

山茱萸治疗糖尿病肾病作用机制研究进展

赵丹麦, 钟睿, 王晓天, 闫忠红*

黑龙江中医药大学基础医学院, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要: 糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病最常见的并发症之一, 发病机制复杂, 随着肾脏中肾小球、肾小管和肾间质等不断被破坏, 最终可发展为慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 和终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD), 需要进行长期的持续治疗。山茱萸 *Corni Fructus* 首载于《神农本草经》, 具有补益肝肾、收涩固脱的功效, 是保护肾脏的代表性药物。研究表明, 山茱萸能够通过抑制炎症、减少氧化应激、调节自噬及肠道菌群等方式降低血糖、减少足细胞凋亡、缓解肾脏病理损伤、改善肾脏纤维化状况。对 DN 的病因病机进行了阐释, 总结了山茱萸中的部分有效成分如山茱萸新苷、莫诺苷、马钱苷, 山茱萸提取物, 炮制山茱萸以及山茱萸药对和复方在治疗 DN 方面的作用机制及研究进展, 为临床应用山茱萸治疗 DN 提供依据, 为山茱萸的进一步研究与开发应用提供参考。

关键词: 糖尿病肾病; 山茱萸; 山茱萸新苷; 马钱苷; 莫诺苷

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)03-1078-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.03.031

Research progress on mechanism of *Corni Fructus* in treatment of diabetic nephropathy

ZHAO Danmai, ZHONG Rui, WANG Xiaotian, YAN Zhonghong

School of Basic Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract: Diabetic nephropathy (DN) is one of the most common complications of diabetes mellitus with complex pathogenesis. With the continuous destruction of glomeruli, tubules and interstitium in the kidney, it can eventually develop into chronic kidney disease (CKD) and end-stage renal disease (ESRD), which requires long-term continuous treatment. Shanzhuyu (*Corni Fructus*), first published in the Shen Nong's Herbal Classic, has the efficacy of tonifying the liver and kidneys, relieving collapse with astringent therapy, and is a representative medicine for protecting the kidneys. Studies have shown that *Corni Fructus* is able to lower blood glucose, reduce podocyte apoptosis, alleviate renal pathological damage and improve renal fibrosis by inhibiting inflammation, reducing oxidative stress, and regulating autophagy and gut flora. This paper elucidates the etiology and pathogenesis of DN, summarizes the mechanism of action and research progress of some of the active components in *Corni Fructus*, such as cornuside, morroniside and loganin, *Corni Fructus* extracts, processing *Corni Fructus*, as well as *Corni Fructus* medicinal pairs and combinations in the treatment of DN. It provides a basis for the clinical application of *Corni Fructus* in the treatment of diabetic nephropathy and a reference for further research and development of *Corni Fructus* applications.

Keywords: diabetic nephropathy; *Corni Fructus*; cornuside; loganin; morroniside

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病最严重的微血管并发症之一, 也是终末期肾病与慢性肾脏病的主要原因。根据国际糖尿病联合会的数据, 2021 年全球 20~79 岁的成年人中有 5.366 亿人患有糖尿病, 预计到 2045 年这一数字将上升至 7.832 亿^[1], 其中有 20%~40% 的 1 型和 2 型糖

尿病患者最终将发展为 DN^[2]。DN 的发病机制复杂, 目前认为主要是遗传、炎症、胰岛素抵抗、氧化应激等共同作用的结果, 具体的发病机制至今尚未完全阐明^[3]。研究发现 DN 以肾小球基底膜增厚、肾小球滤过率降低、白蛋白尿及足细胞丢失为主要特点^[4-5]。目前对于 DN 的传统治疗方法主要以降低体

收稿日期: 2024-07-23

基金项目: 黑龙江省医药卫生科研课题 (20230202080141)

作者简介: 赵丹麦, 女, 硕士研究生, 研究方向为方剂学文献。E-mail: 2439504831@qq.com

*通信作者: 闫忠红, 女, 研究员, 硕士生导师, 从事方剂学文献研究。E-mail: 986049183@qq.com

质量、控制血压与血糖,运用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)或血管紧张素受体抑制剂(angiotensin receptor blockers, ARB)等作为DN的一线用药^[6]。近年来,中医药通过多靶点、多成分、多通路,发挥辨证论治、整体调节的优势,在治疗DN方面取得了一定的进展,引起了越来越多的关注^[7]。

山茱萸 *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc.始载于《神农本草经》,为临床常用药物,入药部位为其干燥成熟果肉,其味酸、涩,性微温,归肝、肾经,具有补益肝肾、收涩固脱的功效。现代药理学研究表明,山茱萸主要化学成分及提取物具有抗炎、抗氧化、抗凋亡、抗糖尿病等作用^[8]。目前已从山茱萸中分离和鉴定出300多种化合物,其中包括环烯醚萜类、鞣质、生物碱类、三萜类、黄酮类、酚酸等化合物^[9]。山茱萸化合物及提取物能够通过调节糖脂代谢、抗氧化应激、调节自噬等方式改善DN的发展^[10]。本文结合国内外研究现状,对山茱萸的有效成分、炮制山茱萸、山茱萸药对及复方防治DN的作用机制进行梳理整合,并挖掘潜在的关键靶点及通路,为山茱萸防治DN提供进一步的理论参考。

本文查阅中国知网、万方数据、PubMed等数据库公开发表的关于山茱萸相关文献,对山茱萸治疗DN的潜力和机制进行分类和整理。旨在更全面地展示山茱萸治疗DN的潜在应用价值,为进一步研究和临床应用提供一定的指导和启示。

1 DN的发病机制和临床表现

DN发病隐匿,由于胰岛素抵抗、代谢紊乱、血流动力学异常等原因,造成肾小球基底膜增厚、足细胞丢失,进而驱动尿蛋白排泄增加成为了临床首发特征^[11]。高血糖状态会对肾脏造成持续损害,导致多种异常代谢途径被激活,如晚期糖基化终末产物(advanced glycation endproducts, AGEs)的过量产生激活配体受体(the receptor for AGEs, RAGE)表达增加、葡萄糖氧化和甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)的激活、二酰基甘油的形成与蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)亚型的激活、己糖胺途径的过度活跃以及多元醇途径的通量增加等,进一步诱导了肾脏氧化应激、炎症反应的发生,导致体内活性氧(reactive oxygen species, ROS)的堆积^[12-14]。氧化应激是许多DN相关信号通路的触发因素,这些信号通路能导致炎症、凋亡和纤维化通路的激活^[15]。

此外,免疫应答反应也是参与DN发生发展的关键一环^[16]。在DN的各个阶段,肾活检样本的肾小球和肾间质中都可以观察到免疫炎症细胞的浸润^[17]。研究表明,AGE-RAGE信号通路与巨噬细胞功能的破坏相关,包括抑制吞噬作用和细胞因子分泌^[18]。AGEs的积累可诱导内皮细胞、系膜细胞、单核细胞-巨噬细胞和足细胞分泌细胞因子,如纤连蛋白(fibronectin, FN)、胶原蛋白IV(type IV collagen, COL-IV)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),导致细胞外基质(extracellular matrix, ECM)迁移、肾小球增生性病变和肾小管功能障碍。当AGEs与细胞表面的RAGE受体结合后,激活多条细胞内信号通路,导致释放各种趋化因子和生长因子,使肾小球系膜细胞增殖,诱导足细胞凋亡,这些最终会加重DN^[19-20]。

DN早期症状并不明显,导致许多患者没有意识到自己的病情。随后由于细胞外基质成分(如胶原蛋白IV、层黏连蛋白和纤连蛋白膜)的积累,造成了肾小球基底膜增厚,这成为了肾小球损伤的早期迹象。当肾小球损伤进一步加剧时,肾小球毛细血管变形,进而出现系膜溶解与肾小球基底膜脱落,随着细胞外基质的过度积累从而引起晚期糖尿病肾小球硬化。肾小管间质病变包括间质纤维化和肾小管萎缩以及间质炎症^[21-22]。病情初期以微量白蛋白尿开始,后期会根据糖尿病症状出现疲劳、水肿、高血压等症状,随着肾功能的不断下降,最终将发展为终末期肾病和肾衰竭^[23-24]。中医学将DN归为“消渴肾病”“虚劳”“水肿”“消瘴”“尿浊”等范畴^[25]。肾在五行中属“水”,为“五脏阴阳之本”,DN早期以阴虚为本,迁延日久不愈造成阴阳两虚,同时涉及到肝、脾、肺等脏腑,故治疗从调肾入手,辅以调气、祛瘀、补虚等手段进行辨证论治^[26-27]。

2 山茱萸治疗DN作用机制

2.1 山茱萸有效成分

环烯醚萜苷是从山茱萸中得到的特征性化学成分之一,主要分为环戊烷型环烯醚萜、裂环环烯醚萜和环烯醚萜二聚体3大类,多与糖结合形成环烯醚萜苷^[28]。研究发现环烯醚萜苷在改善胰岛素抵抗、促进胰岛素分泌、延缓碳水化合物吸收、减轻糖尿病炎症反应等方面发挥着重要作用^[29],其中山茱萸新苷(cornuside)、马钱苷(loganin)、莫诺苷(morronein)等成分在治疗DN中有良好的效果。

2.1.1 山茱萸新苷 山茱萸新苷是从山茱萸果中

实分离出来的一种环烯醚萜苷类化合物,具有抗炎、抗氧化应激等作用^[30-31]。慢性高血糖能诱发氧化应激与炎症的发生,诱导足细胞损伤、细胞外基质积累、肾小球硬化、上皮-间充质转化、肾小管萎缩和蛋白尿^[15]。AGEs和RAGE在DN中都起着重要作用。当AGEs与其受体结合能引发氧化应激和炎症反应最终会导致肾功能丧失^[32]。王威等^[33]研究发现,山茱萸新苷能改善DN模型小鼠的肾功能状况,有效降低肾皮质RAGE、COL-IV、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)蛋白的表达量,可抑制炎症反应,降低尿蛋白水平,缓解肾脏纤维化。在DN中,细胞外基质蛋白的形成和降解之间的不平衡会引起肾脏纤维化的发生,COL-IV是肾小球基底膜的主要成分,存在于间质基质和基底膜之间的界面中,其堆积可能造成肾纤维化的进一步加剧^[34-35]。在1项DN体外模型实验中,发现山茱萸新苷显著降低了葡萄糖处理的小鼠系膜细胞(mouse mesangial cell, MMC)中白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、TNF- α 和白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)等炎症因子的表达,抑制了MMC中蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)和核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路^[36]。NF- κ B信号转导被确定为介导炎症反应的关键途径,它可能通过代谢途径等多种方式与磷脂酰肌醇-3-羟激酶(phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)/Akt信号转导相互作用,参与到肾脏炎症反应中来^[37]。上述实验表明,山茱萸新苷有效抑制了炎症反应,缓解了肾脏纤维化状况,对DN起到了良好的治疗作用。

2.1.2 马钱苷 马钱苷是从山茱萸中提取的环烯醚萜苷,吕兴等^[38]研究发现,马钱苷可有效抑制细胞增殖,减少细胞外基质(FN和COL-IV)的分泌,通过下调AGEs/RAGE/鞘氨醇激酶1(sphingosine kinase 1, SphK1)信号通路,缓解AGEs诱导的肾小球系膜细胞(glomerular mesangial cells, GMCs)损伤,从而缓解DN。AGEs与其主要细胞受体RAGE的结合激活了多种信号通路,导致氧化应激和炎症的增强,AGEs/RAGE信号转导引发的基因转录调节与2型糖尿病的进展和糖尿病并发症的发病机制密切相关^[39]。SphK1是一种脂质激酶,高血糖、AGEs和许多促炎细胞因子的过度表达能进一步激活SphK1/1-磷酸鞘氨醇(sphingosine 1-phosphate, S1P)通路,促进肾小球系膜细胞增殖和

DN中的细胞外基质积累^[40]。吴云皓等^[41]通过体外培养小鼠肾小球足细胞发现马钱苷通过下调足细胞结蛋白(Desmin)、RAGE蛋白的表达,降低凋亡相关蛋白B淋巴细胞瘤-2相关X蛋白(B-cell lymphoma-2 associated X protein, Bax)、B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、裂解的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(cleaved cysteinase protease, cleaved Caspase-3)的表达,有效抑制了AGEs诱导的肾小球足细胞损伤。研究发现,马钱苷通过抑制AGEs-RAGE及其下游途径p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4, NOX4)共同抵抗DN足细胞的凋亡,从而缓解了蛋白尿的症状,延缓了DN的发生和发展^[42]。另1项实验表明,马钱苷通过单核细胞趋化蛋白-1/C-C趋化因子受体2(monocyte chemoattractant proteins-1/C-C chemokine receptor 2, MCP-1/CCR2)信号通路抑制巨噬细胞浸润和活化从而改善了DN肾脏损伤^[43]。以上实验结果表明,马钱苷可以通过AGEs/RAGE等信号通路,抑制炎症反应,减少晚期糖基化产物和细胞外基质的积累,改善足细胞和肾小球系膜细胞的损伤,缓解DN的发展。

2.1.3 莫诺昔 莫诺昔是一种环烯醚萜类化合物,是山茱萸重要的活性成分之一。相关研究表明莫诺昔具有抗氧化应激、抑制细胞凋亡、抑制炎症反应等药理作用,对DN具有保护作用^[44]。足细胞是终末分化的肾小球上皮细胞,附着在肾小球基底膜(glomerular basement membrane, GBM)的外部并参与肾小球滤过屏障的形成。足细胞在维持肾脏功能方面起着重要作用,足细胞损伤是各种肾小球疾病中蛋白尿的主要原因^[45]。NOX4是肾脏中ROS的主要来源,高糖可以导致NOX4的过表达造成ROS的堆积和氧化应激的发生,进而对足细胞造成损伤^[46]。莫诺昔显著降低H₂O₂诱导足细胞凋亡和自噬底物P62的表达、下调了细胞凋亡相关蛋白Caspase-3和cleaved Caspase-3,抑制了NOX4的过表达,增加微管相关蛋白1轻链3-II(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3-II)表达与足细胞中自噬体的数量^[47]。这些结果表明莫诺昔通过恢复自噬水平对足细胞的凋亡与氧化应激起到抑制作用。Lv等^[48]研究发现,莫诺昔能可抑制AGEs损伤诱导的层黏连蛋白(laminin, LN)、FN和COL-IV的分泌,

抑制 RAGE、转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β)、p38 MAPK、NF- κ B 的表达, 保护 AGEs 诱导的肾小球系膜细胞的损伤。前期研究表明, 莫诺昔能降低 DN 小鼠血糖、蛋白尿水平, 改善“三多一少”症状, 增加胰岛素分泌, 改善肾功能, 降低 DN 大鼠血清、肾脏中 AGEs 水平, 下调肾皮质 RAGE mRNA 和蛋白的表达^[49]。

2.2 山茱萸提取物

丁国明等^[50]研究发现, 山茱萸提取物能够改善肾功能, 减少血清中肌酐、尿素氮、TNF- α 、IL-6 的含量, 减少肾组织中 α -平滑肌肌动蛋白 (protein alpha-smooth muscle actin, α -SMA)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸盐氧化酶 1 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 1, NOX1)、ROS 及磷酸化细胞外信号调节激酶 (phosphorylated extracellular signal-regulated kinase, p-ERK) 的蛋白水平, 通过抑制炎症水平和纤维化对慢性肾功能衰竭大鼠起到一定的保护作用。Wang 等^[51]研究发现, 山茱萸水提取物 (daidzen、*N*-乙酰-*L*-酪氨酸及 swertisin) 可以防止氯化镉诱导的小鼠肾功能不全和肾纤维化, 靶向基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP9), 减少 α -SMA 和细胞外基质蛋白 (I 型胶原和波形蛋白 vimentin) 的产生。此外, 山茱萸抗纤维化作用也在近端肾小管上皮细胞中得到体现^[52]。在 1 项非肥胖糖尿病小鼠的 1 型糖尿病模型中, 发现给糖尿病小鼠 ig 山茱萸提取物能够减少葡萄糖浓度和高血糖的发生率, 延缓非肥胖糖尿病小鼠 1 型糖尿病的发生^[53]。以上实验表明山茱萸提取物能在抗肾脏纤维化、抑制炎症、降低血糖等方面发挥作用, 这也体现出山茱萸提取物在治疗 DN 方面的巨大潜力。

2.3 炮制山茱萸

在 1 项研究糖尿病肾病大鼠肠道菌群的实验中发现, 炮制后的山茱萸, 如酒炙山茱萸、酒蜜山茱萸及生山茱萸都能够有效降低 DN 大鼠血糖、改善肾功能, 减少肾脏的炎症反应, 调节肠道微生物的结构组成, 发挥保护肾脏的作用。作用机制可能与抗氧化和抑制 Wnt 家族分泌蛋白/ β -连环蛋白 (canonical Wnt/ β -catenin) 信号通路, 调节部分产生短链脂肪酸的细菌含量, 增加肠道中短链脂肪酸的含量有关, 其中酒蜜山茱萸组的治疗效果最好, 优于酒炙山茱萸组及生山茱萸组^[54]。基于代谢组学和蛋白质组学的最新研究发现, 酒炙山茱萸与粗山茱萸均改善了色

氨酸降解和脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) /IL-1 介导的类视黄醇 X 受体 (retinoid X receptor, RXR) 功能抑制, 对慢性肾功能衰竭的大鼠起到治疗作用, 其中酒炙山茱萸治疗效果更好^[55]。

综上所述山茱萸新苷、马钱苷、莫诺昔、山茱萸提取物及炮制山茱萸通过多种机制, 包括抗炎、抗氧化应激、减少细胞外基质沉积、减轻肾脏病理损伤发挥治疗 DN 的作用 (表 1)。

2.4 山茱萸药对

2.4.1 山茱萸-黄芪 郑秋含等^[56]研究了近 5 年来防治 DN 的中药药对, 发现黄芪-山茱萸药对能够调补脾肾, 是治疗 DN 的常用药对, 近现代医家张锡纯在临床治疗 DN 时也常用到此药对。黄芪具有补气升阳、固表止汗等功效, 现代药理学研究发现黄芪的主要活性成分, 如黄芪多糖 (astragalus polysaccharide, APS) 和黄芪甲苷 IV (astragaloside IV, AS-IV) 在抗系膜细胞凋亡、抗足细胞凋亡、抗肾小管凋亡及抗纤维化方面有着良好的疗效^[57]。段熠等^[58]以黄芪-山茱萸治疗 DN 为例提出了“精准药对”的概念, 并结合现代技术手段, 如柱色谱分离和细胞相关的成分谱筛选、蛋白质组学、转录组学、分子生物学等方法, 通过大量的体内外的实验进行了验证, 从黄芪-山茱萸药对中开发出来的精准药对 CG6 按照多糖-黄酮-皂苷-环烯醚萜苷精确配比 2:3:1:2 组合的新的药对复方。“精准药对”在应用时不仅药效明确突出, 而且成分也清晰易控制。

2.4.2 山茱萸-生地黄 在 1 项先天自发肥胖性 2 型糖尿病 db/db 小鼠研究中发现, 山茱萸-生地黄药对能有效降低小鼠的血糖、减少蛋白尿, 减轻肾脏病理损伤, 对 db/db 小鼠肾脏有一定的保护作用^[59]。吴云皓等^[60]进一步通过体外培养大鼠肾小球系膜细胞, 建立 AGEs 致肾小球系膜细胞增殖的细胞模型, 发现山茱萸、生地黄的部位如山茱萸环烯醚萜苷部位、山茱萸三萜酸部位、生地黄环烯醚萜苷部位及配伍组合可以有效抑制晚期糖基化终末产物和肾小球系膜细胞增殖, 减少 FN、LN、Coll-IV 及细胞外基质的沉积。以上研究说明山茱萸-生地黄药对能有效缓解糖尿病肾病的发展, 对肾脏具有一定的保护作用。

2.4.3 山茱萸-熟地黄 研究发现山茱萸-熟地黄中的有效部分可以协同作用, 通过调节 AGEs/RAGE/SphK1 信号通路缓解 db/db 糖尿病小鼠的肾脏损伤, 改善了糖尿病代谢参数, 保护了肾脏结构和功能,

表 1 山茱萸有效成分、提取物及炮制山茱萸治疗 DN 作用机制

Table 1 Mechanisms of active ingredients, extracts and processed product of *Corni Fructus* in treatment of DN

类型	化合物或提取物	模型	作用机制	作用	文献
环烯醚萜类	山茱萸新苷	KK-Ay 小鼠、C57BL/6J 小鼠	IL-12↓、IL-10↓、RAGE↓、COL-IV↓、iNOS↓	改善肾功能、抑制炎症反应、缓解肾脏纤维化	33
		高糖处理的系膜细胞 (MMC)	IL-6↓、TNF-α↓、IL-1β↓、Akt↓、NF-κB↓、p21↑	抑制炎症反应	36
	马钱苷	肾小球系膜细胞 (GMCs)	FN↓、COL-IV↓、RAGE↓、SphK1↓、S1P↓、TGF-β↓	保护肾小球系膜细胞微观结构病理损伤; 减少细胞外基质过度积累	38
		小鼠肾小球足细胞	Desmin↓、RAGE↓、Bax↓、Bcl-2↓、cleaved Caspase-3↓	改善肾小球足细胞损伤; 抑制足细胞凋亡	41
		肾小球系膜细胞 (GMC) 和巨噬细胞	FN↓、COL-IV↓、TGF-β↓、RAGE↓、MCP-1↓、CCR2↓、iNOS↓、CD16/32↓	减少巨噬细胞浸润; 减少炎症反应	43
莫诺苷	H ₂ O ₂ 诱导的足细胞		LC3-II↑、mTOR↑、p-mTOR↑、p62↓、Bax/Bcl-2↓、NOX4↓	恢复足细胞自噬; 减少足细胞凋亡	47
		肾小球系膜细胞 (GMCs)	LN↓、FN↓、COL-IV↓、RAGE↓、p38MAPK↓、NF-κB↓、TGF-β↓	减少细胞外基质的积累; 减轻炎症反应	48
	STZ 诱导的 DN 小鼠	AGEs↓、RAGE↓	降低血糖、改善肾功能	49	
山茱萸提取物	山茱萸水提取物	慢性肾功能衰竭 SD 大鼠	TNF-α↓、IL-6↓、α-SMA↓、NOX1↓、ROS↓、p-ERK↓	抑制炎症反应; 减轻肾脏纤维化	50
	山茱萸水提取物	雄性 C57BL/6N 小鼠	collagenI↓、α-SMA↓、vimentin、MMP9↓	减少肾脏纤维化	51
炮制山茱萸	酒蜜山茱萸	STZ 诱导的糖尿病肾病 SD 大鼠	YKL-40↓、Wnt4↓、β-catenin、TGF-β↓、短链脂肪酸↑、厚壁菌门↓、拟杆菌门↑	抑制炎症、减少肾脏病理损伤; 调节肠道微生物	54
	酒炙山茱萸	慢性肾功能衰竭 SD 大鼠	LPS/IL-1↓、RXR↓、FMO3↑、CYP2E1↑	减轻肾小球硬化、间质纤维化及炎症	55
	山茱萸				

“↑”代表上调，“↓”代表下调; 表 2 同。

“↑” indicates up, “↓” indicates down; same as table 2.

减少了 ECM 的积累^[61]。有学者研究发现, 山茱萸-熟地黄通过调节肠道菌群和增强肠道屏障功能, 从而减轻慢性肾脏病的发生与发展^[62]。最新研究进一步验证了山茱萸-熟地黄能够有效抑制腺嘌呤诱导的慢性肾脏病大鼠的肾间质纤维化, 改善慢性肾脏病大鼠的肾功能不全, 其机制与山茱萸、熟地黄能减少炎性细胞因子的释放并抑制 TGF-β1/MAPK 信号通路有关^[63]。以上研究均表明山茱萸-熟地黄药对能通过多种机制对肾脏起到保护作用, 是治疗 DN 具有潜力的候选药对。

2.5 山茱萸相关复方

2.5.1 山茱萸颗粒

足细胞是肾小球固有细胞之一, podocin 是肾小球足细胞损伤的标志物。研究发现山茱萸颗粒可有效上调 DN 大鼠足细胞 podocin 蛋白的表达, 从而减少足细胞损伤, 可用于治疗早期 DN^[64]。黄平等^[65]进一步研究发现山茱萸颗粒能有效降低 DN 大鼠 24 h 尿蛋白量及血清肌酐与尿素氮含

量, 其机制可能与抑制 DN 大鼠肾脏中 TGF-β1/Smad 信号传导通路的激活有关。陈丹等^[66]也通过建立 DN 大鼠模型发现山茱萸颗粒能降低肾脏中 TGF-β1、Smad3 蛋白表达水平, 改善 DN 大鼠肾脏病理损伤, 治疗早期 DN 疗效较好。近年来的研究发现山茱萸颗粒能有效改善沉积在 DN 大鼠肾小球和肾小管的纤维物质, 恢复肾小球与肾小管结构的改变, 其作用机制可能与抑制几丁质酶 3 样蛋白 1 (chitinase-3-like protein 1, YKL-40) 表达, 从而抑制 Wnt/β-catenin 信号通路有关^[67]。YKL-40 是肾脏疾病中新兴的生物标志物, 已被证明是结构性肾损伤和炎症的指标^[68]。以上研究均表明山茱萸颗粒可以通过多种作用机制, 改善大鼠足细胞损伤、缓解肾脏纤维化状况和病理损伤, 起到保护肾脏的作用。

2.5.2 六味地黄丸

六味地黄丸出自宋代儿科名医钱乙的《小儿药证直诀》, 由熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、茯苓 6 味药组成, 具有“三

补三泄”的特点^[69]。临床研究发现其能降低血糖和糖化血红蛋白、控制血压、调节血脂、改善肾功能；药理研究表明其能减轻肾脏炎症反应、抗氧化应激，改善足细胞损伤、缓解肾脏纤维化^[70]。谭江波等^[71]通过网络药理学分析发现六味地黄丸治疗DN涉及到21个靶点和63条通路及41个活性成分，从分子水平阐明六味地黄丸能通过多成分、多靶点、多通路来治疗DN。陶鹏宇等^[72]通过建立DN大鼠模型，验证了六味地黄丸可以减少肾脏的病理损伤，改善纤维化状况，有效抑制TGF-β、α-SMA、Smad2、Smad3、NF-κB、MCP-1的蛋白表达，增加Smad7的蛋白表达，说明六味地黄丸可以通过减少肾脏炎症损伤和纤维化发挥保护肾脏的作用。

2.5.3 通络益肾温阳方 通络益肾温阳方由炙黄芪、熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、茯苓、桃仁、酒大黄、水蛭9味药组成，具有益气生津、祛浊解毒、化瘀通络的功效。研究发现此方可能通过抑制Wnt/β-catenin信号通路及炎症反应，改善糖尿病肾病大鼠的肾功能。同时筛选了山茱萸的20个活性成分，对山茱萸的远华蟾蜍精与β-catenin的结合能力进行了分子对接验证^[73]。前期研究也表明通络益肾温阳方能有效改善DN大鼠的肾功能，减轻肾组织病理损伤，证实通络益肾温阳方对DN模型大鼠

具有一定治疗效果^[74]。

2.5.4 水陆地黄胶囊 水陆地黄胶囊是陕西省名中医马居里教授临床经验方，由生黄芪、泽泻、茯苓、熟地黄、丹皮、丹参、山萸肉、芡实、金樱子、山药组成，具有益气养阴、活血化瘀之功。体内研究表明该胶囊能够有效降低DN大鼠的血糖、血脂及尿微量白蛋白含量，减少血清脂联素(adiponectin, APN)、瘦素(leptin, LEP)及尿管生成素样蛋白4(angiotensin-like 4, Angptl4)水平，调节糖尿病肾病大鼠的糖脂代谢，减轻炎症反应，改善足细胞损伤及肾脏纤维化、硬化水平，其机制可能与Angptl4、Desmin及NF-κB等通路有关^[75]。王惠玲等^[76]进一步研究发现水陆地黄胶囊还可通过激活肝激酶B1(liver kinase B1, LKB1)/腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)/Sirtuin1(SIRT1)信号通路调节足细胞自噬活性，降低DN大鼠血糖、肌酐、尿素氮以及尿蛋白含量，有效改善肾损伤。

综上所述，山茱萸与其他药物配伍，如山茱萸药对及山茱萸复方也能通过多成分、多靶点、多通路的作用，降低血糖、减少蛋白尿、调节糖脂代谢、减少肾小球硬化及肾脏纤维化，发挥保护肾脏的作用(表2)。

表2 山茱萸药对及复方治疗DN作用机制

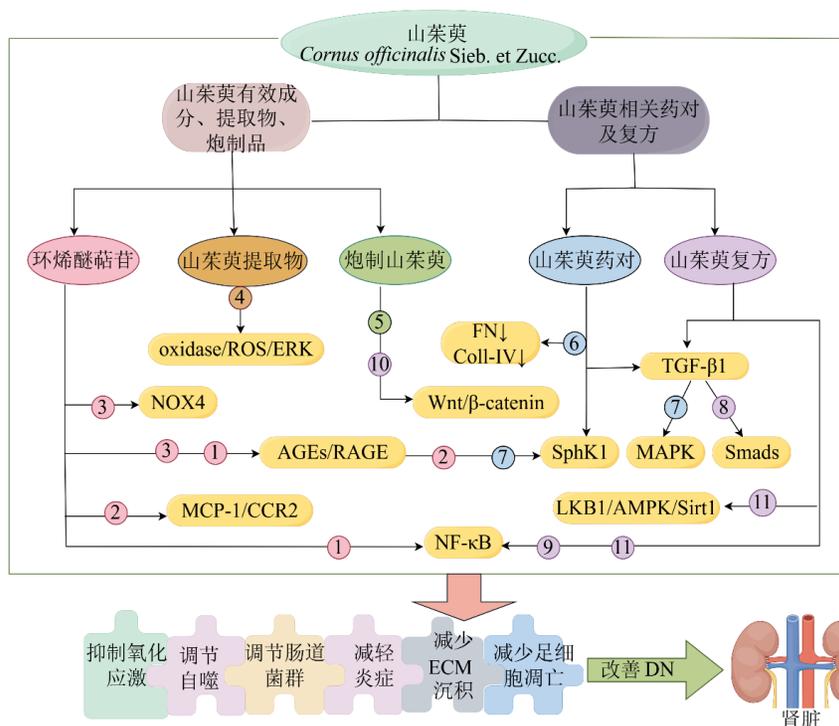
Table 2 Mechanisms of Corni Fructus pairs and combinations in treatment of DN

药对或复方	组成	模型	作用机制	影响	文献
山茱萸药对	山茱萸、生地黄	db/db小鼠	血糖↓、尿素氮↓、尿微量白蛋白↓、肾脏指数↓	改善肾功能；减少肾脏病理损伤	59
	山茱萸、生地黄	肾小球系膜细胞	FN↓、LN↓、Coll-IV↓	抑制晚期糖终化产物；减少细胞外基质沉积	60
	山茱萸、熟地黄	慢性肾脏病SD大鼠	CAT↑、TAC↑、GR↑、UCR↑、SOD↑、ZO-1↑、claudin-1↑、occludin-1↑、IL-1β↓、IL-6↓、TNF-α↓、COL-1↓、FN↓、α-SMA↓、JNK↓、p38↓、ERK↓、E-cadherin	改善肾功能；调节肠道菌群、增强肠道屏障功能；减少炎症反应；抑制细胞外基质积累、改善肾脏纤维化	62-63
山茱萸颗粒		STZ诱导的糖尿病肾病SD大鼠	Podocin↑、TGF-β1↓、Smad3↓、Smad7↑、YKL-40↓、Wnt4↓、β-catenin↓、Coll-IV↓	改善肾功能；减少肾脏病理损伤；缓解肾脏纤维化	64-67
六味地黄丸	熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、茯苓	STZ诱导的糖尿病肾病SD大鼠	NF-κB↓、MCP-1↓、TGF-β↓、α-SMA↓、Smad2↓、Smad3↓、Smad7↑	改善肾功能；减轻肾脏炎症；缓解肾脏纤维化	72
通络益肾温阳方	炙黄芪、熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、茯苓、桃仁、酒大黄、水蛭	STZ诱导的糖尿病肾病SD大鼠	TNF-α↓、TGF-β1↓、Wnt4↓、β-catenin↓	降低血糖、改善肾功能；抑制肾脏炎症	73
水陆地黄胶囊	生黄芪、泽泻、茯苓、熟地黄、丹皮、丹参、山萸肉、芡实、金樱子、山药	STZ诱导的糖尿病肾病SD大鼠	Angptl4 ↓、Desmin ↓、NF-κB ↓、APN↑、LEP↓、Beclin-1↑、LC3II/1↑、p-AMPK↑、Sirt1↑、LKB1↑	调节糖脂代谢、减轻炎症反应；缓解纤维化损伤；增强足细胞自噬活性	75-76

3 结语与展望

随着社会的发展，全球 DN 的患病率日益增加，这给家庭和社会造成了严重的经济负担，目前尚未有治疗 DN 的特效疗法或药物，因此寻找新的、疗效更佳的治疗方法或药物十分重要。山茱萸作为一种传统中药，在治疗 DN 方面历史悠久，通过补益肝肾、收涩固脱之功来保护肾脏，在临床已取得显著的疗效。本文从基础研究方面整理了山茱萸防治 DN 的机制研究，通过梳理发现山茱萸中的环烯醚萜苷类在 DN 中应用广泛，其中山茱萸新苷、莫诺苷、马钱苷、山茱萸提取

物、炮制山茱萸、山茱萸药对与复方主要从抑制氧化应激、减轻炎症、抗纤维化、调节自噬与肠道菌群等途径发挥作用，能够降低血糖、减少蛋白尿、减少 ECM 的积累，减轻 GMcs、足细胞、肾小管间质细胞等肾脏固有细胞的损伤。其中涉及到的主要通路有 AGE/RAGE、Wnt/ β -catenin、LKB1/AMPK/SIRT1、AGEs/RAGE/SphK1、AKT/NF- κ B、MCP-1/CCR2、NOX4、LPS/IL-1、TGF- β 1/MAPK、TGF- β 1/Smads 等信号通路。其中 AGEs、TGF- β 1、SphK1 是山茱萸防治 DN 的主要作用靶点（图 1）。



1-山茱萸新苷；2-马钱苷；3-莫诺苷；4-山茱萸提取物；5-炮制山茱萸；6-山茱萸-生地；7-山茱萸-熟地；8-山茱萸颗粒；9-六味地黄丸；10- 通络益肾温阳方；11-水陆地黄胶囊；该图使用 Figdraw (www.figdraw.com) 制作。

1-evodiosin; 2-margin; 3-monoside; 4-Cornii Fructus extract; 5-processing Cornii Fructus; 6-Cornii Fructus-Rehmanniae Radix; 7-Cornii Fructus-Rehmanniae Radix Praeparata; 8-Shanzhuyu Granules; 9-Liuwei Dihuang Pill; 10-Tongluo Yishen Wenyang Prescription; 11-Shuili Dihuang Capsule; figure was made using Figdraw (www.figdraw.com).

图 1 山茱萸治疗 DN 作用机制

Fig. 1 Mechanism of Cornii Fructus in treatment of DN

近年来对山茱萸治疗糖尿病肾病的研究虽然越来越丰富，但目前的研究主要以环烯醚萜苷类的化合物为主，对于其他方面，如山茱萸多糖、鞣质、黄酮类等山茱萸中其他化合物治疗 DN 的研究相对较少。另外，未来对于山茱萸的研究可以与 DN 的一些新兴机制相结合，如铁死亡^[77]、线粒体功能障碍^[4]、内质网应激^[78]等方面，不断丰富山茱萸对于

DN 的机制研究，提高山茱萸口服利用度。目前对于 DN 的研究主要以动物模型和细胞模型为主，缺乏相对应的临床研究和循证依据，希望在未来随着人工智能等先进科技手段的发展，中药成分鉴定技术与提取技术的提高，启动高质量的临床试验，不断提高 DN 的临床治疗水平。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119.
- [2] Persson F, Rossing P. Diagnosis of diabetic kidney disease: State of the art and future perspective [J]. *Kidney Int Suppl*, 2018, 8(1): 2-7.
- [3] 张晴, 王俭勤. 肠道菌群及其代谢产物在糖尿病肾病中的研究进展 [J]. *中国医药*, 2024, 19(6): 951-955.
- [4] Kim K, Lee E Y. Excessively enlarged mitochondria in the kidneys of diabetic nephropathy [J]. *Antioxidants*, 2021, 10(5): 741.
- [5] Wang S J, Qin S, Cai B C, et al. Promising therapeutic mechanism for Chinese herbal medicine in ameliorating renal fibrosis in diabetic nephropathy [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 932649.
- [6] Doshi S M, Friedman A N. Diagnosis and management of type 2 diabetic kidney disease [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(8): 1366-1373.
- [7] 李红典, 董少宁, 刘亚燊, 等. 基于补肾活血法的中西医结合治疗糖尿病肾病有效性及安全性的 Meta 分析 [J]. *中草药*, 2022, 53(6): 1810-1821.
- [8] Gao X, Liu Y, An Z C, et al. Active components and pharmacological effects of *Cornus officinalis*: Literature review [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 633447.
- [9] 周迎春, 张廉洁, 张燕丽. 山茱萸化学成分及药理作用研究新进展 [J]. *中医药信息*, 2020, 37(1): 114-120.
- [10] Wu C G, Wang J J, Zhang R, et al. Research progress on *Cornus officinalis* and its active compounds in the treatment of diabetic nephropathy [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1207777.
- [11] Natesan V, Kim S J. Diabetic nephropathy - a review of risk factors, progression, mechanism, and dietary management [J]. *Biomol Ther*, 2021, 29(4): 365-372.
- [12] Singh A, Kukreti R, Saso L, et al. Mechanistic insight into oxidative stress-triggered signaling pathways and type 2 diabetes [J]. *Molecules*, 2022, 27(3): 950.
- [13] Li X, Lu L H, Hou W T, et al. Epigenetics in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2022, 54(2): 163-172.
- [14] Bin Zhang, Xue-lian Zhang, Chen-yang Zhang, et al. Shenkang Injection protects against diabetic nephropathy in streptozotocin (STZ)-induced mice through enhancement of anti-oxidant and anti-inflammatory activities [J]. *Chin Herb Med*, 2020, 12(3): 289-296.
- [15] Jin Q, Liu T T, Qiao Y, et al. Oxidative stress and inflammation in diabetic nephropathy: Role of polyphenols [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1185317.
- [16] Chen J H, Liu Q H, He J H, et al. Immune responses in diabetic nephropathy: Pathogenic mechanisms and therapeutic target [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 958790.
- [17] Klessens C Q F, Zandbergen M, Wolterbeek R, et al. Macrophages in diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(8): 1322-1329.
- [18] Wang Q, Zhu G Y, Cao X Z, et al. Blocking AGE-RAGE signaling improved functional disorders of macrophages in diabetic wound [J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 1428537.
- [19] Kumar Pasupulati A, Chitra P S, Reddy G B. Advanced glycation end products mediated cellular and molecular events in the pathology of diabetic nephropathy [J]. *Biomol Concepts*, 2016, 7(5/6): 293-309.
- [20] Chen J, Chen Y P, Shu A M, et al. *Radix rehmanniae* and *corni fructus* against diabetic nephropathy via AGE-RAGE signaling pathway [J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 8358102.
- [21] Raval N, Kumawat A, Kalyane D, et al. Understanding molecular upsets in diabetic nephropathy to identify novel targets and treatment opportunities [J]. *Drug Discov Today*, 2020, 25(5): 862-878.
- [22] Paul P, Chacko L, Dua T K, et al. Nanomedicines for the management of diabetic nephropathy: Present progress and prospects [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1236686.
- [23] Liu X J, Hu X K, Yang H, et al. A review of traditional Chinese medicine on treatment of diabetic nephropathy and the involved mechanisms [J]. *Am J Chin Med*, 2022, 50(7): 1739-1779.
- [24] McGrath K, Edi R. Diabetic kidney disease: Diagnosis, treatment, and prevention [J]. *Am Fam Physician*, 2019, 99(12): 751-759.
- [25] 韩斌杰, 屈杰, 陈丽名, 等. 基于五脏论治糖尿病肾病 [J]. *河北中医*, 2024, 46(3): 496-499.
- [26] 刘若实, 宫成军, 文晓晨, 等. 基于“肾藏精起亟”探讨从肾论治糖尿病肾病理论 [J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(12): 133-136.
- [27] 张耀夫, 赵进喜, 蒋里, 等. 国医大师吕仁和应用验方补血二丹汤治疗糖尿病肾病经验 [J]. *中华中医药杂志*, 2024, 39(1): 196-199.
- [28] 杨娜, 李慧枝, 王文英, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨芪丹饮治疗糖尿病肾病作用机制 [J]. *中国中医药图书情报杂志*, 2024, 48(4): 54-60.
- [29] 张月颖, 张珊, 布天杰, 等. 环烯醚萜苷类化合物治疗 2 型糖尿病及并发症机制研究概述 [J]. *环球中医药*, 2023, 16(11): 2384-2390.
- [30] Zhang R B, Liu J, Xu B, et al. Cornuside alleviates

- experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting Th17 cell infiltration into the central nervous system [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2021, 22(5): 421-430.
- [31] Wang Z X, Lian W W, He J, *et al.* Cornuside ameliorates cognitive impairments in scopolamine induced AD mice: Involvement of neurotransmitter and oxidative stress [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 293: 115252.
- [32] Jiang W X, Wang R S, Liu D, *et al.* Protective effects of kaempferitrin on advanced glycation end products induce mesangial cell apoptosis and oxidative stress [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3334.
- [33] 王威, 甘啸阳, 许惠琴, 等. 山茱萸新苷对糖尿病肾病模型小鼠的保护作用及机制 [J]. *中国药房*, 2024, 35(4): 395-400.
- [34] Durán M, Ariceta G, Semidey M E, *et al.* Renal antiporter CIC-5 regulates collagen I/IV through the β -catenin pathway and lysosomal degradation [J]. *Life Sci Alliance*, 2024, 7(7): e202302444.
- [35] Barillaro M, Schuurman M, Wang R N. Collagen IV- β 1-integrin influences INS-1 cell insulin secretion via enhanced SNARE protein expression [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 894422.
- [36] Li X X, Guo L Z, Huang F, *et al.* Cornuside inhibits glucose-induced proliferation and inflammatory response of mesangial cells [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2023, 27(6): 513-520.
- [37] Guo Q, Jin Y Z, Chen X Y, *et al.* NF- κ B in biology and targeted therapy: New insights and translational implications [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 53.
- [38] 吕兴, 许惠琴, 吕高虹, 等. AGEs/RAGE/SphK1 信号通路介导马钱苷抗 AGEs 损伤 GMCs 的机制研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2017, 33(4): 382-385.
- [39] Khalid M, Petroianu G, Adem A. Advanced glycation end products and diabetes mellitus: Mechanisms and perspectives [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(4): 542.
- [40] Orr Gandy K A, Obeid L M. Targeting the sphingosine kinase/sphingosine 1-phosphate pathway in disease: Review of sphingosine kinase inhibitors [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1831(1): 157-166.
- [41] 吴云皓, 陈玉萍, 吕兴, 等. 马钱苷对糖基化终末产物诱导足细胞损伤的保护作用 [J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(3): 332-336.
- [42] Chen Y P, Chen J, Jiang M, *et al.* Loganin and catalpol exert cooperative ameliorating effects on podocyte apoptosis upon diabetic nephropathy by targeting AGEs-RAGE signaling [J]. *Life Sci*, 2020, 252: 117653.
- [43] Du Q, Fu Y X, Shu A M, *et al.* Loganin alleviates macrophage infiltration and activation by inhibiting the MCP-1/CCR2 axis in diabetic nephropathy [J]. *Life Sci*, 2021, 272: 118808.
- [44] 李毛, 杨东东, 徐江雁. 莫诺苷药理作用研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(10): 70-75.
- [45] Barutta F, Bellini S, Gruden G. Mechanisms of podocyte injury and implications for diabetic nephropathy [J]. *Clin Sci*, 2022, 136(7): 493-520.
- [46] Liang Y R, Liu H, Fang Y, *et al.* Salviaolate ameliorates oxidative stress and podocyte injury through modulation of NOX4 activity in db/db mice [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(2): 1012-1023.
- [47] Gao X, Liu Y, Wang L, *et al.* Morroniside inhibits H₂O₂-induced podocyte apoptosis by down-regulating NOX4 expression controlled by autophagy *in vitro* [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 533809.
- [48] Lv G H, Lv X, Tao Y H, *et al.* Effect of morroniside on glomerular mesangial cells through AGE-RAGE pathway [J]. *Hum Cell*, 2016, 29(4): 148-154.
- [49] 吕兴, 许惠琴, 刘斌, 等. 莫诺苷对晚期糖基化终末产物加重链脲菌素诱导糖尿病肾病保护作用及其机制 [J]. *中草药*, 2014, 45(21): 3109-3116.
- [50] 丁国明, 戢晴, 韩颖敏. 山茱萸提取物对慢性肾功能衰竭大鼠的肾保护作用及对 oxidase/ROS/ERK 信号通路的影响 [J]. *新中医*, 2020, 52(18): 14-18.
- [51] Wang Z H, Yin G Y, Liao X C, *et al.* *Cornus officinalis* var. *koreana* Kitam extracts alleviate cadmium-induced renal fibrosis by targeting matrix metalloproteinase 9 [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 325: 117824.
- [52] Han X, Ding C, Ning Y, *et al.* Optimizing processing technology of *Cornus officinalis*: Based on anti-fibrotic activity [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 807071.
- [53] Fletcher J D, Olsson G E, Zhang Y C, *et al.* Oral gavage delivery of *Cornus officinalis* extract delays type 1 diabetes onset and hyperglycemia in non-obese diabetic (NOD) mice [J]. *FEBS Open Bio*, 2024, 14(3): 434-443.
- [54] Ju C G, Zhu L, Wang W, *et al.* *Cornus officinalis* prior and post-processing: Regulatory effects on intestinal flora of diabetic nephropathy rats [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1039711.
- [55] Sun S L, Peng K N, Yang B K, *et al.* The therapeutic effect of wine-processed Corni Fructus on chronic renal failure in rats through the interference with the LPS/IL-1-mediated inhibition of RXR function [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 321: 117511.
- [56] 郑秋含, 潘志. 防治糖尿病肾病常见药对研究进展 [J]. *河北中医*, 2023, 45(6): 1034-1037.
- [57] 刘娅, 徐寒松, 陈永华, 等. 黄芪主要活性成分治疗糖

- 尿病肾病作用机制的研究进展 [J]. 湖南中医杂志, 2023, 39(10): 193-198.
- [58] 段煜, 裴科, 蔡皓, 等. 以黄芪-山茱萸治疗糖尿病肾病为例探究药对研究的新策略 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(21): 3919-3926.
- [59] 吕高虹, 许惠琴, 秦佩佩, 等. 生地-山茱萸对 db/db 小鼠肾脏的保护作用 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(22): 5606-5608.
- [60] 吴云皓, 李伟, 陈玉萍, 等. 山茱萸、生地有效部位及配伍组合抑制糖基化终末产物致肾小球系膜细胞增殖的研究 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(4): 71-75.
- [61] Lv X, Dai G Y, Lv G H, *et al.* Synergistic interaction of effective parts in *Rehmanniae Radix* and *Cornus officinalis* ameliorates renal injury in C57BL/KsJ-db/db diabetic mice: Involvement of suppression of AGEs/RAGE/SphK1 signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 185: 110-119.
- [62] Wang L, Zhu J H, Jiang X D, *et al.* Preventive effects of the *Rehmannia glutinosa* Libosch and *Cornus officinalis* Sieb herb couple on chronic kidney disease rats via modulating the intestinal microbiota and enhancing the intestinal barrier [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 942032.
- [63] Zhu J H, Wang L, Ma Z X, *et al.* *Rehmannia glutinosa* Libosch and *Cornus officinalis* Sieb herb couple ameliorates renal interstitial fibrosis in CKD rats by inhibiting the TGF- β 1/MAPK signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318(Pt B): 117039.
- [64] 谢晓娟, 黄平, 华健, 等. 山茱萸颗粒对糖尿病肾病大鼠足细胞 podocin 表达的影响 [J]. 实用糖尿病杂志, 2012, 8(3): 29-30.
- [65] 黄平, 陈丹, 华健, 等. 山茱萸颗粒对糖尿病肾病大鼠 TGF- β 1/Smad7 通路的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(9): 762-764.
- [66] 陈丹, 黄平, 华健, 等. 山茱萸颗粒对糖尿病肾病大鼠 TGF- β 1/Smad3 通路的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(5): 1173-1175.
- [67] 陈焯, 严瑞, 贾崇高, 等. 基于 YKL-40 和 Wnt/ β -catenin 通路探讨山茱萸颗粒对糖尿病肾病的保护作用 [J]. 中药材, 2020, 43(4): 961-967.
- [68] Puthumana J, Thiessen-Philbrook H, Xu L Y, *et al.* Biomarkers of inflammation and repair in kidney disease progression [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(3): e139927.
- [69] 刘少芳, 黄国东, 陈峰, 等. 六味地黄丸治疗肾脏疾病的实验研究近况 [J]. 广西中医药大学学报, 2023, 26(1): 62-64.
- [70] 王泽, 王秋虹, 李晓文, 等. 六味地黄丸治疗糖尿病肾病研究进展 [J]. 江苏中医药, 2019, 51(1): 86-89.
- [71] 谭江波, 周珂. 六味地黄丸治疗糖尿病肾病作用机制的网络药理学研究 [J]. 湖南中医杂志, 2020, 36(8): 153-159.
- [72] 陶鹏宇, 张悦. 六味地黄丸通过调控 NF- κ B 及 TGF- β /Smad 双信号通路减轻糖尿病肾病炎症及纤维化 [J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(2): 245-250.
- [73] 王月, 梅慧. 基于 Wnt/ β -连环蛋白信号通路和炎症反应探讨通络益肾温阳方对糖尿病肾病大鼠的干预机制 [J]. 广西医学, 2023, 45(6): 666-672.
- [74] 董正华, 赵雪莲, 赵延红, 等. 通络益肾温阳方对糖尿病肾病大鼠疗效的实验研究 [J]. 山西中医学院学报, 2011, 12(4): 1-5.
- [75] 苏衍进, 王郁金, 王惠玲, 等. 水陆地黄胶囊对糖尿病肾病大鼠的药效学及作用机制研究 [J]. 中草药, 2019, 50(14): 3382-3388.
- [76] 王惠玲, 雷迪, 赵思阳, 等. 水陆地黄胶囊通过 LKB1/AMPK/Sirt1 信号通路调控糖尿病肾病大鼠足细胞自噬的实验研究 [J]. 环球中医药, 2021, 14(12): 2142-2148.
- [77] Li J L, Li L X, Zhang Z, *et al.* Ferroptosis: An important player in the inflammatory response in diabetic nephropathy [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1294317.
- [78] Su J M, Peng J, Wang L, *et al.* Identification of endoplasmic reticulum stress-related biomarkers of diabetes nephropathy based on bioinformatics and machine learning [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1206154.

[责任编辑 潘明佳]