

引用:李冰心,许军英,张雅茹,周小兵.基于内质网应激PERK-CHOP信号通路探讨冬虫夏草对高糖诱导的足细胞凋亡的影响[J].中医药导报,2025,31(5):8-12.

基于内质网应激PERK-CHOP信号通路探讨冬虫夏草对高糖诱导的足细胞凋亡的影响*

李冰心^{1,2},许军英^{1,2},张雅茹^{1,2},周小兵^{1,2}

(1.湖南省第二人民医院/湖南省脑科医院,湖南 长沙 410021;

2.湖南中医药大学临床医学院,湖南 长沙 410021)

[摘要] 目的:基于内质网应激探讨冬虫夏草(CS)对高糖诱导的足细胞凋亡的影响。方法:体外培养小鼠足细胞,分为正常葡萄糖浓度组(NG组)、高糖组(HG组)、高糖+CS组(HG+CS组)及高糖+4-苯基丁酸(内质网应激抑制剂)组(HG+4-PBA组)。采用CCK-8法检测细胞活性,流式细胞术检测细胞凋亡;Western blotting法检测足细胞中葡萄糖调节蛋白78(GRP78)、蛋白激酶RNA样内质网激酶(PERK)、磷酸化PERK(p-PERK)、真核翻译起始因子2α(eIF2α)、磷酸化eIF2α(p-eIF2α)、C/EBP同源蛋白(CHOP)及半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-12(Caspase-12)蛋白表达水平。结果:HG组足细胞活力低于NG组($P<0.05$),足细胞凋亡率高于NG组($P<0.05$);HG组足细胞GRP78、CHOP、Caspase-12蛋白相对表达量及p-PERK/PERK、p-eIF2α/eIF2α均高于NG组($P<0.05$);HG+CS组及HG+4-PBA组足细胞活力高于HG组($P<0.05$),足细胞凋亡率低于HG组($P<0.05$);HG+CS组及HG+4-PBA组足细胞GRP78、CHOP、Caspase-12蛋白相对表达量及p-PERK/PERK、p-eIF2α/eIF2α均低于HG组($P<0.05$)。结论:冬虫夏草可通过减轻高糖诱导的足细胞内质网应激,减轻高糖作用下的足细胞损伤及凋亡,其作用机制可能为调控PERK-CHOP信号通路。

[关键词] 糖尿病肾脏病;足细胞;冬虫夏草;内质网应激;PERK-CHOP信号通路

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)05-0008-05

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.05.002

Effect of Cordyceps sinensis on High Glucose Induced Podocyte Apoptosis Based on PERK-CHOP Signaling Pathways under Endoplasmic Reticulum Stress

LI Bingxin^{1,2}, XU Junying^{1,2}, ZHANG Yaru^{1,2}, ZHOU Xiaobing^{1,2}

(1.The Second People's Hospital of Hunan Province/Brain Hospital of Hunan Province, Changsha Hunan 410021, China;

2.School of Medicine of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha Hunan 410021, China)

[Abstract] Objective: To explore the effect of Cordyceps sinensis (CS) on high glucose induced podocyte apoptosis based on endoplasmic reticulum stress. Method: Mouse podocytes were cultured *in vitro* and divided into normal glucose group (NG group), high glucose group (HG group), high glucose+Cordyceps sinensis group (HG+CS group), high glucose+4-phenylbutyric acid (endoplasmic reticulum stress inhibitor) group (HG+4-PBA group). Cell viability was detected by CCK8 method and cell apoptosis was detected by flow cytometry. Western blotting was used to detect the expression levels of GRP78, PERK, p-PERK, eIF2α, p-eIF2α, CHOP and Caspase-12 proteins in podocytes. Results: The cell viability of podocytes in the HG group was lower than those in NG group ($P<0.05$), and the cell apoptosis of podocytes in the HG group was higher than those in the NG group ($P<0.05$); The relative protein expression levels of GRP78, CHOP, Caspase-12 and p-PERK/PERK, p-eIF2α/eIF2α in podocytes of HG group were higher than those in the NG group ($P<0.05$); The cell viability of podocytes in the HG+CS group and HG+4-PBA group were higher than those in the HG group ($P<0.05$), and the cell apoptosis of podocytes in the HG+CS group and HG+4-PBA group were lower than those

*基金项目:湖南省卫生健康委科研计划项目(D202303057259);湖南中医药大学校院联合基金项目(2022XYLH074)

通信作者:周小兵,男,副主任医师,研究方向为代谢性疾病治疗

in the HG group ($P<0.05$); The relative protein expression levels of GRP78, CHOP, Caspase-12 and p-PERK/PERK、p-eIF2 α /eIF2 α in podocytes of HG+CS group and HG+4-PBA group were lower than those in the HG group ($P<0.05$). Conclusion: Cordyceps sinensis could reduce podocyte endoplasmic reticulum stress, alleviate high glucose induced podocyte injury and apoptosis, which might be realized through regulating the PERK-CHOP signaling pathway.

[Keywords] diabetic kidney disease; podocytes; Cordyceps sinensis; endoplasmic reticulum stress; PERK-CHOP signaling pathway

糖尿病肾脏病(diabetic kidney disease, DKD)是指糖尿病所导致的肾脏损害,是糖尿病所致全身微血管病变的常见并发症之一。DKD是慢性肾功能不全病因中重要的单一因素。内质网应激是机体对有害刺激的应答,内质网应激在DKD肾损伤中也发挥重要作用^[1]。足细胞是构成肾小球滤过屏障的主要细胞,足细胞损伤是DKD发生发展的核心环节。足细胞的凋亡受到内质网应激调控,是DKD发病机制研究热点^[2]。抑制内质网应激可以减轻足细胞凋亡和肾小球损伤,降低肾小球滤过率下降水平,延缓DKD的发展^[3]。冬虫夏草(cordyceps sinensis, CS)为麦角菌科真菌冬虫夏草菌,含有多种有效生物活性成分,可通过多种机制起到减少尿蛋白、改善肾脏功能及减轻肾脏病理改变的功效。临床研究已表明CS治疗DKD有确切的疗效^[4],可通过调控自噬对急性肾损伤起到保护作用^[4]。CS可通过干预内质网应激改善高糖下肾小管上皮细胞胶原蛋白的产生^[5],但其具体作用途径尚不明确。为了明确CS治疗DKD的价值,本研究通过CS、内质网应激抑制剂进行干预,观察CS对高糖诱导下足细胞损伤的保护作用,并探讨CS是否通过干预内质网应激信号通路途径从而改善高糖诱导的足细胞损伤,以期为CS防治DKD寻找其作用靶点提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 细胞 小鼠永生足细胞系MPC-5(上海雅吉生物科技有限公司,批号:YS1808)。

1.2 主要试剂 人工冬虫夏草菌(杭州中美华东制药有限责任公司,批号:2203214);RPMI 1640培养基(武汉赛维尔生物科技有限公司,批号:G4531);胰蛋白酶(批号:SH30042)及胎牛血清(批号:SH30070)均购自美国HyClone公司;内质网应激抑制剂4-苯基丁酸(4-phenylbutyric acid, 4-PBA)(美国Sigma公司,批号:P21005);葡萄糖调节蛋白78(GRP78)单克隆抗体(批号:3177)、蛋白激酶RNA样内质网激酶(PERK)单克隆抗体(批号:3192)、磷酸化PERK(p-PERK)单克隆抗体(批号:3179)、真核翻译起始因子2 α (eIF2 α)单克隆抗体(批号:5324)、磷酸化eIF2 α (p-eIF2 α)单克隆抗体(批号:3398)及C/EBP同源蛋白(CHOP)单克隆抗体(批号:5554)均购自美国CST公司;半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-12(Caspase-12)单克隆抗体(批号:ab315271)及 β -肌动蛋白(β -actin)单克隆抗体(批号:ab213262)均购自英国Abcam公司;辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗兔IgG二抗(美国CST公司,批号:7074);细胞计数试剂盒-8(CCK-8)试剂盒(日本同仁化学研究所,批号:FH783);蛋白提取试剂盒(上海碧云天生物技术公司,批号:

P0398S);异硫氰酸荧光素标记膜联蛋白V/碘化丙啶双染试剂(Annexin V-FITC/PI)凋亡检测试剂盒(美国BD公司,批号:556547)。

1.3 主要仪器 酶标仪(美国BioRad公司);SDS PAGE微型凝胶电泳及转膜设备(美国BioRad公司);GEL Doc1000凝胶成像分析系统(美国BioRad公司);BH-2光学显微镜(日本Olympus公司)。

1.4 方法

1.4.1 细胞培养 将永生系小鼠足细胞MPC-5从-80℃冰箱中取出后复苏,置于含有10%胎牛血清、 γ 干扰素和1%青霉素-链霉素的RPMI 1640培养液中,于33℃、5% CO₂培养箱中培养,观察细胞的生长状态,当细胞融合为80%时,将足细胞传代移入不含 γ 干扰素的培养液中,在37℃、5% CO₂培养箱中培养,细胞融合度达到80%左右时进行传代培养。

1.4.2 细胞分组及干预 将MPC-5细胞接种到6孔板中,将细胞分为正常葡萄糖浓度组(NG组)、高糖组(HG组)、高糖+CS组(HG+CS组)、高糖+4-PBA组(HG+4-PBA组)。NG组予葡萄糖(5 mmol/L)干预;HG组予葡萄糖(30 mmol/L)干预;HG+CS组予葡萄糖(30 mmol/L)及CS(30 mg/L^[5])干预;HG+4-PBA组予葡萄糖(30 mmol/L)及4-PBA(2 mmol/L)干预。各组分别采用含相应干预药物的RPMI 1640培养基培养细胞,在37℃、5% CO₂培养箱中培养48 h进行干预。

1.5 观察指标

1.5.1 细胞活性 将MPC-5细胞接种于96孔板,按“1.4.2”项中分组干预方法处理细胞,37℃、5% CO₂培养箱中培养48 h,每组设5个复孔,每孔加入含10% CCK-8试剂的RPMI 1640 100 μL,继续在培养箱内培养2 h,采用酶标仪于波长450 nm处测定光密度(OD)值,计算细胞活力。

1.5.2 细胞凋亡 将诱导分化的MPC-5细胞以105个/孔的密度接种在6孔板中,每组细胞按“1.4.2”中分组和干预48 h后,用胰蛋白酶处理后收集细胞,使用PBS漂洗2次,加入结合缓冲液,加入5 μL Annexin V-FITC,放置后加入5 μL的PI染色液,静置15 min,流式细胞仪检测细胞凋亡率。

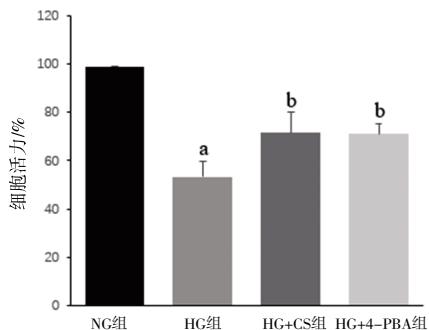
1.5.3 足细胞中GRP78、PERK、p-PERK、eIF2 α 、p-eIF2 α 、CHOP及Caspase-12蛋白表达水平 按“1.4.2”项中分组干预方法处理细胞,37℃、5% CO₂培养箱中培养48 h,收集处理后的各组细胞,提取细胞总蛋白,使用蛋白定量试剂盒测定蛋白的浓度并定量。取40 μg总蛋白进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),将分离的蛋白转至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜,用5%脱脂奶粉封闭2 h,然后与兔源一抗

GRP78(1:1 000)、PERK(1:1 000)、p-PERK(1:1 000)、eIF2 α (1:1 000)、p-eIF2 α (1:1 000)、CHOP(1:1 000)、Caspase-12(1:500)和 β -actin(1:3 000)在4℃孵育过夜,次日磷酸盐缓冲液-Tween(PBST)漂洗后,加入山羊抗兔二抗(1:2 000)在室温条件下孵育2 h,用ECL化学发光试剂盒发光,X线胶片显影,以 β -actin为蛋白内参,胶片扫描后用Quantity One软件分析灰度值。

1.6 统计学方法 应用SPSS 21.0统计学软件分析数据,计量资料以“均数±标准差”($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用LSD-t检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组足细胞活力比较 HG组足细胞活力低于NG组,差异有统计学意义($P<0.05$);HG+CS组及HG+4-PBA组足细胞活力均高于HG组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。(见图1)



注:与NG组比较,^a $P<0.05$;与HG组比较,^b $P<0.05$ 。

图1 各组足细胞活力比较 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

2.2 各组足细胞凋亡率比较 HG组足细胞凋亡率高于NG组,差异有统计学意义($P<0.05$);HG+CS组及HG+4-PBA组足细胞凋亡率均低于HG组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。(见图2~3)

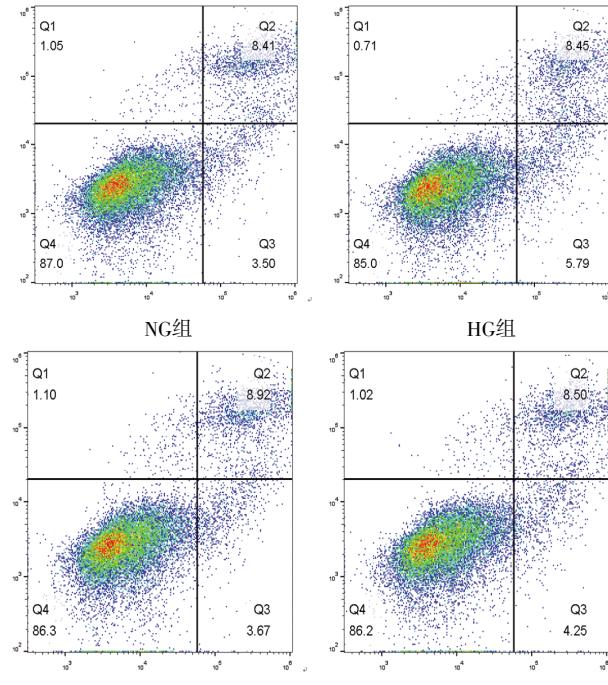
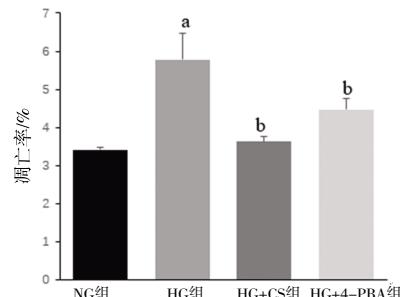


图2 足细胞凋亡流式图



注:与NG组比较,^a $P<0.05$;与HG组比较,^b $P<0.05$ 。

图3 各组足细胞凋亡率比较 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

2.3 各组足细胞内质网应激相关蛋白相对表达量比较 HG组足细胞GRP78、CHOP蛋白相对表达量及p-PERK/PERK、p-eIF2 α /eIF2 α 均高于NG组,差异均有统计学意义($P<0.05$);HG+CS组及HG+4-PBA组足细胞GRP78、CHOP蛋白相对表达量及p-PERK/PERK、p-eIF2 α /eIF2 α 均低于HG组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。(见图4~5)

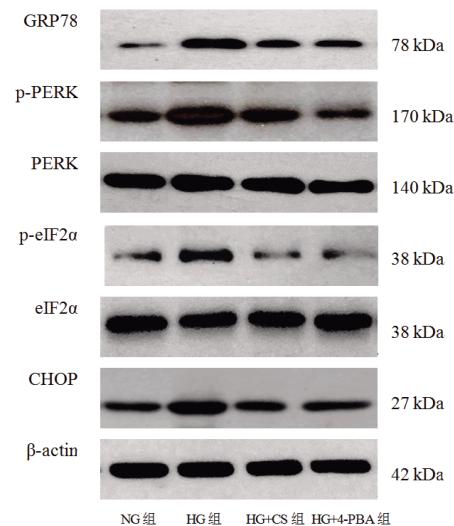
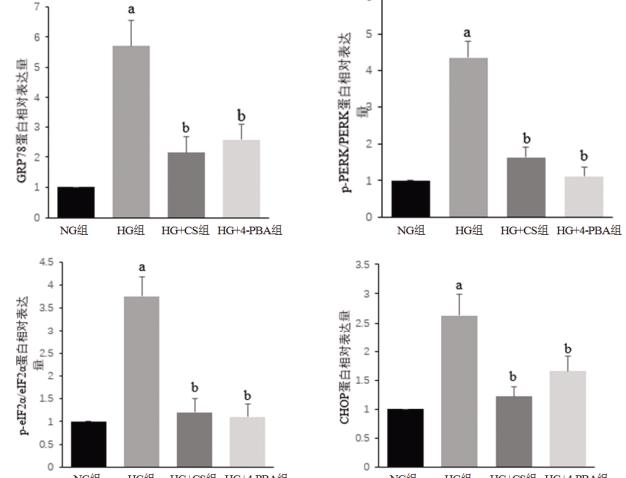


图4 各组足细胞GRP78、p-PERK、PERK、p-eIF2 α 、eIF2 α 及CHOP蛋白表达 Western blotting 图



注:与NG组比较,^a $P<0.05$;与HG组比较,^b $P<0.05$ 。

图5 各组足细胞GRP78、CHOP蛋白相对表达量及p-PERK/PERK、p-eIF2 α /eIF2 α 比较 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

2.4 各组足细胞凋亡蛋白相对表达量比较 HG组足细胞

Caspase-12蛋白相对表达量高于NG组,差异有统计学意义($P<0.05$);HG+CS组及HG+4-PBA组足细胞Caspase-12蛋白相对表达量均低于HG组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。(见图6-7)

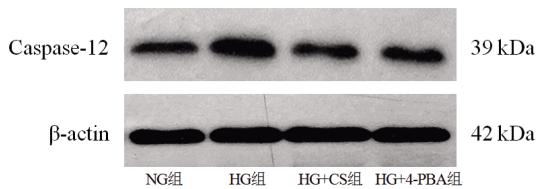
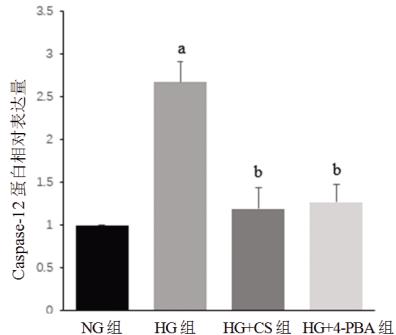


图6 各组足细胞 Caspase-12 蛋白表达 Western blotting 图



注:与NG组比较,^a $P<0.05$;与HG组比较,^b $P<0.05$ 。

图7 各组足细胞 Caspase-12 蛋白相对表达量比较
($\bar{x}\pm s, n=5$)

3 讨 论

DKD是糖尿病常见的并发症之一,足细胞损伤在DKD发生发展过程中具有关键作用。DKD的病理变化包括肾小球足细胞减少、细胞外基质增多和肾小球硬化等。肾脏凋亡细胞数目增多是导致糖尿病大鼠肾脏受损的原因之一,其在DKD的发生发展过程中起重要作用^[6]。糖尿病模型肾组织中细胞凋亡数量明显多于非糖尿病肾脏,并伴有凋亡相关基因的改变^[7]。同时在DKD的发展过程中,肾小球的固有细胞及肾小管上皮细胞逐渐减少,此过程与细胞凋亡相关^[8]。内质网应激(endoplasmic reticulum stress,ERS)反应介导的凋亡是足细胞凋亡重要途径之一。机体处于有害刺激下,可以启动由内质网应激所介导的凋亡通路来诱导细胞凋亡以去除受损细胞。本研究主要通过观察高糖刺激下ERS在足细胞损伤中的作用,并观察冬虫夏草对ERS及凋亡的作用。

内质网是细胞内加工蛋白质的重要场所及细胞内重要的细胞器,ERS可以维持细胞的稳态,但持久ERS反应可导致细胞凋亡。当机体处于有害刺激时,内质网正确折叠蛋白的能力被抑制,导致大量蛋白质错误折叠并堆积,诱发一系列未折叠蛋白反应(unfolded protein response,UPR)激活。激活UPR可抑制蛋白质的合成,加速错误折叠蛋白质转运降解,恢复细胞稳态^[9-10]。但当ERS强烈持续存在时,内质网的稳态不能恢复,此时UPR信号通路最终激活细胞内凋亡信号从而诱导细胞凋亡^[11]。CHIANG C K等^[12]发现糖基化终末产物可根据时间和剂量依赖性的方式诱导ERS,从而降低细胞活力并诱导系膜细胞凋亡。该现象可被ERS抑制剂4-PBA所逆转。本研究发现4-PBA及冬虫夏草均可显著提高HG诱导的足细胞活力,降低足细胞凋亡率。

PERK-eIF2α-CHOP信号通路是ERS介导细胞凋亡的重要通路^[13]。在内质网应答通路中,PERK所介导的信号通路是最常见的应答通路。PERK是一种内质网上的I型跨膜蛋白。正常情况下,PERK与分子伴侣GRP78结合处于一种稳定状态。当发生ERS时PERK与GRP78分离,转变为p-PERK而被激活^[14-15],活化的PERK能够促进eIF2α磷酸化^[16-17]。p-eIF2α可通过抑制错误蛋白的合成,减轻ERS,维持内环境的稳态^[18]。当ERS持续进行时,转录因子4(ATF4)被p-PERK和p-eIF2α激活,下游的凋亡信号分子CHOP进一步被ATF4激活。CHOP在ERS诱导的细胞凋亡中起重要作用,可激活下游凋亡信号转导,在促凋亡信号的作用下诱导细胞凋亡^[19-20]。本研究结果显示,在高糖作用下足细胞内质网应激标志GRP78、CHOP蛋白表达水平及p-PERK/PERK、p-eIF2α/eIF2α升高,而高糖对PERK、eIF2α蛋白的表达无影响。表明内质网应激参与了高糖诱导下的足细胞损伤,可能机制为过调节PERK-eIF2α-CHOP信号通路。

ERS还可以通过激活多条途径诱导细胞凋亡,其中Caspase-12的活化已经被确认参与这个过程^[21]。Caspase-12是ERS凋亡信号通路的关键分子之一^[22]。Caspase-12从无活性的形式发生重组并激活Caspase-9,从而启动Caspase家族的经典凋亡途径,最终导致细胞的凋亡^[23]。研究^[24]发现细胞在Caspase-12基因敲除后可以更好地抵抗ERS诱导的细胞凋亡。研究^[25]表明冬虫夏草可通过X连锁凋亡抑制蛋白和Caspase-3靶点,减少足细胞凋亡,起到肾脏保护的作用。本研究发现,HG+CS组及HG+4-PBA组足细胞活力均高于HG组,细胞凋亡率均低于HG组;HG+CS组及HG+4-PBA组足细胞内质网应激GRP78、CHOP蛋白相对表达量及p-PERK/PERK、p-eIF2α/eIF2α均低于HG组;HG+CS组及HG+4-PBA组足细胞凋亡相关蛋白Caspase-12蛋白相对表达量均低于HG组。表明冬虫夏草可能通过调控PERK-CHOP信号通路,抑制内质网应激途径缓解高糖诱导的足细胞凋亡,保护高糖诱导的足细胞损伤。

综上所述,高糖可通过激活足细胞ERS的PERK-CHOP、Caspase-12凋亡信号途径,诱导足细胞损伤和凋亡。冬虫夏草可减轻高糖诱导的足细胞损伤和凋亡,可能机制为调控PERK-CHOP及Caspase-12。关于冬虫夏草对ERS的另外其他信号通路是否也具有调控作用目前尚不清楚,有待于后续实验进一步阐明。

参考文献

- [1] INAGI R. Organelle stress and glycation in kidney disease[J]. Glycoconj J, 2021, 38(3):341-346.
- [2] YANG C, ZHANG Z, LIU J T, et al. Research progress on multiple cell death pathways of podocytes in diabetic kidney disease[J]. Mol Med, 2023, 29:135.
- [3] ZHANG R J, BIAN C, GAO J, et al. Endoplasmic reticulum stress in diabetic kidney disease: Adaption and apoptosis after three UPR pathways[J]. Apoptosis, 2023, 28(7/8):977-996.
- [4] LIU W, GAO Y W, ZHOU Y, et al. Mechanism of

- Cordyceps sinensis and its extracts in the treatment of diabetic kidney disease: A review[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:881835.
- [5] 李冰心,周小兵,刘梦捷,等.高糖对肾小管上皮细胞内质网应激的影响及冬虫夏草的干预作用[J].中国医院药学杂志,2016,36(22):1977-1980.
- [6] 刘艳峰,段丽萍,郭艳敏,等.番茄红素对糖尿病肾病大鼠内质网应激的影响[J].中医药导报,2021,27(9):36-40.
- [7] ZHENG G S, TAN Y M, SHANG Y Y, et al. CIDEc silencing attenuates diabetic nephropathy via inhibiting apoptosis and promoting autophagy[J]. J Diabetes Investig, 2021, 12(8):1336-1345.
- [8] SONG Y, GUO F, ZHAO Y Y, et al. Verapamil ameliorates proximal tubular epithelial cells apoptosis and fibrosis in diabetic kidney[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 911: 174552.
- [9] WANG X L, ENO C O, ALTMAN B J, et al. ER stress modulates cellular metabolism[J]. Biochem J, 2011, 435(1):285-296.
- [10] 符显昭,申亚亚,陈佳俊,等.降糖舒心方抑制内质网应激-过度自噬对糖尿病大鼠心肌病变的影响[J].中医药导报,2024,30(2):8-14.
- [11] SHAHZAD K, GHOSH S, MATHEW A, et al. Methods to detect endoplasmic reticulum stress and apoptosis in diabetic nephropathy[J]. Methods Mol Biol, 2020, 2067: 153-173.
- [12] CHIANG C K, WANG C C, LU T F, et al. Involvement of endoplasmic reticulum stress, autophagy, and apoptosis in advanced glycation end products -induced glomerular mesangial cell injury[J]. Sci Rep, 2016, 6: 34167.
- [13] FU X J, CUI J J, MENG X J, et al. Endoplasmic reticulum stress, cell death and tumor: Association between endoplasmic reticulum stress and the apoptosis pathway in tumors (review)[J]. Oncol Rep, 2021, 45 (3): 801-808.
- [14] LEMMER I L, WILLEMSSEN N, HILAL N, et al. A guide to understanding endoplasmic reticulum stress in metabolic disorders[J]. Mol Metab, 2021, 47:101169.
- [15] LE Q G, KIMATA Y. Multiple ways for stress sensing and regulation of the endoplasmic reticulum -stress sensors[J]. Cell Struct Funct, 2021, 46(1):37-49.
- [16] STONE S I, ABREU D, MCGILL J B, et al. Monogenic and syndromic diabetes due to endoplasmic reticulum stress[J]. J Diabetes Complications, 2021, 35(1):107618.
- [17] 周佳丽,姜虎,蒋丽娜.内质网应激诱导内质网自噬的分子机制[J].中国生物化学与分子生物学报,2024,40(6): 788-796.
- [18] HETZ C. The unfolded protein response: Controlling cell fate decisions under ER stress and beyond[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2012, 13(2):89-102.
- [19] ZHOU L, YANG X L, SHU S H, et al. Sufentanil protects the liver from ischemia/reperfusion -induced inflammation and apoptosis by inhibiting ATF4-induced TP53BP2 expression[J]. Inflammation, 2021, 44(3):1160-1174.
- [20] 王子同,王鹏宇,李弘,等.内质网自噬与内质网稳态[J].中国病理生理杂志,2021,37(3):524-531.
- [21] OHSE T, INAGI R, TANAKA T, et al. Albumin induces endoplasmic reticulum stress and apoptosis in renal proximal tubular cells[J]. Kidney Int, 2006, 70(8): 1447-1455.
- [22] ARIYASU D, YOSHIDA H, HASEGAWA Y. Endoplasmic reticulum (ER) stress and endocrine disorders[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(2):382.
- [23] LIU D, ZHANG M R, YIN H C. Signaling pathways involved in endoplasmic reticulum stress-induced neuronal apoptosis[J]. Int J Neurosci, 2013, 123(3):155-162.
- [24] NAKAGAWA T, ZHU H, MORISHIMA N, et al. Caspase -12 mediates endoplasmic -reticulum -specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid-beta[J]. Nature, 2000, 403(6765):98-103.
- [25] 林嫚婷,谢地,胡汉昆.基于网络药理学和分子对接研究冬虫夏草治疗糖尿病肾病的作用机制[J].中国药师, 2021, 24(6):1057-1063.

(收稿日期:2024-09-19 编辑:蒋凯彪)