

广州：广东工业大学，2020.

[33] 汪晶莹, 杜宏梅, 陈 明, 等. 柯里拉京调控 AMPK-自噬信号改善高脂高果糖饮食诱导的小鼠非酒精性脂肪肝肝病[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(9): 1725-1730.

[34] 马 倩. 柯里拉京通过调控 M2 细胞内 IL-4/IL-13/STAT6 信号通路对血吸虫病肝纤维化的抑制机制[D]. 武汉：湖北大学，2017.

[35] 张志杨. 柯里拉京影响肝癌细胞迁移和侵袭的机制研究[D]. 扬州：扬州大学，2017.

[36] Deng Y, Li X D, Li X, *et al.* Corilagin induces the apoptosis of hepatocellular carcinoma cells through the mitochondrial apoptotic and death receptor pathways[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(6): 2545-2552.

[37] 王梦旖. 叶下珠提取物柯里拉京抗 HBV 作用效果及机制研究[D]. 海口：海南医学院，2022.

[38] 尹可欢, 罗晓敏, 丁 翼, 等. 余甘子及其活性成分肝保护作用及机制的研究进展[J]. 中草药, 2022, 53(1): 295-307.

[39] Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, *et al.* Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 18(3): 169-193.

[40] 岳丽晓, 李登云, 张晶晶, 等. 基于 AMPK/mTOR 自噬通路研究甘草酸二铵对柯萨奇病毒 B3 病毒性心肌炎小鼠的保护作用[J]. 中草药, 2023, 54(12): 3895-3902.

[41] 万安凤, 孙维广, 黄志云, 等. 夏桑菊颗粒对手足口病毒 CoxA16 的体外抑制作用[J]. 今日药学, 2022, 32(11): 830-832; 847.

[42] 朱智德, 卢健棋, 杨瑞霞, 等. 柯里拉京对病毒性心肌炎小鼠 Toll 样受体 3 通路调控作用研究[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(12): 1209-1214.

[43] 蒋志雄. 基于 Toll 样受体 3 通路探讨叶下珠提取物柯里拉京干预病毒性心肌炎小鼠的作用机制[D]. 南宁：广西中医药大学，2022.

[44] Van Nguyen T H, Vien T A, Nhiem N X, *et al.* Chemical components of *Ardisia splendens* leaves and their activity against coxsackie A16 viruses[J]. *Nat Prod Commun*, 2014, 9(5): 643-645.

[45] Yeo S, Song J H, Hong E, *et al.* Antiviral effects of *Phyllanthus urinaria* containing corilagin against human enterovirus 71 and Cocksackievirus A16 *in vitro*[J]. *Arch Pharm Res*, 2015, 38(2): 193-202.

[46] Zu M, Li C, Fang J S, *et al.* Drug discovery of host CLK1 inhibitors for influenza treatment[J]. *Molecules*, 2015, 20(11): 19735-19747.

[47] Ding Y B, Huang L X, Chen J, *et al.* Corilagin attenuates the parkinsonismin Japanese encephalitis virus induced parkinsonism[J]. *Transl Neurosci*, 2018, 9: 13-16.

[48] 杨洛萍. 青果化学成分及其抗病毒活性研究[D]. 广州：南方医科大学，2018.

黄芪甲苷抗糖尿病肾病药理作用研究进展

由亚非¹, 林春盛², 赵 楷¹, 张 炜¹, 孟兆平¹, 杜虹韦³, 孟祥才^{1*}
(1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150001; 3. 黑龙江省中医研究院, 黑龙江 哈尔滨 150036)

摘要：糖尿病肾病作为糖尿病的严重微血管并发症，是慢性肾脏病最常见的形式之一，也是终末期肾病肾功能衰竭的主要原因，其发病率与死亡率呈逐年上升趋势，发病年龄也逐渐趋于年轻化，已成为全球范围内日益严峻的健康挑战。黄芪甲苷是从黄芪中提取出来的天然活性成分，被认为是黄芪的主要活性成分之一，具有多种药理作用，在干预糖尿病肾病上表现出巨大的潜力，近年来受到广泛的关注，有望成为糖尿病肾病的重要辅助手段。既往研究证明，黄芪甲苷通过调控氧化应激、内质网应激、线粒体功能障碍、上皮-间充质转化、铁死亡等相关机制对糖尿病肾病发挥作用。因此，本文总结近十年黄芪甲苷在调控糖尿病肾病方面的相关药效学文献，对黄芪甲苷的有关机制进行系统综述，以期黄芪甲苷药理作用与糖尿病肾病的深入研究与开发利用提供可靠依据。

关键词：黄芪甲苷；糖尿病肾病；氧化应激；内质网应激；线粒体功能障碍；上皮-间充质转化；铁死亡

中图分类号：R285.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1001-1528(2025)08-2624-08

doi:10. 3969/j.issn.1001-1528. 2025. 08. 022

收稿日期：2025-05-11

基金项目：第七批全国老中医药专家学术经验继承项目（030104-203-10）；黑龙江省中医药科研项目（ZHY2023-179）

作者简介：由亚非（1991—），女，硕士生，从事黄芪甲苷的药效学研究。Tel: 18846160901，E-mail: youyafei1991@qq.com

* 通信作者：孟祥才（1968—），男，教授，博士生导师，从事药用植物生物学及栽培研究。E-mail: mengxiangcai000@163.com

糖尿病肾病是由糖尿病所导致的慢性肾脏病，属于糖尿病最常见、危害最大的微血管并发症之一^[1]，约 30% 的 1 型糖尿病患者和 40% 的 2 型糖尿病患者最终会出现糖尿病肾病的症状，全球糖尿病合并糖尿病肾病的发病率约为 20%~40%^[2]。由于糖尿病肾病发病受环境因素和遗传因素共同作用，发病机制复杂，至今尚未完全阐明^[3]。但大量研究显示，氧化应激^[4]、内质网应激^[5]、线粒体功能障碍^[6]、铁死亡^[7]等细胞生物机制对于糖尿病肾病的发生发展具有重要影响。

黄芪甲苷是从黄芪中提取的活性成分，具有抗炎、抗癌、抗氧化、抗凋亡、免疫调节等作用^[8-9]。本文通过查阅近十年相关文献研究，根据黄芪甲苷的药理作用，分类阐述了其对糖尿病肾病的改善作用及机制的研究进展，以期黄芪甲苷在糖尿病肾病的研究领域及应用前景提供综述参考。黄芪甲苷对糖尿病肾病调控作用的机制见图 1。

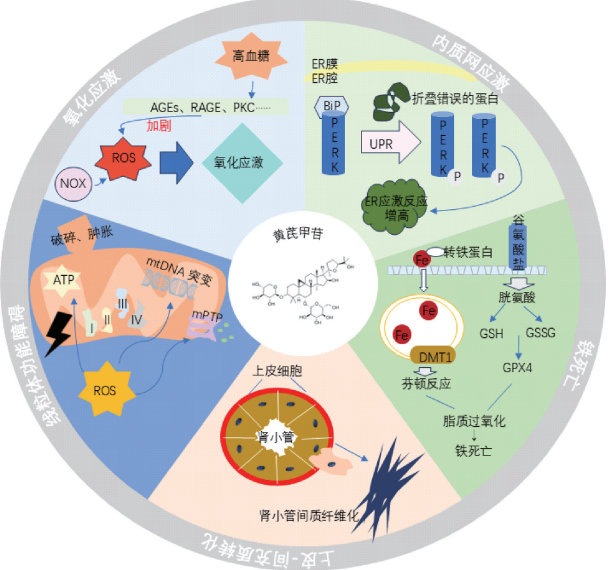


图 1 黄芪甲苷对糖尿病肾病调控作用的机制总结

1 调控氧化应激

氧化应激是由氧化剂和抗氧化剂之间不平衡所引起的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 过度积累，导致对身体的氧化损伤^[10]。高血糖会激活多元醇途径、晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end-products, AGEs)、晚期糖基化终末产物受体 (receptor for advanced glycation end-products, RAGE)、蛋白激酶 C (potein kinase C, PKC)，过量的 ROS 会加速体内的氧化损伤，加剧糖尿病肾病的病理状态和疾病进展^[11]。当长期高血糖诱发氧化应激后，刺激免疫系统释放影响肾小球毛细血管和肾小管结构和功能变化的炎症介质和细胞因子，从而加剧肾脏和全身损伤^[12]。因此，需要合适的抗氧化剂激活抗氧化防御系统以消除糖尿病肾病诱发的 ROS。

姜俊等^[13]发现，在高糖环境下黄芪甲苷能升高磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶 (phosphorylated adenosine monophosphate-activated protein kinase, p-AMPK) 和 AMPK

蛋白酶活性，减少 ROS 的产生，从而抑制维持氧化平衡的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸盐 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)、氧化酶亚基 (glycoprotein 91 of the phagocyte oxidase, gp91^{phox})、Ras 相关 C3 肉毒毒素底物 1 (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, Rac1) 水平，降低足细胞的氧化应激水平，表明在高糖环境下黄芪甲苷可以对 AMPK 起到激活作用，对 NADPH 氧化酶的活性起到抑制作用，调节氧化应激，对糖尿病肾病可能具有改善作用。文玉敏等^[14]研究显示，黄芪甲苷可以抑制糖原合成酶激酶-3β (glycogen synthase kinase 3β, GSK-3β) 活性，升高因子 E2 相关因子 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 水平和血红素加氧酶 (heme oxygenase-1, HO-1)、抗氧化物质超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性，降低氧化损伤标记物一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 活性，提示黄芪甲苷可通过抑制 GSK-3β 调节氧化应激信号转导通路，显示出抗氧化能力。王琳琳等^[15]研究黄芪甲苷对于肾脏的保护作用发现，ROS 活性随药物浓度的增高而降低，蛋白激酶 B (protein kinases B, Akt) /核因子-κB (nuclear factor-kappa B, NF-κB) 信号通路的标志蛋白 p-Akt 表达降低，磷酸化 NF-κB 抑制蛋白 α (phosphorylated inhibitor of nuclear factor-κB alpha, p-IκBα) 表达升高，表明黄芪甲苷可能通过抑制 Akt/NF-κB 信号通路对糖尿病肾病发挥氧化应激的保护作用。李忠等^[16]发现，黄芪甲苷可以降低糖尿病肾病大鼠 ROS 活性和转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF-β) /Smad 信号通路相关蛋白的表达，升高 SOD 活性，表明黄芪甲苷可能通过抑制大鼠肾脏 TGF-β/Smad 信号通路缓解氧化应激，保护肾脏。黄晓东等^[17]发现，黄芪甲苷可升高糖尿病肾病大鼠肾组织 SOD、甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 活性，降低丙二醇 (malondialdehyde, MDA) 水平和 TGF-β1、过氧化氢酶 (catalase, CAT) 活性，表明黄芪甲苷可能通过调节细胞因子与氧化应激之间的恶性循环，对肾组织起到保护作用。Wang 等^[18]通过体内外实验双向验证了黄芪甲苷可抑制 MDA 的生成，升高 SOD 活性，降低炎症因子水平，对 Wnt/β-连环蛋白信号 (β-catenin) 信号通路相关蛋白的高表达起到抑制作用，表明黄芪甲苷可能通过抑制 Wnt/β-catenin 信号通路有效缓解高糖损伤导致的氧化应激和炎症反应。Xing 等^[19]研究发现，黄芪甲苷可使小鼠肾小球肥大和系膜基质扩张得到改善，Klotho 蛋白表达、叉头框蛋白 O1 (forkhead box protein O1, FoxO1) 磷酸化水平、SOD 活性升高，激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPARγ) 表达，抑制 ROS 和线粒体超氧化物的生成，表明黄芪甲苷可能通过激活 PPARγ/Klotho/FoxO1 信号通路减轻氧化应激状态，保护糖尿病肾病足细胞损伤。He 等^[20]研究发现，黄芪甲苷能减轻基底膜增厚和足细胞足突的状态，降低大鼠肾组织 MDA 水平，升高 GSH-Px、SOD 活性，对炎症因

子白介素 1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的分泌以及细胞外基质 IV 型胶原 (type IV collagen, Col-IV)、层粘连蛋白 (laminin, LN) 的合成具有抑制作用,降低 NADPH 氧化酶 Nox4 活性,减少细胞外调节蛋白激酶 ERK1/2 的磷酸化,升高瞬时受体电位阳离子通道蛋白 6 (transient receptor potential cation channel 6, TRPC6) 表达,表明黄芪甲苷可通过缓解氧化应激,抑制炎症等途径预防糖尿病肾病大鼠肾损伤,延迟糖尿病肾病的进一步发展。Li 等^[21]研究发现,黄芪甲苷可降低糖尿病肾病小鼠血糖、MDA 水平和 ROS、mtROS 活性,改善肾损伤,升高抗氧化酶 CAT、HO-1、SOD2、GSH-Px 活性,降低沉寂信息调节因子 (silent information regulator 1, SIRT1)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha, PGC1 α)、核呼吸因子 1 (nuclear respiratory factor 1, NRF1)、线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM) 表达,表明黄芪甲苷可能通过激活 SIRT1/PGC1 α /NRF1 信号通路发挥肾脏保护作用。孙立^[22]发现,黄芪甲苷对细胞内 ROS 的生成起到抑制作用,能降低 Nox4 活性和 Akt、NF- κ B 表达,升高 TRPC6 蛋白表达,表明黄芪甲苷可能通过 NADPH 氧化酶/ROS/Akt/NF- κ B 信号通路使高血糖导致的系膜细胞增殖和肾小球收缩功能障碍得到缓解,可作为改善早期糖尿病肾病的一个有价值的候选药物。

2 调控内质网应激

内质网是蛋白质折叠和翻译后修饰的位置,也是分泌通路的关键细胞器,内质网在正常情况下可以保持其内部环境的稳定性,但是当病理条件出现时,未折叠或错误折叠的蛋白质在管腔中的积累会导致内质网功能障碍,这种情况叫做内质网应激^[23]。由于肾脏内的天然细胞具有复杂的内质网系统,高血糖、蛋白尿、AGEs、游离脂肪酸 (free fatty acids, FFA) 的出现都可以引发肾细胞中的未折叠蛋白反应,促进内质网应激并且诱导其下游信号转导级联的激活,并最终形成糖尿病肾病^[24-25]。因此,内质网应激与糖尿病肾病的发生发展有关,对肾细胞内的内质网应激的抑制作用可能是改善糖尿病肾病的一种有效方法。

王蕊花等^[26]研究显示,黄芪甲苷可减少大鼠尿蛋白定量,减轻病理改变,降低足细胞与大鼠肾组织葡萄糖调节蛋白 78 (glucose-regulated protein 78, GRP78)、内质网应激感应蛋白肌醇需求酶 1 α (inositol requiring enzyme 1 alpha, IRE-1 α)、肿瘤坏死因子受体相关因子 2 (tumor necrosis factor receptor associated factor 2, TRAF-2)、I κ B 激酶 α (inhibitor of kappa B kinase alpha, IKK- α),表明内质网应激参与防治糖尿病肾病足细胞损伤的重要靶点,黄芪甲苷可通过调控 IRE-1 α 信号通路,减弱内质网应激,改善糖尿病肾病足细胞损伤。刘馨惠等^[27]研究发现,黄芪甲苷可使大鼠 GRP78 表达及 IRE-1 α 活性降低,肾组织病理损伤减轻,表明黄芪甲苷可能通过降低内质网应激相关蛋

白表达,延缓糖尿病肾病进展。刘红等^[28]研究发现,黄芪甲苷可降低大鼠肾脏指数、尿白蛋白排泄率 (urinary albumin excretion rate, UAER)、血肌酐 (serum creatinine, SCR)、尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 水平和大鼠肾组织中蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase r-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、真核翻译起始因子 2 的 α 亚基 (eukaryotic translation initiation factor 2 α , eIF2 α)、IRE-1 α 磷酸化水平,抑制 GRP78、内质网源性转录因子 (C/EBP homologous protein, CHOP) 及细胞凋亡蛋白 cleaved-Caspase-3、Bcl2 相关 X 蛋白 (Bcl2-associated X, Bax) /B 细胞淋巴瘤/白血病-2 (B-cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2) 表达,表明黄芪甲苷可能通过抑制内质网应激和 CHOP 介导的肾组织细胞过度凋亡而减轻肾脏损伤。Wang 等^[29]发现,黄芪甲苷可降低 UAER、SCR、BUN 水平和 GRP78、内质网分子伴侣氧化应激反应蛋白 150 (oxidative stress response protein 150, ORP150) 表达,抑制 PERK、eIF2 α 、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 磷酸化,表明黄芪甲苷可能通过降低内质网应激在糖尿病肾病发病中发挥减少蛋白尿和肾保护作用。Guo 等^[30]研究发现,黄芪甲苷呈剂量依赖性地升高小鼠肾脏组织肌浆/内质网钙 ATP 酶 (sarco/endoplasmic reticulum calcium ATPase, SERCA)、SERCA2 活性,恢复细胞内钙离子稳态,降低 GRP78、激活转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6)、p-eIF2 α 、p-PERK 表达,首次表明黄芪甲苷对 SERCA2 的改善可以阻止糖尿病肾病的疾病进展。Chen 等^[31]研究发现,黄芪甲苷可降低大鼠尿白蛋白、血糖、BUN、肌酐、p-eIF2 α 水平和 GRP78 表达、p-PERK 活性,使 PERK 失活,抑制 ATF4、CHOP、Tribbles 同系物 3 (tribbles homolog 3, TRB3) 表达和细胞凋亡率,表明黄芪甲苷可通过抑制 PERK/ATF4/CHOP 信号通路抑制内质网应激诱导的足细胞凋亡,可为靶向抑制肾内质网应激改善糖尿病肾病提供一种替代疗法。

3 调控线粒体功能障碍

肾脏是一个富含产生能量的线粒体,可保证腺嘌呤核苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 大量生成^[32]。由于高血糖,糖尿病肾病中的线粒体能量发生改变,导致电子传递链 (electron transport chain, ETC) 发生变化,从而增加 ROS 的产生,减少 ATP 的生成,发生线粒体功能障碍,进一步加重病情^[33]。糖尿病大鼠具有线粒体功能障碍的表现,包括线粒体生物发生、动力学和氧化应激,并且先于蛋白尿和肾脏组织学变化^[34],表明线粒体功能障碍是糖尿病肾病的初始原因,及时有效地控制线粒体功能的异常可减缓疾病的进一步发展。

裴翔等^[35]研究发现,黄芪甲苷可降低大鼠体质量、血糖、SCR、BUN、24 h 尿蛋白水平和肾脏组织动力蛋白相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, Drp-1)、线粒体裂变因子 (mitochondrial fission factor, MFF)、线粒体融合素 (mitofusin, Mfn) 表达,升高视神经萎缩蛋白 (optic

atrophy protein 1, OPA1)、蛋白激酶 PTEN 诱导激酶 1 (PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)、帕金蛋白 (parkin e3 ubiquitin protein ligase, Parkin)、微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC-3 II) 表达,表明黄芪甲苷对糖尿病肾病的保护作用机制与抑制线粒体过度分裂及促进受损线粒体的自噬有关。缪晓杰等^[36]通过构建高糖诱导足细胞损伤模型研究发现,黄芪甲苷可使细胞活性升高,细胞凋亡率降低,线粒体膜电位、ATP 水平提高,Notch 相关蛋白表达降低,表明黄芪甲苷可能对 Notch 信号通路的激活有抑制作用,从而改善高糖诱导的足细胞损伤和线粒体功能障碍。Shen 等^[37]研究发现,黄芪甲苷呈剂量依赖性地降低 HO-1、 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶 (glutamate-cysteine ligase catalytic subunit, GCLC) 活性和谷氨酸-半胱氨酸连接酶修饰亚基 (glutamate-cysteine ligase modifier subunit, GCLM) 表达,升高 TFAM、NRF1、PGC1 α 表达,提高电子传递链 (electron transport chain, ETC) 复合体 I、II、III、IV、V 和 ATP、线粒体 DNA 水平,降低 Bax 表达和 Caspase-3、GSH-Px、SOD2、ROS 活性,抑制线粒体膜电位,表明黄芪甲苷可改善线粒体功能,抵抗氧化应激所致的糖尿病肾损伤和足细胞凋亡,其机制可能与 NRF2-ARE/TFAM 信号通路的激活密切相关。Liu 等^[38]研究表明,黄芪甲苷可降低尿白蛋白排泄 (urinary albumin excretion, UAE) 水平和尿 *N*-乙酰- β -D-葡萄糖胺苷酶 (*N*-acetyl- β -D-glucosaminidase, NAG) 活性,使肾病理损伤得到改善,同时降低小鼠肾脏组织 Drp-1、线粒体分裂蛋白 1 (mitochondrial fission protein 1, Fis1)、MFF 表达,抑制 PINK1/Parkin 介导的有丝分裂吞噬,表明黄芪甲苷可能通过恢复线粒体质量缓解糖尿病肾病的进展。Su 等^[39]发现,黄芪甲苷可改善大鼠肾组织的病理改变,升高 Neph rin、Mfn2、PINK1、Parkin、Nrf2 水平和 LC3-II/LC3-I 比值,降低 cleaved-Caspase-3 活性和 Fis1 表达,表明黄芪甲苷可能通过调节 Nrf2/PINK1 信号通路使糖尿病肾病大鼠足细胞损伤和线粒体功能紊乱得到减轻。

4 调控上皮-间充质转化

上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是上皮细胞分化为运动间充质细胞的一种进化上保守的生物过程,在 EMT 过程中,细胞间连接和顶端基底极性丧失,细胞骨架重组,促进细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的产生,表明迁移和侵袭能力增强^[40-41]。EMT 是导致糖尿病肾病的关键过程,与肾小管间质纤维化甚至终末期肾病密切相关^[42]。研究发现,肾纤维化组织中上皮细胞处于 EMT 过程中,血清肌酐水平升高和间质损伤的严重程度与间充质标志物阳性上皮细胞的数量有关^[43],此外,在糖尿病肾病患者的肾脏组织中存在间充质样 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 阳性上皮细胞,表明糖尿病肾病患者的肾脏上皮细胞正在经历 EMT^[44]。因此,抑制高血糖引起的上皮细胞中的 EMT 对于改善糖尿病肾病引起的肾纤维化和肾功能障碍具有重要意义。

Wang 等^[45]探讨黄芪甲苷在高糖诱导的肾小管上皮细胞 EMT 的分子机制,发现黄芪甲苷可降低 TGF- β 1、 α -SMA、Smad2、Smad3、p-Smad2、p-Smad3 水平和神经钙粘蛋白 (neural cadherin/cadherin-2, N-cadherin)、中间丝蛋白 (Vimentin) 表达,升高 E-钙粘蛋白 (epithelial cadherin/cadherin 1, E-cadherin)、闭合蛋白 (Occludin) 表达,表明黄芪甲苷可能对 TGF- β 1/Smad 诱导的 EMT 具有保护作用,可进一步预防或阻止进行性肾衰竭。Chen 等^[46]研究发现,黄芪甲苷可使 E-cadherin 表达升高, α -SMA、纤连蛋白 (fibronectin, FN)、Col-IV、锌指转录因子、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 及其主要下游靶标 p70 核糖体蛋白 S6 激酶 (p70 ribosomal protein S6 kinase, p70S6K) 的磷酸化水平降低,表明黄芪甲苷可能通过 mTORC1/p70S6K 信号转导减少高糖刺激的肾小管细胞中的 EMT,并进一步使改善肾纤维化。Wang 等^[47]研究发现,黄芪甲苷可使 TGF- β 、N-cadherin、 α -SMA、p65 乙酰化、FN、Col-IV 水平降低,E-cadherin 水平和 SIRT1 活性升高,表明黄芪甲苷可能通过调节 SIRT1/NF- κ B 通路和对足细胞 EMT 发挥作用,减轻肾纤维化程度。Hu 等^[48]研究发现,黄芪甲苷给药后 SCR、BUN、24 h 尿微量白蛋白 (24-hour urinary microalbumin excretion, 24 h-UMA)、Vimentin、 α -SMA、C-X3-C 基序趋化因子配体 1 (C-X3-C motif chemokine ligand 1, CX3CL1)、炎症因子水平和蛋白激酶 p-c-Raf/c-Raf、p-MEK/MEK、p-ERK/ERK 比值降低,E-cadherin 水平升高,表明黄芪甲苷可能通过 CX3CL1/RAF/MEK/ERK 信号通路抑制肾小管 EMT,提示 CX3CL1 可能是黄芪甲苷调节糖尿病肾病的潜在靶点。

5 调控铁死亡

铁死亡是一种铁依赖性脂质过氧化驱动受调节细胞死亡的新形式^[49]。铁沉积导致 ROS 的形成和芬顿反应的氧化应激,进一步促进脂质过氧化,这是铁死亡的关键因素^[50]。糖尿病肾病与铁死亡之间存在密切联系,高血糖导致 ROS 过量产生,并在糖尿病患者的各器官中诱导氧化应激,最终导致铁死亡^[51]。糖尿病肾细胞损伤可能导致铁代谢紊乱,包括铁超负荷和缺乏,铁超负荷会使氧化应激和炎症的风险增加,使肾损伤进一步加重^[52]。这意味着靶向铁死亡可能是使糖尿病肾病得到改善的有效策略。

Liu 等^[53]发现,黄芪甲苷可改善线粒体结构,升高细胞活力和 GSH、谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4)、铁蛋白重链 1 (ferritin heavy chain 1, FTH1) 水平,降低乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、ROS、MDA、脂质过氧化物、亚铁离子、长链酰基辅酶 A 合酶 4 (long-chain acyl-coA synthetase 4, ACSL4)、转铁蛋白受体 1 (transferrin receptor 1, TFR1)、血红素氧合酶 1 (heme oxygenase 1, HMOX1)、缺氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factor 1, HIF-1) 水平,表明黄芪甲苷可能通过抑制 HMOX1/FTH1/TFR1 信号通路来减轻糖尿病肾

病病理学变化，从而避免肾小管上皮细胞中的铁死亡。Lyu 等^[54]发现，黄芪甲苷能使小鼠空腹血糖（fasting blood sugar, FBS）、收缩压（systolic blood pressure, SBP）和炎症因子水平降低，肾小球病变减轻，抑制 GPX4、胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白的功能亚基 xCT、GSH/GSSG 比值的降低和 ASCL4 水平的升高，升高闭锁小带蛋白 1（zonula

occludens protein 1, ZO-1）、Occludin、紧密连接蛋白 1（Caludin1）表达，增强小鼠肠道中益生菌相对丰度，同时重塑小鼠的肠道微生态，改善肠组织结构和黏膜障碍，表明黄芪甲苷可能通过减少铁死亡改变肠道微生物环境对糖尿病肾病发挥重要作用。

黄芪甲苷调控糖尿病肾病作用机制总结见表 1。

表 1 黄芪甲苷对糖尿病肾病的调控作用机制

作用机制	研究对象	给药剂量	检测指标	文献
氧化应激	小鼠足细胞	—	gp91 ^{phox} 、Rac1、ROS 水平降低，p-AMPK、AMPK 水平升高	[13]
	小鼠足细胞株 MPC5	30 μmol/L	GSK-3β、NOS 活性降低，HO-1、SOD 活性和 Nrf2 水平升高	[14]
	人肾小球系膜细胞	25、50、100 μmol/L	ROS、p-Akt 水平降低，p-IκBα 表达和细胞增殖率升高	[15]
	STZ 诱导的 SD 大鼠	1. 08、0. 36、0. 12 g/kg	TβR I、TβR II 活性，Smad4、Smad2/3、p-Smad2/3、ROS、TGF-β1 水平，α-SMA、Col- I /Ⅲ/Ⅳ表达降低；SOD 活性和 Smad7 水平升高	[16]
	STZ 诱导的 Wistar 大鼠	0. 75、1. 50、3. 00 mg/kg	MDA、TGF-β1、SCr、BUN、FBG 水平和 CAT 活性降低，SOD、GSH-Px 活性升高	[17]
	STZ 诱导的 SD 大鼠；人肾小管上皮细胞系 HK-2 细胞	40、80 mg/kg；25、50、100 μmol/L	MDA、IL-1、IL-4、IL-6、N-cadherin 水平和 α-SMA、Wnt1、β-catenin 表达降低，SOD 活性升高	[18]
	C57BLKS/J-LepR 小鼠	2、6、18 mg/kg	ROS、线粒体超氧化物水平降低；PPARγ、FoxO1 水平，Klotho 表达，SOD2 活性升高	[19]
	STZ 诱导的 SD 大鼠	2. 5、5、10 mg/kg	MDA、IL-1β、TNF-α、Col-IV、LN、Nox4、ERK1/2 水平降低，TRPC6 表达和 GSH-Px、SOD 活性升高	[20]
	db/m 小鼠，db/db 小鼠；条件性永生化的小鼠足细胞系 MPCs	20 mg/kg；50、100 μmol/L	ROS、MDA、mtROS 水平降低，CAT、HO-1、SOD2、GSH-Px 活性升高	[21]
	人系膜细胞系 HMC	25、50、100 μmol/L	ROS、Nox4、Akt、NF-κB 水平降低，TRPC6 表达升高	[22]
内质网应激	永生化大鼠足细胞；STZ 诱导的 SD 大鼠	20 μmol/L；40 mg/kg	GRP78、IRE-1α、TRAF-2、IKK-α 水平降低	[26]
	STZ 诱导的 SD 大鼠	40 mg/kg	GRP78、IRE-1α 表达降低	[27]
	STZ 诱导的 SD 大鼠	10 mg/kg	CHOP、Bax/Bcl-2、肾脏指数、UAER、SCR、BUN 水平，p-PERK、cleaved-Caspase-3 活性，p-eIF2α、p-IRE-1α、GRP78 表达降低	[28]
	人足细胞；STZ 诱导的 SD 大鼠	100 μg/mL；10 mg/kg	UAER、SCR、BUN 水平，p-PERK、p-JNK 活性，p-eIF2α、GRP78、ORP150 表达降低	[29]
	db/db 小鼠	18 mg/kg	GRP78、ATF6、p-eIF2α、p-PERK 水平降低，SERCA、SERCA2、Ca ²⁺ 水平升高	[30]
线粒体功能障碍	永生化小鼠足细胞；STZ 诱导的 SD 大鼠	50、100、200 μg/mL；10 mg/kg	尿白蛋白、血糖、肌酐、BUN、ATF4、CHOP 水平，细胞凋亡率，p-PERK、TRB3 活性，p-eIF2α、GRP78、PERK 表达降低	[31]
	C57BLKSJ-db/db 小鼠	0. 2 g/kg	体质量、血糖、SCR、BUN、24 h 尿蛋白水平，Drp-1 活性，MFF、Mfn 表达降低；PINK1、Parkin 活性和 OPA1、LC-3 II 表达升高	[35]
	小鼠肾足细胞 MPC-5	5、15、30 μg/mL	细胞凋亡率，Jagged1、Notch1、Hes1、Hey1 水平，Bax、cleaved-Caspase-9 表达降低；线粒体膜电位、ATP 水平和 cleaved-Caspase-3、Nephrin、Podocin、Bcl-2 表达升高	[36]
	永生化小鼠足细胞；C57BL/6J 小鼠	3、10、20、40、80 μmol/L；6 mg/kg	HO-1、GCLC、GCLM 活性和 TFAM、NRF1、PGC1α、ETC 复合体（I、II、III、IV、V）、ATP、线粒体 DNA 水平升高；Caspase-3、GSH-Px、SOD2、ROS 活性，线粒体膜电位，Bax 表达降低	[37]
	db/db 小鼠，db/m 小鼠	1 g/kg	UAE 水平，NAG、Drp-1、PINK1、Parkin 活性，Fis1、MFF 表达降低	[38]
上皮-间充质转化	STZ 诱导的 SD 大鼠	3. 2、6. 4 mg/kg	Fis1、cleaved-Caspase-3 表达降低；Nephrin、Mfn2、LC3- II / LC3-I 表达，PINK1、Parkin 活性，Nrf2 水平升高	[39]
	正常大鼠肾小管上皮细胞系 NRK-52E	20、40、80、100 μg/mL	α-SMA、Smad2、Smad3、Vimentin 表达和 p-Smad2、TGF-β1、p-Smad3、N-cadherin 水平降低，Occludin 表达和 E-cadherin 水平升高	[45]

续表 1

作用机制	研究对象	给药剂量	检测指标	文献
铁死亡	人近端肾小管上皮细胞系 HK-2	50、100、200 μg/mL	α-SMA、FN、Col-IV 表达, Snail、Twist 水平, mTOR、p-p70S6K 活性降低; E-cadherin 水平升高	[46]
	永生化小鼠足细胞系; KK-Ay 小鼠	25、50、100 μmol/L; 40 mg/kg	TGF-β、N-cadherin、p65 乙酰化水平和 α-SMA、FN、Col-IV 表达降低, E-cadherin 水平和 SIRT1 活性升高	[47]
	db/db 小鼠; 人近端肾小管上皮细胞系 HK-2	10、20、40 mg/kg; 40 μmol/L	Scr、BUN、24 h-UMA、CX3CL1、IL-1β、IL-18 水平, Vimentin、α-SMA 表达, p-c-Raf/c-Raf、p-MEK/MEK、p-ERK/ERK 活性降低; E-cadherin 水平升高	[48]
	STZ 诱导的 SD 大鼠; 人近端肾小管上皮细胞系 HK-2	25、50、100 mg/kg; 100 μmol/L	MDA、ROS、mtROS、脂质过氧化物、Fe ²⁺ 、TFR1、HIF-1 水平和 LDH、ACSL4、HMOX1 活性降低; 线粒体膜电位, GSH、ATP、FTH1 水平, GPX4 活性升高	[53]
	db/m 小鼠; db/db 小鼠	10 mg/kg	FBS、SBP、TNF-α、IFN-β、IL-6、IL-1β、ASCL4 水平降低; GSH/GSSG 水平, GPX4 活性, ZO-1、Occludin、Caludin1、xCT 表达升高	[54]

6 结语与展望

黄芪甲苷可充分发挥其药理作用, 基于氧化应激、内质网应激、线粒体功能障碍、EMT、铁死亡等作用机制对抗糖尿病肾病, 保护肾功能, 延缓肾纤维化的进程, 预防肾衰竭。其中在氧化应激状态下, 黄芪甲苷可合理发挥抗氧化剂的作用, 激活抗氧化防御系统以维持氧化平衡, 抑制肾脏的损伤, 另外黄芪甲苷通过恢复蛋白的正确折叠, 抑制内质网应激, 改善肾组织细胞的过度凋亡, 从而恢复肾脏正常功能。从线粒体生物学的角度来说, 黄芪甲苷通过恢复线粒体正常生物状态对肾脏的代谢功能恢复具有重要意义。并且在糖尿病肾病的进一步发展方向上, EMT 是肾纤维化的关键过程, 黄芪甲苷抑制肾组织 EMT, 对肾功能起到保护作用, 同时通过改善细胞的特殊形式铁死亡, 也被证明可以改善氧化应激状态, 抑制验证的发生。因此, 黄芪甲苷在糖尿病肾病的研究基础相对来说较为丰富, 对于疾病的改善发挥积极作用。

尽管该研究领域拥有较大的发展潜力, 但目前还面临着众多挑战和谜题, 这要求研究者进行更深入的研究来揭开这些谜团。首先纵观当前众多研究, 针对黄芪甲苷的给药剂量仅表现出了剂量越高效果越好的现象, 但是还没有十分明确剂量的界定, 对进一步临床研究的发展具有一定的限制。其次, 现今的研究主要以体内体外实验为主, 虽然可证明黄芪甲苷在糖尿病肾病这一疾病中的积极作用, 但是缺乏进一步的临床研究, 对于临床应用还存在着生物利用度、稳定性、剂型剂量与药物相互作用的局限性。最后, 统观本文中所记录的相关文献, 多为某条单独通路或单独作用机制的相关研究, 相关之间的串联较少, 缺乏相关性分析。因此, 在将来的研究中, 应针对于黄芪甲苷的研究确立更为准确的标准与有效剂量, 从药物毒理学等角度进一步开展相关研究, 推动糖尿病肾病疾病临床诊疗手段的逐步优化并促进黄芪甲苷的临床应用转化。

参考文献:

[1] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南 (2021 年版) [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41(4): 388-410.

[2] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017[J]. *Lancet*, 2020, 395(10225): 709-733.

[3] 钱足平, 陈 勇, 冉 燕, 等. 糖尿病肾病模型: 动物模型、二维细胞模拟及三维类器官模型[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(17): 3632-3640.

[4] Jin Q, Liu T T, Qiao Y, *et al.* Oxidative stress and inflammation in diabetic nephropathy: role of polyphenols[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1185317.

[5] Cybulsky A V. Endoplasmic reticulum stress, the unfolded protein response and autophagy in kidney diseases[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(11): 681-696.

[6] Zhang P N, Zhou M Q, Guo J, *et al.* Mitochondrial dysfunction and diabetic nephropathy: nontraditional therapeutic opportunities[J]. *J Diabetes Res*, 2021, 2021: 1010268.

[7] Li L X, Dai Y C, Ke D, *et al.* Ferroptosis: new insight into the mechanisms of diabetic nephropathy and retinopathy[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1215292.

[8] 李文标, 徐缘博, 沈隽吉, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨灸黄芪拮抗阿霉素心肌损伤的机制研究[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(1): 110-118.

[9] Gao Y W, Su X, Xue T Q, *et al.* The beneficial effects of astragaloside IV on ameliorating diabetic kidney disease[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 163: 114598.

[10] Sopian S, Budin S B, Taib I S, *et al.* Role of polyphenol in regulating oxidative stress, inflammation, fibrosis, and apoptosis in diabetic nephropathy[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2022, 22(5): 453-470.

[11] Chen Y H, Chen Z W, Li H M, *et al.* AGE/RAGE-induced EMP release *via* the NOX-derived ROS pathway[J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 6823058.

[12] Dawood A F, Maarouf A, Alzamil N M, *et al.* Metformin is associated with the inhibition of renal artery AT1R/ET-1/iNOS axis in a rat model of diabetic nephropathy with suppression of inflammation and oxidative stress and kidney injury[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(7): 1644.

[13] 姜 俊, 李 楠, 殷 慧, 等. 黄芪甲苷通过调控 AMPK

抑制高糖诱导足细胞氧化应激[C]//第五届全国医药研究论坛论文集(三). 西安:榆林市医学会, 2024: 236-240.

[14] 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.

[15] 王琳琳, 冯佳莉, 刘俊芬, 等. 黄芪甲苷对高糖环境下人肾小球系膜细胞的氧化应激损伤的保护作用及机制[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(9): 1085-1088.

[16] 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.

[17] 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 β 1 mRNA 表达的影响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2016, 42(1): 48-53.

[18] Wang E Y, Wang L, Ding R, *et al.* Astragaloside IV acts through multi-scale mechanisms to effectively reduce diabetic nephropathy[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 157: 104831.

[19] Xing L N, Fang J, Zhu B B, *et al.* Astragaloside IV protects against podocyte apoptosis by inhibiting oxidative stress *via* activating PPAR γ -Klotho-FoxO1 axis in diabetic nephropathy[J]. *Life Sci*, 2021, 269: 119068.

[20] He K Q, Li W Z, Chai X Q, *et al.* Astragaloside IV prevents kidney injury caused by iatrogenic hyperinsulinemia in a streptozotocin-induced diabetic rat model[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(2): 1078-1088.

[21] Li L, Zou J J, Zhou M, *et al.* Phenylsulfate-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction in podocytes are ameliorated by astragaloside IV activation of the SIRT1/PGC1 α /Nrf1 signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 177: 117008.

[22] 孙 立. 黄芪甲苷对高糖所致人肾小球系膜细胞损伤的保护作用及其调控 NADPH 氧化酶/ROS/Akt/NF- κ B 信号通路的机制研究[D]. 合肥:安徽医科大学, 2014.

[23] Su J M, Peng J, Wang L, *et al.* Identification of endoplasmic reticulum stress-related biomarkers of diabetes nephropathy based on bioinformatics and machine learning[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1206154.

[24] Sankrityayan H, Oza M J, Kulkarni Y A, *et al.* ER stress response mediates diabetic microvascular complications[J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24(12): 2247-2257.

[25] Fan Y, Lee K, Wang N S, *et al.* The role of endoplasmic reticulum stress in diabetic nephropathy[J]. *Curr Diab Rep*, 2017, 17(3): 17.

[26] 王蕊花, 孙大林, 王金晶, 等. 黄芪甲苷调控 IRE-1 α 信号通路改善糖尿病肾病足细胞内质网应激[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2023, 24(11): 957-960; 1035.

[27] 刘馨惠, 张晓东, 方敬爱. 黄芪甲苷对糖尿病肾病大鼠肾组织 IRE1 α 及 GRP78 表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2023, 24(6): 480-483; 565.

[28] 刘 红, 王增四, 高 文, 等. 黄芪甲苷对 STZ 诱导的糖尿病大鼠肾组织内质网应激及 CHOP 信号通道的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(13): 1318-1322.

[29] Wang Z S, Xiong F, Xie X H, *et al.* Astragaloside IV attenuates proteinuria in streptozotocin-induced diabetic nephropathy *via* the inhibition of endoplasmic reticulum stress[J]. *BMC Nephrol*, 2015, 16: 44.

[30] Guo H J, Cao A L, Chu S, *et al.* Astragaloside IV attenuates podocyte apoptosis mediated by endoplasmic reticulum stress through upregulating sarco/endoplasmic reticulum Ca-ATPase 2 expression in diabetic nephropathy[J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 500.

[31] Chen Y F, Gui D K, Chen J G, *et al.* Down-regulation of PERK-ATF4-CHOP pathway by astragaloside IV is associated with the inhibition of endoplasmic reticulum stress-induced podocyte apoptosis in diabetic rats[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 33(6): 1975-1987.

[32] Lee E S, Kim H M, Kang J S, *et al.* Oleanolic acid and N-acetylcysteine ameliorate diabetic nephropathy through reduction of oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in a type 2 diabetic rat model[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(3): 391-400.

[33] Coughlan M T, Nguyen T V, Penfold S A, *et al.* Mapping time-course mitochondrial adaptations in the kidney in experimental diabetes[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2016, 130(9): 711-720.

[34] Cleveland K H, Schnellmann R G. Pharmacological targeting of mitochondria in diabetic kidney disease[J]. *Pharmacol Rev*, 2023, 75(2): 250-262.

[35] 裴 翔, 刘 丹, 欧阳茹, 等. 黄芪甲苷对小鼠 2 型糖尿病肾损伤的保护作用及其基于线粒体质量控制网络的作用[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(24): 6064-6067.

[36] 缪晓杰, 桂定坤, 陈玉强, 等. 黄芪甲苷改善高糖诱导的足细胞损伤和线粒体功能障碍并抑制 Notch 通路激活[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2023, 44(1): 135-141.

[37] Shen Q, Fang J, Guo H J, *et al.* Astragaloside IV attenuates podocyte apoptosis through ameliorating mitochondrial dysfunction by up-regulated Nrf2-ARE/TFAM signaling in diabetic kidney disease[J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 203: 45-57.

[38] Liu X H, Wang W J, Song G F, *et al.* Astragaloside IV ameliorates diabetic nephropathy by modulating the mitochondrial quality control network[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0182558.

[39] 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.

[40] Kalluri R, Neilson E G. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(12): 1776-1784.

[41] Thiery J P, Acloque H, Huang R Y, *et al.* Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease[J]. *Cell*, 2009, 139(5): 871-890.

[42] Liu H F, Wang X H, Liu S F, *et al.* Effects and mechanism of miR-23b on glucose-mediated epithelial-to-mesenchymal transition in diabetic nephropathy[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 70: 149-160.

[43]

Rastaldi M P, Ferrario F, Giardino L, *et al.* Epithelial-mesenchymal transition of tubular epithelial cells in human renal biopsies[J]. *Kidney Int*, 2002, 62(1): 137-146.

[44]

Yang J W, Liu Y H. Blockage of tubular epithelial to myofibroblast transition by hepatocyte growth factor prevents renal interstitial fibrosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(1): 96-107.

[45]

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): BSR20190987.

[46]

Chen X, Yang Y, Liu C X, *et al.* Astragaloside IV ameliorates high glucose-induced renal tubular epithelial-mesenchymal transition by blocking mTORC1/p70S6K signaling in HK-2 cells[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(2): 709-716.

[47]

Wang X L, Gao Y B, Tian N X, *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.

[48]

Hu Y H, Tang W N, Liu W J, *et al.* Astragaloside IV alleviates renal tubular epithelial-mesenchymal transition *via* CX3CL1-RAF/MEK/ERK signaling pathway in diabetic kidney disease[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 1605-1620.

[49]

Stockwell B R, Friedmann Angeli J P, Bayir H, *et al.* Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. *Cell*, 2017, 171 (2): 273-285.

[50]

Li Y, Sun M, Cao F Y, *et al.* The ferroptosis inhibitor liproxstatin-1 ameliorates LPS-induced cognitive impairment in mice[J]. *Nutrients*, 2022, 14(21): 4599.

[51]

Coughlan M T, Sharma K. Challenging the dogma of mitochondrial reactive oxygen species overproduction in diabetic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2016, 90(2): 272-279.

[52]

van Swelm R P L, Wetzels J F M, Swinkels D W. The multifaceted role of iron in renal health and disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(2): 77-98.

[53]

Liu J, Ren J, Zhou L L, *et al.* Proteomic and lipidomic analysis of the mechanism underlying astragaloside IV in mitigating ferroptosis through hypoxia-inducible factor 1 α /heme oxygenase 1 pathway in renal tubular epithelial cells in diabetic kidney disease[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 334: 118517.

[54]

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.

中药调控信号通路干预良性前列腺增生的研究进展

吕海霞^{1,2}, 张新军², 李鑫蕊^{2*}, 苏 酩^{2*}, 王玉清², 孙新茹², 刘圣梅³, 刘善新²
(1. 山东中医药大学药物研究院, 山东 济南 250355; 2. 山东省中医药研究院, 山东 济南 250014; 3. 山东康众宏医药科技开发有限公司, 山东 济南 250101)

摘要: 良性前列腺增生指前列腺组织的非恶性生长或增大, 临床表现为尿频、尿急、夜尿增多等, 具有发病率高的特点。随着老龄化趋势加重, 良性前列腺增生的患病人数正逐年增多, 70 岁以上男性发病率达 80%。中药干预良性前列腺增生具有多组分、多靶点、多途径等优势, 研究表明, 中药通过调控核因子- κ B (NF- κ B)、转化生长因子- β (TGF- β)、磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (Akt)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (Caspase-3)、环氧化酶 2 (COX-2) /前列腺素 E2 (PGE2)、雄激素受体 (AR) 等信号通路来抑制前列腺组织细胞的生长, 促进细胞凋亡, 从而改善良性前列腺增生患者临床症状和生活质量。本文对中药活性成分、中成药和中药复方干预良性前列腺增生的信号通路进行综述, 以期对中药新药研发提供有益参考。

关键词: 中药活性成分; 中成药; 中药复方; 良性前列腺增生; 信号通路

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2025)08-2631-08
doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.08.023

收稿日期: 2024-10-15
基金项目: 山东省重点研发计划项目 (2024TSGC0408); 济南市“海右计划”产业领军人才支持工程项目 (2024); 烟台市科技型中小企业创新能力提升工程计划项目 (2024TSGC055); 山东省技术创新引导计划项目 (YDZX2023027)
作者简介: 吕海霞 (2001—), 女, 硕士生, 从事中药制剂、药效物质基础及作用机制研究。E-mail: llx1707@163.com
* **通信作者:** 李鑫蕊 (1995—), 女, 硕士, 助理研究员, 从事中药制剂、药效物质基础研究。E-mail: lxr1506@163.com
苏 酩 (1988—), 女, 硕士, 副研究员, 从事中药制剂、药效物质基础及作用机制研究。Tel: (0531) 82949813, E-mail: suming0926@163.com