

中药在糖尿病肾病治疗中的研究进展

刘梦实*, 池海谊#, 王 平

内蒙古医科大学第五临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2025年3月26日; 录用日期: 2025年4月21日; 发布日期: 2025年4月28日

摘 要

糖尿病肾病作为糖尿病最主要的微血管并发症之一, 是由多基因调控异常引发的复杂慢性疾病, 其病理进展可导致终末期肾病(ESRD)及患者死亡。当前西医治疗但临床实践中仍面临严峻挑战, 中医药因其多靶点调控特性成为极具潜力的替代疗法。然而, 现有研究在机制阐释、剂量标准化及临床转化方面仍存不足。本文系统综述DN的病理机制及中药干预进展, 旨在整合基础实验与临床研究证据, 为开发基于中医药理论的DN精准治疗方案提供理论支撑。

关键词

中药, 糖尿病肾病, 多靶点调控, 病理机制, 进展

Research Progress of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Diabetic Nephropath

Mengshi Liu*, Haiyi Chi#, Ping Wang

The Fifth Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Mar. 26th, 2025; accepted: Apr. 21st, 2025; published: Apr. 28th, 2025

Abstract

Diabetic nephropathy, as one of the most significant microvascular complications of diabetes, is a complex chronic disease caused by abnormal regulation of multiple genes. Its pathological progression can lead to end-stage renal disease (ESRD) and the death of patients. At present, Western medicine

*第一作者。

#通讯作者。

still faces severe challenges in clinical practice. Traditional Chinese medicine, due to its multi-target regulatory characteristics, has become a highly potential alternative therapy. However, the existing studies still have deficiencies in mechanism interpretation, dose standardization and clinical transformation. This article systematically reviews the pathological mechanism of DN and the progress of traditional Chinese medicine intervention, aiming to integrate the evidence from basic experiments and clinical research, and provide theoretical support for the development of precise treatment plans for DN based on the theory of traditional Chinese medicine.

Keywords

Traditional Chinese Medicine, Diabetic Nephropathy, Multi-Target Regulation, Pathological Mechanisms, Advances

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病最主要的微血管并发症之一,是由多种基因共同参与的复杂疾病,也是导致终末期肾病(ESRD)及患者死亡的主要原因[1]。DN 患者病情若未能得到有效控制,会发展为终末期肾病,需依赖长期透析或接受肾移植维持生命[2]。因此,探讨糖尿病肾病的发生发展机制,并由此寻找有效而安全的治疗手段具有重要意义。目前西医治疗 DN 的核心药物包括肾素-血管紧张素系统(RAS)抑制剂、胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1)受体激动剂、盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT-2)抑制剂及二肽基肽酶-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制剂[3],但相关临床研究表明,RAS 抑制剂可能引发高钾血症及干咳,而 SGLT-2 抑制剂在老年患者中易导致泌尿系感染,即便采用联合用药,仍有约 1/3 的患者在 3 年内出现肾功能持续恶化[4]。现代临床实践表明,中药及其活性成分通过多靶点调控糖脂代谢、抑制炎症反应、改善肾脏微循环等途径,可实现“标本兼治”[5]。故本综述通过探讨糖尿病肾病相关病理机制,总结中药及其活性成分干预 DN 的研究进展,为中药防治 DN 提供研究思路。

2. 糖尿病肾病发病机制与中药干预靶点

DN 的病理机制复杂,其病程演变是多重损伤机制协同作用的结果,涉及糖代谢紊乱、氧化应激、炎症反应及纤维化等多环节。目前为止,多研究表明,中药及其活性成分通过多靶点调控实现肾脏多重保护。

2.1. 糖代谢紊乱

DN 的发生发展与糖代谢紊乱的持续恶化密切相关。长期高血糖状态不仅直接损伤肾小球滤过屏障,更通过激活多元病理通路加剧胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR),形成“代谢失衡-组织损伤”的恶性循环。

2.1.1. AGEs-RAGE 通路的激活

持续的高血糖通过激活晚期糖基化终末产物(AGEs)与其受体(RAGE)的相互作用,导致氧化应激与炎症级联反应被触发,有相关实验研究表明,AGEs-RAGE 通路激活可使肾小球系膜细胞增殖速率提高 3~5 倍,并促进细胞外基质(ECM)过度沉积,同时诱发胰岛素信号转导障碍[6]。有相关研究证实,DN 患者血

清 AGEs 水平与尿白蛋白/肌酐比值(UACR)呈显著正相关[7]。2019 年, 马可可等对糖尿病肾病模型大鼠进行药物干预以讨论黄芪甲苷对糖尿病肾病的治疗作用及其相关, 该实验给予糖尿病模型大鼠黄芪甲苷干预 8 周后, 其空腹血糖水平下降, 胰岛素敏感指数提高显著提高[8]。通过这些研究结果可以发现, 在高血糖驱动下, “AGEs-RAGE 轴激活→氧化应激-炎症级联反应→系膜细胞异常增殖-ECM 沉积-胰岛素信号障碍”形成恶性循环, AGEs 与 RAGE 的相互作用加剧了肾损伤, 在诱导系膜细胞增殖速率提升并促进 ECM 过度沉积的同时干扰胰岛素信号转导形成代谢与结构损伤, 二者协同作用导致 DN 进一步恶化, 黄芪甲苷作为中药黄芪的主要活性成分之一可以通过对该通路的抑制与阻断来对干预 DN 的病情进展。

2.1.2. PEPCK 活性的影响

磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)是肝脏糖异生的关键限速酶, 可以直接调控葡萄糖生成速率, PEPCK 活性升高导致肝脏葡萄糖输出增加, 进一步加重高血糖。刘洛坤[9]等发表研究表明, 黄芪甲苷作为黄芪的核心活性成分, 能显著上调骨骼肌细胞对葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4)的表达, 显著增强骨骼肌细胞对葡萄糖的摄取能力, 其机制与抑制肝脏糖异生的关键酶磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)的自身活性有关。娄文娇[10]等发表的一项动物实验表明黄连素可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路, 抑制肝脏糖异生关键酶 PEPCK 的活性, 增强肝脏与肌肉组织的胰岛素敏感性。结合上述研究发现, 黄芪甲苷可通过抑制 AGEs-RAGE 通路减少系膜细胞增殖和 ECM 沉积, 还可通过 GLUT4/PEPCK 双靶点调控糖代谢。而黄连素则通过激活 AMPK 通路抑制 PEPCK 活性, 可能通过影响胰岛素信号转导影响糖异生。这表明在通过影响糖代谢紊乱治疗 DN 的中药干预方案中, 联合用药可能产生“糖摄取增强+糖异生抑制”的叠加作用。

2.2. 氧化应激

氧化应激是 DN 发生发展的核心病理机制之一。高糖环境下, 活性氧(ROS)过量生成与抗氧化系统失衡导致线粒体功能障碍、DNA 损伤及细胞凋亡, 加速肾小球硬化和肾小管间质纤维化[11]。

2.2.1. Nrf2/ARE 信号的抑制

活性氧(ROS)过度累积导致线粒体膜电位下降及抗氧化酶系统失活, 这一过程受核因子 E2 相关因子(Nrf2)/抗氧化反应元件(ARE)相关通路影响[12]。丹参酮 IIA 是丹参的主要活性成分, 可通过 Nrf2/ARE 信号通路上调超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的表达抑制 ROS 累积[13]。另有体外实验表明, 10 μ M 丹参酮 IIA 预处理可使高糖诱导的肾小管上皮细胞 ROS 生成减少, 细胞凋亡率降低[14]。临床研究进一步证实, 丹参酮 IIA 联合常规治疗可显著改善 DN 患者的尿蛋白和肾功能指标[15]。丹参酮 IIA 可通过抑制 Nrf2/ARE 信号通路来调节 ROS 的过度积累已大量研究被证实, 而关于丹参酮 IIA 干预的最佳剂量与疗程, 以及与其他药物联用效果方面的研究还缺少进一步的探讨, 后续研究可继续深入探究, 为丹参酮 IIA 调节氧化应激干预 DN 进程提供更优化临床治疗的方案。

2.2.2. SIRT1 的表达

Sirtuin 1 (SIRT1)是一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)依赖的组蛋白脱乙酰酶, 可促进线粒体的生物发生和功能修复。在糖尿病肾病中, 高糖环境会损伤线粒体, 而 SIRT1 的激活有助于维持线粒体的数量和功能, 减少因线粒体功能障碍导致的 ROS 生成[16]。SIRT1 能通过增强抗氧化基因启动子的结合能力, 促进超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)等抗氧化酶的表达, 从而增强细胞的抗氧化能力, 清除过多的 ROS, 减轻氧化应激损伤。相关研究证实, 姜黄素作为多靶点活性成分, 不仅直接清除羟自由基($\cdot$ OH), 还可通过上调 SIRT1 表达改善线粒体功能[17]。一项多中心研究显示, 姜黄素联合常规治疗 6 个月后,

DN 患者的血清超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)等抗氧化酶表达上升,丙二醛(MDA)水平下降,其总抗氧化能力(T-AOC)提高[18]。

2.3. 炎症反应

糖尿病肾病的进展与慢性炎症反应密切相关,其本质是免疫系统异常激活导致的肾脏微环境失衡。现代研究表明,中药通过多途径调控炎症相关信号通路,显著改善肾脏病理损伤[18]。

2.3.1. 炎症因子的过度表达

在 DN 中,高血糖可通过阻断核因子 κ B (NF- κ B)、JAK/STAT 等通路引发损伤的肾小球和小管细胞 TNF- α 、IL-6、IL-18、IL-1 β 等炎症介质的过度表达,这些炎症因子启动并放大炎症反应,激活相关信号通路,促进炎症细胞的黏附分子表达,吸引单核细胞、巨噬细胞等炎症细胞向肾脏组织趋化和浸润。同时,它们影响细胞外基质代谢,抑制基质金属蛋白酶活性,促进细胞外基质合成与分泌,导致细胞外基质过度积聚,引发肾小球硬化和肾小管间质纤维化[19]。雷公藤多苷作为临床常用药物,其作用机制被广泛探讨,有相关研究证实,雷公藤多苷可通过阻断核因子 κ B (NF- κ B)抑制蛋白 I κ B 的磷酸化过程,降低 STZ 诱导的糖尿病大鼠体内炎症因子如 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 和单核细胞趋化蛋白-1 的表达,从而发挥对 DN 的保护作用[20]。刘璐[21]等研究发现高糖环境下,RAW264.7 巨噬细胞内 JAK2/STAT3 和下游信号通路表达上调,炎症因子表达量增加;芍药苷提供干预 JAK2/STAT3 基因敲除可抑制信号通路激活,减少炎症因子表达,改善糖尿病炎症状态。在 DN 的病理进程中,炎症因子介导的炎症反应是其发病机制中的较为重要的因素,高糖环境引发的 TNF- α 、IL-6、IL-18、IL-1 β 等炎症介质启动会放大炎症反应,目前研究发现多种中药及其活性成分可通过对 Toll 样受体信号、NLRP3 炎症小体、Nrf2、AMPK、MAPK、JAK-STAT、AGE/RAGE 等相关信号通路发挥肾脏保护作用,而是否还有更多可通过介入炎症反应过程来控制 DN 的进展的中药 j 及复方还有待更深入的研究。

2.3.2. NLRP3 炎症小体激活

NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎症小体激活是 DN 炎症级联反应的核心驱动力,其在炎症反应引发 DN 的病理进程中占据核心地位,激活后的 NLRP3 炎症小体促使 caspase-1 活化,进而切割并释放炎症因子 IL-1 β 和 IL-18 等,引发炎症反应,损伤肾脏组织。Lu [22]等发现姜黄素可显著抑制 db/db 小鼠肾组织与近端肾小管上皮 HK-2 细胞的 NLRP3 表达,发挥肾保护作用。Qi [23]等发现盐酸石蒜碱通过抑制 NF- κ B 和 NLRP3 炎症小体,减轻肾脏的炎症反应和氧化应激损伤,从而改善肾脏功能和病理变化。Li [24]等发现中药复方制剂糖肾方可通过抑制 NLRP3 炎症小体的活化下调肾组织中焦亡通路分子的表达,以此发挥肾脏保护作用。目前已发表的研究中,在药物干预下 NLRP3 的表达下降及其活性被抑制后,可通过进一步应先炎症反应、氧化应激及调节凋亡通路分子等多方面对 DN 发挥肾脏保护作用这一观点已被反复证实,而中药活性成分及复方对于通过 NLRP3 被抑制改善肾脏损伤的过程是否还有更多的机制可能性仍需继续深入探讨。

2.4. 纤维化与细胞外基质重塑

DN 的主要病理结构改变是肾小球硬化和小管间质纤维化,肾脏纤维化是糖尿病肾病进展至终末期的核心病理特征,其本质是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉积与组织结构重塑失衡。在早期 DN 时,适度的肾纤维化可能有利于肾损伤组织的修复,但一旦纤维化沉积超过肾脏的承受能力时,就会造成肾脏不可逆的损伤[25]。

2.4.1. TGF- β 1/Smad3 信号通路的异常激活

转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)/Smad3 信号通路的异常激活是肾脏纤维化的始动因素,肾小球系膜细胞

在高糖刺激下, TGF- β 1 mRNA 表达量显著增加, 蛋白分泌量也出现一定程度提高[26], TGF- β 1 与 II 型受体结合后, 可促使 I 型受体激活并磷酸化 Smad2/3, 经过磷酸化后的 Smad3 与 Smad4 形成复合体, 可易位至细胞核内启动相应靶基因转录, 导致肌成纤维细胞活化与胶原过度沉积[27]。三七皂苷 R1 通过阻断 Smad3 蛋白磷酸化, 抑制胶原 IV 与纤维连接蛋白合成, 病理学分析显示其可使肾间质纤维化面积减少 50% [28]。淡豆豉异黄酮能够通过抑制 TGF- β 1/Smad2/3 通路的激活显著减少 DN 小鼠肾组织的纤维化和胶原蛋白沉积, 恢复上皮标志物 E-cadherin 的表达, 并降低间充质标志物 N-cadherin 和 vimentin 的表达[29]。对比三七皂苷 R1 和淡豆豉异黄酮的作用机制, 二者虽都作用于 TGF- β 1/Smad 信号通路, 但三七皂苷 R1 主要靶向 Smad3 蛋白的磷酸化环节, 从源头上抑制相关蛋白合成, 进而减少纤维化面积; 而淡豆豉异黄酮则可以更为全面地抑制 TGF- β 1/Smad2/3 通路的激活, 在减少纤维化和胶原蛋白沉积同时, 还可能通过调节上皮与间充质标志物的表达改善 DN 的病理进程。

2.4.2. PI3K/Akt 通路激活与细胞自噬

自噬是细胞在应激情况下出现的一种非损伤性应答反应, 在正常生理状态下, 细胞自噬是维持细胞内环境稳定的重要机制, 可清除受损的细胞器和蛋白质聚集体, 细胞自噬后的降解产物可以被重新供给细胞利用或者排泄出细胞, 参与自噬调节的信号通路较为复杂, 其中以 PI3K/Akt/mTOR 信号通路最为典型[30]。然而, 在糖尿病肾病中, 高糖、氧化应激等因素常导致 PI3K/Akt 通路过度激活。这使得细胞内受损的细胞器和蛋白质等物质无法及时清除, 在细胞内堆积, 进一步加重细胞损伤。研究发现, DN 状态下, 肾脏 PI3K/Akt/mTOR 信号通路被异常激活, 其自噬调节功能受到抑制, 激活的 Akt 可磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR), 使其活化。mTOR 作为细胞自噬的关键负调控因子, 活化的 mTOR 会抑制自噬起始相关蛋白的活性, 从而抑制细胞自噬的发生, 最终导致引起肾脏系膜细胞增殖、胞外基质积聚, 最终导致肾脏损伤、肾小球肥大[31]。有研究表明, 川芎嗪可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路促进肾脏自噬以减轻系膜细胞增殖及胞外基质积聚, 进而改善 DN 大鼠肾脏病理改变, 并降低 UACR 减缓 DN 的发生与进展[32]。Jin [33]等通过网络药理学和动物实验, 发现解毒通络保肾方(JTB)对糖尿病肾病蛋白尿的治疗作用和肾脏保护作用, JTB 可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 增强足细胞自噬, 减少足细胞损伤, 从而有效治疗糖尿病肾病蛋白尿, 保护肾功能。对比相关研究, 部分研究结果证实中药活性成分或复方可通过改善系膜细胞相关病理变化来发挥对 DN 的治疗效果; 另有部分研究证明中药及其活性成分可以减少足细胞损伤来缓解糖尿病肾病蛋白尿, 尽管二者作用的细胞靶点有所不同, 但均通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 调节细胞自噬来减少纤维化与细胞外基质重塑以实现 DN 的治疗, 未来研究可进一步探索不同中药或活性成分针对 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的作用强度、最佳剂量以及联合用药, 从而为其临床应用提供更多的可能性。

2.5. 足细胞损伤

足细胞又称肾小囊脏层上皮细胞, 足细胞的足突是足细胞发挥功能的特征性结构。相邻足突互相嵌合, 附着于肾小球基底膜(GBM), 间隙上由 Nephrin、Podocin、CD2 相关蛋白质等组成裂孔隔膜复合体[34]。临床上微量白蛋白尿是诊断 DN 的标志, 尿蛋白的形成主要与肾小球滤过屏障(GFB)的破坏有关, 足细胞裂孔隔膜蛋白表达下调是蛋白尿产生的结构基础。

2.5.1. PI3K-AKT-mTOR 通路活性

PI3K-AKT-mTOR 通路是细胞内重要的信号转导通路, 在维持足细胞的正常结构和功能方面起着关键作用。PI3K 被激活后, 可磷酸化磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(PIP2)生成磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP3), PIP3 招募 AKT 到细胞膜并使其磷酸化激活, 活化的 AKT 可进一步激活 mTOR, mTOR 通过调节下游信号分

子,促进蛋白质合成、细胞生长和增殖,抑制细胞凋亡,对足细胞的存活和功能维持至关重要[35]。在糖尿病肾病进程中,高血糖、氧化应激等因素可使 PI3K-AKT-mTOR 通路活性异常,导致足细胞内蛋白质合成减少、细胞骨架蛋白表达异常,最终致足细胞的结构和功能受损,异常激活的 mTOR 信号通路会导致足细胞内代谢紊乱,促进细胞内脂质积聚和内质网应激,进一步加重足细胞损伤[36]。Wang [37]等研究发现,芍药苷可下调 PI3K 和 AKT 的磷酸化,通过靶向 VEGFR2 介导的 PI3K/AKT 途径恢复自噬,抑制细胞凋亡,改善糖尿病肾病大鼠肾脏损伤。另有研究表明,由地锦草、丹参、黄芪、知母和黄连等组成的降糖方可改善 KK-Ay 小鼠的糖脂代谢功能障碍,减轻肾组织形态学变化,减少尿白蛋白排泄,使肌酐清除率正常化,其作用机制与可能激活 PI3K/Akt 信号通路,减少肾脏炎症介质的升高,降低 NF- κ Bp65 的磷酸化有关[38]。

2.5.2. 多元醇通路异常

NAD(P)H 氧化酶是在生物膜上传递电子的一类跨膜蛋白。长期高血糖状态下,足细胞内葡萄糖经醛糖还原酶催化转化为山梨醇,再经山梨醇脱氢酶转化为果糖。此过程中,NADPH 被大量消耗,导致细胞内还原型谷胱甘肽(GSH)等抗氧化物质合成减少,细胞抗氧化能力下降,易受氧化损伤[39]。NOX 家族是属于 NAD(P)H 氧化酶家族成员。Li [40]等发表相关研究揭示葛根素在 STZ 诱导的糖尿病小鼠与小鼠足细胞模型中通过上调 SIRT1 抑制 NF- κ B 活性,降低 NOX4 的表达,从而对足细胞产生抗氧化作用的机制。AR 是葡萄糖代谢多元醇通路第一步反应中的关键限速酶,在氧化应激过程中起到重要作用。有研究表明人参皂苷 Rb1 可通过抑制醛糖还原酶(AR)的活性缓解高糖诱导的线粒体功能和结构异常,最终抑制足细胞的凋亡[41]。NADPH 氧化酶活性被抑制而导致活性氧(ROS)生成减少,进而减轻高糖诱导的足细胞损伤也是多元醇通路介导下引发 DN 的一大重要机制。Chen [42]等构建了 STZ 诱导的糖尿病小鼠和高糖培养的足细胞模型,验证了梓醇具有抑制 DN 氧化应激和炎症并降低焦亡的潜力,其作用机制可能与 AMPK/SIRT1/NF- κ B 通路相关。现有研究从多种通路揭示了中药及复方对糖尿病肾病的足细胞损伤的作用,但如 NOX 家族介导的氧化应激、多元醇通路的代谢紊乱以及炎症反应等机制之间,可能存在复杂的网络调控关系,未来还需更加深入的探讨。

3. 中成药的临床应用进展

目前,用于 DN 治疗的复方中成药展现出多种机制协同作用的治疗方式,在临床实践中,鉴于 DN 发病机制的复杂性,单一治疗手段往往难以取得理想效果,复方中成药常与西药联合应用,西药在快速控制血糖、血压、血脂等代谢紊乱指标方面具有显著优势,能够有效延缓疾病进展的基础风险因素。而复方中成药则凭借其多靶点、整体调节的特性,从免疫调节、炎症抑制、抗氧化应激等多个层面发挥作用,对西药治疗形成重要的补充与支持治疗。六味地黄丸及黄葵胶囊目前作为临床中最为的中成药,其对 DN 患者的肾脏保护作用被广泛认可,以六味地黄丸与黄葵胶囊为例,进一步探讨中成药在治疗 DN 的临床实践中的应用进展:

3.1. 六味地黄丸

作为滋阴补肾的代表方剂,六味地黄丸由熟地黄、山茱萸、山药等六味药材组成。Zhong [43]团队通过相关研究发现六味地黄丸可通过多靶点调节作用显著改善糖尿病肾病病理进程,该复方能有效调节体内氧化还原平衡,降低脂质过氧化物水平,并通过干预 TGF- β /SMAD、MAPK 和 NF- κ B 三大经典信号通路,维护肾小球系膜细胞功能完整性,从而延缓肾纤维化发展。谭颖颖[44]等发现,六味地黄丸在高糖环境下可能通过多种调控手段改善肾小管上皮细胞功能,该实验表明六味地黄丸可通过降低线粒体活性氧水平、稳定线粒体膜电位并提升 mtDNA 复制效率,同时抑制 Caspase 级联活化,从而有效缓解氧化应激

引发的细胞凋亡,进而延缓了糖尿病肾病纤维化进程。杨娟娟[45]等发表相关临床研究,该研究纳入 104 例 DN 患者,在进行相应的生活干预与降血糖的基础上,实验组给予六味地黄丸联合辛伐他汀治疗 DN,对照组采用辛伐他汀单药治疗,经治疗后两组在多项关键指标上呈现显著改善:HOMA-IR 指数、TC/HDL-C 比值、中医证候评分、相关炎性指标(MCP-1、TGF- β)及肾功能评价指标(CysC、尿微量白蛋白/尿肌酐)均较治疗前降低,CD4+、MMP-9 较治疗前升高,且试验组优于对照组。

综上,六味地黄丸在 DN 治疗中展现出多角度及多靶点的治疗效果。然而,目前研究仍存在一些不足。在基础研究方面,尽管已明确多个作用靶点和信号通路,但各靶点之间的协同作用机制尚不完全明晰。在临床研究中,样本量相对有限,研究周期较短,对于六味地黄丸长期使用的安全性和有效性评估还不够完善。后续应开展大规模、多中心、长期随访的临床研究,进一步明确其最佳用药剂量、疗程及适用人群,为 DN 患者提供更安全和有效的治疗方案。

3.2. 黄葵胶囊

黄葵胶囊是以药用植物黄蜀葵(*Abelmoschus moschatus*)花蕾为原料制备的中药制剂,其性味苦寒甘润,具有清热利湿、解毒消痈之效。Chen 等[46]院士团队于 2015 年开展的多中心临床研究表明,黄葵制剂可显著降低蛋白尿排泄量并改善血清肌酐水平,并能有效调控尿微量白蛋白排泄率、24 小时尿蛋白总量及肾功能代谢指标[47]。多项动物实验与临床研究证据表明,黄葵胶囊可通过多靶点调节作用改善糖尿病肾病病理进程,在炎症调控方面,该制剂能显著降低促纤维化因子(TGF- β 1、TNF- α)及 C-反应蛋白(CRP)水平,并可抑制整合素连接激酶(ILK)活性;而在氧化应激方面,经黄葵胶囊干预后氧化蛋白产物(AOPP)清除能力增强,超氧化物歧化酶(SOD)及谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性显著提升,机体氧化应激状态降低[48]。多项研究表明黄葵胶囊与 ACEI/ARB 协同治疗方案也同样展现出显著优势,黄葵胶囊与不仅提升临床总体疗效,且在改善肾功能参数、调节脂质代谢方面表现突出[49]。

结合以上研究,揭示了黄葵胶囊在降低蛋白尿、调控炎症、缓解氧化应激以及协同 ACEI/ARB 治疗等多方面的显著功效。在临床应用中,尽管已有研究证实了黄葵胶囊的有效性,但对于不同病程阶段、不同严重程度的糖尿病肾病患者,其分层用药的相应标准的建立尚不完善。例如,早期微量白蛋白尿阶段与中晚期大量蛋白尿阶段的患者,在黄葵胶囊的剂量调整、疗程设定上缺乏针对性研究。未来需开展大规模的前瞻性队列研究,依据患者的病情进展阶段进行分组,明确不同组别的最佳用药策略,从而提升黄葵胶囊在临床应用中的有效性。

4. 总结与展望

糖尿病肾病(DN)作为一种代谢性疾病的典型并发症,其发生发展与遗传易感性密切相关。在长期高血糖的生理环境下,机体逐渐出现糖脂代谢异常、活性氧堆积、炎症因子网络失调及肾小球足细胞结构破坏等多种病理改变。西医常规疗法往往受限于单一靶点的治疗模式,难以有效遏制病情恶化。

基于多组分协同作用的中医药干预为糖尿病肾病管理提供了差异化治疗选择,相较于常规西药治疗方案,中药治疗具有更低的不良反应发生率、更稳定的病情控制能力,以及针对特殊人群(如西药禁忌证或肝肾功能不全患者)的独特适用性。中医药这种“多靶点-多效应”的治疗模式也更为契合当下个体化医疗发展趋势。

现有的研究已涉及 DN 多种病理机制和多种中药干预手段,但各机制间的交互作用及中药多靶点协同效应的研究尚显薄弱。在实际应用中,中药复方往往包含多种活性成分,这些成分如何协同作用于多个靶点、调节不同病理机制以发挥综合治疗效果,仍有待进一步深入研究。后续应借助系统生物学、网络药理学等新兴技术手段,构建全面的 DN 病理机制网络模型,明确各中药活性成分的作用靶点及相互

关系, 为开发高效、低毒的中药治疗方案提供理论依据, 推动糖尿病肾病的临床治疗的创新发展。

参考文献

- [1] Raina, P., Sikka, R., Gupta, H., Matharoo, K., Bali, S.K., Singh, V., *et al.* (2021) Association of eNOS and MCP-1 Genetic Variants with Type 2 Diabetes and Diabetic Nephropathy Susceptibility: A Case-Control and Meta-Analysis Study. *Biochemical Genetics*, **59**, 966-996. <https://doi.org/10.1007/s10528-021-10041-2>
- [2] Li, M., Guo, Q., Cai, H., Wang, H., Ma, Z. and Zhang, X. (2019) MiR-218 Regulates Diabetic Nephropathy via Targeting IKK- β and Modulating NK- κ B-Mediated Inflammation. *Journal of Cellular Physiology*, **235**, 3362-3371. <https://doi.org/10.1002/jcp.29224>
- [3] 郭凯, 成玮, 朱玉琴, 叶娜, 朱文锦, 周尊海. 糖尿病肾病药物治疗策略新进展[J]. 河北医药, 2025, 47(2): 302-306+312.
- [4] Mann, J.F., Schmieder, R.E., McQueen, M., Dyal, L., Schumacher, H., Pogue, J., *et al.* (2008) Renal Outcomes with Telmisartan, Ramipril, or Both, in People at High Vascular Risk (the ONTARGET Study): A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Controlled Trial. *The Lancet*, **372**, 547-553. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)61236-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)61236-2)
- [5] 谭莹, 余江毅. 基于“气虚生毒”学说辨治糖尿病肾病[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(11): 109-113.
- [6] Cai, W., *et al.* (2013) Advanced Glycation End Products and Their Role in Chronic Diseases. *Journal of Internal Medicine*, **274**, 299-311.
- [7] Lu, C., Ma, J., Su, J., Wang, X., Liu, W. and Ge, X. (2021) Serum Stromal Cell-Derived Factor-1 Levels Are Associated with Diabetic Kidney Disease in Type 2 Diabetic Patients. *Endocrine Journal*, **68**, 1101-1107. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej21-0039>
- [8] 马可可, 鞠营辉, 陈清青, 李维祖, 李卫平. 黄芪甲苷对 2 型糖尿病肾病大鼠肾组织 PI3K/Akt/FoxO1 信号调控的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(2): 74-81.
- [9] 刘洛坤. 黄芪甲苷和人参皂苷 Compound K 改善咪唑丙酸促进糖尿病小鼠肾损伤的药效学研究[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津中医药大学, 2023.
- [10] 娄文娇, 郭敬, 张帆, 等. 黄连素(小檗碱)治疗早期糖尿病肾病有效性和安全性系统回顾及 Meta 分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(6): 510-513.
- [11] Tang, G., Li, S., Zhang, C., Chen, H., Wang, N. and Feng, Y. (2021) Clinical Efficacies, Underlying Mechanisms and Molecular Targets of Chinese Medicines for Diabetic Nephropathy Treatment and Management. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **11**, 2749-2767. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.12.020>
- [12] Han, J., Li, P., Sun, H., *et al.* (2025) Integrated Metabolomics and Mass Spectrometry Imaging Analysis Reveal the Efficacy and Mechanism of Huangkui Capsule on Type 2 Diabetic Nephropathy. *Phytomedicine*, **138**, Article ID: 156397. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2025.156397>
- [13] Liu, X., *et al.* (2018) Tanshinone IIA Attenuates Oxidative Stress and Apoptosis in Human Mesangial Cells via Activating Nrf2 Signaling Pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, **221**, 1-9.
- [14] Wang, X., *et al.* (2021) Tanshinone IIA Alleviates High-Glucose-Induced Oxidative Stress and Apoptosis in Human Renal Tubular Epithelial Cells via Activating Nrf2 Signaling. *Free Radical Biology and Medicine*, **162**, 220-232.
- [15] Xie, F., Ling, X.L., Liu, Y., Feng, Y.L. and Dong, F.X. (2020) Meta-Analysis of Therapeutic Efficacy of Sodium Tanshinone IIA Sulfonate Injection in Treatment of Diabetic Kidney Disease. *Chinese Journal of Modern Applied Pharmacology*, **37**, 2371-2377.
- [16] Cerutti, R., Pirinen, E., Lamperti, C., Marchet, S., Sauve, A.A., Li, W., *et al.* (2014) NAD(+)-Dependent Activation of Sirt1 Corrects the Phenotype in a Mouse Model of Mitochondrial Disease. *Cell Metabolism*, **19**, 1042-1049. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.04.001>
- [17] Bhardwaj, V., *et al.* (2015) Curcumin Inhibits NF- κ B-Mediated Oxidative Stress and Inflammatory Response in Human Monocytes. *Free Radical Biology and Medicine*, **81**, 12-23.
- [18] Sahebkar, A., *et al.* (2020) Efficacy and Safety of Curcumin in Patients with Diabetic Nephropathy: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, **76**, 1735-1746.
- [19] 左建娇, 魏萱, 施云涛, 等. 雷公藤多苷联合百令胶囊对IV期糖尿病肾病患者炎性因子的影响及安全性分析[J]. 转化医学杂志, 2023, 12(5): 231-234.
- [20] 仝小林, 黄一珊. 糖尿病肾脏疾病中医药防治研究现状及发展对策[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(12): 1189-1195.
- [21] 刘璐. 基于 JAK2/STAT3 信号通路研究芍药苷抑制糖尿病肾脏巨噬细胞激活的分子机制[D]: [博士学位论文]. 北

- 京: 北京中医药大学, 2019.
- [22] Lu, M., Yin, N., Liu, W., Cui, X., Chen, S. and Wang, E. (2017) Curcumin Ameliorates Diabetic Nephropathy by Suppressing NLRP3 Inflammasome Signaling. *BioMed Research International*, **2017**, Article ID: 1516985. <https://doi.org/10.1155/2017/1516985>
- [23] Qi, X., Shen, T., Shang, L., *et al.* (2024) Protective Effect of Lycorine Hydrochloride Against Diabetic Nephropathy in High-Fat Diet and Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Pharmaceutical Science Advances*, **2**, Article ID: 100035.
- [24] Li, N., Zhao, T., Cao, Y., Zhang, H., Peng, L., Wang, Y., *et al.* (2021) Tangshen Formula Attenuates Diabetic Kidney Injury by Imparting Anti-Pyrototic Effects via the TXNIP-NLRP3-GSDMD Axis. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article ID: 623489. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.623489>
- [25] Vanhove, T., Goldschmeding, R. and Kuypers, D. (2017) Kidney Fibrosis: Origins and Interventions. *Transplantation*, **101**, 713-726. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000001608>
- [26] Brennan, E.P., Morine, M.J., Walsh, D.W., Roxburgh, S.A., Lindenmeyer, M.T., Brazil, D.P., *et al.* (2012) Next-Generation Sequencing Identifies TGF- β 1-Associated Gene Expression Profiles in Renal Epithelial Cells Reiterated in Human Diabetic Nephropathy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1822**, 589-599. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.01.008>
- [27] Sun, X., Yang, Y., Sun, X., Meng, H., Hao, W., Yin, J., *et al.* (2022) Krill Oil Turns off TGF- β 1 Profibrotic Signaling in the Prevention of Diabetic Nephropathy. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **70**, 9865-9876. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c02850>
- [28] 高利超, 徐兵, 刘永安, 等. 三七皂苷 R1 抑制 TGF- β 1/Smad3 信号传导对糖尿病肾病大鼠肾脏纤维化和炎症细胞因子的调节作用研究[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(10): 1188-1193.
- [29] 刘晶, 范芳芳, 卢军, 等. 淡豆豉异黄酮调控 TGF- β 1/Smads 信号通路改善小鼠糖尿病肾病[J]. 中医学报, 1-9.
- [30] 钟娟, 青姚, 吴曙粤, 等. 厄贝沙坦通过诱导自噬减轻 db/db 小鼠肝脏脂肪变[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(3): 521-527.
- [31] 潘盼盼. 黄芪甲苷联合川芎嗪对糖尿病大鼠的肾脏保护作用及其基于 Akt/mTOR 的机制研究[D]: [硕士学位论文文]. 杭州: 浙江大学, 2018.
- [32] 钟娟, 陈静, 青姚, 等. 川芎嗪通过抑制 PI3K、Akt 蛋白/mTOR 通路诱导自噬改善糖尿病肾病大鼠肾损害[J]. 天津医药, 2019, 47(4): 395-400.
- [33] Jin, D., Liu, F., Yu, M., Zhao, Y., Yan, G., Xue, J., *et al.* (2022) Jiedu Tongluo Baoshen Formula Enhances Podocyte Autophagy and Reduces Proteinuria in Diabetic Kidney Disease by Inhibiting PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, **293**, Article ID: 115246. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115246>
- [34] Zhong, J., Qing, Y., Wu, S.Y., *et al.* (2018) Irbesartan Alleviates Hepatic Steatosis in db/db Mice by Inducing Autophagy. *Chinese Journal of Pathophysiology*, **34**, 521-527.
- [35] Xie, S., Chen, M., Yan, B., He, X., Chen, X. and Li, D. (2014) Identification of a Role for the PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway in Innate Immune Cells. *PLOS ONE*, **9**, e94496. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094496>
- [36] Xu, K., Li, Y., Ljubimov, A.V. and Yu, F.X. (2009) High Glucose Suppresses Epidermal Growth Factor Receptor/Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt Signaling Pathway and Attenuates Corneal Epithelial Wound Healing. *Diabetes*, **58**, 1077-1085. <https://doi.org/10.2337/db08-0997>
- [37] Wang, X., Jiang, L., Liu, X., Huang, Y., Wang, A., Zeng, H., *et al.* (2022) Paeoniflorin Binds to VEGFR2 to Restore Autophagy and Inhibit Apoptosis for Podocyte Protection in Diabetic Kidney Disease through PI3K-AKT Signaling Pathway. *Phytomedicine*, **106**, Article ID: 154400. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154400>
- [38] Hong, J., Li, W., Wang, L., Guo, H., Jiang, Y., Gao, Y., *et al.* (2017) Jiangtang Decoction Ameliorate Diabetic Nephropathy through the Regulation of PI3K/Akt-Mediated NF- κ B Pathways in Kk-Ay Mice. *Chinese Medicine*, **12**, 13. <https://doi.org/10.1186/s13020-017-0134-0>
- [39] Giacco, F. and Brownlee, M. (2010) Oxidative Stress and Diabetic Complications. *Circulation Research*, **107**, 1058-1070. <https://doi.org/10.1161/circresaha.110.223545>
- [40] Li, X., Zhang, Y., Wang, Y., *et al.* (2020) Gegen Su (Pueraria Lactone) Alleviates Diabetic Nephropathy via SIRT1 Activation and NF- κ B Suppression in STZ-Induced Mice. *Journal of Ethnopharmacology*, **255**, Article ID: 112782.
- [41] He, J., Hong, Q., Chen, B., Cui, S., Liu, R., Cai, G., *et al.* (2021) Ginsenoside Rb1 Alleviates Diabetic Kidney Podocyte Injury by Inhibiting Aldose Reductase Activity. *Acta Pharmacologica Sinica*, **43**, 342-353. <https://doi.org/10.1038/s41401-021-00788-0>
- [42] Chen, J., Yang, Y., Lv, Z., Shu, A., Du, Q., Wang, W., *et al.* (2020) Study on the Inhibitive Effect of Catalpol on Diabetic Nephropathy. *Life Sciences*, **257**, Article ID: 118120. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118120>
- [43] Zhong, Z., *et al.* (2022) Liuwei Dihuang Pill Alleviates Diabetic Nephropathy via Multi-Target Regulation of Nrf2/ROS

- and TGF- β /Smad Pathways. *Phytomedicine*, **98**, Article ID: 154123.
- [44] 谭颖颖, 屈直, 张琪, 等. 六味地黄丸含药血清减低高糖诱导的肾小管上皮细胞的氧化损伤和凋亡的研究[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(7): 1566.
- [45] 杨娟娟, 吕忠美, 王姝琴. 六味地黄丸联合辛伐他汀对肾阴亏损型糖尿病肾病病人炎症免疫指标和肾纤维化的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(12): 2241-2241.
- [46] Chen, Y., Gong, Z., Cai, G., Gao, Q., Chen, X., Tang, L., *et al.* (2014) Efficacy and Safety of Flos Abelmoschus Manihot (Malvaceae) on Type 2 Diabetic Nephropathy: A Systematic Review. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **21**, 464-472. <https://doi.org/10.1007/s11655-014-1891-6>
- [47] Zhao, J., Ai, J., Mo, C., Shi, W. and Meng, L. (2022) Comparative Efficacy of Seven Chinese Patent Medicines for Early Diabetic Kidney Disease: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Complementary Therapies in Medicine*, **67**, Article ID: 102831. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2022.102831>
- [48] Yang, X.Y., Wang, Y.W. and Shi, Z.K. (2018) Effect of Huangkui Capsule on the Expression of TGF- β 1, α -SMA and ILK in Diabetes Nephropathy. *China Continuing Medical Education*, **10**, 158-160.
- [49] Yu, H., Tang, H., Wang, M., Xu, Q., Yu, J., Ge, H., *et al.* (2023) Effects of Total Flavones of *Abelmoschus manihot* (L.) on the Treatment of Diabetic Nephropathy via the Activation of Solute Carriers in Renal Tubular Epithelial Cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **169**, Article ID: 115899. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115899>