

- 2023, 53: 231238.
- [4] 张明洋,刘芳,陈川,等. 中药重楼活性成分与药理作用机制研究[J]. 特种经济动植物,2023,26(10):19-22.
- [5] Zhou N, Xu L, Park S M, et al. Genetic diversity, chemical components, and property of biomass *Paris polyphylla* var. *yunnanensis*[J]. *Front in Bioeng Biotech*, 2021, 9: 713860.
- [6] 罗燕,黄艳,王伟. 重楼皂苷 I 抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 湖南中医杂志,2025,41(8):187-192.
- [7] 陈红月,尹东阁,林舒婷,等. 重楼皂苷 VI 的现代研究进展[J/OL]. 中国实验方剂学杂志, [2025-10-22]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20252125>.
- [8] 朱翔,李娜,刘幸,等. 重楼抗肿瘤研究的前沿趋势:基于CiteSpace与VOSviewer的可视化分析[J]. 癌症进展,2025,23(18):2131-2138.
- [9] 刘德柱,陈艺杨,张蒙,等. 内生真菌生物转化提高滇重楼皂苷含量及抗肿瘤作用研究[J]. 中草药,2022,53(14):4486-4492.
- [10] 唐凌凌,教忠意. 国家重点保护野生植物名录及其变化分析[J]. 福建林业科技,2022,49(4):125-132.
- [11] 张翔宇,陈晓芳,柳敏,等. 重楼属药用植物资源分布及少数民族应用研究[J]. 中国野生植物资源,2023,42(1):103, 109, 116.
- [12] 舒清,阮丽萍,顾斯曼,等. 不同病害对滇重楼块体皂苷积累的影响[J]. 广州化工,2024,52(19):105-108, 125.
- [13] 陈永滨,汤行昊,张娟,等. 福建省珍稀药材重楼品质分析[J]. 中国野生植物资源,2024,43(11):31-36.
- [14] 朱静平,刘梦云,贾梦雪,等. 基于HPLC指纹图谱和多成分定量结合化学模式识别法评价不同产地小茴香饮片质量[J]. 中草药,2024,55(24):8564-8573.
- [15] 易静,刘德慧,杨蓉,等. 基于HPLC指纹图谱和多成分含量测定的苏合香丸质量评价研究[J]. 药物分析杂志,2024,44(9):1551-1559.
- [16] 谭金桃,周思倩,王雅静,等. 基于UPLC-Q-TOF/MS指纹图谱结合化学模式识别的百蕊颗粒质量控制研究[J]. 中医药导报,2024,30(11):70-75.
- [17] 韦倩,邱琼华,李隽永,等. 基于指纹图谱及化学模式识别的银翘感冒袋泡剂质量评价[J]. 中国民族民间医药,2025,34(2):51-55.
- [18] 范鑫玉,吉田,笔雪艳,等. 中药指纹图谱分类及评价概述[J]. 黑龙江医药,2023,36(6):1254-1258.
- [19] Yang Y L, Bai X, Yang X Z, et al. Chemical constituents from the rhizomes of *Paris xuefengshanensis*[J]. *Fitoterapia*, 2024, 179: 106257.
- [20] Bi L, Liu Y, Yang Q, et al. *Paris saponin H* inhibits the proliferation of glioma cells through the A1 and A3 adenosine receptormediated pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(4): 30.
- [21] Yan P, Li X, He Y, et al. The synergistic protective effects of paeoniflorin and β -ecdysterone against cardiac hypertrophy through suppressing oxidative stress and ferroptosis[J]. *Cell Signal*, 2025, 125: 111509.

(收稿日期:2025-11-25)

荭草素通过调控NNMT、SIRT1蛋白表达保护db/db糖尿病小鼠肾脏损伤

刘垠浩¹,陈丽贞^{1*},林汉钦²,林向前²,陈淑瑜³,王佳琛⁴,刘 霏¹

(1.福建省漳州市中医院糖肾科,福建 漳州 363000;2.福建省漳州市中医院药学部,福建 漳州 363000;

3.漳州卫生职业学院药学院,福建 漳州 363000;4.福建省漳州市中医院超声医学科,福建 漳州 363000)

摘要: **目的** 探究荭草素是否通过调控NNMT、SIRT1蛋白表达保护db/db糖尿病小鼠肾脏损伤。**方法** db/db小鼠随机分组:模型组、低剂量荭草素干预组(10 mg·kg⁻¹)、高剂量荭草素干预组(40 mg·kg⁻¹)、洛汀新干预组

资助项目:福建省自然科学基金(2024J011585,2024J011586);漳州市自然科学基金(ZZ2023J09);全国老药工传承工作室建设项目(国中医药人教函【2024】255号)

第一作者:刘垠浩(1986—),男,硕士,副主任医师,研究方向:中西医结合治疗肾脏病、糖尿病。

*通讯作者:陈丽贞(1986—),女,硕士,副主任医师,研究方向:肾脏病、糖尿病;E-mail:15280636906@163.com。

($0.9\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), 每组6只; 另外以6只同龄db/m小鼠作为正常对照组。各组小鼠灌胃治疗时间均为4周。给药期间检测各组小鼠空腹血糖(FBG); 给药结束后检测小鼠血清肌酐(CREA)、尿素(UREA)、尿酸(UA)及尿液微量白蛋白(MALB)含量; 取肾脏, HE染色观察肾脏形态结构, PAS染色、Masson染色分别观察肾脏糖原沉积情况和纤维化情况; WB法检测肾脏烟酰胺N-甲基转移酶(NNMT)、沉默信息调节因子2相关酶1(SIRT1)蛋白表达情况。结果与模型组相比, 采用荭草素干预治疗能有效降低db/db小鼠FBG, 血清CREA、UREA、UA含量和尿液MALB含量, 减轻肾脏炎症反应、纤维化程度和糖原沉积; 与模型组相比, 采用荭草素干预治疗能显著降低小鼠肾脏NNMT蛋白表达, 增加SIRT1蛋白表达。结论荭草素对db/db糖尿病小鼠肾脏损伤具有一定保护作用, 其机制可能与下调NNMT蛋白表达、上调SIRT1蛋白表达有关。

关键词: 荭草素; 糖尿病肾病; db/db小鼠; NNMT; SIRT1; 肾脏保护

中图分类号: R285

文献标志码: A

文章编号: 1004-6879(2026)05-0396-07

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病慢性微血管并发症, 发病隐匿, 迁延难愈, 临床以高血糖、蛋白尿、高血压、水肿为主要表现, 病理损害主要累及肾小球^[1-2]。我国是糖尿病大国, 患者基数大, 相关机构预测到2040年我国糖尿病患者人数将首次突破1.5亿, 我国公共卫生系统将面临重大压力^[3]。在糖尿病的诸多并发症中, DN发病率最高, 占糖尿病总数的20%~40%, 且DN发生终末期肾病的风险高达40%~50%, 仅次于各种肾小球肾炎^[4-5]。寻求有效的治疗方法对于延缓DN进展的意义重大。

中医药治疗DN已形成较为完整的诊疗体系, 临床有效性已得到初步验证, 其治疗DN的核心思路主要基于活血化瘀与扶助正气两大基本原则。作为常用中草药, 荭草具有通络活血、消肿止痛的作用, 荭草素作为其主要活性成分, 因展现出多样的生物活性(抗氧化、抗炎、抗癌等)而备受研究关注^[6-8]。Kong等^[9]研究发现, 荭草素可以减轻高糖下肾小球足细胞的凋亡情况; Luty等^[10]研究发现, 荭草素可以改善高脂和STZ诱导的大鼠DN模型肾脏损伤。本研究旨在探讨荭草素对db/db糖尿病小鼠肾脏的保护作用, 并分析其潜在的分子机制, 以期为荭草素的临床推广使用提供一定的理论基础。

1 材料与方法

1.1 实验动物

24只16周龄雄性db/db小鼠和6只16周龄雄性db/m小鼠, 采购自杭州子源实验动物科技有限公司, 许可证号SCXK(浙)2024-0004。所有动物饲养于20~26℃, 湿度40%~70%条件下。实验由闽南师范大学动物伦理委员会批准(No. AEWC-2024004)。

1.2 实验试剂

荭草素, 采购自美国TargetMol公司; 洛汀新(盐酸贝那普利, 批号: 250318), 采购自上海新亚药业闵行有限公司; 肌酐(creatinine, CREA)、尿素(carbamide, UREA)、尿酸(uric acid, UA)、尿微量白蛋白(microalbuminuria, MALB)生化检测试剂盒, 采购自山东博科生物产业有限公司; HE染色试剂盒、Masson三色染色试剂盒、糖原PAS染色试剂盒, 采购自北京索莱宝科技有限公司; 兔抗烟酰胺N-甲基转移酶(nicotinamide N-methyltransferase, NNMT)、沉默信息调节因子2相关酶1(silent information regulator 2 related enzyme 1, SIRT1)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)一抗采购自美国Abcam公司。

1.3 动物造模及分组

16周龄db/db小鼠饲养到22周龄后随机分组: 模型组、低剂量荭草素干预组($10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)、高剂量荭草素干预组($40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)、洛汀新干预组($0.9\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), 每组6只; 另外以6只同龄db/m小鼠作为正常对照组。各组小鼠灌胃相应剂量的药物, 其中正常对照组和模型组灌胃同等体积生理盐水, 每日灌胃1次, 连续灌胃4周。

1.4 取材及指标检测

1.4.1 小鼠空腹血糖(fasting blood glucose, FBG) 分别于给药前, 给药后1、2、3、4周取小鼠尾静脉血, 使用血糖仪测定FBG。

1.4.2 小鼠MALB 末次给药后, 将小鼠置于代谢笼中, 禁食不禁水收集24 h尿液, 离心后取上清液用于检测MALB。

1.4.3 小鼠肾功能相关指标 腹腔注射戊巴比妥钠

(50 mg·kg⁻¹)麻醉小鼠,摘眼球取血,全血室温静置1 h待血液凝固后,3 000 rpm、4 °C 离心15 min,分离上层血清用于检测CREA、UREA、UA等肾功能指标,按试剂盒说明书进行操作。

1.4.3 肾脏相关指标检测 小鼠取血后打开腹腔,暴露并分离双侧肾脏,迅速用预冷生理盐水冲洗并去除包膜,一部分肾脏放入4%多聚甲醛中固定用于石蜡包埋,另一部分肾脏放入-80°C冰箱中保存用于WB检测。

(1)HE染色观察小鼠肾脏形态结构:石蜡包埋肾脏连续切片(厚度4 μm),烤片、脱蜡、梯度乙醇水化后,行HE染色:苏木素染液染色3~5 min后流水冲洗→1%盐酸乙醇分化→1%氨水溶液反蓝→伊红染色3~5 min→梯度乙醇脱水、二甲苯透明、中性树胶封片→光学显微镜下观察并拍照。

(2)Masson三色染色观察小鼠肾脏纤维化情况:石蜡包埋肾脏连续切片(厚度4 μm),烤片、脱蜡、梯度乙醇水化后,行Masson三色染色:重铬酸钾染液室温浸泡过夜、Weigert铁苏木素染色3 min→酸性乙醇分化液分化→丽春红品红染色10 min→磷钼酸处理1 min→苯胺蓝染色5 min→梯度乙醇脱水、二甲苯透明、中性树胶封片→光学显微镜下观察并拍照。

(3)PAS染色观察小鼠肾脏糖原沉积情况:石蜡包埋肾脏连续切片(厚度4 μm),烤片、脱蜡、梯度乙醇水化后,行PAS染色:1%高碘酸溶液室温氧化8~10 min、蒸馏水充分洗涤3次→Schiff染液避光浸染15 min→Mayer苏木素染色液染细胞核1 min→酸性分化液分化→梯度乙醇脱水、二甲苯透明、中性树胶封片→光学显微镜下观察并拍照。

(4)WB法检测小鼠肾脏NNMT、SIRT1蛋白表达情况:取-80 °C冰箱中保存的小鼠肾脏,加入RIPA裂解液于组织裂解仪中充分裂解,4 °C下12 000 rpm离心10 min,取上清液,BCA蛋白定量试剂盒测定总蛋白浓度。蛋白样品变性后取等量蛋白(30 μg)上样,进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)电泳1.5 h,300 mA恒流转膜1.5~2 h;转膜后,PVDF膜用5% 脱脂奶粉封闭1 h,一抗(NNMT稀释比例为1:2 000,SIRT1稀释比例为1:1 000)4 °C孵育过夜,HRP标记的二抗(稀释比为1:5 000)孵育室温2 h,滴加化学发光(ECL)显色液,于化学发光成像系统中显影成像。采用Image J软件分析蛋白条带灰度值,以目的蛋白与内参蛋白(GAPDH)灰度值的比值作为目的蛋白相对表达量。

1.9 统计学分析

采用Graphpad Prism 8.0软件进行图形绘制和统计分析。计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,事后检验采用Tukey法, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 荭草素对db/db小鼠FBG的影响

模型组小鼠FBG始终高于11.1 mmol·L⁻¹,且随着时间延长,模型组小鼠FBG逐渐升高。与正常对照组相比,模型组小鼠5个时间点的FBG均显著升高($P < 0.05$);与模型组相比,2个荭草素干预组、洛汀新干预组小鼠给药前、给药1周的FBG差异无统计学意义($P > 0.05$),给药后2周、3周、4周的FBG显著降低($P < 0.05$),见表1。

表1 荭草素对db/db小鼠FBG的影响($\bar{x} \pm s$,mmol·L⁻¹)

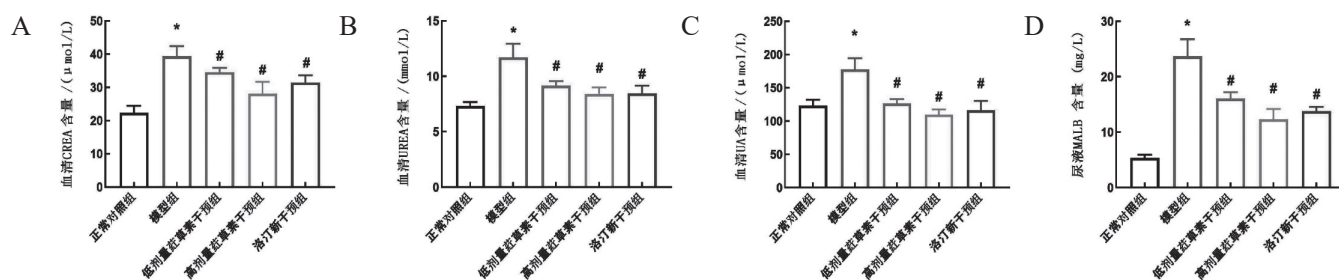
组别	给药前	给药 1 周	给药 2 周	给药 3 周	给药 4 周
正常对照组	8.53±1.03	8.10±0.62	8.40±0.66	8.60±0.67	8.38±0.46
模型组	23.23±2.27 [*]	28.08±2.88 [*]	31.68±0.88 [*]	34.28±2.54 [*]	34.23±2.87 [*]
低剂量荭草素干预组	22.48±2.06 [*]	28.70±1.91 [*]	28.53±2.16 [#]	27.75±1.60 [#]	24.33±0.64 [#]
高剂量荭草素干预组	23.88±3.29 [*]	28.65±1.32 [*]	23.78±1.92 [#]	21.80±1.61 [#]	18.33±3.64 [#]
洛汀新干预组	23.65±0.92 [*]	28.73±2.21 [*]	23.75±3.72 [#]	21.90±1.49 [#]	17.98±4.52 [#]

注:与正常对照组相比,^{*} $P < 0.05$;与模型组相比,[#] $P < 0.05$ 。

2.2 荭草素对db/db小鼠肾功能的影响

与正常对照组相比,模型组小鼠CREA、UREA、UA、MALB含量显著升高($P < 0.05$);与模型组相比,低剂量荭

草素、高剂量荭草素、洛汀新干预组小鼠CREA、UREA、UA、MALB含量显著降低($P < 0.05$),见图1。



注:A. CREA含量;B. UREA含量;C. UA含量;D. MALB含量;与正常对照组相比, $P < 0.05$;与模型组相比, $P < 0.05$ 。

图1 各组小鼠CREA、UREA、UA和MALB含量

2.3 苈草素对db/db小鼠肾脏形态结构的影响

正常对照组小鼠肾脏形态结构正常,无明显病理变化;模型组小鼠肾脏肾小球萎缩(②号箭头)、肾小管扩张(④号箭头)、肾小管上皮细胞脱落(③号箭头),间质大量炎性细胞浸润(①号箭头);苈草素低剂量、高剂量干预组小鼠肾脏,肾小球萎缩现象减少(②号箭头),肾小管扩

张及上皮细胞脱落现象有所改善,间质炎性细胞浸润减轻;洛汀新干预组小鼠肾脏肾小球萎缩现象减少(②号箭头),未见明显肾小管扩张及上皮细胞脱落现象,间质未见炎性细胞浸润,见图2。

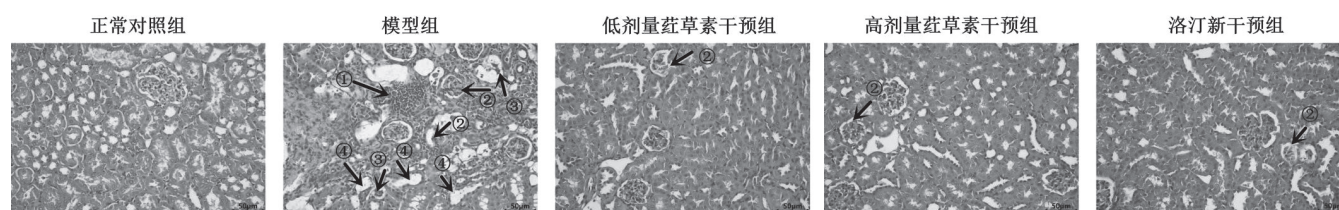


图2 HE染色观察各组小鼠肾脏形态结构(bar:50 μm)

2.4 苈草素对db/db小鼠肾脏纤维化的影响

正常对照组小鼠肾脏组织结构正常,肾间质未见明显胶原纤维沉积;模型组小鼠肾间质可见大量蓝色胶原纤维沉积(箭头),提示肾脏发生明显纤维化改变;苈草素

低剂量、苈草素高剂量、洛汀新干预组小鼠肾间质胶原纤维沉积均明显减少(箭头),纤维化程度显著减轻,见图3。

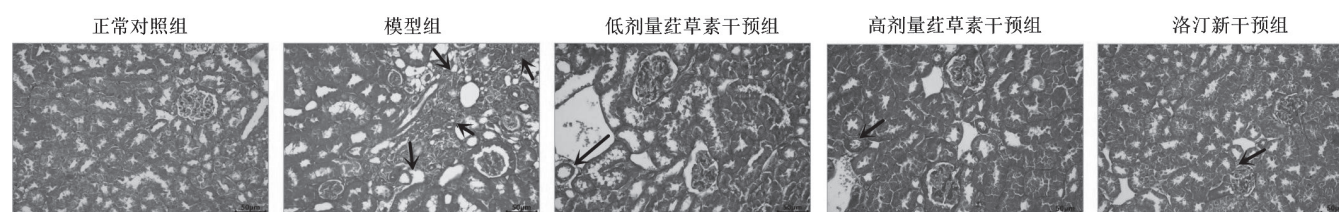


图3 Masson染色观察各组小鼠肾脏纤维化情况(bar:50 μm)

2.5 苈草素对db/db小鼠肾脏糖原沉积的影响

正常对照组小鼠肾组织结构正常,肾小管及肾小球内未见紫红色糖原沉积;模型组小鼠肾组织中可见大量紫红色糖原沉积(箭头);苈草素低剂量、苈草素高剂量、

洛汀新干预组小鼠肾组织中糖原沉积均明显减少(箭头),见图4。

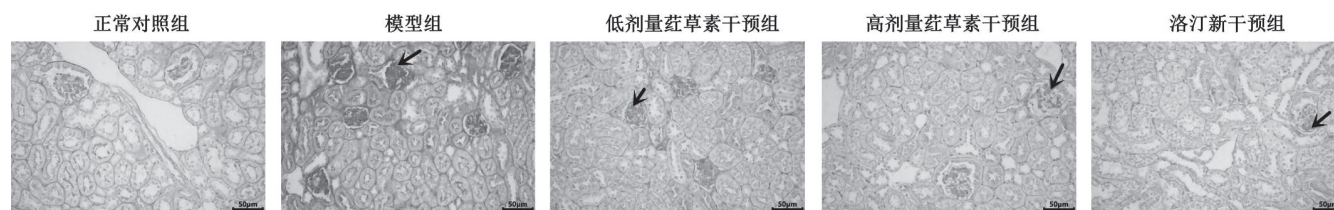
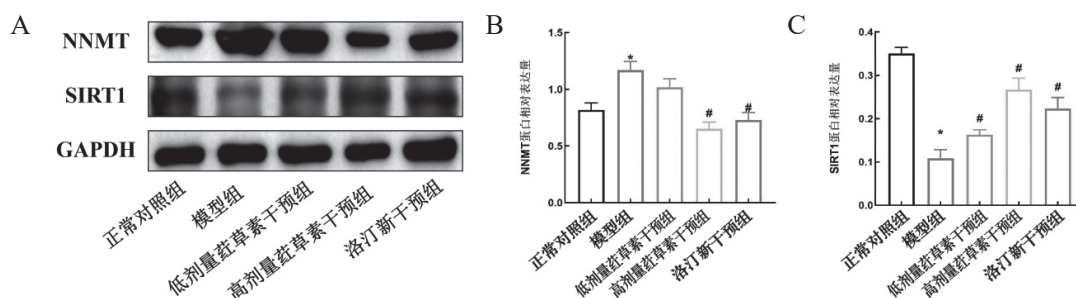


图4 PAS染色观察各组小鼠肾脏糖原沉积情况(bar:50 μm)

2.6 苳草素对db/db小鼠肾脏NNMT、SIRT1蛋白表达的影响

与正常对照组相比,模型组小鼠肾脏NNMT蛋白表达显著升高($P<0.05$)、SIRT1蛋白表达显著降低($P<0.05$);与模型组相比,高剂量苳草素、洛汀新干预组

小鼠肾脏NNMT蛋白表达均显著降低($P<0.05$)、SIRT1蛋白表达均显著升高($P<0.05$),见图5。



注:A. WB条带;B. NNMT蛋白表达定量分析结果;C. SIRT1蛋白表达定量分析结果与正常对照组相比,* $P<0.05$;与模型组相比,# $P<0.05$ 。

图5 WB法检测各组小鼠肾脏NNMT、SIRT1蛋白表达

3 讨论

DN是糖尿病相关的一种严重且危及生命的并发症,也是导致终末期肾病的主要原因^[11]。因此,探索安全有效治疗DN的药物具有重要意义.db/db小鼠是一种常用的2型糖尿病动物模型,其名称来源于diabetes基因,该基因编码瘦素受体,其自发突变可导致瘦素受体功能缺失。该品系小鼠由于瘦素受体功能缺陷,表现出食欲亢进、肥胖、高血糖、胰岛素抵抗等典型代谢异常特征。在持续高血糖状态下,db/db小鼠会逐渐出现肾脏结构和功能的改变,包括肾小球肥大、基底膜增厚、系膜基质扩张、尿蛋白排泄率增加以及GFR异常等,这些病理变化与人类DN的临床进程高度相似。因此,db/db小鼠被广泛应用于DN的发病机制研究、药物疗效评估及病理生理学探索等领域^[12-14]。

苳草为蓼科植物红蓼的干燥全草,具备活血、止痛及消肿散结等功效^[15]。苳草素作为苳草的主要活性成分之一,具有抗氧化、抗炎、抗癌等多种药理活性,因而备受研究者关注^[16-17]。本研究结果显示,与模型组相比,苳草素

干预能有效降低db/db小鼠FBG,降低血清CREA、UREA、UA含量和尿液MALB含量,并能减轻小鼠肾脏炎症反应、纤维化程度和糖原沉积,提示苳草素对DN小鼠肾脏损伤具有保护作用。上述结果与Luty等^[10]在DN大鼠中的研究结论一致。此外,阳性对照药洛汀新(盐酸贝那普利)同样显著改善了db/db小鼠的肾功能指标及肾脏病理损伤,进一步验证了本实验体系的可靠性。

近年来研究发现^[18-19],NNMT是一种催化烟酰胺甲基化反应的代谢酶,在DN的发病机制中可能发挥重要作用。Yang等^[20]研究发现,NNMT在db/db DN小鼠肾组织中表达水平升高,采用NNMT1抑制剂JBSNF000088可以抑制高糖诱导的肾小管上皮细胞损伤。本研究结果显示,与正常对照组相比,模型组小鼠肾脏NNMT蛋白表达显著升高;与模型组相比,高剂量苳草素干预组小鼠肾脏NNMT蛋白表达显著降低,提示苳草素可能通过抑制NNMT表达保护db/db小鼠肾损伤。

SIRT1是一种NAD⁺依赖的组蛋白去乙酰化酶,属于

Sirtuin蛋白家族成员,在细胞代谢、应激反应、衰老及凋亡等生物学过程中发挥重要调控作用^[21-23]。在DN发生发展过程中,SIRT1通过多种分子机制参与肾脏保护。有研究指出^[24],SIRT1在DN大鼠肾组织中低表达,采用白花丹素干预可以增加SIRT1的表达进而改善DN模型大鼠肾损伤情况;吴朋^[25]的一项临床研究同样发现,与单纯糖尿病患者相比,DN患者血清中SIRT1水平更低。本研究结果亦显示,与正常对照组相比,模型组小鼠肾脏SIRT1蛋白表达显著降低;与模型组相比,中、高剂量荜草素干预能有效增加小鼠肾脏中SIRT1蛋白表达,提示荜草素可能通过增加SIRT1表达保护db/db小鼠肾损伤。

本研究还发现荜草素干预的同时伴随肾脏NNMT表达下调与SIRT1表达上调,提示二者之间可能存在负向调控关系。在神经退行性疾病、乳腺癌、高血压诱导肾损伤模型中也观察到类似现象^[26-28],但其在DN中的直接证据尚不充分,有待后续研究深入探讨。

综上所述,荜草素能有效改善db/db糖尿病小鼠FBG,减轻肾脏炎症反应,改善肾功能并减轻肾纤维化及糖原沉积情况,从而延缓小鼠DN的发生发展,其机制可能与荜草素降低NNMT蛋白表达、升高SIRT1蛋白表达有关。

参考文献

- [1] Wu Q, Huang F. Targeting ferroptosis as a prospective therapeutic approach for diabetic nephropathy[J]. *Ann Med*, 2024, 56(1): 2346543.
- [2] Hong J, Li X, Hao Y, et al. The PRMT6/STAT1/ACSL1 axis promotes ferroptosis in diabetic nephropathy[J]. *Cell Death Differ*, 2024, 31(11): 1561-1575.
- [3] Luo Y, Zhang W, Qin G. Metabolomics in diabetic nephropathy: Unveiling novel biomarkers for diagnosis (Review)[J]. *Mol Med Rep*, 2024, 30(3): 156.
- [4] Liu F, Feng Q, Yang M, et al. Quercetin prevented diabetic nephropathy by inhibiting renal tubular epithelial cell apoptosis via the PI3K/AKT pathway[J]. *Phytother Res*, 2024, 38(7): 3594-3606.
- [5] Xie D, Wang H, Ji Q, Wang J. Proanthocyanidin offers protection against diabetic nephropathy: elucidation of its mechanism of action using animal models[J]. *Pharm Biol*, 2024, 62(1): 702-712.
- [6] Wang X, Xiong X, Jiang W, et al. Orientin Alleviates Oxidative Stress And Apoptosis In Diabetic Cardiomyopathy Via The Lncrna H19/Mir-103-3p/ALDH2/PI3K/AKT Axis [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2025,122(7):e20240885.
- [7] Raza Ishaq A, A S El-Nashar H, M Al-Qaaneh A, et al. Orientin: a natural glycoside with versatile pharmacological activities[J]. *Nat Prod Res*, 2025, 39(24): 7180-7202.
- [8] Gao F, Zhao Y, Zhang B, et al. Orientin alleviates ox-LDL-induced oxidative stress, inflammation and apoptosis in human vascular endothelial cells by regulating Sestrin 1 (SESN1)-mediated autophagy[J]. *J Mol Histol*, 2024, 55(1): 109-120.
- [9] Kong Z L, Che K, Hu J X, et al. Orientin Protects Podocytes from High Glucose Induced Apoptosis through Mitophagy[J]. *Chem Biodivers*, 2020, 17(3): e1900647.
- [10] Luty R S, Al-Zubaidy A A, Malik A S, et al. Protective effect of orientin on diabetic nephropathy in rat models of high-fat diet and streptozotocin-induced diabetes[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2025, 398(8): 10769-10784.
- [11] Dwivedi S, Sikarwar M S. Diabetic Nephropathy: Pathogenesis, Mechanisms, and Therapeutic Strategies[J]. *Horm Metab Res*, 2025, 57(1): 7-17.
- [12] Ma J, Hu X, Zhang W, et al. Comparison of the effects of Liraglutide, Tirzepatide, and Retatrutide on diabetic kidney disease in db/db mice[J]. *Endocrine*, 2025, 87(1): 159-169.
- [13] Tian M Y, Yang J Q, Hu J C, et al. Semaglutide administration protects cardiomyocytes in db/db mice via energetic improvement and mitochondrial quality control[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2025, 46(5): 1250-1261.
- [14] Deng F, Zhang P, Li H, et al. Effect of the glucagon-like peptide-1 receptor agonists dulaglutide on kidney outcomes in db/db mice[J]. *Cell Signal*, 2025, 127(1): 111603.
- [15] 张淑贤,管庆霞. 荜草的化学成分及药理学研究进展[J]. *黑龙江医药*, 2008(5): 97.
- [16] Chen H, Liu S, Xing J, et al. Orientin alleviates chondrocyte senescence and osteoarthritis by inhibiting PI3K/AKT pathway[J]. *Bone Joint Res*, 2025, 14(3): 245-258.
- [17] Fahmy M I, Sadek M A, Abdou K, et al. Orientin: a comprehensive review of a promising bioactive flavonoid[J]. *Inflammopharmacology*, 2025, 33(4): 1713-1728.
- [18] Bi S Z, Sun W D, Zhu X J, et al. Nicotinamide N-methyltransferase in cardiovascular Diseases: Mechanistic insights and therapeutic potential[J]. *Eur J Med Chem*, 2025, 295(1): 117790.
- [19] Wei F, Huang P, Zhang B, et al. Machine learning analysis identified NNMT as a potential therapeutic target for hepatocellular carcinoma based on PCD-related genes[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 7494.

- [20] Yang Y, Li F, Li Y, et al. Nicotinamide n-methyltransferase inhibitor synergizes with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor to protect renal tubular epithelium in experimental models of type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes Complications, 2025, 39(2):108952.
- [21] Abdulkhaliq A A, Alasiri G, Khan J, et al. SIRT1 in Aging and Diseases[J]. J Cell Biochem. 2025, 126(10): e70069.
- [22] Xie J, Che S, Liu J, et al. SIRT1: potential target in glucocorticoid-resistant diseases[J]. Front Immunol, 2025, 16(1): 1514745.
- [23] Luo Y, Wu H, Min X, et al. SIRT1 prevents noise-induced hearing loss by enhancing cochlear mitochondrial function[J]. Cell Commun Signal, 2025, 23(1):160.
- [24] 高晓卫,刘迎迎,于潇,等. 白花丹素介导sirt1-FOXO1通路对糖尿病肾病大鼠氧化应激损伤的影响[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(1):170-174.
- [25] 吴朋. 血清GADA、CypA、SIRT1在糖尿病肾病中的表达及早期诊断价值分析[J]. 四川生理科学杂志, 2024, 46(10): 2297-2299.
- [26] Liu A, Zhu X J, Sun W D, et al. Nicotinamide N-methyltransferase as a potential therapeutic target for neurodegenerative disorders: Mechanisms, challenges, and future directions[J]. Exp Neurol, 2025, 389(1): 115253.
- [27] Wang Y, Zeng J, Wu W, et al. Nicotinamide N-methyltransferase enhances chemoresistance in breast cancer through SIRT1 protein stabilization[J]. Breast Cancer Res, 2019, 21(1): 64.
- [28] Zhang S F, Mao X J, Jiang W M, et al. Qian Yang Yu Yin Granule protects against hypertension-induced renal injury by epigenetic mechanism linked to Nicotinamide N-Methyltransferase (NNMT) expression[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 255(1): 112738.
- (收稿日期:2025-12-19)

桑黄-黄芪双向固体发酵菌质的制备及其对人结肠癌HCT116细胞的抑制作用

郑晓悦¹, 王雅鑫², 宋永学³, 付文亮^{1*}

(1.承德医学院基础医学院, 河北 承德 067000; 2.邢台医学院临床实践教学部, 河北 邢台 054000;

3.承德医学院生物与食品科学系, 河北 承德 067000)

摘要: **目的** 以黄芪为发酵基质、桑黄为菌种进行双向固体发酵,探讨发酵菌质对结肠癌HCT116细胞体外抗肿瘤活性。**方法** 菌种经一级种(马铃薯葡萄糖琼脂培养基)和二级种(高粱培养基)扩繁后,接种至三级种黄芪发酵基质中进行双向固体发酵。发酵结束后,采用蒽酮-硫酸法、 NaNO_2 - $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ 比色法和Folin-Ciocalteu法分别测定发酵菌质与黄芪原料中总多糖、总黄酮和总多酚含量;采用单因素试验优化碳酸氢钠(NaHCO_3)添加量、含水量等工艺参数以筛选最优发酵条件;CCK-8法检测各组细胞存活率,比较发酵菌质与黄芪原料的抗肿瘤活性。**结果** 与黄芪原料相比,发酵菌质总多糖含量由 $14.02 \pm 0.01 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 显著增加至 $37.61 \pm 0.22 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ ($P < 0.01$);发酵菌质总黄酮含量由 $17.49 \pm 0.05 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 降低至 $16.34 \pm 0.06 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ ($P < 0.05$),总多酚含量由 $4.88 \pm 0.20 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 降低至 $3.47 \pm 0.13 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ ($P < 0.05$);最优工艺为 NaHCO_3 添加量2.0%、含水量59%,此条件下菌丝生长天数最短;CCK-8结果显示,发酵菌质提取物对人结肠癌HCT116细胞的半数抑制浓度(IC_{50})为 $1.835 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,黄芪提取物 IC_{50} 为 $7.590 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,提示黄芪经桑黄固体发酵后,发酵菌质提取物对HCT116细胞的体外增殖抑制作用较黄芪提取物明显增强($P < 0.05$)。**结论** 桑黄-黄芪进行双向固体发酵可显著提升菌质中的多糖成分,其菌质提取物较黄芪提取物具有更强的抗肿瘤活性。

关键词: 桑黄;黄芪;双向固体发酵;多糖;工艺优化;抗肿瘤活性

中图分类号: R285

文献标志码: A

文章编号: 1004-6879(2026)05-0402-07

作者简介:郑晓悦(2002—),女,硕士研究生在读,研究方向:中药抗肿瘤。

*通信作者:付文亮(1983—),男,博士,副教授,研究方向:中药抗肿瘤;E-mail: fuwenliang@edmc.edu.cn。