

淫羊藿苷治疗糖尿病及其并发症的药理作用研究进展

孙 敏^{1,2}, 吴 冰^{1,2*}

1. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院, 甘肃 兰州 730050

2. 甘肃中医药大学 第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000

摘 要: 糖尿病是一种由胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗引起血糖水平升高的慢性全身性代谢疾病, 但降糖药物普遍存在较多的不良反应。淫羊藿苷是从淫羊藿中提取的黄酮醇苷类化合物, 可通过改善胰岛素抵抗、保护胰岛 β 细胞功能、抗炎作用、减轻线粒体功能障碍和氧化应激等药理作用治疗糖尿病及其并发症糖尿病心肌病、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、糖尿病性骨质疏松症、糖尿病伤口延迟愈合等。总结淫羊藿苷治疗糖尿病及其并发症的药理作用研究进展, 旨在为药物研发和临床应用提供参考。

关键词: 淫羊藿苷; 糖尿病; 糖尿病心肌病; 糖尿病肾病; 糖尿病视网膜病变; 糖尿病性骨质疏松症; 糖尿病伤口延迟愈合
中图分类号: R286.7 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2026)07-2145-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.07.043

Advances on pharmacological effects of icarin in treatment of diabetes mellitus and its complications

SUN Min^{1,2}, WU Bing^{1,2}

1. The 940th Hospital of Joint Logistics Support force of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730050, China

2. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

Abstract: Diabetes is a chronic systemic metabolic disease caused by insufficient insulin secretion or insulin resistance. Icarin is a flavonol glycoside compound extracted from *Epimedium Folium*. Icarin can treat diabetes and its complications, such as diabetes cardiomyopathy, diabetes nephropathy, diabetes retinopathy, diabetes osteoporosis, and diabetes wound delayed healing, etc. by improving insulin resistance, protecting the function of pancreatic islet β cells, anti-inflammatory effect, reducing mitochondrial dysfunction and oxidative stress. This article summarized the pharmacological effects of icarin in treatment of diabetes and its complications, in order to provide a reference for drug development and clinical application.

Key words: icarin; diabetes mellitus; diabetes cardiomyopathy; diabetes nephropathy; diabetes retinopathy; diabetes osteoporosis; diabetes wound delayed healing

糖尿病是一种由胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗引起血糖水平升高的慢性全身性代谢疾病, 包括糖尿病前期、1 型糖尿病、2 型糖尿病、妊娠期糖尿病和其他特殊类型的糖尿病。随着病程进展, 糖尿病会对全身多个器官造成损伤^[1]。全球糖尿病患者率持续攀升, 国际糖尿病联合会数据显示, 当前患病率已达 10.5%, 预计 2045 年患者总数将增至 7.83 亿, 患病率升至 12.2%, 是全球面临的重大公共卫生挑战^[2]。目前糖尿病的治疗主要依赖化学药治疗

手段, 临床常用的降糖药物包括二甲双胍、噻唑烷二酮类、格列奈类促泌剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂等。近年来, 胰高糖素样肽-1 受体激动剂和葡萄糖激酶激活剂等新型药物也逐步应用于临床。然而, 这些降糖药物普遍存在较多的不良反应^[3]。淫羊藿苷是从传统中药淫羊藿中提取的黄酮醇苷类化合物, 也是淫羊藿发挥药理活性的主要单体成分之一^[4]。研究表明, 淫羊藿苷具有抗炎、抗氧化、调节免疫、心脏保护和神经保护等多种药理

收稿日期: 2026-02-03

基金项目: 甘肃省自然科学基金项目 (25JRRA425); 中央高校基本科研业务费项目 (31920240058)

作者简介: 孙 敏, 女, 硕士研究生, 研究方向为内分泌相关疾病。E-mail: m2105399@163.com

*通信作者: 吴 冰, 男, 副主任医师, 博士, 研究方向为内分泌相关疾病。E-mail: 110931817@qq.com

活性^[5]。淫羊藿苷可通过改善胰岛素抵抗、保护胰岛 β 细胞功能、抗炎作用、减轻线粒体功能障碍和氧化应激等药理作用治疗糖尿病及其并发症糖尿病心肌病、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、糖尿病性骨质疏松症、糖尿病伤口延迟愈合等。本文总结淫羊藿苷治疗糖尿病及其并发症的药理作用研究进展,旨在为药物研发和临床应用提供参考。

1 糖尿病

1.1 改善胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是糖尿病发生、发展的核心机制之一,贯穿疾病的全程,驱动糖尿病和相关并发症的发生。Li 等^[6]通过构建 2 型糖尿病模型,使用淫羊藿苷治疗后发现,淫羊藿苷可通过激活腺苷酸激活蛋白激酶 (AMPK) 信号通路上调葡萄糖转运蛋白 4 的表达,并促进其转位,从而能够促进葡萄糖摄取来改善胰岛素抵抗。Han 等^[7]研究中发现,淫羊藿苷可通过激活胰岛素受体底物 1/磷脂酰肌醇 3-激酶、AMPK 通路促进小鼠成肌细胞中脂联素的合成。脂联素作为调节能量代谢的核心脂肪因子,可有效调节葡萄糖和脂肪酸氧化过程,增强肌肉组织对胰岛素的敏感性,缓解 2 型糖尿病中的胰岛素抵抗^[8]。进一步研究发现,过表达的硫氧还蛋白相互作用蛋白 (TXNIP) 会干扰胰岛素信号通路功能,降低细胞胰岛素敏感性,而淫羊藿苷可通过抑制 TXNIP 表达和缓解内质网应激改善胰岛素信号传导,从而减轻胰岛素抵抗^[9-10]。

1.2 保护胰岛 β 功能

胰岛 β 细胞功能受损常导致胰岛素分泌减少或调节失常,引发血糖代谢异常。有研究发现,尿酸水平异常被视为糖尿病发生的独立危险因素,可损害胰岛 β 细胞功能,并抑制胰岛素释放^[11]。Zhang 等^[12]通过体外实验证实,尿酸处理可显著降低小鼠胰岛素瘤细胞系 Min6 的活力,诱导细胞凋亡,同时激活半胱天冬蛋白酶 (Caspase) -3,并减少胰岛素分泌。而淫羊藿苷能以剂量相关方式逆转尿酸毒性,保护胰岛功能。另有研究发现,经淫羊藿苷治疗的 2 型糖尿病小鼠的 β 细胞功能指数水平显著高于糖尿病组,胰岛 β 细胞损失减少,双重验证了淫羊藿苷可有效改善胰岛 β 细胞功能^[13]。此外,淫羊藿苷还能通过抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 的激活,降低白细胞介素 (IL) -1 β 、IL-18 等促炎因子的表达,减少炎症反应引起的胰岛细胞的损伤,发挥保护胰岛保护作用^[14]。

2 糖尿病心肌病

糖尿病心肌病作为心血管疾病的重要危险因素,显著增加患者心血管死亡率,风险是非糖尿病患者的 2 倍^[15]。糖尿病心肌病的病理生理机制主要涉及心脏代谢紊乱、微环境障碍、氧化应激等。这些变化可引发心肌细胞凋亡、间质纤维化等病理改变,最终导致心脏功能受损^[16]。研究表明,淫羊藿苷在糖尿病心肌病治疗中展现出显著疗效,其作用机制主要包括以下几个方面。

2.1 改善线粒体功能障碍

心肌能量代谢异常是糖尿病心肌病发生、发展的关键机制。线粒体作为细胞内主要的能量产生场所,在心脏能量代谢和功能维持中发挥关键作用^[17]。在糖尿病心肌病中,线粒体功能障碍表现膜电位丧失,抑制三磷酸腺苷的生成,增加细胞色素 c 等凋亡因子的释放、心肌细胞凋亡或坏死^[18]。另有研究发现,在糖尿病心肌病小鼠模型和高糖处理的心肌细胞中,线粒体功能明显受损,表现为线粒体融合蛋白 2、过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α) 和细胞色素 b 的表达下调,同时活性氧 (ROS) 水平升高。经淫羊藿苷干预 16 周后,线粒体相关蛋白的表达上调,ROS 产生减少,证实淫羊藿苷有效改善了线粒体功能障碍^[5]。

2.2 抑制心肌细胞焦亡

细胞焦亡作为一种新型的调节性细胞死亡机制,其调控过程涉及多条相互关联且重叠的信号通路,呈现出高度复杂性。在心脏损伤和炎症反应中,多种因素协同作用可触发细胞焦亡^[19]。Cai 等^[20]研究发现,淫羊藿苷能够降低糖尿病小鼠心肌组织 NLRP3、Caspase-1、焦孔素 D (GSDMD) 等焦亡相关蛋白的表达,减少了血清中 IL-18 和 L-1 β 的水平。表明淫羊藿苷可通过抑制 NLRP3 炎症小体的活性阻断 Caspase-1 介导的 GSDMD 切割,从而抑制心肌细胞焦亡。

2.3 减轻心肌纤维化

心肌间质和血管纤维化是糖尿病心肌病的典型病理特征,不仅会引发心脏舒张功能障碍,还会增加糖尿病患者发生射血分数保留型心力衰竭的风险^[21]。Qiao 等^[22]研究发现,在 2 型糖尿病造模成功后的的大鼠心肌组织中,转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 通过激活细胞膜上的丝氨酸/苏氨酸激酶受体诱导 Smad 家族成员 2 和 Smad 家族成员磷酸化,上调纤连蛋白、IV 型胶原蛋白表达,导致细胞外基质

沉积和心肌纤维化。淫羊藿苷可通过抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路,降低纤连蛋白/IV型胶原蛋白水平,有效减少细胞外基质积累。

2.4 减轻心肌肥厚

自噬过度激活是糖尿病心肌病中心肌肥厚的重要机制之一^[23]。AMPK 作为调控细胞能量代谢的关键激酶,通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路激活自噬,引起心肌细胞结构紊乱和功能障碍^[24]。吴冰等^[25]研究发现,在糖尿病小鼠心肌细胞中,磷酸化的 AMPK 蛋白表达显著升高,磷酸化的 mTOR 蛋白表达显著降低;淫羊藿苷处理可逆转上述改变,且淫羊藿苷的作用被自噬抑制剂雷帕霉素所阻断。表明淫羊藿苷可能通过增强 AMPK/mTOR 信号通路的活性来抑制自噬,减轻糖尿病心肌肥厚。

2.5 减轻血管内皮功能障碍

在糖尿病病程中,血管内皮细胞功能障碍导致血管舒张功能下降、血管通透性增加、炎症反应和氧化应激,增加心血管疾病的患病风险^[26]。研究发现,G 蛋白偶联雌激素受体(GPER)在糖尿病血管内皮功能障碍中起关键作用^[27]。Yao 等^[28]发现,在 1 型糖尿病大鼠主动脉和高糖诱导的人脐静脉内皮细胞中,淫羊藿苷能够显著上调 GPER 表达水平,并上调沉默信息调节因子 1 的表达、抑制高迁移率族蛋白 B1 的核转位和胞外释放、减轻炎症反应,缓解血管内皮功能障碍。另外,淫羊藿苷还可增加 1 型糖尿病大鼠主动脉和人脐静脉内皮细胞中 PPAR α 表达,改善血管内皮功能。PPAR α 抑制剂可逆转淫羊藿苷对乙酰胆碱诱导的血管舒张和苯肾上腺素诱导的血管收缩的改善作用,同时阻断淫羊藿苷抑制内质网应激和激活一氧化氮合酶效应^[29]。

综上所述,淫羊藿苷可能通过多重机制在干预糖尿病心肌病中展现出潜在的治疗价值,为糖尿病心肌病的靶向药物开发提供了新的思路。

3 糖尿病肾病

糖尿病肾病是糖尿病最常见的微血管并发症之一,也是导致终末期肾病的主要原因。糖尿病肾病的发生过程复杂,其特征性病理改变包括足细胞损伤、肾小球高滤过、肾小管间质纤维化等,最终导致肾脏功能衰竭^[24]。

3.1 减轻氧化应激

在高糖环境中,ROS 水平升高伴抗氧能力下降,触发氧化应激,进而导致肾小球血流动力学异

常和肾纤维化^[30]。核转录因子红系 2 相关因子 2(Nrf2)激活后会进入细胞核,与抗氧化反应元件结合,启动抗氧化与解毒基因的转录^[31]。Wang 等^[32]研究发现,淫羊藿苷能升高 Nrf2 蛋白水平,Nrf2 激活后可抑制氧化应激和细胞外基质生成,表明淫羊藿苷通过激活 Nrf2 信号通路抑制氧化应激和细胞外基质生成。Qi 等^[33]研究发现,淫羊藿苷能显著提高糖尿病肾病小鼠肾脏中超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶的活性,并降低丙二醛(MDA)含量,有效缓解氧化应激对肾脏的损伤。

3.2 抑制炎症反应

近年来,研究发现慢性低度炎症是驱动糖尿病肾病发生核心环节。淫羊藿苷可通过下调 Toll 样受体 4(TLR4)、核转录因子 p65(NF- κ B p65)、肿瘤坏死因子- α 、IL-6 的表达抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路,减轻炎症反应,从而保护 2 型糖尿病小鼠肾脏功能^[34]。Ding 等^[35]研究发现,淫羊藿苷可增强 Sestrin2 介导的线粒体自噬,并利用 Keap1-Nrf2/HO-1 轴抑制 NLRP3 炎症小体激活,显著改善 2 型糖尿病肾组织损伤。赵锦等^[36]研究发现,糖尿病肾病大鼠模型血清中 IL-1 β 、IL-6 和单核细胞趋化因子-1 水平显著升高;经淫羊藿苷干预后,上述炎症指标明显下降,表明淫羊藿苷可抑制炎症通路缓解肾组织受损。

3.3 减轻肾脏纤维化

在糖尿病肾病中,肾小管上皮细胞发生间质转化和细胞外基质沉积。淫羊藿苷通过抑制纤连蛋白和 I 型胶原蛋白在高糖诱导的小鼠肾小管上皮细胞中的表达,减少细胞外基质沉积,发挥抗纤维化作用^[37]。糖尿病肾病大鼠肾组织中 TGF- β 1 和 IV 型胶原蛋白表达上调,肾脏功能减退;淫羊藿苷可抑制 TGF- β 1 和 IV 型胶原蛋白的表达,从而抑制肾小球中 TGF- β 1 和 IV 型胶原蛋白的积累,改善肾脏纤维化^[38]。淫羊藿苷还可显著降低 2 型糖尿病大鼠的血肌酐(Cr)、血尿素氮(BUN)、尿蛋白和尿肌酐(Ucr)水平,同时减少肾脏糖原沉积、减轻肾组织损伤和纤维化,并降低系膜基质面积与肾小球总面积值,减少胶原蛋白沉积^[39]。研究发现:BMP6 作为骨形成蛋白家族的关键成员,结合细胞膜受体后,促进 Smad1/5/9 磷酸化,激活靶基因转录,在抗纤维化和组织修复中起重要作用;而淫羊藿苷通过抑制高糖环境中 miR-320a-3p 的过表达,缓解其

对骨形成蛋白 6 (BMP6) 的抑制作用, 改善糖尿病肾病纤维化^[40]。

4 糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变是糖尿病患者失明的主要原因, 其主要病理改变包括微血管渗漏、新生血管形成、视网膜神经节细胞死亡等^[41]。糖尿病大鼠视网膜中 IV 型胶原蛋白表达降低, 伴微静脉基底膜增厚^[42]。Xin 等^[43]研究发现, 淫羊藿苷治疗明显改善糖尿病视网膜病变大鼠的基底膜增厚, 上调血管内皮生长因子 (VEGF) 表达, 并增加微血管密度; 证实淫羊藿苷可能通过调控 IV 型胶原蛋白和 VEGF 的表达, 改善视网膜微血管形态和功能, 从而促进视网膜整体结构的修复。

5 糖尿病性骨质疏松症

在全球老龄化加剧的背景下, 糖尿病性骨质疏松症受到广泛关注。研究显示, 糖尿病患者的骨密度普遍低于非糖尿病人群, 随着病程进展, 骨质疏松和骨折风险将不断增高^[44]。

Runt 相关转录因子 2 (Runx2) 为调控成骨细胞和软骨细胞分化的关键因子^[45]。研究显示, 糖尿病大鼠的血清、骨组织中 Runx2 表达显著下调, 导致成骨功能受损; 淫羊藿苷治疗 8 周后, Runx2 表达水平恢复, 说明淫羊藿苷可通过上调 Runx2 促进骨生成, 改善糖尿病性骨质疏松症^[46]。同时, 淫羊藿苷能够清除 ROS、恢复线粒体代谢、促进初级纤毛再生, 并增强成骨细胞分化^[47]。此外, 淫羊藿苷可通过上调 GLI 家族锌指 1 来促进糖尿病性骨质疏松症患者骨髓间充质干细胞的增殖和成骨细胞分化^[48]。满超等^[49]研究发现: 淫羊藿苷治疗后糖尿病大鼠股骨组织中骨小梁增厚, 且部分交织成网, 成骨细胞分布均匀; 血清碱性磷酸酶水平和血钙浓度升高, 而酸性磷酸酶活性降低, 提示淫羊藿苷有助于缓解糖尿病引发的骨质损伤。另有研究显示, 在糖尿病大鼠骨缺损模型中, 淫羊藿苷能促进骨组织再生, 并诱导血小板-内皮细胞黏附分子、内黏蛋白高表达, H 型毛细血管形成, 加速缺损区域的骨重建^[50]。上述研究为淫羊藿苷在糖尿病性骨质疏松症治疗中的应用提供依据。

6 糖尿病伤口延迟愈合

在糖尿病患者中, 高血糖不仅延缓伤口愈合, 还大幅提升感染风险, 严重时可引发慢性足部溃疡, 甚至导致下肢截肢和死亡^[51]。高糖环境下, 晚期糖基化终末产物大量生成; 淫羊藿苷可通过下调

NF- κ B 活性解除对内皮细胞迁移的抑制, 促进血管生成; 同时淫羊藿苷治疗显著提高血小板-内皮细胞黏附分子表达和微血管密度, 充分证明其在加速糖尿病伤口愈合并抑制炎症方面的潜力^[52]。

7 其他糖尿病并发症

大量研究表明, 长期高血糖会损害中枢神经系统, 破坏血管内皮和神经元功能, 糖尿病与神经退行性疾病风险密切相关^[53]。Agircan 等^[54]通过实验证实, 淫羊藿苷治疗 2 型糖尿病可通过增强脑源性神经营养因子表达, 减轻铜螯合剂诱导的中枢神经系统脱髓鞘损伤, 促进少突胶质细胞分化。同时淫羊藿苷还能抑制病灶区小胶质细胞和星形胶质细胞的浸润, 改善糖尿病引起的神经系统功能损伤。

此外, 糖尿病与男性勃起功能障碍密切相关。高血糖诱发的氧化应激会损伤阴茎海绵体组织, 导致内皮细胞功能失调, 进一步引发血管收缩、血栓形成和炎症反应^[55]。研究发现, 淫羊藿苷治疗可提高 SOD 活性和谷胱甘肽还原/氧化比值, 同时降低 MDA 和 ROS 水平, 有效抑制高糖环境下阴茎海绵体的氧化应激^[56]。此外, Wang 等^[57]研究发现, 在糖尿病大鼠模型中, 使用骨髓间充质干细胞联合淫羊藿苷治疗后, 大鼠的阴茎海绵体内压、海绵体内压/平均动脉压比值显著提高, 且血管性血友病因子和 α -平滑肌肌动蛋白的表达上调, 提示骨髓间充质干细胞与淫羊藿苷联合干预可修复海绵体结构和功能, 为糖尿病性勃起功能障碍治疗提供新策略。

8 结语

糖尿病及其并发症的全球流行已成为重大公共卫生挑战^[58]。随着中药现代化进程的推进, 淫羊藿苷在“消渴症”治疗领域受到广泛关注。淫羊藿苷通过改善胰岛素抵抗、保护胰岛 β 细胞功能来治疗糖尿病; 通过改善线粒体功能障碍、抑制心肌细胞焦亡、减轻心肌纤维化、心肌肥厚和血管内皮功能障碍以改善糖尿病心肌病的结构和功能; 通过减轻氧化应激、抑制炎症反应、减轻肾脏纤维化改善糖尿病肾病的病理进程和肾功能损伤; 通过调控 IV 型胶原蛋白和 VEGF 的表达以改善糖尿病视网膜病的微血管形态和功能; 通过上调 Runx2 促进骨生成、清除 ROS 增强成骨细胞分化和上调 GLI 家族锌指 1 来促进骨髓间充质干细胞的增殖和分化等改善糖尿病性骨质疏松症; 通过下调 NF- κ B 活性促进血管生成改善糖尿病伤口延迟愈合; 通过增强脑源性神经营养因子表达, 减轻中枢神经系统脱髓鞘损伤、

抑制病灶区小胶质细胞和星形胶质细胞的浸润,改善糖尿病性神经系统功能损伤;通过抑制氧化应激、联合骨髓间充质干细胞干预改善糖尿病性勃起功能障碍。研究已证实,淫羊藿苷在治疗糖尿病及其并发症方面具有显著药理作用。

然而,目前淫羊藿苷在糖尿病领域的研究仍存在很多不足。现有的研究主要来源于动物实验(链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠/大鼠、db/db 小鼠)和细胞实验(HK、HREC、H9c2 等细胞模型),临床研究相对缺乏;同时不同研究在模型构建、给药剂量、干预时间、评价指标等方面存在较大差异,影响了研究结果的一致性。此外,部分关键靶点之间的上下游调控关系尚未完全明确。未来应进一步明确淫羊藿苷在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程,结合不同糖尿病及其并发症模型,明确其有效剂量、给药途径、用药安全性和药物相互作用。同时,比较不同给药途径对疗效和安全性的影响,为未来临床转化提供依据。开展规范化的临床研究,以期糖尿病及其并发症的综合治疗提供新的中药单体候选药物和治疗策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] American Diabetes Association Professional Practice C. 3. Prevention or Delay of Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2025 [J]. *Diabetes Care*, 2025, 48(1): S50-S58.
- [2] Weinberg Sibony R, Segev O, Dor S, *et al.* Overview of oxidative stress and inflammation in diabetes [J]. *J Diabetes*, 2024, 16(10): e70014.
- [3] Islam K, Islam R, Nguyen I, *et al.* Diabetes Mellitus and associated vascular disease: Pathogenesis, complications, and evolving treatments [J]. *Adv Ther*, 2025, 42(6): 2659-2678.
- [4] Wang M, Gao H, Li W, *et al.* Icariin and its metabolites regulate lipid metabolism: From effects to molecular mechanisms [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110675.
- [5] Bi Z, Zhang W, Yan X. Anti-inflammatory and immunoregulatory effects of icariin and icaritin [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 151: 113180.
- [6] Li X, Wang Y X, Shi P, *et al.* Icariin treatment reduces blood glucose levels in type 2 diabetic rats and protects pancreatic function [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(4): 2690-2696.
- [7] Han Y, Jung H W, Park Y K. Effects of icariin on insulin resistance via the activation of AMPK pathway in C2C12 mouse muscle cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 758: 60-63.
- [8] Abdalla M M I. Therapeutic potential of adiponectin in prediabetes: strategies, challenges, and future directions [J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2024, 15: 20420188231222371.
- [9] Traini L, Negueruela J, Elvira B, *et al.* Genome editing of TXNIP in human pluripotent stem cells for the generation of hepatocyte-like cells and insulin-producing islet-like aggregates [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 16(1): 225.
- [10] Office F E. Retraction: Icariin ameliorates palmitate-induced insulin resistance through reducing thioredoxin-interacting protein (TXNIP) and suppressing ER stress in C2C12 myotubes [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1299165.
- [11] Shao Y, Shao H, Sawhney M S, *et al.* Serum uric acid as a risk factor of all-cause mortality and cardiovascular events among type 2 diabetes population: Meta-analysis of correlational evidence [J]. *J Diabetes Complications*, 2019, 33(10): 107409.
- [12] Zhang T, Qiu F. Icariin protects mouse insulinoma min6 cell function by activating the PI3K/AKT pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e924453.
- [13] Dik B, Parlak T M, Ates M B, *et al.* Exploring the combined therapeutic efficacy of bexarotene and icariin in type 2 diabetic rats [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2024, 76(11): 1474-1481.
- [14] Wei Y, Tu J, Ji L, *et al.* Icariin inhibition of NLRP3 mediated Leydig cell pyroptosis and insulin resistance ameliorates spermatogenesis disorders in obese mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 151: 114280.
- [15] Ianos R D, Cozma A, Lucaci R L, *et al.* Role of circulating biomarkers in diabetic cardiomyopathy [J]. *Biomedicine*, 2024, 12(9): 2153.
- [16] Rizza V, Tondi L, Patti A M, *et al.* Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, imaging assessment and therapeutical strategies [J]. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*, 2024, 23: 200338.
- [17] Wang M, Pan W, Xu Y, *et al.* Microglia-mediated neuroinflammation: A potential target for the treatment of cardiovascular diseases [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 3083-3094.
- [18] Liu B, Jin Q, Sun Y K, *et al.* From bench to bedside: Targeting ferroptosis and mitochondrial damage in the treatment of diabetic cardiomyopathy [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2025, 16: 1563362.
- [19] Liu P, Zhang Z, Chen H, *et al.* Pyroptosis: Mechanisms and links with diabetic cardiomyopathy [J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 94: 102182.
- [20] Cai Z, Sun F, Wang Q, *et al.* Icariin alleviates cardiomyocyte

- pyroptosis through AMPK-NLRP3 pathway to ameliorates diabetic cardiomyopathy [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 156: 114690.
- [21] Tuleta I, Hanna A, Humeres C, *et al.* Fibroblast-specific TGF- β signaling mediates cardiac dysfunction, fibrosis, and hypertrophy in obese diabetic mice [J]. *Cardiovasc Res*, 2024, 120(16): 2047-2063.
- [22] Qiao C, Wang H, Song Z, *et al.* Icariin attenuates diabetic cardiomyopathy and downregulates extracellular matrix proteins in heart tissue of type 2 diabetic rats [J]. *Pharmacology*, 2020, 105(9-10): 576-585.
- [23] Dewanjee S, Vallamkondu J, Kalra R S, *et al.* Autophagy in the diabetic heart: A potential pharmacotherapeutic target in diabetic cardiomyopathy [J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 68: 101338.
- [24] Lu Q B, Ding Y, Liu Y, *et al.* Metrn1 ameliorates diabetic cardiomyopathy via inactivation of cGAS/STING signaling dependent on LKB1/AMPK/ULK1-mediated autophagy [J]. *J Adv Res*, 2023, 51: 161-179.
- [25] 吴冰, 张莲, 郭烽. 淫羊藿苷通过 AMPK/mTOR 信号抑制自噬减轻糖尿病心肌肥厚研究 [J]. 海南医学院学报, 2021, 27(20): 1547-1551.
- [26] Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: Molecular insights and therapeutic strategies [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 121.
- [27] Li Z, Cheng L, Liang H, *et al.* GPER inhibits diabetes-mediated RhoA activation to prevent vascular endothelial dysfunction [J]. *Eur J Cell Biol*, 2016, 95(2): 100-113.
- [28] Yao W, Tao R, Wang K, *et al.* Icariin attenuates vascular endothelial dysfunction by inhibiting inflammation through GPER/Sirt1/HMGB1 signaling pathway in type 1 diabetic rats [J]. *Chin J Nat Med*, 2024, 22(4): 293-306.
- [29] Yao W, Wang K, Wang X, *et al.* Icariin ameliorates endothelial dysfunction in type 1 diabetic rats by suppressing ER stress via the PPAR α /Sirt1/AMPK α pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(3): 1889-1902.
- [30] Lee E, Ahn J H, Kang B C, *et al.* Nrf2-dependent adaptation to oxidative stress protects against progression of diabetic nephropathy [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2025, 42(13-15): 751-766.
- [31] Yang X, Liu Y, Cao J, *et al.* Targeting epigenetic and post-translational modifications of NRF2: key regulatory factors in disease treatment [J]. *Cell Death Discov*, 2025, 11(1): 189.
- [32] Wang K, Zheng X, Pan Z, *et al.* Icariin prevents extracellular matrix accumulation and ameliorates experimental diabetic kidney disease by inhibiting oxidative stress via GPER mediated p62-dependent Keap1 degradation and Nrf2 activation [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 559.
- [33] Qi M Y, He Y H, Cheng Y, *et al.* Icariin ameliorates streptozocin-induced diabetic nephropathy through suppressing the TLR4/NF- κ B signal pathway [J]. *Food Funct*, 2021, 12(3): 1241-1251.
- [34] Gong L, Wang R, Wang X, *et al.* Research progress of natural active compounds on improving podocyte function to reduce proteinuria in diabetic kidney disease [J]. *Ren Fail*, 2023, 45(2): 2290930.
- [35] Ding X, Zhao H, Qiao C. Icariin protects podocytes from NLRP3 activation by Sesn2-induced mitophagy through the Keap1-Nrf2/HO-1 axis in diabetic nephropathy [J]. *Phytomedicine*, 2022, 99: 154005.
- [36] 赵锦, 陈玮, 魏杰, 等. 淫羊藿苷对糖尿病肾病大鼠肾功能的保护作用及相关机制 [J]. 免疫学杂志, 2020, 36(1): 74-79.
- [37] Chen M, Zhou Y, Yang J, *et al.* Network pharmacology and molecular docking technology-based predictive study and potential targets analysis of icariin for the treatment of diabetic nephropathy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2025, 751: 151434.
- [38] Qi M Y, Kai C, Liu H R, *et al.* Protective effect of icariin on the early stage of experimental diabetic nephropathy induced by streptozotocin via modulating transforming growth factor β 1 and type IV collagen expression in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 138(3): 731-736.
- [39] 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.
- [40] Wang K, Hou M, Qiao C, *et al.* Icariin alleviates diabetic renal interstitial fibrosis aggravation by inhibiting miR-320a-3p targeting BMP6 [J]. *J Pharmacol Sci*, 2024, 154(4): 316-325.
- [41] Seo H, Park S J, Song M. Diabetic retinopathy (DR): Mechanisms, current therapies, and emerging strategies [J]. *Cells*, 2025, 14(5): 376.
- [42] Callan A, Heckman J, Tah G, *et al.* VEGF in diabetic retinopathy and age-related macular degeneration [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(11): 4992.
- [43] Xin H, Zhou F, Liu T, *et al.* Icariin ameliorates streptozotocin-induced diabetic retinopathy *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(1): 866-878.
- [44] Wang Y B, Li Z P, Wang P, *et al.* Iron dysregulation, ferroptosis, and oxidative stress in diabetic osteoporosis: Mechanisms, bone metabolism disruption, and therapeutic strategies [J]. *World J Diabetes*, 2025, 16(6): 106720.

- [45] Komori T. Molecular mechanism of Runx2-dependent bone development [J]. *Mol Cells*, 2020, 43(2): 168-175.
- [46] Qi S, He J, Zheng H, *et al.* Icariin prevents diabetes-induced bone loss in rats by reducing blood glucose and suppressing bone turnover [J]. *Molecules*, 2019, 24(10): 1871.
- [47] Liu J, Cheng Q, Wu X, *et al.* Icariin treatment rescues diabetes induced bone loss via scavenging ROS and activating primary Cilia/Gli2/Osteocalcin signaling pathway [J]. *Cells*, 2022, 11(24): 4091.
- [48] Xia S L, Ma Z Y, Wang B, *et al.* Icariin promotes the proliferation and osteogenic differentiation of bone-derived mesenchymal stem cells in patients with osteoporosis and T2DM by upregulating GLI-1 [J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1): 500.
- [49] 满超, 王岩松. 淫羊藿苷对糖尿病大鼠骨质疏松症的作用及其机制 [J]. *中国医科大学学报*, 2025, 54(1): 12-17.
- [50] Zheng S, Hu G Y, Li J H, *et al.* Icariin accelerates bone regeneration by inducing osteogenesis-angiogenesis coupling in rats with type 1 diabetes mellitus [J]. *World J Diabetes*, 2024, 15(4): 769-782.
- [51] Song J, Zhao T, Wang C, *et al.* Cell migration in diabetic wound healing: Molecular mechanisms and therapeutic strategies (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2025, 56(2): 126.
- [52] Singh W R, Sharma A, Devi H S, *et al.* Icariin improves cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *J Tissue Viability*, 2022, 31(1): 197-206.
- [53] Kopp K O, Glotfelty E J, Li Y, *et al.* Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and neuroinflammation: Implications for neurodegenerative disease treatment [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 186: 106550.
- [54] Agircan D, Parlak T M, Tufan O, *et al.* Neuroprotective effects of bexarotene and icariin in a diabetic rat model [J]. *Cureus*, 2024, 16(8): e68238.
- [55] Qiao H, Zhang Y, Lin W, *et al.* Decreased expression of pigment epithelium-derived factor within the penile tissues contributes to erectile dysfunction in diabetic rats [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(20): 2175-2188.
- [56] Yang H, Xiong W, Jiang J, *et al.* Icariin inhibits hyperglycemia-induced cell death in penile cavernous tissue and improves erectile function in type 1 diabetic rats [J]. *Sex Med*, 2025, 13(1): qfaf017.
- [57] Wang X, Liu C, Xu Y, *et al.* Combination of mesenchymal stem cell injection with icariin for the treatment of diabetes-associated erectile dysfunction [J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0174145.
- [58] Shang X, Hu G, Zhang, *et al.* Therapeutic potential of polysaccharides in type 2 diabetes mellitus via multi-target modulation of gut microbiota [J]. *Chin Herb Med*, 2025, <https://doi.org/10.1016/j.chmed.2025.09.003>.

[责任编辑 解学星]