

引用:孙亚利,王彬蒙,丁新月,邢丽娜.基于脂质过氧化途径探讨黄芪甲苷对高糖诱导人足细胞铁死亡的保护作用[J].中医导报,2025,31(6):26-30.

基于脂质过氧化途径探讨黄芪甲苷对高糖诱导人足细胞铁死亡的保护作用*

孙亚利,王彬蒙,丁新月,邢丽娜

(上海中医药大学附属普陀医院,上海 200060)

[摘要] 目的:探讨黄芪甲苷(AS-IV)通过减少脂质过氧化物的发生,对高糖诱导人足细胞(HPC)铁死亡的保护作用。方法:将细胞分为对照组(5.5 mmol/L D-葡萄糖)、模型组(30.0 mmol/L D-葡萄糖)、低剂量给药组(30.0 mmol/L D-葡萄糖+10.0 μ mol/L AS-IV)和高剂量给药组(30.0 mmol/L D-葡萄糖+40.0 μ mol/L AS-IV),通过CCK-8计算细胞存活率,Western blotting检测cleaved Caspase-3、PTGS2和GPX4蛋白水平,Hoechst染色后观察细胞凋亡情况,检测细胞MDA、SOD、CAT、GSH-Px水平。结果:与模型组比较,低、高剂量给药组细胞存活率升高($P<0.05$),高剂量给药组cleaved Caspase-3表达水平降低($P<0.05$),Hoechst染色后显示高剂量给药组细胞凋亡率降低($P<0.01$)。低、高剂量给药组MDA水平均降低($P<0.01$),SOD水平均升高($P<0.01$);低、高剂量给药组CAT和GSH-Px水平升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。低、高剂量给药组PTGS2表达水平降低($P<0.01$),高剂量给药组GPX4蛋白表达水平升高($P<0.01$)。结论:黄芪甲苷可能通过抑制脂质过氧化物的发生,减轻高糖诱导的肾小球足细胞铁死亡情况。

[关键词] 足细胞;糖尿病肾脏病;铁死亡;黄芪甲苷;脂质过氧化

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)06-0026-05

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.06.005

To Investigate the Protective Effect of Astragaloside IV on High Glucose-Induced Ferroptosis in Human Podocytes Based on Lipid Peroxidation Pathway

SUN Yali, WANG Binneng, DING Xinyue, XING Li'na

(Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200060, China)

[Abstract] Objective: To investigate the protective effect of astragaloside IV on high glucose-induced ferroptosis in human podocytes (HPC) by reducing the occurrence of lipid peroxidation. Methods: The cells were divided into control group (5.5 mmol/L D-glucose), model group (30.0 mmol/L D-glucose), low dose group (30.0 mmol/L D-glucose+10.0 μ mol/L AS-IV) and high dose group (30.0 mmol/L D-glucose+40.0 μ mol/L AS-IV). The cell viability was calculated by CCK-8. The protein levels of cleaved Caspase-3, PTGS2 and GPX4 were detected by Western blotting. The apoptosis was observed by Hoechst staining, and the levels of MDA, SOD, CAT and GSH-Px were detected. Results: Compared with the model group, the cell survival rate increased in low dose group and high dose group ($P<0.05$), and the expression level of cleaved Caspase-3 decreased in high dose group ($P<0.05$). Hoechst staining showed that the apoptosis rate decreased in high dose group ($P<0.01$). The levels of MDA decreased in low dose group and high dose group ($P<0.01$), and the levels of SOD increased in low dose group and high dose group ($P<0.01$). The levels of CAT and GSH-px in increased in the low dose group and high dose group ($P<0.05$ or $P<0.01$). The expression level of PTGS2 decreased in low

*基金项目:上海市普陀区卫生健康系统科技创新项目(ptkwws202203)

通信作者:邢丽娜,女,主任医师,研究方向为中西医结合防治肾脏病

dose group and high dose group ($P<0.01$), while the expression level of GPX4 protein increased in high dose group ($P<0.01$). Conclusion: Astragaloside IV may reduce the ferroptosis of glomerular podocytes induced by high glucose according to inhibiting the occurrence of lipid peroxidation.

[Keywords] podocyte; diabetes kidney disease; ferroptosis; astragaloside IV; lipid peroxidation

糖尿病肾脏病(diabetic kidney disease,DKD)是糖尿病微血管并发症中最为主要的类型,同时它也是诱发终末期肾脏疾病(ESRD)的主要原因之一^[1]。足细胞作为肾脏关键的固有细胞,在保持肾小球滤过屏障的结构完整性和功能正常性方面扮演着至关重要的角色^[2-3]。在DKD状态下,足细胞会发生肥大、足突的融合与脱落等现象,导致足细胞数量减少,引发肾小球毛细血管襻的结构塌陷,被毛细血管襻支撑的肾小球基底膜(GBM)裸露出来,与肾小囊发生接触^[4],最终可引发肾脏疾病。铁死亡是哥伦比亚大学的Brent R. Stockwell首次发现并命名的一种新的细胞死亡模式^[5]。它是一种由铁依赖性机制引起的脂质过氧化物大量积聚,最终导致细胞死亡的类型。铁死亡的发病机制包括铁依赖的活性氧(ROS)产生和脂质过氧化等^[6]。近年来,DKD的发生与发展过程中,铁死亡已被多项研究证实参与其中^[7-11]。据研究发现,长期的高血糖状态可诱导足细胞内ROS水平的升高,破坏氧化还原稳态^[12]。ROS的积累诱导脂质过氧化反应,当脂质过氧化物积累到一定程度时,可触发铁死亡。

黄芪在临床实践中被广泛应用,其关键活性成分之一黄芪甲苷展现出了多种药理效应^[13]。本研究拟通过构建高糖诱导的足细胞铁死亡模型,探讨黄芪甲苷通过减少脂质过氧化,从而对足细胞铁死亡发挥保护作用的机制。

1 材料与方法

1.1 细胞及主要试剂 人足细胞(HPC,由上海交通大学附属第六人民医院汪年松教授馈赠);RPMI-1640培养基(批号:2925195)、胎牛血清(批号:2553997CP)、胰岛素-转铁蛋白-硒(ITS,批号:2498113)均购自美国Gibco公司;葡萄糖(中国biosharp公司,批号:22270568);黄芪甲苷(AS-IV,纯度98%,上海同田生物技术有限公司,批号:23101341);CCK-8试剂盒[远见生物科技(上海)有限公司,批号:BV42274251];GPX4抗体(ABclonal公司,批号:A1933);兔抗 β -actin抗体(批号:#4970)、PTGS2抗体(批号:#12282)、cleaved Caspase-3蛋白抗体(批号:#9661)均购自美国Cell Signaling Technology公司;活性氧(ROS)检测试剂盒(批号:011124240223)、Hoechst染色液(批号:C0003)均购自中国碧云天公司;过氧化氢酶(CAT)试剂盒(批号:20241105)、超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒(批号:20240328)、丙二醛(MDA)试剂盒(批号:20241021)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)试剂盒(批号:20241021)均购自南京建成生物工程研究所。

1.2 主要仪器 细胞超净工作台(ESCO公司,型号:SVE-6A1);恒温培养箱(Thermo Fisher Scientific公司,型号:HERA-cell240i);倒置显微镜(德国Leica公司,型号:DMI3000B);多功能酶标仪(BIO-RAD公司,型号:Bio Rad-680);多功能凝胶成像仪(上海天能科技有限公司,型号:Tanon MINI Space

2000);实时荧光定量PCR仪(ABI公司,型号:Quant Studio 5)。

1.3 构建HPC铁死亡模型 水浴复苏冻存的HPC细胞,转移到含有10%胎牛血清的1640培养基里,置于33℃细胞培养箱中培养,待细胞密度达到70%~80%时,再转移至37℃的细胞培养箱中,继续分化1周。选取状态良好的HPC细胞分为4组,分别给予5.5、10.0、20.0、30.0 mmol/L D-葡萄糖培养24 h,通过CCK-8和Western blotting等方法确定葡萄糖最佳造模浓度。

1.4 黄芪甲苷对HPC的干预浓度分组 HPC细胞复苏分化后,选取状态良好的HPC,以合适细胞密度进行铺板,将细胞分为对照组、模型组、低剂量给药组和高剂量给药组。对照组和模型组给予完全培养基,低剂量给药组和高剂量给药组给予含10.0 μ mol/L AS-IV和40.0 μ mol/L AS-IV的完全培养基,培养24 h后,对照组给予含5.5 mmol/L D-葡萄糖培养基;模型组、低剂量给药组、高剂量给药组用含30.0 mmol/L D-葡萄糖培养基,继续培养24 h。

1.5 CCK-8方法测定细胞活力 分组方式同“1.4”,选取状态良好的HPC,以合适细胞密度接种于96孔板中,经过相应的高糖处理或AS-IV给药后,每孔加入10 μ L CCK-8工作液,继续在37℃细胞培养箱中孵育1 h,通过酶联免疫吸附测定技术,在450 nm波长下对样本的吸光度进行测定,计算细胞存活率。

1.6 Western blotting法检测蛋白表达 分组方式同“1.4”,选取状态良好的HPC,以合适细胞密度接种于6孔板中,经过相应的高糖处理或AS-IV给药后,弃去各组细胞上清液,随后用1 mL PBS溶液洗涤后再次弃去,接着加入裂解液,完成裂解步骤后通过离心获取上清部分,采用BCA法测定所得蛋白的浓度,按照4:1的比例加入5 \times SDS-PAGE上样缓冲液进行混合后,100℃加热10 min使蛋白变性。将处理好的蛋白样本进行上样、电泳分离、转膜。转膜完成后用5%脱脂奶粉封闭2 h, TBST洗涤3次,将 β -actin一抗(1:1 000)、cleaved Caspase-3一抗(1:1 000)、PTGS2一抗(1:1 000)、GPX4一抗(1:1 000)与膜在4℃条件下孵育过夜,第2天吸走一抗后TBST洗涤3次,二抗孵育2 h, TBST洗涤3次,显影曝光后用Image J软件进行灰度值分析。

1.7 细胞内MDA、SOD、CAT、GSH和ROS水平的测定 细胞分组及干预方式同“1.4”,收集各组HPC的上清液或制作细胞悬液,随后严格遵循试剂盒的操作指南,对细胞内的MDA、SOD、CAT及GSH含量进行测定。

对各组HPC做相应处理后,使用无血清培养液以1:1 000的比例稀释DCFH-DA,使其最终浓度为10 μ mol/L。随后弃去原有的细胞培养液,并向每孔中加入2 mL已稀释的DCFH-DA溶液。将细胞置于37℃细胞培养箱中孵育20 min后用无血清细胞培养液或PBS溶液对细胞进行3次洗涤,在荧光显微镜

下对细胞进行观察。

1.8 Hoechst染色 细胞分组及干预方式同“1.4”，对各组HPC进行相应处理后，用细胞完全培养基将Hoechst 33342活细胞染色剂(100×)稀释至1×，随后轻轻混匀。向每孔中加入2 mL稀释后的染色液。在37 ℃细胞培养箱中孵育10 min，弃去含有染色剂的培养基，用完全培养基或PBS溶液洗涤2~3次后在荧光显微镜下对细胞进行观察。

1.9 统计学方法 使用Graph Pad Prism 8.0分析数据，计量资料以“均数±标准差”($\bar{x}\pm s$)表示。对各组数据进行单因素方差分析，两两比较采用Tukey检验， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 高糖对HPC存活率的影响 CCK-8结果显示，与5.5 mmol/L D-葡萄糖浓度比较，葡萄糖浓度在20.0、30.0 mmol/L时细胞存活率降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。(见表1)

表 1 不同糖浓度下细胞存活率比较 ($\bar{x}\pm s, \%$)

D-葡萄糖浓度	<i>n</i>	细胞存活率
5.5 mmol/L	6	100.00±9.12
10.0 mmol/L	6	90.15±10.46
20.0 mmol/L	6	85.10±4.03 ^a
30.0 mmol/L	6	65.29±6.59 ^b
<i>F</i>		20.300
<i>P</i>		0.000

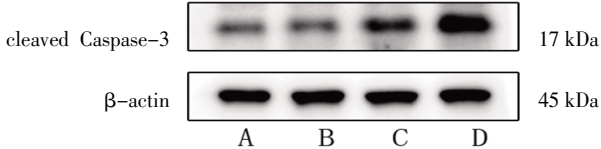
注：与5.5 mmol/L D-葡萄糖比较，^a $P<0.05$ ，^b $P<0.01$ 。

2.2 高糖对HPC中cleaved Caspase-3蛋白表达水平的影响 Western blotting结果显示，与5.5 mmol/L D-葡萄糖比较，葡萄糖浓度在20.0、30.0 mmol/L时HPC中凋亡关键蛋白cleaved Caspase-3表达水平升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。(见表2、图1)

表 2 不同糖浓度下 cleaved Caspase-3 蛋白表达比较 ($\bar{x}\pm s$)

D-葡萄糖浓度	<i>n</i>	cleaved Caspase-3/ β -actin
5.5 mmol/L	3	0.50±0.06
10.0 mmol/L	3	0.63±0.23
20.0 mmol/L	3	0.92±0.10 ^a
30.0 mmol/L	3	1.11±0.01 ^b
<i>F</i>		13.660
<i>P</i>		0.002

注：与5.5 mmol/L D-葡萄糖比较，^a $P<0.05$ ，^b $P<0.01$ 。

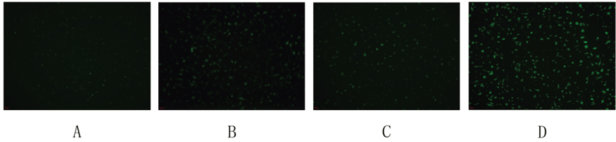


注：A.5.5 mmol/L D-葡萄糖；B.10.0 mmol/L D-葡萄糖；C.20.0 mmol/L D-葡萄糖；D.30.0 mmol/L D-葡萄糖。

图 1 不同糖浓度下 cleaved Caspase-3 蛋白表达

Western blotting 图

2.3 高糖对HPC活性氧(ROS)水平的影响 ROS染色结果显示，与5.5 mmol/L D-葡萄糖比较，葡萄糖浓度在10.0、20.0、30.0 mmol/L时细胞ROS含量升高，葡萄糖浓度30.0 mmol/L时差异有统计学意义($P<0.01$)。(见图2)



注：A.5.5 mmol/L D-葡萄糖；B.10.0 mmol/L D-葡萄糖；C.20.0 mmol/L D-葡萄糖；D.30.0 mmol/L D-葡萄糖。

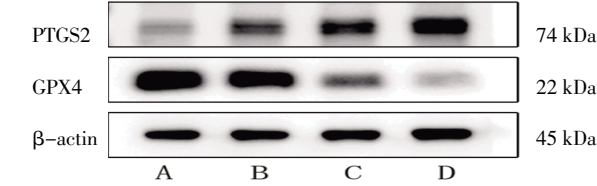
图 2 不同糖浓度下 ROS 染色观察细胞内活性氧变化 (免疫荧光，×100)

2.4 高糖对HPC铁死亡的影响 Western blotting法显示，与5.5 mmol/L D-葡萄糖比较，葡萄糖浓度在20.0、30.0 mmol/L时HPC中铁死亡关键蛋白PTGS2表达水平升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)，GPX4表达水平降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。(见表3、图3)

表 3 不同糖浓度下 HPC 中 PTGS2、GPX4 蛋白表达水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

D-葡萄糖浓度	<i>n</i>	PTGS2/ β -actin	GPX4/ β -actin
5.5 mmol/L	3	0.45±0.13	1.26±0.21
10.0 mmol/L	3	0.66±0.17	0.98±0.14
20.0 mmol/L	3	0.81±0.16 ^a	0.59±0.19 ^a
30.0 mmol/L	3	1.03±0.03 ^b	0.48±0.21 ^b
<i>F</i>		9.987	10.750
<i>P</i>		0.004	0.003

注：5.5 mmol/L D-葡萄糖比较，^a $P<0.05$ ，^b $P<0.01$ 。



注：A.5.5 mmol/L D-葡萄糖；B.10.0 mmol/L D-葡萄糖；C.20.0 mmol/L D-葡萄糖；D.30.0 mmol/L D-葡萄糖。

图 3 不同糖浓度下 HPC 中 PTGS2、GPX4 蛋白表达

Western blotting 图

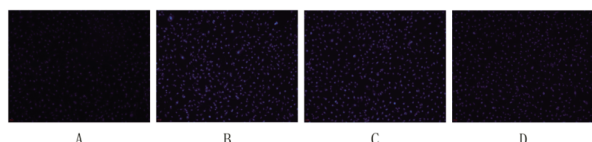
2.5 黄芪甲苷对高糖诱导HPC凋亡的保护作用 CCK-8结果显示，与对照组比较，模型组HPC存活率显著降低($P<0.01$)，低、高剂量给药组细胞存活率升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。(见表4)

表 4 黄芪甲苷给药后细胞存活率比较 ($\bar{x}\pm s, \%$)

组别	<i>n</i>	细胞存活率
对照组	6	100.00±2.93
模型组	6	58.75±6.76 ^a
低剂量给药组	6	69.94±3.75 ^b
高剂量给药组	6	85.42±7.38 ^c
<i>F</i>		63.46
<i>P</i>		0.000

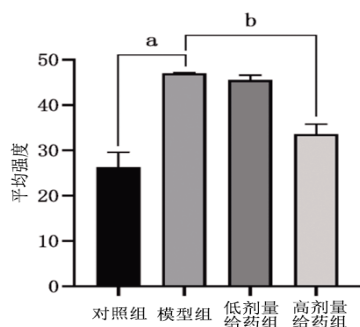
注：与对照组比较，^a $P<0.01$ ；与模型组比较，^b $P<0.05$ ，^c $P<0.01$ 。

Hoechst染色后结果显示，对照组细胞仅有少量凋亡，葡萄糖浓度在30.0 mmol/L时细胞凋亡逐渐增多($P<0.01$)，细胞核呈致密浓染或呈碎块状致密浓染，细胞核出现变小、变形等；低、高剂量给药组细胞凋亡降低，高剂量给药组细胞凋亡降低，差异有统计学意义($P<0.01$)。(见图4~5)



注:A.对照组;B.模型组;C.低剂量给药组;D.高剂量给药组。

图4 黄芪甲苷给药后 Hoechst 染色观察细胞凋亡变化 (免疫荧光,×100)



注:与对照组比较,^a $P<0.01$;与模型组比较,^b $P<0.01$ 。

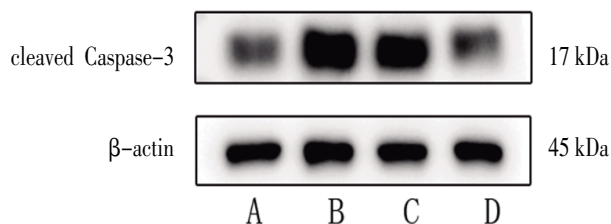
图5 各组细胞 Hoechst 染色结果定量分析 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

2.6 黄芪甲苷对高糖诱导下HPC中cleaved Caspase-3蛋白表达水平的影响 Western blotting结果显示,与对照组比较,模型组HPC中cleaved Caspase-3表达水平升高($P<0.01$),高剂量给药组cleaved Caspase-3表达水平降低($P<0.01$)。(见表5、图6)

表5 黄芪甲苷给药后 cleaved Caspase-3 蛋白表达水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	cleaved Caspase-3/ β -actin
对照组	3	0.72±0.03
模型组	3	1.17±0.04 ^a
低剂量给药组	3	1.04±0.18
高剂量给药组	3	0.77±0.15 ^b
F		9.549
P		0.005

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$ 。



注:A.5.5 mmol/L D-葡萄糖;B.10.0 mmol/L D-葡萄糖;C.20.0 mmol/L D-葡萄糖;D.30.0 mmol/L D-葡萄糖。

图6 黄芪甲苷给药后 cleaved Caspase-3 蛋白表达

Western blotting 图

2.7 黄芪甲苷对HPC中MDA、SOD、CAT和GSH-Px的影响 与对照组比较,模型组HPC中MDA水平升高($P<0.01$),SOD、CAT和GSH-Px水平降低($P<0.01$)。与模型组比较,低、高剂量给药组MDA水平降低($P<0.01$),SOD水平升高($P<0.01$)。与模型组比较,低、高剂量给药组CAT和GSH-Px水平均升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。(见表6)

表6 各组细胞 MDA、SOD、CAT、GSH-Px 含量比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	MDA/(nmol/mL)	SOD/(U/mL)	CAT/(U/mL)	GSH-Px/(μmol/L)
对照组	4	5.11±1.04	11.76±0.77	25.32±0.14	41.45±6.53
模型组	4	20.21±3.72 ^a	6.06±0.54 ^a	9.16±0.14 ^a	15.38±3.19 ^a
低剂量给药组	4	11.81±1.12 ^c	8.35±0.27 ^c	11.03±0.21 ^b	27.45±1.87 ^b
高剂量给药组	4	8.72±1.01 ^c	9.48±0.75 ^c	16.10±1.67 ^c	31.71±5.65 ^c
F		38.700	59.080	289.600	21.150
P		0.000	0.000	0.000	0.000

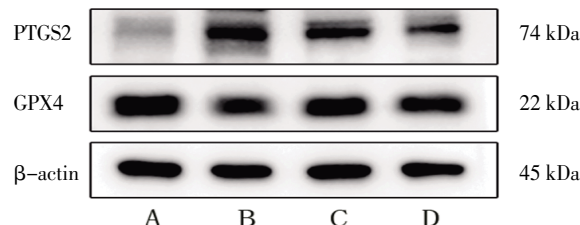
注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$ 。

2.8 黄芪甲苷对高糖诱导的HPC铁死亡的保护作用 Western blotting法结果显示,与对照组比较,模型组HPC中铁死亡关键蛋白PTGS2表达水平升高($P<0.01$),GPX4表达水平降低($P<0.01$)。与模型组比较,低、高剂量给药组PTGS2表达水平降低($P<0.01$),高剂量给药组GPX4表达水平升高($P<0.01$)。(见表7、图7)

表7 黄芪甲苷给药后 HPC 中 PTGS2、GPX4 蛋白表达水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PTGS2/ β -actin	GPX4/ β -actin
对照组	3	0.67±0.13	1.13±0.03
模型组	3	1.85±0.58 ^a	0.90±0.03 ^a
低剂量给药组	3	0.90±0.23 ^b	1.01±0.06
高剂量给药组	3	0.77±0.07 ^b	1.10±0.06 ^b
F		21.290	15.970
P		0.000	0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.01$;与模型组比较,^b $P<0.01$ 。



注:A.5.5 mmol/L D-葡萄糖;B.10.0 mmol/L D-葡萄糖;C.20.0 mmol/L D-葡萄糖;D.30.0 mmol/L D-葡萄糖。

图7 黄芪甲苷给药后 HPC 中 PTGS2、GPX4 蛋白表达 Western blotting 图

3 讨论

黄芪源自于蒙古黄芪或膜荚黄芪的干燥根部,其味甜性缓,功能多样,包括补中益气、升阳举陷、固表止汗。黄芪能促进疮疡愈合及肌肉生长等^[14-16],具有广泛的治疗效用。研究^[17-18]显示黄芪富含多种微量成分,其中黄芪甲苷作为核心活性物质之一,展现出多样化的药理活性,涵盖抗炎作用、抗氧化能力、心血管功能促进及神经保护等方面。这些特性赋予了黄芪甲苷的潜在临床价值。在心血管系统中它能够调血脂、改善心肌缺血再灌注^[19],减少心血管疾病的风险;在肿瘤治疗领域,它能够有效扰乱肿瘤细胞的增殖周期,促使其凋亡^[20],并且能提升机体对放射疗法和化学疗法的承受力,减轻治疗期间的不良反应;在治疗DKD方面,它能够通过改善胰岛素敏感性、延缓肾脏纤维化的演变、发挥抗炎和抗氧化作用^[21],保护足细胞,达到降低DKD患者血糖、改善肾功能的效果。

高糖环境导致的脂质过氧化和铁稳态失衡是促进足细

胞铁死亡和加速DKD进展的关键因素^[23]。当细胞受到高糖刺激时,细胞内ROS生成增多^[23],ROS的过度蓄积会诱导肾小管上皮细胞或足细胞质膜发生脂质过氧化,最终导致细胞发生铁死亡,从而破坏肾小球滤过屏障,引起蛋白尿和肾功能下降。本研究结果证实,与模型组比较,黄芪甲苷给药后,HPC存活率明显升高,同时细胞凋亡关键蛋白cleaved Caspase-3显著下降。黄芪甲苷给药后细胞中MDA水平显著降低,SOD、CAT和GSH水平显著升高,且高剂量组优于低剂量组,表明黄芪甲苷能够改善高糖诱导的HPC脂质过氧化。与模型组相比,黄芪甲苷给药后,HPC中PTGS2表达水平降低,GPX4表达水平升高,证实黄芪甲苷可通过抑制铁死亡保护HPC。实验证明,黄芪甲苷可能通过减少脂质过氧化抑制铁死亡,从而提高HPC存活率。随着对铁死亡机制研究的深入和新型药物的研发,可能为DKD患者提供更有效的治疗方案和更好的治疗效果。

参考文献

- [1] GNUDI L, COWARD R J M, LONG D A. Diabetic nephropathy: Perspective on novel molecular mechanisms[J]. Trends Endocrinol Metab,2016,27(11):820-830.
- [2] MAIER J I, ROGG M, HELMSTÄDTER M, et al. EPB41L5 controls podocyte extracellular matrix assembly by adhesion-dependent force transmission[J]. Cell Rep, 2021,34(12):108883.
- [3] T HART D C, YILDIZ D, PALACIO-CASTAÑEDA V, et al. Co-culture of glomerular endothelial cells and podocytes in a custom-designed Glomerulus-on-a-chip model improves the filtration barrier integrity and affects the glomerular cell phenotype[J]. Biosensors,2023,13(3): 339.
- [4] 戴厚永,范亚平.足细胞损伤与糖尿病肾病关系的研究进展[J].医学综述,2013,19(17):3173-3175.
- [5] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell,2012,149(5):1060-1072.
- [6] JIANG X J, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: Mechanisms, biology and role in disease[J]. Nat Rev Mol Cell Biol,2021,22(4):266-282.
- [7] LU Q Y, YANG L J, XIAO J J, 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.
- [8] FENG X M, WANG S, SUN Z C, et al. Ferroptosis enhanced diabetic renal tubular injury via HIF-1 α /HO-1 pathway in db/db mice[J]. Front Endocrinol,2021,12: 626390.
- [9] HUANG J Z, CHEN G Y, WANG J L, et al. Platycodin D regulates high glucose-induced ferroptosis of HK-2 cells through glutathione peroxidase 4 (GPX4) [J]. Bioengineering,2022,13(3):6627-6637.
- [10] FENG Q, YANG Y, QIAO Y J, et al. Quercetin ameliorates diabetic kidney injury by inhibiting ferroptosis via activating Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. Am J Chin Med,2023,51(4):997-1018.
- [11] WANG H, YU X Y, LIU D W, et al. VDR activation attenuates renal tubular epithelial cell ferroptosis by regulating Nrf2/HO-1 signaling pathway in diabetic nephropathy[J]. Adv Sci,2024,11(10):e2305563.
- [12] GALARIS D, BARBOUTI A, PANTOPOULOS K. Iron homeostasis and oxidative stress: An intimate relationship[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res,2019, 1866(12):118535.
- [13] REN S, ZHANG H, MU Y P, et al. Pharmacological effects of astragaloside IV: A literature review[J]. J Tradit Chin Med,2013,33(3):413-416.
- [14] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[M].北京:中国医药科技出版社,2015.
- [15] 李经纬.中医大辞典[M].北京:人民卫生出版社,1995: 1748.
- [16] 钟赣生.中药学[M].3版.北京:中国中医药出版社,2012:5.
- [17] 杜茂波,张敏,沈硕,等.黄芪中黄芪甲苷含量测定的新方法探讨[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(6):132-137.
- [18] LIANG Y T, CHEN B Q, LIANG D, et al. Pharmacological effects of astragaloside IV: A review [J]. Molecules, 2023,28(16):6118.
- [19] REN C Z, ZHAO X K, LIU K, et al. Research progress of natural medicine Astragalus mongholicus Bunge in treatment of myocardial fibrosis[J]. J Ethnopharmacol, 2023,305:116128.
- [20] SU C M, WANG H C, HSU F T, et al. Astragaloside IV induces apoptosis, G (1)-phase arrest and inhibits anti-apoptotic signaling in hepatocellular carcinoma[J]. In Vivo,2020,34(2):631-638.
- [21] 尤良震,林逸轩,方朝晖,等.黄芪甲苷治疗糖尿病及其并发症药理作用研究进展[J].中国中药杂志,2017,42(24): 4700-4706.
- [22] HONG J, LI X, HAO Y X, et al. The PRMT6/STAT1/ACSL1 axis promotes ferroptosis in diabetic nephropathy[J]. Cell Death Differ,2024,31(11):1561-1575.
- [23] KANG Q Z, YANG C X. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications[J]. Redox Biol,2020,37: 101799.

(收稿日期:2024-11-29 编辑:罗英姣)