

[综 述]

中药基于 AGEs/RAGE 信号通路干预糖尿病周围神经病变研究进展

刘秋梅¹, 杨举方¹, 蒋慕蓉¹, 杨文丽¹, 饶传洁¹, 付朝东¹, 张 可¹, 刘弘毅^{2*}

(1. 云南中医药大学第一临床医学院, 云南 昆明 650051; 2. 云南省中医医院科研部, 云南 昆明 650021)

摘要: 糖尿病周围神经病变是导致下肢截肢和神经性疼痛的主要原因之一, 严重影响患者生活质量, 晚期糖基化终末产物 (AGEs) /AGEs 受体 (RAGE) 信号通路在本病发生过程中扮演了重要角色。在高血糖环境下, AGEs 通过与 RAGE 结合激活一系列细胞内信号传导途径, 导致氧化应激、炎症反应、血管内皮损伤、脂质代谢紊乱、细胞凋亡、自噬、多元醇途径激活等, 最终造成神经和血管的损伤, 并且上述病理过程相互影响、促进, 从而形成恶性循环, 加速病情进展。本文通过对现有文献进行系统性回顾, 阐述中药单体、复方通过多途径调控 AGEs/RAGE 轴, 包括抑制 AGEs 生成、降低 RAGE 表达、拮抗 AGEs/RAGE 相互作用、增强 AGEs 清除等, 进而发挥抗炎、抗氧化、改善微循环、保护神经等多重药理作用, 可为相关防治提供新的视角和理论依据。

关键词: 中药; 单体; 复方; 糖尿病周围神经病变; AGEs/RAGE 信号通路

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2026)07-2268-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.07.019

糖尿病周围神经病变是糖尿病最普遍的慢性并发症之一。据统计, 超过半数的糖尿病患者在其病程中会发展为糖尿病周围神经病变^[1], 其主要表现为远端对称性肢体麻木、感觉丧失, 部分患者伴有神经性疼痛, 严重者可导致足部溃疡甚至截肢^[2]。糖尿病周围神经病变的确切发病机制尚未完全阐明, 目前认为与高血糖、血脂异常、胰岛素抵抗等引起的一系列病理生理过程, 包括线粒体功能障碍、炎症、氧化应激等有关^[3]。近年来大量研究证实, 晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end-products, AGEs) 及其受体 (receptor for AGEs, RAGE) 在糖尿病周围神经病变发生发展中起到关键作用^[4]。糖尿病患者由于长期处于高血糖状态, AGEs 的生成和积累显著增加。AGEs 与 RAGE 结合后, 激活下游信号通路, 诱导氧化应激、炎症反应、血管功能障碍和神经元损伤, 最终促进糖尿病周围神经病变的发生和发展^[5-6]。中药在糖尿病周围神经病变的治疗中具有独特的优势。现代药理学研究表明, 多种中药及其活性成分可通过调控 AGEs/RAGE 信号通路, 发挥抗氧化、抗炎、保护血管内皮、抑制细胞凋亡、调节糖脂代

谢等作用, 从而延缓糖尿病周围神经病变的进展^[7-8]。本文综述 AGEs/RAGE 信号通路在糖尿病周围神经病变发病机制中的作用, 并重点介绍中药干预该通路的研究进展, 以期对糖尿病周围神经病变的防治提供新的思路和理论依据。

1 AGEs/RAGE 信号通路

AGEs 是一类复杂的化合物, 它们通过非酶促糖基化反应自发形成, 这个过程也被称为美拉德反应^[9]。在高血糖环境中, AGEs 的形成加速, 导致细胞外基质蛋白、胶原蛋白和其他生物大分子发生修饰, 进而影响这些分子的功能。RAGE 是一种位于细胞表面的跨膜受体, 属于免疫球蛋白超家族的一员^[10]。两者相互作用, 增加对氧化应激损伤的易感性, 导致各种炎症基因的转录激活, 释放促炎性细胞因子, 从而增强炎症反应。

AGEs 与 RAGE 结合后, 可以激活多个信号转导途径, 其中最显著的是核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路。NF- κ B 是重要的转录因子, 负责调节许多炎症相关基因的表达。NF- κ B 信号通路的激活会导致 RAGE 聚集和构象变化。这些变化可激活胞内的信号转导分子, 如丝裂原活

收稿日期: 2025-04-29

基金项目: 国家自然科学基金 (82360919); 云南省自然科学基金 (202301AZ070001-066)

作者简介: 刘秋梅 (1998—), 女, 硕士在读, 从事津液病中医药防治研究。E-mail: 3254003532@qq.com

* 通信作者: 刘弘毅 (1987—), 男, 博士, 副教授, 副主任医师, 从事津液病的中医药防治研究。E-mail: realliuhongyi@126.com

网络出版日期: 2025-07-17

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20250717.1322.002.html>.

化蛋白激酶（mitogen-acti-vated protein kinase, MAPK）和磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphoinositide 3-kinase, PI3K）。PI3K 的激活进一步激活蛋白激酶 B（protein kinase B, Akt）和 I κ B 激酶（I κ B kinas, IKK），后者使 NF- κ B 抑制因子（inhibitor of NF- κ B, I κ B）磷酸化。磷酸化的 I κ B 从 NF- κ B 复合体中解离，并被降解，释放出 NF- κ B。游离的 NF- κ B 转移到细胞核中，激活下游的基因转录，包括细胞因子、趋化因子、粘附分子等炎症相关基因。除 NF- κ B 外，AGEs/RAGE 信号通路还可以激活 Janus 激酶（Janus kinase, JAK）/信号转导与转录激活因子（signal transducer and activator of transcription, STAT）信号通路，影响细胞增殖、分化和凋亡。此外，其能激活其他信号转导途径，如 p38 MAPK 和细胞外信号调节激酶 1/2（extracellular signal regulated kinase1/2, ERK1/2）信号通路，诱导细胞内多种生物学过程发生。综上所述，AGEs/RAGE 信号通路的激活导致了一系列的生理和病理效应^[11-12]。

2 AGEs/RAGE 信号通路在糖尿病周围神经病变中的作用机制

研究表明，持续的高糖环境所介导的 AGEs/RAGE 信号通路异常与糖尿病周围神经病变的发生发展密切相关，主要通过增加氧化应激、释放炎症介质、损伤血管内皮、产生微循环障碍、诱导细胞凋亡、自噬、脂质代谢紊乱、激活多元醇途径等发病机制，加速糖尿病周围神经病变的进程。

2.1 增加氧化应激 氧化应激是糖尿病周围神经病变的重要病理生理途径，在高血糖状态下，葡萄糖及其衍生物的非酶糖基化与蛋白质、核苷酸、脂质发生化学相互作用，导致不可逆 AGEs 的形成。AGEs 与 RAGE 的结合会诱导细胞内产生大量的活性氧（reactive oxygen species, ROS）和活性氮（reactive nitrogen species, RNS）等自由基，导致周围神经系统神经元和雪旺细胞凋亡，从而导致氧化应激的发生^[13]。神经细胞受到氧化应激的影响，出现线粒体功能障碍、能量代谢紊乱等问题，最终导致神经损伤^[14]。

2.2 释放炎症介质 在糖尿病周围神经病变中，炎症反应主要由多种炎症因子介导，包括肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ）、白细胞介素（interleukin, IL）、前列腺素 E2 等^[15]。AGEs 与 RAGE 结合后，能激活 NF- κ B 等转录因子，这些转录因子能升高多种促炎细胞因子和趋化

因子水平，如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等^[16]。AGEs 与 RAGE 的结合也会激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（nico-tinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH）氧化酶并释放大量 ROS，促进 p65 磷酸化，升高 NF- κ B 激活和各种 NF- κ B 依赖性促炎基因表达。ROS 诱导的氧化应激还可以反过来促使 AGEs 的生成和堆积，同时 NF- κ B 的激活能作用于 RAGE 基因启动子的 2 个 NF- κ B 结合位点上增强 RAGE 的转录，最终导致 AGEs 与 RAGE 的结合增多从而加剧炎症反应，炎症反应的加剧不仅直接损害神经组织，还会招募更多的免疫细胞到受损区域，进一步加重炎症反应和组织损伤^[17]。

2.3 损伤血管内皮、微循环障碍 正常的微血管壁是以基膜为基础的。高糖诱导血管内皮细胞损伤，使基底膜进行性增厚，受累微血管梗阻，从而导致组织缺氧，病变增加^[18]。血管内皮生长因子广泛分布在人周围神经微血管内皮细胞中，可导致 AGEs 分泌增加，从而减少周围神经微血管内皮细胞中紧密连接相关蛋白 Claudin-5 的生成^[19]。血管功能障碍减少了神经组织的血液供应，加剧了神经损伤的程度^[20]。

2.4 诱导细胞凋亡 细胞凋亡是一个由基因控制的细胞自主的有序的死亡。AGEs/RAGE 信号通路的激活能够通过多种途径促进细胞凋亡，包括通过激活 Caspase 家族成员来启动凋亡程序。神经细胞的过度凋亡会导致神经纤维数量减少，神经传导速度下降，最终影响神经功能^[21]。研究表明，在糖尿病状态下，某些凋亡相关基因可能被异常激活，导致神经细胞凋亡增加。线粒体是细胞凋亡的关键调节器。AGEs/RAGE 信号通路可通过影响线粒体功能来诱导细胞凋亡，具体机制包括破坏线粒体膜电位、增加线粒体通透性转变等，导致线粒体释放促凋亡因子如细胞色素 C 等，进而激活 Caspase 级联反应，诱导细胞凋亡^[22]。

2.5 紊乱脂质代谢 脂质毒性是糖尿病发病的独立危险因素，高血糖和高血脂状态会促进 AGEs 的生成。在糖尿病等糖脂代谢异常疾病中，由于血糖和血脂水平升高，非酶促糖基化反应加速，AGEs 在体内积累增加^[23]。AGEs 与 RAGE 的相互作用会激活 NF- κ B 等信号通路，促进炎症因子的释放和氧化应激的产生^[24]。这些病理过程会进一步加剧糖脂代谢的紊乱，形成恶性循环。研究表明，AGEs 的积累会加剧胰岛素抵抗和炎症反应，导致血糖和血脂水平持续升高^[25]。孙卓浩等^[26]也证

实，高糖情况下生成大量的 AGEs，会使细胞因子和氧自由基过度释放，导致细胞的老化甚至死亡，造成脂质代谢紊乱。

2.6 自噬 自噬是一种细胞内的自我分解机制，通过降解和再循环系统维持细胞稳态。它能够清除细胞内受损的蛋白质、脂质和其他细胞质物质，甚至包括整个细胞器如线粒体。自噬在维持细胞健康、防止疾病发生方面具有重要意义^[27]。AGEs 可能通过激活 NF-κB 等信号通路，间接影响自噬相关基因的表达和自噬体的形成。另外，AGEs 与 RAGE 的结合也可能直接干扰自噬的正常功能，导致自噬流受阻或自噬效率降低。自噬可以通过清除细胞内受损的蛋白质和细胞器，减少 AGEs 的生成，从而间接降低 AGEs 的积累。同时，自噬也可能通过调节 RAGE 的表达或信号传导途径，直接影响 AGEs/RAGE 信号通路的活性，减轻 AGEs/RAGE 信号通路引起的氧化应激和炎症反应，从而

保护细胞和组织免受损伤。

2.7 激活多元醇途径 多元醇途径，也称为山梨醇-醛糖还原酶途径，是葡萄糖代谢的一个旁路^[28]。在高血糖状态下，葡萄糖通过醛糖还原酶（aldose reductase，AR）被催化为山梨醇，山梨醇再通过山梨醇脱氢酶氧化为果糖。这一过程中，山梨醇的积累会导致细胞内的渗透压升高，抑制 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性，影响细胞内离子平衡，进而引发一系列病理变化^[29-30]。长期高血糖状态会导致多元醇途径代谢途径发生变化，最终导致细胞内环境失衡，细胞功能障碍，葡萄糖与神经细胞内的胶原非酶性结合，形成 AGE 产物，使腱鞘增生增厚，进而影响神经细胞的结构和功能，引起糖尿病周围神经病变的发生^[31-32]。

AGEs/RAGE 信号通路在糖尿病周围神经病变中的发病机制见图 1。

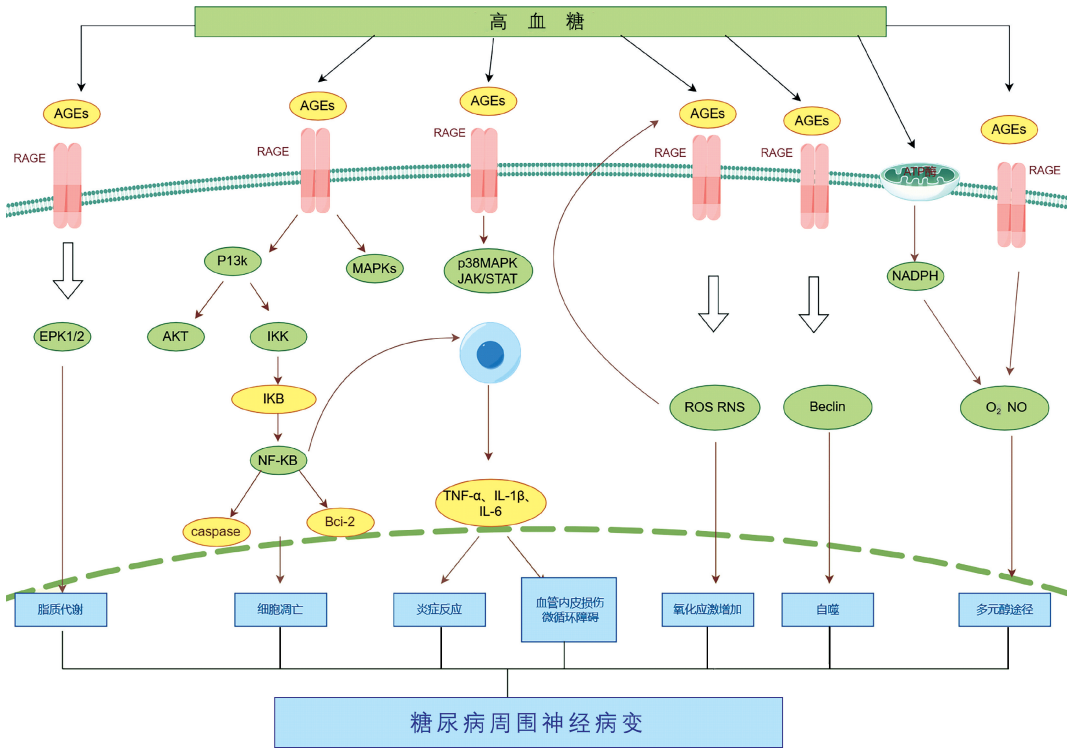


图 1 AGEs/RAGE 信号通路在糖尿病周围神经病变中的作用机制

3 中药调控 AGEs/RAGE 信号通路干预糖尿病周围神经病变

3.1 单体 穿心莲内酯是穿心莲的提取物，具有抗氧化、抗炎、抗糖尿病及神经保护作用。孙跃先等^[33]研究发现，穿心莲内酯可降低糖尿病周围神经病变大鼠空腹血糖，降低高迁移率族蛋白 B1（high mobility group box 1 protein，HMGB1）、

RAGE 蛋白表达，抑制 NF-κB p65 蛋白发生磷酸化，减少氧化应激，从而改善糖尿病周围神经病变大鼠坐骨神经损伤，并呈剂量依赖性。

连翘苷是连翘的干燥果实提取物，具有抗炎、抗氧化、降血糖的作用。郑领涛等^[34]研究证实，连翘苷可降低糖尿病周围神经病变大鼠体内 HMGB1、RAGE 蛋白表达和 IL-6、TNF-α 等炎症因

子水平，减轻糖尿病周围神经病变大鼠的炎症反应及氧化应激，从而减轻症状。

黄芩素属于黄酮类化合物，研究表明，黄芩素可以减少糖尿病患者血清 AGEs 水平，稳定细胞外基质结构，使血管内皮细胞中 NO 的生成不易破坏，保护神经和血管正常生理功能，从而减轻对周围神经系统的损伤，延缓病程进展^[35]。

山柰酚从山柰根中分离而得，具抗氧化、抗炎的作用。山柰酚能减少 AGEs 的产生，抑制 NF- κ B 信号通路，减轻炎症因子的释放和神经元细胞凋亡，起到抗氧化应激作用，从而缓解糖尿病周围神经病变症状^[36]。

丹酚酸 A 具有抗炎、抗氧化应激的作用。Yu 等^[37]发现，丹酚酸 A 可通过降低糖尿病周围神经病变大鼠中丙二醛（malondialdehyde，MDA）、AGEs 水平，升高超氧化物歧化酶（superoxide

dismutase，SOD）活性，起到抗氧化应激的作用，从而改善糖尿病周围神经病变症状。

环烯醚萜苷是生地黄的有效成分，具有抗炎、调节血糖等作用。研究发现，环烯醚萜苷能降低细胞内 SOD、ROS 水平，抑制 AGEs 的生成，减少炎症因子的释放，抑制炎症反应、氧化应激，从而减轻内皮细胞的损伤，对 AGEs 引起的糖尿病血管病变具有改善作用^[38]。

阿魏酸钠是从当归、川芎中分离而得，具有促进免疫、抗氧化等作用。赵同峰等^[39]研究发现，阿魏酸钠可减少糖尿病大鼠血清 SOD、过氧化氢酶（catalase，CAT）、MDA 的生成，抑制 AGEs 的形成，从而发挥抗氧化作用，抑制氧化应激，防止糖尿病微血管病变。

中药调控 AGEs/RAGE 信号通路干预糖尿病周围神经病变具体总结见表 1。

表 1 中药提取物调控 AGEs/RAGE 信号通路干预糖尿病周围神经病变的作用机制

中药单体	研究对象	剂量/(mg·kg ⁻¹)	主要生物学效应表达	作用机制	文献
穿心莲内酯	SPF 级 SD 大鼠	0.833、3.332	MDA、HMGB1 表达和 RAGE、NF- κ B p65 水平降低，SOD 活性升高	抑制 HMGB1、RAGE 表达，减轻氧化应激，减轻神经损伤	[33]
连翘苷	SPF 级 SD 大鼠	50、100、200	IL-6、TNF- α 、MDA、ROS、RAGE 水平和 HMGB1 表达降低，SOD 活性升高	抑制 HMGB1、RAGE 表达，减轻炎症反应，抑制氧化应激	[34]
山柰酚	Wistar 大鼠	5、10	空腹血糖、AGEs、TNF- α 、NO、TGF- β 、IL-1 β 水平降低，血清胰岛素水平和疼痛阈值、触觉撤退阈值提高，神经传导速度加快，GSH、SOD 活性升高	抑制 AGEs 形成，抗氧化应激，减轻炎症反应	[36]
丹酚酸 A	SD 大鼠	0.3、1、3	MDA、AGEs 水平降低，SOD 活性升高，机械痛觉阈值和神经传导速度提高	减少 AGEs 蓄积，抑制氧化应激，减少神经生长因子产生，保护神经和血管	[37]
阿魏酸钠	Wistar 大鼠	110	果糖胺、AGEs 水平降低，SOD 活性升高	减少 AGEs 的产生，抑制 NF- κ B 信号通路，减轻炎症因子的释放和神经元细胞凋亡，抗氧化应激的作用	[39]

3.2 复方 糖心安是绞股蓝、黄芩等多味中药的提取物。向晓雪等^[40]发现，糖心安可以减少糖尿病周围神经病变大鼠中 AGEs 的生成和氧化应激，提高周围神经的传导功能，改善神经病变。

芪葛通络方由黄芪、葛根、当归、生地、桂枝、五味子、地龙组成，具有活血通络逐瘀、益气滋阴补脏之功。刘业惠^[41]证实，芪葛通络方可降低糖尿病周围神经病变大鼠糖化血清蛋白表达和坐骨神经 AGEs、RAGE mRNA 表达，提高坐骨神经传导速度，从而起到修复神经、改善神经功能的作用。

归龙汤由当归、赤芍、桂枝、地龙、路路通、细辛、银杏叶组成，具有温阳、活血、通络的作用。赖圆瑾^[42]研究表明，归龙汤通过降低 AR、AGEs 表达，减少红细胞中山梨醇的积聚，减轻糖尿病周围神经病变症状。

黄芪桂枝五物汤具有益气活血、和营通脉的疗

效，由黄芪、桂枝、芍药、生姜、大枣组成。研究表明，黄芪桂枝五物汤可抑制 AGEs/RAGE/NF- κ B 信号通路的活性，减少 AGEs 的蓄积，降低 RAGE 表达和 IL-1 β 、TNF- α 等炎症介质的释放，达到缓解糖尿病周围神经病变症状的目的^[43]。

复方芍药胶囊由川芎、赤芍、黄精、地骨皮、海藻、水飞蓟、桑枝、防风、桂枝、黄芪、川牛膝、瓦松组成，具有养阴生津、清虚热、活血化瘀、除湿通痹、解毒的功效^[44]。研究发现，复方芍药胶囊能降低 Bcl-2 相关蛋白 X（Bcl2-associated X，Bax）、B 淋巴细胞瘤-2（B-cell lymphoma 2，Bcl-2）、Caspase-3 表达和 AGEs、一氧化氮合酶（nitric oxide synthase，NOS）水平，升高血清 SOD 活性，抑制氧化应激，达到神经保护作用^[7]。

消渴通痹颗粒由黄芪、当归、葛根、桑白皮、威灵仙、祖师麻组成，具有益气活血、通络止痛的

作用。张效科等^[45]研究发现，消渴通痹颗粒可调节血糖，升高 SOD 活性，降低 MDA 水平和 AR 活性，抑制 AGEs 在糖尿病周围神经病变大鼠中的表达，拮抗多元醇通路，从而保护周围神经。

周络通胶囊由黄芪、桂枝、当归、生地黄、细辛组成，具有益气养阴、温络止痛的功能。张会欣等^[46]发现，周络通胶囊可调节血糖，降低 AGEs 的积聚，降低 RAGE 表达，抑制 AGEs 与 RAGE 结合，减轻坐骨神经损伤，提高神经传导速度，改善神经病变。

筋脉通胶囊由菟丝子、女贞子、水蛭、桂枝、元胡等组成，具有补肾活血、温经通脉之功。黄文智等^[47]研究发现，筋脉通可抑制糖尿病周围神经病变大鼠体内的非酶糖基化反应，降低 AGEs、RAGE 表达，减少 AGEs 和 RAGE 之间的相互作用，抑制氧化应激，从而减轻 AGEs 对周围神经的损伤，防治糖尿病周围神经病变。

附子汤由附子、白术、茯苓、人参、芍药组成，具有温阳散寒止痛的作用。张垚^[48]研究发现，附子汤可降低 AGEs、RAGE 表达，抑制 BV2 细胞的异常激活和炎症信号通路的活化，减轻氧化应激反应，减少炎症因子和凋亡因子的释放，从而缓解糖尿病病理性疼痛。

活血解毒方由黄连、鬼箭羽等组成，具有清热解毒、活血化瘀的作用。韩静等^[49]研究表明，活血解毒方可抑制 AGEs/RAGE/NF- κ B 信号通路，降低 AGEs、RAGE、NF- κ B 蛋白表达，进而改善糖尿病周围神经病变。

芪归糖痛宁颗粒由黄芪、当归、生地、葛根、延胡索、鸡血藤、威灵仙组成，具有益气活血、化瘀止痛作用。崔李群^[50]研究发现，芪归糖痛宁颗粒可抑制 AGEs 的生成途径，降低 AGEs、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶（poly ADP-ribose polymerase, PARP）表达，从而抑制氧化应激，发挥抗糖尿病周围神经病变作用。

加味四妙汤由黄柏、薏苡仁、苍术、牛膝、白术、党参、丹参、羌活、威灵仙、茵陈、草薢、泽泻、葛根、甘草组成，具有清热祛湿、健脾活血的作用。邓海鏢等^[51]发现，加味四妙汤可降低糖尿病周围神经病变患者 AGEs、低氧诱导因子 1 α （hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α ）水平，调节糖脂代谢，改善糖尿病周围神经病变患者临床症状。

王振刚等^[52]运用自拟糖痹通方治疗糖尿病周

围神经病变患者 124 例，治疗 8 周后发现，自拟糖痹通方可升高血清胰岛素样生长因子 1（insulin-like growth factor 1, IGF-1）、NO、前列腺素 I₂（prostaglandin I₂, PGI₂）表达，减少 AGEs 形成，促进微循环，减轻感觉障碍及疼痛。

杨曼等^[53]研究表明，苗药窝锦降糖颗粒可降低糖尿病周围神经病变大鼠中 AGEs 的蓄积，升高热休克蛋白 70（heat shock protein 70, Hsp70）表达，抑制 NF- κ B 信号通路，改善坐骨神经受损程度。

糖痹康干膏由黄芪、桂枝、赤芍、女贞子、黄芩、黄连、鸡血藤、水蛭、延胡索组成，具有益气养阴、温阳通脉、活血化瘀的作用。吴利佳等^[54]将糖痹康干膏作用于 SD 大鼠，证实其可降低大鼠空腹血糖、提高机械痛阈、改善坐骨神经病理结构和 AGEs、RAGE、乙二醛酶-1（glyoxalase-1, GLO-1）表达，从而减轻氧化应激、炎症反应，保护神经结构和功能。

中药复方调控 AGEs/RAGE 信号通路干预糖尿病周围神经病变具体总结见表 2。

4 结语和展望

糖尿病周围神经病变因其高发病率和严重危害性引起了医学界的广泛关注。AGEs/RAGE 在糖尿病周围神经病变的发生和发展中起着关键作用，AGEs/RAGE 信号通路的激活会导致细胞功能紊乱、炎症反应和氧化应激等一系列病理过程。中药在糖尿病周围神经病变的防治中展现出了独特的优势。中药通过调节 AGEs/RAGE 信号通路，改善糖尿病患者的糖脂代谢紊乱，减轻氧化应激损伤、炎症反应，促进周围血管的舒张，调节多元醇途径代谢，改善周围神经的血供，从而有效防治糖尿病周围神经病变。其中涉及的中药单体、中药复方通过调控 AGEs/RAGE 信号通路，发挥多靶点作用来防治糖尿病周围神经病变，以益气养阴、活血化瘀、通络止痛为主要功效，为利用 AGEs/RAGE 途径治疗糖尿病周围神经病变提供了新方向。

尽管中药在基于 AGEs/RAGE 信号通路防治糖尿病周围神经病变方面已经取得了一些初步成果，但仍存在许多挑战和需要进一步研究的问题。首先，AGEs/RAGE 信号通路的作用机制十分复杂，涉及多个下游信号通路和分子靶点。因此，需要更深入地研究 AGEs/RAGE 信号通路在糖尿病周围神经病变中的具体作用机制，以便为中医药的防治提供更为精确的理论依据。其次，目前关于中医药调

表 2 中药复方通过 AGEs/RAGE 信号通路干预糖尿病周围神经病变作用机制

中药复方	研究对象	剂量	主要生物学效应表达	作用机制	文献
芪葛通络方	SD 大鼠	1. 84、7. 36 g/kg	AGEs、RAGE 水平和 RAGE mRNA 表达降低	调控 AGEs/RAGE 信号通路,减少神经损伤	[41]
归龙汤	糖尿病周围神经病变患者	每次 200 mL	醛糖还原酶水平降低	调控 AGEs 信号通路,抑制多元醇途径激活	[42]
黄芪桂枝五物汤	SPF 级 Wistar 大鼠	2. 43、4. 85、19. 40 g/kg	IL-1β、TNF-α、RAGE、NF-κB p65 水平降低	抑制 AGEs/RAGE/NF-κB 信号通路,抗氧化应激,减轻炎症反应	[43]
复方芍药胶囊	SD 大鼠	0. 12、0. 36、1. 20 g/kg	Bax、Bcl-2、Caspase-3 表达和 AGEs、NOS 水平降低,SOD 活性升高	调控 AGEs 信号通路,抗氧化应激,抑制多元醇途径	[44]
消渴通痹颗粒	SD 大鼠	0. 625、1. 25、1. 875 g/kg	AGEs 水平和醛糖还原酶活性降低	调控 AGEs 信号通路,拮抗多元醇途径	[45]
周络通胶囊	KK/Upj-Ay 小鼠	1. 71、3. 43、6. 85 g/kg	空腹血糖、糖化血红蛋白、AGEs、RAGE 水平降低	调控 AGEs/RAGE 信号通路,减轻神经损伤	[46]
筋脉通	SD 大鼠	0. 4375、0. 875、1. 75 g/kg	AGEs、RAGE 水平降低	调控 AGEs/RAGE 信号通路,减轻神经组织损伤	[47]
附子汤	SD 大鼠	2. 97、5. 94、11. 88 g/kg	AGEs、RAGE、TNF-α、IL-1β、IL-6、MCP1、Bax、SOD 水平和 p-Akt、p-p38、p-ERK 表达降低	调控 AGEs/RAGE 信号通路,抑制 NF-κB 信号通路,抗氧化应激,减轻炎症反应	[48]
活血解毒方	SD 大鼠	0. 29、0. 58 g/kg	AGEs、RAGE、NF-κB 水平降低	抑制 AGEs/RAGE/NF-κB 信号通路的激活,减轻炎症反应	[49]
芪归糖痛宁颗粒	SD 大鼠	3、12 g/kg	AGEs、MDA 水平和 PARP mRNA 表达降低,SOD 活性升高	调控 AGEs/RAGE 信号通路,抗氧化应激	[50]
加味四妙汤	糖尿病周围神经病变患者	每次 250 mL	AGEs、TG、TC、LDL-C、HIF-1α 水平降低	调控 AGEs 信号通路,调节糖脂代谢	[51]
自拟糖痹通方	糖尿病周围神经病变患者	每次 150 mL	IGF-1、NO、PGI ₂ 水平升高	调控 AGEs 信号通路,改善微循环	[52]
苗药窝锦降糖颗粒	Wistar 大鼠	1. 17、2. 34、4. 68 g/kg	AGEs 水平降低,Hsp70 表达升高	调控 AGEs、NF-κB 信号通路,减轻炎症反应	[53]
糖痹康干膏	SD 大鼠	3、6、12 g/kg	AGEs、RAGE、GLO-1 水平降低	调控 AGEs/RAGE 信号通路,抗氧化应激,减轻炎症反应	[54]

控 AGEs/RAGE 信号通路的研究大多停留在细胞和动物实验阶段，缺乏大规模的临床试验数据支持。因此，需要开展更多的临床试验，验证中药在糖尿病周围神经病变防治中的疗效和安全性。此外，中药的复方制剂成分复杂，不同药物之间的相互作用和配伍规律尚不完全清楚。因此，需要深入研究中药复方制剂的组成原则和配伍规律，以便更好地发挥其在糖尿病周围神经病变防治中的作用。最后，随着现代生物技术和药理学的发展，中药在糖尿病周围神经病变防治中的新药研发也将迎来更多的机遇和挑战。通过运用现代科技手段，深入挖掘中药的有效成分和作用机制，有望开发出更多具有自主知识产权的中药新药，为糖尿病周围神经病变患者提供更好的治疗选择。

综上所述，中药在基于 AGEs/RAGE 信号通路防治糖尿病周围神经病变方面已经取得了一定的研究成果，但还需要更多的科学研究来进一步验证这些发现，并将其转化为临床实践中可行的治疗方案。未来，需要进一步加强中医药的基础研究和临床研究，推动中医药在糖尿病周围神经病变防治中的广泛应用和发展。

参考文献：

[1] Wang W M, Ji Q H, Ran X W, *et al.* Prevalence and risk factors of diabetic peripheral neuropathy: a population-based cross-sectional study in China[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2023, 39(8): e3702.

[2] Elafros M A, Andersen H, Bennett D L, *et al.* Towards prevention of diabetic peripheral neuropathy: clinical presentation, pathogenesis, and new treatments[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(10): 922-936.

[3] Li J J, Guan R Q, Pan L M. Mechanism of Schwann cells in diabetic peripheral neuropathy: A review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(1): e32653.

[4] Chen P F, Huang G X, Gu W T, *et al.* Exploration of the mechanisms of Bu-Yang-Huan-Wu Decoction in the treatment of diabetic peripheral neuropathy by integrating of serum pharmacology and network pharmacology[J]. *Chem Biodivers*, 2024, 21(9): e202400910.

[5] Strand N, Anderson M A, Attanti S, *et al.* Diabetic neuropathy: Pathophysiology review[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2024, 28(6): 481-487.

[6] Lin Q X, Li K Z, Chen Y N, *et al.* Oxidative stress in diabetic peripheral neuropathy: pathway and mechanism-based treatment[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(8): 4574-4594.

[7] Yu M X, Lei B, Song X, *et al.* Compound XiongShao

Capsule ameliorates streptozotocin-induced diabetic peripheral neuropathy in rats *via* inhibiting apoptosis, oxidative-nitrosative stress and advanced glycation end products[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 268: 113560.

[8] He L S, Wang H, Gu C J, *et al.* Administration of traditional Chinese blood circulation activating drugs for microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016(1): 1081657.

[9] Shen C Y, Lu C H, Wu C H, *et al.* The development of maillard reaction, and advanced glycation end product (AGE) -receptor for AGE (RAGE) signaling inhibitors as novel therapeutic strategies for patients with AGE-related diseases[J]. *Molecules*, 2020, 25(23): 5591.

[10] Waugh M L, Wolf L M, Turner J P, *et al.* Modulating the RAGE-induced inflammatory response: Peptoids as RAGE antagonists[J]. *Chembiochem*, 2023, 24(22): e202300503.

[11] Abdelkader N F, Ibrahim S M, Moustafa P E, *et al.* Inosine mitigated diabetic peripheral neuropathy *via* modulating GLO1/AGEs/RAGE/NF- κ B/Nrf2 and TGF- β /PKC/TRPV1 signaling pathways[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 145: 112395.

[12] Khalid M, Petroianu G, Adem A. Advanced glycation end products and diabetes mellitus: mechanisms and perspectives[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(4): 542.

[13] Babizhayev M A, Stokov I A, Nosikov V V, *et al.* The role of oxidative stress in diabetic neuropathy: generation of free radical species in the glycation reaction and gene polymorphisms encoding antioxidant enzymes to genetic susceptibility to diabetic neuropathy in population of type I diabetic patients[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71: 1425-1443.

[14] Sugimoto K, Yasujima M, Yagihashi S. Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy[J]. *Curr Pharm Des*, 2008, 14(10): 953-961.

[15] Wetzler C, Kampfer H, Stallmeyer B, *et al.* Large and sustained induction of chemokines during impaired wound healing in the genetically diabetic mouse: prolonged persistence of neutrophils and macrophages during the late phase of repair[J]. *Invest Dermatol*, 2000, 115(2): 245-253.

[16] 史珊珊. 补阳还五汤通过调控 AGEs-RAGE 信号通路对糖尿病创面的治疗作用研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2023.

[17] Shi P P, Gong H, Lyu L W, *et al.* Low bone turnover is associated with advanced glycation end-products, oxidative stress, and inflammation induced by type 2 diabetes mellitus[J]. *FASEB J*, 2024, 38(15): e23871.

[18] He L S, Wang H, Gu C J, *et al.* Administration of traditional Chinese blood circulation activating drugs for microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016(1): 1081657.

[19] 侯清誉. 基于 AGE/RAGE 通路对 TRPV1 的调控探究“调脏通络”电针对痛性糖尿病周围神经病变伴微血管障碍的机制研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2024.

[20] Yamagishi S, Nakamura K, Matsui T, *et al.* Receptor for advanced glycation end products (RAGE): a novel therapeutic target for diabetic vascular complication[J]. *Curr Pharm Des*, 2008, 14(5): 487-495.

[21] 罗 娜, 王 琦, 杨文强, 等. 晚期糖基化终末产物对大鼠雪旺细胞增殖和凋亡影响的体外研究[J]. 临床神经外科杂志, 2021, 18(1): 41-46; 52.

[22] Zhu J X, Hu Z Y, Luo Y F, *et al.* Diabetic peripheral neuropathy: pathogenetic mechanisms and treatment[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 14: 1265372.

[23] Fishman S L, Sonmez H, Basman C, *et al.* The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review[J]. *Mol Med*, 2018, 24(1): 59.

[24] Asadipooya K, Uy E M. Advanced glycation end products (AGEs), receptor for AGEs, diabetes, and bone: review of the literature[J]. *Endocr Soc*, 2019, 3(10): 1799-1818.

[25] Shu M, Cheng W Z, Jia X, *et al.* AGEs promote atherosclerosis by increasing LDL transcytosis across endothelial cells *via* RAGE/NF- κ B/Caveolin-1 pathway[J]. *Mol Med*, 2023, 29(1): 113.

[26] 孙卓浩, 庞德水, 周冬梅, 等. 糖尿病周围神经病变患者 AGEs 及脂质代谢指标的变化[J]. 医学综述, 2016, 22(12): 2495-2497.

[27] 袁久术, 周明阳, 王雪茹, 等. 中医药通过自噬防治糖尿病周围神经病变作用机制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(4): 165-170; 294.

[28] Garg S S, Gupta J. Polyol pathway and redox balance in diabetes[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 182: 106326.

[29] Lund J, Ouwens D M, Wettergreen M, *et al.* Increased glycolysis and higher lactate production in hyperglycemic myotubes[J]. *Cells*, 2019, 8(9): 1101.

[30] Sharma S, Mustafiz A, Singla-Pareek S L, *et al.* Characterization of stress and methylglyoxal inducible triose phosphate isomerase (OscTPI) from rice[J]. *Plant Signal Behav*, 2012, 7(10): 1337-1345.

[31] Niimi N, Yako H, Takaku S, *et al.* Aldose reductase and the polyol pathway in schwann cells: Old and new problems[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1031.

[32] 陈振宇, 汤礼军. 多元醇通路与氧化应激在糖尿病慢性并发症中的关系[J]. 西南军医, 2014, 16(3): 334-336.

[33] 孙跃先, 王九妹, 崔新刚, 等. 穿心莲内酯调节 HMGB1/RAGE 信号通路对糖尿病周围神经病变大鼠坐骨神经功能损伤的影响[J]. 中国药房, 2024, 35(5): 572-577.

[34] 郑领涛, 申妍姣, 宋丽明. 连翘苷抑制 HMGB1/RAGE 信号通路减轻大鼠糖尿病周围神经病变坐骨神经损伤[J]. 免疫学杂志, 2024, 40(1): 46-52.

[35] 王 星, 李彩娜, 申竹芳. 黄芩素对糖尿病周围神经病变保护作用机制研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(1): 70-72; 76.

[36] Kishore L, Kaur N, Singh R. Effect of kaempferol isolated from seeds of *Eruca sativa* on changes of pain sensitivity in streptozotocin-induced diabetic neuropathy[J]. *Inflammopharmacology*, 2018, 26(4): 993-1003.

[37]

Yu X Y, Zhang L, Yang X Y, *et al.* Salvianolic acid A protects the peripheral nerve function in diabetic rats through regulation of the AMPK-PGC1 α -Sirt3 axis[J]. *Molecules*, 2012, 17(9): 11216-11228.

[38]

陆春红, 许惠琴, 刘 凯, 等. 生地环烯醚萜苷类成分对 AGEs 损伤 HUVEC 的保护作用[J]. 南京: 南京中医药大学学报, 2015, 31(1): 55-59.

[39]

赵同峰, 邓华聪, 赵江佩, 等. 阿魏酸钠对糖尿病大鼠主动脉胶原非酶糖基化的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2003, 19(2): 63-64.

[40]

向晓雪, 葛 麟, 王 莉, 等. 糖心安对 II 型糖尿病大鼠周围神经病变的保护作用及其机理研究[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(5): 82-85.

[41]

刘业惠. 芪葛通络方调节糖尿病周围神经病变大鼠 AGEs/RAGE 信号通路的实验研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2018.

[42]

赖圆瑾. 归龙汤对糖尿病周围神经病变醛糖还原酶及终末糖基化蛋白的影响[D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.

[43]

方 颖, 王亚东, 周 雯, 等. 黄芪桂枝五物汤对糖尿病周围神经病变大鼠模型 AGEs/RAGE/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(13): 52-58.

[44]

崔恒菁, 朱伟嵘, 周金晶, 等. 复方芍药胶囊治疗糖尿病周围神经病变的临床观察[J]. 中国药房, 2018, 29(2): 223-228.

[45]

张效科, 段玉红, 孟凡冰. 复方中药干预糖尿病大鼠周围神经病变的机理研究[J]. 陕西中医, 2008, 29(6): 755-756.

[46]

张会欣, 魏 刚, 王宏涛, 等. 周络通胶囊对糖尿病周围神经病变小鼠坐骨神经糖基化终末产物及受体的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(23): 168-172.

[47]

黄文智, 梁晓春, 王普艳, 等. 筋脉通对实验性糖尿病大鼠坐骨神经 AGEs 及其受体表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(4): 806-809.

[48]

张 垚. 基于抗糖基化探讨附子汤对糖尿病神经病理性疼痛模型大鼠的治疗作用[D]. 广州: 广州中医药大学, 2023.

[49]

韩 静, 余俊达, 姚 青, 等. 活血解毒方对糖尿病大鼠坐骨神经 AGEs-RAGE-NF- κ B 途径的影响[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(9): 2151-2153.

[50]

崔李群. 益气养阴通络方干预糖尿病周围神经病变及对大鼠坐骨神经 AGEs、PARP mRNA 表达的影响研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2015.

[51]

邓海镖, 高晓欢, 汪栋材, 等. 清热祛湿法治疗糖尿病周围神经病变临床研究[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(3): 387-393.

[52]

王振刚, 安晓霞, 陈 莉, 等. 自拟糖痹通方治疗 2 型糖尿病远端对称性多发性神经病变临床研究[J]. 广西中医药, 2016, 39(6): 19-21.

[53]

杨 曼, 张黔丽, 杨再波, 等. 苗药窝锦降糖颗粒对糖尿病周围神经病大鼠血糖、坐骨神经 AGEs 及 Hsp70 表达的影响[J]. 饮食保健, 2020, 7(25): 51-52.

[54]

吴利佳, 张程斐, 贾晓蕾, 等. 基于 GLO-1/AGE/RAGE 通路探讨糖痹康干膏防治 2 型糖尿病周围神经病变的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(11): 60-69.

中药调控 MAPK/ERK/NF- κ B 信号通路干预动脉粥样硬化作用机制研究进展

耿新冉, 于 睿*
(辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847)

摘要: 动脉粥样硬化是一种慢性的以脂质代谢失衡、大动脉钙化、炎症反应激活为特征的疾病。丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) /细胞外信号调节激酶 (ERK) /核因子 κ B (NF- κ B) 信号通路是动脉粥样硬化发生、发展的关键信号通路, 同时也与炎症反应、氧化应激、程序性坏死密切相关。本文系统论述清热、补益、解表、活血化瘀类药物中的小檗碱、苦参碱、黄芩素、白藜芦醇、黄芪甲苷、芍药苷、山柰酚、槲皮素、姜黄素、迷迭香酸、丹参酮等多种活性成分以及中药复方四逆散、泽泻饮、冠心康汤、冠心平、丹菱片、通心络, 通过抑制 MAPK/ERK/NF- κ B 信号通路的磷酸化, 减轻血管炎症反应, 减少氧化应激, 抑制细胞程序性坏死, 从而发挥抗动脉粥样硬化作用, 以期对动脉粥样硬化的防治及临床应用提供理论依据。

关键词: 中药; 活性成分; 复方; 动脉粥样硬化; MAPK/ERK/NF- κ B 信号通路

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2026)07-2275-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.07.020

收稿日期: 2025-09-02

基金项目: 国家自然科学基金 (82274494); 辽宁省科学技术计划项目 (2023JH2/101600030)

作者简介: 耿新冉 (1998—), 女, 博士在读, 从事中西医结合防治心血管疾病研究。E-mail: 1683338126@qq.com

* 通信作者: 于 睿 (1969—), 女, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中西医结合防治心血管疾病研究。E-mail: yurui1969@163.com