

# 中药调控AMPK信号通路治疗糖尿病肾病的研究进展

赵丹<sup>1</sup>, 马国庆<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

<sup>2</sup>黑龙江中医药大学附属第二医院内分泌科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年4月22日; 录用日期: 2025年6月6日; 发布日期: 2025年6月20日

## 摘要

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy DN)是糖尿病最常见的并发症之一,也是终末期肾病的主要原因。有大量研究表明, DN与AMP活化蛋白激酶(AMPK)信号通路之间有密切的关系, AMPK信号通路通过与细胞自噬、氧化应激和炎症反应等相互作用影响DN的进展。中医药在DN的临床治疗中起到重要作用,且中医药基于该机制防治DN的研究已取得较大进展。因此笔者从AMPK信号通路出发,阐述其干预DN的关键机制和相关研究进展,整理了基于该信号通路的中药单体活性成分或提取物、中药复方治疗DN的方法,以为中医药治疗DN提供更多帮助。

## 关键词

中药, 糖尿病肾病, AMPK信号通路

# Research Progress on the Treatment of Diabetic Nephropathy by Traditional Chinese Medicine through Regulating the AMPK Signaling Pathway

Dan Zhao<sup>1</sup>, Guoqing Ma<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Graduate, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Apr. 22<sup>nd</sup>, 2025; accepted: Jun. 6<sup>th</sup>, 2025; published: Jun. 20<sup>th</sup>, 2025

\*通讯作者。

文章引用: 赵丹, 马国庆. 中药调控 AMPK 信号通路治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. 中医学, 2025, 14(6): 2440-2449.  
DOI: 10.12677/tcm.2025.146361

## Abstract

Diabetic Nephropathy, a common complication of diabetes, is a major cause of end-stage renal disease. Ample research indicates a close link between DN and the AMP-activated protein kinase signaling pathway, which impacts DN progression through regulating autophagy, oxidative stress, and inflammation. Traditional Chinese medicine is crucial in DN treatment, with significant progress in relevant prevention and treatment research. This paper reviews the key mechanisms of the AMPK pathway in DN intervention, and summarizes the application of traditional Chinese medicine monomers, extracts, and compound formulas for DN treatment, aiming to inform traditional Chinese medicine treatment of DN.

## Keywords

Traditional Chinese Medicine, Diabetic Nephropathy, AMPK Signaling Pathway

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)是糖尿病微血管病变之一,是慢性高糖引起的肾损害,病变累及全肾,临床以持续性蛋白尿和肾小球滤过率进行性下降为特征。据国际糖尿病联盟(IDF)数据显示,2021年估计有5.37亿人患有糖尿病,预计到2030年这一数字将达到6.43亿[1]。随着生活方式的改变,我国DN的发病率逐年上升,DN已经成为终末期肾病的首要原因。针对治疗,西医采用控制血糖、血压对症治疗,但仍然有患者病情恶化至终末期肾病。中医通过辨证论治可以有效防治早中期DN,中药单体和复方可以激活AMPK信号传导改善糖脂代谢、抑制氧化应激和炎症反应以及诱导自噬[2],从而逆转或延缓DN向终末期肾病进展。本文阅览了近期相关研究,简述了AMPK相关信号通路延缓DN进行性加重的作用,总结了中药干预AMPK相关信号通路防治DN的最新研究成果,为临床治疗DN提供理论依据和思路。

## 2. AMPK 通路的概述

### 2.1. AMPK 的构成

AMPK是一种细胞能量状态传感器,以异源三聚体复合物的形式存在体内,包括催化 $\alpha$ 亚基( $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ )、调节 $\beta$ 亚基( $\beta 1$ 、 $\beta 2$ )和 $\gamma$ 亚基( $\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 、 $\gamma 3$ ),根据其表达形式不同,可以形成12种异源三聚体组合[3]。AMPK在人体肝脏、肌肉和脂肪组织普遍表达,在肾脏的研究中,AMPK作为细胞能量和氧化还原传感器在肾小管上皮细胞中大量表达[4]。

### 2.2. AMPK 的激活与功能

AMPK是细胞能量变化的保守传感器,可通过AMP/ATP和/或ADP/ATP比率的增减而被选择性激活,ATP与AMP两者竞争性结合AMPK的 $\gamma$ 亚基,当ATP与 $\gamma$ 亚基结合时,AMPK三聚体处于闭合状态,AMPK不可被激活;而当ATP消耗过多或生成减少时,游离的AMP与 $\gamma$ 亚基结合后,AMPK的 $\alpha$

亚基可以在 Thr172 位点被磷酸化, 这也是 AMPK 被激活的标志[5], 此时 AMPK 可以被上游激酶 LKB1 和 CaMKK 直接激活。相反 AMPK $\alpha$  亚基的 Ser485 位点磷酸化则抑制 AMPK 激活。AMPK 激活的作用是调节细胞能量代谢稳态, 通过促进能量分解代谢同时抑制能量消耗代谢达到能量平衡。需要注意的是 AMPK 发挥作用的机理具有双面性, AMPK 的异常激活对人体有负面影响[6]。

综上所述 AMPK 作为能量感受器在人体各细胞中表达, 当机体出现能量失衡时, 受 LKB1 和 CaMKK 的调控, 通过磷酸化下游底物调控代谢, 保持机体能量稳态, 但其异常激活也会造成不良影响。

### 3. AMPK 干预 DN 的作用机制

#### 3.1. 细胞自噬

细胞自噬是一种高度保守的细胞过程, 通过去除受损的大分子蛋白和细胞器并促进应激状态下细胞存活来维持细胞平衡。在肾脏细胞中, 高糖抑制自噬的激活, 肾脏细胞凋亡增多造成足细胞的丢失, 并且肾小球基底膜增厚从而导致肾小球的萎缩硬化[7], 因此调控细胞自噬可以减轻高糖对肾脏的损伤。有研究表明, 自噬作为一种保护机制受 AMPK 调节, 通过特异性磷酸化自噬相关蛋白复合物, AMPK 在多个调节水平上促进自噬[8]。AMPK 激活后通过两种不同的机制激活自噬: mTOR 的负调节和 SIRT1 通路。mTOR 是由 mTORC1 和 mTORC2 形成的复合体。作为细胞内调控自噬的主要枢纽, mTORC1 促进细胞生长和能量代谢同时抑制 ULK1 和自噬, 当血糖利用率下降时, 激活的 AMPK 可抑制 mTORC1 从而促进自噬[9]。有研究发现雷帕霉素作为一种 mTOR 抑制剂对 mTOR 激活的抑制显著降低了高葡萄糖处理近端肾小管上皮细胞的凋亡[10]。SIRT1 是哺乳动物中 NAD 依赖性脱乙酰酶 Sirtuins 家族的成员, 它能够在烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD<sup>+</sup>)存在下使多种底物蛋白脱乙酰化并参与自噬过程[11]。AMPK 增强烟酰胺磷酸核糖转移酶的表达, 从而增加细胞内 NAD<sup>+</sup>浓度并激活 SIRT1。同时, SIRT1 通过去乙酰化激活 AMPK 的上游激活剂 LKB1 来促进 AMPK 的激活, SIRT1 与 AMPK 相互促进, 以正循环调节的形式调控自噬过程[12]。有研究表明过表达 STAMP2 可以激活 AMPK/SIRT1 通路促进自噬改善 DN 小鼠的肾形态改变, 减轻 DN 的肾损害[13]。

#### 3.2. 氧化应激

氧化还原的动态平衡是维持细胞的生存与工作的基础, 氧化应激的表现是体内氧化物质与抗氧化物质的失衡, 而氧化应激是连接高血糖与糖尿病微血管病变的基本因素, 亦是诱导 DN 进展的主要原因之一[14]。高血糖引起 ROS 的激增是氧化应激的最终原因, 沉积在肾小球系膜细胞中过量 ROS 造成肾小球系膜细胞的死亡引起肾脏的损害[15]。因此, 抑制 ROS 的过量产生能够减轻氧化应激对肾脏的损伤。通过 LKB1 介导 AMPK 磷酸化, 从而上调 PGC-1 $\alpha$  表达, 抑制 mTOR 信号通路以此减少肾脏细胞线粒体损伤和氧化应激[2]。除此之外, Nrf2 信号参与调节氧化应激损伤的抗氧化防御机制, 在氧化应激条件下, Nrf2 结构改变并转位到细胞核中从而增加 NQO1、SOD、CAT 和 HO-1 的表达水平, 以此增强抗氧化酶的活性[16]。AMPK 是 Nrf2 信号传导的重要上游介质之一, 因此 AMPK/Nrf2 信号通路的激活可以减少 ROS 的生成。研究表明 ISO 作为二苯乙烯的天然衍生物能够激活 AMPK/Nrf2 信号通路, 提高抗氧化因子表达, 减轻 HG 诱导的氧化应激[17]。同样的, AMPK 已被证实通过其对 FoxO 信号通路转录活性的影响来调节细胞内氧化平衡, FoxO 是转录因子的亚家族, 可增强多种组织中抗氧化酶的表达[18], 因此激活 AMPK-FoxO 可增强多种抗氧化酶活性以减少氧化应激的损伤。

#### 3.3. 炎症反应

ROS 的释放除了诱导氧化应激的损伤, 还会触发炎症细胞的聚集以及炎症因子的形成, 炎症细胞的

浸润会导致 DN 的肾损伤。激活 AMPK 可通过磷酸化 SIRT1、PGC-1 $\alpha$  和 FoxO 降低 NF- $\kappa$ B 的活性, 抑制炎症相关因子的表达, 在 DN 炎症反应中起到重要调节作用[19]。一项研究发现糖肾清 2 号可以激活高糖环境下小鼠肾小球系膜细胞 AMPK $\alpha$ 1, 下调 NF- $\kappa$ B 的活性以及炎症相关基因的表达, 减轻炎症损伤[20]。

#### 4. 中医对调控 AMPK 治疗 DN 的认识

《生气通天论篇第三》提出“阴平阳秘, 精神乃治, 阴阳离决, 精气乃绝”, 强调人作为有机的整体, 通过气血阴阳调和来维持机体的稳定状态, 而 AMPK 作为能量传感器, 其维持机体能量代谢平衡的过程与中医“阴阳自和”相类似。本病归属于中医“消渴肾病”“水肿”“虚劳”“关格”等范畴, 其病因为消渴日久, 阴阳失调, 脾肾亏虚, 气血运行无力, 产生水湿、浊毒、瘀血损伤肾络。其基本病机为本虚标实, 本虚主要以脾肾亏虚, 标实以湿、毒、瘀为主[21]。在此过程中, 脾肾亏虚在微观层面表现为 AMPK 对下游通路的激活或抑制[22], 影响下游通路的激活, 产生有害物质, 国医大师南征指出“瘀毒”为 DN 的关键因素, 将炎症因子、炎症反应现代病理与“瘀毒”之中医病机相对应[23], 笔者推测湿浊、瘀毒是对肾脏细胞坏死、ROS 的沉积以及炎症因子浸润等病理机制的宏观概括。中医药在防治 DN 中有独特的优势, 其有效性及安全性得到证实, 具有多途径、注重整体等特点, 有巨大发展空间, 对延缓 DN 发生发展有重要意义。

#### 5. 中药通过 AMPK 信号通路防治 DN

##### 5.1. 中药单体

苦杏仁苷是氰苷类物质, 也是中药苦杏仁的有效成分, 已发现苦杏仁苷具有抗肿瘤、预防糖尿病、降血脂及消炎镇痛的功效[24]。闫萌萌等[25]的研究发现苦杏仁苷能够明显升高 DN 小鼠模型肾组织的 p-AMPK/AMPK 表达水平, 明显降低 p-mTOR/mTOR 相对表达水平, 提示苦杏仁苷可激活 AMPK/mTOR 信号通路, 促进肾脏细胞自噬, 改善 DN 对肾小管上皮细胞的损伤。知母皂苷元属于甾体皂苷类物质, 是知母的有效成分之一, 现代药理学发现知母皂苷元具有抗肿瘤、降血糖、抗神经系统疾病、抗炎及抗氧化的作用[26]。张少泉等[27]的研究发现知母皂苷元可以激活 AMPK/mTOR/ULK1 信号通路, 促进足细胞自噬, 抑制肾小球系膜基质和细胞外基质合成, 从而改善肾功能。紫苏叶提取物有效成分包括黄酮类化合物、花青素类和苷类化合物等, 能够抗炎抗氧化、调节脂肪代谢[28]。薛剑等[29]的研究表明紫苏叶提取物能够增加 DN 模型大鼠肾小球局部 Sean2 蛋白表达, 激活 AMPK/mTOR 信号通路, 促进细胞自噬, 保护肾功能。冬虫夏草是麦角菌科真菌冬虫夏草菌, 主要成分包括核苷、甾醇、氨基酸等, 冬虫夏草已被证实具有调节免疫、抗肿瘤、保护肾脏、抗衰老及抗糖尿病等作用[30]。DN 的体外研究提示冬虫夏草可以激活 AMPK/mTOR 信号通路, 促进足细胞自噬, 减轻高糖对足细胞的损伤[31]。二氢杨梅素作为黄酮类化合物在 DN 大鼠模型的作用机制是促进 AMPK 表达, 抑制 mTOR, 促进细胞自噬[32]。黄芪多糖[33]、芒柄花苷[34]和甘草酸[35]均可以激活 AMPK/SIRT1 信号通路减轻糖尿病鼠的肾损伤, 小檗碱[36]的体外实验同样证实激活 AMPK/SIRT1 信号通路可以减轻高糖对肾小球系膜细胞的损伤。虎杖苷[37]和大黄素[38]可以调控 AMPK/TLR4 信号通路, 抑制下游炎症因子的表达和释放, 减轻 DN 大鼠肾脏异常炎症反应。灯盏花素[39]和牡荆素[40]可以激活 AMPK 调控 ACC 磷酸化, 减少脂质在 DN 模型鼠肾脏的累积, 发挥保护肾脏的作用。番泻叶苷 A 是番泻叶和大黄的主要有效成分, 申亮等[41]的研究发现通过调控 DN 模型小鼠肾脏的 AMPK/Nox4 信号通路抑制活性氧的积累, 减轻小鼠肾脏氧化应激反应。黄芪甲苷是中药黄芪的有效活性成分之一, 现代药理学研究证实黄芪甲苷具有抗炎抗氧化、降血糖、调节脂肪和能量代谢、抗纤维化和抗肿瘤的作用[42]。李国玲等[43]在研究黄芪甲苷改善 DN 模型大鼠肾脏损伤的

机制时发现黄芪甲苷通过 AMPK/eNOS 途径促进 NO 释放增多, 改善肾脏血管内皮细胞功能, 延缓肾衰竭进程。除中药单体活性成分外, 广泛存在于水果、蔬菜的山奈酚可以激活 AMPK/Nrf2 信号通路降低炎症因子水平和抑制氧化应激, 干预 DN 模型大鼠的肾损害进展[44]。

综上所述苦杏仁苷、知母皂苷元、紫苏叶提取物等中药单体活性成分或提取物均可通过 AMPK 信号通路调控 DN, 其中苦杏仁苷等依赖 mTOR 和 SIRT1 通路促进细胞自噬, 延缓 DN 的进展; 虎杖苷等经 TLR4 以及 Nrf2 通路抑制 DN 肾脏的炎症反应; 番泻叶苷等通过 eNOS、Nox4 等信号通路减轻氧化应激对肾脏的损伤。值得注意的是, 黄芪甲苷和黄芪多糖作为黄芪的有效成分干预 DN 的作用机制不同。详见表 1。

**Table 1.** Research on Chinese medicine monomers' intervention in DN through the AMPK

**表 1.** 中药单体通过 AMPK 信号通路干预 DN 的研究

中药提取物或有效成分	模型	剂量、给药方式及时间	通路	参考文献	机制
苦杏仁苷	高脂加 STZ 腹腔注射构建 DN 大鼠模型	3、10 mg·kg <sup>-1</sup> 灌胃, 持续给药 8 周, 每天 1 次	AMPK/mTOR	[25]	提高 AMPK 蛋白表达水平, 抑制 mTOR 蛋白表达
知母皂苷元	高脂加 STZ 腹腔注射构建 DN 大鼠模型	20 mg/(kg·d)、60 mg/(kg·d) 灌胃, 持续 8 周	AMPK/mTOR/ULK1	[27]	提高 AMPK、ULK1 表达量, 降低 mTOR 表达量
紫苏叶提取物	高脂加 STZ 腹腔注射构建 DN 大鼠模型	200、400 mg·kg <sup>-1</sup> 灌胃, 持续给药 7 周	AMPK/mTOR	[29]	上调 Sesn2 的表达, 引起 AMPK 磷酸化并抑制 mTOR 的磷酸化
冬虫夏草提取物	小鼠永生足细胞系 MPC-5	30 mmol/L 培养 48 h, 每组重复 5 次	AMPK/mTOR	[31]	激活 AMPK, 抑制下游 mTOR, 促进细胞自噬
二氢杨梅素	腹腔注射 STZ	50、50 mg/kg 灌胃, 每日一次, 持续 8 周	AMPK/mTOR	[32]	激活 AMPK 可抑制 mTOR
黄芪多糖	高脂加腹腔注射 STZ 诱导建立 DN 大鼠模型	200 mg/kg·d 灌胃, 持续 12 周	AMPK/SIRT1/FOXO1	[33]	上调 AMPK、SIRT1 和 FOXO1 的蛋白表达水平, 抑制 FOXO1 的乙酰化
芒柄花苷	腹腔注射 STZ 构建 DN 大鼠模型	50、200 mg/kg 灌胃, 持续 16 周	AMPK/SIRT1/FOXO1	[34]	促进 AMPK、SIRT1 和 LC3B 水平, 降低 FOXO1
甘草酸	雄性 db/db 小鼠	15 mg/kg/d 腹腔注射, 持续 8 周	AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$	[35]	上调 AMPK、SIRT1 和 PGC-1 $\alpha$ 蛋白表达
小檗碱	HG 肾小球系膜细胞	30、60、90 $\mu$ mol/L 培养 24 h	SIRT1/AMPK	[36]	使 SIRT1、p-AMPK 蛋白表达量上升, 促进自噬
虎杖苷	高脂喂养 KK-Ay 小鼠构建 DN 模型	13.33、6.67、3.33mg/kg·d 灌胃, 持续 12 周	AMPK $\alpha$ 1/TLR4	[37]	上调 AMPK 表达水平, 下调 TLR4、IL-18、MCP-1 表达水平
大黄素	高脂喂养 KK-Ay 小鼠构建 DN 模型	13.33、6.67、3.33 mg/kg·d 灌胃, 持续 12 周	AMPK $\alpha$ 1/TLR4/p65	[38]	TLR4、p65、IL-6、IL-18 的表达显著下降, AMPK $\alpha$ 1 的表达得到改善

续表

灯盏花素	STZ 腹腔注射构建 DN 大鼠	80 mg/kg-d 腹腔注射, 持续 8 周	AMPK/ACC	[39]	提高 AMPK 的表达降低 ACC 水平
牡荆素	高脂诱导 C57BL/6 小鼠构建 DN 模型	15、30、60 mg/kg 灌胃, 持续 12 周	AMPK/ACC	[40]	提高 AMPK 水平以降低 ACC 的表达, 改善 DN
番泻叶苷 A	高脂加 STZ 腹腔注射构建 DN 大鼠模型	15、30、60 mg/kg-d 腹腔注射, 持续 28 d	AMPK/Nox4	[41]	升高 p-AMPK 蛋白表达水平, 降低 Nox4 蛋白表达水平
黄芪甲苷	高脂加 STZ 腹腔注射构建 DN 大鼠模型	40 mg/kg-d 灌胃, 持续 12 周	AMPK/eNOS	[43]	促进 AMPK 的磷酸化及 eNOS 的蛋白表达
山柰酚	STZ 腹腔注射构建 DN 大鼠	50、100 mg/kg-d 灌胃, 持续 8 周	AMPK/Nrf2	[44]	激活 AMPK/Nrf2, 降低炎症因子水平, 抑制铁死亡

## 5.2. 中药复方

大黄糖络丸药物组成包括生大黄、黄连、黄芩、葛根、三七、西洋参、干姜等, 此方由大黄黄连泻心汤化裁而来, 具有清热燥湿, 活血通络的功效。苏蓓蓓等[45]研究发现大黄糖络丸通过调控 AMPK/mTOR/ULK1 信号通路升高 LC3II/LC3I、Beclin-1 的表达, 降低 p62 的表达, 表明大黄糖络丸通过促进自噬改善 db/db 小鼠肾脏肾小管和肾小球基底膜的损伤。水陆地黄胶囊由生黄芪、熟地黄、山药、山萸肉、泽泻、茯苓、丹皮、丹参、芡实和金樱子等组成, 以《医学心悟》中六味地黄汤为基础加减而成, 具有活血化瘀, 益气养阴的功效。王惠玲等[46]研究发现水陆地黄胶囊能够激活 DN 模型大鼠肾脏中 LKB1/AMPK/Sirt1 信号通路, 提高 LC3II/I 的表达, 促进自噬, 延缓 DN 大鼠肾纤维化的发生。金匮肾气汤为金匮肾气丸之汤剂型, 金匮肾气丸原方是《金匮要略》之“肾气丸”, 其药物组成包括茯苓、牡丹皮、熟地黄、山药、泽泻、酒萸肉、桂枝、附片等, 具有温补肾阳, 化气行水的功效。刘春燕等[47]的研究发现金匮肾气汤调控 db/db 小鼠肾脏的 AMPK/mTOR 信号通路, 抑制 mTOR 磷酸化, 促进足细胞自噬, 延缓 DN 的进展。益肾颗粒是张宁教授继承国医大师吕仁和教授的学术思想总结的经验方, 药物组成包括黄芪、山萸肉、生地黄、当归、太子参、丹参, 具有养阴益气, 活血化瘀, 利湿泄浊的功效。童楠等[48]的研究发现益肾颗粒可以促进 DN 模型大鼠肾脏中 LKB1/AMPK/Sirt1 信号通路的激活, 增强足细胞自噬活性, 减轻 DN 大鼠肾脏病理改变。当归补血汤源自《内外伤辨惑论》, 方含黄芪益气固表, 当归补血活血, 加味当归补血汤是在当归补血汤基础上加入丹参和地龙, 共奏补血活血, 益气通络之功。丁鑫等[49]的研究发现加味当归补血汤能够激活 DN 模型大鼠肾脏 AMPK 相关途径, 减轻 ROS 对 PGC-1 $\alpha$  蛋白表达的抑制, 增强 MnSOD 活性, 有效改善氧化应激对 DN 大鼠肾脏的损害。益气祛风方是赵进喜教授继承国医大师吕仁和教授的学术思想后自拟的经验方, 药物组成包括生黄芪、穿山龙、牛蒡子、蝉蜕、鬼箭羽、水蛭等, 具有益气活血, 祛风通络的功效[50]。王羲文等[51]研究发现益气祛风方通过调控 db/db 小鼠肾组织 TLR4/MyD88/AMPK 信号通路升高 p-AMPK 和 PGC-1 $\alpha$  蛋白表达程度减轻肾脏炎症反应状态。玉泉丸记载于《种福堂公选良方》, 方中含葛根、天花粉、地黄、麦冬、五味子、甘草等药物, 具有清热养阴, 生津止渴之功效。郭逸等[52]在研究玉泉丸对 DN 的影响时发现玉泉丸可以激活 DN 模型大鼠肾组织中 AMPK/FOXO3a 信号通路抑制氧化应激和肾脏细胞凋亡, 减轻肾损害。黄芪汤出自《仁斋直指方论》卷十七, 由黄芪、茯苓、瓜蒌根、麦门冬、北五味子、炙甘草、生干地黄七味药物组成, 具有益气养阴之功效。陈霞等[53]的研究发现黄芪汤通过调控 db/db 小鼠肾组织 AMPK-Camkk $\beta$  (LKB1) 信号通路上调 p-AMPK、p-Camkk $\beta$ 、p-LKB1、p-ACC 蛋白表达量, 抑制氧化应激和改善脂代谢紊乱, 延缓

DN 的进展。运脾和络方是柴可夫教授治疗糖尿病并发症的自拟经验方, 方中含有黄芪、苍术、泽泻、防己、当归、赤芍、玄参、威灵仙等药物, 具有补益脾肾, 化痰和络的功效。郭焱等[54]研究发现运脾和络方可以调控 DN 模型大鼠肾组织 AMPK/Sirt1 信号通路, 上调 p-AMPK、Sirt1、LC-II 的表达水平, 降低 p62 的表达, 促进细胞自噬, 减轻肾脏损伤。

综上所述大黄糖络丸、水陆地黄胶囊等中药复方可以通过 AMPK 信号通路干预其下游不同分子延缓 DN 的进展。研究中大部分中药复方治疗 DN 以补益为主兼活血化痰, 这与 DN 本虚标实之病机一致。详见表 2。

**Table 2.** Research on the intervention of traditional Chinese medicine compound in DN through AMPK

**表 2.** 中药复方通过 AMPK 相关通路干预 DN 的研究

中药复方	药物组成	模型	剂量、给药途径及时间	通路	参考文献	机制
大黄糖络丸	生大黄、黄连、黄芩、葛根、三七、西洋参、干姜	SPF 级雄性 db/db 小鼠模型	3.6、1.8、0.9 g/kg-d 灌胃, 持续 10 周	AMPK/mTOR/ULK1	[45]	上调 AMPK、ULK1 的表达, 下调 mTOR 的表达
水陆地黄胶囊	生黄芪、熟地黄、山药、山萸肉、泽泻、茯苓、丹皮、丹参、芡实和金樱子	高脂高糖加 STZ 腹腔注射构建 DN 大鼠模型	6 g/kg-d 灌胃, 持续 8 周	LKB1/AMPK/Sirt1	[46]	上调 LKB1、p-AMPK、Sirt1 的蛋白表达, 促进自噬
金匱肾气汤	茯苓、牡丹皮、熟地黄、山药、泽泻、酒萸肉、桂枝、附片	SPF 级 db/db 雄性小鼠	1.3、2.6 g/kg-d 灌胃, 持续 12 周	AMPK/mTOR	[47]	增强 AMPK 磷酸化, 抑制 mTOR 磷酸化, 促进细胞自噬
益肾颗粒	黄芪、山萸肉、生地黄、当归、太子参、丹参	高糖高脂加腹腔注射 STZ 构建 DN 小鼠模型	0.89、1.78、3.56 g/kg 灌胃, 持续 10 周	LKB1/AMPK/Sirt1	[48]	促进 LKB1/AMPK/Sirt1 信号通路蛋白的表达, 同时抑制 PI3k/Akt/mTOR 信号通路蛋白的表达
加味当归补血汤	黄芪、当归、丹参、地龙	高糖高脂加腹腔注射 STZ 构建 DN 小鼠模型	2.58、5.16、10、32 g/kg 灌胃, 持续 20 周	AMPK/PGC-1 $\alpha$	[49]	增强 p-AMPK、PGC-1 $\alpha$ 的蛋白表达水平
益气祛风方	生黄芪、穿山龙、牛蒡子、蝉蜕、鬼箭羽、水蛭	SPF 级雄性 db/db 小鼠模型	0.2 ml/10g 灌胃, 持续 8 周	TLR4/MyD88/AMPK	[51]	下调 TLR4、MyD88 的蛋白表达水平, 升高 p-AMPK 蛋白表达水平
玉泉丸	葛根、天花粉、地黄、麦冬、五味子、甘草	高糖高脂加腹腔注射 STZ 构建 DN 小鼠模型	2.16、4.32、8.64 g/kg-d 灌胃, 持续 8 周	AMPK/FOXO3a	[52]	增加 p-AMPK/AMPK、p-FOXO3a/FOXO3a 的表达水平, 抑制氧化应激
黄芪汤	黄芪、茯苓、瓜蒌根、麦门冬、北五味子、炙甘草、生干地黄	SPF 级雄性 db/db 小鼠模型	1.08、0.36、0.12 g/kg-d 灌胃, 持续 14 周	AMPK-Camkk $\beta$ (LKB1)	[53]	上调 p-AMPK、p-Gamkk $\beta$ 、p-LKB1、p-ACC 蛋白的表达水平
运脾和络方	黄芪、苍术、泽泻、防己、当归、赤芍、玄参、威灵仙	高糖高脂喂养 ZDF 大鼠构建 DN 模型	12.5 g/kg-d 灌胃, 持续 10 周	Sirt1/AMPK	[54]	上调 Sirt1、LC-II 的表达水平, 降低 p62 的表达, 同时上调 p-AMPK 的表达水平

## 6. 小结和展望

AMPK 信号通路在 DN 中起到关键性作用, 包括与细胞自噬、氧化应激、炎症反应和脂代谢进程中。国内外诸多研究表明, 调节 AMPK 信号通路是治疗 DN 关键分子机制。其中, 中药具有多通路、多靶点等诸多优势, 现有的实验数据证实了中药调控 AMPK 信号通路能够显著减轻肾损伤, 延缓 DN 的进展, 包括中药单体有效成份或提取物、中药复方通过 AMPK 信号通路发挥多靶点防治 DN。其中多以益气健脾, 温补肾阳, 清热燥湿, 活血化瘀为主要功效, 与 DN 本虚标实之病机相对应。但中药调控 AMPK 信号通路治疗 DN 仍存在一定局限性: ① 中药复方研究较少, 尤其是经典方剂, 并未对其分析具体成分, 可能因为中药复方作用复杂, 因此需要新型生物科技研究其具体活性成分。② 对中药治疗 DN 不同证型的研究较少, 中医治疗原则为辨证论治, 而目前的研究尚未能明确 AMPK 信号通路 with DN 中医证型的相关性。③ 研究深度不够, 现代药理研究大多只表明中药通过调控 AMPK 信号通路影响下游分子水平与最终肾脏病理状态改善的相关性, 未明确相关机制。④ 实验多集中于动物和体外, 而临床试验较少。

中药通过调控 AMPK 信号通路治疗 DN 具有优势和特色, 但仍存在不足, 希望随着研究的不断深入, 中药对 AMPK 信号通路的调控会成为临床治疗 DN 的新思路。

## 参考文献

- [1] Magliano, D.J. and Boyko, E.J. (2021) IDF Diabetes Atlas. International Diabetes Federation.
- [2] Entezari, M., Hashemi, D., Taheriazam, A., Zabolian, A., Mohammadi, S., Fakhri, F., *et al.* (2022) AMPK Signaling in Diabetes Mellitus, Insulin Resistance and Diabetic Complications: A Pre-Clinical and Clinical Investigation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **146**, Article 112563. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112563>
- [3] Ross, F.A., MacKintosh, C. and Hardie, D.G. (2016) AMP-Activated Protein Kinase: A Cellular Energy Sensor That Comes in 12 Flavours. *The FEBS Journal*, **283**, 2987-3001. <https://doi.org/10.1111/febs.13698>
- [4] 孙宇石, 李柏均, 程帆. AMP 活化蛋白激酶抑制肾纤维化的作用机制研究进展[J]. *山东医药*, 2024, 64(14): 87-90.
- [5] Ke, R., Xu, Q., Li, C., Luo, L. and Huang, D. (2017) Mechanisms of AMPK in the Maintenance of ATP Balance during Energy Metabolism. *Cell Biology International*, **42**, 384-392. <https://doi.org/10.1002/cbin.10915>
- [6] Malik, N., Ferreira, B.I., Hollstein, P.E., Curtis, S.D., Trefts, E., Weiser Novak, S., *et al.* (2023) Induction of Lysosomal and Mitochondrial Biogenesis by AMPK Phosphorylation of Fnip1. *Science*, **380**, eabj5559. <https://doi.org/10.1126/science.abj5559>
- [7] Stanigut, A.M., Tuta, L., Pana, C., Alexandrescu, L., Suceveanu, A., Blebea, N., *et al.* (2025) Autophagy and Mitophagy in Diabetic Kidney Disease—A Literature Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 806. <https://doi.org/10.3390/ijms26020806>
- [8] Wang, S., Li, H., Yuan, M., Fan, H. and Cai, Z. (2022) Role of AMPK in Autophagy. *Frontiers in Physiology*, **13**, Article 1015500. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1015500>
- [9] Rabinowitz, J.D. and White, E. (2010) Autophagy and Metabolism. *Science*, **330**, 1344-1348. <https://doi.org/10.1126/science.1193497>
- [10] Velagapudi, C., Bhandari, B.S., Abboud-Werner, S., Simone, S., Abboud, H.E. and Habib, S.L. (2011) The Tuberin/mTOR Pathway Promotes Apoptosis of Tubular Epithelial Cells in Diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology*, **22**, 262-273. <https://doi.org/10.1681/asn.2010040352>
- [11] 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>
- [12] Ge, Y., Zhou, M., Chen, C., Wu, X. and Wang, X. (2022) Role of AMPK Mediated Pathways in Autophagy and Aging. *Biochimie*, **195**, 100-113. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2021.11.008>
- [13] Song, F., Song, M., Ma, W., Gao, Z., Ti, Y., Zhang, X., *et al.* (2021) Overexpressing STAMP2 Attenuates Diabetic Renal Injuries via Upregulating Autophagy in Diabetic Rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **579**, 47-53. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.09.026>
- [14] Wang, N. and Zhang, C. (2024) Oxidative Stress: A Culprit in the Progression of Diabetic Kidney Disease. *Antioxidants*, **13**, Article 455. <https://doi.org/10.3390/antiox13040455>
- [15] Lu, Q., Zhou, Y., Hao, M., Li, C., Wang, J., Shu, F., *et al.* (2018) The mTOR Promotes Oxidative Stress-Induced Apoptosis

- of Mesangial Cells in Diabetic Nephropathy. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **473**, 31-43. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.12.012>
- [16] Hashemi, M., Zandieh, M.A., Ziaolhagh, S., Mojtavavi, S., Sadi, F.H., Kooohpar, Z.K., *et al.* (2023) Nrf2 Signaling in Diabetic Nephropathy, Cardiomyopathy and Neuropathy: Therapeutic Targeting, Challenges and Future Prospective. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, **1869**, Article 166714. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2023.166714>
- [17] Tian, H., Zheng, X. and Wang, H. (2023) Isorhapontigenin Ameliorates High Glucose-Induced Podocyte and Vascular Endothelial Cell Injuries via Mitigating Oxidative Stress and Autophagy through the AMPK/Nrf2 Pathway. *International Urology and Nephrology*, **55**, 423-436. <https://doi.org/10.1007/s11255-022-03325-y>
- [18] Wu, S., Wu, Y., Wu, T. and Wei, Y. (2014) Role of AMPK-Mediated Adaptive Responses in Human Cells with Mitochondrial Dysfunction to Oxidative Stress. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, **1840**, 1331-1344. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.10.034>
- [19] 姚烽, 汲广岩, 张力. 腺苷酸活化蛋白激酶: 炎症调控新靶点[J]. 生理学报, 2012, 64(3): 341-345.
- [20] 张笑栩, 何毓玺, 王洁, 等. 糖肾清 2 号提取物调控 AMPK 信号通路对高糖环境下肾小球系膜细胞炎症因子表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(4): 929-933.
- [21] 陆世龙, 王龙龙, 黄国东. 中医药治疗早期糖尿病肾病的研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(5): 1101-1103.
- [22] 张晓东, 赵文卓, 韩美妮, 等. AMPK 通路经细胞自噬调控慢性肾脏病及其中医药防治的研究进展[J]. 中药药理与临床: 1-19.
- [23] 杨虎虎, 何泽, 南征. 从“瘀毒”论治消渴肾病机制探析[J]. 中医药学报, 2024, 52(2): 48-52.
- [24] 夏其乐, 王涛, 陆胜民, 等. 苦杏仁苷的分析、提取纯化及药理作用研究进展[J]. 食品科学, 2013, 34(21): 403-407.
- [25] 闫萌萌, 徐林丽, 刘岩岩, 等. 苦杏仁苷对糖尿病肾病大鼠肾小管上皮细胞损伤的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(7): 1019-1023.
- [26] 王文君, 杨泽敏, 刘安, 等. 知母化学成分、药理作用研究进展及其质量标志物预测分析[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(4): 934-945.
- [27] 张少泉, 倪向荣, 李鑫辉. 知母皂苷元通过 AMPK-mTOR-ULK1 途径抑制肾小球系膜基质合成和激活自噬治疗糖尿病肾病的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(11): 1180-1186.
- [28] 孙广平, 袁丽, 方晓琳, 等. 紫苏叶多糖改善 2 型糖尿病大鼠肝损伤的作用及机制研究[J]. 中药材, 2020, 43(11): 2798-2801.
- [29] 薛剑, 乔晨. 紫苏叶提取物通过 AMPK/mTOR 自噬信号通路改善糖尿病肾病大鼠肾脏损伤研究[J]. 中医药学报, 2023, 51(9): 18-22.
- [30] 咎珂, 钱正明, 李文佳, 等. 冬虫夏草繁育品质控制和药理活性研究进展[J]. 中国药事, 2020, 34(4): 464-470.
- [31] 李冰心, 许军英, 张雅茹, 等. 冬虫夏草通过调控 AMPK/mTOR 通路保护高糖诱导的足细胞损伤[J]. 天津医药, 2025, 53(3): 225-229.
- [32] 陈红, 公欣华, 陈丽君, 等. 二氢杨梅素激活 AMPK 通路预防糖尿病肾病的作用研究[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(34): 6613-6619+6612.
- [33] 刘旭峰, 冯佳, 王述进, 等. 黄芪多糖对糖尿病肾病大鼠氧化应激和自噬的影响及机制[J]. 山西医科大学学报, 2023, 54(3): 343-351.
- [34] 姚艺, 李艳丽, 丁洪成, 等. 芒柄花苷经 AMPK/SIRT1/FoxO1 通路对 2 型糖尿病肾病大鼠肾损伤的改善作用[J]. 河北医学, 2022, 28(11): 1785-1790.
- [35] 张婷. 甘草酸通过 AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$  信号通路对糖尿病肾病保护作用的研究[D]: [硕士学位论文]. 银川: 宁夏医科大学, 2018.
- [36] 杨琳, 王蓉蓉, 郭小雨, 等. 小檗碱激活 SIRT1/AMPK 信号通路改善高糖诱导的系膜细胞异常增殖和自噬功能[J]. 安徽医科大学学报, 2023, 58(6): 896-901.
- [37] 张正菊, 孟凤仙, 白华, 等. 虎杖苷对糖尿病肾病小鼠 AMPK $\alpha$ 1/TLR4 信号通路的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(11): 1378-1384.
- [38] 张正菊, 张承承, 白华, 等. 大黄素对糖尿病肾病小鼠 AMPK $\alpha$ 1/TLR4/p65 信号通路的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(12): 1685-1690+1694.
- [39] 王静, 李敏, 何立明, 等. 灯盏花素保护大鼠免受糖尿病肾病侵害的作用机制研究[J]. 世界中医药, 2022, 17(22): 3162-3167.

- [40] Zhou, G., Cui, J., Xie, S., Wan, H., Luo, Y. and Guo, G. (2021) Vitexin, a Fenugreek Glycoside, Ameliorated Obesity-Induced Diabetic Nephropathy via Modulation of NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B $\alpha$  and AMPK/ACC Pathways in Mice. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, **85**, 1183-1193. <https://doi.org/10.1093/bbb/zbab012>
- [41] 申亮, 王培珍, 王鑫. 番泻叶苷 A 基于 AMPK/Nox4 信号通路对糖尿病肾病小鼠的作用[J]. 西北药学杂志, 2023, 38(4): 84-89.
- [42] 蒋微, 蒋式骊, 刘平. 黄芪甲苷的药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(9): 2121-2124.
- [43] 李国玲, 匡彬, 张舒, 等. 基于 AMPK/eNOS 信号通路探讨黄芪甲苷改善糖尿病肾病大鼠肾损伤的作用及机制研究[J]. 广州中医药大学学报, 2023, 40(3): 701-707.
- [44] 郭亚莉, 刘青, 郭辉, 等. 山柰酚对链脲佐菌素诱导糖尿病肾病大鼠的治疗作用及机制研究[J]. 天然产物研究与开发, 2025, 37(3): 393-402.
- [45] 苏蓓蓓, 杨丽霞, 梁永林, 等. 大黄糖络丸通过 AMPK/mTOR/ULK1 通路调控糖尿病肾病小鼠足细胞自噬的作用机制研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(3): 260-269.
- [46] 王惠玲, 雷迪, 赵思阳, 等. 水陆地黄胶囊通过 LKB1/AMPK/Sirt1 信号通路调控糖尿病肾病大鼠足细胞自噬的实验研究[J]. 环球中医药, 2021, 14(12): 2142-2148.
- [47] 刘春燕, 杨胜辉, 朱伟, 等. 金匱肾气汤促进糖尿病小鼠肾脏足细胞自噬[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(3): 430-435.
- [48] 童楠, 张宁. 中药益肾颗粒通过 PI3k/Akt/mTOR 和 LKB1/AMPK/Sirt1 信号通路对糖尿病肾病大鼠的干预作用研究[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(5): 1853-1857.
- [49] 丁鑫, 顾悦, 王逸凡, 等. 加味当归补血汤对糖尿病肾病大鼠 AMPK 及 PGC-1 $\alpha$  的影响及相关作用机制[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2023, 44(2): 147-156+185.
- [50] 朱荔炜, 王春国, 沈晓哲, 等. 基于 UHPLC-Q-Exactive Orbitrap MS 和网络药理学探讨益气祛风方治疗糖尿病肾病作用机制[J]. 天津中医药, 2023, 40(11): 1466-1477.
- [51] 王羲文, 赵进喜. 基于 TLR4/MyD88/AMPK 信号通路探索“从风论治”治法治疗糖尿病肾病的作用机制[J]. 环球中医药, 2023, 16(12): 2427-2433.
- [52] 郭逸, 华川, 裴迅, 等. 玉泉丸对糖尿病肾病大鼠 AMPK/FOXO3a 通路及肾损伤的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(11): 954-958+1035.
- [53] 陈霞, 彭文, 曹爱丽. 黄芪汤对糖尿病肾病小鼠 AMPK-Camkk $\beta$  (LKB1)信号通路的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2016, 30(5): 46-50.
- [54] 郭焱, 唐比强, 赵娜, 等. 运脾和络方通过调控 Sirt1/AMPK 信号通路并激活自噬而减轻糖尿病肾损伤[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(12): 2156-2162.