

· 当归芍药散多通路防治糖尿病肾病研究专题 ·

[编者按] 当归芍药散首见于《金匱要略》，原用于“妇人腹中诸疾痛”，但其方义并不局限于妇科，而是针对血虚为本、湿阻为标、肝脾失调的一类复合病机。糖尿病肾病(DKD)常表现为气血不足、肾络失养，脾虚失运、湿浊内生，久病入络、瘀阻肾络，这与当归芍药散所针对的“血虚-湿盛-络阻”病机高度吻合，通过整体调节血-湿-络关系干预DKD发生发展。近年来，当归芍药散在调治DKD方面的潜在价值逐渐受到关注，相关实验研究亦不断增多。然而，其发挥肾脏保护作用的系统机制尚未完全阐明，有必要通过严谨的实验研究加以深入探讨。既往研究多从单一病理环节或有限信号通路角度探讨，而对该方在复杂病理背景下通过多通路协同调控DKD进程的整体机制缺乏系统性研究。郭登洲教授指导的研究团队围绕上述关键科学问题，以db/db小鼠构建DKD模型，系统开展当归芍药散干预作用的实验研究。研究综合运用病理学评价与分子生物学技术，从炎症反应调控、内质网应激改善、肾组织缺氧状态干预及巨噬细胞极化平衡等多个层面，全面揭示当归芍药散对DKD的保护效应及其潜在作用机制，力求从整体-器官-细胞-分子多层级阐释经典名方发挥疗效的科学内涵。

当归芍药散通过调节db/db小鼠肾脏巨噬细胞极化 减轻糖尿病肾病炎症反应的作用机制

侯露瑜¹，郑琳琳²，石文婧¹，王子轩¹，郭世龙¹，吕哲^{1,2}，郭登洲^{1,2,3*}

(1. 河北中医药大学研究生院，石家庄 050000；2. 河北中医药大学第一附属医院，石家庄 050000；
3. 河北省脾肾病证中医治疗技术创新中心，石家庄 050000)

[摘要] 目的:观察当归芍药散对糖尿病肾病(DKD)模型db/db小鼠巨噬细胞极化及肾脏炎症的影响,探讨当归芍药散对db/db小鼠的肾脏保护作用及机制。方法:将8只db/m小鼠设为正常组,40只db/db小鼠随机分为模型组,当归芍药散低、中、高剂量组(8.39、16.77、33.54 g·kg⁻¹),厄贝沙坦组(0.025 g·kg⁻¹)连续灌胃12周,观察小鼠一般状态,干预12周末,代谢笼留取各组小鼠24 h尿液后麻醉小鼠取材,摘眼球取血后离心取上清,检测糖化血清蛋白(GSP)、血清肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)水平;检测小鼠尿微量白蛋白与尿肌酐比值(UACR)水平;苏木素-伊红(HE)染色、过碘酸-希夫反应(PAS)、马松(Masson)染色观察肾脏组织病理改变;酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测小鼠血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-10(IL-10)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)水平;免疫荧光法(IF)检测小鼠肾组织F4/80表达水平;免疫组化法(IHC)检测小鼠肾组织CD206表达水平;实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)检测小鼠肾组织TNF- α 、IL-10、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、精氨酸酶-1(Arg-1)表达水平;蛋白免疫印迹法(Western blot)检测小鼠肾组织iNOS、Arg-1、CD86、CD206蛋白表达。结果:与正常组比较,模型组小鼠GSP、UACR、SCr、BUN、TC、TG升高,炎症因子TNF- α 、趋化因子MCP-1水平升高,IL-10水平降低($P<0.01$),肾小球肥大,系膜细胞增殖,系膜区域明显扩张,可见炎性细胞浸润,肾小管上皮细胞空泡样变性,糖原沉积明显,胶原纤维沉积增多,F4/80相对荧光强度增强,CD206在肾小球及肾间质表达减少,TNF- α 、iNOS mRNA表达增加,IL-10、Arg-1 mRNA表达降低,iNOS、CD86蛋白表达增加,Arg-1、CD206蛋白表达降低($P<0.05$, $P<0.01$)。与模型组比较,当归芍药散组及厄贝沙坦组小鼠GSP、UACR、SCr、BUN、TC、TG水平下降,血清TNF- α 、MCP-1水平下降,IL-10水平升高,肾脏组织病理学损伤可见不同程度改善,F4/80相对荧光强度减弱,CD206在肾小球及肾间质表达增加,TNF- α 、iNOS mRNA表达降低,IL-10、Arg-1 mRNA表达增加,iNOS、CD86蛋白表达下降,Arg-1、CD206蛋白表达增加($P<0.05$, $P<0.01$)。结论:当归芍药散能改善db/db小鼠肾功能,减轻肾脏病理损伤,其机制可能与抑制M1型促炎巨噬细胞极化,促进M2型抗炎巨噬细胞极化,减轻炎症反应,延缓肾脏纤维化进展,改善肾脏病理损伤,发挥肾脏保护作用有关。

[关键词] 当归芍药散;糖尿病肾病;巨噬细胞极化;炎症反应

[中图分类号] R289;R259;R285 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2026)06-0001-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20252302

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20251030.1324.001>

[网络出版日期] 2025-10-30 15:53:00



[收稿日期] 2025-08-31

[基金项目] 河北省自然科学基金项目(H2022423367);河北中医学院研究生创新能力培养项目(XCXZZBS2025019)

[第一作者] 侯露瑜,在读博士,从事中医药治疗肾脏病的研究,E-mail:houluyu2021@163.com

[通信作者] *郭登洲,教授,博士生导师,从事中医药治疗肾脏病研究,E-mail:guodengzhou@sohu.com

Mechanism of Danggui Shaoyaosan in Alleviating Inflammatory Responses in Diabetic Kidney Disease by Modulating Macrophage Polarization in Kidneys of db/db Mice

HOU Luyu¹, ZHENG Linlin², SHI Wenjing¹, WANG Zixuan¹, GUO Shilong¹,
LYU Zhe^{1,2}, GUO Dengzhou^{1,2,3*}

- (1. Graduate School, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050000, China;
2. The First Affiliated Hospital of Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050000, China;
3. Hebei Provincial Technology Innovation Center for Traditional Chinese Medicine Treatment of Spleen and Renal Diseases, Shijiazhuang 050000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects of Danggui Shaoyaosan on macrophage polarization and renal inflammation in db/db mice with diabetic kidney disease (DKD), and to explore its renal protective effects and underlying mechanisms. **Methods:** Eight db/m mice were assigned to the normal group, and forty db/db mice were randomly divided into a model group, low-, medium-, and high-dose Danggui Shaoyaosan groups (8.39, 16.77, 33.54 g·kg⁻¹), and an irbesartan group (0.025 g·kg⁻¹). All mice were administered treatment by gavage for 12 consecutive weeks. General conditions of the mice were observed during the intervention. At the end of the 12-week intervention, 24-h urine samples were collected using metabolic cages, after which the mice were anesthetized for sample collection. Blood was collected by enucleation and centrifuged to obtain serum for the determination of glycosylated serum protein (GSP), serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), total cholesterol (TC), and triglycerides (TG). The urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR) was measured. Renal pathological changes were observed using hematoxylin-eosin (HE) staining, periodic acid-Schiff (PAS) staining, and Masson staining. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-10 (IL-10), and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) levels. Immunofluorescence (IF) was performed to detect F4/80 expression in renal tissue, and immunohistochemistry (IHC) was used to assess CD206 expression. Real-time quantitative polymerase chain reaction (Real-time PCR) was employed to measure the mRNA expression of TNF- α , IL-10, inducible nitric oxide synthase (iNOS), and arginase-1 (Arg-1). Western blot analysis was used to detect the protein expression of iNOS, Arg-1, CD86, and CD206 in renal tissue. **Results:** Compared with the normal group, the model group showed increased levels of GSP, UACR, SCr, BUN, TC, and TG, elevated levels of the inflammatory factor TNF- α and the chemokine MCP-1, and decreased IL-10 levels ($P < 0.01$). Pathological examination revealed glomerular hypertrophy, mesangial cell proliferation with marked mesangial expansion, inflammatory cell infiltration, vacuolar degeneration of renal tubular epithelial cells, prominent glycogen deposition, and increased collagen fiber deposition. In addition, relative F4/80 fluorescence intensity was enhanced, CD206 expression in the glomeruli and renal interstitium was reduced, and TNF- α and iNOS mRNA expression was increased. IL-10 and Arg-1 mRNA expression was decreased, iNOS and CD86 protein expression was increased, and Arg-1 and CD206 protein expression was decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with the model group, the Danggui Shaoyaosan groups and the irbesartan group showed decreased levels of GSP, UACR, SCr, BUN, TC, and TG, reduced serum TNF- α and MCP-1 levels, and increased IL-10 levels. Renal pathological damage was improved to varying degrees. Relative F4/80 fluorescence intensity was reduced, CD206 expression in the glomeruli and renal interstitium was increased, and TNF- α and iNOS mRNA expression was decreased. IL-10 and Arg-1 mRNA expression was increased, iNOS and CD86 protein expression was reduced, and Arg-1 and CD206 protein expression was increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** Danggui Shaoyaosan can improve renal function and alleviate renal pathological damage in db/db mice. Its mechanism may be related to inhibiting M1 pro-inflammatory macrophage polarization, promoting M2 anti-inflammatory macrophage polarization, reducing inflammatory responses, delaying the progression of renal fibrosis, improving renal pathological injury, and thereby exerting renal protective effects.

[Keywords] Danggui Shaoyaosan; diabetes kidney disease; macrophage polarization; inflammatory response

糖尿病肾病(DKD)是由糖尿病进展而来的代谢紊乱的微血管并发症,而近年来,我国糖尿病的患病率显著增加,由2013年的10.9%增加到2018—2019年的12.4%,其中2型糖尿病(T2DM)合并慢性肾脏病(CKD)的患病率高达36%^[1]。DKD发病机制复杂,是多种病理生理过程交织作用的结果,涉

及血流动力学异常与代谢紊乱之间的相互作用,关键致病因素包括持续高血糖、晚期糖基化终末产物(AGEs)和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的过度激活等^[2]。临床主要表现为尿蛋白排泄率进行性升高和肾小球滤过率持续下降,最终发展为终末期肾病(ESRD)。目前ESRD主要依赖肾脏替代

治疗,不仅显著降低患者生存质量,也为医疗卫生系统带来沉重的经济负担。值得注意的是,DKD的临床管理仍面临诸多挑战,如早期诊断延迟、显著的个体治疗反应差异,不良的长期预后等。

DKD的发生发展与慢性炎症密切相关^[3],其中巨噬细胞介导的炎症反应在疾病进程中起着重要作用^[4],因此,抑制炎症反应已成为DKD的重要治疗策略之一^[5-6]。尽管DKD并非传统的免疫性疾病,但多项研究证实巨噬细胞在DKD患者肾小球及肾间质内积聚,且其浸润程度与肾功能下降速度呈正相关^[7]。研究证明,巨噬细胞的募集与激活可发生在db/db小鼠肾损伤的早期阶段^[8],并通过多种机制参与疾病进展,包括肾小球与肾小管结构损伤、白蛋白尿形成、血浆肌酐水平升高、肾脏纤维化及趋化因子表达上调等^[9]。在高葡萄糖及AGEs的刺激下,足细胞、系膜细胞和肾小管上皮细胞可释放黏附分子、细胞因子与趋化因子,进而促进巨噬细胞的募集与活化^[10]。这一过程导致蛋白尿、系膜细胞增殖^[11]及肾小球和肾小管间质的炎症及纤维化的出现^[12],共同促使DKD的肾功能障碍和结构恶化。

DKD常归属于中医“消渴病”“尿浊”等范畴,其病机以脾肾亏虚为本,水瘀互结为标,贯穿疾病始终。当归芍药散源自汉代张仲景《金匮要略》,有活血补血、健脾利水之效。2024年《糖尿病肾脏疾病中西医结合诊疗指南》明确将消渴病肾病分为早、中、晚三期,并指出水湿与瘀血是贯穿各疾病阶段的核心病理因素^[13],这一病机认识为临床确立“活血利水法”作为DKD的核心治疗原则提供了充分的理论依据。而当归芍药散作为活血利水法的经典代表方剂,临床研究证实可减少DKD患者蛋白尿,调节糖脂代谢,改善患者临床症状^[14-16]。然而,现有机制研究多集中于该方剂对核转录因子- κ B(NF- κ B)等信号通路的抑制作用及其下游抗炎效应^[17-18],尚未深入揭示其是否通过调控巨噬细胞M1/M2极化这一更深层次的免疫机制发挥肾保护作用。事实上,巨噬细胞极化失衡作为连接炎症反应与纤维化进程的核心环节,在DKD的发生与发展中起到关键驱动作用,因而已成为潜在的治疗靶点。db/db小鼠因瘦素受体缺陷,引发胰岛素抵抗、高血糖和肥胖,与人类DKD进展有许多相似之处,且已有研究明确肾脏巨噬细胞的积累与其疾病进展密切相关^[19],故本实验以db/db小鼠为实验模型,观察当归芍药散对巨噬细胞极化及肾脏炎症的影

响,探讨当归芍药散改善DKD肾损伤的分子机制,为临床应用提供实验依据。

1 材料

1.1 动物 8周龄SPF级雄性C57BL/Ksj-db/db小鼠40只,同周龄同性别C57BL/Ksj-db/m小鼠8只,购自江苏华创信诺医药科技有限公司,实验动物许可证号SYXK(苏)2020-0009。于河北中医药大学第一附属医院科研楼动物房内饲养,12 h/12 h明暗循环,温度(24±2)℃,饲养期间自由进食饮水。

1.2 伦理 本实验经河北中医药大学第一附属医院动物实验伦理委员会批准(伦理审查编号IACUC-HPHCM-2024024)。

1.3 药物 当归芍药散由当归9 g(河北祁新中药颗粒饮片有限公司,批号240201)、白芍48 g(河北美威药业股份有限公司,批号240302)、白术12 g(河北药兴药业有限公司,批号240105)、川芎24 g(国药乐仁堂河北中药有限公司,批号24010810)、茯苓12 g(承德奇滦中药饮片加工有限公司,批号240302)、泽泻24 g(河北药兴药业有限公司,批号240301)组成,均购自河北省中医药大学第一附属医院中药房,并经河北中医药大学第一附属医院药学部相聪坤教授鉴定均符合2020年版《中华人民共和国药典》要求和规定。将上述中药饮片按比例混合置于煎药机中,加入8倍体积纯水浸泡1 h,煎煮2次,合并2次药液并浓缩至生药4.0 g·mL⁻¹,无菌过滤后4℃保存。厄贝沙坦片(浙江华海药业股份有限公司,国药准字H20030016,规格75 mg/片)。

1.4 试剂 尿微量白蛋白(mAlb)试剂盒(南京建成生物工程研究所有限公司,批号C035-2-1);血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、甘油三酯(TG)、血清总胆固醇(TC)试剂盒(贝克曼库尔特实验系统有限公司,批号分别为AUZ3562、AUZ3611、AUZ3592、AUZ3625);糖化血清蛋白(GSP)试剂盒(长春汇力生物技术有限公司,批号B028);肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-10(IL-10)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)酶联免疫吸附测定法(ELISA)试剂盒[生工生物工程(上海)股份有限公司,批号分别为D721217、D721023、D721198];苏木素-伊红(HE)染色、高碘酸希夫(PAS)染色液、马松(Masson)三色染色液、 β -肌动蛋白(β -actin)抗体、辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗兔免疫球蛋白G(IgG)二抗、F4/80、诱导性一氧化氮合酶(iNOS)、精氨酸酶-1(Arg-1)(武汉赛维尔生物科技有限公司,批号分别为CR202502015、CR2411094、CR2412106、

GB15003、GB23303、GB113373-100、GB125703、GB115724-50);分化簇86(CD86,北京博奥森生物技术有限公司,批号bs-1035R);CD206(武汉三鹰生物技术有限公司,批号18704-1-AP)。

1.5 仪器 RM2016型病理切片机(德国Leica公司);JB-P5型包埋机(武汉俊杰电子有限公司);1-15K型高速冷冻离心机(美国Sigma公司);RT-6100型酶标仪(美国Rayto公司);E100型显微镜(日本尼康仪器有限公司);KZ-III-FP型低温研磨仪、SVE-2型垂直电泳仪(武汉赛维尔生物科技有限公司);Clix Chemi Scope 荧光及化学发光成像系统(上海Clix公司);CFX Connect型实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)仪(美国Bio-Rad公司);D3024R型台式高速冷冻型微量离心机[大龙兴创实验仪器(北京)股份公司]。

2 方法

2.1 动物分组及干预 所有小鼠均适应性饲养7 d,未见不良反应。将8只db/m小鼠设为正常组,40只db/db小鼠按随机数字表法分为模型组,当归芍药散低、中、高剂量组及厄贝沙坦组,每组各8只。根据人、小鼠体表面积换算公式,计算小鼠给药剂量,以当归芍药散中剂量作为临床等效剂量,当归芍药散低、高剂量分别是其0.5、2倍,当归芍药散低、中、高剂量组分别予8.39、16.77、33.54 g·kg⁻¹·d⁻¹灌胃,厄贝沙坦组予0.025 g·kg⁻¹·d⁻¹灌胃,正常组及模型组予同体积生理盐水灌胃,每日1次,连续给药12周。

2.2 标本采集 干预结束后取材,取材前使用代谢笼收集小鼠24 h尿液。使用2%戊巴比妥钠腹腔注射麻醉,摘眼球取血,静置后离心,取上层血清用于生化指标及ELISA检测,摘取小鼠两侧肾脏,左肾肾皮质放入液氮罐内速冻,后转移至-80℃冰箱内保存,右肾置于4%多聚甲醛内固定,用于后续病理形态学、免疫组化法(IHC)及免疫荧光法(IF)检测。

2.3 小鼠一般指标检测 采用免疫比浊法检测小鼠尿mAlb含量;按照试剂盒说明书检测小鼠血清GSP、SCr、BUN、TC、TG的含量。

2.4 ELISA检测小鼠血清TNF-α、IL-10、MCP-1水平 实验步骤严格按照试剂盒方法进行操作,测定TNF-α、IL-10、MCP-1水平,为确保ELISA检测的准确性,本实验对每组血清量充足的6个样本进行检测。

2.5 小鼠肾组织病理学改变 将小鼠肾组织置于多聚甲醛固定48 h,浸蜡、包埋、切为4 μm石蜡切片,进行HE、PAS、Masson染色,脱水封片,于显微镜

下观察小鼠肾组织病理变化。

2.6 IF法检测肾组织F4/80蛋白表达 石蜡切片脱蜡水化,抗原修复后画圈血清封闭,滴加一抗F4/80(1:100),湿盒内4℃过夜,二抗孵育,4',6-二脒基-2-苯基吡啶(DAPI)液核染,漂洗后滴加抗荧光淬灭剂,封片,于荧光显微镜下观察并拍照,通过Image J软件半定量分析阳性面积百分比。

2.7 IHC检测肾组织CD206蛋白表达 将4 μm肾组织石蜡切片进行二甲苯脱蜡至水,抗原修复,加入3%去离子过氧化氢阻断内源性过氧化物酶,室温封闭30 min后加入一抗CD206(1:400),滴加二抗,二氨基联苯胺(DAB)显色液显色,苏木素复染,梯度乙醇脱水,二甲苯透明,中性树脂胶封片,于光学显微镜下观察CD206蛋白阳性表达。

2.8 Real-time PCR检测TNF-α、IL-10、iNOS、Arg-1 mRNA水平 取适量小鼠肾组织,加入研磨管中研磨充分,4℃下12 000 r·min⁻¹离心10 min,匀浆提取总RNA,使用Nanodrop 2000检测RNA浓度及纯度,将浓度过高的RNA进行适当比例的稀释,使其终质量浓度为200 mg·L⁻¹。按逆转录试剂盒说明书操作,配置逆转录体系,于普通PCR仪上完成逆转录于Real-time PCR仪上完成扩增,反应条件为95℃预变性30 s,95℃变性15 s,60℃退火/延伸30 s,循环数40,以2^{-ΔΔCt}计算基因表达,引物由武汉赛维尔生物科技有限公司合成,引物序列见表1。

表1 引物序列

Table 1 Primer sequences

引物	序列(5'-3')	长度/bp
GAPDH	上游 CCTCGTCCCGTAGACAAAATG	133
	下游 TGAGGTCAATGAAGGGGTCGT	
TNF-α	上游 CCCTCACACTCACAAACCACC	93
	下游 CTTTGAGATCCATGCCGTTG	
IL-10	上游 AATAAGCTCCAAGACCAAGGTGT	81
	下游 CATCATGTATGCTTCTATGCAGTTG	
iNOS	上游 GAAAAGTCCAGCCGCACCAC	149
	下游 GGACAATCCACAACCTCGCTCC	
Arg-1	上游 GGTGGCAGAGGTCCAGAAGAA	178
	下游 CCCATGCAGATTCACAGAGC	

2.9 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测CD86、CD206、iNOS、Arg-1蛋白表达 按照试剂盒说明提取小鼠肾组织蛋白,蛋白定量法(BCA)蛋白浓度测定试剂盒测蛋白浓度,将蛋白溶液按照4:1的比例加入5倍还原型蛋白上样缓冲液,沸水浴变性

15 min,按照说明书要求进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)电泳,准备聚偏二氟乙烯(PVDF)膜,350 mA恒流,30 min条件下进行转模。将转印完的膜放入装有TBST的孵育槽中,快速涮洗一次,然后加上5%的牛奶,放置脱色摇床上,室温下封闭30 min;按照抗体说明书,进行一抗稀释CD86、CD206、iNOS、Arg-1(1:1 000),4 °C孵育摇床过夜,TBST洗膜,二抗用TBST按照1:5 000的比例进行稀释,室温孵育30 min,TBST快速涮洗膜3次,每次5 min,按照预设程序开始化学发光,使用Image J软件分析,目的条带灰度值/ β -actin灰度值表示蛋白相对表达情况。

2.10 统计学方法 实验数据使用SPSS 25.0软件进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布且方差齐采用单因素方差分析,方差不齐应用秩和检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 当归芍药散对db/db小鼠一般状态的影响 db/m组小鼠精神状态良好,形体瘦长,反应敏捷,毛发光滑,饮水量及尿量正常;模型组db/db小鼠精神萎靡,形体肥胖,反应迟钝,毛发无光泽,活动量减少,喜蜷卧,饮水量及尿量均明显增多,各给药组小鼠状态相比模型组均有所改善。

3.2 当归芍药散对db/db小鼠GSP、尿微量白蛋白与尿肌酐比值(UACR)的影响 与正常组比较,模

型组小鼠GSP、UACR显著升高,差异具有统计学意义($P < 0.01$);与模型组比较,各给药组GSP、UACR明显下降,差异具有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$)。见表2。

表2 当归芍药散对db/db小鼠GSP、UACR的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 2 Effect of Danggui Shaoyaoan on GSP, UACR in db/db mice ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	GSP/mmol·L ⁻¹	UACR/mg·g ⁻¹
正常组		1.72±0.09	27.93±5.81
模型组		2.63±0.22 ¹⁾	196.18±15.99 ¹⁾
当归芍药散低剂量组	8.39	2.43±0.22 ²⁾	157.79±12.71 ³⁾
当归芍药散中剂量组	16.77	2.28±0.18 ³⁾	117.90±11.86 ³⁾
当归芍药散高剂量组	33.54	2.11±0.22 ³⁾	89.09±14.32 ³⁾
厄贝沙坦组	0.025	2.18±0.18 ³⁾	101.24±12.82 ³⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05, ^3)P < 0.01$ (表3-表7同)

3.3 当归芍药散对db/db小鼠血清SCr、BUN、TC、TG的影响 与正常组比较,模型组小鼠SCr、BUN、TC、TG水平显著增高,差异具有统计学意义($P < 0.01$);与模型组比较,各给药组SCr、BUN水平显著下降($P < 0.01$),当归芍药散高剂量组、厄贝沙坦组TG水平明显下降,差异具有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$),当归芍药散中、高剂量组及厄贝沙坦组TC水平显著下降,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。见表3。

表3 当归芍药散对db/db小鼠血清SCr、BUN、TC、TG的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 3 Effect of Danggui Shaoyaoan on SCr, BUN, TC, TG in db/db mice ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	SCr/ μ mol·L ⁻¹	BUN/mmol·L ⁻¹	TG/mmol·L ⁻¹	TC/mmol·L ⁻¹
正常组		83.17±5.56	5.27±0.60	1.11±0.13	1.88±0.23
模型组		167.50±9.39 ¹⁾	11.77±1.61 ¹⁾	2.60±0.55 ¹⁾	3.84±0.69 ¹⁾
当归芍药散低剂量组	8.39	145.04±16.27 ³⁾	6.91±1.08 ³⁾	1.96±0.57	3.40±0.49
当归芍药散中剂量组	16.77	130.76±15.62 ³⁾	6.36±1.29 ³⁾	1.77±0.39	2.84±0.49 ³⁾
当归芍药散高剂量组	33.54	129.97±9.58 ³⁾	5.91±1.10 ³⁾	1.47±0.22 ³⁾	2.37±0.45 ³⁾
厄贝沙坦组	0.025	135.12±10.40 ³⁾	6.74±1.02 ³⁾	1.67±0.35 ²⁾	2.87±0.41 ³⁾

3.4 当归芍药散对db/db小鼠血清中炎症因子TNF- α 、IL-10及趋化因子MCP-1表达的影响 与正常组比较,模型组小鼠TNF- α 、MCP-1的表达显著增加($P < 0.01$),IL-10表达显著降低($P < 0.01$);与模型组比较,各给药组小鼠TNF- α 表达明显降低($P < 0.05, P < 0.01$),当归芍药散中、高剂量组及厄贝沙坦组小鼠MCP-1表达显著降低($P < 0.01$),IL-10表达显著增加($P < 0.01$)。见表4。

3.5 当归芍药散对db/db小鼠肾组织病理学变化的影响 HE及PAS染色显示,正常组小鼠肾小球结构完整,体积正常,系膜细胞无增殖,系膜区无明显扩张,肾小管管腔规则,未见明显胶原纤维沉积。与正常组db/m小鼠比较,HE染色显示模型组db/db小鼠肾小球肥大,系膜细胞增殖,系膜区域明显扩张,可见炎症细胞浸润,肾小管上皮细胞空泡样变性;PAS染色显示模型组db/db小鼠糖原沉积明显;

表 4 当归芍药散对 db/db 小鼠血清 TNF- α 、IL-10、MCP-1 表达的影响 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 4 Effect of Danggui Shaoyaoan on TNF- α , IL-10, MCP-1 in db/db mice ($\bar{x}\pm s, n=6$)

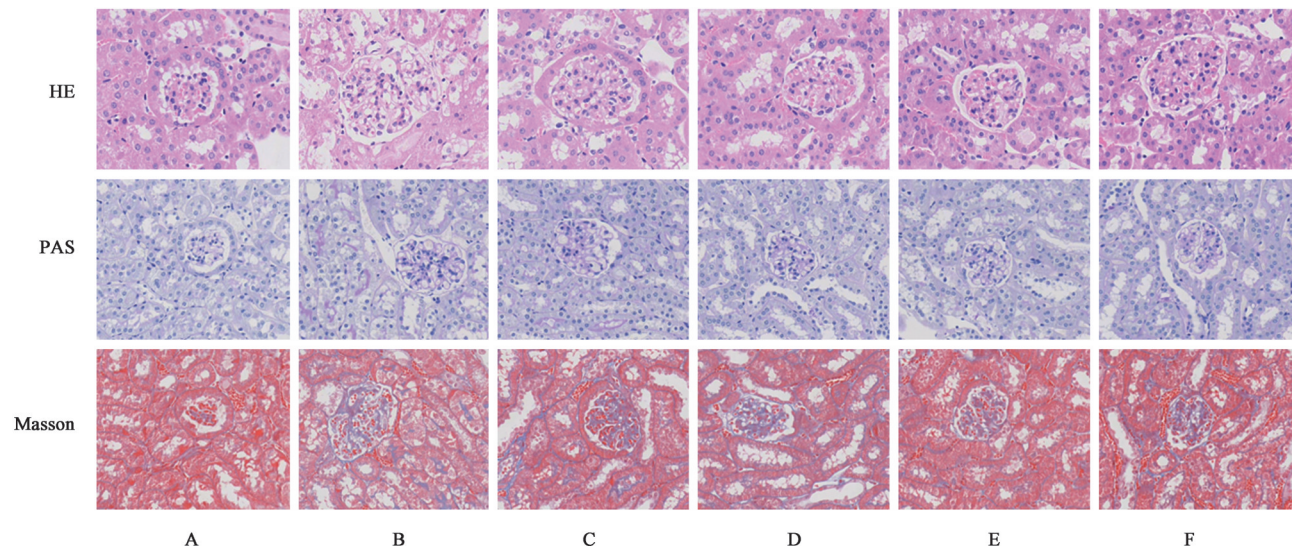
组别	剂量 /g·kg ⁻¹	TNF- α	IL-10	MCP-1
正常组		9.55±0.78	19.24±1.54	69.57±5.02
模型组		16.20±1.07 ¹⁾	12.43±1.99 ¹⁾	119.95±10.66 ¹⁾
当归芍药散低剂量组	8.39	14.29±2.05 ²⁾	14.24±1.64	111.72±5.48
当归芍药散中剂量组	16.77	13.31±1.94 ³⁾	16.36±1.58 ³⁾	102.18±7.16 ³⁾
当归芍药散高剂量组	33.54	12.80±1.37 ³⁾	16.49±0.73 ³⁾	94.18±6.69 ³⁾
厄贝沙坦组	0.025	12.27±1.44 ³⁾	15.23±1.71 ³⁾	100.15±9.39 ³⁾

Masson 染色显示模型组小鼠胶原纤维沉积增多。

与模型组比较,各给药组均有不同程度改善,见图 1。

3.6 当归芍药散对 db/db 小鼠肾组织 F4/80 相对荧光强度的影响 与正常组比较,模型组小鼠肾组织 F4/80 相对荧光强度显著增强 ($P<0.01$);与模型组比较,各给药组小鼠肾组织 F4/80 相对荧光强度明显减弱 ($P<0.05, P<0.01$)。见图 2、表 5。

3.7 当归芍药散对 db/db 小鼠肾组织 CD206 表达的影响 IHC 法观察结果显示,与正常组比较,模型组 db/db 小鼠 CD206 在肾小球及肾间质表达减弱;与模型组比较,当归芍药散低、中、高剂量组及厄贝沙坦组小鼠 CD206 在肾小球及肾间质表达明显增强。见图 3。



注: A. 正常组; B. 模型组; C. 当归芍药散低剂量组; D. 当归芍药散中剂量组; E. 当归芍药散高剂量组; F. 厄贝沙坦组(图 2-图 4 同)

图 1 当归芍药散对 db/db 小鼠肾组织病理形态学的影响 ($\times 400$)

Fig. 1 Effect of Danggui Shaoyaoan on renal histopathology in db/db mice ($\times 400$)

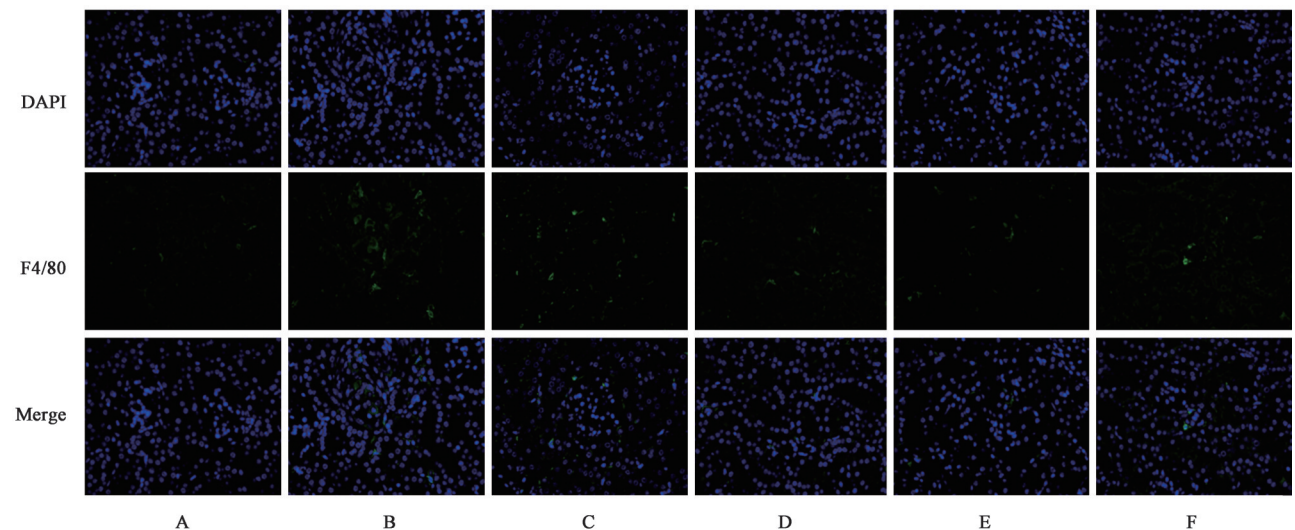


图 2 当归芍药散对 db/db 小鼠肾组织 F4/80 免疫荧光强度的影响 (IF, $\times 400$)

Fig. 2 Effect of Danggui Shaoyaoan on immunofluorescence intensity of F4/80 in renal tissue of db/db mice (IF, $\times 400$)

表5 当归芍药散对db/db小鼠肾组织F4/80相对表达量的影响 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 5 Effect of Danggui Shaoyaoan on relative expression of F4/80 in renal tissue of db/db mice ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	F4/80相对荧光强度
正常组		1.00±0.83
模型组		3.32±0.46 ¹⁾
当归芍药散低剂量组	8.39	2.61±0.37 ²⁾
当归芍药散中剂量组	16.77	2.16±0.28 ³⁾
当归芍药散高剂量组	33.54	1.48±0.87 ³⁾
厄贝沙坦组	0.025	1.92±0.26 ³⁾

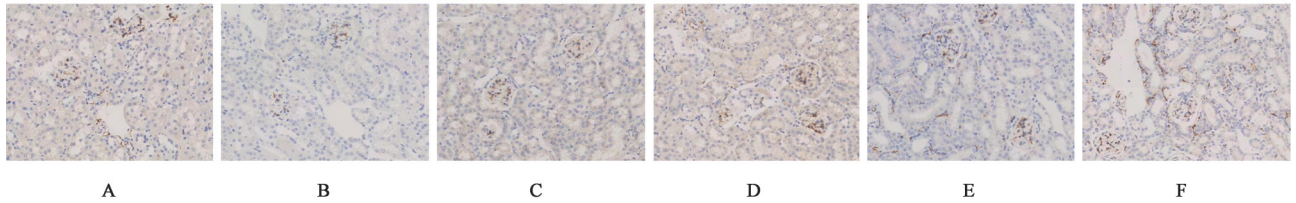


图3 当归芍药散对db/db小鼠肾组织CD206蛋白的影响(IHC, ×200)

Fig. 3 Effect of Danggui Shaoyaoan on CD206 protein expression in renal tissue of db/db mice (IHC, ×200)

表6 当归芍药散对db/db小鼠肾组织TNF-α、IL-10、iNOS、Arg-1 mRNA水平的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 6 Effect of Danggui Shaoyaoan on mRNA levels of TNF-α, IL-10, iNOS and Arg-1 in renal tissue of db/db mice ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	iNOS	IL-10	TNF-α	Arg-1
正常组		1.01±0.14	1.04±0.10	1.00±0.004	1.01±0.13
模型组		2.89±0.29 ¹⁾	0.35±0.02 ¹⁾	3.20±0.53 ¹⁾	0.32±0.12 ¹⁾
当归芍药散低剂量组	8.39	2.19±0.05 ³⁾	0.43±0.07	2.66±0.55	0.43±0.05
当归芍药散中剂量组	16.77	1.91±0.07 ³⁾	0.62±0.18 ²⁾	1.97±0.26 ³⁾	0.86±0.04 ³⁾
当归芍药散高剂量组	33.54	1.42±0.21 ³⁾	0.74±0.13 ³⁾	1.58±0.33 ³⁾	1.27±0.14 ³⁾
厄贝沙坦组	0.025	1.79±0.19 ³⁾	0.70±0.12 ³⁾	1.50±0.33 ³⁾	1.17±0.10 ³⁾

3.9 当归芍药散对db/db小鼠肾组织iNOS、Arg-1、CD86、CD206蛋白表达的影响 与正常组比较,模型组db/db小鼠iNOS、CD86蛋白表达显著升高($P<0.01$), Arg-1、CD206蛋白表达显著降低($P<0.01$);与模型组比较,当归芍药散中、高剂量组及厄贝沙坦组iNOS蛋白表达显著降低($P<0.01$), 当归芍药散各剂量组及厄贝沙坦组CD86蛋白表达明显降低($P<0.05, P<0.01$), Arg-1蛋白表达明显增加($P<0.05, P<0.01$), 当归芍药散中、高剂量组及厄贝沙坦组CD206蛋白表达显著增加($P<0.01$)。见图4、表7。

4 讨论

DKD是常见的CKD之一,其典型病理特征包括持续性蛋白尿、肾组织结构性损伤及肾功能进行性减退,作为糖尿病微血管并发症之一,已成为导致终末期肾病的首要病因^[20]。目前关于DKD发生发展的具体分子机制尚未完全明确,尽管临床上可通

3.8 当归芍药散对db/db小鼠肾组织TNF-α、IL-10、iNOS、Arg-1 mRNA表达的影响 与正常组比较,模型组db/db小鼠TNF-α、iNOS mRNA表达显著增强,差异具有统计学意义($P<0.01$), IL-10、Arg-1 mRNA表达显著减弱($P<0.01$);与模型组比较,各给药组iNOS mRNA表达显著下降,差异具有统计学意义($P<0.01$);当归芍药散中、高剂量组及厄贝沙坦组TNF-α mRNA表达显著下降($P<0.01$), IL-10、Arg-1 mRNA表达明显增强($P<0.05, P<0.01$)。见表6。

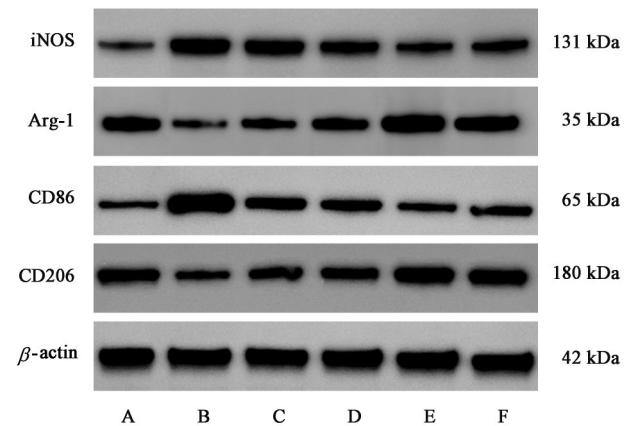


图4 db/db小鼠肾组织iNOS、Arg-1、CD86、CD206蛋白表达电泳
Fig. 4 Electrophoresis of expression of iNOS, Arg-1, CD86, CD206 proteins in db/db mice

过严格控制血糖、血压和血脂水平在一定程度上延缓病情,但仍缺乏有效手段以完全阻止其发生与进展。近年来,随着现代医学技术的进步,研究发现DKD患者肾组织中存在明显的巨噬细胞浸润^[21],这

表7 当归芍药散对db/db小鼠肾组织iNOS、Arg-1、CD86、CD206蛋白的影响($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 7 Effect of Danggui Shaoyaoan on expression of iNOS, Arg-1, CD86 and CD206 proteins in db/db mice kidney tissue ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	iNOS/ β -actin	Arg-1/ β -actin	CD86/ β -actin	CD206/ β -actin
正常组		1.00±0.33	1.00±0.16	1.00±0.21	1.00±0.08
模型组		2.41±0.06 ¹⁾	0.44±0.06 ¹⁾	2.25±0.03 ¹⁾	0.55±0.09 ¹⁾
当归芍药散低剂量组	8.39	2.16±0.05	0.64±0.06 ²⁾	1.65±0.36 ²⁾	0.69±0.10
当归芍药散中剂量组	16.77	1.72±0.21 ³⁾	0.86±0.07 ³⁾	1.60±0.36 ²⁾	0.87±0.13 ³⁾
当归芍药散高剂量组	33.54	1.29±0.27 ³⁾	1.32±0.04 ³⁾	1.24±0.27 ³⁾	1.19±0.10 ³⁾
厄贝沙坦组	0.025	1.41±0.35 ³⁾	1.14±0.08 ³⁾	1.43±0.26 ³⁾	1.14±0.02 ³⁾

为深入探索DKD的发病机制提供了新的研究方向。

《临证指南医案》记载：“初为气结在经，久则血伤入络。”DKD是由消渴病迁延不愈，血糖控制不佳发展而来，病位在肾，与脾胃、肝、心、肺等相关，属本虚标实，虚实夹杂之证，本病日久损伤肾脏络脉，耗气伤阴，阴损及阳，终致气血俱虚、脾肾两亏；痰湿与瘀血互结，深伏于肾络，形成“湿瘀互结、脾肾亏虚”的核心病机。当归芍药散由当归、白芍、茯苓、白术、川芎、泽泻组成，其中当归、川芎辛温活血，通络散瘀，养血和血；芍药酸苦微寒，养血柔肝，可助当归、川芎补血活血，又能防止活血太过伤正；白术、茯苓甘温健脾，健脾益气，从根本上减少水湿生成；泽泻甘淡性寒，利水渗湿以清内停之水湿，与白术、茯苓合用强化健脾利水之效。本方“活血不伤血、利水不伤阴”，共奏活血补血、健脾利水之功，形成“标本同治、气血水同调”的配伍特点。现代药理学研究表明，其有效成分包括芍药苷、三萜类化合物、茯苓多糖、阿魏酸、川芎嗪等，上述活性物质可通过抑制炎症反应，延缓纤维化进程及调节糖脂代谢紊乱等多途径协同起到肾脏保护作用^[22]。且既往体外研究证实，当归芍药散中的阿魏酸、芍药苷等活性成分对巨噬细胞极化具有直接调控作用，促进巨噬细胞从M1向M2的极化^[23-25]。如芍药苷通过抑制TLR2信号通路，进而减弱高糖环境诱导的巨噬细胞M1极化，减少促炎因子的释放^[26]。这些成分可能通过协同干预DKD肾脏微环境中的关键信号通路，从而将巨噬细胞从促炎的M1表型重编程为抗炎的M2表型。本实验中，模型组小鼠精神萎靡，形体肥胖，反应迟钝，毛发无光泽，活动量减少，喜蜷卧，饮水量及尿量均明显增多，GSP、UACR、SCr、BUN、TC、TG水平升高，光镜显示肾小球肥大，系膜细胞增殖，系膜区域明显扩张，可见炎症细胞浸润，肾小管上皮细胞空泡样变性，糖原沉积明显，胶原纤维沉积增多；经当归芍药散干预后，

小鼠一般状态、GSP、UACR、SCr、BUN、TC、TG及病理状态都有明显改善，说明当归芍药散能够有效延缓db/db小鼠DKD的进展。上述结果提示，当归芍药散可能通过调节糖脂代谢、改善肾功能指标、减轻肾脏病理损伤等多途径发挥肾脏保护作用。

在DKD中，长期高糖环境及其代谢衍生产物可通过多种机制诱发肾脏损伤，核心病理改变包括持续性的细胞炎症反应、肾小球硬化及肾间质纤维化^[27]。DKD与慢性炎症及免疫反应的激活密切相关，其中巨噬细胞包括驻留和浸润亚群，作为关键免疫细胞，在疾病进程中发挥核心作用^[28]，活化的巨噬细胞可释放趋化因子与黏附分子，进一步促进单核/巨噬细胞浸润^[29]，维持肾脏慢性低度炎症状态^[30]。临床研究证实，肾组织巨噬细胞浸润程度与蛋白尿水平、5年肾功能下降速度及不良预后均呈正相关^[7]。TNF- α 作为DKD关键促炎介质，既可直接损伤血管内皮细胞、破坏肾小球滤过屏障，也可刺激肾脏固有细胞高表达MCP-1，MCP-1进而促进单核/巨噬细胞迁移与活化，上调黏附分子表达，并诱导白细胞介素-6(IL-6)、 γ 干扰素(IFN- γ)等炎症因子释放，持续加剧肾脏局部炎症^[31]，在DKD小鼠的疾病进展中起关键作用^[32]。巨噬细胞具有高度异质性，其极化特性在肾脏疾病发生发展中起关键作用，参与肾组织损伤、炎症级联反应及纤维化进程，因而被视为治疗DKD的潜在靶点^[33]。根据微环境信号，巨噬细胞可极化为M1、M2两种功能不同的亚型，M1型由IFN- γ 、脂多糖(LPS)等刺激诱导，高表达MHC II类和CD80/CD86等共刺激分子，分泌TNF- α 、IL-6、IL-12、iNOS等促炎因子，主要参与抗原呈递与促炎应答^[34]；M2型则高表达CD206、Arg-1，分泌IL-10等抗炎因子，发挥抑制炎症，促进组织修复与纤维化的作用^[33,35-36]。此外，巨噬细胞与肾脏固有细胞(包括足细胞、系膜细胞、肾小管上皮细胞和内皮细胞)之间存在密切的交互作用，共

同促进肾脏炎症反应和纤维化进程^[37]。因此,靶向调控巨噬细胞功能以恢复M1/M2平衡,已成为缓解DKD肾脏炎症、减轻纤维化和改善肾功能的重要策略^[38-40]。本研究发现,经当归芍药散干预后,小鼠血清TNF- α 、MCP-1含量显著降低,IL-10含量显著升高,提示当归芍药散可有效改善机体全身炎症失衡状态;F4/80作为巨噬细胞特异性标志物,其在肾脏中的表达水平与巨噬细胞浸润程度密切相关,IF结果显示肾组织F4/80相对荧光强度显著减弱,表明肾组织巨噬细胞浸润程度得到有效抑制;TNF- α 、iNOS mRNA含量显著下降,IL-10、Arg-1 mRNA含量显著增加,提示db/db小鼠肾组织炎症反应缓解;同时IHC结果显示,肾小球及肾间质中M2型巨噬细胞特异性标志物CD206的阳性表达增加,M1型巨噬细胞标志蛋白iNOS、CD86表达显著下降,M2型巨噬细胞标志蛋白Arg-1、CD206表达显著增加,表明当归芍药散可抑制M1型极化、促进M2型极化,调控db/db小鼠肾脏巨噬细胞极化。

综上所述,经当归芍药散干预可改善db/db小鼠肾功能,减轻肾脏组织病理损伤,其机制可能与抑制M1型促炎巨噬细胞极化,促进M2型抗炎巨噬细胞极化,调节M1/M2巨噬细胞极化平衡,减轻炎症反应,延缓肾脏纤维化进展,发挥肾脏保护作用有关。课题组后续将进一步通过体外实验阐明其分子作用机制。本研究的局限性在于采用了水煎汤剂而非原方散剂,汤剂作为现代临床与药理研究中最常用的剂型,本实验遵循原方配伍比例,旨在研究该方的整体药效作用,但不同剂型间的物质基础与生物利用度差异仍是未来需要深入探讨的重要方向。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南(2024版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2025, 17(1): 16-139.
Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of diabetes mellitus in China (2024 edition) [J]. Chin J Diabetes, 2025, 17(1): 16-139.

[2] ANDERS H J, HUBER T B, ISERMANN B, et al. CKD in diabetes: Diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2018, 14(6): 361-377.

[3] SCHENA F P, GESUALDO L. Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(Suppl 1): S30-S33.

[4] YANG H, XIE T, LI D, et al. Tim-3 aggravates podocyte injury in diabetic nephropathy by promoting macrophage activation via

the NF- κ B/TNF- α pathway[J]. Mol Metab, 2019, 23: 24-36.

[5] WADA J, MAKINO H. Innate immunity in diabetes and diabetic nephropathy[J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12(1): 13-26.

[6] NIEWCZAS M A, PAVKOV M E, SKUPIEN J, et al. A signature of circulating inflammatory proteins and development of end-stage renal disease in diabetes[J]. Nat Med, 2019, 25(5): 805-813.

[7] NGUYEN D, PING F, MU W, et al. Macrophage accumulation in human progressive diabetic nephropathy [J]. Nephrology (Carlton), 2006, 11(3): 226-231.

[8] CHOW F, OZOLS E, NIKOLIC-PATERSON D J, et al. Macrophages in mouse type 2 diabetic nephropathy: Correlation with diabetic state and progressive renal injury[J]. Kidney Int, 2004, 65(1): 116-128.

[9] TESCH G H. Role of macrophages in complications of type 2 diabetes[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2007, 34(10): 1016-1019.

[10] WADA J, MAKINO H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. Clin Sci (Lond), 2013, 124(3): 139-152.

[11] IKEZUMI Y, HURST L A, MASAKI T, et al. Adoptive transfer studies demonstrate that macrophages can induce proteinuria and mesangial cell proliferation[J]. Kidney Int, 2003, 63(1): 83-95.

[12] TANG P M, NIKOLIC-PATERSON D J, LAN H Y. Macrophages: versatile players in renal inflammation and fibrosis[J]. Nat Rev Nephrol, 2019, 15(3): 144-158.

[13] 中华中医药学会, 北京中医药大学东直门医院, 北京中医药大学. 糖尿病肾脏疾病中西医结合诊疗指南[J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(4): 580-592.
Chinese Association of Traditional Chinese Medicine, Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine. Diagnosis and treatment guideline of integrated traditional Chinese and western medicine for diabetic kidney disease[J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2024, 47(4): 580-592.

[14] 汪六林, 李刚, 程虹, 等. 当归芍药散治疗IV期糖尿病肾病的临床效果[J]. 广西医学, 2019, 41(15): 1910-1913.
WANG L L, LI G, CHENG H, et al. Clinical effect of Danggui Shaoyao San on stage IV diabetic nephropathy[J]. Guangxi Med J, 2019, 41(15): 1910-1913.

[15] 梅莎莎, 宋恩峰, 项琼. 当归芍药散联合氯沙坦治疗早期糖尿病肾病临床观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(2): 101-103.
MEI S S, SONG E F, XIANG Q. Clinical observation in the treatment of diabetic nephropathy in early stage with Danggui Shaoyao powder and Losartan[J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2016, 18(2): 101-103.

[16] 陈华平, 宋恩峰, 梅莎莎. 免煎中药当归芍药散治疗早期糖尿病肾病临床观察[J]. 湖北中医药大学学报, 2015, 17(4): 68-70.
CHEN H P, SONG E F, MEI S S. Clinical observation of non-decocted Chinese herb of Danggui Shaoyao powder in treatment of diabetic nephropathy in early stage[J]. J Hubei Univ Chin

- Med,2015,17(4):68-70.
- [17] 郭晓娜,黄涛,陈文钰,等. 当归芍药散对糖尿病大鼠炎症水平的影响及肾脏保护作用[J]. 中国老年学杂志,2024,44(23):5773-5776.
GUO X N, HUANG T, CHEN W Y, et al. Effects of Danggui Shaoyao powder on inflammatory levels and renal protective effects in diabetic rats[J]. Chin J Gerontol, 2024, 44(23):5773-5776.
- [18] 夏振忠,宋恩峰. 基于NF- κ B信号通路研究当归芍药散对糖尿病肾病大鼠肾脏的保护作用及其机制[J]. 医药导报,2024,43(8):1205-1211.
XIA Z Z, SONG E F. Protective effect and mechanism of Danggui Shaoyao powder on kidney of diabetic nephropathy rats based on NF- κ B signaling pathway[J]. Herald Med, 2024, 43(8):1205-1211.
- [19] AZUSHIMA K, GURLEY S B, COFFMAN T M. Modelling diabetic nephropathy in mice[J]. Nat Rev Nephrol, 2018, 14(1):48-56.
- [20] FENG Q, YANG Y, QIAO Y, et al. Quercetin ameliorates diabetic kidney injury by inhibiting ferroptosis via activating Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. Am J Chin Med, 2023, 51(4):997-1018.
- [21] YONEMOTO S, MACHIGUCHI T, NOMURA K, et al. Correlations of tissue macrophages and cytoskeletal protein expression with renal fibrosis in patients with diabetes mellitus[J]. Clin Exp Nephrol, 2006, 10(3):186-192.
- [22] 段文晴,杜华,潘晓,等. 当归芍药散在慢性肾脏病中的临床应用及作用机制研究[J]. 中医研究,2025,38(5):82-86.
DUAN W Q, DU H, PAN X, et al. Clinical application, effects and mechanism of Danggui Saoyao powder in chronic kidney disease[J]. Tradit Chin Med Res, 2025, 38(5):82-86.
- [23] YANG H, SONG L, SUN B, et al. Modulation of macrophages by a paeoniflorin-loaded hyaluronic acid-based hydrogel promotes diabetic wound healing[J]. Mater Today Bio, 2021, 12:100139.
- [24] CAO Y, XIONG J, GUAN X, et al. Paeoniflorin suppresses kidney inflammation by regulating macrophage polarization via KLF4-mediated mitophagy [J]. Phytomedicine, 2023, 116:154901.
- [25] SHAO Y X, GONG Q, QI X M, et al. Paeoniflorin ameliorates macrophage infiltration and activation by inhibiting the TLR4 signaling pathway in diabetic nephropathy[J]. Front Pharmacol, 2019, 10:566.
- [26] SHAO Y X, XU X X, LI Y Y, et al. Paeoniflorin inhibits high glucose-induced macrophage activation through TLR2-dependent signal pathways[J]. J Ethnopharmacol, 2016, 193:377-386.
- [27] BARRERA-CHIMAL J, JAISSER F. Pathophysiologic mechanisms in diabetic kidney disease: A focus on current and future therapeutic targets[J]. Diabetes Obes Metab, 2020, 22(Suppl 1):16-31.
- [28] TERVAERT T W, MOOYAART A L, AMANN K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(4):556-563.
- [29] HICKEY F B, MARTIN F. Diabetic kidney disease and immune modulation[J]. Curr Opin Pharmacol, 2013, 13(4):602-612.
- [30] LIM A K, TESCH G H. Inflammation in diabetic nephropathy[J]. Mediators Inflamm, 2012, doi:10.1155/2012/146154.
- [31] VIEDT C, ORTH S R. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in the kidney: Does it more than simply attract monocytes?[J]. Nephrol Dial Transplant, 2002, 17(12):2043-2047.
- [32] CHOW F Y, NIKOLIC-PATERSON D J, OZOLS E, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 promotes the development of diabetic renal injury in streptozotocin-treated mice[J]. Kidney Int, 2006, 69(1):73-80.
- [33] WEN Y, YAN H R, WANG B, et al. Macrophage heterogeneity in kidney injury and fibrosis[J]. Front Immunol, 2021, 12:681748.
- [34] SICA A, MANTOVANI A. Macrophage plasticity and polarization: *In vivo* veritas[J]. J Clin Invest, 2012, 122(3):787-795.
- [35] MOSSER D M. The many faces of macrophage activation[J]. J Leukoc Biol, 2003, 73(2):209-212.
- [36] WANG N, LIANG H, ZEN K. Molecular mechanisms that influence the macrophage M1-M2 polarization balance[J]. Front Immunol, 2014, 5:614.
- [37] LI H D, YOU Y K, SHAO B Y, et al. Roles and crosstalks of macrophages in diabetic nephropathy[J]. Front Immunol, 2022, 13:1015142.
- [38] ZHANG X L, GUO Y F, SONG Z X, et al. Vitamin D prevents podocyte injury via regulation of macrophage M1/M2 phenotype in diabetic nephropathy rats[J]. Endocrinology, 2014, 155(12):4939-4950.
- [39] JI L, CHEN Y, WANG H, et al. Overexpression of Sirt6 promotes M2 macrophage transformation, alleviating renal injury in diabetic nephropathy[J]. Int J Oncol, 2019, 55(1):103-115.
- [40] GUITERAS R, SOLA A, FLAQUER M, et al. Exploring macrophage cell therapy on diabetic kidney disease[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(2):841-851.

[责任编辑 周冰冰]