



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

黄芪甲苷对高糖环境下脂肪干细胞衰老的延缓作用

高俊丽, 徐静, 余春丽, 刘琨, 王巍巍, 许国雄

引用本文:

高俊丽, 徐静, 余春丽, 刘琨, 王巍巍, 许国雄. 黄芪甲苷对高糖环境下脂肪干细胞衰老的延缓作用[J]. 中国临床医学, 2023, 30(3): 460-467.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20230192>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

肾胺酶减轻高糖诱导的足细胞损伤

Remission effects of renalase on high glucose-induced injury in podocytes

中国临床医学. 2021, 28(4): 603-609 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210017>

二氢杨梅素通过STAT3/Bcl-2信号通路促进HNSCC细胞自噬和凋亡

Dihydromyricetin promotes autophagy and apoptosis in head and neck squamous cell carcinoma cells through STAT3/Bcl-2 signaling pathway

中国临床医学. 2017, 24(4): 571-576 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20160961>

根皮苷可增强索拉非尼抑制肝癌细胞能量代谢及活力

Synergistic effects of phloridzin and sorafenib on energy metabolism and vitality of hepatocellular carcinoma cells

中国临床医学. 2018, 25(3): 423-426 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20160987>

海藻糖对冻存海马神经元电生理特性的影响

Effect of trehalose on electrophysiological characteristics of cryopreserved hippocampal neurons

中国临床医学. 2020, 27(5): 773-778 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201637>

黄芪甲苷缓解表柔比星相关心脏毒性的动物实验

Astragaloside IV alleviates epirubicin-induced cardiotoxicity in rats

中国临床医学. 2022, 29(6): 1006-1011 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20221746>

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20230192

· 论 著 ·

黄芪甲苷对高糖环境下脂肪干细胞衰老的延缓作用

高俊丽¹, 徐 静¹, 余春丽¹, 刘 琨^{1*}, 王巍巍^{2*}, 许国雄³

1. 上海市第六人民医院金山分院肾内科, 上海 201500

2. 海军特色医学中心肾脏科, 上海 2012033

3. 复旦大学附属金山医院临床医学研究中心, 上海 200032

引用本文 高俊丽, 徐 静, 余春丽, 等. 黄芪甲苷对高糖环境下脂肪干细胞衰老的延缓作用[J]. 中国临床医学, 2023, 30(3): 460-467. GAO J L, XU J, YU C L, et al. Effect of astragaloside IV alleviating senescence of adipose-derived stem cells under high-glucose environment[J]. Chin J Clin Med, 2023, 30(3): 460-467.

[摘要] 目的 探讨黄芪甲苷(astragaloside IV, Ast)减缓高糖环境下人脂肪间充质干细胞(human adipose-derived stem cells, hADSCs)衰老的作用。方法 通过用含不同浓度葡萄糖的培养基培养hADSCs, 筛选出最适高葡萄糖浓度; 用不同浓度的Ast干预高糖环境下的hADSCs, 筛选出最适Ast干预浓度。将hADSCs分为4组: 对照组用含5.5 mmol/L葡萄糖的培养基培养; 甘露醇组用含5.5 mmol/L葡萄糖和19.5 mmol/L甘露醇的培养基培养; 高糖组用含最适高浓度葡萄糖的培养基培养; Ast组用含最适高浓度葡萄糖和最适浓度Ast的培养基培养。4组均培养72 h, 通过SA- β -Gal染色观察细胞衰老, Annexin V-FITC/PI检测凋亡; qRT-PCR及Western印迹检测hADSCs中p16、Pink1、Parkin、LC3(LC3 II/I)及p62的表达情况; 透射电镜观察线粒体及自噬小体情况。结果 最适高葡萄糖浓度为25 mmol/L, 最适Ast干预浓度为20 mg/L。Annexin V-FITC/PI检测显示, 与对照组比较, 高糖组hADSCs凋亡增加($P<0.001$); 与高糖组比较, Ast组hADSCs凋亡减少($P<0.001$)。SA- β -Gal染色显示, 与对照组比较, 高糖组衰老细胞增加($P<0.001$); 与高糖组比较, Ast组衰老细胞减少($P<0.001$)。qRT-PCR及Western印迹显示: 与对照组比较, 高糖组hADSCs中p16及p62表达增加($P<0.001$), LC3、Pink1及Parkin表达减少($P<0.001$); 与高糖组比较, Ast组hADSCs中p16及p62表达减少($P<0.001$), LC3、Pink1及Parkin表达增加($P<0.01$)。透射电镜下发现, 高糖组线粒体肿胀变形、体积较大, 自噬小体较少, Ast组线粒体肿胀变形减轻、体积较小, 可见大量自噬小体。结论 Ast可减缓高糖引起的hADSCs衰老, 可能与其上调线粒体自噬有关。

[关键词] 人脂肪源性干细胞; 黄芪甲苷; 高糖; 衰老; 自噬小体

[中图分类号] R 285.5 **[文献标志码]** A

Effect of astragaloside IV alleviating senescence of adipose-derived stem cells under high-glucose environment

GAO Jun-li¹, XU Jing¹, YU Chun-li¹, LIU Kun^{1*}, WANG Wei-wei^{2*}, XU Guo-xiong³

1. Department of Nephrology, Jinshan Branch, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai 201500, China

2. Department of Nephrology, Navy Characteristic Medical Center, Shanghai 2012033, China

3. Clinical Medical Research Center, Jinshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of astragaloside IV (Ast) alleviating human adipose-derived stem cells (hADSCs) senescence induced by high glucose. **Methods** The high glucose concentration was screened by culturing hADSCs with glucose at different concentrations. The optimal Ast concentration was screened by culturing hADSCs with Ast at different concentrations. hADSCs were divided into four groups: the control group was treated with medium containing 5.5 mmol/L glucose; the mannitol group was treated with medium containing 5.5 mmol/L glucose and 19.5 mmol/L mannitol; the high glucose group was treated with medium containing glucose at optimal high-concentration; and the Ast group was treated with medium containing

[收稿日期] 2023-02-14 **[接受日期]** 2023-04-06

[基金项目] 上海市卫生健康委员会科研课题(20214Y0144), 上海市金山区卫生和计划生育委员会课题(JSKJ-KTZY-2019-02), 上海市第六人民医院金山分院第五周期重点学科, 上海市名老中医学术经验研究工作室(SHGZS-202237)。Supported by Scientific Research Project of Shanghai Municipal Health Commission (20214Y0144), Project of Jinshan District Health and Family Planning Commission of Shanghai (JSKJ-KTZY-2019-02), the Key Discipline of the Fifth Cycle of Jinshan Branch of Shanghai Sixth People's Hospital, and Shanghai Famous Old TCM Academic Experience Research Studio (SHGZS-202237).

[作者简介] 高俊丽, 硕士, 主治医师。E-mail: m13370286682@163.com

*通信作者(Corresponding authors). Tel: 021-57310206, E-mail: w.wei@163.com, 13701733598@163.com

Ast at optimal concentration and glucose at optimal high-concentration. After 72 hours of culture, SA- β -Gal staining was used to observe cell senescence; Annexin V-FITC/PI was used to detect apoptosis; qRT-PCR and Western blotting were used to detect the expressions of p16, Pink1, Parkin, LC3 (LC3 II / I), and p62 in hADSCs; and transmission electron microscopy was used to observe mitochondria and autophagosomes. **Results** The optimal high glucose concentration was 25 mmol/L and the optimal Ast concentration was 20 mg/L. Annexin V-FITC/PI showed that the apoptosis of hADSCs in the high glucose group was increased compared with the control group ($P<0.001$), and the apoptosis of hADSCs in the Ast group was decreased compared with the high glucose group ($P<0.001$). SA- β -Gal staining showed that the senescent cells increased in the high glucose group compared with the control group ($P<0.001$), and the senescent cells decreased in the Ast group compared with the high glucose group ($P<0.001$). qRT-PCR and Western blotting showed that compared with the control group, the expression levels of p16 and p62 in hADSCs in the high glucose group were higher ($P<0.001$), and the expression levels of LC3, Pink1, and Parkin were lower ($P<0.001$); compared with the high glucose group, the expression levels of p16 and p62 in hADSCs in Ast group were lower ($P<0.001$), and the expression levels of LC3, Pink1, and Parkin were higher ($P<0.01$). Transmission electron microscopy showed that the mitochondria in the high glucose group were swollen and deformed, with a large volume and a small number of autophagosomes; after Ast intervention, a small number of swollen and deformed mitochondria were observed, with a large number of autophagosomes. **Conclusions** Ast could alleviate hADSCs senescence induced by high glucose, and the mechanism may be related to the up-regulation of mitophagy.

[Key Words] human adipose-derived stem cells; astragaloside IV; high glucose; senescence; autophagosome

间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 起源于中胚层, 可从脂肪、骨髓和脐带等组织中分离出来。MSCs 具有自我更新、多向分化、免疫原性低及成瘤风险小的优点, 是干细胞治疗的安全来源, 可用于血液系统疾病、自身免疫性疾病、肺部感染、糖尿病肾病等的治疗^[1-2]。目前应用 MSCs 治疗疾病的临床研究均需体外大量扩增 MSCs。但 MSCs 在体外不断扩增过程中会逐渐衰老, 且在移植到体内后, 复杂内环境 (如高糖) 会使其衰老加速、增殖变慢, 从而影响疗效^[3]。

MSCs 衰老主要表现为细胞增大或呈颗粒形态, 增殖和分化能力不足, SA- β -Gal 活性升高。细胞衰老是一个复杂且不可逆的过程, 与氧化应激、DNA 损伤、端粒缩短、致癌基因激活及线粒体功能受损^[4]密切相关。衰老严重影响干细胞多向分化能力, 增加其突变风险, 严重制约疗效。自噬及动力学维持是线粒体质量控制和维持细胞能量平衡的重要因素。线粒体受损积累及自噬抑制均可诱导细胞衰老损伤^[5]。

黄芪甲苷 (astragaloside IV, Ast) 和黄芪总苷能延缓氢化可的松诱导的衰老前期大鼠衰老进程, 可能与两者参与抗氧化和调节免疫有关^[6]。Ast 可通过调控氧糖剥夺再灌注模型离体神经干细胞中低氧诱导因子 1 α 与血管内皮生长因子表达, 提高其增殖与分化能力, 进而修复受损神经^[7]。Ast 可

抑制造血干细胞的衰老, 促进造血干细胞增殖^[8]。

本课题组前期研究^[9]发现, 人脂肪源性干细胞 (human adipose-derived stem cells, hADSCs) 移植可改善糖尿病肾病大鼠蛋白尿, 从而延缓其肾脏病进展, 且经 Ast 干预后疗效更显著, 但具体机制尚不清楚。因此, 本文通过体外细胞实验, 模拟糖尿病肾病宿主体内的高糖环境, 从线粒体自噬角度探讨 Ast 对高糖环境下 hADSCs 衰老的延缓作用, 为后续 Ast 提高干细胞疗效相关研究提供基础。

1 材料与方法

1.1 实验材料及仪器 hADSCs 购自美国 ATCC 公司。Ast 购自中国药品生物制品检定所。其他试剂包括 hADSC 培养液 (GIBCO, 10567-014)、成人脂肪间充质干细胞专用胎牛血清 (GIBCO, 12664-025)、胰酶 (Cyagen)、CCK8 试剂盒 (Dojindo)、p16 (Abcam, ab189034)、帕金森蛋白 (Parkin; Invitrogen, PA1-751)、同源性磷酸酶-张力蛋白诱导激酶 1 (phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten, Pink1; Proteintech, 23274-1-AP)、微管相关蛋白轻链 3 (LC3; Cell Signaling Technology, 3868s)、p62 (Cell Signaling Technology, 23214s) 抗体。仪器包括正置光学显微镜 (尼康, ECLIPSE CI)、酶标仪 (上海科华, ST-360)、qRT-PCR 仪 (ABI,

7900HT)、医用X射线暗匣[广东粤华, 5 in×7 in (1 in=2.54 cm)]、激光扫描仪(EPSON, Perfection V39)、透射电镜(HITACHI, HT7800或HT7700)。实验于2020年6月至2021年12月在复旦大学附属金山医院临床试验中心完成。

1.2 葡萄糖与Ast干预浓度选择

1.2.1 葡萄糖浓度 取生长状态良好的hADSCs, 以每孔3 000个细胞接种于96孔板, 培养基中分别加入5.5、15、20、25、30、35 mmol/L葡萄糖($n=3$), 用10% FBS于37℃、5% CO₂培养箱中培养24 h、48 h、72 h、96 h。通过CCK8法检测各时间点细胞增殖情况, 选择最适高葡萄糖浓度。

1.2.2 Ast浓度 取生长状态良好的hADSCs, 以每孔3 000个细胞接种于96孔板, 分别加入10、20、30、40 mg/L Ast(以20 g/L储存于DMSO中)及19.5 mmol/L甘露醇($n=3$), 用10% FBS于37℃、5% CO₂培养箱中培养24 h、48 h、72 h。通过CCK8法检测各时间点细胞增殖情况, 选择最适Ast干预浓度。

1.3 细胞培养、干预及活性检测 选取第3~5代hADSCs进行实验, 随机分为4组: 对照组给予含5.5 mmol/L葡萄糖的培养液培养; 甘露醇组给予含5.5 mmol/L葡萄糖+19.5 mmol/L甘露醇的培养液培养; 高糖组给予含最适高浓度葡萄糖的培养液培养; Ast组给予含最适高浓度葡萄糖+最适浓度Ast培养。4组均培养72 h后消化收集hADSCs。采用CCK8法(试剂盒购自Dojindo)检测hADSCs增殖能力; 用SA-β-Gal染色法(试剂盒购自Beyotime)检测hADSCs衰老情况; 采用Annexin V-FITC/PI(试剂盒购自BD)检测hADSCs凋亡情况。

1.4 qRT-PCR检测线粒体自噬相关基因表达 取第3~5代hADSCs, 以每孔 1.26×10^5 个细胞接种于6孔板(分组同上)。TRIzol法提取细胞总RNA, 按照反转录试剂盒操作步骤反转录为cDNA, 引物由生工生物工程(上海)股份有限公司设计合成(引物序列见表1); 反应条件: 50℃ 2 min、95℃ 10 min、95℃ 30 s、60℃ 30 s, 40个循环。扩增数以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示。

表1 p16、Pink1、Parkin、LC3、p62的引物序列

基因名称	F (5'-3')	R (5'-3')
p16	CTTCCTGGACACGCTGGT	GCATGGTTACTGCCTCTGGT
Pink1	CCAGGCAATTTTACCCAGA	AATGTAGGCATGGTGGCTTC
Parkin	GCAGAGACCGTGGAGAAAAG	AATGTAGGCATGGTGGCTTC
LC3	GATGTCCGACTTATTCGAGAGC	TTGAGCTGTAAGCGCCTTCTA
p62	CACCTGTCTGAGGGCTTCTC	CGATGGACCAGAAGCTGATT

Pink1: 同源性磷酸酶-张力蛋白诱导激酶1; Parkin: 帕金森蛋白; LC3: 微管相关蛋白轻链3。

1.5 Western印迹检测线粒体自噬相关蛋白 按照全细胞裂解液说明书提取总蛋白, BCA法测蛋白浓度。电泳、转膜、封闭, 加一抗, 4℃过夜; TBST洗膜, 加入对应二抗, 孵育2 h, 洗膜后用ECL显色, 以β-actin作为内参计算各蛋白的相对表达量。

1.6 透射电镜观察线粒体及自噬小体情况 离心收集细胞, 去培养基加入电镜固定液, 重悬混匀后4℃固定(2~4 h)、保存及运输。琼脂预包埋后固定, 室温脱水, 渗透包埋, 聚合, 超薄切片, 染色, 透射电子显微镜下观察, 采集图像并分析。

1.7 统计学处理 采用SPSS 21.0软件进行统计分析, 用Graphpad Prism 6.02制作统计图。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析; 两组间比较采用LSD法, 检验

水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 葡萄糖及Ast干预浓度

2.1.1 葡萄糖浓度 CCK8结果(图1)显示: 20、25、30、35 mmol/L组各时间点hADSCs增殖能力均低于5.5 mmol/L组($P<0.01$)。培养24 h、48 h、72 h、96 h时, 随着培养基中葡萄糖浓度的增加, hADSCs增殖能力减弱; 各时间点20、25、30、35 mmol/L组间hADSCs增殖能力差异均无统计学意义。培养基中葡萄糖浓度 ≤ 25 mmol/L时, 随着培养时间延长, hADSCs增殖能力逐渐增强; 培养基中葡萄糖浓度 > 25 mmol/L时, 该趋势减弱。因此, 高葡萄糖浓度选择25 mmol/L。

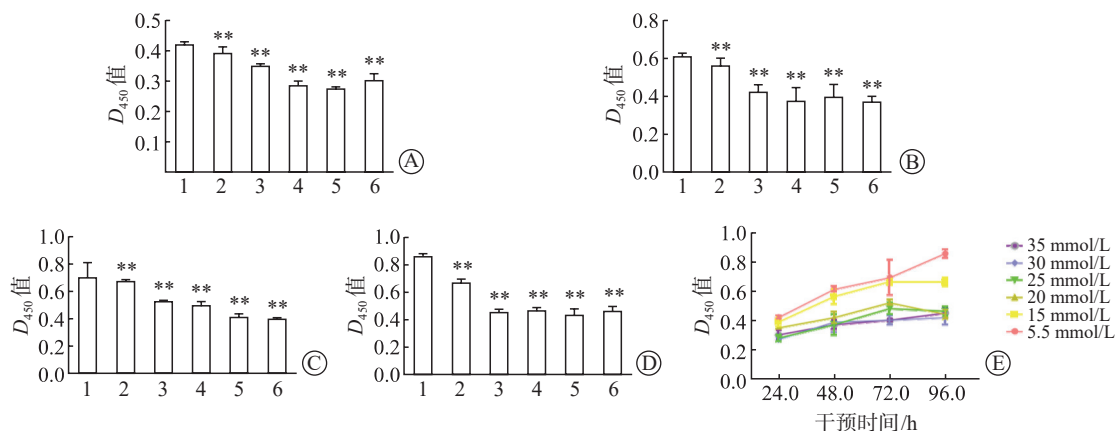


图1 CCK8法检测不同浓度葡萄糖培养不同时间时hADSCs增殖情况

1~6:葡萄糖5.5、15、20、25、30、35 mmol/L。A~D:不同浓度葡萄糖培养24 h (A)、48 h (B)、72 h (C)、96 h (D)时hADSCs增殖情况;E:随培养时间延长,hADSCs增殖趋势。 $n=3$, $\bar{x} \pm s$; ** $P<0.01$ 与5.5 mmol/L组相比。

2.1.2 Ast浓度 CCK8结果(图2)显示:Ast 20、30、40 mg/L组各时间点hADSCs增殖能力均高于葡萄糖25 mmol/L组($P<0.01$)。培养基中Ast浓度为20、30、40 mg/L时,随着培养时间延长,hADSCs增殖能力逐渐增强。各时间点Ast 20、30 mg/L组间hADSCs增殖能力差异均无统计

学意义;Ast 40 mg/L组增殖能力弱于Ast 20 mg/L,培养48 h时差异有统计学意义($P<0.01$)。因此,Ast浓度选择20 mg/L。高糖环境下,随着Ast干预时间的延长,hADSCs的增殖能力逐渐升高,干预72 h时达高峰,因此干预时间选择72 h。

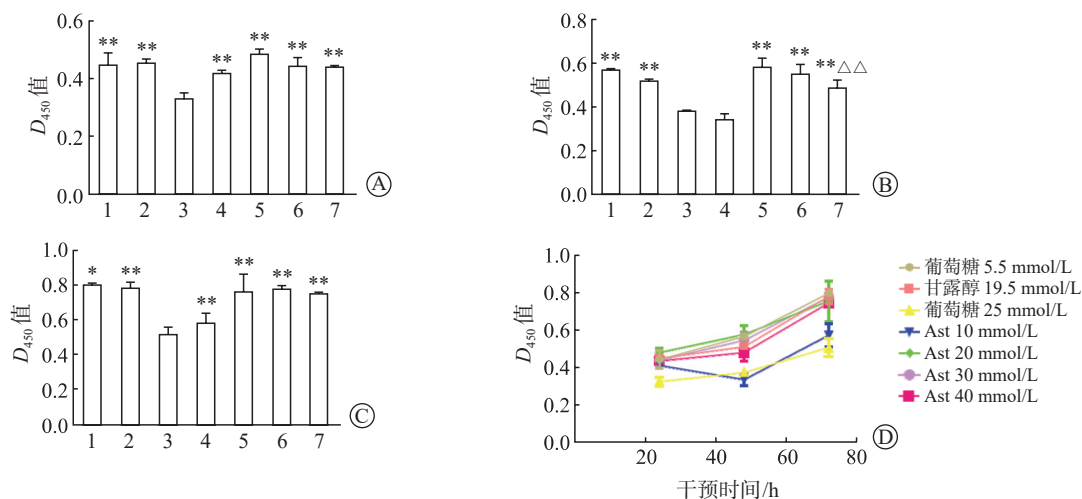


图2 CCK8法检测不同浓度Ast对高糖环境下hADSCs增殖的影响

1~7:葡萄糖5.5 mmol/L,甘露醇19.5 mmol/L,葡萄糖25 mmol/L,Ast 10、20、30、40 mmol/L。A~C:不同浓度Ast干预24 h (A)、48 h (B)、72 h (C)后hADSCs增殖情况;D:随干预时间延长,hADSCs增殖趋势。 $n=3$, $\bar{x} \pm s$; ** $P<0.01$ 与葡萄糖25 mmol/L组相比; $\Delta\Delta P<0.01$ 与Ast 20 mg/L组相比。

2.2 Ast对高糖环境下hADSCs凋亡的影响 Annexin V-FITC/PI结果(图3A)显示:与对照组比较,高糖组及Ast组hADSCs凋亡率均升高($P<0.001$);与高糖组比较,Ast组hADSCs凋亡率降低($P<0.001$)。

2.3 Ast对高糖环境下hADSCs衰老的影响 SA-

β -Gal染色(图3B、图3C)显示:对照组、甘露醇组、高糖组、Ast组中衰老细胞百分比分别为 $(1.72 \pm 0.56)\%$ 、 $(1.50 \pm 0.32)\%$ 、 $(15.66 \pm 2.21)\%$ 、 $(2.78 \pm 0.11)\%$ 。与对照组比较,高糖组中衰老细胞百分比升高($P<0.001$),Ast组无明显改变;与高糖组比较,Ast组衰老细胞百分比降

低 ($P<0.001$)。qRT-PCR 与 Western 印迹结果 (图 3D~3F) 显示: 与对照组比较, 高糖组与 Ast 组 p16

mRNA 及蛋白表达均增加 ($P<0.05$); 与高糖组比较, Ast 组 p16 mRNA 及蛋白表达减少 ($P<0.001$)。

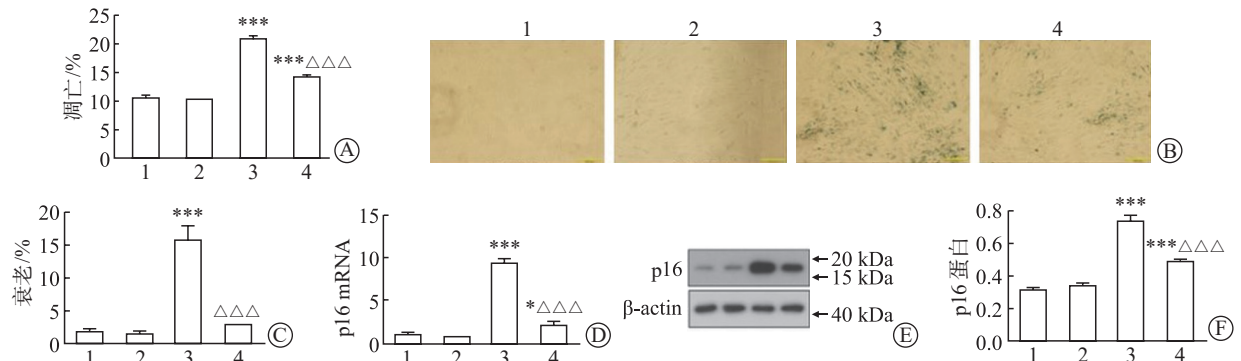


图3 Ast对高糖环境下hADSCs凋亡、衰老的影响

1:对照组;2:甘露醇组;3:高糖组;4:黄芪甲苷组。A:Annexin V-FITC/PI 结果;B、C:SA-β-Gal 染色($\times 100$)结果;D:qRT-PCR 检测p16 mRNA 表达;E、F:Western 印迹检测p16 蛋白表达。 $n=3$, $\bar{x} \pm s$; * $P<0.05$ 、*** $P<0.001$ 与对照组相比, △△△ $P<0.001$ 与高糖组相比。

2.4 Ast对高糖环境下hADSCs线粒体自噬的影响

2.4.1 qRT-PCR 及 Western 印迹检测相关分子表达 结果 (图 4) 显示: 与对照组比较, 高糖组 LC3 mRNA 表达减少、LC3 轻链蛋白 II 与 I 比值 (LC3 II / I) 减小, Ast 组 LC3 mRNA、LC3 II / I 增加, 差异均有统计学意义 ($P<0.001$); 与高糖组比较, Ast 组 LC3 mRNA 及蛋白表达增

加 ($P<0.001$)。与对照组比较, 高糖组、Ast 组 p62 mRNA 及蛋白表达均增加 ($P<0.01$); 与高糖组比较, Ast 组 p62 mRNA 及蛋白表达减少 ($P<0.001$)。与对照组比较, 高糖组、Ast 组 Pink1 及 Parkin 的 mRNA 及蛋白均减少 ($P<0.001$); 与高糖组比较, Ast 组 Pink1 及 Parkin mRNA 及蛋白表达增加 ($P<0.01$)。

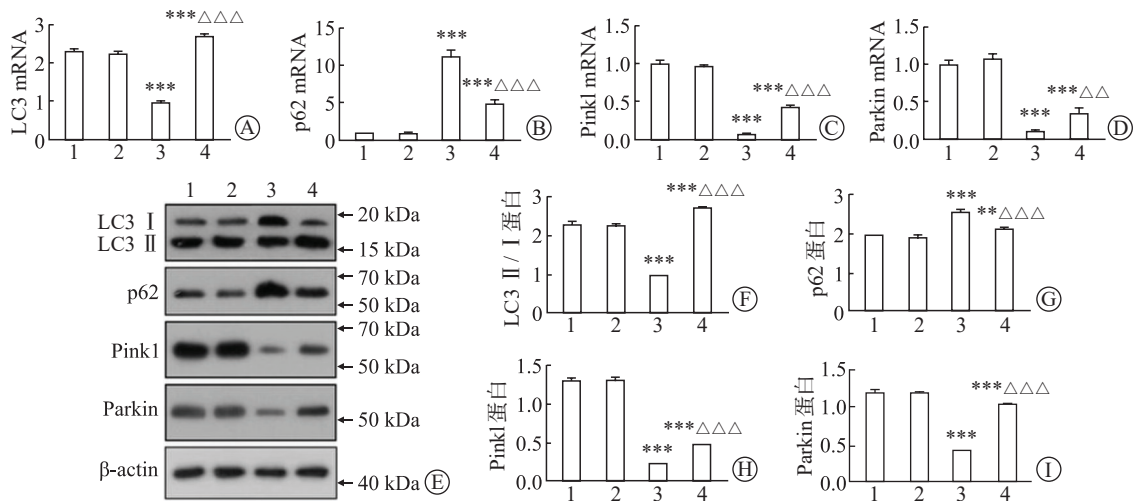


图4 Ast对高糖环境下hADSCs线粒体自噬相关分子表达的影响

1:对照组;2:甘露醇组;3:高糖组;4:黄芪甲苷组。A~D: qRT-PCR 结果;E~I: Western 印迹结果。Pink1: 同源性磷酸酶-张力蛋白诱导激酶 1;Parkin: 帕金森蛋白;LC3: 微管相关蛋白轻链 3。 $n=3$, $\bar{x} \pm s$; ** $P<0.01$ 、*** $P<0.001$ 与对照组相比; △△△ $P<0.001$ 、△△△ $P<0.001$ 与高糖组相比。

2.4.2 透射电镜观察 hADSCs 中线粒体自噬情况 结果 (图 5) 显示: 培养 72 h 时, 对照组及甘露醇组可见大量形态正常的线粒体, 线粒体嵴排列

整齐; 高糖组线粒体肿胀变形、体积变大, 基质及嵴断裂、呈空泡状, 可见双层膜结构的自噬体及单层膜结构的自噬溶酶体; Ast 组线粒体肿胀变形减

利益冲突: 所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] ZOEHLER B, FRACARO L, SENEGAGLIA A C, et al. Infusion of mesenchymal stem cells to treat graft versus host disease: the role of HLA-G and the impact of its polymorphisms[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2020, 16(3): 459-471.
- [2] LENG Z K, ZHU R J, HOU W, et al. Transplantation of ACE2- mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia[J]. *Aging Dis*, 2020, 11(2): 216-228.
- [3] CHENG N C, HSIEH T Y, LAI H S, et al. High glucose-induced reactive oxygen species generation promotes stemness in human adipose-derived stem cells [J]. *Cytotherapy*, 2016, 18(3): 371-383.
- [4] MIWA S, KASHYAP S, CHINI E, et al. Mitochondrial dysfunction in cell senescence and aging[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(13): e158447.
- [5] GUO Y Y, JIA X, CUI Y Z, et al. Sirt3-mediated mitophagy regulates AGEs-induced BMSCs senescence and senile osteoporosis[J]. *Redox Biol*, 2021, 41: 101915.
- [6] 李维祖, 李卫平, 尹艳艳. 黄芪总苷及黄芪甲苷对糖皮质激素诱导衰老大鼠氧自由基代谢的影响[J]. *中国中药杂志*, 2007, 32(23):2539-2542. LI W Z, LI W P, YIN Y Y. Effects of total astragaloside and astragaloside IV on oxygen free radical metabolism in glucocorticoid-induced aging rats[J]. *Chin J Tradit Chi Med*, 2007, 32(23): 2539-2542.
- [7] 张艳丽, 万 凤, 田 沫, 等. 黄芪甲苷上调HIF-1 α 表达促进氧糖剥夺/再灌注胚鼠海马神经干细胞增殖和分化的作用[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 7: 3358-3362. ZHANG Y L, WAN F, TIAN M, et al. Astragaloside up-regulates HIF-1 α expression to promote the proliferation and differentiation of NSCs in the hippocampus of OGD/R embryonic mice[J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2020, 7: 3358-3362.
- [8] 朱嘉欢, 黄小平, 邓常清. 黄芪和当归的主要活性成分配伍促进衰老造血干细胞增殖作用的研究[J]. *中草药*, 2019, 50(1): 111-119. ZHU J H, HUANG X P, DENG C Q. Main active components combination of Astragalus membranaceus and Angelica sinensis promotes proliferation of aging hematopoietic stem cells[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2019, 50(1): 111-119.
- [9] 高俊丽, 朱赟洁, 刘国香, 等. 黄芪甲苷孵育的脂肪干细胞治疗糖尿病肾病[J]. *中国组织工程研究*, 2019,23(29):4629-4636. GAO J L, ZHU Y J, LIU G X, et al. Astragaloside-incubated adipose-derived stem cells for the treatment of diabetic nephropathy[J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2019,23(29):4629-4636.
- [10] PENG B Y, DUBEY N K, MISHRA V K, et al. Addressing stem cell therapeutic approaches in pathobiology of diabetes and its complications[J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 7806435.
- [11] PÄTH G, PERAKAKIS N, MANTZOROS C S, et al. Stem cells in the treatment of diabetes mellitus - Focus on mesenchymal stem cells[J]. *Metabolism*, 2019, 90: 1-15.
- [12] ZHANG B, LIU N, SHI H G, et al. High glucose microenvironments inhibit the proliferation and migration of bone mesenchymal stem cells by activating GSK3 β [J]. *J Bone Miner Metab*, 2016, 34(2): 140-150.
- [13] KATO H, TAGUCHI Y, TOMINAGA K, et al. High glucose concentrations suppress the proliferation of human periodontal ligament stem cells and their differentiation into osteoblasts[J]. *J Periodontol*, 2016, 87(4): e44-e51.
- [14] ALI A, KUO W W, KUO C H, et al. E3 ligase activity of carboxyl terminus of Hsc70 interacting protein (CHIP) in Wharton's jelly derived mesenchymal stem cells improves their persistence under hyperglycemic stress and promotes the prophylactic effects against diabetic cardiac damages[J]. *Bioeng Transl Med*, 2021, 6(3): e10234.
- [15] LI L, HOU X J, XU R F, et al. Research review on the pharmacological effects of astragaloside IV[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2017, 31(1): 17-36.
- [16] ZHANG Y, ZHANG Y, JIN X F, et al. The role of astragaloside IV against cerebral ischemia/reperfusion injury: suppression of apoptosis via promotion of P62-LC3-autophagy[J]. *Molecules*, 2019, 24(9): 1838.
- [17] YIN Y D, QU H, YANG Q N, et al. Astragaloside IV alleviates Schwann cell injury in diabetic peripheral neuropathy by regulating microRNA-155-mediated autophagy[J]. *Phytomedicine*, 2021, 92: 153749.
- [18] YAN W, XU Y, YUAN Y H, et al. Renoprotective mechanisms of Astragaloside IV in cisplatin-induced acute kidney injury[J]. *Free Radic Res*, 2017, 51(7/8): 669-683.
- [19] ZHOU X T, ZOU J J, AO C, et al. Renal protective effects of astragaloside IV, in diabetes mellitus kidney damage animal models: a systematic review, meta-analysis[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 160: 105192.
- [20] XIAO L, XU X X, ZHANG F, et al. The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ ameliorated tubular injury

- mediated by mitophagy in diabetic kidney disease via Nrf2/PINK1[J]. Redox Biol, 2017, 11: 297-311.
- [21] FAN Y Q, YANG Q, YANG Y J, et al. Sirt6 suppresses high glucose-induced mitochondrial dysfunction and apoptosis in podocytes through AMPK activation[J]. Int J Biol Sci, 2019, 15(3): 701-713.
- [22] LEMASTERS J J. Selective mitochondrial autophagy, or mitophagy, as a targeted defense against oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging[J]. Rejuvenation Res, 2005, 8(1): 3-5.
- [23] EIYAMA A, OKAMOTO K. PINK1/Parkin-mediated mitophagy in mammalian cells[J]. Curr Opin Cell Biol, 2015, 33: 95-101.
- [24] ZHOU P, XIE W J, MENG X B, et al. Notoginsenoside R1 ameliorates diabetic retinopathy through PINK1-dependent activation of mitophagy[J]. Cells, 2019, 8(3): 213.
- [25] ZHU W Z, YUAN Y J, LIAO G N, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate hyperglycemia-induced endothelial injury through modulation of mitophagy[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(8): 837.
- [本文编辑] 姬静芳

· 消 息 ·

Clinical Cancer Bulletin EM 投审稿系统顺利上线

《临床癌症通报（英文版）》即 *Clinical Cancer Bulletin* (CCB, online ISSN 2791-3937) 是一本国际同行评议开放获取的临床肿瘤学季刊, 2022年6月正式创刊, 由中国科学院院士、复旦大学附属中山医院院长樊嘉教授担任主编, 与 Springer Nature 合作出版, 是国家医学中心(National Medicine Center)官方期刊, 入选中国科技期刊卓越行动计划。

CCB 主要发表肿瘤转化医学、肿瘤外科学、放化疗、靶向治疗、免疫治疗、新药研发等癌症防治全流程高质量原创研究成果, 重点关注新疗法、新药物的临床试验研究, 聚焦肿瘤多学科临床诊疗研究, 聚焦人工智能、医工交叉、跨学科合作在癌症防治中的应用。

CCB 采用钻石 OA 出版模式, 所有读者可以免费阅读和下载, 采用优先出版方式快速提高国际展示度。遵循 CC-BY4.0 许可协议, 确保学术内容广泛传播。2022—2024 年所有论文的稿件加工处理费(Article Processing Charges, APC)一律免除。

期刊主页: <https://www.springer.com/journal/44272>

投审稿系统: <https://www.editorialmanager.com/ccbu/default2.aspx>

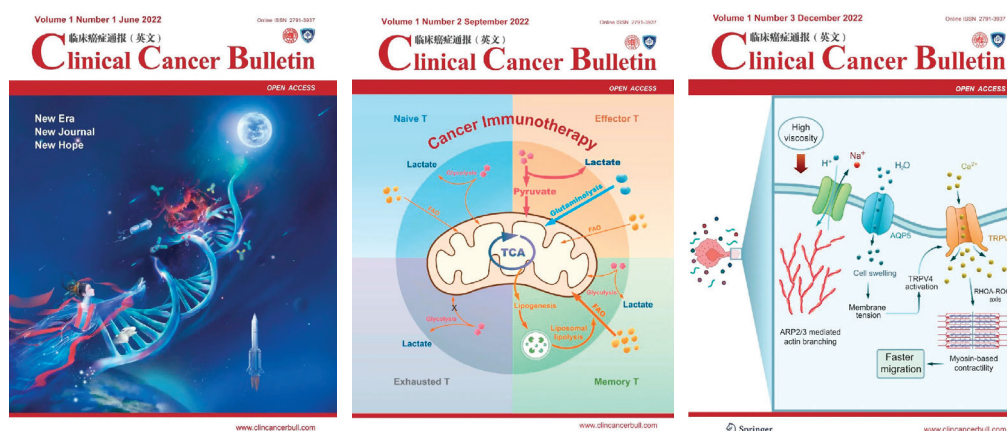


图1 2022年CCB 1~3期封面