

中药防治糖尿病肾病实验研究进展

朱栎娟¹, 杨杰¹, 闻晓东^{1*}, 周珂²⁽¹⁾中国药科大学中药学院, 天然药物活性组分与药效国家重点实验室, 南京 211198;⁽²⁾湖南中医药大学第二附属医院肾病内分泌科, 长沙 410005)

摘要 糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病严重的并发症之一,也是导致终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)发生的重要因素。DKD主要临床表现为白蛋白尿和肾小球滤过率下降,严重影响了患者的生活质量,并带来巨大的经济负担。中药(traditional Chinese medicine, TCM)在治疗糖尿病肾病中积累了丰富的经验。本文从中药成分、药对、中药复方3个方面对近年来中药治疗DKD的研究进展进行分析总结,以期为广大研究者实验研究提供新思路。

关键词 糖尿病肾病;中药活性成分;中药药对;中药复方

中图分类号 R285.6;R692 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2023)05-0644-09

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.2023032901

引用本文 朱栎娟,杨杰,闻晓东,等.中药防治糖尿病肾病实验研究进展[J].中国药科大学学报,2023,54(5):644–652.

Cite this article as: ZHU Lijuan, YANG Jie, WEN Xiaodong, et al. Progress of experimental research on prevention and treatment of diabetic kidney disease by traditional Chinese medicine[J]. J China Pharm Univ, 2023, 54(5): 644–652.

Progress of experimental research on prevention and treatment of diabetic kidney disease by traditional Chinese medicine

ZHU Lijuan¹, YANG Jie¹, WEN Xiaodong^{1*}, ZHOU Ke²

¹State Key Laboratory of Natural Medicines, School of Traditional Chinese Medicine, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198; ²Department of Nephrology and Endocrinology, Second Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410005, China

Abstract Diabetic kidney disease (DKD) is one of the main complications of diabetes, and also the leading cause of the end-stage renal disease (ESRD). The main clinical manifestations are albuminuria and decreased glomerular filtration rate. DKD seriously affects the quality of life of sufferers and places a huge financial burden on them. Traditional Chinese medicine (TCM) has accumulated rich experience in treating DKD. This paper analyzed and summarized the recent treatment of DKD with traditional Chinese medicine from three aspects: active ingredients of TCM, TCM pairs and TCM prescriptions, so as to provide new ideas for the majority of researchers in experimental research.

Key words diabetic kidney disease; active ingredients of traditional Chinese medicine; TCM pairs; TCM prescriptions

This study was supported by the National Key Research and Development Program of China (No. 2018YFC1704503)

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病常见的微血管并发症之一,糖尿病肾病发病隐匿,进展迅速,机制复杂。是由高血糖状态下

导致的氧化应激反应、代谢异常以及肾脏血流量动力学改变。主要特征是肾小球系膜扩张、肾小管间质纤维化、肾小球基底膜增厚和肾小球高滤

收稿日期 2023-03-29 *通信作者 Tel:025-86186102 E-mail:xiaodongwen@cpu.edu.cn

基金项目 国家重点研发计划资助项目(No. 2018YFC1704503)

过伴微量白蛋白尿。持续性蛋白尿和肾小球滤过率降低逐渐导致终末期肾病。且糖尿病相关肾病见于约40%的2型糖尿病患者^[1]。糖尿病并发肾病患者死亡风险明显高于不并发肾病患者,严重影响患者的生活质量,并带来巨大的经济和社会负担。因此研究开发有效防治糖尿病及其并发肾脏疾病的药物是目前医学界亟待解决的问题之一。中医药具有多成分,多途径,多靶点的特点,发挥标本兼治、辨证论治的整体疗效,从而在治疗糖尿病以及其并发症等方面表现明显优势。以下就中西医对DKD的认识、中药成分、药对、中药复方3个方面对中药在DKD治疗中的最新进展作一综述。

1 中医学对DKD的认识

在中医理论体系中,DKD并无特定的病名称谓,而是根据患者临床表现归属于中医学中的消渴病范畴,“消渴”一词首见于《素问·奇病论篇》,“肥者,令人内热,甘者令人中满,故其气上溢,转为消渴。”文中指出消渴是饮食不节,脾胃失运化的结果。《金匮要略》设专篇讨论,最早提出了治疗方药。《圣济总录》载“消渴病久,肾气受伤,肾主水,肾气虚惫,气化失常,开阖不利,水液聚于体内

而出现水肿。”文中指出消渴病是肾气不足,气化功能失常,津液聚集出现水肿的疾病。《素问·举痛论篇》载“百病皆生于气”,认为气是导致疾病的关键因素。后世医家对消渴病的病因病机认识也不尽相同。徐财彬等^[2]认为气虚血瘀是导致DKD发病的重要病机。周莹等^[3]总结出DKD是以“虚、痰、瘀、毒”为病机,认为脾肾虚弱、痰瘀阻滞、毒损肾络为糖尿病肾病的发病的病因。周仲瑛教授认为DKD的主要病位在肾,涉及到多个脏腑和经络,表现为本虚标实的症状,肝肾不足为本,瘀、湿、燥、痰、热为标^[4]。张大宁教授提出“肾虚血瘀论”,并以“补肾活血”为DKD的治则^[5]。陈伯平医师认为DKD的主要病机是“肝郁脾虚、肾虚瘀阻”,并认为分早、中、晚期论治^[6]。总地来说,气阴两虚、脾肾亏虚是DKD的发病之本,内热、瘀血、痰浊互结。临床上对糖尿病肾病的治疗主要是补脾肾,兼益气、活血、除湿、解毒之法。

2 DKD的发病机制

迄今为止,DKD的发病机制仍未阐明。但已知肾脏损伤与糖尿病进程是相互关联的(图1)。DKD是代谢紊乱、血流动力学改变、炎症及纤维化

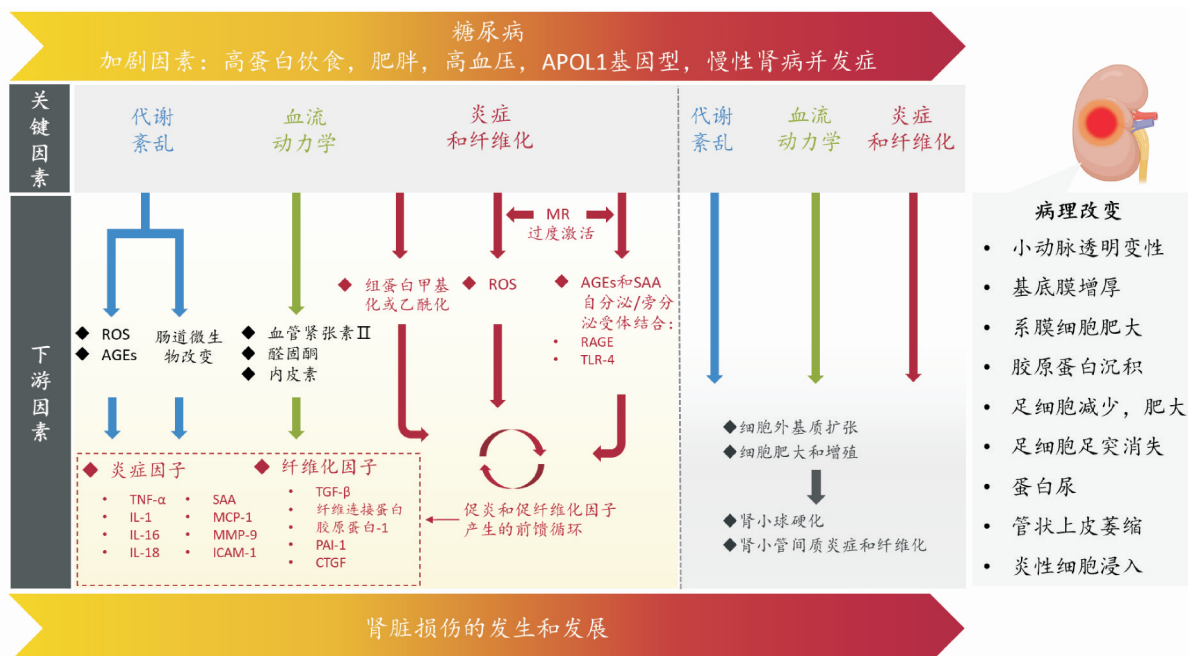


图1 糖尿病肾病(DKD)的发病机制

AGEs:晚期糖基化终末产物(advanced glycosylation end products);MR:盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor);MCP-1:单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1);ICAM-1:细胞间黏附分子1(intercellular cell adhesion molecule-1);PAI-1:纤溶酶原激活物抑制剂1(plasminogen activator inhibitor-1);CTGF:结缔组织生长因子(connective tissue growth factor)

过程等多种因素共同推动的结果,目前研究表明,其发病机制与肾小球血流动力学障碍、炎症和纤维化、饮食和肠道微生物的改变、遗传易感性和表观遗传修饰等多种因素有关^[7],这些紊乱引发下游效应导致促炎和促纤维化介质的释放,引起细胞外基质扩张、细胞肥大和增殖等病理改变,最终造成肾小球及肾小管的器质性病变。

2.1 肾小球血流动力学障碍

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的过度激活会导致进行性肾损伤^[8],高葡萄糖(high glucose, HG)环境下,激活RAAS,促进血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, Ang Ⅱ)的生成,引起毛细血管收缩,造成肾小球毛细血管压力增加,进而增加了氧化应激并刺激促炎途径。除了肾素血管紧张素系统外,钠-葡萄糖共转运蛋白-2(sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2)现已被认为是肾小球血流动力学的另一种重要调节剂。它表达于近端回旋小管上皮细胞的管腔表面,并负责90%的过滤葡萄糖重吸收。SGLT2在高血糖状态下表达和活性增加,具有适应性回收尿中葡萄糖的功能,同时加重高血糖症^[9]。

2.2 炎症和纤维化

高葡萄糖环境下细胞内葡萄糖代谢产生AGEs增加,从而刺激细胞表面受体AGE受体(RAGEs),引起烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(niacinamide adenine dinucleoside phosphate, NADPH)和活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平的增加以及抗氧化酶活性的降低,中枢促炎途径的活性增加, NF- κ B通路激活导致IL-6和TNF- α 升高以及TGF- β 的产生增加,引起肾组织中的氧化应激、慢性炎症和肾纤维化,最终导致肾功能丧失。AGE与RAGE结合激活不同细胞内信号通路,包括NF- κ B、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)、PI3K/Akt/mTOR等^[10]。除此之外,在HG环境下,激活蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)和激酶Janus(janus kinase, JAK)信号转导器和转录因子STAT(signal transducer and activator of transcription, STAT)途径。这些途径的共同终点是参与炎症和纤维化过程的核转录因子的激活,通过在肾组织中形成恶性循环,破坏肾脏功能。

2.3 肠道微生物

研究表明,DKD患者与健康人群的肠内菌存

在明显差异。且在高葡萄糖环境下,会刺激AGEs的产生,从而与肠道微生物群发生相互作用,导致局部炎症和炎症因子的释放。此外,DKD过程中肠道菌群改变,肠道通透性增加,从而促进了进入体循环的细菌及其代谢产物的增加,进而引发慢性炎症并诱导胰岛素抵抗^[11],最终进一步加重肾功能损伤。

2.4 遗传易感性和表观遗传修饰

DKD发生与遗传因素密切相关,糖尿病及全基因组研究揭示了DKD易感性。肾脏是一个复杂而又庞大的系统,其组织发生发展过程受到众多致病因子影响,其中包括多种基因簇及其他蛋白质组异常改变。长期以来,人们普遍认为编码肾小球基底膜(glomerular basement membrane, GBM)主要结构成分的COL4A3基因错义突变会导致Alport综合征^[12]。其他与肾纤维化相关的基因变异(DDR1、COLEC11、BMP7)也与各种DKD表型有关。除此之外,APOL-LG1/G2等位基因在促进非糖尿病慢性肾病的发生与发展方面发挥了重要作用^[12]。且高血糖导致的表观遗传修饰,如组蛋白甲基化或乙酰化,会导致促炎和促纤维化基因的上调,从而引发糖尿病并发症的发生。

2.5 治疗策略

深入探究DKD的发病机制为新的干预策略提供了科学依据,除了血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACE)或血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)等药物外,SGLT2抑制剂和非奈利酮(finerenone)新的治疗策略也相继被研发出来,但是这些治疗策略仍然存在残余风险与并发症^[13]。而针对胰高血糖素样肽-1受体(glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R)、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)、凋亡信号调节激酶1(apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1)、JAK/STAT等靶标的治疗方法也在研发当中。

3 中药对DKD的治疗作用

3.1 中药活性成分

中药活性成分为其发挥药效提供了物质基础,伴随着药物化学及药理研究的迅速发展,中药活性成分黄酮类、生物碱类、多糖类、皂苷类和醌类等已经被研究出具有抗炎、抗氧化、抗凋亡、调

节代谢等作用,如淫羊藿苷、当归多糖、虎杖苷可通过抑制 TLR4/NF-κB 信号通路从而减轻肾组织中的炎症反应,延缓 DKD 的进展;以及水飞蓟素、川芎嗪等可激活 Akt 信号通路来改善 DKD(图 2)。具体中药活性成分、动物/细胞模型及作用机制详见表 1。

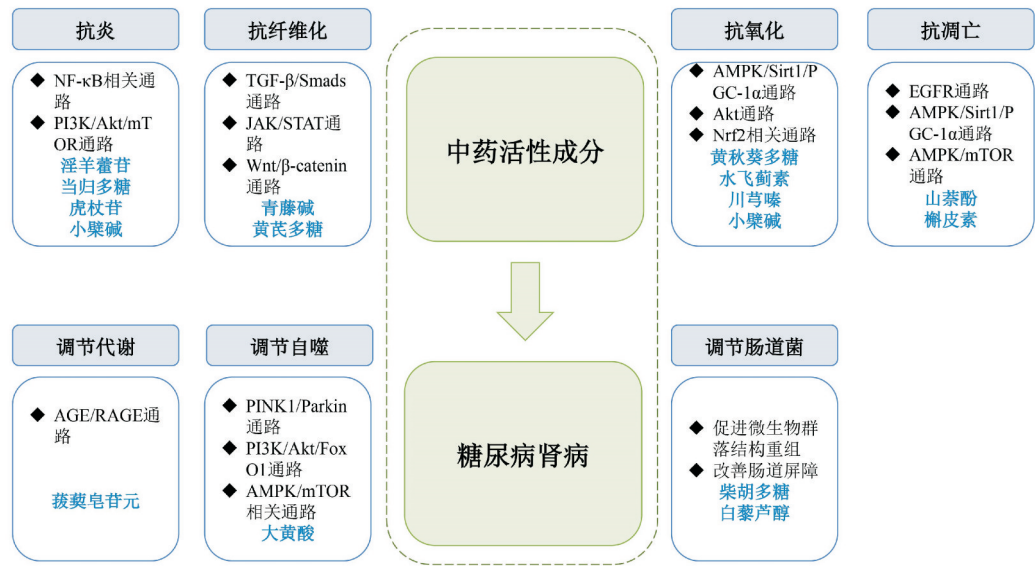


图 2 中药活性成分改善 DKD 的作用机制

表 1 中药活性成分防治糖尿病肾病(DKD)的作用机制

类型	中药活性成分	动物/细胞模型	作用机制及相关信号通路	文献
黄酮类	丹参酮 II A	雄性 SD 大鼠, 高脂+STZ 诱导	抗氧化、抗炎	[14]
		雄性 SD 大鼠, STZ 诱导	减弱 PERK 途径诱导的纤维化	[15]
	金丝桃苷	C57BLKS/6J ^{Lepr} db/db 小鼠和 HG 诱导的 BMDM	促进巨噬细胞从 M1 到 M2 表型的极化和 CD4T 细胞分化为 Th2 和 Treg 群体来改善鼠 DKD	[16]
	槲皮素	C57BL/KSJ db/db 小鼠和 HG 诱导的 MPs	抑制 EGFR 信号通路减少足细胞凋亡	[17]
	山萘酚	C57BLKS/J db/db 小鼠	增加 p-AMPK 和降低 p-mTOR 表达来显著调控 AMPK/mTOR 信号通路	[18]
		NRK-52E 细胞和 RPTEC 细胞, HG 诱导	抑制 RhoA/Rho 激酶介导的炎症信号传导	[19]
		雄性 Wistar 大鼠, STZ 诱导	激活 Nrf2 信号通路	[20]
	淫羊藿苷	雄性 ICR 小鼠, STZ 诱导	抑制 TLR4/NF-κB 信号通路	[21]
		雄性 SD 大鼠, STZ 诱导和 HG 诱导 MPs 细胞	抑制 Keap3-Nrf1/HO-2 轴的 NLRP3 炎症小体激活	[22]
	水飞蓟素	C57BL/KSJ db/db 小鼠	激活 Akt 信号通路	[23]
生物碱	小檗碱	雄性 SD 大鼠, STZ 诱导	抑制 TLR4/NF-κB 途径	[24]
		雄性 C57BL/6 小鼠, 高脂+HG+STZ 诱导和 HG 诱导 GMCs	抑制 PI3K/Akt/AS160/GLUT1	[25]
		雄性 SD 大鼠, STZ 诱导	激活 Nrf2 信号通路	[26]
	川芎嗪	雄性 Wistar 大鼠, STZ+NCT 诱导	激活 Akt 信号通路	[27]
	甜菜碱	db/db 小鼠	减轻内质网应激及相关的炎症反应	[28]
	青藤碱	雄性 SD 大鼠, 高脂+STZ 诱导	抑制氧化应激, 减少肾细胞凋亡和纤维化, 调节 DKD 大鼠 JAK2/STAT3/SOCS1 途径来保护肾细胞并减少肾组织损伤	[29]
皂苷类	菝葜皂苷元	雄性 SD 大鼠, STZ 诱导	抑制 NLRP3 炎症小体活化和 AGEs-RAGE 相互作用	[30]
		雄性 SD 大鼠, STZ 诱导和 HG 诱导的 MPs 细胞	靶向 GSK3β 信号通路和恢复足细胞自噬	[31]
		雄性 SD 大鼠, STZ 诱导和 HG 诱导的 HMCs	下调 PAR-1 抑制慢性炎症	[32]
	桔梗皂苷 D	雄性 SD 大鼠, 高脂+STZ 诱导	抑制肾组织 PI3K/Akt/mTOR 信号通路传导	[33]

(续表)

类型	中药活性成分	动物/细胞模型	作用机制及相关信号通路	文献
多糖类	酸枣仁皂苷 A	雄性SD大鼠, 高脂+STZ 诱导	调控肾组织 CaMKK2/AMPK/p-mTOR 和 PINK1/Parkin 信号通路转导	[34]
	三七叶苷	SD大鼠, STZ 诱导	降低肾组织中 MCP-1、CTGF 蛋白表达水平	[35]
	黄芪甲苷 II	雄性SD大鼠, STZ 诱导	促进线粒体 Mfn2、Fis1、p62、LC3、PINK1 和 Parkin 的表达	[36]
	黄精皂苷	Wistar 大鼠, STZ 诱导	抑制肾脏 Wnt/ β -catenin 信号通路的转导	[37]
	枸杞多糖	雄性大白兔, 静脉注射 ALX 诱导	抑制 NF- κ B 表达水平	[38]
	黄芪多糖	雄性SD大鼠, 高脂+STZ 诱导	抑制 TGF- β 1/Smads 信号通路	[39]
	灵芝多糖	昆明小鼠, STZ 诱导	抑制 NF- κ B/NLRP3 信号通路	[40]
		雄性SD大鼠, STZ 诱导	干预 PI3K/Akt/mTOR 信号通路	[41]
	当归多糖	SD大鼠, 高脂+STZ 诱导	抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路	[42]
	柴胡多糖	雄性 C57BL/6 小鼠, STZ 诱导	肾脏和结肠中炎症反应的表达减少, 肠道菌群结构调整	[43]
醌类	黄秋葵多糖	雄性 C57BL/6 小鼠, 高脂+STZ 诱导	激活 AMPK/Sirt1/PGC-1 α 信号通路	[44]
	山药多糖	SD大鼠, 高脂饮食、肾切除+STZ 诱导	大鼠肠道微生态变化发挥治疗作用	[45]
	大黄酸	SD大鼠, 高脂+STZ 诱导	干预 PI3K/Akt/FoxO1 通路	[46]
	白藜芦醇	C57BL/KSJ <i>db/db</i> 小鼠	改善肠道屏障功能, 改善肠道通透性和炎症状态, 调节肠道微生物失调	[47]
		雄性SD大鼠, STZ 诱导	调节 AMPK α /mTOR 信号通路	[48]
	虎杖苷	SD大鼠, 高脂+STZ 诱导	调节 TLR4/NF- κ B 信号通路	[49]

STZ: 链脲佐菌素; PERK: 蛋白激酶 R (PKR) 样 ER 激酶 (protein kinase RNA (PKR)-like endoplasmic reticulum kinase); BMDM: 骨髓来源巨噬细胞 (bone marrow-derived macrophage); MPs: 小鼠足细胞 (mouse podocytes); EGFR: 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor); NRK-52E: 大鼠肾近端肾小管上皮细胞 (rat renal proximal tubular epithelial cell); RPTEC: 人肾近端小管上皮细胞 (primary human renal proximal tubule epithelial cells); NLRP3: NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3); GMCs: 肾小球系膜细胞 (glomerular mesangial cells); NCT: 烟酰胺; GSK3 β : 糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase-3 β); HMCs: 人类系膜细胞 (human mesangial cells); PAR-1: 蛋白酶激活受体 1 (protease-activated receptor 1); CaMKK2 钙调蛋白依赖激酶 2; (calcium/calmodulin-dependent kinase kinase 2); PINK1: PTEN 诱导激酶 1 (PTEN-induced putative kinase 1); MCP-1: 单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1); ALX: 四氧嘧啶; PGC-1 α : 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ co-activator-1 α)

黄酮类成分主要通过抗炎、抗氧化、抗纤维化、抗凋亡、调节自噬等来发挥作用; 生物碱类、皂苷类和多糖类活性成分都可以通过抗炎、抗氧化、抗纤维化来发挥对 DKD 的防治作用, 除此之外, 皂苷类还可以通过 AGEs-RAGE 相互作用来调节代谢, 并通过调控肾组织 CaMKK2/AMPK/p-mTOR 和 PINK1/Parkin 信号通路转导来调节自噬; 多糖类活性成分能调节肠道菌群来发挥对 DKD 的防治作用; 醌类活性成分主要通过抗炎、自噬、调节肠道菌群等来发挥作用, 其主要通过调节 NF- κ B 相关信号通路来发挥抗炎作用, 以及干预 PI3K/Akt/FoxO1、AMPK α /mTOR 信号通路来调节自噬。

3.2 中药药对

中药药对是历代医家在长期临证中总结出来的经验, 遵循中药配伍“相须、相使、相畏、相杀、相恶、相反”的配伍原则, 从而达到增效减毒的作用。药对组成简单, 但具备中药配伍的基本特点, 被誉

为连接单味药和复方药之间的桥梁。目前, 由统计学归纳出能够治疗 DKD 的药对近 30 对^[50]。本文列举目前中医临床上常用于治疗 DKD 的益气活血、调补脾胃、利水渗湿的 3 类 4 种药对。

3.2.1 黄芪-当归 黄芪甘、微温。归肺、脾经, 具补气升阳, 固表止汗, 利水消肿, 生津养血, 行滞通痹, 托毒排脓, 敛疮生肌等作用, 为“补气之长”。当归甘、辛, 温。归肝、心、脾经。具有补血活血, 调经止痛, 润肠通便等功效, 素有“补血之王”之称。两药配伍, 可达益气生血, 益气摄血, 益气活血之效^[51], 现代药理研究表明芪归药具有保护肾功能, 延缓 DKD 发展的功能。张效丽等^[52]研究发现芪归药也可能通过激活 Nr2 通路调控氧化应激来改善 DKD 患者的症状。他们认为芪归药抗 DKD 作用的可能机制主要有: 减少蛋白尿、抑制肾小球系膜细胞的增殖、抑制肾脏炎症反应, 抵抗氧化应激反应, 抑制血管重建等。

3.2.2 山药-黄芪 黄芪-山药药对源于《施今墨对药》:“治疗糖尿病,除滋阴清热外,健脾补气实为关键一环……黄芪甘温,入手足太阴气分,补气止消渴……”。山药归脾、肺、肾经,具有补脾养胃、生津益肺,补肾涩精的功能。二者合用,一则使脾气升,输布津液以止渴,二则使肾气固,封藏精微以缩尿。现代药理表明山药-黄芪抗DKD的作用机制可能与其调节体内代谢、抗氧化^[53]、改善肾脏功能^[54]有关。

3.2.3 黄芪-山茱萸 黄芪-山茱萸是近现代中医学界专家张锡纯临床上常用的药对,黄芪可补一身之气,山茱萸补益肝肾,收涩固脱,二药相配伍,调补脾肾之功增强。现代药理研究表明,黄芪可控制血糖和提高免疫耐受,对肾组织的抗氧化应激损伤有显著影响。山茱萸通过调节代谢紊乱、改善氧化应激、减轻炎症反应和调节足细胞来改善DKD^[55]。

3.2.4 茯苓-泽泻 茯苓甘、淡,平。归心、肺、脾、肾经。具有利水渗湿、健脾、宁心的功效。泽泻甘、淡,寒。归肾、膀胱经。具有利水渗湿,泄热,化浊降脂等功效。作为中医临床上常用的利水渗湿药对,茯苓健脾运化,泽泻逐三焦之水。茯苓得泽泻,增强其利水渗湿作用;泽泻得茯苓,利水而不伤脾肾。有研究表明茯苓-泽泻药对能改善肾功能、脂质代谢紊乱等^[56]。

3.3 中药复方

3.3.1 黄芪汤 黄芪汤由黄芪、茯苓、麦门冬、瓜蒌根、生地黄、北五味子、炙甘草组成,研究表明黄芪汤能浓度依赖地减轻db/db小鼠的体重,改善葡萄糖耐量,降低血糖,改善肾功能,从而改善DKD^[57],其可能是通过调节IRS1-PI3K-GLUT信号通路来发挥作用^[58]。

3.3.2 六味地黄丸 六味地黄丸源于《小儿药证直诀》,该方由熟地黄、酒萸肉、牡丹皮、山药、茯苓及泽泻组成,具有滋阴补肾的功效。现代研究表明,其具有抗炎、降血糖、改善肾脏功能^[59]的作用。其可能的作用机制为通过抑制TGF- β /Smad2/3, MAPK, NF- κ B信号传导,减轻氧化应激、保护肾小球系膜细胞以及防止肾纤维化的产生来改善DKD^[60]。

3.3.3 黄连解毒汤 黄连解毒汤出自《肘后备急方》,主要由黄连、黄芩、黄柏、栀子四味药组成,有

清热解毒的功效。据报道,黄连解毒汤具有良好的DKD保护作用,能改善db/db小鼠糖脂代谢紊乱和肾损伤保护作用,可能的机制为抑制AGEs/RAGE通路、调控TGF- β 1/p38MAPK信号通路、下调胱天蛋白酶3(caspase-3)的表达、抑制氧化应激、抑制细胞凋亡相关^[61]。

3.3.4 肾康丸 该制剂主要由黄芪、金樱子、蝉蜕、益母草、玉米须等中药组成,用于治疗慢性肾炎和慢性肾功能。黄乔木等^[62]采用HG饮食联合腹腔注射STZ诱导DKD大鼠模型,肾康丸给药显著降低了DKD大鼠甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、血肌酐和尿素氮水平,有效缓解了肾脏压力,对肾功能有改善作用。并有研究表明肾康丸可以有效治疗早期糖尿病神经病变,改善肾足细胞功能障碍^[63],该机制可能涉及AURKB/RacGAP1/RhoA通路的下调。

3.3.5 左归丸 左归丸出自《景岳全书》,方中包括熟地、山药、枸杞、山茱萸、川牛膝、菟丝子、鹿胶、龟胶,有益气养阴、补益肝肾、活血化瘀之功,是滋补肝肾的代表方剂。Zhu等^[64]使用db/db小鼠和HG诱导的足细胞,通过体内和体外实验研究了左归丸对DKD的影响,左归丸可改善db/db小鼠的肾功能和足细胞损伤,并通过抑制氧化应激和足细胞凋亡来改善肾损伤。

4 讨论

DKD发展迅速,病机复杂,涉及到多种细胞因子及信号通路的变化,中药在治疗DKD的机制上表现出多成分,多途径,多靶点等特点,充分发挥了整体治疗的优势,其涉及的机制主要有抑制氧化应激、抗炎、抑制细胞凋亡、降血糖、改善肾脏功能等。本文所涉及的中药中,小檗碱对于防治DKD的报道较多,小檗碱对血糖、血脂和高血压方面的降低作用也得到了广泛研究^[65-66]。近年来研究表明小檗碱可以通过NF- κ B等通路发挥抗炎作用改善DKD,此外,小檗碱还可以通过抗氧化、调节自噬等来防治DKD。其他活性成分,如黄芪多糖、黄芪皂苷及中药药对:黄芪-当归、山药-黄芪、黄芪-山茱萸;中药复方黄芪汤、肾康丸等,可通过肾纤维化转导通路TGF- β 1/Smads、胰岛素相关信号通路IRS1-PI3K-GLUT等发挥抗DKD效应。

中药成分复杂,其对DKD疗效及作用机制仍

然面临着如下挑战:(1)文中涉及中药单体化合物、药对、复方对DKD的作用机制研究仍处于初步阶段,虽然有证据表明中药治疗DKD涉及抗炎、抗氧化、抗纤维化、调节代谢、调节肠道菌群等诸多方面,但是仍需要通过更多的体内实验进行验证。未来将从DNA甲基化、组蛋白修饰等表观遗传改变及其与经典信号通路之间的关联出发,更加深入地揭示中药防治DKD的分子机制。(2)中医药在临床上已被广泛用于DKD的治疗,但由于中药成分复杂且物质基础尚不明确,临床佐证数据较少,仍需开展包含多中心、大样本、随机分组在内的具有严格设计规范的临床试验,同时结合多组学技术,以“整体”视角揭示中药对DKD作用机制。

以整体观与辨证论治为基础的中医药治疗策略可以根据DKD病理阶段的不同对DKD进行精准用药与个性化治疗。除此之外,伴随着“健康中国2030”作为国家战略的提出,人们对疾病的预防越来越关注。中医主张“治未病”的理念,其中包括未病先防、已病防变和已变防渐等诸多方面可制定个体化的辨证施治的方案,以达到平衡阴阳,标本兼治的目的。尤其是DKD的早期中医药干预是降低肾功能持续恶化的关键。基于DKD的病因病机防控,在未来将是中药防治DKD的重要应用。综上所述,中药在DKD的防治中有较广阔的应用前景。

References

- [1] Stephens JW, Brown KE, Min T. Chronic kidney disease in type 2 diabetes: implications for managing glycaemic control, cardiovascular and renal risk[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, **22**(Suppl 1): 32-45.
- [2] Xu CB, Xiang SW. Research progress in prevention and treatment of diabetic nephropathy based on pathogenesis of qi deficiency and blood stasis[J]. *J Pract Tradit Chin Intern Med* (实用中医内科杂志), 2023, **37**(4): 77-79.
- [3] Zhou Y, Liu JT, Yang YF, et al. Analysis of pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy from the theory of “deficiency, phlegm, blood stasis and toxin”[J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med* (辽宁中医药大学学报), 2022, **24**(12): 78-81.
- [4] Su KL, Zhu Y, Guo LZ. Study on clinical experience of Chinese medicine great master ZHOU Zhong-ying in treating diabetic nephropathy(DN)[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm* (中华中医药杂志), 2012, **27**(11): 2854-2857.
- [5] Zhao Y, Zhang LZ, Fan WW, et al. Chinese doctor ZHANG Danning's experience in treating diabetic nephropathy[J]. *Shaanxi J Tradit Chin Med* (陕西中医), 2021, **42**(06): 773-775, 788.
- [6] Hu HJ, Zhou Y, Liang LW, et al. CHEN boping's experience of treatment to diabetic nephropathy[J]. *J Tradit Chin Med Lit* (中医文献杂志), 2019, **37**(4): 38-40.
- [7] Tuttle KR, Agarwal R, Alpers CE, et al. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2022, **102**(2): 248-260.
- [8] Magee C, Grieve DJ, Watson CJ, et al. Diabetic nephropathy: a tangled web to unweave[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, **31**(5/6): 579-592.
- [9] Alicie RZ, Neumiller JJ, Johnson EJ, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and diabetic kidney disease[J]. *Diabetes*, 2019, **68**(2): 248-257.
- [10] Sanajou D, Ghorbani Haghjo A, Argani H, et al. AGE-RAGE axis blockade in diabetic nephropathy: current status and future directions[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, **833**: 158-164.
- [11] Jadoon A, Mathew AV, Byun J, et al. Gut microbial product predicts cardiovascular risk in chronic kidney disease patients[J]. *Am J Nephrol*, 2018, **48**(4): 269-277.
- [12] Salem RM, Todd JN, Sandholm N, et al. Genome-wide association study of diabetic kidney disease highlights biology involved in glomerular basement membrane collagen[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, **30**(10): 2000-2016.
- [13] Naaman S, Bakris G. Slowing diabetic kidney disease progression: where do we stand today[J]? *Compendia*, 2021, 2021(1): 28-32.
- [14] Chen X, Wu R, Kong YW, et al. Tanshinone IIA attenuates renal damage in STZ-induced diabetic rats via inhibiting oxidative stress and inflammation[J]. *Oncotarget*, 2017, **8**(19): 31915-31922.
- [15] Xu SJ, He LJ, Ding KK, et al. Tanshinone IIA ameliorates streptozotocin-induced diabetic nephropathy, partly by attenuating PERK pathway-induced fibrosis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, **14**: 5773-5782.
- [16] Liu JL, Zhang YM, Sheng HQ, et al. Hyperoside suppresses renal inflammation by regulating macrophage polarization in mice with type 2 diabetes mellitus[J]. *Front Immunol*, 2021, **12**: 733808.
- [17] Liu YQ, Li Y, Xu L, et al. Quercetin attenuates podocyte apoptosis of diabetic nephropathy through targeting EGFR signaling[J]. *Front Pharmacol*, 2021, **12**: 792777.
- [18] Sheng HQ, Zhang D, Zhang JQ, et al. Kaempferol attenuated diabetic nephropathy by reducing apoptosis and promoting autophagy through AMPK/mTOR pathways[J]. *Front Med*, 2022, **9**: 986825.
- [19] Sharma D, Gondaliya P, Tiwari V, et al. Kaempferol attenuates diabetic nephropathy by inhibiting RhoA/Rho-kinase mediated inflammatory signalling[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2019,

- 109: 1610-1619.
- [20] Alshehri AS. Kaempferol attenuates diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats by a hypoglycaemic effect and concomitant activation of the Nrf-2/Ho-1/antioxidants axis [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2023, **129**(4): 984-997.
- [21] Qi MY, He YH, Cheng Y, *et al.* Icarin ameliorates streptozotocin-induced diabetic nephropathy through suppressing the TLR4/NF- κ B signal pathway[J]. *Food Funct*, 2021, **12**(3): 1241-1251.
- [22] Ding XS, Zhao HZ, Qiao C. Icarin protects podocytes from NLRP3 activation by Sesn2-induced mitophagy through the Keap1-Nrf2/HO-1 axis in diabetic nephropathy[J]. *Phytomedicine*, 2022, **99**: 154005.
- [23] Liu Y, Ye J, Cao YH, *et al.* Silibinin ameliorates diabetic nephropathy via improving diabetic condition in the mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, **845**: 24-31.
- [24] Zhu LP, Han JK, Yuan RR, *et al.* Berberine ameliorates diabetic nephropathy by inhibiting TLR4/NF- κ B pathway[J]. *Biol Res*, 2018, **51**(1): 9.
- [25] Ni WJ, Guan XM, Zeng J, *et al.* Berberine regulates mesangial cell proliferation and cell cycle to attenuate diabetic nephropathy through the PI3K/Akt/AS160/GLUT1 signalling pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, **26**(4): 1144-1155.
- [26] Zhai JJ, Li ZP, Zhang HF, *et al.* Coptisine ameliorates renal injury in diabetic rats through the activation of Nrf2 signaling pathway[J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2020, **393**(1): 57-65.
- [27] Rai U, Kosuru R, Prakash S, *et al.* Tetramethylpyrazine alleviates diabetic nephropathy through the activation of Akt signaling pathway in rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, **865**: 172763.
- [28] Chen JG, Pang Q, Zeng W, *et al.* Therapeutic effect of betaine on diabetic nephropathy in db/db mice[J]. *J Third Mil Med Univ* (第三军医大学学报), 2012, **34**(11): 1040-1043.
- [29] Zhu ML, Wang HY, Chen JW, *et al.* Sinomenine improve diabetic nephropathy by inhibiting fibrosis and regulating the JAK2/STAT3/SOCS₁ pathway in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Life Sci*, 2021, **265**: 118855.
- [30] Liu YW, Hao YC, Chen YJ, *et al.* Protective effects of sarsasapogenin against early stage of diabetic nephropathy in rats[J]. *Phytother Res*, 2019, **33**(9): 2470.
- [31] Li XZ, Jiang H, Xu L, *et al.* Sarsasapogenin restores podocyte autophagy in diabetic nephropathy by targeting GSK3 β signaling pathway[J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, **192**: 114675.
- [32] Tang ZZ, Zhang YM, Zheng T, *et al.* Sarsasapogenin alleviates diabetic nephropathy through suppression of chronic inflammation by down-regulating PAR-1: *in vivo* and *in vitro* study[J]. *Phytomedicine*, 2020, **78**: 153314.
- [33] Wu H, Fu LZ, Zhao Y, *et al.* Platycodin D improves renal injury in diabetic nephropathy model rats by regulating oxidative stress mediated PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Chin J Pharmacol Toxicol* (中国药理学与毒理学杂志), 2022, **36**(3): 170-176.
- [34] Zhong YJ, Luo RL, Liu Q, *et al.* Jujuboside A ameliorates high fat diet and streptozotocin induced diabetic nephropathy via suppressing oxidative stress, apoptosis, and enhancing autophagy[J]. *Food Chem Toxicol*, 2022, **159**: 112697.
- [35] Yang F, Liu CN. Study on protective effect of PPD-25-OH on renal function in rats with diabetic nephropathy[J]. *Chongqing Med* (重庆医学), 2022, **51**(6): 916-919, 923.
- [36] Su J, Gao CT, Xie L, *et al.* Astragaloside II ameliorated podocyte injury and mitochondrial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Front Pharmacol*, 2021, **12**: 638422.
- [37] Peng J. Protective effect of *Polygonatum* saponin on renal injury in diabetic nephropathy rats and the effect of Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2019, **41**(10): 2518-2521.
- [38] Zhao QH, Li JJ, Yan J, *et al.* *Lycium barbarum* polysaccharides ameliorates renal injury and inflammatory reaction in alloxan-induced diabetic nephropathy rabbits[J]. *Life Sci*, 2016, **157**: 82-90.
- [39] Meng X, Wei MM, Wang D, *et al.* *Astragalus* polysaccharides protect renal function and affect the TGF- β /Smad signaling pathway in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *J Int Med Res*, 2020, **48**(5): 300060520903612.
- [40] Ma J, Rui HB, Chen QZ, *et al.* Study on anti-inflammatory and therapeutic properties of *Ganoderma lucidum* polysaccharides on diabetic nephropathy in streptozotocin-induced mice[J]. *J Nanjing Med Univ Nat Sci* (南京医科大学学报 自然科学版), 2019, **39**(3): 326-331, 337.
- [41] Hu Y, Wang SX, Wu FY, *et al.* Effects and mechanism of *Ganoderma lucidum* polysaccharides in the treatment of diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Biomed Res Int*, 2022, **2022**: 4314415.
- [42] Bai Y, Yang LX, He Y, *et al.* Effect of angelica polysaccharide on diabetic nephropathy rats through TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2021, **43**(3): 755-760.
- [43] Feng YC, Weng HB, Ling LJ, *et al.* Modulating the gut microbiota and inflammation is involved in the effect of *Bupleurum* polysaccharides against diabetic nephropathy in mice[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, **132**: 1001-1011.
- [44] Liao ZZ, Zhang JY, Wang JY, *et al.* The anti-nephritic activity of a polysaccharide from okra (*Abelmoschus esculentus* (L.) Moench) via modulation of AMPK-Sirt1-PGC-1 α signaling axis mediated anti-oxidative in type 2 diabetes model mice[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, **140**: 568-576.
- [45] Zhang WJ, Lai XH, Chen JW. Effect of yam polysaccharides in the treatment of obese diabetic nephropathy rats and its effect on renal function and intestinal microecology[J]. *Chin J Microecol* (中国微生态学杂志), 2021, **33**(1): 37-42.
- [46] Qiao J, Zhao Y, Chen X, *et al.* Effect of Rhein on renal injury in

- type 2 diabetic rats based on PI3K/Akt/FoxO1 pathway[J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2023, **45**(2): 609-613.
- [47] Cai TT, Ye XL, Li RR, *et al.* Resveratrol modulates the gut microbiota and inflammation to protect against diabetic nephropathy in mice[J]. *Front Pharmacol*, 2020, **11**: 1249.
- [48] Zhao YH, Fan YJ. Resveratrol improves lipid metabolism in diabetic nephropathy rats[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2020, **25** (10): 1913-1924.
- [49] Xu XH, Zheng N. Polydatin protects diabetic nephropathy rats from renal inflammation by regulating the TLR4/NF- κ B signal pathway[J]. *Chin J Hosp Pharm* (中国医院药学杂志), 2018, **38** (16): 1677-1680.
- [50] Su JX, Cai C, Zhang L, *et al.* Analysis on composition principles of prescriptions for diabetic nephropathy by using traditional Chinese medicine inheritance support system[J]. *Chin J Integr Tradit West Nephrol* (中国中西医结合肾病杂志), 2017, **18**(1): 34-37.
- [51] Kong C, Chen DF, Song ZH, *et al.* Exploration of treating diabetic nephropathy with *Astragalus* and *Angelica*[J]. *Liaoning J Tradit Chin Med* (辽宁中医杂志), 2018, **45**(2): 267-269.
- [52] Zhang XL, Zhou J, Yin YH. Effect of huangqi(*astragalus Radix*) and Danggui(*angelicae Sinensis radix*) herbal pair on diabetic nephropathy and its influence on Nrf2 pathway[J]. *Shandong J Tradit Chin Med* (山东中医杂志), 2020, **39**(9): 944-949.
- [53] Su WN, Li XJ, Sui ZY, *et al.* The effects of Huangqi and Shan-yao compatible powder on antioxidation in rats with diabetic nephropathy[J]. *Henan Tradit Chin Med* (河南中医), 2017, **37** (10): 1735-1737.
- [54] Li XJ, Liu J, Sui ZY. Protective effect of *Astragalus* and Chinese Yam powder on diabetic nephropathy rats[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res* (时珍国医国药), 2014, **25**(1): 46-48.
- [55] Liu Y, Wang L. Research progress of *Cornus officinalis* in treating diabetic nephropathy[J]. *Clin J Tradit Chin Med* (中医药临床杂志), 2022, **34**(9): 1778-1782.
- [56] Liu M, Wang HS, Liang RF, *et al.* Compatibility research of drug pair *Poria-alismatis rhizoma* and its effects on nephropathy model rats[J]. *China Pharm* (中国药师), 2022, **25**(8): 1317-1323.
- [57] Chen X. Effects of Huangqi Decoction on renal lesion in diabetic nephropathy mice[J]. *Liaoning J Tradit Chin Med* (辽宁中医杂志), 2021, **48**(11): 189-192, 228.
- [58] Chen X, Wang H, Jiang MQ, *et al.* Huangqi (*astragalus*) decoction ameliorates diabetic nephropathy via IRS1-PI3K-GLUT signaling pathway[J]. *Am J Transl Res*, 2018, **10**(8): 2491-2501.
- [59] Xu ZJ, Shu S, Li ZJ, *et al.* Liuwei Dihuang pill treats diabetic nephropathy in rats by inhibiting of TGF- β /SMADS, MAPK, and NF- κ B and upregulating expression of cytoglobin in renal tissues[J]. *Medicine*, 2017, **96**(3): e5879.
- [60] Shu S, Zhang Y, Wang Q, *et al.* Liuwei Dihuang pill attenuates diabetic nephropathy by inhibiting renal fibrosis via TGF- β /Smad2/3 pathway[J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, **2022**: 5063636.
- [61] Tang D, He WJ, Zhang ZT, *et al.* Protective effects of Huang-Lian-Jie-Du Decoction on diabetic nephropathy through regulating AGEs/RAGE/Akt/Nrf2 pathway and metabolic profiling in db/db mice[J]. *Phytomedicine*, 2022, **95**: 153777.
- [62] Huang QM, He Y. Effects of Shengkang Pills on renal function and insulin resistance in rats with diabetic nephropathy[J]. *Northwest Pharm J* (西北药学杂志), 2022, **37**(2): 72-76.
- [63] Wang FJ, Fan JE, Pei TT, *et al.* Effects of Shengkang pills on early-stage diabetic nephropathy in db/db mice *via* inhibiting AURKB/RacGAP1/RhoA signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2022, **13**: 781806.
- [64] Zhu BB, Fang J, Ju ZC, *et al.* Zuogui Wan ameliorates high glucose-induced podocyte apoptosis and improves diabetic nephropathy in db/db mice[J]. *Front Pharmacol*, 2022, **13**: 991976.
- [65] Och A, Och M, Nowak R, *et al.* Berberine, a herbal metabolite in the metabolic syndrome: the risk factors, course, and consequences of the disease[J]. *Molecules*, 2022, **27**(4): 1351.
- [66] Di S, Han L, An XD, *et al.* In silico network pharmacology and *in vivo* analysis of berberine-related mechanisms against type 2 diabetes mellitus and its complications[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, **276**: 114180.