

姜黄素对糖尿病肾病的治疗作用及相关机制研究进展

董朋涛^{1,2}, 王耀献^{2,4}, 李晓羽³, 高亚斌^{1,4}, 冯 雪^{1,2}, 赵自然^{1,2}, 张 青¹, 王 峥^{1,4*}

1. 河南中医药大学第一附属医院 肾病科, 河南 郑州 450000

2. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046

3. 郑州大学公共卫生学院, 河南 郑州 450001

4. 中西医防治重大疾病河南省协同创新中心, 河南 郑州 450000

摘要: 糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病患者常见的微血管并发症之一, 已成为导致终末期肾病的主要原因。该病起病隐匿, 在临床治疗中往往错过最佳干预时机, 严重影响患者的生活质量和生命安全。姜黄素是一种从姜黄根茎中提取的多酚类化合物, 具有广泛的药理作用。近年来, 随着对姜黄素研究的不断深入, 其在 DN 治疗中的应用受到广泛关注。通过分析姜黄素治疗 DN 的临床前研究和临床研究, 发现其能够通过改善糖脂代谢紊乱、抑制炎症反应和氧化应激、减轻肾纤维化与细胞凋亡、调节肠道菌群失衡及维持自噬平衡等多种机制, 对 DN 发挥保护作用。为姜黄素治疗 DN 的基础研究、药物开发与临床应用提供重要参考。

关键词: 糖尿病肾病; 姜黄素; 姜黄素类似物; 糖脂代谢紊乱; 氧化应激; 肠道菌群

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)05-1830-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.05.031

Research progress on therapeutic effects and related mechanisms of curcumin on diabetic nephropathy

DONG Pengtao^{1,2}, WANG Yaoxian², LI Xiaoyu³, GAO Yabin^{1,4}, FENG Xue^{1,2}, ZHAO Ziran^{1,2}, ZHANG Qing¹, WANG Zheng^{1,4}

1. Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

2. Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

3. School of Public Health, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China

4. Collaborative Innovation Center of TCM and Western Medicine for Prevention and Treatment of Major Diseases in Henan Province, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Diabetic nephropathy (DN) is one of the common microvascular complications in patients with diabetes mellitus, and has become a major cause of end-stage renal disease. The disease has an insidious onset and often misses the best time for intervention in clinical treatment, which seriously affects the quality of life and life safety of patients. Curcumin is a polyphenolic compound extracted from the rhizome of Jianghuang (*Curcuma Longae Rhizoma*), which has a wide range of pharmacological effects. In recent years, with the continuous deepening of the research on curcumin, its application in treatment of DN has received widespread attention. By analyzing the preclinical and clinical studies of curcumin in treatment of DN, it was found that it can exert a protective effect on DN through a variety of mechanisms, such as improving the disorders of glucose and lipid metabolism, inhibiting inflammatory response and oxidative stress, attenuating renal fibrosis and apoptosis, regulating the imbalance of intestinal flora, and maintaining the balance of autophagy. To provide an important reference for the basic research, drug development and clinical application of curcumin in treatment of DN.

Key words: diabetic nephropathy; curcumin; curcumin analogues; disorders of glucolipid metabolism; oxidative stress; intestinal flora

收稿日期: 2024-10-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82405343); 河南省中医药拔尖人才培养项目 (2022ZYBJ08); 河南省科技攻关项目 (232102310458); 河南省中医药科学研究专项 (2019JDZX2116); 河南省高等学校重点科研项目 (25A360004)

作者简介: 董朋涛, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治肾脏疾病。E-mail: dongptlxy@163.com

*通信作者: 王 峥, 教授, 硕士生导师, 从事中医药防治肾脏疾病的基础与临床研究。E-mail: zxylc2013@163.com

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病患者普遍存在的一种难治性慢性微血管并发症。据流行病学研究显示, 糖尿病影响着全球超过 4.25 亿人, 其患病率和发病率逐年增长^[1-2]。在糖尿病患者中, 大约 30% 的 1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 患者和 40% 的 T2DM 患者会进展为 DN。由于 DN 难治性与早期隐匿性的特点, 已成为世界范围内终末期肾病的主要原因^[3], 给全球带来巨大的经济负担。尽管现代医学发展迅速, 但仍难以遏制 DN 的不断进展, 新的治疗方案及药物迫在眉睫。

姜黄素是一种从姜黄根茎中提取的多酚化合物, 因其广泛的药理活性和较高的安全性受到研究者的高度关注。现代研究表明, 姜黄素具有抗氧化、抗炎、抗菌、抗动脉粥样硬化、肾脏保护、抗癌、保肝、免疫调节和抗风湿等多种作用^[4-6]。近年来, 随着对姜黄素研究的不断深入, 其在抗 DN 方面的应用受到广泛关注。本文通过总结近年来国内外姜黄素治疗 DN 的作用及其相关机制, 为姜黄素的开发利用及 DN 的治疗提供依据。

1 姜黄素治疗 DN 的临床前研究

DN 的发病机制较为复杂, 单一靶点治疗难以满足临床需求, 因此, 针对多个靶点的治疗或联合治疗已成为延缓 DN 进展的主要策略。姜黄素可通过作用于相应靶点, 改善糖脂代谢紊乱、炎症反应、氧化应激、肾纤维化、细胞凋亡、肠道菌群失衡及维持自噬平衡等机制, 从而发挥对 DN 的保护作用。

1.1 改善糖脂代谢紊乱

DN 是一种以糖脂代谢紊乱为特征性疾病。在正常人体中, 葡萄糖的摄取、储存与利用处于动态平衡。然而, 对于 DN 患者, 由于胰岛素受体缺陷、微炎症反应及内质网应激等因素导致机体组织对胰岛素的敏感性降低, 胰岛素的生物学效应减弱, 使机体糖代谢呈现紊乱状态^[7]。此外, 长期高血糖状态的 DN 患者极易引发脂质代谢紊乱, 血脂异常沉积于肾脏, 进而造成肾功能受损^[8]。因此, 纠正糖脂代谢紊乱是防治 DN 的重要基础环节。姜黄素具有减轻糖脂代谢紊乱治疗 DN 的潜力。赵雨鑫等^[9]使用姜黄素 100、200、300 mg/kg 作用于高糖高脂饮食联合链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导的 DN 大鼠, 发现高浓度姜黄素可显著降低大鼠血糖、三酰甘油 (triglycerides, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白与瘦素水平, 升高

高密度脂蛋白与脂联素水平, 改善肾脏病理损伤, 缓解 DN 糖脂代谢紊乱。在姜黄素 100 mg/kg 处理大冢长厄恩斯德岛肥胖大鼠 (otsuka long-evans tokushima fatty, OLETF) 的研究中, 姜黄素能够降低 OLETF 大鼠血糖和尿蛋白水平、改善胰岛素抵抗, 降低血清中 TG、TC 及游离脂肪酸水平, 激活腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 磷酸化, 降低肾组织脂质积累, 发挥肾保护作用^[10]。此外, Febriza 等^[11]和 Shamsi-Goushki 等^[12]研究发现, STZ 诱导的糖尿病大鼠在姜黄素或纳米姜黄素的处理下, 大鼠血糖水平显著降低, 胰岛素抵抗改善, TG、TC、低密度脂蛋白和极低密度脂蛋白水平降低, 且纳米姜黄素改善糖脂代谢紊乱的作用更为显著。姜黄素可改善 DN 模型大鼠血糖和脂质谱水平, 纠正糖脂代谢紊乱。随着 DN 糖脂代谢紊乱加重, DN 的病情会不断进展, 因此, 在疾病早期给药姜黄素可能会带来更大的临床益处, 未来仍需进一步探索。姜黄素改善 DN 糖脂代谢紊乱的机制见图 1。

1.2 抑制炎症反应

机体稳态失衡引发的异常炎症反应被认为是 DN 的重要发病机制。循证医学证据表明, DN 的严

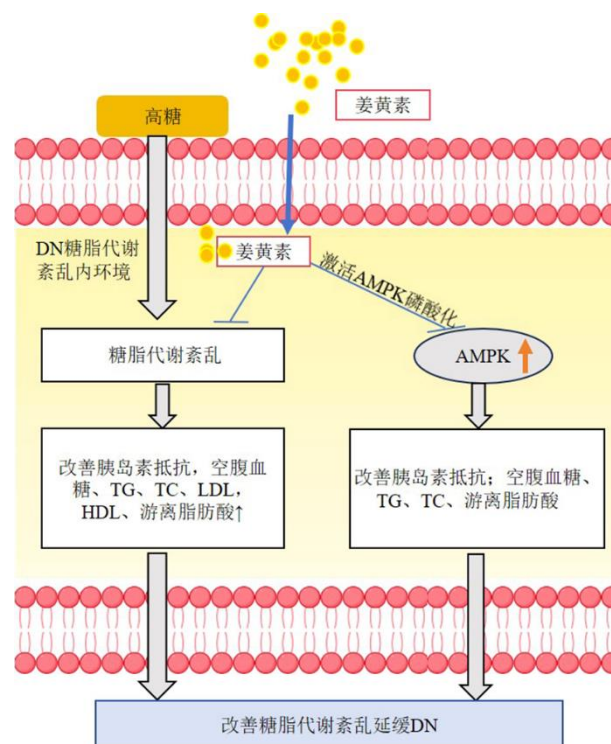


图 1 姜黄素改善 DN 糖脂代谢紊乱的作用机制

Fig. 1 Mechanism of action of curcumin in ameliorating disorders of DN glucolipid metabolism

重程度与巨噬细胞和白细胞浸润及机体炎症因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10) 水平的升高有关^[13-14]。姜黄素已被确定作为一种潜在的抗炎剂, 可通过靶向炎症因子或炎症相关信号通路减轻 DN 的微炎症状态, 从而发挥肾脏保护作用。李永妍^[15]研究发现姜黄素作用于 db/db 小鼠时, 可降低模型小鼠血清及尿液中 C-X-C 基序配体 12 (C-X-C motif chemokine ligand 12, CXCL12)、C-X-C 趋化因子受体 4 (C-X-C chemokine receptor type 4, CXCR4)、IL-6 及 IL-1 β 的高表达, 提示姜黄素可能通过下调 CXCL12/CXCR4 信号通路抑制炎症反应, 减轻 DN 小鼠的肾损伤。核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 是多种炎症因子基因的关键转录因子^[16]。在 DN 高糖环境下, 细胞内 NF- κ B 处于活化状态, 游离的 NF- κ B 易位到细胞核, 在细胞核中结合相应原件并调控编码黏附分子、趋化因子、炎症因子和一氧化氮合酶等基因的表达, 加重 DN 炎症损伤^[17]。Soetikno 等^[18]研究表明, 姜黄素可通过抑制 NF- κ B 活性, 降低 STZ 诱导的糖尿病大鼠体内 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和单核细胞趋化蛋白-1 的表达, 从而发挥对 DN 的保护作用。Sun 等^[19]发现在姜黄素在作用于高糖处理的足细胞时, 可抑制 Tyr14 位点的 cav-1 磷酸化, 下调 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4,

TLR4) 的表达, 从而改善 DN 的肾组织学异常。NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎症小体是一种多蛋白复合物, 在 DN 的炎症反应中发挥重要作用。Lu 等^[20]发现姜黄素可显著抑制 db/db 小鼠肾组织与高糖培养人近端肾小管上皮 HK-2 细胞的 NLRP3 表达, 发挥肾保护作用。p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路在炎症过程及 DN 的肾小球和小管间质病变发病机制中发挥重要作用, 姜黄素可通过抑制高糖诱导的 p38 MAPK 磷酸化及激活, 从而保护肾组织^[21]。此外, 一些姜黄素类似物同样表现出良好的抗炎作用。研究表明姜黄素类似物 H8 在 STZ 诱导的糖尿病模型大鼠中持续作用 4 周后, 可显著降低肾组织中 IL-6、IL-17、TNF- α 与 NF- κ B 等的表达, 缓解肾组织病理学改变, 改善 T2DM 大鼠肾脏的炎症损伤^[22]。Pan 等^[23]研究发现姜黄素衍生物 C66 作用于 STZ 诱导的糖尿病大鼠时, 可以抑制高糖诱导的 c-Jun 氨基末端激酶/NF- κ B 信号的激活, 从而拮抗高糖炎症对肾脏的损伤作用, 并且这种抗炎作用并非通过调控血糖实现。此外, 姜黄素衍生物 (FM0807) 也可通过调控炎症因子水平缓解炎症反应改善糖尿病引起的肾损伤^[24] (图 2)。大量研究证实, 姜黄素的抗炎作用在 DN 治疗中具有重要价值。

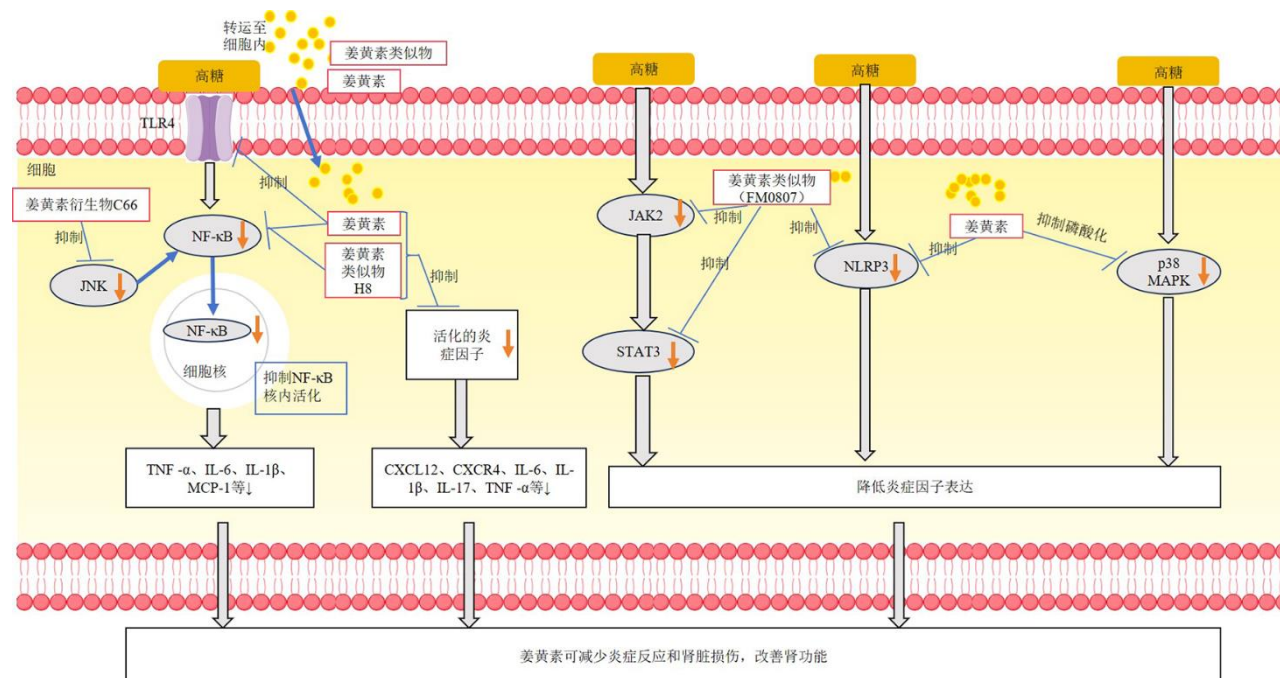


图 2 姜黄素通过调控炎症反应延缓 DN 肾损伤的作用机制

Fig. 2 Mechanism of action of curcumin in delaying DN kidney injury by modulating inflammatory response

随着研究的深入,姜黄素的抗炎机制可能进一步拓展其在 DN 治疗中的应用潜力,使其成为潜在的治疗药物储备。

1.3 改善氧化应激

氧化应激在 DN 的发病机制中发挥重要作用^[25]。高糖环境下肾脏氧化应激状态时,导致过氧化氢、一氧化氮和丙二醛等水平升高,而过氧化氢酶(catalase, CAT)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽等水平降低,造成氧化和抗氧化失衡,从而在 DN 的进展过程中损害膜脂、蛋白质和核酸,加速肾脏损害^[26]。研究表明,姜黄素可降低糖尿病模型肾组织中的丙二醛水平,提高 SOD 和 CAT 的活性,调控机体氧化应激状态,延缓 DN 的进展^[27-29]。在 Ho 等^[30]的一项研究中,姜黄素处理可显著降低氧化应激标志物 8-羟基-20-脱氧鸟苷的水平。核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2)作为氧化应激的主要调节因子,在 STZ 诱导的糖尿病大鼠中,姜黄素通过激活 Nrf2/抗氧化反应元件信号通路显著降低丙二醛水平,提高 SOD 活性,发挥抗氧化作用,降低大鼠尿微量白蛋白、血肌酐及尿素氮水平,保护肾脏^[31]。Altamimi 等^[32]研究发现姜黄素可通过降低活性氧水平,增强谷胱甘肽、B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、锰超氧化物歧化酶(manganese superoxide dismutase, MnSOD)和 γ -谷氨酰连接酶 mRNA 水平,激活 Nrf2,抑制 NF- κ B,抑制还原型辅酶 II 氧化酶和下调磷酸化蛋白激酶 C β (phosphorylated protein kinase C β , PKC β /p)来对抗氧化应激,从而预防糖尿病大鼠肾损伤。马丽芬等^[10]在使用姜黄素治疗 OLETF 大鼠时,发现姜黄素可显著升高大鼠尿液中的 SOD 活性,减少丙二醛水平,升高 Nrf2/Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)与血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)蛋白表达,逆转高糖引起的肾小球基底膜病理改变。目前,研究发现姜黄素类似物也有着调控氧化应激改善 DN 的潜力。姜黄素类似物 H8 可显著升高肾组织中 CAT、SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶活性,同时降低丙二醛水平,发挥抗氧化作用^[22]。C66 是姜黄素的类似物,具有较高的生物利用度,可通过抑制 Keap1 和诱导 Nrf2 功能来保护 DN 免受氧化应激损伤^[33]。这些研究结果表明,姜黄素是一种较为理想的抗氧化剂,对 DN 具有显著的保护作用。基于姜黄素在

动物模型中的有益效果,应努力将这些发现转化为临床试验。姜黄素通过减轻氧化应激延缓 DN 的机制见图 3。

1.4 延缓肾纤维化

DN 的主要病理结构改变是肾小球硬化和小管间质纤维化。当细胞外基质(extracellular matrix, ECM)在肾脏中异常沉积时,会加重 DN 的肾纤维化改变,在早期 DN 时,适度的肾纤维化可能有利于肾损伤组织的修复,但一旦纤维化沉积超过肾脏的承受能力时,就会造成肾脏不可逆的损伤^[34-35]。多项研究表明姜黄素能够调节 ECM 并减轻 DN 的肾纤维化,见图 4。Huang 等^[36]研究发现姜黄素可呈剂量相关性抑制糖尿病大鼠肾脏中丝氨酸磷脂酰基转移酶 1(sphingosine kinase 1, SPHK1)/鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate, S1P)介导的纤维连接蛋白(fibronectin, FN)和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)的过度生成,从而预防糖尿病肾纤维化。在高糖处理的 HK-2 细胞中,姜黄素通过减轻细胞内自由基和 TGF- β 的分泌,降低纺锤体指数、F-肌动蛋白、 α -平滑肌肌动蛋白、FN、胶原蛋白 I(collagen I, Col I)、基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)等成纤维细胞活化标志物的水平,缓解高糖缓解对成纤维细胞的活化作用^[37]。在 STZ 诱导的糖尿病大鼠中,姜黄素抑制 PKC β /p 信号扭转了 I/III/IV 型胶原和 TGF- β 1 表达的增加,减轻了系膜细胞的扩增、基底膜厚度的增加,延缓了肾纤维化的进程^[32]。此外,据报道姜黄素衍生物 J17^[38]与 C66^[33,39]也显示出延缓肾纤维化、保护 DN 肾功能的作用。以上研究结果表明,姜黄素及其类似物可通过多种机制抑制 DN 的肾小球硬化和小管间质纤维化,发挥抗纤维化作用,延缓不可逆肾损害。

1.5 抗细胞凋亡

细胞凋亡是一种程序性、调控精细的细胞死亡过程,分为内源性途径(线粒体途径)和外源性途径(死亡受体途径),在 DN 的多个病理环节中发挥关键作用^[40]。内源性途径由内在应激信号(如 DNA 损伤、氧化应激等)启动,通过激活 Bcl-2 家族蛋白如 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)等,导致线粒体膜通透性改变,释放细胞色素 C 等促凋亡因子,进而激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9(cystein-aspartate protease-9, Caspase-9),启动 Caspase 级联反应,最终引发细胞死亡^[41]。外源性途

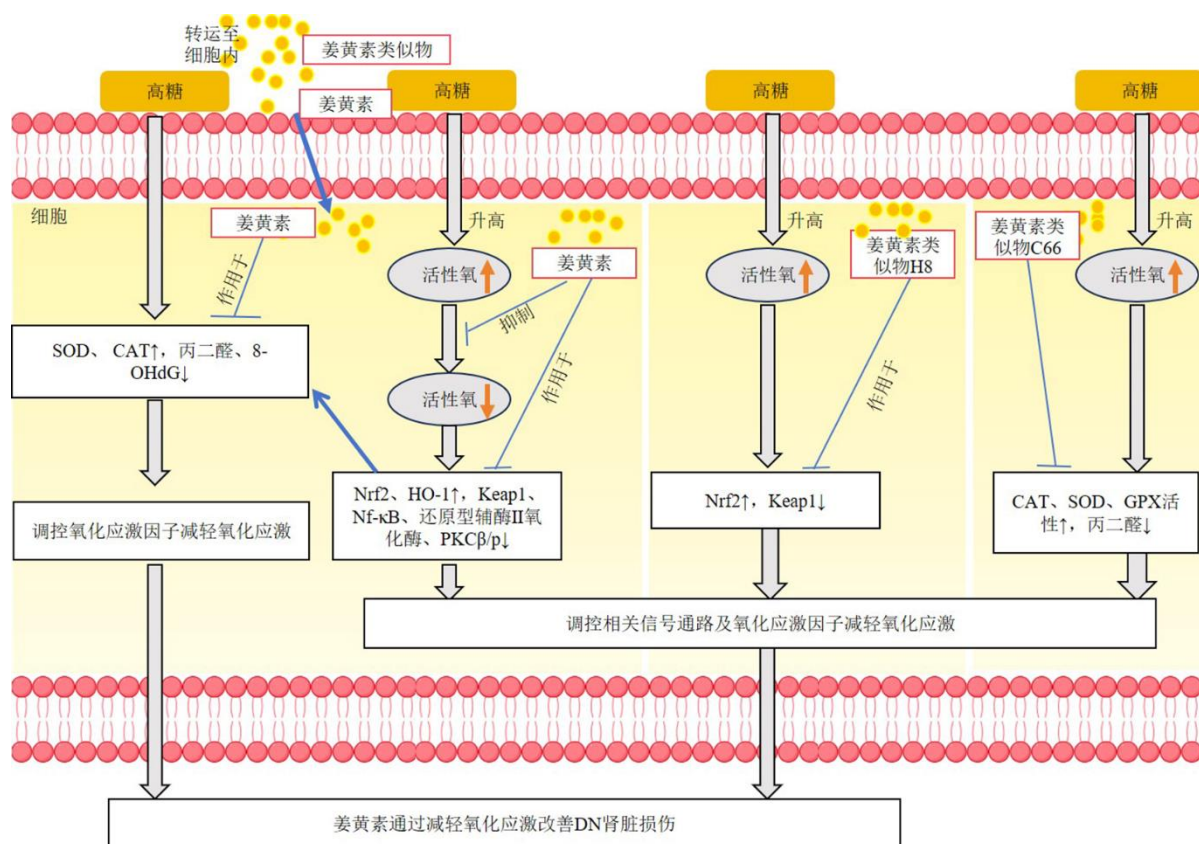


图 3 姜黄素通过调控氧化应激延缓 DN 进展的作用机制

Fig. 3 Mechanism of action of curcumin in delaying the progression of DN by modulating oxidative stress

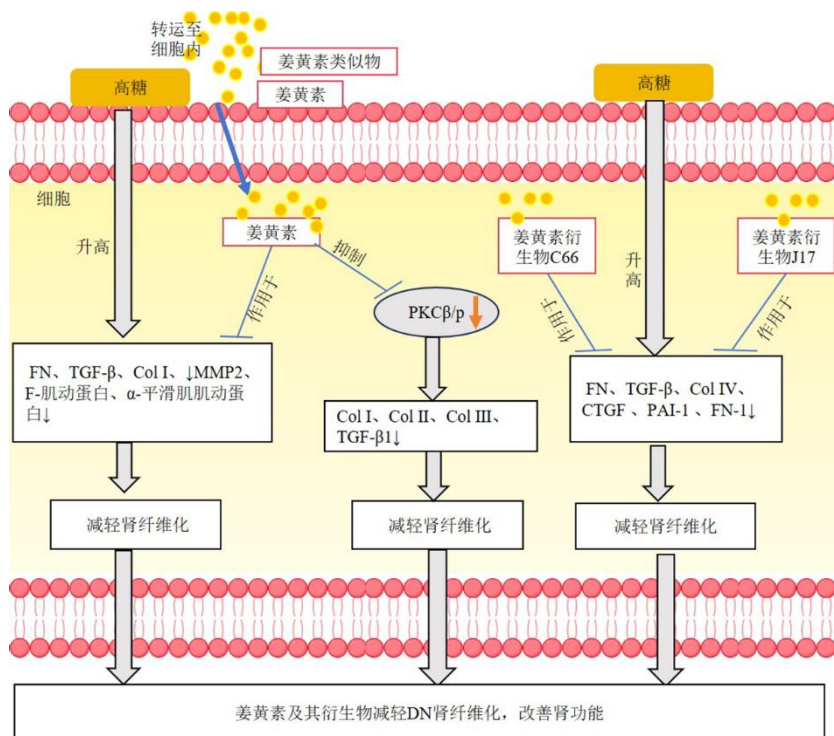


图 4 姜黄素延缓 DN 肾纤维化的作用机制

Fig. 4 Mechanism of action of curcumin in delaying renal fibrosis in DN

径则由外部信号（如死亡配体与死亡受体结合）引发，通过适配蛋白的招募激活 Caspase-8，进而激活 Caspase-3 等执行性 Caspase，启动凋亡过程，2 条途径可相互交叉，增强凋亡信号^[41]。凋亡是中医药治疗 DN 的重要靶点，姜黄素已被证实可减轻 DN 的细胞凋亡。Zhang 等^[42]发现姜黄素通过降低促凋亡蛋白 Bax 和 Caspase-3 的表达，增加抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达，抑制 T1DM 小鼠的细胞凋亡，改善肾功能损伤。李钰等^[43]在使用姜黄素 5、10 $\mu\text{mol/L}$ 作用于高糖诱导的大鼠肾小管上皮细胞时，发现不同剂量姜黄素均可显著降低肾小管上皮细胞中 Bax 表达，发挥抗凋亡作用保护肾细胞，且高剂量姜黄素的抗凋亡作用更为显著。谢雯雯等^[44]研究发现，在高糖诱导的大鼠近端肾小管上皮 NRK-52E 细胞中，姜黄素可通过上调长链非编码 RNA 牛磺酸上调基因及 Bcl-2 蛋白表达，下调 Bax 和 Caspase-3 表达，降低细胞凋亡率，减轻高糖导致的 NRK-52E 细胞损伤。另一项研究表明，姜黄素可通过增加 Bcl-2 水平、降低 Bax 水平、抑制 Caspase-3 活性、减少聚 ADP 核糖聚合酶切割及 cav-1 Y14 磷酸化等机制，抑制高糖诱导的足细胞和肾脏凋亡^[45]。此外，在高糖诱导的大鼠肾小球系膜细胞中，姜黄素衍生物 FM0807 可增加 Bcl-2 水平、降低 Bax 水平发挥抗凋亡效果保护肾细胞^[24]。姜黄素及其衍生物有着调控细胞凋亡延缓 DN 进展的潜力，见图 5。

1.6 调控自噬水平

自噬是细胞的一种重要自我保护机制，可通过降解损伤的细胞器、异常蛋白及其他细胞成分，维持细胞内环境的稳态^[46]。人体自噬水平的相对平衡能够保持肾组织环境的相对稳定，而在 DN 时肾细胞长时间处在高糖环境下自噬水平发生失衡，则会加速 DN 的进展^[40]。姜黄素具有维持自噬水平延缓 DN 肾损伤的作用。在 STZ 及右肾切除诱导的 DN 模型小鼠^[29]与小鼠肾足细胞系^[47]中，姜黄素干预可显著升高肾组织中自噬关键分子 Beclin1 与自噬标志物微管相关蛋白 1 轻链 3（microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3）表达，从而调节自噬水平延缓 DN 肾损伤。葛亮等^[48]发现姜黄素可以降低糖尿病小鼠的血糖水平并改善肾功能，其机制可能与靶向 AMPK 信号通路促进自噬减轻 DN 肾纤维化相关。另外的一项研究表明，姜黄素通过提高自噬关键蛋白 UVRAG、自噬相关蛋白 5（autophagy related protein 5, ATG5）、LC3-II/LC3-I 与 Beclin-1

表达，降低 p62 水平，促进自噬，改善 DN 小鼠肾功能损伤^[42]。此外，姜黄素可增加 HK-2 细胞中 LC3-II、LC3B、Beclin-1 蛋白及线粒体自噬相关蛋白 PTEN 诱导的激酶 1（pten-induced kinase 1, PINK1）、帕金森蛋白（parkinson protein, Parkin）的表达水平，姜黄素改善 DN 的作用可能其调控 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬相关^[49-51]。综上，姜黄素可调控自噬水平延缓 DN 进展，然而仍需进一步研究，以明确其自噬调节作用在 DN 中的临床应用价值。

1.7 调控肠道菌群

人类肠道中存在数十万种微生物，其相互拮抗或协同以维持人体的正常功能。近年来，研究已明确肠道菌群失调是 DN 发生和进展的重要因素^[52]。在 DN 患者持续高糖环境的影响下，肠道菌群失调可导致所产生的内毒素或病原体更易穿透肠黏膜屏障，诱发或加重肾脏炎症和氧化应激，加速肾损伤^[53]。调控肠道菌群已成为目前延缓 DN 进展的一种新手段。姜黄素及其衍生物已被发现具有调控肠道菌群的作用。刘磊^[54]研究发现姜黄素可显著降低 T2DM 大鼠的血糖、血脂及炎症因子水平，其机制可能与降低直肠内容物中蓝细菌 *Melainobacteria* 丰度，升高益生菌乳酸杆菌 *Lactobacillus*、普雷沃菌 *Prevotellaceae* 及双歧杆菌 *Bifidobacterium* 丰度有关。根据 Sun 等^[55]的报道，发现镉暴露下 STZ 诱导糖尿病大鼠模型易出现肾功能不全、炎症反应加重与锌稳态紊乱等一系列变化，姜黄素衍生物 Zn（II）-姜黄素可通过在门与属水平上重塑肠道菌群稳态、降低肠道菌群紊乱生物标志物厚壁菌门/拟杆菌门的值和维持锌稳态从而减轻镉暴露造成的 DN 大鼠的炎症反应及肾损伤。姜黄素调控肠道菌群的作用机制见图 5。

2 姜黄素治疗 DN 的临床研究

姜黄素在治疗 DN 时具有多靶点、多功效的特点。一项随机、双盲与安慰剂对照试验表明，口服姜黄素（1.5 g/d，含姜黄素 66.3 mg，持续 2 个月）可显著降低 DN 患者 TGF- β 、IL-8 等炎症因子水平，并减少尿蛋白排泄和尿 IL-8 水平，且无严重不良反应发生，补充姜黄素对 DN 的治疗具有一定的辅助效果^[56]。Yang 等^[57]研究表明，与姜黄素干预前相比，口服姜黄素 500 mg/d 可减少糖尿病患者尿微量白蛋白的排泄，降低丙二醛水平和激活 Nrf2 信号发挥抗氧化作用，调节糖尿病患者肠道微生物群，并增加 I κ B 水平以抑制炎症反应延缓 DN 肾损

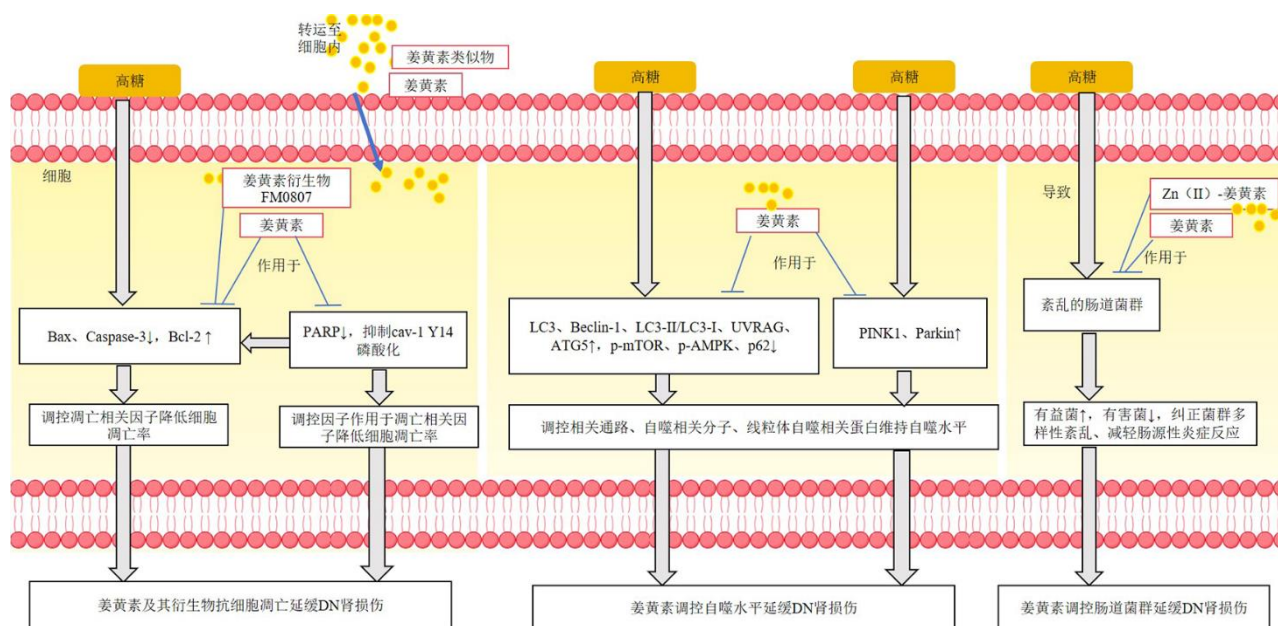


图 5 姜黄素抗细胞凋亡、调控自噬水平与肠道菌群延缓 DN 的作用机制

Fig. 5 Mechanism of action of curcumin in anti-apoptosis, modulation of autophagy level and delay of DN by intestinal flora

伤。Vanaie 等^[58]开展了一项为期 16 周的随机双盲研究,结果显示接受姜黄素 1.5 g/d 治疗的 T2DM 患者的蛋白尿水平显著低于安慰剂组,然而,2 组间在血清尿素氮、肌酐、空腹血糖、糖化血红蛋白、血脂谱和白蛋白水平的变化并无显著差异,此外,该研究中观察到 1 例由胃肠道不适引起的上腹部疼痛,其余受试者均未发生明显不良反应,提示姜黄素可能作为降低尿蛋白的辅助药物。Shafabakhsh 等^[59]发现口服姜黄素 80 mg/d 可以降低糖尿病患者血糖、血清胰岛素水平,改善脂质代谢紊乱并降低血清高敏 c 反应蛋白和血浆丙二醛水平,对血液透析的糖尿病患者糖代谢特征有着有益效果。由于纳米姜黄素较普通姜黄素稳定性更高、生物利用度更佳,该研究结果的差异可能与姜黄素的体内稳定性及吸收率相关。以上研究表明姜黄素可能对 DN 具有保护作用。

3 结语与展望

当前随着全球糖尿病患者人数逐渐攀升, DN 的发病率也逐年增长,如何为 DN 的患者提供更好的治疗方案已成为众多医家关注的问题。姜黄素作为一种药理作用广泛的天然化合物,文献研究证实,其能够靶向多种机制发挥抗 DN 的作用。本文总结了姜黄素或其类似物治疗 DN 的临床前研究和临床研究,发现姜黄素或其类似物可以从改善糖脂代谢紊乱、抑制炎症反应、延缓肾纤维化、抗细胞

凋亡、调控自噬水平和调控肠道菌群等机制方面延缓 DN 进展。

然而,目前使用姜黄素治疗 DN 仍有一些局限性。(1)姜黄素虽有着广泛的药理作用,但在调控 DN 相关靶点(如 NLRP3 炎症小体、NF- κ B 信号通路)时,其选择性和精准性较弱,这导致其治疗效果可能会被“稀释”,无法完全针对关键病理过程发挥作用。(2)姜黄素在体内的吸收较差、代谢迅速、半衰期短,导致其生物利用度低,这限制了姜黄素在临床应用中的效果。(3)高剂量姜黄素虽然效果优于低剂量姜黄素,但其可能对胃肠道甚至是肝脏、肾脏等器官产生一定的不良反应,长期使用的安全性尚未完全明确。最后,目前姜黄素治疗 DN 的临床研究样本量普遍较小,且多为单中心研究,姜黄素的安全性和有效性尚不能完全被证明。针对以上问题,未来可在以下方面进行改进。首先,目前外泌体技术正在快速发展,可将姜黄素包装于肾脏靶向性强的外泌体载体中,通过主动靶向递送至肾小球、肾小管等病变区域,提高姜黄素在病灶部位的积累浓度。其次,可通过纳米技术或将姜黄素与其他中药成分或西药进行联合用药,进一步提升姜黄素的稳定性、溶解性及吸收效率,提高其生物利用度以增强其治疗作用并达到增效减毒的效果。最后,未来尚需要开展大规模、多中心的临床试验,以验证姜黄素在治疗 DN 时的疗效和安全性,为其

临床应用提供更有力的证据支持。姜黄素在 DN 治疗方面具有良好的发展潜力,但也面临一定的挑战。通过加强对其给药方式、制剂工艺、药效研究和临床试验的关注,有望推动姜黄素在 DN 治疗中的应用,为患者带来新的治疗选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Lu Z Z, Zhong Y F, Liu W Y, *et al.* The efficacy and mechanism of Chinese herbal medicine on diabetic kidney disease [J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 2697672.
- [2] Tuttle K R, Wong L, St Peter W, *et al.* Moving from evidence to implementation of breakthrough therapies for diabetic kidney disease [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2022, 17(7): 1092-1103.
- [3] Alicic R Z, Rooney M T, Tuttle K R. Diabetic kidney disease: Challenges, progress, and possibilities [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(12): 2032-2045.
- [4] 陈榕, 颜焱, 何梓炫, 等. 提升姜黄素疗效的策略及技术研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(15): 5315-5330.
- [5] 李宏龙, 王明明, 金子恒, 等. 基于斑马鱼模型的水溶性姜黄素制剂抗血栓和抗炎活性研究 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(10): 2172-2178.
- [6] 杨慧, 童雨, 廖正根. 姜黄素治疗溃疡性结肠炎及其微纳米粒传递系统研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(11): 3696-3705.
- [7] 刘妍, 常丽萍, 高怀林. 胰岛素抵抗的发病机制研究进展 [J]. 世界中医药, 2021, 16(11): 1671-1674.
- [8] 何洋, 王俭勤. 脂代谢紊乱在糖尿病肾脏疾病发病机制中的研究进展 [J]. 中国糖尿病杂志, 2021, 29(6): 472-476.
- [9] 赵雨鑫, 孔凡博, 孙艺洋, 等. 姜黄素对糖尿病肾病大鼠脂质代谢的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(22): 5562-5565.
- [10] 马丽芬, 苏振丽, 王文科, 等. 姜黄素对 2 型糖尿病肾病模型大鼠肾脏氧化应激以及脂质代谢的保护作用 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(9): 2128-2132.
- [11] Febriza A, Zahrah A A, Andini N S, *et al.* Potential effect of curcumin in lowering blood glucose level in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2024, 17: 3305-3313.
- [12] Shamsi-Goushki A, Mortazavi Z, Mirshekar M A, *et al.* Comparative effects of curcumin versus nano-curcumin on insulin resistance, serum levels of apelin and lipid profile in type 2 diabetic rats [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 2337-2346.
- [13] 董朋涛, 王峥, 李晓羽, 等. 炎症因子与糖尿病肾病的因果关系: 双向孟德尔随机化研究 [J]. 中国循证医学杂志, 2024, 24(5): 543-549.
- [14] Li X D, Zhang Y, Xing X D, *et al.* Podocyte injury of diabetic nephropathy: Novel mechanism discovery and therapeutic prospects [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 168: 115670.
- [15] 李永妍. 姜黄素调控 CXCL12/CXCR4 信号通路对糖尿病肾病小鼠保护作用研究 [D]. 海口: 海南医科大学, 2024.
- [16] Guo M F, Gao J R, Jiang L, *et al.* Astragalus polysaccharide ameliorates renal inflammatory responses in a diabetic nephropathy by suppressing the TLR4/NF- κ B pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17: 2107-2118.
- [17] García-García P M, Getino-Melián M A, Domínguez-Pimentel V, *et al.* Inflammation in diabetic kidney disease [J]. *World J Diabetes*, 2014, 5(4): 431-443.
- [18] Soetikno V, Sari F R, Veeraveedu P T, *et al.* Curcumin ameliorates macrophage infiltration by inhibiting NF- κ B activation and proinflammatory cytokines in streptozotocin induced-diabetic nephropathy [J]. *Nutr Metab*, 2011, 8(1): 35.
- [19] Sun L N, Yang Z Y, Lv S S, *et al.* Curcumin prevents diabetic nephropathy against inflammatory response via reversing caveolin-1 Tyr14 phosphorylation influenced TLR4 activation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 23(1): 236-246.
- [20] Lu M M, Yin N C, Liu W, *et al.* Curcumin ameliorates diabetic nephropathy by suppressing NLRP3 inflammasome signaling [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 1516985.
- [21] 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.
- [22] 王猛, 张蒙, 杨威, 等. 姜黄素类似物 H8 对糖尿病大鼠肾脏炎症和氧化应激的改善 [J]. 牡丹江医学院学报, 2022, 43(4): 10-15.
- [23] Pan Y, Wang Y, Cai L, *et al.* Inhibition of high glucose-induced inflammatory response and macrophage infiltration by a novel curcumin derivative prevents renal injury in diabetic rats [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 166(3): 1169-1182.
- [24] 王洪林. 姜黄素衍生物 (FM0807) 对糖尿病肾损伤的改善作用及其机制研究 [D]. 福州: 福建医科大学, 2021.
- [25] 刘佳维, 李伟, 魏若萱, 等. 前列地尔联合缬沙坦对糖尿病肾病患者氧化应激水平、尿钠排泄及血管内皮活性的影响 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(12): 2645-2651.
- [26] 张尚维, 李明星, 赵蕊, 等. 糖尿病肾病发生的氧化应激机制及抗氧化治疗的研究进展 [J]. 中国药理学与

- 毒理学杂志, 2020, 34(8): 634-640.
- [27] Liu J P, Feng L, Zhu M M, *et al.* The *in vitro* protective effects of curcumin and demethoxycurcumin in *Curcuma longa* extract on advanced glycation end products-induced mesangial cell apoptosis and oxidative stress [J]. *Planta Med*, 2012, 78(16): 1757-1760.
- [28] Liu B S, Miao J X, Peng M F, *et al.* Effect of 3 : 7 ratio of *Astragalus* total saponins and curcumin on the diabetic nephropathy rats model [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2019, 26(1): 188-194.
- [29] 韩晓瑜, 李嘉斌, 丁杰英, 等. 姜黄素对糖尿病肾病小鼠肾脏自噬及氧化应激的影响 [J]. 中成药, 2021, 43(6): 1598-1602.
- [30] Ho C, Hsu Y C, Lei C C, *et al.* Curcumin rescues diabetic renal fibrosis by targeting superoxide-mediated Wnt signaling pathways [J]. *Am J Med Sci*, 2016, 351(3): 286-295.
- [31] 王道周, 裘志成, 杨艳, 等. 姜黄素对 2 型糖尿病肾病大鼠保护作用及机制研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(4): 588-592.
- [32] Altamimi J Z, AlFaris N A, Al-Farga A M, *et al.* Curcumin reverses diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetes in rats by inhibition of PKC β /p⁶⁶Shc axis and activation of FoxO-3a [J]. *J Nutr Biochem*, 2021, 87: 108515.
- [33] Wu H, Kong L L, Tan Y, *et al.* C66 ameliorates diabetic nephropathy in mice by both upregulating Nrf2 function via increase in miR-200a and inhibiting miR-21 [J]. *Diabetologia*, 2016, 59(7): 1558-1568.
- [34] Vanhove T, Goldschmeding R, Kuypers D. Kidney fibrosis: Origins and interventions [J]. *Transplantation*, 2017, 101(4): 713-726.
- [35] Panizo S, Martínez-Arias L, Alonso-Montes C, *et al.* Fibrosis in chronic kidney disease: Pathogenesis and consequences [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(1): 408.
- [36] Huang J, Huang K P, Lan T, *et al.* Curcumin ameliorates diabetic nephropathy by inhibiting the activation of the SphK1-S1P signaling pathway [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 365(2): 231-240.
- [37] Noonin C, Thongboonkerd V. Curcumin prevents high glucose-induced stimulatory effects of renal cell secretome on fibroblast activation via mitigating intracellular free radicals and TGF- β secretion [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 174: 116536.
- [38] Chen H J, Yang X, Lu K Q, *et al.* Inhibition of high glucose-induced inflammation and fibrosis by a novel curcumin derivative prevents renal and heart injury in diabetic mice [J]. *Toxicol Lett*, 2017, 278: 48-58.
- [39] Wang Y W, Wang Y G, Luo M Y, *et al.* Novel curcumin analog C66 prevents diabetic nephropathy via JNK pathway with the involvement of p300/CBP-mediated histone acetylation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(1): 34-46.
- [40] Erekat N S. Programmed cell death in diabetic nephropathy: A review of apoptosis, autophagy, and necroptosis [J]. *Med Sci Monit*, 2022, 28: e937766.
- [41] Obeng E. Apoptosis (programmed cell death) and its signals - A review [J]. *Braz J Biol*, 2021, 81(4): 1133-1143.
- [42] Zhang P P, Fang J, Zhang J P, *et al.* Curcumin inhibited podocyte cell apoptosis and accelerated cell autophagy in diabetic nephropathy via regulating Beclin1/UVRAG/Bcl2 [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 641-652.
- [43] 李钰, 包佩玲, 谢赛, 等. 姜黄素对高糖环境下大鼠肾小管上皮细胞凋亡影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(13): 1795-1799.
- [44] 谢雯雯, 何志凌, 招煦杰, 等. 姜黄素对高糖诱导糖耐量受损大鼠细胞 NRK-52E 增殖及凋亡的作用 [J]. 中成药, 2022, 44(5): 1617-1621.
- [45] Sun L N, Liu X C, Chen X J, *et al.* Curcumin attenuates high glucose-induced podocyte apoptosis by regulating functional connections between caveolin-1 phosphorylation and ROS [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(5): 645-655.
- [46] Guo J Y, White E. Autophagy, metabolism, and cancer [J]. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2016, 81: 73-78.
- [47] 聂春迎. 姜黄素通过调节自噬改善高糖诱导的足细胞损伤的研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2019.
- [48] 葛亮, 谭红金. 传统中药姜黄素促进自噬并减轻大鼠糖尿病肾病肾脏纤维化 [J]. 分子植物育种, 2022, 20(6): 2064-2069.
- [49] 鲁馨迪, 刘菊, 刘泉杉, 等. 姜黄素对高糖下肾小管上皮细胞线粒体自噬的影响 [J]. 锦州医科大学学报, 2024, 45(3): 25-28.
- [50] 常江, 王颖, 李永妍, 等. 姜黄素对高糖诱导人肾小管上皮细胞线粒体自噬的影响 [J]. 包头医学院学报, 2023, 39(6): 24-29.
- [51] 董浩男. 姜黄素通过调控 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬对高糖环境下肾小管上皮细胞的影响 [D]. 锦州: 锦州医科大学, 2023.
- [52] Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(1): 55-71.
- [53] Zhao H, Yang C G, Liu T, *et al.* The roles of gut microbiota and its metabolites in diabetic nephropathy [J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1207132.
- [54] 刘砾砾. 姜黄素对脂多糖诱导 2 型糖尿病大鼠的作用

- 及其机制研究 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2015.
- [55] Sun W J, Mei X T, Wang J S, *et al.* Zn(II)-curcumin prevents cadmium-aggravated diabetic nephropathy by regulating gut microbiota and zinc homeostasis [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1411230.
- [56] Khajehdehi P, Pakfetrat M, Javidnia K, *et al.* Oral supplementation of turmeric attenuates proteinuria, transforming growth factor- β and interleukin-8 levels in patients with overt type 2 diabetic nephropathy: A randomized, double-blind and placebo-controlled study [J]. *Scand J Urol Nephrol*, 2011, 45(5): 365-370.
- [57] Yang H, Xu W, Zhou Z, *et al.* Curcumin attenuates urinary excretion of albumin in type II diabetic patients with enhancing nuclear factor erythroid-derived 2-like 2 (Nrf2) system and repressing inflammatory signaling efficacies [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2015, 123(6): 360-367.
- [58] Vanaie A, Shahidi S, Iraj B, *et al.* Curcumin as a major active component of turmeric attenuates proteinuria in patients with overt diabetic nephropathy [J]. *J Res Med Sci*, 2019, 24: 77.
- [59] Shafabakhsh R, Asemi Z, Reiner Z, *et al.* The effects of nano-curcumin on metabolic status in patients with diabetes on hemodialysis, a randomized, double blind, placebo-controlled trial [J]. *Iran J Kidney Dis*, 2020, 14(4): 290-299.

[责任编辑 赵慧亮]