

中西医结合视角下黄芪甲苷治疗糖尿病肾病的作用机制探析

郭轶彤¹, 赵大鹏^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院肾病一科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年9月27日; 录用日期: 2025年10月21日; 发布日期: 2025年10月28日

摘要

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病最常见和最严重的并发症之一,也是全球慢性肾脏病和终末期肾病的主要病因。其发病机制涉及炎症、氧化应激及纤维化等多个环节。在中医理论中,DKD属“消渴肾病”范畴,病机被认为是消渴日久耗伤正气,以气阴两虚为本,渐至阴阳两虚,常兼夹瘀血与湿浊内蕴。中药治疗DKD具有多成分、多靶点、多通路及成本较低的优势。黄芪甲苷(Astragaloside IV, AS-IV)作为黄芪的主要活性成分,具有改善胰岛素抵抗、抗炎、抗氧化、抗纤维化及保护血管内皮等多种药理作用,从而发挥肾保护效应。该机制与黄芪“补气活血、利水消肿”的功效高度吻合,显示出在DKD治疗中的重要潜力。近年来,AS-IV已成为研究热点,有望成为DKD辅助治疗的重要选择。本文基于中西医结合视角,系统综述AS-IV防治DKD的作用机制与最新进展,以期为临床开发与应用提供理论依据。

关键词

黄芪甲苷, 糖尿病肾病, 中西医结合, 作用机制, 药理研究

Analysis of the Mechanism of Astragaloside IV in the Treatment of Diabetic Nephropathy from the Perspective of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine

Yitong Guo¹, Dapeng Zhao^{2*}

¹Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Nephrology I, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

*通讯作者。

文章引用: 郭轶彤, 赵大鹏. 中西医结合视角下黄芪甲苷治疗糖尿病肾病的作用机制探析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 2530-2539. DOI: 10.12677/acm.2025.15103040

Abstract

Diabetic kidney disease (DKD) is one of the most common and serious complications of diabetes, as well as a leading cause of chronic kidney disease and end-stage renal disease worldwide. Its pathogenesis involves multiple mechanisms, including inflammation, oxidative stress, and fibrosis. In traditional Chinese medicine (TCM), DKD falls under the category of “Xiao Ke” (consumptive thirst). The pathogenesis is believed to involve consumption of healthy qi due to prolonged Xiao Ke, with qi and yin deficiency as the root, which may progress to yin and yang deficiency, often accompanied by blood stasis and damp-turbidity retention. Chinese herbal medicine offers advantages in treating DKD through multiple components, multiple targets, multiple pathways, and relatively low cost. Astragaloside IV (AS-IV), the main active component of *Astragalus membranaceus*, exerts renal protective effects by improving insulin resistance, anti-inflammation, anti-oxidation, anti-fibrosis, and protecting vascular endothelium. These mechanisms align closely with the TCM efficacy of Astragalus in “tonifying qi, promoting blood circulation, and inducing diuresis to reduce edema”, highlighting its potential in DKD treatment. In recent years, AS-IV has become a research focus and is expected to be a promising adjunct therapy for DKD. This article provides a systematic review of the mechanisms and recent advances in AS-IV for the prevention and treatment of DKD from an integrated perspective of traditional Chinese and Western medicine, aiming to offer a theoretical basis for its clinical development and application.

Keywords

Astragaloside IV, Diabetic Kidney Disease, Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Mechanism of Action, Pharmacological Research

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

据国际糖尿病联盟(IDF)统计, 2019 年全球 20~79 岁糖尿病患者达 4.25 亿, 患病率为 8.8%。中国糖尿病患者人数居全球首位, 其中 30%~50% 并发糖尿病肾病(DKD) [1]。DKD 在中医属“消渴肾病”范畴, 病机特点为本虚标实: 脾肾两虚、气阴两虚为本, 瘀血、水湿、浊毒等为标, 早期以气虚血瘀为核心[2]。黄芪味甘性温, 归肺、脾、肾经, 为“补气之长”, 可补气升阳、利水消肿、生津通痹, 通过补气固精、利水祛瘀, 对气阴两虚、水湿瘀阻型 DKD 有显著疗效。其活性成分 AS-IV 为四环三萜皂苷类化合物, 具有抗炎、抗氧化、改善胰岛素抵抗、保护血管内皮、抗凋亡及免疫调节等药理作用[3]。本文系统综述 AS-IV 防治 DKD 的药理机制, 并结合中医理论进行阐释, 以期为中西医结合防治 DKD 提供新思路与科学依据。

2. AS-IV 改善胰岛素抵抗与调节血糖

PI3K/Akt 通路是胰岛素调节糖代谢的核心信号通路, 其正常功能对维持血糖稳态至关重要。该通路中 IRS、PI3K、Akt 等分子的异常活化或失活可导致胰岛素抵抗或信号转导障碍, 进而促进糖尿病发生。

胰岛素与受体结合后促使 IRS-1/2 磷酸化, 激活下游 PI3K/Akt 通路, 调控血糖稳定[4]。研究表明, AS-IV 可通过调控 PI3K/Akt 信号通路增强外周组织胰岛素敏感性, 有助于控制血糖, 对防治 DKD 具有重要意义。

徐源等[5]发现, AS-IV 处理可显著增加糖尿病大鼠 IRS-2 表达, 治疗 6 周后 PI3K p85 及 p-Akt 磷酸化水平明显上升, 提示 AS-IV 可能通过激活 IRS-2 增强 PI3K/Akt 信号通路, 恢复胰岛素信号转导, 降低血糖。胡可心等[6]研究显示, AS-IV 可上调糖尿病小鼠关键信号分子的 mRNA 和蛋白表达, 修复 PI3K/Akt 通路功能, 并减轻胰岛结构萎缩和空泡化, 保护胰岛功能。Yin 等[7]在高脂诱导的 GK 大鼠和高糖培养的 RSC96 细胞模型中发现, AS-IV 可抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路过度激活, 上调自噬相关蛋白 Beclin-1 和 LC3 表达, 并有效降低糖尿病周围神经病变(DPN)大鼠的血糖水平。

与传统胰岛素增敏剂二甲双胍主要通过激活 AMPK 通路改善胰岛素敏感性不同, AS-IV 直接上调 IRS-2 并激活 PI3K/Akt 这一胰岛素信号转导的核心通路, 其作用机制更为直接。这与噻唑烷二酮类药物(TZDs)激活 PPAR- γ 的途径也完全不同。AS-IV 这种独特的靶点提示, 其与二甲双胍等现有药物联用, 可能通过不同机制协同改善胰岛素抵抗, 为治疗糖尿病及其并发症提供了新的潜在组合策略。

3. AS-IV 抗氧化应激作用

氧化应激(Oxidative Stress)是指体内活性氧(ROS)的产生与抗氧化防御系统之间失衡, 导致 ROS 过度积累并引发细胞损伤的病理状态[8]。生理条件下, ROS 参与细胞信号转导和免疫调节, 但其过量生成或清除能力下降时, 会破坏脂质、蛋白质和 DNA 等生物大分子, 损害细胞结构与功能。

姜俊等[9]研究发现, 在高糖条件下, AS-IV 可提高磷酸化 AMPK 水平及其蛋白酶活性, 减少 ROS 生成, 并抑制 NADPH 氧化酶亚基及 Rac1 表达, 从而降低足细胞氧化应激水平, 提示其通过激活 AMPK、抑制 NADPH 氧化酶活性发挥保护作用。文玉敏等[10]报道, AS-IV 通过调控 GSK-3 β /Nrf2 通路增强抗氧化响应, AS-IV 能够抑制 GSK-3 β 活性, 提高 Nrf2 水平和 HO-1、SOD 等抗氧化酶活性, 同时降低诱导型一氧化氮合酶(iNOS)等氧化损伤标志物。潘晴等[11]研究显示, AS-IV 可通过 Keap1/Nrf2/ARE 通路减轻氧化应激和抑制铁死亡。激活 Nrf2 通路是对抗糖尿病相关氧化应激的重要策略。已获批用于治疗某些类型慢性肾病的药物 Bardoxolone methyl 就是强效的 Nrf2 激活剂, 但其临床应用因安全性问题受到限制。AS-IV 通过多靶点、适度调节 Nrf2 通路, 可能具有更好的安全性前景。此外, 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)受体激动剂也被证实具有抗氧化应激作用。AS-IV 与这些药物在抗氧化应激方面的协同效应, 值得进一步研究。李忠等[12]发现 AS-IV 能降低 DKD 大鼠肾脏 ROS 水平及 TGF- β /Smad 通路相关蛋白表达, 并提高 SOD 抗氧化酶活性, 说明其可能通过抑制该信号通路缓解肾脏氧化损伤。于婧文等[13]研究也证实 AS-IV 在清除氧自由基、对抗氧化应激中具有重要作用。

4. AS-IV 抗炎作用

慢性炎症是 DKD 发生发展的核心病理机制之一, 是主动驱动疾病进程的关键因素。它通过协同免疫激活、纤维化及血管损伤等机制, 加速 DKD 的病理进展。多项研究证实, AS-IV 的核心药理活性之一是其抗炎作用, 主要通过多靶点调控炎症信号通路实现。

NF- κ B 是一种重要的转录因子, 其在慢性炎症中的过度活化可导致大量炎症因子释放[14]。张文龙等[15]发现, AS-IV 可通过调控 DKD 大鼠模型中的 AMPK/SIRT1/NF- κ B 信号通路, 改善细胞能量代谢, 抑制炎症反应及肾脏纤维化, 从而减轻肾功能与结构损伤。战云等[16]发现 AS-IV 可经由 TLR4/NF- κ B p65 通路抑制炎症因子分泌。HIF-1 α 是细胞应答缺氧的关键调节因子, 不仅参与 M1 型巨噬细胞的促炎反应, 也通过调控 NF- κ B 信号影响 M2 型巨噬细胞的极化过程[17]。苏焱等[18]研究表明, AS-IV 可显著降低

TNF- α 和 IL-6 的 mRNA 表达, 并提高抗炎因子 Arginase-1 和 IL-10 的表达, 证明其通过调控 HIF-1 α 信号通路及巨噬细胞极化, 有效缓解 DKD 中的炎症与纤维化。He 等[19]研究显示, AS-IV 能减轻肾脏基底膜增厚和足细胞损伤, 降低 MDA 水平, 提升 GSH-Px 和 SOD 活性, 抑制 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子分泌及细胞外基质成分合成, 并下调 Nox4 活性和 ERK1/2 磷酸化, 升高 TRPC6 表达, 表明 AS-IV 通过缓解氧化应激与抑制炎症等多途径发挥肾保护作用。尤良震[20]则报道其通过抑制 JNK 信号过度激活减轻炎症反应。

在抗炎方面, GLP-1 受体激动剂和 SGLT2 抑制剂等新型降糖药均显示出显著的抗炎特性, 但其作用多与改善整体代谢状态相关。AS-IV 则直接靶向 NF- κ B 等经典炎症通路的上游调控点(如 AMPK/SIRT1), 其抗炎机制更为基础且广泛。这与非甾体抗炎药(NSAIDs)直接抑制环氧化酶(COX)的机制截然不同, 避免了后者的肾脏损伤风险。AS-IV 或可作为辅助药物, 与现有疗法协同抑制 DKD 中的慢性低度炎症。

5. AS-IV 抗纤维化作用

AS-IV 作为黄芪的主要活性成分, 在防治肾纤维化中具有重要作用。研究表明, 它可通过调控多条信号通路抑制肾间质成纤维细胞活化、减少细胞外基质(ECM)积聚、减轻氧化应激与炎症反应, 从而发挥抗纤维化效应。

Chen 等[21]发现, AS-IV 能够上调 E-钙粘蛋白表达, 并降低 α -SMA、纤连蛋白、Col-IV、锌指转录因子以及 mTOR 和 p70S6K 的磷酸化水平, 提示其可能通过抑制 mTORC1/p70S6K 信号通路, 减少高糖诱导的肾小管上皮-间质转化(EMT), 从而改善肾纤维化。Wang 等[22]研究显示, AS-IV 可降低 TGF- β 、N-钙粘蛋白、 α -SMA、p65 乙酰化水平及纤维连接蛋白和 Col-IV 表达, 同时上调 E-钙粘蛋白和 SIRT1 活性, 表明其通过调节 SIRT1/NF- κ B 通路抑制足细胞 EMT, 延缓纤维化进程。贺晓丹等[23]报道, AS-IV 干预可降低大鼠血清中 cAMP 水平及肾皮质中 PKA 表达, 通过抑制 cAMP/PKA 信号通路减轻单侧输尿管梗阻模型中的肾纤维化。徐静鸽等[24]实验证实, AS-IV 能够抑制 TPL2 活性, 进而下调下游 CTGF 表达, 减少 TNF- α 和 α -SMA 等炎症与纤维化因子的释放。

抗纤维化是延缓 DKD 进展的终极目标。目前, 血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)或血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)是延缓 DKD 纤维化进展的一线基础用药, 其主要通过血流动力学调节发挥作用。AS-IV 则直接作用于 TGF- β 下游、mTOR 等促纤维化信号分子, 从细胞分子层面干预纤维化进程。这种机制与吡非尼酮等直接抗纤维化药物的策略类似。AS-IV 与 ARB/ACEI 联用, 可能形成“血流动力学干预”与“直接细胞信号抑制”的双重保护, 更有效地对抗肾纤维化。

6. AS-IV 血管内皮的保护作用

血管内皮细胞是高度活跃的内分泌与旁分泌器官。在 DKD 中, 内皮功能障碍作为连接代谢紊乱与肾脏结构性损伤的关键环节, 直接促进了蛋白尿、肾小球高压、微炎症及微血栓形成等核心病理过程。

Qian 等[25]研究表明, AS-IV 可通过血凝素样氧化低密度脂蛋白受体-1 (LOX-1)/NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3)途径, 保护内皮祖细胞(EPC)免受高脂及氧化型低密度脂蛋白诱导的功能障碍。Wang 等[26]发现, AS-IV 能够通过 ERK1/2 信号通路促进 EAhy926 细胞增殖与血管生成, 并调节血管内皮生长因子(VEGF)表达。Nie 等[27]在糖尿病模型大鼠中证实, AS-IV 可增加胸主动脉中一氧化氮(NO)生成与内皮型一氧化氮合酶(eNOS)表达, 同时降低氧化应激水平及钙蛋白酶-1 活性, 从而改善血管内皮功能。

保护血管内皮是 DKD 管理的重要一环。他汀类药物除降脂外, 其著名的多效性就包括改善内皮功能, 主要通过上调 eNOS 活性实现。AS-IV 同样可促进 eNOS/NO 通路, 但其还能抑制 LOX-1/NLRP3 等

炎症相关损伤通路, 作用机制更为多元。与主要通过激活腺苷 A_{2A} 受体来改善微循环的二甲双胍相比, AS-IV 的作用通路也更具特异性。因此, AS-IV 有望成为一种针对糖尿病微血管并发症的具有独特优势的辅助治疗药物。

7. 黄芪中医功效对 AS-IV 的现代药理作用的诠释

7.1. 补脾益气, 升清降浊与 AS-IV 改善胰岛素抵抗相关性

脾主运化, 为气血生化之源, 负责输布水谷精微至全身。《素问·经脉别论》指出: “饮入于胃, 游溢精气, 上输于脾, 脾气散精, 上归于肺”。若脾虚气弱, 运化失常, 则精微物质壅滞于血, 导致血糖升高[28]。富晓旭等[29]基于“脾胰同源”理论提出, 脾的散精功能涵盖胰脏的生理功能, 胰脏内分泌细胞所分泌的胰岛素、胰高血糖素等激素, 可视为“脾气散精”的物质基础。吴以岭团队[30]发现, “脾气散精”与胰岛微循环密切相关, 健脾升清法可通过调控胰岛微循环改善胰岛功能与血糖稳态。

黄芪味甘性温, 主入脾经, 长于补脾益气, 有助于恢复脾之升清降浊功能。清阳得升, 浊阴得降, 则精微得以正常输布, 从而改善机体对葡萄糖的利用障碍, 促使血糖恢复平稳。AS-IV 改善胰岛素抵抗这一机制从代谢源头进行干预, 既治疗已病, 亦防范传变, 为后续护肾、明目等治法提供基础。

7.2. 益气固表, 抵御外邪与 AS-IV 抗氧化应激作用的联系

中医理论中的“正气”是人体抗病与自我修复的根本基础, 正如《素问·刺法论》所言“正气存内, 邪不可干”。氧化应激可视为一类耗损机体形质、损伤正气的“外邪”, 无形侵袭, 损害脏腑功能[31]。黄芪具有升阳益气、温补固表之功, 善治“诸虚不足”, 充实三焦、扶助正气。《本草备要》[32]称其“生用固表, 无汗能发, 有汗能止……实腠理, 泻阴火, 解肌热”, 即通过增强机体御邪能力, 保护细胞免受“毒害”。其性升发, 能“从三焦直升至肺, 鼓其阳气, 疏其壅滞”[33], 从而恢复气机通畅。

AS-IV 可直达病所, 保护肾脏细胞——包括内皮细胞、足细胞及肾小管上皮细胞, 减轻高糖环境所致的氧化损伤。《神农本草经》谓黄芪“主痈疽久败疮, 排脓止痛”[34], 已体现其托毒生肌、护卫体表的功能。该成分通过抑制细胞凋亡与延缓老化, 实现“祛邪安正, 护形全神”, 符合“邪去则正安”的中医治疗原则。

7.3. 托毒排脓, 活血消癥与 AS-IV 抗炎作用的关系

持续的微炎症状态类似于中医理论中的“内毒”或“癥积”。此“毒”非外感之邪, 而是源于体内气血失调, 郁久化热, 耗伤气阴, 病久入络, 在气阴两虚或阴阳两虚的基础上, 由瘀血、水湿与毒邪互结, 于肾络形成“微型癥瘕”[35]。这一病理积聚可进一步损伤肾体, 导致肾功能失常。黄芪性温升提, 主入气分, 其“补气”作用不仅在于扶助正气, 更可“托毒外出”。《神农本草经》载其“主痈疽久败疮”[36], 明确其用于疮疡治疗; 《本草汇言》亦指出黄芪能“生肌肉”“托脓毒”, 适用于阳气虚衰所致疮疡不溃或溃后不敛[37]。可见黄芪在补气升阳基础上, 兼具托毒、敛疮、生肌之效, 标本兼治。气足则血行畅, 故能起到活血消癥、通络散结之用, 从而消散炎症浸润, 畅通郁滞, 促使热退炎消。

微观层面上 AS-IV 可直接抑制 NF- κ B 等炎症通路, 遏制邪势蔓延, 减少毒性因子释放, 减轻肾络损伤。此机制契合“祛瘀生新, 泄毒存阴”之理, 从微观层面延缓肾小球硬化与间质纤维化进程, 体现了“通则不病”的传统治疗思想。

7.4. 补气行水, 祛瘀通络与 AS-IV 抗纤维化作用的关联

肾组织纤维化在中医属“瘀血”与“痰湿”互结、久积成癥之病证[38]。《临证指南医案》指出: “久

病血瘀……气血推行不利，血络中必有瘀凝”；《血证论》亦云：“瘀血流注，亦发肿胀者，乃血变成水之证。”说明气虚推动无力，可致津凝血阻，水湿内停，瘀浊缠络，渐成癥积。黄芪味甘性温，长于补气，气足则血行水化，故能祛水湿、消瘀血、通络脉、散结癥[39]。《本经逢原》称其“通调血脉，流行经络”，概括了其活血通络之效。

在微观层面，AS-IV 可调控 TGF- β 1、mTORC1/p70S6K、SIRT1/NF- κ B 等信号通路，减少促纤维化物质沉积，从而保护肾脏结构，延缓 DKD 进展[40]。该机制既体现“扶正祛邪”之治则，亦符合“疏其血气，令其调达”的经典理论。

7.5. 益气通脉，调和营卫与 AS-IV 血管内皮保护作用

《血证论》谓：“平人之血，畅行脉络，充达肌肤，流通无滞，是谓循经”。脉为奇恒之府，主藏营血、通行营卫，其功能与气血运行密切相关[41]。血脉通利，运行不息，实赖气之推动与脉道结构完好。《医林改错》指出：“元气既虚，必不能达于血管，血管无气，必停留而瘀”[42]，强调气虚为血瘀之根本。血管内皮功能健全，可视为中医“脉道通利”与“营卫调和”在微观层面的体现。黄芪“益气”之功，为血行提供动力，契合“气为血之帅”之论；其“通脉”之效，则有助于维系脉道通畅与完整，保障气血津液正常运行。

在微观层面，AS-IV 通过多靶点改善血管内皮功能，从血流动力学与血管生物学双重机制入手，保护肾络，改善肾小球内高压、降低蛋白尿、通畅微循环等方面，延缓 DKD 进展，符合“疏其血气，令其调达”之经旨。

8. AS-IV 从基础研究走向临床应用的挑战与前景

8.1. 面临的主要挑战

8.1.1. 生物利用度与剂型优化

AS-IV 作为小分子苷类化合物，其水溶性和脂溶性均不佳，导致口服生物利用度较低，这严重制约了其疗效的充分发挥。这是其从实验室走向临床的首个“拦路虎”。未来研究亟需借助新型药物递送系统(如纳米晶、脂质体、聚合物胶束等)或结构修饰等手段，改善其溶解性和吸收效率，开发出适合临床给药的优化剂型。

8.1.2. 药理机制的复杂性与精准靶点确认

AS-IV 作用靶点众多，网络错综复杂。这既是其多效性的基础，也为阐明其确切的作用机制带来了困难。目前的研究多集中于信号通路的描述，但其最直接的分子靶点(即药物直接结合的蛋白质)仍不十分明确。利用化学蛋白质组学(如亲和垂钓、活性探针标记)等技术寻找其直接作用靶点，将有助于更精准地理解其作用本质，并为优化药物设计提供依据。

8.1.3. 临床证据的缺乏

目前关于 AS-IV 的研究绝大多数停留在细胞和动物模型阶段，高质量的人体临床试验数据严重匮乏。其有效剂量、给药方案、长期安全性、以及在真实世界 DKD 患者群体(特别是不同分期、合并不同用药的患者)中的确切疗效和安全性，均有待大规模、多中心、随机双盲的临床试验来验证。这是决定其能否成为临床药物的关键一步。

8.1.4. 联合用药的策略与定位

在 DKD 治疗已进入以 SGLT2 抑制剂和 GLP-1 受体激动剂等为核心的新时代，AS-IV 的未来定位更可能是作为联合治疗方案中的一部分。因此，研究其与这些一线标准治疗药物之间的相互作用(是协同、

叠加还是拮抗?)、最佳配伍剂量和时序,明确其是为现有疗法提供“增效”还是针对特定病理环节(如纤维化)提供“补充”保护,是其临床开发路径中必须回答的战略性问题。

8.2. 未来发展的前景

8.2.1. 作为多靶点协同治疗药物的潜力

DKD 是一种多因素疾病,单一靶点药物往往难以完全遏制其进展。AS-IV 恰好具备同时干预胰岛素抵抗、氧化应激、炎症、纤维化等多个核心病理环节的独特潜力。这种“网络式”药理作用特点,使其有望成为一种理想的协同治疗药物,与现有靶点明确的药物联合,形成更全面的肾脏保护方案,尤其适用于复杂、难治的 DKD 患者。

8.2.2. 聚焦于精准医疗与生物标志物

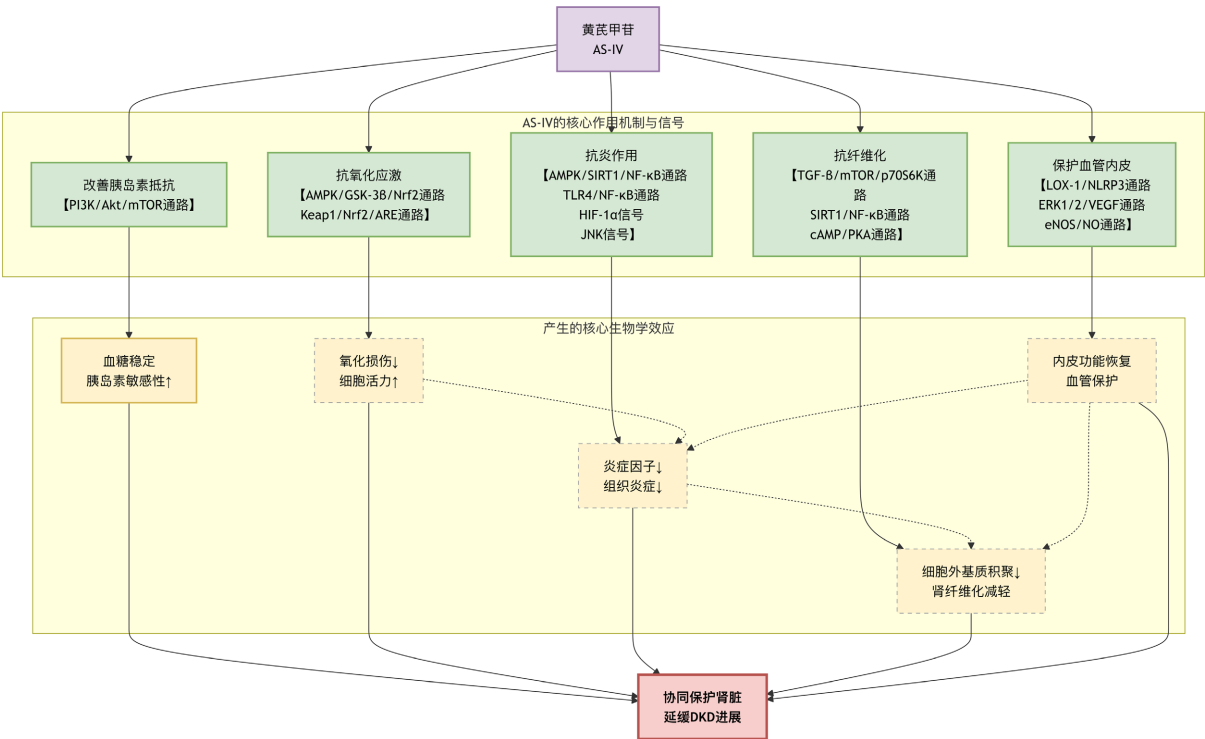
未来研究可探索能否将 AS-IV 的疗效与 DKD 患者的特定分子分型(如炎症主导型、纤维化主导型)相关联。通过寻找预测 AS-IV 治疗反应的生物标志物,可以实现精准用药,使可能获益最大的患者群体从中受益,提升临床研发的成功率。

8.2.3. 从中药现代化到新药研发的典范

黄芪作为传统中药,在糖尿病及其并发症的治疗中应用历史悠久。对 AS-IV 的深入研究,是遵循“病证结合、方药互参、机理探析”的中药现代化研究思路的典范。如果 AS-IV 能最终成功转化为临床药物,不仅将为 DKD 患者提供新的治疗选择,也将为其他中药活性成分的研发提供宝贵的路径和经验。

总结而言,AS-IV 作为一种极具潜力的 DKD 防治候选药物,已积累了坚实的临床前证据基础。未来研究的重点在于克服其成药性瓶颈,并通过设计严谨的临床试验将其在动物模型上观察到的多重获益转化为患者的临床终点改善。其成功转化,必将依赖于药学、基础医学和临床医学的多学科交叉与合作。

9. 总结与展望



AS-IV 作为黄芪的核心活性成分, 在防治 DKD 方面已获广泛研究支持。从西医机制看, AS-IV 通过改善胰岛素抵抗、抗炎、抗氧化、抗纤维化及保护血管内皮等多途径发挥肾脏保护作用。从中医理论角度, 这些机制与黄芪“补气活血、利水消肿”的功效高度契合, 体现了“治病求本”在 DKD 治疗中的科学性。

基于上述网络图我们假设 AS-IV 的核心作用机制之一是激活去乙酰化酶 SIRT1。活化的 SIRT1 一方面通过去乙酰化并激活转录因子 Nrf2, 增强下游抗氧化酶(如 HO-1, SOD)的表达, 从而缓解氧化应激; 另一方面, 通过去乙酰化并抑制转录因子 NF- κ B 的亚基 p65, 减少促炎因子(如 TNF- α , IL-6)的释放, 抑制炎症反应。因此, SIRT1 的激活是 AS-IV 同时对抗 DKD 中氧化应激与炎症这两个关键病理过程的核心枢纽。若抑制 SIRT1 活性, 则 AS-IV 的抗氧化和抗炎作用将被显著削弱。假设 AS-IV 对 mTORC1/p70S6K 信号通路的抑制是其协同作用的关键。一方面, mTORC1 是胰岛素信号通路(PI3K/Akt)的负反馈调节因子, 抑制 mTORC1 有助于恢复胰岛素敏感性; 另一方面, mTORC1 的过度激活是促进肾小管上皮细胞-间质转化(EMT)和细胞外基质(ECM)积聚的重要驱动因素。因此, AS-IV 通过抑制 mTORC1/p70S6K, 能够同时从“代谢”和“结构”两个层面延缓 DKD 进展, 即既降血糖又抗纤维化。

综上所述, 与单一靶点药物相比, AS-IV 具有多靶点、多通路协同作用的优势, 兼具成本较低、药理效应广泛的特点, 是一种具有潜力的治疗 DKD 的中药成分。尽管 AS-IV 在 DKD 防治中的机制研究已取得显著进展, 其具体药用机制、中西医理论的系统整合以及临床转化研究仍待进一步深化。未来应围绕 DKD “气阴两虚、瘀血阻络”等核心病机, 研发更符合临床需求的复方制剂, 充分发挥中药多成分协同治疗的优势, 为改善患者预后提供新策略。

参考文献

- [1] Yang, W., Lu, J., Weng, J., Jia, W., Ji, L., Xiao, J., *et al.* (2010) Prevalence of Diabetes among Men and Women in China. *New England Journal of Medicine*, **362**, 1090-1101. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0908292>
- [2] 闫淼, 陈锐. 糖尿病肾病中医病因病机的研究概述[J]. 吉林中医药, 2021, 41(6): 837-840.
- [3] Tan, Y., Chen, H. and Li, J. (2020) Astragaloside IV: An Effective Drug for the Treatment of Cardiovascular Diseases. *Drug Design, Development and Therapy*, **14**, 3731-3746. <https://doi.org/10.2147/dddt.s272355>
- [4] Song, L., Li, Y. and Xu, M. (2024) Exogenous Nucleotides Ameliorate Insulin Resistance Induced by Palmitic Acid in Hepg2 Cells through the IRS-1/AKT/FOXO1 Pathways. *Nutrients*, **16**, Article 1801. <https://doi.org/10.3390/nu16121801>
- [5] 徐源, 黄存东, 李竹青, 等. 黄芪甲苷对糖尿病大鼠肝损伤保护作用及其机制研究[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(12): 1823-1829.
- [6] 胡可心, 朱晋如, 吴晴, 等. 黄芪甲苷调控 PI3K/Akt 分子通路在防治糖尿病并发症中的作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(9): 307-314.
- [7] Yin, Y., Qu, H., Yang, Q., Fang, Z. and Gao, R. (2021) Astragaloside IV Alleviates Schwann Cell Injury in Diabetic Peripheral Neuropathy by Regulating MicroRNA-155-Mediated Autophagy. *Phytomedicine*, **92**, Article ID: 153749. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153749>
- [8] 朱宇, 徐文静, 张元瑜, 等. 槲皮素通过 NF- κ B 信号通路调控银屑病角质形成细胞的增殖、炎症和氧化应激[J]. 临床与病理杂志, 2024, 44(5): 647-655.
- [9] 姜俊, 李楠, 殷慧, 等. 黄芪甲苷通过调控 AMPK 抑制高糖诱导足细胞氧化应激[C]//第五届全国医药研究论坛论文集(三). 西安: 榆林市医学会, 2024: 236-240.
- [10] 文玉敏, 周学锋, 徐杨, 等. 黄芪甲苷对高糖诱导的小鼠足细胞损伤的保护作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(19): 2614-2617, 2626.
- [11] 潘晴, 蔡诗敏, 胡清睿, 等. 黄芪甲苷通过抑制氧化应激和铁死亡促糖尿病大鼠皮肤溃疡愈合[J]. 吉林中医药, 2025, 45(7): 830-835.
- [12] 李忠, 张培华. 黄芪甲苷经 TGF- β /Smad 信号通路对糖尿病肾病大鼠肾脏的影响[J]. 广东医学, 2016, 37(11): 1623-1628.

- [13] 于婧文, 郭敏芳, 杨鹏伟, 等. 黄芪甲苷通过激活 Nrf-2/HO-1 信号通路抑制氧化应激介导的人 SY5Y 细胞凋亡[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2022, 38(11): 979-985.
- [14] Guo, J.F., Wang, X.M., Zhang, Q.E., *et al.* (2024) Research Progress on Traditional Chinese Medicine Interventions Targeting NF- κ B Signaling Pathway to Improve Diabetic Nephropathy. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, **30**, 241-251.
- [15] 张文龙, 彭红艳, 郭露琴, 等. 基于 AMPK 信号通路探究黄芪甲苷对糖尿病肾病大鼠的干预机制[J/OL]. 天然产物研究与开发: 1-13. <https://link.cnki.net/urlid/51.1335.Q.20250721.1828.002>, 2025-09-02.
- [16] 战云, 张英杰, 冷彬. 黄芪甲苷通过 TLR4/NF- κ B 通路改善脂多糖诱导的急性血管内皮损伤[J]. 中药药理与临床, 2018(3): 77-80.
- [17] Zeng, H., Qi, X., Xu, X. and Wu, Y. (2020) TAB1 Regulates Glycolysis and Activation of Macrophages in Diabetic Nephropathy. *Inflammation Research*, **69**, 1215-1234. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01411-4>
- [18] 苏焱, 宋科. 黄芪甲苷通过调控 HIF-1 α 信号通路调节 M2 巨噬细胞极化对糖尿病肾病的作用机制研究[J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(7): 25-35.
- [19] He, K., Li, W., Chai, X., Yin, Y., Jiang, Y. and Li, W. (2017) Astragaloside IV Prevents Kidney Injury Caused by Iatrogenic Hyperinsulinemia in a Streptozotocin-Induced Diabetic Rat Model. *International Journal of Molecular Medicine*, **41**, 1078-1088. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3265>
- [20] 尤良震. 黄芪甲苷通过 JNK 信号通路对高糖诱导的人脐静脉内皮细胞炎性损伤的保护作用机制研究[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽中医药大学, 2017.
- [21] Chen, X., Yang, Y., Liu, C., Chen, Z. and Wang, D. (2018) Astragaloside IV Ameliorates High Glucose-induced Renal Tubular Epithelial-Mesenchymal Transition by Blocking mTORC1/p70S6K Signaling in HK-2 Cells. *International Journal of Molecular Medicine*, **43**, 709-716. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3999>
- [22] Wang, X., Gao, Y., Tian, N., Wang, T., Shi, Y., Xu, J., *et al.* (2019) Astragaloside IV Inhibits Glucose-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition of Podocytes through Autophagy Enhancement via the Sirt-NF- κ B p65 Axis. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 323. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36911-1>
- [23] 贺晓丹, 张紫媛, 胡雅玲, 等. 黄芪甲苷通过调控环磷酸腺苷/蛋白激酶 A 信号通路抑制铁死亡减轻单侧输尿管梗阻大鼠肾纤维化[J]. 中国血液净化, 2025, 24(6): 479-484.
- [24] 徐静鸽, 武佳慧, 李星怡, 等. 黄芪甲苷通过调控 TPL2-CTGF 信号通路抑制小鼠肾缺血再灌注损伤诱导的肾纤维化[J]. 中草药, 2025, 56(14): 5049-5060.
- [25] Qian, W., Cai, X., Qian, Q., Zhuang, Q., Yang, W., Zhang, X., *et al.* (2019) Astragaloside IV Protects Endothelial Progenitor Cells from the Damage of ox-LDL via the LOX-1/NLRP3 Inflammasome Pathway. *Drug Design, Development and Therapy*, **13**, 2579-2589. <https://doi.org/10.2147/dddt.s207774>
- [26] Wang, S., Chen, J., Fu, Y. and Chen, X. (2015) Promotion of Astragaloside IV for Ea-hy926 Cell Proliferation and Angiogenic Activity via ERK1/2 Pathway. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, **15**, 4239-4244. <https://doi.org/10.1166/jnn.2015.9785>
- [27] Nie, Q., Zhu, L., Zhang, L., Leng, B. and Wang, H. (2019) Astragaloside IV Protects against Hyperglycemia-Induced Vascular Endothelial Dysfunction by Inhibiting Oxidative Stress and Calpain-1 Activation. *Life Sciences*, **232**, Article ID: 116662. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116662>
- [28] 林传权, 陈姗姗, 李伟豪, 等. 从脂质代谢的“物质-能量-信息流”认识“脾气散精”输布过程[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(2): 571-575.
- [29] 富晓旭, 刘桢, 高泓, 等. “脾气散精”环节在机体糖调节中发挥核心作用的理论探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(3): 398-399.
- [30] 庞洁, 魏聪, 高怀林, 等. 络病学说指导 2 型糖尿病胰岛微血管病变防治[J]. 中医杂志, 2014, 55(12): 1011-1014.
- [31] 李文诗, 孙家乐, 王琳. 中医“扶正祛邪”治则及其在免疫性疾病治疗中的应用[J]. 世界中医药, 2024, 19(17): 2676-2680.
- [32] 汪昂. 本草备要[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2019.
- [33] 周岩. 本草思辨录[M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2015.
- [34] 包易如, 朱朝军, 张朝晖. 张朝晖运用黄芪当归药对治疗疮疡疾病经验[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(10): 32-34.
- [35] 刘江腾, 李潇然, 张华. 赵进喜从“虚、瘀、水、毒、风”论治糖尿病肾病[J]. 环球中医药, 2023, 16(10): 2042-2046.
- [36] 佚名. 神农本草经[M]. 南宁: 广西科学技术出版社, 2016.
- [37] 倪朱谟. 本草汇言[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2005.

-
- [38] 王诗尧, 王世东, 傅强, 等. 国医大师吕仁和“微型癥瘕”病理假说的源流及发展[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(8): 4555-4559.
- [39] 申子龙, 赵进喜, 王世东, 等. 赵进喜治疗肾脏病水肿五法[J]. 世界中医药, 2015, 10(11): 1748-1751.
- [40] 李冀, 王田, 付强, 等. 黄芪甲苷对肾脏的保护作用研究进展[J]. 吉林中医药, 2022, 42(10): 1214-1218.
- [41] 孟元, 高彦彬, 王雨, 等. 高彦彬教授从络病论治慢性尿酸性肾病经验[J]. 世界中药, 2020, 15(16): 2470-2473, 2477.
- [42] 彭涵, 李兰兰, 赵京京, 等. 基于“气血交互于脉”探讨冠心病的病机演变及分期干预[J]. 中国实验方剂学杂志: 1-10. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20251962>, 2025-09-03.