

中药基于 p38 MAPK 信号通路干预糖尿病肾病的研究进展

杨鹏¹, 刘铜华^{2*}, 吴丽丽², 秦灵灵², 张程斐², 彭川³, 张秋娥²

- (1. 陕西中医药大学第一临床医学院, 咸阳 712046;
2. 北京中医药大学教育部中医养生学重点实验室, 北京 100029;
3. 成都中医药大学, 成都 610075)

[摘要] 糖尿病肾病(DKD)是糖尿病的主要微血管并发症,也是世界范围内终末期肾病的最常见原因。DKD的进程与高糖激活的肾组织氧化应激、炎症反应、细胞凋亡、纤维化密切相关。众多的研究表明,p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)信号通路的转导参与DKD肾组织的病理进程,激活了氧化、炎症、凋亡、纤维化等多种病理机制。因此阻断p38 MAPK信号通路的转导有利于缓解DKD。目前西医治疗的主要原则是降糖、降脂、降压等,以及新型药物钠-葡萄糖协同转运蛋白-2、盐皮质激素受体、内皮素受体等,但是仍不能阻止DKD的进程,中医药对DKD的治疗具有标本兼治及简、廉、便的优势,近年来中药干预DKD的基础研究已经取得许多进展,p38 MAPK是中药发挥干预DKD的关键因子,该文通过对近十年来国内外关于中药干预p38 MAPK信号通路治疗DKD的文献进行检索和总结,p38 MAPK与转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、胱天蛋白酶-3(Caspase-3)、核转录因子- κ B(NF- κ B)等因子相互作用和影响从而激活了纤维化、炎症、氧化应激、凋亡等病理机制,中药作用于p38 MAPK因子及其上下游因子对DKD的病理进程进行阻断,抑制了DKD肾脏的病理损伤和肾功能的恶化。以期中药防治DKD提供新的思路和方向。

[关键词] 中药; 糖尿病肾病; p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK); 作用机制

[中图分类号] R2-0;R22;R33;G353.11;R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)11-0212-12

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230139

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20230117.0913.002.html>

[网络出版日期] 2023-01-17 17:03:53

Chinese Medicine Intervenes in Diabetic Kidney Disease Based on p38 MAPK Signaling Pathway: A Review

YANG Peng¹, LIU Tonghua^{2*}, WU Lili², QIN Lingling², ZHANG Chengfei²,
PENG Chuan³, ZHANG Qiue²

- (1. First Clinical School of Medicine, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China;
2. Key Laboratory of Chinese Medicine and Health Sciences, Ministry of Education, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;
3. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

[Abstract] Diabetic kidney disease (DKD), a major microvascular complication of diabetes mellitus, serves as the most common cause of end-stage renal disease worldwide. The progression of DKD is closely related to oxidative stress, inflammatory response, apoptosis, and fibrosis in renal tissues activated by high glucose. Numerous studies have shown that the transduction of the p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK) signaling pathway is involved in the pathological process of DKD in renal tissues, activating various

[收稿日期] 2022-08-24

[基金项目] 国家级国际联合研究中心项目(2015B01022);北京市中医药防治糖尿病国际科技合作基地项目;教育部中医药防治糖尿病及其并发症创新引智基地项目(B20055)

[第一作者] 杨鹏,在读硕士,从事中医药防治老年病、内分泌及代谢性疾病的临床及基础实验研究,E-mail:2455813106@qq.com

[通信作者] *刘铜华,博士,教授,博士生导师,从事中医药防治内分泌及代谢性疾病的临床及基础研究,E-mail:thliu@vip.163.com

pathological mechanisms, such as oxidation, inflammation, apoptosis, and fibrosis. Therefore, blocking the transduction of the p38 MAPK signaling pathway is beneficial to alleviating DKD. At present, the main treatment principles of western medicine are glucose lowering, lipid lowering, and blood pressure lowering, as well as medications with new drugs renal sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2), mineralocorticoid receptor, and endothelin receptor, but the progression of DKD still cannot be stopped. The treatment of DKD by traditional Chinese medicine (TCM) has the advantages of simplicity, low cost, and convenience, and the symptoms and root causes can be both treated. In recent years, the basic research on Chinese medicine intervention in DKD has greatly advanced, and p38 MAPK is the key factor of Chinese medicine intervention in DKD. The present study searched and reviewed the literature on the Chinese medicine intervention in the p38 MAPK signaling pathway in DKD treatment in the past decade. The results showed that p38 MAPK interacted with transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1), cysteinyl aspartate-specific protease-3 (Caspase-3), nuclear factor- κ B (NF- κ B), and other factors to activate fibrosis, inflammation, oxidative stress, and apoptosis. By acting on p38 MAPK and its upstream and downstream factors, Chinese medicine blocked the pathological processes of DKD and inhibited the pathological injury of DKD and the deterioration of renal function. This study is expected to provide new ideas and directions for the prevention and treatment of DKD with Chinese medicine.

[Keywords] Chinese medicine; diabetic kidney disease; p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK); mechanism of action

糖尿病肾病(DKD)是糖尿病的主要微血管并发症,也是世界范围内终末期肾病的最常见原因^[1]。DKD是由糖尿病[1型和(或)2型]导致的肾脏发生的特定病理结构和功能变化,临床以蛋白尿、高血压和肾功能进行性减退为主要表现。其病理变化主要表现在细胞外基质沉积(主要在系膜中)、肾小球基底膜增厚、增殖性变化和肾小管萎缩,进而导致肾间质纤维化和肾小球硬化^[2]。DKD的主要机制是高糖环境诱导合成过量的活性氧(ROS)引发的肾组织的氧化应激、炎症和纤维化进程,导致肾小球滤过率逐步降低,伴有或不伴有白蛋白尿^[3]。目前西医治疗的主要原则是降糖、降脂、降压等,以及新型药物钠-葡萄糖协同转运蛋白-2、盐皮质激素受体、盐皮质激素受体、内皮素受体等,但是仍不能阻止糖尿病肾病的进程^[4-5]。近年来中药干预DKD的基础研究已经取得许多进展,p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)是中药发挥干预DKD的关键因子,其在DKD肾组织氧化应激、炎症反应、细胞凋亡、纤维化进程中具有重要介导作用。所以本文对中药干预p38 MAPK信号通路调控DKD的机制研究进行综述,以期对糖尿病肾病的治疗和新药的开发提供参考。

1 p38 MAPK信号通路的构成及传递过程

哺乳动物中丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路成员主要由细胞外信号调节激酶(ERK)、c-Jun氨基末端激酶(JNK)和p38 MAPK 3个成员组成,p38

MAPK由p38 α 、p38 β 、p38 γ 和p38 δ 4种蛋白组成^[6-7]。其中p38 α 、p38 β 在组织中广泛表达,p38 γ 主要在骨骼肌中表达,而p38 δ 主要在肾脏、胰腺、肺、小肠和睾丸进行表达;p38激酶由135个氨基酸的N-末端结构域和225个氨基酸的C-末端结构域共同构成。连接两个结构域的区域是催化位点。13个残基(Leu-171—Val-183)构成了p38的磷酸化lip,该蛋白由lip中的苏氨酸180(Thr-180)和酪氨酸182(Tyr-182)的磷酸化启动激活^[8]。p38 MAPK信号通路介导对细胞生长、分化、增殖、凋亡及对应激和应激的调节^[9]。在上游因子的刺激下,丝裂原活化蛋白激酶激酶(MKK)/丝裂原活化蛋白激酶激酶2(MAP2K)诱导苏氨酸和酪氨酸残基的磷酸化,激活环序列苏氨酸-甘氨酸-酪氨酸(Thr-Gly-Tyr,TGY)中的双重磷酸化,启动p38 MAPK的磷酸化^[10]。p38 MAPK信号通路的激活参与下游炎症反应、细胞凋亡、发育、细胞分化、衰老等机制的调控^[11]。

2 p38 MAPK信号通路的对DKD的影响

p38 MAPK信号通路与DKD的发生、发展密切相关,其通过调控影响不同上下游因子影响着肾组织的功能,主要有调控纤维化因子的表达,介导肾组织纤维化的发生,引起肾组织增生、肾小球硬化、肥大等;调节炎症信号的转导,促进炎症因子的表达,导致肾组织炎症损伤。

有学者研究发现磷酸化(p)-ERK、p-p38 MAPK和核转录因子- κ B(NF- κ B) p65在人类糖尿病肾病

患者中处于高表达状态^[12]。有学者研究表明蛋白激酶C/丝裂原激活蛋白激酶(PKC/MAPK)信号通路的激活上调了转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) mRNA的表达,引起肾小球硬化,导致人类DKD肾功能恶化^[13]。学者在DKD大鼠模型中发现p38 MAPK mRNA的表达明显高于正常组,并且可能介导了肾小球的肥大和肾组织细胞外基质的增生^[14]。学者在腹腔注射链脲佐菌素(STZ)诱导的DKD大鼠肾细胞中发现p38 MAPK处于高表达状态,p38 MAPK的激活可能与肾小球硬化、蛋白尿的产生机制密切相关,并且给予胰岛素对DKD大鼠进行干预后,p38 MAPK的转导受到抑制^[15]。研究表明抑制p38 MAPK信号通路的转导可以降低DKD大鼠肾脏中磷酸化环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(p-CREB)、TGF- β_1 、纤维黏连蛋白(FN)和层黏连蛋白(LN)因子的表达水平,抑制纤维化,进而减少STZ诱导的DKD大鼠肾脏细胞外基质增殖和肾功能的损伤^[16]。学者使用p38 MAPK抑制剂干预STZ诱导的DKD大鼠,结果显示,其能够舒张肾小球动脉,降低肾小球动脉压力,改善肾脏血流动力学,缓解DKD^[17]。在STZ诱导的DKD大鼠肾小管中和高糖诱导的近曲小管上皮细胞(LLC-PK1)细胞中,学者发现p-ERK/p-p38 MAPK信号通路被激活,上调p-ERK、p-p38 MAPK蛋白的表达水平,下调下游因子TGF- β 蛋白的表达,进而抑制肾小管细胞肥大^[18]。肾小球滤过率的异常在糖尿病肾病的发生、发展中发挥重要的作用,学者在STZ诱导的C57Bl/6小鼠中发现,高血糖可以激活肾组织中p38 MAPK信号的转导,进而调控PKC α 与足细胞裂孔膜蛋白(Nephrin)的相互作用,从而促进Nephrin的内吞作用,导致肾小球滤过率下降,产生蛋白尿;相反,抑制p38 MAPK因子的表达可以下调nephrin表达,抑制内吞机制,改善肾小球功能^[19]。在DKD小鼠模型和高糖培养的人肾小管上皮细胞(HK2)细胞中发现细胞周期依赖性蛋白激酶(Cdks)的抑制剂通过抑制TGF- β_1 /p38 MAPK通路的转导,下调 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)和TGF- β_1 蛋白的表达,上调E-钙黏蛋白(E-cadherin)的表达,抗肾组织纤维化,抑制肾小管上皮细胞上皮间充质转化(EMT)进程^[20]。在DKD大鼠肾脏和高糖培养的系膜细胞中,高糖环境激活了1-磷酸鞘氨醇(S1P)/鞘氨醇1-磷酸受体2(S1P2)/MAPK(ERK1/2和p38 MAPK)信号通路的转导,进而上调肾脏和系膜细胞中纤维连接蛋白的表达,参与DKD肾脏纤维化进程^[21]。在高糖培养

的HK-2细胞中发现通过减少活性氧(ROS)的生成可以抑制p38 MAPK/TGF- β_1 信号通路的激活,降低p38 MAPK、TGF- β_1 蛋白的表达,进而抑制氧化应激和凋亡^[22]。有研究发现卵泡抑素样蛋白3(FSTL3)的上调可以抑制高糖培养的大鼠系膜细胞和细胞外基质中p38 MAPK信号通路的转导,降低 α -SMA和FN蛋白的表达水平,改善胰岛素抵抗,抑制系膜细胞和细胞外基质增殖^[23]。研究发现在db/db DKD小鼠肾组织中,miR-451靶向Ywhaz抑制p38 MAPK信号通路的转导,降低p-p38 MAPK和磷酸化丝裂原活化蛋白激酶激酶3(p-MKK3)蛋白的表达,抑制炎症和纤维化反应,减少肾小球系膜细胞增生和细胞外基质增殖^[24]。研究表明抑制DKD大鼠肾脏p38 MAPK信号通路的激活,抑制炎症损伤,进而改善糖脂代谢、降低蛋白尿,保护肾功能^[25]。在STZ诱导的1型糖尿病(T1DM)小鼠和高糖培养的小鼠足细胞(MPC5)中发现,多巴胺1受体的过表达可以调控蛋白激酶A(PKA)/NADPH氧化酶-5(NOX-5)/p38 MAPK信号通路,上调PKA蛋白的表达、下调NOX-5、p38 MAPK蛋白的表达,抑制氧化应激和细胞凋亡,保护足细胞,缓解DKD^[26]。在db/db糖尿病小鼠和高糖培养的MPC5中,G蛋白偶联受体蛋白120(GPR120)表达的上调具有抑制TAK1/NF- κ B/p38 MAPK信号通路的转导,降低TAK1、NF- κ B抑制蛋白(I κ B)激酶复合体 β (IKK β)、NF- κ B p65、JNK和p38 MAPK蛋白的磷酸化表达水平,进而下调白细胞介素-6(IL-6)、TGF- β_1 、 α -SMA、FN和IV型胶原(Co1IV)mRNA和蛋白的表达,减轻炎症损伤、抑制纤维化,保护肾功能^[27];有学者进一步研究发现下调TAK1的表达能够抑制p38 MAPK/NF- κ B信号通路的激活,降低STZ诱导的DKD大鼠肾脏中炎症TNF- α 、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、IL-1 β 因子的表达,抑制炎症反应,减少DKD大鼠肾损伤^[28];另外有研究显示p38 MAPK在大鼠肾小球系膜细胞的表达上调可以促进NF- κ B、环氧合酶-2(COX-2)蛋白的表达介导系膜细胞氧化应激和炎症损伤^[29];还有研究显示在高糖培养肾小球系膜细胞中中断p38 MAPK信号通路的转导可以抑制NF- κ B蛋白的表达,减轻系膜细胞增生^[30]。有研究发现敲除STZ诱导的C57Bl/6N小鼠DKD模型的巨噬细胞Bruton酪氨酸激酶基因后,抑制小鼠肾组织MAPK/NF- κ B/TGF- β_1 信号通路的转导,降低肾中p-JNK、p-ERK、p-p38 MAPK、p-p65、p-I κ B和TGF- β_1 蛋白的表达水平,进而下调下游因子MCP-1、IL-1 β 、

TNF- α 、FN和ColIV的表达,上调足细胞肾母细胞瘤基因1(WT1)、nephrin蛋白的表达,从而抑制炎症反应和纤维化损伤,保护足细胞,改善DKD^[31]。总之,研究表明p38 MAPK通路在DKD的进程中发挥重要的机制,p38 MAPK与TGF- β_1 、NF- κ B通路关系密切、相互作用,其中p38 MAPK信号通路在其中发挥重要作用,介导了因子TGF- β_1 、NF- κ B的表达及下游信号通路的转导级联,进而调控下游氧化应激因子、炎症因子、纤维化因子等的表达;抑制p38 MAPK信号通路的转导,具有减少氧化应激和炎症损伤、抗纤维化等作用,从而干预DKD的进展。

3 中药干预p38 MAPK通路转导治疗DKD

中医学认为糖尿病肾病属“水肿”“虚劳”“关格”等范畴。其主要病因为先天禀赋不足,五脏柔弱,糖毒、脂毒伤及先天之本,所及脏腑以肾、肝、脾为主,治疗上多采用滋肝、健脾固肾、温肾、补肾及益气养阴、活血化瘀、通腑泄浊、清化湿热、利水消肿等法^[32]。现代病理学研究证实,DKD肾脏的进程与炎症、氧化应激、细胞凋亡和纤维化密切相关^[33]。同时p38 MAPK作为炎症、氧化应激、细胞凋亡和纤维化的重要介质,中药基于p38 MAPK信号通路对DKD的干预具有重要意义。

3.1 中药提取物基于p38 MAPK改善DKD 众多研究表明,部分中药酚类化合物、黄酮类化合物、萜醌类化合物、多糖类化合物、皂苷类化合物及其它中药提取物可以通过调控p38 MAPK信号通路的转导干预DKD进程。

3.1.1 酚类化合物 姜黄素是由姜黄中分离出的一种多酚类化合物,药理研究显示,姜黄素有抑瘤、降低反应、抑制氧化、抑制纤维化等药理作用^[34];张少华等^[35]采用姜黄素干预db/db小鼠DKD模型发现,其能抑制肾脏组织中TGF- β_1 /p38 MAPK信号通路的转导,下调TGF- β_1 、p-p38 MAPK蛋白的表达水平,降低ColIV、FN、丙二醛(MDA)的表达,升高超氧化物歧化酶(SOD)因子水平,抗肾组织纤维化和氧化应激反应,减轻肾损伤,改善肾功能,缓解DKD;董墨妍等^[36]在db/db小鼠肾组织和经过高糖处理的系膜细胞通过体内外DKD模型中,发现姜黄素能够抑制p38 MAPK信号通路的转导,降低肾中p38 MAPK的磷酸化水平和结缔组织生长因子(CTGF)的表达水平,进而保护肾组织和功能。白皮杉醇是从甘蔗等中提取出的多酚类化合物,药理研究发现具有减轻炎症损伤、降低氧化应激反应、抗自由基等功效^[37];张云霞等^[38]观察在高糖高脂饲

料联合STZ诱导建立的DKD大鼠模型中,白皮杉醇通过调控p38 MAPK/TNF- α 信号通路传导,降低肾组织中p38 MAPK、TNF- α mRNA及蛋白的表达,上调肾组织中一氧化氮(NO)、SOD因子水平、下调肾组织中MDA、血清内皮素-1(ET-1)和VEGF水平,进而抑制DKD肾组织炎症和氧化应激损伤。白藜芦醇是从多种植物中分离出的多酚类化合物,具有抑制肿瘤、抑制氧化应激、降低炎症损伤等现代药理作用^[39];QIAO等^[40]在体内、外研究了白藜芦醇对DKD的保护作用,发现白藜芦醇能够调控p38 MAPK/TGF- β_1 信号通路的转导,下调p-p38 MAPK、TGF- β_1 和FN的蛋白表达水平,从而提高肾组织抗纤维化能力,改善糖代谢和肾脏生化指标,减少肾脏病理损伤。

3.1.2 黄酮类化合物 山楂叶总黄酮是从山楂叶中分离出的主要活性成分之一,现代药理学研究证实具有改善糖代谢、显著抗氧化活性等多种药理活性^[41];覃春美等^[42]揭示了DKD大鼠模型中山楂叶总黄酮抑制肾组织p38 MAPK信号转导后的级联效应,即升高超氧化物歧化酶、一氧化氮表达水平,降低MDA含量,抑制氧化应激,改善肾脏病理和生化指标,从而抑制DKD引起的肾损伤,保护肾功能;QIN等^[43]采用高糖高脂饲料联合STZ诱导建立DKD大鼠模型,发现山楂叶黄酮能够抑制肾组织中p38 MAPK信号通路的转导,降低肾中p38 MAPK和p-p38 MAPK蛋白的表达水平,升高NO、SOD抗氧化因子水平,降低氧化因子MDA水平,从而提高肾脏组织抗氧化能力,改善肾脏病理和生化指标。黄芩素是从黄芩中分离出的黄酮类化学成分;大量研究表明具有抑制肿瘤、抑菌、降低炎症反应、抗氧化等药理作用^[44];何日明等^[45]用黄芩素干预DKD大鼠模型,结果显示,其能够降低肾组织中p38 MAPK、p-p38 MAPK、NF- κ B p65蛋白的表达水平,减少蛋白尿,从而发挥肾脏保护作用。槲皮素是一种广泛存在于多种植物的黄酮类活性成分,现代药理学研究具有改善糖代谢、抑制氧化应激、降低炎症反应、抗纤维化、护肾等药理学功效^[46];王兴红等^[47]通过STZ建立DKD大鼠模型证明槲皮素通过抑制p38 MAPK/NF- κ B信号通路传导,下调肾组织中大鼠肾中p-p38 MAPK、NF- κ B p65蛋白表达,降低大鼠血清中TGF- β 、IL-8、纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)和FN因子水平,从而提高DKD大鼠肾脏抗炎和抗纤维化能力,减轻肾损伤。现代药理学研究证实柚皮素具有抑制炎症反应、降低氧化应激

损伤、抑制肿瘤等多种药理作用^[48];贾冉等^[49]研究发现柚皮素能够降低DKD大鼠肾脏组织中p38 MAPK的蛋白的表达,提高抗氧化因子SOD、降低MDA表达量,调控肾脏组织中IL-1 β 和TNF- α mRNA的表达,抑制B细胞淋巴瘤-2相关X基因(Bax)/胱天蛋白酶-3(Caspase-3)信号通路转导,进而改善肾脏氧化应激、炎症损伤和细胞凋亡。

3.1.3 蒽醌类化合物 芦荟苷是从芦荟中提取的蒽醌类化合物,现代药理学证实具有抑制肿瘤、抗炎、调节肠道菌群等功效^[50];马冰沁等^[51]发现芦荟苷作用于STZ和高脂饮食联合诱导的DKD大鼠,能够抑制肾组织肾小球肥大、系膜增厚和肾小球基底膜增厚,减少间质炎症浸润,降低血糖,而进一步的机制研究揭示了芦荟苷抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶亚单位4(NOX4)/ROS/p38 MAPK信号通路转导,降低肾组织中NOX4、ROS、p-p38 MAPK、MDA的蛋白表达水平,升高肾组织中SOD水平、Nephrin、裂隙膜蛋白(Podocin)蛋白水平,下调血清中炎症因子水平,抑制炎症反应,减轻足细胞损伤。大黄素是从大黄中分离出的一种蒽醌类衍生物,现代药理学研究发现,大黄素具有抗炎、抗氧化、调节免疫、抗纤维化等药理作用^[52];李学娟等^[53]研究发现在高糖培养的大鼠肾小球系膜细胞中,大黄素能够抑制p38 MAPK蛋白表达水平,降低FN表达水平,减少细胞增殖,抑制细胞纤维化,达到抗DKD肾脏损伤作用。

3.1.4 多糖类化合物 红芪多糖是从红芪中分离出的活性化合物,现代药理学研究证实具有抑炎、抑瘤、降低氧化应激、改善免疫,广泛用于糖尿病并发症的治疗中^[54];祁雪艳等^[55]研究表明红芪多糖通过抑制p38 MAPK/基质金属蛋白酶(MMPs)信号通路的转导能够降低蛋白尿,改善肾脏生化指标,减轻大鼠肾损伤。山药多糖是从山药中提取出的活性成分,具有改善糖脂代谢、抑制氧化应激等药理作用^[56];高子涵等^[57]研究发现发现山药多糖作用于STZ诱导的DKD小鼠,能够改善胰腺病理和抑制肾小球肿胀和肾脏纤维化,改善糖代谢,纠正肾生化指标,而进一步的机制研究揭示了山药多糖通过抑制雄激素受体(AR)/p38 MAPK/环腺苷酸应答元件结合蛋白(CREB)信号通路的转导,降低肾脏蛋白AR、p-p38 MAPK和p-CREB的表达,减轻DKD肾损伤。

3.1.5 皂苷类化合物 黄芪甲苷是从中药黄芪中分离出的活性成分,现代药理研究证实具有抗凋亡、抗炎、抗氧化应激、抗纤维化、护肾等现代药理

学作用^[58];徐维佳等^[59]研究发现在高糖诱导的人肾小管上皮细胞中,黄芪甲苷能够调控肝细胞生长因子(HGF)/p38 MAPK/TGF- β_1 信号通路转导,促进HGF蛋白表达,下调p38 MAPK、TGF- β_1 蛋白表达,进而抑制细胞凋亡,达到抗DKD肾小管损伤的作用。白桦脂酸是从桦树等植物中分离出的五环三萜类化合物,现代药理研究具有抑制炎症损伤、降低氧化应激损伤等药理作用^[60];LIU等^[61]在高糖诱导的大鼠肾小球系膜细胞中发现,白桦脂酸通过抑制ERK1/2/p38 MAPK信号通路,上调因子细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂p21(Waf1/Cip1)和p27(Kip1)的表达,降低FN的表达水平,进而改善糖代谢、抑制纤维化,抗肾小球系膜细胞增殖,缓解DKD。

3.1.6 其他类化合物 雷公藤多苷是雷公藤的主要活性成分之一,现代药理学研究显示具有抗炎、抑制肿瘤、免疫调节等药理学作用^[62];黄燕如等^[63]研究表明雷公藤多苷可以调控单侧肾切除联STZ诱导建立的DKD大鼠肾组织中p38 MAPK/TGF- β_1 信号通路,下调肾组织中p38 MAPK、TGF- β_1 、IL-1 β 和TNF- α 的表达水平,抑制炎症反应和纤维化,降低蛋白尿,改善肾脏病理损伤。雷公藤乙素:现代药理学研究表明,雷公藤含有多种有效化合物,如雷公藤甲素、雷公藤乙素、雷公藤红素等。雷公藤及其衍生物具有抑制炎症反应、调节改善免疫等多种药理学功效^[64];杨朔等^[65]发现在STZ诱导建立的DKD大鼠模型中,雷公藤乙素能够抑制肾小球系膜细胞增生、减轻肾小管水肿,降低蛋白尿、改善肾功能,进一步的机制研究显示,其能够降低肾组织中p-p38 MAPK蛋白的表达水平,下调TNF- α 、IL-1 β 因子水平,抑制肾组织炎症反应,减轻肾损伤,从而缓解DKD。丹酚酸B是从丹参中分离出的活性成分之一,现代药理学研究证实具有抑制炎症反应、改善氧化应激、抗纤维化等功效^[66];朱元美等^[67]研究表明丹酚酸B能够调控TGF- β_1 /Smad/p38 MAPK信号通路的转导,降低TGF- β_1 、 α -SMA蛋白的表达,抑制Smad2和p38 MAPK蛋白的磷酸化水平,进而下调层粘连蛋白(LN)、I型胶原(Col I)、III型胶原(Col III)和FN因子水平,抑制纤维化,降低系膜细胞外基质增生,保护高糖诱导的肾小球系膜细胞。水蛭素:现代药理研究发现水蛭素能抑制纤维化、改善循环、抗凋亡等作用^[68];PANG等^[69]发现水蛭素作用于STZ诱导的DKD大鼠模型,能够明显降低肾脏/体重比值和抗肾小球肥大,改善肾脏病理损伤,延长凝血酶原时间和部分凝血活酶时间,纠正肾脏

生化指标,而进一步的机制研究揭示了水蛭素通过调控大鼠肾小球内皮细胞 Ras 同源基因家族成员 A (RhoA)/Rho 激酶底物肌球蛋白磷酸酶目标亚单位 1(mypt1)/p38 MAPK/NF- κ B 信号通路转导,抑制 RhoA 活性,降低 p-mypt1/mypt1 和 p-p38/p38 蛋白的表达水平,进而下调 VEGF 和血栓调节蛋白-1(TM-1)的水平、上调血小板凝血酶蛋白 1 (THBS1)和精氨酸酶 1(Arg1)蛋白的表达,从而抑制高糖诱导的 DKD 大鼠肾小球内皮细胞的迁移和血管增生,减轻 DKD 大鼠肾脏血管损伤。黄连素是存在于多种药用植物的异喹啉结构的原小檗碱类生物碱类化合物,现代药理学研究发现具有降糖、抗肿瘤、抗炎、抗动脉硬化等多种药理作用^[70];刘慰华等^[71]在体内、外研究了黄连素对 DKD 的保护作用,发现黄连素不仅能够抑制 ERK1/2/p38 MAPK/JNK 信号通路的传导,同时还能下调 S1P2/MAPK 信号通路的转导,从而降低 S1P2 受体蛋白和 FN 蛋白的表达,抑制肾脏纤维化,减轻肾损伤。

3.1.7 中药及中药提取物 现代药理研究表明刺五加提取物中含有刺五加苷、黄酮等多种有效成分,具有抑制氧化应激、改善炎症反应、调节免疫,用于内分泌系统等多种疾病的治疗^[72];有学者研究发现刺五加提取物能抑制晚期糖基化产物(AGE)-牛血清白蛋白(BSA)培养的肾小球系膜细胞中 AGE/晚期糖基化终末产物受体(RAGE)结合和 ROS 产生,下调 TGF- β_1 蛋白的表达水平,进而降低 ERK1/2/p38 MAPK/NF- κ B 信号通路的转导,减轻肾小球系膜细胞炎症和增生,缓解 DKD^[73]。现代药理学研究发现金银花乙醇提取物具有黄酮类等多种有效活性化合物,具有降糖、降脂,减少炎症和氧化应激损伤等功效^[74];在 STZ 诱导的 DKD 大鼠模型中,金银花乙醇提取物能够抑制肾小球肥大、肾小管纤维化、系膜基质增生及肾组织中巨噬细胞和 T 细胞浸润,进一步的机制研究提示,金银花乙醇提取物具有调控 p-38 MAPK 信号通路,下调 p-p38 MAPK/p38 MAPK 值,降低炎症相关因子单核巨噬细胞表面特异性标志抗原(ED-1)、TNF- α 和 IL-6 水平,升高抗炎因子白细胞介素-10(IL-10)水平,抑制肾脏炎症反应;同时与 p-38 MAPK 相互作用的 TGF- β_1 通路也受到了影响,TGF- β_1 蛋白的表达水平降低,抑制肾脏纤维化;从而改善糖代谢、降低蛋白尿,纠正肾脏病理和生化指标^[75]。现代药理学研究证实车前草提取物具有调节糖脂代谢、抗氧化应激、抗炎症损伤等药理作用^[76];李新旗等^[77]研究发

现车前草提取物作用于 DKD 大鼠模型,能够改善肾小管上皮细胞损伤,抑制肾小球肥大,减轻系膜基质增生,纠正肾脏生化指标,其机制可能与车前草提取物调控 p38 MAPK/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)信号通路转导,降低血清 TGF- β_1 、胱抑素 C(CysC)、基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)和 ColIV 因子水平,抑制肾组织纤维化,保护 DKD 肾功能相关。动物实验研究证实决明子叶具有明确改善 STZ 诱导的糖尿病大鼠糖脂代谢的功效^[78];另外有学者研究发现研究发现在 STZ 诱导的 DKD 大鼠和高糖诱导的 RGE 细胞中,决明子叶提取物能够调控微管相关蛋白 1 轻链 3 II (LC3 II)/核糖体失活蛋白(RIP)/p38 MAPK 信号通路转导,降低肾组织中蛋白肾损伤因子-1(KIM-1)、LC3 II、受体相互作用蛋白-1(RIP-1)、受体相互作用蛋白 3(RIP-3)和 p-p38 MAPK 的表达水平,进而抑制肾脏自噬和细胞凋亡,减轻肾脏病理损伤,纠正肾功能生化指标,缓解 DKD^[79]。现代药理学研究表明铁皮枫斗具有改善糖脂代谢、调节免疫等药理作用^[80];常景芝等^[81]在体内、外研究了铁皮枫斗对 DKD 的保护作用,发现铁皮枫斗通过调控 p-38 MAPK/TGF- β /CTGF 信号通路的转导,明显下调 p-38 MAPK、TGF- β_1 和 CTGF 蛋白表达水平,促进 SOD 因子表达、抑制 MDA 因子含量,从而提高肾组织抗氧化和抗纤维化能力,改善 DKD 肾脏病理和功能。

综上,中药各种活性成分及提取物主要通过 NOX4/ROS、TGF- β_1 、TNF- α 、NF- κ B、Caspase-3/Bax、MMPs、ERK1/2/JNK、ERK1/2/NF- κ B、PPAR γ 、自噬 LC3 II/RIP、TGF- β /CTGF 等多种信号因子影响 p38 MAPK 信号通路的上下游分子,参与 p38 MAPK 通路的转导产生抗氧化、抗炎、抗纤维化的作用,从而干预 DKD 的进程;另外这些活性成分和提取物主要具有清热化湿、补气养阴、活血化瘀之效,与 DKD 的中医辨证治疗法则相合。

3.2 中药复方基于 p38 MAPK 改善 DKD 研究发现中药复方尿毒清颗粒、糖肾平胶囊、黄葵胶囊、通心络、肾康丸、玉液汤、藜朴夏苓汤、丹红化瘀口服液、黄连解毒汤、补肾活血汤、芪地糖肾颗粒、消渴平合剂等主要通过介导 p38 MAPK 信号通路的传导发挥改善 DKD 的效用。

尿毒清颗粒组成药物主要有大黄、茯苓、黄芪、白术、何首乌、丹参、川芎等药组合而成^[82];谭菲等^[83]采用尿毒清颗粒干预 STZ 诱导的 DKD 大鼠模型,研究表明,尿毒清颗粒能够调控 TGF- β_1 /p38

MAPK 信号通路的转导,显著抑制肾组织 TGF- β_1 、p38 MAPK 和 Caspase-3 mRNA 及蛋白的表达水平,明显下调 MDA 因子水平,显著促进 NO、SOD 的表达,抑制氧化应激,进而降低蛋白尿、改善肾功能。糖肾平胶囊由黄芪、熟地黄、山萸肉、翻白草、白花蛇舌草、水蛭等组成^[84];张新雪等^[85]研究表明糖肾平胶囊能够改善 STZ 诱导糖尿病肾病大鼠肾脏病理损伤、纠正肾功能生化指标,其机制在于糖肾平胶囊能够调控肾组织 TGF- β_1 /p38 MAPK 信号通路的传导,下调肾组织细胞中 TGF- β_1 、p38 MAPK 和 Caspase-3 mRNA 及蛋白表达水平,降低 MDA 因子水平,促进 NO、SOD 因子表达,减轻氧化应激和细胞凋亡导致的肾脏损伤。黄葵胶囊的主要成分是黄蜀葵花的提取物,黄蜀葵花具有清热除湿、消肿解毒的作用;毛志敏等^[86]研究发现黄葵胶囊干预单侧肾切除联合 STZ 建立 DKD 大鼠模型,能够下调肾组织 p38 MAPK 信号通路的传导,抑制 p38 MAPK、TGF- β_1 和 TNF- α 蛋白表达,提高肾组织抗炎症和纤维化水平,从而改善肾脏病理和功能缓解 DKD 大鼠肾损伤。通心络主要由人参、水蛭、蝉蜕、土鳖虫、全蝎、蜈蚣、赤芍共同组方而成;全宇等^[87]研究证实通心络对 DKD 具有保护作用,通心络能够通过通过调控 TGF- β_1 /p-p38 MAPK 信号通路的转导,下调肾组织中 TGF- β_1 、p-p38 MAPK、FN 和 ColIV 蛋白的表达水平,从而提高 DKD 大鼠肾脏抗纤维化水平,减轻 DKD 肾损伤。肾康丸主要由黄芪、玉米须、金樱子、水蛭、益母草、芡实共同组成;赵艳等^[88]通过晚期氧化蛋白产物(AOPP)刺激足细胞建立体外 DKD 模型证明肾康丸通过调控 p38 MAPK/NF- κ B 信号通路,降低 p38 MAPK 蛋白表达水平,抑制 NF- κ B p65 核转移,升高 I κ B α 的表达,下调促炎因子单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的表达,从而抑制足细胞炎症反应,缓解 DKD。玉液汤主要由山药、黄芪、葛根、知母、五味子、当归、生鸡内金、天花粉组方而成;胡霞等^[89]发现玉液汤作用于 DKD 大鼠模型,能够抑制肾小管水肿、抗肾小球内细胞肥大,减少系膜及系膜基质增生,改善糖脂代谢和肾功能,而进一步的机制研究显示,玉液汤能够调控 p38 MAPK/Caspase-3/沉默信息调节因子 1(SIRT1)/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子-1 α (PGC-1 α)信号通路的转导,下调肾组织中 p38 MAPK、Caspase-3 的表达,上调肾组织 SIRT1、PGC-1 α 的表达,从而降低肾中 MDA、MCP-1、TNF- α 因子水平,显著升高 SOD 水平,以减轻肾脏

组织炎症反应和氧化应激损伤。藿朴夏苓汤由藿香、杏仁、姜半夏、厚朴、茯苓、猪苓、通草、薏苡仁、白蔻仁、淡豆豉和泽泻共同组方而成;钟艳花等^[90]研究发现藿朴夏苓汤减轻 SZT 诱导的 DKD 大鼠肾脏组织损伤表现在能够抑制肾脏 TGF- β_1 /Caspase-3、p-p38 MAPK/p-Smad2/3 信号通路转导,降低 TGF- β_1 、Caspase-3、p-p38 MAPK 和 p-Smad2/3 蛋白的表达水平,促进足细胞中 Nephron 和 Podocin 的表达,从而抑制足细胞凋亡,改善糖代谢,降低蛋白尿,提高肾功能,缓解 DKD。丹红化瘀口服液主要由丹参、柴胡、当归、桃仁、川芎、红花、枳壳等组成^[91];秦文敏等^[92]采用丹红化瘀口服液干预 DKD 大鼠模型,结果显示,丹红化瘀口服液能够抑制 TGF- β_1 /p38 MAPK/Caspase-3 信号通路的转导,升高抗氧化酶 NO、SOD 因子水平,减少肾脏组织氧化应激损伤和细胞凋亡,改善糖脂代谢,降低尿蛋白,纠正肾功能。黄连解毒汤载于《肘后备急方》《外台秘要》等书,组成药物有黄连、黄柏、黄芩、栀子;王艺萍等^[93]研究表明黄连解毒汤可以下调 STZ 的 DKD 大鼠肾脏组织中 TGF- β_1 、p38 MAPK 和 Caspase-3 的 mRNA 及蛋白的表达,对下游的氧化应激通路产生相应触发,升高 NO、SOD 水平,降低 MDA 的含量,从而改善 DKD 糖代谢和氧化应激,改善肾功能。补肾活血汤来自《伤科大成》,由补骨脂、杜仲、枸杞子、肉苁蓉、熟地黄、菟丝子、山茱萸、当归、独活、红花、和没药组成;YOU 等^[94]在高脂联合 STZ 联合诱导建立的 DKD 小鼠模型中发现:补肾活血汤能够下调 Ras 相关的 C3 肉毒素底物 1(Rac1)/p21-激活激酶 1(PAK1)/p38 MAPK 信号通路的转导,降低下游因子 α -SMA 和成纤维细胞特异性蛋白-1(FSP-1)的表达,升高足细胞 nephrin 和 podocin 的表达,抑制足细胞上皮 EMT,改善肾脏病理损伤。芪地糖肾颗粒由黄芪、地黄、芡实、山茱萸、水蛭、大黄、白花蛇舌草共同组成;GAO 等^[95]通过在 2 型糖尿病肾病的 db/db 小鼠动物模型实验证实了芪地糖肾颗粒能够抑制 ERK/p38 MAPK 信号通路转导,下调胰岛素受体底物-1(IRS-1)的丝氨酸 307(Ser307)/酪氨酸 896(Tyr896)磷酸化表达,激活下游通路磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号通路的转导,减轻肾脏胰岛素抵抗,降低蛋白尿,改善肾脏病理损伤,保护 DKD 小鼠肾功能。消渴平合剂由黄芪、生地黄、山药、丹参共同组成^[96];XIN 等^[97]研究发现在高糖诱导的系膜细胞中,消渴平能够抑制 p38 MAPK 信号通路的转导,降低 p38 MAPK 的 mRNA

和蛋白的表达水平,调控细胞周期,进而抑制高糖诱导的系膜细胞增生。当归补血汤由黄芪和当归组成,现代药理学研究显示,其具有改善糖代谢、抑制足细胞炎症反应、细胞焦亡和氧化应激损伤,而足细胞炎症、焦亡、氧化应激是DKD肾脏病理进展的重要机制^[98-101];有学者采用整合脂质组学、转录组学和网络药理学方法对当归补血汤干预高脂和ST2联合诱导的DKD小鼠模型进行分析,结果显示,当归补血汤可能通过MAPK和NF- κ B等通路抑制炎症反应、改善胰岛素抵抗,从而减轻肾损伤^[102];马文静等^[103]使用当归补血汤干预小鼠单核巨噬细胞白血病细胞(RAW 264.7细胞)发现,其具有抑制p38 MAPK信号通路的转导,降低氧化应激因子的表达、改善脂代谢,保护血管内皮,进而减缓动脉粥样硬化损伤;而DKD肾脏病理损伤与肾内外动脉的粥样硬化密切相关^[104]。

综上,中药复方主要通过干预TGF- β_1 /p38 MAPK、p38 MAPK/NF- κ B、p38 MAPK/Caspase-3/SIRT1/PGC-1 α 、TGF- β_1 /p38 MAPK/Caspase-3、Rac1/PAK1/p38 MAPK、ERK/p38 MAPK信号通路的传导,发挥抗炎、抗细胞凋亡、抗氧化、抗纤维化的效应,产生DKD肾保护的作用;另外上述中药复方主要功效涉及补气养阴、清热解毒、利水消肿、活血化瘀、通腑泻浊等,这与DKD的中医病机和治疗法则相吻合。

4 总结与展望

综上所述,众多中药活性成分、中药提取物、中药及中药复方通过影响p38 MAPK信号通路的转导,发挥抗氧化应激、抑制炎症损伤、减少细胞凋亡、抗纤维化等效应,进而干预DKD的进程,产生肾保护作用,由此可见,p38 MAPK信号通路的转导与DKD的病理进程密切相关,p38 MAPK信号通路是中医药治疗DKD机制的关键环节和科学研究的重要方向。本文通过对近十年来国内外关于中药干预p38 MAPK信号通路治疗DKD的文献进行检索和总结,p38 MAPK与TGF- β_1 、Caspase-3、NF- κ B等因子相互作用和影响激活了纤维化、炎症、氧化应激、凋亡等病理机制,中药作用于p38 MAPK因子及其上下游因子对DKD的病理进程进行阻断,抑制了DKD肾脏的病理损伤和肾功能的恶化。但是中药干预p38 MAPK改善DKD的研究仍然存在诸多的不足,首先最重要的是脱离了中医辨证论治和中医理论的指导,实验动物造模水平只能完成DKD疾病的造模,无法完成证型的造模,中药的治疗也无法

按照辨证论治进行,只是单纯的按照西药的干预模式进行药物干预和效果评价,不能根本上发掘探索中药治疗DKD的实质;其二,中药活性成分与相关信号因子之间的具体分子作用机制还不明确;其三,中药复方之间众多的活性成分之间及活性成分与信号因子之间如何相互作用分子机制不明;其四,缺乏临床数据支撑和循证医学验证;中药活性成分的药物毒理学、药代动力学机制有待明确。未来应该进一步建立适合中医药特色的实验动物模型,将辨证论治的精髓融入到中医药实验评价中,同时建立适合中医自身特点的循证医学体系,建立和中医药相适应的实验机制和临床评价体系;同时大力推进中医现代化进程,将最新最前沿的科学技术多学科、多角度、多领域的应用到中医药的研究上来,进一步揭开中药微观机制的面纱。

[参考文献]

- [1] ZHANG X, FENG J, LI X, et al. Mitophagy in diabetic kidney disease[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 10(9):778011.
- [2] UMANATH K, LEWIS J B. Update on diabetic nephropathy: Core curriculum 2018[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 71(6):884-895.
- [3] ABOOLIAN A, URNER S, RODEN M, et al. Diabetic kidney disease: From pathogenesis to novel treatment possibilities [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2022, 274: 269-307.
- [4] HARTMAN R E, RAO P, CHURCHWELL M D, et al. Novel therapeutic agents for the treatment of diabetic kidney disease[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020, 29(11):1277-1293.
- [5] TUTTLE K R, AGARWAL R, ALPERS C E, et al. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2022, 102(2): 248-260.
- [6] LIANG Y J, YANG W X. Kinesins in MAPK cascade: How kinesin motors are involved in the MAPK pathway?[J]. *Gene*, 2019, 684:1-9.
- [7] BONNEY E A. Mapping out p38 MAPK [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2017, 77(5):10.
- [8] YANG Y, KIM S C, YU T, et al. Functional roles of p38 mitogen-activated protein kinase in macrophage-mediated inflammatory responses [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014:352371.
- [9] ECKERT R L, EFIMOVA T, BALASUBRAMANIAN S, et al. p38 Mitogen-activated protein kinases on the body surface-a function for p38 delta [J]. *J Invest Dermatol*, 2003, 120(5):823-828.

- [10] CUADRADO A, NEBREDA A R. Mechanisms and functions of p38 MAPK signalling [J]. *Biochem J*, 2010, 429(3):403-417.
- [11] ZARUBIN T, HAN J. Activation and signaling of the p38 MAP kinase pathway [J]. *Cell Res*, 2005, 15(1): 11-18.
- [12] SAKAI N, WADA T, FURUICHI K, et al. Involvement of extracellular signal-regulated kinase and p38 in human diabetic nephropathy [J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 45(1): 54-65.
- [13] TOYODA M, SUZUKI D, HONMA M, et al. High expression of PKC-MAPK pathway mRNAs correlates with glomerular lesions in human diabetic nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2004, 66(3):1107-1114.
- [14] KANG S W, ADLER S G, LAPAGE J, et al. p38 MAPK and MAPK kinase 3/6 mRNA and activities are increased in early diabetic glomeruli [J]. *Kidney Int*, 2001, 60(2):543-552.
- [15] KOMERS R, LINDSLEY J N, OYAMA T T, et al. Renal p38 MAP kinase activity in experimental diabetes [J]. *Lab Invest*, 2007, 87(6): 548-558.
- [16] 王丽晖,段惠军,史永红,等. 洛伐他汀对糖尿病大鼠肾功能及肾脏组织p38丝裂原激活蛋白激酶表达的影响 [J]. *中国危重病急救医学*, 2004, 16(12): 734-737.
- [17] KOMERS R, SCHUTZER W, XUE H, et al. Effects of p38 mitogen-activated protein kinase inhibition on blood pressure, renal hemodynamics, and renal vascular reactivity in normal and diabetic rats [J]. *Transl Res*, 2007, 150(6): 343-349.
- [18] FUJITA H, OMORI S, ISHIKURA K, et al. ERK and p38 mediate high-glucose-induced hypertrophy and TGF-beta expression in renal tubular cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2004, 286(1):F120-F126.
- [19] WOZNOWSKI M P, POTTHOFF S A, KÖNIGSHAUSEN E, et al. Inhibition of p38 MAPK decreases hyperglycemia-induced nephrin endocytosis and attenuates albuminuria [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2022, 100(5): 781-795.
- [20] WANG S, ZHOU Y, ZHANG Y, et al. Roscovitine attenuates renal interstitial fibrosis in diabetic mice through the TGF- β_1 /p38 MAPK pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 115: 108895.
- [21] LIU W, LAN T, XIE X, et al. S1P2 receptor mediates sphingosine-1-phosphate-induced fibronectin expression via MAPK signaling pathway in mesangial cells under high glucose condition [J]. *Exp Cell Res*, 2012, 318(8):936-943.
- [22] JIANG M, ZHANG H, ZHAI L, et al. ALA/LA ameliorates glucose toxicity on HK-2 cells by attenuating oxidative stress and apoptosis through the ROS/p38/TGF- β_1 pathway [J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1):216.
- [23] WANG X H, ZENG J F, LIN C, et al. Effects of morphine and sufentanil preconditioning against myocardial ischemic-reperfusion injury in rabbits [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(9):15692-15699.
- [24] ZHANG Z, LUO X, DING S, et al. MicroRNA-451 regulates p38 MAPK signaling by targeting of Ywhaz and suppresses the mesangial hypertrophy in early diabetic nephropathy [J]. *FEBS Lett*, 2012, 586(1): 20-26.
- [25] PENG L, LI J, XU Y, et al. The protective effect of beraprost sodium on diabetic nephropathy by inhibiting inflammation and p38 MAPK signaling pathway in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Int J Endocrinol*, 2016, 2016:1690474.
- [26] SHAO X, ZHANG X, HU J, et al. Dopamine 1 receptor activation protects mouse diabetic podocytes injury via regulating the PKA/NOX-5/p38 MAPK axis [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 388(2): 111849.
- [27] WEI T T, YANG L T, GUO F, et al. Activation of GPR120 in podocytes ameliorates kidney fibrosis and inflammation in diabetic nephropathy [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(2):252-263.
- [28] 欧阳春,张里克,卢远航,等. TAK1抑制剂对糖尿病大鼠MAPK与NF- κ B信号通路的影响及其对肾脏保护机制 [J]. *中国比较医学杂志*, 2017, 27(1):67-72.
- [29] 魏倩萍,邓华聪,赵劼. p38 MAPK对大鼠肾小球系膜细胞表达NF- κ B和COX-2的调控 [J]. *第二军医大学学报*, 2008, 29(3):241-244.
- [30] 倪连松,金洁娜,郑景晨,等. 阻断p38丝裂原活化蛋白激酶信号通路对高糖培养肾小球系膜NF- κ B信号通路调控影响 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2011, 16(1):13-17.
- [31] 郑智超,范哲,吴永贵. 巨噬细胞Bruton酪氨酸激酶基因特异性敲除减轻糖尿病小鼠肾脏损害的作用及机制 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2020, 36(2):131-138.
- [32] 余江毅,倪青,刘苏. 糖尿病肾病病证结合诊疗指南 [J]. *中医杂志*, 2022, 63(2): 190-197.
- [33] JUNG C Y, YOO T H. Pathophysiologic mechanisms and potential biomarkers in diabetic kidney disease [J]. *Diabetes Metab J*, 2022, 46(2): 181-197.
- [34] 宋莉平,王宇. 姜黄素药理作用及机制研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2020, 17(20):29-33.
- [35] 张少华,张彦芳,曹萌,等. 姜黄素对糖尿病肾病小鼠肾损伤及肾纤维化的影响及其机制 [J]. *华中科技大学学报:医学版*, 2021, 50(2):169-173.
- [36] 董墨妍,王娜,吕亚倩,等. 姜黄素对糖尿病肾病p38 MAPK信号通路的影响 [J]. *解剖科学进展*, 2020, 26

- (2):209-212.
- [37] 李晓霞. 白皮杉醇的研究进展[J]. 中外食品工业: 下半年, 2014(10):51-52, 54.
- [38] 张云霞, 邱书娟, 孙秀菊, 等. 白皮杉醇对DN大鼠肾小球内皮细胞损伤的保护作用及其机制[J]. 山东医药, 2018, 58(44):42-46.
- [39] 李延姣, 张徽, 黎俊, 等. 白藜芦醇药理活性及作用机制研究进展[J]. 食品与药品, 2021, 23(3):284-288.
- [40] QIAO Y, GAO K, WANG Y, et al. Resveratrol ameliorates diabetic nephropathy in rats through negative regulation of the p38 MAPK/TGF- β_1 pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(6):3223-3230.
- [41] 张德馨, 王淑华, 孙仟, 等. 山楂叶总黄酮提取工艺与药理作用研究进展[J]. 食品与药品, 2021, 23(4):380-385.
- [42] 覃春美, 李刚, 程宗华, 等. 山楂叶总黄酮调控肾组织 p38 MAPK 信号通路干预糖尿病肾病大鼠氧化应激损伤的实验研究[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(21):3131-3134.
- [43] QIN C, XIA T, LI G, et al. Hawthorne leaf flavonoids prevent oxidative stress injury of renal tissues in rats with diabetic kidney disease by regulating the p38 MAPK signaling pathway [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(9):3440-3446.
- [44] 朱亚南, 杨七妹, 张硕, 等. 黄芩苷与黄芩素药理作用及机制研究进展[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(4):921-925.
- [45] 何日明, 门凌, 易无庸, 等. 黄芩素对糖尿病肾病大鼠肾组织 p38 MAPK 表达的影响[J]. 广东医学, 2016, 37(20):3006-3009.
- [46] 杨晓琳, 黄莉吉, 张舒, 等. 槲皮素对糖尿病肾病发生发展的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(4):714-716.
- [47] 王兴红, 郑亚萍, 孙缙利, 等. 槲皮素对糖尿病大鼠肾脏 p38 MAPK/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(1):79-82.
- [48] 王锐, 王明月, 王向涛, 等. 柚皮素纳米制剂的药理作用研究进展[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(9):1923-1929.
- [49] 贾冉, 李文建, 李易明, 等. 柚皮素对糖尿病肾病大鼠肾脏损伤的保护作用及机制探讨[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(19):2072-2077.
- [50] 胡灵灵, 冯诚天, 潘巍巍, 等. 芦荟苷与芦荟大黄素的药理作用研究进展[J]. 中国保健营养, 2020, 30(2):55-57.
- [51] 马冰沁, 钱唯韵, 罗振国, 等. 芦荟苷对糖尿病肾病大鼠 NOX4/ROS/p38 MAPK 信号通路及足细胞功能的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(9):1-7.
- [52] 刘红, 孙伟, 顾刘宝, 等. 大黄素在肾脏病中药理作用研究进展[J]. 临床肾脏病杂志, 2014, 14(6):378-381.
- [53] 李学娟, 陈泽彬, 魏红, 等. 大黄素对高糖培养的 GMC 增殖、FN 表达及 p38 MAPK 的影响[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(2):233-238.
- [54] 贾妙婷, 李成义, 孙天雄, 等. 红芪多糖药理作用研究新进展[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(6):235-239.
- [55] 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(7):526-529.
- [56] 钟文婷, 董雨荷, 谭伟健, 等. 山药多糖药理作用的研究进展及其应用展望[J]. 食品安全导刊, 2021(19):126-127, 129.
- [57] 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.
- [58] 徐进, 蒋春波. 黄芪甲苷治疗肾病的药理作用研究进展[J]. 环球中医药, 2022, 15(3):531-536.
- [59] 徐维佳, 邵兴华, 徐晓萍, 等. 黄芪甲苷通过调控 p38 MAPK 信号通路改善肾小管间质纤维化[J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(10):770-776.
- [60] 王悦, 张强, 李美秋, 等. 桦木酸提取、合成及药理作用的研究进展[J]. 生物学通报, 2020, 55(11):1-5.
- [61] LIU C M, QI X L, YANG Y F, et al. Betulinic acid inhibits cell proliferation and fibronectin accumulation in rat glomerular mesangial cells cultured under high glucose condition [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 80:338-342.
- [62] 姜淼, 张海波, 丁樱. 雷公藤多苷药理作用及临床应用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(3):59-63.
- [63] 黄燕如, 万毅刚, 孙伟, 等. 雷公藤多苷调节肾组织 p38 MAPK 信号通路改善糖尿病肾病肾小球炎症性损伤的作用和机制[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(21):4102-4109.
- [64] 姚燕. 雷公藤抗炎免疫作用的研究进展[J]. 医药前沿, 2015, 5(32):317-318.
- [65] 杨翔, 胡俊华, 王亚娟, 等. 雷公藤乙素对糖尿病肾病大鼠肾组织 p-p38 MAPK、TNF- α 及 IL-1 β 表达的影响[J]. 中国中医药科技, 2021, 28(6):897-900.
- [66] 赵先, 王婧雯, 陆杨, 等. 丹酚酸 B 药理作用的研究进展[J]. 西北药学杂志, 2015, 30(1):107-110.
- [67] 朱元美, 尹步金, 张旭, 等. 丹酚酸 B 对高糖诱导的肾小球系膜细胞表型转化及细胞外基质分泌的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(2):248-252.
- [68] 徐明杰, 赵迪, 李龙宇, 等. 水蛭素的药理作用及临床应用研究进展[J]. 中国现代中药, 2021, 23(4):747-754.
- [69] PANG X, ZHANG Y, PENG Z, et al. Hirudin reduces nephropathy microangiopathy in STZ-induced diabetes rats by inhibiting endothelial cell migration and

- angiogenesis[J]. Life Sci, 2020, 255: 117779.
- [70] 邓晓威, 谢宁. 黄连素及其衍生物的药效学研究进展[J]. 中医药学报, 2017, 45(4): 108-111.
- [71] 刘慰华, 刘世明, 林双峰, 等. 黄连素通过 S1P2-MAPK 信号通路抗糖尿病肾纤维化作用机制研究[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(5): 723-728.
- [72] 潘景芝, 金沙, 崔文玉, 等. 刺五加的化学成分及药理活性研究进展[J]. 食品工业科技, 2019, 40(23): 353-360.
- [73] KIM Y S, JUNG D H, LEE I S, et al. Osteomeles schwerinae extracts inhibits the binding to receptors of advanced glycation end products and TGF- β_1 expression in mesangial cells under diabetic conditions[J]. Phytomedicine, 2016, 23(4): 388-397.
- [74] 刘晓龙, 李春燕, 薛金涛. 金银花主要活性成分及药理作用研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(10): 992-995.
- [75] TZENG T F, LIOU S S, CHANG C J, et al. The ethanol extract of *Lonicera japonica* (Japanese honeysuckle) attenuates diabetic nephropathy by inhibiting p-38 MAPK activity in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Planta Med, 2014, 80(2/3): 121-129.
- [76] 夏玲红, 金冠钦, 孙黎, 等. 车前草的化学成分与药理作用研究进展[J]. 中国药师, 2013, 16(2): 294-296.
- [77] 李新旗, 王超, 杨寒, 等. 基于 p38 MAPK /PPAR- γ 通路研究车前草水提物对糖尿病肾病大鼠纤维化的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 19(13): 885-887, 945.
- [78] GUPTA S, SHARMA S B, BANSAL S K, et al. Antihyperglycemic and hypolipidemic activity of aqueous extract of *Cassia auriculata* L. leaves in experimental diabetes[J]. J Ethnopharmacol, 2009, 123(3): 499-503.
- [79] AL SHAHRANI M, CHANDRAMOORTHY H C, ALSHAHRANI M, et al. *Cassia auriculata* leaf extract ameliorates diabetic nephropathy by attenuating autophagic necroptosis via RIP-1/RIP-3-p-38 MAPK signaling[J]. J Food Biochem, 2021, 45(7): e13810.
- [80] 肖开心, 朱滢嘉, 陈瑞, 等. 铁皮石斛药理作用研究进展[J]. 河南中医, 2020, 40(5): 788-792.
- [81] 常景芝, 蒋薇薇, 刘国玲, 等. 铁皮枫斗减轻糖尿病肾病的作用及其对 p-38 MAPK 信号通路的影响[J]. 中药材, 2019, 42(10): 2394-2399.
- [82] 庄振起, 周广宇, 尹敏, 等. 尿毒清治疗慢性肾脏病的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(15): 3841-3843.
- [83] 谭菲, 盛瑶环, 何勇. 尿毒清颗粒对糖尿病肾病大鼠肾脏抗炎抗氧化保护作用及对 TGF- β_1 /p38 MAPK 信号通路影响的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(1): 117-122.
- [84] 蔡京婉, 赵宗江, 张新雪, 等. 糖肾平胶囊对糖尿病肾病 KKAY 小鼠肾脏保护作用及对 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(15): 96-102.
- [85] 张新雪, 张丰丰, 赵宗江, 等. 补肾益髓生血法对 60Co- γ 联合环磷酰胺诱导再生障碍性贫血大鼠骨髓造血及免疫功能的影响[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(8): 2583-2586, 后插 2.
- [86] 毛志敏, 万毅刚, 孙伟, 等. 黄葵胶囊抑制糖尿病肾病肾组织氧化应激和 p38 MAPK 信号通路活性改善肾纤维化的作用和机制[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(21): 4110-4117.
- [87] 仝宇, 高彦彬, 王晓磊, 等. 通心络调控 p38 MAPK 通路抑制细胞外基质沉积的研究[J]. 环球中医药, 2017, 10(2): 146-150.
- [88] 赵艳, 王建成, 李红瑜, 等. 肾康丸通过 p38/NF- κ B 通路抑制 AOPP 诱导的足细胞炎症因子 MCP-1 的表达[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(9): 1265-1271.
- [89] 胡霞, 唐宏图, 戴红, 等. 玉液汤对 2 型糖尿病性肾病大鼠肾损害的保护作用研究[J]. 中药材, 2020, 43(2): 464-468.
- [90] 钟艳花, 张郭慧, 林重, 等. 藜朴夏苓汤对糖尿病肾病大鼠的肾脏保护作用及其机制[J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(5): 617-622.
- [91] 唐萍, 陈文培, 陆紫琪, 等. 丹红化瘀口服液含药血清对氯化钴诱导 EA. hy926 细胞缺氧损伤的保护作用[J]. 中成药, 2021, 43(3): 760-765.
- [92] 秦文敏, 周彩红, 杨克让. 丹红化瘀口服液对糖尿病肾病大鼠的影响[J]. 中药材, 2016, 39(9): 2114-2117.
- [93] 王艺萍, 张丽艳, 王意忠, 等. 黄连解毒汤对 2 型糖尿病肾病大鼠肾脏的保护作用及其机制探讨[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(5): 858-862.
- [94] YOU L, YANG C, DU Y, et al. A systematic review of the pharmacology, toxicology and pharmacokinetics of matrine[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 01067.
- [95] GAO X, LIU H, AN Z, et al. QiDiTangShen granules reduced diabetic kidney injury by regulating the phosphorylation balance of the tyrosine and serine residues of insulin receptor substrate 1[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 2503849.
- [96] 陆美萍, 辛传伟, 杨明华, 等. 消渴平合剂对链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病大鼠肾功能及 miR-192 的影响研究[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(5): 1285-1287, 后插 22.
- [97] XIN C, XIA Z, YANG B, et al. Xiaokeping-containing serum suppresses high-glucose-induced proliferation of mesangial cells involved in the regulation of cell cycle progression and the p38 mitogen-activated protein

- kinase pathway[J]. J Tradit Chin Med, 2021, 41(1): 44-50.
- [98] 靳贺超, 强家维, 张冠文, 等. 当归补血汤通过改善足细胞线粒体功能障碍减轻糖尿病肾病大鼠氧化应激及炎症反应[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(3): 31-40.
- [99] 靳贺超, 张冠文, 梁胜然, 等. 基于RIPK1/RIPK3/MLKL信号通路探讨当归补血汤对糖尿病肾病大鼠足细胞损伤的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(3): 41-48.
- [100] 靳贺超, 梁胜然, 张冠文, 等. 基于TXNIP/NLRP3/GSDMD信号通路探讨当归补血汤对糖尿病肾病大鼠足细胞焦亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(3): 49-57.
- [101] 靳贺超, 顾悦, 张圆圆, 等. 细胞焦亡与坏死性凋亡在糖尿病肾病中的作用及中医药干预研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(3): 58-67.
- [102] SUN L, YANG Z, ZHAO W, et al. Integrated lipidomics, transcriptomics and network pharmacology analysis to reveal the mechanisms of Danggui Buxue decoction in the treatment of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 283: 114699.
- [103] 马文静, 孙璐, 孙娟, 等. 当归补血汤及当归黄芪提取部位组合物对p38 MAPK信号转导通路的研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(7): 807-808.
- [104] AFSAR B, ELSURER R. Increased renal resistive index in type 2 diabetes: Clinical relevance, mechanisms and future directions [J]. Diabetes Metab Syndr, 2017, 11(4): 291-296.
- [责任编辑 孙丛丛]

· 书 ·

采用帕累托图联合鱼骨图分析法对医院中药饮片代煎质量的评价 ——评《医院中药饮片管理规范实施手册》

中药饮片代煎是医疗机构接受患者委托对中药饮片进行煎煮加工的一种服务。随着国家医药政策的影响,各医疗机构的中药代煎服务需求量呈上升趋势,做好医院中药饮片代煎管理至关重要,对中药代煎服务的质量进行严格控制,进一步加强用药安全管理,提升合理用药水平,保障医疗质量和人民健康权益。帕累托图主要是用来寻找关键因素的,可以分析质量问题,是确定产生质量问题的主要因素。鱼骨图是一种发现问题“根本原因”的分析方法,可以通过结构性的方式,找出造成某个问题的根本原因。帕累托图联合鱼骨图分析法在医药领域的应用价值得到了很好的认可,然而在中药饮片代煎服务方面的研究调查较为稀缺。

《医院中药饮片管理规范实施手册》由孔祥明主编,中国中医药出版社2007年3月出版。本书主要以加强医院中药饮片管理,切实保障患者安全、有效、合理地使用药物。本规范适用于各级各类医院中药饮片的采购、验收、保管、调剂、煎煮等管理中。全书分为九个章节,第一章对医院中药饮片管理总论进行了简要概述。第二章围绕中药饮片采购工作进行了描述,体现中药饮片的采购工作是保证质量的重要环节。第三章分类介绍了中药饮片中根与根茎类、藤茎类、皮类、花类、叶类、全草类、果实与种子类、树脂类、菌藻类、动物类的中药饮片。第四章至第七章对中药饮片保管、包装、调剂以及炮制工作规范的内容进行了详细介绍。第八章阐述了中药饮片煎煮工作规范,包括中药汤剂煎煮常规、煎药质量和技术要求、煎药室管理制度等内容。基于中药近年来在临床中的应用越来越广泛,合理用药与用药安全问题逐渐受到人们的关注。现国内医院一直遵循传统的中药管理模式,常常会出现了问题弊端大于临床效果的现象,因中药代煎服务质量问题而引发的医疗纠纷事件较为普遍。通常影响中药代煎服务质量问题的因素体现在核对处方药物、煎药量、对中药饮片认识程度(药味、颜色差异)、特殊煎煮方法等方面。所以应用帕累托图联合鱼骨图分析法用于医院中药饮片代煎管理有必要性,建立中药代煎监督小组,主要负责定期抽查中药代煎服务以及质量管控工作,通过明确处方审核、浸泡煎药、中药煎煮、药液包装、粘贴标签、发药核对等岗位的工作标准,达到操作规范,减少人为差错发生率。强化煎药人员在对中药煎药相关理论的学习,围绕影响中药代煎服务质量的主要因素开展专项培训。重视绩效考核制度,责任到人的要求对煎药人员的绩效进行考核,实现煎药服务工作的优化与改进。帕累托图联合鱼骨图分析法用于医院中药饮片代煎管理中的临床意义,通过对影响中药代煎服务质量的问题进行分析,可以将各种影响因素直观展现,按照影响程度的分为主要和次要,再逐一掌握煎药人员在专业基础知识以及职业道德方面存在的问题,为后续措施的整改与制定提供了充足条件。鱼骨图又被称为特性要因图,指的是探寻根源问题所在的一种方法,优势在便于提供明确的思路,为后续措施的改进提供了有效性帮助。帕累托图联合鱼骨图分析法近年来皆被广泛应用于各领域的问题分析中,医院中药饮片代煎管理中应用帕累托图及鱼骨图分析法,结果提示,管理人员可通过医院具体情况,完善相应的中药代煎监管制度并在后期过程中做好总结改进工作,以确保最终合理性较强的监督管理措施落地,有利于增进医院整体服务质量,以实现医院可持续性发展。

《医院中药饮片管理规范实施手册》中表明帕累托图联合鱼骨图分析法用于医院中药饮片代煎管理中对差错发生率及质量评分具有作用深远的价值,能在一定程度上降低人为差错发生率,从而减少了医疗纠纷事件,使患者满意度和服务质量评分得到了提升。切实为实际工作提供指导和帮助,全书充分展现了较强的适用性和实用性。

(作者程晓莉,江苏省连云港市中医医院,江苏 连云港 222000)