

中医药调控 AQP2 防治糖尿病肾病相关进展*

章 溥¹, 张尚祖¹, 朱向东², 唐立洪³, 段永强², 白 敏¹, 赵芸慧¹,
梁建庆^{1**}

(1. 甘肃中医药大学基础医学院 兰州 730000; 2. 宁夏区域高发中医防治教育部重点实验室 银川 750004;
3. 宁夏医科大学附属中医医院 吴忠 751100)

摘要:糖尿病肾病(Diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病(Diabetes mellitus, DM)的主要并发症之一,其严重影响DM患者生存周期和生活质量。目前,现有DKD的一线治疗方案并不能有效阻止DKD的发生发展。中医药在治疗DKD中具有“多途径、多靶点、多通路”的优势,在治疗DKD中有着广阔前景。水通道蛋白-2(AQP2)是在肾脏广泛表达的膜通道蛋白,其生理作用与肾蒸腾气化的功能高度相似。研究发现,中药多种有效成分和相关复方可通过抑制AQP2的异常表达,改善DKD患者相关症状。该文就AQP2在DKD中的作用机制及中医药干预研究进展进行综述,以期能为DKD相关防治药物的研发提供思路和参考。

关键词: 中医药 糖尿病肾病 糖尿病 水通道蛋白-2 综述

doi: 10.11842/wst.20231209002 中图分类号: R587.1 文献标识码: A

糖尿病肾病(Diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病(Diabetes mellitus, DM)的主要并发症之一,调查显示全球超过3.66亿人将受到DKD影响^[1],其中约有45%患者会进展为终末期肾病(End-stage renal disease, ESRD)^[2],严重影响DM患者生存周期和生活质量。控制血糖、减少高蛋白饮食、减重和肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂给药等治疗手段,是DKD的一线治疗方案,但是其不能有效阻止DKD的发生发展^[3-4]。

水通道蛋白-2(Aquaporin-2, AQP2)是在肾脏广泛表达的膜通道蛋白,其主要受精氨酸加压素(Arginine vasopressin, AVP)的调控,从而调节肾集合管的通透性,在机体水平衡中发挥关键作用^[5]。中医认为肾主水,肾通过调控机体水液输布运行,在机体阴阳平衡中起到了关键作用。糖尿病肾病的主要病机是肾气亏虚,水液停滞,而AQP2的生理作用与肾蒸腾气化的功能高度相似。因此,AQP2是治疗DKD的

关键靶点,这也有利于揭示中医“肾主水”的物质基础和相关机制。

1 AQP2在肾脏的表达及作用

研究发现人体中存在13种不同亚型的水通道蛋白(Aquaporins, AQPs),其中肾脏富集了8种亚型的AQPs,包括AQP1-4、AQP6-8及AQP11,是体内AQPs亚型分布最多的器官^[6-7]。通过半定量免疫组化发现,AQP2在肾脏、胰岛、输卵管和外周神经、皮质下白质、海马、脊髓、胃窦和泌酸胃黏膜、小肠和结肠均有分布,但AQP2在肾脏中的表达最为突出^[8]。AQP2是一种同源四聚体膜蛋白,每个单体由6个跨膜结构域组成,在细胞膜的胞质侧分别有氨基酸端(N端)和羧基端(C端)呈沙漏型分布,AQP2的C端包含了S256、S261、S264和S269四个磷酸化位点^[9]。其主要分布在集合管主细胞膜表面,控制原尿中约10%的水再吸

收稿日期:2023-12-09

修回日期:2024-03-12

* 甘肃省教育厅产业支撑计划项目(2021CYZC-03):基于量效关系的大黄糖络丸治疗2型糖尿病的应用基础及临床转化开发研究,负责人:梁永林;国家中医药管理局2022年度校级以上重点(建设)学科配套经费项目(2022-3):2022年度甘肃中医药大学“中医老年病学”学科建设,负责人:梁建庆。

** 通讯作者:梁建庆(ORCID:0009-0008-1336-7713),教授,副主任医师,博士研究生导师,主要研究方向:中医药防治肿瘤病研究。

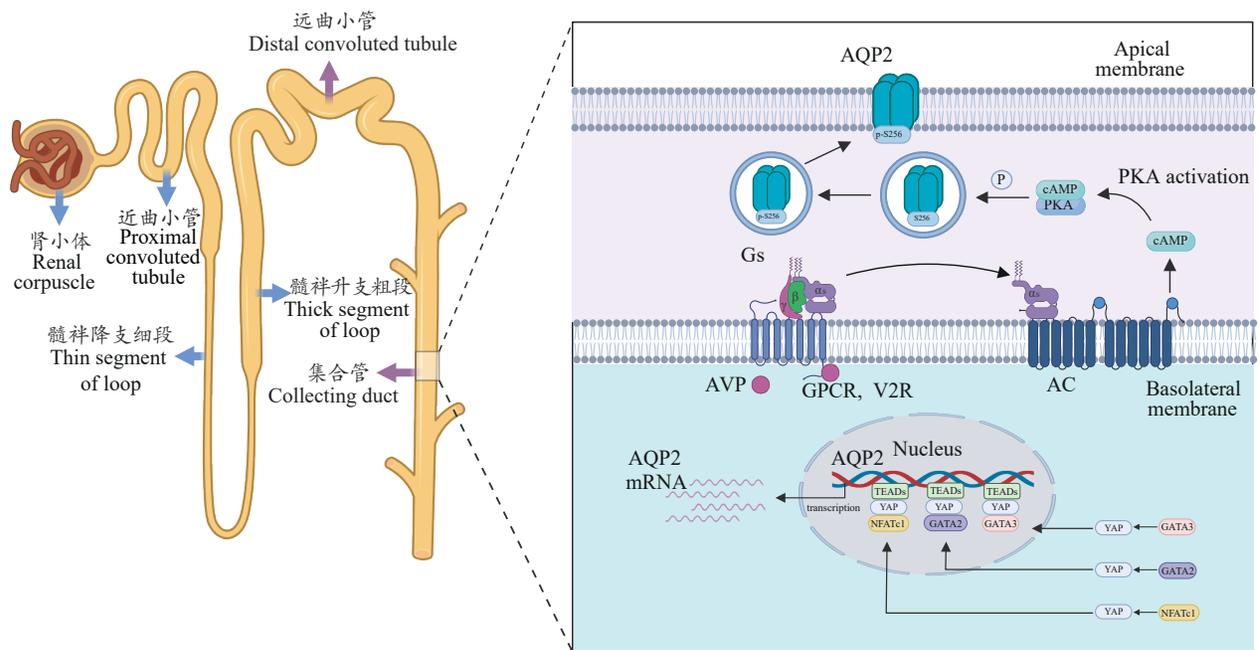


图1 AQP2在肾脏的分布及AQP2在顶膜的示意图

收^[10-12]。在多种病理因素下,AQP2表达异常增加,促进了水在集合管的重吸收,导致机体水液蓄积,严重者可引发机体水肿、休克等症状。同时,AQP2在维持肾小管的功能和结构完整性方面具有重要作用^[13],进一步维持了机体的水液代谢稳态。

更加重要的是AQP2是目前所知的唯一AVP敏感性水通道蛋白^[14]。当机体血浆渗透压升高,刺激下丘脑大量释放AVP,AVP与其位于集合管细胞基底外侧的G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR),即加压素2型受体(Vasopressin type 2 receptor, V2R)结合(图1),激活异三聚体G蛋白(Stimulatory G protein, Gs)。 α 亚基(α subunits, α s)从 $\beta\gamma$ 解离,激活腺苷酸环化酶(Adenylyl cyclases, AC),生成环磷酸腺苷(Cyclic adenosine monophosphate, cAMP)。cAMP与蛋白激酶A(Protein kinase A, PKA)结合,激活PKA,使AQP2在C端Ser256残基上磷酸化。致使AQP2从细胞内囊泡重新分布到顶膜,促进主细胞对水的重吸收^[15-17]。当AVP水平下降时,AQP2被内源性回收,导致膜恢复到低水渗透性的静息状态^[18]。研究发现,将集合管细胞中PKA催化亚基的两个基因敲除后发现AQP2的表达和AQP2基因的转录几乎被消除,这说明PKA在AVP调控AQP2中具有重要作用^[19]。另有研究通过PKA基因敲除实验验证了PKA在AVP调控AQP2中的重要地位,但发现即使不存在PKA,AQP2

的S256也可以响应AVP而被磷酸化和调控^[17],证明了AVP信号传导的主要依赖于PKA,但有较小成分信号传导独立于PKA。有报道称AMP激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)的激活可导致AQP2的磷酸化,但不清楚是否涉及其他激酶^[20-21]。此外,研究发现Yes相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)可独立于AVP/cAMP/PKA路径,以维持基础AQP2表达。其可能通过与转录因子GATA结合蛋白2(GATA binding protein 2, GATA2),转录因子GATA结合蛋白3(GATA binding protein 3, GATA3)和活化T-细胞核因子(Nuclear factor of activated T-cells cytoplasmic 1, NFATc1)在集合管细胞中交互作用,并进入核内与TEA转录因子(TEA domain transcription factors, TEADs)结合形成复合体增强AQP2的转录^[22]。

2 中医药通过调节AQP2改善DKD的相关机制

DKD的临床表现为早期持续性的蛋白尿,逐渐出现肾功能损害、水肿等症状,病程进展至晚期,可出现严重水潴留,导致患者肾功能衰竭和尿毒症的发生^[23]。利尿是DKD治疗的基础方案,如何围绕新的靶点开发出更加高效的利尿药物,是DKD药物研发的重要方向。研究发现,DM患者的尿液中AQP2浓度异常升高,与DKD的发生发展呈正相关^[24-25],且伴随着DM的进展,AQP2在肾集合管的定位和表达量也发生了改

变。研究发现,DM大鼠在第5天时AQP2在内髓基底中表达量增加到290%,在第10天时肾内髓尖端AQP2表达量增加到150%,与大鼠肾功能的减退呈正相关^[26]。此外,超高灵敏度定量磷酸蛋白质组学鉴定发现磷酸化水通道蛋白-2(p-AQP2, S256)和磷酸化糖原合酶激酶-3 β (p-GSK3 β , Y216)具有肾脏疾病诊断的潜力^[27]。同时,通过临床证候分析研究发现T2DM阴虚证患者尿AQP2指标表达低于阳虚证患者,提示AQP2可能是2型糖尿病阴虚证特异性生物标志物^[28]。由此可见,AQP2是评估糖尿病肾病发生发展的重要生物标记物^[29],并可以为中医证型分型提供参考,围绕其进行药物开发具有极大潜力。

2.1 中药有效成分

中药具有“多成分、多途径、多靶点、多通路”的作用,寻找其有效成分是现代药物开发的重要来源。研究发现具有补肾利尿等功效的中药可以通过调节肾脏AQP2的表达,有效改善DKD患者的临床症状。黄芪具有利尿消肿的功效,研究发现黄芪可以通过降低肾髓质AQP2 mRNA的表达,改善DKD患者水液代

谢^[30]。黄芪多糖作为黄芪的主要成分,其可以通过抑制肾脏髓质AQP2 mRNA的表达,降低尿微量白蛋白(UAER)排泄率及内生肌酐清除率(Ccr),缓解DKD大鼠的水钠潴留及改善肾髓质超微结构^[31-33]。丹参通过下调肾组织中的AQP2蛋白表达,提高肺脏中AQP1的表达,从而降低24 h尿蛋白排泄率、血糖,改善“三多一少”症状^[34-35]。IH764-3是丹参有效成分,其联合卡托普利通过抑制DKD大鼠肾组织中AQP2、AQP4表达,激活肺组织中AQP1表达,从而改善DKD大鼠“三多一少”症状,起到保护肾功能的作用^[36]。丝瓜络可通过降低尿液AQP2浓度和肾髓质AQP2蛋白表达,从而降低DM大鼠血糖、BUN、AVP、UAER,改善DM大鼠水液代谢^[37]。芦丁可通过抑制AQP2和V2R的表达,降低DM大鼠的血糖、尿酮体水平,改善代谢性酸中毒,延缓DKD发展^[38]。益智仁提取物(石油醚部位)可以通过下调AQP2的表达,降低血清尿素氮(BUN)和血肌酐(Scr),一定程度的保护肾功能,延缓肾功能减退^[39]。与以上研究不同的是,利用STZ-NA制备的DM大鼠模型中肾脏组织AQP2表达较空白组降低,甜叶

表1 中药单味药、有效成分及复方对DN的治疗及作用机制

中药单味药、有效成分及复方	药物剂量	给药时间	实验模型	作用机制	生化指标	引用文献
黄芪	5, 10 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	6周	SD大鼠	降低AQP2表达改善水平衡	尿量↑	[29]
黄芪多糖	200, 400 mg·kg ⁻¹	6周	Wistar大鼠	降低AQP2表达改善肾功能	血糖↓; UAER↓; Ccr↓; 尿量↑	[30-32]
丹参	5.5 g·kg ⁻¹	16周	SD大鼠	降低AQP2表达治疗DKD	24 h尿蛋白排泄率↓; 血糖↓; 食量↓; 尿量↓; 饮水量↓; 体质量↑	[33-34]
丹参IH764-3	40 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	16周	SD大鼠	下调AQP2表达,减轻糖尿病病变脏器的水肿病理状态	食量↓; 饮水量↓; 尿量↓; 体质量↑	[35]
丝瓜络	10 g·kg ⁻¹	6周	SD大鼠	调节AQP2表达,改善糖尿病大鼠水液代谢紊乱	血糖↓; BUN↓; AVP↓; UAER↓	[36]
芦丁	100 mg·kg ⁻¹	4周	Wistar大鼠	抑制AQP2和V2R的表达,改善代谢性酸中毒,延缓DKD发展	血糖↓; 尿pH↑; 尿酮体↓; Ser↓; BUN↓; TC↓; TG↓; 血清氯化物↓; 血清碳酸氢↑	[37]
甜叶菊提取物	400 mg·kg ⁻¹	30天	Wistar大鼠	增加肾脏AQP2蛋白的表达,并通过调节Nrf2/Keap1信号通路抑制氧化应激来保护肾脏组织	血糖↓; Ser↓; BUN↓	[39]
益智仁提取物(石油醚部位)	5, 10, 20 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	4周	KM小鼠	抑制AQP2表达治疗DKD	24 h尿蛋白定量↓; BUN↓; Ser↓	[38]
益气养阴通络方	1, 4 mg·kg ⁻¹	8周	Wistar大鼠	下AQP2蛋白表达并抑制PI3K/AKT通路活化发挥肾保护作用	24 h尿蛋白定量↓; BUN↓; Ser↓; β 2微球蛋白↓	[41]
石斛合剂	6, 12 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	8周	db/db小鼠	抑制AQP2表达,改善肾功能	BUN↓; Ser↓	[42]
泽黄煎剂	5.5 g·kg ⁻¹	16周	SD大鼠	下调AQP2表达,调节水液代谢,保护肾功能	血糖↓; UAER↓	[43]

注:上升:↑;下降:↓。

菊提取物可能通过增加DM病大鼠肾脏中的AQP2表达降低DM大鼠血糖、BUN和Scr,改善氧化应激,来保护肾组织^[40]。临床研究发现,丹参注射液联合卡托普利片较单用卡托普利片能更好减少Scr、尿白蛋白量,增加尿液中AQP2和肾小球滤过率(GFR),可以更好地改善DKD患者的肾功能^[41]。目前,已有多种中药单体对DKD的有效性被广泛报道,但如何发现通过调节AQP2治疗DKD的中药提取物,并进一步开展高质量的临床研究迫在眉睫。

2.2 中药组方

研究发现,多种中医复方可以通过调节肾脏AQP2的表达来改善DKD。益气养阴通络方可通过下调DKD大鼠肾脏组织AQP2蛋白表达并抑制PI3K/AKT通路活化,降低DM大鼠的24h尿蛋白总量、Scr、BUN、 β_2 微球蛋白含量,从而发挥其肾保护作用^[42]。石斛合剂通过抑制AQP2、AQP3的异常高表达,有效降低db/db小鼠的BUN与Scr,从而防治早期糖尿病肾病^[43]。泽黄煎剂通过下调肾组织中的AQP2蛋白表达,降低DM大鼠的24h尿蛋白排泄率、血糖,以此起到保护肾脏的作用^[44]。临床研究发现,加减猪苓汤联合厄贝沙坦片相较于单用厄贝沙坦片可通过提高DKD患者尿中AQP2表达,减少尿蛋白、提高血浆蛋白、改善肾功能及减轻水肿,从而延缓DKD患者进入ESRD^[45]。益肾利水方可通过抑制AQP2,调节DKD患者容量负荷,提高DKD患者的超滤量、KT/V值^[46]。相较于中药有效成分的研究,复方由于其复杂性的特点,相关实验研究较少,如何进一步在DKD治疗中开展高质量的实验研究和临床研究,在揭示复方通过调控AQP2治疗DKD的相关机制和发现新的有效化合物中具有广阔前景。见表1。

3 总结与展望

中医认为肾主水,肾蒸腾气化功能的正常发挥是人体机体水液代谢的基础。AQP广泛表达于机体多种组织器官,肾脏中存在8种亚型的AQPs,是机体中存在AQP亚型最多的脏器。肾脏AQP2可调节肾集合管的通透性,从而控制原尿中约10%的水重吸收。同时,在其他各系统中AQP2的正常表达对于维持机体细胞内外和组织间隙的水液稳态具有重要作用。AQP2在机体表达的整体性和肾脏的高表达水平,可能揭示了AQP2是“肾主水”功能发挥的主要物质基

础。此外,中医认为“唾为肾之液”,《黄帝内经素问集注》记载:“肾络上贯隔入肺,上循喉咙挟舌本,舌下廉泉玉英,上液之道也,故肾为唾。”研究发现,下颌腺内AQP2和AQP4表达下降,是DM患者口渴多饮的原因之一,通过上调下颌腺AQP2和AQP4的表达可改善DM患者口渴症状^[47]。如上发现,在DM发生发展中不同组织器官的AQP2响应性存在差异,中医药多成分、多靶点的作用可以通过恢复AQP2在不同组织中的正常表达,改善DM患者的多种症状。这些研究既可以为经脉循行理论提供生物学证据,也有利于揭示中医药整体观念和辨证论治的科学内涵。

研究发现AQPs在多种肾脏疾病中起到了关键性作用^[48],张薇等^[49]发现真武汤调控AVP/AQP2通路改善自发性高血压大鼠肾损伤;Noitem等^[50]发现甜菊醇通过降低AQP2表达和促进AQP2降解来减缓肾囊肿的生长;靖博宇等^[51]发现雷公藤-甘草配伍通过纠正AVPR2与AQP2的高表达、减少水的重吸收从而改善肾病综合征。在本文中,全面综述了AQP2在DKD中的相关作用和机制,AQP2异常表达增加不仅可以作为DKD发生发展的生物标记物,也可以作为DKD的治疗靶点,有效改善DKD的临床症状,中医药通过降糖和延缓肾脏病理损伤治疗DKD,AQP2可能发挥调节水液代谢起到降糖、延缓肾脏病理改变的作用,这也是AQP2作为水通道蛋白重要的生物作用,后续研究调控AQP2改善DKD的作用机制及围绕AQP2进行药物开发,有利于拓宽DKD治疗药物的开发。但目前的研究仍存在一些不足。首先,AQP2在DKD中的研究较少,同时关于AQP2在DKD发生发展中的具体生物调控机制尚不明确。其次,虽然研究发现具有利尿消肿作用的多种复方和中药可以通过调控AQP2的表达来改善肾脏相关疾病^[52-54],但是尚缺乏高质量临床证据和多种实验模型的验证。最后,中医药具有多成分和多靶点的优势,如何在中医基本原理的指导下,挖掘更多关于AQP2与肾脏蒸腾气化功能发挥的联系性和物质性,是现代药理学研究解释中医理论科学内涵的关键步骤。通过利用多种组学技术、计算机药物辅助设计、人工智能等技术,进一步开展中医组分配伍和效量学相关研究,从中药中发现靶向于AQP2的先导化合物将更好地揭示利尿消肿类中药和复方通过调控AQP2治疗DKD的科学内涵。进一步开展高质量的临床研究,是推进其临床转化的重要策略。

综上所述,AQP2是中医药治疗DKD的重要潜在靶点,具有广阔的研究空间,深入挖掘中医药调控

AQP2治疗DKD的作用机制,更好的为中医药治疗DKD提供可靠的临床和实验依据。

参考文献

- Martínez-Castelao A, Navarro-González J F, Górriz J L, et al. The concept and the epidemiology of diabetic nephropathy have changed in recent years. *J Clin Med*, 2015, 4(6):1207-1216.
- Quan K Y, Yap C G, Jahan N K, et al. Review of early circulating biomolecules associated with diabetes nephropathy—Ideal candidates for early biomarker array test for DN. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 182:109122.
- Tang G, Li S, Zhang C, et al. Clinical efficacies, underlying mechanisms and molecular targets of Chinese medicines for diabetic nephropathy treatment and management. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(9):2749-2767.
- Giglio R V, Patti A M, Rizvi A A, et al. Advances in the pharmacological management of diabetic nephropathy: a 2022 international update. *Biomedicines*, 2023, 11(2):291.
- Bedford J J, Leader J P, Walker R J. Aquaporin expression in normal human kidney and in renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(10):2581-2587.
- He J, Yang B. Aquaporins in renal diseases. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2):E366.
- Su W, Cao R, Zhang XY, et al. Aquaporins in the kidney: physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2020, 318(1):F193-F203.
- Mobasher A, Wray S, Marples D. Distribution of AQP2 and AQP3 water channels in human tissue microarrays. *J Mol Histol*, 2005, 36(1/2):1-14.
- Walz T, Hirai T, Murata K, et al. The three-dimensional structure of aquaporin-1. *Nature*, 1997, 387(6633):624-627.
- Centrone M, Ranieri M, Di Mise A, et al. AQP2 trafficking in health and diseases: an updated overview. *Int J Biochem Cell Biol*, 2022, 149:106261.
- Klussmann E. Aquaporin-2 is not alone. *Kidney Int*, 2023, 103(3):458-460.
- Vukićević T, Schulz M, Faust D, et al. The trafficking of the water channel aquaporin-2 in renal principal cells—a potential target for pharmacological intervention in cardiovascular diseases. *Front Pharmacol*, 2016, 7:23.
- Chen Y, Rice W, Gu Z, et al. Aquaporin 2 promotes cell migration and epithelial morphogenesis. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(9):1506-1517.
- 朱妍, 焦悦, 李守业, 等. 肾脏水通道蛋白2“穿梭机制”的研究进展. *中国药理学通报*, 2012, 28(4):451-455.
- Schenk AD, Werten P J L, Scheuring S, et al. The 4.5 Å structure of human AQP2. *J Mol Biol*, 2005, 350(2):278-289.
- Kharin A, Klussmann E. Many kinases for controlling the water channel aquaporin-2. *J Physiol*, 2023. doi: 10.1113/JP284100.
- Datta A, Yang CR, Limbutara K, et al. PKA-independent vasopressin signaling in renal collecting duct. *FASEB J*, 2020, 34(5):6129-6146.
- Hasler U, Mordasini D, Bens M, et al. Long term regulation of aquaporin-2 expression in vasopressin-responsive renal collecting duct principal cells. *J Biol Chem*, 2002, 277(12):10379-10386.
- Isobe K, Jung H J, Yang C R, et al. Systems-level identification of PKA-dependent signaling in epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(42):E8875-E8884.
- Klein J D, Khanna I, Pillarisetti R, et al. An AMPK activator as a therapeutic option for congenital nephrogenic diabetes insipidus. *JCI Insight*, 2021, 6(8):e146419.
- Klein J D, Wang Y, Blount M A, et al. Metformin, an AMPK activator, stimulates the phosphorylation of aquaporin 2 and urea transporter A1 in inner medullary collecting ducts. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2016, 310(10):F1008-F1012.
- Zhang Y, Huang H, Kong Y, et al. Kidney tubular transcription co-activator, Yes-associated protein 1 (YAP), controls the expression of collecting duct aquaporins and water homeostasis. *Kidney Int*, 2023, 103(3):501-513.
- 史丽, 胡婷婷, 任卫东. 糖尿病肾病临床诊断与治疗——评《糖尿病肾病研究》. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(13):101.
- Rossi L, Nicoletti M C, Carosino M, et al. Urinary excretion of kidney aquaporins as possible diagnostic biomarker of diabetic nephropathy. *J Diabetes Res*, 2017, 2017:4360357.
- Feng Y, Zhong X, Ni H F, et al. Urinary small extracellular vesicles derived CCL21 mRNA as biomarker linked with pathogenesis for diabetic nephropathy. *J Transl Med*, 2021, 19(1):355.
- Kim D, Sands J M, Klein J D. Changes in renal medullary transport proteins during uncontrolled diabetes mellitus in rats. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2003, 285(2):F303-F309.
- Li Q, Zhang J, Fang Y, et al. Phosphoproteome profiling of uEVs reveals p-AQP2 and p-GSK3β as potential markers for diabetic nephropathy. *Molecules*, 2023, 28(14):5605.
- 胡子贤, 王世东, 陈宇, 等. 2型糖尿病阴虚证与尿AQP2、AQP7表达的相关性研究. *辽宁中医杂志*, 2024, 51(3):97-100.
- 杜娟, 张素华. 糖尿病大鼠肾脏髓质水通道蛋白2的表达和意义. *中华内分泌代谢杂志*, 2006, 22(1):67-71.
- 穆鑫, 袁霞, 康白, 等. 糖尿病大鼠肾脏水通道蛋白-2mRNA的表达及黄芪的调节作用. *中国药理学通报*, 2010, 26(9):1176-1179.
- 毛淑梅, 李承德, 王琳, 等. 黄芪多糖对糖尿病大鼠肾脏水通道蛋白2表达的影响. *中国糖尿病杂志*, 2010, 18(9):701-703.
- 毛淑梅, 李承德, 李静静, 等. 黄芪多糖对糖尿病大鼠肾脏水通道蛋

- 白2表达的影响及对肾脏的保护作用. 中国老年学杂志, 2010, 30(16):2301-2303.
- 33 康白, 毛淑梅, 李承德, 等. 黄芪多糖对糖尿病大鼠早期多尿的保护作用. 中国药理学通报, 2009, 25(11):1470-1473.
- 34 胡波, 范红伟, 王燕午, 等. 丹参对糖尿病肾病大鼠肾脏水通道蛋白-2表达的影响. 时珍国医国药, 2010, 21(5):1103-1105.
- 35 胡波, 范红伟, 鲍军强, 等. 丹参对糖尿病肾损伤大鼠水液代谢异常与水通道蛋白调节机制探讨. 时珍国医国药, 2011, 22(2):356-358.
- 36 胡波, 范红伟, 鲍军强, 等. 丹参单体IH764-3对糖尿病肾病大鼠水通道蛋白表达的影响. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(7):693-698.
- 37 房敏志, 房春燕. 运动和丝瓜络改善糖尿病肾病大鼠水液代谢异常的水通道蛋白机制研究. 中药材, 2014, 37(7):1259-1261.
- 38 Ganesan D, Albert A, Paul E, *et al.* Rutin ameliorates metabolic acidosis and fibrosis in alloxan induced diabetic nephropathy and cardiomyopathy in experimental rats. *Mol Cell Biochem*, 2020, 471(1/2): 41-50.
- 39 刘婧, 房磊臣, 韦祎, 等. 益智仁提取物对糖尿病肾病模型小鼠的疗效及机制研究. 中国医药导报, 2015, 12(33):21-25.
- 40 Bayat E, Rahpeima Z, Dastghaib S, *et al.* *Stevia rebaudiana* extract attenuate metabolic disorders in diabetic rats via modulation of glucose transport and antioxidant signaling pathways and aquaporin-2 expression in two extrahepatic tissues. *J Food Biochem*, 2020, 44(8): e13252.
- 41 胡波, 范红伟, 姚欣, 等. 丹参注射液联合卡托普利通过调节水通道蛋白2对IV期糖尿病肾病患者肾功能影响. 时珍国医国药, 2013, 24(2):345-346.
- 42 宇汝翠, 陆智慧, 李金虎. 益气养阴通络方通过抑制PI3K/AKT通路和水通道蛋白2(AQP2)表达减轻糖尿病肾病大鼠肾损伤. 细胞与分子免疫学杂志, 2022, 38(2):138-145.
- 43 郑燕芳, 张捷平, 余文珍, 等. 石斛合剂对db/db小鼠糖尿病肾病水代谢的调节. 福建中医药, 2018, 49(6):31-33, 47.
- 44 胡波, 李锋, 李敏, 等. 泽黄煎剂对糖尿病大鼠肾脏水通道蛋白2表达的调节. 中药新药与临床药理, 2007, 18(3):179-182.
- 45 彭亚军, 何泽云, 彭亚平, 等. 加减猪苓汤治疗糖尿病肾病IV期的临床观察及对尿AQP2的影响. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(10): 1376-1379.
- 46 徐缘钊, 祁爱蓉, 凌舒艺, 等. 益肾利水方对糖尿病肾脏疾病血透患者水通道蛋白和人体成分参数的影响. 广州中医药大学学报, 2022, 39(1):42-47.
- 47 胡惠贞, 桂丽, 贾雪梅, 等. 糖尿病大鼠下颌下腺内AQP2和AQP4表达的变化及意义. 齐齐哈尔医学院学报, 2020, 41(5):535-538.
- 48 王沐晨, 单思, 刘红宁. 水通道蛋白与“肾主水”理论的关系探析. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(18):205-212.
- 49 张薇, 马开, 周红艳, 等. 真武汤调控AVP/AQP2通路改善自发性高血压大鼠肾损伤研究. 中药药理与临床, 2021, 37(5):17-21.
- 50 Noitem R, Yuajit C, Soodvilai S, *et al.* Steviol slows renal cyst growth by reducing AQP2 expression and promoting AQP2 degradation. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101:754-762.
- 51 靖博宇, 李思璇, 唐思, 等. 雷公藤-甘草配伍干预肾病综合征大鼠AVPR2/AQP2的表达. 沈阳药科大学学报, 2023, 40(7):915-920.
- 52 Liang C L, Zhang P C, Wu J B, *et al.* Zhen-wu-Tang attenuates Adriamycin-induced nephropathy via regulating AQP2 and miR-92b. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109:1296-1305.
- 53 Lee Y J, Lee S M, Cui X, *et al.* Quantitative evaluation of Oryeongsan and its action on water regulation in renal inner medullary collecting duct cells. *J Ethnopharmacol*, 2016, 185:310-318.
- 54 Zhang G, Zeng X, Han L, *et al.* Diuretic activity and kidney medulla AQP1, AQP2, AQP3, V2R expression of the aqueous extract of sclerotia of *Polyporus umbellatus* FRIES in normal rats. *J Ethnopharmacol*, 2010, 128(2):433-437.

Progress in the Regulation of Aquaporin-2 by Traditional Chinese Medicine for the Prevention and Treatment of Diabetic Nephropathy

ZHANG Pu¹, ZHANG Shangzu¹, ZHU Xiangdong², TANG Lihong³, DUAN Yongqiang², BAI Min¹, ZHAO Yunhui¹, LIANG Jianqing¹

(1. Gansu University of Chinese Medicine, School of Basic Medical Sciences, Lanzhou 730000, China; 2. Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Prevention and Treatment for Recional High-incidence Diseases of Ministry of Education, Yinchuan 750004, China; 3. The Affiliated TCM Hospital of Ningxia Medical University, Wuzhong 751100, China)

Abstract: Diabetic kidney disease (DKD) is one of the major complications of diabetes mellitus (DM), which significantly affects the survival and quality of life of DM patients. Currently, existing first-line treatment approaches for DKD are ineffective in effectively preventing the occurrence and progression of DKD. Traditional Chinese medicine (TCM) has the advantages of "multiple pathways, multiple targets, and multiple mechanisms" in treating DKD, and has a

broad prospect in the treatment of DKD. Aquaporin-2 (AQP2) is a membrane channel protein widely expressed in the kidneys, and its physiological function is highly similar to the function of kidney filtration and reabsorption. Studies have found that various effective components and related formulae of Chinese medicine can improve symptoms in DKD patients by inhibiting the abnormal expression of AQP2. This article provides a review on the role of AQP2 in DKD and the research progress of TCM intervention, aiming to provide insights and references for the development of drugs related to the prevention and treatment of DKD.

Keywords: Traditional Chinese medicine, Diabetic kidney disease, Diabetes mellitus, Aquaporin-2, Overview

(责任编辑: 李青)