

# 基于信号通路探讨糖尿病肾病的发病机制及中药干预研究进展

卢姚宏<sup>1</sup>, 黄辰杰<sup>1</sup>, 袁文萋<sup>1</sup>, 周海东<sup>1</sup>, 刘庚鑫<sup>1</sup>, 张格第<sup>1</sup>, 晏子友<sup>2\*</sup>

(1. 江西中医药大学临床医学院, 南昌 330004; 2. 江西中医药大学附属医院, 南昌 330006)

**[摘要]** 糖尿病肾病(DN)是糖尿病最常见且最严重的微血管并发症之一,其发病机制复杂,涉及免疫炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、肾小球硬化和肾间质纤维化等多种病理过程。近年来,大量动物或细胞模型实验研究发现,转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )/果蝇抗蜕皮蛋白同源物(Smad)、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、AMP活化蛋白激酶(AMPK)、核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)、Janus激酶(JAK)/信号转导与转录激活因子(STAT)、神经源性位点缺口同源蛋白(Notch)、核因子E<sub>2</sub>相关因子2(Nrf2)、分泌型糖蛋白(Wnt)/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)等经典信号通路在DN的发生发展中发挥重要作用。中药作为天然药物,具有多组分、多靶点、低不良反应等特点,在调控上述信号通路、改善肾脏病理改变方面展现出独特优势。该文综述了近年来中药单体及复方通过调节上述信号通路干预DN的研究进展,重点探讨其在调节免疫炎症反应、抑制肾纤维化、氧化应激及改善代谢紊乱等方面的作用机制,旨在为深入认识中药治疗DN的现代药理基础及临床应用提供理论参考。

**[关键词]** 中药; 发病机制; 糖尿病肾病; 信号通路

**[中图分类号]** R282;R242;R259 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)11-0287-13

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20251437

**[网络出版地址]** <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20250708.1558.002>

**[网络出版日期]** 2025-07-09 09:38:36 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



## Pathogenesis of Diabetic Nephropathy and Traditional Chinese Medicine Intervention Based on Signaling Pathways: A Review

LU Yaohong<sup>1</sup>, HUANG Chenjie<sup>1</sup>, YUAN Wenqi<sup>1</sup>, ZHOU Haidong<sup>1</sup>, LIU Gengxin<sup>1</sup>,  
ZHANG Gedi<sup>1</sup>, YAN Ziyou<sup>2\*</sup>

(1. *Clinical Medical College, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China;*  
2. *Affiliated Hospital, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330006, China*)

**[Abstract]** Diabetic nephropathy (DN) is one of the most common and severe microvascular complications of diabetes, with a complex pathogenesis involving immune inflammatory responses, oxidative stress, apoptosis, glomerulosclerosis, renal interstitial fibrosis, and other pathological processes. In recent years, numerous animal or cell model experiments have revealed that the transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ )/mothers against decapentaplegic homolog (Smad), phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt)/mammalian target of rapamycin (mTOR), mitogen-activated protein kinase (MAPK), AMP-activated protein kinase (AMPK), nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), Janus kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription (STAT), neurogenic locus notch homolog protein (Notch), nuclear factor E<sub>2</sub>-related factor 2 (Nrf2), secretory glycoprotein (Wnt)/ $\beta$ -catenin, and other classical signaling pathways play important roles in the occurrence and development of DN. Traditional Chinese medicines, as natural drugs, possess characteristics such as multiple components, multiple targets, and few adverse reactions, demonstrating unique advantages in regulating the aforementioned signaling pathways and improving renal pathological changes. This review summarized recent research progress on the intervention of DN through the regulation of the aforementioned signaling pathways by single compounds and formulas of traditional Chinese medicine, focusing on their mechanisms of action in

**[收稿日期]** 2025-05-21

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(82260908,81960843);2025年江西省科学教育学会在校研究生课题(2025KXJYS250)

**[第一作者]** 卢姚宏,在读博士,从事中医肾病临床与实验研究,E-mail:1253821101@qq.com

**[通信作者]** \*晏子友,博士,主任中医师,博士生导师,从事中医肾病临床与实验研究,E-mail:13970025368@163.com

regulating immune inflammatory responses, inhibiting renal fibrosis, oxidative stress, improving metabolic disorders, and other aspects. The aim is to provide theoretical references for a deeper understanding of the modern pharmacological basis and clinical application of traditional Chinese medicine in the treatment of DN.

**[Keywords]** traditional Chinese medicine; pathogenesis; diabetic nephropathy; signaling pathway

糖尿病肾病(DN)是糖尿病最主要的微血管并发症之一,是导致终末期肾病(ESRD)的重要原因<sup>[1-2]</sup>。目前全球约有5亿人患有糖尿病<sup>[3]</sup>,随着糖尿病发病率的持续升高,DN的患病人数亦逐年攀升,严重威胁人类健康并造成沉重的社会经济负担<sup>[4]</sup>。现代医学研究表明,DN的发生和发展是多因素、多机制共同作用的结果,其病理过程涉及肾小球滤过屏障破坏、肾小管-间质损伤、免疫炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、自噬异常及肾纤维化等多种机制,而这些病理变化均与复杂的信号通路调控密切相关<sup>[5-7]</sup>。当前临床治疗DN的主要方法包括控制血糖、血压、血脂及使用肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂等,但这些治疗手段尚不能有效阻止其进展,亟需寻找更为安全有效的干预策略<sup>[1,5,8-9]</sup>。近年来,中医药在防治DN方面的优势逐渐显现,尤其是中药单体和复方在多靶点、多通路调控方面的独特作用受到了广泛关注<sup>[10-12]</sup>。越来越多的研究发现,中药通过调节转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )/果蝇抗蜕皮蛋白同源物(Smad)、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)、核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)、Janus激酶(JAK)/信号转导与转录激活因子(STAT)、神经源性位点缺口同源蛋白(Notch)、核因子E<sub>2</sub>相关因子2(Nrf2)、分泌型糖蛋白(Wnt)/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)等信号通路,能够有效缓解肾脏炎症反应、抑制肾纤维化、抗氧化应激和改善糖脂代谢紊乱,从而对DN起到积极的防治作用<sup>[11,13-14]</sup>。本文旨在系统梳理近年来中药单体及复方干预DN的研究进展,重点分析其在多个关键信号通路上的调控机制,为深入认识中药治疗DN的现代药理基础提供理论依据,并为后续的基础与临床研究提供参考。

## 1 DN发病机制的信号通路研究

### 1.1 PI3K/Akt/mTOR信号通路

PI3K/Akt/mTOR信号通路是调控细胞增殖、凋亡、自噬与代谢的重要通路之一,在DN的发生发展中发挥着重要作用<sup>[15-16]</sup>。PI3K是一个脂质激酶家族,Akt是PI3K下游非常重要的活性信号靶点,PI3K/Akt/mTOR信号通路被激活后,可直接抑制自噬,也可调控自噬蛋白Beclin1等因子的表达抑制自噬小体的形成,负向调控细胞自噬<sup>[17]</sup>。糖原合成酶激酶-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ )是Akt的下游靶点,激活的Akt磷酸化GSK-3 $\beta$ 并阻断其调节各种细胞功能的活性<sup>[18]</sup>,动物实验表明,磷酸化的GSK-3 $\beta$ 增强NF- $\kappa$ B功能,增加DN小鼠的炎症<sup>[19]</sup>。LU等<sup>[20]</sup>发现,高糖水平诱导肾小管上皮细胞NRK-52E产生活性氧(ROS),刺激TGF- $\beta$ <sub>1</sub>产生和Akt活化,而活化的Akt磷酸化mTOR,在NRK-52E细胞中发挥上皮-间充质转化(EMT)作用,加重糖尿病肾纤维化。

### 1.2 AMPK信号通路

AMPK作为一种能量传感器,其异

常表达与多种疾病相关,包括癌症、心血管疾病和糖尿病肾损伤。AMPK的活性被发现发现在糖尿病小鼠和人类的肾脏中降低。在高糖条件下,AMPK磷酸化受阻,导致过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ (PPAR $\alpha$ )表达、脂质蓄积、细胞凋亡及促炎和促纤维化基因表达激增<sup>[21]</sup>。研究发现,在STZ诱导的DN小鼠模型和高糖暴露的足细胞中,AMPK、磷酸化(p)-AMPK和沉默信息调节因子2相关酶1(SIRT1)水平均显著降低,激活氧化应激,导致细胞凋亡,同时抑制该过程可抑制DN中的损伤<sup>[22]</sup>。在高糖时,AMPK磷酸化受到抑制,导致PPAR- $\alpha$ 表达增加、脂质蓄积、细胞凋亡及促炎和促纤维化基因表达<sup>[21]</sup>。在HAN等<sup>[23]</sup>进行的体内/体外实验中,AMPK激活剂通过激活p-AMPK/磷酸化酶激酶1(Pink1)/Parkin途径促进线粒体自噬,从而改善肾脏中的氧化应激和间质纤维化。

### 1.3 TGF- $\beta$ /Smad信号通路

TGF- $\beta$ 家族在人体中至少包含30个成员,在哺乳动物中主要有TGF- $\beta$ <sub>1</sub>、 $\beta$ <sub>2</sub>、 $\beta$ <sub>3</sub>,TGF- $\beta$ 常常需要活化成熟形式与受体结合<sup>[24]</sup>,一旦被激活,TGF- $\beta$ s通过结合2种异聚体细胞表面受体[称为I型(T $\beta$ R I)和II型(T $\beta$ R II)受体]从细胞膜向细胞核发出信号,配体结合诱导T $\beta$ R I和T $\beta$ R II组装成复合物,其中T $\beta$ R II磷酸化并激活T $\beta$ R I,TGF- $\beta$ 因此激活Smad级联,称为经典TGF- $\beta$ 信号传导途径。TGF- $\beta$ /Smad信号通路是DN中最为关键的促纤维化通路之一,在肾小球硬化和肾小管-间质纤维化的发生发展中发挥核心作用<sup>[25]</sup>。在患有DN的患者和动物模型中,TGF- $\beta$ 配体、转化生长因子- $\beta$ 受体(TGFBR)和下游信号传导分子如Smad2和Smad3在肾小球、肾小管和肾小管中高度上调或活化,DN与多种危险的环境因素有关,如高血糖、晚期糖基化终产物(AGEs)、高血压和血脂异常,这些因素可通过TGF- $\beta$ 依赖性和非依赖性机制激活TGF- $\beta$ 信号<sup>[26]</sup>。在DN肾组织中,Smad泛素酶相关调节因子2(Smurf2)促进Smad7降解,导致Smad3过度激活,进而增强TGF- $\beta$ <sub>1</sub>/Smad3信号,加重炎症和纤维化<sup>[27]</sup>。

### 1.4 NF- $\kappa$ B信号通路

NF- $\kappa$ B是一类转录因子家族,广泛参与机体免疫反应、炎症调节和细胞凋亡过程<sup>[28]</sup>。在DN中,慢性低度炎症状态贯穿疾病始终,而NF- $\kappa$ B信号通路的持续激活被认为是促炎反应的重要驱动因素<sup>[29]</sup>。在DN中,高血糖、AGEs、ROS和其他损伤相关分子模式(DAMP)、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等炎症因子可激活肾脏NF- $\kappa$ B信号传导,导致DN肾脏中炎症因子产生增加和炎症损伤加重<sup>[30]</sup>。

### 1.5 MAPK信号通路

MAPK信号通路在DN的炎症反应、细胞凋亡与肾纤维化等过程中具有重要调控作用,该通路主要包括3大经典分支:细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)、c-Jun氨基末端激酶(JNK)和p38丝裂原活化蛋白激酶

(p38 MAPK)<sup>[31-32]</sup>。在DN大鼠的实验研究中发现,高糖可诱导巨噬细胞分化为促炎表型,促进转化生长因子 $\beta$ 激活酶1(TAK1)活化,进而激活TAK/丝裂原活化蛋白激酶激酶(MKK)/p38 MAPK和TAK/I $\kappa$ B激酶(IKK)/NF- $\kappa$ B信号通路,诱导TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)等炎症因子释放,从而加重肾脏病理损伤<sup>[33]</sup>。高血糖和AGEs通过激活MAPK信号通路导致肾小管细胞炎症反应和纤维化,从而加剧DN的病理进展<sup>[34]</sup>。p38 MAPK信号通路在DN中起重要作用,其激活与氧化应激、炎症因子释放密切相关,最终导致肾组织炎症性损伤<sup>[36]</sup>。

**1.6 Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路** Wnt/ $\beta$ -catenin通路包括4个部分:细胞外信号、膜部分、细胞质部分和核部分。细胞外信号主要由Wnt蛋白介导,并且通过自分泌/旁分泌方法经由细胞外Wnt配体与膜受体的结合而被激活,一旦被激活,典型的Wnt途径诱导 $\beta$ -catenin的稳定性并将其转移到细胞核,最终促进参与细胞增殖、存活、分化和迁移的基因的表达<sup>[36]</sup>。Wnt典型信号传导在肾损伤期间被激活,而在正常成人肾中相对不活跃<sup>[37-38]</sup>。Wnt经典途径已被认为是DN发展中的主导调节因子<sup>[39]</sup>。

**1.7 Nrf2信号通路** Nrf2是一种在机体抗氧化应激中起重要作用的转录因子。参与调节抗氧化、抗炎、抗凋亡和抗纤维化过程,并与DN损伤程度密切相关。Nrf2的下游信号分子包括Ⅱ期解毒酶血红素加氧酶-1(HO-1)、NAD(P)H:醌氧化还原酶1(NQO1)和谷氨酸-半胱氨酸连接酶催化亚基(GCLC)。抗氧化反应元件(AREs)由位于启动子和增强子区域的顺式调控DNA序列编码,介导Nrf2对下游分子的调控。高糖诱导的氧化应激将Nrf2从化合物中分离出来并激活他来诱导核易位。激活后的Nrf2与细胞核中的AREs结合,激活下游抗氧化因子的表达,在细胞中发挥保护作用,从而减缓DN肾损伤的发展<sup>[40]</sup>。越来越多的证据表明Nrf2/ARE信号通路在DN发展中的重要性<sup>[41-43]</sup>。动物实验证明,Nrf2<sup>-/-</sup>小鼠比野生小鼠遭受更严重的肾损伤,这也证明了Nrf2在肾脏疾病中的保护作用<sup>[44]</sup>,因此Nrf2激活是预防DN的一种潜在策略。

**1.8 JAK/STAT信号通路** JAK/STAT信号通路是一种广泛表达的细胞内信号转导通路,参与细胞增殖、分化、凋亡和免疫调节等重要的生物学过程<sup>[45]</sup>,该途径包括几种细胞因子、跨膜受体、JAK蛋白(JAK1、JAK2、JAK3和TYK2)和STAT蛋白(STAT1、2、3、4、5、5a和6)<sup>[46]</sup>。JAK/STAT信号通路在DN中被激活,而抑制该通路可减缓该疾病的进展<sup>[47]</sup>。研究发现在DN的早期阶段,JAK成员的mRNA表达上调,而在进行性DN中下调,同时,抑制细胞因子信号转导蛋白(SOCS)被认为是JAK/STAT信号通路负调控的重要元件<sup>[48]</sup>。实验显示DN大鼠肾组织中JAK和STAT3磷酸化增加,导致促凋亡蛋白B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)上调而抗凋亡蛋白Bcl-2下调,增强了肾细胞凋亡<sup>[49]</sup>。

**1.9 Notch信号通路** Notch信号通路由Notch配体、Notch受体、相关酶、转录因子CSL、调节因子和Notch信号下游分子组成<sup>[50]</sup>。在Notch信号传导途径配体和受体结合后,

Notch转化为活化形式的Notch受体活化的胞内结构域(NICD),其进入细胞核以调节下游靶标的表达并触发细胞外基质(ECM)和EMT,并最终导致DN中的肾纤维化<sup>[51]</sup>。在肾间质纤维化(TIF)患者和TIF小鼠模型中均观察到Notch信号通路的激活。Notch信号通路在TIF的发生、发展过程中起着重要作用。TIAN等<sup>[52]</sup>证明了格列喹酮的肾脏保护功能,其通过阻断Notch/Snail信号通路来延迟肾纤维化。另外,通过施用 $\gamma$ -分泌酶抑制剂(Notch活化的药理学抑制剂),Notch信号传导途径的级联反应被阻断<sup>[53]</sup>。JING等<sup>[54]</sup>还发现给予DAPT(一种Notch通路抑制剂)可逆转肾小管上皮细胞中HG诱导的Jagged1配体、过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 辅激活因子-1 $\alpha$ (PGC-1 $\alpha$ )和动力相关蛋白1(Drp1)表达,提示Notch信号通路可能通过调节氧化损伤和线粒体功能障碍而加速肾纤维化。

## 2 中药调控相关信号通路干预DN

中医药作为多成分、多靶点、系统调节的治疗体系,在调控上述信号通路方面具有独特优势;大量实验研究证实,中药单体及复方可通过激活或抑制关键信号通路,从而延缓DN的病理损伤,改善肾功能,具体见图1、图2及增强出版附加材料。

### 2.1 中药调控PI3K/Akt/mTOR信号通路干预DN

#### 2.1.1 中药单体调控PI3K/Akt/mTOR信号通路干预DN

荷叶碱(NF)是荷叶中最重要的功能成分之一,研究发现,NF可以显著降低DN小鼠尿中微量尿蛋白、血清肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)水平,显著下调DN小鼠和高糖刺激HK-2细胞中p-PI3K、p-Akt、p-mTOR、TGF- $\beta$ 和p-Smad3的表达,上调自噬效应蛋白-1(Beclin-1)的表达,进一步联合使用PI3K抑制剂的实验验证了NF通过调控PI3K/Akt/mTOR通路促进自噬,从而抑制TGF- $\beta$ /Smad3介导的肾纤维化进程;表明NF可通过PI3K/Akt/mTOR信号通路调节自噬水平,改善DN小鼠肾纤维化,具有作为膳食成分干预DN的潜力<sup>[55]</sup>。

**2.1.2 单味药调控PI3K/Akt/mTOR信号通路干预DN** 蝉拟青霉发酵黄芪(RPF)可以显著降低DN小鼠的尿蛋白、SCr和BUN水平,改善肾脏结构并减少足细胞凋亡;体外研究表明RPF可通过抑制足细胞中PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt和mTOR的表达,增强自噬活性,保护足细胞,延缓DN的进展;表明RPF可能通过调控PI3K/Akt/mTOR信号通路,促进足细胞自噬,从而发挥延缓DN进展的作用<sup>[56]</sup>。

#### 2.1.3 中药复方调控PI3K/Akt/mTOR信号通路干预DN

益肾舒胶囊(YSHS)可降低DN大鼠血浆BUN、Cr及尿中尿微量白蛋白(mAlb)、24h尿蛋白、尿肌酐(Cr-u)、 $\alpha$ 1-微球蛋白( $\alpha$ 1-MG)和 $\beta$ 2-微球蛋白( $\beta$ 2-MG)的水平,改善糖化血红蛋白(HbA1c)和C肽表达,显著下调肾组织中纤连蛋白(FN)、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)、金属基质蛋白酶组织抑制因子1(TIMP-1)、血管内皮生长因子(VEGF)、血管内皮生长因子受体1(VEGFR1)、I型胶原蛋白(Col I)的表达,上调足细胞蛋白Podocin、内皮细胞标志物CD31(CD31)、谷胱甘肽S-转移酶P1(GST-P1)等关键蛋白;显著抑制DN大鼠肾

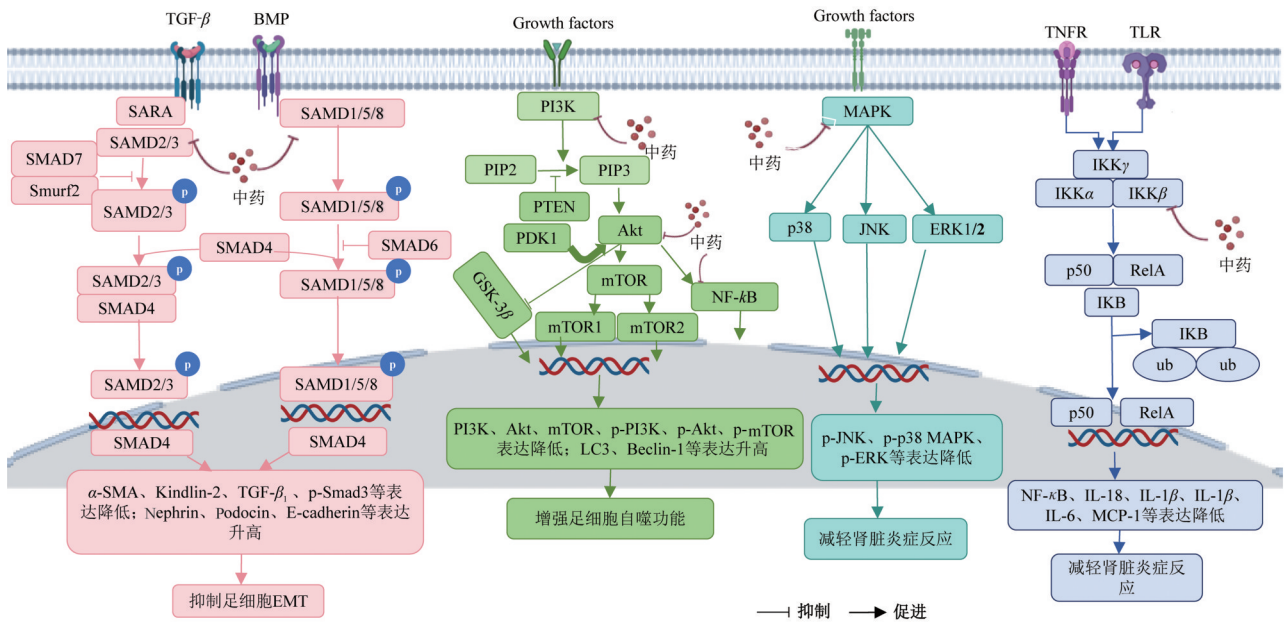


图1 中药调控TGF-β/Smad、PI3K/Akt/mTOR、MAPK和NF-κB信号通路防治DN的作用机制

Fig. 1 Mechanism of action of traditional Chinese medicine in regulating TGF-β/Smad, PI3K/Akt/mTOR, MAPK, and NF-κB signaling pathways to prevent and treat DN

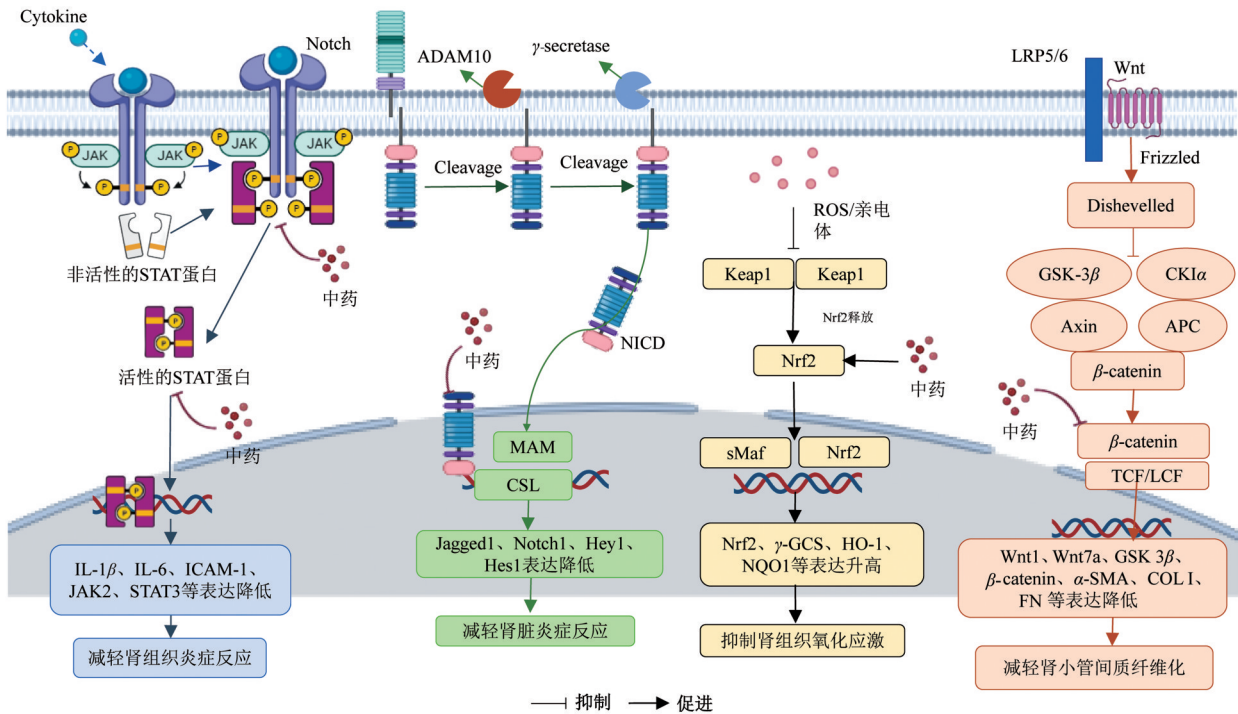


图2 中药调控JAK/STAT、Notch、Nrf2和Wnt/β-catenin信号通路防治DN的作用机制

Fig. 2 Mechanism of action of traditional Chinese medicine in regulating JAK/STAT, Notch, Nrf2, and Wnt/β-catenin signaling pathways to prevent and treat DN

组织中过度激活的PI3K、Akt和mTOR蛋白表达与磷酸化水平;在细胞水平上,YSHS可减少ROS生成,上调紧密连接蛋白-1(ZO-1)、血管内皮细胞(VE)、紧密连接蛋白Claudin-5、间隙连接蛋白Occludin表达,维持肾小球滤过屏障结构完整性;综上所述,YSHS可能通过调节PI3K/Akt/mTOR信号通

路,改善氧化应激和肾小球滤过屏障功能,从而延缓DN的进展<sup>[57]</sup>。石斛合剂(DMix)可显著降低DN大鼠的空腹血糖(FBG)、血脂、糖化血红蛋白、胰岛素水平及尿蛋白排泄率,改善肾功能和肾脏病理改变;显著下调肾组织中PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt、mTOR、p-mTOR蛋白表达,上调微管相

关蛋白1轻链3(LC3)和Beclin-1的mRNA和蛋白水平,表明DMix可通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路,激活肾组织自噬,发挥肾脏保护作用,减缓DN的进展<sup>[58]</sup>。芪丹汤颗粒可显著下调DN大鼠的SCr、BUN、血脂、尿白蛋白、尿 $\beta$ -NAG等肾功能损伤指标,缓解肾组织结构异常,显著抑制炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、白细胞介素-6(IL-6)的分泌,减轻氧化应激,提升超氧化物歧化酶(SOD)水平,下调p-PI3K、p-Akt、p-mTOR蛋白表达,上调足细胞标志物肾小球足细胞蛋白Nephrin、podocin,提示芪丹汤颗粒通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路改善DN相关的足细胞损伤及肾脏病变<sup>[59]</sup>。加味黄芩汤(MHD)可显著降低DN小鼠的FBG水平、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、SCr、BUN、炎症因子表达及尿白蛋白排泄,改善胰岛素抵抗,并通过增强磷酸化胰岛素受体 $\beta$ 亚单位(p-IR $\beta$ )与p-Akt表达激活胰岛素信号通路,下调p65 NF- $\kappa$ B和p38 MAPK磷酸化抑制炎症反应,并减轻肾小球硬化及肾间质纤维化,显著提高肾组织中Wilms肿瘤蛋白-1(WT-1)、LC3、Beclin-1等自噬相关蛋白的表达,降低p62水平,同时MHD及其代谢产物精胺可通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路的活化,增强自噬水平,从而减轻高糖诱导的足细胞损伤;综上表明MHD可能通过调控PI3K/Akt/mTOR信号通路,发挥抗炎、调脂、促自噬等多重作用,从而延缓糖尿病肾病的进展<sup>[60]</sup>。解毒通络保肾方(JTBF)可显著减少DN大鼠的24h尿蛋白水平,促进足细胞中Podocin、Nephrin和WT-1的表达,减轻足细胞损伤;同时激活自噬相关蛋白Beclin-1、LC3和p62的表达,增强足细胞自噬功能,抑制PI3K、Akt和mTOR的表达,表明JTBF通过激活足细胞自噬并抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路,从而改善DN蛋白尿并保护肾功能<sup>[61]</sup>。槐杞黄(HQH)可降低高糖诱导的MPC5足细胞炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、MCP-1和IL-6的mRNA表达,显著上调足细胞保护相关蛋白Synaptopodin、Podocin、WT-1及抗凋亡蛋白Bcl-2,下调促凋亡蛋白Bax和裂解型胱天蛋白酶-3(cleaved Caspase-3)的表达;同时激活PI3K/Akt/mTOR信号通路,抑制NF- $\kappa$ B介导的炎症反应和细胞凋亡;表明HQH可能通过激活PI3K/Akt/mTOR信号通路、抑制足细胞凋亡及炎症反应,从而减轻DN足细胞损伤,延缓疾病进展<sup>[62]</sup>。

**2.2 中药调控 AMPK 信号通路干预 DN** 加味地黄汤(JLD)可以改善DN小鼠的肾功能,减轻足细胞损伤,显著增强p-AMPK、Bcl-2水平,促进PGC-1 $\alpha$ 表达,抑制cleaved Caspase 3、Bax表达,改善线粒体稳态,抑制高糖诱导的足细胞线粒体分裂与凋亡;表明JLD可通过激活AMPK/PGC-1 $\alpha$ 通路,改善足细胞线粒体功能障碍,减少细胞凋亡,从而延缓DN的进展<sup>[63]</sup>。糖肾宁(TSN)可以改善DN小鼠的肾功能,减轻肾小管病理损伤,显著上调Sestrin2、AMPK和PGC-1 $\alpha$ 的蛋白表达,增强线粒体功能,降低溶质载体家族7成员11(SLC7A11)和谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)等铁凋亡相关标志物表达;表明TSN可通过激活Sestrin2/AMPK/PGC-1 $\alpha$ 通路,恢复线粒体功能,抑制肾小管上皮细胞的铁凋亡,从而

减轻DN肾小管损伤,延缓疾病进展<sup>[64]</sup>。复方珍珠调脂胶囊(FTZ)可显著降低DN模型小鼠的血脂水平,改善肾功能,减少肾脏脂质沉积,显著上调p-AMPK、磷酸化乙酰辅酶A羧化酶(p-ACC)及肉碱棕榈酰转移酶-1(CPT-1)表达,抑制脂质合成关键因子固醇调节元件结合蛋白-1(SREBP-1)的表达;表明FTZ可通过调节AMPK/ACC/SREBP信号通路,调控肾脏脂质代谢,减少脂肪生成,从而延缓DN的进展<sup>[65]</sup>。

### 2.3 中药调控 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路干预 DN

**2.3.1 中药单体调控 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路干预 DN** 蛇床子素可降低糖尿病大鼠的FBG、尿蛋白、SCr、尿酸(UA)和BUN水平,减轻肾小球系膜基质沉积,改善炎症反应、氧化应激、细胞凋亡和肾纤维化;体外实验显示蛇床子素可抑制高糖诱导的HBZY-1细胞活性氧生成、细胞凋亡和肥大,显著下调TGF- $\beta_1$ /Smads信号通路及相关蛋白表达;提示其通过抑制TGF- $\beta_1$ /Smads通路发挥肾保护作用,延缓DN进展<sup>[66]</sup>。西红花苷可显著上调DN小鼠的细胞色素P450家族4亚家族A成员11(CYP4A11)和磷酸化过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )的表达,抑制TGF- $\beta_1$ 和p-Smad2/3蛋白的表达;表明西红花苷可通过抑制TGF- $\beta$ /Smad信号通路,发挥抗炎抗氧化作用,从而改善DN肾损伤,延缓疾病进展<sup>[67]</sup>。黄芪甲苷(AS-IV)可以显著降低DN小鼠TGF- $\beta_1$ 、Smad2/3等肾纤维化相关信号通路蛋白的表达水平,同时下调组蛋白去乙酰化酶3(HDAC3)、上调抗衰老蛋白Klotho蛋白的表达并促进其释放;表明AS-IV可通过抑制HDAC3/TGF- $\beta_1$ /Smad2/3信号通路,调节Klotho表达,从而减轻DN相关肾纤维化,发挥肾脏保护作用<sup>[68]</sup>。雷公藤内酯醇可改善糖尿病小鼠肾功能,减轻足细胞结构损伤,显著上调足细胞标志蛋白Nephrin、Podocin和上皮钙黏附蛋白E-cadherin的mRNA及蛋白表达,下调EMT相关蛋白 $\alpha$ -SMA、Kindlin-2、TGF- $\beta_1$ 和p-Smad3的表达;表明雷公藤内酯醇可能通过抑制TGF- $\beta_1$ /Smad3通路,抑制足细胞EMT,从而保护足细胞,延缓DN的进展<sup>[69]</sup>。

**2.3.2 单味药调控 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路干预 DN** 黄芩提取物混合物(MIX)可显著下调糖尿病小鼠纤维化相关蛋白Col I、Col II和结缔组织生长因子(CTGF)的mRNA及蛋白表达,抑制TGF- $\beta$ /Smads信号通路的活化,减轻肾小管扩张、基底膜增厚和肾小球硬化,延缓DN的进展;表明MIX通过抑制TGF- $\beta$ /Smads信号通路改善肾纤维化<sup>[70]</sup>。

**2.3.3 中药复方调控 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路干预 DN** 消渴平合剂(XKP)可以显著下调糖尿病小鼠肾组织中TGF- $\beta_1$ 、Smad3及p-Smad3的mRNA和蛋白表达,上调Smad7和Smad相互作用蛋白1(SIP1)的表达;表明XKP可通过调控TGF- $\beta$ /Smad信号通路,改善DN小鼠的肾功能,减轻肾组织病理损伤,从而发挥肾保护作用,抑制DN的进展<sup>[71]</sup>。肾消汤(SXD)显著上调DN小鼠Runt相关转录因子3(RUNX3)和E-cadherin表达,下调TGF- $\beta_1$ 、Smad及细胞外基质蛋白水平;在体外可抑制高糖和TGF- $\beta_1$ 诱导的NRK-52E和HK-2细胞的EMT过程;表明SXD可通过抑制TGF- $\beta_1$ /Smad/RUNX3信号通路,改善肾小管上皮细胞EMT,从而减轻DN的进

展<sup>[72]</sup>。益肾通络方(YSTLF)可显著降低DN小鼠Col I、Col IV、 $\alpha$ -SMA和FN的表达;显著上调SIRT6的表达,抑制TGF- $\beta_1$ /Smad2/3信号通路的激活,并促进TGF- $\beta_1$ 的降解;表明YSTLF可能通过调节SIRT6/TGF- $\beta_1$ /Smad2/3通路,抑制肾纤维化,从而改善DN的肾脏损伤,延缓疾病进展<sup>[73]</sup>。

#### 2.4 中药调控NF- $\kappa$ B信号通路干预DN

**2.4.1 中药单体调控NF- $\kappa$ B信号通路干预DN** 牛蒡苷元(ATG)与葛根素联合使用可协同降低糖尿病小鼠的蛋白尿,改善肾损伤,同时ATG可激活蛋白磷酸酶2A(PP2A),抑制NF- $\kappa$ B p65的磷酸化;葛根素通过激活SIRT1,抑制p65的乙酰化,二者对NF- $\kappa$ B通路产生相加抑制作用,从而减轻DN相关炎症反应;该研究表明ATG与葛根素可通过协同抑制NF- $\kappa$ B通路发挥肾保护作用,具有联合用药的潜力<sup>[74]</sup>。黄芪多糖(APS)可以显著降低DN大鼠的FBG、SCr、BUN和24 h尿蛋白水平,减轻肾组织病理损伤,下调炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL-6、MCP-1的表达,抑制Toll样受体4(TLR4)和NF- $\kappa$ B的mRNA和蛋白水平;表明APS可通过抑制TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路,减轻DN炎症损伤,延缓疾病进展<sup>[75]</sup>。

**2.4.2 单味药调控NF- $\kappa$ B信号通路干预DN** 黄芪提取物(SOE)显著降低糖尿病小鼠肾脏中的氧化应激标志物8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)、血管性血友病因子(VWF)和促炎因子TNF- $\alpha$ 、激酶I $\kappa$ B激酶-诱导型(IKK-i)、NF- $\kappa$ B的表达,提升eNOS和I $\kappa$ B $\alpha$ 表达水平;表明SOE可能通过调节NF- $\kappa$ B通路,抑制糖尿病相关的炎症反应和氧化应激,从而发挥保护肾功能的作用<sup>[76]</sup>。

**2.4.3 中药复方调控NF- $\kappa$ B信号通路干预DN** 清热消症方(QRXZF)可降低DN小鼠尿蛋白、血脂水平,改善肠道屏障功能和肾脏组织病变,显著抑制炎症通路TLR4/NF- $\kappa$ B的激活,减少肠源性LPS的生成与转运,恢复闭合带蛋白ZO-1的表达;表明QRXZF可能通过TLR4/NF- $\kappa$ B通路发挥抗炎护肾作用,延缓DN进展<sup>[77]</sup>。三子固本多糖(SZP)可显著降低DN小鼠尿蛋白、SCr、BUN水平,改善胰岛素抵抗和肾功能损伤,抑制TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3信号通路,降低炎症因子IL-18和IL-1 $\beta$ 的表达,减轻炎症反应,延缓DN进展<sup>[78]</sup>。复方珍珠调脂胶囊(FTZ)可降低DN小鼠的24 h尿蛋白、SCr、FBG、TC、TG和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),抑制系膜细胞扩张及肾组织中纤维连接蛋白FN和Col IV积聚,显著下调IL-17A及NF- $\kappa$ B信号通路的活性;表明FTZ可通过抑制NF- $\kappa$ B通路,缓解肾脏炎症与纤维化,延缓DN的疾病进展<sup>[79]</sup>。益气补肾方(YQBS)可以降低DN大鼠血清中炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-6水平,显著下调肾脏和海马组织中TLR4及NF- $\kappa$ B蛋白表达;表明YQBS可抑制TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路,从而改善炎症反应,延缓糖尿病相关并发症进展<sup>[80]</sup>。

#### 2.5 中药调控Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路干预DN

**2.5.1 中药单体调控Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路干预DN** 雷公藤红素可降低DN小鼠的血糖水平和肾功能损伤,减轻足细胞结构破坏并发挥显著抗炎作用,显著上调足细胞中SIRT1表达、下调增殖子同源2增强子抑制因子(EZH2)和Wnt/

$\beta$ -catenin通路相关分子Wnt1、Wnt7a和 $\beta$ -catenin的表达;表明雷公藤红素可能通过激活SIRT1、抑制增殖子同源2增强子抑制因子(EZH2)及其介导的Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路,从而减轻足细胞损伤,延缓DN的进展<sup>[81]</sup>。丹参酮II<sub>A</sub>(TS II<sub>A</sub>)可显著上调高糖诱导HK-2细胞的维生素D受体(VDR)表达,降低炎症信号通路关键蛋白 $\beta$ -catenin和GSK-3 $\beta$ 水平,从而抑制EMT过程,进一步研究表明TS II<sub>A</sub>通过激活VDR,抑制Wnt/ $\beta$ -catenin通路,减轻肾小管间质纤维化,表明TS II<sub>A</sub>可通过VDR抑制Wnt信号通路发挥抗纤维化作用,延缓DN的进展<sup>[82]</sup>。冬凌草甲素(Ori)可以显著改善糖尿病大鼠的肾功能,降低尿蛋白排泄,减轻肾小管间质纤维化,抑制高糖诱导的人近端肾小管上皮细胞(HK-2)迁移,恢复其活力与增殖,同时Ori显著下调Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路相关分子Wnt4、p-GSK-3 $\beta$ 、 $\beta$ -catenin及纤维化相关分子 $\alpha$ -SMA、Col I和FN的表达;表明Ori可通过抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路改善DN相关肾纤维化,延缓疾病进展<sup>[83]</sup>。

**2.5.2 复方调控Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路干预DN** 中药复方麻黄附子汤与参浊汤配伍(MFSD)可通过抑制 $\beta$ -catenin蛋白的表达,显著上调高糖诱导足细胞中Nephrin、Podocin、Podocalyxin和Podoplanin等足细胞标志蛋白,增强足细胞自噬水平(Beclin-1、LC3B、p62表达上调),从而减轻足细胞损伤;表明MFSD可能通过调控Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路和促进自噬,改善DN中足细胞的损伤状态,延缓疾病进展<sup>[84]</sup>。

#### 2.6 中药调控MAPK信号通路干预DN

**2.6.1 中药单体调控MAPK信号通路干预DN** 淫羊藿苷可显著抑制2型糖尿病肾病(T2DN)中肾脏的EMT过程及肾纤维化,上调雄激素受体(AR)及Raf激酶抑制蛋白(RKIP),并下调细胞外调节蛋白激酶激酶(MEK)/ERK信号通路活性;AR拮抗剂和RKIP siRNA干预可逆转淫羊藿苷对MEK/ERK信号通路的抑制作用;表明淫羊藿苷可通过抑制MEK/ERK信号通路,从而减缓T2DN的肾纤维化进展<sup>[85]</sup>。

**2.6.2 中药复方调控MAPK信号通路干预DN** 补肾活血汤(BSHX)可有效改善高脂饮食/链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠的肾功能,显著降低SCr、BUN、UA及尿蛋白排泄率,改善肾组织病理改变,同时BSHX可逆转糖尿病小鼠足细胞上皮-间质转化过程中Nephrin、Podocin的下调和 $\alpha$ -SMA、成纤维细胞特异性蛋白-1(FSP-1)的上调,显著抑制GTP结合活性Rac1蛋白(GTP-Rac1)的表达及其下游p-PAK1、p-p38 MAPK信号分子水平;提示BSHX可通过抑制Rac1/PAK1/p38 MAPK信号通路,改善足细胞损伤和肾脏炎症反应,发挥延缓DN进展的作用<sup>[86]</sup>。加味肾炎防治方(M-SYFSF)可显著降低DN模型大鼠的24 h尿蛋白、尿肌酐水平,改善肾脏组织损伤,体外实验表明M-SYFSF可抑制AGEs诱导的HK-2细胞促炎因子IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 表达,下调p-JNK、p-p38 MAPK和p-ERK的表达;表明M-SYFSF可能通过抑制MAPK信号通路,减轻炎症反应,从而延缓DN的进展<sup>[87]</sup>。黄葵胶囊(HKC)联合二甲双胍(MET)可显著降低DN大鼠的血糖、BUN、血脂和肾功能损伤指标,改善肾小管和肾小球病变,抑制高糖诱导的HK-2细胞增殖和凋亡,显著下调肾

纤维化相关蛋白 TGF- $\beta_1$  与 p-38 MAPK 表达,上调 Klotho 表达;表明 HKC 联合 MET 可通过抑制 TGF- $\beta_1$ /p38 MAPK 信号通路,改善肾间质纤维化,延缓 DN 进展<sup>[88]</sup>。芪术糖肾方(QZTS)可改善 DN 模型 KKAY 小鼠的糖脂代谢紊乱,减少蛋白尿,减轻肾组织病理损伤,显著下调血浆 VEGF 水平及 Akt、p38 MAPK、血管内皮生长因子受体 2(VEGFR2)的 mRNA 和蛋白表达;表明 QZTS 可通过多靶点调控 VEGF/Akt/p38 MAPK 信号通路,发挥抗炎、抗血管异常生成作用,从而延缓 DN 的进展<sup>[89]</sup>。当归芍药散(DSS)可显著降低 DN 小鼠肾组织中炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的表达,抑制 JNK 通路的活化,减少细胞外基质沉积;表明 DSS 可能通过抑制 JNK 通路,从而减轻肾脏炎症反应,保护肾功能,延缓 DN 的疾病进展<sup>[90]</sup>。

## 2.7 中药调控 Nrf2 信号通路干预 DN

**2.7.1 中药单体调控 Nrf2 信号通路干预 DN** 积雪草酸(AA)可显著降低 DN 大鼠的尿酸还原酶(UAR)、肾损伤分子-1(KIM-1)、SCr 和 BUN 水平,减轻肾小管损伤及线粒体损伤,同时 AA 可通过激活 Nrf2 通路改善 AGEs 诱导的 HK-2 细胞损伤,而 Nrf2 抑制剂 ML385 可逆转 AA 的保护作用;表明 AA 通过调控 Nrf2 和线粒体动力学通路发挥对 DN 肾小管损伤的治疗作用<sup>[91]</sup>。雷公藤内酯醇可以显著改善 db/db 小鼠的蛋白尿,保护足细胞免受高血糖诱导的铁凋亡损伤,其机制可能与上调 Nrf2 表达有关,从而增强 GPX4、铁蛋白重链-1(FTH-1)和 SLC7A11 等抗铁凋亡蛋白的表达,抑制转铁蛋白受体-1(TFR-1)生成,减轻氧化应激和线粒体功能障碍;表明雷公藤内酯醇通过 Nrf2/铁凋亡信号通路抑制足细胞损伤,从而延缓 DN 的进展<sup>[92]</sup>。

**2.7.2 单味药调控 Nrf2 信号通路干预 DN** 川芎提取物中富含的邻苯二甲烯类化合物(LCE70)可显著降低 DN 小鼠的血糖、BUN、TG、低密度脂蛋白(LDL)等代谢指标,升高高密度脂蛋白(HDL)水平,并减轻肾小球肥大、间质纤维化及肾功能损伤,显著抑制肾组织中丙二醛(MDA)生成,增强 SOD 和谷胱甘肽(GSH)活性,降低 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta_1$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 等炎症因子水平,其主要成分 Z-藁本内酯可与 Keap1 结合,促进 Nrf2 从 Keap1 解离,激活 Nrf2 信号通路,从而减少胶原沉积、缓解氧化应激与炎症反应;表明 LCE70 可通过 Nrf2 通路发挥抗氧化抗炎作用,改善 DN 进程,发挥肾脏保护作用<sup>[93]</sup>。

**2.7.3 中药复方调控 Nrf2 信号通路干预 DN** 升清降浊胶囊(SQJZJN)可显著改善 DN 小鼠的肾脏病理损伤,降低 SCr 和尿微量白蛋白水平,减轻高糖诱导的人肾小球系膜细胞的 AGEs 和 ROS 积聚,减少细胞凋亡,显著上调 Nrf2、 $\gamma$ -谷氨酰半胱氨酸合成酶( $\gamma$ -GCS)和 HO-1 的 mRNA 和蛋白表达,下调 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Keap1)的表达;表明 SQJZJN 可通过激活 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路发挥抗氧化和肾保护作用,从而延缓 DN 的进展<sup>[94]</sup>。益肾排毒方(YSPDF)可显著降低 DN 小鼠的炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 MCP-1 水平,抑制肾组织氧化应激和 NLRP3 炎性小体的激活,显著上调 Nrf2、HO-1、NQO1 等抗氧化相关蛋白表达;表明 YSPDF 可通过激活 Nrf2 通路,调控氧化应激、炎症反应和 EMT,从而

减轻 DN 肾损伤,发挥肾保护作用<sup>[95]</sup>。

## 2.8 中药调控 JAK/STAT 信号通路干预 DN

**2.8.1 中药单体调控 JAK/STAT 信号通路干预 DN** 青藤碱(SIN)可提高 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导损伤的 HK-2 细胞存活率,上调谷胱甘肽过氧化物酶 1(GPX1)、超氧化物歧化酶 2(SOD2)、GSH 表达,降低 ROS 水平,体内实验发现 SIN 显著改善 DN 大鼠的肾功能,减轻肾组织损伤和纤维化,抑制炎症因子 IL-6、ICAM-1 的表达,调节 JAK2/STAT3/细胞因子信号转导蛋白 1(SOCS1)信号通路,从而减少肾细胞凋亡和氧化应激;提示 SIN 通过 JAK2/STAT3/SOCS1 信号通路发挥肾保护作用,改善 DN 病程<sup>[47]</sup>。

**2.8.2 复方调控 JAK/STAT 信号通路干预 DN** 化痰通络中药可降低 db/db 小鼠的尿微量白蛋白/肌酐比值(UACR)、血清胱抑素 C(Cys C)、TG 及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,改善肾脏病理损伤,显著下调小鼠血清及肾组织中炎症因子 IL-6、MCP-1 的表达,抑制 JAK2/STAT1/STAT3 信号通路中 p-JAK2/JAK2、p-STAT1/STAT1、p-STAT3/STAT3 值;提示化痰通络中药可能通过抑制 IL-6 介导的 JAK2/STAT1/STAT3 信号通路,减轻炎症反应,延缓 DN 的进展<sup>[96]</sup>。益糖康可显著降低 DN 大鼠肾组织中炎症因子 IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6 的水平,下调 IL-1 $\beta$ 、IL-6、JAK2、STAT3 的 mRNA 表达,改善肾脏组织炎症浸润和基质增生,降低 FBG 和糖化血红蛋白水平;表明益糖康可能通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路,减轻肾组织炎症反应,在预防 DN 发生中发挥积极作用<sup>[97]</sup>。

**2.9 中药调控 Notch 信号通路干预 DN** 丹蛭降糖胶囊可明显降低 DN 模型大鼠 24 h 尿白蛋白水平,改善肾脏病理损伤,显著下调肾组织中 Notch 通路关键分子黏附分化相关转录因子 1(Hes1)及血管内皮标志物分化簇 34(CD34)、分化簇 144(CD144)的表达;表明该中药可能通过调控 Notch/Hes1 信号通路及改善血管内皮功能,发挥延缓 DN 进展、保护肾功能的作用<sup>[98]</sup>。中药复方益肾康可显著改善早期 DN 大鼠的血糖水平、体质量、肾质量指数,并降低 24 h 尿微量白蛋白、尿转铁蛋白及尿 N-乙酰- $\beta$ -D-葡萄糖苷酶(uNAG)等指标,下调肾组织中 Notch1 蛋白的表达,减轻肾脏炎症反应;提示其可能通过抑制 Notch1 信号通路,发挥保护肾功能、延缓 DN 进展的作用<sup>[99]</sup>。糖肾康颗粒能够显著降低 DN 患者及模型大鼠的尿蛋白水平,改善中医证候积分和肾脏病理表现,下调 DN 患者外周血单个核细胞及 DN 大鼠肾组织中 Notch1 和 Hes1 蛋白的表达水平,提示其可能通过抑制 Notch1/Hes1 信号通路,发挥改善肾脏损伤、延缓 DN 进展的作用<sup>[100]</sup>。丹蛭降糖胶囊可降低早期 DN 气阴两虚夹瘀证大鼠的血糖、SCr 及 24 h 尿微量白蛋白水平,改善肾脏病理损伤,显著下调大鼠肾组织中 Notch 信号通路关键分子 Hes1 蛋白及其 mRNA 的表达水平,并呈抑制 Jagged1、Notch1、黏附分化相关转录因子 Hey1(Hey1)蛋白表达的趋势;提示其可能通过抑制 Notch 信号通路,发挥保护肾功能、减少蛋白尿、延缓 DN 进展的作用<sup>[101]</sup>。

## 2.10 中药干预信号通路的协同调节作用

**2.10.1 中药单体调控 Notch 信号通路干预 DN** 中药具有

多成分、多靶点的特点,能够同时调节多条与糖尿病肾病相关的信号通路。如黄芩苷(BAI)可提高肾脏谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)、SOD和过氧化氢酶(CAT)的水平,降低氧化应激产物MDA含量,显著抑制肾组织中T淋巴细胞、辅助性T细胞、中性粒细胞和巨噬细胞的浸润,降低炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL-6、MCP-1和TNF- $\alpha$ 的mRNA表达,显著激活Nrf2通路,上调其下游抗氧化酶HO-1、NQO-1的蛋白表达,并抑制MAPK家族成员ERK1/2、JNK和p38 MAPK的激活;表明BAI可通过激活Nrf2/HO-1抗氧化信号通路、抑制MAPK炎症信号通路,从而减轻氧化应激与炎症反应,改善DN的病理进程<sup>[102]</sup>。

**2.10.2 中药复方调控Notch信号通路干预DN** 济生肾气丸(JSP)可显著降低DKD小鼠肾组织中炎症因子IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、MCP-1的表达水平,并下调BAX/Bcl-2值及cleaved Caspase-3蛋白表达,显著抑制AGE-晚期糖基化终产物受体(RAGE)轴及PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt蛋白表达;表明其可能通过抑制AGE-RAGE和PI3K/Akt信号通路,发挥抗炎、抗凋亡作用,延缓DKD的进展<sup>[103]</sup>。五味子合剂(SM)可显著抑制DN大鼠炎症因子IL-6和TNF- $\alpha$ 的过度表达,显著上调血管内皮生长因子A(VEGFA)、内皮型一氧化氮合酶(NOS3)等枢纽基因的表达,调节PI3K/Akt及VEGFA/NOS3信号通路;表明SM可能通过多成分、多靶点协同调控PI3K/Akt和VEGFA/NOS3信号通路,从而抑制炎症反应、改善肾脏病理损伤,减缓DN的进展<sup>[104]</sup>。也有研究报道,SM可调节凋亡相关蛋白cleaved Caspase-3、Bax和Bcl-2的水平,改善线粒体结构和功能,显著下调PI3K、Akt、mTOR及JAK2、STAT3等信号通路关键分子的表达;表明SM可能通过抑制PI3K/Akt/mTOR和JAK2/STAT3通路,从而减轻炎症反应与细胞凋亡,保护线粒体功能,延缓DN的进展<sup>[105]</sup>。益气解毒化瘀汤(YJHD)可改善HFD/STZ诱导的DN大鼠的糖尿病症状及肾功能,显著降低血糖、24 h尿蛋白、Scr及BUN水平,减轻肾小球、肾小管病理损伤,抑制肾纤维化,改善足细胞损伤,显著上调足细胞特异蛋白Podocin和Nephrin,抑制mTOR及其磷酸化形式p-mTOR的表达,降低下游p-UNC-51样自噬激活激酶1(ULK1)表达;下调PI3K/Akt信号通路中胰岛素受体底物1(IRS1)和p-Akt的表达,上调AMPK通路中LKB1和p-AMPK的表达,增强自噬相关蛋白Beclin-1和LC3 II表达,降低p62表达;表明YJHD通过调节PI3K/Akt和AMPK信号通路的活性,进一步抑制mTOR通路并促进自噬,保护足细胞,抑制肾纤维化,从而发挥治疗DN的作用<sup>[106]</sup>。

**2.11 中药调控其他信号通路干预DN** 中药治疗DN除了涉及上述相关通路以外,很多学者也提出一些其他的观点,如AS-IV可改善DN大鼠的糖脂代谢紊乱,显著减轻肾脏脂质沉积,并通过多组学分析发现其作用机制与铁凋亡密切相关,同时AS-IV显著下调缺氧诱导因子-1 $\alpha$ /血红素氧合酶1(HIF-1 $\alpha$ /HMOX1)信号通路活性,上调GPX4和铁蛋白重链1(FTH1)表达,下调长链脂酰辅酶A合成酶4(ACSL4)和TfR1表达,从而抑制肾小管上皮细胞的铁凋亡,缓解DN的

肾损伤;表明AS-IV可通过HIF-1 $\alpha$ /HMOX1信号通路调控铁凋亡,发挥保护肾脏的作用,有望成为治疗DN的新策略<sup>[107]</sup>。肾康丸(SKP)可显著改善DN大鼠的FBG、24 h尿蛋白、BUN和Scr水平,缓解肾纤维化和氧化应激,减轻肾组织铁死亡,进一步研究表明SKP下调肾组织HIF-1 $\alpha$ 和HO-1的mRNA和蛋白表达;提示其可能通过抑制HIF-1 $\alpha$ /HO-1信号通路,干预铁凋亡过程,从而发挥抗氧化、抗纤维化和肾脏保护作用,延缓DN进展<sup>[108]</sup>。当归补血汤(DBD)可有效改善DN小鼠的葡萄糖和脂质代谢紊乱,降低FBG、血糖生成产物(GSP)、TC、TG、高低密度脂蛋白水平,同时减轻高能量与水摄入,同时DBD可改善肾功能指标Scr、BUN、Cys-C和组织病理损伤,减少肾脏糖原沉积和纤维化程度,增强Nephrin表达,抑制TGF- $\beta_1$ 表达,发挥肾脏保护作用,进一步机制研究发现DBD能降低AGEs生成,抑制晚期糖基化终产物受体(RAGE)蛋白表达,减轻氧化应激及碳基化物积累,增强Nrf2、p-Akt、NQO1、HO-1等抗氧化蛋白表达;提示DBD通过调节AGEs/RAGE信号通路改善DN病情<sup>[109]</sup>。加味清心莲子饮(QISD)可以改善DN小鼠的高血糖、多饮暴食症状及肾组织纤维化病变,显著抑制肾小管上皮细胞的EMT过程,同时QISD可下调Jumonji结构域含蛋白1C(JMJD1C)、特异性蛋白1(SP1)和锌指E盒结合转录因子1(ZEB1)的表达,进而上调E-cadherin,抑制上皮细胞向间充质细胞的转化,缓解肾纤维化损伤。表明QISD通过抑制JMJD1C/特异性蛋白1(SP1)/ZEB1信号通路发挥抗纤维化作用<sup>[110]</sup>。复方珍珠调脂胶囊(FTZ)可有效降低DN小鼠的血糖、血脂水平及肾损伤相关指标,改善糖耐量和肾脏病理损伤,同时FTZ显著下调SGLT2及其糖酵解通路相关蛋白葡萄糖转运蛋白2(GLUT2)、丙酮酸激酶M2型(PKM2)、己糖激酶2(HK2)的表达,并剂量依赖性抑制己糖激酶、丙酮酸激酶和乳酸脱氢酶的活性;表明FTZ可通过抑制SGLT2/糖酵解通路,发挥延缓DN进展的作用<sup>[111]</sup>。中药调控TGF- $\beta$ /Smad、PI3K/Akt/mTOR、MAPK和NF- $\kappa$ B信号通路防治DN的作用机制图见图1,中药调控JAK/STAT、Notch、Nrf2和Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路防治DN的作用机制图见图2,中药调控相关信号通路干预DN作用机制总结见增强出版附加材料<sup>[55-111]</sup>。

### 3 讨论

DN在病程演变过程中表现出多阶段、多机制的病理特征。包括肾小球基底膜增厚、系膜区基质沉积、肾小球硬化及肾小管间质纤维化,最终表现为持续性蛋白尿、肾功能下降直至肾衰竭<sup>[112]</sup>。随着病程进展,肾小球滤过屏障结构和功能破坏,足细胞损伤与凋亡、炎症反应、氧化应激及代谢紊乱等多种机制交织,进一步加速了DN的发展<sup>[6]</sup>。近年来,随着对DN发病机制研究的深入,诸多信号通路如TGF- $\beta$ /Smad、PI3K/Akt/mTOR、MAPK、AMPK、NF- $\kappa$ B、JAK/STAT、Notch、Nrf2、Wnt/ $\beta$ -catenin等被发现与其发病密切相关,为探索中药干预DN提供了理论基础与新靶点。

从病理分期角度分析,DN早期以足细胞损伤、肾小球滤过屏障破坏及基底膜改变为主要表现,晚期则以肾小管间质纤维化为核心病理改变。TGF- $\beta$ /Smad与Wnt/ $\beta$ -catenin信号

通路作为纤维化关键驱动轴,长期激活可导致ECM异常沉积、EMT及组织重塑;多项研究表明,黄芪甲苷、蛇床子素、西红花苷、雷公藤红素、冬凌草甲素及TSⅡ<sub>A</sub>等中药成分可有效下调TGF- $\beta_1$ 、Smad3及Wnt相关分子的表达,提示其在抑制肾纤维化方面具有重要治疗潜力。PI3K/Akt/mTOR通路在高糖环境下被持续激活,进而抑制自噬、促进细胞凋亡及代谢紊乱,被认为是DN早期足细胞损伤与肾功能恶化的核心机制之一;荷叶碱、益肾舒胶囊、石斛合剂、芪丹汤及加味黄风汤等复方通过抑制该通路,能够恢复自噬水平、稳定足突蛋白表达,减轻氧化应激负荷,从而达到保护肾小球结构与功能的效果。在免疫炎症调控方面,NF- $\kappa$ B及JAK/STAT信号通路长期激活是糖尿病慢性低度炎症的重要诱因,参与多种炎症因子的合成与释放;研究发现,复方珍珠调脂胶囊、温肾健脾方、青藤碱及益糖康等可有效下调IL-6、TNF- $\alpha$ 等促炎因子的表达,抑制JAK2/STAT3磷酸化,展现出良好的抗炎效果,为中药在DN免疫调节方面提供了有力证据。中药干预DN不仅限于抗炎或抗纤维化,也开始关注代谢信号通路的调控。AMPK通路的激活能够改善能量代谢紊乱、减少脂质沉积、恢复线粒体功能,而MAPK信号通路则贯穿于糖脂代谢异常、炎症反应和凋亡过程;多项研究指出中药如加味地黄汤、糖肾宁、加味肾炎防衰方及当归芍药散等,通过调控AMPK和MAPK家族成员p38 MAPK、JNK、ERK,能有效促进线粒体稳态与细胞生存,提示其在保护肾脏代谢环境方面的应用潜力。此外,近年来受到关注的Notch与Nrf2/Keap1信号通路也被认为在DN的发病与进展中发挥关键作用;前者与肾小管上皮细胞EMT及炎症密切相关,丹蛭降糖胶囊、糖肾康颗粒、益肾康等药物通过下调Notch1、Hes1表达,改善早期肾脏结构重构与炎症反应;后者则通过激活抗氧化转录因子Nrf2,调控氧化应激及铁死亡水平,积雪草酸、升清降浊胶囊及益肾排毒方等干预手段表现出优越的抗氧化及细胞保护作用。值得强调的是,中药复方的优势不仅体现在单条通路的调控,更在于其对多信号通路的协同干预作用;例如济生肾气丸可同时作用于AGE/RAGE与PI3K/Akt信号通路,五味子合剂联动PI3K/Akt与NOS3信号,黄芩苷通过激活Nrf2抑制MAPK信号通路,益气解毒化痰汤调节PI3K/Akt和AMPK信号通路,体现了中医药“多靶点、多通道、整体调节”的治疗理念。

当前,中药单体和复方干预DN的研究虽已取得一定进展,但仍存在诸多不足。首先,多数研究仍停留在体外实验和动物模型阶段,缺乏大样本、多中心、长期随访的临床随机对照试验,临床转化研究明显滞后,限制了中药研究成果的临床应用;第二,实验设计尚不规范,普遍存在样本量偏小、干预剂量不统一、机制验证手段单一等问题,难以形成系统、可靠的治疗证据;第三,中药制剂成分复杂、配伍多样,活性成分构成差异较大,影响研究的重复性与可比性,毒理学评价和质量控制体系也相对薄弱,急需系统建立标准化研究体系。未来研究应在高质量临床随机对照试验方面加强设计与实施,科学验证中药干预DN的安全性及有效性;依托转录组、代谢组等多组学技术识别关键靶点,构建信号通路的

系统交互模型;同时在明确中药成分及其协同机制基础上,推动药代动力学、毒理学和质量控制研究的标准化发展。

综上所述,中药单体与复方通过综合调控TGF- $\beta$ /Smad、PI3K/Akt/mTOR、MAPK、AMPK、NF- $\kappa$ B、JAK/STAT、Notch、Nrf2等多个信号通路,协同干预肾组织纤维化、氧化应激、自噬失衡与慢性炎症等关键病理环节,显著改善DN的病理过程。未来应加强基础机制与临床转化的衔接,为糖尿病肾病的防治提供更加系统、精准、规范的中医药解决方案。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] SAMSU N. Diabetic nephropathy: Challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. Biomed Res Int, 2021, doi:10.1155/2021/1497449.
- [2] 郑琳琳,郭登洲. 补阳还五汤对糖尿病肾病小鼠铁死亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(17):34-41.  
ZHENG L L, GUO D Z. Effect of Buyang Huanwutang on ferroptosis in diabetic kidney disease mice [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(17):34-41.
- [3] LV J, WU Y, MAI Y, et al. Noncoding RNAs in diabetic nephropathy: Pathogenesis, biomarkers, and therapy [J]. J Diabetes Res, 2020, doi:10.1155/2020/3960857.
- [4] ZHANG X X, KONG J, YUN K. Prevalence of diabetic nephropathy among patients with type 2 diabetes mellitus in China: A meta-analysis of observational studies [J]. J Diabetes Res, 2020, doi:10.1155/2020/2315607.
- [5] MLYNARSKA E, BUŁAWSKA D, CZARNIK W, et al. Novel insights into diabetic kidney disease [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(18):10222.
- [6] BARUTTA F, BELLINI S, GRUDEN G. Mechanisms of podocyte injury and implications for diabetic nephropathy [J]. Clin Sci (Lond), 2022, 136(7):493-520.
- [7] WU T, DING L, ANDOH V, et al. The mechanism of hyperglycemia-induced renal cell injury in diabetic nephropathy disease: An update [J]. Life (Basel), 2023, 13(2):539.
- [8] LIU X J, HU X K, YANG H, et al. A review of traditional Chinese medicine on treatment of diabetic nephropathy and the involved mechanisms [J]. Am J Chin Med, 2022, 50(7):1739-1779.
- [9] SUGAHARA M, PAK W L W, TANAKA T, et al. Update on diagnosis, pathophysiology, and management of diabetic kidney disease [J]. Nephrology (Carlton), 2021, 26(6):491-500.
- [10] 章涛,梁建庆,杨霞,等. 大黄糖络丸调控AGEs/RAGE/IKK/NF- $\kappa$ B通路改善糖尿病肾病小鼠肾脏炎症损伤的机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(20):77-85.  
ZHANG P, LIANG J Q, YANG X, et al. Mechanism of Dahuang Tangluo pill in improving renal inflammatory injury in diabetic kidney disease by regulating AGEs/RAGE/IKK/NF- $\kappa$ B pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(20):77-85.
- [11] TANG G, LI S, ZHANG C, et al. Clinical efficacies, underlying mechanisms and molecular targets of Chinese

- medicines for diabetic nephropathy treatment and management [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(9):2749-2767.
- [12] 张薇,周荣,董凯旋,等. 中医药靶向mTOR信号通路治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(22):223-230.  
ZHANG W, ZHOU R, DONG K X, et al. Traditional Chinese medicine targets mTOR signaling pathway for treatment of diabetic kidney disease: A review [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2023, 29(22):223-230.
- [13] LI X, MA G, LIU J, et al. The regulatory effect and mechanism of traditional Chinese medicine on the renal inflammatory signal transduction pathways in diabetic kidney disease: A review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(38): e39746.
- [14] 吴天强,赵娜,刘春燕,等. 中医药调控糖尿病肾病相关信号通路研究进展[J]. *河北中医*, 2022, 44(7):1213-1218.  
WU T Q, ZHAO N, LIU C Y, et al. Research progress on the regulation of signaling pathways related to diabetic nephropathy by traditional Chinese medicine [J]. *Hebei J Tradit Chin Med*, 2022, 44(7):1213-1218.
- [15] 桑永浩,宋立群,负捷. 基于PI3K/Akt/mTOR信号通路探讨中医药治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. *中医药学报*, 2023, 51(9):111-118.  
SANG Y H, SONG L Q, YUN J. Research progress on traditional Chinese medicine in the treatment of diabetic nephropathy based on the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Acta Chin Med Pharmacol*, 2023, 51(9):111-118.
- [16] NIE Y, FU C, ZHANG H, et al. Celastrol slows the progression of early diabetic nephropathy in rats via the PI3K/Akt pathway [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1):321.
- [17] YANG L, WU Y, LIN S, et al. sPLA2-IB and PLA2R mediate insufficient autophagy and contribute to podocyte injury in idiopathic membranous nephropathy by activation of the p38 MAPK/mTOR/ULK1 (ser757) signaling pathway [J]. *FASEB J*, 2021, 35(2):e21170.
- [18] MA X, MA J, 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.
- [19] GUO J, LIU Z, GONG R. Long noncoding RNA: An emerging player in diabetes and diabetic kidney disease [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(12):1321-1339.
- [20] LU Q, WANG W W, ZHANG M Z, et al. ROS induces epithelial-mesenchymal transition via the TGF- $\beta_1$ /PI3K/Akt/mTOR pathway in diabetic nephropathy [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(1):835-846.
- [21] WU L, LIU C, CHANG D Y, et al. The attenuation of diabetic nephropathy by annexin A1 via regulation of lipid metabolism through the AMPK/PPAR $\alpha$ /CPT1b pathway [J]. *Diabetes*, 2021, 70(10):2192-2203.
- [22] LI F, CHEN Y, LI Y, et al. Geniposide alleviates diabetic nephropathy of mice through AMPK/SIRT1/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Eur J PharmaCol*, 2020, 886:173449.
- [23] HAN Y C, TANG S Q, LIU Y T, et al. AMPK agonist alleviate renal tubulointerstitial fibrosis via activating mitophagy in high fat and streptozotocin induced diabetic mice [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(10):925.
- [24] LARSON C, ORONSKY B, CARTER C A, et al. TGF- $\beta$ : A master immune regulator [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24(5):427-438.
- [25] WU W, WANG Y, LI H, et al. Buyang Huanwu decoction protects against STZ-induced diabetic nephropathy by inhibiting TGF- $\beta$ /Smad3 signaling-mediated renal fibrosis and inflammation [J]. *Chin Med*, 2021, 16(1):118.
- [26] WANG L, WANG H L, LIU T T, et al. TGF- $\beta$  as a master regulator of diabetic nephropathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15):7881.
- [27] HU Y, HE J, HE L, et al. Expression and function of Smad7 in autoimmune and inflammatory diseases [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2021, 99(9):1209-1220.
- [28] YU H, LIN L, ZHANG Z, et al. Targeting NF- $\kappa$ B pathway for the therapy of diseases: Mechanism and clinical study [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):209.
- [29] RAYEGO-MATEOS S, MORGADO-PASCUAL J L, OPAZO-RÍOS L, et al. Pathogenic pathways and therapeutic approaches targeting inflammation in diabetic nephropathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11):3798.
- [30] 胡纯,吴小燕. 糖尿病肾病炎症发生机制及治疗研究进展 [J]. *重庆医科大学学报*, 2021, 46(5):618-624.  
HU C, WU X Y. Study progress on pathogenesis and treatments of inflammation in diabetic kidney disease [J]. *J Chongqing Med Univ*, 2021, 46(5):618-624.
- [31] DU B, YIN Y, WANG Y, et al. Calcium dobesilate efficiency in the treatment of diabetic kidney disease through suppressing MAPK and chemokine signaling pathways based on clinical evaluation and network pharmacology [J]. *Front PharmaCol*, 2022, 13:850167.
- [32] GUO Y J, PAN W W, LIU S B, et al. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(3):1997-2007.
- [33] 张博英,乔玉峰,刘红艳,等. TAK1在肾脏疾病中的研究进展 [J]. *医学综述*, 2021, 27(14):2755-2760.  
ZHANG B Y, QIAO Y F, LIU H Y, et al. Research progress of TAK1 in kidney diseases [J]. *Med Recapitul*, 2021, 27(14):2755-2760.
- [34] WANG Y, JIN M, CHENG C K, et al. Tubular injury in diabetic kidney disease: Molecular mechanisms and potential therapeutic perspectives [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:1238927.
- [35] 陈方旭,米焱,王彩丽. TGF- $\beta$ /Smad、p38 MAPK及JNK/SAPK信号通路在糖尿病肾病发生发展中作用机制的研究进展 [J]. *山东医药*, 2019, 59(9):102-105.  
CHEN F X, MI Y, WANG C L. Research progress on the role of TGF- $\beta$ /Smad, p38 MAPK and JNK/SAPK signaling pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. *Shandong Med J*, 2019, 59(9):102-105.
- [36] LIU J, XIAO Q, XIAO J, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signalling: Function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):3.

- [37] ZUO Y, LIU Y. New insights into the role and mechanism of Wnt/ $\beta$ -catenin signalling in kidney fibrosis [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2018, 23:38-43.
- [38] MALIK S A, MODARAGE K, GOGGOLIDOU P. The role of Wnt signalling in chronic kidney disease (CKD) [J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(5):496.
- [39] GUO Q, ZHONG W, DUAN A, et al. Protective or deleterious role of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in diabetic nephropathy: An unresolved issue [J]. *PharmaCol Res*, 2019, 144:151-157.
- [40] ZHENG H, WHITMAN S A, WU W, et al. Therapeutic potential of Nrf2 activators in streptozotocin-induced diabetic nephropathy [J]. *Diabetes*, 2011, 60(11):3055-3066.
- [41] CHENG D, GAO L, SU S, et al. Moringa isothiocyanate activates Nrf2: Potential role in diabetic nephropathy [J]. *AAPS J*, 2019, 21(2):31.
- [42] ZHANG B, ZHANG X, ZHANG C, et al. Notoginsenoside R<sub>1</sub> protects db/db mice against diabetic nephropathy via upregulation of Nrf2-mediated HO-1 expression [J]. *Molecules*, 2019, 24(2):247.
- [43] ZOU T, ZHU M, MA Y C, et al. MicroRNA-410-5p exacerbates high-fat diet-induced cardiac remodeling in mice in an endocrine fashion [J]. *Sci Rep*, 8(1):8780.
- [44] JIANG T, HUANG Z, LIN Y, et al. The protective role of Nrf2 in streptozotocin-induced diabetic nephropathy [J]. *Diabetes*, 2010, 59(4):850-860.
- [45] XUE C, YAO Q, GU X, et al. Evolving cognition of the JAK-STAT signaling pathway: Autoimmune disorders and cancer [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):204.
- [46] SHAH R J, BANERJEE S, RAYCHAUDHURI S, et al. JAK-STAT inhibitors in immune mediated diseases: An overview [J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2023, 89(5):691-699.
- [47] ZHU M, WANG H, CHEN J, et al. Sinomenine improve diabetic nephropathy by inhibiting fibrosis and regulating the JAK2/STAT3/SOCS1 pathway in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Life Sci*, 2021, 265:118855.
- [48] HU J, FAN X, MENG X, et al. Evidence for the involvement of JAK/STAT/SOCS pathway in the mechanism of Tangshen formula-treated diabetic nephropathy [J]. *Planta Med*, 2014, 80(8/9):614-621.
- [49] YU J, WU H, LIU Z Y, et al. Advanced glycation end products induce the apoptosis of and inflammation in mouse podocytes through CXCL9-mediated JAK2/STAT3 pathway activation [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(4):1185-1193.
- [50] ŠUČUR A, FILIPOVIĆ M, FLEGAR D, et al. Notch receptors and ligands in inflammatory arthritis-A systematic review [J]. *Immunol Lett*, 2020, 223:106-114.
- [51] BONEGIO R, SUSZTAK K. Notch signaling in diabetic nephropathy [J]. *Exp Cell Res*, 2012, 318(9):986-992.
- [52] TIAN H, YANG J, XIE Z, et al. Gliquidone alleviates diabetic nephropathy by inhibiting Notch/Snail signaling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(5):2085-2097.
- [53] NISHAD R, MUKHI D, TAHASEEN S V, et al. Growth hormone induces Notch1 signaling in podocytes and contributes to proteinuria in diabetic nephropathy [J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(44):16109-16122.
- [54] JING Z, HU L, SU Y, et al. Potential signaling pathway through which Notch regulates oxidative damage and apoptosis in renal tubular epithelial cells induced by high glucose [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2021, 41(4):357-362.
- [55] LI T, CHEN H, GUO Y, et al. Nuciferine restores autophagy via the PI3K-Akt-mTOR pathway to alleviate renal fibrosis in diabetic kidney disease [J]. *J Agric Food Chem*, 2025, 73(9):5223-5235.
- [56] YANG F, QU Q, ZHAO C, et al. Paecilomyces cicadae-fermented Radix astragali activates podocyte autophagy by attenuating PI3K/Akt/mTOR pathways to protect against diabetic nephropathy in mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129:110479.
- [57] ZHAO T, LI M, XIANG Q, et al. Yishen Huashi granules ameliorated the development of diabetic nephropathy by reducing the damage of glomerular filtration barrier [J]. *Front Pharma Col*, 2022, 13:872940.
- [58] CHEN Y, ZHENG Y F, LIN X H, et al. *Dendrobium* mixture attenuates renal damage in rats with diabetic nephropathy by inhibiting the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(2):590.
- [59] WU T, YANG X, CONG Y, et al. Effects of Qidantang granule on early stage of diabetic kidney disease in rats [J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(11):4888-4896.
- [60] NI Y, YANG W, WANG S, et al. Modified huangfeng decoction alleviates diabetic nephropathy by activating autophagy and regulating the gut microbiota [J]. *Phytomedicine*, 2025, 141:156677.
- [61] JIN D, LIU F, YU M, et al. Jiedu Tongluo Baoshen formula enhances podocyte autophagy and reduces proteinuria in diabetic kidney disease by inhibiting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *J EthnopharmaCol*, 2022, 293:115246.
- [62] ZHANG P, LIU Z, MA G, et al. Huaqiqi Huang (HQH) protects podocytes from high glucose-induced apoptosis and inflammation response by regulating PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2025, 131(2):285-292.
- [63] SUN S, YANG S, CHENG Y, et al. Jinlida granules alleviate podocyte apoptosis and mitochondrial dysfunction via the AMPK/PGC-1 $\alpha$  pathway in diabetic nephropathy [J]. *Int J Mol Med*, 2025, 55(2):26.
- [64] SHAN X M, LU C, CHEN C W, et al. Tangshenning formula alleviates tubular injury in diabetic kidney disease via the Sestrin2/AMPK/PGC-1 $\alpha$  axis: Restoration of mitochondrial function and inhibition of ferroptosis [J]. *J EthnopharmaCol*, 2025, 345:119579.
- [65] TAO J, ZHANG X Y, TAN H B, et al. FTZ alleviates lipid deposition in diabetic kidney disease by AMPK/ACC/SREBP signaling pathway [J]. *Acta Diabetol*, 2025, 62(10):1621-1630.
- [66] LI Q, WANG Y, YAN J, et al. Osthole ameliorates early diabetic kidney damage by suppressing oxidative stress, inflammation and inhibiting TGF- $\beta$ <sub>1</sub>/Smads signaling pathway

- [J]. *Int Immunopharma Col*, 2024, 133: 112131.
- [67] CHEN W, SU J, LIU Y, et al. Crocin ameliorates diabetic nephropathy through regulating metabolism, CYP4A11/PPAR $\gamma$ , and TGF- $\beta$ /Smad pathways in mice [J]. *Curr Drug Metab*, 2023, 24(10): 709-722.
- [68] ZHANG X, WANG J, XIANG S, et al. Astragaloside I from *Astragalus* attenuates diabetic kidney disease by regulating HDAC3/Klotho/TGF- $\beta_1$  loop [J]. *Am J Chin Med*, 2024, 52(6): 1795-1817.
- [69] REN L, WAN R, CHEN Z, et al. Triptolide alleviates podocyte epithelial-mesenchymal transition via kindlin-2 and EMT-related TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway in diabetic kidney disease [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2022, 194(2): 1000-1012.
- [70] LI J, ZHUANG Y, FAN G, et al. Impact of baicalin and components of *Scutellaria baicalensis* on renal fibrosis of diabetic kidney disease [J]. *Front PharmaCol*, 2024, 15: 1480626.
- [71] YANG B, XIA Z, XIN C, et al. Xiaokeping mixture attenuates diabetic kidney disease by modulating TGF- $\beta$ /Smad pathway in db/db mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 9241896.
- [72] MOU X, ZHOU D Y, ZHOU D, et al. A bioinformatics and network pharmacology approach to the mechanisms of action of Shenxiao decoction for the treatment of diabetic nephropathy [J]. *Phytomedicine*, 2020, 69: 153192.
- [73] ZHANG X, ZHAO L, XIANG S, et al. Yishen Tongluo formula alleviates diabetic kidney disease through regulating Sirt6/TGF- $\beta_1$ /Smad2/3 pathway and promoting degradation of TGF- $\beta_1$  [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 307: 116243.
- [74] LI X, WANG J, YAN J, et al. Additive renal protective effects between artigenin and puerarin in diabetic kidney disease [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 171: 116107.
- [75] GUO M, GAO J, JIANG L, et al. Astragalus polysaccharide ameliorates renal inflammatory responses in a diabetic nephropathy by suppressing the TLR4/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17: 2107-2118.
- [76] CHEN C M, HOUNG J Y, KO T L, et al. *Sigesbeckia orientalis* extract ameliorates the experimental diabetic nephropathy by downregulating the inflammatory and oxidative stress signaling pathways [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, doi: 10.1155/2022/3323745.
- [77] GAO Y, YANG R, GUO L, et al. Qing-Re-Xiao-Zheng formula modulates gut microbiota and inhibits inflammation in mice with diabetic kidney disease [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 719950.
- [78] WANG F, LIU C, REN L, et al. Sanziguben polysaccharides improve diabetic nephropathy in mice by regulating gut microbiota to inhibit the TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 signalling pathway [J]. *Pharm Biol*, 2023, 61(1): 427-436.
- [79] YANG Y Q, TAN H B, ZHANG X Y, et al. The Chinese medicine Fufang Zhenzhu Tiaozhi capsule protects against renal injury and inflammation in mice with diabetic kidney disease [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 292: 115165.
- [80] LI W, LIU Z, SONG M, et al. Mechanism of Yi-Qi-Bu-Shen recipe for the treatment of diabetic nephropathy complicated with cognitive dysfunction based on network pharmacology and experimental validation [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2024, 17: 3943-3963.
- [81] TANG Y, WAN F, TANG X, et al. Celastrol attenuates diabetic nephropathy by upregulating SIRT1-mediated inhibition of EZH<sub>2</sub> related wnt/ $\beta$ -catenin signaling [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 122: 110584.
- [82] ZENG J, BAO X. Tanshinone II<sub>A</sub> attenuates high glucose-induced epithelial-to-mesenchymal transition in HK-2 cells through VDR/Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2021, 59(4): 259-270.
- [83] LI J, SHU L, JIANG Q, et al. Oridonin ameliorates renal fibrosis in diabetic nephropathy by inhibiting the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *Ren Fail*, 2024, 46(1): 2347462.
- [84] DAI H, LIU F, QIU X, et al. Alleviation by Mahuang Fuzi and Shenzhuo decoction in high glucose-induced podocyte injury by inhibiting the activation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway, resulting in activation of podocyte autophagy [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, doi: 10.1155/2020/7809427.
- [85] YAO W, TAO R, XU Y, et al. AR/RKIP pathway mediates the inhibitory effects of icariin on renal fibrosis and endothelial-to-mesenchymal transition in type 2 diabetic nephropathy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 320: 117414.
- [86] WANG W, LONG H, HUANG W, et al. Bu-Shen-Huo-Xue decoction ameliorates diabetic nephropathy by inhibiting Rac1/PAK1/p38 MAPK signaling pathway in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 587663.
- [87] YU B, ZHOU M, DONG Z, et al. Integrating network pharmacology and experimental validation to decipher the mechanism of the Chinese herbal prescription modified Shen-Yan-Fang-Shuai formula in treating diabetic nephropathy [J]. *Pharm Biol*, 2023, 61(1): 1222-1233.
- [88] GU L Y, SUN Y, TANG H T, et al. Huangkui capsule in combination with metformin ameliorates diabetic nephropathy via the Klotho/TGF- $\beta_1$ /p38 MAPK signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 281: 113548.
- [89] PENG J, YANG K, TIAN H, et al. The mechanisms of Qizhu Tangshen formula in the treatment of diabetic kidney disease: Network pharmacology, machine learning, molecular docking and experimental assessment [J]. *Phytomedicine*, 2023, 108: 154525.
- [90] CHEN Y, SONG X, LUO Y, et al. Network pharmacology approach to investigate the mechanism of Danggui-Shaoyao-San against diabetic kidney disease [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2023, doi: 10.1155/2023/9208017.
- [91] JI Y, ZHANG X, CHEN J, et al. Asiatic acid attenuates tubular injury in diabetic kidney disease by regulating mitochondrial dynamics via the Nrf-2 pathway [J]. *Phytomedicine*, 2023, 109: 154552.

- [92] WANG H Q, WU H X, SHI W Q, et al. Triptolide attenuates renal slit diagram to tight junction transition in diabetic kidney disease by regulating Nrf2-ferroptosis pathway [J]. *Am J Chin Med*, 2024, 52(7):2161-2185.
- [93] QI X Y, PENG G C, HAN Q T, et al. Phthalides from the rhizome of *Ligusticum chuanxiong* Hort. attenuate diabetic nephropathy in mice [J]. *J Ethnopharma Col*, 2024, 319 (Pt 2):117247.
- [94] YU Y, LI M, LAI W, et al. Shengqing Jiangzhuo capsule ameliorates diabetic nephropathy by improving Keap1/Nrf2 signaling pathway [J]. *J Pharm Pharma Col*, 2024, 76 (9) : 1149-1159.
- [95] ZHANG Q, LIU X, SULLIVAN M A, et al. Protective effect of Yi Shen Pai Du formula against diabetic kidney injury via inhibition of oxidative stress, inflammation, and epithelial-to-mesenchymal transition in db/db mice [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, doi:10.1155/2021/7958021.
- [96] 任改燕, 张学琴, 方敬, 等. 基于 JAK2/STAT1/STAT3 通路探讨化痰通络中药改善 db/db 小鼠肾组织损伤的研究 [J]. *河北中医药学报*, 2025, 40(2):8-12, 17.  
REN G Y, ZHANG X Q, FANG J, et al. Amelioration of renal tissue damage in db/db mice by Chinese stasis-resolving and collateral-dredging medicinal based on JAK2/STAT1/STAT3 pathway [J]. *Hebei J Tradit Chin Med Pharmacol*, 2025, 40 (2):8-12, 17.
- [97] 王生化, 何信用, 郑思成, 等. 益糖康调控 JAK2/STAT3 信号通路抑制炎症预防糖尿病肾病的研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(12):145-149, 291.  
WANG S H, HE X Y, ZHENG S C, et al. Study on Yitang Kang inhibiting inflammation and preventing diabetic nephropathy via regulating JAK2/STAT3 signal pathway [J]. *Tradit Chin Med Res*, 2021, 39(12):145-149, 291.
- [98] 周雪梅, 徐从书, 王凯, 等. 益气养阴活血中药对糖尿病肾病大鼠 Notch/Hes1 通路及血管内皮 CD34、CD144 的影响 [J]. *南方医科大学学报*, 2019, 39(7):855-860.  
ZHOU X M, XU C S, WANG K, et al. Effect of traditional Chinese medicine for replenishing Qi, nourishing Yin and activating blood on renal Notch/Hes1 signaling in rats with diabetic nephropathy [J]. *J South Med Univ*, 2019, 39(7) : 855-860.
- [99] 张梦婷. 益肾康对早期糖尿病肾病大鼠 Notch 信号通路的影响 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2022.  
ZHANG M T. Effects of Yishenkang on the Notch signaling pathway in early diabetic nephropathy rats [D]. *Shenyang: Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2022.
- [100] 刘健辉. 糖肾康颗粒对糖尿病肾脏疾病 Notch1、Hes1 影响的临床与实验研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2021.  
LIU J H. Clinical and experimental study on the effect of Tangshenkang granules on diabetic kidney diseases Notch1 and Hes1 [D]. *Hefei: Anhui Univ Tradit Chin Med*, 2021.
- [101] 王凯. 丹蛭降糖胶囊对早期糖尿病肾病气阴两虚夹瘀证大鼠模型肾组织 NOTCH 通路的作用机制研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2020.  
WANG K. Study on the mechanism of Danzhi Jiangtang capsule on Notch pathway of kidney tissue in the rat model of early diabetic nephropathy [D]. *Hefei: Anhui Univ Tradit Chin Med*, 2020.
- [102] MA L, WU F, SHAO Q, et al. Baicalin alleviates oxidative stress and inflammation in diabetic nephropathy via Nrf2 and MAPK signaling pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15:3207-3221.
- [103] MA X, ZHOU G. Elucidating the mechanism of Jisheng Shenqi pills in the treatment of diabetic kidney disease: Network pharmacology combined with experimental verification [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2025, 25(13):1082-1098.
- [104] MA Y, DENG Y, LI N, et al. Network pharmacology analysis combined with experimental validation to explore the therapeutic mechanism of *Schisandra chinensis* mixture on diabetic nephropathy [J]. *J Ethnopharma Col*, 2023, 302 (Pt A):115768.
- [105] DENG Y Y, MA X Y, HE P F, et al. Integrated UPLC-ESI-MS/MS, network pharmacology, and transcriptomics to reveal the material basis and mechanism of *Schisandra chinensis* fruit mixture against diabetic nephropathy [J]. *Front Immunol*, 2025, 15:1526465.
- [106] XUAN C, XI Y M, ZHANG Y D, et al. Yiqi Jiedu Huayu decoction alleviates renal injury in rats with diabetic nephropathy by promoting autophagy [J]. *Front Pharma Col*, 2021, 12:624404.
- [107] LIU J, REN J, ZHOU L, et al. Proteomic and lipidomic analysis of the mechanism underlying astragaloside IV in mitigating ferroptosis through hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ /heme oxygenase 1 pathway in renal tubular epithelial cells in diabetic kidney disease [J]. *J Ethnopharma Col*, 2024, 334:118517.
- [108] YAN Y, YUAN N, CHEN Y, et al. SKP alleviates the ferroptosis in diabetic kidney disease through suppression of HIF-1 $\alpha$ /HO-1 pathway based on network pharmacology analysis and experimental validation [J]. *Chin Med*, 2024, 19(1):31.
- [109] ZHANG Z T, QI Y, CHEN P, et al. Dang-Gui-Bu-Xue decoction against diabetic nephropathy via modulating the carbonyl compounds metabolic profile and AGEs/RAGE pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 135:156104.
- [110] XIE J, LIN H, JIN F, et al. Jia Wei Qingxin lotus seed drink ameliorates epithelial mesenchymal transition injury in diabetic kidney disease via inhibition of JMJD1C/SP1/ZEB1 signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 135:156142.
- [111] LIN Z, HUO H, HUANG M, et al. Fufang Zhenzhu Tiaozhi (FTZ) capsule ameliorates diabetic kidney disease in mice via inhibiting the SGLT2/glycolysis pathway [J]. *J Ethnopharma Col*, 2024, 335:118698.
- [112] ZHAO H, YANG CE, LIU T, et al. The roles of gut microbiota and its metabolites in diabetic nephropathy [J]. *Front Microbiol*, 2023, 14:1207132.

[责任编辑 孙丛丛]