DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.07.024

基于“治水者必先治气”探讨黄芪活性成分治疗糖尿病肾病的研究进展

张佳伟[1,2],赵志芬[1,2],任相阁[1,2],任建业[1,2],宋腾飞[1,2],李首道[1,2],翟文生[1,2]
(1.河南中医药大学第一附属医院儿科医院,河南 郑州 450000;2.河南中医药大学儿科医学院,河南 郑州 450000)

摘要:糖尿病肾病(diabetic kidney disease,DKD)是糖尿病(diabetes mellitus,DM)常见的微血管并发症之一,也是慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)和终末期肾病(end-stage renal disease,ESRD)的主要原因之一。近年来,中医药在DKD的治疗和预防中发挥了重要的作用,基于“治水者必先治气”理论探究了补气圣药“黄芪”及其活性成分在治疗DKD中的主要作用机制。研究发现黄芪及其活性成分如黄芪总黄酮(total flavonoids of astragalus,TFA)、毛蕊异黄酮(calycosin)、黄芪甲苷Ⅳ(astragaloside Ⅳ,AS-Ⅳ)、黄芪多糖(astragalus polysaccharide,APS)等可以通过改善胰岛素抵抗、抑制氧化应激、抗炎、延缓肾纤维化、抗细胞凋亡、抑制铁死亡、调节自噬、调控肠道菌群等多种途径防治DKD,为中医药治疗DKD提供新的用药思路和方法。

关键词:黄芪;糖尿病肾病;活性成分;黄芪甲苷Ⅳ;黄芪多糖
中图分类号:R285 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)07-0131-06

Research Progress of Huangqi(Astragali Radix) Active Ingredient in Treating Diabetic Kidney Disease Based on “Treating Qi First for Treating Water”

ZHANG Jiawei[1,2],ZHAO Zhifen[1,2],REN Xiangge[1,2],REN Jianye[1,2],SONG Tengfei[1,2],LI Shoudao[1,2],ZHAI Wensheng[1,2]
(1. Pediatric Hospital,The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine,Zhengzhou 450000,Henan,China;
2. College of Pediatrics,Henan University of Chinese Medicine,Zhengzhou 450000,Henan,China)

Abstract:Diabetic kidney disease(DKD) is one of the common microvascular complications of diabetes mellitus(DM),and also one of the main causes of chronic kidney disease(CKD) and end-stage renal disease(ESRD). In recent years,traditional Chinese medicine has played an important role in the treatment and prevention of DKD. Based on the theory of “treating Qi first for treating water”,the author explored the main mechanism of the holy medicine Huangqi(Astragali Radix) and its active ingredients in the treatment of DKD. Studies have shown that Huangqi(Astragali Radix) and its active ingredients,such as total Astragalus flavones(TFA),calycosin,Astragaloside Ⅳ(AS-Ⅳ) and Astragalus polysaccharide(APS),can be prevented by improving insulin resistance,inhibiting oxidative stress,anti-inflammation,delaying renal fibrosis,anti-apoptosis,inhibiting iron death,regulating autophagy,regulating intestinal flora and so on to treat DKD,in order to provide new drug ideas and methods for TCM treatment of DKD.

Keywords:Huangqi(Astragali Radix);diabetic kidney disease;active ingredients;Astragaloside Ⅳ;Astragalus polysaccharide

糖尿病肾病(diabetic kidney disease,DKD)是糖尿病(diabetes mellitus,DM)最常见的微血管并发症之一,是全球慢性肾脏疾病(chronic kidney disease,CKD)的主要原因,同时也是导致终末期肾病(end-stage renal disease,ESRD)的主要原因之一[1]。DKD的发生与多种因素紧密相关,其中包括氧化应激、炎症反应、组织缺氧、肾脏内部血流模式变化以及肾素-血管紧张素-醛固酮系统的过度激活等[2]。目前西医治疗DKD主要使用糖皮质激素、免疫抑制剂等,这虽然可在一定程度上阻遏该病的进展,但作用机制较为单一、局限,且不良反应较大[3]。近年来,中医药因其治疗方法多样、不良反应较小及安全性较高的特点,在DKD的预防及治疗中展现出显著的优势[4]。

1 “治水者必先治气”理论与糖尿病肾病的密切关系

“消渴其久病变,或发痈疽,或成水疾”,沿袭传统观点,DKD中医病名应归于消渴病继发的“水肿”范畴。消渴日久,

基金项目:国家自然科学基金项目(81873339,82274577);河南省科技攻关项目(232102310284)
作者简介:张佳伟(1998-),男,河南焦作人,博士在读,研究方向:中医药防治儿童肾脏疾病及风湿免疫疾病。
通讯作者:翟文生(1965-),男,河南南阳人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:中医药防治儿童肾脏疾病及风湿免疫疾病。E-mail:zhws65415@sina.com。

耗伤真阴,气血、阴阳渐虚,五脏渐损,病位以肾为主。“治水者必先治气”首载于《景岳全书·水肿论治》,张介宾云:“凡水肿等证……肺虚则气不化精而化水,脾虚则土不制水而反客,肾虚则水无所主而妄行,水不归经则逆而上泛”,提示水肿多由气机紊乱、运化失司所致,气虚无力生化、运行津液,从而形成水饮浊毒,水饮又作为致病因素,对正气进一步损伤,可逐渐加重消渴病水肿病程。基于此,张介宾提出“凡治肿者,必先治水;治水者,必先治气”理论。

善治水者先治气,近年来诸多医家将“气虚”视为DKD发病之根本,治疗本病时均离不开补气。冯兴中教授在论治DKD中非常重视对患者自身正气的顾护,因黄芪既能补肺气,又能补脾气,故常作为补气首选,一般选量为30 g,气虚严重者可加至60 g[5]。仝小林院士根据多年临床经验,认为DKD发病病机为气虚封藏不固,精微下泄,表现为蛋白尿,故临床常选用黄芪,取其补虚利水、益气扶正之功,还可增强机体免疫力,用量为30~90 g[6]。一项关于真实世界研究中医药治疗DKD的用药规律挖掘结果表明使用频数最高的中药类别是补气药,黄芪也是使用频数最高的中药,且远超其他中药[7]。综上,消渴后水肿应先从补气入手,笔者以张介宾“治水者必先治气”的思想为切入点,探讨黄芪及其活性成分干预DKD的作用机制研究,现总结如下。

2 黄芪干预糖尿病肾病的主要活性成分

黄芪原名“黄耆”,又称“绵芪、戴糁”,被称为补气圣药,最早在《神农本草经》中记载其味甘性温,有益卫固表、补气升阳、利水消肿、生津养血等功效。《本草纲目》中记载:“耆,长也。黄耆色黄,为补药之长”,临床常用于气虚或中气下陷;水肿、面目浮肿等症。现代药理学研究表明,黄芪可以调节糖脂代谢,并对肾小球基底膜屏障起到保护作用,降低其通透性,从而减少蛋白尿的发生[8]。黄芪中含有黄酮类、皂苷类、多糖、氨基酸和微量元素等成分,目前已经从黄芪中分离和鉴定出200多种化学成分[9],其中黄酮类、皂苷类和多糖被认为是黄芪的主要活性成分[10]。

黄芪中的黄酮类成分是黄芪中重要的次生代谢产物[11],目前已被发现的黄酮类成分有40余种,包括黄酮类、异黄酮类、异黄烷和紫檀烷等[12],其中黄芪总黄酮(total flavonoids of astragalus,TFA)和毛蕊异黄酮(calycosin)是当前的研究热点。黄芪皂苷种类丰富,迄今为止,在中药黄芪中已经发现了50多种皂苷类成分。黄芪甲苷(astragaloside Ⅳ,AS-Ⅳ)是黄芪中含量最高且活性最好的皂苷类成分,是黄芪发挥药效的重要物质基础,也是黄芪质量控制成分的标志性活性物质[13]。黄芪甲苷防治DKD的途径主要是通过抑制足细胞凋亡、抑制内质网应激和调节炎症反应等[14-15]。黄芪多糖(astragalus polysaccharide,APS)主要由葡萄糖、果糖、鼠李糖、半乳糖、阿拉伯糖等组成,是黄芪中含量最高的药效物质[16]。研究表明APS可通过增强T细胞、B细胞等免疫细胞的功能,提高免疫调节活性。此外,APS还可以通过抗炎、抗氧化、调节细胞自噬等机制延缓DKD的进展[17]。最近的一项研究也表明黄芪总皂苷、黄芪总黄酮、黄芪多糖是防治DKD的药效物质基础[18]。

3 黄芪及其活性成分干预糖尿病肾病的作用机制

3.1 *改善胰岛素抵抗* DKD患者体内存在胰岛素受体功能障碍、轻微炎症反应以及内质网应激等因素,机体对胰岛素的敏感性下降,这导致了糖脂代谢过程中的失衡。故改善胰岛素的敏感性、增加葡萄糖的摄取是治疗DKD等代谢性疾病的有效方式。有研究表明磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B(phosphoinositide-3-kinase/protein kinase B,PI3K/AKT)信号通路是控制胰岛素抵抗的重要途径[19]。徐源等[20]采用腹腔注射链脲佐菌素(streptozocin,STZ)诱导建立糖尿病大鼠模型,研究结果发现AS-Ⅳ干预后的糖尿病大鼠空腹血糖、空腹血清胰岛素均降低,葡萄糖转运蛋白4(glucose transporter 4,GLUT4)及肝脏中PI3K、pAKT表达水平均上调。吴英萍等[21]的研究发现,APS可以显著改善模型小鼠的胰岛素抵抗水平,改善机体组织对葡萄糖的摄取及利用,其机制是通过修复受损的胰岛β细胞,保护胰腺小岛的超微结构,加速机体细胞免疫功能发育完善,降低糖尿病并发肾脏疾病的发病概率。

3.2 *改善氧化应激* 氧化应激指的是体内自由基如活前氧化酶诱导大量活性氧(reactive oxygen species,ROS)生成过多或抗氧化防御机制减弱所引起的一种失衡状态,这种失衡可引发炎症反应、细胞结构损害、肾脏纤维化、脂质过氧化及线粒体功能障碍等问题[22]。在DKD患者机体内,ROS水平过高会破坏血管内皮细胞,干扰正常的血管机能,增加肾脏的压力和负担[23]。因此,控制和减轻氧化应激水平对于保护肾脏功能非常重要。

HUANG D等[24]的一项研究发现使用从黄芪根部提取的calycosin可以降低高糖诱导的H2-K细胞活力,抑制脂质ROS和丙二醛(malondialdehyde,MDA)的增加。黄晓东等[25]发现AS-Ⅳ干预STZ诱导的DKD模型大鼠后,肾组织中MDA水平下调,而超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)活性和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GSH-Px)活性存在不同程度的升高,肾组织中转化生长因子-β_1(transforming growth factor-β_1,TGF-β_1)mRNA表达降低,肾组织重构减少。文玉敏等[26]用AS-Ⅳ干预小鼠足细胞,通过酶联免疫吸附法检测发现与高糖组相比,AS-Ⅳ组SOD含量升高,而活性氧簇的含量降低,此外,磷酸化GSK-3β水平、核因子E2相关因子(nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Nrf2)水平和血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1,HO-1)水平均有不同程度的升高,这提示AS-Ⅳ可减轻高糖诱导的足细胞氧化损伤。而另外一项研究也在DKD大鼠模型中证实黄芪提取物可以通过调控Nrf2相关信号通路减轻模型大鼠氧化应激损伤,降低ROS水平,升高SOD、GSH-Px、HO-1及细胞核Nrf2的蛋白相对表达水平[27]。黄芪甲苷Ⅱ(AS-Ⅱ)是一种从黄芪膜中纯化的新型皂苷,SU J等[28]通过一项DKD大鼠的研究证明可以通过增加Nrf2表达和降低Keap1蛋白水平来促进抗氧化应激能力。徐艳梅等[29]用不同浓度的APS处理高糖诱导的MPC5细胞,检测到上清液中的SOD活性存在不同程度的升高,而MDA、ROS水平存在不同程度的降低。

3.3 *抑制炎症反应* 在DKD的发展过程中,炎症扮演了核心角色。当机体内血糖水平升高时,会触发转录因子和激酶的活化,进而导致促炎细胞因子、趋化因子以及黏附分子的生成增加。随着这些炎症介质大量释放进入血液循环,它们促进了白

细胞向肾脏组织的迁移与积累,加重了对肾脏结构的损害[30]。常见的炎症相关因子有肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-alpha,TNF-α)、白细胞介素(interleukin,IL)-6、炎症相关蛋白C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)等。常见的炎症相关信号通路有NOD样受体家族的吡啶结构域3(NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein 3,NLRP3)/胱天蛋白酶1(Caspase-1)信号通路及转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3,STAT3)、核因子-κB(nuclear factor-κB,NF-κB)信号通路等。

研究表明miRNAs参与机体各个生理和病理过程在肿瘤、糖尿病肾病、肾炎、肝炎等多种疾病中均具有重要的调节作用[31]。祝高红等[32]的研究发现TFA可降低高糖诱导的HK-2细胞炎症水平,下调促炎因子IL-6、TNF-α、IgA、IgM表达水平上调,其机制与上调miR-378有关。LIU P Y等[33]通过STZ诱导建立DKD小鼠模型,发现TFA可以显著降低尿蛋白水平,其机制可能是通过抑制TNF-α和IL-8的表达,抑制PI3K/AKT的磷酸化,保持肾小球滤过屏障的完整性,延缓DKD的进展。鼠李醚-3-O-α-L-吡喃鼠李糖基(1→2)-[6-O-乙酰基]-β-D-吡喃葡萄糖苷是从蒙古黄芪干燥根中提取出的一种新的黄酮苷类化合物,安海倩等[34]研究发现其能抑制TNF-α和IL-6水平的升高,降低HK-2细胞炎性损伤。NLRP3炎症小体是DKD发病中重要的一个炎症调节因子,一项关于Calycosin干预糖尿病大鼠的实验证明,Calycosin可以显著降低NF-κB、p65、NLRP3的基因表达,减少体内IL-1β释放,升高了IL-10水平,改善了糖尿病大鼠肾脏损伤进展[35]。多项研究表明AS-Ⅳ也可以通过抑制NLRP3/Caspase-1相关信号通路,抑制细胞焦亡与炎症反应,延缓模型大鼠肾间质纤维化,减轻肾组织的损伤情况[36-37]。赵静等[14]探究AS-Ⅳ改善db/db小鼠的肾功能和足细胞损伤机制,发现其能刺激自噬相关蛋白表达,抑制NLRP3信号通路,下调IL-18、TNF-α、IL-1β、TGF-β_1、NLRP3等炎症分子水平,减轻机体炎症反应,延缓DKD疾病进展。LI J等[38]的研究发现APS可以通过调控Toll样受体4(TLR4)/NF-κB信号通路,抑制机体内IL-6、IL-1β等各种炎症因子释放,预防DKD肾脏进一步进展。而GUO M F等[39]的研究也同样证实APS可以通过发挥抗炎作用,降低机体内TNF-α和IL-6水平,肾小球及肾小管病理变化明显减轻。

3.4 抗细胞凋亡 细胞凋亡是一种有序的程序性细胞死亡方式,DKD的发展与细胞凋亡紧密相关。在中医药治疗DKD的过程中,针对凋亡机制的干预是一个重要的治疗策略。细胞凋亡的触发和实施主要依赖于胱天蛋白酶(Caspase)的活化[40]。在DKD患者体内,由于持续性的高血糖状态,肿瘤抑制基因p53容易被激活,这会促进凋亡Bcl-2相关X蛋白(Bcl2-associated X protein,Bax)的表达,从而启动细胞的内在凋亡路径[41]。此外,p53的活化还能增强足细胞中Caspase-3的活性,引发细胞凋亡,进而加速DKD的恶化过程[42]。

SUN M Y等[43]探究了黄芪素(AG)降低DKD小鼠的蛋白尿及改善肾脏病理损伤的作用机制,发现AG干预高糖脂刺激的HK-2细胞后恢复了AMPK的磷酸化水平,并上调了PGC-1α的表达和转录活性,调节线粒体质量控制并改善细胞凋亡。C/EBP同源蛋白(C/EBP homologous protein,CHOP)是内质网应激过程中关键的促凋亡因子。糖尿病肾小管病(diabetic tubulopathy,DT)是DKD病情进展中同时出现肾小管损伤的一种疾病,万冰莹等[44]发现TFA干预DT模型小鼠后尿蛋白、肾小管损伤特征、肾小管上皮细胞凋亡及内质网应激指标均得到不同程度的改善,这可能是通过抑制肾组织蛋白激酶样内质网激酶(protein kinase-like endoplasmic reticulum kinase,PERK)-真核翻译起始因子2α(eukaryotic translation initiation factor 2α,eIF2α)-激活转录因子4(activating transcription factor 4,ATF4)-CHOP信号通路活性减轻DT病变。王增四等[15]的研究发现AS-Ⅳ治疗早期DKD也具有类似的机制,该项研究基于系膜细胞凋亡角度,通过设立不同剂量的AS-Ⅳ组别,发现不同浓度AS-Ⅳ干预后的系膜细胞中CHOP、Bax和Caspase-3表达明显下调,eIF2α、PERK和IREα等蛋白磷酸化水平明显降低,系膜细胞凋亡水平明显下降,这提示AS-Ⅳ能抑制细胞内质网应激、缓解CHOP介导的细胞过度凋亡,改善衣霉素诱导的DKD大鼠系膜细胞凋亡。XING L N等[45]的研究发现通过激活PPARγ-Klotho-FoxO1信号通路抑制氧化应激来减弱足细胞凋亡也是AS-Ⅳ治疗DKD的一种作用机制。徐艳梅等[29]的研究证实APS除了调节氧化应激外,还可以通过调控SIRT1抑制MPC5肾足细胞凋亡,其具体机制是通过促进SIRT1,从而抑制细胞外信号调节蛋白激酶1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2,ERK1/2)的磷酸化和下调p38MAPK的蛋白表达。

3.5 抑制铁死亡 铁死亡是另一种新型的依赖铁元素的程序性细胞死亡方式,其特征是细胞内铁含量过高和脂质过度氧化[38]。在DKD的发展中,铁死亡扮演着重要角色。研究发现,DKD动物模型的肾脏中铁含量普遍较高,且血清肌酐和尿蛋白水平与肾脏铁含量及铁蛋白水平存在正相关关系[46]。铁死亡的调控机制涉及谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase,GPX4)和长链酰基辅酶a合成酶4(acyl-coa synthetase long chain family member 4,ACSL4)信号通路,其中GPX4作为细胞内重要的抗氧化酶,能够减少脂质过氧化的损害,并清除因铁超载产生的脂质过氧化物[47]。

WANG M Z等[48]通过体内和体外实验证明,DT大鼠肾脏和高糖处理的NRK-52E细胞中转铁蛋白TfR1、GPX4、ACSL4和溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11,SLC7A11)的蛋白表达表现出显著变化,而通过TFA干预后上述蛋白表达可以被逆转。HUANG D等[24]研究证实了calycosin对高葡萄糖诱导的肾小管损伤模型具有保护作用,该研究发现calycosin除抑制氧化应激之外,还可以通过抑制铁死亡在DKD中发挥保护作用,其机制可能是通过上调人肾皮质近曲小管上皮细胞HK-2细胞GSH/GPX4通路,从而阻断高糖诱导的细胞铁死亡损伤,抑制肾组织纤维化进展。LIU J等[49]发现AS-Ⅳ干预HK-2细胞后,细胞内Fe^{2+}和GPX4的水平降低,表明铁死亡相关的线粒体损伤已修复。秦炜等[36]发现用APS进行干预HG诱导的HPC足细胞后,GPX4和SLC7A11的表达上升,细胞中的铁代谢趋于正常,证实APS能通过抑制铁死亡保护DKD状态下的足细胞。

3.6 调节自噬水平 自噬机制在保持机体肾脏细胞的稳定状

态、防止肾小球和肾小管损伤中发挥着关键作用。然而，血糖水平长期过高时，可能会干扰肾脏细胞的自噬平衡，使得细胞损伤不能得到及时的修复，进而推动 DKD 的发生发展[50]。p62 和微管相关蛋白 1 轻链 3（microtubule - associated protein 1 light chain 3，LC3）是自噬过程中的两个重要生物标志物。在自噬体形成期间，p62 的水平与自噬通量呈负相关，而 LC3 Ⅰ在酶的作用下转化为 LC3 Ⅱ，这提示自噬活动的开始[51]。因此，LC3 Ⅱ与 LC3I 的比例以及 p62 的水平可以作为衡量自噬活性的指标。

DING X H 等[52]的研究探讨了 calycosin 对肾小球系膜细胞的生长和凋亡能力的影响及其潜在机制，研究结果发现 calycosin 可以通过剂量依赖方式抑制肾系膜细胞外信号调节激酶（extracellular signal - regulated kinase，ERK）的表达从而抑制自噬，发挥肾脏保护作用。PTEN 诱导激酶 1（PTEN induced putative kinase1，PINK1）和 Parkin 蛋白是调控线粒体自噬的特异性蛋白。高俊丽等[53]的一项研究通过观察尾静脉移植 AS - Ⅳ孵育的人脂肪干细胞（humanadipose derived stem cell，hADSC）对 DKD 大鼠肾损伤的修复作用，寻找其可能机制，研究发现与模型组相比，AS - Ⅳ - hADSC 组大鼠肾损伤明显减轻，LC3、LC3 Ⅱ/LC3 Ⅰ、Pink1、Parkin 蛋白的表达增加，p62 蛋白表达减少，且通过透射电镜发现实验组自噬小体增多，肿胀变形的线粒体及线粒体碎片较少，这表明 AS - Ⅳ可以通过调节细胞自噬治疗 DKD；SU J 等[28]的研究发现 AS - Ⅱ也可以通过上调 PINK1 诱导的线粒体自噬，发挥对 DKD 大鼠的肾脏的保护作用。刘旭峰等[54]探究 APS 诱导自噬防治 DKD 的机制，发现 APS 可以调控大鼠肾组织中 AMPK/SIRT1 信号通路，抑制 FOXO1 乙酰化，导致 LC3B 蛋白表达升高，p62 降低，激活细胞自噬。而 CHEN Z D 等[55]的研究也发现 APS 可以通过 Gm41268/催乳素受体通路，降低 p - 哺乳动物雷帕霉素靶标（mammalian target of rapamycin，mTOR）和 p62 蛋白水平、增加 LC3 Ⅱ/Ⅰ的比率来诱导自噬，从而延缓 DKD 肾脏损伤。

3.7 延缓肾纤维化 肾小球系膜区及肾小管间质中细胞外基质累积而导致的肾脏纤维化是 DKD 的主要病理特征，肾小管上皮 - 间充质细胞转化（epithelial - mesenchymal - transition，EMT）是导致 DKD 肾间质纤维化主要细胞分子机制之一[56]。在这一过程中，TGF - β 通过调控细胞增殖、分化以及细胞外基质的合成和降解等多样的细胞功能，对纤维化的发展产生了影响。其中，Smad 同源蛋白 3（Smad3）是 TGF - β_1 信号转导至转录过程中的一个核心靶点。研究显示，抑制 Smad3 的表达可以有效减轻 TGF - β_1 所诱导的细胞活动。同时，Smad7 能够竞争性地抑制 TGF - β 与受体的结合，通过负反馈机制调节 TGF - β_1/Smad3 信号通路的活性[57]。

舒红等[58]通过体外实验探讨了 calycosin 对高糖作用下人脐静脉内皮细胞转分化影响，发现其可能与抑制 TGF - β_1 分泌有关。袁计红等[37]的研究证实 AS - Ⅳ也可以通过降低 TGF - βmRNA 的表达抑制 DKD 大鼠肾间质纤维化进展。李忠等[59]的研究表明 AS - Ⅳ可延缓 STZ 诱导的 DKD 模型大鼠患侧肾脏组织纤维化病变进展，通过不同剂量的 AS - Ⅳ干预后，肾脏组织中 TGF - β_1、TβR Ⅰ、TβR Ⅱ、Smad4、Smad2/3、P - Smad2/3 等蛋白表达水平均呈剂量依赖性下调，而 Smad7 蛋白表达呈剂量依赖性上调，这与 WANG Y N 等[60]的研究一致。黄芪甲苷 I（AS - I）是另一种从黄芪中提取的生物活性皂苷，ZHANG X W 等[61]使用 db/db 小鼠和高糖诱导的 SV40 - MES - 13 细胞探讨 AS - I 在 DKD 中的治疗潜力和潜在的分子机制，体内和体外实验结果均表明 AS - I 可通过抑制 TGF - β_1/Smad2/3 通路的激活降低肾纤维化水平。CHEN Z 等[55]的研究还发现 APS 干预后可以降低肾组织中Ⅳ型胶原蛋白（collagen type Ⅳ，Col Ⅳ）、纤连蛋白（fibronectin，FN）表达，从而抑制肾脏纤维化进展。

3.8 调控肠道菌群 “微生物 - 肠 - 肾轴”是近年来提出的一种新概念，肠道菌群对于维持人体代谢平衡具有关键作用，是机体内最庞大的微生态体系。近代研究发现，肠道微生态系统在肠 - 肾之间发挥着关键作用，诸多研究揭示了肠道微生物群在健康人及 DKD 患者体内丰度和总量有显著差异，肠道菌群失调可介导肾脏局部肾素 - 血管紧张素系统活化，进而诱发 DKD 早期肾损伤。

LYU X 等[62]的研究发现 AS - Ⅳ可以通过重塑肠道菌群稳态来拮抗 DKD 的进展，其具体机制是 db/db 小鼠的肠道中 *Akkermansia*、*Ligilactobacillus* 和 *Lactobacillus* 的丰度明显升高，表明微生物组在 DKD 进展中发挥重要作用，为“微生物 - 肠 - 肾轴”在 DKD 中的作用提供了新的依据。乳杆菌既可以影响机体胰岛素分泌，控制 DKD 患者体内血糖，也可以控制体内短链脂肪酸释放，减少机体炎症反应，减少肾脏损伤[63]。LIU Y M 等[64]使用 ASP 干预 STZ 诱导的糖尿病模型 db/db 小鼠，发现 ASP 干预组 db/db 小鼠体内乳杆菌和萨特菌等有益菌的数量增加，拟杆菌门/厚壁菌门的比值明显升高，而 *Oscillospira* sp 和 *Mu - cispirillum* sp 数量显著减少。调控肠道菌群作为 DKD 治疗的新策略正逐渐受到重视，但黄芪及其活性成分对 DKD 肾功能损伤患者肠道菌代谢物的影响研究相对较少，尚处于初步阶段，具体作用机制仍需进一步深入探究。

4 结语与展望

近年来，全球 DKD 患者的人数逐渐攀升，有部分人最终会进展为 ESRD，这已成为全球公共卫生领域面临的一项挑战。尽管西医治疗该病在短期内具有良好效果，但长期使用可能产生严重不良反应和高昂成本等问题，影响患者的生存质量。中医药因其具有多方位、多靶点的特点，在 DKD 的预防和治疗上显示出巨大的潜力。笔者基于《景岳全书·水肿论治》“治水者必先治气”理论选择补气圣药“黄芪”，从改善胰岛素抵抗、抑制氧化应激、抗炎、延缓肾纤维化、抗细胞凋亡、抑制铁死亡、调节自噬、调控肠道菌群方面探究黄芪及其活性成分在治疗 DKD 中的主要作用机制并进行了总结，以期为今后黄芪防治 DKD 的新药开发提供研究参考。

尽管黄芪活性成分在治疗 DKD 方面显示出显著潜力，但本研究发现仍存在一些局限性。（1）黄芪活性成分种类的局限性：目前研究中涉及的黄芪活性成分尚不够丰富，主要包括 TFA、calycosin、AS - Ⅳ和 APS，未来可以借助网络药理学等技术预测更多潜在有效的活性成分，并通过动物或细胞实验进行验证；（2）有效成分协同机制缺乏：当前的研究缺少各种有效成分之间是否存在相互协同作用的相关探讨，期望在今后的研究深入研究黄芪各有效成分的药效变化、协同作用等；（3）临

床研究数据缺乏:目前多数研究主要集中在动物实验阶段,缺乏大规模的临床数据支持和验证,未来研究增加相关临床试验,进一步阐明黄芪及其活性成分治疗DKD的作用机制,为未来的临床用药奠定基础;(4)肠道菌群研究的深度不足:关于黄芪活性成分调控肠道菌群干预DKD的研究还多停留在表征层面,对于产生肠道菌代谢物的菌丰度和增殖能力的深入分析不足,仍需进一步深入探究;(5)缺少不良反应研究:目前关于黄芪及其活性成分治疗DKD是否存在不良反应的研究较少,机制尚不明确,未来需要加强对黄芪不良反应的研究。综上所述,深入研究黄芪有效活性成分治疗DKD的作用机制意义重大,未来应致力于提升黄芪有效活性成分的提纯技术,探究更多种类的活性成分及各成分间的协调作用机制,并以临床需求为导向开展临床研究,为治疗甚至预防DKD提供更多的选择。

参考文献

[1] FASELIS C,KATSIMARDOU A,IMPRIALOS K,et al. Microvascular complications of type 2 diabetes mellitus[J]. Curr Vasc Pharmacol,2020,18(2):117-124.
[2] SAMSU N. Diabetic nephropathy:challenges in pathogenesis,diagnosis,and treatment[J]. Biomed Res Int,2021,2021:1497449.
[3] RAKOTOARISON A,KEPINSKA M,KONIECZNY A,et al. Endothelin inhibitors in chronic kidney disease:new treatment prospects[J]. J Clin Med,2024,13(20):6056.
[4] LIU X J,HU X K,YANG H,et al. A review of traditional Chinese medicine on treatment of diabetic nephropathy and the involved mechanisms[J]. Am J Chin Med,2022,50(7):1739-1779.
[5] 卫江丽,冯兴中. 冯兴中治疗消渴病气虚化毒理论与临床经验总结[J]. 中华中医药杂志,2016,31(8):3147-3149.
[6] 王新苗,杨浩宇,顾成娟,等. 黄芪、水蛭粉、大黄治疗糖尿病肾病经验——仝小林三味小方撷萃[J]. 吉林中医药,2020,40(1):5-7.
[7] 杨超茅,程雯,李园园,等. 基于真实世界数据探讨中医药治疗糖尿病肾病用药规律的研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2022,24(10):3949-3957.
[8] 程馨玮,高萍. 基于自噬调控的黄芪药理作用研究进展[J]. 中成药,2024,46(1):198-203.
[9] 王祯,张俊令,焦宏基,等. 黄芪有效成分的药理作用与质量控制研究进展[J]. 药物评价研究,2023,46(4):917-924.
[10] LIU Y X,SONG X M,DAN L W,et al. Astragali Radix:comprehensive review of its botany,phytochemistry,pharmacology and clinical application[J]. Arch Pharm Res,2024,47(3):165-218.
[11] 张梅儇,刘海龙,王瑞琼,等. 黄芪化学成分和药理作用及Q-marker预测分析[J]. 中国新药杂志,2023,32(4):410-419.
[12] 张蔷,高文远,满淑丽. 黄芪中有效成分药理活性的研究进展[J]. 中国中药杂志,2012,37(21):3203-3207.
[13] LIANG Y T,CHEN B Q,LIANG D,et al. Pharmacological effects of astragaloside IV:a review[J]. Molecules,2023,28(16):6118.
[14] 赵静,张丽英,康红霞. 基于自噬途径探讨黄芪甲苷抑制糖尿病肾病系膜细胞NLRP3炎症小体活化通路及机制[J]. 中医药导报,2021,27(9):41-46.
[15] 王增四,高文,陈丹,等. 黄芪甲苷抑制内质网应激及CHOP信号通道改善衣霉素诱导的系膜细胞凋亡[J]. 医药导报,2022,41(2):150-154.
[16] 曾致,罗羽欣,董可,等. 黄芪多糖提取方法、生物学功能及其在动物生产中的应用[J]. 动物营养学报,2024,36(8):4872-4880.
[17] ZENG P J,LI J,CHEN Y L,et al. The structures and biological functions of polysaccharides from traditional Chinese herbs[J]. Prog Mol Biol Transl Sci,2019,163:423-444.
[18] 唐甜甜,刘文,王群,等. 基于糖尿病肾病大鼠模型黄芪六一汤药效组分的PK-PD结合模型的建立[J]. 药物评价研究,2024,47(8):1804-1819.
[19] KIM D J,KANG Y H,KIM K K,et al. Increased glucose metabolism and alpha-glucosidase inhibition in Cordyceps militaris water extract-treated HepG2 cells[J]. Nutr Res Pract,2017,11(3):180-189.
[20] 徐源,黄存东,李竹青,等. 黄芪甲苷对糖尿病大鼠肝损伤保护作用及其机制研究[J]. 安徽医科大学学报,2017,52(12):1823-1829.
[21] 吴英萍,张永杰,杨文奎. 黄芪多糖联用胰岛素对糖尿病大鼠胰岛素抵抗的作用机制研究[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(13):1830-1832,1841.
[22] CHEN X Y,WU Z,HOU X Y,et al. Association of the oxidative balance score and chronic kidney disease:insights from the national health and nutrition examination survey 2009-2018[J]. Front Nutr,2024,11:1429191.
[23] CAO M,LI Y,FAMUREWA A C,et al. Antidiabetic and nephroprotective effects of polysaccharide extract from the seaweed caulerpa racemosa in high fructose-streptozotocin induced diabetic nephropathy[J]. Diabetes Metab Syndr Obes,2021,14:2121-2131.
[24] HUANG D,SHEN P C,WANG C,et al. Calycosin plays a protective role in diabetic kidney disease through the regulation of ferroptosis[J]. Pharm Biol,2022,60(1):990-996.
[25] 黄晓东,沈楠,路倩,等. 黄芪甲苷对糖尿病肾脏病变大鼠氧自由基代谢和转化生长因子β1 mRNA表达的影响[J]. 吉林大学学报(医学版),2016,42(1):48-53.
[26] 文玉敏,周学锋,徐杨,等. 黄芪甲苷Ⅳ对高糖诱导的小鼠足细胞损伤的保护作用[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(19):2614-2617,2626.
[27] 吴乙偲,谭菲,易露露,等. 黄芪提取物调控Nrf2/ARE信号通路对糖尿病肾病大鼠氧化应激的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2024,40(15):2217-2221.
[28] SU J,GAO C T,XIE L,et al. Astragaloside II ameliorated podocyte injury and mitochondrial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Front Pharmacol,2021,12:638422.
[29] 徐艳梅,李雪芹,许琛,等. 黄芪多糖调控SIRT1抑制高糖诱导肾足细胞氧化应激和凋亡[J]. 中国中西医结合杂志,2024,44(10):1221-1227.
[30] LI X D,ZHANG Y,XING X D,et al. Podocyte injury of diabetic nephropathy:Novel mechanism discovery and therapeutic prospects[J]. Biomed Pharmacother,2023,168:115670.
[31] 钟思思,辛柳燕,郑永亮,等. miR-378与肿瘤的研究进展[J]. 中国老年学杂志,2015,35(24):7253-7256.
[32] 祝高红,王筱雯,戚畅,等. 黄芪总黄酮通过调控miR-378对高糖诱导的HK-2细胞炎症因子水平的影响[J]. 免疫学杂志,2019,35(8):653-658.
[33] LIU P Y,HONG K F,LIU Y D,et al. Total flavonoids of Astragalus protects glomerular filtration barrier in diabetic kidney disease[J].

Chin Med,2024,19(1):27.
[34] 安海倩,王兴东,刘迪生,等. 蒙古黄芪中一个新黄酮苷及其对高糖诱导的HK-2细胞炎性损伤的影响[J]. 中药材,2023,46(11):2728-2732.
[35] YOSRI H,EL-KASHEF D H,EL-SHERBINY M,et al. Calycosin modulates NLRP3 and TXNIP-mediated pyroptotic signaling and attenuates diabetic nephropathy progression in diabetic rats;An insight [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy,2022,155:113758.
[35] YOSRI H,EL-KASHEF D H,EL-SHERBINY M,et al. Calycosin modulates NLRP3 and TXNIP-mediated pyroptotic signaling and attenuates diabetic nephropathy progression in diabetic rats;An insight[J]. Biomed Pharmacother,2022,155:113758.
[36] 秦炜,张宇. 黄芪多糖对糖尿病肾病足细胞铁死亡介导的线粒体损伤的影响[J]. 中医学报,2025,40(2):236-247.
[37] 袁计红,段连香,臧秀娟,等. 黄芪甲苷对糖尿病肾病大鼠肾间质纤维化NLRP、Caspase-1表达的研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2022,23(11):998-1001,1036.
[38] LI J,CAO F,YIN H L,et al. Ferroptosis:past,present and future [J]. Cell Death Dis,2020,11(2):88.
[39] GUO M F,GAO J R,JIANG L,et al. Astragalus polysaccharide ameliorates renal inflammatory responses in a diabetic nephropathy by suppressing the TLR4/NF-κB pathway[J]. Drug Des Devel Ther,2023,17:2107-2118.
[40] AL MAMUN A,ARA MIMI A,WU Y Q,et al. Pyroptosis in diabetic nephropathy[J]. Clin Chim Acta,2021,523:131-143.
[41] EREKAT N S. Programmed cell death in diabetic nephropathy:a review of apoptosis,autophagy,and necroptosis[J]. Med Sci Monit,2022,28:e937766.
[42] LIU L B,HUANG S H,XU M,et al. Isoquercitrin protects HUVECs against high glucose-induced apoptosis through regulating p53 proteasomal degradation[J]. Int J Mol Med,2021,48(1):4955.
[43] SUN M Y,YE H J,ZHENG C,et al. Astragalin ameliorates renal injury in diabetic mice by modulating mitochondrial quality control *via* AMPK-dependent PGC1α pathway[J]. Acta Pharmacol Sin,2023,44(8):1676-1686.
[44] 万冰莹,曹东维,万毅刚,等. 基于内质网应激诱导的细胞凋亡探究黄蜀葵花总黄酮减轻糖尿病肾小管病的作用和机制[J]. 中国中药杂志,2023,48(10):2657-2666.
[45] XING L N,FANG J,ZHU B B,et al. Astragaloside IV protects against podocyte apoptosis by inhibiting oxidative stress *via* activating PPARγ-Klotho-FoxO1 axis in diabetic nephropathy[J]. Life Sci,2021,269:119068.
[46] WANG Y J,YUE S L,CAI F,et al. Treatment of berberine alleviates diabetic nephropathy by reducing iron overload and inhibiting oxidative stress [J]. Histol Histopathol,2023,38(9):1009-1016.
[47] FIRSOV A M,FOMICH M A,BEKISH A V,et al. Threshold protective effect of deuterated polyunsaturated fatty acids on peroxidation of lipid bilayers[J]. FEBS J,2019,286(11):2099-2117.
[48] WANG M Z,CAI Y F,FANG Q J,et al. Inhibition of ferroptosis of renal tubular cells with total flavones of Abelmoschus Manihot alleviates diabetic tubulopathy [J]. Anat Rec,2023,306(12):3199-3213.
[49] LIU J,YANG K,ZHOU L L,et al. A new strategy for Astragaloside IV in the treatment of diabetic kidney disease:Analyzing the regulation of ferroptosis and mitochondrial function of renal tubular epithelial cells[J]. Int Immunopharmacol,2024,141:112794.
[50] SU P P,LIU D W,ZHOU S J,et al. Down-regulation of Risa improves podocyte injury by enhancing autophagy in diabetic nephropathy[J]. Mil Med Res,2022,9(1):23.
[51] WANG X,ZHANG J Q,XIU C K,et al. Ginseng-Sanqi-Chuanxiong(GSC) extracts ameliorate diabetes-induced endothelial cell senescence through regulating mitophagy *via* the AMPK pathway [J]. Oxid Med Cell Longev,2020,2020:7151946.
[52] DING X H,LV J,LUAN J,et al. Calycosin may alleviate ang II-induced pro-proliferative effects on glomerular mesangial cells *via* partially inhibiting autophagy and ERK signaling pathway[J]. Biol Pharm Bull,2020,43(12):1893-1898.
[53] 高俊丽,李丽,刘琨,等. 基于线粒体自噬探讨黄芪甲苷孵育的脂肪干细胞对糖尿病肾脏疾病大鼠的保护作用[J]. 临床肾脏病杂志,2024,24(1):40-50.
[54] 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.
[55] CHEN Z D,LIANG H Y,YAN X X,et al. Astragalus polysaccharide promotes autophagy and alleviates diabetic nephropathy by targeting the lncRNA Gm41268/PRLR pathway[J]. Ren Fail,2023,45(2):2284211.
[56] CALLE P,HOTTER G. Macrophage phenotype and fibrosis in diabetic nephropathy[J]. Int J Mol Sci,2020,21(8):2806.
[57] YU X Y,SUN Q,ZHANG Y M,et al. TGF-β/smad signaling pathway in tubulointerstitial fibrosis[J]. Front Pharmacol,2022,13:860588.
[58] 舒红,王俭勤,王文革. 毛蕊异黄酮对高糖诱导内皮细胞转分化的影响及机制初探[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2018,19(8):665-667.
[59] 李忠,张培华. 黄芪甲苷经TGF-β/Smad信号通路对糖尿病肾病大鼠肾脏的影响[J]. 广东医学,2016,37(11):1623-1628.
[60] WANG Y N,ZHAO S L,SU Y Y,et al. Astragaloside IV attenuates high glucose-induced EMT by inhibiting the TGF-β/Smad pathway in renal proximal tubular epithelial cells[J]. Biosci Rep,2020,40(6):20190987.
[61] ZHANG X W,WANG J J,XIANG S X,et al. Astragaloside I from astragalus attenuates diabetic kidney disease by regulating HDAC3/Klotho/TGF-β1 loop[J]. Am J Chin Med,2024,52(6):1795-1817.
[62] LYU X,ZHANG T T,YE Z,et al. Astragaloside IV mitigated diabetic nephropathy by restructuring intestinal microflora and ferroptosis[J]. Mol Nutr Food Res,2024,68(6):2300734.
[63] SONG Q B,CHENG S W,LI D,et al. Gut microbiota mediated hypoglycemic effect of Astragalus membranaceus polysaccharides in db/db mice[J]. Front Pharmacol,2022,13:1043527.
[64] LIU Y M,LIU W,LI J,et al. A polysaccharide extracted from Astragalus membranaceus residue improves cognitive dysfunction by altering gut microbiota in diabetic mice[J]. Carbohydr Polym,2019,205:500-512.