XXXX DOI：

雷公藤多苷通过XBP1-Hrd1-Nrf2通路对糖尿病肾病大鼠的保护机制

郭笑笑[1]，宋纯东[1]，张寒晗[1]，方　虹[1]，丁　樱[1]，王　墨[2]

（1.河南中医药大学第一附属医院儿科医院肾病紫癜二病区，郑州　450000；
2.重庆医科大学附属儿童医院肾脏科，重庆　400016）

【摘　要】目的：探讨雷公藤多苷片（multi-glycosides of Tripterygium wilfordii，GTW）对糖尿病肾病（diabetic kidney disease，DKD）大鼠X盒结合蛋白1（X-box binding protein 1，XBP1）-羟甲基戊二酰辅酶A还原酶降解蛋白1（hydroxymethylglutaryl-goA reductase degradation protein 1，Hrd1）-核转录因子E2相关因子2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2，Nrf2）信号通路的影响。**方法：**34只SPF级雄性SD大鼠适应性喂养1周后，随机将其分为空白组（n=6）与造模组（n=28），空白组给予普通饲料喂养，模型组采用高脂高糖饲料喂养并联合单次腹腔注射链脲佐菌素（streptozotocin，STZ，35 mg/kg）建立DKD模型。剔除造模失败及死亡大鼠4只。将造模成功的24只大鼠分为模型组（n=8）、缬沙坦组（n=8）、GTW组（n=8）。各组连续灌胃给药6周。第6周末生化检测各组大鼠谷丙转氨酶（alanine aminotransferase，ALT）、白蛋白（albumin，ALB）、尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）、血清肌酐（scrum creatinine，Scr）、24 h尿蛋白定量（24 hour urinary protein，24 h-UTP），采用酶联免疫吸附试验法（enzyme linked immunosorbent assay，ELISA）检测血清丙二醛（malondialdehyde，MDA）表达水平，苏木素-伊红（hematoxylineosin，HE）染色观察肾脏组织学病变，免疫蛋白印记法（Western blot，WB）检测XBP1、Hrd1、Nrf2、溶质载体家族7成员1（solute carrier family 7 member 11，Slc7a11）、谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione peroxidase 4，Gpx4）蛋白表达，实时荧光定量聚合酶链式反应（real-time fluorescence quantitative PCR，RT-PCR）法检测XBP1、Hrd1、Nrf2、Slc7a11、Gpx4 mRNA表达。**结果：**与空白组比较，模型组大鼠的24 h-UTP［（42.99 ± 6.55）mg/24 h］、SCr［（51.45 ± 5.14）μmol/L］及血清MDA［（6.86 ± 0.87）μg/L］水平升高（均P<0.01），ALT［（85.09 ± 9.89）U/L］、BUN［（22.26 ± 2.32）mmol/L］、GLU［（34.53 ± 2.77）mmol/L］、TC［（3.14 ± 0.89）mmol/L］、TG［（2.32 ± 0.72）mmol/L］亦明显升高（P<0.01），ALB［（21.44±1.37）g/L］水平明显降低（P<0.01），肾脏病理损害严重，肾组织中XBP1、Hrd1蛋白（1.02 ± 0.01、0.95 ± 0.01）及mRNA（3.50 ± 0.13、2.63 ± 0.46）表达明显升高（P<0.01），Nrf2、Slc7a11、Gpx4蛋白（0.60 ± 0.10、0.31± 0.02、0.52 ± 0.01）及mRNA（0.31 ± 0.02、0.23 ± 0.02、0.29 ± 0.02）表达明显降低（P<0.01）。与模型组相比，缬沙坦组与GTW组大鼠24 h-UTP［（23.70 ± 2.70）mg/24 h、（23.88 ± 5.60）mg/24 h］、SCr［（35.54 ± 3.39）μmol/L、36.75 ± 2.44）μmol/L］及血清MDA［（4.56 ± 0.81）μg/L、（4.22 ± 1.02）μg/L）］水平降低（均P<0.001），ALT［（49.51 ± 2.80）U/L、（54.88 ± 7.07）U/L］、BUN［（16.59 ± 1.11）mmol/L、（16.75 ± 2.44）mmol/L）］、GLU［（26.00 ± 4.35）mmol/L、（27.79 ± 2.44）mmol/L）］、TC［（2.13 ± 0.42）mmol/L、（1.95 ± 0.26）mmol/L）］、TG［（1.41 ± 0.25）mmol/L、（1.41 ± 0.47）mmol/L）］亦明显降低（P<0.01），ALB［（24.10 ± 2.24）g/L、（24.13 ± 1.08）g/L）］水平明显升高（P<0.01），肾脏病理损害减轻，肾组织中XBP1、Hrd1蛋白（0.64 ± 0.01、0.66 ± 0.01；0.68 ± 0.01、0.72 ± 0.02）及XBP1、Hrd1 mRNA（2.01 ± 0.02、2.02 ± 0.03；1.61 ± 0.01、1.58 ± 0.02）表达明显降低（P<0.01），Nrf2、Slc7a11、Gpx4蛋白表达（0.81 ± 0.01、0.82 ± 0.02；0.41 ± 0.01、0.42 ± 0.02；0.81 ± 0.01、0.82 ± 0.01）与mRNA（0.62 ± 0.03、0.59 ± 0.02；0.59 ± 0.01、0.61 ± 0.02；0.47 ± 0.02、0.49 ± 0.01）表达明显升高（P<0.01）。**结论：**GTW可能通过XBP1/Hrd1/Hrd1通路抑制DKD中内质网应激的发生，延缓铁死亡进展，进而达到改善DKD大鼠肾脏损伤的作用。

【关键词】雷公藤多苷；糖尿病肾病；铁死亡；内质网应激；信号通路

【中图分类号】R258.5　　**【文献标志码】**A

作者介绍：郭笑笑，Email：healer1220@126.com，
研究方向：中医药防治儿童肾病与风湿免疫性疾病研究。

通信作者：宋纯东，Email：scd670918@126.com。

基金项目：河南省卫生健康委员会河南省中医药科学研究专项重点课题（编号：2024ZY1002）；河南省中医药学科领军人才项目[编号：豫卫中医函（2021）8号]；河南省中医药科学研究重大专项（2023ZYZD02）；河南省“双一流”创建工程资助项目（编号：HSRP-DFCTCM-2023-3-07）；河南省自然科学基金资助项目（编号：202300410266）；河南中医药大学“仲景三名人才工程”仲景领军名医[编号：河中医政（2025）116号]。

The protective mechanism of *Tripterygium wilfordii* polyglycoside on rats with diabetic kidney disease via the X-box binding protein 1/ hydroxymethylglutaryl-goA reductase degradation protein 1/nuclear transcription factor E2-related factor 2 signaling pathway

Guo Xiaoxiao[1], *Song Chundong*[1], *Zhang Hanhan*[1], *Fang Hong*[1], *Ding Ying*[1], *Wang Mo*[2]

(*1.Department of Purpura Nephropathy Ward 2, Children's Hospital, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine; 2.Department of Nephrology, Children's Hospital of Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the effect of *Tripterygium wilfordii* polyglycoside (GTW) on the X-box binding protein 1 (XBP1)/ hydroxymethylglutaryl-goA reductase degradation protein 1 (Hrd1)/nuclear transcription factor E2-related factor 2 (Nrf2) signaling pathway in rats with diabetic kidney disease (DKD). ***Methods***: After 1 week of adaptive feeding, 34 specific pathogen-free male Sprague-Dawley rats were randomly divided into blank group with 6 rats and model group with 28 rats. The rats in the blank group were fed with normal diet, while those in the model group were fed with high-fat high-sugar diet and were given a single intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ, 35 mg/kg) to establish a model of DKD. Four rats were removed due to failed modeling or death, and 24 rats with successful modeling were divided into model group, valsartan group, and GTW group, with 8 rats in each group. The corresponding drug was given by gavage for 6 consecutive weeks in each group. At the end of week 6, alanine aminotransferase (ALT), albumin (ALB), blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Scr), and 24 hour urinary protein (24 h-UTP) were measured for each group; ELISA was used to measure the serum level of malondialdehyde (MDA); HE staining was used to observe renal histological changes; Western blot was used to measure the protein expression levels of XBP1, Hrd1, Nrf2, solute carrier family 7 member 11 (Slc7a11), and glutathione peroxidase 4 (Gpx4), and RT-PCR was used to measure the mRNA expression levels of XBP1, Hrd1, Nrf2, Slc7a11 and Gpx4. ***Results***: Compared with the blank group, the model group had significant increases in the levels of 24 h-UTP (42.99 ± 6.55) mg/24 h, SCr (51.45 ± 5.14) μmol/L, serum MDA (6.86 ± 0.87) μg/L, ALT (85.09 ± 9.89) U/L, BUN (22.26 ± 2.32) mmol/L, GLU (34.53 ± 2.77) mmol/L, TC (3.14 ± 0.89) mmol/L, and TG (2.32 ± 0.72) mmol/L (all $P<0.01$), a significant reduction in the level of ALB (21.44 ± 1.37) g/L ($P<0.01$), and the presence of severe renal pathological damage, as well as significant increases in the protein and mRNA expression levels of XBP1 (protein expression: 1.02 ± 0.01; mRNA expression: 3.50 ± 0.13) and Hrd1 (protein expression: 0.95 ± 0.01; mRNA expression: 2.63 ± 0.46) and significant reductions in the protein and mRNA expression levels of Nrf2 (protein expression: 0.60 ± 0.10; mRNA expression: 0.31 ± 0.02), Slc7a11 (protein expression: 0.31 ± 0.02; mRNA expression: 0.23 ± 0.02), and Gpx4 (protein expression: 0.52 ± 0.01; mRNA expression: 0.29 ± 0.02) in renal tissue ($P<0.01$). Compared with the model group, the valsartan group and the GTW group had significant reductions in the levels of 24 h-UTP [(23.70 ± 2.70) mg/24 h, (23.88 ± 5.60) mg/24 h], Scr [(35.54 ± 3.39) μmol/L, (36.75 ± 2.44) μmol/L)], and serum MDA [(4.56 ± 0.81) μg/L, (4.22 ± 1.02) μg/L] (all $P<0.001$), significant reductions in the levels of ALT [(49.51 ± 2.80) U/L, (54.88 ± 7.07) U/L], BUN [(16.59 ± 1.11) mmol/L, (16.75 ± 2.44) mmol/L], GLU [(26.00 ± 4.35) mmol/L, (27.79 ± 2.44) mmol/L], TC [(2.13 ± 0.42) mmol/L, (1.95 ± 0.26) mmol/L], and TG [(1.41 ± 0.25) mmol/L, (1.41 ± 0.47) mmol/L] (all $P<0.01$), and a significant increase in the level of ALB [(24.10±2.24) g/L, (24.13± 1.08) g/L] ($P<0.01$), with the alleviation of renal pathological damage, as well as significant reductions in the protein and mRNA expression levels of XBP1 (protein expression: 0.64 ± 0.01 and 0.66 ± 0.01; mRNA expression: 2.01 ± 0.02 and 2.02 ± 0.03) and Hrd1 (protein expression: 0.68 ± 0.01 and 0.72 ± 0.02; mRNA expression: 1.61 ± 0.01 and 1.58 ± 0.02) and significant increases in the expression levels of Nrf2 (protein expression: 0.81 ± 0.01 and 0.82 ± 0.02; mRNA expression: 0.62 ± 0.03 and 0.59 ± 0.02), Slc7a11 (protein expression: 0.41 ± 0.01 and 0.42 ± 0.02; mRNA expression: 0.59 ± 0.01 and 0.61 ± 0.02), and Gpx4 (protein expression: 0.81 ± 0.01 and 0.82 ± 0.01; mRNA expression: 0.47 ± 0.02 and 0.49 ± 0.01) in renal tissue ($P<0.01$). ***Conclusion***: GTW may inhibit the occurrence of endoplasmic reticulum stress in DKD via the XBP1/Hrd1/Nrf2 pathway, delay the progression of ferroptosis, reduce urinary protein, and thereby achieve the effect of improving renal injury in DKD rats.

【Key words】*Tripterygium wilfordii* polyglycoside; diabetic kidney disease; ferroptosis; endoplasmic reticulum stress; signaling pathway

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是由糖尿病引起的慢性肾脏病,是一种严重的糖尿病微血管并发症[1]。糖尿病在我国的发病率约为12.4%,其中30%~40%合并慢性肾脏病,最终进展为终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)[2],严重危害患者健康。DKD发病率高、预后不良,临床多以降

糖、降脂等方案为主，无特异性治疗方案，疗效及预后较差[3]。DKD发病机制复杂，目前最新研究证实，铁死亡是DKD的重要发病机制[4]，而内质网应激（endoplasmic reticulum stress，ERS）是导致铁死亡的原因[5]，在高糖条件下，X盒结合蛋白1（X-box binding protein 1，XBP1）导致羟甲基戊二酰辅酶A还原酶降解蛋白1（hydroxymethylglutaryl-goA reductase degradation protein 1，Hrd1）转录上调，抑制了核转录因子E2相关因子2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2，Nrf2）的表达，从而促进DKD中铁死亡的发展，加重DKD肾脏损害[6-7]。

雷公藤作为植物药，其提取物雷公藤多苷（multi-glycosides of Tripterygium wilfordii，GTW）可通过抗炎、改善氧化应激、保护足细胞等作用，进而减少蛋白尿、保护肾脏、延缓DKD进展[8]。被广泛地应用于肾病综合征、IgA肾病、糖尿病肾病等疾病的治疗中，本课题组前期已对其疗效及作用机制进行了相关研究[9-13]，本研究在其基础上进一步证实了GTW对DKD大鼠降低尿蛋白、保护肾组织的作用。目前GTW通过XBP1-Hrd1-Nrf2轴对DKD大鼠的调控作用尚未得到直接研究证实，但鉴于GTW可调控内质网应激，且该信号轴是内质网应激的核心通路。因此本实验拟构建DKD大鼠模型，初步探索GTW基于XBP1-Hrd1-Nrf2信号通路通过改善内质网应激触发的铁死亡，进而减轻DKD肾脏损害的可能作用机制，寻求新的治疗方案，延缓DKD导致的ESRD进展，为临床治疗提供新的实验依据。

1 材料与方法

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括雷杜-6100（Rayto-6100，RT-6100）型酶标检测仪（深圳雷杜生命科学股份有限公司）、台式高速冷冻离心机[大龙兴创实验仪器（北京）股份公司]、涡旋混匀仪（武汉赛维尔生物科技有限公司）、三维冷冻研磨仪（武汉赛维尔生物科技有限公司）、脱色摇床（钟摆型）（武汉赛维尔生物科技有限公司）、免疫蛋白印记法（Western blot，WB）分析软件（武汉赛维尔生物科技有限公司）、实时荧光定量聚合酶链式反应（real-time fluorescence quantitative PCR，RT-PCR）反应板（武汉赛维尔生物科技有限公司）、荧光定量PCR仪[伯乐生命医学产品（上海）有限公司]、PCR仪（北京东胜创新生物科技有限公司）。

1.2 主要药品与试剂

药物GTW片（批号230801，规格10 mg/片），购自江苏美通制药有限公司；缬沙坦胶囊（代文）（批号X3156，规格：80 mg/粒），购自北京诺华制药公司；链脲佐菌素（streptozotocin，STZ）（批号：102651899），购自美国Sigma公司；MDA试剂盒（批号：A003-1），购于南京建成生物工程所；XBP1、Hrd1一抗（批号分别为：ab37152、ab170901），购自英国Abcam公司；Nrf2、溶质载体家族7成员1（solute carrier family 7 member 11，Slc7a11）、谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione peroxidase 4，Gpx4）一抗（批号分别为：GB115673、GB115276、GB113745）、XBP1、Hrd1、Nrf2、Slc7a11、Gpx4二抗（HRP-山羊抗兔，批号：GB23303）、RIPA裂解液（批号：G2002）、RNA提取液（批号：G2008）、氯仿替代物（批号：G3014）、RNA溶解液（批号：G3029），以上均购自武汉赛维尔生物科技有限公司。

1.3 实验动物

健康SPF级雄性SD大鼠34只，体质量（200±20）g，购自河南省郑州市华兴实验动物养殖场，许可证号：SYXK（豫）2022-0004。饲养于河南中医药大学第一附属医院中心实验室动物房，12 h/12 h昼夜交替，相对湿度（50±10）%，室内恒温25 ℃。本实验由河南中医药大学第一附属医院伦理审查委员会批准（批号：YFYDW2024003）。

1.4 方法

1.4.1 动物分组、造模及给药 34只SPF级雄性SD大鼠适应性喂养1周后，采用完全随机的方法分为空白组（n=6）与造模组（n=28），空白组给予普通饲料喂养，造模组予高脂高糖饲料喂养，共6周。第7周参考文献报道的造模方法并根据实际情况建立DKD模型。造模组单次腹腔注射STZ（35 mg/kg），空白组给予同等剂量柠檬酸钠缓冲液单次腹腔注射[14]。3 d后尾静脉取血监测血糖，连续喂养2周高脂饲料后检测24 h尿蛋白定量（24 hour urinary protein，24 h-UTP），血糖3次≥16.7 mmol/L，24 h尿蛋白量≥20 mg且尿糖阳性即为造模成功[15]。剔除造模失败及死亡大鼠4只。将造模成功的24只大鼠按照随机数字表法分为模型组（n=8）、缬沙坦组（n=8）、GTW组（n=8）。第10周起，缬沙坦组给予缬沙坦胶囊按照8.33 mg/kg/d的剂量灌胃给药，GTW组予GTW片以6.25 mg/（kg·d）剂量灌胃给药，2组按照成人用药剂量折算[16]。空白组和模型组均予等体积的生理盐水灌服。各组灌胃频率均为每日1次，灌胃体积为10 mg/（kg·d），连续给药6周。

1.4.2 标本采集 尿液标本采集：给药结束后，将大鼠置于代谢笼中，禁食不禁水，收集大鼠24 h尿液并记录尿量，标本离心后取上层清液置于-20 ℃冰箱冻存待检；血生化标本采集：采用10%水合氯醛腹腔注射麻醉大鼠后，腹主动脉取5~10 mL血液，3 000 r/min离心15 min后，取上层血清置于-20 ℃冰箱保存待检；肾脏组织标本采集：采血后迅速取出大鼠双肾置于冰生理盐水中，右肾肾门于冠状面切开，经4%多聚甲醛固定常温保存待检，剩余部分置于-80 ℃冰箱用于WB及RT-PCR检测。

1.4.3 大鼠尿液及生化指标检测 采用全自动生化分析仪检测24 h-UTP、谷丙转氨酶（alanine aminotransferase，ALT）、

白蛋白(albumin,ALB)、血肌酐(scrum creatinine,SCr)、血尿素氮(blood urea nitrogen,BUN)、血糖(blood glucose,GLU)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triglyceride,TG)水平。

1.4.4 苏木素-伊红(hematoxylineosin,HE)染色法观察大鼠肾组织病理学变化 将置于4%多聚甲醛固定的肾组织经梯度乙醇脱水、二甲苯透明、石蜡包埋、切片后,进行HE染色,通过光学显微镜观察肾脏组织病理变化。

1.4.5 酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)检测血清丙二醛(malondialdehyde,MDA)水平 离心管盖上盖,用针在盖上扎1个小孔,旋涡混匀器混匀,95 ℃水浴(或用锅开盖煮沸)40 min,取出后流水冷却,然后3 500~4 000 r/min,离心10 min。取上清100 μL,523 nm处,1 cm光径,蒸馏水调零,测各管吸光度值。若为中度高脂血症的样本则在测试前使用生理盐水稀释,稀释倍数可为1∶2或1∶3。

1.4.6 WB检测大鼠肾组织XBP1、Hrd1、Nrf2、Slc7a11、Gpx4蛋白表达水平 提取各组大鼠适量肾组织,加入RIPA裂解液,确保细胞完全裂解,12 000 r/min,4 ℃,离心10 min,收集上清,用BCA蛋白浓度测定试剂盒测蛋白浓度。金属浴95 ℃变性10 min,经SDS-PAGE蛋白电泳后进行PVDV膜恒流,300 mA转膜半小时,加入5 mL 5%脱脂牛奶脱色后室温封闭30 min,使用1∶1 000稀释后的XBP1、Hrd1、Nrf2、Slc7a11、GPx4一抗,4 ℃孵育摇床过夜,回收一抗并用TBST洗膜3次,每次5 min,加入二抗(1∶3 000)室温孵育30 min并加入TBST洗脱3次,加入ECL发光剂显影,应用AIWBwell分析软件进行条带灰度分析并计算蛋白表达量。

1.4.7 PT-PCR检测大鼠肾组织XBP1、Hrd1、Nrf2、Slc7a11、Gpx4 mRNA表达水平 提取各组大鼠5~10 mg肾组织,取研磨管加入1 mL的RNA提取液与3颗3 mm的研磨珠,将肾组织放入研磨管中,使用研磨仪充分研磨后,4 ℃下12 000 r/min离心10 min后提取上层清液,加入异丙醇混匀,再次4 ℃下12 000 r/min离心10 min,管底白色沉淀即为RNA。吸除液体加入乙醇洗涤沉淀,充分洗涤离心后将液体吸除干净,离心管置于超净台上吹3~5 min,加入15 μL RNA溶解液溶解RNA。经逆转录合成cDNA,以cDNA为模板进行PCR扩增,反应条件为90 ℃预变性30 s,95 ℃变性15 s,60 ℃退火/延伸30 s(40个循环),65 ℃~95 ℃每升温0.5 ℃,采集1次荧光信号,以GAPDH内参,采用$2^{-\Delta\Delta CT}$法计算XBP1、Hrd1、Nrf2、Slc7a11、Gpx4表达水平,具体引物序列见表1。

表1 引物序列

引物名称	引物序列(5′~3′)	长度(bp)
XBP1	上游:TGGAGCAGCAAGTGGTGGAT	120
	下游:CCAAGCGTGTCCTTAACTCCTG	
Hrd1	上游:TTCGTCAGCCACGCTTATCA	154
	下游:CTTGTTGTCCCAGGGGTTCT	
Nrf2	上游:GACATCCTTTGGAGGCAAGACAT	268
	下游:TGGGAATGTGGGCAACCTG	
Slc7a11	上游:GTGTTTGCTGTCTCCAGGTTATTC	91
	下游:GAGTGTGCTTGTGGACGTGAAT	
Gpx4	上游:AGGCAGGAGCCAGGAAGTAATC	212
	下游:ACCACGCAGCCGTTCTTATC	
GAPDH	上游:CTGGAGAAACCTGCCAAGTATG	138
	下游:GGTGGAAGAATGGGAGTTGCT	

1.5 统计学方法

数据采用SPSS 23.0统计软件进行分析,满足正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,各组间比较采用单因素方差分析法,两两比较采用LSD检验。检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 各组大鼠24 h-UTP及肝肾功水平

4组大鼠24 h-UTP、ALT、BUN、SCr水平比较差异有统计学意义(均P<0.01)。进一步两两比较可得:与空白组相比,模型组、缬沙坦组、GTW组大鼠24 h-UTP、ALT、BUN、SCr水平明显升高(P<0.01),ALB水平明显降低(P<0.01),提示造模成功诱导肾功能损伤及肝酶异常;与模型组相比,缬沙坦组、GTW组24 h-UTP、ALT、BUN、SCr水平明显降低(P<0.01),ALB水平明显升高(P<0.01);与缬沙坦组相比,GTW组24 h-UTP、ALT、BUN、SCr、ALB水平比较差异无统计学意义(均P>0.01)。见表2。

2.2 各组大鼠血糖、血脂、MDA水平

4组大鼠GLU、TC、TG、MDA水平比较差异有统计学意义(均P<0.01)。进一步两两比较可得:与空白组相比,模型组、缬沙坦组、GTW组大鼠GLU、TC、TG、MDA水平明显升高

表2 各组大鼠24 h-UTP及肝肾功水平($\bar{x} \pm s$)

组别	n	24 h-UTP(mg/24 h)	ALT(U/L)	ALB(g/L)	BUN(mmol/L)	Scr(μmol/L)
空白组	6	13.12±2.33	32.87±1.84	28.28±0.84	8.17±1.47	22.68±1.32
模型组	8	42.99±6.55[a]	83.84±8.57[a]	21.44±1.37[a]	22.26±2.32[a]	51.45±5.14[a]
缬沙坦组	8	23.70±2.70[ab]	49.51±2.80[ab]	24.10±2.24[ab]	16.59±1.11[ab]	35.54±3.39[ab]
GTW组	8	23.88±5.60[ab]	54.88±7.07[ab]	24.13±1.08[ab]	16.75±2.44[ab]	36.75±2.44[ab]
F值		48.810	90.131	23.319	59.734	79.90
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:a,与空白组比较,P<0.01;b,与模型组比较,P<0.01

（P<0.01），提示造模成功诱导血脂血糖异常；与模型组相比，缬沙坦组、GTW组GLU、TC、TG、MDA水平明显降低（P<0.01）；与缬沙坦组相比，GTW组GLU、TC、TG、MDA水平比较差异无统计学意义（均P>0.01）。见表3。

2.3 各组大鼠肾脏病理变化

在空白组大鼠中，视野内肾小球分布均匀，肾小球中细胞数量以及基质均匀，肾小管上皮细胞圆润、饱满，刷状缘排列整齐规则；肾间质无明显增生；未见明显的炎性细胞浸润。与空白组比较，模型组视野内较多肾小管上皮水肿，细胞肿胀，胞质疏松淡染甚至空泡化，少量肾小管萎缩，管腔狭窄，胞质嗜酸性减弱，少量肾小管扩张，上皮扁平化，管腔内偶见嗜酸性丝状物，间质可见少量结缔组织增生，可见少量淋巴细胞散在浸润；偶见肾小球毛细血管淤血扩张，偶见肾小囊扩张，间隙增大，肾小囊上皮呈立方柱状上皮。与模型组相比，缬沙坦组与GTW组肾组织病理均有不同程度改善，缬沙坦组肾脏组织视野内少量肾小管上皮水肿，细胞肿胀，胞质空泡化，肾小管内偶见脱落的上皮细胞；肾小球中细胞数量以及基质均匀，间质无明显增生，未见明显的炎性细胞浸润。GTW组视野内可见少量肾小管上皮水肿，细胞肿胀，胞质空泡化，少量肾小管扩张，上皮扁平化；偶见肾小球系膜基质增生，间质无明显增生，未见明显的炎性细胞浸润。见图1。

2.4 各组大鼠肾组织中XBP1、Hrd1、Nrf2、Slc7a11、Gpx4蛋白表达

4组大鼠XBP1、Hrd1、Nrf2、Slc7a11、Gpx4蛋白表达水平比较差异有统计学意义（均P<0.01）。进一步两两比较可得：与空白组相比，模型组、缬沙坦组、GTW组大鼠XBP1、Hrd1蛋白表达明显升高（P<0.01），Nrf2、Slc7a11、Gpx4蛋白表达明显降低（P<0.01）；与模型组相比，缬沙坦组、GTW组大鼠XBP1、Hrd1蛋白表达明显降低（P<0.01），Nrf2、Slc7a11、Gpx4蛋白表达明显升高（P<0.01）；与缬沙坦组相比，GTW组Hrd1蛋白表达明显降低（P<0.01），XBP1、Nrf2、Slc7a11、Gpx4水平比较差异无统计学意义（均P>0.01）。见表4、图2。

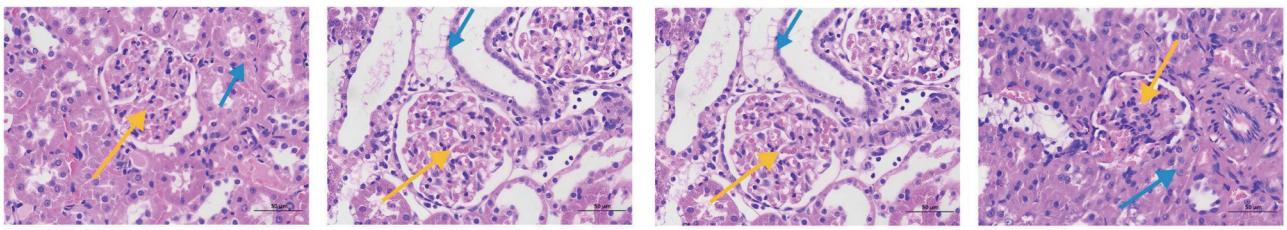
2.5 各组大鼠肾组织中XBP1、Hrd1、Nrf2、Slc7a11、Gpx4 mRNA表达水平

4组大鼠XBP1、Hrd1、Nrf2、Slc7a11、Gpx4 mRNA表达水平比较差异有统计学意义（均P<0.01）。进一步两两比较可得：与空白组相比，模型组、缬沙坦组、GTW组大鼠XBP1、Hrd1 mRNA表达明显升高（P<0.01），Nrf2、Slc7a11、Gpx4

表3 各组大鼠血糖、血脂、MDA水平（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	GLU（mmol/L）	TC（mmol/L）	TG（mmol/L）	MDA（μg/L）
空白组	6	9.56±1.43	1.12±0.28	0.63±0.09	2.36±0.73
模型组	8	34.53±2.77[a]	3.14±0.89[a]	2.32±0.72[a]	6.86±0.87[a]
缬沙坦组	8	26.00±4.35[ab]	2.13±0.42[ab]	1.41±0.25[ab]	4.56±0.81[ab]
GTW组	8	27.79±2.44[ab]	1.95±0.26[ab]	1.41±0.47[ab]	4.22±1.02[ab]
F值		80.80	16.53	15.56	31.51
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：a，与空白组比较，P<0.01；b，与模型组比较，P<0.01



A. 空白组 B. 模型组 C. 缬沙坦组 D. GTW组

注：黄色箭头，肾小球；蓝色箭头，肾小管

图1 HE染色观察各组大鼠肾组织损伤（200×）

表4 各组大鼠肾组织中XBP1、Hrd1、Nrf2、Slc7a11、Gpx4蛋白表达情况（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	XBP1	Hrd1	Nrf2	Slc7a11	Gpx4
空白组	3	0.23±0.01	0.40±0.01	1.03±0.02	0.71±0.01	1.11±0.02
模型组	3	1.02±0.01[a]	0.95±0.01[a]	0.60±0.10[a]	0.31±0.02[a]	0.52±0.01[a]
缬沙坦组	3	0.64±0.01[ab]	0.68±0.01[ab]	0.81±0.01[ab]	0.41±0.01[ab]	0.81±0.01[ab]
GTW组	3	0.66±0.01[ab]	0.72±0.02[abc]	0.82±0.02[ab]	0.42±0.02[ab]	0.82±0.01[ab]
F值		4 655.458	1 076.608	35.821	623.745	1 643.692
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：a，与空白组比较，P<0.01；b，与模型组比较，P<0.01；c，与缬沙坦组比较，P<0.01

mRNA表达明显降低(P<0.01)；与模型组相比，缬沙坦组、GTW组大鼠XBP1、Hrd1 mRNA表达明显降低(P<0.01)，Nrf2、Slc7a11、Gpx4 mRNA表达明显升高(P<0.01)；与缬沙坦组相比，GTW组XBP1、Hrd1、Nrf2、Slc7a11、Gpx4水平比较差异无统计学意义(均P>0.01)。见表5。

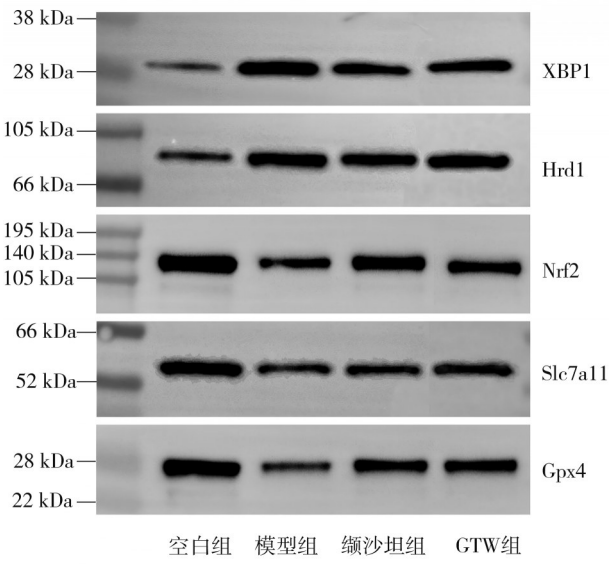


图2 各组大鼠肾组织中XBP1、Hrd1、Nrf2、Slc7a11、Gpx4蛋白表达情况(n=3)

3 讨 论

DKD是严重的糖尿病微血管并发症之一[17]，DKD的发病机制尚未完全清楚，目前多认为其与肾小球血流动力学改变、肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活、炎症及氧化应激损伤、遗传和表观遗传失调、内皮细胞损伤和线粒体功能障碍等相关[18-19]。近年来，越来越多的研究表明高血糖触发的ERS导致的铁死亡在DKD的发生发展中发挥着重要作用[20]。研究表明GTW可通过抗炎、免疫抑制、抗纤维化、改善氧化应激等作用，进而减少尿蛋白的排泄，降低血肌酐、尿素氮等肾功能指标，保护和改善肾脏的滤过功能，提高肾脏的生存率，可缓解肾脏疾病患者的病情恶化[21]。有研究通过纳入15篇随机对照试验得出，联合GTW可以极大地降低DKD患者24 h-UTP水平，其不良反应主要体现在可耐受的胃肠道反应、肝功能损害(大多数为轻度)及性腺抑制等，多数可在药物减停后消失[22]。缬沙坦胶囊为DKD的临床标准治疗药物，其通过抑制肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system，RAS)降低肾小球内压、减少蛋白尿并延缓肾功能恶化，疗效明确且机制清晰。本研究选用缬沙坦胶囊作为阳性对照，旨在通过与金标准治疗对比，验证GTW对DKD大鼠肾脏保护作用是否具有可比性。本研究结果显示，经GTW治疗后的大鼠24 h-UTP、ALT、BUN、SCr、GLU、TC、TG、FBG水平明显降低，ALB水平明显升高；且肾组织病理明显改善，肾小管上皮水肿与肾小管萎缩减轻，间质增生与炎性浸润明显改善；说明GTW能明显降低DKD大鼠的尿蛋白、改善肾功能指标，并减轻肾脏病理损害，其作用机制可能与调控XBP1-Hrd1-Nrf2信号通路有关。

内质网(endoplasmic reticulum，ER)真核细胞中负责蛋白质加工，脂质的合成以及钙离子稳态的维持的重要场所[23]，而DKD存在高血糖、氧化应激、肾素-血管紧张素系统激活、脂质代谢障碍等多种因素[24-25]，极易导致未折叠或错误折叠的蛋白质在内质网腔聚集，导致内质网蛋白质稳态失衡，进而诱发ERS[26]。而未折叠蛋白反应(unfolded protein response，UPR)的激活可以恢复内质网稳态与细胞活性[27]，XBP1是UPR分支上的一个关键性蛋白，发挥着不可或缺的作用[28]。当ERS发生时，XBP1会被激活，其剪接体XBP1s可转录调控多个下游基因，包括E3泛素连接酶Hrd1，参与内质网相关蛋白降解[29]。近期的一些实验研究证实，XBP1的过表达能够明显上调Hrd1的表达，两者协同合作，共同维持内质网的稳态[30]。在本次研究中，通过实验观察发

表5 各组大鼠肾组织中XBP1、Hrd1、Nrf2、Slc7a11、Gpx4 mRNA表达情况($\bar{x} \pm s$)

组别	n	XBP1	Hrd1	Nrf2	Slc7a11	Gpx4
空白组	3	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
模型组	3	3.50 ± 0.13[a]	2.63 ± 0.46[a]	0.31 ± 0.02[a]	0.23 ± 0.02[a]	0.29 ± 0.02[a]
缬沙坦组	3	2.01 ± 0.02[ab]	1.61 ± 0.01[ab]	0.62 ± 0.03[ab]	0.59 ± 0.01[ab]	0.47 ± 0.02[ab]
GTW组	3	2.02 ± 0.03[ab]	1.58 ± 0.02[ab]	0.59 ± 0.02[ab]	0.61 ± 0.02[ab]	0.49 ± 0.01[ab]
F值		700.591	2 265.438	6 104.045	1 765.517	1 955.667
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：a，与空白组比较，P<0.01；b，与模型组比较，P<0.01

现模型组大鼠的XBP1、Hrd1蛋白及mRNA表达水平呈现出明显升高的态势，而缬沙坦组、GTW组大鼠的XBP1、Hrd1蛋白及mRNA表达水平则明显降低，与既往研究结果一致。由此可以推测，GTW和缬沙坦均具有抑制ERS损伤，进而维持内质网稳态的作用。

有研究表明，高糖环境会导致细胞内产生过多的活性氧（reactive oxygen species，ROS），引发氧化应激反应，促使脂质过氧化，进而产生大量MDA[31]。MDA的积聚反映了细胞内氧化应激的水平，其含量越高，说明氧化损伤越严重，且MDA作为脂质过氧化的标志，其水平升高表明脂质过氧化的发生，而脂质过氧化是铁死亡的核心特征之一[32]。MDA可通过影响铁代谢、破坏细胞内的抗氧化防御系统等多种途径诱导铁死亡，进而导致细胞死亡，加重肾脏损伤[33]。本实验中模型组的血清MDA水平明显升高，说明在DKD大鼠中脂质过氧化的发生。而缬沙坦组、GTW组的血清MDA水平明显降低，说明GTW可能通过减少脂质过氧化的产生进而发挥保护肾脏的作用。Nrf2是一种具有碱性亮氨酸拉链结构的转录因子，在DKD环境下，Nrf2的激活可减少氧化应激对细胞的损伤，从而抑制铁死亡的发生[34]。有研究表明，Hrd1作为XBP1的下游靶基因，其启动子区域含有典型的UPR响应元件，XBP1s可直接结合该元件并促进其下游基因Hrd1转录，并通过Co-IP实验[23]进一步验证了Hrd1与Nrf2之间存在直接相互作用，证实Hrd1介导了Nrf2的泛素化修饰。泛素化位点分析提示，Hrd1可能通过K48连接的多聚泛素链修饰Nrf2的Kelch结构域，促进其蛋白酶体降解，从而削弱Nrf2的抗氧化功能[35]，因此Nrf2可被看作XBP1-Hrd1轴的下游信号。在糖尿病肾病病理状态下，ERS激活的Hrd1通过抑制Nrf2的活性和表达，使得细胞内抗氧化防御系统受损，无法有效清除细胞内过多的ROS和MDA，并影响铁死亡相关蛋白Gpx4和Slc7a11的活性，从而促进铁死亡的发生。Gpx4是体内重要的抗氧化酶之一，在抑制铁死亡过程中起到核心作用，Gpx4呈现低活或失活状态是铁死亡所特有的标志特性[36]。Slc7a11是一种胱氨酸/谷氨酸逆向转运体的组成部分，它主要负责将细胞外的胱氨酸转运到细胞内，同时将细胞内的谷氨酸转运到细胞外，其在糖尿病肾病铁死亡中起到重要的保护作用[37]。Slc7a11的功能正常与否会影响Gpx4的活性。Nrf2、Slc7a11和Gpx4通过各自的机制调节细胞内的抗氧化防御系统和脂质过氧化过程，形成一个相互联系的网络，共同对抗铁死亡，保护肾脏细胞免受损伤[38]。而ERS发生时，XBP1-Hrd1轴被过分激活，进而抑制Nrf2的表达，而Nrf2的沉默进一步降低Gpx4和Slc7a11的表达，加快DKD大鼠铁死亡的进展[39]。本实验结果显示，模型组大鼠的Nrf2、Slc7a11、Gpx4蛋白及Nrf2、Slc7a11、Gpx4 mRNA表达水平呈现出明显降低的态势，而缬沙坦组、GTW组大鼠的Nrf2、Slc7a11、Gpx4蛋白及Nrf2、Slc7a11、Gpx4 mRNA表达水平则明显升高，与既往研究结果一致，可初步证实GTW在DKD大鼠内质网应激触发的铁死亡机制中发挥作用。

本研究为GTW治疗DKD提供了理论依据。本课题组及前人的研究证实了GTW通过NLRP3/caspase-1/GSDMD、Nrf2/Keap1/ARE等经典通路发挥对DKD大鼠的保护作用，本研究在前期研究的基础上发现，GTW通过激活XBP1-Hrd1这一核心通路，一方面通过缓解ERS这一根本病因，从源头上削弱了NLRP3炎症小体的活化动力，减轻炎症损伤与细胞焦亡；另一方面通过减少Nrf2的泛素化降解，使其活性正常化，进而减轻氧化应激损伤，与前期研究结果一致，本研究进一步拓展了GTW治疗DKD的作用机制网络。不足的是，本实验仅初步探讨了GTW通过调控XBP1-Hrd1-Nrf2信号通路对DKD大鼠肾组织的保护作用，关于其安全性有待进一步研究。后续可结合药理学及分子生物学实验，尽可能减轻GTW的毒副作用，并基于前期研究设置通路抑制剂组，以进一步验证和细化GTW的作用机制，更加全面地了解GTW在抑制ERS并减少铁死亡发生中的作用机制。

综上所述，GTW可能通过抑制XBP1-Hrd1轴，减少Nrf2的泛素化降解，进而增强Slc7a11和Gpx4的表达，抑制脂质过氧化和铁死亡，最终延缓DKD进展。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 郭笑笑：研究方案设计、实施研究、分析数据、论文撰写；宋纯东：研究方案设计、论文修改；张寒晗、方虹：数据收集；丁樱、王墨：实验技术指导

参 考 文 献

[1] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. 中华肾脏病杂志，2021(3)：255-304.
Expert Panel of the Nephrology Branch of the Chinese Medical Associa-

tion. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of diabetic kidney disease[J]. Chin J Nephrol,2021(3):255-304.

[2] 赵艳艳,景 娜,申 奥,等. 2型糖尿病肾病合并非糖尿病肾病的临床病理特征及预后研究[J]. 中华糖尿病杂志,2020,12(10):778-783.

Zhao YY, Jing N, Shen A, et al. Pathological features and prognosis of type 2 diabetic kidney disease complicated with non-diabetic kidney disease[J]. Chin J Diabetes Mellit,2020,12(10):778-783.

[3] 张嘉琪,刘 岩,周亚茹. 外泌体及其蛋白在糖尿病肾脏病中的研究进展[J]. 中华糖尿病杂志,2024,16(7):808-813.

Zhang JQ, Liu Y, Zhou YR. Research progress of exosomes and their proteins in diabetes kidney disease[J]. Chin J Diabetes Mellit, 2024, 16(7):808-813.

[4] 周伶俐,郝丹丹. 抑制铁死亡治疗糖尿病肾脏疾病的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志,2024,32(5):389-394.

Zhou LL, Hao DD. Research progress pharmacological inhibition of ferroptosis for the treatment of diabetic kidney disease[J]. Chin J Diabetes, 2024,32(5):389-394.

[5] 王思童,刘运华,周楷栋,等. 基于内质网应激探讨糖肾平对糖尿病肾病db/db小鼠肾脏保护作用及MCP-1/CCR2信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志,2024,39(5):2527-2533.

Wang ST, Liu YH, Zhou KD, et al. Effects of Tangshenping on renal protection and MCP-1/CCR2 signaling pathway in db/db mice with diabetic kidney disease based on endoplasmic reticulum stress[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2024, 39(5):2527-2533.

[6] Manfioletti G, Fedele M. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) 2021[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(10):5848.

[7] Lai WJ, Wang B, Huang RS, et al. Ferroptosis in organ fibrosis: From mechanisms to therapeutic medicines[J]. J Transl Int Med, 2024, 12(1):22-34.

[8] 姜 淼,张海波,丁 樱. 雷公藤多苷药理作用及临床应用研究进展[J]. 中华中医药学刊,2021,39(3):59-63.

Jiang M, Zhang HB, Ding Y. Research Progress on Pharmacological Activities and Clinical Applications of Tripterygium Glycosides[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2021, 39(3):59-63.

[9] 宋纯东,宋 丹,贾评评,等. 雷公藤多苷通过NLRP3/caspase-1/GSDMD细胞焦亡通路对糖尿病肾病大鼠肾损伤的影响[J]. 中国中药杂志,2023,48(10):2639-2645.

Song CD, Song D, Jia PP, et al. Effect of multi-glycosides of *Tripterygium wilfordii* on renal injury in diabetic kidney disease rats through NLRP3/caspase-1/GSDMD pyroptosis pathway[J]. China J Chin Mater Med, 2023, 48(10):2639-2645.

[10] 段凤阳,宋纯东,宋 丹,等. 雷公藤多苷片对糖尿病肾病大鼠肾脏的保护作用[J]. 中成药,2023,45(5):1639-1643.

Duan FY, Song CD, Song D, et al. Protective effect of *Tripterygium wilfordii* polyglycoside tablets on kidney of diabetic nephropathy rats[J]. Chin Tradit Pat Med, 2023, 45(5):1639-1643.

[11] 段凤阳,宋纯东,宋 丹,等. 雷公藤多苷对糖尿病肾病大鼠肾组织NFAT2/COX-2表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(5):16-23.

Duan FY, Song CD, Song D, et al. Effect of *Tripterygium wilfordii* polyglycoside on expression of NFAT2/COX-2 in kidney tissues of rats with diabetic nephropathy[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2023, 29(5):16-23.

[12] 杨 文,宋 丹,宋纯东,等. 雷公藤多苷片对糖尿病肾病大鼠Nrf2/Keap1/ARE信号通路的影响[J]. 时珍国医国药,2023,34(1):17-20.

Yang W, Song D, Song CD, et al. Effect of *Tripterygium wilfordii* polyglycoside tablets on Nrf2/Keap1/ARE signaling pathway in diabetic nephropathy rats[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2023, 34(1):17-20.

[13] 孟子璐,宋纯东,王耀献,等. 雷公藤多苷调控鞘氨醇激酶信号通路改善IgA肾病大鼠肾损伤的作用研究[J]. 中国临床药理学杂志,2024,40(6):879-883.

Meng ZL, Song CD, Wang YX, et al. Study of action of multi-glycosides of *Tripterygium wilfordii* in regulating sphingosine kinases pathway to improve renal injury in IgA nephropathy rats[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2024, 40(6):879-883.

[14] 牛钰琪,王瑾瑾. 链脲佐菌素诱导糖尿病大鼠模型肾损伤[J]. 实验动物科学,2024,41(6):16-20.

Niu YQ, Wang JJ. Renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Lab Anim Sci, 2024, 41(6):16-20.

[15] 樊俐慧,王志刚,杨 霞,等. 基于铁死亡的糖尿病肾病发病机制及中药干预的研究进展[J]. 中药新药与临床药理,2024,35(6):917-927.

Fan LH, Wang ZG, Yang X, et al. Research progress on pathogenesis of diabetic kidney disease based on ferroptosis and intervention of traditional Chinese medicine[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2024, 35(6):917-927.

[16] 黄继汉,黄晓晖,陈志扬,等. 药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算[J]. 中国临床药理学与治疗学,2004,9(9):1069-1072.

Huang JH, Huang XH, Chen ZY, et al. Dose conversion among different animals and healthy volunteers in pharmacological study[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2004, 9(9):1069-1072.

[17] Chi YM, Zhang XL, Liang D, et al. ZnT8 exerts anti-apoptosis of kidney tubular epithelial cell in diabetic kidney disease through TNFAIP3-NF-κB signal pathways[J]. Biol Trace Elem Res, 2023, 201(5):2442-2457.

[18] Yu J, Da J, Yu F, et al. HMGN1 down-regulation in the diabetic kidney attenuates tubular cells injury and protects against renal inflammation *via* suppressing MCP-1 and KIM-1 expression through TLR4[J]. J Endocrinol Invest, 2024, 47(4):1015-1027.

[19] Wada Y, Umeno R, Nagasu H, et al. Endothelial dysfunction accelerates impairment of mitochondrial function in ageing kidneys *via* inflammasome activation[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(17):9269.

[20] 庞欣欣,邢玉凤,彭紫凝,等. 内质网应激与自噬交互作用在糖尿病肾病发病中的作用[J]. 生理科学进展,2020,51(6):464-468.

Pang XX, Xing YF, Peng ZN, et al. The role of endoplasmic reticulum stress and autophagy in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. Prog Physiol Sci, 2020, 51(6):464-468.

[21] 赵沛东,郭闫闫,任相阁,等. 雷公藤及其活性成分治疗糖尿病肾病的作用机制研究进展[J/OL]. 中国实验方剂学杂志,2025(2025-

06-24). https://link.

Zhao PD, Guo YY, Ren XG, et al. Advances in mechanisms of action of *Tripterygium* Wilfordii and its active ingredients in treatment of diabetic kidney disease[J/OL]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2025(2025-06-24). https://link. cnki. net/doi/10. 13422/j. cnki. syfjx. 20251244. cnki. net/doi/10. 13422/j. cnki. syfjx. 20251244.

[22] 中国中药协会肾病中药发展研究专业委员会,《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中西医联合防治慢性肾脏病1-3期临床应用指南(2025年版)[J]. 中国循证医学杂志, 2025, 25(7): 745-760.

Association of Chinese Materia Medica/Professional Committee for Research and Development of Chinese Medicine in Nephropathy, Standardization Project Team for Clinical Application Guidelines of Priority Diseases Treated with Traditional Chinese Medicine. Clinical application guideline of combination with traditional Chinese medicine and western medicine in the prevention and treatment of chronic kidney disease stage 1-3(2025)[J]. Chin J Evid Based Med, 2025, 25(7): 745-760.

[23] Liu ZJ, Nan P, Gong YH, et al. Endoplasmic reticulum stress-triggered ferroptosis via the XBP1-Hrd1-Nrf2 pathway induces EMT progression in diabetic nephropathy[J] . Biomedicine & Pharmacotherapy, 2023(164): 114897.

[24] 陈馨韵,尹清华,付 平. 脂代谢紊乱在糖尿病肾病发病机制中的研究进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2021(9): 771-778.

Chen XY, Yin QH, Fu P. Pathogenesis of diabetic kidney disease with lipid metabolism disorder[J]. Chin J Nephrol, 2021(9): 771-778.

[25] 杨金斐,肖 力,孙 林. 线粒体、内质网及其紧密连接在糖尿病肾病发病机制中的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(10): 750-754.

Yang JF, Xiao L, Sun L. Research progress of mitochondria, endoplasmic reticulum and their tight junctions in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. Natl Med J China, 2021, 101(10): 750-754.

[26] Zhang RJ, Bian C, Gao J, et al. Endoplasmic reticulum stress in diabetic kidney disease: adaptation and apoptosis after three UPR pathways[J]. Apoptosis, 2023, 28(7/8): 977-996.

[27] Domínguez-Martín H, Gavilán E, Parrado C, et al. Distinct UPR and autophagic functions define cell-specific responses to proteotoxic stress in microglial and neuronal cell lines[J]. Cells, 2024, 13(24): 2069.

[28] 彭 宣, 倪海强, 顾世琦, 等. 下调XBP1s通过Sirt3/SOD2/mtROS轴减轻缺氧/复氧诱导的肾小管上皮细胞衰老[J]. 器官移植, 2024, 15(1): 46-54.

Peng X, Ni HQ, Gu SQ, et al. Down-regulation of XBP1s alleviates the senescence of renal tubular epithelial cells induced by hypoxia/reoxygenation through Sirt3/SOD2/mt ROS signaling pathway[J]. Organ Transplant, 2024, 15(1): 46-54.

[29] Zhang J, Zhang JS, Ni HQ, et al. Downregulation of XBP1 protects kidney against ischemia-reperfusion injury *via* suppressing HRD1-mediated NRF2 ubiquitylation[J]. Cell Death Discov, 2021, 7(1): 44.

[30] 张 季. 下调XBP1通过抑制HRD1介导的NRF2泛素化降解保护缺血再灌注损伤肾脏[D]. 武汉: 华中科技大学, 2021.

Zhang J. Down-regulation of XBP1 protects against renal ischemia-reperfusion injury *via* reducing ubiquitylation and degradation of NRF2 mediated by HRD1[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2021.

[31] Park MW, Cha HW, Kim J, et al. NOX4 promotes ferroptosis of astrocytes by oxidative stress-induced lipid peroxidation *via* the impairment of mitochondrial metabolism in Alzheimer's diseases[J]. Redox Biol, 2021, 41: 101947.

[32] Martin-Sanchez D, Fontecha-Barriuso M, Martinez-Moreno JM, et al. Ferroptosis and kidney disease[J]. Nefrologia, 2020, 40(4): 384-394.

[33] Chen Y, Tao J, He YJ, et al. Curcumin targets CXCL16-mediated podocyte injury and lipid accumulation in diabetic kidney disease treatment[J]. Arch Pharm Res, 2024, 47(12): 924-939.

[34] Lu QY, Yang LJ, Xiao JJ, et al. Empagliflozin attenuates the renal tubular ferroptosis in diabetic kidney disease through AMPK/NRF2 pathway[J]. Free Radic Biol Med, 2023, 195: 89-102.

[35] Wang HQ, Wu HX, Shi WQ, et al. Triptolide attenuates renal slit diagram to tight junction transition in diabetic kidney disease by regulating Nrf2-ferroptosis pathway[J]. Am J Chin Med, 2024, 52(7): 2161-2185.

[36] 宋 熠,唐明秋,倪 萍,等. 系膜细胞与糖尿病肾脏纤维化的研究进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2024, 16(9): 1063-1068.

Song Y, Tang MQ, Ni P, et al. Research progress of mesangial cells and diabetic renal fibrosis[J]. Chin J Diabetes Mellit, 2024, 16(9): 1063-1068.

[37] 郑琳琳,郭登洲. 补阳还五汤对糖尿病肾病小鼠铁死亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(17): 34-41.

Zheng LL, Guo DZ. Effect of Buyang Huanwutang on ferroptosis in diabetic kidney disease mice[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2023, 29(17): 34-41.

[38] Ji J, Tao PY, Wang Q, et al. Emodin attenuate diabetic kidney disease by inhibiting ferroptosis *via* up regulating Nrf2 expression[J]. Aging, 2023, 15(15): 7673-7688.

[39] 刘运华. 基于Nrf2/Ho-1通路和System Xc-/GSH/Gpx4轴研究糖肾平调控铁死亡防治DKD的分子机制[D]. 北京: 北京中医药大学, 2023.

Liu YH. Research on the molecular mechanism of glycokine-pan regulating ferroptosis for the prevention and treatment of DKD based on the Nrf2/Ho-1 pathway and the system Xc-/GSH/Gpx4 axis[D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2023.

(收稿:2025-08-05;修回:2025-10-21;录用:2025-11-06)

(责任编辑:曾玲)

本文引用格式:

郭笑笑,宋纯东,张寒晗,等. 雷公藤多苷通过XBP1-Hrd1-Nrf2通路对糖尿病肾病大鼠的保护机制[J]. 重庆医科大学学报, DOI: 10.13406/j.cnki.cyxb..