

## · 前沿与进展 ·

ADVANCES IN  
PHARMACEUTICAL SCIENCES

## 小檗碱预防性治疗糖尿病肾病的研究进展

张雅晨, 孙建国\*

(中国药科大学药物代谢动力学重点实验室, 江苏 南京 210009)

**[摘要]** 糖尿病肾病是糖尿病微血管并发症之一, 其发病机制复杂, 与糖脂代谢紊乱、炎症、氧化应激、自噬受损、肠道菌群失调等因素交叉关联, 也是导致终末期肾病的主要原因。综述了糖尿病肾病的主要发病机制以及小檗碱预防性治疗糖尿病肾病的研究进展, 旨在为糖尿病肾病治疗药物的研发提供参考。

**[关键词]** 糖尿病肾病; 小檗碱; 发病机制; 糖尿病并发症

**[中图分类号]** R587.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1001-5094 (2023) 03-0217-10

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2023.03.006

## Research Progress of Berberine in Prophylactic Treatment of Diabetic Nephropathy

ZHANG Yachen, SUN Jianguo

(Key Lab of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

**[Abstract]** Diabetic nephropathy is one of the microvascular complications of diabetes mellitus. Its pathogenesis is complex and cross-linked with factors including glucolipid metabolism disorders, inflammation, oxidative stress, impaired autophagy, and intestinal flora imbalance. It is also the main cause of end-stage renal disease. This article has reviewed the main pathogenesis of diabetic nephropathy and the research progress of berberine in the prophylactic treatment of diabetic nephropathy, aiming to provide references for the development of drugs for the treatment of diabetic nephropathy.

**[Key words]** diabetic nephropathy; berberine; pathogenesis; diabetes complications

糖尿病是以糖代谢异常为特征的慢性代谢疾病, 随着病程的延长易引起微血管与心血管病变。约有20%~40%的糖尿病患者因微血管病变引发慢性肾脏损伤, 最终发展为糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)。DN是诱发终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)最主要的原因<sup>[1]</sup>, ESRD属于不可逆的肾功能衰退终末阶段, 患者只能通过血液透析或肾移植来维持生命, 死亡率极高。近年来, 随着全球糖尿病患病率急剧增长, DN发病率逐年递增。深入研究DN的发病机制, 对于探寻药物研发切入点、指导DN的科学预防与规范治疗具有重

要意义。本文综述了DN的主要发病机制以及小檗碱预防性治疗DN的研究进展, 以期为DN的防治及药物研发提供参考。

## 1 糖尿病肾病的发病机制

DN定义为糖尿病患者尿白蛋白/肌酐(Cr)比值(urine albumin creatinine ratio, UACR)  $\geq 30 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ , 或估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)  $< 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ , 且持续超过3个月<sup>[2]</sup>。在DN早期, 可见肾小球肥大, 肾小管基质膜增厚, 肾小球细胞外基质(extracellular matrix, ECM)聚集, 出现持续性蛋白尿; 在DN后期, 出现肾小管间质纤维化, 发展为不可逆的肾脏组织结构损伤。

DN发病机制复杂, 目前认为DN是在遗传因

接受日期: 2022-06-20

\* 通信作者: 孙建国, 研究员;

研究方向: 药物代谢动力学;

Tel: 025-83271176; E-mail: jgsun@cpu.edu.cn

素影响下, 由肾血流动力学变化、糖脂代谢紊乱、氧化应激、炎症反应、自噬受损、肠道菌群失调等机制相互影响、共同作用导致的代谢疾病。

### 1.1 肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活

肾素-血管紧张素 (angiotensin, Ang)-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 在急慢性肾脏疾病中发挥重要作用。RAAS 能引起肾小球血流动力学变化、肾小球肾小管结构改变, 抑制 RAAS 可降低蛋白尿, 延缓 DN 进展<sup>[3]</sup>。高糖刺激下肾系膜细胞合成的可引起肾损伤的核心分子 Ang- II 显著增多, 从而影响肾血流动力学, 诱发氧化应激、炎症、纤维化等过程, 通过激活各种病理途径损害肾脏细胞, 主要包括: 增加毛细血管通透性引起蛋白尿, 刺激 ECM 生成, 以及促进巨噬细胞浸润、诱发炎症等<sup>[4]</sup>。

### 1.2 炎症

循环系统和肾组织的持续炎症是 DN 的重要病理基础。炎症细胞局部微环境中合成分泌的促炎细胞因子和纤维化细胞因子直接破坏肾脏结构, 触发上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT), 导致 ECM 积累。巨噬细胞是介导 DN 的关键炎症细胞。M1 型巨噬细胞分泌一氧化氮 (NO)、白细胞介素 (interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-6 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$  等促炎介质, M2 型巨噬细胞可分泌 ECM 成分、促进纤维化<sup>[5]</sup>。

炎症因子是 DN 发展进程中的重要介质。糖脂代谢紊乱、氧化应激等均可刺激炎症因子的分泌, 介导肾脏炎症与纤维化。例如, TNF- $\alpha$  直接损伤胰岛  $\beta$  细胞, 诱发胰岛素抵抗, 刺激系膜细胞产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 改变肾小球膜细胞通透性, 引发蛋白尿<sup>[6]</sup>; 细胞间黏附分子 (intercellular adhesion molecule, ICAM)-1 表达增高可加重内皮细胞损伤, 破坏肾小球滤过功能; 单核细胞趋化因子 (monocyte chemotactic factor, MCP)-1 可促进 ECM 增多, 造成肾组织纤维化。此外, IL (主要是 IL-1、IL-6、IL-18)、转化生长因子 (transforming growth factor, TGF)- $\beta$ 、胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF)-1 等炎症因子在加速 DN 进程中也起到了不容忽视的作用。

这些炎性介质均可激活单核-巨噬细胞, 趋化巨噬细胞浸润至肾小球及肾小管间质, 引起巨噬细胞介导的肾脏组织受损<sup>[7]</sup>。

核因子  $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ -B, NF- $\kappa$ B) 是一种广泛存在的转录因子, 高血糖、晚期糖基化终产物 (advanced glycation end product, AGE)、ROS、炎性细胞因子、Ang- II 等均可激活 NF- $\kappa$ B, 刺激促炎细胞因子、趋化因子、黏附分子的转录, 诱导肾小球损伤、纤连蛋白 (fibronectin, FN) 生成、ECM 过度积累, 加速肾小球硬化与肾小管纤维化, 是推动 DN 发展的关键病理机制之一<sup>[8]</sup>。

蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 是细胞内信号传递的关键分子, 其同工酶广泛分布于哺乳动物细胞中, 参与调节生物功能。PKC- $\alpha$  激活与 DN 蛋白尿的发生有关, PKC- $\beta$  激活可诱导肾小管肥大、系膜扩张和肾小球增大。研究证明, PKC- $\beta$  II 特异性抑制剂 LY333531 可下调氧化应激关键蛋白 p66shc, 降低还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 氧化酶的表达, 下调炎症细胞因子, 减轻肾损伤, 缓解 DN 早期症状<sup>[9]</sup>。

### 1.3 氧化应激

氧化应激是机体氧化/抗氧化平衡失调产生的氧化损伤, ROS 可直接促进胰岛  $\beta$  细胞凋亡, 促发胰岛素抵抗, 胰岛素抵抗又能进一步加重氧化应激, 形成高糖状态下的氧化应激恶性循环, 加速 DN 的发展<sup>[10]</sup>。

足细胞对维持肾小球滤过屏障的完整性起到重要作用, 足细胞损伤是诱发蛋白尿以及 DN 的核心因素。研究表明过量 ROS 能引起足细胞结构改变、细胞凋亡, 诱导肾小球结构和功能紊乱。氧化应激引起的足细胞损伤是导致蛋白尿与肾脏功能障碍的重要原因<sup>[11]</sup>。

### 1.4 自噬作用

自噬是清除受损细胞器和病原体, 维持细胞稳态和完整性的细胞自我保护机制, 但病理状态下的自噬失衡会引起细胞损伤与凋亡。研究表明, 自噬在 DN 中主要起保护作用, 自噬受损与 DN 的发病密切相关。

足细胞是维持肾小球结构和滤过功能的关键,

足细胞损伤引发蛋白尿是 DN 的基本病理特征。正常状态下足细胞保持着较高的自噬水平以维持细胞稳态, 自噬基因缺失会诱导足细胞损伤, 诱发肾小球病变。高糖环境能引起足细胞自噬降低, 损伤凋亡增多, 肾小球结构功能受损, 出现蛋白尿, 加速 DN 的发生发展<sup>[12]</sup>。

线粒体是 ROS 的主要来源, 参与氧化应激, 诱导肾脏炎症和损伤。线粒体自噬具有选择性与特异性, 可通过清除肾脏受损线粒体降低 ROS 的生成, 减缓氧化应激导致的足细胞损伤与凋亡<sup>[13]</sup>。最近研究表明, 除了足细胞外, 内皮细胞、肾小管细胞等也存在线粒体自噬, 线粒体靶向抗氧化剂 MitoQ 能逆转高糖诱导的肾小管细胞线粒体自噬下调, 以及逆转线粒体 ROS 过表达, 抑制肾小管细胞凋亡, 证明线粒体自噬调节对肾小管具有保护作用<sup>[14]</sup>。

巨噬细胞浸润与 DN 肾脏损伤程度呈正相关, 巨噬细胞的黏附和迁移也受到自噬调控, 高糖能下调自噬水平, 促进巨噬细胞浸润, 引起肾脏炎症和纤维化, 而自噬调节剂可以逆转高糖导致的巨噬细胞自噬水平下调, 减轻高糖介导的肾组织巨噬细胞浸润<sup>[15]</sup>。

### 1.5 脂代谢异常

糖尿病会促进游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 合成、三酰甘油 (triglyceride, TG) 积累, 导致非脂肪组织 (如血管壁、心脏、肾脏等) 脂质积累, 引发糖尿病并发症<sup>[16]</sup>。糖尿病动物模型与人类 DN 患者肾组织中均具有明显的脂质聚积, 过量的脂质可以通过促进激活炎症、氧化应激等, 破坏线粒体稳态与细胞内环境稳态, 造成脂毒性肾损伤。脂蛋白沉积可促进细胞生长因子释放, 刺激 ECM 合成, 导致肾小球基底膜 (GBM) 增厚, 最终导致肾小球硬化。低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 可导致内皮细胞促凝活性增加, 促进系膜细胞增殖, 还能通过缩血管物质改变肾脏血流循环, 增加肾小球压力。氧化低密度脂蛋白 (ox-LDL) 能趋化炎性细胞 (如巨噬细胞、中心粒细胞), 使炎性细胞摄入脂蛋白并转化为泡沫细胞, 释放 ROS 与趋化蛋白, 引起炎症反应, 促进肾小管间质纤维化。研究表明, 脂质沉积可直接影响足细胞、

系膜细胞、内皮细胞与近端小管细胞, 导致细胞功能障碍与细胞凋亡, 诱发肾小球肥大与肾小管纤维化, 加速 DN 发生发展<sup>[17]</sup>。

### 1.6 多元醇通路激活

高糖状态下多元醇通路的激活会造成肾小球和肾小管功能损伤, 促使 DN 发展。多元醇通路是以醛糖还原酶 (aldose reductase, AR) 为限速酶的糖代谢途径, 高糖状态下, AR 被继发性激活, 大量葡萄糖通过多元醇途径代谢, 导致细胞内山梨醇和果糖的积累。山梨醇极性大, 其在细胞内过度堆积易导致细胞渗透性水肿, 影响肾小球的滤过功能, 加速肾小球硬化。果糖的积累会引起肾小管间质炎症和损伤<sup>[18]</sup>。另外多元醇途径会消耗大量的 NADPH, 影响还原性谷胱甘肽生成而造成肾组织和细胞的氧化还原失衡。临床研究表明 DN 患者肾小球 AR 基因表达增强, 活性增强, 且肾小球恶化程度与 AR 活性呈正相关<sup>[19]</sup>。

### 1.7 晚期糖基化终产物与晚期糖基化终产物受体的相互作用

AGE 与 AGE 受体 (receptor of AGE, RAGE) 的相互作用可激活诸多下游细胞内信号通路, 如磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (AKT) 通路、促分裂原活化的蛋白激酶 (MAPK)/胞外信号调节激酶 (ERK) 通路、NF- $\kappa$ B 通路<sup>[20]</sup>, 进而增加炎症因子表达, 诱发和加剧肾脏炎症, 导致肾脏结构和功能受损。另外, AGE 与 RAGE 结合还能促进 ROS 的产生, 加剧氧化应激, 引起肾脏细胞出现凋亡等异常的细胞反应, 同时促进肾脏炎症反应、肾小球硬化与肾小管纤维化<sup>[21]</sup>。RAGE 广泛分布于包括肾小管上皮细胞、足细胞在内的几乎所有肾脏细胞中, 高糖状态下过量的 AGE 还能上调 RAGE 的表达, 进一步放大炎症反应与氧化应激, 加速破坏肾脏组织。肾脏 AGE 沉积可通过多途径引发肾小球肥大与硬化、肾小管纤维化等, 最终导致肾功能衰竭, 出现以蛋白尿为特征的 DN<sup>[22]</sup>。

### 1.8 高糖刺激下外泌体分泌异常

外泌体是由细胞分泌的脂质双分子层囊泡, 含有丰富的蛋白质、核酸、脂质等生物信息分子。外泌体可通过质膜融合或内吞将生物信息分子运输

到靶细胞, 完成细胞间的信息交流<sup>[23]</sup>。目前研究表明, 外泌体广泛参与了肾小球与肾小管病变, 例如 Wu 等<sup>[24]</sup>发现高糖状态下, 肾小球内皮细胞 (glomerular endothelial cell, GEC) 产生大量富含 TGF- $\beta$ 1 mRNA 的外泌体, 作用于肾小球系膜细胞 (glomerular mesangial cell, GMC), 促进 ECM 蛋白表达, 诱发纤维化。巨噬细胞源外泌体可诱导靶细胞活化和分化, Zhu 等<sup>[25]</sup>研究表明, 高糖处理的巨噬细胞生成的外泌体可通过 NF- $\kappa$ B 信号通路激活巨噬细胞, 生成炎症细胞因子和纤维化因子, 介导肾小球硬化与肾小管纤维化, 加速肾脏损伤。

### 1.9 肠道菌群失调

肠道菌群是人体最大的微生态系统, 参与机体物质代谢。肠道菌群失调与糖尿病等多种代谢疾病密切相关。DN 患者肠道菌群的组成分布以及肠道代谢物水平与健康人有显著差异<sup>[26]</sup>。肠道菌群代谢物如短链脂肪酸 (short-chain fatty acid, SCFA)、胆汁酸、硫化氢、尿毒症毒素等可作为化学信使<sup>[27]</sup>, 通过调节免疫和炎症反应、氧化应激等影响 DN 患者肾脏功能。

SCFA 是肠道菌群的主要代谢产物, 可通过与特定 G 蛋白偶联受体 GPR43 结合介导细胞效应, DN 患者肠道菌群的失调会引起 SCFA 的生成减少。研究表明 SCFA 与 GPR43 激动剂可逆转高糖诱导的系膜细胞 ROS 和丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 的产生, 阻断炎症细胞因子 MCP-1、IL-1 $\beta$ 、ICAM-1 的释放, 通过抑制氧化应激和炎症反应降低高糖诱导的 GMC 增殖<sup>[27]</sup>。

### 1.10 遗传因素

糖尿病与 DN 都是遗传与环境因素共同作用的结果。研究表明, 易感基因的单核苷酸多态性是引起 DN 遗传易感性的重要原因, 编码炎症细胞因子 IL、TNF、肾脏相关蛋白 [如血管紧张素转化酶 (ACE)]、氧化应激有关的一氧化氮合成酶 (NOS)、糖脂代谢有关的脂联素 (AdipoQ)、醛糖还原酶 (AR) 的基因均为 DN 的易感基因, 基因多态性的研究对 DN 的预防、治疗、诊断具有重要意义, 有助于更好地阐明 DN 的发病机制<sup>[28]</sup>。

除了易感基因的单核苷酸多态性, 表观遗传修

饰导致的基因表达的可遗传改变也是引发 DN 的主要原因。研究表明, DNA 甲基化可破坏足细胞的完整性, 组蛋白转录后修饰可诱导足细胞炎症反应, 非编码 RNA 可促进足细胞凋亡, 这些表观遗传修饰是诱发足细胞损伤以及蛋白尿的重要机制<sup>[29-31]</sup>。由于表观遗传是可逆的、复杂且相互作用的, 调控特异性表观遗传可能是防治 DN 的新途径。

## 2 小檗碱预防性治疗糖尿病肾病研究

小檗碱又名黄连素, 属于季铵型异喹啉类生物碱, 是中药黄连的活性成分。黄连的药用历史悠久, 被《千金要方》记载为“消渴圣药”。现代医学研究表明小檗碱具有抗菌、抗炎、抗肿瘤、降血糖、降血脂等多种药理活性, 在糖尿病及其并发症的预防治疗中发挥显著效果<sup>[32]</sup>。已有研究证实小檗碱可以通过提高胰岛素敏感性、抑制小肠上皮吸收葡萄糖、调节血脂代谢、抗炎抗氧化、保护胰岛细胞、调节肠道菌群等多种机制抗糖尿病, 同时能预防糖尿病脑病、肾病、眼部疾病等并发症<sup>[33-35]</sup>。

早期研究表明, 小檗碱干预治疗能显著降低链脲佐菌素 (STZ) 诱导的 DN 大鼠模型的空腹血糖与血脂水平, 改善胰岛素水平与尿蛋白排泄, 降低血肌酐 (SCr) 和血尿素氮 (BUN) 水平, 说明小檗碱能有效控制血糖, 逆转 DN 大鼠模型肾小球滤过功能受损。足细胞裂孔膜蛋白 nephrin 和足细胞素 podocin 是构成肾小球滤过屏障的关键。Wu 等<sup>[36]</sup>研究表明, 小檗碱能提高 DN 大鼠模型 nephrin 和 podocin 的表达水平, 改善 STZ 诱导的 DN 大鼠肾脏损伤。随着动物模型和体外细胞实验的不断开展, 研究人员发现小檗碱能参与阻断多种 DN 发病机制, 保护肾脏固有细胞, 预防 DN 发生, 改善 DN 症状, 延缓 DN 发展, 具有极大的临床开发价值。

笔者所在课题组对近年来小檗碱预防性治疗糖尿病肾病有关的研究进展进行了汇总 (见表 1)。

### 2.1 改善糖代谢

高血糖是引起胰岛素抵抗、多元醇通路激活、炎症反应与氧化应激、肾脏细胞结构破坏, 从而导致肾损伤的本质因素。调节糖代谢紊乱对降低 DN 发病率至关重要。大量临床研究已经证明了小檗碱

能降低糖尿病患者血糖水平, 改善胰岛素抵抗, 进而抑制高糖诱发的氧化应激、炎症反应、自噬失调等连锁反应对肾脏造成的不可逆损伤。

AMPK 信号通路参与调节脂肪酸氧化与糖酵解, 被认为是糖尿病及其并发症治疗的新靶点。岳薇薇等<sup>[37]</sup>研究发现, 小檗碱可激活肾组织 AMPK 信号通路, 降低 STZ 诱导的糖尿病大鼠的血糖水

平, 同时降低尿蛋白、BUN 与 SCr 水平, 起到肾脏保护作用。Qiu 等<sup>[38]</sup>研究发现, 小檗碱可调控 AGE-RAGE-TGF- $\beta$ 1 信号通路, 减少 AGE 的形成, 降低糖基化负荷, 下调 RAGE 表达, 降低 PKC- $\beta$ 、TGF- $\beta$ 1 水平, 抑制 GMC 增殖。这些结果表明小檗碱可改善糖代谢紊乱, 同时抑制系膜细胞增殖和分泌, 保护肾脏结构和功能。

表 1 小檗碱预防性治疗糖尿病肾病的研究报道

Table 1 Studies on prophylactic treatment of diabetic nephropathy with berberine

机制	实验对象	小檗碱给药剂量	实验结果	参考文献
改善糖代谢	雄性 SD 大鼠	50、100、200 mg·kg <sup>-1</sup>	空腹血糖↓, BUN↓, SCr↓, 超氧化物歧化酶(SOD)活性↑, 肾脏腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)↑, 磷酸化 AMPK (p-AMPK)↑	[37]
	雄性 SD 大鼠	200 mg·kg <sup>-1</sup>	大鼠尿蛋白↓, BUN↓, SCr↓	[38]
	原代大鼠 GMC	90 μmol·L <sup>-1</sup>	AGE↓, RAGE↓, 磷酸化 PKC- $\beta$ (p-PKC- $\beta$ )↓, TGF- $\beta$ 1↓	
	原代大鼠 GMC	90 μmol·L <sup>-1</sup>	AGE↓, RAGE↓, 磷酸化 PKC- $\beta$ (p-PKC- $\beta$ )↓, TGF- $\beta$ 1↓	
	雄性 C57BL/6 小鼠	180 mg·kg <sup>-1</sup>	空腹血糖↓, BUN↓, SCr↓	
改善脂代谢	GMC	60、90 μmol·L <sup>-1</sup>	PI3K-p85↓, 磷酸化 AKT (p-AKT)↓, 磷酸化 AS160 (p-AS160)↓, 葡萄糖转运蛋白 1 (GLUT1)↓	[39]
	雄性 db/db 糖尿病小鼠	300 mg·kg <sup>-1</sup>	肾脏脂质积累↓, 线粒体功能↑	[40]
	小鼠足细胞	0.4 μmol·L <sup>-1</sup>	AMPK↑, 过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 共激活因子-1 $\alpha$ (PGC-1 $\alpha$ )↓	
	小鼠足细胞	0.4 μmol·L <sup>-1</sup>	足细胞凋亡↓, 线粒体裂变↓, PGC-1 $\alpha$ ↑, 动力相关蛋白 1 (Dp1)↓	[41]
抑制炎症反应	雄性 SD 大鼠	50、100、200 mg·kg <sup>-1</sup>	BUN↓, SCr↓, 肾脏 IL-1 $\beta$ 、IL-6、MCP-1↓, Toll 样受体 4 (TLR4)↓, 磷酸化 p65 (p-p65) /p65↓	[42]
	雄性 Wistar 大鼠	25 mg·kg <sup>-1</sup>	肾脏 IL-1 $\beta$ ↓, TNF- $\alpha$ ↓, MCP-1↓, FN↓	[43]
	雄性 SD 大鼠	200 mg·kg <sup>-1</sup>	空腹血糖↓, BUN↓, SCr↓, FN↓	[44]
	大鼠 GMC	10、30、90 μmol·L <sup>-1</sup>	ICAM-1↓, TGF- $\beta$ 1↓, FN↓	
抗氧化应激	雄性 Wistar 大鼠	200 mg·kg <sup>-1</sup>	尿蛋白↓, BUN↓, SOD↑, MDA↓	[45]
	原代大鼠 GMC	90 μmol·L <sup>-1</sup>	SOD 活性↑, MDA↓, ROS↓	[44]
抑制纤维化	雄性 Wistar 大鼠	400 mg·kg <sup>-1</sup>	SCr↓, BUN↓, 肾脏 TGF- $\beta$ ↓, $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)↓	[46]
	雄性 SD 大鼠	200 mg·kg <sup>-1</sup>	肾脏基质金属蛋白酶(MMP) 2↑, MMP9↑, TGF- $\beta$ 1↓, FN↓, IV型胶原(Col-IV)↓	[47]
介导足细胞自噬	雄性 db/db 小鼠	160 mg·kg <sup>-1</sup>	空腹血糖↓, BUN↓, SCr↓, p-AMPK↑, 磷酸化 Unc-51 样自噬激活激酶 1 (p-ULK1)↑, beclin-1↑, 微管相关蛋白 1 轻链 3-II/I (LC3-II/I)↑	[48]
	足细胞	30、60、90 μmol·L <sup>-1</sup>	LC3-II/I↑, p62↑	[49]
调节外泌体	SD 大鼠 GMC	100 μmol·L <sup>-1</sup>	nephrin↑, podocin↑, 肾母细胞瘤蛋白(WT) 1↑, TGF- $\beta$ 1↓	[50]
	足细胞	100 μmol·L <sup>-1</sup>	PI3K↓, nephrin↑, podocin↑, WT-1↑	[51]
	GMC	90 μmol·L <sup>-1</sup>	系膜细胞 FN↓, Col-IV↓, TLR4↓, p-p65↓, NLRP3↓	[52]
抑制多元醇通路	Wistar 大鼠	200 mg·kg <sup>-1</sup>	空腹血糖↓, 尿蛋白↓, BUN↓, SCr↓, 肾组织醛糖还原酶↓	[53]

GLUT1 是 GMC 摄取葡萄糖主要依靠的转运蛋白。PI3K/AKT 激活会导致 GLUT1 介导的葡萄糖转运增加, 诱发肾小球细胞增殖, 细胞周期异常变化。小檗碱可抑制 PI3K/AKT/AS160 信号传导, 下调 GLUT1 的蛋白膜转运与过表达, 逆转高糖诱导的细胞周期紊乱, 抑制 GMC 异常增殖。动物实验证明,

小檗碱干预 12 周后, DN 大鼠 BUN 与 SCr 明显降低, GMC 增殖异常明显改善。研究者推断小檗碱通过调节 PI3K/AKT/AS160/GLUT1 信号通路抑制系膜细胞增殖, 逆转细胞周期异常从而产生肾脏保护作用<sup>[39]</sup>。

## 2.2 改善脂代谢

小檗碱可影响羟甲基戊二酰辅酶 A (hydroxy

methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA) 还原酶与细胞中脂质合成相关酶(如二乙酰基甘油激酶)的活性,降低脂质合成与分泌,同时抑制 TGF- $\beta$ 1 的释放,减轻肾小球硬化和肾小管纤维化<sup>[54]</sup>。

脂质沉积能直接引起线粒体细胞凋亡,导致细胞功能障碍。线粒体稳态的关键调节因子 PGC-1 $\alpha$  可与转录因子结合,增强线粒体功能,促进脂肪酸分解,减少脂质沉积,降低 ROS,抑制足细胞凋亡。因此,靶向激活 PGC-1 $\alpha$  可改善脂质代谢,从而起到保护肾脏的作用。研究证明小檗碱可以介导 PGC-1 $\alpha$  信号通路,调节足细胞中的线粒体能量稳态和脂肪酸氧化,减少脂质沉积,减少肾脏脂毒性造成的 ECM 积累与肾小球硬化,改善 DN 症状<sup>[40]</sup>。足细胞对棕榈酸高度敏感,棕榈酸能扰乱线粒体形态和功能,诱导细胞损伤凋亡。Qin 等<sup>[41]</sup>发现小檗碱可以抑制棕榈酸诱导的线粒体 Drp1 激活,稳定足细胞线粒体形态,改善线粒体功能障碍,预防 FFA 诱导的足细胞损伤,延缓 DN 的病理进展。

### 2.3 抑制炎症反应

NF- $\kappa$ B 是细胞炎症信号通路的关键因子,与糖尿病及其并发症密切相关。研究表明,小檗碱可以通过阻断高糖诱导的足细胞 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路的激活,降低足细胞炎症反应,抑制足细胞凋亡,改善 DN 模型大鼠肾功能障碍,延缓 DN 发展。在足细胞中进行的实验显示,小檗碱能抑制高糖诱导的 TLR4 上调,抑制 NF- $\kappa$ B 信号传导,减轻炎症反应,抑制足细胞凋亡,具有显著的肾脏保护作用<sup>[42]</sup>。

Sun 等<sup>[43]</sup>的研究同样也证实了小檗碱可抑制 NF- $\kappa$ B 信号传导,降低 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、MCP-1 水平,抑制巨噬细胞浸润,减轻肾脏炎症,改善肾组织损伤。另有研究表明 DN 大鼠肾脏中的 TNF- $\alpha$  水平显著升高,ICAM-1 和血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule, VCAM)-1 增多,介导巨噬细胞黏附和淋巴细胞浸润,诱导 ECM 积累,导致蛋白尿生成,而小檗碱治疗显著降低了 DN 大鼠肾皮质中 ICAM-1 和 VCAM-1 表达,有效抑制了 ECM 积累,改善 DN 大鼠的肾脏损伤。

Ras 同源基因家族成员 A (RhoA) /Rho 相关蛋白激酶(ROCK)信号传导与 FN 的积累、NF- $\kappa$ B 信

号通路的激活有关。Xie 等<sup>[44]</sup>研究表明,小檗碱能有效抑制高糖诱导的 RhoA/ROCK 激活,同时下调 NF- $\kappa$ B 活性,降低 DN 大鼠肾脏 ICAM-1、TGF- $\beta$ 1 和 FN 含量,改善肾脏系膜基质扩张与肾小管间质纤维化。因此,小檗碱可通过调节 RhoA/ROCK 与 NF- $\kappa$ B 信号通路抑制炎症与纤维化,从而起到肾脏保护作用,延缓 DN 发展。

### 2.4 抗氧化应激

高血糖不仅会引起 ROS 增多,还能诱导 SOD 和过氧化氢酶糖基化,产生严重的氧化应激反应,从而引起肾组织损伤。小檗碱是一种天然的抗氧化剂,能抑制 ROS 的产生,激发抗氧化防御能力,保护机体免受氧化应激损害。Liu 等<sup>[45]</sup>研究表明,小檗碱可以提高 DN 大鼠血清 SOD 的活性,降低 MDA,抑制氧化应激,发挥肾脏保护作用。Xie 等<sup>[44]</sup>通过体外实验证明,小檗碱可抑制过氧化氢诱导的 RhoA/ROCK 活化,抑制 ROS 生成,降低氧化应激,改善高糖诱导的机体氧化/抗氧化系统稳态失衡,保护肾脏细胞免受氧化应激损害。

### 2.5 抑制肾脏纤维化

TGF- $\beta$ /Smad3 信号激活与肾纤维化有关,TGF- $\beta$  可通过促进内皮细胞-间充质转化(endothelial-mesenchymal transition, EndMT)导致肾脏纤维化,Smad3 抑制剂可预防 EndMT,抑制动物模型肾脏纤维化。Sun 等<sup>[43]</sup>研究发现, DN 模型中 TGF- $\beta$ /Smad3 高度激活,肾组织中胶原蛋白和纤连蛋白水平显著上调。小檗碱能抑制肾小球、肾小管中 Smad2/3 磷酸化,阻断 TGF- $\beta$ /Smad3 通路,抑制肾脏纤维化,减轻组织学损伤。Li 等<sup>[46]</sup>发现小檗碱可以抑制 DN 大鼠肾小管间质和 ECM 中 TGF- $\beta$  和  $\alpha$ -SMA 表达增加,改善肾小球肥大和系膜基质扩张。

MMP/金属蛋白酶组织抑制物(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)系统是肾脏中最重要的蛋白质酶降解系统,MMP 和 TIMP 的平衡有助于维持稳定的 ECM, DN 病理状态下 TIMP1 和 TIMP2 的抑制作用增强,MMP2 和 MMP9 的降解作用减弱,出现 ECM 积累和肾脏纤维化。Ni 等<sup>[47]</sup>研究表明,小檗碱可以通过抑制 TGF- $\beta$ 1 的表达来调节 MMP/TIMP 系统的比例,提高 MMP 的水平和活性,改善

尿蛋白, 降低 ECM 积聚, 减轻肾小球萎缩和肾小球硬化, 改善肾脏纤维化。

## 2.6 介导足细胞自噬

自噬能去除受损细胞器、维持细胞稳态, AMPK 的激活可抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) 信号, 提高 ULK1 的活性, 启动自噬过程。小檗碱是 AMPK 的激动剂, 可激活 AMPK/mTOR 信号通路, 增加 AMPK 活化, 提高自噬相关蛋白表达, 改善高糖引起的足细胞自噬受损, 提高自噬体数量, 保护足细胞<sup>[55]</sup>。

近来, 研究人员开发了一种高生物利用度的小檗碱固体分散体 HGSD, 该分散体可显著增加 p-AMPK 及自噬相关蛋白 p-ULK1、LC3-II/I、beclin-1 的表达, 增强自噬作用, 增加自噬体数量, 改善细胞器形态, 抑制肾小球系膜基质扩张, 改善肾脏功能<sup>[48]</sup>。

另一项研究表明小檗碱对足细胞的保护作用与自噬调节剂 mTOR 有关, 已知 mTOR 的上调会导致足细胞自噬降低, 细胞凋亡增多, 高糖可促进 mTOR 的激活, 同时 mTORC1 下游靶点 P70S6K 和 4EBP1 磷酸化水平上调。最近研究发现小檗碱可以通过抑制 mTOR/P70S6K/4EBP1 信号通路, 提高足细胞自噬水平, 恢复足细胞活力, 改善高糖引起的足细胞自噬失调以及肾小球结构和功能紊乱<sup>[49]</sup>。

## 2.7 调节外泌体, 保护肾脏细胞

GMC 和足细胞是肾脏重要的固有细胞, 高糖诱导 GMC 释放外泌体, 激活 TGF- $\beta$ 1/PI3K-AKT, 导致足细胞损伤, 促进肾纤维化。研究发现小檗碱可逆转 GMC 源外泌体对足细胞特征蛋白 nephrin、podocin 的抑制作用, 改善 GMC 源外泌体造成的足细胞黏附能力降低, 抑制足细胞凋亡<sup>[50]</sup>。刘青<sup>[51]</sup>的研究也明确了小檗碱具有调节 GMC 和足细胞之间的信号传导的能力, 且小檗碱改善 GMC 源外泌体对足细胞损伤的机制与小檗碱对 PI3K-AKT-FOXO1-Bim/mTORC1 通路的调节相关。

高糖除了诱导 GMC 释放外泌体、损伤足细胞外, 还能诱导足细胞产生外泌体、影响 GMC 的功能。最近研究表明高糖刺激后的足细胞源外泌体能引起 GMC 异常增殖, ROS 水平明显增高。小檗碱能调

节 TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 通路, 下调 TLR4、p-p65、NLRP3 的表达水平, 抑制高糖环境下足细胞源外泌体引起的 GMC 异常增殖、ECM 沉积<sup>[52]</sup>。

## 2.8 抑制多元醇通路激活

酶醛糖还原酶是多元醇通路的限速酶。醛糖还原酶抑制剂 (aldose reductase inhibitor, ARI) 的开发一直是糖尿病及其并发症治疗药物的研发热点。不少植物来源的 ARI 具有较好的药理活性, 如黄芩苷、槲皮素、葛根素、黄芪甲苷、小檗碱等, 它们具有一定的肾脏保护作用。研究表明, 小檗碱可以降低糖尿病模型大鼠醛糖还原酶 mRNA 与蛋白水平, 逆转高糖诱导的大鼠系膜细胞醛糖还原酶活性异常增高。相比于化学合成的 ARI 依帕司他, 小檗碱对醛糖还原酶的抑制作用更强<sup>[53]</sup>, 且其在抑制醛糖还原酶的同时, 还能起到抗炎、抗氧化应激等多种作用, 能对肾脏产生综合保护作用, 由此可见小檗碱有望被开发成疗效好、安全性高的 ARI, 用于糖尿病及其并发症的治疗。

## 3 结语

DN 的发病机制复杂多样, 尚未完全阐明。目前 DN 被认为是糖脂代谢异常、炎症、氧化应激、自噬、肠道菌群等因素相互作用所导致的慢性代谢疾病。目前临床上的主要治疗药物包括 ACE 抑制剂、钙拮抗剂、Ang- II 受体阻滞剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂等。现有的药物治疗虽然有助于缓解 DN 患者的临床症状, 但不足以预防 DN 发生, 或控制 DN 的发展。

小檗碱药用历史悠久, 来源广泛, 毒副作用小, 具有广泛的药理活性, 可治疗多种疾病, 随着现代科学研究的不断深入, 小檗碱在糖尿病等慢性代谢疾病的治疗中展现出优良的药理效应, 受到了广泛关注, 是公认的代谢性疾病药物研发的热门先导化合物。近几年的实验与临床研究表明, 小檗碱不仅能降低血糖血脂、改善胰岛素抵抗、抗炎抗菌, 还能保护心脑血管、肝脏、肾脏、视网膜等。小檗碱具有多种药理活性, 可以通过改善糖脂代谢、抗炎抗氧化、抗纤维化、抑制多元醇通路等多种途径保护肾脏细胞, 改善肾脏结构功能障碍, 减缓 DN 的

发生发展, 因此具有开发为可降低 DN 发病率和致死率的新药的潜力。但小檗碱存在口服吸收差、生物利用度低、体内药物暴露水平与药效不相关等问题, 需要进一步的研究明确小檗碱的药代动力学 (PK) 特性, 加强 PK - 药效动力学 (PD) 研究, 实现其药效最大化。

鉴于 DN 发病机制的复杂性, 中药通过多靶点调控疾病发展在 DN 等慢性代谢性疾病的治疗中展

现出独特的优势, 以小檗碱为代表的多种中药单体及相关复方、中成药在 DN 模型中表现出显著的肾脏保护作用, 能有效逆转糖尿病诱发的肾脏损伤与功能障碍, 延缓 DN 发展。随着对 DN 发病机制与治疗靶点的深入研究, 中药防治 DN 的疗效与优势也受到了广泛的关注, 未来研发机制明确、疗效显著、安全性高的中药产品将成为 DN 药物研发领域的热点, 且有望为 DN 预防及临床治疗作出重大贡献。

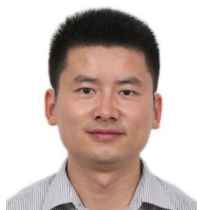
## [ 参考文献 ]

- [1] Mohsen M, Elberry A A, Mohamed Rabea A, *et al.* Recent therapeutic targets in diabetic nephropathy[J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(11): e14650. DOI:10.1111/ijcp.14650.
- [2] Thomas M C, Brownlee M, Susztak K, *et al.* Diabetic kidney disease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1: 15018. DOI:10.1038/nrdp.2015.18.
- [3] Toth-Manikowski S, Atta M G. Diabetic kidney disease: pathophysiology and therapeutic targets[J]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015: 697010. DOI:10.1155/2015/697010.
- [4] Umanath K, Lewis J B. Update on diabetic nephropathy: core curriculum 2018[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 71(6): 884-895.
- [5] Guiteras R, Sola A, Flaquer M, *et al.* Exploring macrophage cell therapy on diabetic kidney disease[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(2): 841-851.
- [6] Awad A S, You H, Gao T, *et al.* Macrophage-derived tumor necrosis factor- $\alpha$  mediates diabetic renal injury[J]. *Kidney Int*, 2015, 88(4): 722-733.
- [7] 张曼丽, 陈卫东, 杨萍, 等. MCP-1、ICAM-1 在糖尿病肾病大鼠肾脏损害中作用及厄贝沙坦干预的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(12): 1040-1043.
- [8] Matoba K, Takeda Y, Nagai Y, *et al.* Unraveling the role of inflammation in the pathogenesis of diabetic kidney disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(14): 3393. DOI:10.3390/ijms20143393.
- [9] Cheng Y S, Chao J, Chen C, *et al.* The PKC $\beta$ -p66shc-NADPH oxidase pathway plays a crucial role in diabetic nephropathy[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71(3): 338-347.
- [10] 张尚维, 李明星, 赵蕊, 等. 糖尿病肾病发生的氧化应激机制及抗氧化治疗的研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2020, 34(8): 634-640.
- [11] Samsu N. Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 1497449. DOI: 10.1155/2021/1497449.
- [12] Zhao X, Chen Y, Tan X, *et al.* Advanced glycation end-products suppress autophagic flux in podocytes by activating mammalian target of rapamycin and inhibiting nuclear translocation of transcription factor EB[J]. *J Pathol*, 2018, 245(2): 235-248.
- [13] Wang X, Tang D, Zou Y, *et al.* A mitochondrial-targeted peptide ameliorated podocyte apoptosis through a HOCl-alb-enhanced and mitochondria-dependent signalling pathway in diabetic rats and *in vitro*[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2019, 34(1): 394-404.
- [14] Xiao L, Xu X, Zhang F, *et al.* The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ ameliorated tubular injury mediated by mitophagy in diabetic kidney disease via Nrf2/PINK1[J]. *Redox Biol*, 2017, 11: 297-311.
- [15] Jiang Y, Zhao Y, Zhu X, *et al.* Effects of autophagy on macrophage adhesion and migration in diabetic nephropathy[J]. *Ren Fail*, 2019, 41(1): 682-690.
- [16] Herman-Edelstein M, Scherzer P, Tobar A, *et al.* Altered renal lipid metabolism and renal lipid accumulation in human diabetic nephropathy[J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(3): 561-572.
- [17] Opazo-Rios L, Mas S, Marin-royo G, *et al.* Lipotoxicity and diabetic nephropathy: novel mechanistic insights and therapeutic opportunities[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7): 2632. DOI: 10.3390/ijms21072632.
- [18] Lagies S, Pichler R, Bork T, *et al.* Impact of diabetic stress conditions on renal cell metabolome[J]. *Cells*, 2019, 8(10): 1141. DOI: 10.3390/cells8101141.
- [19] Shen H, Wang W. Effect of glutathione liposomes on diabetic nephropathy based on oxidative stress and polyol pathway



- mechanism[J]. *J Liposome Res*, 2021, 31(4): 317–325.
- [20] Sanajou D, Ghorbani Haghjo A, Argani H, *et al.* AGE-RAGE axis blockade in diabetic nephropathy: current status and future directions[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 833: 158–164.
- [21] Chawla D, Bansal S, Banerjee B D, *et al.* Role of advanced glycation end product (AGE)-induced receptor (RAGE) expression in diabetic vascular complications[J]. *Microvasc Res*, 2014, 95: 1–6.
- [22] Chen J, Chen Y, Shu A, *et al.* Radix Rehmanniae and Corni Fructus against diabetic nephropathy via AGE-RAGE signaling pathway[J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 8358102. DOI: 10.1155/2020/8358102.
- [23] Van Niel G, D'angelo G, Raposo G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(4): 213–228.
- [24] Wu X M, Gao Y B, Cui F Q, *et al.* Exosomes from high glucose-treated glomerular endothelial cells activate mesangial cells to promote renal fibrosis[J]. *Biol Open*, 2016, 5(4): 484–491.
- [25] Zhu M, Sun X, Qi X, *et al.* Exosomes from high glucose-treated macrophages activate macrophages and induce inflammatory responses via NF-kappaB signaling pathway *in vitro* and *in vivo*[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84: 106551. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106551.
- [26] Tao S, Li L, Li L, *et al.* Understanding the gut-kidney axis among biopsy-proven diabetic nephropathy, type 2 diabetes mellitus and healthy controls: an analysis of the gut microbiota composition[J]. *Acta Diabetol*, 2019, 56(5): 581–592.
- [27] Nicolas G R, Chang P V. Deciphering the chemical lexicon of host-gut microbiota interactions[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2019, 40(6): 430–445.
- [28] 张耀东, 沈罡. 糖尿病肾病遗传易感性的研究进展 [J]. *实用医药杂志*, 2018, 35(1): 81–84, 87.
- [29] Hishikawa A, Hayashi K, Abe T, *et al.* Decreased KAT5 expression impairs DNA repair and induces altered DNA methylation in kidney podocytes[J]. *Cell Rep*, 2019, 26(5): 1318–1332.
- [30] Wang X, Liu J, Zhen J, *et al.* Histone deacetylase 4 selectively contributes to podocyte injury in diabetic nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2014, 86(4): 712–725.
- [31] Feng Y, Chen S, Xu J, *et al.* Dysregulation of lncRNAs GM5524 and GM15645 involved in high-glucose-induced podocyte apoptosis and autophagy in diabetic nephropathy[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(4): 3657–3664.
- [32] 廖翠平, 赵彪, 董世奇, 等. 小檗碱植物抗糖尿病及糖尿病并发症的研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2019, 42(5): 1027–1032.
- [33] Zych M, Wojnar W, Kielanowska M, *et al.* Effect of berberine on glycation, aldose reductase activity, and oxidative stress in the lenses of streptozotocin-induced diabetic rats *in vivo*-a preliminary study[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4278. DOI: 10.3390/ijms21124278.
- [34] Zhang L, Wu X, Yang R, *et al.* Effects of berberine on the gastrointestinal microbiota[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 588517. DOI: 10.3389/fcimb.2020.588517.
- [35] Ye Y, Liu X, Wu N, *et al.* Efficacy and safety of berberine alone for several metabolic disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 653887. DOI: 10.3389/fphar.2021.653887.
- [36] Wu D, Wen W, Qi C L, *et al.* Ameliorative effect of berberine on renal damage in rats with diabetes induced by high-fat diet and streptozotocin[J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(8/9): 712–718.
- [37] 岳薇薇, 阿克拜尔·乌普, 王卫群. 盐酸小檗碱对链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病大鼠 AMPK 信号通路的调节作用及肾组织保护作用研究 [J]. *中国医药导报*, 2020, 26(16): 1–5.
- [38] Qiu Y Y, Tang L Q, Wei W. Berberine exerts renoprotective effects by regulating the AGEs-RAGE signaling pathway in mesangial cells during diabetic nephropathy[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 443: 89–105.
- [39] Ni W J, Guan X M, Zeng J, *et al.* Berberine regulates mesangial cell proliferation and cell cycle to attenuate diabetic nephropathy through the PI3K/Akt/AS160/GLUT1 signalling pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(4): 1144–1155.
- [40] Qin X, Jiang M, Zhao Y, *et al.* Berberine protects against diabetic kidney disease via promoting PGC-1alpha-regulated mitochondrial energy homeostasis[J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(16): 3646–3661.
- [41] Qin X, Zhao Y, Gong J, *et al.* Berberine protects glomerular podocytes via inhibiting Drp1-mediated mitochondrial fission and dysfunction[J]. *Theranostics*, 2019, 9(6): 1698–1713.
- [42] Zhu L, Han J, Yuan R, *et al.* Berberine ameliorates diabetic nephropathy by inhibiting TLR4/NF-kappaB pathway[J]. *Biol Res*, 2018, 51(1): 9. DOI: 10.1186/s40659-018-0157-8.
- [43] Sun S F, Zhao T T, Zhang H J, *et al.* Renoprotective effect of berberine on type 2 diabetic nephropathy in rats[J]. *Clin Exp*

- Pharmacol Physiol*, 2015, 42(6): 662–670.
- [44] Xie X, Chang X, Chen L, *et al*. Berberine ameliorates experimental diabetes-induced renal inflammation and fibronectin by inhibiting the activation of RhoA/ROCK signaling[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 381(1/2): 56–65.
- [45] Liu W H, Hei Z Q, Nie H, *et al*. Berberine ameliorates renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats by suppression of both oxidative stress and aldose reductase[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2008, 121(8): 706–712.
- [46] Li Z, Zhang W. Protective effect of berberine on renal fibrosis caused by diabetic nephropathy[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(2): 1055–1062.
- [47] Ni W J, Ding H H, Zhou H, *et al*. Renoprotective effects of berberine through regulation of the MMPs/TIMPs system in streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 764: 448–456.
- [48] Zhang M, Zhang Y, Xiao D, *et al*. Highly bioavailable berberine formulation ameliorates diabetic nephropathy through the inhibition of glomerular mesangial matrix expansion and the activation of autophagy[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 873: 172955. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.172955.
- [49] Li C, Guan X M, Wang R Y, *et al*. Berberine mitigates high glucose-induced podocyte apoptosis by modulating autophagy via the mTOR/P70S6K/4EBP1 pathway[J]. *Life Sci*, 2020, 243: 117277. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117277.
- [50] Wang Y Y, Tang L Q, Wei W. Berberine attenuates podocytes injury caused by exosomes derived from high glucose-induced mesangial cells through TGFbeta1-PI3K/AKT pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 824: 185–192.
- [51] 刘青. 糖尿病肾病系膜细胞源外泌体促进足细胞损伤的机制及小檗碱的作用[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2020.
- [52] 胡亚琴. 糖尿病肾病足细胞源外泌体促进系膜细胞损伤的机制及小檗碱的作用[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2021.
- [53] Liu W, Liu P, Tao S, *et al*. Berberine inhibits aldose reductase and oxidative stress in rat mesangial cells cultured under high glucose[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2008, 475(2): 128–134.
- [54] Hayashi D, Ueda S, Yamanoue M, *et al*. Amelioration of diabetic nephropathy by oral administration of d-alpha-tocopherol and its mechanisms[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2018, 82(1): 65–73.
- [55] Jin Y, Liu S, Ma Q, *et al*. Berberine enhances the AMPK activation and autophagy and mitigates high glucose-induced apoptosis of mouse podocytes[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 794: 106–114.



**【专家介绍】**孙建国: 博士, 研究员, 博士生导师, 专业方向为药代动力学, 主要从事创新药物体内和体外吸收及代谢特性研究, 以及中药药代动力学研究。曾任新西兰奥塔哥大学药学院和美国华盛顿大学药学院访问学者, 并于2010年赴新西兰参加科技部组织的“中新科学家交流计划”。江苏省“333高层次人才培养工程”第三梯队培养对象, *Journal of Chromatography B*、*Xenobiotica*、*Phytomedicine*、《药学进展》与《中国新药杂志》等期刊审稿人, 江苏省药理学学会临床药理专委会副主任委员。先后主持完成了4项江苏省自然科学基金、3项国家自然科学基金、1项国家重点研发计划, 主持多项国家重大科研项目子课题, 参加多项国家重大科研项目, 近年来以第一作者或通信作者身份发表论文20余篇(其中SCI论文18篇), 申请专利6项, 授权4项。曾获国家科技进步二等奖1项、江苏省科技进步一等奖3项。与企业共同合作获得新药临床批件5项, 负责完成的药代动力学研究支持企业获得新药证书多项。