

## 中药多糖类成分干预糖尿病肾病作用机制的研究进展

刘婷婷, 牛露露, 张具斌, 王旭, 刘静, 吴修红\*

(黑龙江中医药大学药学院, 哈尔滨 150000)

**[摘要]** 糖尿病肾病是糖尿病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,也是糖尿病死亡率增加的原因之一,且糖尿病肾病发病机制复杂,早期不易被发现,在临床治疗上容易错过最佳干预时期,严重危害了患者的生命健康。作为中药有效成分的多糖类成分,具有抗肿瘤、降血糖、免疫调节、抗氧化、抗病毒等生物活性。近年来,众多研究表明中药中的多糖成分可有效干预糖尿病肾病。中药多糖干预糖尿病肾病多靶点、多途径的特点和显著效果,在干预糖尿病肾病上表现出巨大的潜力。虽然中药多糖干预糖尿病肾病作用机制的研究众多,但缺乏对中药多糖干预糖尿病肾病作用机制系统的、细致的综述,故该文参考近几年关于中药多糖干预糖尿病肾病的动物实验,进行分析、归纳,阐述中药多糖干预糖尿病肾病的作用机制,通过改善胰岛素抵抗、改善氧化应激、降低炎症反应、保护肾脏和改善肠道菌群5个途径方面进行阐述,并总结作用机制涉及的信号通路及指标,对比中药多糖干预效果及多糖结构解析,以期对中药多糖干预糖尿病肾病的基础研究、新药研发与临床应用提供理论依据。

**[关键词]** 中药多糖; 糖尿病肾病; 作用机制; 信号通路

**[中图分类号]** R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)15-0240-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20220802

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220210.1815.005.html>

**[网络出版日期]** 2022/2/11 8:40

### Intervening Mechanism of Chinese Medicine Polysaccharides in Diabetic Nephropathy: A Review

LIU Tingting, NIU Lulu, ZHANG Jubin, WANG Xu, LIU Jing, WU Xiuhong\*

(School of Pharmacy, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150000, China)

**[Abstract]** Diabetic nephropathy is one of the most common microvascular complications of diabetes. It is the main cause of end-stage renal disease and a cause of increased mortality of diabetes. Moreover, diabetic nephropathy has a complex pathogenesis, which is difficult to be detected in the early stage. Therefore, it is easy to miss the optimal intervention period in clinical treatment, which seriously endangers the life and health of patients. As an active ingredient of Chinese medicine, polysaccharides have biological activities such as anti-tumor, lowering blood sugar, immune regulation, anti-oxidation and anti-virus. In recent years, many studies have demonstrated that polysaccharides in Chinese medicine can effectively interfere with diabetic nephropathy, with multi-target and multi-channel characteristics and significant effect, showing great potential. Although there are many studies on the mechanism of Chinese medicine polysaccharides in the intervention of diabetic nephropathy, there is a lack of a systematic and detailed review on it. Therefore, based on the animal experiments on the intervention of Chinese medicine polysaccharides in diabetic nephropathy in recent years, we analyzed and summarized the mechanism of Chinese medicine polysaccharides in the intervention of diabetic nephropathy from five aspects of improving insulin resistance, improving oxidative stress, reducing

**[收稿日期]** 2021-12-01

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(82174274,81803995)

**[第一作者]** 刘婷婷,在读硕士,从事中药药效物质基础及其代谢组学研究,E-mail:916379097@qq.com

**[通信作者]** \* 吴修红,教授,博士生导师,从事中药药效物质基础及其代谢组学研究,E-mail:wxh8088@qq.com

inflammatory reaction, protecting kidney and improving intestinal flora. In addition, the signaling pathways and indicators involved in the mechanism were summarized, and the intervention effect and polysaccharide structure analysis were compared. The paper was expected to provide a theoretical basis for the basic research, new drug development and clinical application of Chinese medicine polysaccharides in the intervention of diabetic nephropathy.

[Keywords] Chinese medicine polysaccharides; diabetic nephropathy; mechanism; signaling pathway

糖尿病肾病(DN)是糖尿病最常见的微血管并发症之一<sup>[1]</sup>,在临床上表现为尿蛋白排泄升高,肾小球滤过率受损和肾功能显著下降<sup>[2]</sup>,最终导致肾衰竭<sup>[3]</sup>,是导致终末期肾病(ESRD)的主要原因<sup>[4]</sup>,也是糖尿病致死率增加的原因之一。中药多糖在抗肿瘤、抗糖尿病及免疫调节<sup>[5-7]</sup>等方面具有较好的药理作用,其主要成分为单糖(果糖、半乳糖、葡萄糖等)及其单糖衍生物(糖酸与糖醇)<sup>[8-9]</sup>。众多研究证实,中药多糖干预DN疗效确切,其机制的探讨是目前研究的热点,主要通过改善胰岛素抵抗、改善氧化应激、降低炎症反应、保护肾脏、改善肠道菌群等途径减缓DN的发生与发展<sup>[10-16]</sup>。笔者参考近几年关于中药多糖干预DN的动物实验,进行分析、归纳,阐述中药多糖干预DN的作用机制。综述思路概括,见图1。

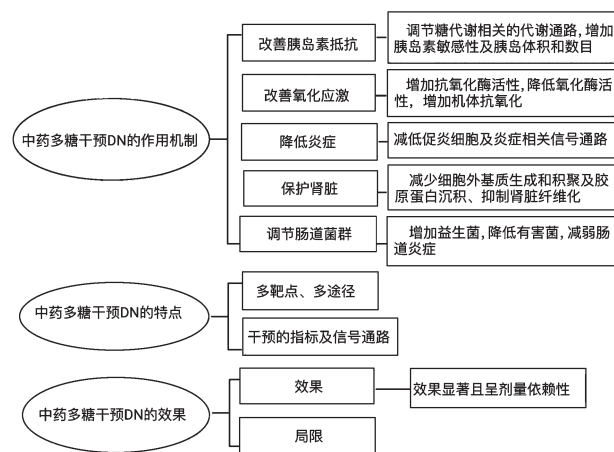


图1 中药多糖干预DN的作用机制、特点及效果  
Fig. 1 Mechanism, characteristics and effects of chinese medicinal polysaccharides intervention in diabetic nephropathy

### 1 中药多糖干预DN的主要作用机制

1.1 改善胰岛素抵抗 中药多糖具有改善胰岛素抵抗,显著降低血糖,调节糖代谢的作用。DN糖代谢紊乱的关键因素就是胰岛素抵抗<sup>[17]</sup>,而中药多糖可调节与糖代谢有关的信号通路,增加组织对胰岛素的敏感性或增加胰岛体积和数目,改善胰岛素抵抗,调节糖代谢,降低血糖<sup>[18-19]</sup>。

山药多糖可通过升高肾组织胰岛素受体(InsR)、胰岛素受体底物-1(IRS-1)、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)表达水平,增强PI3K信号通路传导,增加组织对胰岛素的敏感性,改善胰岛素信号传导,升高胰岛素水平,并降低胰高血糖素水平,进而降低糖尿病模型大鼠空腹血糖,从而对DN起到干预作用<sup>[20]</sup>。在糖尿病KKAy小鼠模型中,麦冬多糖MDG-1可激活PI3K/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路并改善胰岛素敏感性,降低血糖<sup>[21]</sup>。山药多糖可降低磷酸化p38丝裂酶原激活蛋白激酶(p-p38 MAPK)蛋白表达,抑制高糖激活的醛糖还原酶/p38丝裂酶原激活蛋白激酶/环磷腺苷效应元件结合蛋白(AR/p38 MAPK/CREB)信号通路,显著增加胰岛体积和数目,明显减轻胰腺和肾脏的病理损伤,显著降低DN小鼠血糖<sup>[22]</sup>。

1.2 改善氧化应激 肾的氧化应激通常由前氧化酶诱导大量活性氧(ROS)生成,诱发肾的纤维化及炎症反应,并通过促进脂质过氧化、DNA损伤及线粒体功能紊乱导致肾组织损伤<sup>[23]</sup>。中药多糖通过升高抗氧化酶超氧化物歧化酶(SOD)、锰超氧化物歧化酶(Mn-SOD)、谷胱甘肽(GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、谷胱甘肽还原酶(GR)、过氧化氢酶(CAT)、血红素加氧酶1(HO-1)和核转录因子E<sub>2</sub>相关因子2(Nrf2)表达水平,降低氧化相关酶丙二醛(MDA),降低机体ROS,增强机体抗氧化能力,改善氧化应激对肾脏的损伤,干预DN。

LI等<sup>[24]</sup>证实续断多糖可显著增强GSH、SOD和CAT的活性,降低MDA水平,减少激活氧化应激的晚期糖基化终产物及其受体(AGE及RAGE)的表达,预防或延缓DN发生与发展。桑枝多糖可显著升高DN模型大鼠血清中Mn-SOD及GSH-Px的活性,降低MDA的含量,提高线粒体呼吸链复合物I、III的活性,增强DN模型大鼠的肾脏抗氧化能力,改善氧化应激对肾组织造成的损伤,从而缓解DN<sup>[25]</sup>。青钱柳多糖<sup>[26]</sup>、海藻多糖<sup>[27]</sup>、黄秋葵多糖<sup>[28]</sup>可显著升高抗氧化酶活性,降低氧化相关酶,降低肾脏中ROS水平,增强抗氧化能力,对DN大鼠起到

保护作用。

**1.3 降低炎症反应** 炎症是DN发生与发展的关键因素,在DN中,转录因子和激酶的激活导致促炎细胞因子、趋化因子及黏附分子合成,促进白细胞向肾脏募集,引发炎症<sup>[29]</sup>。炎症又可促进肾损伤,而肾损伤也会加重炎症反应,循环往复促使DN病情恶化<sup>[30]</sup>。中药多糖可降低促炎性细胞因子[白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-18(IL-18)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、干扰素- $\alpha$ (IFN- $\alpha$ )]、趋化因子单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、黏附分子[细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管内皮细胞黏附分子-1(VCAM-1)]及炎症相关蛋白C反应蛋白(CRP)在肾脏中的表达水平,抑制炎症相关信号通路,降低肾脏炎症,减轻肾脏炎症病理反应,减缓DN发展。

灵芝多糖可通过抑制核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)/NOD样受体家族的吡啶结构域3(NLRP3)信号通路,降低肾组织炎性小体NLRP3及NF- $\kappa$ B蛋白表达水平,显著降低DN小鼠的IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-18、TNF- $\alpha$ 的表达,改善肾脏小管间质轻微炎症,减轻炎症反应,改善肾功能,从而对DN小鼠起到干预作用<sup>[31]</sup>。桑叶多糖可降低糖尿病大鼠血清中TNF- $\alpha$ 及CRP,减轻肾小球基底膜增厚、系膜区基质增多以及肾小管上皮细胞空泡状、间质少量炎性细胞浸润的病理状态<sup>[32]</sup>。当归多糖抑制TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路,降低Toll样受体4(TLR4)、髓样分化因子88(MyD88)、NF- $\kappa$ B mRNA及蛋白的表达,降低链尿佐菌素(STZ)诱导的DN大鼠肾组织中TNF- $\alpha$ 和IL-1和MCP-1的活性,从而减轻肾组织中的炎症反应,延缓DN的进展<sup>[33]</sup>。中药多糖抑制炎性细胞因子、趋化因子和黏附分子,减轻肾脏炎症病理损伤,降低炎症反应、干预DN<sup>[34-39]</sup>。

**1.4 保护肾脏** DN早期肾小球滤过率功能受损、尿蛋白增加,中期细胞外基质(ECM)过度沉积、基底膜增厚,肾小球系膜增殖,大量胶原蛋白沉积,导致肾小球硬化及间质纤维化(RF)<sup>[40]</sup>,到后期肾功能衰竭。肾脏纤维化在肾脏损伤中起关键作用<sup>[41]</sup>。中药多糖可通过降低基质金属蛋白酶(MMP)、组织金属蛋白酶抑制因子-1(TIMP-1)、细胞外基质相关蛋白层粘连蛋白(LN)及纤维粘连蛋白(FN)、I型胶原(Col-I)蛋白、内皮素-1(ET-1)、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)和纤维化相关因子转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )的表达、抑制与肾脏纤维化相关的信号通路,减少ECM生成、积聚和胶原蛋白沉积,抑制和减

轻肾脏纤维化,保护肾功能。也可通过抑制炎症,间接改善肾脏组织细胞结构及减少肾小球基底膜增生的情况,保护肾脏。

人参多糖通过抑制环磷酸腺苷/蛋白激酶A/环磷酸腺苷效应元件结合蛋白(cAMP/PKA/CREB)信号通路激活,降低 $\alpha$ -SMA及LN、FN的表达,进而减少肾组织中胶原蛋白和黏着蛋白过度沉积,阻断肾小管上皮细胞向间质细胞转化,最终减轻肾纤维化程度,降低肾损伤指标肌酐、尿素氮,保护肾脏。黄精多糖<sup>[42]</sup>通过下调TGF- $\beta_1$ 、ET-1、Col-I的表达,减少ECM生成和积聚,抑制纤维化的发生,降低肾脏指数肾重/体质量(KW/TW)、肌酐、尿素氮、降低肾脏损伤质量<sup>[43]</sup>。中药多糖减少ECM生成、积聚和胶原蛋白沉积,抑制肾脏纤维化的发生与发展,降低肾损伤指标,保护肾脏,延缓DN的发展<sup>[44-50]</sup>。

**1.5 调节肠道菌群** 在健康人群、糖尿病和DN病人中,肠道菌群微生物的丰度和细菌总数存在显著差异<sup>[51]</sup>,而不同程度肾功能不全的DN小鼠中,肠道菌群微生物群也存在明显差异<sup>[52]</sup>,这些研究结果提示肠道菌群可能参与了DN的发生与发展。也有研究表明,肠道菌群紊乱产生的过量乙酸盐(肠道代谢物)可能通过激活肾素-血管紧张素系统(RAS)参与早期DN的肾损伤<sup>[53]</sup>,也可能通过激活G蛋白偶联受体43(GPR43)介导胆固醇稳态失调,从而导致DN的肾小管间质损伤<sup>[54]</sup>,由此可见,肠道菌群紊乱确实可影响DN的发生与发展。中药多糖可通过升高有益菌的相对丰度,降低有害菌的相对丰度,增加菌群生物多样性和丰富度,调整微生物群落结构,逆转肠道菌群失衡,另外还可改善肠道屏障和降低肠道炎症,间接调节肠道菌群,改善DN肾脏损伤。

FENG等<sup>[55]</sup>研究北柴胡多糖和小叶黑柴胡多糖干预DN小鼠,发现两种柴胡多糖均可逆转了DN模型小鼠的肠道菌群失衡,且接近空白组。在 $\alpha$ 多样性评价中,Shannon、Ace、Chao1指数增大,菌群物种丰富度和多样性增加,在 $\beta$ 多样性评价中,小鼠的微生物群落结构发生重组;柴胡多糖还可增加回肠绒毛长度,升高与结肠相关蛋白表达水平,减轻结肠中异常的分叶状绒毛和杯状细胞增生,改善肠道屏障;另外柴胡多糖也可降低结肠炎症,柴胡多糖通过调节肠道菌群、改善肠道屏障、降低肠道炎症,减缓DN进程。YANG等<sup>[38]</sup>采用16S RNA高通量测序检测蝉花多糖干预后DN大鼠的肠道菌群,在运算分类单元(OTUs)和 $\alpha$ 多样性评价分析中发现,菌群

的物种丰富度和多样性显著升高;在β多样性评价中,主要分类分析和热图的结果显示,益生菌的相对丰度升高,降低有害菌的相对丰度;产生脂多糖(肠道代谢物)的菌降低,进而干预DN,改善肾脏损伤。山药多糖、桑枝多糖升高有益菌的相对丰度,降低有害菌的相对丰度,增加菌群生物物种和丰富度,调节肠道菌群结构,改善肾功能,干预DN进程<sup>[56-57]</sup>。

## 2 中药多糖干预DN作用的多途径、多靶点特点

同一中药多糖干预DN的途径并不单一,调控也为多靶点协同作用,如山药多糖降血糖,即可增强PI3K信号传导通路,增加胰岛素敏感性;又可抑制高糖激活的AR/p38 MAPK/CREB信号通路,增加

胰岛体积和数量;还可调节肠道菌群。桑枝多糖可调整氧化应激指标,增加抗氧化能力,改善氧化应激;又可抑制IL-1/NF-κB信号通路,降低炎症指标、减少肾脏炎症病理损伤;还可降低有害菌、增加有益菌的数量,调节肠道菌群结构。桑叶多糖可通过激活IR信号通路,升高肝脏IRS-1表达,改善胰岛素抵抗;也可降低炎症指标,减轻肾脏炎性病理损伤;同时抑制NF-κB/TGF-β<sub>1</sub>信号通路,下调NF-κB及TGF-β<sub>1</sub>的表达水平,抑制肾脏纤维化,降低肾损伤指标,保护肾脏。比如蝉花多糖、黄芪多糖等都是多途径、多靶点干预DN。中药多糖多途径、多靶点治疗的特点,在干预DN上表现出极大的潜力。见表1。

表1 中药多糖干预DN作用机制、指标及信号通路

Table 1 Mechanism, index and signaling pathway of chinese medicinal polysaccharide intervention in diabetic nephropathy

中药多糖	作用机制	主要指标	相关信号通路及分子
山药多糖 <sup>[20,22,56]</sup>	改善胰岛素抵抗	增加组织胰岛素敏感性,降血糖	增强PI3K信号通路
		增加胰岛体积和数目	激活AR/p38 MAPK/CREB信号通路
	保护肾脏	减少ECM积聚,减轻肾脏纤维化程度	
	调节肠道菌群	降低有害菌、增加有益菌的相对丰度,调节肠道菌群结构	
麦冬多糖MDG-1 <sup>[21]</sup>	改善胰岛素抵抗	增加组织胰岛素敏感性	激活PI3K/Akt信号通路
	降低炎症反应	减轻炎性病理状态	抑制TGF-β <sub>1</sub> 信号通路
	保护肾脏	抑制结缔组织生长因子(CTGF)、TGF-β <sub>1</sub> 表达,减轻肾脏纤维化	
桑枝多糖 <sup>[25,34,57]</sup>	改善氧化应激	调节Mn-SOD、GSH-Px和MDA的活性	
	降低炎症反应	减轻炎性病理状态	
		降低IL-6、IFN-γ、TNF-α促炎性细胞因子	抑制IL-1/NF-κB信号通路
	调节肠道菌群	增加有益菌丰度,调节肠道菌群结构	
桑叶多糖 <sup>[32,49-50]</sup>	改善胰岛素抵抗	升高IRS-1表达水平	激活InSR信号通路
	降低炎症反应	降低TNF-α、CRP炎症指标	
	保护肾脏	减缓炎症反应,间接改善肾损伤	激活InSR信号通路
		抑制TGF-β <sub>1</sub> 蛋白表达,抑制肾脏纤维化	抑制NF-κB/TGF-β <sub>1</sub> 信号通路
		减缓炎症反应,间接改善肾损伤	
枸杞多糖 <sup>[35,39]</sup>	改善氧化应激	调节SOD、GSH-Px的活性	抑制NF-κB表达水平
	降低炎症反应	降低IL-2、IL-6、TNF-α、IFN-α、MCP-1、ICAM-1炎症指标;降低MCP-1、ICAM-1炎症指标	
	保护肾脏	减低血管紧张素II(Ang II)及抑制炎症间接保护肾脏	
蝉花多糖 <sup>[38]</sup>	降低炎症反应	降低IL-1β、IL-6、TNF-α炎症指标	抑制TLR4/NF-κB信号通路
	保护肾脏	降低α-SMA、Col-I、TGF-β <sub>1</sub> 表达,抑制肾脏纤维化	抑制TGF-β <sub>1</sub> /Smad信号通路
	调节肠道菌群	提高益生菌的相对丰度,增加物种丰富度与多样性	
黄芪多糖 <sup>[44-45]</sup>	保护肾脏	抑制TGF-β <sub>1</sub> 、TIMP-1、TIMP-2表达,升高MMP-2、MMP-9表达,减轻肾脏纤维化	抑制TGF-β <sub>1</sub> /Smads信号通路
红芪多糖 <sup>[48]</sup>	保护肾脏	抑制p38 MAPK、MMPs表达,减少ECM生成和积聚	抑制p38 MAPK信号通路
柴胡多糖 <sup>[47,55]</sup>	降低炎症反应	降低IL-6、TNF-α炎症指标	抑制HMGB1/LPS-TLR4/NF-κB信号通路

续表 1

中药多糖	作用机制	主要指标	相关信号通路及分子
	保护肾脏	降低 Col-IV、FN、 $\alpha$ -SMA 表达,抑制肾脏纤维化	抑制 HMGB1/TLR4 信号通路
	调节肠道菌群	促进微生物群落结构重组,改善肠道屏障	抑制 HMGB1/LPS-TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路
续断多糖 <sup>[24]</sup>	改善氧化应激	调节 SOD、CAT、GSH 和 MDA 的活性	
青钱柳多糖 <sup>[26]</sup>	改善氧化应激	调节 SOD、CAT、GSH-Px 和 GR 的活性	降低 TGF- $\beta_1$ 表达水平
海藻多糖 <sup>[27]</sup>	降低炎症反应	降低 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 炎症指标	降低 TGF- $\beta_1$ 表达水平
	改善氧化应激	调节 SOD、CAT、GSH-Px 和 MDA 的活性	
	保护肾脏	降低 TGF- $\beta_1$ 、Col-I、 $\alpha$ -SMA 表达,抑制肾脏纤维化	
黄秋葵多糖 <sup>[28]</sup>	改善氧化应激	调节 SOD、CAT、GSH-Px、MDA、HO-1 和 Nrf2 的活性	抑制 AMPK/Sirt1/PGC-1 $\alpha$ 信号通路
灵芝多糖 <sup>[31]</sup>	降低炎症反应	降低 IL-6、IL-18、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 炎症指标	抑制 NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路
当归多糖 <sup>[33]</sup>	降低炎症反应	降低 IL-1、TNF- $\alpha$ 、MCP-1 炎症指标	抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路
牡丹皮多糖 MC-Pa <sup>[36]</sup>	改善炎症反应	降低 ICAM-1 和 VCAM-1 炎症指标	抑制 TGF- $\beta_1$ 信号通路
灰树花多糖 <sup>[37]</sup>	降低炎症反应	降低 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 炎症指标	降低 TGF- $\beta_1$ 表达水平
	保护肾脏	降低 FN、TGF- $\beta_1$ 表达,抑制肾脏纤维化	
人参多糖 <sup>[42]</sup>	保护肾脏	降低 LN、FN 及 $\alpha$ -SMA 表达,抑制肾脏纤维化	抑制 cAMP/PKA/CREB 信号通路
黄精多糖 <sup>[43]</sup>	保护肾脏	降低 TGF- $\beta_1$ 、ET-1、Col-I 表达	降低 TGF- $\beta_1$ 表达水平
桦褐孔菌多糖 <sup>[46]</sup>	保护肾脏	降低 TGF- $\beta_1$ 表达及抑制炎症反应,降低肾脏纤维化	抑制 NF- $\kappa$ B/TGF- $\beta_1$ 信号通路

### 3 中药多糖干预 DN 的疗效

在所参考的文献中,发现中药多糖高剂量组用于 DN 的干预效果较为显著,对各项指标的调节效果较好,且各剂量组之间呈一定的剂量依赖关系。如山药多糖在升高肾组织 InsR、IRS-1、PI3K 表达水平更好,在升高胰岛素、降低胰高血糖素水平的作用上优于低剂量组及中剂量组<sup>[20]</sup>;枸杞多糖高剂量组升高抗氧化酶活性、降低炎症指标的作用更优;山药多糖高剂量组,降低肾损伤指标作用更好<sup>[24,35]</sup>;桑枝多糖高剂量组调节肠道菌群多样性作用较为显著<sup>[57]</sup>。且在长疗程中干预效果更好,枸杞多糖给药 12 周不论在降糖、肾功能保护方面,干预效果都远高于给药 4 周的多糖组<sup>[39]</sup>。在降血糖方面,给药桑枝多糖后,30~60 d 血糖持续下降<sup>[25]</sup>。

中药多糖在干预 DN 时效果显著,呈较好的剂量依赖性,在干预 DN 时表现出巨大的潜力。但目前对中药多糖的结构解析局限于初级,文献中对中药多糖(续断多糖<sup>[24]</sup>、黄秋葵多糖<sup>[28]</sup>、牡丹皮多糖 MC-Pa<sup>[36]</sup>)的结构解析均为初级结构解析。初级结构解析包含分子量大小及分布、单糖组成及摩尔比、糖苷键连接方式、重复结构单元和分支度<sup>[58]</sup>,但多糖的生物活性与高级结构有关<sup>[59]</sup>。随着中药多糖类型和结构解析的明晰,在研究中药多糖干预 DN 的作用机制也会更加明确。中药多糖干预 DN 的作用机制、特点及效果图见图 1。

### 4 总结与展望

有研究显示,约有 1/3 的 1 型糖尿病患者和 1/2 的 2 型糖尿病患者会发展为 DN<sup>[60]</sup>,肾病患者是糖尿病死亡率增加的主要原因<sup>[61]</sup>,且 DN 发病机制复杂,早期不易被发现,在临床治疗上容易错过最佳干预时期,严重危害了患者的生命健康。而近些年的研究证实,中药多糖可有效干预 DN。中药多糖多靶点、多途径的特点和干预 DN 的显著效果,在干预 DN 上表现出巨大的潜力。

中药多糖干预 DN 的作用机制中,改善胰岛素抵抗、改善氧化应激、降低炎症反应和保护肾脏的作用机制比较清晰,但关于改善肠道菌群的作用机制的研究则仍有一些模糊,且并不深入,中药多糖干预 DN 后紊乱的肠道菌群的确出现了逆转,且趋于正常,但多数研究并没有检测影响 DN 肾功能损伤的肠道菌代谢物,对产生肠道菌代谢物的菌丰度和增殖能力并做没有缜密的分析,中药多糖通过改善肠道菌群来干预 DN 具体作用机制仍需更深入探究。

中药多糖主要是通过激活或抑制多种信号通路进而有效干预 DN,但信号通路网络复杂,通路众多,通路网络中每一个调控分子作用不一,多糖如何影响多条信号通路,多糖调控的信号通路、调控分子之间的联系与影响,都是未知的。在未来的研究中,可尝试与数据挖掘、网络药理学等结合,筛选

相关性较强的信号通路,探究中药多糖对不同信号通路、不同信号通路调控分子之间的影响,为其多途径、多靶点干预DN的作用机制提供科学依据,并为中药多糖在今后的临床应用上奠定坚实的基础。

目前,只是发现越来越多有效干预DN的中药多糖,但对中药多糖的纵向研究还太少。多糖的提取与结构解析、干预DN的多糖最佳剂量与干预疗程、筛选相关性较强的信号通路、肠道菌代谢物等,这都是现阶段较少涉及的研究。相信随着关于中药多糖更深入的研究,中药多糖的作用机制能更加明晰,增加中药多糖在基础研究与临床应用中的广阔前景。

[参考文献]

- [1] FLYVBJERG A. The role of the complement system in diabetic nephropathy [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(5):311-318.
- [2] DAGAR N, DAS P, BISHT P, et al. Diabetic nephropathy: A twisted thread to unravel [J]. *Life Sci*, 2021, 278: 119635.
- [3] KOCH E, NAKHOUL R, NAKHOUL F, et al. Autophagy in diabetic nephropathy: A review [J]. *Int Urol Nephrol*, 2020, 52(9): 1705-1712.
- [4] NARRES M, CLAESSEN H, DROSTE S, et al. The incidence of end-stage renal disease in the diabetic (compared to the non-diabetic) population: A systematic review [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0147329.
- [5] 孙少康,黄勇,李志明,等. 生物活性多糖抗乳腺癌作用研究进展 [J]. *世界中医药*, 2021, 16(18): 2798-2805.
- [6] CHEN L, HUANG G. Antitumor activity of polysaccharides: An overview [J]. *Curr Drug Targets*, 2018, 19(1): 89-96.
- [7] ZHAO Y, YAN B, WANG Z, et al. Natural polysaccharides with immunomodulatory activities [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2020, 20(2): 96-106.
- [8] 代云云,谢晓蓉,王鹏波,等. 中药多糖降脂作用机理的研究进展 [J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(5): 219-224.
- [9] 邢爽,方颂平,姚洪礼,等. 基于中药、菌菇及茶多糖的研究进展 [J]. *北方园艺*, 2020(18): 144-151.
- [10] HU X, LIU C, WANG X, et al. Hypoglycemic and anti-diabetic nephritis activities of polysaccharides separated from *Auricularia auricular* in diet-streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(1): 352-358.
- [11] WEN X, YUE L. The influence of corn silk polysaccharide on signal pathway of TGF- $\beta_1$  in type 2 diabetic mellitus rat [J]. *Open Biomed Eng J*, 2015, 9: 204-208.
- [12] KOU L, DU M, LIU P, et al. Anti-diabetic and anti-nephritic activities of grifola frondosa mycelium polysaccharides in diet-streptozotocin-induced diabetic rats via modulation on oxidative stress [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2019, 187(1): 310-322.
- [13] VAISHNUDEVI D, VISWANATHAN P. Seaweed polysaccharides - new therapeutic insights against the inflammatory response in diabetic nephropathy [J]. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 2017, 15(3): 178-190.
- [14] 王悦,田双双,刘晓谦,等. 茯苓多糖的提取、结构及药理作用研究进展 [J]. *世界中医药*, 2021, 16(17): 2548-2555.
- [15] RAISH M, AHMAD A, JAN B L, et al. Momordica charantia polysaccharides mitigate the progression of STZ induced diabetic nephropathy in rats [J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 91: 394-399.
- [16] 赵文晓,季旭明,王媛,等. 黄芪多糖对脾虚湿困大鼠内分泌、免疫相关因子的影响 [J]. *世界中医药*, 2020, 15(3): 385-387, 391.
- [17] PETERSEN M C, SHULMAN G I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance [J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(4): 2133-2223.
- [18] GU C, ZENG Y, TANG Z, et al. Astragalus polysaccharides affect insulin resistance by regulating the hepatic SIRT1-PGC-1 $\alpha$ /PPAR $\alpha$ -FGF21 signaling pathway in male Sprague Dawley rats undergoing catch-up growth [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(5): 6451-6460.
- [19] LUO D, DONG X, HUANG J, et al. Pueraria lobata root polysaccharide alleviates glucose and lipid metabolic dysfunction in diabetic db/db mice [J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 382-390.
- [20] 杨宏莉,张宏馨,王燕,等. 山药多糖对2型糖尿病大鼠肾病的预防作用研究 [J]. *中国药房*, 2010, 21(15): 1345-1347.
- [21] WANG Y, SHI L L, WANG L Y, et al. Protective effects of MDG-1, a polysaccharide from *ophiopogon japonicus* on diabetic nephropathy in diabetic KKAY mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(9): 22473-22484.
- [22] 高子涵,李瑞芳,吕行直,等. 山药多糖对糖尿病肾病小鼠肾功能和醛糖还原酶通路的影响 [J]. *中药材*, 2019, 42(3): 643-646.
- [23] 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.
- [24] LI T, HUA Q, LI N, et al. Protective effect of a polysaccharide from *Dipsacus asper* Wall on streptozotocin (STZ)-induced diabetic nephropathy in rat [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 133: 1194-1200.
- [25] 郭福团, 许雄伟, 潘建峰, 等. 桑枝多糖对糖尿病肾病大鼠肾脏组织抗氧化作用的影响 [J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(23): 2058-2061.
- [26] XIA X, MAO D, DAI H, et al. Effect of *Cyclocarya paliurus* polysaccharides on streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats [J]. *J Tradit Chin Med*, 2020, 40(6): 956-964.
- [27] CAO M, LI Y, FAMUREWA A C, et al. Antidiabetic and nephroprotective effects of polysaccharide extract from the seaweed *caulerpa racemosa* in high fructose-streptozotocin induced diabetic nephropathy [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 2121-2131.
- [28] LIAO Z, ZHANG J, WANG J, et al. The anti-nephritic activity of a polysaccharide from okra (*Abelmoschus esculentus* (L.) Moench) via modulation of AMPK-Sirt1-PGC-1 $\alpha$  signaling axis mediated anti-oxidative in type 2 diabetes model mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 140: 568-576.
- [29] MORENO J A, GOMEZ-GUERRERO C, MAS S, et al. Targeting inflammation in diabetic nephropathy: A tale of hope [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2018, 27(11): 917-930.
- [30] MATOBA K, TAKEDA Y, NAGAI Y, et al. Unraveling the role of inflammation in the pathogenesis of diabetic kidney disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(14): 3393.
- [31] 马静, 芮海波, 陈全战, 等. 灵芝多糖对链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病小鼠抗炎活性及疗效研究 [J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2019, 39(3): 326-331, 337.
- [32] 黄立佳, 杜月光, 孙栳均, 等. 桑叶黄酮和多糖对糖尿病大鼠血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、C反应蛋白含量及肾功能的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(19): 4703-4705.
- [33] 白宇, 杨丽霞, 贺云, 等. 当归多糖通过 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路对糖尿病肾病大鼠的影响 [J]. *中成药*, 2021, 43(3): 755-760.
- [34] GUO C, LIANG T, HE Q, et al. Renoprotective effect of ramulus mori polysaccharides on renal injury in STZ-diabetic mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2013, 62: 720-725.
- [35] DU M, HU X, KOU L, et al. *Lycium barbarum* polysaccharide mediated the antidiabetic and antinephritic effects in diet-streptozotocin-induced diabetic sprague dawley rats via regulation of NF- $\kappa$ B [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 3140290.
- [36] LIAN Y, ZHU M, CHEN J, et al. Characterization of a novel polysaccharide from Moutan Cortex and its ameliorative effect on AGEs-induced diabetic nephropathy [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 176: 589-600.
- [37] JIANG T, WANG L, MA A, et al. The hypoglycemic and renal protective effects of *Grifola frondosa* polysaccharides in early diabetic nephropathy [J]. *J Food Biochem*, 2020, 44(12): e13515.
- [38] YANG J, DONG H, WANG Y, et al. Cordyceps cicadae polysaccharides ameliorated renal interstitial fibrosis in diabetic nephropathy rats by repressing inflammation and modulating gut microbiota dysbiosis [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 163: 442-456.
- [39] ZHAO Q, LI J, YAN J, et al. *Lycium barbarum* polysaccharides ameliorates renal injury and inflammatory reaction in alloxan-induced diabetic nephropathy rabbits [J]. *Life Sci*, 2016, 157: 82-90.
- [40] 张圣英, 尹长江, 刘喜纲, 等. 中医药治疗糖尿病肾脏纤维化研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(11): 275-282.
- [41] DJUDJAJ S, BOOR P. Cellular and molecular mechanisms of kidney fibrosis [J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65: 16-36.
- [42] 黄倩, 张素萍, 施子禄. 人参与多糖通过 cAMP/PKA/CREB 信号通路抗糖尿病肾病肾纤维化作用机制研究 [J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(5): 695-701.
- [43] 付婷婷, 王国贤, 陈婷婷, 等. 黄精多糖对糖尿病肾病大鼠肾脏的保护作用 [J]. *中药药理与临床*, 2015, 31(4): 123-126.
- [44] MENG X, WEI M, WANG D, et al. Astragalus polysaccharides protect renal function and affect the TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(5): 300060520903612.
- [45] 李承德, 王煜, 曲敬蓉, 等. 黄芪多糖对糖尿病大鼠肾脏 TGF- $\beta_1$ /Smads 信号通路的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(4): 512-516.
- [46] CHOU Y J, KAN W C, CHANG C M, et al. Renal protective effects of low molecular weight of *Inonotus obliquus* polysaccharide (LIOP) on HFD/STZ-induced nephropathy in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(9): 1535.

- [47] LIU Z Z, WENG H B, ZHANG L J, et al. Bupleurum polysaccharides ameliorated renal injury in diabetic mice associated with suppression of HMGB1-TLR4 signaling[J]. *Chin J Nat Med*, 2019, 17(9):641-649.
- [48] 祁雪艳, 金智生, 关雁, 等. 红芪多糖减缓糖尿病肾病小鼠病程进展的作用机制研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(7):526-529.
- [49] 张雨薇, 薛继婷, 李齐, 等. 桑叶多糖对DN大鼠的保护作用及机制研究[J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(6):1381-1383.
- [50] 陈建清, 林穗金, 郑妮. 桑叶多糖对糖尿病小鼠肾病的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(10):806-809.
- [51] TAO S, LI L, LI L, et al. Understanding the gut-kidney axis among biopsy-proven diabetic nephropathy, type 2 diabetes mellitus and healthy controls: An analysis of the gut microbiota composition[J]. *Acta Diabetol*, 2019, 56(5):581-592.
- [52] LI Y, SU X, GAO Y, et al. The potential role of the gut microbiota in modulating renal function in experimental diabetic nephropathy murine models established in same environment[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(6):165764.
- [53] LU C C, HU Z B, WANG R, et al. Gut microbiota dysbiosis-induced activation of the intrarenal renin-angiotensin system is involved in kidney injuries in rat diabetic nephropathy[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(8):1111-1118.
- [54] HU Z B, LU J, CHEN P P, et al. Dysbiosis of intestinal microbiota mediates tubulointerstitial injury in diabetic nephropathy via the disruption of cholesterol homeostasis [J]. *Theranostics*, 2020, 10(6):2803-2816.
- [55] FENG Y, WENG H, LING L, et al. Modulating the gut microbiota and inflammation is involved in the effect of Bupleurum polysaccharides against diabetic nephropathy in mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 132:1001-1011.
- [56] 张文杰, 赖星海, 陈佳薇. 山药多糖治疗肥胖糖尿病肾病大鼠的效果观察及对其肾功能和肠道微生态的影响[J]. *中国微生态学杂志*, 2021, 33(1):37-42.
- [57] 潘勇, 黄永毅, 徐灵源, 等. 桑枝多糖通过调节肠道菌群降血糖的作用研究[J]. *右江民族医学院学报*, 2020, 42(1):7-10.
- [58] WANG L C, DI L Q, LI J S, et al. Elaboration in type, primary structure, and bioactivity of polysaccharides derived from mollusks [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59(7):1091-1114.
- [59] GORSHKOVA T A, KOZLOVA L V, MIKSHINA P V. Spatial structure of plant cell wall polysaccharides and its functional significance [J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2013, 78(7):836-853.
- [60] THOMAS M C, BROWNLEE M, SUSZTAK K, et al. Diabetic kidney disease [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1:15018.
- [61] AFKARIAN M, SACHS M C, KESTENBAUM B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(2):302-308.

[责任编辑 周冰冰]