风险与副作用。中医药在DKD的防治方面具有独特优势。Nrf2信号通路目前已成为治疗糖尿病肾病的研究新靶点，主要通过调控下游相关的抗氧化因子发挥抗氧化作用，或通过抑制促炎因子表达从而减轻肾脏的炎性损伤。但临床基于该通路的中医药治疗研究尚少，且目前已被证实的中药及其有效成分的具体作用机制仍需进一步实验论证。中药“多成分，多靶点，多途径”的作用特点使中医药调控Nrf2通路的研究成为未来热点，同时也为中药治疗DKD提供更多的可能性。

### 参考文献:

- [1] 刘莉莉, 陈飞, 谢希. 糖尿病肾病诊断及治疗研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(6): 1188-1192.
- [2] 刘红艳, 乔玉峰, 薛福平. 干预氧化应激通路靶向治疗糖尿病肾病的新进展[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(17): 2174-2177, 封4.
- [3] 王瑜, 蒋世荣, 喻安永, 等. Nrf2信号通路在肾脏疾病的研究进展[J]. 临床急诊杂志, 2016, 17(10): 812-815.
- [4] 王宁, 马慧萍, 漆欣筑, 等. Nrf2-ARE信号通路在机体氧化应激损伤防护中的研究进展[J]. 解放军医药杂志, 2015, 27(12): 21-27.
- [5] 曹玲娟, 龚慧, 颜苗, 等. Nrf2-ARE信号通路参与肝脏疾病病理机制研究进展[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(8): 1057-1061.
- [6] 高攀, 张农. 转录因子NEF2相关因子2在糖尿病肾病中的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 23(2): 182-184.
- [7] 黄迪, 刘克辛. Nrf2信号通路在防治肝、肾损伤中的研究进展[J]. 药物评价研究, 2016, 39(3): 453-458.
- [8] ZHANG M, FENG L, GU J, et al. The attenuation of Moutan Cortex on oxidative stress for renal injury in AGEs-induced mesangial cell dysfunction and streptozotocin-induced diabetic nephropathy rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 463815. DOI: 10.1155/2014/463815.
- [9] 罗冬平, 陈孟珂, 宁小元, 等. 沉默信息调节蛋白1在糖尿病性肾病发病机制中的作用研究进展[J]. 军事医学, 2020, 44(8): 629-633.
- [10] 侯碧玉, 李莉, 张莉, 等. SIRT1在糖尿病肾病防治中的作用[J]. 药学报, 2014, 49(12): 1625-1630.
- [11] 蔡雷琴, 李文杰, 隆敏, 等. 局部应用肉桂醛通过激活Nrf2通路促进糖尿病小鼠创口愈合[J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(19): 1906-1912.
- [12] 贾岳岳, 汪晓霞. 核因子E2相关因子2与糖尿病肾病相关研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(10): 2038-2042.
- [13] GONG W, CHEN C, XIONG F, et al. CKIP-1 ameliorates high glucose-induced expression of fibronectin and intercellular cell adhesion molecule-1 by activating the Nrf2/ARE pathway in glomerular mesangial cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 116: 140-152. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.07.019.
- [14] 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. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.03.003.
- [15] SAHUB D, KUMAR JM, SISTLA R. Baicalein, a bioflavonoid, prevents cisplatin-induced acute kidney injury by up-regulating antioxidant defenses and down-regulating the MAPKs and NF- $\kappa$ B pathways [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0134139. DOI: 10.1371/journal.pone.0134139.
- [16] TAPIA E, GARCÍA-ARROYO F, SILVERIO O, et al. Mycophenolate mofetil and curcumin provide comparable therapeutic benefit in experimental chronic kidney disease: role of Nrf2-Keap1 and renal dopamine pathways [J]. *Free Radic Res*, 2016, 50(7): 781-792.
- [17] 何海鑫. 姜黄素对糖尿病肾病大鼠肾脏损伤的保护作用及机制探讨[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2018.
- [18] YANG H, XU W, ZHOU Z, J. et al. Curcumin attenuates urinary excretion of albumin in type II diabetic patients with enhancing nuclear factor erythroid-derived 2-like 2 (Nrf2) system and repressing inflammatory signaling efficacies [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2015, 123(6): 360-367.
- [19] HICHEM S, MAMANE S, NÉZIHA G B, et al. Prevention of lipopolysaccharide-induced mouse lethality by resveratrol [J]. *Food Chem Toxicol*, 2010, 48(6): 1543-1549. DOI: 10.1016/j.fct.2010.03.022.
- [20] 高丝娜, 李英, 迟雁青, 等. 白藜芦醇对糖尿病肾病小鼠肾脏氧化应激及肾组织Nrf2通路蛋白表达的影响[J]. 山东医药, 2019, 59(11): 44-47, 52.
- [21] 姚重阳. 白皮杉醇通过调控Nrf2抑制NLRP3炎性体激活减轻高糖诱导的足细胞损伤[D]. 郑州: 郑州大学, 2018.
- [22] XING S, PENG W, LI P, et al. Paeonol alleviated acute alcohol-induced liver injury via SIRT1/Nrf2/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2018, 60: 110-117. DOI: 10.1016/j.etap.2018.04.016.
- [23] 张蕾, 邹叶子, 公文艳, 等. 丹皮酚激活CKIP-1对高糖诱导的肾小球系膜细胞纤维化的影响[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(5): 645-650.
- [24] 明建松, 王晓雪, 袁玉华. 丹酚酸B对糖尿病肾病模型大鼠肾组织中Nrf-2和HO-1的影响[J]. 天津医药, 2018, 46(12): 1286-1290.

- [25] 尹青桥,夏瑗瑜,陈杰,等.黄芩苷通过抑制miR-141激活Sirt1/Nrf2信号改善小鼠糖尿病肾病[J].武汉大学学报(医学版),2019,40(2):186-191.
- [26] ZHANG M, LIU M, XIONG M, et al. Schisandra chinensis fruit extract attenuates albuminuria and protects podocyte integrity in a mouse model of streptozotocin-induced diabetic nephropathy[J]. J Ethnopharmacol, 2012, 141(1): 111-118.
- [27] 董奥,谭小月,孔琪,等.五味子醇提液对糖尿病肾病小鼠氧化应激的保护作用及机制研究[J].中草药,2019,50(24):6038-6044.
- [28] 沃冠群.木犀草素通过激活Nrf2途径在糖尿病肾病进展中的治疗作用[D].南京:南京中医药大学,2013.
- [29] 张彬,张雪涟,张晨阳,等.冠心丹参方调控Nrf2信号通路治疗糖尿病肾病的作用研究[J].中国中药杂志,2020,45(11):2595-2600.
- [30] 李都.中药复方糖肾安对高糖环境下人肾系膜细胞Nrf2/ARE通路影响的研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2019.
- [31] 邓文娟.黄芪汤通过AMPK/Nrf2信号通路抑制氧化应激改善C57小鼠糖尿病肾病足细胞损伤[D].合肥:安徽医科大学,2019.

【责任编辑:贺小英】

## 《广州中医药大学学报》投稿须知

《广州中医药大学学报》是由广州中医药大学主办,面向国内外公开发行的综合性中医药学术类期刊。为配合刊物的规范化编排,来稿必须符合以下要求:

(1) 来稿要求立意新颖、资料真实、数据准确、方法科学、统计合理、结论合乎逻辑,文字使用规范,全文段落分明、标点符号规范、图表清晰、参考文献出处明确,缩略语第1次出现在正文时请注明中文全称。来稿请采用在线投稿,投稿网址为<http://xb.zyxy.com.cn>。

(2) 为保证稿件资料来源真实,来稿应经作者工作单位审核,并附单位科研办公室介绍信,注明无抄袭、无重复发表、署名排序无争议、无一稿多投、不涉及保密、无与相关单位有版权争议等项。来稿在收到本刊收稿回执后3个月未接到稿件处理通知者,可向编辑部查询。如欲改投他刊,请先与本刊联系,切勿一稿多投。来稿超过6个月未与作者联系,可另投他刊。

(3) 依照《著作权法》有关规定,本刊将按相关的规范和标准对来稿进行文字修改、删节,凡有涉及原意的修改、补充或删节等则提请作者考虑,并退回原稿请作者修改。作者应遵守《著作权法》,避免侵犯他人知识产权,引用他人的资料应以参考文献或注释等形式标明出处。作者修改后的稿件电子版应于30d内返回编辑部,逾期3个月不返回者,视作自动撤稿。对决定录用的稿件,本刊酌情收取论文版面费,并用正式函件发出录用通知,由作者签署《论文著作权》书回函,同意在本刊发表,保证论文内容真实,文责自负。稿件刊出后酌致稿酬(为方便作者,稿酬已于收取版面费时扣除),稿酬包括各类文摘、数据库、光盘版等应付予作者的作品使用费,并赠当期杂志2册。

·《广州中医药大学学报》编辑部·