

人参皂苷对细胞焦亡的干预作用及在糖尿病肾病中的治疗潜力^Δ

韦 缘*, 周恩超[#](南京中医药大学附属医院肾内科, 南京 210029)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)24-3087-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.24.21



摘要 糖尿病肾病(DN)是糖尿病患者常见的并发症之一,是导致终末期肾病的主要原因。细胞焦亡是一种程序性细胞死亡方式,在DN的发生发展中起着重要作用。足细胞、肾小球内皮细胞和肾小管上皮细胞的焦亡会导致肾损伤和功能障碍,从而加速DN的进展。研究表明,多种人参皂苷在抑制细胞焦亡相关通路方面具有潜力,从而为DN治疗提供了新的思路。其中,人参皂苷化合物K、Rg5、Rg1、Rh2和Rb1等可通过调节核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3炎症小体通路中的关键蛋白(如胱天蛋白酶1、核因子κB、焦毒素D蛋白氮端片段、白细胞介素1β和白细胞介素18等),抑制炎症反应和细胞焦亡,从而发挥对DN的干预作用。然而,目前大部分研究集中于动物模型,尚需进一步的临床试验来验证人参皂苷在人体中的疗效和安全性;同时,还需深入探索不同个体对人参皂苷的反应差异,以及人参皂苷针对细胞焦亡途径的精细调节机制,以优化治疗效果并减少潜在的副作用。

关键词 人参皂苷;糖尿病肾病;细胞焦亡;作用机制;炎症反应

Interventional effects of ginsenoside in pyroptosis and its potential for the treatment of diabetic nephropathy

WEI Yuan, ZHOU Enchao (Dept. of Neurology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

ABSTRACT Diabetic nephropathy (DN) is a common complication of diabetes and the leading cause of end-stage renal disease. Pyroptosis is a mode of programmed cell death that plays an important role in the development of DN. Pyroptosis of podocytes, glomerular endothelial cells and tubular epithelial cells leads to renal injury and dysfunction, accelerating the progression of DN. In recent years, studies have shown that a variety of ginsenosides have the potential to inhibit pyroptosis-related pathways, providing new ideas for DN treatment. Among them, ginsenoside compound K, ginsenoside Rg5, ginsenoside Rg1, ginsenoside Rh2 and ginsenoside Rb1 exert a protective effect against DN by regulating nucleotide-binding domain-rich repeat and pyrin domain-containing protein 3 inflammatory vesicle pathway, such as caspase-1, nuclear factor-κB, gasdermin D-N, interleukin-1β (IL-1β) and IL-18, thereby inhibiting inflammation and cellular pyroptosis. However, most current studies have focused on animal models, and further clinical trials are needed to verify the efficacy and safety of ginsenosides in humans. In addition, future studies need to explore the differences in response to ginsenosides in different individuals and the fine-tuning mechanism of ginsenosides against the cellular pyroptosis pathway to optimize therapeutic efficacy and reduce potential side effects.

KEYWORDS ginsenosides; diabetic nephropathy; pyroptosis; mechanism of action; inflammation

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是一种发病机制复杂的慢性疾病,也是导致终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)的主要因素之一。在欧美国家,20%~40%糖尿病患者的病情会发展为DN^[1]。2000—2015年,糖尿病合并ESRD的比例从每百万人中375.8例增加至1 016例^[2]。2010—2015年,在我国每3 530万

例住院患者中,约有21.3%的糖尿病患者同时伴有慢性肾病;2010—2013年,ESRD患者中由慢性肾小球肾炎引起的比例下降了11%,而由DN引起的比例上升了1.6%^[3]。上述趋势表明,我国ESRD患者的主要病因正逐渐转变为以DN为主的疾病谱。尽管采取了严格的血糖控制、血压管理、血脂调节和生活方式干预, DN的治疗效果仍受到个体差异性、病情严重性及合并症等因素的影响,且患者面临经济负担和药物耐受性等挑战。因此, DN已成为日益严峻的公共卫生问题,急需有效的预防和治疗策略来减轻其对患者生活质量及社会医疗负担的影响。

近期研究发现,细胞焦亡对DN的发病机制和病程

Δ基金项目 江苏省科技计划专项资金(重点研发计划社会发展项目)(No.BE2023791)

* **第一作者** 硕士研究生。研究方向:中医治疗肾病的临床及基础研究。E-mail: 13770727468@163.com

#通信作者 主任中医师,博士生导师,博士。研究方向:中医治疗肾病的临床及基础研究。E-mail: zhouenchao@njucm.edu.cn

进展具有显著影响。在DN小鼠模型中,细胞焦亡导致肾细胞丧失,进而损害肾功能^[4]。细胞焦亡释放的促炎因子如白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和IL-18可增加肾小管损伤小鼠的肾脏血管通透性,加剧尿蛋白排泄,从而进一步损害肾功能^[5]。因此,干预细胞焦亡途径可能成为对抗DN的一种有前景的治疗策略。

人参皂苷作为人参中的主要活性成分,具有广泛的药理活性,包括抗氧化、抗炎和免疫调节等^[6]。作为一种天然产物,人参皂苷具有良好的安全性和耐受性,副作用较少,长期使用给患者造成的身体负担较小。这一点在慢性病,特别是糖尿病及其并发症的长期管理中尤为重要,能提高患者的用药依从性。人参皂苷不仅具有调节血糖的作用,还能通过抗氧化和抗炎作用保护肾脏免受高血糖的损害^[7]。此外,人参皂苷还能改善肾脏纤维化,进一步减缓DN的进展^[8]。多重药理作用的协同,使得人参皂苷在DN的治疗中展现出综合的治疗优势。有研究显示,人参皂苷可能通过调节与细胞焦亡相关的途径,来减缓DN的发生发展^[9-10]。鉴于此,本文综述了人参皂苷通过细胞焦亡相关途径缓解DN的分子和病理生理机制的最新研究成果,旨在为探索治疗DN的新策略提供理论依据。

1 人参皂苷及其药代动力学特征

1.1 人参皂苷的亚型及特性

人参的化学成分多样性由种植区域、气候、提取及制备技术等共同决定。其主要从人参或三七的根部及茎叶中提取,并通过柱层析技术进行纯化。人参皂苷是一类糖基化三萜类化合物,包括原人参三醇型、原人参二醇型和齐墩果酸型。其可根据薄层色谱上的极性被命名为Rx,其中Rh代表极性最小的成分,而Ra则代表极性最大的成分。人参皂苷Rg1、Rg2和Rh1可以直接从人参中提取;但人参皂苷化合物K(CK)是在人体肠道中由其他人参皂苷(如人参皂苷Rb1、Rb2和Rc)转化而来。研究显示,人参中的某些成分,如人参皂苷Rb、Rg1、Rg5、CK和Rh2,可能对治疗DN有效^[11]。

1.2 人参皂苷的药代动力学特征

人参皂苷的药代动力学特征因其多样性和异质性而尚未完全明了。研究发现,肠道菌群在人参皂苷Rb1向人参皂苷CK的转化中发挥作用,并影响人参皂苷CK的血清水平^[12]。另有研究指出,人参皂苷CK的吸收量与人参皂苷Rb1的吸收量无直接关联,仅人参皂苷Rb1的达峰时间影响人参皂苷CK的达峰时间^[13]。此外,人参皂苷CK的半衰期是人参皂苷Rb1的1/7,且人参皂苷CK的最大血药浓度显著高于人参皂苷Rb1^[13]。Choi等^[14]对健康人群中人参皂苷Rb1、Rb2、Rc、Rd和CK的曲线下面积(area under the curve, AUC)进行研究,发现连续服用红参提取物15 d后,受试者的AUC值较单次

服用该提取物提高了4.5~6.7倍。人参皂苷Rd和CK的血药浓度在个体间表现出显著差异,且两者在AUC方面均显示出较高的个体差异性^[15]。研究表明,与口服红参相比,健康成年男性口服红参提取物后,人参皂苷Rg3、Rk1+Rg5、F2和CK的最大血药浓度、AUC₀₋₇和AUC_{0-∞}均有所提高/增大,表明红参提取物的胃吸收效果优于红参^[15];该研究还发现,红参提取物组患者的人参皂苷Rk1+Rg5的血药浓度比红参组高5.73倍,这意味着红参提取物在治疗DN时可能具有更高的生物利用度和更好的疗效。

2 细胞焦亡激活途径

细胞焦亡的激活途径可以分为5类。第一,经典途径——通过胱天蛋白酶(caspase)-1介导。caspase-1被多种炎症小体激活后,将前体IL-1 β 和IL-18转化为活性因子,并切割焦孔素D(gasdermin D, GSDMD)蛋白形成膜孔,导致细胞溶解^[16]。第二,非经典途径——通过caspase-4/caspase-5/caspase-11介导。这些蛋白酶直接与脂多糖结合并使其激活,然后切割GSDMD,从而激活细胞焦亡^[17]。需要注意的是,caspase-11在人体中并不表达。第三,化疗药物诱导途径——通过caspase-3切割焦孔素E(gasdermin E, GSDME)激活细胞焦亡^[18]。第四,不依赖caspase的激活途径——来自淋巴细胞的颗粒酶A、B可分别激活并裂解焦孔素B(gasdermin B, GSDMB)^[18]和GSDME^[19],从而诱导细胞焦亡,且这一过程不依赖于caspase。第五,细菌蛋白酶途径——A群链球菌分泌的链球菌溶血素B能特异性切割焦孔素A(gasdermin A, GSDMA),从而激活细胞焦亡且不影响其他焦孔素家族成员^[20]。

3 细胞焦亡在DN发生发展中的作用

3.1 足细胞焦亡与DN的关系

足细胞是肾小球滤过屏障的关键,其损伤可能导致蛋白尿,进而影响肾功能。在DN进展中,高血糖和足细胞焦亡的过度激活是导致细胞丢失和功能障碍的重要原因。在DN小鼠模型中,足细胞中caspase-11、caspase-4和GSDMD蛋白氮端片段(GSDMD-N)的表达显著上调,这一现象伴随着足细胞足突的丢失和融合,以及促炎因子IL-1 β 和IL-18的水平升高,这些变化共同指示了DN中足细胞焦亡的增强^[21]。研究表明,较多药物或成分能够通过调节相关信号通路抑制肾小球足细胞MPC-5的焦亡和炎症,改善DN模型小鼠的症状^[22-24]。可见,抑制足细胞焦亡可能成为治疗DN的新策略。

3.2 肾小球内皮细胞焦亡与DN的关系

肾小球内皮细胞是肾小球滤过膜的首道屏障,易受损伤。肾小球内皮细胞受损会影响血流动力学并与蛋白尿密切相关;同时,肾小管上皮细胞通过自分泌或旁分泌机制释放细胞因子,引发炎症反应,加剧肾小球结

构和功能的损伤,而受损的肾小球内皮细胞导致肾小管的血液供应减少,进一步加重肾小管损伤^[25]。在高糖环境下,肾小球内皮细胞中 caspase-1 和 GSDMD 的表达上调,伴随 IL-1 β 、IL-18 和乳酸脱氢酶的分泌增加,共同促进了 DN 的发展^[26]。研究发现,水蛭素可通过抑制干扰素调节因子 2,抑制肾小球内皮细胞中 GSDMD 介导的细胞焦亡,从而减轻肾损伤^[27]。三七皂苷 Fc 则通过调节核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing protein 3, NLRP3) 的表达和抑制 caspase-1 及 GSDMD 的活性,保护肾小球内皮细胞免受焦亡影响,从而改善糖尿病小鼠的肾功能和组织损伤^[28]。因此,针对肾小球内皮细胞焦亡途径的治疗策略有望成为治疗 DN 的新方法。

3.3 肾小管上皮细胞焦亡与 DN 的关系

肾小管上皮细胞的死亡和间质纤维化会加剧 DN 的进展。在高糖环境下,肾小管上皮细胞中 IL-1 β 、caspase-1、NLRP3 的表达及截断的 GSDMD 蛋白表达会增加,从而触发细胞焦亡^[29]。因此,减少细胞焦亡相关蛋白的表达能有效减轻肾功能的损伤。研究发现,选择性 caspase-1 抑制剂 VX-765 能改善高糖诱导的肾小管上皮细胞 HK-2 的细胞膜膨胀,减少 GSDMD 剪切和炎症细胞因子释放;VX-765 还可通过抑制炎症细胞的浸润和细胞焦亡相关蛋白的表达,缓解肾小管间质纤维化^[30]。在高糖环境下,细胞焦亡可使肾小管上皮细胞中血管细胞黏附分子 1 的表达增强,而双硫仑通过抑制细胞焦亡途径能有效降低血管细胞黏附分子 1 的表达水平,缓解 HK-2 细胞纤维化^[31]。上述研究表明,抑制肾小管上皮细胞焦亡可能是治疗 DN 的关键策略。

综上所述,在 DN 的发生发展中,足细胞、肾小球内皮细胞和肾小管上皮细胞的细胞焦亡起到了关键作用。足细胞焦亡会导致滤过屏障功能下降,增加血管内物质(如蛋白质)的泄漏,进而促进肾小球硬化;同时,这些泄漏的物质可能会激活内皮细胞,引发炎症反应和进一步的损伤。肾小球内皮细胞焦亡则加剧了肾小球的炎症和损伤,导致肾小球硬化和纤维化;并且,内皮细胞损伤会导致血管功能异常,影响肾脏的血液供应,进而影响肾小管上皮细胞的功能和生存状态。肾小管上皮细胞焦亡则通过促炎反应和纤维化加速了肾功能的恶化。肾小管上皮细胞损伤还会影响肾脏对滤过液的重吸收和分泌功能,这可能会通过逆向影响肾小球滤过功能而间接影响到足细胞。上述细胞焦亡机制相互影响,共同加速了 DN 的进展。在 DN 动物模型中,使用阿托伐他汀^[22]、水蛭素^[29]和 VX-765^[31]等药物抑制关键细胞的焦亡,已被证明能够有效减轻肾损伤并改善 DN 症状。因

此,抑制细胞焦亡正逐渐成为治疗 DN 的一种有前景的策略。

4 不同人参皂苷化合物通过抑制细胞焦亡相关途径对 DN 的影响

4.1 人参皂苷 CK

人参皂苷 CK 是一种具有抗高血糖、抗炎和抗肿瘤等活性的二醇型人参皂苷代谢产物。研究表明,人参皂苷 CK 在 DN 治疗中显示出潜在的应用前景。Chen 等^[32]发现,人参皂苷 CK 可通过抑制 NLRP3 炎症小体介导的氧化应激,增加胰岛素受体底物 1/磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号轴的活化,并促进脂肪组织中胰岛素的利用,从而发挥抗高血糖的作用。SONG 等^[10]发现,人参皂苷 CK 不仅能够抑制硫氧还蛋白互作蛋白/NLRP3 炎症信号通路的激活,显著降低糖尿病小鼠肾组织中 NLRP3、适应性免疫调节因子、硫氧还蛋白互作蛋白和 caspase-1 的表达水平,而且在 DN 模型小鼠中显示出降低血糖、血清肌酐和 24 h 尿蛋白排泄量的效果,并通过抑制肾小球系膜基质的增殖来阻止 DN 的发生。上述研究提示,人参皂苷 CK 可能通过调节细胞焦亡过程中关键蛋白(如 NLRP3 和 caspase-1)的表达,从而在 DN 的治疗中发挥作用。Tian 等^[33]发现,人参皂苷 CK 能抑制骨关节炎模型小鼠关节软骨中 GSDMD、IL-18、NLRP3 和 caspase-1 的表达,从而抑制细胞焦亡的发生,缓解骨关节炎症状。这一发现进一步证明了人参皂苷 CK 在调控细胞焦亡方面的潜力。

尽管现有研究已经证实了人参皂苷 CK 在抗炎、调节细胞焦亡以及缓解 DN 进程方面发挥了显著作用,并可通过减少肾小球系膜基质的增殖阻止 DN 发生,但目前尚无直接证据表明人参皂苷 CK 能够通过抑制足细胞、肾小管上皮细胞、肾小球内皮细胞焦亡的发生,从而有效缓解 DN 的进展。因此,未来的研究需要进一步探索人参皂苷 CK 在 DN 治疗中的具体作用机制。

4.2 人参皂苷 Rg5

人参皂苷 Rg5 是黑参中原人参二醇型皂苷的重要单体之一。人参皂苷 Rg5 能显著抑制 2 型糖尿病模型小鼠升高的血糖,并激活胰岛素受体底物 1/磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路,这提示人参皂苷 Rg5 可能是一种用于干预 2 型糖尿病的天然产物^[34]。人参皂苷 Rg5 还能显著改善 DN 模型小鼠的肾组织病理情况,显著降低肾脏中活性氧、丙二醛、超氧化物歧化酶的水平以及细胞焦亡相关蛋白 NLRP3、适应性免疫调节因子、caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 的表达水平^[35]。这些发现进一步支持了人参皂苷 Rg5 在调节 DN 方面的潜力。一方面,人参皂苷 Rg5 可通过减少氧化应激保护肾脏组织。活性氧和丙二醛是氧化应激的重要指标,超氧化物歧化酶则是抗氧化防御机制的重要组成部分,人参皂苷 Rg5 的

干预显著降低了活性氧和丙二醛的水平,同时减弱了超氧化物歧化酶的活性,这表明人参皂苷 Rg5 具有强大的抗氧化作用。另一方面,人参皂苷 Rg5 通过下调 NLRP3、适应性免疫调节因子、caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 等关键炎症因子的表达,抑制了炎症小体的活化。炎症小体是细胞焦亡过程中至关重要的蛋白复合物,因此人参皂苷 Rg5 有可能通过抑制细胞焦亡的发生来抑制 DN 的进展。

尽管如此,现有研究并未深入探究人参皂苷 Rg5 与细胞焦亡之间的直接关系。鉴于人参皂苷 Rg5 在抑制细胞焦亡相关蛋白表达从而缓解 DN 进展方面的潜力,未来研究可以着手探讨人参皂苷 Rg5 是否能够抑制足细胞、肾小管上皮细胞以及肾小球内皮细胞焦亡,进而深入挖掘其在减缓 DN 进展中的具体作用机制。

4.3 人参皂苷 Rg1

人参皂苷 Rg1 是人参中的一种四环三萜类衍生物。研究发现,人参皂苷 Rg1 能改善 2 型糖尿病模型小鼠的肾脏脂质积累、病理损伤和肾小球纤维化^[36]。另有研究表明,人参皂苷 Rg1 能够通过调节哺乳动物雷帕霉素靶蛋白/核因子 κ B/NLRP3 信号轴,从而抑制糖尿病模型小鼠足细胞中 NLRP3 炎症小体的活化与细胞焦亡^[37]。滕杰等^[38]的研究深入探讨了人参皂苷 Rg1 治疗 DN 的分子机制,结果表明,人参皂苷 Rg1 能够通过阻断 NLRP3/caspase-1 信号通路,抑制肾小管上皮细胞焦亡,从而下调结缔组织生长因子、 α -平滑肌肌动蛋白和 I 型胶原蛋白的表达,实现对肾脏的保护作用。人参皂苷 Rg1 通过抑制足细胞和肾小管上皮细胞焦亡,调节关键的炎症和纤维化信号通路,有效减缓了 DN 的进展。这一作用机制强调了人参皂苷 Rg1 在 DN 治疗中的潜在价值,为开发新的 DN 治疗策略提供了重要的分子基础。

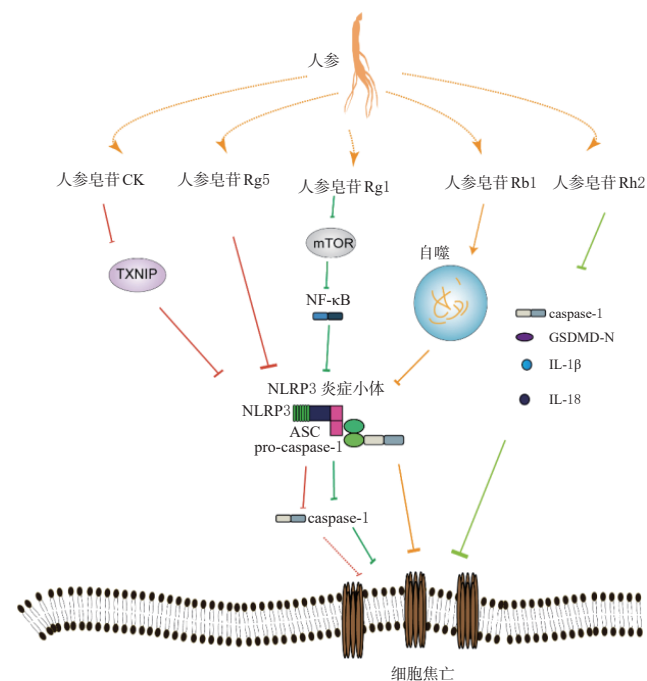
4.4 人参皂苷 Rh2 和 Rb1

人参皂苷 Rh2 和 Rb1 是从人参中提取出来的 2 种主要成分。赵为陈等^[9]研究发现,人参皂苷 Rh2 显著降低了 DN 模型大鼠的尿蛋白和血糖水平,并提升了其胰岛素水平;组织学分析结果显示,人参皂苷 Rh2 显著改善了肾小球增大、基底膜增厚和肾小管细胞空泡化等病理变化;进一步的分子机制研究结果显示,人参皂苷 Rh2 通过调节细胞焦亡相关蛋白(如裂解型 caspase-1、GSDMD-N、IL-1 β 和 IL-18)的表达,显著减轻了肾脏组织的炎症反应;同时,其还能显著降低大鼠血清中 IL-1 β 和 IL-18 的含量。上述结果表明人参皂苷 Rh2 可通过调节细胞焦亡相关蛋白来减轻 DN 的病理变化。Zhang 等^[39]的研究揭示了人参皂苷 Rb1 在治疗 DN 中的新机制。该研究发现,人参皂苷 Rb1 可以通过促进线粒体自噬来减少 NLRP3 的激活,进而保护肾细胞免受细胞焦亡的损害。

尽管人参皂苷 Rh2 和 Rb1 在调节细胞焦亡、延缓

DN 进展方面展现出显著作用,但其具体作用机制是否涉及足细胞、肾小管上皮细胞或肾小球内皮细胞焦亡仍需进一步阐明。特别是在分子水平上,其如何精确地调节细胞焦亡途径以实现最佳的治疗效果仍需进行深入探讨。

综上,不同人参皂苷化合物干预细胞焦亡的相关机制如图 1 所示。



TXNIP:硫氧还蛋白互作蛋白;mTOR:哺乳动物雷帕霉素靶蛋白;NF- κ B:核因子 κ B;ASC:凋亡相关颗粒样蛋白(NLRP3的组成部分);pro-caspase-1:caspase-1的前体。

图1 不同人参皂苷化合物通过干预细胞焦亡治疗 DN 的相关机制

5 结语

人参皂苷主要通过抑制细胞焦亡相关信号通路来发挥对 DN 的干预作用。关键的人参皂苷单体包括人参皂苷 Rb1、Rg5、Rg1、Rh2 和 CK,大多能抑制 NLRP3 炎症小体通路中的关键蛋白,如 caspase-1、ASC、NF- κ B、GSDMD-N、IL-1 β 和 IL-18,从而抑制炎症和细胞焦亡。不同的人参皂苷展现出独特的药理学和药代动力学特征,因此,准确理解其药代动力学特征和作用机制,以避免副作用并最大化其治疗效益,是未来研究的核心和挑战。细胞焦亡,作为一种引发炎症的细胞程序性死亡方式,其在 DN 中的作用正逐步被阐明,并有望成为治疗该疾病的全新靶标。

现有研究展示了人参皂苷在治疗 DN 中的潜力和机制,但也存在一些局限性。首先,大部分研究集中于动物模型,尚未完全验证人参皂苷在人体中的效果和安全性。其次,人参皂苷在不同糖尿病患者群体中的个体差异性和适应性尚未深入研究。由于不同糖尿病患者的

病理机制和临床表现可能存在差异,因此需进一步研究以确定哪些患者最能从人参皂苷的治疗中获益。最后,尽管人参皂苷在调节细胞焦亡和炎症反应方面显示出显著作用,但不同亚型人参皂苷的具体作用机制和靶点尚未明确。需进一步研究人参皂苷的药代动力学特征,包括吸收、分布、代谢和排泄过程,以优化其药物设计和给药方案。

为了解决这些局限性,未来的研究可以侧重于以下几个方面:首先是加强临床试验,评估人参皂苷在真实糖尿病患者中的疗效和安全性;其次是深入研究不同个体对人参皂苷的反应差异,从而实现个体化治疗;最后是深入探索人参皂苷针对细胞焦亡途径的精细调节机制,以优化其治疗效果并减少潜在的副作用;此外,还应探索人参皂苷与其他药物联合使用的可能性,以期实现更好的治疗效果。通过上述努力,可以更好地利用人参皂苷为DN患者提供更有效和个体化的治疗方案。

参考文献

- [1] 北京大学医学系糖尿病肾脏病专家共识协作组. 糖尿病肾脏病诊治专家共识[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(4): 247-260.
Diabetes Kidney Expert Consensus Cooperation Group of Peking University Medical Department. Expert consensus on diagnosis and treatment of diabetic nephropathy[J]. Natl Med J China, 2020, 100(4): 247-260.
- [2] CHENG H T, XU X Q, LIM P S, et al. Worldwide epidemiology of diabetes-related end-stage renal disease, 2000-2015[J]. Diabetes Care, 2021, 44(1): 89-97.
- [3] 曹东维, 朱大龙. 我国糖尿病患者合并肾病的现状[J]. 中国科学: 生命科学, 2018, 48(8): 866-871.
CAO D W, ZHU D L. Kidney disease incidence in patients with diabetes mellitus in China[J]. Sci Sin Vitae, 2018, 48(8): 866-871.
- [4] CUEVAS S, PELEGRÍN P. Pyroptosis and redox balance in kidney diseases[J]. Antioxid Redox Signal, 2021, 35(1): 40-60.
- [5] ZHUANG Y B, DING G X, ZHAO M, et al. NLRP3 inflammasome mediates albumin-induced renal tubular injury through impaired mitochondrial function[J]. J Biol Chem, 2014, 289(36): 25101-25111.
- [6] 杨玉, 陈春林. 人参皂苷 Rg₃ 的药理作用研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(5): 497-500.
YANG Y, CHEN C L. Current situation of ginsenoside Rg₃ on the pharmacological effects[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2019, 35(5): 497-500.
- [7] 刘文华, 望永鼎, 翟一飞, 等. 人参皂苷 Rg₁ 介导 PI3K/AKT/FOXO3 通路缓解高糖诱导的肾小球系膜细胞氧化应激反应[J]. 免疫学杂志, 2020, 36(4): 285-291.
LIU W H, WANG Y D, ZHAI Y F, et al. Ginsenoside Rg₁ alleviates the oxidative stress in mesangial cells induced by high glucose through PI3K/AKT/FOXO3 pathway[J]. Immunol J, 2020, 36(4): 285-291.
- [8] 沈炳香, 王法财, 周艺, 等. 人参皂苷 Rh₂ 调控盘状结构域受体 1 对糖尿病大鼠肾纤维化和细胞凋亡的影响[J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(7): 1107-1113.
SHEN B X, WANG F C, ZHOU Y, et al. Ginsenoside Rh₂ inhibits renal fibrosis and renal cell apoptosis in rats with diabetic nephropathy by downregulating discoid domain receptor 1[J]. J South Med Univ, 2021, 41(7): 1107-1113.
- [9] 赵为陈, 何春远, 王法财. 以 caspase-1 介导细胞焦亡筛选治疗糖尿病肾病潜在的中药及单体成分[J]. 南方医科大学学报, 2020, 40(9): 1280-1287.
ZHAO W C, HE C Y, WANG F C. Screening potential Chinese materia medica and their monomers for treatment of diabetic nephropathy based on caspase-1-mediated pyroptosis[J]. J South Med Univ, 2020, 40(9): 1280-1287.
- [10] SONG W, WEI L, DU Y W, et al. Protective effect of ginsenoside metabolite compound K against diabetic nephropathy by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and NF-κB/p38 signaling pathway in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic mice[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 63: 227-238.
- [11] BAI L T, GAO J L, WEI F, et al. Therapeutic potential of ginsenosides as an adjuvant treatment for diabetes[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 423.
- [12] TAWAB M A, BAHR U, KARAS M, et al. Degradation of ginsenosides in humans after oral administration[J]. Drug Metab Dispos, 2003, 31(8): 1065-1071.
- [13] KIM H K. Pharmacokinetics of ginsenoside Rb₁ and its metabolite compound K after oral administration of Korean Red Ginseng extract[J]. J Ginseng Res, 2013, 37(4): 451-456.
- [14] CHOI M K, JIN S, JEON J H, et al. Tolerability and pharmacokinetics of ginsenosides Rb₁, Rb₂, Rc, Rd, and compound K after single or multiple administration of red ginseng extract in human beings[J]. J Ginseng Res, 2020, 44(2): 229-237.
- [15] KIM H J, OH T K, KIM Y H, et al. Pharmacokinetics of ginsenoside Rb₁, Rg₃, Rk₁, Rg₅, F₂, and compound K from Red Ginseng extract in healthy Korean volunteers[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 8427519.
- [16] SHI J J, GAO W Q, SHAO F. Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death[J]. Trends Biochem Sci, 2017, 42(4): 245-254.
- [17] WANG Y P, GAO W Q, SHI X Y, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin[J]. Nature, 2017, 547(7661): 99-103.
- [18] ZHOU Z W, HE H B, WANG K, et al. Granzyme A from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyropto-

- sis in target cells[J]. *Science*, 2020, 368(6494): eaz7548.
- [19] ZHANG Z B, ZHANG Y, XIA S Y, et al. Gasdermin E suppresses tumour growth by activating anti-tumour immunity[J]. *Nature*, 2020, 579(7799): 415-420.
- [20] DENG W Y, BAI Y, DENG F, et al. Streptococcal pyrogenic exotoxin B cleaves GSDMA and triggers pyroptosis[J]. *Nature*, 2022, 602(7897): 496-502.
- [21] CHENG Q, PAN J, ZHOU Z L, et al. Caspase-11/4 and gasdermin D-mediated pyroptosis contribute to podocyte injury in mouse diabetic nephropathy[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(6): 954-963.
- [22] ZUO Y, CHEN L, HE X Y, et al. Atorvastatin regulates MALAT1/miR-200c/NRF2 activity to protect against podocyte pyroptosis induced by high glucose[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 1631-1645.
- [23] ZHU W, LI Y Y, ZENG H X, et al. Carnosine alleviates podocyte injury in diabetic nephropathy by targeting caspase-1-mediated pyroptosis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101(Pt. B): 108236.
- [24] LI F T, CHEN Y, LI Y J, et al. Geniposide alleviates diabetic nephropathy of mice through AMPK/SIRT1/NF- κ B pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 886: 173449.
- [25] CHEN S J, LV L L, LIU B C, et al. Crosstalk between tubular epithelial cells and glomerular endothelial cells in diabetic kidney disease[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(3): e12763.
- [26] 温洁, 高颖颖. 银杏素调节 NF- κ B/NLRP3/Caspase-1 信号通路对高糖诱导肾小球内皮细胞焦亡的影响[J]. *河北医药*, 2023, 45(15): 2251-2255, 2260.
WEN J, GAO Y Y. *Ginkgo biloba* extract regulates high-glucose-induced pyroptosis in glomerular endothelial cells by mediating the NF- κ B/NLRP3/Caspase-1 signaling pathway[J]. *Hebei Med J*, 2023, 45(15): 2251-2255, 2260.
- [27] SHEN Y L, CHEN W, LIN K H, et al. Notoginsenoside Fc, a novel renoprotective agent, ameliorates glomerular endothelial cells pyroptosis and mitochondrial dysfunction in diabetic nephropathy through regulating HMGCS₂ pathway[J]. *Phytomedicine*, 2024, 126: 155445.
- [28] 吕佳, 郝亚宁, 王晓培, 等. 骨髓间充质干细胞来源外泌体 miR-30e-5p 改善高血糖诱发的肾小管上皮细胞的焦亡[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2023, 44(6): 859-865.
LYU J, HAO Y N, WANG X P, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-30e-5p ameliorates high-glucose induced renal proximal tubular cell pyroptosis[J]. *J Xi'an Jiaotong Univ Med Sci*, 2023, 44(6): 859-865.
- [29] KE R Q, WANG Y, HONG S H, et al. Endoplasmic reticulum stress related factor IRE1 α regulates TXNIP/NLRP3-mediated pyroptosis in diabetic nephropathy[J]. *Exp Cell Res*, 2020, 396(2): 112293.
- [30] WEN S, DENG F, LI L L, et al. VX-765 ameliorates renal injury and fibrosis in diabetes by regulating caspase-1-mediated pyroptosis and inflammation[J]. *J Diabetes Investig*, 2022, 13(1): 22-33.
- [31] JIA Y, XU H, YU Q, et al. Identification and verification of vascular cell adhesion protein 1 as an immune-related Hub gene associated with the tubulointerstitial injury in diabetic kidney disease[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 6655-6673.
- [32] CHEN W J, WANG J L, LUO Y, et al. Ginsenoside Rb1 and compound K improve insulin signaling and inhibit ER stress-associated NLRP3 inflammasome activation in adipose tissue[J]. *J Ginseng Res*, 2016, 40(4): 351-358.
- [33] TIAN Y C, FENG X Y, ZHOU Z M, et al. Ginsenoside compound K ameliorates osteoarthritis by inhibiting the chondrocyte endoplasmic reticulum stress-mediated IRE1 α -TXNIP-NLRP3 axis and pyroptosis[J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(3): 1499-1509.
- [34] WEI Y G, YANG H X, ZHU C H, et al. Ginsenoside Rg5 relieves type 2 diabetes by improving hepatic insulin resistance in db/db mice[J]. *J Funct Foods*, 2020, 71: 104014.
- [35] ZHU Y Y, ZHU C H, YANG H X, et al. Protective effect of ginsenoside Rg5 against kidney injury via inhibition of NLRP3 inflammasome activation and the MAPK signaling pathway in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic mice[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 155: 104746.
- [36] HAN Y L, SU Y, HAN M, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates glomerular fibrosis by inhibiting CD36/TRPC6/NFAT2 signaling in type 2 diabetes mellitus mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 302(Pt. A): 115923.
- [37] WANG T, GAO Y B, YUE R C, et al. Ginsenoside Rg1 alleviates podocyte injury induced by hyperlipidemia via targeting the mTOR/NF- κ B/NLRP3 axis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 2735714.
- [38] 滕杰, 陈业刚. 人参皂苷 Rg1 抑制 NLRP3/Caspase-1 通路抵抗肾纤维化的作用研究[J]. *天津医科大学学报*, 2023, 29(4): 398-405.
TENG J, CHEN Y G. Effect of ginsenoside Rg1 on inhibition of NLRP3/Caspase-1 pathway against renal fibrosis[J]. *J Tianjin Med Univ*, 2023, 29(4): 398-405.
- [39] ZHANG R R, GUAN S, MENG Z Q, et al. Ginsenoside Rb1 alleviates 3-MCPD-induced renal cell pyroptosis by activating mitophagy[J]. *Food Chem Toxicol*, 2024, 186: 114522.

(收稿日期:2024-07-10 修回日期:2024-12-07)

(编辑:胡晓霖)