茯苓酸调控Sirt1/PGC-1α通路改善妊娠高血压大鼠肾损伤的机制Δ

朱俊江[1*]，林金秤[1]，吴佳健[2]，曾　夷[3]，胡　君[4]，李　敏[1]，刘鸿颖[1]，李金芬[5#]（1.赣南医科大学第三附属医院肾内科，江西 赣州　341000；2.赣南医科大学第三附属医院心内科，江西 赣州　341000；3.赣南医科大学第三附属医院妇产科，江西 赣州　341000；4.赣南医科大学第三附属医院内分泌科，江西 赣州　341000；5.赣州市人民医院产科，江西 赣州　341000）

中图分类号　R965　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2026）02-0186-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2026.02.09

摘　要　目的　基于沉默信息调节因子2同源蛋白1/过氧化物酶体增殖物激活受体γ辅激活因子1α（Sirt1/PGC-1α）通路探究茯苓酸对妊娠高血压（PIH）大鼠肾损伤的作用机制。**方法**　SD大鼠雌雄合笼喂养制备孕鼠，并通过腹腔注射*N*-硝基-左旋精氨酸甲酯构建PIH大鼠模型。将PIH大鼠分为模型组、低-茯苓酸（低剂量茯苓酸，10 mg/kg）组、高-茯苓酸（高剂量茯苓酸，20 mg/kg）组、高-茯苓酸+EX527（20 mg/kg茯苓酸+10 mg/kg EX527）组，每组6只。另取6只正常孕鼠为空白组。各组孕鼠每日灌胃或腹腔注射相应药物或溶剂，每日1次，连续28 d。末次给药后，检测各组孕鼠24 h尿蛋白和尾动脉收缩压（SBP），血清中血肌酐（Scr）、尿素氮（BUN）、尿酸（UA）、胱抑素C（Cys-C）水平，肾组织中超氧化物歧化酶（SOD）、丙二醛（MDA）、谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-Px）、8-羟基脱氧鸟苷（8-OHdG）含量以及Sirt1、PGC-1α mRNA及蛋白表达水平；同时，通过苏木精-伊红（HE）染色和过碘酸-雪夫染色（PAS）染色评估各组大鼠肾组织病理学变化。**结果**　与模型组比较，低-茯苓酸组和高-茯苓酸组大鼠24 h尿蛋白，尾动脉SBP，血清中Scr、BUN、UA、Cys-C水平，肾小球硬化指数评分，肾小管损伤评分，肾组织PAS阳性面积百分比及MDA、8-OHdG含量均显著降低（$P<0.05$），SOD、GSH-Px含量和Sirt1、PGC-1α mRNA及蛋白表达水平均显著升高（$P<0.05$），且高-茯苓酸组变化更明显（$P<0.05$）；与高-茯苓酸组比较，高-茯苓酸+EX527组孕鼠上述指标变化均显著逆转（$P<0.05$）。**结论**　茯苓酸可通过激活Sirt1/PGC-1α通路改善PIH诱导的孕鼠肾损伤。

关键词　茯苓酸；妊娠高血压；肾损伤；Sirt1/PGC-1α通路

Mechanism of pachymic acid in ameliorating renal injury in pregnancy induced hypertension rats by regulating the Sirt1/PGC-1α pathway

ZHU Junjiang[1], LIN Jincheng[1], WU Jiajian[2], ZENG Yi[3], HU Jun[4], LI Min[1], LIU Hongying[1], LI Jinfen[5]（1. Dept. of Nephrology, the Third Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Jiangxi Ganzhou 341000, China; 2. Dept. of Cardiology, the Third Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Jiangxi Ganzhou 341000, China; 3. Dept. of Gynaecology and Obstetrics, the Third Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Jiangxi Ganzhou 341000, China; 4. Dept. of Endocrinology, the Third Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Jiangxi Ganzhou 341000, China; 5. Dept. of Obstetrics, Ganzhou People's Hospital, Jiangxi Ganzhou 341000, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To investigate the mechanism of pachymic acid on renal injury in pregnancy induced hypertension (PIH) rats by regulating the silent information regulator transcript 1/peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1α (Sirt1/PGC-1α) pathway. **METHODS** Pregnant SD rats were prepared by co-caging and PIH model was induced using *N*-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) method. PIH rats were randomly divided into model group, L-pachymic acid (low-dose pachymic acid, 10 mg/kg) group, H-pachymic acid (high-dose pachymic acid, 20 mg/kg) group, and H-pachymic acid+EX527 (20 mg/kg pachymic acid+10 mg/kg EX527) group, with 6 rats in each group. Another 6 normal pregnant rats were selected as blank group. Each group was given relevant medicine or solvent intragastrically or intraperitoneally daily, once a day, for 28 consecutive days. After the last administration, 24 h urinary protein and tail artery systolic blood pressure (SBP) were measured in pregnant rats from each group, along with the levels of serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN),

Δ **基金项目** 江西省自然科学基金项目（No.2024BAC205023）；江西省卫生健康委科技计划项目（No.202120014）

＊ **第一作者** 副主任医师。研究方向：肾脏病学。E-mail：zjj0892@163.com

\# **通信作者** 副主任医师。研究方向：妇产科学。E-mail：353030439@qq.com

uric acid (UA), and cystatin C (Cys-C). The contents of superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GSH-Px), and 8-hydroxy-2′-deoxyguanosine (8-OHdG) in renal tissue, as well as the mRNA and protein expression levels of Sirt1 and PGC-1α, were also determined. Meanwhile, renal histopathological changes in rats from each group were evaluated using hematoxylin-eosin (HE) staining and periodic acid-Schiff (PAS) staining. **RESULTS** Compared with model group, L-pachymic acid group and H-pachymic acid group exhibited significant decreases in 24 h urine protein quantification, tail artery SBP, Scr, BUN, UA, Cys-C levels, glomerulosclerosis index score of renal tissue, renal tubular injury score, the percentage of PAS positive area, MDA and 8-OHdG ($P<0.05$). Conversely, the contents of SOD and GSH-Px, along with the mRNA and protein expression levels of Sirt1 and PGC-1α, were significantly increased ($P<0.05$). Moreover, these improvements were more pronounced in H-pachymic acid group ($P<0.05$). Compared with H-pachymic acid group, the aforementioned indicators in pregnant rats from the H-pachymic acid+EX527 group showed significant reversal ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** Pachymic acid significantly ameliorates renal injury induced by PIH in rats, potentially through activation of the Sirt1/PGC-1α pathway.
KEYWORDS pachymic acid; pregnancy induced hypertension; renal injury; Sirt1/PGC-1α pathway

妊娠高血压(pregnancy induced hypertension,PIH)是一种妊娠期高血压疾病,是导致母婴发病和死亡的主要原因之一[1]。PIH常伴随肾损伤,多表现为蛋白尿、肾功能异常以及肾组织病理改变,严重时可发展为子痫前期,增加母婴不良结局风险[2]。目前临床治疗PIH肾损伤多以降压、解痉为主,然而常规药物(如硝苯地平)虽能控制血压,却难以逆转肾损伤的病理进程[3]。研究显示,PIH引发的肾损伤与氧化应激失衡、内皮功能障碍以及能量代谢紊乱有关[4]。其中,沉默信息调节因子2同源蛋白1/过氧化物酶体增殖物激活受体γ辅激活因子1α(silent information regulator transcript 1/peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1α, Sirt1/PGC-1α)通路能够通过调控线粒体功能,抑制氧化应激并且改善细胞能量代谢,在肾脏保护中发挥核心作用;而在PIH状态下该通路活性受抑,可增加肾损伤风险[5-6]。鉴于此,寻找有效的干预药物以改善PIH相关肾损伤已成为研究热点。

茯苓酸是从传统中药茯苓中提取的三萜类活性成分,一方面该药可通过抑制白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)/Janus激酶2(Janus kinase 2,JAK2)/信号转导及转录活化因子3(signal transducer and activator of transcription 3,STAT3)通路改善原发性高血压相关血管内皮损伤,发挥降压及血管保护作用[7];另一方面该药可通过抗炎和抗氧化机制改善肾功能指标并缓解肾组织病理损伤,从而减轻急性肾损伤[8]。然而,茯苓酸在PIH相关肾损伤中的具体作用机制尚不清楚。基于此,本研究深入探究茯苓酸对PIH大鼠肾损伤的影响及潜在的分子机制,旨在为PIH肾损伤的防治提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括:BP-2010A型无创尾动脉血压仪(日本Softron Biotechnology公司)、Cobas c702型全自动生化分析仪(美国Roche公司)、ELx808型酶标仪(美国Bio-Tek公司)、StepOnePlus型实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)仪(美国ABI公司)、RM2235型组织切片机(德国Leica公司)、BX53型光学显微镜(日本Olympus公司)等。

1.2 主要药品与试剂

茯苓酸(批号HY-N0371,纯度99.94%)、*N*-硝基-左旋精氨酸甲酯(*N*-nitro-L-arginine methyl ester, L-NAME;批号HY-18729)、Sirt1/PGC-1α通路抑制剂EX527(批号HY-15452)均购自美国MCE公司;苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)、过碘酸-雪夫(periodic acid-Schiff, PAS)染色试剂盒(批号分别为C0105M、C0142S)和血肌酐(serum creatinine,Scr)、尿素氮(blood urea nitrogen,BUN)、尿酸(uric acid,UA)、胱抑素C(cystatin C, Cys-C)检测试剂盒(批号分别为S0291S、S0574S、S0232M、PC220)均购自上海碧云天生物技术股份有限公司;尿蛋白检测试剂盒(批号ml094967)和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GSH-Px)、8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-2′-deoxyguanosine,8-OHdG)酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(批号分别为ml106717、ml094963、ml107105、ml077380)以及RNA、蛋白提取试剂盒(批号分别为ml095837、ml095518)均购自上海酶联生物科技有限公司;兔抗Sirt1、PGC-1α、β-肌动蛋白(β-actin)抗体以及辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔二抗(批号分别为ab189494、ab313559、ab8227、ab6721)均购自英国Abcam公司;实时定量逆转录聚合酶链式反应(quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测试剂盒(批号QPG-020)购自上海吉玛制药技术有限公司。

1.3 动物

SPF级SD大鼠[体重(220±20)g]购自北京维通达生物技术有限公司,实验动物生产许可证号:SCXK(京)2023-0014。大鼠饲养于(23±2)℃、12 h光暗循环的环境中,自由摄食饮水。本实验经赣南医科大学实验动物伦理委员会批准(批准号2024032)。

2 方法

2.1 建模及分组

待大鼠饲养1周后，将雌性和雄性大鼠按照2∶1的比例合笼喂养。当观察到阴栓或阴道涂片中存在精子时，判定为妊娠雌鼠（共30只），并将此日定义为妊娠第0天。随后，妊娠雌鼠每日腹腔注射L-NAME（50 mg/kg），连续注射14 d以诱导PIH。通过标准尾部测压法检测孕鼠收缩压（systolic blood pressure，SBP）和舒张压（diastolic blood pressure，DBP），若SBP≥140 mmHg（1 mmHg＝0.133 kPa）且较造模前升高≥25%，同时DBP≥90 mmHg、24 h尿蛋白（比色法检测）＞30 mg，判定为PIH孕鼠模型构建成功（共24只）[9]。另取6只体重、月龄相匹配的妊娠雌鼠，在相同时间段内每日腹腔注射等体积生理盐水，作为空白组。将24只PIH孕鼠随机分为模型组、低剂量茯苓酸（低-茯苓酸）组、高剂量茯苓酸（高-茯苓酸）组、高-茯苓酸+EX527组，每组6只。低-茯苓酸组和高-茯苓酸组孕鼠分别每日灌胃茯苓酸10、20 mg/kg（以0.5%羧甲基纤维素钠溶液为溶剂）[10]，高-茯苓酸+EX527组孕鼠在灌胃20 mg/kg茯苓酸同时每日腹腔注射EX527（10 mg/kg，以生理盐水为溶剂）[11]，空白组和模型组孕鼠每日灌胃等体积的0.5%羧甲基纤维素钠溶液，每日1次，连续28 d。

2.2 24 h尿蛋白和血压检测

末次给药后，将各组孕鼠置于代谢笼中，收集24 h尿液，按试剂盒说明书操作，检测24 h尿蛋白。同步，采用标准尾部测压法连续测量孕鼠3次尾动脉SBP，取平均值。

2.3 样本采集

血压检测完成后，将各组孕鼠麻醉后腹主动脉取血，离心后收集血清，用于肾功能指标检测。各组孕鼠取血后腹腔注射2%戊巴比妥钠（40 mg/kg）进行麻醉，迅速摘取双侧肾脏。左侧肾脏置于多聚甲醛中固定，用于HE染色和PAS染色；右侧肾脏保存于－80 ℃冰箱中，用于氧化应激指标、qRT-PCR和Western blot检测。

2.4 血清中肾功能指标检测

取“2.3”项下各组孕鼠的血清样本，按照试剂盒说明书操作，通过全自动生化分析仪检测血清中Scr、BUN、UA、Cys-C水平。

2.5 肾组织病理学观察

2.5.1 肾组织形态观察

取“2.3”项下各组孕鼠用多聚甲醛固定的肾组织，常规脱水后进行石蜡包埋，切片（厚度4 μm），经脱蜡、HE染色、透明化处理后，使用显微镜观察肾小球和肾小管结构变化，并进行半定量评分。肾小球硬化指数评分——0分（无硬化）、1分（硬化程度＜25%）、2分（25%≤硬化程度＜50%）、3分（硬化程度≥50%）；肾小管损伤评分——0分（无损伤）、1分（损伤程度＜25%）、2分（25%≤损伤程度＜50%）、3分（损伤程度≥50%）[9]。

2.5.2 肾组织中糖类物质观察

取“2.5.1”项下各组孕鼠的肾组织切片，脱蜡水化后，经过碘酸溶液、Schiff试剂以及苏木精处理后，脱水封片，使用显微镜观察PAS阳性区域（紫红色区域），以此衡量肾组织中多糖和糖蛋白沉积等情况。通过Image J软件计算PAS阳性面积百分比，阳性面积百分比＝PAS阳性区域的像素面积/所分析区域的总像素面积×100%。

2.6 肾组织中氧化应激指标检测

取“2.3”项下各组孕鼠冻存的肾组织，匀浆处理后收集上清，按照ELISA试剂盒说明书操作，使用酶标仪检测450 nm波长处的吸光度值，根据标准曲线计算SOD、MDA、GSH-Px、8-OHdG浓度。

2.7 肾组织中Sirt1/PGC-1α通路相关蛋白的基因表达检测

采用qRT-PCR法进行检测。取“2.3”项下各组孕鼠冻存的肾组织，以Trizol法提取总RNA，逆转录为cDNA。以cDNA为模板进行qRT-PCR扩增反应，反应体系（20 μL）包含2×SYBR Green Master Mix 10 μL、cDNA 2 μL、正反向引物各1 μL、无核酸酶水6 μL。扩增条件为95 ℃预变性5 min；95 ℃变性15 s，58 ℃退火延伸30 s，共40个循环。以β-actin为内参，采用$2^{-\Delta\Delta ct}$法计算Sirt1、PGC-1α mRNA的表达水平。引物由生工生物工程（上海）股份有限公司合成，Sirt1的正向引物序列为5′-CTGGCATCTCTGGTTCTTGC-3′，反向引物序列为5′-TGGCAAGAGAGAGGCATTTG-3′（扩增产物长度178 bp）；PGC-1α的正向引物序列为5′-GAAGAAGAGGAAGCGGTGGA-3′，反向引物序列为5′-TGCATTTCTTCCAGCTTCCA-3′（扩增产物长度156 bp）；β-actin的正向引物序列为5′-GACCTCTATGCCAACACAGT-3′，反向引物序列为5′-AGTACTTGCGCTCAGGAGGA-3′（扩增产物长度162 bp）。

2.8 肾组织中Sirt1/PGC-1α通路相关蛋白表达检测

采用Western blot法进行检测。取“2.3”项下各组孕鼠冻存的肾组织，用RIPA裂解后提取蛋白，定量后变性。将变性蛋白分离、转膜、封闭后，加入Sirt1、PGC-1α和β-actin抗体（稀释比例均为1∶1 000），低温孵育过夜；次日，加入相应二抗（稀释比例为1∶5 000），室温孵育1 h后进行ECL显影处理，使用Image J软件分析条带灰度值。以目的蛋白与内参（β-actin）的灰度值比值表示目的蛋白的表达水平。

2.9 统计学处理

采用SPSS 26.0软件进行统计分析。计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用SNK-q检验。检验水准$\alpha=0.05$。

3 结果

3.1 茯苓酸对模型孕鼠24 h尿蛋白和尾动脉SBP的影响

与空白组比较，模型组孕鼠24 h尿蛋白和尾动脉SBP均显著升高（$P<0.05$）；与模型组比较，低-茯苓酸组和高-茯苓酸组孕鼠24 h尿蛋白和尾动脉SBP均显著降低（$P<0.05$），且高-茯苓酸组降低更明显（$P<0.05$）；与高-茯苓酸组比较，高-茯苓酸+EX527组孕鼠24 h尿蛋白和尾动脉SBP均显著升高（$P<0.05$）。结果见表1。

表1 各组孕鼠24 h尿蛋白和尾动脉SBP比较（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	24 h尿蛋白/mg	尾动脉SBP/mmHg
空白组	18.69±3.87	115.36±5.68
模型组	45.15±6.12[a]	178.34±8.75[a]
低-茯苓酸组	36.12±2.65[b]	149.05±9.02[b]
高-茯苓酸组	25.15±1.87[bc]	133.33±7.11[bc]
高-茯苓酸+EX527组	37.69±4.16[d]	151.12±9.36[d]
F	41.565	49.776
P	<0.000 1	<0.000 1

a：与空白组比较，$P<0.05$；b：与模型组比较，$P<0.05$；c：与低-茯苓酸组比较，$P<0.05$；d：与高-茯苓酸组比较，$P<0.05$。

3.2 茯苓酸对模型孕鼠血清中肾功能指标的影响

与空白组比较，模型组孕鼠血清中Scr、BUN、UA、Cys-C水平均显著升高（$P<0.05$）；与模型组比较，低-茯苓酸组和高-茯苓酸组孕鼠血清中Scr、BUN、UA、Cys-C水平均显著降低（$P<0.05$），且高-茯苓酸组降低更明显（$P<0.05$）；与高-茯苓酸组比较，高-茯苓酸+EX527组孕鼠血清中Scr、BUN、UA、Cys-C水平均显著升高（$P<0.05$）。结果见表2。

3.3 茯苓酸对模型孕鼠肾组织病理形态的影响

如图1所示，空白组孕鼠肾小球和肾小管结构正常；模型组孕鼠肾小球系膜细胞增生，肾小管上皮细胞肿胀、变性，管腔扩张，可见蛋白管型；低-茯苓酸组和高-茯苓酸组孕鼠肾损伤均有所减轻，且高-茯苓酸组减轻更明显；高-茯苓酸+EX527组孕鼠肾损伤较高-茯苓酸组加重。具体表现为：与空白组比较，模型组孕鼠的肾小球硬化指数评分、肾小管损伤评分以及PAS阳性面积百分比均显著升高（$P<0.05$）；与模型组比较，低-茯苓酸组和高-茯苓酸组孕鼠的肾小球硬化指数评分、肾小管损伤评分以及PAS阳性面积百分比均显著降低（$P<0.05$），且高-茯苓酸组降低更明显（$P<0.05$）；与高-茯苓酸组比较，高-茯苓酸+EX527组孕鼠的肾小球硬化指数评分、肾小管损伤评分以及PAS阳性面积百分比均显著升高（$P<0.05$）。结果见表3。

表2 各组孕鼠血清中肾功能指标比较（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	Scr/(μmol/L)	BUN/(mmol/L)	UA/(μmol/L)	Cys-C/(mg/L)
空白组	42.15±4.02	5.12±0.51	187.36±14.36	0.78±0.06
模型组	91.33±7.65[a]	18.24±1.02[a]	385.62±20.05[a]	2.67±0.21[a]
低-茯苓酸组	74.25±5.12[b]	12.15±1.13[b]	246.12±14.37[bc]	1.89±0.14[b]
高-茯苓酸组	53.36±4.67[bc]	8.21±0.84[bc]	194.15±18.33[b]	1.25±0.13[bc]
高-茯苓酸+EX527组	79.12±5.66[d]	14.11±1.15[d]	312.04±11.02[d]	1.97±0.15[d]
F	77.042	169.638	166.056	147.475
P	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1

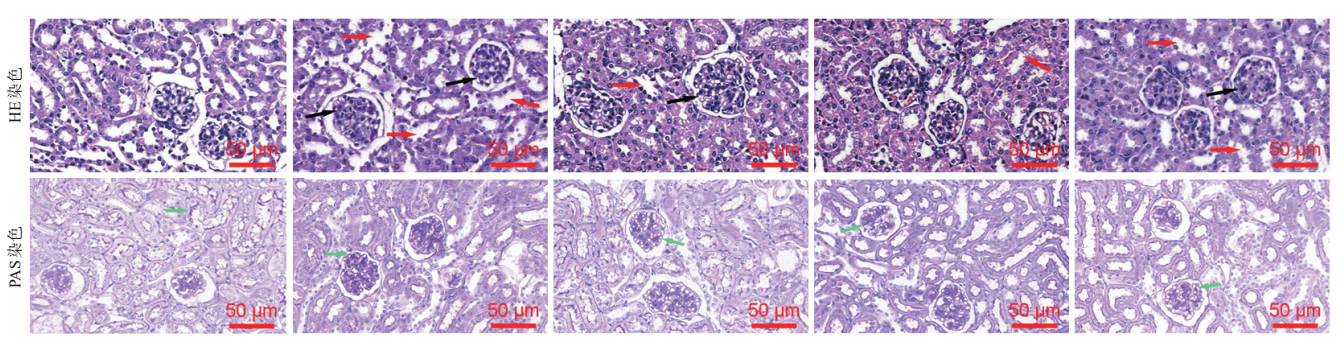
a：与空白组比较，$P<0.05$；b：与模型组比较，$P<0.05$；c：与低-茯苓酸组比较，$P<0.05$；d：与高-茯苓酸组比较，$P<0.05$。

3.4 茯苓酸对模型孕鼠肾组织中氧化应激指标的影响

与空白组比较，模型组孕鼠肾组织中SOD、GSH-Px含量均显著降低，MDA、8-OHdG含量均显著升高（$P<0.05$）；与模型组比较，低-茯苓酸组和高-茯苓酸组孕鼠肾组织中SOD、GSH-Px含量均显著升高，MDA、8-OHdG含量均显著降低（$P<0.05$），且高-茯苓酸组变化更明显（$P<0.05$）；与高-茯苓酸组比较，高-茯苓酸+EX527组孕鼠肾组织中SOD、GSH-Px含量均显著降低，MDA、8-OHdG含量均显著升高（$P<0.05$）。结果见表4。

3.5 茯苓酸对模型孕鼠肾组织中Sirt1、PGC-1α mRNA及蛋白表达的影响

与空白组比较，模型组孕鼠肾组织中Sirt1、PGC-1α mRNA及蛋白表达水平均显著降低（$P<0.05$）；与模型组比较，低-茯苓酸组和高-茯苓酸组孕鼠肾组织中Sirt1、PGC-1α mRNA及蛋白表达水平均显著升高（$P<0.05$），且高-茯苓酸组升高更明显（$P<0.05$）；与高-茯苓酸组比较，高-茯苓酸+EX527组孕鼠肾组织中Sirt1、PGC-1α mRNA及蛋白表达水平均显著降低（$P<0.05$）。结果见表5和图2。



A.空白组　B.模型组　C.低-茯苓酸组　D.高-茯苓酸组　E.高-茯苓酸+EX527组

注：黑色箭头所指为肾小球系膜增生；红色箭头所指为肾小管损伤；绿色箭头所指为PAS阳性区域。

图1 各组孕鼠肾组织的HE染色和PAS染色图

表3　各组孕鼠肾组织病理学指标比较（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	肾小球硬化指数评分/分	肾小管损伤评分/分	PAS阳性面积百分比/%
空白组	0.31±0.06	0.59±0.06	8.78±0.89
模型组	1.87±0.11[a]	2.36±0.26[a]	35.64±3.12[a]
低-茯苓酸组	1.32±0.10[b]	1.74±0.16[b]	23.66±2.17[b]
高-茯苓酸组	0.89±0.06[bc]	1.45±0.12[bc]	15.51±1.67[bc]
高-茯苓酸+EX527组	1.38±0.34[d]	1.81±0.13[d]	25.02±2.03[d]
F	71.083	98.560	140.356
P	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1

a：与空白组比较，$P<0.05$；b：与模型组比较，$P<0.05$；c：与低-茯苓酸组比较，$P<0.05$；d：与高-茯苓酸组比较，$P<0.05$。

表4　各组孕鼠肾组织中氧化应激指标含量比较（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	SOD/(U/mg)	MDA/(nmol/mg)	GSH-Px/(U/mg)	8-OHdG/(ng/mg)
空白组	125.33±10.06	2.15±0.20	96.65±7.54	2.14±0.25
模型组	57.34±5.26[a]	7.66±0.65[a]	38.13±5.06[a]	7.89±0.65[a]
低-茯苓酸组	78.34±7.62[b]	5.97±0.54[b]	52.39±4.57[b]	5.87±0.54[b]
高-茯苓酸组	97.64±8.24[bc]	4.20±0.31[bc]	71.68±5.24[bc]	3.62±0.35[bc]
高-茯苓酸+EX527组	74.62±6.15[d]	6.17±0.56[d]	50.87±4.85[d]	6.01±0.54[d]
F	68.932	115.248	101.104	126.965
P	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1

a：与空白组比较，$P<0.05$；b：与模型组比较，$P<0.05$；c：与低-茯苓酸组比较，$P<0.05$；d：与高-茯苓酸组比较，$P<0.05$。

表5　各组孕鼠肾组织中Sirt1/PGC-1α通路相关蛋白及mRNA表达水平比较（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	mRNA表达水平		蛋白表达水平	
	Sirt1	PGC-1α	Sirt1	PGC-1α
空白组	1.02±0.07	1.04±0.05	0.89±0.05	0.78±0.06
模型组	0.26±0.03[a]	0.34±0.05[a]	0.24±0.03[a]	0.18±0.03[a]
低-茯苓酸组	0.42±0.03[b]	0.59±0.04[b]	0.41±0.04[b]	0.37±0.04[b]
高-茯苓酸组	0.68±0.05[bc]	0.72±0.05[bc]	0.67±0.05[bc]	0.59±0.05[bc]
高-茯苓酸+EX527组	0.40±0.03[d]	0.55±0.05[d]	0.39±0.05[d]	0.34±0.03[d]
F	174.424	268.158	200.100	173.590
P	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1

a：与空白组比较，$P<0.05$；b：与模型组比较，$P<0.05$；c：与低-茯苓酸组比较，$P<0.05$；d：与高-茯苓酸组比较，$P<0.05$。

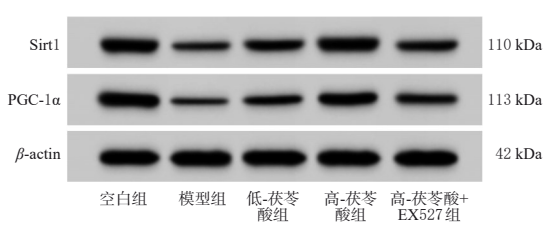


图2　各组孕鼠肾组织中Sirt1/PGC-1α通路相关蛋白表达的电泳图

4　讨论

PIH是临床高危并发症，其病理机制涉及内皮功能障碍、氧化应激过度激活以及肾血流动力学异常，其中肾脏是主要的靶器官之一[12]。目前PIH治疗多聚焦于降压、解痉等对症干预，缺乏针对分子机制的靶向疗法，且常伴有不良反应[9]。本研究采用L-NAME诱导PIH孕鼠模型，可有效复制高血压、蛋白尿及肾损伤等核心病理特征，与人类PIH肾损伤的临床表现高度一致。基于此模型，本研究旨在探讨茯苓酸对PIH相关肾损伤的作用及机制。

茯苓酸作为传统中药茯苓的活性成分，既往研究显示，其对多种肾损伤模型具有改善作用，例如，其可通过激活核转录因子红系2相关因子2通路抑制肾小管上皮细胞铁死亡，从而减轻肾缺血再灌注损伤[13]。本研究中，经茯苓酸干预后，PIH大鼠24 h尿蛋白和尾动脉SBP均显著降低，血清中肾功能指标（Scr、BUN、UA、Cys-C）水平也显著提高，表明茯苓酸可减轻PIH引发的肾脏滤过功能损伤。另外，病理学观察结果显示，茯苓酸可显著降低PIH大鼠的肾小球硬化指数评分、肾小管损伤评分及PAS阳性面积百分比，更为直接地证实了其可缓解PIH引发的肾组织病理损伤。这些结果提示，茯苓酸对PIH大鼠肾损伤具有改善作用。这与Zhang等[14]报道的茯苓酸改善高尿酸血症肾病的作用机制相似，进一步提示其作为肾脏保护剂的潜力。

氧化应激是PIH导致肾损伤的关键机制之一。SOD与GSH-Px是细胞内关键的抗氧化酶，其含量升高反映机体抗氧化能力增强[15]；MDA和8-OHdG分别为脂质过氧化和DNA氧化损伤的标志物，其含量升高提示氧化应激加剧[16]。本研究结果显示，茯苓酸可显著提高PIH孕鼠肾组织中SOD和GSH-Px活性，并显著降低MDA和8-OHdG含量，表明茯苓酸能够通过增强抗氧化防御、抑制脂质过氧化与DNA氧化损伤，从而减轻PIH相关的肾组织氧化应激。

Sirt1/PGC-1α通路是调控细胞能量代谢及氧化应激的关键信号轴，其中Sirt1作为NAD^+依赖性的去乙酰化酶，可通过激活PGC-1α促进线粒体生物合成和抗氧化基因表达[17]。已有研究证实，激活Sirt1/PGC-1α通路可通过调控线粒体功能、抑制氧化应激与炎症反应，在急性肾损伤中发挥核心保护作用[18—19]。本研究结果显示，PIH孕鼠肾组织中Sirt1和PGC-1α的蛋白与mRNA表达水平均显著降低，而茯苓酸可显著上调二者的表达，并且高剂量效果更明显。为了更深入探究Sirt1/PGC-1α通路在茯苓酸发挥肾脏保护中的作用机制，本研究结合既往文献，选用Sirt1特异性抑制剂EX527来验证茯苓酸的靶点依赖性。结果显示，使用EX527抑制Sirt1活性后，茯苓酸的肾脏保护作用被逆转，表明其改善PIH肾损伤的机制与激活Sirt1/PGC-1α通路密切相关。这提示茯苓酸可能具备“降压-改善肾功能-减轻氧化应激-激活能量代谢通路”的多靶点作用。

综上所述，茯苓酸可通过激活Sirt1/PGC-1α通路改善PIH诱导的孕鼠肾损伤。然而，本研究并未深入探究茯苓酸对PIH孕鼠胎盘功能以及胎儿发育的影响，也尚未解析Sirt1/PGC-1α通路下游的具体效应分子。未来

可结合胎盘组织学、胎儿体重及存活率等指标，全面评估茯苓酸对母胎结局的影响，进一步明确其临床转化潜力；同时，也可通过细胞实验深入验证茯苓酸的药理机制及潜在临床药用价值。

参考文献

[1] LIAO Y L, DING Y L, YU L, et al. Exploring the mechanism of *Alisma orientale* for the treatment of pregnancy induced hypertension and potential hepato-nephrotoxicity by using network pharmacology, network toxicology, molecular docking and molecular dynamics simulation[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1027112.

[2] ZHAO Y, WANG Y, TONG F, et al. Epidemiology of maternal hypertensive disorders[J]. Hypertension, 2025, 82(5): e88-e101.

[3] NELSON-PIERCY C, SRISAWAT N, KASHANI K, et al. Pregnancy-associated acute kidney injury: consensus report of the 32nd Acute Disease Quality Initiative workgroup[J]. Nat Rev Nephrol, 2025, 21(9): 633-646.

[4] DINES V, SUVAKOV S, KATTAH A, et al. Preeclampsia and the kidney: pathophysiology and clinical implications [J]. Compr Physiol, 2023, 13(1): 4231-4267.

[5] ZHAO Y, JIA Q, HAO G M, et al. Jiangyatongluo decoction ameliorates tubulointerstitial fibrosis via regulating the SIRT1/PGC-1α/mitophagy axis in hypertensive nephropathy[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1491315.

[6] KO S F, YANG C C, SUNG P H, et al. Dapagliflozin-entresto protected kidney from renal hypertension via downregulating cell-stress signaling and upregulating SIRT1/PGC-1α/Mfn2-medicated mitochondrial homeostasis[J]. Exp Biol Med, 2023, 248(23): 2421-2439.

[7] 高秀荣，仝兴瑞，王庆海，等. 茯苓酸调节IL-6/JAK2/STAT3信号通路对原发性高血压大鼠内皮细胞损伤的影响[J]. 河北医学，2024，30(12)：1987-1993.

[8] CAI Z Y, SHENG Z X, YAO H. Pachymic acid ameliorates sepsis-induced acute kidney injury by suppressing inflammation and activating the Nrf2/HO-1 pathway in rats [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(8): 1924-1931.

[9] ZHANG W Y, YUAN W, XU N, et al. Icariin improves acute kidney injury and proteinuria in a rat model of pregnancy-induced hypertension[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(5): 7398-7404.

[10] JIANG G P, LIAO Y J, HUANG L L, et al. Effects and molecular mechanism of pachymic acid on ferroptosis in renal ischemia reperfusion injury[J]. Mol Med Rep, 2021, 23(1): 63.

[11] LIU M Z, JAYARAMAN K, GIRI T, et al. Role of SIRT1 in isoflurane conditioning-induced neurovascular protection against delayed cerebral ischemia secondary to subarachnoid hemorrhage[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(8): 4291.

[12] NG'ETHE W, PULEI A, ONDIEKI D, et al. Outcomes of pregnancy-related acute kidney injury: a retrospective study in the obstetric critical care unit at Kenyatta National Hospital 2020 to 2023[J]. PLoS Glob Public Health, 2025, 5(4): e0004396.

[13] DENNIS A T, XIN A N, FARBER M K. Perioperative management of patients with preeclampsia: a comprehensive review[J]. Anesthesiology, 2025, 142(2): 378-402.

[14] ZHANG C, XIONG Y K, GONG M Y, et al. Pachymic acid ameliorates fructose-driven hyperuricemic nephropathy in mice by suppressing ferroptosis via activating Nrf2/GPX-4 pathway[J]. J Agric Food Chem, 2025, 73(36): 22778-22793.

[15] LANG X, LIU W, CHEN Q F, et al. Resveratrol inhibits multiple organ injury in preeclampsia rat model[J]. Acta Biochim Pol, 2023, 70(1): 131-135.

[16] TANG K F, XU S H, CHEN P, et al. Potential role of glutathione S-transferase M1 gene polymorphism in kidney calcium oxalate stone formation[J]. Int Urol Nephrol, 2024, 56(3): 887-892.

[17] ZHANG S, FENG X J, YANG G Y, et al. Dexmedetomidine ameliorates acute kidney injury by regulating mitochondrial dynamics via the α2-AR/SIRT1/PGC-1α pathway activation in rats[J]. Mol Med, 2024, 30(1): 184.

[18] WANG H, CHEN S S, ZHANG Y X, et al. Liu wei di huang decoction alleviates renal fibrosis by inhibiting endothelial mesenchymal transitions via upregulating Sirt1 expression and inhibiting the Wnt/β-catenin signaling pathway[J]. Drug Des Devel Ther, 2025, 19: 6587-6603.

[19] SUN S N, YANG S R, CHENG Y, et al. Jinlida granules alleviate podocyte apoptosis and mitochondrial dysfunction via the AMPK/PGC-1α pathway in diabetic nephropathy[J]. Int J Mol Med, 2025, 55(2): 26.

（收稿日期：2025-10-16　修回日期：2026-01-06）

（编辑：邹丽娟）