益肾通络方对糖尿病肾病大鼠 MEK/ERK 信号通路的影响*

谢冰[1]，卫萌莹[1]，孙新宇[2]

1. 河南中医药大学第二临床医学院，河南 郑州 450002；2. 河南省中医院/河南中医药大学第二附属医院，河南 郑州 450002

摘要：目的：探讨益肾通络方对糖尿病肾病（diabetic kidney disease，DKD）大鼠肾脏的保护作用及其与丝裂原活化的细胞外信号调节激酶（mitogen－activated extracellular signal－regulated kinase，MEK）/细胞外信号调节激酶（extracellular signal regulated kinase，ERK）信号通路的关系。方法：将 48 只 SD 大鼠随机分为空白组 8 只和造模组 40 只，造模组予高糖高脂饲料联合链脲佐菌素制备 DKD 模型。将造模成功的大鼠随机分为模型组、缬沙坦组及益肾通络方高剂量组、中剂量组、低剂量组，每组 8 只，连续灌胃 8 周。检测大鼠体质量、空腹血糖（fasting blood glucose，FBG）、24 h 尿蛋白定量、血清肌酐（serum creatinine，Scr）、尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）水平；HE 染色观察肾组织病理形态；免疫组化与 Western blot 检测肾组织 p－MEK、p－ERK、转化生长因子－β1（transforming growth factor－β1，TGF－β1）、白细胞介素－6（interleukin－6，IL－6）蛋白表达水平。结果：与空白组比较，模型组大鼠体质量降低、FBG 升高（$P<0.01$），24 h 尿蛋白定量及 Scr、BUN 水平均升高（$P<0.01$）；肾组织 p－MEK、p－ERK、TGF－β1、IL－6 蛋白表达水平升高（$P<0.05$）。与模型组比较，益肾通络方高剂量组大鼠体质量升高、FBG 降低（$P<0.01$），24 h 尿蛋白定量及 Scr、BUN 水平均降低（$P<0.05$）；肾组织 p－MEK、p－ERK、TGF－β1、IL－6 蛋白表达水平降低（$P<0.05$）。HE 染色显示，与空白组比较，模型组大鼠肾小管髓质灶性扩张和气球样变，间质结缔组织增生，炎症细胞大量浸润；与模型组比较，4 个药物组大鼠肾组织病变程度有所减轻。结论：益肾通络方可能通过抑制 MEK/ERK 信号通路，缓解肾纤维化，保护 DKD 大鼠肾功能。

关键词：益肾通络方；糖尿病肾病；MEK/ERK 信号通路；TGF－β1；IL－6；大鼠
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2026.06.196
中图分类号：R285.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2026)06－1315－08

Effect of Yishen Tongluo Formula on MEK/ERK Signaling Pathway in Rats with Diabetic Kidney Disease

XIE Bing[1]，WEI Mengying[1]，SUN Xinyu[2]

1. The Second Clinical College，Henan University of Chinese Medicine，Zhengzhou Henan China 450002；2. Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine/The Second Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine，Zhengzhou Henan China 450002

Abstract：Objective：To investigate the protective effect of Yishen Tongluo Formula on the kidneys of rats with diabetic kidney disease（DKD）and its relationship with the mitogen－activated extracellular signal－regulated kinase（MEK）/extracellular signal－regulated kinase（ERK）signaling pathway. Methods：Forty－eight SD rats were randomly divided into a blank group（8 rats）and a model group（40 rats）. The model group was given a high－sugar，high－fat diet combined with streptozotocin to establish the DKD model. Successfully modeled rats were randomly divided into a model group，valsartan group，and high，medium，and low dose Yishen Tongluo Formula groups，with 8 rats in each group，and were continuously administered orally for 8 weeks. Body weight，fasting blood glucose（FBG），24－hour urine protein quantification，serum creatinine（Scr），and blood urea nitrogen（BUN）levels were measured；HE staining was used to observe renal pathological morphology；immunohistochemistry and Western blot were used to detect protein expression levels of

* **基金项目**：河南省中医药科学研究专项项目（20－21ZY2201）

p－MEK, p－ERK, transforming growth factor－β1 (TGF－β1), and interleukin－6 (IL－6) in kidney tissues. Results: Compared with the blank group, rats in the model group showed decreased body weight, increased FBG ($P<0.01$), and elevated 24－hour urinary protein, Scr, and BUN levels ($P<0.01$); renal tissue protein expression levels of p－MEK, p－ERK, TGF－β1, and IL－6 were increased ($P<0.05$). Compared with the model group, rats in the high－dose Yishen Tongluo Formula group showed increased body weight, decreased FBG ($P<0.01$), and reduced 24－hour urinary protein, Scr, and BUN levels ($P<0.05$); renal tissue protein expression levels of p－MEK, p－ERK, TGF－β1, and IL－6 were decreased ($P<0.05$). HE staining showed that, compared with the blank group, rats in the model group had focal dilation and ballooning of the renal tubule medulla, proliferation of interstitial connective tissue, and massive infiltration of inflammatory cells; compared with the model group, the degree of renal tissue lesions in the four drug groups was alleviated. Conclusion: Yishen Tongluo Formula may alleviate renal fibrosis and protect kidney function in DKD rats by inhibiting the MEK/ERK signaling pathway.

Key words: Yishen Tongluo Formula; diabetic nephropathy; MEK/ERK signaling pathway; TGF－β1; IL－6; rat

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)属于慢性微血管病变,是在糖尿病基础上出现水肿、蛋白尿、肾功能不可逆下降等症状,晚期表现为严重的肾功能衰竭甚至尿毒症,是终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD)的主要原因[1]。随着糖尿病患者病情进行性加重,20% ~40% 的患者会发展成 DKD[2]。DKD 患者通常早期症状隐匿,随着疾病进行性加重,患者会出现肾小球滤过率受损、微量白蛋白尿、下肢水肿等症状[3]。目前,西医治疗 DKD 主要通过降脂控盐、降压、控制饮食和血糖、减少蛋白摄入等,但效果并不理想[4]。

益肾通络方是孙新宇教授多年来治疗 DKD 的经验方,前期临床研究显示可降低患者血糖、24 小时尿蛋白、核因子－κB(nuclear factor kappa－B, NF－κB)、血清胱抑素 C 水平[5]。临床中,早期 DKD 患者经此方治疗后尿白蛋白水平明显降低[6]。研究表明,益肾通络方可能通过影响转化生长因子－β1(transforming growth factor－β1, TGF－β1)、白细胞介素－6(interleukin－6, IL－6)的表达,调控相关信号通路,进而抑制炎症反应,延缓肾纤维化进程[7]。益肾通络方在临床治疗中效果良好,但其作用机制有待进一步研究。本研究旨在探讨益肾通络方对 DKD 大鼠肾脏的保护作用及其与丝裂原活化的细胞外信号调节激酶(mitogen－activated extracellular signal－regulated kinase, MEK)/细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)信号通路的关系,为临床应用提供基础依据。

1　材料

1.1　动物　SPF 级雄性 SD 大鼠 48 只,体质量 200 ~220 g,购自山东省济南朋悦科技公司,质量合格证号:SCXK(鲁)2019－0003。动物饲养于河南中医药大学动物实验中心,实验室级别为 SPF＋IVC,每笼 3 只大鼠,自由摄食、饮水,适应性饲养 1 周后开始实验。本研究由河南中医药大学动物保护与使用委员会审核批准,伦理审批号:DWLL202106147。

1.2　药物　益肾通络方颗粒剂:河南省中医院院内制剂,药物组成:人参 15 g,枸杞子 30 g,玉竹 15 g,生地黄 15 g,知母 15 g,丹参 24 g,益母草 15 g,金银花 15 g,大黄 8 g,黄连 15 g。缬沙坦胶囊(代文,北京诺华制药有限公司)。

1.3　试剂　链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)、4% 多聚甲醛(北京索莱宝科技有限公司);大鼠 p－MEK 抗体、大鼠 p－ERK 抗体、大鼠 IL－6 抗体(Affinity Biosciences);大鼠 TGF－β1 抗体、GAPDH 抗体、羊抗兔 IgG 抗体、羊抗小鼠 IgG 抗体(武汉三鹰生物技术有限公司)。

1.4　仪器　－80 ℃冰箱(大连三洋冷链有限公司);血糖仪(上海雅培贸易有限公司);离心管(无锡耐思生命科技有限公司);冻台、包埋机(武汉俊杰电子有限公司);酶标仪(ThermoFisher Scientific 公司);脱水机(苏州品微生物科技有限公司);超高速离心机(Sigma 公司);病理切片机(上海徕卡仪器有限公司);组织摊片机(金华市科迪仪器设备有限公司);防脱载玻片(武汉塞维尔生物科技有限公司);正置光学显微镜(日本尼康公司);电泳仪(Bio－Rad 公司)。

2　方法

2.1　药物制备

2.1.1　1%STZ 溶液　在避光、低温条件下取 STZ 药粉 100 mg 溶解于 10 mL 柠檬酸钠缓冲液中即可。

2.1.2　缬沙坦溶液　取缬沙坦胶囊粉末 145 mg，溶于 200 mL 纯水中，充分溶解，置于 4 ℃冰箱储存备用。

2.1.3　益肾通络方溶液　分别取益肾通络方颗粒剂 66 g、33 g、16.5 g，溶解于 200 mL 纯水中，即为高、中、低剂量组的灌胃溶液，置于 4 ℃冰箱备用。

2.2　动物模型建立和分组　将 48 只 SD 大鼠随机分为空白组 8 只和造模组 40 只，空白组大鼠以普通饲料喂养。造模组大鼠以高糖高脂饲料喂养 4 周后，按 55 mg·kg^{-1}剂量腹腔注射 STZ，空白组大鼠腹腔注射等剂量柠檬酸钠缓冲液，72 h 后取尾静脉血，用血糖仪测量空腹血糖（fasting blood glucose，FBG），若随机血糖≥16.7 mmol·L^{-1}即为糖尿病模型复制成功。继续高糖高脂饲料喂养 4 周后，若大鼠 24 小时尿蛋白定量≥30 mg，且进食量、饮水量及尿量增加，则 DKD 大鼠造模成功。将造模成功的大鼠随机分为模型组、缬沙坦组及益肾通络方高剂量组、中剂量组、低剂量组，每组 8 只，连续灌胃 8 周后取材。

2.3　标本采集

2.3.1　尿液　将各组大鼠置于独立代谢笼，收集 24 h 尿液，记录尿量，3 000 r·min^{-1}离心 10 min，取上清液转存于无菌 EP 管中，－20 ℃冻存备用。

2.3.2　血液　取材前大鼠禁食不禁水 12 h，测量体质量后麻醉，仰卧位固定于解剖台，腹部正中切口分离腹主动脉，采血后 3 000 r·min^{-1}离心 20 min 取血清，－80 ℃冻存备用。

2.3.3　肾脏组织　采血后继续向下切口暴露肾脏，取右肾除去多余脂肪组织，用冰生理盐水冲洗干净，以 4% 多聚甲醛溶液固定，用于后续检测。

2.4　检测指标及方法

2.4.1　生化指标　取大鼠尾静脉血，采用电子血糖仪检测 FBG 水平；采用全自动生化分析仪测定大鼠血清肌酐（serum creatinine，Scr）、尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）、24 小时尿蛋白定量。

2.4.2　HE 染色　大鼠新鲜肾脏组织以 4% 多聚甲醛固定 48 h，脱水、二甲苯透明、石蜡浸渍包埋、切片，常规脱蜡水化后行 HE 染色，中性树胶封片，显微镜下观察并拍照分析。

2.4.3　免疫组化染色　大鼠肾脏石蜡切片经脱蜡、抗原修复、封闭，随后孵育一抗（p－MEK、p－ERK、TGF－β1、IL－6），复温后孵育二抗，DAB 显色，苏木素复染，梯度酒精脱水，二甲苯透明，中性树胶封片，最后在显微镜下观察并拍照。

2.4.4　Western blot　提取大鼠肾组织总蛋白，BCA 法定量，蛋白变性后行凝胶电泳分离，转至 PVDF 膜，加入 p－MEK、p－ERK、TGF－β1、IL－6 一抗，4 ℃孵育过夜；洗涤后加入相应二抗，室温孵育 2 h。ECL 发光液显影，拍照后分析，以 GAPDH 为内参蛋白。

2.5　统计学方法　通过 SPSS 23.0 统计软件进行分析，GraphPad Prism 9.5.0 软件作图。计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，符合正态分布且方差齐者，组间比较采用 t 检验；不符合正态分布者，采用非参数检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3　结果

3.1　益肾通络方对 DKD 大鼠体质量和 FBG 的影响　与空白组比较，模型组大鼠体质量明显降低（$P<0.01$）；与模型组比较，缬沙坦组和益肾通络方高、中、低剂量组大鼠体质量显著升高（$P<0.05$）。与缬沙坦组比较，益肾通络方高剂量组大鼠体质量明显升高（$P<0.05$），见表 1。

与空白组比较，模型组大鼠 FBG 显著升高（$P<0.01$）；与模型组比较，益肾通络方高、中、低剂量组大鼠 FBG 明显降低（$P<0.05$）；与缬沙坦组比较，益肾通络方高、中剂量组大鼠 FBG 降低（$P<0.05$），见表 1。

表 1　各组大鼠体质量和 FBG 水平比较　（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	体质量（m/g）	FBG（c/mmol·L^{-1}）
空白组	8	419.66±21.88	6.36±0.40
模型组	8	239.75±19.80**	24.68±3.52**
缬沙坦组	8	303.31±25.27$^{\#\#}$	23.14±2.78
益肾通络方高剂量组	8	334.38±20.91$^{\#\#\Delta}$	13.54±3.55$^{\#\#\Delta\Delta}$
益肾通络方中剂量组	8	306.79±18.17$^{\#\#}$	17.78±3.65$^{\#\#\Delta}$
益肾通络方低剂量组	8	275.45±15.84$^{\#}$	19.35±3.14$^{\#}$

注：与空白组比较，$^{**}P<0.01$；与模型组比较，$^{\#}P<0.05$，$^{\#\#}P<0.01$；与缬沙坦组比较，$^{\Delta}P<0.05$，$^{\Delta\Delta}P<0.01$。

3.2　益肾通络方对 DKD 大鼠 24 小时尿蛋白定量的影响　与空白组比较，模型组大鼠 24 小时尿蛋白定量明显升高（$P<0.01$）；与模型组比较，缬沙坦组和益肾通络方高、中、低剂量组大鼠 24 小时尿蛋白定量降低（$P<0.05$）。与缬沙坦组比较，益肾通络方中、低剂量组大鼠 24 小时尿蛋白定量升高（$P<0.05$），见表 2。

表 2　各组大鼠 24 小时尿蛋白定量比较　($\bar{x} \pm s$)

组别	n	24 小时尿蛋白定量(m/mg)
空白组	8	13.29 ± 2.47
模型组	8	67.96 ± 6.66**
缬沙坦组	8	37.91 ± 4.10$^{\#\#}$
益肾通络方高剂量组	8	41.99 ± 4.04$^{\#\#}$
益肾通络方中剂量组	8	46.14 ± 6.36$^{\#\#\Delta}$
益肾通络方低剂量组	8	59.51 ± 5.83$^{\#\Delta\Delta}$

注：与空白组比较，** $P<0.01$；与模型组比较，#$P<0.05$，##$P<0.01$；与缬沙坦组比较，$\Delta P<0.05$，$\Delta\Delta\ P<0.01$。

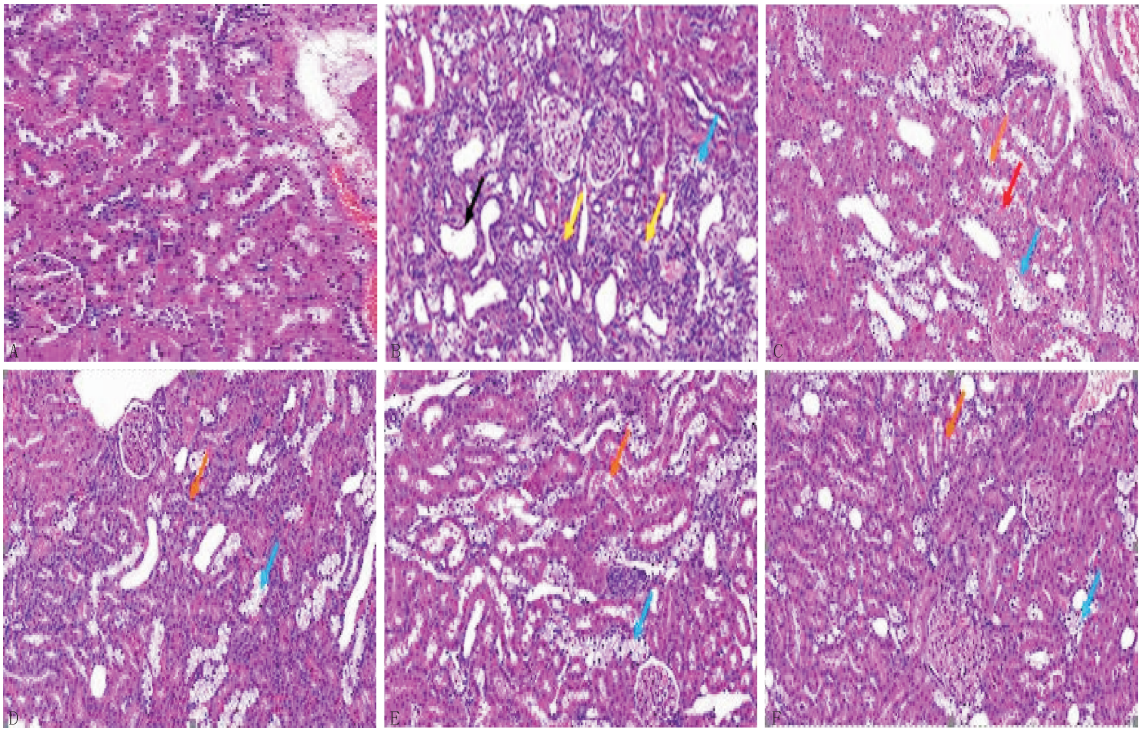
3.3　益肾通络方对 DKD 大鼠 Scr、BUN 的影响　与空白组比较，模型组大鼠 Scr、BUN 水平均显著升高($P<0.01$)；与模型组比较，缬沙坦组和益肾通络方高、中剂量组大鼠 Scr、BUN 水平均明显降低($P<0.05$)，见表 3。

3.4　益肾通络方对 DKD 大鼠肾脏病理形态的影响　HE 染色显示，模型组大鼠肾小管髓质灶性扩张和气球样变性，上皮细胞胞质消失，细胞核肿胀，髓质内多灶性损伤，肾小管扩张明显，间质结缔组织增生，炎症细胞大量浸润。与模型组比较，4 个药物组大鼠肾组织病变程度均有所减轻：缬沙坦组可见少量肾小管气球样变性，管腔内少量嗜酸性滴样物，肾小管轻度脂肪变性；益肾通络方高剂量组可见肾小管扩张，管腔内少量气球样变性及嗜酸性滴样物；益肾通络方中剂量组肾小管弥漫性扩张，管腔内大量气球样变性，嗜酸性滴样物较多，偶见皮质小灶性肿瘤样改变；益肾通络方低剂量组肾小管大量气球样变并扩张，细胞核气球样肿胀明显，嗜酸性滴样物较多，皮质可见小灶性肿瘤样改变，见图 1。

表 3　各组大鼠 Scr、BUN 水平比较　($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BUN(c/mmol·L^{-1})	Scr(c/μmol·L^{-1})
空白组	8	4.79 ± 0.80	33.06 ± 2.50
模型组	8	10.14 ± 2.20**	50.68 ± 5.57**
缬沙坦组	8	6.95 ± 1.21$^{\#\#}$	41.28 ± 4.23$^{\#\#}$
益肾通络方高剂量组	8	7.51 ± 0.97$^{\#\#}$	36.36 ± 4.17$^{\#\#}$
益肾通络方中剂量组	8	8.03 ± 1.13$^{\#}$	42.78 ± 4.49$^{\#\#}$
益肾通络方低剂量组	8	8.58 ± 1.33	44.21 ± 3.81$^{\#}$

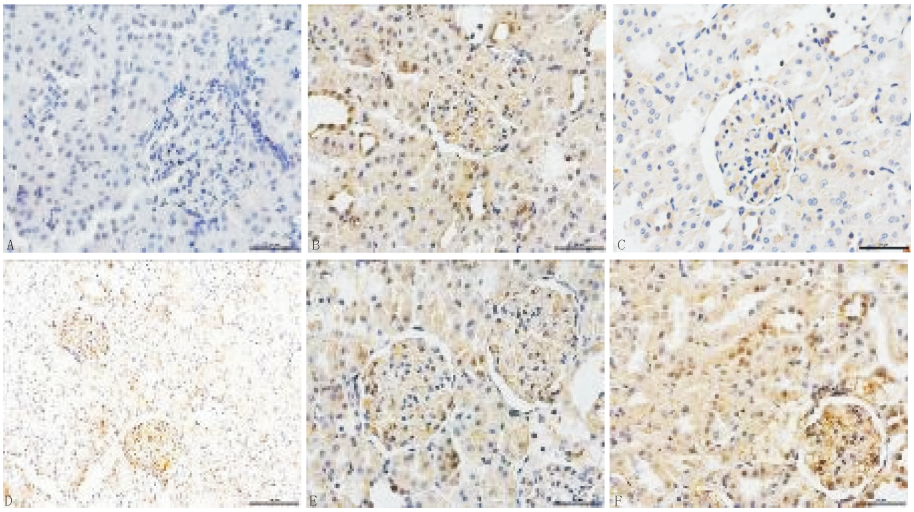
注：与空白组比较，** $P<0.01$；与模型组比较，#$P<0.05$，##$P<0.01$。



注：A：空白组；B：模型组；C：缬沙坦组；D：益肾通络方高剂量组；E：益肾通络方中剂量组；F：益肾通络方低剂量组。

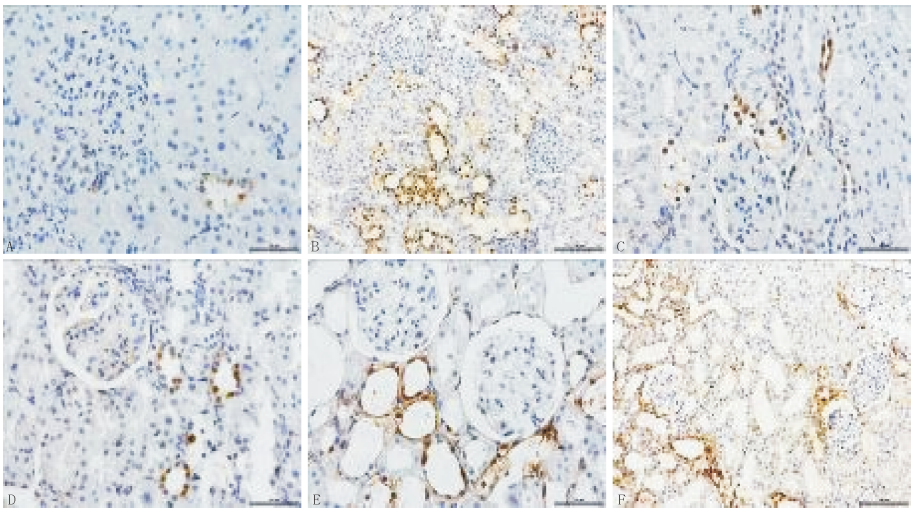
图 1　各组大鼠 HE 病理染色图(400 ×)

3.5　益肾通络方对 DKD 大鼠肾脏 p－MEK、p－ERK、TGF－β1、IL－6 表达的影响　免疫组化染色显示，与空白组比较，模型组大鼠肾组织 p－MEK、p－ERK、TGF－β1、IL－6 蛋白表达水平显著升高($P<0.01$)；与模型组比较，缬沙坦组和益肾通络方高剂量组大鼠肾组织 p－MEK、p－ERK、TGF－β1、IL－6 蛋白表达水平明显降低($P<0.05$)，见图 2—图 6。



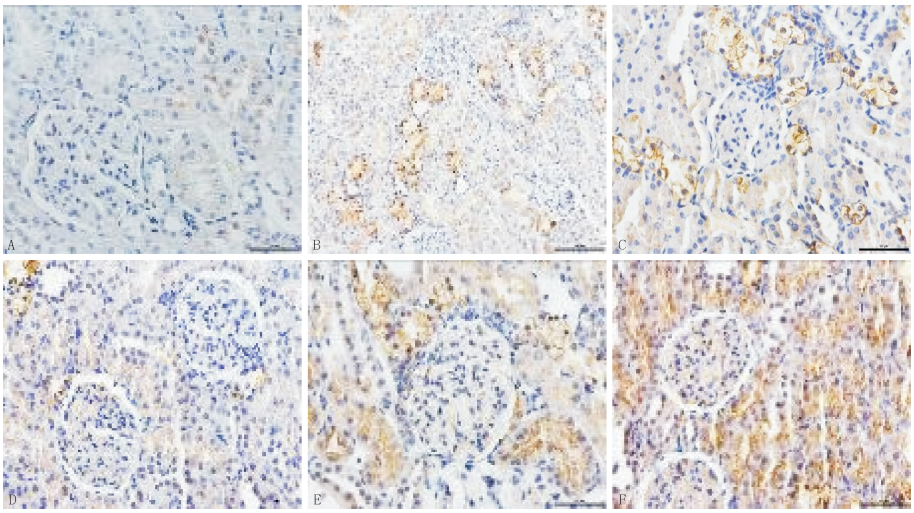
注：A：空白组；B：模型组；C：缬沙坦组；D：益肾通络方高剂量组；E：益肾通络方中剂量组；F：益肾通络方低剂量组。

图 2　免疫组化检测各组大鼠肾组织 p－MEK 蛋白表达（400 ×）



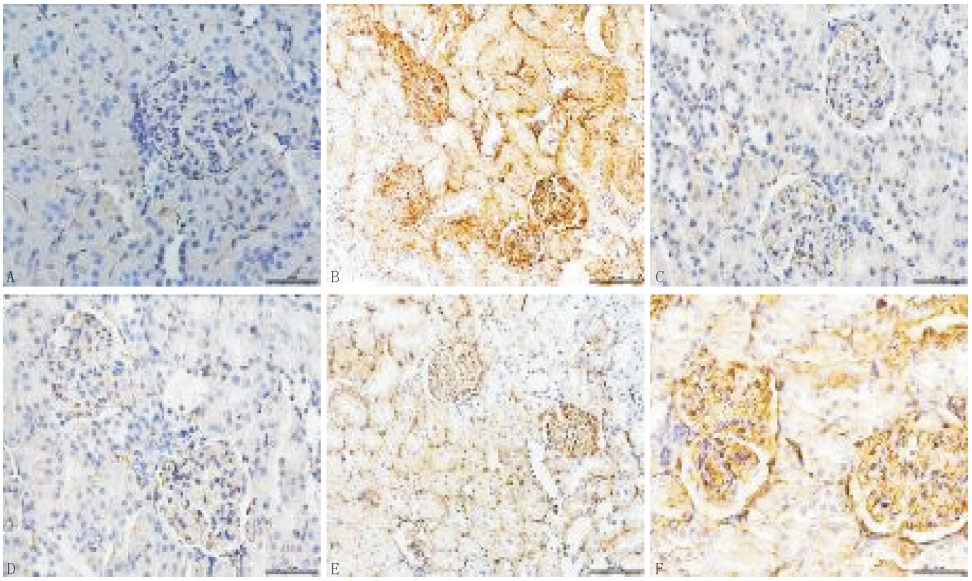
注：A：空白组；B：模型组；C：缬沙坦组；D：益肾通络方高剂量组；E：益肾通络方中剂量组；F：益肾通络方低剂量组。

图 3　免疫组化检测各组大鼠肾组织 p－ERK 蛋白表达（400 ×）



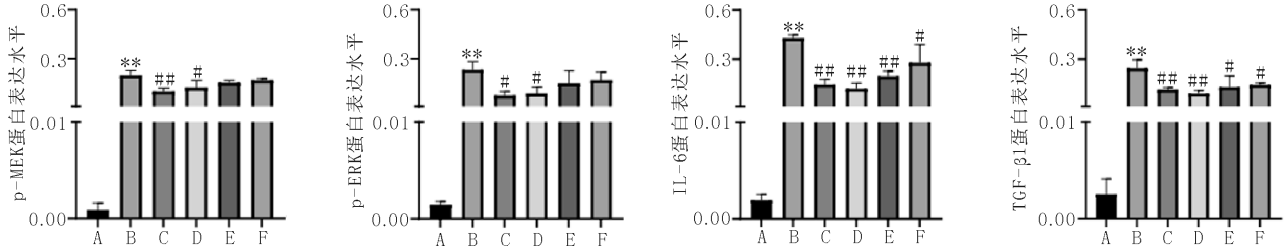
注：A：空白组；B：模型组；C：缬沙坦组；D：益肾通络方高剂量组；E：益肾通络方中剂量组；F：益肾通络方低剂量组。

图 4　免疫组化检测各组大鼠肾组织 TGF－β1 蛋白表达（400 ×）



注：A：空白组；B：模型组；C：缬沙坦组；D：益肾通络方高剂量组；E：益肾通络方中剂量组；F：益肾通络方低剂量组。

图 5　免疫组化检测各组大鼠肾组织 IL－6 蛋白表达（400×）



注：A：空白组；B：模型组；C：缬沙坦组；D：益肾通络方高剂量组；E：益肾通络方中剂量组；F：益肾通络方低剂量组；与空白组比较，** $P<0.01$；与模型组比较，# $P<0.05$，## $P<0.01$。

图 6　各组大鼠肾组织 p－MEK、p－ERK、TGF－β1、IL－6 表达水平比较

Western blot 显示，与空白组比较，模型组大鼠肾组织 p－MEK、p－ERK、TGF－β1、IL－6 蛋白表达水平明显升高（$P<0.01$）；与模型组比较，缬沙坦组和益肾通络方高剂量组大鼠肾组织 p－MEK、p－ERK、TGF－β1、IL－6（高剂量组除外）蛋白表达水平明显降低（$P<0.05$），见图 7、图 8。

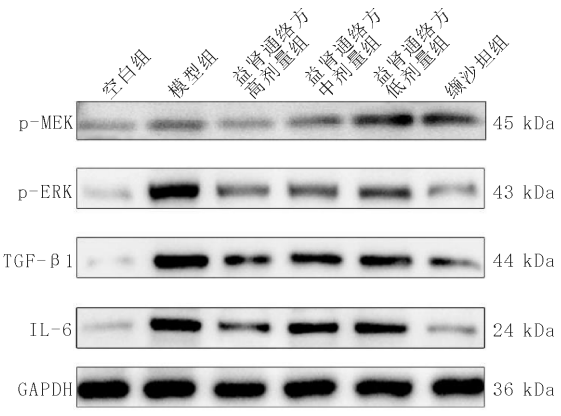
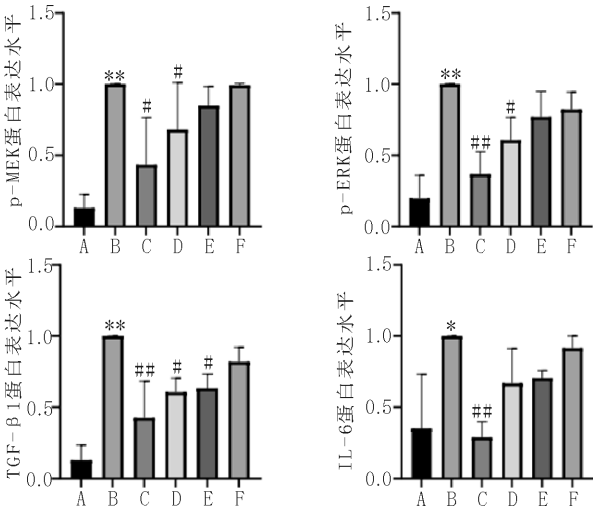


图 7　各组大鼠肾组织 p－MEK、p－ERK、TGF－β1、IL－6 蛋白条带图



注：A：空白组；B：模型组；C：缬沙坦组；D：益肾通络方高剂量组；E：益肾通络方中剂量组；F：益肾通络方低剂量组；与空白组比较，** $P<0.01$；与模型组比较，# $P<0.05$，## $P<0.01$。

图 8　各组大鼠肾组织 p－MEK、p－ERK、TGF－β1、IL－6 表达水平比较

4　讨论

中医学古代文献并无 DKD 的准确病名，根据其临床特征、发病过程及转归，将其归为“消渴”“尿浊”“关格”“水肿”等范畴[8-10]。现代中医学者根据 DKD 的发病机制与特点，将其命名为“消渴肾病”[11-13]。DKD 病位主要在肾，随着病情发展，可引起肺、脾、三焦、心脏等多系统并发症[14-15]。关于 DKD 的病机，大多医者认为阴虚为本、燥热为标[16]。梁晓春认为，DKD 患者多脾肾两虚，肾络瘀滞、浊毒内停是疾病发展的重要原因[17]。刘若实等[18]认为，DKD 病机为消渴日久，耗伤真阴，阴伤日久及阳，气血两虚，无力推动，浊毒内停。赵乐滢等[19]认为，DKD 病机为“郁热入络”“伏热致癥”“次生浊热”等共同作用于人体。姚涛等[20]认为 DKD 辨证应秉承“脏腑相关”“虚实并存”的思路，重视脾肾，不可仅执于一端。虽然不同医家对 DKD 的病机认识、治疗方案不同，但普遍认同瘀血作为病理产物贯穿疾病全过程[21]。

益肾通络方中人参、枸杞子为君，人参甘温大补元气、生津养阴，枸杞子滋补肝肾，共奏益气养阴之功；玉竹养阴润燥、生津止渴，生地黄滋阴生津，知母润燥补阴，丹参活血化瘀，益母草解毒化瘀，共为臣药，助君药生津益气、活血化瘀；金银花、大黄、黄连佐助清热解毒泄浊。全方君臣佐使配伍，共奏益气生津、养阴解毒、化瘀补肾之功。

MEK/ERK 信号级联通路是 MAPK 通路的重要组成部分，同时也是 Smad 非依赖 TGF－β1 的重要传导通路[22]。ERK1/2 信号通路与心血管疾病、糖尿病和肿瘤等密切相关[23-24]。Ras 蛋白是最早发现的小 G 蛋白，在细胞外信号刺激下转化为激活态 Ras－GTP，激活 Raf(MAPKKK)，激活型 Ras 与 C－Raf－1 结合，MEK(MAPKK)被 C－Raf－1 的激酶磷酸化 Ser218、Ser222 位点，使 MEK 激活，MEK 使 MAPK 中的 Thr202 和 Tyr204 位点磷酸化，激活 ERK(MAPK)[25-26]。这种三级递进式激活方式将细胞外信号经细胞膜、细胞质传递到细胞核，调控细胞增殖、分化和凋亡等[27]。研究表明，ERK 信号通路是 TGF－β1 介导肾纤维化的重要非 Smad 依赖途径。肾脏损伤时毛细血管内皮细胞受损，诱导炎症细胞浸润并释放 TNF－α、IL－6 等炎症介质，分泌和合成大量纤维蛋白，导致 ECM 沉积，不断加剧肾纤维化，直至形成瘢痕组织，损伤肾实质。TGF－β 是最常见的肾组织纤维化因子，有 TGF－β1、TGF－β2 和 TGF－β3 等 3 种亚型。研究表明，在肾脏中表达最多的是 TGF－β1，通过诱导多种蛋白多糖、胶原物质的合成，影响 ECM 代谢，增加其堆积，抑制降解，从而加速 DKD 进程，是与肾纤维化最相关的亚型[28]。TGF－β1 通过与受体结合，激活经典 Smad 和非 Smad 信号通路[29]。成熟的 TGF－β1 与 TβRⅡ结合以募集 TβRI，被活化的 TβRⅡ－TGF－β1－TβRI 三聚体磷酸化 ShcA，触发与 Grb2、SOS 的缔合，激活 Ras－ERK 途径[30]，介导生物学效应。Cheng 等[31]发现 p－MEK、p－ERK 水平升高可加重 DKD 小鼠的肾脏纤维化。ERK1/2 通过磷酸化 c－Fos 介导炎症因子产生，激活 NF－κB 信号，进而促进 IL－6、TNF－α 等促炎因子的产生[32]。MEK/ERK 通路在 DKD 炎症和纤维化的发展中具有重要作用。研究表明，随着 DKD 进行性加重，IL－6 水平也逐渐升高。IL－6 可直接作用于胰岛 β 细胞，诱发胰岛素抵抗，增强炎症因子合成和分泌，提高微循环血管通透性，刺激肾小球损伤加重，加速微血管硬化[33]。IL－6 还可刺激氧自由基生成，损害细胞内膜和基膜，使蛋白渗漏，导致蛋白尿排泄增多，促进肾小球膜细胞快速生长，加重 DKD 患者血管纤维化和炎症浸润程度，从而加剧肾损伤[34]。随着 DKD 患者病情进行性加重，IL－6、TNF－α 对 NF－κB 信号通路的刺激加剧，血清中 IL－6、TNF－α 含量也随之升高[35-36]。

综上所述，益肾通络方可能通过抑制 MEK/ERK 信号通路，减轻炎症反应，缓解肾纤维化，保护 DKD 大鼠肾功能。

参考文献：

[1] LEE M C, LEE C H, CHANG L Y, et al. Association of metformin use with end－stage renal disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a nationwide cohort study under the pay－for－performance program[J]. J Clin Pharmacol, 2019, 59(11): 1443－1452.

[2] SANAJOU D, GHORBANI H 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.

[3] 邹俊杰，郭嘉惠，殷汉，等. 卡格列净联合依那普利治疗糖尿病肾病患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志，2024，40(9)：1248－1251.

[4] 马冲，耿若愚，杨建华，等. 基于网络药理学和动物实验探讨管花肉苁蓉苯乙醇苷对糖尿病肾病的作用[J]. 中成药，2024，46(4)：1365－1372.

[5] 孙新宇，范栋晨，张鹏凯. 益肾通络解毒胶囊治疗早期糖尿病肾病的疗效评价及对血清 Cys－c 的影响[J]. 时珍国医国药，2013，24(12)：2935－2936.

[6] 孙新宇，武西芳，高大红. 解毒通络法对早期糖尿病肾病炎症发病机制的干预研究[J]. 中国中医基础医学杂志，

2012,18(5):527 - 528.
[7]赵靓,张效威,谢治深,等. 基于网络药理学探讨益肾通络方治疗糖尿病肾脏疾病的药效作用机制及关键调控通路的验证[J]. 北京中医药大学学报,2022,45(8):824 - 834.
[8]张圣英,尹长江,刘喜纲,等. 中医药治疗糖尿病肾脏纤维化研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(11):275 - 282.
[9]汪伟杜,王茂泓,皮持衡,等. 糖尿病肾病中医病机和内质网应激关系探讨[J]. 时珍国医国药,2021,32(11):2716 - 2717.
[10]李艳春,李嘉鑫,杨宇峰,等. 基于"五行相生相克"理论论治糖尿病肾病[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(11):240 - 245.
[11]张腾月,刘世林,王楚盈,等. 南征国医大师基于"玄府 - 毒邪 - 肾络"理论治疗消渴肾病临证经验[J]. 时珍国医国药,2023,34(10):2521 - 2523.
[12]肖洋,祝志岳,张琦,等. 从"气街 - 咽喉 - 肾间动气轴"论消渴肾病病机[J]. 中华中医药杂志,2023,38(5):2167 - 2170.
[13]张耀夫,赵进喜,蒋里,等. 国医大师吕仁和应用验方补血二丹汤治疗糖尿病肾病经验[J]. 中华中医药杂志,2024,39(1):196 - 199.
[14]王英明,李建省,闫燕顺,等. 肠道菌群与慢性肾衰竭的相互作用及中药干预研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(16):261 - 269.
[15]马锋锋,范增慧. 糖尿病肾病中医病因病机研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志,2022,28(8):1373 - 1377.
[16]朱政洁,马雷雷,何立群. 从益气养阴、补肾活血论治糖尿病肾病[J]. 中华中医药杂志,2022,37(12):7170 - 7173.
[17]吴群励,杨丹. 梁晓春补益脾肾、活血泄浊治疗糖尿病肾病肾功能不全经验[J]. 中医杂志,2020,61(1):17 - 19.
[18]刘若实,宫成军,文晓晨,等. 基于"肾藏精起亟"探讨从肾论治糖尿病肾病理论[J]. 中华中医药学刊,2023,41(12):133 - 136.
[19]赵乐滢,王珍,刘晴晴,等. 基于辨机论治探讨伏热在糖尿病肾脏疾病中的作用[J]. 北京中医药大学学报,2024,47(4):454 - 458.
[20]姚涛,徐江雁,刘文礼,等. 从脾论治糖尿病肾病的现代医学解读[J]. 中华中医药杂志,2023,38(8):3619 - 3623.
[21]郭建恩,张佳华,张园,等. 水陆二仙丹联合抵挡汤加减方对早中期糖尿病肾病患者的临床疗效[J]. 中成药,2024,46(5):1514 - 1519.
[22]WU Y R,WANG L Y,DENG D,et al. Renalase protects against renal fibrosis by inhibiting the activation of the ERK signaling pathways[J]. Int J Mol Sci,2017,18(5):855.
[23]LU Q M,TAN M Z,HOU Q,et al. PP2A Catalytic Subunit α promotes fibroblast activation and kidney fibrosis via ERK pathway[J]. Cell Signal,2022,90:110187.
[24]LI J,JIN S Y,BARATI M T,et al. ERK and p38 MAPK inhibition controls NF - E2 degradation and profibrotic signaling in renal proximal tubule cells[J]. Life Sci,2021,287:120092.
[25]郭帅,方敬,杨帆,等. 化瘀通络中药通过抑制 TGF - β1/ERK 通路减轻糖尿病肾病大鼠肾纤维化研究[J]. 中草药,2021,52(10):2996 - 3001.
[26]张尧,高飞,宋瑞婧,等. 基于 TLR4/NF - κB、Raf/MEK 通路探讨加味升降散抑制糖尿病大鼠肾脏炎症和纤维化的作用机制[J]. 中药药理与临床,2022,38(5):20 - 27.
[27]葛海雅,李楠,张燕,等. 基于 Ras/Raf/Mek/Erk 信号通路探讨化湿定痛汤减轻膝骨关节炎大鼠滑膜炎症的机制[J]. 中华中医药杂志,2022,37(8):4428 - 4432.
[28]阮诺冰,李金菊,林逸轩,等. 苁归益肾胶囊干预早期糖尿病肾脏病循证评价及对血清 IL - 6、TNF - α、TGF - β1 的影响[J]. 时珍国医国药,2023,34(10):2444 - 2447.
[29]王晨,程龙,石璐,等. TGF - β 相关信号通路在糖尿病病理机制中的作用及中医药干预研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(21):254 - 263.
[30]郭帅,方敬,陈志强. TGF - β1 介导的 Smad 和 ERK 信号通路在肾纤维化中的研究进展[J]. 中国免疫学杂志,2022,38(6):766 - 770.
[31]CHENG X Y,GAO W K,DANG Y Y,et al. Both ERK/MAPK and TGF - Beta/Smad signaling pathways play a role in the kidney fibrosis of diabetic mice accelerated by blood glucose fluctuation[J]. J Diabetes Res,2013,2013:463740.
[32]LUCAS R M,LUO L,STOW J L. ERK1/2 in immune signalling[J]. Biochem Soc Trans,2022,50(5):1341 - 1352.
[33]李阳,杨明炜. 黄连 - 生地药对对胰岛素抵抗 3T3 - L1 脂肪细胞 TNF - α、IL - 1β 与 IL - 6 分泌的影响[J]. 时珍国医国药,2023,34(4):817 - 821.
[34]卢懿,魏冉,彭丽,等. 糖尿病肾病继发医院感染患者外周血 IL - 6、STAT3、VEGF 表达及意义[J]. 中华医院感染学杂志,2023,33(17):2610 - 2614.
[35]路琪,李菲菲,孙虹燕. 薯蓣皂苷对糖尿病肾病大鼠 TLR4/NF - κB/TNF - α 通路及肾间质淋巴细胞浸润的影响[J]. 中国免疫学杂志,2022,38(7):816 - 821.
[36]黄恺琪,盛泓沁,张燕媚,等. 2 型糖尿病肾病湿证与外周血炎症因子的相关性研究[J]. 时珍国医国药,2022,33(12):2965 - 2970.

收稿日期:2025 - 12 - 10
作者简介:谢冰(1991 -),女,河南郑州人,医学硕士,主治医师,主要从事中医药防治内分泌疾病机制研究。
通信作者:孙新宇,女,医学博士,教授,硕士研究生导师,主要从事中医药防治内分泌疾病机制研究。E - mail:sunxinyu634@163.com

编辑:刘凯歌