中医药调控 AMPK/mTOR 自噬通路防治糖尿病肾脏疾病研究进展*

于越，于嘉祥，张瀚文，石岩

辽宁中医药大学，辽宁 沈阳 110847

摘要：糖尿病肾脏疾病（diabetic kidney disease，DKD）是一种复杂的代谢性疾病，其发病机制涉及自噬紊乱、炎症反应、糖脂代谢异常及氧化应激等病理环节。研究表明，自噬紊乱是 DKD 进展为终末期肾病的关键因素，而 AMPK/mTOR 作为调控细胞自噬的核心途径，已成为 DKD 治疗的重要靶点。中医药凭借其多组分、多靶点、多途径的特点，通过调控 AMPK/mTOR 信号通路，可增强细胞自噬功能、减轻细胞外基质沉积、减小肾小球体积、抑制肾脏纤维化及降低蛋白尿，延缓 DKD 进展。然而，当前研究仍存在以下局限：经方研究多停留在临床疗效观察层面，深入到细胞分子水平的机制探索较少，缺乏对配伍变化差异性结果的深入研究，亟须通过拆方研究等方法阐明经方整体作用机制；中药单体研究连续性不足，在明确特定靶点后缺乏对上下游相关因子的系统研究，难以全面阐明信号通路调控网络，未来应加强实验设计的连续性，深入分析中药单体对信号通路的调控机制，为新药研发提供更可靠的理论依据。

关键词：糖尿病肾脏疾病；中医药；AMPK/mTOR 信号通路；自噬

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.09.308

中图分类号：R256.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2025)09－1924－08

Research Progress on Regulating AMPK/mTOR Autophagy Pathway in Prevention and Treatment of Diabetic Kidney Disease with Traditional Chinese Medicine

YU Yue，YU Jiaxiang，ZHANG Hanwen，SHI Yan

Liaoning University of Traditional Chinese Medicine，Shenyang Liaoning China 110847

Abstract：Diabetic kidney disease (DKD) is a complex metabolic disease with pathological pathogenesis involving autophagy disorders，inflammatory responses，abnormal glucose and lipid metabolism and oxidative stress. Studies have shown that autophagy disorder is a key factor in the progression of DKD to end－stage renal disease，and AMPK/mTOR，as a core pathway regulating cellular autophagy，has become an important target for DKD treatment. By regulating the AMPK/mTOR signaling pathway，traditional Chinese medicine can enhance autophagy function，reduce extracellular matrix deposition，reduce glomerular volume，inhibit renal fibrosis，and reduce proteinuria，and delay the progression of DKD. However，the current research still has the following limitations：the research on Jingfang mostly stays at the level of clinical efficacy observation，and there is little exploration of the mechanism that goes deep into the cellular and molecular level，and there is a lack of in－depth research on the differential results of compatibility changes. In the future，the continuity of experimental design should be strengthened，and the regulatory mechanism of traditional Chinese medicine monomers on signaling pathways should be deeply analyzed，to provide a more reliable theoretical basis for new drug research and development.

Key words：diabetic kidney disease；Chinese medicine；AMPK/mTOR signaling pathway；autophagy

* **基金项目**：辽宁省科技厅联合基金项目（2023－MSLH－184）；辽宁省博士科研启动项目（2023－BS－141）；“中医脏象理论及应用教育部重点实验室”开放基金项目（zyzx2402）

糖尿病肾脏疾病(diabetic kidney disease,DKD)是糖尿病最常见的微血管并发症之一,也是全球终末期肾病的主要原因。DKD 临床上以持续性蛋白尿、进行性肾功能减退为主要特征[1]。其发病机制尚未完全阐明,目前认为主要与高糖状态下细胞自噬紊乱、炎症反应、糖脂代谢异常、氧化应激等因素相关。其中,自噬紊乱是导致肾脏损伤进展至终末期肾病的关键因素。现阶段,DKD 的西医临床治疗主要采取控糖降压、纠正蛋白尿、脂质代谢调节、纠正并发症及后期透析代替疗法[2]。然而,DKD 起病隐匿,一旦进展至大量蛋白尿阶段,其向终末期肾病进展的速度显著加快,因此早诊断、预防对于延缓疾病进展、提高患者生存率及生存质量具有重要意义[3]。

AMPK/mTOR 信号通路是调节细胞自噬的核心通路之一。AMPK 作为细胞能量感受器和自噬正向调节因子,在机体能量降低(AMP/ATP 升高)时被激活,通过抑制 mTOR 活性促进自噬[4]。研究表明,AMPK 通过抑制 mTOR 活性可发挥足细胞保护作用,减轻肾小球系膜基质增生、基底膜增厚和纤维化等肾脏病理损伤,进而延缓 DKD 进程[5]。中医药以其安全性高、适应证广、疗效可观等优势受到学界关注,在 DKD 的治疗上,具备独特优势,发挥着重要作用。近年来,随着现代药理学和分子生物技术的发展,中医药通过调控 AMPK/mTOR 自噬信号通路防治 DKD 的研究不断深入。本文基于 AMPK/mTOR 自噬信号通路对中药单体、中药有效成分、经方防治 DKD 的相关研究进行综述。

1　DKD 的中医认识

古代没有 DKD 明确记载,根据其症状、体征,可归属于“消渴”范畴。消渴首见于《素问·奇病论》,后世医家根据其临床症状及特点,又称其为“肾消”“下消”“消肾”“内消”“肾渴”[6]。《灵枢·五变》云:“五脏皆柔弱者,皆病消瘅。”《临证指南医案》云:“心境愁郁,内火自燃,乃消症大病。”《素问·奇病论》云:“此人必数食甘美而多肥也,肥者令人内热……转为消渴。”由此可见,本病发病多在于“本虚”加之内火、痰浊内蕴,日久则发为“肾消”。仝小林教授以虚、瘀、浊为基本病机,以补虚、活血通络、温阳泻浊为主要治法,虚实兼顾、标本兼治[7]。吕仁和教授则提出了 DKD“肾络微型癥瘕”的病机概念,认为消渴病失治日久,热极伤阴,痰、湿、热、郁、瘀等产物互结,形成初期以瘕聚为主,长此以往渐成癥积的病变过程[8]。赵进喜教授在此基础上又提出“风邪伏络”理论,认为 DKD 患者病久体虚,风邪会乘虚入络,扰于肾络,以致肾络失固,精微外泄,出现蛋白尿,“风邪伏络”与“微型癥瘕”病机上互为基础,病理上互为因果,加速了疾病发展[9]。冯兴中教授认为,肾虚浊泛、毒瘀互阻为本病早期的基本病机,根据其“浊毒”的临床特征,强调以益气固肾解毒法作为治疗原则。由此看出,中医各家认为 DKD 发病始动因素不外乎本虚,因于内在体质与外在邪气的不同,脏腑机能失调状态下出现瘀、浊、毒等病理产物,共同促进了疾病的发展,因其本虚标实特质,治法上强调标本同治,以益肾祛邪为主要手段,根据邪气性质用以行气、活血、泻浊、解毒之法,用药则以补虚药、活血药、行气药、利水渗湿药、清热药为主[10]。

中药具有多靶点、多途径的特点,随着研究的深入,不少中药单体、中药有效成分、经方皆被证实可以通过 AMPK/mTOR 自噬途径防治 DKD。

2　AMPK/mTOR 自噬通路及其与 DKD 的关系

2.1　AMPK/mTOR 自噬通路组成与功能特点

AMPK 是细胞中重要的能量感受器,在能量代谢过程中发挥关键作用,被认为是细胞自噬的正向调控因子。作为一种在真核生物中广泛存在的异源三聚体,AMPK 由一个催化亚基(α)、两个调节亚基(β 和 γ)构成[11]。AMPK 的激活受上游多个激酶介导,当机体处于低能量状态时,肝激酶 B1 (liver kinase B1,LKB1)磷酸化 Thr172[12],AMP 或 ADP 通过与 γ 亚单位变构激活 AMPK,同时,5′-AMP 会促进 α 亚单位 Thr172 的磷酸化,并阻碍蛋白磷酸酶 2C (protein phosphotases 2C,PP2C)的去磷酸化,增强 AMPK 的活性[13]。随着 AMPK 的磷酸化增加,进一步增强其下游结节性硬化症 2(TSC2)的磷酸化水平,从而增加结节性硬化症 1/2(TSC1/2)活性,抑制脑 Ras 同源蛋白(Rheb),进而抑制 mTORC1 活性,

促进自噬发生[14]。同时，AMPK 通过直接磷酸化 mTORC1 特异性构架蛋白 Raptor，以此抑制 mTOR1 活性，导致自噬发生[15]。除了阻滞 mTORC1 活性促进自噬，AMPK 还可通过直接磷酸化 ULK1 促进自噬[16]。mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，由 mTORC1 和 mTORC2 两个亚基构成，与 AMPK 同被认为是自噬重要因子，相反，mTOR 被认为是细胞自噬的负向调控因子[17]。活化的 mTOR 通过磷酸化 ULK1 Ser757 并阻断 AMPK 和 ULK1 的相互作用，使 ULK1 不被激活，从而抑制自噬的发生[16]。

AMPK/mTOR 信号通路作为经典营养感应型自噬调控通路，易受 AMP/ADP 比值调控而发生变构激活[18]。正常生理状态下，ATP、ADP、AMP 三者比例处于相对稳定的状态。当机体能量低水平时，ATP 产生不足，导致 ADP 累积，机体发生 2ADP→ATP + AMP 反应，导致 AMP 水平增高，AMP/ATP 比值升高。AMPK 的 γ 亚基感受到变化，引发 AMPK 变构激活，抑制 mTOR 活性，促进自噬发生[19-20]。反之，高能量状态下，AMPK 活性受到抑制，mTOR 活性增强，抑制自噬发生，阻碍细胞内积累的受损蛋白以及细胞内毒性物质的清除[21]，引起 ECMN 聚集，造成肾脏纤维化等[22]，导致 DKD 肾损伤，加快终末期肾病发展进程。

2.2　AMPK/mTOR 自噬通路与 DKD 的关系

AMPK/mTOR 信号通路所介导的足细胞、线粒体自噬异常是糖尿病肾病发生发展的关键因素，可以通过改变足细胞及线粒体功能蓄积有毒物质，影响肾小球滤过屏障稳态[23]，与氧化应激、炎症反应等相互作用，最终导致蛋白尿的发生，参与 DKD 的病理变化。蛋白免疫印迹数据表明，糖尿病肾病大鼠模型的 AMPK/mTOR 自噬通路较正常组大鼠明显受阻[24]。同时，糖尿病肾病大鼠模型组 AMPK/mTOR 蛋白表达也显著高于正常组[25]。AMPK/mTOR 信号通路的异常在 DKD 发生发展过程中发挥了重要作用。

3　AMPK/mTOR 自噬通路相关因子与 DKD 的关系

3.1　AMPK 上游因子 LKB1　LKB1 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，为 AMPK 主要的上游激酶，最初作为肿瘤抑制因子被发现，在细胞周期阻滞、细胞凋亡、能量代谢等生物进程中起到重要作用[26-27]。临床数据显示，肾脏纤维化程度与 LKB1 表达呈明显负相关，LKB1 表达程度越低，患者肾脏纤维化水平越高[28]。在将人与大鼠肾小管上皮细胞 LKB1 基因敲低后发现，shLKB1 明显降低 AMPK 磷酸化水平。Western blot 和 RT - qPCR 实验显示，LKB1/AMPK 信号通路受损能使Ⅰ型和Ⅳ型胶原的分泌增加，同时引起细胞外基质（extracellular matrix，ECM）重塑。ECM 在肾间质大量过度沉积，导致肾脏功能与结构发生改变，促进肾纤维化进展[28]，最终作为 DKD 重要的病理特征，影响 DKD 进程。

3.2　AMPK/mTOR 下游因子 ULK1　ULK1 蛋白是一种自噬相关重要蛋白，在细胞自噬途径发挥着重要作用。AMPK 作为上游激酶，mTOR 与 ULK1 作为下游产物，三者共同作用，参与细胞自噬过程。AMPK 能够直接磷酸化 ULK1 调节细胞代谢，促进自噬，维持细胞内稳态，而活化的 mTOR 作为自噬负调节因子，能够磷酸化 ULK1 Ser757，竞争性抑制 AMPK 与 ULK1 的相互作用，从而抑制自噬[29]。金丝桃苷能够通过活化 AMPK/mTOR/ULK1 促进肾病综合大鼠自噬通路的活化，在足细胞保护中发挥重要作用[30]。

3.3　AMPK 与沉默信息调节因子 1（silent information regulator 1，SIRT1）　LKB1 是 AMPK 上游激酶，能够促进 AMPK 磷酸化，而沉默信息调节剂 T1（SIRT1）能够激活 LKB1，进而促进 AMPK 磷酸化，促进自噬。同时，SIRT1 活性依赖于 NAD +，而 AMPK 能够升高细胞内 NAD + 水平，进而激活 SIRT1。小檗碱为一种季铵类生物碱，为黄连的主要活性成分之一，可在多种植物中提取[31]。相关研究发现，小檗碱能够通过激活 SIRT1/AMPK 信号通路增强细胞自噬，改善肾脏相关细胞异常增殖，保护肾脏[32]。中药复方解毒通络保肾方能够通过上调 LKB1/AMPK/SIRT1 信号通路增强 DKD 大鼠肾小管上皮细胞自噬水平，减轻 DKD 大鼠肾脏纤维化，延缓 DKD 进展[33]。

4　中医药靶向干预 AMPK/mTOR 自噬通路参与 DKD 的治疗

中医药在 DKD 的临床治疗中应用广泛，可通过

减轻肾脏纤维化、减少炎症反应、改善脂质代谢紊乱等，降低肾脏实体损伤，显著缓解 DKD 发展进程。文献研究发现，AMPK/mTOR 信号通路及其相关因子对自噬的干预在 DKD 发生发展的过程中起到重要作用。中医药干预 AMPK/mTOR 信号通路防治 DKD 的研究日益丰富，大量中药单体及提取物、经方能够通过此信号通路及相关因子防治 DKD，减缓疾病发展进程。

4.1　中药单体及提取物　知母，为百合科知母属植物知母的干燥根茎，性寒味甘苦，具有清热泻火、滋阴润燥的作用，含有芒果苷、异芒果苷、知母多糖等成分。芒果苷是中药知母的有效成分之一，大量研究证明其具有降低 DKD 状态的炎症反应、改善肾间质纤维化、改善氧化应激、保护肾功能的作用[34-35]。后续研究发现，芒果苷改善糖尿病大鼠肾功能主要是通过 AMPK/mTOR 通路激活激酶 1，增强自噬，在延缓 DKD 进程的同时保护足细胞[17]。

此外，知母根状茎中的甾体皂苷具有良好的降血糖、改善糖尿病并发症的作用[36]。知母皂苷元是中药材知母的一种主要甾体皂苷元，张少泉等[37]研究发现，知母皂苷元能够使高脂诱导下的大鼠肾小球面积、肾脏系膜基质面积减少，明显改善肾脏病理组织学变化，且实验结果显示，在知母皂苷元作用下，大鼠肾组织中 Beclin-1、LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ、p-AMPK/AMPK 和 p-ULK1/ULK1 的蛋白表达显著增高，表明知母皂苷元可能通过 AMPK/mTOR/ULK1 信号通路促进自噬，起到改善肾功能的作用。

黄连，为毛茛科黄连属植物黄连、三角叶黄连或云连的干燥根茎，性寒味苦，具有清热燥湿、泻火解毒的功效，是一味常用来治糖尿病的中药。现代药理学研究发现，黄连含有多种生物碱类，其中黄连素（盐酸小檗碱）为其最主要的有效成分。黄连素治疗 DKD 临床有效性的 Meta 分析显示，黄连素治疗早期 DKD 可以一定程度上降低尿蛋白排泄率、空腹血糖、糖化血红蛋白，提高临床治疗有效率[38]。后续相关研究发现，黄连素能够通过增强足细胞自噬减轻高糖对内皮细胞的损伤，其机制与黄连素激活 AMPK 信号通路减轻 mTOR 活化相关[39-40]。

大黄，为蓼科大黄属植物掌叶大黄、唐古特大黄或药用大黄的根及根茎，性寒味苦，具有泻下攻积、清热泻火、凉血解毒等功效。其主要成分为蒽醌衍生物，总量为 3% ~5%，成分复杂，作用靶点多样，临床上在抗病毒、抗炎、免疫调节、延缓肾衰等方面具有突出作用。大量研究发现，大黄素作为大黄主要活性成分之一，能够通过上调 nephrin 表达，减轻蛋白尿，从而稳定足细胞骨架，减轻足细胞损伤，有效延缓 DKD 进展[41-42]。同时，Liu 等[43]研究发现，大黄素减轻足细胞损伤具体机制可能与 AMPK/mTOR 信号通路相关。

藤茶，为葡萄科植物大叶蛇葡萄的枝叶，味苦、微涩，性凉，具有清热利湿、平肝降压、活血通络的作用。藤茶含有多种化学成分，其中黄酮类与多酚类为其主要的有效成分，二氢杨梅素为黄酮类的一员，发挥主要作用[44]。前期研究发现，二氢杨梅素能够通过激活 AMPK 信号通路缓解高糖诱导下的血管内皮损伤，提示对 DKD 具有潜在临床应用价值[45]。陈红等[46]对腹腔注射 STZ 诱导的 DN 大鼠模型进行二氢杨梅素 50 mg·kg^{-1}、100 mg·kg^{-1} 灌胃饲养，每天 1 次，连续 8 周。实验结果显示，二氢杨梅素实验组大鼠肾脏体积均减小，系膜细胞与系膜区扩张皆减轻，大鼠肾脏组织 Masson 染色显示大鼠肾脏纤维化均减轻。此外，二氢杨梅素实验组的 AMPK、p-AMPK、p-AMPK/AMPK 均高于 DN 组，mTOR 表达明显降低。因此，二氢杨梅素可能是 AMPK 的天然激活剂，可激活 AMPK 信号通路，抑制 mTOR，促进细胞自噬，减轻细胞外基质沉积，减轻肾脏纤维化与肾脏体积，对 DKD 临床治疗有借鉴意义。

紫苏叶，是紫苏重要的药用部位，是一类重要的药食同源植物，味辛、性温。归肺、脾、胃经，具有散寒解表、宣肺化痰、行气和中、安胎、解鱼蟹毒等作用。现代研究发现，紫苏叶中含有百余种成分，包括挥发油类、黄酮类、酚酸类、花色苷类、多糖、三萜、甾体类化合物等，发挥着抗炎、抗氧化、抑菌、抗抑郁等作用。前期研究发现，紫苏提取物能够明显降低 1 型糖尿病小鼠的血糖水平，改善脂质过氧化表现[47]。同时，紫苏叶多糖能显著改善 2 型糖尿病大鼠的血糖情况[48]。薛剑等[25]研究发现，经 STZ 诱导的糖尿病肾病大鼠模型样本存在 AMPK 上游因子 Sesn2 相关自噬通路受阻情况，而蛋白免疫印迹

实验显示，经紫苏叶提取物干预的糖尿病肾病大鼠模型 Sesn2、p－AMPK 表达显著增强，p－mTOR 表达显著下降。Sesn2 作为 AMPK 上游调节因子，调节细胞内能量平衡，维持细胞稳态。紫苏叶提取物通过上调 Sesn2 表达，激活下游 AMPK 磷酸化水平，进而抑制 mTOR 磷酸化，增强细胞自噬水平，清除有毒物质及受损细胞器，减轻肾小球纤维化水平，发挥肾脏保护功能。

4.2　经方　金匮肾气汤含茯苓、牡丹皮、泽泻、山药、酒萸肉、桂枝、附子 7 味中药，具有温补肾阳、化气行水的功效，临床常用于治疗肾虚水肿等病证。临床应用发现，金匮肾气汤能够降低 DKD 患者尿蛋白排泄率，改善肾功能[49－50]。后续使用金匮肾气汤对 db/db 小鼠灌胃 14 周后，发现金匮肾气汤能够减轻 db/db 小鼠 24 小时尿白蛋白及尿白蛋白/肌酐水平（$P<0.05$），提示其可减轻 db/db 小鼠肾脏损伤，经由 PAS 染色观察发现，db/db 小鼠肾小球系膜增宽程度有所减轻，经由免疫组化与免疫印迹印证，金匮肾气汤对 DKD 起治疗作用的分子机制可能是通过增强 AMPK 磷酸化、抑制 mTOR 磷酸化、保护自噬体、增强足细胞自噬而发挥作用的[51]。

当归芍药散首载于《金匮要略》，全方由当归、芍药、茯苓、白术、泽泻、川芎 6 味中药组成，具有养血调肝、健脾利湿的功效，体现了仲景“血不利则为水”的重要学术思想，当前此方在肾脏相关疾病多有应用。汪六林等[52]发现，临床在常规治疗Ⅳ期 DKD 应用基础上加以当归芍药散，DKD 患者 24 小时尿蛋白水平及血清肾功能相应指标改善明显，临床治疗有效率明显提升，表明当归芍药散在有效改善肾功能的同时，不良反应更小。为研究当归芍药散治疗 DKD 具体机制，王子明等[53]通过当归芍药散含药血清、AMPK 激动剂与抑制剂、自噬激动剂与抑制剂干预高糖诱导的足细胞损伤，经过 CCK－8 法检测细胞存活率，当归芍药散组与 AMPK 激动剂组足细胞存活率明显高于高糖组。此外，流式细胞术检测发现前者细胞凋亡率降低。经 WB 测定，当归芍药散组与 AMPK 激动剂组 p－AMPK 表达升高，p－mTOR 表达降低，LC3Ⅱ和 Beclin－1 蛋白表达升高，实验结果表明，当归芍药散治疗 DKD 的具体机制与调控 AMPK/mTOR 信号通路相关，通过激活自噬，可改善高糖诱导下的足细胞损伤，调控 DKD 进展。此外，研究显示，当归芍药散可通过调控 AMPK/mTOR/ULK1 信号通路影响自噬，从而改善代谢性肝病[54]。此研究为探索当归芍药散调控 DKD 自噬相关信号通路的机制研究提供思路。

抵当汤，出自张仲景的《伤寒论》，原方由水蛭、虻虫、桃仁、大黄 4 药构成，能够下瘀血、攻逐下焦蓄血，其加减方常用于夹瘀型 DKD 的临床治疗。相关研究以抵当汤加减方（水蛭、桃仁、制大黄、泽兰、黄芪）治疗脾肾气虚兼见血瘀的慢性糖尿病肾病，临床效果显著，较常规西医治疗有效率提升 26.6%，同时能够显著改善患者倦怠乏力、面色晦暗等症状。经方中的单味药水蛭、黄连及加减方中黄芪等单味药已经被证实对糖尿病及其并发症具有明确的治疗作用[55－57]。通过抵当汤早期干预 2 型糖尿病大鼠模型发现，抵当汤能够改善细胞周围环境 AMP/ADP 比值，催化 AMPKα 亚基，使 AMPK 变构激活。抵当汤临床治疗 DKD 的机制可能是通过调控此通路减少内皮细胞凋亡，促进线粒体生成，对 DKD 起到延缓作用[58]。

经方是在中医理论指导下，由辨证分型确立相应方药，通过调整机体阴阳水平、生理功能平衡状态以防治疾病。中医药治疗 DKD 的临床数据日益增多，临床优势显著。在分子水平探讨中医药治疗 DKD 的机制研究亦层出不穷。经方可通过干预 AMPK/mTOR 信号通路增强足细胞自噬，保护内皮细胞，显著减轻 DKD 肾组织损伤，从而延缓 DKD 进展。较之中药复方，经方治疗 DKD 的临床研究数据较丰富，但基于 AMPK/mTOR 信号通路的分子层面研究相对较少，且深度不够，上下游相应机制尚未阐明，为未来研究亟须完善的内容。

5　总结与展望

DKD 是糖尿病微血管并发症之一，若控制不当易发展成终末期肾病。目前，早期治疗以控糖降压为主，针对 DKD 患者大量蛋白尿的治疗，除应用 RASi、SGLT2i、GLP－1RA、MRA 等药物外，尚缺乏其他有效控制 DKD 进展的特异性疗法。达格列净是一种临床常用的非胰岛素依赖型降糖药物，研究发现其可通过减少肾损伤小鼠模型的蛋白尿减轻小鼠

足细胞损伤[59]。万倩等[60]进一步发现，达格列净的降尿蛋白作用与 mTOR 相关，主要是通过该通路逆转 nephrin、podocin 蛋白表达，从而保护足细胞并减轻高糖诱导的肾脏损伤。然而，达格列净在临床应用中易出现生殖器真菌感染、肾功损害、糖尿病酮症酸中毒等不良反应，限制了其临床应用[61]。

中医药在治疗内分泌代谢性疾病方面具有独特优势，防治 DKD 作用显著，能够通过靶向干预 AMPK/mTOR 信号通路参与 DKD 临床治疗过程，其作用机制为增强细胞自噬功能、减轻 ECM 沉积、减小肾小球体积、减弱肾脏纤维化、降低蛋白尿等，从而延缓疾病进展，增强患者机体水平。相关基础研究与临床研究进一步解释了中医药治疗 DKD 的作用机制，为中医药防治 DKD 提供了现代理论基础，丰富和发展了相关理论体系。但目前相关研究存在一定问题：其一，经方临床应用效果显著且数据丰富，但细胞分子水平研究较少，难以明确药物机制。作为中医药辨证论治的典型代表，经方研究应增加配伍变化的差异性结果，细化经方研究，建立方剂组方药物单体机制与整体方剂作用的关联，从君臣药物单体机制反推经方作用机制，为进一步研究提供新思路。其二，中药单体研究连续性不足，在明确某一靶点后，与上下游相关因子的关联研究不足，未能系统阐明更高层面的通路调控机制。因此，增加实验设计的连续性，深入分析中药单体或有效成分的信号通路调控网络，明确其治疗 DKD 的具体机制，将有助于更好地为新药研发提供思路和方向。

参考文献：

[1] THIPSAWAT S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: a review of the literature [J]. Diab Vasc Dis Res, 2021, 18 (6): 14791641211058856.

[2] 余江毅. 糖尿病肾脏病中西医结合防治专家共识(2019) [C]. 中国中西医结合学会内分泌专业委员会. 第十二次全国中西医结合内分泌代谢病学术大会暨糖尿病、甲状腺疾病高峰论坛论文资料汇编，江苏，2019：7.

[3] 童国玉，朱大龙. 糖尿病肾病国内外临床指南和专家共识解读[J]. 中国实用内科杂志，2017，37(3)：211－216.

[4] HERZIG S，SHAW R J. AMPK：guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol，2018，19(2)：121－135.

[5] XUAN C，XI Y M，ZHANG Y D，et al. Yiqi Jiedu Huayu decoction alleviates renal injury in rats with diabetic nephropathy by promoting autophagy[J]. Front Pharmacol，2021，12：624404.

[6] 张蕾，刘旭生. 糖尿病肾病中医病名源流探索性研究[J]. 辽宁中医杂志，2012，39(1)：52－54.

[7] 仝小林，周强，赵林华，等. 糖尿病肾病的中医辨治经验[J]. 中华中医药杂志，2014，29(1)：144－146.

[8] 董超，王子辰. 基于吕仁和“肾络微型癥瘕”理论治疗糖尿病肾脏病体悟[J]. 中医药临床杂志，2022，34(9)：1627－1631.

[9] 刘轶凡，赵进喜，傅强，等. 糖尿病肾脏病“风邪伏络”对“微型癥瘕”的继承发展与“从风治瘀”思路[J]. 中华中医药杂志，2024，39(3)：1181－1184.

[10] 冯兴中. 基于“气虚生毒”学说论糖尿病的防治[J]. 中医杂志，2016，57(12)：1023－1026.

[11] CHEUNG P C，SALT I P，DAVIES S P，et al. Characterization of AMP－activated protein kinase gamma－subunit isoforms and their role in AMP binding[J]. Biochem J，2000，346 Pt 3：659－669.

[12] WANG Q，LIU S D，ZHAI A H，et al. AMPK－mediated regulation of lipid metabolism by phosphorylation[J]. Biol Pharm Bull，2018，41(7)：985－993.

[13] HARDIE D G，ROSS F A，HAWLEY S A. AMPK：a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol，2012，13(4)：251－262.

[14] FANG L，ZHOU Y，CAO H D，et al. Autophagy attenuates diabetic glomerular damage through protection of hyperglycemia－induced podocyte injury[J]. PLoS One，2013，8(4)：e60546.

[15] ZHANG X J，MA P P，SHAO T，et al. Porcine parvovirus triggers autophagy through the AMPK/Raptor/mTOR pathway to promote viral replication in porcine placental trophoblasts[J]. Vet Res，2022，53(1)：33.

[16] KIM J，KUNDU M，VIOLLET B，et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1[J]. Nat Cell Biol，2011，13(2)：132－141.

[17] WANG X D，GAO L H，LIN H，et al. Mangiferin prevents diabetic nephropathy progression and protects podocyte function via autophagy in diabetic rat glomeruli[J]. Eur J Pharmacol，2018，824：170－178.

[18] HARDIE D G，HAWLEY S A. AMP－activated protein kinase：the energy charge hypothesis revisited[J]. BioEs-

says,2001,23(12):1112 – 1119.

[19] XIAO B, HEATH R, SAIU P, et al. Structural basis for AMP binding to mammalian AMP – activated protein kinase [J]. Nature,2007,449(7161):496 – 500.

[20] HWANG J T,KWAK D W,LIN S K,et al. Resveratrol induces apoptosis in chemoresistant cancer cells via modulation of AMPK signaling pathway[J]. Ann N Y Acad Sci, 2007,1095:441 – 448.

[21] JING C,XUEYUAN B,Xiangmei C. Autophagy and Diabetic Nephropathy [J]. Advances in experimental medicine and biology,2020,1207487 – 120494.

[22] HAN Y P,LIU L J,YAN J L,et al. Autophagy and its therapeutic potential in diabetic nephropathy[J]. Front Endocrinol (Lausanne),2023,14:1139444.

[23] ZHANG L L,WEN Z G,HAN L,et al. Research progress on the pathological mechanisms of podocytes in diabetic nephropathy[J]. J Diabetes Res,2020,2020:7504798.

[24] 徐静琳,孔祥静,韩颖敏,等. 舒洛地特调控 miR – 27a 介导自噬调控糖尿病肾病足细胞损伤机制研究[J]. 中国现代医生,2021,59(14):39 – 44,193.

[25] 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.

[26] ALVES – FERNANDES D K,JASIULIONIS M G. The role of SIRT1 on DNA damage response and epigenetic alterations in cancer[J]. Int J Mol Sci,2019,20(13):3153.

[27] MCCABE M T,POWELL D R,ZHOU W,et al. Homozygous deletion of the STK11/LKB1 locus and the generation of novel fusion transcripts in cervical cancer cells [J]. Cancer Genet Cytogenet,2010,197(2):130 – 141.

[28] 刘斌. 靶向 LKB1 – AMPK 通路恢复糖脂代谢稳态延缓移植肾纤维化进程的机制研究及疗效评估[D]. 吉林:吉林大学,2023.

[29] LI Z Y,TIAN X F,JI X M,et al. ULK1 – ATG13 and their mitotic phospho – regulation by CDK1 connect autophagy to cell cycle[J]. PLoS Biol,2020,18(6):e3000288.

[30] 孔露娇,王心,刘静,等. 金丝桃苷通过 AMPK/mTOR/ULK1 信号通路对肾病综合征大鼠自噬反应的影响[J]. 中国比较医学杂志,2023,33(11):88 – 95.

[31] 李德伦,吴玲玲,董哲毅,等. 小檗碱治疗肾脏疾病研究现状[J]. 解放军医学杂志,2020,45(10):1092 – 1098.

[32] 肖长斌,张法荣. 小檗碱保护糖尿病肾病足细胞作用机制研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2023,24(11):1029 – 1031.

[33] 金迪. 基于调节 LKB1/AMPK/Sirt1 信号通路探讨解毒通络保肾方对糖尿病肾脏疾病的作用机制[D]. 长春中医药大学,2022.

[34] SAHU A K,VERMA V K,MUTNEJA E,et al. Mangiferin attenuates cisplatin – induced acute kidney injury in rats mediating modulation of MAPK pathway[J]. Mol Cell Biochem,2019,452(1):141 – 152.

[35] SONG Y Y,LIU W,TANG K,et al. Mangiferin alleviates renal interstitial fibrosis in streptozotocin – induced diabetic mice through regulating the PTEN/PI3K/Akt signaling pathway[J]. J Diabetes Res,2020,2020:9481720.

[36] SUN X H,ZHU F T,ZHANG Y W,et al. Two new steroidal saponins isolated from Anemarrhena asphodeloides [J]. Chin J Nat Med,2017,15(3):220 – 224.

[37]]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.

[38] 娄文娇,郭敬,张帆,等. 黄连素(小檗碱)治疗早期糖尿病肾病有效性和安全性系统回顾及 Meta 分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2022,23(6):510 – 513.

[39] JIN Y L,LIU S P,MA Q S,et al. Berberine enhances the AMPK activation and autophagy and mitigates high glucose – induced apoptosis of mouse podocytes[J]. Eur J Pharmacol,2017,794:106 – 114.

[40] GONG L,WANG R,WANG X Y,et al. Research progress of natural active compounds on improving podocyte function to reduce proteinuria in diabetic kidney disease[J]. Ren Fail,2023,45(2):2290930.

[41] 何媛,郭剑超. 大黄素通过靶向 miR – 29a – 5p/MDM2 通路调控高糖诱导的小鼠足细胞损伤机制研究[J]. 中药材,2019,42(7):1664 – 1669.

[42] 何望,黄国顺,张凯钰,等. 基于动物实验系统评价大黄素治疗糖尿病肾病的可行性[J]. 海南医学院学报,2024,30(6):451 – 462.

[43] LIU H,WANG Q,SHI G,et al. Emodin ameliorates renal damage and podocyte injury in a rat model of diabetic nephropathy via regulating AMPK/mTOR – mediated autophagy signaling pathway [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2021,14:1253 – 1266.

[44] 赵春草,曾佳. 藤茶的药理作用和安全性研究新进展[J]. 中国药房,2023,34(3):380 – 384.

[45] 秦力,梁馨予,顾业芸,等. 二氢杨梅素激活磷酸腺苷活化蛋白激酶抑制高糖诱导的血管内皮细胞凋亡[J]. 第

三军医大学学报,2016,38(7):675 - 680.

[46]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.

[47]齐欣,路欣彤,林长青,等. 紫苏叶提取物对 1 型糖尿病小鼠降血糖作用[J]. 食品与机械,2021,37(11):153 - 158.

[48]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.

[49]陈熹,张柳婧,吴真,等. 金匮肾气丸治疗糖尿病肾病疗效 Meta 分析[J]. 吉林中医药,2019,39(2):186 - 190.

[50]江彬. 金匮肾气丸加减佐治阴阳两虚型糖尿病肾病的临床效果[J]. 临床合理用药杂志,2020,13(35):58 - 59.

[51]刘春燕,杨胜辉,朱伟,等. 金匮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.

[52]汪六林,李刚,程虹,等. 当归芍药散治疗Ⅳ期糖尿病肾病的临床效果[J]. 广西医学,2019,41(15):1910 - 1913.

[53]王子明,项琼,梅莎莎,等. 当归芍药散通过 AMPK/mTOR 通路对高糖诱导的足细胞损伤的影响[J]. 中国医院药学杂志,2023,43(24):2743 - 2748,2769.

[54]彪雅宁,刘晨旭,张一昕,等. 当归芍药散对 MAFLD 大鼠 AMPK/mTOR/ULK1 自噬信号通路的调节作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2024,30(2):9 - 16.

[55]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):e2300734.

[56]WU C W,CAO L,LIU M,et al. Exploring the mechanisms underlying the therapeutic effect of the drug pair Rhubarb - Coptis in diabetic nephropathy using network pharmacology and molecular docking analysis[J]. Ann Transl Med,2022,10(24):1343.

[57]潘晓,赵玉,杨银,等. 糖尿病肾病气阴两虚夹瘀型用药规律研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2023,24(10):901 - 904.

[58]任单单,李晶,常柏,等. 抵挡汤早期干预对糖尿病大鼠腺苷酸活化蛋白激酶信号通路的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2016,23(10):72 - 77.

[59]CASSIS P,LOCATELLI M,CERULLO D,et al. SGLT2 inhibitor dapagliflozin limits podocyte damage in proteinuric nondiabetic nephropathy[J]. JCI Insight,2018,3(15):e98720.

[60]万倩,周华,惠辉,等. 达格列净通过 mTOR 自噬信号通路改善糖尿病肾病大鼠足细胞损伤[J]. 山西医科大学学报,2022,53(11):1439 - 1445.

[61]JUNEJA D,NASA P,JAIN R,et al. Sodium - glucose Cotransporter - 2 Inhibitors induced euglycemic diabetic ketoacidosis:a meta summary of case reports[J]. World J Diabetes,2023,14(8):1314 - 1322.

收稿日期:2025 - 03 - 23

作者简介:于越(2000 -),女,山东莒县人,硕士研究生,研究方向:中医治疗内分泌疾病。

通信作者:石岩,教授,博士研究生导师,主要从事糖尿病及代谢综合征的基础与临床研究。E - mail:shiyan@ lntucm.edu.cn

编辑:吴楠