·述评·

# 中医药调控 PI3K/AKT/NF－κB 信号通路防治糖尿病肾病研究进展*

张心雨[1,2]，宋瑞捧[3]，魏丹丹[4]

1. 河南中医药大学第一附属医院内分泌科，河南 郑州 450000；2. 河南中医药大学第一临床医学院，河南 郑州 450046；
3. 河南省直第三人民医院，河南 郑州 450000；4. 河南中医药大学第一附属医院针灸疼痛科，河南 郑州 450000

**摘要**：磷脂酰肌醇 3－激酶（phosphatidylinositol 3 kinase，PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B，AKT）/核因子－κB（nuclear factor kappa－B，NF－κB）信号通路在糖尿病肾病（diabetic kidney disease，DKD）的发展进程中具有重要作用，能促进机体慢性炎症、氧化应激和肾纤维化进程，促使 DKD 的发生发展。相关研究发现中药、中药单体以及中医药外治疗法能调节 PI3K/AKT/NF－κB 信号通路抑制 DKD 进展。中药单体黄芪甲苷、汉黄芩素、雷公藤红素等，中药复方真武汤、五皮饮、加味升降散、中药降糖复方等，以及中医外治疗法针刺、电针、中药灌肠等均可通过调控 PI3K/AKT/NF－κB 信号通路减轻炎症反应、氧化应激损伤并抑制肾纤维化进程，改善肾脏微循环，重塑肾脏微环境稳态。

**关键词**：糖尿病肾病；PI3K/AKT/NF－κB 信号通路；炎症反应；氧化应激；肾纤维化；中医药
**DOI**：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.11.372
**中图分类号**：R259.92　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2025)11－2362－08

# Research Progress on Regulation of PI3K/AKT/NF－κB Signaling Pathway in TCM Prevention and Treatment of Diabetic Nephropathy

ZHANG Xinyu[1,2], SONG Ruipeng[3], WEI Dandan[4]

1. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450000; 2. The First Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450046;
3. The Third People's Hospital of Henan Province, Zhengzhou Henan China 450000; 4. Department of Acupuncture and Moxibustion for Pain, The First Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450000

**Abstract**: The phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT)/nuclear factor kappa－B (NF－κB) signaling pathway plays a crucial role in the progression of diabetic kidney disease (DKD), promoting chronic inflammation, oxidative stress responses, and renal fibrosis, thus facilitating DKD development. In this study, it is found that traditional Chinese medicine (TCM), TCM monomers, and external TCM therapies can regulate the PI3K/AKT/NF－κB signaling pathway to inhibit DKD progression. Examples include TCM monomers such as astragaloside IV, baicalin, and triptolide; compound prescriptions such as Zhenwu Decoction, Wupi Drink, modified Shengjiang Powder, and TCM Jiangtang Compound as well as external TCM therapies like acupuncture, electroacupuncture, and herbal enemas. These approaches can alleviate inflammatory responses, reduce oxidative stress damage, inhibit renal fibrosis, improve renal microcirculation, and restore renal microenvironment homeostasis through modulation of the PI3K/AKT/NF－κB pathway.

**Key words**: diabetic nephropathy; PI3K/AKT/NF－κB signaling pathway; inflammatory response; oxidative stress; renal fibrosis; traditional Chinese medicine

* **基金项目**：国家自然科学基金青年基金项目(82204971)；河南省医学科技攻关项目(2023ZY2207)

糖尿病肾病(diabetic kidney disease,DKD)是以长期高血糖引发的肾脏微血管病变及肾小球滤过功能进行性减退为特征的代谢相关性器官损伤综合征,是糖尿病微血管损伤的重要并发症。根据国际糖尿病联盟发布的数据,2021 年全球有 5.37 亿糖尿病(diabetes mellitus,DM)患者。随着 DM 的全球发病率持续增长,预计 2045 年,2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)占全球 DM 患者的 90% 以上[1]。在发展至慢性肾脏疾病的长期病程中,30% ~40% 的患者会出现不同程度的肾脏损伤[2]。DKD 的病理机制主要是糖代谢紊乱、血流动力学改变、氧化应激、炎症反应、自噬和免疫功能损伤。目前研究发现,DKD 不仅显著增加心血管事件及全因死亡风险,还可导致肾脏纤维化、蛋白尿排泄异常及肾功能不可逆损伤,最终需依赖肾脏替代疗法[3]。鉴于 DKD 对人类健康带来的严峻挑战,揭示 DKD 的分子调控机制,以及探索新的治疗药物和临床诊疗方案,具有至关重要的意义。

中医将 DKD 归属于“消渴”“尿浊”“水肿”“关格”等范畴,为本虚标实之证,以脾肾虚衰为本,水湿、痰饮、瘀血为标。如《圣济总录·消渴门》载:“消渴饮水过度,脾土受湿而不能有所制,则泛溢妄行于皮肤肌肉之间,聚为浮肿胀满而成水也……消渴饮水过多,久则渗漏脂膏……随小便利下膏凝,故谓之消渴小便白浊也。”皆暗合糖尿病肾病之尿浊、水肿特征。历代医家多认为其病机在于消渴日久,气阴耗伤,肺脾肾俱损,兼夹瘀浊阻络,如《景岳全书》言:“凡水肿等证,乃肺脾肾三脏相干之病。盖水为至阴,故其本在肾;水化于气,故其标在肺;水惟畏土,故其制在脾。”《医林改错》则强调“久病入络为血瘀”,瘀血滞于肾络,水道壅塞,治疗上注重“养阴益气以固本,化瘀通络以祛邪”,兼以健脾温肾、化湿泻浊。故可用健脾温肾、活血化湿降浊法治疗。磷脂酰肌醇 3 - 激酶(phosphatidylinositol 3 kinase,PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B,AKT)/核因子 - κB(nuclear factor kappa - B,NF - κB)信号通路与 DKD 的发生发展密切相关,是调控糖尿病肾病的关键靶点之一。本研究发现,黄芪甲苷、汉黄芩素、雷公藤红素等中药单体,真武汤、五皮饮、加味升降散、中药降糖复方等中药复方,以及针刺、电针、中药灌肠等中医外治疗法均可通过调控 PI3K/AKT/NF - κB 信号通路减轻炎症反应、氧化应激损伤并抑制肾纤维化进程,改善肾脏微循环,为中医药防治 DKD 提供新思路。

## 1　PI3K/AKT/NF - κB 信号通路概述

PI3K/AKT 信号通路是细胞内高度保守的信号转导网络,通过响应生长因子、细胞因子等胞外信号,调控代谢、增殖、存活、生长及血管生成等关键生物学过程。PI3K 是由催化亚基(p110)和调节亚基(p85)组成的异源二聚体[4]。根据结构差异可分为Ⅰ ~ Ⅲ类,其中Ⅰ类 PI3K(尤其ⅠA 亚型)直接参与 AKT 通路的激活。当细胞表面受体被配体激活后,PI3K 通过 SH2 结构域(src homology domain)与受体磷酸化位点结合,催化细胞膜上的磷脂酰肌醇 4,5 - 二磷酸(phosphatidylinositol 4,5 - bisphosphate,PIP2)转化为第二信使磷脂酰肌醇 3,4,5 - 三磷酸(phosphatidylinositol 3,4,5 - trisphosphate,PIP3),新生成的 PIP3 通过 PH 结构域(pleckstrin homology domain)将磷酸肌醇依赖性激酶 1(3 - phosphoinositide - dependent protein kinase - 1,PDK1)和 AKT 锚定至细胞膜[5],PDK1 对 AKT 的 Thr308 位点进行磷酸化启动其活性,而哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 2(mammalian target of rapamycin complex 2,mTORC2)对 Ser473 位点的修饰则诱发 AKT 的完全激活[6]。AKT 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是主要的 PI3K 下游效应分子,有 3 种亚型:AKT1、AKT2 和 AKT3[7]。AKT1 普遍表达,AKT2 主要表达在胰岛素敏感组织中,如骨骼肌、脂肪组织和肝脏,而 AKT3 则表达在睾丸和大脑中[8]。激活后的 AKT 通过直接磷酸化各种代谢酶或营养运输的调节因子发挥作用,如叉头盒 O 蛋白(forkhead box O,FoxO),特别是 FoxO1,是 AKT 的重要靶标,影响全身的能量稳态,如 AKT 可直接抑制 FoxO1,降低血糖水平[9]。此外,磷酸化的 AKT 通过短暂激活 IκB 激酶(IκB kinase,IKK)复合物,促进 NF - κB 的抑制因子 IκB 降解及 NF - κB 核转位,然后激活不同的靶基因发挥作用[10]。

哺乳动物的 NF - κB 转录因子家族包括 5 个成员,即 NF - κB1(p105/p50)、NF - κB2(p100/p52)、p65(RELA)、RELB 和 c - REL。由于共享 Rel 同源结构域,NF - κB 转录因子家族的任何两个成员都可以形成同源或异源二聚体,其中 p65/p50 是最常见的二聚化形式[11]。NF - κB 信号存在经典与非经典双激活模式,经典 NF - κB 信号的主要激活因子包括肿瘤坏死因子 - α(tumor necrosis factor - alpha,TNF - α)、白细胞介素(interleukin,IL) - 1β、脂多糖和抗原,这些激活因子将与细胞表面受体结合,

并通过多种桥梁蛋白触发 NF－κB 信号的激活；大多数非经典的 NF－κB 受体属于 TNF 家族，非经典通路依赖 IKKα 介导的 p100 加工生成 p52，参与淋巴器官发育等长期生物学过程[12]。但在众多生理和病理过程中，NF－κB 信号在调节中并非孤立存在，PI3K/AKT 信号通路在细胞炎症应答、免疫稳态及代谢调控中发挥枢纽作用[13]。该通路通过调控其下游关键效应分子 NF－κB 促进 IL－6、TNF－α 等促炎介质的合成，从而引发炎症反应[14-15]。

## 2　PI3K/AKT/NF－κB 信号通路与糖尿病肾病

**2.1　炎症反应**　慢性炎症反应本质上是糖尿病患者免疫系统功能紊乱的重要临床表现。糖尿病患者异常的糖脂代谢会降低中性粒细胞的活性以及巨噬细胞的聚集与吞噬能力[16]。DKD 的核心病理特征包括肾小球基底膜增厚、系膜基质扩张及足细胞损伤，其中慢性低度炎症反应是加速肾组织损伤的关键机制[17]。研究表明，NF－κB 是 PI3K/AKT 途径下游的至关重要的炎症转录因子，通常在静止状态下的细胞质中与其抑制性蛋白 IκB 结合，保持 PI3K/AKT/NF－κB 信号通路无效。但是在高糖状态下该途径很容易激活，高糖环境通过增加细胞膜表面受体（如胰岛素样生长因子 1 受体）的磷酸化，激活 PI3K 产生 PIP3，进而促进 AKT 的磷酸化活化。AKT 通过磷酸化并激活 IKK 最终导致 IκB 磷酸化和降解，导致 NF－κB 脱离束缚并进入细胞核，活化的 NF－κB 直接调控 TNF－α、IL－6、单核细胞趋化因子－1（monocyte chemotactic Protein－1，MCP－1）等炎症介质的基因表达[18-19]。此外，研究发现高糖环境刺激足细胞时，AKT 的磷酸化水平升高，促进 NF－κB 通路激活，NF－κB 介导的 NLRP3（NOD－like receptor family pyrin domain containing 3）炎症小体表达升高，从而导致足细胞凋亡[20-21]。综合以上提示抑制 PI3K/AKT/NF－κB 信号通路，减弱炎症反应，可能成为延缓 DKD 进展的重要干预靶点。

**2.2　氧化应激**　氧化应激是指生物体内氧化还原稳态失衡的病理状态，其特征表现为活性氧类物质（reactive oxygen species，ROS）生成速率超过机体抗氧化防御体系的清除效率时，便会引发氧化应激状态，致使核酸、膜脂质及功能性蛋白等关键生物分子发生氧化性修饰[22]。在 DKD 进展中，高血糖和高脂血症引起的氧化应激是 DKD 发生的主要原因之一[23-24]，高糖环境可以导致 ROS 在肾实质细胞中的过度累积，引发细胞凋亡和 DKD 进展[25]。ROS 的水平升高与 AKT 的激活有关，尤其 AKT3 是最强大的 ROS 诱导剂，AKT3 通过 P47 PHOX 的磷酸化和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase，NADPH）的激活诱导 ROS 产生，促进过氧化氢和超氧化物的积累，最终激活细胞内 DNA 损伤反应[26]。同时 ROS 的过度积累可以激活 NF－κB 介导的炎症途径。现有研究已证实，抑制 ROS 介导的 PI3K/AKT/NF－κB 途径可以减少氧化应激和炎症细胞因子[27]。可见，抑制 PI3K/AKT/NF－κB 通路改善肾脏氧化损伤成为本研究关注的重要科学问题。

**2.3　纤维化**　肾纤维化的特征是细胞外基质（extracellularmatrixc，ECM）过多沉积，从而导致纤维化组织替代功能性实质[28]。肾纤维化是慢性肾脏疾病的常见病理过程，其根本原因是持续的组织损伤和炎症使肾脏逐渐失去修复能力[29]。高糖环境下 ROS 的产生激活信号转导并诱导纤维化因子的增加，例如纤连蛋白（fibronectin，FN）、α－平滑肌肌动蛋白（α－smooth muscle actin，α－SMA）和Ⅰ型胶原蛋白（Collagen Ⅰ，Col Ⅰ），此外，ROS 激活转化生长因子－β1（Transforming growth factor－β1，TGF－β1），进而刺激 ECM 合成并减少胶原酶，促进肾组织的纤维化[30-31]。有研究发现，在糖尿病模型小鼠中，芒果苷可能通过 PI3K/AKT 途径抑制 TGF－β1 介导的 Col Ⅰ、FN 和 α－SMA 的升高，以减轻 DKD 的炎症反应和氧化应激，抑制肾间质纤维化[32]。在高糖状态下，肾小球系膜细胞中的 NF－κB p65 被激活，促进下游黏附分子的表达，导致 ECM 的积累。因此，抑制 NF－κB p65 激活可以有效改善肾纤维化[33]。

## 3　中医药干预 PI3K/AKT/NF－κB 信号通路治疗糖尿病肾病的进展

### 3.1　中药单体调控 PI3K/AKT/NF－κB 信号通路防治糖尿病肾病

**3.1.1　黄芪甲苷**　黄芪甲苷为白色结晶粉末，是从中药黄芪中提取的主要有效成分。黄芪苷又分为黄芪苷Ⅰ、黄芪苷Ⅱ和黄芪苷Ⅳ，其中生物活性最好的是黄芪苷Ⅳ即黄芪甲苷。黄芪甲苷具有保护心脏、保护神经、抗炎、抗氧化、抗纤维化等作用[34]。刘长青等[35]研究证明，黄芪甲苷与氯沙坦联用能上调 PI3K、AKT 蛋白表达水平，抑制 NF－κB 激活，缓解肾损伤、改善肾功能以延缓 DKD 进程，且疗效优于单独给药。

**3.1.2　丹酚酸 B、丹参酮ⅡA**　丹酚酸 B、丹参酮ⅡA 均为中药丹参中提取的主要有效成分，具有活血祛瘀、清心除烦、通经止痛、凉血消痈之效，其有效活性成分主要有脂溶性丹参酮类和水溶性丹酚酸类化合物，具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抗纤维化、降血糖等作用[36]。Xu 等[37]研究发现，丹酚酸 B 和丹参酮ⅡA 可以协同改善糖脂代谢紊乱，减轻肝脏和肾脏损伤，抵抗早期 DKD 大鼠的肾脏炎症，并且该机制可能与调节 PI3K/AKT/NF－κB 信号通路有关。

**3.1.3　汉黄芩素**　汉黄芩素是从中药黄芩中提取的主要有效成分，是一种溶于有机溶剂而不溶于水的黄色针状结晶物。黄芩是唇形科植物黄芩的干燥根茎，有清热燥湿、泻火解毒、安胎、止血之功，黄芩主要化学成分为黄酮类、多糖类、挥发油、苯丙素类、甾体类等[38]。汉黄芩素属于黄酮类化合物，发挥抑菌、抗氧化、抗炎、抗凋亡等药理作用[39]。体内和体外实验结果表明，汉黄芩素通过抑制 PI3K/AKT/NF－κB 途径能有效抑制高血糖诱导的炎症反应和自噬功能障碍，并呈剂量依赖性缓解糖尿病小鼠的管状损伤[40]。

**3.1.4　雷公藤红素**　雷公藤红素是一种从中药雷公藤根皮中提取的五环三萜类化合物，具有抗炎、抗肿瘤、调节免疫、保护心血管等多种生物活性[41]。Wang 等[42]研究结果表明，雷公藤红素通过抑制 PI3K/AKT/NF－κB 信号通路，显著减轻高糖诱导的人肾皮质近曲小管上皮细胞炎症反应、氧化应激、凋亡和纤维化，揭示其在肾小管上皮细胞中独特的保护机制。

**3.1.5　姜黄素**　姜黄素是一种从姜黄根茎中提取的天然酚类化合物，现代药理研究发现其具有抗菌、抗肿瘤、抗氧化、抗炎等多种作用[43]。Wang 等[44]研究发现姜黄素可以有效抑制 ECM 沉积，上皮－间质转变和肾脏炎症，且通过抑制 Toll 样受体 4（Toll－like receptor 4，TLR4）/NF－κB 和 PI3K/AKT 途径，发挥延缓肾脏间质性纤维化的作用。

**3.1.6　连翘脂素**　连翘脂素是从连翘中提取的一种木脂素类化合物，具有抗病毒、抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抗菌、保肝等广泛的药理作用[45]。Feng 等[46]研究证实连翘脂素通过调节 TLR4/髓样分化因子 88（myeloid differentiation factor 88，MYD88）/NF－κB 和 PI3K/AKT/糖原合成酶激酶－3β（glycogen synthase kinase 3β，GSK3β）途径，减轻小鼠肾足细胞中高血糖诱导的炎症细胞浸润、细胞外基质扩张、足细胞损伤、基底膜增厚和纤维化，有效减轻足细胞凋亡和肾损伤。

**3.1.7　三七皂苷 R1**　三七是五加科植物三七的干燥根和根茎，主要有效成分包括人参皂苷、三七皂苷等，三七提取物三七皂苷 R1 因其具有保护心血管、保护神经、抗炎、抗凋亡、调节骨代谢以及抗癌等多重药理作用而受到广泛关注[47]。Huang 等[48]研究表明三七皂苷 R1 通过调控 PI3K/AKT 信号通路并下调 NF－κB 表达，抑制足细胞凋亡和炎症造成的肾脏损伤，从而发挥肾脏保护作用。

**3.1.8　岩藻聚糖硫酸酯**　岩藻聚糖硫酸酯是一种从褐藻（如昆布）和某些海洋无脊椎动物中提取的硫酸化多糖，具有调节免疫、抗肿瘤、抗氧化、抗凝血等多种生物活性[49]。Song 等[50]研究发现岩藻聚糖硫酸酯可通过抑制 PI3K/AKT/NF－κB 信号通路改善肾功能，抑制炎症和纤维化，减少 ECM 沉积和上皮间质转化。中药单体通过调控 PI3K/AKT/NF－κB 信号通路干预 DKD 的主要作用机制见表 1。

**表 1　中药单体通过调控 PI3K/AKT/NF－κB 信号通路干预 DKD 作用机制**

| 中药单体 | 所属中药 | 作用靶点 | 作用机制 | 参考文献 |
|---|---|---|---|---|
| 黄芪甲苷 | 黄芪 | PI3K/AKT/NF－κB | 降血糖，改善肾功能 | [35] |
| 丹酚酸 B 和丹参酮ⅡA | 丹参 | PI3K/AKT/NF－κB | 减轻炎症反应及肾脏损伤 | [37] |
| 汉黄芩素 | 黄芩 | PI3K/AKT/MTOR、NF－κB | 减轻炎症反应，延缓肾纤维化，调节自噬 | [40] |
| 雷公藤红素 | 雷公藤 | PI3K/AKT/NF－κB | 减轻炎症反应及氧化应激，延缓肾纤维化 | [42] |
| 姜黄素 | 姜黄 | TLR4/NF－κB、PI3K/AKT | 减轻炎症反应，抑制 ECM 沉积 | [44] |
| 连翘脂素 | 连翘 | TLR4/MYD88/NF－κB、PI3K/AKT/GSK3β | 减轻炎症反应，延缓肾纤维化，抑制足细胞凋亡 | [46] |
| 三七皂苷 R1 | 三七 | PI3K/AKT/NF－κB | 减轻炎症反应，改善肾脏病理变化，抑制足细胞凋亡 | [48] |
| 岩藻聚糖硫酸酯 | 昆布 | PI3K/AKT/NF－κB | 减轻炎症反应，延缓肾纤维化，改善肾功能 | [50] |

**3.2　中药复方及中成药调控 PI3K/AKT/NF－κB 信号通路防治糖尿病肾病**　中药复方及中成药通过多途径、多靶点的优势在 DKD 的治疗中展现出独特的协同增效作用。与 PI3K/AKT/NF－κB 信号转导有关的中药复方主要包括真武汤合五皮饮、加味升降散、中药降糖复方、益气祛风通络颗粒、当归补血

汤、调胃承气汤、龙杞方等，以及火把花根片等中成药。

真武汤合五皮饮有温补脾肾、利水消肿、活血通络之功，周丰宝等[51]研究发现真武汤合五皮饮通过上调 *PI3K*、*AKT* mRNA 表达水平，下调 *NF－κB* mRNA 表达水平，降低 DKD 患者糖化血红蛋白水平、尿白蛋白排泄率和 24 小时尿蛋白定量，抑制肾小管氧化损伤，有效改善肾脏纤维化。加味升降散在升降散的基础上加黄芪、红花而成，有升清降浊、开玄通络之功。黄风玲等[52]研究表明加味升降散通过抑制 PI3K/AKT/NF－κB 通路，下调 TNF－α、IL－1β 等炎症介质表达，减轻肾脏炎性损伤，同时改善基底膜与足细胞损伤。中药降糖复方由地锦草、丹参、黄连等配伍而成，有清热活血、益气养阴之功。洪金妮等[18]研究发现中药降糖复方水提物能改善 DKD 模型小鼠糖尿病症状和肾脏损伤，其机制可能是通过调控 PI3K－AKT 途径，进而抑制 NF－κB 磷酸化，从而降低炎症反应。申子龙[53]实验发现益气祛风通络颗粒通过抑制 PI3K/AKT/NF－κB 信号通路减少 DKD 大鼠 24 小时尿蛋白定量，发挥肾脏保护作用。Hong 等[54]研究发现，降糖汤可减轻肾组织形态学改变，改善糖脂代谢紊乱，减轻炎症反应，其机制可能与激活 PI3K/AKT、抑制 NF－κB 信号通路有关。当归补血汤作为临床上常用的补益剂，有研究表明，当归补血汤对 DKD 的改善作用主要包括调节甘油磷脂和鞘磷脂代谢、改善炎症和胰岛素抵抗，可能通过调控 PI3K/AKT、MAPK 和 NF－κB 信号通路实现[55]。Meng 等[56]通过动物实验及网络药理学研究发现，调胃承气汤通过显著增加 AKT、胰岛素受体底物－1 的磷酸化和 PI3K 的表达，降低 NF－κB 表达，对纤维化和炎症诱导的肾损伤具有保护作用。邢磊等[57]通过网络药理学分析龙杞方调控 PI3K/AKT、NF－κB 等炎症信号通路，发挥保护 DKD 模型大鼠肾脏的作用，结果发现龙杞方可减轻 DKD 模型大鼠的炎症反应，抑制肾脏纤维化，其机制可能是通过抑制 NF－κB 信号通路转导，进而发挥疗效。火把花根片是以昆明山海棠的根部为原料提纯加工而成的一种中成药，具有多种药理作用，主要是抗炎及免疫抑制作用[58]。胥明珠等[59]研究发现，在火把花根片的干预下，DKD 模型大鼠肾脏组织中 *PI3K*、*AKT*、*NF－κB*、*NLRP3* mRNA 表达水平均下调，结果表明火把花根片通过抑制 PI3K/AKT/NF－κB/NLRP3 信号通路，减轻炎症反应及氧化应激，延缓 DKD 的纤维化进程。中药复方及中成药通过调控 PI3K/AKT/NF－κB 信号通路干预 DKD 的作用机制见表 2。

**表 2　中药复方及中成药通过调控 PI3K/AKT/NF－κB 信号通路干预 DKD 作用机制**

| 中药复方 | 作用靶点 | 作用机制 | 参考文献 |
|---|---|---|---|
| 真武汤合五皮饮 | PI3K/AKT/NF－κB | 减少氧化损伤，延缓肾纤维化 | [51] |
| 加味升降散 | PI3K/AKT/NF－κB | 减轻炎症反应，改善基底膜与足细胞损伤 | [52] |
| 中药降糖复方 | PI3K/AKT/NF－κB | 减轻炎症反应，改善肾脏病理变化与糖尿病症状 | [18] |
| 益气祛风通络颗粒 | PI3K/AKT/NF－κB、MCP－1、PTEN | 减轻炎症反应及肾脏损伤 | [53] |
| 降糖汤 | PI3K/AKT/NF－κB、IKKβ、IκBα | 减轻炎症反应，改善肾脏病理变化与糖脂代谢紊乱 | [54] |
| 当归补血汤 | PI3K/AKT/NF－κB、MAPK | 减轻炎症反应，改善脂代谢与胰岛素抵抗 | [55] |
| 调胃承气汤 | PKCα/PI3K/AKT、NF－κB/α－SMA | 减轻炎症反应，延缓肾纤维化 | [56] |
| 龙杞方 | PI3K/AKT/NF－κB、TNF | 减轻炎症反应，延缓肾纤维化 | [57] |
| 火把花根片 | RAGE－ROS－PI3K－AKT－NF－κB－NLRP3 | 减轻炎症反应及氧化应激，延缓肾纤维化，改善糖脂代谢紊乱 | [59] |

### 3.3　中医外治疗法调控 PI3K/AKT/NF－κB 信号通路防治糖尿病肾病

**3.3.1　针刺**　目前研究发现，针刺能调节 PI3K/AKT/NF－κB 信号通路防治糖尿病肾病。天津中医药大学张智龙教授根据多年临床经验，采用“调理脾胃”针法治疗 DKD 疗效显著，张教授认为 DKD 的基本病机为脾肾两虚、血瘀浊毒内蕴，故取曲池、中脘、足三里、支沟、血海、合谷、阴陵泉、丰隆、太冲、三阴交等穴调理脾胃，补后天以养先天，研究表明，经“调理脾胃”针法调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路后，此通路蛋白表达被抑制，足细胞自噬活力提高，糖脂堆积得以缓解，足细胞损伤减少，肾脏功能得到保护[60]。此外，采用“调理脾胃”针法联合肠道菌群移植干预 DKD 模型大鼠，结果发现大鼠肌酐、尿蛋白、尿素氮和炎症因子水平均显著下降，肾脏足细胞损伤明显改善，其机制可能与调控 Foxp3/NF－κB p65 信号通路有关[61]。

**3.3.2　电针**　电针是传统针灸与现代电刺激技术相结合的一种治疗方法。魏倩文[62]研究发现，经电针治疗后 T2DM 模型大鼠肾脏组织中 PI3K、AKT 蛋白表达水平显著提高，进而激活下游抗氧化蛋白核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor－erythroid 2－related factor 2，Nrf2）和血红素氧合酶－1（heme oxygenase－1，HO－1），从而缓解肾脏氧化损伤。电针还可调控

NF－κB 信号通路减少巨噬细胞在肾脏组织中的浸润，缓解肾脏微血管炎症损伤，从而保护肾脏，延缓 DKD 进程[63]。

**3.3.3　中药灌肠**　中药灌肠疗法是将中药药液经肛门灌注至肠道治疗疾病的一种方法，早在《伤寒论》中就有猪胆汁灌肠治疗便秘的记载。全国首届名中医金洪元教授首创糖肾灌肠方治疗 DKD，有泻浊解毒之功。研究表明，以糖肾灌肠方进行中药保留灌肠，通过抑制 PI3K/AKT/NF－κB 信号通路减轻 DKD 小鼠的肾组织损伤和炎症反应，同时中药经肠道吸收可绕过肝脏首过效应，提高生物利用度，并通过调节肠道菌群进一步改善炎症状态[64]。中医外治疗法通过调控 PI3K/AKT/NF－κB 信号通路干预 DKD 的作用机制见表 3。

**表 3　中医外治疗法通过调控 PI3K/AKT/NF－κB 信号通路干预 DKD 作用机制**

| 中医传统疗法 | 作用靶点 | 作用机制 | 参考文献 |
|---|---|---|---|
| 针刺 | PI3K/AKT/mTOR、Foxp3/NF－κB p65 | 减轻炎症反应，改善肾脏病理变化，调节肠道菌群 | ［60－61］ |
| 电针 | PI3K/AKT/Nrf2/HO－1、NF－κB | 减少氧化损伤，减轻炎症反应 | ［62－63］ |
| 中药灌肠 | PI3K/AKT/NF－κB | 减轻炎症反应及肾脏损伤 | ［64］ |

## 4　结语

DKD 作为 DM 常见的微血管并发症，其发病机制涉及代谢紊乱、炎症反应、氧化应激及纤维化等多因素相互作用。近年来，PI3K/AKT/NF－κB 信号通路在 DKD 发病过程中的作用逐渐成为研究热点。研究表明，中药单体、中药复方及中医外治疗法通过减轻炎症反应及氧化应激，改善肾功能、糖脂代谢紊乱，抑制足细胞凋亡以及延缓肾脏纤维化等积极作用干预 DKD 的进程。

目前，尽管大量研究证实中医药治疗 DKD 的有效性，但关于中医药调控相关信号通路的研究仍存在以下问题：（1）缺乏大规模的临床研究及循证数据，目前多数研究以动物实验为主，临床研究相对缺乏，未来应开展多中心、多途径、大样本的临床研究，为中医药临床应用提供更多临床数据；（2）中医药临床实践的核心指导原则在于辨证论治，但现阶段多数基础研究仍以单一疾病模型为主导，基于此，未来实验研究可深度融合“病－证－效”关联模式，为开发具有证候适应性的 PI3K/AKT/NF－κB 靶向调节药物提供理论依据；（3）对多条信号通路间的相互作用研究偏少，中医药治疗 DKD 所涉及的信号通路并非单独作用，而是具有一定的相关性，需更加深入研究多条信号通路间的相互作用；（4）关于单味中药的研究较少，现有研究大多以中药单体、中药复方为主，未来可继续对单味中药及相关外治疗法进行研究，发挥中医药疗法的优势及特色，进一步推动中医药现代化发展，为临床应用提供借鉴。

## 参考文献：

［1］SUN H，SAEEDI P，KARURANGA S，et al. IDF Diabetes Atlas：Global，regional and country－level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045［J］. Diabetes Res Clin Pract，2022，183：109119.

［2］GUPTA S，DOMINGUEZ M，GOLESTANEH L. Diabetic kidney disease［J］. Med Clin N Am，2023，107（4）：689－705.

［3］ZOJA C，XINARIS C，MACCONI D. Diabetic nephropathy：novel molecular mechanisms and therapeutic targets［J］. Front Pharmacol，2020，11：586892.

［4］WANG J C，HU K L，CAI X Y，et al. Targeting PI3K/AKT signaling for treatment of idiopathic pulmonary fibrosis［J］. Acta Pharm Sin B，2022，12（1）：18－32.

［5］CHEN K Q，LI Y Q，ZHANG X H，et al. The role of the PI3K/AKT signalling pathway in the corneal epithelium：recent updates［J］. Cell Death Dis，2022，13（5）：513.

［6］WIESE W，BARCZUK J，RACINSKA O，et al. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in blood malignancies－new therapeutic possibilities［J］. Cancers（Basel），2023，15（21）：5297.

［7］TSAI P J，LAI Y H，MANNE R K，et al. Akt：a key transducer in cancer［J］. J Biomed Sci，2022，29（1）：76.

［8］HASSAN D，MENGES C W，TESTA J R，et al. AKT kinases as therapeutic targets［J］. J Exp Clin Cancer Res，2024，43（1）：313.

［9］TEANEY N A，CYR N E. FoxO1 as a tissue－specific therapeutic target for type 2 diabetes［J］. Front Endocrinol（Lausanne），2023，14：1286838.

［10］ZHANG J，WANG J J，YUE K，et al. FAM83B promotes the invasion of primary lung adenocarcinoma via PI3K/AKT/NF－κB pathway［J］. BMC Pulm Med，2023，23（1）：32.

［11］AHMAD S，ABBAS M，ULLAH M F，et al. Long non－coding RNAs regulated NF－κB signaling in cancer metastasis：Micromanaging by not so small non－coding RNAs［J］. Semin Cancer Biol，2022，85：155－163.

［12］GUO Q，JIN Y Z，CHEN X Y，et al. NF－κB in biology and targeted therapy：new insights and translational implications［J］. Signal Transduct Target Ther，2024，9（1）：53.

[13] ACOSTA - MARTINEZ M, CABAIL M Z. The PI3K/Akt pathway in meta - inflammation[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(23): 15330.

[14] KANG W B, XU Q L, DONG H, et al. Eriodictyol attenuates osteoarthritis progression through inhibiting inflammation via the PI3K/AKT/NF - κB signaling pathway[J]. Sci Rep, 2024, 14: 18853.

[15] LI P Z, WU M N, XIONG W C, et al. Saikosaponin - d ameliorates dextran sulfate sodium - induced colitis by suppressing NF - κB activation and modulating the gut microbiota in mice[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 81: 106288.

[16] WOLF S J, MELVIN W J, GALLAGHER K. Macrophage - mediated inflammation in diabetic wound repair[J]. Semin Cell Dev Biol, 2021, 119: 111 - 118.

[17] 党佳蓉, 党琳慧, 郭煦妍, 等. 糖尿病肾病的发病机制研究[J]. 医学信息, 2022, 35(17): 161 - 165.

[18] 洪金妮, 黎巍威, 张宁, 等. 中药降糖复方水提物通过 PI3K/Akt/NF - κB 信号通路抑制 KK - Ay 小鼠糖尿病肾病炎症[J]. 药物评价研究, 2017, 40(10): 1389 - 1396.

[19] ZHU J J, SHI L H, DU G L, et al. Upregulated SET promotes cell survival through activating Akt/NF - κB signal in colorectal carcinoma[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 4735 - 4745.

[20] MADHU L N, KODALI M, ATTALURI S, et al. Melatonin improves brain function in a model of chronic Gulf War Illness with modulation of oxidative stress, NLRP3 inflammasomes, and BDNF - ERK - CREB pathway in the hippocampus[J]. Redox Biol, 2021, 43: 101973.

[21] 汪佳佳, 胡亚琴, 吴昊, 等. 小檗碱调节 AKT/NF - κB 信号通路对高糖诱导的足细胞损伤、凋亡和迁移的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(6): 845 - 850.

[22] 罗永兰, 周素娴. 氧化应激诱导糖尿病肾病的研究进展[J]. 慢性病学杂志, 2022, 23(10): 1528 - 1530, 1534.

[23] HOU Y J, TAN E X, SHI H H, et al. Mitochondrial oxidative damage reprograms lipid metabolism of renal tubular epithelial cells in the diabetic kidney[J]. Cell Mol Life Sci, 2024, 81(1): 23.

[24] 陈冉, 杨金月, 于国泳. 中药基于抗氧化应激及其下游相关因子延缓糖尿病肾病的研究进展[J]. 环球中医药, 2022, 15(8): 1477 - 1485.

[25] MA X J, MA J R, LENG T, et al. Advances in oxidative stress in pathogenesis of diabetic kidney disease and efficacy of TCM intervention[J]. Ren Fail, 2023, 45(1): 2146512.

[26] POLYTARCHOU C, HATZIAPOSTOLOU M, YAU T O, et al. Akt3 induces oxidative stress and DNA damage by activating the NADPH oxidase via phosphorylation of p47phox[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(46): 28806 - 28815.

[27] WANG L, JIANG S S, LI X X, et al. Astringin protects LPS - induced toxicity by suppressing oxidative stress and inflammation via suppression of PI3K/AKT/NF - κB pathway for pediatric acute lung injury[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2023, 396(10): 2369 - 2377.

[28] LI L, FU H Y, LIU Y H. The fibrogenic niche in kidney fibrosis: components and mechanisms[J]. Nat Rev Nephrol, 2022, 18(9): 545 - 557.

[29] LI G T, YANG H X, ZHANG D, et al. The role of macrophages in fibrosis of chronic kidney disease[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 177: 117079.

[30] XU R, CHEN M Y, LIANG W, et al. Zinc deficiency aggravation of ROS and inflammatory injury leading to renal fibrosis in mice[J]. Biol Trace Elem Res, 2021, 199(2): 622 - 632.

[31] RUBY M, GIFFORD C C, PANDEY R, et al. Autophagy as a therapeutic target for chronic kidney disease and the roles of TGF - β1 in autophagy and kidney fibrosis[J]. Cells, 2023, 12(3): 412.

[32] 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.

[33] WEN M, SUN X H, PAN L J, et al. Dihydromyricetin ameliorates diabetic renal fibrosis via regulating SphK1 to suppress the activation of NF - κB pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2024, 978: 176799.

[34] 王绍鹏, 杨光远, 林鸿扬, 等. 黄芪甲苷的药理作用研究进展[J]. 广东化工, 2021, 48(24): 48 - 49.

[35] 刘长青, 黄书佳, 蒋典. 黄芪甲苷联合氯沙坦对糖尿病大鼠肾组织 PI3K/Akt/NF - κB 通路的影响[J]. 中南药学, 2019, 17(10): 1626 - 1630.

[36] 黄梓洋, 王志一, 李自波, 等. 丹参及有效成分的抗抑郁药理作用及机制的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(4): 288 - 296.

[37] XU Z, CAI K, SU S L, et al. Salvianolic acid B and tanshinone IIA synergistically improve early diabetic nephropathy through regulating PI3K/Akt/NF - κB signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 319: 117356.

[38] 姚雪, 吴国真, 赵宏伟, 等. 黄芩中化学成分及药理作用研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(7): 215 - 220.

[39] 高鑫, 尹柏坤, 左军. 黄芩提取物及其有效成分的药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2025, 53(3): 112 - 117.

[40] LEI L, ZHAO J, LIU X Q, et al. Wogonin alleviates kidney

tubular epithelial injury in diabetic nephropathy by inhibiting PI3K/Akt/NF－κB signaling pathways[J]. Drug Des Devel Ther,2021,15:3131－3150.

[41]黄美春,王继刚. 雷公藤红素的现代研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2024,30(16):218－228.

[42]WANG X J,ABU BAKAR M H,KASSIM M A,et al. Renoprotective mechanisms of celastrol in high glucose－mediated HK－2 cell injury through inhibition of the PI3K/Akt/NF－κB signalling pathway[J]. Biochem Biophys Rep,2025,41:101928.

[43]聂思垚,聂会军,程兰,等. 姜黄素的化学成分分析及药理作用研究进展[J]. 特产研究,2023,45(2):169－174.

[44]WANG Z H,CHEN Z,LI B S,et al. Curcumin attenuates renal interstitial fibrosis of obstructive nephropathy by suppressing epithelial－mesenchymal transition through inhibition of the TLR4/NF－κB and PI3K/AKT signalling pathways[J]. Pharm Biol,2020,58(1):828－837.

[45]马雪百合,郭健敏,温玉莹,等. 连翘化学成分、药理作用及安全性评价的研究进展[J]. 中药新药与临床药理,2024,35(7):1093－1100.

[46]FENG Q,YU X Y,XIE J W,et al. Phillygenin improves diabetic nephropathy by inhibiting inflammation and apoptosis via regulating TLR4/MyD88/NF－κB and PI3K/AKT/GSK3β signaling pathways[J]. Phytomedicine,2025,136:156314.

[47]王汉隆,孙洋,刘莎莎,等. 三七皂苷 R1 药理作用机制与神经保护作用研究进展[J]. 中国药理学通报,2024,40(11):2020－2025.

[48]HUANG G D,LYU J Z,LI T Y,et al. Notoginsenoside R1 ameliorates podocyte injury in rats with diabetic nephropathy by activating the PI3K/Akt signaling pathway[J]. Int J Mol Med,2016,38(4):1179－1189.

[49]刘长杰,王言,宋淑亮. 岩藻聚糖硫酸酯在心血管疾病中的应用[J]. 生命的化学,2024,44(5):811－819.

[50]SONG Z Y,ZHU M R,WU J,et al. Fucoidans from Cucumaria frondosa ameliorate renal interstitial fibrosis via inhibition of the PI3K/Akt/NF－κB signaling pathway[J]. Food Funct,2022,13(3):1168－1179.

[51]周丰宝,马群. 真武汤合五皮饮加减对糖尿病肾病患者肾脏纤维化、肾小管氧化损伤和 PI3K/Akt/NF－κB 信号通路的影响[J]. 中国医院用药评价与分析,2024,24(4):451－454,458.

[52]黄风玲,杨辰华,朱翠翠,等. 基于 PI3K/Akt/NF－κB 信号通路探讨加味升降散对糖尿病肾病小鼠肾损伤的干预机制[J]. 中医药学报,2024,52(1):20－26.

[53]申子龙. 糖尿病肾脏病证候要素分布特点与基于 PI3K/Akt/NF－κB 通路“从风论治”机制研究[D]. 北京:北京中医药大学,2016.

[54]HONG J N,LI W W,WANG L L,et al. Jiangtang decoction ameliorate diabetic nephropathy through the regulation of PI3K/Akt－mediated NF－κB pathways in KK－Ay mice[J]. Chin Med,2017,12:13.

[55]SUN L L,YANG Z G,ZHAO W,et al. Integrated lipidomics,transcriptomics and network pharmacology analysis to reveal the mechanisms of Danggui Buxue Decoction in the treatment of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus[J]. J Ethnopharmacol,2022,283:114699.

[56]MENG X L,MA J N,KANG S Y,et al. Jowiseungki decoction affects diabetic nephropathy in mice through renal injury inhibition as evidenced by network pharmacology and gut microbiota analyses[J]. Chin Med,2020,15:24.

[57]邢磊,邢文文,郭宏敏. 龙杞方治疗糖尿病肾脏病的作用机制:基于网络药理学和大鼠验证实验[J]. 南方医科大学学报,2022,42(2):171－180.

[58]范恬静,高亚斌,张慧芳,等. 火把花根片治疗慢性肾脏病的临床应用研究进展[J]. 中国医院用药评价与分析,2023,23(11):1400－1403,1408.

[59]胥明珠,马兆臣,肖自青,等. 从 RAGE－ROS－PI3K－AKT－NF－κB－NLRP3 信号轴研究火把花根片干预糖尿病肾病的作用机制[J]. 中国中药杂志,2025,50(7):1830－1840.

[60]王晓虹. 调理脾胃针法对 2 型糖尿病肾病大鼠的治疗作用及机制研究[D]. 呼和浩特:内蒙古医科大学,2022.

[61]卢轩,李梦梦,吉学群,等. 调理脾胃针法肠道菌群移植对糖尿病肾病大鼠 Foxp3/NF－κB－p65 信号通路及 T 淋巴细胞稳态的影响[J]. 辽宁中医杂志,2025,52(6):189－194,224.

[62]魏倩文,李瑞,段浩茹,等. 电针调控 PI3K/Nrf2/HO－1 通路对 T2DM 大鼠肾脏保护作用的研究[J]. 针灸临床杂志,2024,40(6):78－84.

[63]魏文静. 电针改善糖尿病小鼠早期肾血管损伤及机制研究[D]. 广州:广州中医药大学,2022.

[64]王尹,余辉,徐利娟,等. 糖肾灌肠方通过 PI3K/AKT/NF－κB 信号通路调节糖尿病肾病炎症反应的机制研究[J]. 中药药理与临床,2024,40(3):8－16.

**收稿日期**:2025－06－20

**作者简介**:张心雨(1999－),女,河南商丘人,硕士研究生,研究方向:中西医结合防治内分泌疾病的临床及基础研究。
**通信作者**:宋瑞捧(1969－),女,医学博士,教授,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中西医结合防治内分泌疾病的临床及基础研究。E－mail:song. ruipeng1@163. com

编辑:纪彬