

· 综述 ·

中医药调控 Notch 信号通路防治肾脏疾病研究进展

孙倩¹, 李姗姗¹, 杨少宁¹, 于小勇^{2*}

(1. 陕西中医药大学第一临床医学院, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西省中医医院, 西安 710003)

[摘要] 肾脏疾病是临床常见病、多发病,是指各种原因导致的肾脏结构和功能的破坏,可分为原发性、继发性及遗传性肾脏疾病。临床上,肾脏结构和功能的损害通常是一个慢性进展性过程,其导致的慢性肾脏病已成为全世界危害人类健康的重大公共卫生问题。Notch 信号通路可影响细胞的增殖、分化、迁移、生长和凋亡等过程,决定细胞的命运,Notch 的异常表达或基因突变会引起组织损伤导致各种肾脏疾病的发生和发展。中医药作为防治肾脏疾病的重要手段,具有多种成分作用于多个靶点和多条信号通路的特点,常被用作慢性肾脏病治疗的常规或潜在的补充疗法和丰富的新药发现来源。近年来,因西医疗疗对肾脏疾病的局限性,越来越多的学者开始在中医药防治肾脏疾病领域中以 Notch 信号通路为切入点,进行对各种单味中药或其提取物、中成药及中药复方调控 Notch 信号通路的临床和实验性研究,并观测到中医药通过抑制 Notch 信号通路而发挥肾脏保护作用。文章通过收集中医药防治各种肾脏疾病的相关文献,重点对通过调控 Notch 信号通路发挥防治糖尿病肾病,免疫球蛋白 A(IgA)肾病,肾纤维化,膜性肾病,局灶节段性肾小球硬化,肾细胞癌等慢性肾脏病作用的研究文献进行梳理,分析并总结目前研究现状,以期临床防治各种肾脏疾病提供参考意见,同时为中医药的普遍运用增加事实依据。

[关键词] 肾脏疾病; Notch; 中医药; 糖尿病肾病; 免疫球蛋白 A(IgA)肾病; 肾纤维化; 综述

[中图分类号] R25;R242;R2-031;R285;R256.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)24-0227-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20212492

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211028.1139.002.html>

[网络出版日期] 2021-10-28 16:58

Traditional Chinese Medicine Regulates Notch Signaling Pathway to Prevent and Treat Renal Diseases: A Review

SUN Qian¹, LI Shan-shan¹, YANG Shao-ning¹, YU Xiao-yong^{2*}

(1. The First School of Clinical Medicine of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China;
2. Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710003, China)

[Abstract] As common and frequently-occurring disorders in clinic practice, renal diseases are characterized by the impairment of kidney structure and function due to a variety of reasons and can be divided into primary, secondary, and hereditary types. Clinically, the impairment of kidney structure and function is usually a chronic progressive process, and the resulting chronic renal diseases have become a major public health problem endangering human health worldwide. Notch signaling pathway affects cell proliferation, differentiation, migration, growth, and apoptosis and determines the fate of cells. Abnormal expression or gene mutation of Notch will cause tissue damage, followed by the occurrence and development of a variety of renal diseases. Traditional Chinese medicine (TCM), as an important means to prevent and treat renal diseases, has the characteristics of acting on multiple targets and signaling pathways with multiple components, and is often used as a routine or potential complementary therapy for the treatment of chronic renal diseases and also a source of new drug discovery. In recent years, considering the

[收稿日期] 20210703(002)

[基金项目] 陕西省科学技术厅一般项目(2017SF-298)

[第一作者] 孙倩,在读硕士,从事肾脏疾病的基础与临床研究工作,E-mail:1187882367@qq.com

[通信作者] * 于小勇,主任医师,硕士生导师,从事肾脏疾病的基础与临床研究工作,E-mail:y15829930567@163.com

limitations of western medicine in treating renal diseases, more and more scholars have begun to take Notch signaling pathway as the breakthrough point for exploring TCM prevention and treatment of renal diseases. They have conducted clinical and experimental studies on the regulation of Notch signaling pathway by a variety of individual Chinese herbs or their extracts, Chinese patent medicines, and Chinese medicinal compounds, and found that TCM exerted the renal protective effects by inhibiting the Notch signaling pathway. By collecting relevant literatures on TCM prevention and treatment of various renal diseases, especially those concerning TCM regulation of Notch signaling pathway for preventing and treating such chronic renal diseases as diabetic nephropathy, immunoglobulin A (IgA) nephropathy, renal fibrosis, membranous nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis, and renal cell carcinoma, this paper summarized the current research status, in order to provide reference for clinical prevention and treatment of various renal diseases and build up the factual basis for the universal application of TCM.

[Keywords] renal diseases; Notch; traditional Chinese medicine (TCM); diabetic nephropathy; immunoglobulin A (IgA) nephropathy; renal fibrosis; review

肾脏疾病是临床常见病、多发病,是指各种原因导致的肾脏结构和功能的破坏,可分为原发性、继发性及遗传性肾脏疾病。临床上,肾脏结构和功能的损害通常是一个慢性进展性过程,因此临床上常以慢性肾脏病最为多见,且目前对慢性肾脏病的研究也越来越多。研究发现,慢性肾脏病的全球发病率约为13.4%,且其发病率的增长与糖尿病、高血压、肥胖和衰老的流行率的增加密切相关;不仅能极易导致不良心血管事件的发生及快速进展至终末期肾衰竭增加致死率,还可以因进入终末期肾衰竭必须行肾脏替代治疗带来巨大的社会经济负担,因此慢性肾脏病已被公认为全世界危害人类健康的重大公共卫生问题,如何防治慢性肾脏病这一重要课题对人类具有重要意义^[1-3]。目前,慢性肾脏病西医常以积极控制原发病和防治各种并发症,调整日常生活方式,控制血压、血糖、血脂等危险因素,抑制肾素血管紧张素系统的激活等为主要治疗措施^[4-5]。由于临床治疗存在一定的局限性,慢性肾脏病的防治仍有待进一步的深入研究。中医药作为防治肾脏疾病的重要手段,具有多种成分作用于多个靶点和多条信号通路的特点,常被用作慢性肾脏病治疗的常规或潜在的补充疗法和丰富的新药发现来源,并且已经在全世界受到越来越多的关注^[6-7]。研究发现,Notch信号通路在调控发育、组织自稳和修复等方面具有重要作用,Notch异常表达或基因突变会引起组织损伤导致各种肾脏疾病的发生和发展^[8-9]。而且,已有大量研究证实中医药通过调控Notch信号通路在防治肾脏疾病方面具有明确疗效。文章通过收集中医药防治各种肾脏疾病的相关文献,重点对中医药通过调控Notch信号通路发挥防治糖尿病肾病、免疫球蛋白A(IgA)肾病、

肾纤维化、膜性肾病、局灶节段性肾小球硬化、肾细胞癌等慢性肾脏病作用的研究文献进行梳理,分析并总结目前研究现状,为临床防治各种肾脏疾病提供参考意见,同时为中医药的普遍运用增加事实依据。

1 Notch信号通路

Notch信号通路是在多种真核生物中高度保守的细胞间信号传导通路^[10],是通过相邻细胞之间的相互作用促进信号传导的,可影响细胞的增殖、分化、迁移、生长和凋亡等过程,决定细胞的命运,在许多组织和器官中发挥重要作用^[11-14]。Notch信号通路主要由Notch受体,Notch配体和细胞内效应器分子组成。在哺乳动物中发现了4种Notch受体(Notch1~Notch4)和5种Notch配体(Jagged1, Jagged2, Delta1, Delta3和Delta4)。在内质网中产生的Notch受体,在高尔基内Furin样转化酶的作用下发生裂解,形成异二聚体形式的成熟Notch受体。当细胞相互接触时,Notch配体与受体发生相互作用,在金属蛋白酶和 γ -分泌酶复合物的作用下进行两次裂解,释放出Notch胞内结构域(NICD)。随后NICD被转移至细胞核,与纤维素合成酶样(CSL)蛋白和Mastermind-like(MAML)形成三聚体复合物,将CSL蛋白从转录抑制物转化为转录激活物,并启动Notch下游靶基因的转录,如发状分裂相关增强子(Hes),Hey等^[13,15]。见图1。

2 Notch信号通路在肾脏疾病中的作用

大量研究已经证实,Notch信号通路在肾脏发育和组织损伤方面具有重要作用^[16]。在肾脏发育过程中,Notch2受体的靶向突变可以导致肾脏缺乏肾小球内皮细胞和系膜细胞^[17],而且Notch2的激活使肾脏严重发育不全和Six2阳性祖细胞缺失^[18]。

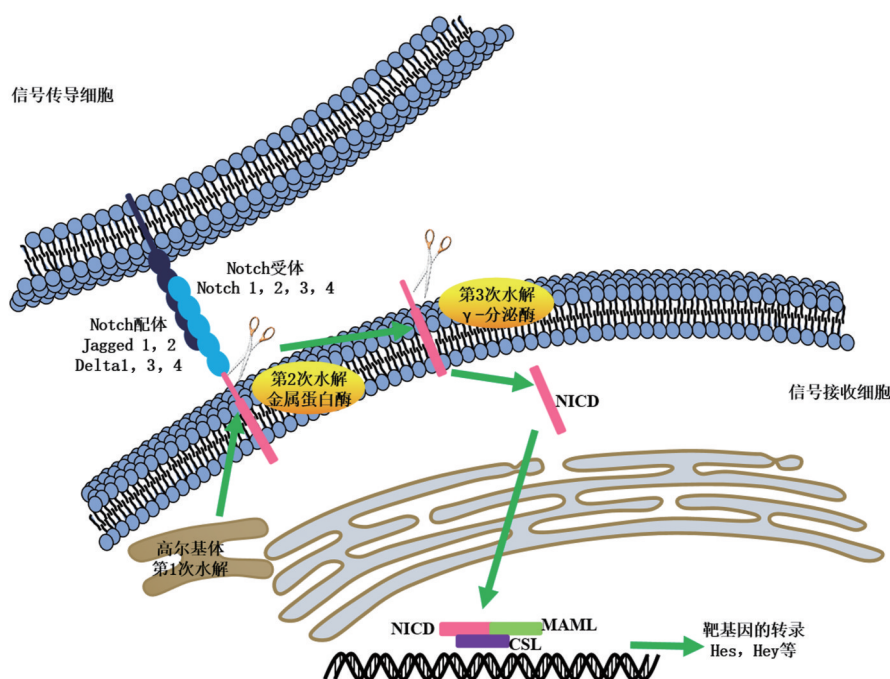


图1 Notch 信号通路

Fig. 1 Notch signaling pathway

在急性和慢性肾损伤中均可以发现 Notch 信号增加,而且肾小球上皮 Notch 信号的增加与蛋白尿和肾小球硬化有关,肾小管上皮 Notch 的激活可促进肾纤维化,诱导异常上皮修复过程^[19]。在微小病变性肾病,膜性肾病,狼疮性肾炎,高血压性肾硬化,新月体肾炎,肾小管间质纤维化,IgA 肾病,糖尿病肾病和局灶性节段性肾小球硬化等疾病导致的蛋白尿肾病中,Notch1,Notch2 和 Jagged1 在足细胞上表达,且表达水平与蛋白尿尿量相关^[20]。此外,肾小球硬化的程度、肾小管间质纤维化的严重程度、估计的肾小球滤过率(eGFR)高低都与 Notch1 的表达相关^[20]。Notch3 激活在各种肾小球疾病、肾小管间质疾病、肾小球硬化和肾纤维化中显著增加,并介导肾脏疾病的发生和发展^[21]。在糖尿病小鼠和人类纤维化肾脏的肾小管细胞中 Notch4 表达增强^[22]。因此,Notch 是肾脏发育、修复和损伤的关键调节因子,一些 Notch 通路中的成分可以被认为是肾脏损伤的重要生物标志物。

研究发现,Notch 信号通路参与肾脏损伤的过程主要为激活细胞凋亡促进蛋白质的形成、激活核转录因子- κ B(NF- κ B)等信号促进肾脏炎症过程、激活肾小管上皮细胞间充质转化(EMT)及激活肾脏成纤维细胞从而诱导增殖和增加细胞外基质(ECM)蛋白的产生导致肾纤维化^[16]。而且,通过 Notch 成分的遗传调节或 γ -分泌酶抑制剂的药理学

方法进行的实验研究证明了 Notch 信号通路在肾再生、足细胞凋亡及增殖、成纤维细胞活化和诱导肾小管 EMT 中的重要作用^[16]。因此,对 Notch 信号通路的抑制可能是治疗肾脏疾病的新的治疗措施。近年来,因西医治疗对肾脏疾病的局限性,越来越多的学者开始在中医药防治肾脏疾病领域中以 Notch 信号通路为切入点,进行对各种单味中药或其提取物、中成药及中药复方调控 Notch 信号通路的临床和实验性研究,并观测到中医药通过抑制 Notch 信号通路而发挥肾脏保护作用。

3 中医药调控 Notch 信号通路治疗肾脏疾病

3.1 糖尿病肾病 糖尿病肾病是糖尿病最常见和最严重的并发症之一,主要的病理特征表现为肾小球硬化和肾小管间质纤维化^[23]。研究发现,在链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠肾组织中 Jagged1, Notch1, NICD1, Hes1, Hey1 表达均明显增加^[24]。而且,在高糖环境下,成熟足细胞中可能会诱导 Notch 信号的传导,使得 Jagged1 表达增加及 Notch 受体(Notch1 或 Notch2)低水平的再表达^[25]。Notch1 信号转导的激活与糖尿病性蛋白尿发展过程中的足细胞病有关,敲除 Notch1 可减轻糖尿病肾中血管内皮生长因子(VEGF)的表达,抑制肾素和蛋白尿^[26]。转化生长因子- β (TGF- β)是肾纤维化的主要介质,也是糖尿病肾病发展的主要因素。Notch 配体 Jagged1 以 TGF- β 依赖性方式上调,说明 Notch 信号

通路可能通过TGF- β 激活而促进糖尿病性肾病^[27]。所以,Notch通路在糖尿病肾病中发挥着重要作用。

通过文献搜索发现,目前中医药调控Notch信号通路在治疗糖尿病肾病方面研究较多。益气养阴活血中药丹蛭降糖胶囊通过调控糖尿病肾病大鼠肾脏Notch/Hes1信号降低大鼠肾组织Hes1的表达来保护肾功能,延缓糖尿病肾病的发展^[28]。化痰通络中药可以减少糖尿病肾病大鼠24h尿蛋白定量,且能够抑制糖尿病肾病大鼠肾脏Notch通路中Notch1, Jagged1和Hey1的高表达^[29]。益气升清方可以减少糖尿病肾病大鼠24h尿微量白蛋白排泄和抑制肾组织Notch通路中Notch1, Jagged1的过度表达以及TGF- β_1 的表达,从而发挥肾脏保护作用^[30]。榛花消肾安胶囊能够干预大鼠足细胞相关分子突触极蛋白、瞬时受体电位阳离子通道,下调Notch1, Jagged1, Hes1的表达,从而抑制Notch信号通路以降低足细胞的损害而保护肾脏,且药物浓度高的疗效更好^[31]。解毒通络保肾胶囊能够明显改善糖尿病模型大鼠糖、脂代谢,保护肾脏微观结构与功能,能明显降低糖尿病模型大鼠肾小球内Notch1, NICD阳性表达细胞数量从而抑制Notch通路活化,保护足细胞^[32]。此外,糖肾宁可以通过抑制Notch/锌指转录因子1(Snail)通路改善糖尿病肾病小鼠的肾功能,抑制糖尿病肾病EMT产生,延缓糖尿病肾病进展^[33]。雷公藤甲素可能通过上调miR-137水平从而抑制Notch1通路的表达,进而抑制高糖状态下的系膜细胞中ECM蛋白积聚,改善糖尿病肾小球硬化^[34]。姜黄素可能通过抑制糖尿病肾病肾脏内质网应激介导的凋亡信号通路c-Jun氨基末端激酶(JNK), Notch2/Hes1,抑制肾脏细胞凋亡,从而发挥肾脏保护作用^[35]。

3.2 IgA肾病 在IgA肾病患者中,Notch1和Jagged1在血中和肾组织中的表达均增加,且Notch1的水平与肾间质纤维化程度,Jagged1,I型胶原蛋白,血小板衍生生长因子(PDGF),TGF- β_1 水平均呈显著正相关,与eGFR水平呈显著负相关,证明了肾脏中Notch1/Jagged1信号转导通路在IgA肾病时能被激活,并且在肾间质纤维化的发生和发展中发挥重要作用^[36-37]。在中医药调控Notch信号通路防治IgA肾病方面,仅发现有少量中药提取物具有治疗IgA肾病的作用。如黄葵总黄酮能阻断Notch信号通路传导,通过抑制Notch1, Jagged1, TGF- β_1 ,磷酸化(p)-Smad3蛋白的表达抑制肾小球肿大和降低肾脏蛋白的沉淀^[38];雷公藤红素通过抑

制IgA肾病大鼠肾组织中Notch1, Jagged1及其下游靶基因Hes1, Hey1的表达,减少血尿、蛋白尿的生成,从而发挥治疗作用^[39]。

3.3 肾纤维化 肾纤维化是各种慢性肾脏病进展至终末期肾衰竭不可避免的共同病理过程,其主要特征为ECM的异常沉积^[40]。研究发现,在人类各种肾纤维化疾病中,足细胞Notch1, Notch2和Jagged1表达增加,且与蛋白尿的水平密切相关^[20];在各种肾纤维化动物模型中,Notch信号通路能被广泛激活,如在单侧输尿管梗阻(UUO)大鼠模型中,肾小管上皮细胞Notch1, Notch3, Notch4, Jagged1和Jagged2的表达显著升高^[41]。Notch1和Notch2受体激活能导致炎症性肾脏疾病,而且Notch3受体激活可以驱动肾小管间质肾损伤后的炎症和纤维化^[42]。此外,Notch通路还与TGF- β , Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin), VEGF等通路共同调节肾纤维化^[41]。Notch信号阻断可能是减少肾纤维化和延长进入终末期肾衰竭时间的重要治疗策略。

中医药通过调控Notch信号通路防治肾纤维化的研究较为普遍。六味地黄汤能通过抑制残余肾组织Notch1/Jagged1信号通路激活,下调 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)和上调钙黏附蛋白E的表达来改善大鼠5/6肾切除术后出现的肾纤维化^[43]。而且,加味六味地黄汤还可以阻断UUO大鼠Notch1/Jagged1信号通路的活化,发挥抗肾间质纤维化作用^[44]。大黄附子汤可以改善UUO模型大鼠的24h尿蛋白定量、血清肌酐、血清尿素氮水平及因输尿管梗阻导致的肾脏病理变化,下调Notch1, Hes1蛋白表达,延缓肾间质纤维化,保护肾功能,且以大黄-附子2:1配伍最佳^[45]。虫草益肾方和清化固肾排毒方都可以通过下调Notch1和Jagged1来抑制Notch信号转导通路,从而发挥改善肾间质纤维化的作用^[46-47]。益肾活血方可通过上调miR-126/VEGF/Notch信号通路介导肾脏微血管新生,从而改善肾微血管损伤和延缓肾纤维化进展^[48]。此外,还有不少中药提取物对肾纤维化有明显的抑制作用。丹参酮II_A配伍 γ -分泌酶抑制剂(DAPT)可抑制TGF- β_1 诱导的人肾小管上皮细胞发生EMT,下调Notch1及Jagged1的表达,同时还抑制UUO模型大鼠肾组织Notch/Jagged通路相关蛋白NICD, Hey1, 重组信号结合蛋白-Jk及I型胶原蛋白的表达,证实了丹参酮II_A联合DAPT用药可通过协同干预Notch/Jagged信号通路的传导抑制肾间质纤维化^[49-50]。黄芩苷可通过抑制Notch1信号通路从而

抑制 TGF- β_1 的表达减轻 UUO 大鼠肾间质纤维化^[51]。姜黄素可通过下调肾组织 Notch1 和 Jagged1 蛋白表达抑制 Notch 通路的信号转导改善 UUO 大鼠肾功能,进而抑制肾间质纤维化^[52]。此外,姜黄素还可以通过下调 Notch2/Hes1 信号通路减轻大鼠肢体缺血再灌注时肾损伤^[53]。

3.4 膜性肾病 膜性肾病是成人肾病综合征的常见病理类型之一,肾小球足细胞的损伤和凋亡是膜性肾病发病的关键因素。目前国内只有 1 篇文献报道了中医药通过调控 Notch 信号通路来防治膜性肾病。加味升降散可以明显降低膜性肾病模型大鼠 24 h 尿蛋白水平,明显减少肾组织细胞凋亡,明显升高足细胞相关标志蛋白足萼蛋白、足细胞裂孔膜蛋白、膜蛋白、突触极蛋白表达水平,同时还可以明显减少 Notch1, Hes1, B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关 X 蛋白(Bax)蛋白表达及升高 Bcl-2 蛋白表达,证明加味升降散可通过抑制 Notch 信号通路,减少大鼠肾组织足细胞凋亡,从而减轻膜性肾病大鼠肾损伤^[53]。

3.5 局灶节段性肾小球硬化 局灶节段性肾小球硬化最具代表性的足细胞病,是临床难治性肾病综合征的常见病理类型。目前搜索中医药通过调控 Notch 信号通路防治局灶节段性肾小球硬化相关文献,发现肾苏Ⅱ方能升高局灶节段性肾小球硬化大鼠高密度脂蛋白、载脂蛋白 A₁ 水平,降低血清肌酐,血清尿素氮,肾小球硬化指数,肾小球系膜基质相对面积,Notch1, Hes1, P53, Bad 蛋白,表明肾苏Ⅱ方通过调控 Notch/P53 通路,阻抑足细胞凋亡进程,进而延缓局灶节段性肾小球硬化进展^[55]。此外,肾苏Ⅱ方还可能通过调控 Notch/磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)通路串话,抑制足细胞 EMT 进程,延缓局灶节段性肾小球硬化大鼠疾病进展^[56]。

3.6 肾细胞癌 肾细胞癌是起源于肾小管上皮的恶性肿瘤,发病隐匿,恶性程度较高,是临床上致死率最高的泌尿系肿瘤。通过搜索中医药通过调控 Notch 信号通路防治肾细胞癌相关文献,发现益气解毒方药物血清能够通过下调 Notch1 受体的表达明显抑制人肾细胞癌 ACHN 细胞的增殖,且呈剂量依赖性^[57];软坚散结胶囊含药血清可通过抑制人肾透明细胞癌 7860 细胞 Notch 和 PI3K/Akt 信号通路,调控 Bcl-2, Bax 蛋白和基因的表达,从而抑制癌细胞增殖,促进癌细胞凋亡^[58]。

3.7 其他肾脏疾病 积雪草酸预处理能够明显减轻脓毒症急性肾损伤小鼠炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素(IL)-1 β , IL-6 mRNA 的表达

及 Notch 信号相关基因 Notch1, Notch2, Notch3, Notch4, Delta4, Jagged2 mRNA 的表达,表明积雪草酸对肾脏的保护作用机制可能与调控 Notch 信号通路发挥抗炎作用有关^[59]。发酵虫草菌粉及泼尼松可通过抑制肾组织 Notch2/Hes1 信号通路活化发挥对急性马兜铃酸肾病大鼠肾小管上皮细胞的保护作用^[60]。金贵肾气丸可能通过抑制 Notch2/Hes1 信号通路减轻庆大霉素诱导的大鼠肾脏损伤并促进肾小管上皮细胞修复^[61]。见表 1。

4 小结

Notch 信号通路在肾脏疾病的发展及治疗中具有重要作用。Notch 信号通路通过调控细胞形态发生的多个过程造成肾脏组织的损伤。因此通过干预 Notch 信号通路抑制足细胞的损伤及凋亡、肾小管间质纤维化、肾脏炎症等过程,成为临床防治肾脏疾病的重要途径。通过梳理上述相关文献发现,中医药调控 Notch 信号通路对肾脏疾病的防治多局限 Notch1 及 Jagged1 方面,对其他相关蛋白及基因的研究较少,因此有待更深入、全面、系统的研究。肾脏疾病可累及其他系统疾病,亦可被其他系统疾病所累,在治疗时应积极治疗原发病的同时防治各种并发症。肾纤维化是各种原因导致的慢性肾脏病进展至终末期肾脏病的共同病理过程,早期防治肾纤维化对延缓肾脏病的进展具有重要意义。糖尿病是临床常见代谢性疾病,而肾脏是人体重要的排泄器官,糖尿病导致肾脏受累临床并不少见。查阅相关文献,中医药调控 Notch 信号通路对防治糖尿病肾病及肾纤维化方面研究较多,其余肾脏疾病相对较少,因此,临床需更进一步加强对各种肾脏疾病的研究。

中医古籍常根据各种肾脏疾病的临床症状,将其归属于“水肿”“虚劳”“关格”“尿血”“尿浊”等范畴,病位主要在脾肾,亦可涉及心、肝、肺等脏器,其病机多属本虚标实,本虚以脾肾虚衰为主,标实以湿、浊、毒、瘀等病理产物的集聚为主^[62-63]。肾脏疾病多以慢性为主,早期临床症状较轻,应根据中医“未病先防”“既病防变”和“瘥后防复”思想,三因制宜,谨防病情进展;后期病情危急,应中西结合,改善病情,延长生存时间^[62]。临床中,肾脏疾病病情复杂多变,脾肾虚衰始终贯穿其中,治疗应立足脾肾,祛邪为先,标本兼治,在整体观念及辨证论治的基础上,充分把握各种肾脏疾病的核心病因、病机、治法及方药,运用现代先进医疗技术,深入研究中医药调控 Notch 信号通路的具体过程,为临床中医

表 1 中医药调控 Notch 信号通路防治肾脏疾病的机制
Table 1 Mechanism of prevention and treatment of kidney diseases by regulating Notch signaling pathway with traditional Chinese medicine

肾脏疾病	中药	靶点	参考文献
糖尿病肾病	丹蛭降糖胶囊	抑制 Notch/Hes1 信号	[28]
	化瘀通络中药	抑制 Notch1, Jagged1 和 Hey1 的高表达	[29]
	益气升清方	抑制 Notch1, Jagged1 的过度表达以及 TGF-β ₁ 的表达	[30]
	榛花消肾安胶囊	抑制 Notch1, Jagged1, Hes1 的表达	[31]
	解毒通络保肾胶囊	抑制 Nocth1, NICD 阳性表达细胞数量	[32]
	糖肾宁	抑制 Notch/Snail1 通路	[33]
	雷公藤甲素	上调 miR-137 水平从而抑制 Notch1 通路的表达	[34]
	姜黄素	抑制 JNK, Notch2/hes1 信号通路	[35]
IgA 肾病	黄葵总黄酮	抑制 Notch1, Jagged1, TGF-β ₁ , p-Smad3 蛋白的表达	[38]
	雷公藤红素	抑制 Notch1, Jagged1, Hes1, Hey1 的表达	[39]
肾纤维化	六味地黄汤	抑制 Notch1/Jagged1 信号通路激活, 下调 α-SMA 和上调 E-钙黏附蛋白的表达	[43-44]
	大黄附子汤	抑制 Notch1, Hes1 蛋白表达	[45]
	虫草益肾方	抑制 Notch1 和 Jagged1 的表达	[47]
	清化固肾排毒方	抑制 Notch1 和 Jagged1 的表达	[46]
	益肾活血方	上调 miR-126/VEGF-Notch 信号通路	[48]
	丹参酮 II _A 配伍 γ-分泌酶抑制剂 DAPT	抑制 Notch1, Jagged1, NICD, Hey1, 重组信号结合蛋白-Jk 及 I 型胶原蛋白的表达	[49-50]
	黄芩苷	抑制 Notch1 信号通路从而抑制 TGF-β ₁ 的表达	[51]
	姜黄素	下调 Notch1, Jagged1 蛋白表达及 Notch2/Hes1 信号	[52-53]
膜性肾病	加味升降散	抑制 Notch1, Hes1, Bax 蛋白表达及升高 Bcl-2 蛋白表达	[54]
局灶节段性肾小球硬化	肾苏 II 方	抑制 Notch1, Hes1, P53, Bad 蛋白表达及调控 Notch/PI3K/PKB 通路	[55-56]
肾细胞癌	益气解毒方	下调 Notch1 受体的表达	[57]
	软坚散结胶囊	抑制 Notch 和 PI3K/Akt 信号通路, 调控 Bcl-2, Bax 蛋白和 mRNA 的表达	[58]
脓毒症急性肾损伤	积雪草酸	抑制 Notch1, Notch2, Notch3, Notch4, Delta4 及 Jagged2 mRNA 的表达	[59]
急性马兜铃酸肾病	发酵虫草菌粉	抑制 Notch2/Hes1 信号通路活化	[60]
庆大霉素药物性肾损伤	金贵肾气丸	抑制 Notch2/Hes1 信号通路	[61]

药防治肾脏疾病提供有效数据支撑,为我国传统医学的普遍运用提供理论支持。

[参考文献]

[1] ZHANG R, JIANG J, YU Y, et al. Analysis of structural components of decellularized scaffolds in renal fibrosis [J]. Bioact Mater, 2021, 6 (7) : 2187-2197.

[2] JAMTHIKAR A D, PUVVULA A, GUPTA D, et al. Cardiovascular disease and stroke risk assessment in patients with chronic kidney disease using integration of estimated glomerular filtration rate, ultrasonic image phenotypes, and artificial intelligence: a narrative review[J]. Inter Angiol, 2021, 40(2): 150-164.

[3] LV J C, ZHANG L X. Prevalence and disease burden

of chronic kidney disease [J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1165: 3-15.

[4] STEVENS P E, LEVIN A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline[J]. Ann Intern Med, 2013, 158(11): 825-830.

[5] 李平, 谢院生, 吕继成, 等. 中成药治疗慢性肾脏病 3~5 期(非透析)临床应用指南(2020 年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(3): 261-272.

[6] CHEN D Q, HU H H, WANG Y N, et al. Natural products for the prevention and treatment of kidney disease[J]. Phytomedicine, 2018, 50: 50-60.

[7] WANG M, CHEN L, LIU D, et al. Metabolomics highlights pharmacological bioactivity and

- biochemical mechanism of traditional Chinese medicine[J]. *Chem Biol Interact*,2017,273:133-141.
- [8] 张洁,韩丽红,王彩丽. Notch信号通路在IgA肾病中的表达[J]. *当代医学*,2019,25(29):1-5.
- [9] 李婷,于青. Notch信号通路在肾脏发育和肾脏疾病的机制研究进展[J]. *国际泌尿系统杂志*,2014,34(4):589-592.
- [10] CASTRO R C, GONCALES R A, ZAMBUZI F A, et al. Notch signaling pathway in infectious diseases: role in the regulation of immune response [J]. *Inflamm Res*,2021,70(3):261-274.
- [11] 黄仁发,吴金玉,周巧玲. Notch信号通路与肾脏疾病[J]. *医学综述*,2013,19(22):4038-4041.
- [12] ARTAVANIS-TSAKONAS S, RAND M D, LAKE R J. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development [J]. *Science*, 1999, 284(5415):770-776.
- [13] 何攀,邵凤民. Notch信号通路与肾脏疾病[J]. *医药论坛杂志*,2014,35(1):136-138.
- [14] GHAFOURI-FARD S, GLASSY M C, ABAK A, et al. The interaction between miRNAs/lncRNAs and Notch pathway in human disorders [J]. *Biomed Pharmacother*,2021,138:111496.
- [15] SIEBEL C, LENDAHL U. Notch signaling in development, tissue homeostasis, and disease [J]. *Physiol Rev*,2017,97(4):1235-1294.
- [16] MARQUEZ-EXPOSITO L, CANTERO-NAVARRO E, LAVOZ C, et al. Could Notch signaling pathway be a potential therapeutic option in renal diseases? [J]. *Nefrologia (Engl Ed)*,2018,38(5):466-475.
- [17] MCCRIGHT B. Notch signaling in kidney development[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*,2003,12(1):5-10.
- [18] FUJIMURA S, JIANG Q, KOBAYASHI C, et al. Notch2 activation in the embryonic kidney depletes nephron progenitors[J]. *J Am Soc Nephrol*,2010,21(5):803-810.
- [19] SIRIN Y, SUSZTAK K. Notch in the kidney: development and disease[J]. *J Pathol*,2012,226(2):394-403.
- [20] MUREA M, PARK J K, SHARMA S, et al. Expression of Notch pathway proteins correlates with albuminuria, glomerulosclerosis, and renal function [J]. *Kidney Int*,2010,78(5):514-522.
- [21] YUAN C, NI L, ZHANG C, et al. The role of Notch3 signaling in kidney disease [J]. *Oxid Med Cell Longev*,2020,doi:10.1155/2020/1809408.
- [22] CUMMINS T D, MENDENHALL M D, LOWRY M N, et al. Elongin C is a mediator of Notch4 activity in human renal tubule cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011,1814(12):1748-1757.
- [23] JING Z, HU L, SU Y, et al. Potential signaling pathway through which Notch regulates oxidative damage and apoptosis in renal tubular epithelial cells induced by high glucose [J]. *J Recept Signal Transduct Res*,2021,41(4):357-362.
- [24] 高峰,刘淑霞,赵玉峰,等. Notch信号通路在糖尿病小鼠肾组织的表达及意义[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*,2014,23(5):445-449.
- [25] BONEGIO R, SUSZTAK K. Notch signaling in diabetic nephropathy[J]. *Exp Cell Res*,2012,318(9):986-992.
- [26] TUNG C, HSU Y, SHIH Y, et al. Glomerular mesangial cell and podocyte injuries in diabetic nephropathy [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2018, 23(Suppl 4):32-37.
- [27] LIU L, GAO C, CHEN G, et al. Notch signaling molecules activate TGF-beta in rat mesangial cells under high glucose conditions [J]. *J Diabetes Res*, 2013,2013:979702.
- [28] 周雪梅,徐从书,王凯,等. 益气养阴活血中药对糖尿病肾病大鼠 Notch/Hes1 通路与血管内皮 CD34、CD144 的影响[J]. *南方医科大学学报*,2019,39(7):855-860.
- [29] 刘利飞,李雅纯,国芳,等. Notch通路在糖尿病肾病大鼠的表达及化瘀通络中药的干预作用[J]. *中草药*,2018,49(8):1866-1870.
- [30] 江丹,汤海欣,姚楠,等. 益气升清方对糖尿病肾病大鼠 Notch 信号通路的影响机制研究[J]. *按摩与康复医学*,2019,10(14):48-51.
- [31] 姜甫昇. 槲花消肾安胶囊干预实验性糖尿病大鼠足细胞转分化 notch 通路研究[D]. 长春:长春中医药大学,2017.
- [32] 周禹含. Notch通路在糖尿病大鼠肾小球表达及解毒通络保肾胶囊对其影响研究[D]. 长春:长春中医药大学,2015.
- [33] 杨冠男,赵宗江,张新雪,等. 糖肾宁对糖尿病肾病 KKAY 小鼠的肾脏保护作用及其对 Notch/Snail1 信号转导通路的影响[J]. *世界科学技术—中医药现代化*,2017,19(6):1057-1065.
- [34] 韩菲. 雷公藤甲素通过 PDK1/Akt 及 miR-137/Notch1 通路改善糖尿病肾病的机制研究[D]. 天津:天津医科大学,2018.
- [35] 邓文荣,石文清,李海俏,等. 姜黄素对糖尿病肾病大鼠肾功能及肾组织 JNK、Notch2/hes1 信号通路的影响[J]. *山东医药*,2020,60(14):5-8.

- [36] 张洁,韩丽红,王彩丽. Notch信号通路在IgA肾病中的表达[J]. 当代医学,2019,25(29):1-5.
- [37] 王军,李良志,谭琴兰,等. Notch信号通路在IgA肾病肾间质纤维化中的表达和意义[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2019,20(2):117-120.
- [38] 赵建明,朱小华. 基于Notch信号通路探讨黄葵总黄酮对IgA肾病大鼠的治疗作用机制研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2018,19(11):969-971.
- [39] 刘丹,王彩丽. 雷公藤红素对IgA肾病大鼠肾脏组织中Notch信号通路表达的影响研究[J]. 重庆医学,2016,45(25):3457-3461.
- [40] 王媛媛. Notch信号调控髓系细胞参与肾纤维化的机制研究[D]. 西安:第四军医大学,2016.
- [41] 杜轩,涂卫平. Notch通路及维甲酸与肾纤维化研究进展[J]. 天津医药,2014,42(9):956-960.
- [42] DJUDJAJ S, CHATZIANTONIOU C, RAFFETSEDER U, et al. Notch-3 receptor activation drives inflammation and fibrosis following tubulointerstitial kidney injury[J]. J Pathol, 2012, 228(3):286-299.
- [43] 隆献,黄勇攀,周言,等. 基于析因设计探讨六味地黄汤不同组方对5/6肾切除大鼠肾纤维化的影响[J]. 中国中医药现代远程教育,2021,19(3):149-151.
- [44] 黄仁发,梁群卿,黄国东,等. 加味六味地黄汤对单侧输尿管梗阻大鼠肾组织Notch1/jagged1信号通路的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2015,21(11):1401-1403.
- [45] 陈莹莹. 大黄附子汤不同比例配伍对UUO模型大鼠的作用及机理研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2020.
- [46] 汪国敏,李丽燕,吴小燕,等. 清化固肾排毒方对单侧输尿管梗阻大鼠肾组织Notch1和Jagged1表达的影响[J]. 上海中医药杂志,2017,51(9):104-108.
- [47] 莫陶然,俞捷,盛紫阳,等. 虫草益肾方对单侧输尿管梗阻大鼠Notch信号通路的影响[J]. 四川中医,2019,37(6):39-43.
- [48] 钟建,赵宁博,刘朝业,等. 益肾活血方通过miR-126/VEGF-Notch信号通路改善肾纤维化[J]. 中华危重病急救医学,2018,30(10):991-995.
- [49] 陈莎莎. 丹参酮Ⅱ_A联合DAPT对TGF- β_1 诱导的人肾小管上皮细胞转分化过程中Notch1/Jagged1信号通路的影响[D]. 遵义:遵义医科大学,2020.
- [50] 冯定浩,李均,徐静雅,等. 丹参酮Ⅱ_A联合DAPT对UUO模型大鼠肾组织Notch/Jagged通路相关蛋白表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2019,39(7):826-831.
- [51] 谭禹洁,朱春玲,毛华雄. 黄芩苷对单侧输尿管梗阻肾间质纤维化大鼠模型的治疗作用及机制研究[J]. 中国当代儿科杂志,2016,18(4):365-371.
- [52] 祖宁辉,施田力,黄小惠,等. 姜黄素对单侧输尿管梗阻大鼠肾纤维化的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(10):1277-1279.
- [53] 邹海波,孙晓峰. 姜黄素后处理对缺血再灌注损伤大鼠Notch2/Hes1通路的影响[J]. 中国现代医学杂志,2019,29(19):17-22.
- [54] 高飞,王泽泽,杨冰,等. 加味升降散对膜性肾病大鼠Notch信号通路及足细胞凋亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(4):30-36.
- [55] 尚懿纯,曹式丽,杨洪涛,等. 肾苏Ⅱ方对局灶节段性肾小球硬化大鼠Notch-P53通路及足细胞凋亡的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2017,37(8):973-978.
- [56] 尚懿纯,曹式丽,杨洪涛,等. 肾苏Ⅱ方对局灶节段性肾小球硬化大鼠Notch-PI3K/PKB通路串话及足细胞EMT的影响[J]. 中华中医药杂志,2016,31(12):5271-5276.
- [57] 方欢,王鹏,王毅东,等. 益气解毒方药物血清对人肾细胞癌ACHN细胞凋亡及Notch1基因的影响[J]. 肿瘤研究与临床,2019,31(7):446-451.
- [58] 高宇. 软坚散结胶囊通过Notch和PI3K/Akt信号通路诱导肾癌细胞凋亡及其分子机制的研究[D]. 北京:北京中医药大学,2015.
- [59] 朱丽华,熊御云,夏琳,等. 积雪草酸预处理对脓毒症小鼠急性肾损伤的影响及机制[J]. 山东医药,2017,57(30):10-13.
- [60] 黄仁发,梁群卿,程新,等. 发酵虫草菌粉和泼尼松对急性马兜铃酸肾病大鼠肾小管Notch2/hes1信号通路活化的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2013,33(8):1116-1121.
- [61] 黄飞,刘成福,王小琴. 金匱肾气丸对庆大霉素诱导肾损伤大鼠肾组织Notch2/hes1信号通路的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2013,14(1):29-32.
- [62] 王英明,冯月阳,程建林,等. 慢性肾脏病临床特征及中医治疗思路探讨[J]. 中医药临床杂志,2021,33(4):601-604.
- [63] 谢永祥,龙春莉,钟建,等. 慢性肾脏病分期辨治的探讨[J]. 现代中西医结合杂志,2011,20(17):2154-2155.

[责任编辑 王鑫]