

中药对糖尿病肾病肾脏炎症信号转导通路的调节作用及机制研究进展

罗 文

黑龙江省中医药科学院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年3月6日; 录用日期: 2025年4月10日; 发布日期: 2025年4月24日

摘 要

炎症损伤是糖尿病肾病(DKD)发生、发展的关键因素。核因子 κ B (NF- κ B)、丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)、NOD样受体蛋白3和Smads等信号转导通路是DKD炎症性肾损伤的重要机制, 其中NF- κ B通路发挥着关键作用。NF- κ B通路激活后形成的炎症因子网络连接不同的信号通路, 加剧肾脏炎症损伤。许多中药复方、单药、有效成分和活性成分可以调节与炎症损伤相关的信号通路中关键分子的表达, 如转化生长因子- β 激活酶1、NF- κ B、p38 MAPK、NOD样受体蛋白3和Smad7。这些疗法具有多靶点的特点, 作用多重、交叉, 可以通过多种机制治疗DKD肾脏炎症和损伤, 应用了中医的“整体观”。

关键词

糖尿病肾病, 炎症损伤机制, 信号通路, 中医药

Research Progress on the Regulatory Effects and Mechanisms of Traditional Chinese Medicine on Renal Inflammatory Signal Transduction Pathways in Diabetic Nephropathy

Wen Luo

Heilongjiang Academy of Chinese Medicine Sciences, Harbin Heilongjiang

Received: Mar. 6th, 2025; accepted: Apr. 10th, 2025; published: Apr. 24th, 2025

Abstract

Inflammatory injury is a key factor in the occurrence and development of diabetic kidney disease

文章引用: 罗文. 中药对糖尿病肾病肾脏炎症信号转导通路的调节作用及机制研究进展[J]. 中医学, 2025, 14(4): 1566-1571. DOI: 10.12677/tcm.2025.144235

(DKD). Signal transduction pathways such as nuclear factor κ B (NF- κ B), mitogen-activated protein kinase (MAPK), NOD-like receptor protein 3, and Smads are important mechanisms of inflammatory renal injury in DDK, with the NF- κ B pathway playing a crucial role. After the NF- κ B pathway is activated, the formed inflammatory factor network connects different signaling pathways, exacerbating renal inflammatory injury. Many traditional Chinese medicine (TCM) formulas, single herbs, effective components, and active ingredients can regulate the expression of key molecules in signaling pathways related to inflammatory injury, such as transforming growth factor- β -activated kinase 1, NF- κ B, p38 MAPK, NOD-like receptor protein 3, and Smad7. These therapies have the characteristics of multiple targets, exerting multiple and cross effects, and can treat DDK renal inflammation and injury through various mechanisms, applying the “holistic view” of traditional Chinese medicine.

Keywords

Diabetic Nephropathy, Mechanism of Inflammatory Injury, Signal Path, Traditional Chinese Medicine

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. 概述

糖尿病肾病(DKD)是糖尿病最常见、最严重的并发症,炎症损伤是 DKD 发生发展的关键因素。DKD 患者肾脏中巨噬细胞、中性粒细胞、T 细胞等炎症细胞被激活并浸润,细胞因子、粘附分子、化学分子等炎症介质过量产生,炎症相关信号转导通路被激活,最终导致炎症反应。炎症相关信号通路主要包括核因子 κ B (NF- κ B)、MAPK、NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3)和 Smad7。研究表明,中药复方、单药、有效成分及活性成分可通过调节相关炎症信号通路,对抗 DKD 的炎症性肾组织损伤,从而延缓 DKD 的进展。

2. 中药介导的 DKD 肾脏 NF- κ B 信号通路的调控

NF- κ B 信号通路的激活在 DKD 肾脏炎症损伤中发挥着关键作用。在 DKD 中,高血糖、晚期糖基化终末产物(AGE)、活性氧(ROS)和 DAMP、IL-1 β 、TNF- α 以及其他炎症因子可激活肾脏 NF- κ B 信号传导,导致 DKD 肾脏炎症因子的产生和炎症损伤的加重[1]。许多中药或其提取物可以下调肾组织中 Toll 样受体和髓系分化因子 88 的表达,抑制 IKK 和 I κ B α 蛋白的磷酸化,从而抑制 NF- κ B 的易位,拮抗 DKD 肾脏的炎症反应。

2.1. TLR4 表达下调

TLR4-NF- κ B 通路是 NF- κ B 信号转导的重要机制之一。高糖激活 TLR4,而 TLR4 通过一系列信号转导途径激活 NF- κ B,促进炎症因子相关基因的表达,增加 IL-1 β 、IL-6、MCP-1 等促炎细胞因子的产生,加重肾脏炎症损害[2]。中药中的许多活性成分或有效成分可以抑制 TLR4-NF- κ B 通路,拮抗 DKD 肾脏的炎症损伤。小檗碱,中药活性成分黄连,可降血糖,保护肾脏。研究报道小檗碱可抑制 DKD 大鼠肾脏和高糖诱导的足细胞中 TLR4 的表达,并抑制 TLR4-NF- κ B 通路。

2.2. 抑制 IKK 和 I κ B α 的磷酸化

IKK 是 NF- κ B 信号通路中的重要激酶, I κ B α 是 NF- κ B 信号通路中的重要抑制蛋白。I κ B α 与 NF- κ B

结合并抑制其转位至细胞核。激活的 IKK 可以磷酸化和降解 I κ B, 将 NF- κ B 转位至细胞核, 激活炎症因子基因的转录, 增加炎症因子的产生。此外, 炎症因子还可激活 NF- κ B, 进一步加重 DKD。一些中药化合物或活性成分可以抑制 I κ B α 的磷酸化, 从而抑制 NF- κ B 入核。黄葵胶囊的主要成分是中药蜀葵花的提取物, 具有清湿热、解毒消肿的作用, 已广泛应用于临床治疗 DKD。韩伟等报道黄葵胶囊可下调 DKD 大鼠肾脏 IKK 的表达并抑制 IKK 的磷酸化, 从而减少抑制蛋白 I κ B 的降解, 抑制 NF- κ B 的易位, 拮抗在 DKD 肾脏中的炎症反应。龙胆苦甙是中药龙胆的活性成分, 具有降低血脂、抗炎、抗氧化等作用。该药通过抑制高糖诱导的大鼠肾小球系膜细胞 I κ B α 的降解, 抑制 NF- κ B 通路的激活, 改善炎症因子引起的肾损伤和肾纤维化进展。小檗碱也有类似的作用。

2.3. 直接抑制 p65 蛋白表达

p65 又称 RelA, 是 NF- κ B 家族的重要成员。一些中药化合物或活性成分可以直接抑制 NF- κ B (p65) 发挥抗炎作用。藿朴夏苓汤出自清代石寿堂所著的《医苑》。该疗法由 11 味中药组成, 具有显著的抗炎作用。钟艳华等发现藿朴夏苓汤可抑制脂多糖诱导的大鼠系膜细胞和 DKD 大鼠肾脏中 p65、IL-1 β 、TNF- α 的蛋白表达, 表明藿朴夏苓汤通过抑制 p65 活性来减轻肾脏炎症。

3. 中药介导的 DKD 肾脏 MAPK 信号通路的调控

DKD 发生过程中, 高血糖、氧化应激、促炎因子等多种因素可激活 MAPK 信号通路, 促进下游炎症细胞活化, 诱导炎症介质释放, 导致肾组织炎症损伤。在 DKD 大鼠的实验研究中发现, 高糖可诱导巨噬细胞分化为促炎表型, 促进 TAK1 激活, 进而激活 TAK-MKK-p38 MAPK 和 TAK-IKK-NF- κ B 通路, 诱导 TNF- α 、IL-1 β 、MCP-1 等炎症因子释放, 从而加剧肾脏病理损伤[3]。

3.1. TAK1 表达的抑制

TAK1 属于 MAPK 家族, 又称为丝裂原激活蛋白激酶 7, 该因子可通过转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)、TNF- α 、IL-1、TLR 配体刺激和缺氧。TAK1 参与多种病理生理过程, 如细胞生长、炎症、免疫反应和氧化代谢。TAK1 参与 p38 MAPK 炎症信号通路, 并参与 TNFR、IL-1R 和 TLR 介导的 NF- κ B 通路活性。研究表明, TAK1-MAPK 信号级联在引发 DKD 炎症损伤中发挥关键作用。小鼠骨髓源性巨噬细胞经 AGEs 诱导后, P-TAK1 和 TAK1 的表达水平及其下游因子 p38 MAPK 和 JNK 的磷酸化水平增加, NF- κ B 活性增加。炎症因子 TNF- α 和 MCP-1 的 mRNA 水平也相应升高。郭帅等报道以中药川芎、丹参、地龙、水蛭、全蝎组成的祛瘀通络中药可显著降低 DKD 大鼠肾组织中 TAK1、JNK 的蛋白表达, 并抑制肾脏巨噬细胞的浸润和活化以及炎症因子 MCP-1、IL- β 、TNF- α 释放入血, 提示化瘀通络中药可降低肾损伤, 通过抑制 TAK1-JNK 通路的激活来调节炎症反应。

3.2. MAPK 磷酸化的抑制

MAPK 级联的磷酸化是与 DKD 肾脏炎症损伤相关的重要机制。在 DKD 中, MAPK-TAK1 被激活, 磷酸化 p38 MAPK, 从而激活 NF- κ B 信号通路, 增加炎症因子的表达[4]。许多中药化合物或其活性成分可以抑制 p38 MAPK 和 JNK 的磷酸化, 从而保护肾脏。六味地黄丸由地黄、山茱萸、山药、芍药、茯苓、泽泻组成。真武汤由茯苓、芍药、白术、生姜、附子组成。徐等报道 DKD 大鼠肾脏 p38 MAPK 磷酸化水平高于正常大鼠, 六味地黄丸和真武汤治疗可抑制 DKD 大鼠肾脏 p38 MAPK 磷酸化, 减轻肾脏炎症损害, 并发挥肾脏保护作用。

3.3. 抑制炎症细胞因子

炎症因子是 MAPK 信号通路的产物和激活剂, 是 MAPK 信号正反馈的关键环节。在 DKD 期间, 激

活的 MAPK 易位至细胞核, 磷酸化 NF- κ B, 并增加炎症因子(如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-18)的表达。这些因素进一步刺激 p38 MAPK 信号通路, 形成正反馈环, 加重肾脏炎症反应, 促进 DKD 的发生发展。许多中药或其活性成分可以通过调节 MAPK 信号通路来抑制炎症因子的产生。黄芩苷是中药黄芩的有效成分, 具有抗菌、抗炎、抗氧化作用。有研究报道, 黄芩苷可通过抑制 DKD 小鼠肾脏中与 MAPK 信号通路相关的多种分子的表达, 从而抑制 T 淋巴细胞、中性粒细胞、巨噬细胞等炎症细胞的浸润[5]。此外, 黄芩苷还可降低肾组织中 IL-1 β 、IL-6、MCP-1、TNF- α 等炎症因子的表达, 改善 DKD 小鼠肾组织的病理状态, 减轻肾脏炎症损伤。

4. 中药介导的 DKD 肾脏 NLRP3 炎症小体信号通路的调控

NLRP3-Caspase-1-GSDMD 信号通路的激活是 DKD 肾脏炎症的重要机制。高糖和高胰岛素增加 AGEs, 导致氧化应激, 促进 ROS 过量产生, 激活 NLRP3, 募集 ASC 和 procaspase-1, 形成 NLRP3 炎症小体, 促进 procaspase-1 自我裂解和激活。此外, 成熟的 Caspase-1 促进 IL-1 β /IL-18 等炎症因子的裂解和成熟, 并裂解 GSDMD 生成 N 端 GSDMD, 诱导细胞膜穿孔损伤, 导致细胞焦亡。

4.1. ROS 产生减少

ROS 主要是指化学性质比氧更活泼的含氧化合物。ROS 在加速炎症方面发挥着重要作用。高血糖和高胰岛素会增加 AGE, 导致氧化应激和过量 ROS 生成, 诱导 NLRP3 寡聚化和变构, 并激活 NLRP3 炎症小体。许多中药或其活性成分可以减少 ROS 的产生, 发挥肾脏保护作用。NADPH 氧化酶 4 是体内关键的氧化还原酶, 也是催化 ROS 产生的主要酶。人参活性成分人参皂苷 Rg5 在 STZ 诱导的 DKD 小鼠高脂饮食喂养 5 周后, 降低 NADPH 氧化酶 4 活性并抑制 ROS 介导的 NLRP3 炎症小体活化, 减少 DKD 中的氧化应激和炎症反应。当归补血汤由黄芪、当归组成, 具有补气生血的作用, 具有类似的功效[6]。

4.2. 炎症体成分的表达下调

NLRP3、ASC 和 Caspase-1 分别是 NLRP3 炎症小体的受体分子、连接分子和效应分子。许多中药或其活性成分可以抑制 NLRP3 炎症小体的各个分子, 从而发挥肾保护作用。据报道, 黄葵胶囊可降低 DKD 大鼠肾小管上皮细胞和肾脏中 NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 β 的表达, 抑制 NLRP3 炎症小体的活化, 减轻 DKD 大鼠肾小管上皮间质转化。中药姜黄的活性成分姜黄素、人参皂苷化合物 K 等也有类似作用。冬虫夏草是一种滋补肺肾的中药, 该药下调 DKD 大鼠肾组织和高糖诱导的小鼠足细胞中 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 的蛋白以及 mRNA 水平, 并降低下游 IL-1 β 和 IL-18 的表达。因此, 冬虫夏草可以通过抑制 NLRP3 炎症小体的活性来减轻 DKD 和足细胞的炎症损伤。藏红花的主要成分藏红花素, 具有类似的功效[7]。

4.3. 抑制炎症因子

NLRP3-Caspase-1-IL-1 β /IL-18 是 DKD 肾脏炎症损伤的重要机制。NLRP3 炎症小体的激活导致 IL-1 β /IL-18 的产生增加, IL-1 β /IL-18 可以与相应的细胞因子受体结合, 启动 NF- κ B 信号通路, 为细胞因子提供第一个信号。激活 NLRP3 炎症小体信号通路, 形成正反馈回路, 加剧炎症反应。许多中药或其活性成分可以减少和抑制 IL-1 β 、IL-18 等促炎因子, 从而抑制 NLRP3 信号传导, 发挥肾保护作用。青蒿琥酯是中药青蒿的主要成分青蒿素的衍生物, 具有抗炎活性。Sun 等发现青蒿琥酯不仅能降低细胞中 IL-1 β 和 IL-6 的 mRNA 水平, 还能抑制细胞中 NLRP3 的表达。该结果表明青蒿琥酯可以通过抑制 NLRP3 炎症小体通路和炎症细胞因子的产生来减轻肾脏炎症损伤。甘草素和黄芪多糖 IV 分别从中药甘草和黄芪中提

取, 具有相似的功效[8]。

5. 中药介导的 DKD 肾脏 Smad 信号通路的调控

DKD 患者肾脏中 TGF- β 1-Smad3 信号通路被激活, Smad7 表达下调加重炎症损伤。研究表明, 肾脏 Smad7 过表达可显著抑制 DNA 结合活性、核转位、NF- κ B (p65)的转录活性以及 IL-1 β 和 TNF- α 诱导的 NF- κ B 依赖性炎症反应。因此, 合理控制 Smad7 的水平可能是 TGF- β 1/Smad3 和 NF- κ B 信号通路参与 DKD 肾脏炎症损伤的关键[9]。

5.1. 抑制 Smad7 表达

在与炎症和纤维化相关的 DKD 肾组织中, Smad7 的水平与 Smurf2 相关。Smurf2 是 Smad7 的泛素蛋白连接酶, 与 Smad7 结合并促进 Smad7 降解; 一旦肾脏 Smad7 被降解, Smad3 过度激活, TGF- β 1/Smad3 信号通路被激活, 从而加重 DKD 肾组织的炎症损伤和纤维化[10]。此外, Smad7 可以通过诱导 I κ B α 、防止 I κ B α 降解以及抑制 NF- κ B 信号驱动体外和体内的炎症激活来负调节 NF- κ B 信号传导。糖肾方可通过抑制 Smad7 阻断 NF- κ B 信号通路的激活, 治疗 DKD 肾脏炎症。该方抑制 DKD 大鼠肾组织中 Smurf2、Smad3 的表达, 上调 Smad7 的表达, 改善 I κ B α 的降解和 NF- κ B (p65)的核转位, 降低 TGF- β 1 的蛋白、mRNA 水平、IL-1 β 、IL-6 和 MCP-1, 并有效防止 DKD 中的肾纤维化和炎症损伤。因此, 抑制 Smurf2 介导的 Smad7 泛素降解可能是糖肾方抑制 TGF- β 1/smad3 介导的肾纤维化和 NF- κ B 依赖性肾炎损伤的核心机制。

5.2. 抑制 TGF- β 1 表达

TGF- β 1 在肾脏中表达最高, 影响促炎细胞因子的活性, 对 T 淋巴细胞和中性粒细胞发挥趋化作用, 是 DKD 中肾脏纤维化和炎症发展的重要介质。许多中药或其活性成分可以通过调节 TGF- β 1/Smad 信号通路来抑制炎症反应并预防肾脏损伤。在通过高脂、高糖饮食和低剂量 STZ 注射建立的 DKD 大鼠模型中, 雷公藤甲素通过降低 TGF- β 1 的表达并减少肾脏中巨噬细胞的浸润来减轻蛋白尿和足细胞炎症损伤。李等证明紫草的主要成分乙酰紫草素能够降低 DKD 小鼠肾组织中 IL-1 β 、IL-16 和 MCP-1 的表达, 抑制 TGF- β 1 的表达和 Smad2/3 的磷酸化, 上调 Smad7 表达。因此, 乙酰紫草素通过抑制 TGF- β 1/Smad 通路和炎症反应来减轻肾纤维化。苦杏仁苷是苦杏仁的主要成分, 具有抗炎、抗纤维化等类似作用。

6. 结论

肾脏中与 DKD 相关的炎症信号转导通路包括 NF- κ B、MAPK、NLRP3 和 Smad 信号通路。NF- κ B 信号通路是 DKD 肾脏炎症损伤相关的核心通路。NF- κ B 易位至细胞核, 直接调节炎症因子的表达, 并与其他炎症信号通路密切相关。TAK1 激酶是 MAPK 信号通路的重要上游分子, 可以激活 IKK 激酶, IKK 激酶是 NF- κ B 信号通路的上游分子。MAPK 信号通路激活后, 激活的 MAPK 易位至细胞核并磷酸化 NF- κ B, 增加炎症因子的产生。NLRP3 炎性体激活的第一个信号是在 NF- κ B 信号通路激活后提供的。在 Smad 信号通路中, Smad7 通过负向调节 NF- κ B 信号传导来抑制 NF- κ B 信号通路激活。

炎症因子网络连接着 DKD 肾脏中不同的炎症信号通路, 是形成正反馈环的关键因素。IL-1 β 等炎症细胞因子不仅可以激活 NF- κ B、MAPK、NLRP3 炎症小体等信号通路, 而且也是这些信号通路的产物。TGF- β 1 不仅是 TAK1-p38 MAPK 途径的激活分子和产物分子, 也是 Smad 途径的激活分子和产物分子。因此, 正反馈环的形成是炎症损伤加重的重要原因。此外, 氧化应激在多种炎症信号通路的激活中发挥着重要作用。

中药对 DKD 肾脏炎症损伤的调节作用具有多靶点、多效性和交叉性的特点。多靶点是指一种中药可以作用于一条信号通路中的多个靶点。例如，小檗碱可以同时抑制 NF- κ B 信号通路中 TLR4、I κ B α 和 P65 的表达。多效性是指一种中药可以干扰不同的信号通路。例如，人参皂苷化合物 K 和人参皂苷 Rg5 可以作用于 3 种不同的信号通路：NF- κ B、MAPK 和 NLRP3，来对抗 DKD 中的炎症性肾损伤。重叠是指不同中药可以作用于同一途径或同一靶点。例如，糖肾方和乙酰紫草素能够抑制 TGF- β 1 的表达并上调 Smad7 信号通路从而达到抗炎作用。这种多途径、多靶点的作用符合中医的整体理念，也适应 DKD 肾脏炎症信号通路激活的复杂性。也就是说，这些效应是由多种机制介导的。本文仅讨论与 DKD 炎症性肾损伤密切相关的 4 条信号通路。随着医学科技的发展，新的途径将会被发现。探讨中药对 DKD 肾脏炎症损伤相关信号通路的调节机制，对于 DKD 的临床治疗和新药研发具有重要意义。

参考文献

- [1] Hu, C. and Wu, X. (2021) Research Progress on the Mechanism and Treatment of Inflammation in Diabetic Nephropathy. *Journal of Chongqing Medical University*, **46**, 618-624.
- [2] Bai, Y., Yang, L., He, Y., et al. (2021) Effects of Angelica Polysaccharides on Diabetic Nephropathy Rats through TLR4/NF- κ B Signaling Pathway. *Chinese Patent Medicine*, **43**, 755-760.
- [3] Zhang, B., Qiao, Y., Liu, H., et al. (2021) Research Progress of TAK1 in Kidney Disease. *MedRev*, **27**, 2755-2760.
- [4] Yang, S., Hu, J., Wang, Y., et al. (2021) Effects of Triptolide on the Expression of p-p38 MAPK TNF- α and IL-1 β in Renal Tissue of Diabetic Nephropathy Rats. *Chinese Journal of Traditional Medical Science and Technology*, **28**, 897-900.
- [5] Ma, L., Wu, F., Shao, Q., Chen, G., Xu, L. and Lu, F. (2021) Baicalin Alleviates Oxidative Stress and Inflammation in Diabetic Nephropathy via Nrf2 and MAPK Signaling Pathway. *Drug Design, Development and Therapy*, **15**, 3207-3221. <https://doi.org/10.2147/dddt.s319260>
- [6] Jin, H., Qiang, J., Zhang, G., et al. (2022) Danggui Buxue Decoction Alleviates Oxidative Stress and Inflammatory Response in Diabetic Nephropathy Rats by Improving Podocyte Mitochondrial Dysfunction. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, **28**, 31-40.
- [7] Zhang, L., Jing, M. and Liu, Q. (2021) Crocin Alleviates the Inflammation and Oxidative Stress Responses Associated with Diabetic Nephropathy in Rats via NLRP3 Inflammasomes. *Life Sciences*, **278**, Article ID: 119542. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119542>
- [8] Feng, H., Zhu, X., Tang, Y., Fu, S., Kong, B. and Liu, X. (2021) Astragaloside IV Ameliorates Diabetic Nephropathy in db/db Mice by Inhibiting NLRP3 Inflammasome-mediated Inflammation. *International Journal of Molecular Medicine*, **48**, Article No. 164. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4996>
- [9] Wang, L., Wang, H., Liu, T. and Lan, H. (2021) TGF- β as a Master Regulator of Diabetic Nephropathy. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 7881. <https://doi.org/10.3390/ijms22157881>
- [10] Hu, Y., He, J., He, L., Xu, B. and Wang, Q. (2021) Expression and Function of Smad7 in Autoimmune and Inflammatory Diseases. *Journal of Molecular Medicine*, **99**, 1209-1220. <https://doi.org/10.1007/s00109-021-02083-1>