

中医药基于HIF-1 α 治疗糖尿病肾病的研究进展

张小骞¹, 宋立群^{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门诊部, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年11月23日; 录用日期: 2025年12月17日; 发布日期: 2025年12月25日

摘要

糖尿病肾病是由糖尿病引起的微血管病变, 已逐渐成为终末期肾病的主要原因。缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)是维持氧稳态的核心转录因子, 在高糖低氧环境下, 其表达增加, 诱导下游靶基因的表达, 通过影响细胞外基质沉积、血管生成、铁代谢等介导糖尿病肾病的发展。中医药在治疗糖尿病肾病中的作用已得到大量实验研究的验证, 本文结合近年的相关文献综述HIF-1 α 在糖尿病肾病中的作用机制以及通过中医药调控HIF-1 α 起到延缓糖尿病肾病的进展, 为中医药治疗糖尿病肾病提供新策略。

关键词

糖尿病肾病, 缺氧诱导因子-1 α , 氧化应激, 血红素加氧酶-1, 血管内皮生长因子

Research Progress of Treatment of Diabetic Kidney Disease Based on HIF-1 α in Traditional Chinese Medicine

Xiaoqian Zhang¹, Liqun Song^{2*}

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

²Outpatient Department, First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: November 23, 2025; accepted: December 17, 2025; published: December 25, 2025

Abstract

Diabetic kidney disease is a microvascular disease caused by diabetes, which has gradually become the main cause of end-stage nephropathy. Hypoxia-inducing factor-1 α (HIF-1 α) is the core transcription

*通讯作者。

文章引用: 张小骞, 宋立群. 中医药基于 HIF-1 α 治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(1): 9-17.
DOI: 10.12677/jcpm.2026.51002

factor that maintains oxygen homeostasis. In the environment of high glucose and low oxygen, its expression increases, inducing the expression of downstream target genes, and mediating the occurrence and development of diabetic kidney disease by affecting extracellular matrix deposition, angiogenesis and iron metabolism. The role of traditional Chinese medicine in the treatment of diabetic kidney disease has been verified by a large number of experimental studies. In this paper, the mechanism of HIF-1 α in diabetic kidney disease and the delay of the progression of diabetic kidney disease through the regulation of HIF-1 α by traditional Chinese medicine are reviewed in combination with the relevant literature in recent years, so as to provide a new strategy for the treatment of diabetic kidney disease with traditional Chinese medicine.

Keywords

Diabetic Kidney Disease, Hypoxia-Inducing Factor-1 α , Oxidative Stress, Heme Oxygenase-1, Vascular Endothelial Growth Factor

Copyright © 2026 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 kidney disease, DKD), 为现代医学病名, 在古代医著中无直接对应病名, 属消渴范畴, 中、晚期可归为“水肿”“尿浊”“溺毒”等范畴, 为消渴病日久的变证。其发生发展可概括为“虚、瘀、痰、浊互结”, 贯穿始终。其中“虚”为本, 脾肾亏虚, 尤以肾阴亏损为主, 日久及气, 形成“气阴两虚”或“阴阳两虚”之候, “瘀、痰、浊”为标, 多见痰浊、瘀血、湿热等实邪壅滞。现代医学认为 DKD 是由糖尿病引起的微血管病变, 常伴随微量白蛋白尿, 随着白蛋白的丢失量逐渐增加, 导致肾功能持续下降[1], 是现今最普遍的慢性肾脏病, 已逐渐成为终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)的主要原因[2]。DKD 发病机制复杂, 可能与遗传[3]、氧化应激、炎症反应、自噬等有关[4]。肾素-血管紧张素系统抑制剂是临床上传统应用的药物, 葡萄糖共转运体-2 抑制剂、胰高血糖素类肽-1 受体激动剂等新药已证实具有保护肾脏的作用, 可以用于 DKD 的治疗[5]。虽然这些药物对 DKD 患者具有一定的效果, 但治疗后仍有患者进展至 ESRD, 所以研发高效的靶向药物刻不容缓。

缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)是减轻缺氧损伤的重要调节因子, 在调节氧化应激过程中起非常关键的作用[6]。Cai [7]等人研究发现糖尿病小鼠肾脏中 HIF-1 α 蛋白的表达较高, 抑制其表达能够保护肾脏近端小管损伤。随着对 HIF-1 α 的不断深入研究, 越来越多的实验证实 HIF-1 α 与 DKD 的发生发展有着密切联系。中医对本病的病机结构概括与现代医学中 HIF-1 α 持续激活导致的缺氧、氧化应激、代谢紊乱及纤维化过程相呼应。HIF-1 α 异常上调可导致血管内皮损伤、微循环障碍、代谢产物堆积, 与中医“瘀”“痰”“浊”的病理本质高度契合。同时中药药理技术的发展, 中医药防治 DKD 的效果已被证实, 不仅安全性高, 不良反应少, 且临床疗效肯定。因此, 本文综述了 HIF-1 α 在 DKD 中的作用机制以及中医药通过抑制 HIF-1 α 在防治 DKD 方面的研究进展, 旨在靶向治疗 DKD 提供新策略。

2. HIF 概述

HIF 是肾脏相关疾病生理病理过程中对缺氧反应的主要因子。HIF 由 HIF- α 和 HIF- β 两个亚单位构成, 而 α -亚基易受氧浓度的影响, 对氧的敏感程度更高, 因此 HIF 的功能和表达基本上取决于 HIF- α 亚基。HIF- α 有三种亚型: HIF-1 α 、HIF-2 α 、HIF-3 α , HIF-1 α 在哺乳动物组织中表达较多。在常氧浓度下,

HIF- α 的脯氨酸残基被特定的脯氨酸羟化酶(prolyl hydroxylase domain proteins, PHDs)羟基化, 羟基化的 HIF 被 E3 泛素连接酶的希佩尔-林道(von Hippel-Lindau, VHL)蛋白结合进行泛素化, 最终通过蛋白酶体被降解。在低氧浓度下, PHDs 的酶活性受到抑制, HIF- α 由细胞质转运至细胞核, 与 HIF- β 结合, 并与激活因子一起识别包含缺氧反应元件(hypoxia response element, HRE)的基因组序列, 以开启基因的转录机制, 并调节基因转录, 用以调控细胞对缺氧的初始适应性反应, 减少组织细胞对氧气的需求, 使细胞能快速地适应低氧环境从而达到新的平衡。HIF-1 α 主要位于肾小管上皮细胞, 参与缺氧的初始适应过程, 用以减少氧利用的蛋白质的转录[8]。近年来有研究表明 HIF-1 α 在 DKD 中起着重要作用, 可以促进 DKD 的进展。

3. HIF-1 α 通路在 DKD 中的作用

3.1. HIF-1 α 与 HO-1 通路

血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1)可催化血红素降解为铁、一氧化碳和胆绿素, 是 HIF-1 α 的下游靶基因之一[9]。在高糖低氧的环境下, 肾脏细胞中 HIF-1 α 的表达增加, 致使下游靶基因 HO-1 的表达增加, 催化血红素降解增加, 导致铁过载。另外, HO-1 还具有正反馈效应, 即当 HO-1 过度降解血红素时, 降解产物在细胞内积累过多, 致使铁过载, 促进氧化应激, 增加活性氧自由基的产生, 诱导 HO-1 的表达增加, 形成恶性循环[10]。HIF-1 α /HO-1 通路的表达增加时, 过多的铁可通过铁死亡造成肾脏损害, 加重 DKD 的进展[11]。因此, 通过抑制 HIF-1 α /HO-1 的表达可以治疗 DKD。

3.2. HIF-1 α 与 VEGF 通路

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种内源性血管生成细胞因子[12], 能够刺激内皮细胞增殖和迁移来促进血管生成[13]。缺氧是 DKD 发展的早期事件, 糖尿病肾脏中 HIF-1 α 表达明显增加, 缺氧通过肾小管细胞中 HIF-1 α 依赖性通路诱导上皮-间充质转化(Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT)加重肾脏纤维化的进展[14]。高糖刺激 VEGF 及其受体表达增加, 肾小球和足细胞特异性 VEGF 表达, 导致尿蛋白增加和肾小球塌陷, 造成肾功能衰竭[15], 而 VEGF 是缺氧活化的 HIF-1 α 下游靶基因之一[16], Ben 等[17]研究表明, 骨化三醇可通过抑制 HIF-1 α 及其靶基因 VEGF 的转录来减少 HIF-1 α 的蛋白表达, 从而抑制细胞增殖和减少血管生成来改善 DKD 的进展。由此可知, 通过抑制 HIF-1 α /VEGF 通路的表达可以治疗 DKD。

3.3. HIF-1 α 与线粒体自噬(Mitophagy)

研究表明, HIF-1 α 通过促进线粒体自噬来清除受损线粒体, 从而保护肾小管细胞免受高血糖诱导的损伤。例如, HIF-1 α 通过 Parkin/PINK1 信号通路介导的线粒体自噬, 有助于维持线粒体稳态, 减少氧化应激和细胞凋亡[18]。线粒体自噬的失调会导致线粒体功能障碍[19], 进而引发肾小管损伤和肾小球硬化[20]。

综上所述, HIF-1 α /HO-1 通路、HIF-1 α /VEGF 通路、线粒体自噬等作为影响 DKD 的发病因素, 通过抑制 HIF-1 α 表达, 干预这些因素具有延缓 DKD 进展的作用, 由此可知, 调控 HIF-1 α 有望成为防治 DKD 的新靶点。

4. 中医药基于 HIF-1 α 治疗糖尿病肾病的研究进展

4.1. 中药活性成分

现今研究发现有许多中药可以通过调控 HIF-1 α 发挥对 DKD 的治疗作用, 这些药物也是在临床上治

疗 DKD 的常用药, 具有多种功效, 随着从中提取出的中药有效成分通过调控 HIF-1 α 治疗 DKD 的研究不断深入, 下面进行系统性综述并附表 1。

黄芪甲苷(AS-IV)是黄芪的活性成分之一。AS-IV 具有调节糖脂代谢、抗细胞凋亡、抗氧化、抗炎等药理作用, 能有效延缓 DKD 的进展, 保护肾脏[21]。LIU 等[22]研究发现 AS-IV 不仅可以通过调节 DKD 中的糖脂代谢, 减轻肾脏中的脂质沉积, 还通过下调 HIF-1 α 表达, 上调铁蛋白重链-1 和谷胱甘肽过氧化物酶-4 的表达, 下调转铁蛋白受体-1 和酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员-4 的表达, 显著降低 DKD 导致的肾小管上皮细胞的铁死亡, 延缓疾病的发展。Zhang 等[23]实验研究发现 AS-IV 通过降低 HIF-1 α 的表达, 增加 sirtuin 6 (SIRT6)的表达, 不仅能减弱大鼠 ROS, 还可以缓解足细胞焦亡, 显著延缓 DKD 的进展。葛根, 原产于东亚, 具有悠久的用药历史, 根是活性物质的主要原料, 其中包括异黄酮、异黄酮葡萄糖苷, 皂苷等。葛根提取物有着多种药理作用, 例如改善糖脂代谢、抗氧化、抗炎和预防肥胖等[24]。Shukla 等[25]研究发现葛根提取物可以通过抑制 HIF-1 α 和 VEGF 的表达来改善 HG 引起的肾损伤, 恢复肾素的表达, 从而延缓 DKD 的发展。雷公藤多苷(Tripterygium glycosides, TG)是一种提取于雷公藤根部的有效成分, TG 具有减弱氧化应激、抑制肾间质纤维化、降低蛋白尿、保护肾脏等作用, 能有效延缓 DKD 的病程进展[26]。实验研究发现, HIF-1 α 在糖尿病大鼠肾脏中表达增加, 诱导细胞凋亡, 加重 DKD 的进展, 而 TG 通过抑制 HIF-1 α 及其下游因子内皮素-1 的表达, 减轻糖尿病大鼠肾脏损害程度, 延缓 DKD 的进展[27]。甘草酮 A (Licochalcone A, Lico A)是从传统中药甘草中提取的一种黄酮类化合物, 具有抗氧化、抗炎、抗癌及免疫调节等药理作用[28]。研究发现, Lico A 可通过显著下调 HIF-1 α 、AGEs/RAGE 和 GLUT1 等蛋白表达, 上调 Nrf2 蛋白表达, 调节 DKD 小鼠血糖代谢, 缓解小鼠体重减轻现象, 改善肾脏的病理损伤, 延缓 DKD 的进展[29]。苦瓜是一种药食同源植物, 具有清心明目、除热等功效。苦瓜总皂苷是苦瓜中最主要的有效成分之一, 具有抗氧化、降血糖、抗肿瘤、提高免疫力等作用[30]。研究发现[31], 苦瓜总皂苷可以显著改善 2 型糖尿病大鼠尿蛋白和血清肌酐, 抑制大鼠肾脏 HIF-1 α 和 VEGF 蛋白的表达, 从而减轻糖尿病大鼠肾脏损伤, 延缓 DKD 的进展。水蛭素是在药用水蛭唾液腺提取的酸性多肽, 属于天然特异性凝血酶抑制剂, 具有抗血栓、抗纤维化、抗肿瘤、伤口修复作用以及抗糖尿病并发症等作用[32]。研究发现, 水蛭素通过抑制肾小管上皮细胞中 HIF-1 α 和 VEGF 信号通路来抑制细胞外基质沉积, 保护肾功能并延缓 DKD 进展[33]。大蒜素不仅具有降脂、抗氧化、抗感染、抗肿瘤、保护心脏、减轻炎症反应等作用, 还能够改善糖尿病肾病大鼠肾功能, 防止肾脏组织病变[34]。Arellano 等[35]研究发现, 大蒜素可以降血糖, 改善胰岛素水平, 通过抑制 HIF-1 α 、VEGF 等表达, 增加 Nrf2 表达, 从而延缓 DKD 的进展。橘皮素是一种普遍存在于柑橘水果中的多甲氧基黄酮化合物, 对 2 型糖尿病、恶性肿瘤、心血管疾病等具有明显功效[36]。Kang 等[37]研究发现, 在糖尿病小鼠肾小球中观察到 ROS 的产生和 HIF-1 α 表达增加, 导致氧化应激。而橘皮素可以降低 HIF-1 α 的表达, 阻断由高糖诱导的氧化应激和缺氧引起的足细胞 EMT 来减轻足细胞损伤和延缓肾纤维化和 DKD 的进展。紫玉米富含花青素和功能性酚类物质, 可以预防疾病, 对糖尿病、癌症和高血压等均具有一定作用, 另外紫玉米花青素还能够延缓糖尿病相关的肾小球炎症和肾小球硬化。实验研究发现, 富含花青素的紫玉米提取物(PCE)减弱了血小板内皮细胞黏附分子(PECAM)-1 和整合素 β 3 在高糖中增强的内皮标志物的诱导, 能够降低高糖诱导的 HIF-1 α 和 VEGF 的表达, 在高糖条件下预防肾小球异常血管生成, 延缓 DKD 的进展[38]。

综上所述, 多种中药及其活性成分可通过调控低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)通路在糖尿病肾病(DKD)的防治中发挥重要作用。黄芪甲苷、葛根提取物、雷公藤多苷、甘草酮 A、苦瓜总皂苷、水蛭素、大蒜素、橘皮素及紫玉米花青素等均可通过影响 HIF-1 α 及其下游信号分子(如 VEGF、ET-1、SIRT6、Nrf2 等), 从而调节氧化应激、炎症反应、细胞凋亡、铁死亡及纤维化等关键病理环节, 减轻肾脏损伤, 延缓 DKD 的进展。这些研究不仅揭示了 HIF-1 α 在 DKD 发生发展中的核心作用, 也为传统中药干预 DKD 提供了

新的分子靶点与理论依据。未来应进一步通过系统药理学、分子对接及临床转化研究, 阐明中药复方或有效成分调控 HIF-1 α 的多靶点协同机制, 以期为 DKD 的防治提供更为精准和科学的中医药依据。

Table 1. The mechanism of action of active components of traditional Chinese medicine based on the HIF-1 α signaling pathway in the treatment of diabetic nephropathy

表 1. 中药活性成分基于 HIF-1 α 治疗 DKD 的作用机制

药物	来源	研究类型	作用机制	结果	参考文献
黄芪甲苷	黄芪	实验研究	下调 HIF-1 α 表达	减弱大鼠 ROS, 减轻 DKD 损伤	[23]
葛根提取物	葛根	实验研究	抑制 HIF-1 α 、VEGF 的表达	改善高糖引起的肾损伤, 恢复肾素的表达, 延缓 DKD 的发展	[25]
雷公藤多苷	雷公藤	实验研究	抑制 HIF-1 α 的表达	减轻糖尿病大鼠肾脏损害程度, 延缓 DKD 的进展	[27]
甘草酮 A	甘草	实验研究	下调 HIF-1 α 、AGEs/RAGE 和 GLUT1 等蛋白表达, 上调 Nrf2 蛋白表达	调节 DKD 小鼠血糖代谢, 改善肾脏的病理损伤, 延缓 DKD 的进展	[29]
苦瓜总皂苷	苦瓜	实验研究	抑制 HIF-1 α 、VEGF 蛋白的表达	减轻糖尿病大鼠肾脏损伤, 延缓 DKD 的发生发展	[31]
水蛭素	水蛭	实验研究	抑制 HIF-1 α /VEGF 信号通路, 降低 ECM 标志物的表达	保护肾功能, 延缓 DKD 的进展	[33]
大蒜素	大蒜	实验研究	抑制 HIF-1 α 、VEGF 等表达, 增加 Nrf2 表达	延缓 DKD 的进展	[35]
橘皮素	柑橘	实验研究	降低 HIF-1 α 的表达, 阻断由 HG 诱导的 OS 和缺氧引起的足细胞 EMT	减轻足细胞损伤和延缓肾纤维化和 DKD 的进展	[37]
紫玉米提取物	紫玉米	实验研究	降低 HIF-1 α 、VEGF 表达	缓解糖尿病肾脏的异常血管生成, 延缓 DKD 的进展	[38]

4.2. 中药复方

复方丹参滴丸(DSP)由丹参为君、三七为臣、冰片为佐使。丹参活血化瘀、养血安神; 三七补气活血、消肿止痛; 冰片芳香开窍, 引药上行。方中配伍体现“益气行血、开窍通络”之法。现代医学认为其可缓解心绞痛, 具有抗氧化、改善微循环、调节血脂、抗炎等作用, 是临床上治疗糖尿病肾脏病变、冠心病等常用药物之一[39]。实验研究发现[40], DSP 可以下调 HIF-1 α /VEGF 缺氧反应通路, 抑制氧化应激, 从而调节糖脂代谢, 减轻胰岛素抵抗, 改善糖尿病肾脏损害, 这符合中医“活血化瘀以通络, 祛瘀生新以复肾气”之理。神康丸(SKP)以黄芪为君补气固表; 鱼腥草、日本苜蓿、杜仲为臣清热利湿、强肾固本; 薔薇、山楂为佐助活血化瘀、祛浊消积, 整体方义为“益气活血、清热祛浊”。现代医学认为其具有抗氧化的功效, 减轻肾损伤。研究发现, SKP 治疗能有效降血糖, 明显改善 DKD 小鼠模型中的肾损伤, 减轻 DKD 小鼠肾纤维化, 并通过抑制 HIF-1 α /HO-1 信号传导, 减弱铁死亡, 从而缓解 DKD 的发生发展[41], 此机制与肾康丸“益气活血、清热祛浊”而通畅血脉, 调和阴阳的治则高度一致。参芪降糖颗粒以人参、黄芪为双君益气生津, 补本托标; 熟地黄、山药、麦冬、枸杞子为臣养阴润燥; 泽泻、茯苓、覆盆子、五味子佐助化湿祛浊, 固摄防脱; 天花粉为使补而不燥, 泻而不脱。方义为“气阴双补、化湿祛浊”。临床用于治疗气阴两虚、脾肾亏虚型糖尿病及其并发症。实验研究发现, 参芪降糖颗粒可通过降低糖尿病大鼠肾组织中 HIF-1 α 和 HO-1 的表达水平, 显著改善糖尿病肾病大鼠多项异常生化指标, 保护肾功能[42],

延缓 DKD 的进展。这证实了复方参芪降糖颗粒可降低氧化应激反应，稳定内环境。益阴降糖 1 号方以炙黄芪、生黄芪为君益气生津；熟地黄、玄参、麦冬、天花粉为臣养阴润燥；丹参、五味子、枸杞子、墨旱莲佐助活血养肾；瓜蒌、淫羊藿、鬼箭羽、陈皮、甘草调和诸药。研究发现，益阴降糖 1 号方能够降低 HIF-1 α 、VEGF 等表达，改善糖脂代谢紊乱与肾脏微循环、降低氧化应激损伤并调节内皮功能，从而减轻肾脏病理损害，保护肾脏，延缓 DKD 进展[43]。这与其方义气阴双补、活血通络、化痰解毒相吻合。西藏药四味姜黄汤载于《四部医典》，以姜黄为君，活血行气、解毒止痛；蒺藜、余甘子为臣，疏风润燥、益肝肾；小檗皮为佐，清热燥湿、泄火解毒。现代药理学研究发现，四味姜黄汤可以显著改善糖尿病及并发症的症状[44]。另外，有学者发现，四味姜黄汤(SWJH)能够显著抑制糖尿病肾病小鼠模型中的 HIF-1 α 、VEGF 和 TGF- β 1 的蛋白和 mRNA 的表达，预防肾纤维化，改善肾功能，从而延缓 DKD 的进展[45]。这与本方“活血解毒、祛浊通络”的治则契合。

综上所述，复方中药在调控 HIF-1 α 信号通路、改善糖尿病肾病(DKD)方面展现出显著优势。复方丹参滴丸、神康丸、参芪降糖颗粒、益阴降糖 1 号方及藏药四味姜黄汤等，均能通过下调 HIF-1 α 及其下游通路分子(如 VEGF、HO-1、TGF- β 1 等)的表达，减轻氧化应激与炎症反应，改善糖脂代谢与肾脏微循环功能，抑制肾纤维化及细胞铁死亡，从而保护肾功能、延缓 DKD 的进展。这些复方多以“益气养阴、活血化瘀、清热解毒、通络止痛”为主要治法，体现了中医多靶点、多环节协同干预的特点。未来应进一步结合系统药理学、转录组学及临床研究，阐明其核心活性成分及 HIF-1 α 相关调控网络，为中药复方防治 DKD 提供更精准的科学依据与现代化研究方向。以下为中药复方基于 HIF-1 α 治疗 DKD 的作用机制附表 2。

Table 2. The mechanism of action of traditional Chinese medicine compound based on HIF-1 α in the treatment of DKD
表 2. 中药复方基于 HIF-1 α 治疗 DKD 的作用机制

类别	药物	研究类型	作用机制	结果	参考文献
中成药	复方丹参滴丸	实验研究	下调 HIF-1 α /VEGF 缺氧反应通路，抑制氧化应激	调节糖脂代谢，减轻胰岛素抵抗，改善糖尿病肾脏损害	[39] [40]
	神康丸	实验研究	抑制 HIF-1 α /HO-1 信号传导	减弱铁死亡，缓解 DKD 的进展	[41]
	参芪降糖颗粒	实验研究	抑制 HIF-1 α 和 HO-1 的表达水平	保护肾功能，延缓 DKD 的进展	[42]
中药复方	益阴降糖 1 号方	临床研究	降低 HIF-1 α 、VEGF 等表达	改善糖脂代谢、肾脏微循环、降低氧化应激损伤，延缓 DKD 进展	[43]
	四味姜黄汤	实验研究	抑制 HIF-1 α 、VEGF 和 TGF- β 1 的蛋白和 mRNA 的表达	预防肾纤维化，改善肾功能，从而延缓 DKD 的进展	[44]

5. 小结与展望

糖尿病肾病(DKD)是全球范围内导致终末期肾病的主要原因之一，其发病机制复杂多样。缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)在糖尿病肾损伤的发生发展中起着至关重要的作用，通过调控 HIF-1 α 来延缓 DKD 的发展有望成为防治 DKD 的新策略。中医药作为我国的优秀的传统文化，在长期临床应用中表现出靶点多、价格低、副作用小等优点。大量研究发现，中医药在 DKD 的防治中具有重要潜力，中医药通过调控 HIF-1 α 及其下游信号通路(如 HIF-1 α /HO-1、HIF-1 α /VEGF、HIF-1 α /TGF- β 1 等)，可抑制氧化应激、炎症反应和细胞凋亡，改善糖脂代谢紊乱及肾脏缺氧微环境，从而改善 DKD 损伤，延缓 DKD 的进展[46]。笔者通过查阅国内外相关文献发现，中药有效成分如黄芪甲苷、雷公藤多苷、甘草酮 A、橘皮素等，以及复方丹参滴丸、神康丸、参芪降糖颗粒、益阴降糖 1 号方、四味姜黄汤等复方制剂，均显示出通过抑制 HIF-

1 α 表达保护肾功能的潜力。

虽然目前中医药基于 HIF-1 α 防治 DKD 的研究取得一定成果和进展,但是也存在一些不足,例如多数证据仍停留在细胞或动物水平,缺乏系统的临床对照研究;不同中药成分在 HIF-1 α 信号通路中的靶点与协同作用机制尚未完全明确;复方药物中“君臣佐使”配伍对 HIF-1 α 调控网络的作用机制仍需深入探讨。另一方面应通过系统的临床前研究验证不同中药活性成分的作用机制,如建议开展头对头的临床前研究,比较黄芪甲苷与雷公藤多苷在调控 HIF-1 α 及其下游通路上的效能与毒性差异,以筛选更具代表性和安全性的候选药物。未来应强化机制与临床验证的结合,完善中药复方研究的标准化与系统化路径,为中医药防治 DKD 的精准化和现代化提供坚实基础。随着科学技术的不断发展,中医药现代化水平不断提高,DKD 与 HIF-1 α 之间的关联研究会更加深入,以 HIF-1 α 为靶点进行深入拓展,利用中医理论与现代医学研究最新成果相结合,中医药基于 HIF-1 α 防治 DKD 一定会有新的突破。

参考文献

- [1] Thomas, M.C., Brownlee, M., Susztak, K., Sharma, K., Jandeleit-Dahm, K.A.M., Zoungas, S., *et al.* (2015) Correction: Diabetic Kidney Disease. *Nature Reviews Disease Primers*, **1**, Article No. 15018. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.70>
- [2] Calle, P. and Hotter, G. (2020) Macrophage Phenotype and Fibrosis in Diabetic Nephropathy. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 2806. <https://doi.org/10.3390/ijms21082806>
- [3] Kato, M. and Natarajan, R. (2019) Epigenetics and Epigenomics in Diabetic Kidney Disease and Metabolic Memory. *Nature Reviews Nephrology*, **15**, 327-345. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0135-6>
- [4] 李佳佳, 黄皓, 陶立坚, 等. 糖尿病肾病主要发病机制的研究进展[J]. 生命科学, 2023, 35(3): 396-404.
- [5] van Raalte, D.H., Bjornstad, P., Cherney, D.Z.I., de Boer, I.H., Fioretto, P., Gordin, D., *et al.* (2024) Combination Therapy for Kidney Disease in People with Diabetes Mellitus. *Nature Reviews Nephrology*, **20**, 433-446. <https://doi.org/10.1038/s41581-024-00827-z>
- [6] Zhao, M., Wang, S., Zuo, A., Zhang, J., Wen, W., Jiang, W., *et al.* (2021) HIF-1 α /JMJD1A Signaling Regulates Inflammation and Oxidative Stress Following Hyperglycemia and Hypoxia-Induced Vascular Cell Injury. *Cellular & Molecular Biology Letters*, **26**, Article No. 40. <https://doi.org/10.1186/s11658-021-00283-8>
- [7] Cai, T., Ke, Q., Fang, Y., Wen, P., Chen, H., Yuan, Q., *et al.* (2020) Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition Suppresses HIF-1 α -Mediated Metabolic Switch from Lipid Oxidation to Glycolysis in Kidney Tubule Cells of Diabetic Mice. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 390. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2544-7>
- [8] 闫桐, 贾新燕, 郭明好. 低氧诱导因子与肾纤维化关系的研究进展[J]. 中国血液净化, 2024, 23(2): 130-133.
- [9] Dunn, L.L., Kong, S.M.Y., Tumanov, S., Chen, W., Cantley, J., Ayer, A., *et al.* (2021) Hmox1 (Heme Oxygenase-1) Protects against Ischemia-Mediated Injury via Stabilization of HIF-1 α (Hypoxia-Inducible Factor-1 α). *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **41**, 317-330. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.120.315393>
- [10] Chaudhary, K., Chilakala, A., Ananth, S., Mandala, A., Veeranan-Karmegam, R., Powell, F.L., *et al.* (2019) Renal Iron Accelerates the Progression of Diabetic Nephropathy in the HFE Gene Knockout Mouse Model of Iron Overload. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **317**, F512-F517. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00184.2019>
- [11] Feng, X., Wang, S., Sun, Z., Dong, H., Yu, H., Huang, M., *et al.* (2021) Ferroptosis Enhanced Diabetic Renal Tubular Injury via HIF-1 α /HO-1 Pathway in Db/Db Mice. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article ID: 626390. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.626390>
- [12] Chade, A.R. (2016) Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for the Kidney. *Journal of the American Society of Nephrology*, **27**, 1-3. <https://doi.org/10.1681/asn.2015050491>
- [13] Tanabe, K., Maeshima, Y., Sato, Y. and Wada, J. (2017) Antiangiogenic Therapy for Diabetic Nephropathy. *BioMed Research International*, **2017**, Article ID: 5724069. <https://doi.org/10.1155/2017/5724069>
- [14] Takiyama, Y., Harumi, T., Watanabe, J., Fujita, Y., Honjo, J., Shimizu, N., *et al.* (2011) Tubular Injury in a Rat Model of Type 2 Diabetes Is Prevented by Metformin: A Possible Role of HIF-1 α Expression and Oxygen Metabolism. *Diabetes*, **60**, 981-992. <https://doi.org/10.2337/db10-0655>
- [15] 袁明霞, 唐荣, 周巧玲, 等. 冬虫夏草对糖尿病肾病大鼠肾组织 HIF-1 α 及 VEGF 表达的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2013, 38(5): 448-457.
- [16] Schödel, J. and Ratcliffe, P.J. (2019) Mechanisms of Hypoxia Signalling: New Implications for Nephrology. *Nature Reviews Nephrology*, **15**, 641-659. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0182-z>

- [17] Ben-Shoshan, M., Amir, S., Dang, D.T., Dang, L.H., Weisman, Y. and Mabjeesh, N.J. (2007) $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D3 (calcitriol) Inhibits Hypoxia-Inducible Factor-1/Vascular Endothelial Growth Factor Pathway in Human Cancer Cells. *Molecular Cancer Therapeutics*, **6**, 1433-1439. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-06-0677>
- [18] Stanigut, A.M., Pana, C., Enciu, M., Deacu, M., Cimpineanu, B. and Tuta, L.A. (2022) Hypoxia-Inducible Factors and Diabetic Kidney Disease—How Deep Can We Go? *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 10413. <https://doi.org/10.3390/ijms231810413>
- [19] Yu, J., Liu, Y., Li, H. and Zhang, P. (2023) Pathophysiology of Diabetic Kidney Disease and Autophagy: A Review. *Medicine*, **102**, e33965. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000033965>
- [20] Zhang, X., Feng, J., Li, X., Wu, D., Wang, Q., Li, S., et al. (2021) Mitophagy in Diabetic Kidney Disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 778011. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.778011>
- [21] 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.
- [22] Liu, J., Ren, J., Zhou, L., Tan, K., Du, D., Xu, L., et al. (2024) Proteomic and Lipidomic Analysis of the Mechanism Underlying Astragaloside IV in Mitigating Ferroptosis through Hypoxia-Inducible Factor 1α /Heme Oxygenase 1 Pathway in Renal Tubular Epithelial Cells in Diabetic Kidney Disease. *Journal of Ethnopharmacology*, **334**, Article 118517. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118517>
- [23] Zhang, M., Liu, W., Liu, Y., Zhang, Z., Hu, Y., Sun, D., et al. (2023) Astragaloside IV Inhibited Podocyte Pyroptosis in Diabetic Kidney Disease by Regulating SIRT6/HIF- 1α Axis. *DNA and Cell Biology*, **42**, 594-607. <https://doi.org/10.1089/dna.2023.0102>
- [24] Szulc, M., Kujawski, R., Baraniak, J., Kania-Dobrowolska, M., Kamińska, E., Grysczyńska, A., et al. (2021) Differential Influence of Pueraria Lobata Root Extract and Its Main Isoflavones on Ghrelin Levels in Alcohol-Treated Rats. *Pharmaceuticals*, **15**, Article 25. <https://doi.org/10.3390/ph15010025>
- [25] Shukla, R., Pandey, N., Banerjee, S. and Tripathi, Y.B. (2017) Effect of Extract of Pueraria Tuberosa on Expression of Hypoxia Inducible Factor- 1α and Vascular Endothelial Growth Factor in Kidney of Diabetic Rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **93**, 276-285. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.06.045>
- [26] 王屹菲, 周敏, 喻嵘. 雷公藤多苷治疗糖尿病肾病的系统评价再评价[J]. 中国药房, 2023, 34(23): 2915-2921.
- [27] 陈卫东, 常保超, 张燕, 等. 雷公藤多苷对糖尿病大鼠肾组织缺氧诱导因子- 1α 及内皮素-1 表达的影响[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(4): 499-505.
- [28] 吴若霞, 田莎, 熊家青, 等. 甘草酮 A 通过调节 mTOR/HIF- 1α 途径对顺铂诱导的肾小管上皮细胞的保护作用机制[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(7): 1420-1424.
- [29] Luo, Z., Li, T., Gao, Q., Chen, Y., Su, G. and Zhao, Y. (2021) Impact of Licochalcone a on the Progression of Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes Mellitus of C57BL/6 Mice. *Food & Function*, **12**, 10676-10689. <https://doi.org/10.1039/d1fo01630j>
- [30] 王忠萍, 张静, 陈运中. 苦瓜总皂苷的响应面法提取条件及降血糖活性的研究[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(12): 2845-2848.
- [31] 陈伟, 田鲁, 李易, 王港, 等. 苦瓜总皂苷对 2 型糖尿病肾病大鼠肾脏组织中 HIF- 1α 和 VEGF 表达的作用研究[J]. 环球中医药, 2016, 9(6): 659-663.
- [32] Chen, J., Xie, X., Zhang, H., Li, G., Yin, Y., Cao, X., et al. (2021) Pharmacological Activities and Mechanisms of Hirudin and Its Derivatives—A Review. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 660757. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.660757>
- [33] Pang, X., Zhang, Y., Shi, X., Peng, Z., Xing, Y. and Jiarui, H. (2020) Hirudin Reduces the Expression of Markers of the Extracellular Matrix in Renal Tubular Epithelial Cells in a Rat Model of Diabetic Kidney Disease through the Hypoxia-Inducible Factor- 1α (HIF- 1α)/vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Signaling Pathway. *Medical Science Monitor*, **26**, e921894. <https://doi.org/10.12659/msm.921894>
- [34] 沈金峰, 胡芳, 王福珍, 等. 大蒜素抗糖尿病肾病的实验研究[J]. 中医药学报, 2024, 52(2): 24-29.
- [35] Arellano-Buendía, A.S., Castañeda-Lara, L.G., Loredó-Mendoza, M.L., García-Arroyo, F.E., Rojas-Morales, P., Argüello-García, R., et al. (2020) Effects of Allicin on Pathophysiological Mechanisms during the Progression of Nephropathy Associated to Diabetes. *Antioxidants*, **9**, Article 1134. <https://doi.org/10.3390/antiox9111134>
- [36] 刘猛, 章政, 高炳宏, 等. 橘皮素生物活性及其对运动性哮喘的潜在功效[J]. 天然产物研究与开发, 2023, 35(6): 1088-1099.
- [37] Kang, M., Kim, S., Oh, S.Y., Na, W. and Kang, Y. (2020) Tangeretin Ameliorates Glucose-Induced Podocyte Injury through Blocking Epithelial to Mesenchymal Transition Caused by Oxidative Stress and Hypoxia. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 8577. <https://doi.org/10.3390/ijms21228577>
- [38] Kang, M., Lim, S.S., Lee, J., Yeo, K.M. and Kang, Y. (2013) Anthocyanin-Rich Purple Corn Extract Inhibit Diabetes-

- Associated Glomerular Angiogenesis. *PLOS ONE*, **8**, e79823. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079823>
- [39] 王薇, 王怀清, 杨建明, 等. 复方丹参滴丸对 2 型糖尿病大鼠代谢、生化指标及缺氧诱导因子-1 α /血管内皮生长因子通路的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(4): 935-937.
- [40] 陈频, 郑全林, 陈文钰, 等. 复方丹参滴丸对 2 型糖尿病大鼠肾组织 HIF-1 α 及 VEGF 表达的影响[J]. 中华保健医学杂志, 2011, 13(3): 200-203.
- [41] Yan, Y., Yuan, N., Chen, Y., Ma, Y., Chen, A., Wang, F., *et al.* (2024) SKP Alleviates the Ferroptosis in Diabetic Kidney Disease through Suppression of HIF-1 α /HO-1 Pathway Based on Network Pharmacology Analysis and Experimental Validation. *Chinese Medicine*, **19**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1186/s13020-024-00901-5>
- [42] 黄贤珍, 杨亦彬. 参芪降糖颗粒对糖尿病肾病大鼠肾组织缺氧诱导因子-1 α 表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(1): 61-62+96.
- [43] 李玉平, 刘佰洁, 陈洪学. 益阴降糖 1 号方治疗气阴两虚、瘀血内阻型糖尿病肾病临床研究[J]. 中医学报, 2017, 32(9): 1625-1629.
- [44] 仁增加, 李啟恩, 切羊让忠, 等. 基于“味性化味-网络药理-分子对接”的藏药四味姜黄汤防治糖尿病肾病的作用机制预测[J]. 中成药, 2022, 44(2): 640-646.
- [45] 童东. 藏药四味姜黄汤散对糖尿病肾病作用机制及配伍研究[D]: [硕士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2018.
- [46] 王秋苑, 刘又文, 岳辰, 等. 中药对自身免疫性疾病细胞焦亡影响的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(2): 260-269.