

• 综 述 •

参芪降糖颗粒治疗糖尿病肾病的临床疗效及作用机制研究进展

肖谷雨¹, 姚姜羽¹, 冯 群², 姚景春², 颜继忠¹, 张贵民^{2*}, 张 慧^{1*}

1. 浙江工业大学中药研究所, 浙江 杭州 310014

2. 鲁南制药集团股份有限公司, 经方与现代中药融合创新全国重点实验室, 山东 临沂 276006

摘 要: 参芪降糖颗粒 (Shenqi Jiangtang Granule, SJG) 是由人参茎叶总皂苷、黄芪、五味子等 11 味中药组成的经典中药方剂, 临床上治疗 2 型糖尿病及糖尿病肾病等疗效显著。因 SJG 具有显著降低各项生化指标、改善肾功能和减轻不良反应等作用, 已被《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》《国家糖尿病基层中医防治管理指南 (2022)》等多个指南共识收录。基于临床疗效和作用机制 2 个方面对 SJG 防治糖尿病肾病的研究进展进行综述, 为 SJG 的临床应用提供科学依据。

关键词: 参芪降糖颗粒; 糖尿病肾病; 整合药理学; 临床应用; 胰岛素抵抗

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)19-6469-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.19.028

Research progress on clinical efficacy and mechanism of Shenqi Jiangtang Granule in treatment of diabetic nephropathy

XIAO Gu-yu¹, YAO Jiang-yu¹, FENG Qun², YAO Jing-chun², YAN Ji-zhong¹, ZHANG Gui-min², ZHANG Hui¹

1. Institute of Chinese Materia Medica, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China

2. Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., State Key Laboratory of Integration and Innovation of Classic Formula and Modern Chinese Medicine, Linyi 276006, China

Abstract: Shenqi Jiangtang Granule (SJG) is a classical Chinese medicine formula composed of 11 herbs, including total ginsenosides of Renshen (*Panax ginseng*) stems and leaves, Huangqi (*Astragali Radix*) and Wuweizi (*Schisandrae Chinensis Fructus*), etc, which showed significant clinical efficacy in treating type II diabetes and diabetic nephropathy. Because of the significant reduction of biochemical indexes, improvement of renal function, and reduction of adverse reactions, SJG has been included in the consensus of several guidelines, such as *Guidelines for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes in China (2020 edition)* and *National Guidelines for the Management of Primary Chinese Medicine in Diabetes Prevention and Treatment (2022)*. The research progress of SJG in the prevention and treatment of diabetic nephropathy was reviewed based on both clinical efficacy and mechanism of action to provide a scientific basis for the promotion of the clinical application of SJG.

Key words: Shenqi Jiangtang Granule; diabetic nephropathy; integrative pharmacology; clinical application; insulin resistance

糖尿病肾病 (diabetic kidney disease, DKD) 是指糖尿病自身微血管病变引起的肾脏损害, 是导致终末期肾损害的首要因素^[1]。DKD 发病机制复杂, 迄今尚未明确, 普遍认为与糖基化终末产物积聚、

脂质代谢异常、氧化应激增强、多元醇通路活性增强、蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 及各种细胞因子的激活等因素密切相关^[2-3]。早期 DKD 的主要病理特征包括肾小球系膜扩张、肾小球滤过率增

收稿日期: 2023-04-02

基金项目: 浙江省科技计划项目一重点研发 (2022C03062); 浙江工业大学研究生实践基地建设项目 (GZ21231160006); 浙江工业大学研究生实践基地建设项目 (GZ21881160011)

作者简介: 肖谷雨 (1999—), 硕士研究生, 研究方向为中药药效物质基础及质量评价。E-mail: xixiaogy@163.com

*通信作者: 张贵民 (1969—), 男, 研究员, 从事中药新药研发与安全性评价研究。E-mail: lunanzhangguimin@yeah.net

张 慧 (1987—), 女, 博士, 副教授, 从事中药药效物质及质量评价研究。E-mail: zh889@zjut.edu.cn

高、微量白蛋白尿、基底膜厚度增加、肾小球和肾小管细胞损伤,继而导致肾小球硬化和间质纤维化,最终演变为肾衰竭^[4]。中医药治疗 DKD 在缓解临床症状、改善肾功能、提高患者生存质量等方面具有明显优势,且安全性高。

参芪降糖颗粒(Shenqi Jiangtang Granule, SJG)是以人参、黄芪、生地、麦冬、天花粉、枸杞、五味子、覆盆子、山药、茯苓、泽泻 11 味中药精制而成,用于治疗糖尿病气阴两虚、脾肾不足证的中成药制剂^[5-6]。临床数据表明, SJG 可显著降低 DKD 患者血中转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)、巨噬细胞趋化蛋白-1 (macrophage chemoattractant protein-1, MCP-1)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等细胞因表达,减少尿 $\alpha 1$ -微球蛋白 ($\alpha 1$ -microglobulin, $\alpha 1$ -MG) 和血清胱抑素,改善 DKD 患者胰岛素抵抗指数、增加胰岛素敏感性,有效延缓 DKD 的进程,在提高患者生活质量上具有不可替代的优势。因此,本文旨在对 SJG 治疗 DKD 的研究进展进行综述,为深入研究 SJG 治疗 DKD 提供理论依据。

1 SJG 干预 DKD 的临床疗效研究

1.1 早期 DKD 期

早期 DKD 期以持续性微量白蛋白尿为特征。尿白蛋白排泄率 (urinary albumin excretion rates, UAER) 为 20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$ 或 30~300 mg/d 。患者肾小球滤过率正常或轻度下降。患者血压轻度升高,患者的肾小球基底膜增厚,已有肾小球结带型和弥漫型病变及入球小动脉玻璃样变等^[7-8]。

王平等^[9]研究发现 SJG 可有效控制早期 DKD 患者血糖,降低空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、餐后 2 h 血糖 (2 h postprandial plasma glucose, 2 h PG) 及糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin, HbA1c) 水平,并且可显著改善肾功能,其 UAER、24 h 尿蛋白定量、肌酐清除率 (creatinine clearance rate, Ccr)、血肌酐、 $\beta 2$ -MG 及纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB) 水平均有所降低。陈晶^[10]研究发现 SJG 可以降低 DKD 患者尿白蛋白 (urinary albumin, ALB)、Ccr、FPG 及 HbA1c 水平。刘芳洁等^[11]将 104 例早期 DKD 患者随机分为观察组和对照组,对照组采用常规治疗,观察组在此基础上联合应用 SJG。治疗 3 个月后发现观察组 HbA1c、血

肌酐、微量尿蛋白/肌酐的值显著低于对照组。武柳翠^[12]将 46 例早期 DKD 患者随机分为对照组和观察组,对照组给予厄贝沙坦片,观察组加服 SJG。治疗 10 周后发现观察组胆固醇、三酰甘油 (triglyceride, TG)、UAER、血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 及血肌酐均下降,且观察组血清中的血管 VEGF、TGF- $\beta 1$ 、IV 型胶原 (collagen IV, CIV)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 水平均低于对照组。金云燕^[13]研究 SJG 联合用药较单独用药组在改善血肌酐、UAER 水平具有显著优势。韩秀英等^[14]研究了复方血栓通胶囊联合 SJG 治疗 DKD 的疗效。发现此联合用药可以降低 DKD 患者 UAER、FPG、胆固醇、TG 水平。李向宇^[15]将 60 例早期 DKD 患者分为对照组和观察组,对照组常规治疗,观察组在此基础上加服 SJG 治疗。治疗 12 周后发现观察组 24 h 尿微量白蛋白定量、FPG、2 h PG 及 HbA1c 下降程度优于对照组。田春花^[16]研究发现 SJG 可有效降低早期 DKD 患者的 HbA1c 和 FPG 水平,另外,肾功能指标 UAER、BUN、血肌酐也均显著降低。沈晶晶^[17]研究了氯沙坦钾联合 SJG 治疗早期 DKD 的临床疗效,发现联合用药可显著改善 UAER、胆固醇、TG,延缓 DKD 的发展。

1.2 临床 DKD 期

临床 DKD 期以临床显性蛋白尿为特征,尿常规或尿沉渣蛋白尿阳性, ALB/肌酐的值 $> 300 \text{ mg}/\text{g}$, UAER $> 200 \mu\text{g}/\text{min}$ 或 300 mg/d 。部分表现为“糖尿病肾脏疾病联征”,即大量蛋白尿、高血压、水肿。肾小球滤过率呈明显下降趋势,血压增高,肾小球基底膜明显增厚,系膜基质增宽^[4,8]。

王苏玲等^[18]探讨了 SJG 联合贝那普利对 62 例 DKD 患者的治疗效果,治疗后患者的 24 h 尿微量白蛋白、HbA1c、BUN、胆固醇、TG 等指标显著降低,且低于单独口服贝那普利组。肖扬^[19]将 86 例 DKD 患者分为对照组和联合组,对照组常规治疗,联合组在此基础上联合使用 SJG 和贝前列素钠片治疗。治疗 8 周后发现联合组 UAER、24 h 尿蛋白定量、Ccr、血肌酐、 $\beta 2$ -MG、FIB 水平下降程度优于对照组,有效改善患者肾功能。李滨等^[20]研究发现 SJG 联合缬沙坦可显著降低 DKD 患者的 FPG、PG 和 HbA1c 水平,同时收缩压及舒张压有显著降低。此外,治疗后胆固醇、TG、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein cholesterol, LDL)、ALB、肌酐及 BUN 均较治疗前明显下降。马雏凤等^[21]研究联用复方血

栓通胶囊与 SJG 在 DKD 治疗效果。经治疗后, 联合用药组患者 FPG、2 h PG、HbA1c、血糖控制效果、24 h UAER 水平改善效果良好, 且优于单独用药组。于德强^[22]探讨 SJG 治疗 2 型 DKD 的临床效果。发现治疗后患者 FPG、2 h PG、HbA1c、ALB、肌酐及 BUN 指标均显著降低。张冬远^[23]研究发现 SJG 联合常规治疗可降低 DKD 患者 FPG、HbA1c、2 h PG、肾功能指标、平均动脉压, 且降低程度均优于常规治疗组。苗林艳等^[24]研究发现 SJG 联合化学药治疗 DKD, 可有效降低 UAER、FPG、HbA1c、胆固醇、TG, 与对照组单用化学药治疗后比较, 有显著差异, 表明中西医结合治疗 DKD 效果较好。

以上研究显示, SJG 能显著降低不同阶段的 DKD 患者 UAER、BUN、血肌酐等肾功能指标, 并能有效改善 FPG、HbA1c、胆固醇、TG 等糖脂代谢指标, 同时具有降压作用。表明 SJG 对 DKD 有良好的治疗效果, 可有效调节血糖、血脂代谢, 改善肾功能, 减少蛋白尿, 延缓疾病进展。

2 SJG 干预 DKD 的作用机制

2.1 改善胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是指各种原因使胰岛素促进葡萄糖摄取和效率下降, 机体代偿性的分泌过多胰岛素产生高胰岛素血症, 以维持血糖的稳定。胰岛素抵抗在 DKD 的发生中具有重要作用。

Shi 等^[25]通过研究 SJG 对高脂饮食所致的胰岛素抵抗大鼠模型的影响, 发现 SJG 400、800 mg/kg 连续 ig 6 周后可显著降低 FPG、空腹胰岛素 (fasting insulin, Fins) 及胰岛素抵抗指数 (insulin resistance index, HOMA-IR) 水平。并且 SJG 可以降低 *TNF- α* 、*IL-6*、*IL-1 β* 的 mRNA 表达和血清浓度, 同时抑制磷酸化核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 蛋白的过度表达。此外, SJG 可以增强磷酸化蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 和葡萄糖转运蛋白 2 (recombinant glucose transporter 2, GLUT2) 表达水平, 有助于逆转受损的肝脏胰岛素信号通路, 提高胰岛素敏感性。狄灵等^[26]通过研究 SJG 0.5、1.0、2.0 g/kg 连续 ig 14 d 对链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导的糖尿病大鼠模型的影响, 发现不同剂量 SJG 均可显著降低大鼠空腹血糖水平, 同时提高 C 肽和胰岛素水平。此外能降低血清中丙二醛含量, 上调胰腺超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 水平。表明 SJG 可能通过修复改善受损的胰岛细胞功能, 促进胰岛素分泌从而对糖尿病起到治疗作用。

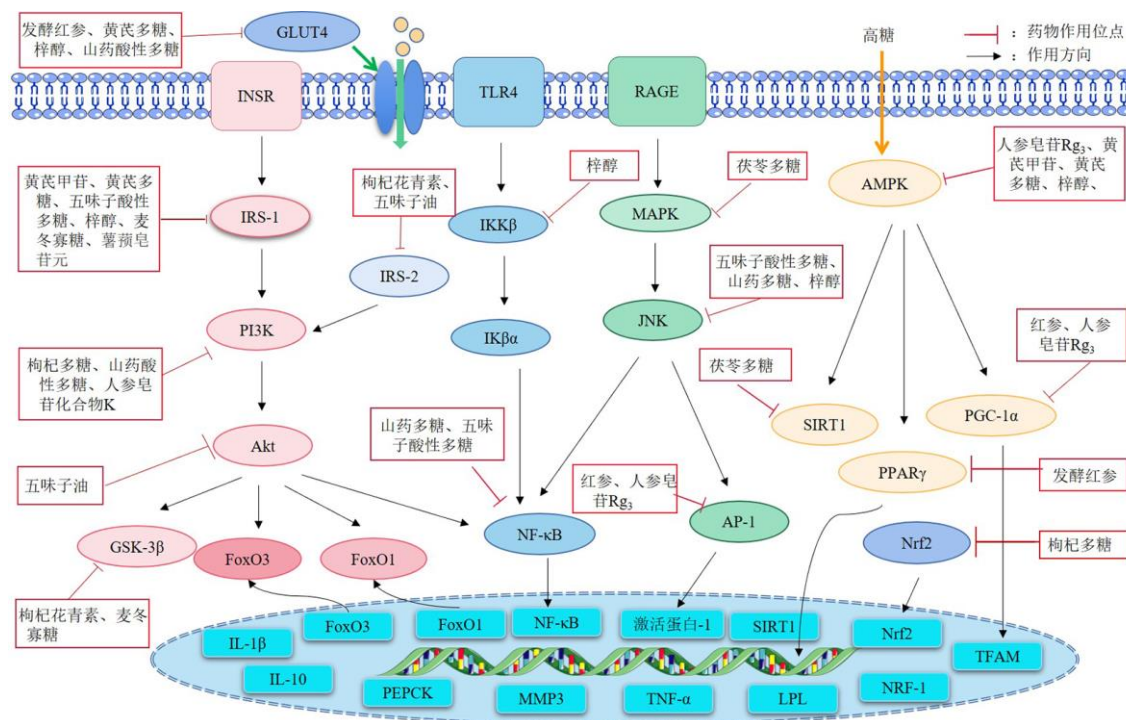
人参皂苷化合物 K 是原人参二醇皂苷的最终代谢产物, 具有抗糖尿病作用, 通过激活糖尿病大鼠的磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /Akt 信号通路改善胰岛素敏感性^[27]。人参皂苷 Rg₃ 通过激活腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine phosphate activated protein kinase, AMPK) 通路调节葡萄糖代谢并显著改善胰岛素抵抗^[28]。薯蓣皂苷元具有雌激素样作用, 可以通过雌激素受体信号通路和 PI3K/Akt 信号通路调节葡萄糖代谢, 改善胰岛素抵抗^[29]。梓醇可通过抑制磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)、磷酸化 NF- κ B 抑制物激酶 β (I κ B kinase- β , IKK β) 和 NF- κ B, 改善糖尿病小鼠的胰岛素抵抗^[30]。五味子油可以通过增加胰岛素受体底物-2 (insulin receptor substrate-2, IRS-2) 表达, 激活 Akt, 进而使叉头框转录因子 O1 (fork head transcription factor O1, FoxO1) 磷酸化而出核, 抑制胰岛 B 细胞凋亡。糖尿病大鼠特异性转录因子胰腺十二指肠同原异形盒基因表达升高, 使 GLUT2 和葡萄糖激酶基因表达上调, 调节糖代谢, 增加胰岛素分泌, 修复受损的胰岛 B 细胞, 维持胰岛 B 细胞在高糖、高脂环境下的功能和生存, 起到保护作用^[31]。枸杞花青素通过调控 IRS-2/PI3K/Akt 信号通路及糖原合成激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 和 FoxO1 下游靶点来缓解胰岛素抵抗^[32]。枸杞多糖通过抑制 NF- κ B 激活、炎症因子及血清淀粉样蛋白 A3 的过表达, 显著降低 DKD 小鼠的血糖水平和胰岛素抵抗, 减轻肾脏炎症^[33]。

以上研究表明, SJG 可有效降低 FPG、Fins、HOMA-IR 等水平, 降低炎症因子表达, 可能通过 PI3K/Akt、AMPK、NF- κ B 等多种信号通路来改善胰岛素敏感性、调节葡萄糖代谢, 并保护胰岛细胞功能, 发挥治疗 DKD 的作用, 见图 1。

2.2 改善糖脂代谢紊乱

糖代谢紊乱在 DKD 发病过程中具有重要作用, 主要涉及多元醇通路的活化、糖基化终末产物的生成及 PKC 的激活等^[34-36]。另外研究 DKD 发病过程中常常存在不同程度脂蛋白的异常及血脂代谢的紊乱, 常伴随 TG、胆固醇、LDL 水平的升高, 高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 则会下降, 还可出现血浆中脂蛋白功能及结构的异常^[37-38]。

高慧等^[39]探讨 SJG 对 2 型糖尿病大鼠模型的影响, 结果显示与模型组相比, SJG 可呈剂量相关性降低大鼠 BUN、FPG、Fins 水平, 升高空腹 C 肽水



INSR-胰岛素受体 SIRT1-沉默信息调节因子1 PGC-1α-过氧化物酶体增殖物激活受体γ共激活剂-1α TFAM-线粒体转录因子A LPL-脂蛋白脂肪酶 PEPCCK-磷酸烯醇丙酮酸羧化激酶 Nrf2-核因子E2相关因子2
 INSR-insulin receptors SIRT1-silent information regulator 1 PGC-1α-peroxisome proliferator-activated receptorγcoactivator-1α TFAM-mitochondrial transcription factor A LPL-lipoproteinlipase PEPCCK-phosphoenolpyruvate carboxykinase Nrf2-nuclear factor-E2-related factor 2

图1 SJG化学成分改善胰岛素抵抗的作用机制

Fig. 1 Mechanism of chemical composition from SJG in improving insulin resistance

平;此外,还可以降低胆固醇、TG、LDL水平,上调HDL水平,表明SJG具有改善血糖血脂代谢紊乱的作用。张奇峰^[40]研究发现SJG 0.5、1.0、2.0 g/kg可显著降低高脂高糖饮食联合ip STZ诱导的糖尿病大鼠的FPG、血脂水平。表明SJG可以改善糖尿病大鼠糖脂代谢紊乱。

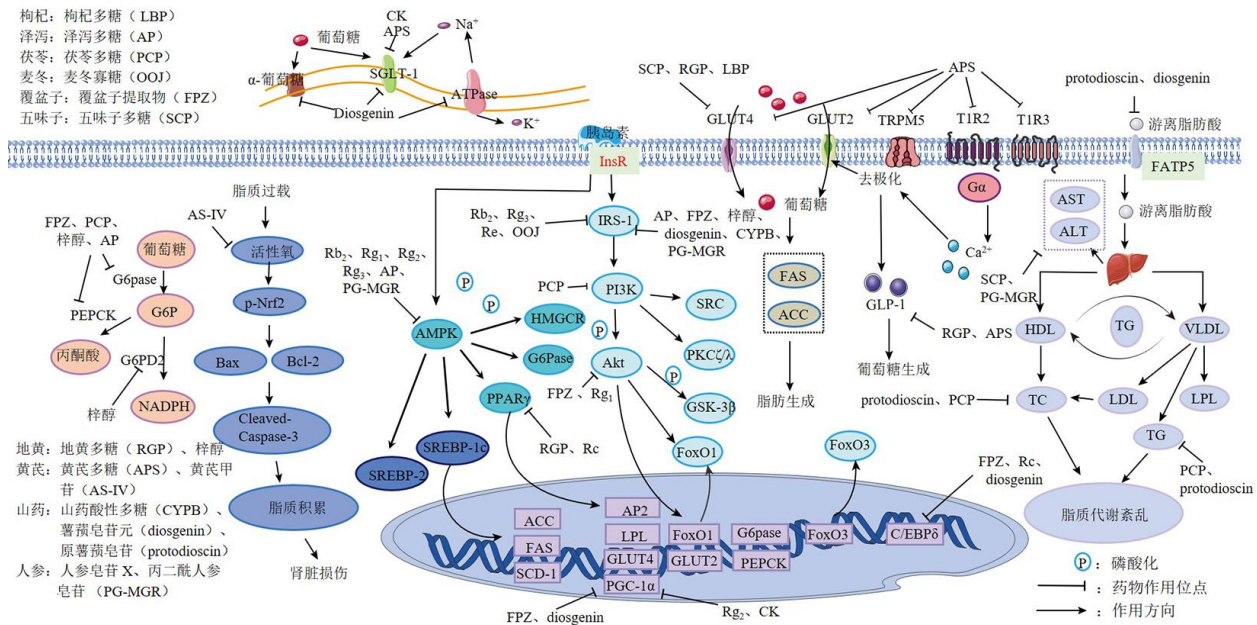
Wang等^[41]研究发现丙二酰人参皂苷治疗可显著降低FPG、TG、胆固醇和LDL水平,通过激活IRS-1/PI3K/Akt和AMPK信号通路改善糖脂代谢。黄芪多糖可以显著提高甜味受体(sweet taste receptors, STRs)通路中信号分子的表达,同时逆转葡萄糖脂代谢相关基因的表达,包括GLUT2、GLUT4及丙酮酸羧化酶等^[42]。黄芪甲苷可以通过抑制活性氧的产生和凋亡蛋白的表达,保护棕榈酸诱导的人肾皮质近曲小管上皮HK-2细胞凋亡,减少脂质沉积^[43]。陶雪等^[44]研究证明五味子多糖可能通过抑制肝细胞内脂质代谢,进而减轻糖尿病肝损伤,提高机体抗氧化能力而发挥其降糖机制。地黄多糖可显著上调过氧化物酶体增殖物激活受体γ

(peroxisome proliferators-activated receptor γ, PPARγ)、脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白(adipocyte fatty acid binding protein, AP2)和GLUT4各蛋白表达水平,通过调节PPARγ信号通路相关蛋白的表达对DKD大鼠起到治疗作用^[45]。梓醇可通过加速柠檬酸循环和磷酸戊糖途径中异柠檬酸脱氢酶2和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶2的表达下调及促进胰岛素信号通路来增加葡萄糖代谢^[46]。原薯蓣皂苷可以显著降低肾脏中胆固醇、TG、游离脂肪酸的浓度从而调节脂质水平^[47]。山药酸性多糖调节血糖的潜在机制可能与通过调节糖尿病小鼠PI3K/Akt信号通路中FoxO3、GLUT4等蛋白的表达提高糖原合成能力、胰岛素抵抗、减少糖异生有关^[48]。此外,茯苓多糖可以通过上调PI3K/Akt/FoxO1通路,从而降低糖异生关键酶磷酸烯醇丙酮酸羧化激酶和葡萄糖-6-磷酸酶(glucose 6 phosphatase, G6Pase)的表达,抑制肝脏糖异生,有效降低血糖水平^[49]。

以上研究表明, SJG能有效降低胆固醇、TG、LDL、FPG等水平,升高空腹C肽、HDL水平,其

机制可能涉及 PPAR γ 、STRs、PI3K/Akt/FoxO1 等多条信号通路，逆转糖脂代谢相关基因的表达，及降

低糖异生关键酶表达等，从而改善糖脂代谢紊乱，见图 2。



Bax-B 淋巴细胞瘤-2 关联 X 蛋白 SREBP-固醇调节元件结合蛋白 HMGR-3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 ACC-乙酰辅酶 A 羧化酶 FAS-脂肪酸合成酶 SCD-1-硬脂酰辅酶 A 去饱和酶-1 C/EBP-CCAAT 增强子结合蛋白 Bax-B-cell lymphoma-2-associated X protein SREBP-sterol-regulatory element binding protein HMGR-3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase ACC-acetyl CoA carboxylase FAS-fatty acid synthase SCD-1-stearoyl-CoA desaturase-1 C/EBP-CCAAT enhancer binding protein

图 2 SJG 化学成分改善糖脂代谢紊乱的作用机制

Fig. 2 Mechanisms of chemical constituents from SJG in improving of glucolipid metabolism disorders

2.3 抗氧化应激作用

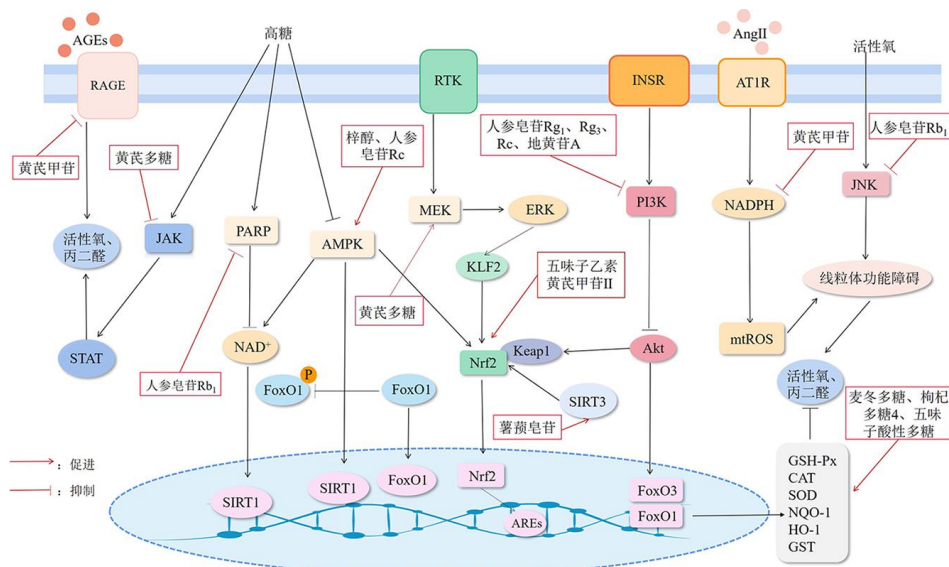
氧化应激是指体内活性氧产生过量或机体抗氧化能力不足的一种相对不平衡状态。血糖升高可通过线粒体的三羧酸循环及氧化呼吸链，产生大量活性氧，而肾细胞中含有丰富的线粒体，因此，DKD 患者会有明显的氧化应激损伤^[50]。氧化应激水平的增加是 DKD 发生的重要环节，可加快糖尿病进展至终末期肾脏病^[51]。

张奇峰^[40]发现 SJG 0.5、1.0、2.0 g/kg 可显著降低高糖高脂饲料联合 ip STZ 诱导的糖尿病大鼠血清中丙二醛水平，增加谷胱甘肽的含量，提高 SOD、过氧化氢酶 (catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 和谷胱甘肽-S 转移酶 (glutathione S-transferase, GST) 活力，表明 SJG 具有较好的抗氧化作用。康学等^[52]通过研究 SJG 对高糖诱导施万细胞建立的氧化应激模型的影响，发现 SJG 含药血清可显著提高细胞总抗氧化能力和 SOD 含量，同时下调活性氧和丙二醛水平。表明 SJG 可以提高抗氧化能力，减少自由基损伤。

Liu 等^[53]研究发现人参皂苷 Rg₁ 可以通过调节 PI3K/Akt 通路抑制 FoxO3 的表达，从而增强细胞核内抗氧化酶 GSH-Px、SOD 等的表达。郭晓玲等^[54]研究发现黄芪多糖可以通过抑制 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) /信号转导及转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 信号通路减少体内活性氧的产生。另外，黄芪甲苷 II 可以通过激活 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) /Nrf2 信号通路，调控线粒体自噬来保护肾脏足细胞线粒体并且抑制氧化应激^[55]。五味子乙素可以激活 Nrf2 信号通路，通过与下游醌氧化还原酶-1 (quinone oxidoreductase-1, NQO-1)、血红素氧化酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 等抗氧化酶编码基因中的抗氧化基因元件的结合，增加抗氧化酶的表达从而缓解氧化应激^[56]。五味子酸性多糖作用的糖尿病大鼠组织中的抗氧化酶 SOD、CAT、GSH-Px 活性增强，体内的氧化应激标志物丙二醛含量降低，显示出其抗氧化的活性^[57]。麦冬多糖对 STZ 诱导的糖尿病大

鼠有明显的抗氧化应激作用，可显著降低大鼠血清和肾脏中的抗氧化酶 SOD、GSH-Px 含量^[58]。Zhao 等^[59]研究发现枸杞多糖 4 治疗后的糖尿病大鼠肾脏中丙二醛含量显著降低，SOD、CAT、GSH-Px、GST 活性显著升高，肾脏指数升高。

以上研究表明，SJG 能有效降低活性氧和丙二醛水平，提高谷胱甘肽、SOD、CAT、GSH-Px、GST 等水平。其机制可能涉及 JAK/STAT、Keap1/Nrf2 等多条信号通路，增加抗氧化酶表达从而缓解氧化应激，发挥治疗 DKD 的作用，见图 3。



PARP-聚 ADP 核糖聚合酶 KLF2-Kruppel 转录因子 2 ERK-细胞外信号调节激酶 RTK-受体酪氨酸激酶 AT1R-血管紧张素II 型受体 NQO-1-醌氧化还原酶-1 mtROS-线粒体活性氧 AngII-血管紧张素II
 PARP-poly ADP-ribose polymerase KLF2-kruppel-like factor 2 ERK-extracellular regulated protein kinase RTK-receptor protein tyrosine kinase AT1R-angiotensin II type 1 receptor NQO-1-quinone oxidoreductase-1 mtROS-mitochondrial reactive oxygen species AngII-angiotensin II

图 3 SJG 化学成分抗氧化应激的作用机制

Fig. 3 Mechanism of anti-oxidative stress of chemical composition from SJG

2.4 抑制炎症反应

炎症反应在 DKD 的发生发展具有重要作用，免疫细胞可能参与其病理过程^[60-61]。炎症因子包括脂肪因子、Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR)、趋化因子、黏附分子和促炎因子等，引发的微炎症状态，被认为是 DKD 的一个潜在危险因素之一。主要涉及 NF-κB 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号转导通路等^[62]。

Chen 等^[63]通过研究 SJG 对高脂饲料联合 ip STZ 诱导产生糖尿病小鼠的影响，发现 SJG 20、40、80 mg/kg 可显著改善肾小管损伤及刷状缘丧失，有效降低 TNF-α、IL-1、IL-6、IL-12 等相关炎症因子表达，同时肾组织中 p-p65、p-JNK、p-p38、Bax 及半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cystein-aspartate protease-3, Caspase-3) 蛋白表达水平显著下调，且呈剂量相关性。表明 SJG 通过调节 TNF 信号通路对 DKD 小鼠具有肾脏保护作用，减轻肾细胞凋亡。

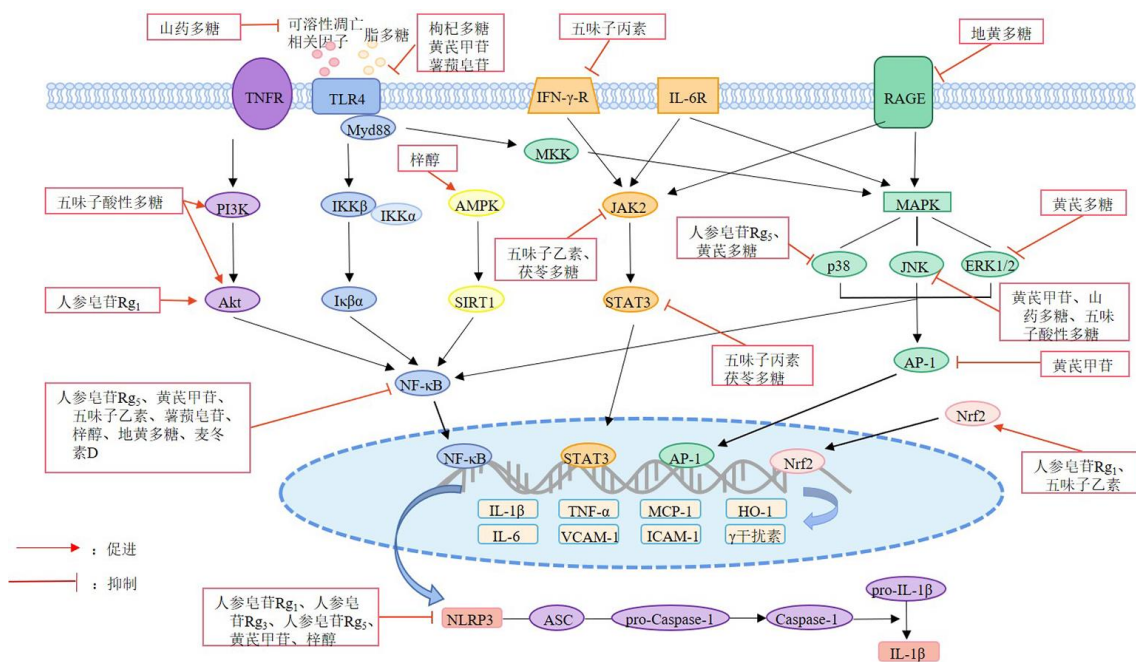
Zhu 等^[64]发现人参皂苷 Rg₅ 通过抑制 DKD 小

鼠肾脏 p38 MAPK 和 NF-κB 信号通路的激活，下调核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3)、IL-1β、IL-18 的表达，减轻氧化应激和炎症状态。黄芪甲苷可显著抑制肾皮质 NLRP3、Caspase-1 和 IL-1β 的表达水平，降低血清 TNF-α 和 MCP-1 的水平，延缓 DKD 的发展^[65]。此外，黄芪甲苷通过抑制 NF-κB 介导的炎症因子表达，降低糖尿病大鼠血清 TNF-α、MCP-1 和细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 水平，减轻 DKD 大鼠的症状^[66]。五味子乙素可以下调 NF-κB，减少 TNF-α 和其他炎症因子的表达，从而减轻肾脏炎症和肾损伤^[56]。五味子丙素通过调节巨噬细胞内极化依赖的 Swi-prosin-1/γ 干扰素受体 β (interferon-γ receptor β, IFN-γ-Rβ) 信号通路发挥对 DKD 的保护作用^[67]。Cai 等^[68]研究发现薯蓣皂苷通过抑制 TLR4/NF-κB 通路，减轻炎症因子的分泌，减轻炎症反应，改善肾功能。梓醇激活 AMPK/SIRT1/NF-κB 通路，上调 AMPK 和 SIRT1

水平, 下调 NF- κ B 表达, 进一步抑制血清 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子的表达, 有效地减轻了炎症引起的肾损伤^[69]。地黄多糖能够降低晚期糖基化终末产物受体 (receptor for advanced glycation endproducts, RAGE) 的表达, 引发下游级联反应, 降低 NF- κ B 的过表达, 改善 DKD 大鼠的相关生化指标, 发挥抗炎作用^[70]。麦冬素 D 可以调节 NF- κ B 介导的炎症反应, 从而抑制 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 的

表达^[71]。枸杞多糖可下调 TLR4、髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, Myd88)、NF- κ B 蛋白表达, 减轻 DKD 大鼠的肾损伤, 降低炎症反应, 改善肾功能^[72]。

以上研究表明, SJG 可有效降低 TNF- α 、MCP-1、IL-6、Caspase-3 等相关炎症因子表达, 可能通过 p38 MAPK、NF- κ B、TNF 等多种信号通路减轻炎性细胞因子的分泌, 降低炎症反应, 改善肾功能, 见图 4。



Myd88-髓样分化因子 88 MKK-MAPK 激酶 VCAM-1-血管细胞黏附分子-1 TNFR-肿瘤坏死因子受体

Myd88-myeloid differentiation factor 88 MKK-MAPK kinase VCAM-1-vascular cell adhesion molecule-1 TNFR-tumor necrosis factor receptor

图 4 SJG 化学成分抑制炎症反应的作用机制

Fig. 4 Mechanisms of chemical components from SJG inhibiting inflammatory response

2.5 抗纤维化和肾脏保护

肾脏纤维化是 DKD 及各种慢性肾脏疾病发生发展至终末期肾衰竭的共同病理通路, 主要表现为细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 过度老化沉积、肾小管上皮细胞间充质过度转换、成纤维细胞过度活化及血管壁的增生等^[73]。主要与炎性细胞浸润、促炎因子分泌异常及肾脏固有细胞的损伤、活化、增殖、凋亡相关, 涉及 TGF- β 1/Smad、MAPK、Wnt/ β -连环蛋白 (β -catenin)、PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 等多条信号通路^[74]。

黄贤珍等^[75]发现 SJG 600 mg/kg 干预 DKD 大鼠模型 8 周后, 可降低大鼠肾脏肥大指数, 同时下调 24 h 尿蛋白、BUN、血肌酐水平。此外, 肾组织

缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 和 HO-1 蛋白表达显著降低。表明 SJG 对 DKD 大鼠肾脏具有保护作用。Zhang 等^[76]发现 SJG 400、800 mg/kg 可显著降低糖尿病大鼠 FPG、血肌酐、BUN 和 24 h 尿蛋白水平, 缓解肾功能障碍。并且减少肾小球和肾小管间质的变化, 影响肾脏组织学。此外, SJG 可以上调 B 淋巴细胞瘤-2 (B cell lymphoma-2, Bcl-2) 和调节钙蛋白的表达, 并降低凋亡酶激活因子与 Caspase-3 水平。表明 SJG 通过抑制细胞凋亡发挥肾脏保护作用。

Dong 等^[77]发现梓醇可降低肾脏中血管紧张素 II 和 TGF- β 1 水平, 进而减少纤维连接蛋白、CIV 和结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 等 ECM 成分。研究发现, 黄芪甲苷作为一

种肾脏保护剂,可能通过调控 SIRT1/NF- κ B 信号通路影响足细胞上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) [78]。Chen 等[79]发现黄芪甲苷治疗可降低 HK-2 细胞中 EMT 特征,机制涉及抑制 mTORC1/p70S6K 通路激活,下调转录因子 Snail 和 Twist 表达,减少纤连蛋白 (fibronectin, FN) 和 CIV 的分泌。另外,黄芪甲苷可通过 TGF- β 1/Smad/miR-192 信号通路抑制系膜过度增生和肾纤维化[80]。此外,黄芪甲苷还通过 Akt1/GSK-3 β 途径缓解肾纤维化并抑制 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 表达[81]。黄芪多糖可通过抑制 TGF- β 1/整合素连接激酶通路,降低 α -SMA 的表达[82]。Shi 等[83]发现人参皂苷 Rg₁ 通过调控 Akt/GSK-3 β / β -catenin 通路诱导自噬抑制足细胞 EMT, 还可通过靶向 Klotho/TGF- β 1/Smad 信号通路改善肾纤维化[84]。Park 等[85]发现人参皂苷 Rb₁、Rb₂ 和 Rg₃ 通过抑制 MAPK/Akt 信号级联抑制高糖诱导的 p44/42 MAPK、p38 MAPK、JNK/应激活化蛋白激酶和 Akt 的磷酸化,防止高糖诱导的纤维连接蛋白表达升高。茯苓酸 A 可通过上调 SIRT3, 诱导 β -catenin K49 脱乙酰化,从而抑制促纤维化下游靶基因 *Twist*、*Snail1*、基质金属蛋白酶 7 (matrix metalloproteinase 7, MMP7) 及纤溶酶原激活物抑制剂-1 的蛋白表达,减轻成纤维细胞活化[86]。此外,茯苓酸 A 通过激活 AMPK 抑制 Smad3 特异性抑制纤维细胞异常 ECM 积累和重塑,降低 α -SMA、MMP7 及 MMP13 的表达来抑制纤维化[87]。茯苓酸可上调肾脏 klotho,抑制 Wnt/ β -catenin 再激活和 RAS 基因表达[88]。Wang 等[89]从茯苓皮中分离出的 3 个新化合物茯苓酸 ZC、ZD 和 ZG, 并发现这 3 个化合物均可以通过抑制 Wnt/ β -catenin 通路和阻断 Smad3 磷酸化,显著降低 I 型胶原、纤连蛋白和 α -SMA 水平,上调 E-钙黏蛋白 (*E-cadherin*) 的 mRNA 表达,缓解肾小管间质纤维化。研究发现,麦冬多糖可以下调 TGF- β 1 和 CTGF 在肾小球中的表达,减少肾组织中 ECM 沉积,具有肾保护作用[90]。薯蓣皂苷元可显著上调 SIRT3、SOD2 的表达水平,调节 TGF- β 1/Smad 信号抑制肾纤维化[91]。五味子素通过调节 PI3K/Akt/NF- κ B 介导的炎症信号通路和 TGF- β 1 诱导的糖尿病小鼠肾纤维化,改善肾功能、血脂异常和肾纤维化[92]。五味子乙素在体内、外均可以通过上调 *miR-30e*, 降低锌指转录因子 Snail、Slug 和 Zeb2 的表达,从而减弱

肾纤维化[93]。

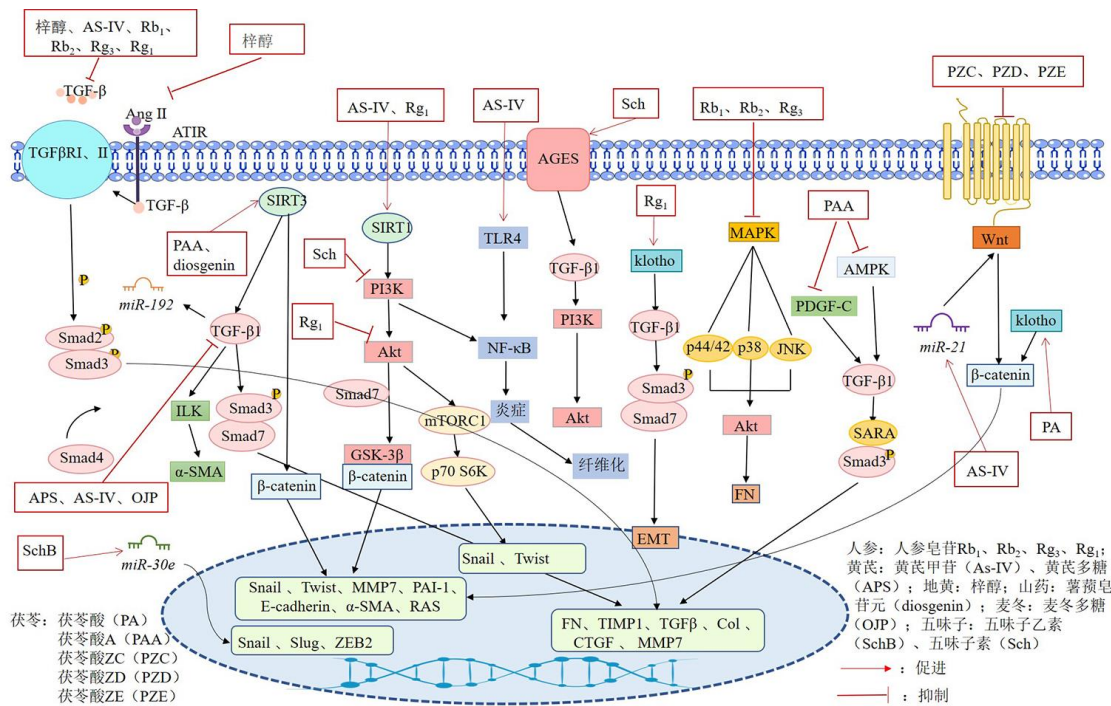
以上研究表明, SJG 可有效降低 24 h 尿蛋白、BUN、血肌酐等水平,下调 HIF-1 α 、HO-1 等表达,其机制可能涉及 TGF- β 1/Smad、mTORC1/p70S6K、Wnt/ β -catenin、MAPK/Akt 等多条信号通路,减少肾组织中 ECM 沉积,减轻成纤维细胞活化,从而改善肾功能和肾纤维化,见图 5。

3 整合药理学研究

整合药理学是中药学、药理学、计算科学等多学科融合的交叉学科。借助计算机分析技术,通过“疾病-表型-基因-药物”多层次网络的构建,从整体角度探索药物与疾病间的关联,进而多层次地阐明药物的作用机制,体现了中医辨证的特点和中药治疗的整体观,近年来已经成为中药研究的一种有效技术手段[94]。

Zhang 等[95]基于整合药理学探究 SJG 治疗 DKD 发挥药效的化学成分及其作用的基因靶点与信号通路。通过数据库检索与文献梳理筛选共得到 98 个活性成分,得到化合物靶点与疾病靶点的共有靶点 1202 个。经京都基因与基因组百科全书注释得到与 DKD 相关的显著通路共 61 条,主要涉及与氧化应激、糖脂代谢、炎症反应、细胞自噬等相关信号通路。王乐琪等[96]运用网络药理学方法对 SJG 现有物质基础研究结果进行整合,并将已完成定性成分对应的靶点与糖尿病微循环障碍的疾病靶点进行匹配,从而检索潜在关键作用靶点和通路。结果发现 SJG 中有效成分通过 VEGFA、TNF、IL-6 等多个靶点调控 HIF-1、胰岛素抵抗、AGE-RAGE、肥厚性心肌病等多条信号通路,探讨了 SJG 治疗糖尿病微循环障碍的潜在作用机制。Chen 等[63]基于网络药理学探究 SJG 对 DKD 的作用机制筛选出了包括 TNF、IL-6 和 IL-1 β 在内的 20 个核心靶标, TNF、PI3K-Akt、MAPK 及 NF- κ B 等信号通路为关键靶点参与通路。

通过利用整合药理学方法预测 SJG 在治疗 DKD 方面可能具有的药理作用和分子机制。包括 TNF、IL-6 在内的核心靶点及 TNF、PI3K/Akt、MAPK 和 NF- κ B 等涉及氧化应激、糖脂代谢、炎症反应等相关信号通路。这与 SJG 已有报道的作用机制一致,可见整合药理学在揭示中药作用机制方面具有一定的参考价值。但同时存在一定的局限性,如缺乏高质量中医药数据库,缺乏符合中药复杂特点的有效算法,及缺乏中药“药动-药效”定性、定



PDGF-C-血小板衍生因子-C ILK-整合素连接激酶 TIMP1-基质金属蛋白酶抑制剂 1 PAI-1-纤溶酶原激活物抑制剂-1
 PDGF-C-platelet-derived growth factor-C ILK-integrin-linked kinase TIMP1-tissue inhibitor of metalloproteinases 1 PAI-1-plasminogen activator inhibitor-1

图 5 SJG 化学成分抗纤维化的作用机制

Fig. 5 Mechanism of anti-fibrosis of chemical composition from SJG

量关联的实验验证方法等^[97]。因此，尽管整合药理学在靶点初步筛选和分子信号通路预测中具有一定的价值，但仍需借助实验验证以确保结果的准确性和可靠性。

4 结语与展望

SJG 作为一种复方制剂，临床使用循证丰富且安全有效，在临床中被广泛使用。其不但可以单独用于治疗 DKD，还能够和其他降糖药进行联用，改善患者糖脂代谢及肾功能等指标，同时还可降低尿微量白蛋白/肌酐的值、尿微量球蛋白、肾小球滤过率及血压等，减少不良反应的发生。SJG 化学成分复杂多样，有研究从中发现了包括皂苷类、木脂素类、黄酮类、烃类在内的 132 个非挥发性成分和 86 个挥发性成分^[98]。同时，多项研究揭示了单一活性成分的分子机制。然而，现阶段 SJG 的相关研究主要集中在临床疗效、化学物质基础和作用机制等方面，关于 SJG 入血移行成分、体内代谢特征及靶组织分布情况等研究报道较少，对 SJG 整体复方的药效学及药理机制研究还远远不足。因此，未来的研究应借助现代仪器分析方法，对 SJG 体内代谢情况以及组织分布进行研究。同时在药理机制研究方面，应着重于 SJG 多途径、多靶点作用机制的探

索，可借助基因组学、蛋白组学、代谢组学、微生物组学等多层次生命组学手段，深入揭示 SJG 的药理机制和作用途径，为其临床应用进一步提供科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李敏州, 高彦彬, 马鸣飞, 等. 糖尿病肾病发病机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(22): 344-349.
- [2] Arora M K, Singh U K. Molecular mechanisms in the pathogenesis of diabetic nephropathy: An update [J]. *Vascul Pharmacol*, 2013, 58(4): 259-271.
- [3] 李嘉欣, 马婷婷, 南一, 等. 糖尿病肾病发病机制研究进展 [J]. 临床肾脏病杂志, 2019, 19(11): 860-864.
- [4] 张舒媛, 时晓娟, 徐瞰海, 等. 糖尿病肾病不同分期防治研究进展 [J]. 中医药导报, 2016, 22(2): 104-106.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(4): 311-398.
- [6] 赵能江, 杨叔禹, 李博. 参芪降糖颗粒治疗 2 型糖尿病临床应用专家共识 [J]. 中草药, 2020, 51(17): 4383-4387.
- [7] 冯文帅, 冯志海, 靳鸽, 等. 早期糖尿病肾病的防治进展 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2023, 21(2): 185-

- 188.
- [8] 陈灿锋, 王家健, 侯晓涛, 等. 2 型糖尿病肾病病理分型特点与尿蛋白的关系 [J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(2): 183-188.
- [9] 王平, 马艳芬, 张立民. 参芪降糖颗粒联合西医常规疗法对脾肾亏虚证早期糖尿病肾病患者血糖、肾功能的影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(6): 195-197.
- [10] 陈晶. 参芪降糖颗粒治疗早期糖尿病肾病的临床观察 [J]. 光明中医, 2013, 28(9): 1907-1908.
- [11] 刘芳洁, 张国梁, 刘海英. 参芪降糖颗粒辅助治疗早期糖尿病肾病临床观察 [J]. 中国中医急症, 2013, 22(11): 1945-1946.
- [12] 武柳翠. 参芪降糖颗粒联合厄贝沙坦片治疗早期糖尿病肾病的效果、安全性分析和机制研究 [J]. 海峡药学, 2016, 28(10): 108-110.
- [13] 金云燕. 参芪降糖颗粒联合银杏叶片辅助治疗早期糖尿病肾病疗效观察 [J]. 海峡药学, 2013, 25(5): 248-249.
- [14] 韩秀英, 杜咏梅. 复方血栓通胶囊和参芪降糖颗粒治疗糖尿病肾病疗效观察 [J]. 陕西中医, 2017, 38(7): 916-917.
- [15] 李向宇. 参芪降糖颗粒对早期糖尿病肾病的治疗作用 [J]. 吉林中医药, 2015, 35(3): 265-267.
- [16] 田春花. 复方血栓通胶囊联合参芪降糖颗粒治疗糖尿病肾病的临床疗效观察 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(70): 98-99.
- [17] 沈晶晶. 氯沙坦钾联合参芪降糖颗粒治疗早期糖尿病肾病的临床研究 [J]. 海峡药学, 2012, 24(11): 126-127.
- [18] 王苏玲, 马全民. 贝那普利联合中成药治疗糖尿病肾病疗效观察 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(23): 187-188.
- [19] 肖扬. 参芪降糖颗粒联合贝前列素钠片治疗糖尿病肾病的临床应用 [J]. 糖尿病新世界, 2016, 19(19): 9-10.
- [20] 李滨, 初晓芳, 陈岩, 等. 参芪降糖颗粒联合缬沙坦治疗 2 型糖尿病肾病疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(10): 1090-1091.
- [21] 马维凤, 王永胜, 王文静, 等. 复方血栓通胶囊与参芪降糖颗粒治疗糖尿病肾病的临床效果 [J]. 中国卫生标准管理, 2017, 8(21): 104-105.
- [22] 于德强. 参芪降糖颗粒治疗 2 型糖尿病肾病效果观察 [J]. 社区医学杂志, 2013, 11(22): 42-43.
- [23] 张冬远. 参芪降糖颗粒治疗糖尿病肾病的临床研究 [J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(16): 2985-2986.
- [24] 苗林艳, 李雪艳, 胡志红, 等. 参芪降糖颗粒治疗糖尿病肾病 80 例临床观察 [J]. 中国社区医师: 医学专业, 2011, 13(11): 173-174.
- [25] Shi S L, Sun M L, Liu Y P, *et al.* Insight into Shenqi Jiangtang Granule on the improved insulin sensitivity by integrating *in silico* and *in vivo* approaches [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 282: 114672.
- [26] 狄灵, 杨成志, 刘润侠, 等. 参芪降糖颗粒对实验性糖尿病大鼠胰岛 β 细胞的保护作用 [J]. 实用中医内科杂志, 2004, 18(6): 505-506.
- [27] Jiang S, Ren D Y, Li J R, *et al.* Effects of compound K on hyperglycemia and insulin resistance in rats with type 2 diabetes mellitus [J]. *Fitoterapia*, 2014, 95: 58-64.
- [28] Park M W, Ha J, Chung S H. 20(S)-ginsenoside Rg3 enhances glucose-stimulated insulin secretion and activates AMPK [J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31(4): 748-751.
- [29] Fang K, Dong H, Jiang S J, *et al.* Diosgenin and 5-methoxypsoralen ameliorate insulin resistance through ER- α /PI3K/akt-signaling pathways in HepG2 cells [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 7493694.
- [30] Bhattamisra S K, Koh H M, Lim S Y, *et al.* Molecular and biochemical pathways of catalpol in alleviating diabetes mellitus and its complications [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(2): 323.
- [31] 安丽萍. 五味子油对 2 型糖尿病大鼠胰腺细胞的保护作用及其机制 [D]. 长春: 吉林大学, 2012.
- [32] Wang Z C, Sun L J, Fang Z X, *et al.* *Lycium ruthenicum* Murray anthocyanins effectively inhibit α -glucosidase activity and alleviate insulin resistance [J]. *Food Biosci*, 2021, 41: 100949.
- [33] Wan F Q, Ma F L, Wu J X, *et al.* Effect of *Lycium barbarum* polysaccharide on decreasing serum amyloid A3 expression through inhibiting NF- κ B activation in a mouse model of diabetic nephropathy [J]. *Anal Cell Pathol*, 2022, 2022: 1-12.
- [34] Raptis A, Viberti G. Pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2001, 109(Suppl 2): S424-S437.
- [35] 董彬, 王辉, 苒沛森, 等. 中医药改善糖尿病肾病糖代谢紊乱的机制 [J]. 中医学报, 2018, 33(1): 62-66.
- [36] Qian Y, Feldman E, Pennathur S, *et al.* From fibrosis to sclerosis [J]. *Diabetes*, 2008, 57(6): 1439-1445.
- [37] 张宝霞, 饶克瑛. 从调节脂代谢论糖尿病肾病的中医治疗 [J]. 河南中医, 2013, 33(12): 2060-2061.
- [38] 刘冬舟, 贾汝汉, 丁国华. 脂代谢紊乱与糖尿病肾病的发病机制 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2001, 2(12): 742-744.
- [39] 高慧, 于露. 参芪降糖颗粒对 2 型糖尿病模型大鼠血糖血脂的改善作用及其量效关系研究 [J]. 中国药房, 2016, 27(13): 1801-1803.

- [40] 张奇峰. 参芪降糖颗粒对糖尿病大鼠氧化应激反应的影响 [J]. 中医药临床杂志, 2016, 28(2): 251-253.
- [41] Wang D S, Wang J M, Zhang F R, *et al.* Ameliorative effects of malonyl ginsenoside from *Panax ginseng* on glucose-lipid metabolism and insulin resistance via IRS1/PI3K/Akt and AMPK signaling pathways in type 2 diabetic mice [J]. *Am J Chin Med*, 2022, 50(3): 863-882.
- [42] Luo M J, Wang Y, Chen S Y, *et al.* Astragalus polysaccharides alleviate type 2 diabetic rats by reversing the expressions of sweet taste receptors and genes related to glycolipid metabolism in liver [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 916603.
- [43] Chen Q Q, Su Y, Ju Y H, *et al.* Astragalosides IV protected the renal tubular epithelial cells from free fatty acids-induced injury by reducing oxidative stress and apoptosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108: 679-686.
- [44] 陶雪, 车金营, 杨硕, 等. 五味子多糖对 2 型糖尿病大鼠肝脏的保护作用 [J]. 北华大学学报: 自然科学版, 2019, 20(1): 43-46.
- [45] 康伟, 王肃. 地黄多糖对糖尿病肾病大鼠模型的治疗作用及对 PPAR- γ 信号通路的影响 [J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(9): 30-33.
- [46] Liu J, Zhang H R, Hou Y B, *et al.* Global gene expression analysis in liver of *db/db* mice treated with catalpol [J]. *Chin J Nat Med*, 2018, 16(8): 590-598.
- [47] Guo C R, Dong Y P, Zhu H Q, *et al.* Ameliorative effects of protodioscin on experimental diabetic nephropathy [J]. *Phytomedicine*, 2018, 51: 77-83.
- [48] Feng X J, Zhang Q A, Li J Y, *et al.* The impact of a novel Chinese yam-derived polysaccharide on blood glucose control in HFD and STZ-induced diabetic C57BL/6 mice [J]. *Food Funct*, 2022, 13(5): 2681-2692.
- [49] 韩思婕, 潘翔, 朱芊芊, 等. 茯苓多糖调节 2 型糖尿病模型大鼠肝脏糖异生的机制研究 [J]. 中国药房, 2022, 33(13): 1581-1587.
- [50] Sureshbabu A, Ryter S W, Choi M E. Oxidative stress and autophagy: Crucial modulators of kidney injury [J]. *Redox Biol*, 2015, 4: 208-214.
- [51] Wu J, Mei C L, Vlassara H, *et al.* Oxidative stress-induced JNK activation contributes to proinflammatory phenotype of aging diabetic mesangial cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, 297(6): F1622-F1631.
- [52] 康学, 许保海. 参芪降糖颗粒对高糖环境下施万细胞氧化应激的调节作用 [J]. 环球中医药, 2017, 10(11): 1294-1297.
- [53] Liu H, Chen W L, Lu P, *et al.* Ginsenoside Rg₁ attenuates the inflammation and oxidative stress induced by diabetic nephropathy through regulating the PI3K/Akt/FoxO3 pathway [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(24): 1789.
- [54] 郭晓玲, 康丽霞, 任美芳, 等. 黄芪多糖对糖尿病肾病肾小管上皮细胞凋亡、转分化及 ROS 含量的影响研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(3): 388-392.
- [55] Su J, Gao C T, Xie L, *et al.* Astragaloside II ameliorated podocyte injury and mitochondrial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 638422.
- [56] Mou Z X, Feng Z G, Xu Z, *et al.* Schisandrin B alleviates diabetic nephropathy through suppressing excessive inflammation and oxidative stress [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508(1): 243-249.
- [57] Niu J M, Xu G Y, Jiang S, *et al.* In Vitro Antioxidant activities and anti-diabetic effect of a polysaccharide from *Schisandra sphenanthera* in rats with type 2 diabetes [J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 94: 154-160.
- [58] Chen X M, Tang J, Xie W Y, *et al.* Protective effect of the polysaccharide from *Ophiopogon japonicus* on streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Carbohydr Polym*, 2013, 94(1): 378-385.
- [59] Zhao R, Li Q W, Li J A, *et al.* Protective effect of *Lycium barbarum* polysaccharide 4 on kidneys in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2009, 87(9): 711-719.
- [60] Tang S C W, Yiu W H. Innate immunity in diabetic kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(4): 206-222.
- [61] Jun W D, Makino H. Innate immunity in diabetes and diabetic nephropathy [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(1): 13-26.
- [62] Rivero A, Mora C, Muros M, *et al.* Pathogenic perspectives for the role of inflammation in diabetic nephropathy [J]. *Clin Sci*, 2009, 116(6): 479-492.
- [63] Chen M M, Jia J H, Tan Y J, *et al.* Shen-Qi-Jiang-Tang Granule ameliorates diabetic nephropathy via modulating tumor necrosis factor signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 303: 116031.
- [64] Zhu Y Y, Zhu C H, Yang H X, *et al.* Protective effect of ginsenoside Rg_s against kidney injury via inhibition of NLRP3 inflammasome activation and the MAPK signaling pathway in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 155: 104746.
- [65] Feng H, Zhu X Y, Tang Y, *et al.* Astragaloside IV ameliorates diabetic nephropathy in *db/db* mice by inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated inflammation [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 48(2): 164.
- [66] Gui D K, Huang J H, Guo Y P, *et al.* Astragaloside IV ameliorates renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats through inhibiting NF- κ B-mediated inflammatory

- genes expression [J]. *Cytokine*, 2013, 61(3): 970-977.
- [67] Wang Y, Cui J Q, Liu M, *et al.* Schisandrin C attenuates renal damage in diabetic nephropathy by regulating macrophage polarization [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(1): 210-222.
- [68] Cai S Y, Chen J X, Li Y S. Dioscin protects against diabetic nephropathy by inhibiting renal inflammation through TLR4/NF- κ B pathway in mice [J]. *Immunobiology*, 2020, 225(3): 151941.
- [69] Chen J, Yang Y W, Lv Z Y, *et al.* Study on the inhibitive effect of catalpol on diabetic nephropathy [J]. *Life Sci*, 2020, 257: 118120.
- [70] 康伟, 徐燕颖. 地黄多糖对糖尿病肾病大鼠模型的治疗作用及对 RAGE/NF- κ B 信号通路的影响 [J]. *天津中医药*, 2015, 32(6): 364-367.
- [71] Qiao Y H, Jiao H Y, Wang F, *et al.* Ophiopogonin D of *Ophiopogon japonicus* ameliorates renal function by suppressing oxidative stress and inflammatory response in streptozotocin-induced diabetic nephropathy rats [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2020, 53(7): e9628.
- [72] 曲芳萱, 边义莹, 于洋, 等. 枸杞多糖通过 TLR4/Myd88 通路抑制糖尿病肾病大鼠炎症反应 [J]. *解剖科学进展*, 2020, 26(4): 378-382.
- [73] Zeng L F, Xiao Y, Sun L. A glimpse of the mechanisms related to renal fibrosis in diabetic nephropathy [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019: 49-79.
- [74] 杨晓萍, 黄燕莉, 王杰, 等. 肾纤维化信号通路的中医药研究进展 [J]. *世界中医药*, 2019, 14(5): 1084-1088.
- [75] 黄贤珍, 杨亦彬. 参芪降糖颗粒对糖尿病肾病大鼠肾组织缺氧诱导因子-1 α 表达的影响 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2011, 12(1): 61-62.
- [76] Zhang Q A, Xiao X H, Zheng J A, *et al.* Shenqi Jiangtang Granule ameliorates kidney function by inhibiting apoptosis in a diabetic rat model [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2019, 2019: 1-12.
- [77] Dong Z, Chen C X. Effect of catalpol on diabetic nephropathy in rats [J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(11): 1023-1029.
- [78] Wang X L, Gao Y B, Tian N X, *et al.* Astragaloside IV inhibits glucose-induced epithelial-mesenchymal transition of podocytes through autophagy enhancement via the SIRT-NF- κ B p65 axis [J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 323.
- [79] Chen X A, Yang Y, Liu C X, *et al.* Astragaloside IV ameliorates high glucose-induced renal tubular epithelial-mesenchymal transition by blocking mTORC1/p70S6K signaling in HK-2 cells [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(2): 709-716.
- [80] Mao Q A, Chen C C, Liang H K, *et al.* Astragaloside IV inhibits excessive mesangial cell proliferation and renal fibrosis caused by diabetic nephropathy via modulation of the TGF- β 1/Smad/miR-192 signaling pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(4): 3053-3061.
- [81] Yu X W, Xiao Q M, Yu X X, *et al.* A network pharmacology-based study on the mechanism of astragaloside IV alleviating renal fibrosis through the Akt1/GSK-3 β pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 297: 115535.
- [82] Zheng W, Huang T, Tang Q, *et al.* Astragalus polysaccharide reduces blood pressure, renal damage, and dysfunction through the TGF- β 1-ILK pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 706617.
- [83] Shi Y M, Gao Y B, Wang T, *et al.* Ginsenoside Rg1 alleviates podocyte EMT passage by regulating Akt/GSK3 β / β -catenin pathway by restoring autophagic activity [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 1903627.
- [84] Li S S, He A L, Deng Z Y, *et al.* Ginsenoside-Rg1 protects against renal fibrosis by regulating the klotho/TGF- β 1/smad signaling pathway in rats with obstructive nephropathy [J]. *Biol Pharm Bull*, 2018, 41(4): 585-591.
- [85] Park M J, Bae C S, Lim S K, *et al.* Effect of protopanaxadiol derivatives in high glucose-induced fibronectin expression in primary cultured rat mesangial cells: Role of mitogen-activated protein kinases and Akt [J]. *Arch Pharm Res*, 2010, 33(1): 151-157.
- [86] Chen D Q, Chen L, Guo Y, *et al.* Poricoic acid A suppresses renal fibroblast activation and interstitial fibrosis in UUO rats via upregulating Sirt3 and promoting β -catenin K49 deacetylation [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(5): 1038-1050.
- [87] Chen D Q, Wang Y N, Vaziri N D, *et al.* Poricoic acid A activates AMPK to attenuate fibroblast activation and abnormal extracellular matrix remodelling in renal fibrosis [J]. *Phytomedicine*, 2020, 72: 153232.
- [88] Younis N N, Mohamed H E, Shaheen M A, *et al.* Potential therapeutic efficacy of pachymic acid in chronic kidney disease induced in rats: Role of Wnt/ β -catenin/renin-angiotensin axis [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2022, 74(1): 112-123.
- [89] Wang M, Chen D Q, Chen L, *et al.* Novel inhibitors of the cellular renin-angiotensin system components, poricoic acids, target Smad3 phosphorylation and Wnt/ β -catenin pathway against renal fibrosis [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(13): 2689-2708.
- [90] 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.
- [91] Qiao Y J, Xu L N, Tao X F, *et al.* Protective effects of dioscin against fructose-induced renal damage via adjusting Sirt3-mediated oxidative stress, fibrosis, lipid metabolism and inflammation [J]. *Toxicol Lett*, 2018, 284: 37-45.
- [92] Zhang Y Z, Fan M L, Zhang W Z, *et al.* Schisandrin ameliorates diabetic nephropathy via regulating of PI3K/Akt/NF- κ B-mediated inflammation and TGF- β 1-induced fibrosis in HFD/STZ-induced C57BL/6J mice [J]. *J Funct Foods*, 2023, 100: 105376.
- [93] Cao G X, Li S, Shi H Z, *et al.* Schisandrin B attenuates renal fibrosis via miR-30e-mediated inhibition of EMT [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 385: 114769.
- [94] 王萍, 唐仕欢, 苏瑾, 等. 基于整合药理学的中药现代研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(7): 1297-1302.
- [95] Zhang H, Chen R Y, Xu C, *et al.* An integrated approach to discriminate the quality markers of traditional Chinese medicine preparation based on multi-dimensional characteristic network: Shenqi Jiangtang Granule as a case [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 278: 114277.
- [96] 王乐琪, 李冰冰, 王倩, 等. 参芪降糖颗粒通过多层次互作网络治疗糖尿病微循环障碍作用机制研究 [J]. 中草药, 2020, 51(19): 4861-4872.
- [97] Xu H Y, Zhang Y Q, Wang P, *et al.* A comprehensive review of integrative pharmacology-based investigation: A paradigm shift in traditional Chinese medicine [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(6): 1379-1399.
- [98] 王倩, 李冰冰, 黄文静, 等. 基于2种色谱-质谱联用技术的参芪降糖颗粒化学成分分析 [J]. 中草药, 2021, 52(6): 1568-1581.

[责任编辑 赵慧亮]