

中药单体治疗糖尿病肾病的作用机制及研究进展

Mechanisms and research advances of single and compound traditional Chinese medicines in treating diabetic kidney disease

吴丽丽, 徐 阳

(北京市鼓楼中医医院 药剂科, 北京 100009)

WU Li-li, XU Yang

(Department of Pharmacy, Beijing Gulou
Chinese Medicine Hospital, Beijing
100009, China)

摘要:糖尿病肾病(DKD)作为1型和2型糖尿病的常见严重并发症,目前已成为慢性肾病及终末期肾病发病的首要诱因。临床针对DKD的治疗多以血糖控制、肾功能保护为核心,但现有治疗方案仍无法有效遏制肾功能进行性衰退,患者最终常进展至肾衰竭,并伴发心血管系统并发症。DKD病理机制的复杂性决定了单一靶点干预的局限性,也凸显了多条通路协同治疗的必要性。研究显示,中药单体可通过多条通路发挥作用,既能调节紊乱的糖脂代谢、减轻氧化应激与线粒体功能损伤,又能抑制炎症反应,调控细胞自噬水平,拮抗细胞凋亡,同时还可调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统。本文就近年来中药单体干预DKD的相关研究进展进行系统梳理,分析当前研究存在的局限与不足,对未来发展方向进行展望,以期对DKD新型治疗策略的研究提供理论支撑。

关键词:中药单体;糖尿病肾病;作用机制**DOI:**10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.11.018**中图分类号:**R28 **文献标志码:**A**文章编号:**1001-6821(2026)11-1610-07

Abstract: Diabetic kidney disease (DKD), a common and severe complication of both type 1 and type 2 diabetes, has become the leading cause of chronic kidney disease and end-stage renal disease. Current clinical treatments for DKD mainly focus on glycemic control and renal function protection, but existing strategies still fail to effectively halt the progressive decline of renal function. Patients often eventually progress to renal failure accompanied by cardiovascular complications. The complexity of the pathophysiological mechanisms of DKD determines the limitations of single-target interventions and highlights the necessity of multi-pathway synergistic therapy. Studies have shown that traditional Chinese medicine monomers can exert effects through multiple pathways: they not only regulate disordered glucose and lipid metabolism and alleviate oxidative stress and mitochondrial dysfunction, but also inhibit inflammatory responses, modulate autophagy levels, antagonize apoptosis, and regulate the renin-angiotensin-aldosterone system. This article systematically reviews the recent research progress of traditional Chinese medicine monomers in the intervention of DKD, analyzes the current limitations and deficiencies, and prospects future development directions, so as to provide theoretical support for the research and development of novel therapeutic strategies for DKD.

Key words: traditional Chinese medicine monomers; diabetic kidney disease; mechanisms of action

基金项目:全国中药特色技术传承人才基金资助项目[国中医药人教函(2023)96号];葛永潮全国老药工传承工作室基金资助项目[国中医药人教函(2024)255号]

作者简介:吴丽丽(1985-),女,主管中药师,主要从事临床中药学方面的工作和研究

通信作者:徐阳,主任药师
MP:15110246519

E-mail: xuyang19841009@163.com

糖尿病肾病 (diabetic kidney disease, DKD) 是糖尿病常见的慢性微血管并发症,其特征为血糖水平升高,伴随尿白蛋白与肌酐比值异常及/或估算肾小球滤过率异常。现有关于 DKD 发病机制的研究强调了肾脏血流动力学改变、氧化应激、炎症、肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度活跃以及细胞衰老等^[1]。目前尚无有效治疗方法,西医主要基于血糖控制、血压调节以及血脂管理,治疗虽延缓病情,但长期应用易引发耐药性及不良反应,且无法针对 DKD 的核心分子机制实现精准干预调控。中医古籍中并无与 DKD 完全对应的病名,现代医家结合其临床症状与发病特点,多将其归属于“消渴”“虚劳”“水肿”等病证范畴。传统中药活性成分因具备多成分、多靶点协同调控的特点,在 DKD 治疗中展现出独特的优势。本文系统整理中医药干预 DKD 的相关文献,综述中药单体治疗 DKD 的作用机制及研究进展,明确核心作用通路与优势药物,为中医药后续研究提供思路与方向。

1 调节紊乱的糖脂代谢

高血糖状态被认为是 DKD 的发生的始动因素,纠正糖脂代谢紊乱是预防与治疗 DKD 的关键性基础环节。赵雨鑫等^[2]用高糖高脂饮食联合链脲佐菌素构建 DKD 大鼠模型,模型组和高剂量($300\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)姜黄素组大鼠的血糖分别为(19.60 ± 1.50)和(12.80 ± 1.00) $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,甘油三酯分别为(1.95 ± 0.13)和(1.26 ± 0.14) $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,总胆固醇分别为(5.71 ± 0.19)和(2.80 ± 0.14) $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,低密度脂蛋白分别为(2.24 ± 0.16)和(1.77 ± 0.11) $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,瘦素水平 5.89 ± 0.11 和 4.02 ± 0.13 ,高密度脂蛋白分别为(0.69 ± 0.10)和(1.22 ± 0.06) $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,脂联素水平 4.78 ± 1.051 和 8.17 ± 1.07 ,2 组上述指标比较,在统计学上均有统计学意义(均 $P<0.05$),高剂量的姜黄素能够明显降低大鼠的血糖、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白及瘦素水平,同时升高高密度脂蛋白与脂联素水平,减轻肾脏病理损伤,有效改善 DKD 的糖脂代谢紊乱。王亚娟^[3]研究表明,实验对照组和雷公藤乙素组大鼠的血糖分别为(30.63 ± 3.05)和(26.79 ± 3.40) $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,24 h 尿量分别为(84.33 ± 17.12)和(39.83 ± 16.70) mL,雷公藤多苷可显著降低 DKD 大鼠血糖与尿量(均 $P<0.05$),调节肾组织糖代谢紊乱。张丽珍^[4]通过实验证实,雷公藤红素可抑制 DKD 小鼠核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 炎症通路,通过抑制糖异生,改善氨基酸与脂肪酸的代谢途径,调节小鼠糖代谢紊乱。与模型组相比,给予雷公藤红素 $10\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 后,核苷酸结合

寡聚化结构域样受体蛋白 3 蛋白的表达量下降了约 57%,低密度脂蛋白/极低密度脂蛋白、葡萄糖、3-羟丁酸盐和乙酰乙酸盐分别降低了约 40%、27%、20% 和 20%,乳酸盐、丙氨酸和乳酸水平分别增加了约 30%、30% 和 35%,同时增加的还有缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、精氨酸、肌酸。JIANG 等^[5]发现梓醇组和瘦素受体突变小鼠糖尿病小鼠模型组的 24 h 尿白蛋白分别为 120 和 150 μg ,血清肌酐分别为 10 和 15 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,血清尿素氮分别为 7 和 10 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,血清甘油三酯分别为 1.0 和 1.5 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,2 组上述指标比较,在统计学上均有统计学意义(均 $P<0.05$),梓醇通过降低瘦素受体突变小鼠糖尿病小鼠的尿蛋白排泄、血清肌酐、血清尿素氮和甘油三酯含量,以及增强肾小球足细胞的密度和细胞间连接,对瘦素受体缺失引发的基因表达失调进行纠正,进而恢复肾小球的生理结构。此外,肾小球系膜间质不明显,鲍曼囊更为规整。梓醇能够抑制肾小球细胞的凋亡,减少炎症因子白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子 α 的生成^[6],与模型组相比,在用梓醇治疗后,线粒体膜电位明显以浓度依赖性的方式增强,梓醇可能通过减少氧化应激以及内质网应激和炎症来维持内皮功能,这些作用可能与其缓解肾小球基底膜增厚和糖原沉积的机制相关^[7]。

2 抑制氧化应激与线粒体功能障碍

肾内氧化应激在 DKD 的发生和发展中起着关键作用。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α 是线粒体生物发生的重要调节因子,也是糖尿病肾病治疗中极具吸引力的治疗靶点^[8-9]。黄连和黄柏的主要活性成分黄连素通过直接和间接途径调节过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α 以减轻线粒体损伤^[10]。黄连素通过激活磷酸腺苷活化蛋白激酶通路上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α ,从而降低脂肪酸氧化、减少脂质沉积并保护线粒体,减轻糖尿病肾小管间质损伤^[11]。黄连素能够缓解糖尿病小鼠的管状细胞中脂滴积累增强,糖尿病小鼠甘油三酯(2.61 ± 0.24) $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 给予黄连素后降低至(1.84 ± 0.25) $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。此外,黄连素通过激活转录因子增强子结合蛋白 β /生长抑制特异性 5/*miR-18a-5p* 正反馈回路,调节线粒体活性氧生成^[12]。

红景天乙醇提取物在链脲佐菌素诱导的 2 型糖尿病大鼠早期肾病模型中具有有益的保护作用^[13]。红景天苷能显著改善糖尿病肾病患者的肾脏结构,逆转肾小球粘蛋白和足细胞粘蛋白的下调。其作用机

制在于:免疫蛋白印迹法检测出分析了它们的蛋白水平,结果显示,链脲佐菌素显著降低了沉默调节蛋白1和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α 这两种蛋白的表达,而红景天苷几乎可以完全逆转。通过线粒体脱氧核糖核酸拷贝数分析了线粒体生物发生,发现其因链脲佐菌素从1.0 AU下降到0.5 AU以下减少;而红景天苷可以防止这种减少达到0.8 AU左右。通过增强链脲佐菌素诱导小鼠体内沉默调节蛋白1和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α 的表达,促进线粒体脱氧核糖核酸拷贝数及电子传递链蛋白的合成^[14]。通过硫氧还蛋白相互作用蛋白细胞转染技术观察到抑制了细胞的增殖,活性氧由1.0相对水平降到0.4相对水平,丙二醛由1.5 nmol $\cdot$ mg⁻¹降到0.5 nmol $\cdot$ mg⁻¹,超氧化物歧化酶活性由40 u $\cdot$ mg⁻¹升高到70 u $\cdot$ mg⁻¹,石斛苷通过调节硫氧还蛋白结合蛋白-核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3炎症小体通路抑制氧化应激和细胞外基质沉积^[15]。免疫蛋白印迹法检测出高血糖组沉默调节蛋白1为0.4肌动蛋白,而加入白藜芦醇后为0.7肌动蛋白,白藜芦醇作为强效沉默调节蛋白1激动剂,通过抑制线粒体氧化应激减轻糖尿病小鼠足细胞损伤^[16]。

3 抑制炎症反应

与对照组大鼠相比,糖尿病诱导的大鼠肾脏中p66Shc、还原性辅酶氧化酶和蛋白激酶的总蛋白水平,以及细胞质中p-p66Shc和线粒体中p66Shc的水平均显著升高,而核中的叉头框蛋白O3水平则显著降低。然而,与对照组相比,对照组+姜黄素组和糖尿病肾病+姜黄素组的肾脏中,总p66Shc、还原性辅酶氧化酶和蛋白激酶 β II的总蛋白水平,以及细胞质中p-p66Shc(Ser 36)的蛋白水平和线粒体中P66Shc的蛋白水平均较低,而核中的叉头框蛋白O3水平则平行升高,姜黄素可显著改善链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病大鼠的尿白蛋白/蛋白尿及升高的肌酐清除率,其机制涉及核因子E2相关因子2的激活、核因子 κ B的抑制、还原型辅酶II氧化酶的抑制,以及蛋白激酶C β II/p66Shc轴的显著上调^[17]。抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3炎症小体活性及下调肾损伤分子1和中性粒细胞明胶酶相关脂钙蛋白,亦是姜黄素抑制氧化应激、阻遏DKD进展的治疗靶点^[18-19]。牛蒡子中提取的牛蒡子苷元能降低糖尿病小鼠模型的蛋白尿及足细胞损伤,牛蒡子苷元通过增强蛋白磷酸酶2A活性缓解体内p65介导的炎症反应,并阻断高葡萄糖诱导的人肾小管上皮细胞中内质

网应激信号传导通路以抑制细胞凋亡^[20-21],尿液白蛋白与肌酐比分析中发现,模型组从0到8周基本在1~3 mg $\cdot$ mg⁻¹之间,而0 mg $\cdot$ mg⁻¹<牛蒡子苷元<0.5 mg $\cdot$ mg⁻¹之间。透射电子显微镜图像显示糖尿病小鼠肾脏中足细胞突显著消退,但通过牛蒡子苷元处理图像显示可以逆转。足细胞中特异性敲除蛋白磷酸酶2A会削弱牛蒡子苷元的疗效,表明蛋白磷酸酶2A是牛蒡子苷元的治疗靶点^[21]。

除核因子 κ B和核因子E2相关因子2通路外,黄芩苷抑制丝裂原活化蛋白激酶介导的炎症信号通路亦是其治疗靶点。通过核因子E2相关因子2和丝裂原活化蛋白激酶通路,黄芩苷可减轻糖尿病相关病变、蛋白尿及肾组织病理改变,并缓解糖尿病肾病动物模型中的氧化应激与炎症反应^[22]。通过免疫组化染色检测到炎症细胞浸润,黄芩苷组与模型组在各种炎症细胞浸润方面显著减少,检测到的谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物变形酶、过氧化氢酶模型组柱形图高于黄芩苷组柱形图。雷公藤多苷组和模型组的高迁移率族蛋白B1的分别为(20.07 $\pm$ 2.18)和(10.43 $\pm$ 1.75) μ g $\cdot$ L⁻¹,细胞黏附分子-1分别为(99.13 $\pm$ 9.52)和(72.68 $\pm$ 5.39)mg $\cdot$ L⁻¹,转化生长因子 β 1分别为(56.09 $\pm$ 7.99)和(25.81 $\pm$ 5.34) μ g $\cdot$ L⁻¹,2组上述指标比较,在统计学上均有统计学意义(均 $P<0.05$),雷公藤多苷通过抑制白细胞介素生成、转化生长因子 β 1表达等在肾组织中发挥抗炎作用,还可通过抑制肾脏中巨噬细胞的激活,以下调炎症因子高迁移率族蛋白B1、转化生长因子 β 1、细胞间黏附分子-1等的表达^[23]。此外,雷公藤多苷在DKD患者治疗中,治疗前和治疗后T细胞17的比例分别为1.73 $\pm$ 0.58和1.06 $\pm$ 0.20,辅助性T细胞1/调节性T细胞比值分别为0.55 $\pm$ 0.12和0.23 $\pm$ 0.05,调节性T细胞比例分别为3.15 $\pm$ 0.92和4.62 $\pm$ 0.68,两组数据比较具有统计学意义($P<0.05$),雷公藤多苷可以通过下调辅助性T细胞17及辅助性T细胞1/调节性T细胞比值,上调调节性T细胞比例,以抑制炎症反应^[24]。实验检测到超氧化物变异酶、血红素氧合酶1、超氧化物变形酶2、过氧化氢酶、醌氧化还原酶1、谷胱甘肽过氧化物酶在模型组柱形图低于治疗组柱形图,淫羊藿苷通过激活kelch样ECH相关蛋白1-核因子E2相关因子2/血红素氧合酶1轴,并抑制Toll样受体4/核因子 κ B信号通路,诱导核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3失活及G蛋白偶联雌激素受体激活,从而减轻炎症反应^[25-26]。

4 调控自噬水平

近期研究表明,自噬失调在 DKD 发病机制中同样扮演着重要角色^[27]。磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mechanistic target of rapamycin, mTOR)通路已被证实是维持足细胞稳态的自噬负调控通路,通过该机制,蝉草发酵黄芪及姜黄素可激活足细胞自噬,进而预防 DKD^[28-29]。腺苷酸活化蛋白激酶是 mTOR 的另一上游调节因子,研究发现黄芪苷 IV 可通过增强腺苷酸活化蛋白激酶 α 介导的自噬作用,在链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病小鼠模型中预防蛋白尿、肾小球硬化及足细胞损伤^[30]。一项研究表明免疫蛋白印迹法检测足细胞中的血红素氧合酶 1 和沉默调节蛋白 1 蛋白质表达情况,结果在高血糖处理下这两种蛋白下调,随着葛根素的剂量增加,这两种蛋白质的表达出现逆转上调趋势。使用反转录聚合酶链式反应测定模型组的柱状图低于葛根素组的柱形图,这些结果证实了葛根素通过血红素氧合酶 1 和沉默调节蛋白 1 介导的自噬上调,保护肾小球细胞免受高血糖诱导的损伤^[31]。在另一项研究中,未治疗的 DKD 小鼠尿白蛋白/肌酐比值达到 $1\,500\,\mu\text{g}\cdot\text{mg}^{-1}$,微量白蛋白尿 $150\,\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,黄芪甲苷 IV 治疗组的尿白蛋白/肌酐比值达到 $1\,200\,\mu\text{g}\cdot\text{mg}^{-1}$,微量白蛋白尿 $120\,\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,黄芪甲苷 IV 通过增强 Sirt/核因子 κB p65 轴的自噬作用,在增加沉默调节蛋白 1 表达和减少核因子 κB 亚基 p65 乙酰化方面,对葡萄糖诱导的肾小球足细胞上皮间质转化具有保护作用^[32]。

关于 mTOR 的下游信号,已有研究证实抑制 mTOR 可通过促进转录因子 EB 向细胞核转位来保护糖尿病肾病小鼠的足细胞免受损伤。转录因子 EB 被证实可调控多种参与自噬和溶酶体生物合成的基因转录^[33]。研究发现,梓醇可通过抑制 mTOR 活性,促进转录因子 EB 核转位,增强自噬作用,从而减轻糖尿病肾病中的肾小球足细胞损伤。不同的是,小檗碱通过调节 mTOR/核糖体 S6 蛋白激酶(70 kDa ribosomal protein S6 kinase, P70S6K)/真核翻译起始因子-4E 结合蛋白 1 通路调节自噬,其中 P70S6K/S6 核糖体蛋白和真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1 的磷酸化,在 mTOR 复合物激活后促进了核糖体生物合成和蛋白质合成^[34]。

5 抗细胞凋亡

细胞凋亡在 DKD 进展中起着重要的驱动作用。槐素可协同抑制糖尿病肾病中的足细胞凋亡,其机制在于抑制糖基化终末产物受体 p38 丝裂原活化蛋白

激酶/p65 核因子 κB 及糖基化终末产物受体烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化 4(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4, NOX-4)/p65 核因子 κB 通路^[35]。通过免疫组化染色,糖尿病大鼠的 Nox4 倍数变化在 1.5 以上,加用黄芪与三七治疗后均在 1.5 以下,黄芪与三七可通过下调促凋亡蛋白和 NOX-4、上调 B 细胞淋巴瘤-超大并伴随肾素和 α -肌动蛋白糖蛋白上调,协同改善链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病大鼠肾组织病理改变及蛋白尿^[36]。条件永生小鼠足细胞在高糖培养基中培养,辅以黄连素溶液 36 h。随后通过免疫蛋白印迹法检查了足细胞中 p-p65/p65 的比例。结果显示,高糖+黄连素组的比值小于 1.5,高糖组大于 2.5,表明黄连素抑制核因子 κB /足细胞蛋白通路^[37]。

同时,中药在肾小球足细胞之外的其他细胞类型(如系膜细胞和近曲小管细胞)中也具有抗凋亡作用,至少并非足细胞特异性作用^[38]。利用免疫蛋白印迹法,观察了肾脏中生长因子受体结合蛋白 10 表达的变化。糖尿病组肾脏组织中生长因子受体结合蛋白 10 的表达 1.5 倍以上,而梓醇加糖尿病肾病组的生长因子受体结合蛋白 10 的表达在 1.0 倍数左右,梓醇通过调节生长因子受体结合蛋白 10/胰岛素样生长因子 1/胰岛素样生长因子 1 受体信号通路改善小鼠 DKD^[38];刺五加根凝集素则被证实具有保护作用。凝集素可通过抑制凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 1/核因子 κB /胱天蛋白酶 9 信号通路缓解大鼠糖尿病肾病^[39]。

6 调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统

DKD 由代谢异常和血流动力学异常共同引发,糖尿病早期常出现肾小球内压力升高和肾小球滤过率增高,并导致 DKD 的发生与进展。肾小球滤过率增高部分可归因于肾小管-肾小球反馈机制失调。在血糖水平升高的条件下,过量的葡萄糖滤过引发近端肾小管强化葡萄糖与钠的重吸收机制,致使流向远端肾小管致密斑的钠浓度减少。此现象可导致入球小动脉阻力异常下降,进而引起肾小球内压力的升高。血管紧张素 II 作为核心效应分子,可通过收缩出球小动脉升高肾小球内压,诱导系膜细胞增殖与细胞外基质沉积,促进炎症因子释放等多重途径,加速肾功能恶化。有研究发现糖尿病仓鼠中的心肌的血管紧张素 II 的浓度为 $(298.6 \pm 16.2)\,\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$,加用黄芪多糖灌胃之后浓度为 $(201.5 \pm 14.3)\,\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$,黄芪可以降低心肌细胞中血管紧张素 II 的浓度,抑制血管紧张素酶活性^[40]。

讨 论

DKD的发病机制复杂,本文围绕调节糖脂代谢,抑制氧化应激与线粒体功能障碍,抑制炎症反应,调控自噬水平,抗细胞凋亡,调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统的6个方面,阐述中药单体治疗DKD的分子机制。氧化应激是核心病理的启动因子,可激活核因子 κ B、丝裂原活化蛋白激酶等经典信号通路引发炎症级联反应,还能干扰自噬相关基因的表达和自噬流进程,诱导自噬功能的失调。自噬是细胞维持稳态的关键质控机制,通过特异性清除受损线粒体,减少活性氧过量蓄积和释放,进而对氧化应激及下游炎症反应形成负反馈调节,三者相互激活、相互制约,共同构成氧化应激-炎症-自噬动态的病理网络。单一靶点的干预往往难以同步扭转多重病理环节的失衡状态,而中药单体具有多成分、多靶点、多通路和多层次的协同干预作用的独特优势,实现对糖尿病肾病核心病理环节的整体调控。

值得注意的是,作者发现多种中药通过协同作用于多个关键因子和通路改善糖尿病肾病,包括姜黄素、黄芪甲苷、雷公藤多苷、地黄梓醇等。本文中可概括出姜黄素能调节糖脂代谢紊乱^[2],抑制炎症反应^[18-19],还能激活足细胞吞噬^[29];黄芪甲苷可调控自噬水平^[32],抗细胞凋亡^[36],调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统^[40];雷公藤多苷能调节糖脂代谢^[3-4],抑制炎症反应^[23-24];地黄梓醇可调节糖脂代谢紊乱^[6],调控自噬水平^[34],抗细胞凋亡^[38]。机制研究揭示通过抑制氧化应激减轻早期肾脏损害,通过调节糖脂代谢改善代谢毒性对肾脏的持续损伤,通过调控自噬水平维持细胞稳态,通过抗细胞凋亡保护足细胞肾小管上皮细胞等关键肾单位,同时调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统,改善肾脏血流动力学,减轻炎症和纤维化,上述结果为临床应用中药单体防治糖尿病肾病提供了重要的理论依据,体现了其实用性。这些有前景的候选药物凸显出协同靶向多个关键因子和通路的优势,这已成为促进糖尿病肾病治疗药物研发的重要策略。

当前中药单体研究作用机制解析深度不足:部分研究仅停留在“降低尿蛋白”等描述层面,缺乏对特定微核糖核酸调控、蛋白磷酸化等分子靶点的深度挖掘,难以阐明其作用的科学本质。在转化医学层面,基础研究与临床实践的脱节、中西医理论融合的不足进一步形成障碍,例如动物实验常用的

链脲佐菌素大鼠模型与人类糖尿病肾病的病理特征存在差异,导致部分单体的动物实验疗效无法在临床中复现。多数研究仅采用西医机制解释中药疗效,忽视中医“辨证分型”的核心思想,违背了中医个体化治疗的原则。

针对上述挑战,未来中药治疗糖尿病肾病的研究需从技术融合、制剂创新、临床研究优化与标准体系建设四个维度协同发力,推动研究向规范化、精准化方向发展。在技术融合方面,应积极应用单细胞测序技术解析中药对肾脏足细胞、系膜细胞等特定细胞群的特异性调控机制,借助分子对接技术预测单体与血管紧张素受体等靶点的结合亲和力,同时聚焦“肠道菌群-肾脏轴”“线粒体自噬”“脱氧核糖核酸甲基化等表观遗传调控”等新兴研究方向,深化对中药作用机制的认知。制剂创新采用有效部位提取技术,对经典复方进行优化,去除无效成分、富集核心活性组分。临床研究需着力提升循证证据级别,设计多中心、大样本、双盲、安慰剂对照的高质量随机对照研究,明确中药的最佳剂量与疗程,同时开展亚组分析,比较不同中医证型患者的疗效差异,实现精准辨证用药,规范中药的适用人群与联用方案,为临床应用提供权威指导。

参考文献:

- [1] SUGAHARA M, PAKW L W, TANAKA T, *et al.* Update on diagnosis, pathophysiology, and management of diabetic kidney disease[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2021,26(6):491—500.
- [2] 赵雨鑫,孔凡博,孙艺洋,等. 姜黄素对糖尿病大鼠脂质代谢的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2023,43(22):5562—5565.
- [3] 王亚娟. 雷公藤乙素对糖尿病肾病大鼠肾脏中转化生长因子 β 1的影响[J]. *浙江中医杂志*, 2013,48(4):270—272.
- [4] 张丽珍. 雷公藤红素对高脂诱导的糖脂紊乱小鼠模型的改善作用及机制研究[D]. 河南 郑州:郑州大学, 2017.
- [5] JIANG P, XIANG L, CHEN Z, *et al.* Catalpol alleviates renal damage by improving lipid metabolism in diabetic db/db mice[J]. *Am J Transl Res*, 2018,10(6):1750—1761.
- [6] HU H, WANG C, JIN Y, *et al.* Catalpol inhibits homocysteine-induced oxidation and inflammation *via* inhibiting Nox4/NF- κ B and GRP78/PERK pathways in human aorta endothelial cells[J]. *Inflammation*, 2019,42(1):64—80.
- [7] SHU A, DU Q, CHEN J, *et al.* Catalpol ameliorates endothelial dysfunction and inflammation in diabetic nephropathy *via* suppression of RAGE/RhoA/ROCK signaling pathway [J/OL]. *Chem Biol Interact*, 2021, 348: 109625. 2021-10-01 [2025-12-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34416245/>.
- [8] LONG J, BADAL S S, YE Z, *et al.* Long noncoding RNA Tug1 regulates mitochondrial bioenergetics in diabetic nephropathy[J]. *J Clin Invest*, 2016,126(11):4205—4218.

- [9] TREMBINSKI D J, BINK D I, THEODOROU K, *et al.* Aging – regulated anti – apoptotic long non – coding RNA sarrah augments recovery from acute myocardial infarction[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):2039.
- [10] QIN X, JIANG M, ZHAO Y, *et al.* Berberine protects against diabetic kidney disease *via* promoting PGC – 1 α – regulated mitochondrial energy homeostasis [J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(16):3646—3661.
- [11] RONG Q, HAN B, LI Y, *et al.* Berberine reduces lipid accumulation by promoting fatty acid oxidation in renal tubular epithelial cells of the diabetic kidney [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2021,12:729384. 2022 – 01 – 05 [2025 – 12 – 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35069186/>.
- [12] XU J, LIU L, GAN L, *et al.* Berberine acts on C/EBP β /lncRNA Gas5/miR – 18a – 5p loop to decrease the mitochondrial ROS generation in HK – 2 Cells [J/OL]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021,12:675834. 2021 – 08 – 30 [2025 – 12 – 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34526965/>.
- [13] WANG Z, GAO F, LU F. Effect of ethanol extract of rhodiola rosea on the early nephropathy in type 2 diabetic rats [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2013,33(3):375—378.
- [14] XUE H, LI P, LUO Y, *et al.* Salidroside stimulates the Sirt1/PGC – 1 α axis and ameliorates diabetic nephropathy in mice [J/OL]. *Phytomedicine*, 2019,54:240 – 247. 2019 – 12 – 15 [2025 – 12 – 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30668374/>.
- [15] WANG S, ZHAO X, YANG S, *et al.* Salidroside alleviates high glucose – induced oxidative stress and extracellular matrix accumulation in rat glomerular mesangial cells by the TXNIP – NLRP3 inflammasome pathway [J/OL]. *Chem Biol Interact*, 2017, 278:48 – 53. 2017 – 12 – 25 [2025 – 12 – 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29031534/>.
- [16] ZHANG T, CHI Y, KANG Y, *et al.* Resveratrol ameliorates podocyte damage in diabetic mice *via* SIRT1/PGC – 1 α mediated attenuation of mitochondrial oxidative stress [J]. *J Cell Physiol*, 2019,234(4):5033—5043.
- [17] ALTAMIMI J Z, AIFARIS N A, AL – FARGA A M, *et al.* Curcumin reverses diabetic nephropathy in streptozotocin – induced diabetes in rats by inhibition of PKC β /p (66) Shc axis and activation of FOXO – 3a [J/OL]. *J Nutr Biochem*, 2021, 87: 108515. 2021 – 01 – 01 [2025 – 12 – 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33017608/>.
- [18] LU M, YIN N, LIU W, *et al.* Curcumin ameliorates diabetic nephropathy by suppressing NLRP3 inflammasome signaling [J/OL]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 1516985. 2017 – 01 – 17 [2025 – 12 – 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28194406/>.
- [19] GHASEMI H, EINOLLAHI B, KHEIRIPOUR N, *et al.* Protective effects of curcumin on diabetic nephropathy *via* attenuation of kidney injury molecule 1 (KIM – 1) and neutrophil gelatinase – associated lipocalin (NGAL) expression and alleviation of oxidative stress in rats with type 1 diabetes [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2019,22(4): 376—383.
- [20] ZHANG J, CAO P, GUI J, *et al.* Arctigenin ameliorates renal impairment and inhibits endoplasmic reticulum stress in diabetic db/db mice [J/OL]. *Life Sci*, 2019,223:194—201. 2019 – 04 – 15 [2025 – 12 – 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30898648/>.
- [21] ZHONG Y, LEE K, DENG Y, *et al.* Arctigenin attenuates diabetic kidney disease through the activation of PP2A in podocytes [J]. *Nat Commun*, 2019,10(1):4523.
- [22] MA L, WU F, SHAO Q, *et al.* Baicalin alleviates oxidative stress and inflammation in diabetic nephropathy *via* Nrf2 and MAPK signaling pathway [J/OL]. *Drug Des Devel Ther*, 2021,15:3207—3221. 2021 – 07 – 21 [2025 – 12 – 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34321869/>.
- [23] 李鹏, 李玉珍. 雷公藤多苷片联合瑞格列奈治疗早期糖尿病肾病的效果及对肾血流状态的影响 [J]. *临床医学研究与实践*, 2025,10(2):61—64.
- [24] 罗钰凯, 殷胜强, 游晓蓉, 等. 雷公藤多苷联合前列地尔对糖尿病肾病患者肾功能及炎症反应、免疫失衡的影响 [J]. *山东医药*, 2022,62(20):81—84.
- [25] WANG K, ZHENG X, PAN Z, *et al.* Icarin prevents extracellular matrix accumulation and ameliorates experimental diabetic kidney disease by inhibiting oxidative stress *via* GPER mediated p62 – dependent keap1 degradation and Nrf2 activation [J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2020,8:559. 2020 – 07 – 17 [2025 – 12 – 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32766240/>.
- [26] QI M, HE Y, CHENG Y, *et al.* Icarin ameliorates streptozocin – induced diabetic nephropathy through suppressing the TLR4/NF – κ B signal pathway [J]. *Food Funct*, 2021,12(3):1241—1251.
- [27] TAGAWA A, YASUDA M, KUME S, *et al.* Impaired podocyte autophagy exacerbates proteinuria in diabetic nephropathy [J]. *Diabetes*, 2016,65(3):755—767.
- [28] YANG F, QU Q, ZHAO C, *et al.* Paecilomyces cicadae – fermented radix astragali activates podocyte autophagy by attenuating PI3K/AKT/mTOR pathways to protect against diabetic nephropathy in mice [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110479. 2020 – 09 – 10 [2025 – 12 – 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32768963/>.
- [29] TU Q, LI Y, JIN J, *et al.* Curcumin alleviates diabetic nephropathy *via* inhibiting podocyte mesenchymal transdifferentiation and inducing autophagy in rats and MPC5 cells [J]. *Pharm Biol*, 2019, 57(1):778—786.
- [30] GUO H, WANG Y, ZHANG X, *et al.* Astragaloside IV protects against podocyte injury *via* SERCA2 – dependent ER stress reduction and AMPK α – regulated autophagy induction in streptozotocin – induced diabetic nephropathy [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):6852.
- [31] LI X, ZHU Q, ZHENG R, *et al.* Puerarin attenuates diabetic nephropathy by promoting autophagy in podocytes [J/OL]. *Front Physiol*, 2020,11:73. 2020 – 02 – 14 [2025 – 12 – 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32116781/>.
- [32] WANG X, GAO Y, TIAN N, *et al.* Astragaloside IV inhibits glucose – induced epithelial – mesenchymal transition of podocytes through autophagy enhancement *via* the SIRT – NF – κ B p65 axis [J]. *Sci Rep*, 2019,9(1):323.

- [33] CHEN Y, LIU Q, SHAN Z, *et al.* Catalpol ameliorates podocyte injury by stabilizing cytoskeleton and enhancing autophagy in diabetic nephropathy[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2019,10:1477. 2019-12-10 [2025-12-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31920663/>.
- [34] LI C, GUAN X, WANG R, *et al.* Berberine mitigates high glucose-induced podocyte apoptosis by modulating autophagy via the mTOR/P70S6K/4EBP1 pathway[J/OL]. *Life Sci*, 2020,243:117277. 2020-02-15 [2025-12-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31926252/>.
- [35] CHEN Y, CHEN J, JIANG M, *et al.* Loganin and catalpol exert cooperative ameliorating effects on podocyte apoptosis upon diabetic nephropathy by targeting AGEs-RAGE signaling[J/OL]. *Life Sci*, 2020,252:117653. 2020-07-01 [2025-12-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32277978/>.
- [36] ZHAI R, JIAN G, CHEN T, *et al.* Astragalus membranaceus and panax notoginseng, the novel renoprotective compound, synergistically protect against podocyte injury in streptozotocin-induced diabetic rats[J/OL]. *J Diabetes Res*, 2019,2019:1602892. 2019-04-16 [2025-12-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31179338/>.
- [37] YU J, ZONG G, WU H, *et al.* Podoplanin mediates the renoprotective effect of berberine on diabetic kidney disease in mice[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019,40(12):1544-1554.
- [38] YANG S, DENG H, ZHANG Q, *et al.* Amelioration of diabetic mouse nephropathy by catalpol correlates with down-regulation of Grb10 expression and activation of insulin-like growth factor 1/insulin-like growth factor 1 receptor signaling[J/OL]. *PLoS One*, 2016,11(3):e151857. 2016-03-17 [2025-12-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26986757/>.
- [39] LU J, PENG J, XIANG M, *et al.* Trichosanthes kirilowii lectin alleviates diabetic nephropathy by inhibiting the LOX1/NF- κ B/caspase-9 signaling pathway[J/OL]. *Biosci Rep*, 2018,38(5). 2018-10-31 [2025-12-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30038056/>.
- [40] 陈蔚, 俞茂华, 陆怡. 黄芪多糖对糖尿病仓鼠心肌局部血管紧张素Ⅱ的作用[J]. *中国临床医学*, 2008,15(6):744-745.

(本文编辑:王珊 收稿日期 2026-01-09)

· 科学文摘 ·

多重耐药菌定植与感染危重症患者的肠道菌群失调及全身免疫功能紊乱的研究

引自: LING Z, DING W, LIU X, *et al.* Gut microbiota dysbiosis and systemic immune dysfunction in critical ill patients with multidrug-resistant bacterial colonization and infection[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2025,23(1):981.

抗菌药物耐药(AMR)已构成全球性健康威胁,在携带多重耐药菌(MDRO)定植或发生多重耐药菌感染的危重症人群中问题尤为突出。现有证据表明肠道菌群在多重耐药菌定植与感染进程中发挥关键作用,但该类患者肠道菌群的具体特征及机体免疫应答机制尚不明确。本研究用病例对照设计,纳入88例多重耐药菌感染患者、100例多重耐药菌定植患者及86例健康对照人群,通过16S核糖体核糖酸测序与细胞因子谱检测开展分析。多重耐药菌相关患者肠道菌群出现严重失调:肠道微生物多样性降低、菌群群落结构发生显著改变;有益菌属(拟杆菌属、粪杆菌属、罗斯氏菌属、普雷沃菌属等)丰度下降,具有致病潜能的条件致病菌(肠球菌属、克雷伯菌属、埃希菌-志贺菌属等)大量增殖。肠型分析结果显示,相较于健康对照,定植组与感染组患者肠道优势菌群由拟杆菌型向肠球菌型转变。血清细胞因子检测证实多重耐药菌相关患者存在全身免疫功能紊乱。相关性分析提示:有益菌属与促炎细胞因子,如白介素-1受体拮抗剂(Interleukin-1 receptor antagonist, IL-1ra)、IL-2、IL-7、肿瘤坏死因子- α 、干扰素- γ 呈负相关,与抗炎标志物呈正相关;条件致病菌则呈现完全相反的关联趋势。研究筛选出肠球菌属、克雷伯菌属等多种关键差异菌属,单一或联合检测可有效区分人群是否存在多重耐药菌定植/感染。基于未观测状态重建的群落系统发育分析工具功能预测分析显示,多重耐药菌定植/感染人群肠道碳水化合物、脂质代谢通路存在明显紊乱。综上,多重耐药菌定植与感染会诱发肠道菌群失调及机体免疫功能紊乱,菌群-免疫互作在疾病进展中起到核心调控作用;提示肠道菌群可作为抗菌药物耐药相关疾病潜在诊断标志物与治疗靶点。