

中药黄酮类化合物改善糖尿病肾病作用机制研究进展

董朋涛^{1,2}, 李晓羽³, 张 青¹, 赵自然^{1,2}, 冯 雪^{1,2}, 王 峥^{1*}
(1. 河南中医药大学第一附属医院肾病科, 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. 郑州大学公共卫生学院, 河南 郑州 450001)

摘要: 糖尿病肾病作为糖尿病患者最常见的微血管并发症之一, 是导致终末期肾病的主要原因。该病起病隐匿, 难以察觉, 临床治疗时容易错过最佳干预时期, 严重影响患者生命健康及生活质量, 目前对本病的治疗仍以对症处理为主, 缺少特效药物。中药黄酮类化合物因其多成分、多靶点、多作用机制的特点, 在干预糖尿病肾病上表现出巨大的潜力, 可通过改善胰岛素抵抗和氧化应激、抑制炎症反应、抗铁死亡及细胞凋亡、调控自噬水平及肠道菌群等途径改善本病。本文对中药黄酮类化合物改善糖尿病肾病的分子靶点或信号通路进行总结, 以期为该类成分基础研究、相关药物开发与临床应用提供参考。

关键词: 中药; 黄酮类化合物; 糖尿病肾病; 作用机制

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2025)10-3337-09
doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.10.024

糖尿病肾病是糖尿病最突出的微血管并发症之一, 其发病隐匿, 随着疾病的进展可导致肾脏结构、功能和临床参数的各种异常, 严重影响患者的生活质量^[1]。由于糖尿病肾病难治性与公众对其认知度的临床, 目前已成为世界范围内终末期肾病的主要原因^[2]。尽管现代医学对糖尿病肾病的治疗措施快速发展, 但仍难以遏制其进展, 亟需新的方案及药物。黄酮类化合物在自然界分布广泛, 通常以糖基化形式存在于植物中, 已被证明具有广泛的生物活性^[3]。随着现代医学对黄酮类化合物药理作用研究的不断深入, 研究人员发现其可通过改善胰岛素抵抗、改善氧化应激、抑制炎症反应、抗铁死亡、抗细胞凋亡、调控自噬水平、调控肠道菌群等途径延缓糖尿病肾病的进展。本文通过总结近年来国内外中药黄酮类化合物应用于糖尿病肾病的相关文献, 总结其作用机制, 旨在为相关开发利用及临床治疗提供依据。

1 改善胰岛素抵抗

在正常机体内, 葡萄糖的摄取、储存与利用处于动态平衡中。然而, 糖尿病肾病患者由于胰岛素受体缺陷、微炎症反应、内质网应激等原因, 机体对胰岛素的反应降低, 导致糖代谢紊乱^[4]。黄酮类化合物可通过改善机体胰岛素抵抗和糖代谢紊乱状态, 延缓糖尿病肾病的发生发展, 见图 1。黄蜀葵花总黄酮是传统治肾中药黄蜀葵花的提取物,

其对肾脏的保护作用已被广泛研究^[5], 王玉等^[6]灌胃给予高脂饮食、链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导的糖尿病肾病大鼠黄蜀葵花总黄酮, 结果显示, 它可通过升高肾组织胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate 1, IRS1) 表达, 进而调控磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路, 改善空腹胰岛素水平与胰岛素抵抗指数, 减轻足细胞上皮细胞-间充质转化和肾小球硬化, 保护大鼠肾功能。

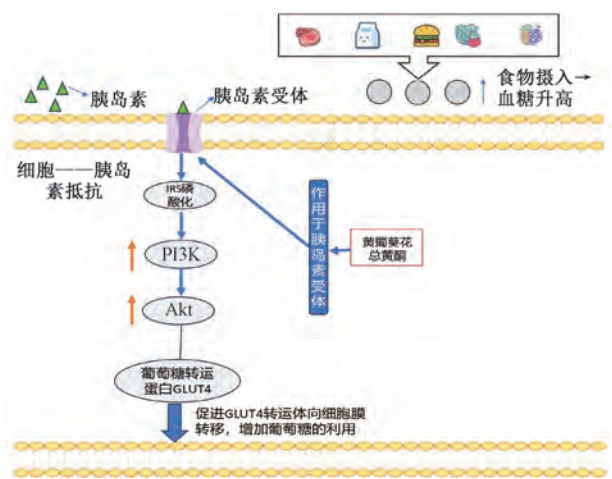


图 1 黄酮类化合物改善糖尿病肾病胰岛素抵抗的作用机制

收稿日期: 2024-08-15
基金项目: 河南省中医拔尖人才培养项目 (2022ZYBJ08); 河南省科技攻关项目 (232102310458); 河南省中医药科学研究专项项目 (2019JDZX2116)
作者简介: 董朋涛 (1999—), 男, 硕士生, 从事中医药防治肾脏疾病的基础、临床研究。E-mail: dongptlix@163.com
* 通信作者: 王 峥 (1978—), 女, 主任医师, 硕士生导师, 从事中医药防治肾脏疾病的基础、临床研究。E-mail: zxytc2013@163.com
网络出版日期: 2024-10-24
网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20241023.1156.002.html>

2 改善氧化应激

氧化应激是由于细胞内外环境中过多氧化剂或氧自由基超过生物体清除能力，导致微观分子损害的病理状态，它是连接高血糖与血管并发症的重要因素。在肾脏的氧化应激中，前氧化酶诱导大量活性氧（reactive oxygen species, ROS）生成，导致炎症反应、肾脏纤维化、脂质过氧化、DNA 损伤及线粒体功能紊乱，从而损伤肾组织^[7]，故调控机体氧化应激状态是改善糖尿病肾病的重要手段。黄酮类化合物可通过调控氧化应激相关因子及信号通路延缓糖尿病肾病肾损伤，见图 2。

2.1 调节氧化应激相关因子 黄酮类化合物可通过调控丙二醛（malondialdehyde, MDA）、血清高级氧化蛋白产物（advanced oxidation protein products, AOPPs）、超氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）等氧化应激相关分子水

平，减弱氧化应激对肾脏的损伤。在 STZ 诱导的大鼠糖尿病肾病模型中，大豆异黄酮可升高大鼠血清和肾组织 SOD 活性和总抗氧化能力（total antioxidant capacity, T-AOC）水平，降低 MDA、血清 AOPPs 水平，有效改善肾脏内氧化应激损伤，保护肾功能^[8]。荞麦黄酮可降低糖尿病肾病大鼠模型肾组织 MDA 水平，升高 SOD 活性，发挥抗氧化作用^[9]。钱虹等^[10]灌胃给予糖尿病大鼠 100 mg/kg 淫羊藿总黄酮，发现其可降低肾组织中脂质过氧化物水平，升高 SOD 活性，减轻肾组织纤维化，而且其抗氧化应激能力并非是通过调节血糖来实现的。一项关于银杏黄酮对高糖培养人肾小球系膜细胞（human mesangial cells, HMC）作用的研究显示，它可使 HMC 细胞上清液中 SOD 活性升高，MDA、ROS 水平降低，氧化应激损伤细胞的数目减少^[11]。

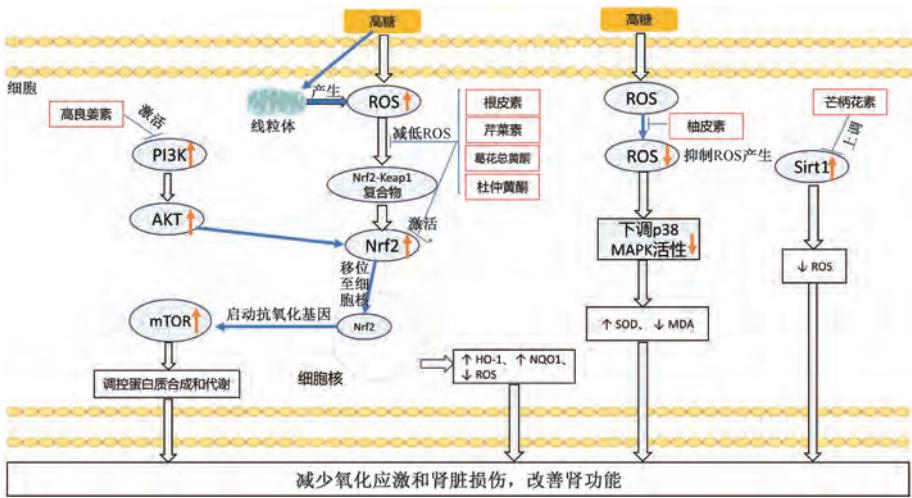


图 2 黄酮类化合物通过调控氧化应激延缓糖尿病肾病肾损伤的作用机制

2.2 调控 Nrf2 信号通路 核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2）是氧化应激的主要调节因子，在高糖导致的氧化条件下，它与抗氧化反应元件结合，从而激活血红素氧合酶-1（heme oxygenase1, HO-1）、醌氧化还原酶-1、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase, GSH-Px）、谷氨酸-半胱氨酸连接酶修饰亚基等靶基因的转录^[12]。在肾脏中，Nrf2 可通过调控上述抗氧化酶的活性，增强肾细胞的抗氧化能力，减轻氧化应激对肾组织的损害，而黄酮类化合物可通过调控 Nrf2 信号通路、改善氧化应激水平来延缓糖尿病肾病的发生。王兴红等^[13]以 100、200、400 mg/kg 根皮素作用于糖尿病肾病小鼠，发现 200、400 mg/kg 下可通过调控 Nrf2/HO-1/核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3（NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3）信号通路来降低肾组织 MDA 水平，升高肾组织 GSH-Px 活性，改善肾小球和肾间质纤维化。芹菜素具有抗糖尿病、抗炎症、抗肿瘤、抗抑郁等药理作用^[14]，能降低高葡萄糖诱导的 HK-2 细胞的凋亡率，升高 Nrf2、HO-1 mRNA 表达，改善氧化应激，从而改善糖尿病肾病^[15]。此外，葛花总黄酮、杜仲黄酮也可通过 Nrf2/HO-

1 信号通路改善糖尿病肾病模型鼠的氧化应激，保护肾功能^[16-17]。

2.3 调控其他信号通路 黄酮类化合物可通过调控 p38 丝裂原活化蛋白激酶（p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK）、沉寂信息调节因子（sirtuin 1, SIRT1）、PI3K/Akt 等信号通路，改善氧化应激延缓糖尿病肾病肾损伤。Qin 等^[18]发现，200 mg/kg 山楂叶总黄酮联合厄贝沙坦可调控 p38 MAPK 信号通路，降低糖尿病肾病大鼠血清 MDA 水平，提高 SOD 活性，改善氧化应激对肾组织的损伤。贾冉等^[19]将柚皮素应用于 STZ 诱导糖尿病肾病大鼠中，发现它可抑制 p38 MAPK 信号通路，调节肾组织中氧化应激分子水平，减轻肾脏氧化应激。芒柄花素是从洋甘菊花中提取的黄酮类化合物，具有抗炎、抗氧化应激等作用^[20]，庄楷^[21]发现，给予 db/db 糖尿病肾病小鼠该成分后，能改善糖脂代谢和肾功能异常，主要与升高 SIRT1 表达、减轻肾脏氧化应激相关。此外，高良姜素可抑制 ROS 产生和 MDA 水平，升高 SOD 活性，激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路，调节高糖处理肾细胞的氧化应激损伤^[22]。

3 抑制炎症反应

免疫炎症在糖尿病肾病的进程中发挥着重要作用。在高血糖的长期刺激下，机体的免疫细胞被激活并引发一系列反应，释放肿瘤坏死因子 α （tumor necrosis factor- α ，TNF- α ）、白细胞介素（interleukin）-1 β 、IL-6 等炎症因子，激活核因子 κ B（nuclear factor kappa-B，NF- κ B）、信号转导及转录激活因子 3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）等炎症信号通路，参与在肾脏疾病

的进展之中^[23-24]。当肾细胞发生炎症反应时，炎症因子又可募集大量炎症细胞，集群的炎症细胞可分泌大量炎症因子，如此循环往复，加快肾功能恶化^[25]，并且一项孟德尔随机化研究证实了体内循环炎症因子（干细胞因子与干扰素- γ ）对糖尿病肾病的因果作用^[23]。炎症反应与糖尿病肾病之间有着复杂的交互关系，黄酮类化合物可靶向机体炎症相关信号通路延缓糖尿病肾病肾损伤，见图 3。

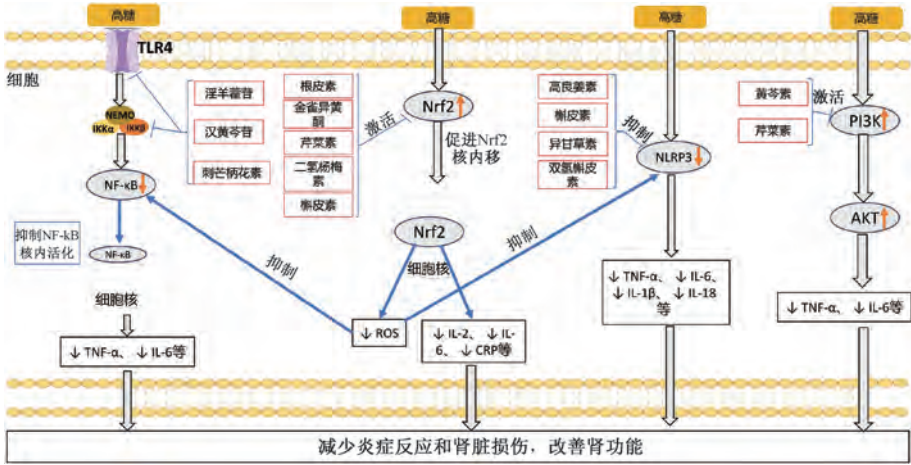


图 3 黄酮类化合物通过调控炎症反应延缓糖尿病肾病肾损伤的作用机制

3.1 NF- κ B 信号通路 NF- κ B 是一种重要的转录因子信号通路，参与多种细胞生物过程。在生理状态下，NF- κ B 以 p65/p50 二聚体的形式存在于细胞质中，并与 I κ B 抑制蛋白结合形成非活性复合物^[26]；当炎症反应发生时，I κ B 激酶复合物被磷酸化并导致 I κ B 降解，从而释放出 NF- κ B p65/p50 二聚体，随后释放的 NF- κ B 转移到细胞核内，与靶基因位点结合，启动下游基因的表达^[27]。NF- κ B 信号通路与糖尿病肾病的发生发展密切相关，其介导的炎症反应被证明会加速糖尿病肾病的进展^[26]，在糖尿病肾病环境下会激活该信号通路，增加下游 TNF- α 、IL-6、IL-1、IL-18 等促炎因子的释放，募集单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞到肾组织中，引发炎症级联反应，加重糖尿病肾病肾损伤^[28]，故抑制 NF- κ B 信号通路可在一定程度上保护肾小球和肾小管细胞免受高血糖和炎症因子造成的损伤^[28]。黄酮类化合物可通过调控 NF- κ B 信号通路，改善机体炎症水平来延缓糖尿病肾病的发生。淫羊藿苷是从淫羊藿的叶和茎中提取的类黄酮，具有抗骨质疏松、抗纤维化、抗衰老、抗炎、抗氧化等作用^[29]，Qi 等^[30]给予 STZ 诱导的糖尿病肾病小鼠该成分，发现它可通过抑制肾组织 Toll 样受体 4（Toll-like receptor 4，TLR4）、p-NF- κ B p65、TNF- α 、IL-6 等表达来改善小鼠肾脏病理损伤，可能是通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路缓解炎症反应实现的。汉黄芩素是从唇形科滇黄芩 *Scutellaria amoena* C. H. Wright 以及黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 等植物根中提取的黄酮醇类单体，能降低大鼠肾组织 TLR4、NF- κ Bp65 蛋白表达，减轻炎症反应，恢复肾小球形态及功能，发挥对糖尿病肾病的肾保护作用

用^[31]。刺芒柄花素作为黄酮类抗炎剂，可通过抑制 NF- κ B 信号通路，降低 p65 磷酸化和核内转运，抑制炎症反应，保护小鼠系膜细胞免受高糖造成的损害^[32]。

3.2 NLRP3 信号通路 NLRP3 炎症小体是一种多蛋白复合物，由 NLRP3 蛋白、半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 1（cysteinyl aspartatespecific proteinase 1，caspase-1）和连接两者的凋亡相关斑点样蛋白（apoptosis-associated speck-like protein，ASC）构成，能感知细胞内的病原体和应激信号，从而启动炎症反应^[33]，在糖尿病肾病中扮演着重要角色。在高糖状态下，NLRP3 炎症小体被激活，NLRP3 蛋白随后招募 ASC，后者进一步激活 caspase-1，再激活 IL-18 和 IL-1 β ，促进炎症反应并加重肾脏损伤^[25]，故抑制 NLRP3 炎症小体可抑制高血糖诱导的 NF- κ B p65 激活，从而改善肾功能^[34]。黄酮类化合物具有调控 NLRP3 炎症小体的作用。川陈皮素主要存在于柑橘类水果的果皮中，是一种黄酮类化合物^[35]，将其作用于脂多糖诱导的肾小球系膜细胞后，可通过抑制 AMPK/NLRP3 信号通路来降低炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平，改善肾小球系膜细胞细胞炎性损伤^[36]。槲皮素可调控肾脏嘌呤能离子通道型受体 7/NLRP3 信号通路降低小鼠血清尿素氮、血肌酐、24 h 尿蛋白水平和肾脏肥大指数，以及尿液和血清 IL-1 β 、IL-18 表达，保护肾脏^[37]。此外，异甘草素和双氢槲皮素能调控 NLRP3 信号通路，抑制炎症因子表达，对于糖尿病肾病具有良好的延缓效果^[38-39]。

3.3 Nrf2 信号通路 Nrf2 可通过调节机体炎症反应延缓糖尿病肾病的进展。在大鼠系膜细胞中，Nrf2 siRNA 可通过

参与 NF- κ B 的核转移增加促炎因子的产生，激活 Nrf2 信号通路可通过抑制 NF- κ B 的活性发挥抗炎效应^[40]。此外，Nrf2 缺失时会造成糖尿病肾病小鼠严重的炎症反应，并伴随着巨噬细胞的浸润，在损伤的肾脏中呈现出系膜溶解和毛细血管扩张的表现^[41]。Nrf2 信号通路还可通过增加其下游 HO-1 的表达来抑制 NF- κ B 信号通路的激活，进而抑制 p65 的核易位，从而达到抗炎效应^[42]。黄酮类化合物可通过调控 Nrf2 信号通路抑制炎症反应减轻肾脏损伤。根皮素是柑橘类水果的果皮和果肉的黄酮类活性成分，可降低糖尿病肾病小鼠血清 IL-1 β 、IL-18 水平，其抗炎效应可能与调控 Nrf2/HO-1/NLRP3 信号通路有关^[13]。陈洁等^[43]使用 STZ 建立大鼠糖尿病肾病模型，灌胃给予糖尿病肾病大鼠 30 mg/kg 金雀异黄酮，发现其可缓解肾小球细胞足突肿胀、线粒体嵴断裂、基底膜弥漫性增厚等超微结构病变，降低肾组织 IL-1 β 、IL-8、TNF- α 等炎症因子水平，升高肾组织 p-Nrf2、HO-1、醌氧化还原酶 1 蛋白表达，抑制 NF- κ B 核易位，其减轻炎症损伤的机制可能与活化 Nrf2/HO-1 通路、抑制 NF- κ B 核易位相关。芹菜素可升高 STZ 诱导的糖尿病肾病大鼠肾组织 Nrf2、HO-1 蛋白表达，降低肾组织 IL-2、IL-6、CRP、NF- κ B p65 蛋白表达，其调控炎症因子保护肾功能的作用可能与调控 Nrf2/HO-1 通路有关^[44]。二氢杨梅素、番石榴叶总黄酮可通过调控 Nrf2/HO-1 信号通路，抑制炎症反应发挥抗糖尿病肾病作用^[45-46]。

3.4 PI3K/Akt 信号通路 PI3K/Akt 信号通路在调控肾脏炎症反应中起着重要作用。PI3K、Akt 被认为是 NF- κ B 的上游分子，Akt 激活可抑制 I κ B 的磷酸化和降解，从而阻止 NF- κ B 进入细胞核，减少 TNF- α 、细胞间黏附分子-1、IL-6 等炎症因子的产生，减轻炎症反应^[47-48]。黄酮类化合物可通过调控 PI3K/Akt 信号通路，缓解炎症反应，黄芩素是一种黄酮醇，对糖尿病肾病具有一定的防治作用，杨柳等^[49]将其运用于高糖培养的 HK-2 细胞中，发现它可升高 HK-2 细胞存活率，降低 TNF- α 、p-PI3K、p-Akt 蛋白表达，可能靶向 PI3K/Akt 通路活化来减少炎症因子产生，从而发挥对 HK-2 细胞的保护作用；芹菜素保护肾小管上皮细胞损伤的机制可能与其调控 PI3K/Akt 通路缓解炎症损伤有关^[15]。

4 延缓肾纤维化

肾纤维化是糖尿病肾病进展至终末期肾病的一种病理变化，当细胞外基质在肾实质内过度积聚时，就会发生纤维化改变，在糖尿病肾病早期适度的纤维化有助于损伤肾组织的修复，但过量的纤维化沉积会改变正常的肾脏结构，阻碍正常的血液供应，从而导致不可逆的肾损伤^[50]，因此，延缓肾纤维化的进程是延缓糖尿病肾病进展的一种手段。黄酮类物质有着延缓器官纤维化的作用^[51]，见图 4。汉黄芩素是从黄芩中提取出的一种黄酮类化合物，张旭东等^[52]灌胃给予糖尿病肾病大鼠 150、100、50 mg/kg 该成分，发现其可降低肾组织 I 型胶原蛋白（collagen type I，Col-I）、III 型胶原蛋白（collagen type I，Col-III）表达，改善肾纤维化程度。赵海霞等^[53]给予糖尿病肾病大鼠槲皮

素，发现其可升高糖尿病肾病大鼠肾组织 E-钙黏蛋白表达，降低转化生长因子（transforming growth factor，TGF）- β 、Smad2、Smad3、锌指转录因子（Snail）、 α -平滑肌肌动蛋白表达，发挥抑制肾小管上皮细胞间充质转化和肾纤维化的发生发展。Liu 等^[54]发现，商陆素可降低 TGF- β 1、结缔组织生长因子、纤连蛋白表达，升高过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 活性，抑制晚期糖基化终末产物在肾组织的累积，发挥抗肾间质纤维化的作用。

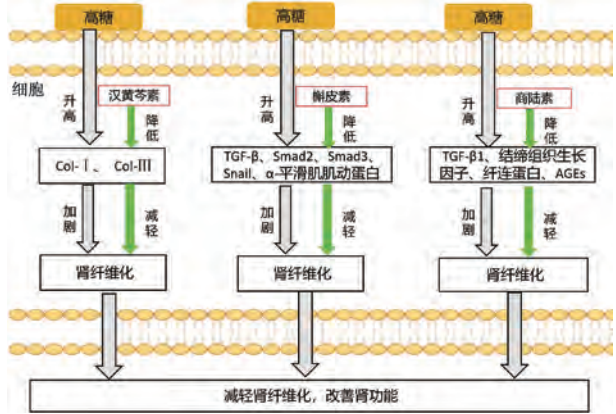


图 4 黄酮类化合物延缓糖尿病肾病肾纤维化的作用机制

5 抗铁死亡

铁死亡是由一种区别于细胞凋亡的新型细胞死亡方式，其特征是铁过载、ROS 积累和脂质过氧化^[55]。在细胞质铁离子存在的情况下，脂氧合酶（lipoxygenase，LOX）氧化多不饱和脂肪酸（polyunsaturated fatty acids，PUFAs）生成脂质氢过氧化物（lipid hydroperoxides，L-OOH），形成有毒的脂质自由基和铁依赖性脂质 ROS，促进细胞铁死亡^[56]。目前，铁死亡的主要调节因子包括胱氨酸/谷氨酸反向转运体（System Xc-）、谷胱甘肽过氧化物酶 4（GPX4）、肿瘤抑制因子 p53（tumor suppressor p53，p53）、铁死亡抑制蛋白 1、酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4（ACSL4）、Nrf2 等^[57]。在糖尿病肾病的进程中，肾细胞损伤可能导致铁代谢紊乱，铁超负荷又会增加肾细胞氧化应激和炎症的风险，进一步加重肾损伤^[58]，故铁死亡在糖尿病肾病中有着至关重要的作用。黄酮类化合物具有调控细胞铁死亡的能力，可在一定程度上延缓糖尿病肾病的进展，见图 5。细胞铁死亡时，可出现线粒体萎缩、线粒体嵴减少或消失等表现^[55]。牡荆素是一种黄酮类成分，Zhang 等^[59]发现在高血糖诱导 HK-2 细胞中出现了线粒体嵴消失、外膜破裂等变化，并且伴随着 Fe²⁺ 与脂质 ROS 水平的升高，该成分干预后可缓解这些变化，有着调控铁死亡保护糖尿病肾病的作用。毛蕊异黄酮是黄芪干燥根中的一种黄酮类活性成分，具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤等特性^[60]。给予高糖诱导的体外 HK-2 细胞毛蕊异黄酮后，可升高肾小管损伤的细胞活性，延缓肾小管的损伤，并在作用过程中伴随着 GPX4 活性的升高、ROS 水平的降低及核受体共激活因子 2 表达的抑制，提示它有着通过调控铁死亡改善糖尿病肾病的潜

力^[61]。Feng 等^[62]给予高血糖诱导的 db/db 小鼠和 HK-2 细胞槲皮素，发现其可升高 GPX4 活性和铁蛋白重链 1、铁死亡基因 *SLC7A11* 表达，发挥调控铁死亡的作用，延缓糖尿病肾病肾损伤。葡萄籽原花青素干预糖尿病肾病大鼠与 HK-2 细胞时，可抑制大鼠肾组织与 HK-2 细胞中 ACSL4 活

性，升高 GPX4、*SLC7A11* 及其下游蛋白谷胱甘肽合成酶、谷胱甘肽半胱氨酸连接酶调节亚基活性，激活 System Xc-/GPX4 信号通路，发挥抗肾小管上皮细胞铁死亡作用保护肾脏^[63]。

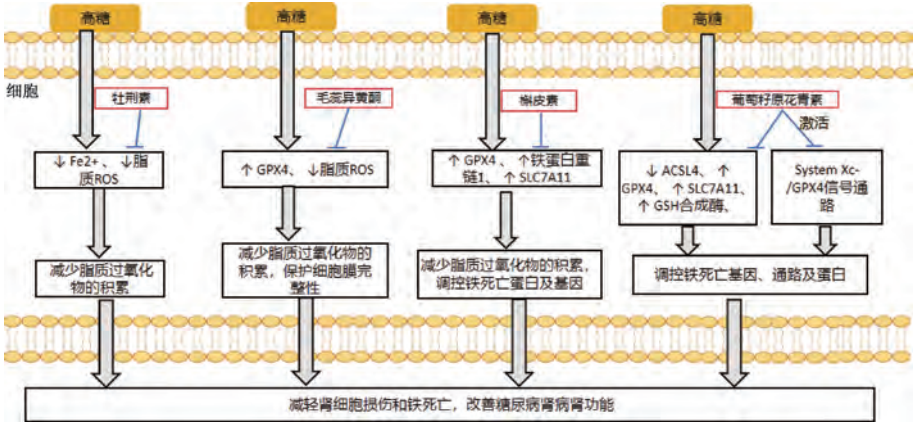


图 5 黄酮类化合物调控细胞铁死亡延缓糖尿病肾病的作用机制

6 抗细胞凋亡

细胞凋亡是一种程序性细胞死亡过程，在糖尿病肾病发生发展中起着重要作用。细胞凋亡的启动和执行由 caspase 进行，外源性或内源性信号激活后可导致细胞内结构和成分的降解，最终形成凋亡小体，被吞噬细胞所清除^[64]。此外，肿瘤抑制基因 *p53* 可通过激活多种促凋亡基因（如 Bax 和 PUMA）的转录来触发内在的凋亡途径^[65]。糖尿病肾病高糖环境下会激活 *p53* mRNA 和蛋白表达，激活 Bax 和内在的凋亡途径，最终促进足细胞中的 caspase-3，导致细胞凋亡，加速糖尿病肾病进展^[64]。凋亡是中医药治疗糖尿病肾病的重要靶点，黄酮类物质可靶向细胞凋亡起到延缓糖尿病肾病发展的作用，见图 6。Liu 等^[66]使用槲皮素干预 STZ 诱导的糖尿病肾病小鼠及 HK-2 细胞，发现它能降低 Bax、caspase-3 mRNA 表达，显微镜下肾小管上皮细胞凋亡率改善，其机制可能与 PI3K/Akt 信号通路的激活有关。桑白皮黄酮提取物通过升高 miR-223-3p 表达减轻高糖诱导的小鼠足细胞凋亡率，保护足细胞^[67]。金丝桃苷作用于高血糖诱导的 HK-2 细胞时，可呈剂量依赖性地降低 Bax、caspase-3 表达，升高抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达，发挥抗凋亡、保护 HK-2 细胞作用^[68]。黄芩苷可分别通过抑制小鼠肾小球系膜细胞^[69]与足细胞凋亡^[70]，延缓糖尿病肾病发展进程。

7 调节自噬水平

自噬是一种细胞自我降解的过程，细胞能以此清除受损或多余的细胞器、蛋白质和其他成分，从而维持其稳态和功能^[71]。自噬稳态的相对平衡能够保持肾小球和肾小管细胞免受有害物质的损伤，而在持续高糖的环境下肾细胞自噬水平失调则会造成其不可逆的损伤，加速糖尿病肾病的进展^[64]，故调节自噬水平、维持自噬平衡非常重要。黄酮类化合物具有维持自噬平衡延缓糖尿病肾病肾损伤的作

用，见图 6。Xu 等^[72]研究发现，经葛根素处理 STZ 诱导的糖尿病肾病小鼠后能够改善小鼠的肾功能，减轻肾脏病理损伤，逆转内质网应激相关蛋白 PERK、eIF2 α 、ATF4 表达的降低，同时升高肾脏中自噬标志物微管相关蛋白 1 轻链 3 II（microtubule-associated protein 1 light chain 3 II，LC3 II）、自噬关键分子酵母 Atg6 同系物、自噬相关基因 5 表达，降低 p62 表达，可能通过激活内质网应激相关的 PERK/eIF2 α /ATF4 信号通路，从而调节自噬水平延缓糖尿病肾病肾损伤。严佳怡^[73]观察葛根素对高血糖条件下足细胞的治疗作用，发现其可降低足细胞凋亡率和 p62、乙酰化 LKB1 蛋白表达，升高自噬小体数目与自噬相关分子 LC3B 表达，减轻高糖诱导的足细胞损伤。高车前素是从车前草中提取的黄酮类化合物，将其作用于高血糖处理的足细胞时可升高后者活性，降低电镜下自噬滤泡数目，调节自噬平衡，从而保护足细胞^[74]，提示它有着靶向自噬治疗糖尿病肾病的潜力。

8 调控肠道菌群

人类肠道是数十万微生物的家园，它们相互作用以维持身体的正常功能，大量研究表明，肠道菌群在糖尿病肾病的发生发展中起着关键作用^[75]。在高糖环境下，肠道菌群失调可导致内毒素和病原体穿过肠道屏障，导致肾脏炎症和氧化应激，加速肾脏损伤^[75]，故调控肠道菌群是糖尿病肾病的一种新治疗手段，见图 7。黄酮类化合物可改善糖尿病肾病肠道菌群紊乱，延缓终末期肾病发生。于晓依等^[76]通过高脂饲料和腹腔注射 STZ 构建糖尿病肾病小鼠模型，发现王不留行黄酮苷可在门水平增加小鼠肠道拟杆菌门丰度，降低厚壁菌门丰度，在属水平上升高小鼠拟杆菌属、乳杆菌属和另枝菌属丰度，降低瘤胃球菌属丰度，升高有益菌数量，拮抗有害菌数量，并且能降低血糖，改善肾脏病理损伤，推测其可能通过调控肠道菌群丰度来延缓

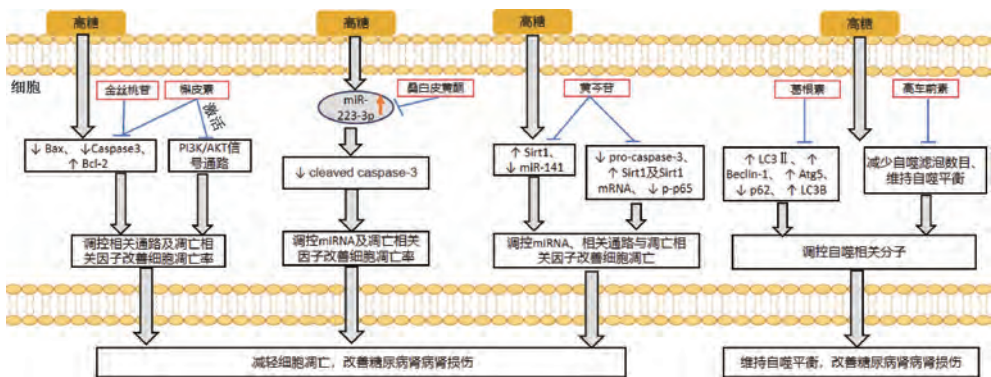


图 6 黄酮类化合物抗细胞凋亡与调节自噬水平延缓糖尿病肾病的作用机制

糖尿病肾病肾损伤的进程。江晶晶^[77]研究表明，茶黄素不仅可提高糖尿病肾病小鼠肠道菌落的丰富度和多样性，还能在门和属水平上改变各类菌群的丰度，控制血糖，改善胰岛素抵抗。此外，从葛根底叶提取的 9 种黄酮类成分（葛根素、刺槐素、芦丁等）能有效升高高糖尿病肾病小鼠胰岛素水平，降低空腹血糖水平，减少血浆脂质积累，改善氧化损伤和炎症，减轻肝肾损害并增加肠道益生菌数量，缓解代谢紊乱，降低梭状芽孢杆菌数量，缓解炎症^[78]。



图 7 黄酮类化合物靶向肠道菌群延缓糖尿病肾病肾损伤

9 结语与展望

随着全球人类生活水平的不断提高，糖尿病患者数不断攀升，糖尿病肾病发生率也逐年增加，给全球经济和医疗体系带来了沉重负担。黄酮类化合物是一类有着多种药理作用的天然化合物，能调控多种机制发挥抗糖尿病肾病作用。本文从黄酮类化合物改善胰岛素抵抗、抑制氧化应激、抑制炎症反应、延缓肾纤维化、抗铁死亡、抗细胞凋亡、调节自噬水平、调控肠道菌群方面进行总结，归纳其延缓糖尿病肾病进展的作用机制。

然而，目前黄酮类化合物治疗糖尿病肾病的研究仍存在一些局限性。首先，黄酮类化合物在胃肠道中的吸收率低，导致口服后生物利用度较低，只有一小部分能进入血液循环并到达靶组织，目前已有研究尝试通过纳米技术解决这一问题，例如 Ahmed 等^[79]的研究将木犀草素负载在氧化锌纳米颗粒上，用于提高木犀草素的生物利用度。其次，黄酮类化合物易受到环境因素的影响，在光照、温度、氧气、pH 值等变化下容易降解，这对其稳定性和有效性提出了挑战，未来研究人员可考虑通过化学修饰或合成类似物，在不改变药理作用的前提下加强其稳定性。此外，目前有关黄酮类化合物的研究大多集中在细胞与动物层面，未来

需逐步开展临床研究，明确其在糖尿病肾病治疗中的作用。最后，现有研究主要关注黄酮类化合物的单用疗效，未来可探索与其他药物联合应用的方案，以期增强疗效，减少不良反应。

参考文献:

[1] Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, et al. Microvascular complications of type 2 diabetes mellitus[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2020, 18(2): 117-124.

[2] Ayinde K S, Olaoba O T, Ibrahim B, et al. AMPK allosteric: A therapeutic target for the management/treatment of diabetic nephropathy[J]. *Life Sci*, 2020, 261: 118455.

[3] Leonte D, Ungureanu D, Zaharia V. Flavones and related compounds: Synthesis and biological activity[J]. *Molecules*, 2023, 28(18): 6528.

[4] 刘 妍,常丽萍,高怀林. 胰岛素抵抗的发病机制研究进展[J]. *世界中医药*, 2021, 16(11): 1671-1674.

[5] 陈佳鑫,房其军,万毅刚,等. 黄蜀葵花总黄酮抑制糖尿病肾脏疾病足细胞坏死性凋亡和肾脏纤维化的作用和机制[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(15): 4137-4146.

[6] 王 玉,曹东维,万毅刚,等. 基于 IRS1/PI3K/Akt 通路探究黄蜀葵花总黄酮改善糖尿病肾脏疾病胰岛素抵抗和足细胞转分化的作用和机制[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(10): 2646-2656.

[7] Duni A, Liakopoulos V, Roumeliotis S, et al. Oxidative stress in the pathogenesis and evolution of chronic kidney disease: Untangling ariadne ' s thread[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): 3711.

[8] 周 雪,李 贲,李志红,等. 大豆异黄酮保护糖尿病肾病大鼠肾脏炎症及氧化应激损伤的研究[J]. *解剖学研究*, 2019, 41(2): 107-109; 118.

[9] 刘小娜,王兰英,彭建霞,等. 荞麦黄酮对大鼠糖尿病肾病的保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(2): 142-145.

[10] 钱 虹,杨钧杰,潘定一,等. 淫羊藿总黄酮对实验性糖尿病大鼠肾脏保护作用[J]. *中国应用生理学杂志*, 2014, 30(4): 314-317.

[11] 张兆敏,杨 睿,高成岩,等. 银杏黄酮对高糖诱导肾小球系膜细胞氧化应激的保护作用[J]. *中国中西医结合肾病杂志*

志, 2018, 19(1): 43-44; 97.

[12] Thiruvengadam M, Venkidasamy B, Subramanian U, *et al.* Bioactive compounds in oxidative stress-mediated diseases: Targeting the NRF2/ARE signaling pathway and epigenetic regulation[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(12): 1859.

[13] 王兴红, 马永超, 孙纁利, 等. 根皮素对 2 型糖尿病肾病小鼠的肾保护作用及机制[J]. 食品工业科技, 2023, 44(11): 418-426.

[14] Salehi B, Venditti A, Sharifi-Rad M, *et al.* The therapeutic potential of apigenin[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1305.

[15] Zhang J C, Zhao X M, Zhu H L, *et al.* Apigenin protects against renal tubular epithelial cell injury and oxidative stress by high glucose *via* regulation of NF-E2-related factor 2 (Nrf2) pathway[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 5280-5288.

[16] 罗 影, 左中夫, 程 雪, 等. 葛花总黄酮通过 Nrf2/HO-1 信号通路对 1 型糖尿病大鼠肾脏的保护作用[J]. 中成药, 2021, 43(11): 3178-3182.

[17] 许碧琪, 戴燕青, 傅倩云, 等. 杜仲黄酮对糖尿病肾病小鼠 Nrf2/HO-1 氧化应激信号通路的影响[J]. 吉林中医药, 2020, 40(6): 788-791.

[18] Qin C M, Xia T, Li G, *et al.* Hawthorne leaf flavonoids prevent oxidative stress injury of renal tissues in rats with diabetic kidney disease by regulating the p38 MAPK signaling pathway[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(9): 3440-3446.

[19] 贾 冉, 李文建, 李易明, 等. 柚皮素对糖尿病肾病大鼠肾脏损伤的保护作用及机制探讨[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(19): 2072-2077.

[20] Machado Dutra J, Espitia P J P, Andrade Batista R. Formononetin: Biological effects and uses-A review[J]. *Food Chem*, 2021, 359: 129975.

[21] 庄 楷. 芒柄花素上调 Sirt1 激活 Nrf2/ARE 信号通路改善糖尿病肾病机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.

[22] Liao J, Liu B, Chen K, *et al.* Galangin attenuates oxidative stress-mediated apoptosis in high glucose-induced renal tubular epithelial cells through modulating renin-angiotensin system and PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Toxicol Res (Camb)*, 2021, 10(3): 551-560.

[23] 董朋涛, 王 峥, 李晓羽, 等. 炎症因子与糖尿病肾病的因果关系: 双向孟德尔随机化研究[J]. 中国循证医学杂志, 2024, 24(5): 543-549.

[24] Li X D, Zhang Y, Xing X D, *et al.* Podocyte injury of diabetic nephropathy: Novel mechanism discovery and therapeutic prospects[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 168: 115670.

[25] 李佳佳, 黄 皓, 陶立坚, 等. 糖尿病肾病主要发病机制的研究进展[J]. 生命科学, 2023, 35(3): 396-404.

[26] 张 玲, 李 明, 林 红. 蛇床子素对糖尿病肾病大鼠 NF- κ B 信号通路介导的炎症反应的影响[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(1): 201-205; 291.

[27] Hayden M S, Ghosh S. NF- κ B, the first quarter-century: remarkable progress and outstanding questions[J]. *Genes Dev*, 2012, 26(3): 203-234.

[28] Gu L J, Tao Y, Chen C, *et al.* Initiation of the inflammatory response after renal ischemia/reperfusion injury during renal transplantation[J]. *Int Urol Nephrol*, 2018, 50 (11): 2027-2035.

[29] 李远栋, 王世坤, 杨东元, 等. 淫羊藿苷防治膝骨性关节炎作用机制的研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(8): 2652-2658.

[30] Qi M Y, He Y H, Cheng Y, *et al.* Icaritin ameliorates streptozocin-induced diabetic nephropathy through suppressing the TLR4/NF- κ B signal pathway[J]. *Food Funct*, 2021, 12(3): 1241-1251.

[31] 侯亚莉, 梅 稳, 郭菲菲, 等. 汉黄芩素对糖尿病肾病大鼠的血糖及肾组织 TLR4、NF- κ Bp65 水平的影响[J]. 中医药导报, 2021, 27(4): 5-9.

[32] 田 心, 常 盼, 周亚光, 等. 刺芒柄花素对高糖诱导的小鼠系膜细胞炎症因子调控及增殖的影响[J]. 中成药, 2017, 39(5): 1052-1056.

[33] Fu Y, Wu N N, Zhao D. Function of NLRP3 in the pathogenesis and development of diabetic nephropathy[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 3878-3884.

[34] Wu M, Yang Z F, Zhang C Y, *et al.* Inhibition of NLRP3 inflammasome ameliorates podocyte damage by suppressing lipid accumulation in diabetic nephropathy[J]. *Metabolism*, 2021, 118: 154748.

[35] Hosokawa Y, Hosokawa I, Ozaki K. Nobiletin decreases inflammatory mediator expression in tumor necrosis factor-stimulated human periodontal ligament cells[J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021: 5535844.

[36] 罗 丹, 王 燕, 丁 旭, 等. 川陈皮素调节 AMPK/NLRP3 信号通路对脂多糖诱导的肾小球系膜细胞炎症损伤的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(2): 224-229.

[37] 王兴红, 孙 静, 马永超, 等. 槲皮素对糖尿病肾病小鼠肾脏 P2X7R/NLRP3 信号通路和纤维化的影响[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(6): 48-53.

[38] 杨 佳. 异甘草素对糖尿病肾病的保护作用及其机制的研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2022.

[39] Ding T, Wang S F, Zhang X Y, *et al.* Kidney protection effects of dihydroquercetin on diabetic nephropathy through suppressing ROS and NLRP3 inflammasome[J]. *Phytomedicine*, 2018, 41: 45-53.

[40] Bao L P, Li J S, Zha D Q, *et al.* Chlorogenic acid prevents diabetic nephropathy by inhibiting oxidative stress and inflammation through modulation of the Nrf2/HO-1 and NF- κ B pathways[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 54: 245-253.

[41] Lin D W, Hsu Y C, Chang C C, *et al.* Insights into the molecular mechanisms of NRF2 in kidney injury and diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6053.

[42] Mittal R, Kumar A, Singh D P, *et al.* Ameliorative potential of rutin in combination with nimesulide in STZ model of diabetic neuropathy: targeting Nrf2/HO-1/NF- κ B and COX signalling pathway[J]. *Inflammopharmacology*, 2018, 26(3): 755-768.

[43] 陈 洁, 杨林燕, 郝晓娟, 等. 基于 Nrf2/HO-1 通路探讨金雀异黄酮对糖尿病肾病大鼠肾损伤的影响及机制[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(16): 2241-2248.

[44] 奚 丹, 苏 卿. 芹菜素对糖尿病大鼠肾功能的保护作用及机制研究[J]. 中成药, 2023, 45(2): 630-634.

[45] 柳晓明. 炎症与氧化应激在二氢杨梅素对糖尿病大鼠肾脏损伤保护中的作用[D]. 济南: 山东大学, 2018.

[46] 高 飞. 番石榴叶总黄酮对糖尿病大鼠肾脏 Nr2/HO-1 信号通路的影响[D]. 锦州: 锦州医科大学, 2020.

[47] 荣晓哲, 林帅军, 王 瑞. 基于 PI3K/AKT 信号通路探究藤茶总黄酮对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢、氧化应激损伤的干预作用[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(11): 2041-2048.

[48] Hong J N, Li W W, Wang L L, *et al.* Jiangtang decoction ameliorate diabetic nephropathy through the regulation of PI3K/Akt-mediated NF- κ B pathways in KK-Ay mice[J]. *Chin Med*, 2017, 12: 13.

[49] 杨 柳, 张欣雅, 王 静, 等. 黄芩素介导 PI3K/Akt 信号通路对高糖诱导 HK-2 细胞氧化应激和炎症反应的影响研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(4): 455-458; 463.

[50] Vanhove T, Goldschmeding R, Kuypers D. Kidney fibrosis: Origins and interventions[J]. *Transplantation*, 2017, 101(4): 713-726.

[51] 董哲文, 兰 欢, 李婉莹, 等. 黄酮类物质调控 PPAR- γ 参与器官纤维化发生机制的研究进展[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(1): 229-233.

[52] 张旭东, 任桂灵, 陈慧慧, 等. 汉黄芩素调控 TLR4/MAPK/NF- κ B 信号通路对糖尿病肾病大鼠肾纤维化的影响[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(10): 1840-1846.

[53] 赵海霞, 曹盼盼, 刘林昊, 等. 槲皮素对 1 型糖尿病肾病肾小管上皮细胞间质转分化的作用[J]. 天津中医药, 2022, 39(5): 663-667.

[54] Liu B, Deng C C, Tan P. Ombuin ameliorates diabetic nephropathy in rats by anti-inflammation and antifibrosis involving Notch 1 and PPAR γ signaling pathways[J]. *Drug Dev Res*, 2022, 83(6): 1270-1280.

[55] Dixon S J, Lemberg K M, Lamprecht M R, *et al.* Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.

[56] Xu T, Ding W, Ji X Y, *et al.* Molecular mechanisms of ferroptosis and its role in cancer therapy[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(8): 4900-4912.

[57] Feng Q, Yu X Y, Qiao Y J, *et al.* Ferroptosis and acute kidney injury (AKI): Molecular mechanisms and therapeutic potentials[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 858676.

[58] Van S R, Wetzels J, Swinkels D W. The multifaceted role of iron in renal health and disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(2): 77-98.

[59] Zhang S, Zhang S X, Wang H, *et al.* Vitexin ameliorated diabetic nephropathy *via* suppressing GPX4-mediated ferroptosis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 951: 175787.

[60] Wang Y, Dong X H, Li Z Z, *et al.* Downregulated RASD1 and upregulated miR-375 are involved in protective effects of calycosin on cerebral ischemia/reperfusion rats[J]. *J Neurol* *Sci*, 2014, 339(1-2): 144-148.

[61] Huang D, Shen P C, Wang C, *et al.* Calycosin plays a protective role in diabetic kidney disease through the regulation of ferroptosis[J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 990-996.

[62] Feng Q, Yang Y, Qiao Y J, *et al.* Quercetin ameliorates diabetic kidney injury by inhibiting ferroptosis *via* activating Nr2/HO-1 signaling pathway[J]. *Am J Chin Med*, 2023, 51(4): 997-1018.

[63] 陆 恒. 葡萄籽原花青素通过激活 Xc⁻/GPX4 通路抑制细胞铁死亡减轻糖尿病肾病[D]. 石河子: 石河子大学, 2023.

[64] Erekat N S. Programmed cell death in diabetic nephropathy: A review of apoptosis, autophagy, and necroptosis[J]. *Med Sci Monit*, 2022, 28: e937766.

[65] Liu L B, Huang S H, Xu M, *et al.* Isoquercitrin protects HUVECs against high glucose-induced apoptosis through regulating p53 proteasomal degradation[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 48(1): 122.

[66] Liu F, Feng Q Q, Yang M N, *et al.* Quercetin prevented diabetic nephropathy by inhibiting renal tubular epithelial cell apoptosis *via* the PI3K/Akt pathway[J]. *Phytother Res*, 2024, 38(7): 3594-3606.

[67] 王爱媛, 刘 姝, 吴卫平, 等. 桑白皮黄酮提取物通过调控 miR-223-3p 表达对高糖诱导的小鼠足细胞损伤的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(12): 3048-3053.

[68] 周静波. 金丝桃苷通过靶向 miR-499-5p 改善 STZ 诱导的糖尿病肾病作用机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.

[69] 吴 军, 夏瑗瑜, 陈 杰, 等. 黄芩苷通过影响 miR-141 上调 Sirt1 表达而抑制高糖诱导的小鼠肾小球系膜细胞凋亡[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(9): 1571-1577.

[70] Li J D, Ling Y, Yin S N, *et al.* Baicalin serves a protective role in diabetic nephropathy through preventing high glucose-induced podocyte apoptosis[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(1): 367-374.

[71] Guo J Y, White E. Autophagy, metabolism, and cancer[J]. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2016, 81: 73-78.

[72] Xu X H, Chen B, Huang Q C, *et al.* The effects of puerarin on autophagy through regulating of the PERK/eIF2 α /ATF4 signaling pathway influences renal function in diabetic nephropathy[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 2583-2592.

[73] 严佳怡. 葛根素诱导 Sirt1 介导的足细胞自噬对糖尿病肾病所致足细胞损伤的保护作用机制研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.

[74] Wu F B, Li S J, Zhang N, *et al.* Hispidulin alleviates high-glucose-induced podocyte injury by regulating protective autophagy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 104: 307-314.

[75] Cheng G, Liu Y L, Guo R, *et al.* Molecular mechanisms of gut microbiota in diabetic nephropathy[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2024, 213: 111726.

[76] 于晓依, 常 畅, 陈天笑, 等. 王不留行黄酮苷改善糖尿病肾病小鼠肠道菌群紊乱和肾脏脂质沉积的研究[J]. 华西药

[77]江晶晶. 茶黄素对糖尿病小鼠肾脏损伤及肠道菌群紊乱的作用研究[D]. 扬州: 扬州大学, 2023.

[78]Zhang S S, Zhang N N, Guo S, *et al.* Glycosides and flavonoids from the extract of *Pueraria thomsonii* Benth leaf alleviate type 2 diabetes in high-fat diet plus streptozotocin-induced mice by modulating the gut microbiota[J]. *Food Funct*, 2022, 13(7): 3931-3945.

[79]Ahmed E S, Mohamed H E, Farrag M A. Luteolin loaded on zinc oxide nanoparticles ameliorates non-alcoholic fatty liver disease associated with insulin resistance in diabetic rats *via* regulation of PI3K/Akt/FoxO1 pathway[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2022, 36: 3946320221137435.

PGC-1α 信号通路在骨质疏松症中作用及中药干预的研究进展

张金龙¹, 汪海燕¹, 甘海业¹, 张 辉², 张文辉², 杨玉平², 杨青山³, 台会平^{2*}
(1. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省人民医院创伤骨科, 甘肃 兰州 730000; 3. 甘肃省人民医院运动医学科, 甘肃 兰州 730000)

摘要: 骨质疏松症是一种骨科常见的代谢障碍性疾病。近年来研究发现, 过氧化物酶体增殖受体 γ 辅激活因子 α (PGC-1 α) 信号通路通过调控线粒体生物发生、线粒体自噬、氧化应激损伤、葡萄糖代谢来影响成骨细胞、破骨细胞和骨脂代谢, 使骨形成量大于骨吸收量, 改善骨质流失。中药具有疗效确切、低毒性、多靶点的显著优势, 其复方、提取物在干预骨质疏松症方面发挥重要作用, 可通过调控 PGC-1 α 信号通路改善骨质疏松糖代谢、脂代谢、线粒体生物发生、骨代谢。本文总结了 PGC-1 α 信号通路调控成骨细胞、破骨细胞与骨脂代谢的分子机制, 以及中药通过干预该信号通路防治骨质疏松的研究成果, 以期治疗本病挖掘新的思路和潜在的靶点。

关键词: 中药; 复方; 提取物; 骨质疏松症; PGC-1 α 信号通路

中图分类号: R285. 5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2025) 10-3345-07
doi: 10. 3969/j. issn. 1001-1528. 2025. 10. 025

骨质疏松症是一种以骨量、骨基质、骨小梁数量减少, 骨组织微结构破坏, 骨脆性增高为特征的全身代谢障碍性疾病^[1]。随着我国社会人群老龄化的加剧, 骨质疏松症的患病率不断增加, 已成为我国公共健康领域的重要问题。2020 年, 我国骨质疏松症患者中 50 岁以上的患病率为 9. 2%, 2050 年预计达到 1. 2 亿^[2]。骨质疏松症的主要发病机制之一是骨形成和骨吸收之间的平衡被打破, 使得成骨细胞介导的骨形成量小于破骨细胞介导的骨吸收量^[3]。过氧化物酶体增殖受体 γ 辅激活因子 α (peroxisome proliferator activated receptor- γ co-activation factor-1 α , PGC-1 α) 是骨质疏松症发生发展的关键调节因子, 主要参与调节骨重塑细胞的线粒体生物发生、线粒体自噬、氧化应激损伤和葡萄糖代谢^[4-7]。目前, 临床治疗骨质疏松症的常用药物包括雌激素受体调节剂、双膦酸盐、Sclerostin 抑制剂、氟化物等, 尽管疗效显著, 但是这些药物长期服用会出现胃肠道不适、肿瘤风险增加、肾毒性等严重不良反应^[8], 而中药具有疗效确切、毒性低、靶点多的显著优势。本文综述 PGC-1 α 信号通路调控成骨/破骨细胞与骨脂代谢的分子机制, 以及中药调控 PGC-1 α 信号通路干预骨质疏松的

分子机制, 以期对相关基础研究和临床治疗提供理论依据。

1 骨质疏松症概述

骨质疏松症是一种全身骨代谢障碍性疾病, 具有骨密度降低和骨组织微结构破坏的显著特征, 其主要发病机制之一是骨形成和骨吸收之间的平衡状态被打破。骨形成主要由大量成骨细胞在骨膜下持续分泌富含 I 型胶原的类骨基质, 并参与羟基磷灰石晶体在胶原纤维的沉积过程, 即骨矿化过程, 形成新生骨质^[7]。Runt 相关的转录因子 2 (runt-related transcription factor 2, Runx2) 是分化早期促进成骨细胞分化成熟的关键调节因子, 在晚期也能够调控成骨细胞外基质骨桥蛋白 (osteopontin, OPN)、骨钙蛋白 (osteocalcin, OCN)、骨涎蛋白 (bone sialoprotein, BSP)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 的表达和转录, 促进成骨细胞的成熟和矿化作用^[8]。骨吸收主要发生在骨表面, 由破骨细胞在骨代谢过程中持续吸收完成, 破骨细胞分化的关键调节因子是巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF) 和核因子 κ B 受体激活因子 (receptor activator of NF- κ B, RANK), 而 RANK/核因子 κ B 受体活化因子配体 (receptor activator of

收稿日期: 2025-01-13
基金项目: 甘肃省自然科学基金 (24JRRA587); 甘肃省人民医院内科科研基金项目 (23GSSYD-8)
作者简介: 张金龙 (2000—), 硕士生, 从事骨科临床、基础研究。E-mail: 2451032336@ qq. com
* 通信作者: 台会平 (1967—), 主任医师, 从事创伤骨科临床、基础研究。E-mail: thp9638@ 163. com