人参皂苷 Rg3 通过 RhoA/ROCK/NLRP3 通路改善糖尿病肾病小鼠肾小球内皮损伤机制的实验研究

刘美燕[1]，李 娜[2]，赵淑洁[1]，郑倩倩[1]，霍云涛[3]（1. 献县中医医院肾病科，河北沧州 062250；2. 定州市人民医院肾内科，河北定州 073000；3. 邯郸市磁县人民医院中药科，河北邯郸 056500）

摘 要：目的 探究人参皂苷 Rg3 是否可通过 Ras 同源基因家族成员 A（RhoA）/RHO 关联卷曲螺旋蛋白激酶（ROCK）/含 NLR 家族 Pyrin 域蛋白 3(NLRP3) 通路改善糖尿病肾病（DN）小鼠肾小球内皮损伤。**方法** 将 40 只小鼠随机分为 4 组：对照组、DN 组、人参皂苷（人参皂苷 Rg3）组及 RhoA/ROCK 通路抑制（FD）组，每组 10 只。血糖仪检测小鼠空腹血糖（FPG）；ELISA 检测尿蛋白、尿素氮（BUN）和血肌酐（SCr）水平；PAS 染色检测肾小球形态结构并评估肾小球损伤指数 (GDI)；免疫荧光染色检测肾小球血小板 - 内皮细胞黏附分子（PECAM-1 或 CD31）、血管性血友病因子 (vWF)、RhoA，ROCK 及细胞焦亡相关蛋白 NLRP3 蛋白表达；Western blotting 检测肾小球中细胞间黏附分子 -1（ICAM-1）、血管细胞黏附分子 -1（VCAM-1）与细胞焦亡相关的炎性因子白细胞介素 -1β（IL-1β）及 IL-18 蛋白表达。**结果** 与对照组相比，DN 组小鼠 FPG，尿蛋白、SCr 及 BUN 水平增加，差异具有统计学意义（t=17.59 ~ 43.81，均 P<0.05）；肾小球结构明显损伤且 GDI 增加（t=20.73，P<0.05），肾小球中 CD31，RhoA，ROCK，NLRP3 表达增加，vWF 表达减少；肾组织中 ICAM-1，VCAM-1，IL-1β 及 IL-18 表达增加，差异具有统计学意义（t=27.95 ~ 40.10，均 P<0.05）。与 DN 组相比，人参皂苷组小鼠 FPG，尿蛋白、BUN 及 SCr 水平减少，差异具有统计学意义（t=14.87 ~ 20.33，均 P<0.05）；肾小球结构损伤改善且 GDI 减少（t=19.80，P<0.05）；肾小球 CD31，RhoA，ROCK 及 NLRP3 表达减少，vWF 表达增加，FD 组小鼠肾组织 ICAM-1，VCAM-1，IL-1β 及 IL-18 表达减少，差异具有统计学意义（t=12.62 ~ 39.68，均 P<0.05）。**结论** 人参皂苷 Rg3 可通过下调 RhoA/ROCK/NLRP3 通路，改善 DN 小鼠肾小球内皮损伤及细胞焦亡水平。

关键词：糖尿病肾病；肾小球；内皮损伤；人参皂苷 Rg3；Ras 同源基因家族成员 A/RHO 关联卷曲螺旋蛋白激酶 / 含 NLR 家族 Pyrin 域蛋白 3；细胞焦亡

中图分类号：R-332 **文献标志码：**A **文章编号：**1671-7414（2025）02-123-06

doi:10.3969/**j.issn.**1671-7414.2025.02.023

Experimental Study on the Mechanism of Ginsenoside Rg3 Improving Glomerular Endothelial Injury in Diabetic Nephropathy Mice Through RhoA/ROCK/NLRP3 Pathway

LIU Meiyan[1]，LI Na[2]，ZHAO Shujie[1]，ZHENG Qianqian[1]，HUO Yuntao[3]（1. *Department of Nephrology*，*Xianxian Hospital of Traditional Chinese Medicine Hospital*，*Hebei Cangzhou* 062250，*China*；2. *Department of Nephrology*，*Dingzhou People's Hospital*，*Hebei Dingzhou* 073000，*China*；3. *Department of Traditional Chinese Medicine*，*Hebei Handan City Cixian People's Hospital, Hebei Handan* 056500，*China*）

Abstract：Objective To investigate whether ginsenoside Rg3 can ameliorate glomerular endothelial injury in diabetic nephropathy(DN) mice through Ras homologous gene family member A(Rho A)/Rho-associated coiled-coil forming protein kinase, (ROCK1)/NLR family pyrin domain protein 3(NLRP3) pathway. **Methods** Forty mice were randomly divided into 4 groups: control group, DN group, ginsenoside (ginsenoside Rg3) group and RhoA/ROCK pathway inhibition (FD) group, with 10 mice in each group. Fasting blood glucose（FBG）was measured by glucose meter. The levels of urinary protein, urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (SCr) were detected by ELISA. PAS staining was used to detect glomerular morphology and structure and to evaluate glomerular injury index (GDI). The expression of platelet-endothelial cell adhesion molecule (PECAM-1 or CD31), von Willefibrilia factor (vWF), RhoA, ROCK and NLRP3 protein related to pyrodeath were detected by immunofluorescence staining. Western blotting detected the expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), the inflammatory factor interleukin-1β (IL-1β) and IL-18 protein in the glomerulus. **Results** Compared with the control group, the levels of FPG, urinary protein, BUN and SCr in DN group were increased，and

基金项目：河北省中医药类科学研究课题计划项目（2024200）。

作者简介：刘美燕（1989−），女，研究生，中西医结合主治医师，研究方向：肾病，E-mail：linlinpang13260@163.com。

通讯作者：赵淑洁（1985−），女，本科，副主任医师，研究方向：肾病，E-mail：wenmi5601950@163.com。

the differences were statistically significant (t=17.59 ~ 43.81，all P<0.05). The glomerular structure was significantly damaged and GDI was increased (t=20.73, P<0.05). The expressions of CD31, RhoA, ROCK and NLRP3 in glomeruli were increased, while the expression of vWF was decreased. The expressions of ICAM-1, VCAM-1, IL-1β and IL-18 in renal tissues were increased, and the differences were statistically significant (t=27.95 ~ 40.10，all P<0.05). Compared with the DN group, the levels of FPG, urinary protein, BUN and SCr in ginsenoside group were decreased, and the differences were statistically significant (t=14.87 ~ 20.33, all P<0.05). The damage of glomerular structure was improved and GDI was decreased (t=19.80, P<0.05), the expression of CD31, RhoA, ROCK and NLRP3 in glomerular was decreased, and the expression of vWF was increased. The expressions of ICAM-1 , VCAM-1 , IL-1β and IL-18 in renal tissues of FD group were decreased, and the differences were statistically significant (t=12.62 ~ 39.68，all P<0.05). **Conclusion** Ginsenosides Rg3 can improve the level of glomerular endothelial injury and pyroptosis in DN mice by down-regulating RhoA/ROCK/NLRP3 pathway.

Keywords：diabetic nephropathy；glomerulus；endothelial injury；ginsenosides Rg3；RhoA/ROCK/NLRP3 pathway；pyroptosis

糖尿病肾病（DN）是导致终末期肾病（end stage renal disease，ESRD）的主要原因，在糖尿病患者中具有很高的发病率与死亡率[1]。肾小球内皮细胞损伤在 DN 的病理发展中起着重要作用[2]。高血糖可通过激活氧化应激增加肾小球内皮细胞膜通透性诱导内皮细胞凋亡，并促进细胞因子和炎症因子分泌从而加剧内皮损伤[3-4]。Ras 同源基因家族成员 A（Ras homologous gene family member A，RhoA）/RHO 关联卷曲螺旋蛋白激酶（Rho-associated coiled-coil forming protein kinase，ROCK）通路参与 DN 导致的肾小球内皮功能障碍及炎症过程[5]。NLR 家族 NLRP3 炎症体（NLR family pytin domain protein3，NLRP3）可通过招募下游分子，释放大量 IL-1β，IL-18 等促炎因子诱发细胞焦亡及炎症[6]。RhoA/ROCK/NLRP3 通路参与前列腺癌、败血症、糖尿病等疾病[7-8]。然而，该通路是否参与调控 DN 肾小球内皮细胞损伤过程，未见报道。人参皂苷 Rg3 是从中国传统草药人参根中提取的最有效成分之一，在抗炎方面具有突出作用[9]。研究显示，人参皂苷 Rb1 可通过 RhoA/ROCK 通路改善 2 型糖尿病[10]。人参皂苷 Rg3 可通过下调炎症改善 DN 引起的肾脏损伤[11]。然而，人参皂苷 Rg3 是否 RhoA/ROCK/NLRP3 通路改善 DN 小鼠肾小球内皮损伤，未见报道。本研究通过建立 DN 模型，探讨人参皂苷 Rg3 对 DN 小鼠肾小球内皮损伤的影响，并基于 Rg3RhoA/ROCK/NLRP3 通路探究可能分子机制，以期为临床治疗 DN 提供新线索。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 40 只 SPF 级 6 ~ 8 周，180 ~ 200g C57BL/6J 雄性小鼠，购自辽宁长生生物技术有限公司。动物饲养环境干燥舒适，温度(24 ± 5)℃，湿度 60% ± 5%。小鼠自由进食进水。本研究经动物伦理委员会审批，实验过程符合国家和单位有关实验动物的管理和使用规定。

1.2 试剂与仪器 血管性血友病因子 (ecombinant von willebrand factor，vWF) 抗体，血小板 - 内皮细胞黏附分子（platelet-endothelial cell adhesion molecule，PECAM-1 或 CD31）抗体，肾小球中细胞间黏附分子 -1（intercellular cell adhesion molecule-1，ICAM-1）抗体，血管细胞黏附分子 -1（vascular cell adhesion molecule 1，VCAM-1）抗体，白细胞介素 -1β（interleukin-1β，IL-1β）抗体，IL-18 抗体，甘油醛 -3- 磷酸脱氢酶 (Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase，GAPDH) 抗体（美国 Affinity 生物技术公司）；PAS 染色试剂（赛默飞世尔科技公司）；尿蛋白，BUN，SCr 检测试剂盒（上海酶联生物科技有限公司）；盐酸法舒地尔（Fasudil dihydrochloride）（美国 MedChemexpress 生物科技公司）；人参皂苷 Rg3（上海阿拉丁生化科技股份有限公司）；全自动酶标仪（赛默飞世尔科技公司）。

1.3 方法

1.3.1 实验分组及 DN 动物模型的建立：取 40 只 6 ~ 8 周 C57BL/6 雄性小鼠随机分为对照组、DN 组、人参皂苷组及 RhoA/ROCK 通路抑制（fasudil dihydrochloride，FD）组，每组 10 只。DN 组、人参皂苷组及 FD 组小鼠高脂高糖喂养连续 4 周，尿蛋白超过 30mg/24h 即模型成功，人参皂苷组小鼠在高脂高糖时灌胃给予人参皂苷（40mg/kg）连续 4 周，FD 组小鼠在高脂高糖喂养时灌胃给予 FD（30mg/kg）连续 4 周，对照组喂养普通饲料且每天灌胃等体积生理盐水。

1.3.2 小鼠处死及标本采集：用无菌管收集小鼠尿液 1 000r/min 离心 20min，保存上清。小鼠末次药后 1h，眼球取血，室温放置 2h，1 000r/min 离心 15min，取上清分装，−80℃保存，用于 ELISA 试剂盒分析。取小鼠双侧肾脏，去除肾包膜、肾上腺等多余组织，在预冷的生理盐水中清洗残留血液。部分肾组织用 4g/dl 的中性甲醛溶液室温浸泡 24h 固定，用于制备石蜡切片，其余肾组织在液氮中速冻后，−80℃保存，用于 Western blot 分析。

1.3.3 小鼠 FPG 水平检测：取各组小鼠尾静脉血，使用小鼠动态血糖检测仪检测各组小鼠 FPG 水平，具体操作按照仪器说明书进行。

1.3.4 PAS 染色检测肾小球形态结构：将肾组织石蜡切片依次放入二甲苯Ⅰ 20min，二甲苯Ⅱ 20min，无水乙醇Ⅰ 10min，无水乙醇Ⅱ 10min，95g/dl 酒精 5min，90g/dl 酒精 5min，80g/dl 酒精 5min，70g/dl 酒精 5min，蒸馏水洗后将切片浸入高碘酸溶液 10min，流水冲洗 5min，浸入 Schiff 试剂 10min，流水冲洗 5min，浸入苏木素染液 1min，流水冲洗后，依次放入上行梯度酒精及二甲苯中各 5min 脱水透明，滴加中性树胶封片，最后显微镜下观察分析肾小球损伤指数 (glomerular damage index，GDI) 。

1.3.5 免疫荧光染色检测肾小球 CD31，vWF，RhoA，ROCK 及 NLRP3 蛋白水平：将制备完成的各组小鼠肾组织切片 64℃烘烤 10min，依次浸入二甲苯与下行梯度酒精中脱水脱蜡，高温高压抗原修复 5min，待组织切片自然冷却后用蒸馏水清洗，滴加过氧化物酶阻断剂孵育 10min，血清封闭 30min， 滴 加 vWF，CD31，RhoA，ROCK 及 NLRP3 一抗 37℃孵育 2h，清洗后滴加荧光二抗避光孵育 1h，滴加 DAPI 染细胞核 5min，滴加防荧光淬灭剂封片，避光镜下观察并分析。

1.3.6 ELISA 检测小鼠尿蛋白、尿素氮及血肌酐水平：按照尿蛋白、BUN，SCr 检测试剂盒说明书进行操作，将所得的数据参考说明书进行统计分析。

1.3.7 Western blotting 检测肾组织 ICAM-1，VCAM-1，IL-1β 及 IL-18 蛋白水平：收集大鼠肾组织，提取肾组织中的总蛋白，将各组蛋白浓度使用 BCA 检测试剂盒，配置合适的体系，高温将蛋白变性处理，置于 −20℃备用。提前配置合适浓度的凝胶块，向凝胶孔道中加入相同体积的样品进行电泳，电泳条件为：120v 30min，80v 1h。预先配置转膜液进行预冷，将电泳结束的凝胶与 PVDF 膜按照一定顺序置于转膜夹中进行转膜，转膜条件为 80v 1h，转膜后浸入快速封闭液中封闭，PBST（磷酸盐缓冲溶液 +Tween 20）清洗 10min/3 次，分别孵育 ICAM-1，VCAM-1，IL-1β，IL-18 及 GAPDH 抗体，PBST 清洗 10min/3 次，室温孵育对应的二抗，PBST 清洗 10min/3 次，使用发光液进行曝光，最后使用 ImageJ 软件分析。

1.4　统计学分析　采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析，GraphPad 9.0 软件进行绘图。计量数据以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，多组间比较采用 One-way ANOVA 检验，进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验。*P*<0.05 为差异具有统计学意义。

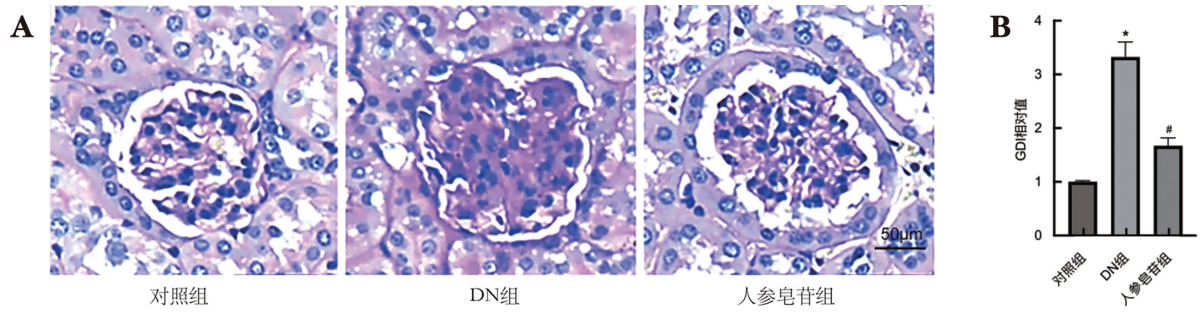
2　结果

2.1　人参皂苷对 DN 小鼠 FPG，尿蛋白、BUN 及 SCr 水平的影响　见表 1。与对照组相比，DN 组小鼠 FPG，尿蛋白、BUN 及 SCr 水平增加，差异具有统计学意义（*t*=23.9，43.81，22.19，17.59，均 *P*<0.05）；与 DN 组相比，人参皂苷组小鼠 FPG，尿蛋白、BUN 及 SCr 水平减少，差异具有统计学意义（*t*=20.06，20.12，20.33，14.87，均 *P*<0.05）。

表 1　**各组小鼠 FPG，BUN，尿蛋白及 SCr 水平（$\bar{x}\pm s$）**

项　目	对照组	DN 组	人参皂苷组	*F*	*P*
FPG(mmol/L)	4.83 ± 0.35	19.77 ± 1.64	12.67 ± 1.09	125.6	<0.001
尿蛋白 (μg/24h)	12.63 ± 0.25	167.00 ± 6.60	84.61 ± 7.28	649.2	<0.001
SCr(μmol/L)	6.88 ± 0.38	21.08 ± 1.65	14.40 ± 0.89	135.4	<0.001
BUN(mmol/L)	6.28 ± 1.07	22.79 ± 2.25	14.23 ± 1.66	68.71	<0.001

2.2　人参皂苷对 DN 小鼠肾小球结构及 GDI 的影响　见图 1。与对照组相比，DN 组小鼠肾小球结构明显损伤且 GDI 增加（*t*=20.73，*P*<0.05）；与 DN 组相比，人参皂苷组小鼠肾小球结构损伤改善且 GDI 减少（*t*=19.80，*P*<0.05）。



A.PAS 染色检测肾小球病理结构；B. 肾小球损伤指数相对值；* 与对照组比较，$P<0.05$；# 与 DN 组比较，$P<0.05$。

图 1　各组小鼠肾小球损伤情况

2.3　人参皂苷对 DN 小鼠肾小球内皮损伤因子 CD31，vWF 表达水平的影响　见图 2。与对照组相比，DN 组小鼠肾小球中 CD31 表达增加，vWF 表达减少；与 DN 组相比，人参皂苷组小鼠肾小球 CD31 表达减少，vWF 表达增加。

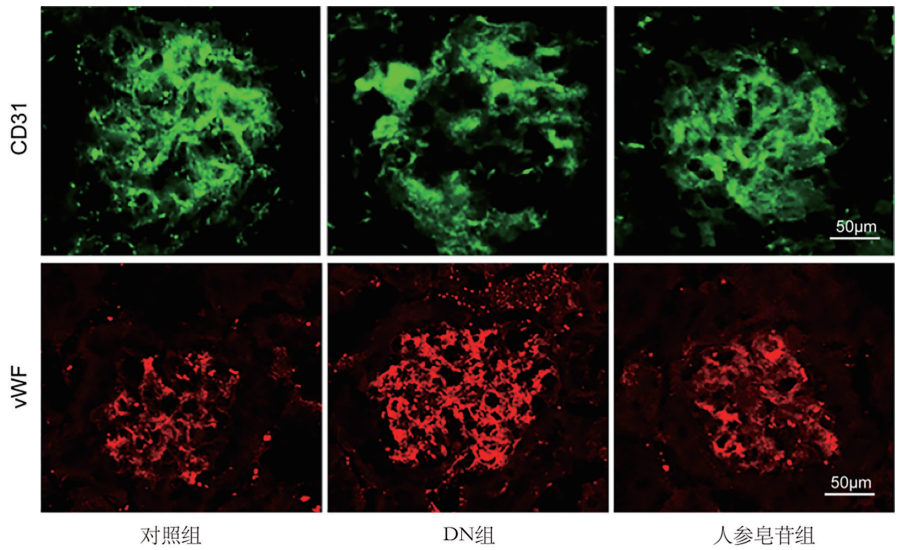
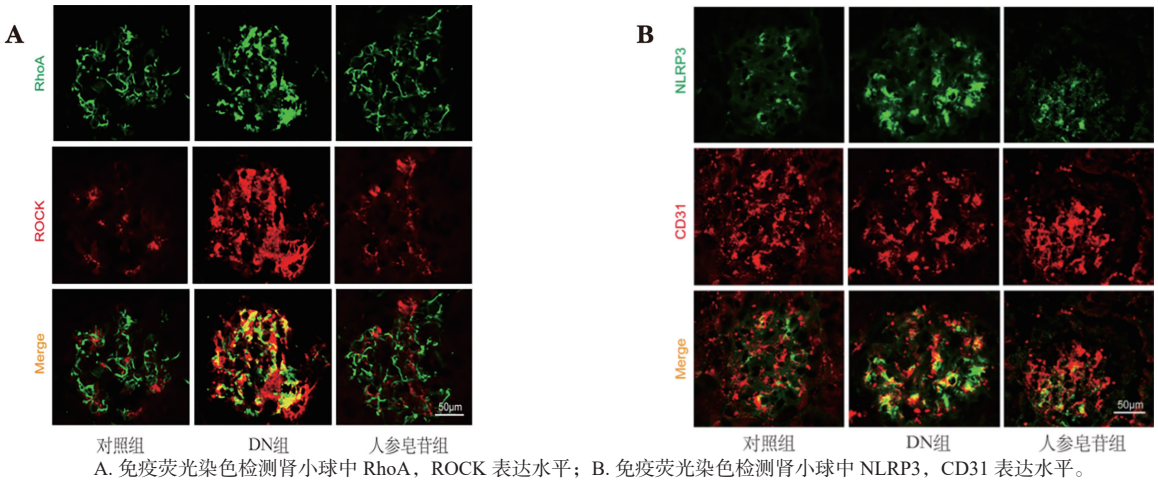


图 2　各组小鼠肾小球 CD31，vWF 表达水平

2.4　人参皂苷对 DN 小鼠肾组织 RhoA/ROCK/NLRP3 通路蛋白表达的影响　见图 3。RhoA 与 ROCK 共定位染色显示，与对照组相比，DN 组小鼠肾小球中 RhoA 与 ROCK 表达增加；与 DN 组相比，人参皂苷组小鼠肾小球 RhoA 与 ROCK 表达减少。NLRP3 与 CD31 共定位染色显示，与对照组相比，DN 组小鼠肾小球中 NLRP3 表达增加，PECAM-1 表达减少；与 DN 组相比，人参皂苷组小鼠肾小球 NLRP3 表达减少，CD31 表达增加。



A. 免疫荧光染色检测肾小球中 RhoA，ROCK 表达水平；B. 免疫荧光染色检测肾小球中 NLRP3，CD31 表达水平。

图 3　各组小鼠肾小球 RhoA，ROCK，NLRP3 及 CD31 表达水平

2.5　抑制 RhoA/ROCK 通路对 DN 小鼠肾组织 ICAM-1，VCAM-1，IL-1β 及 IL-18 表达水平的影响　见表 2。与对照组相比，DN 组小鼠肾组织 ICAM-1，VCAM-1，IL-1β 及 IL-18 表达增加，差异具有统计学意义（t=27.95，37.99，28.39，40.10，均 P<0.05）；与 DN 组相比，FD 组小鼠肾组织 ICAM-1，VCAM-1，IL-1β 及 IL-18 表达减少，差异具有统计学意义（t=12.62，20.55，18.92，39.68，均 P<0.05）。

表 2　各组小鼠 ICAM1，VCAM1，IL-1β 及 IL-8 表达水平（$\bar{x}\pm s$）

项目	对照组	DN 组	FD 组	F	P
ICAM-1	1.00 ± 0.00	3.94 ± 0.24	2.15 ± 0.30	134.9	<0.001
VCAM-1	1.00 ± 0.00	3.61 ± 0.16	1.74 ± 0.15	335.3	<0.001
IL-1β	1.00 ± 0.00	4.51 ± 0.28	2.35 ± 0.22	231.5	<0.001
IL-18	1.00 ± 0.00	5.60 ± 0.24	2.52 ± 0.11	699.2	<0.001

3 讨论

DN 是糖尿病最常见的并发症之一，由于其复杂的病理机制，到目前为止，还没有开发出有效的治疗药物。近年来研究发现，炎症反应、凋亡、细胞焦亡、自噬、氧化应激及内质网应激等参与 DN 过程 [12]。肾小球内皮细胞的损伤在 DN 的发生和发展中至关重要。研究显示，GPR56 通过增强肾小球内皮损伤和功能障碍可促进 DN 进展 [13]。我们研究结果显示，DN 小鼠的肾功能指标尿蛋白、BUN 及 SCr 明显增加，肾小球结构损伤，肾小球内皮损伤因子 CD31 与 vWF 表达异常，这与既往研究保持一致，提示模型建立成功 [14]。RhoA/ROCK 信号通路在 DN 的发展中起着重要作用 [15]。SHU 等 [5] 研究显示，抑制 RAGE/RhoA/ROCK 通路可改善内皮功能障碍和炎症，从而延缓 DN 的进展。RAO 等 [16] 研究显示，RhoA/ROCK 参与 DN 小鼠肾小球内皮细胞中黏附分子表达和炎症细胞浸润过程。NLRP3 炎症体介导的细胞焦亡参与 DN 过程 [17-18]。与细胞焦亡相关的炎性因子参与 DN 过程 [19]。CHEN 等 [20] 研究表明，下调 AMPK/NLRP3 通路可预防糖尿病肾小球内皮损伤。目前，关于 RhoA/ROCK/NLRP3 通路是否参与 DN 肾小球内皮损伤过程，未见报道。ICAM-1，VCAM-1 是与内皮功能损伤相关的黏附因子 [21]。我们研究显示，DN 小鼠肾组织中 RhoA/ROCK/NLRP3 通路被激活，肾组织中黏附因子及炎性因子含量增加。这提示我们 RhoA/ROCK/NLRP3 通路介导的细胞焦亡参与 DN 小鼠肾损伤过程，然而具体作用机制需要继续探究。

越来越多的研究显示，中医学作为 DN 治疗的初级或替代疗法对临床具有益处，识别中药的生物活性化合物并探究保护作用的分子机制至关重要 [22]。人参皂苷 Rg3 提取自人参根中，具有抗炎作用 [9]。ZHOU 等 [11] 研究表明，人参皂苷 Rg3 可通过下调炎症改善 DN 引起的肾脏损伤。SUI 等 [23] 研究表明，人参皂苷 Rg3 可下调 DN 中的炎症和纤维化的生物标志物。然而，关于人参皂苷 Rg3 是否可通过调控 RhoA/ROCK/NLRP3 通路参与 DN 肾小球内皮细胞损伤过程，尚未阐明。我们研究显示，人参皂苷 Rg3 可改善 DN 小鼠肾功能指标与内皮损伤因子 CD31 与 vWF，缓解肾小球结构损伤，并下调 RhoA/ROCK/NLRP3 通路介导的细胞焦亡，降低肾组织中黏附因子及炎性因子含量。

综上所述，人参皂苷 Rg3 可通过下调 RhoA/ROCK/NLRP3 介导的细胞焦亡通路，改善 DN 小鼠肾小球内皮损伤。将为人参皂苷 Rg3 在 DN 的预防与治疗提供新的理论依据及实验基础。然而，本研究只是探究了 RhoA/ROCK/NLRP3 的变化，而缺乏其他分子通路的验证，对于人参皂苷 Rg3 对 DN 的干预机制还需要更多更详细的研究进行验证。此外，本研究仅仅针对人参皂苷 Rg3 这样一种单体化合物，缺少进一步的联合用药的研究，仍待进一步的探索。

参考文献：

[1] LI Xue, LU Lihong, HOU Wenting, et al. Epigenetics in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. Acta Biochimica et Biophysica Sinica（Shanghai）, 2022, 54(2): 163-172.

[2] CHEN Sijie, LÜ Linli, LIU Bicheng, et al. Crosstalk between tubular epithelial cells and glomerular endothelial cells in diabetic kidney disease[J]. Cell Proliferation, 2020, 53(3): e12763.

[3] ZHANG Yang, MA Kunling, GONG Yuxiang, et al. Platelet microparticles mediate glomerular endothelial injury in early diabetic nephropathy[J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2018, 29(11): 2671-2695.

[4] YANG Yongyu, CHEN Zhuo, YANG Xiding, et al. Piperazine ferulate prevents high-glucose-induced filtration barrier injury of glomerular endothelial cells[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2021, 22(4): 1175.

[5] SHU Anmei, DU Qiu, CHEN Jing, et al. Catalpol ameliorates endothelial dysfunction and inflammation in diabetic nephropathy via suppression of RAGE/RhoA/ROCK signaling pathway [J]. Chemico-Biological Interactions, 2021, 348: 109625.

[6] FU Jianing, WU Hao. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation [J]. Annual Review of Pathology, 2023, 41: 301-316.

[7] LIU Zhiguang, ZHU Xiaochun, XU Chenglin, et al. Ulinastatin ameliorates the malignant progression of prostate cancer cells by blocking the RhoA/ROCK/NLRP3 pathway[J]. Drug Development Research, 2023, 84(1): 36-44.

[8] XIE Shuhua,YANG Tao,WANG Zhifen, et al. Astragaloside IV attenuates sepsis-induced intestinal barrier dysfunction via suppressing RhoA/NLRP3 inflammasome signaling [J]. International Immunopharmacology, 2020, 78: 106066.

[9] REN Bei, FENG Jinping, YANG Ning, et al. Ginsenoside Rg3 attenuates angiotensin II-induced myocardial hypertrophy through repressing NLRP3 inflammasome and oxidative stress via modulating SIRT1/NF-κB pathway [J]. International Immunopharmacology, 2021, 98: 107841.

[10] TIAN Fengyuan, WANG Xi, NI Haixiang, et al. The ginsenoside metabolite compound K stimulates glucagon-like peptide-1 secretion in NCI-H716 cells by regulating the RhoA/ROCKs/YAP signaling pathway and cytoskeleton formation[J]. Journal of Pharmacological Sciences, 2021, 145(1): 88-96.

[11] ZHOU Tong，SUN Lin，YANG Shuo，et al. 20(S)-ginsenoside Rg3 protects kidney from diabetic kidney disease via renal inflammation depression in diabetic rats[J]. Journal Diabetes Research. 2020,2020:7152176.

[12] HU Qichao, JIANG Lan, YAN Qi, et al. A natural products solution to diabetic nephropathy therapy [J]. Pharmacology & Therapeutics, 2023, 241: 108314.

[13] WU Jinshan, WANG Zhihong, CAI Minchao, et al. GPR56 promotes diabetic kidney disease through eNOS regulation in glomerular endothelial cells[J]. Diabetes, 2023, 72(11): 1652-1663.

[14] WANG Qi, REN Daijin, LI Yebei, et al. Klotho attenuates

diabetic nephropathy in db/db mice and ameliorates high glucose-induced injury of human renal glomerular endothelial cells[J]. Cell Cycle, 2019, 18(6/7): 696-707.

[15] YAN Qianhua, WANG Xin, ZHA Min, et al. The RhoA/ROCK signaling pathway affects the development of diabetic nephropathy resulting from the epithelial to mesenchymal transition[J]. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2018, 11(9): 4296-4304.

[16] RAO Jialing, YE Zengchun, TANG Hua, et al. The RhoA/ROCK pathway ameliorates adhesion and inflammatory infiltration induced by AGEs in glomerular endothelial cells [J].Scientific Reports，2017，7：39727.

[17] WAN Jiayi, LIU Dongwei, PAN Shaokang, et al. NLRP3-mediated pyroptosis in diabetic nephropathy [J]. Frontiers in Pharmacology，2022, 13: 998574.

[18] AN Xin, ZHANG Yahui, CAO Yuan, et al. Punicalagin protects diabetic nephropathy by inhibiting pyroptosis based on TXNIP/NLRP3 pathway[J]. Nutrients, 2020, 12(5): 1516.

[19] 杨宏秀 , 刘丽 , 张会芬 , 等 . 血清抗中性粒细胞胞浆抗体及相关炎性因子检测对糖尿病肾病的诊断价值 [J]. 现代检验医学杂志 ,2018,33(5):95-97, 101.
YANG Hongxiu, LIU Li, ZHANG Huifen, et al. Diagnostic value of detection anti-cardiolipin antibodies and related inflammatory factors in diabetic nephropathy[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(5): 95-97, 101.

[20] CHEN Zhida, WANG Zhe, HU Yepeng, et al. ELABELA/APJ axis prevents diabetic glomerular endothelial injury by regulating AMPK/NLRP3 pathway[J]. Inflammation, 2023, 46(6): 2343-2358.

[21] DRI E, LAMPAS E, LAZAROS G, et al. Inflammatory mediators of endothelial dysfunction[J]. Life-basel, 2023, 13(6): 1420.

[22] TANG Guoyi, LI Sha, ZHANG Cheng, et al. Clinical efficacies, underlying mechanisms and molecular targets of Chinese medicines for diabetic nephropathy treatment and management[J]. Acta Pharmaceutica Sinica. B, 2021, 11(9): 2749-2767.

[23] SUI Zhe, SUI Dayun, LI Min, et al. Ginsenoside Rg3 has effects comparable to those of ginsenoside re on diabetic kidney disease prevention in db/db mice by regulating inflammation, fibrosis and PPAR γ [J]. Molecular Medicine Reports, 2023, 27(4): 84.

收稿日期：2024-05-06
修回日期：2024-07-02

（上接第 122 页）

for 2017 and projections for 2045 [J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2018, 138: 271-281.

[3] NEWMAN J D, VANI A K, ALEMAN J O, et al. The changing landscape of diabetes therapy for cardiovascular risk reduction: JACC state-of-the-art review[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2018, 72(15): 1856-1869.

[4] KUSUNOSE K, IMAI T, TANAKA A，et al. Effects of canagliflozin on NT-proBNP stratified by left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure: a sub analysis of the CANDLE trial[J]. Cardiovascular Diabetology，2021，20(1):186.

[5] PFEIFER M, TOWNSEND R R, DAVIES M J, et al. Effects of canagliflozin, a Sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, on blood pressure and markers of arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus: a post hoc analysis[J]. Cardiovascular Diabetology, 2017, 16(1): 29.

[6] CHEN Meixiang, HUANG Nanqu, LIU Ju, et al. AMPK: a bridge between diabetes mellitus and Alzheimer's disease [J]. Behavioural Brain Research, 2021, 400: 113043.

[7] POSNER B I. Insulin signalling: the inside story [J]. Canadian Journal of diabetes, 2017, 41(1): 108-113.

[8] YARIBEYGI H, FARROKHI F R, BUTLER A E, et al. Insulin resistance: review of the underlying molecular mechanisms[J]. Journal of Cellular Physiology, 2019, 234(6): 8152-8161.

[9] SU Jingqian, TANG Lu, LUO Yingsheng, et al. Research progress on drugs for diabetes based on insulin receptor/insulin receptor substrate [J]. Biochemical Pharmacology,2023,217:115830.

[10] DARENSKAYA M A, KOLESNIKOVA L I, KOLESNIKOV S I. Oxidative stress: pathogenetic role in diabetes mellitus and its complications and therapeutic approaches to correction[J]. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2021, 171(2): 179-189.

[11] 沈伟兴 , 汤佳瑾 , 傅鹏 .2 型糖尿病肾病患者外周血 micorRNA-155 水平与肾小球滤过率的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志 ,2022,37(1):12-16, 37.
SHEN Weixing, TANG Jiajin, FU Peng. Correlation between microRNA-155 level in peripheral blood and glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetic nephropathy [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(1): 12-16, 37.

[12] SUN Yaoxiang, TAO Qing, WU Xueqin, et al. The utility of exosomes in diagnosis and therapy of diabetes mellitus and associated complications [J]. Frontiers in Endocrinology(Lausanne)，2021，12：756581.

[13] KENNY H C, ABEL E D. Heart failure in type 2 diabetes mellitus[J]. Circulation Research, 2019, 124(1): 121-141.

[14] ENTEZARI M, HASHEMI D, TAHERIAZAM A, et al. AMPK signaling in diabetes mellitus, insulin resistance and diabetic complications: a pre-clinical and clinical investigation [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy，2022,146:112563.

[15] LI Sai，HUANG Qin，ZHANG Liwen，et al. Effect of CAPE-pNO$_2$ against type 2 diabetes mellitus via the AMPK/GLUT4/ GSK3 β /PPAR α pathway in HFD/STZ-induced diabetic mice [J]. European Journal of Pharmacology,2019,853:1-10.

[16] WANG Chunyan, ZHU Lijie, YUAN Wenlin, et al. Diabetes aggravates myocardial ischaemia reperfusion injury via activating Nox2-related programmed cell death in an AMPK-dependent manner[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2020, 24(12): 6670-6679.

收稿日期：2024-03-16
修回日期：2024-06-17