

基于黄芪多糖多维度药理作用应用于糖尿病肾病的机制及其剂型研究进展

苏小宏¹, 林雪琪¹, 黎志栋¹, 李铭莹¹, 时 军¹, 吴传斌², 朱春娥^{1*}

1. 广东药科大学中药学院, 广东 广州 510006

2. 暨南大学药学院, 广东 广州 510032

摘 要: 糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病最常见的并发症之一, 最终可能导致终末期肾病。黄芪多糖是黄芪的主要有效成分, 近年来被证实具有抗氧化应激、抗炎和免疫调节等功效。基于黄芪多糖可清除活性氧、调节腺苷酸活化蛋白激酶信号通路、抑制炎症因子释放、调节免疫应答等多维度药理作用, 其可降低 DN 患者因氧化应激导致的肾损伤, 减轻肾脏的炎症反应, 并改善免疫微循环, 最终保护患者的肾功能, 延缓 DN 的进程。但黄芪多糖为酸性杂多糖及葡聚糖大分子混合物, 其膜渗透性差, 口服生物利用度低, 所以临床应用受到了限制。通过基于黄芪多糖的多维度药理作用, 综述黄芪多糖治疗 DN 的作用机制, 并对黄芪多糖的剂型研究进行总结, 为黄芪多糖用于 DN 提供参考和指导。

关键词: 黄芪多糖; 杂多糖; 糖尿病肾病; 抗氧化应激; 剂型研究

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)02-0721-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.02.029

Research progress on mechanism and formulation of *Astragalus* polysaccharides in treatment of diabetic nephropathy based on its multi-dimensional pharmacological effects

SU Xiaohong¹, LIN Xueqi¹, LI Zhidong¹, LI Mingying¹, SHI Jun¹, WU Chuanbin², ZHU Chun'e¹

1. School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

2. College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510032, China

Abstract: Diabetic nephropathy (DN) is one of the most common complications of diabetes, which may eventually lead to end-stage renal disease. *Astragalus* polysaccharides (APS) are the main active components of Huangqi (*Astragali Radix*) and have been proven to possess multiple functions such as antioxidative stress, anti-inflammation and immunomodulation in recent years. Based on the multi-dimensional pharmacological effects of scavenging reactive oxygen species and regulating adenosine monophosphate activated protein kinase signaling pathway, inhibiting the release of inflammatory factors, and regulating immune responses, APS can reduce the renal injury caused by oxidative stress in patients with DN, reduce the inflammatory response of the kidneys, improve the immune microcirculation, exhibit renal protective effects, and ultimately delay the progression of DN. However, APS are macromolecular mixtures by acidic heteropolysaccharides and dextran, with poor membrane permeability and low oral bioavailability, which limit their clinical application. This article reviews the mechanism of action of APS in treatment of DN based on their multi-dimensional pharmacological effects and summarizes the research on the formulations of APS, which provide reference and guidance for the application of APS in DN.

Key words: *Astragalus* polysaccharide; heteropolysaccharide; diabetic nephropathy; antioxidant stress; formulation research

糖尿病是一种慢性代谢性疾病, 目前, 全球糖尿病的患病率在不断增加。糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病进展过程中发生的微血

管并发症之一^[1], 患者早期主要表现为不同程度的蛋白尿、肾功能下降和血压升高等, 晚期可能发展为终末期肾病^[2]。目前, DN 的早期治疗主要以控制

收稿日期: 2025-09-17

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目 (82003665); 广东省学位与研究生教育改革研究项目 (2023JGXM_087)

作者简介: 苏小宏, 女, 硕士研究生, 研究方向为药物缓控释制剂。E-mail: suxiaohong2023@163.com

*通信作者: 朱春娥, 副教授, 硕士生导师, 从事药物缓控释制剂及肺部吸入给药制剂研究。E-mail: zhuchune1108@163.com

血糖、血压以及血脂为主,如若进入了晚期肾衰竭阶段,则无法逆转发病过程,严重影响患者的生活质量和身心健康^[3]。

关于 DN,中医记载最早可追溯到《黄帝内经》中的“消瘴”和“消渴病”^[4]。中医认为五脏虚弱,尤其是脾肾虚衰,是 DN 的发病基础。中医建议以扶正祛邪、恢复机体平衡为原则,结合益气养阴、活血通络等方法,辅以化痰、祛湿、解毒等药物来治疗 DN^[5]。

黄芪因其补益功效,具有健脾补中、升阳举陷、益卫固表、利尿等药理作用,是目前治疗 DN 的主要药物之一^[6]。黄芪多糖是黄芪的主要活性成分,为酸性杂多糖及葡聚糖的混合物^[7]。研究发现,不同相对分子质量黄芪多糖在功效上具有显著差异,如相对分子质量小的黄芪多糖展现出更强的自由基清除能力和抗氧化活性,相对分子质量大的黄芪多糖则具备更出色的免疫调节和抗肿瘤等功效^[8]。近年来,随着对黄芪多糖的深入研究,其药理作用得到广泛关注,特别是对 DN 的治疗情况,成为了近年的研究热点之一

1 黄芪多糖的概述

1.1 来源与特点

黄芪最早记录于《神农本草经》,常用于治疗因气虚引起的感冒、乏力、慢性腹泻及食欲不振等^[9]。黄芪多糖为黄芪的主要活性成分之一,具有抗氧化、抗炎、抗病毒、保肝护肝、免疫调节、造血和

神经保护作用等生物活性^[10]。近期研究发现,基于黄芪多糖复杂的化学组成,其可协同调控多个信号通路,展现出多维度的作用特点,且安全性高,无明显不良反应,是治疗 DN 的新选择^[11]。

1.2 主要药理作用

黄芪多糖具有广泛的药理活性,通过多重机制发挥抗氧化、抗炎及免疫调节作用,在治疗 DN 中展现出极大潜力(图 1)。在抗氧化方面,黄芪多糖能有效清除自由基及活性氧,增强超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性,减轻氧化应激相关损伤,对 DN、神经退行性疾病、动脉粥样硬化等与氧化损伤密切相关的疾病均具有改善作用^[12-13]。在抗炎作用上,黄芪多糖通过抑制核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)和丝裂原活化蛋白激酶信号通路,降低肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IL-1 β 等促炎因子的表达,并可促进巨噬细胞向 M2 型(替代活化巨噬细胞)极化,从而减缓炎症反应的发生^[14-15]。在免疫调节方面,黄芪多糖能够激活巨噬细胞、T 细胞和自然杀伤细胞,促进 IL-2、 γ 干扰素等细胞因子释放,增强机体特异性和非特异性免疫应答,并通过调控 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/NF- κ B、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 等信号通路在抗感染、抗肿瘤及辅助治疗中发挥积极作用^[16-19]。由此可见,黄芪多糖在 DN 防治中展现出多维度干预的特点,具有极大的临床应用潜力。

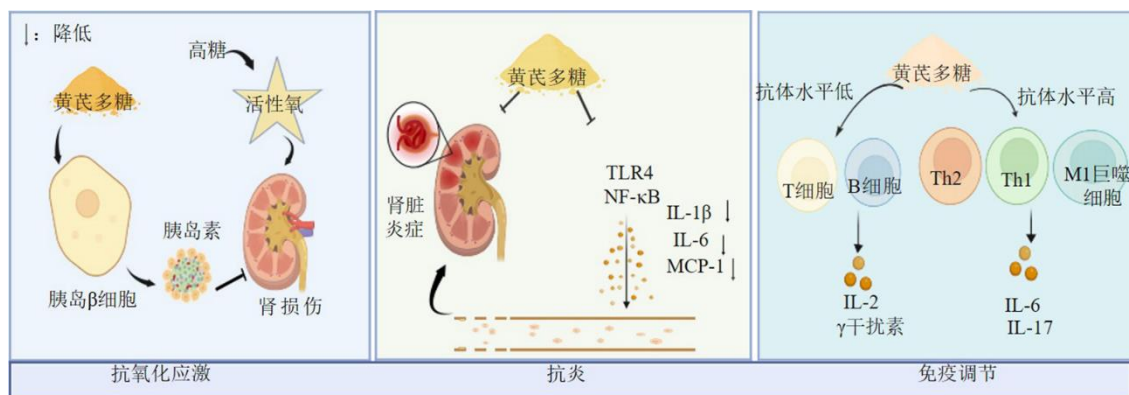


图 1 黄芪多糖的主要药理作用

Fig. 1 Pharmacological effects of *Astragalus polysaccharides*

2 黄芪多糖治疗 DN 的机制

2.1 抗氧化应激

氧化应激与糖尿病的发生和发展密切相关,糖尿病患者的高血糖会诱导线粒体中活性氧增多,从而损伤胰岛 β 细胞,减少胰岛素的分泌。腺苷酸活

化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 和沉默信息调节蛋白 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 作为代谢调节剂和能量传感器,在 DN 的生理病理过程中发挥着重要作用^[20]。黄芪多糖通过改善细胞能量代谢,有效激

活 SIRT1 和 AMPK 信号通路,活化的 SIRT1 与 AMPK 之间形成正向互馈机制,增强彼此活性,进而协同作用于下游关键靶点——过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α),显著提升其转录活性。激活后的 PGC-1 α 作为线粒体生物合成的主要调控因子,可促进线粒体的生成,并维持线粒体的功能,从而从源头上降低活性氧的产生,减轻高糖环境所诱发的 DN 小鼠肾小管上皮细胞氧化应激损伤和脂质沉积^[21]。Tuo 等^[22]通过 CCK-8 和 Western blotting 法检测黄芪多糖对脂多糖诱导的大鼠心肌细胞氧化应激的影响,组织病理学结果显示,黄芪多糖能降低脂质沉积及 IL-1 β 、TNF- α 和 NF- κ B 蛋白的水平,减轻心肌组织的病理病变。同时,基于黄芪多糖对 AMPK 信号通路的激活作用,大鼠心肌细胞自噬增强,最终降低了氧化应激水平。可见,黄芪多糖通过调控 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 这一核心信号通路,增强线粒体功能,是其对抗 DN 氧化应激损伤的重要分子机制之一。

此外,氧化应激还与 DN 发展过程中产生的微循环障碍密切相关。长期高糖环境可引起肾脏微血管结构和功能损伤,导致血管内皮功能障碍,并诱发组织缺血、缺氧和炎症反应^[23]。在此过程中,一氧化氮生物利用度下降,同时内皮素-1 等缩血管活性物质释放增加,进一步加剧微循环紊乱。有研究表明,黄芪多糖 100~400 mg/kg 可有效清除 KK-Ay 小鼠自由基,抑制一氧化氮-ONOO⁻氧化应激通路,降低内皮素-1、血管性血友病因子和硝基酪氨酸等损伤相关标志物的表达,修复内皮功能,改善微循环,保护肾功能,延缓 DN 的疾病进展^[24]。

2.2 抗炎

炎症因子是驱动蛋白尿发生与发展的核心病理环节,在 DN 发展过程中起着关键作用。糖尿病患者若无其他肾脏疾病和尿路感染的前提下,持续性尿液白蛋白排泄率高于 300 mg/24 h,即判定为 DN。DN 患者伴有或不伴有慢性肾功能不全,肾脏超滤及毛细血管对尿液中大分子和蛋白质的渗透性增加,表现为微量蛋白尿。随着肾病的发展,微量蛋白尿进一步加剧炎症和肾损伤,形成恶性循环,蛋白尿程度加剧、肾小球滤过率降低,最终可能导致终末期肾病^[25]。

DN 患者体内血糖升高会引起炎症反应,其机

制在于高血糖会激活 TLR4 及其下游的 NF- κ B 信号通路,而 NF- κ B 的活化又会进一步启动并触发 NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎症小体途径,导致促炎因子 IL-1 β 和 IL-18 的成熟与释放,形成炎症级联放大效应,加重组织损伤^[26]。Guo 等^[27]建立 DN 大鼠模型和肾小球足细胞模型,用于探究黄芪多糖对炎症因子的影响。结果显示黄芪多糖可通过抑制 TLR4/NF- κ B 通路,进而下调炎症因子 IL-1 β 、IL-6、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 的表达,减轻 DN 大鼠的肾损伤。Chen 等^[28]用黄芪多糖治疗 db/db 小鼠 12 周后,与对照组相比,给药组小鼠肾小管损伤显著减轻,炎性细胞浸润有所减少,24 h 尿蛋白排泄量和空腹血糖均显著降低,葡萄糖耐量得到改善。同时,黄芪多糖还能抑制 NLRP3 炎症小体活化,减少 IL-1 β 和 IL-18 的释放,进一步阻断炎症反应^[29]。李希等^[30]建立了糖尿病认知障碍大鼠模型,研究发现黄芪多糖能够同步下调 TLR4/NF- κ B 通路和 NLRP3 信号蛋白的表达,降低血清中 IL-6、TNF- α 、MCP-1 等炎症指标的水平。综上,黄芪多糖可通过协同调控 TLR4/NF- κ B 通路和 NLRP3 等途径,抑制肾脏局部炎症反应,减轻肾组织炎性细胞浸润和炎性因子释放,实现抗炎功效,最终改善肾小球滤过屏障功能,降低血管通透性,减少尿蛋白排泄,延缓 DN 进展。

2.3 免疫调节

根据活化状态和功能的差异,巨噬细胞可以分为 M1 型(经典活化巨噬细胞)和 M2 型。在糖尿病状态下,持续性高血糖可诱导巨噬细胞向 M1 表型极化,进而引发辅助性 T 细胞 1 (helper T cell 1, Th1)/Th2 免疫应答失衡及 T 细胞介导的细胞免疫紊乱,该过程会导致组织修复功能障碍,形成促纤维化的免疫微环境,从而加速肾单位损伤^[31]。

黄芪多糖具有双向免疫调节特性,即当抗体水平较低时,可促进淋巴细胞增殖及细胞因子分泌,增强免疫应答;而抗体水平较高时,可抑制细胞因子分泌,从而避免过度免疫应答^[32]。Liu 等^[33]研究发现在自身免疫性脑脊髓炎小鼠模型中,黄芪多糖可下调 miR-155 表达,促使巨噬细胞由 M1 型向 M2 型极化,进而调控 T 淋巴细胞亚群平衡、纠正 Th1/Th2 偏移并增强 T 细胞功能,最终促进组织修复与免疫稳态重建,通过免疫抑制作用实现对疾病

的控制。Zhao 等^[34]将黄芪多糖作为免疫佐剂, 研究其对流感裂解疫苗和重组严重急性呼吸综合征 Cov-2 疫苗的免疫调节作用, 结果发现黄芪多糖可诱导抗体维持高浓度水平至少 20 周, 为小鼠提供长期的免疫保护, 显示出显著的免疫增强效应。由此可见, 黄芪多糖通过上调或下调免疫细胞、免疫因子和信号分子等途径, 影响机体的特异性和非特异性免疫, 实现对 DN 的治疗作用。

2.4 其他机制

黄芪多糖在增强机体胰岛素敏感性及调节肠道菌群稳态方面, 也展现了一定的优势。研究显示, 黄芪多糖能抑制蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 的活性, 并促进胰高血糖素样肽-1 的分泌, 从而增加机体对胰岛素的敏感性, 帮助机体合理摄取和利用血液中的葡萄糖, 减轻高胰岛素血症和糖代谢异常对肾脏的持续损害^[35]。此外, Chen 等^[36]还发现黄芪多糖可通过调控 2 型糖尿病模型小鼠的肠道特定微生物菌群, 修复肠道屏障的损伤, 实现降血糖的功能。

3 黄芪多糖用于 DN 的剂型研究

黄芪多糖为亲水性大分子混合物, 透过生物膜主要依赖于细胞间隙通道, 所以膜渗透性低; 同时,

黄芪多糖表面带有负电荷, 口服给药后易与肠黏膜形成静电排斥, 从而阻碍其在胃肠道的渗透作用, 导致口服生物利用度低^[37]。目前, 黄芪多糖在临床上主要以静脉注射的方式给药, 存在不明确的过敏风险。因此, 通过制剂学方法改善黄芪多糖的膜渗透性及生物利用度是目前研究者们共同面临的难题。

3.1 纳米粒

药物纳米化技术能有效提高药物的溶解度及稳定性、减少不良反应, 改善药物的生物利用度等优势。近年来, 将纳米给药技术用于黄芪多糖的研究成为热点之一, 也为黄芪多糖的临床应用提供了多样化选择。如 Xu 等^[38]采用复乳溶剂挥发法制备了卵清蛋白 (ovalbumin, OVA) 负载 pH 响应性黄芪多糖-聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒。该纳米粒呈表面光滑的圆球形, 药物包封率约为 74.75%, 具有稳定、持久的释药特性及细胞内靶向性。与黄芪多糖游离药物相比, OVA 负载的 pH 响应性黄芪多糖-PLGA 纳米粒能显著增强 Th1 偏向性免疫应答, 促进小鼠脾淋巴细胞和树突状细胞的增殖、分化和成熟, 具有更优的免疫增强效果。其他关于黄芪多糖纳米粒的相关研究结果见表 1。

表 1 黄芪多糖纳米粒的研究

Table 1 Research on *Astragalus* polysaccharide nanoparticles

载体材料	制备方法	纳米粒特点	应用领域	药效学结果	文献
壳聚糖	离子凝胶法	粒径 105~115 nm, 包封率 (89.20±0.77) %	减少脓毒症大鼠的心肌损伤, 降低促炎因子的分泌	心肌肌钙蛋白 I、C 反应蛋白和白细胞水平降低	39
聚乳酸-羟基乙酸共聚物	双重乳化溶剂蒸发法	粒径 (127.0±1.2) nm, 荷负电	增强机体免疫能力	淋巴细胞显著增殖, MHC-II、CD80 和 CD86 表达量增加	40
聚乳酸-羟基乙酸共聚物	W/O/W 多重乳化溶剂蒸发法	粒径 98.7~128.7 nm	高活性的免疫佐剂	淋巴细胞显著增殖, T 细胞 CD4/CD8 的值增大	41
透明质酸	溶剂蒸发法	粒径 (110.6±12.8) nm, 包封率 (32.40±0.19) %	抑制炎症, 保护软骨细胞	MMP9、MMP13、TNF-α 和骨桥蛋白表达降低	42
超顺磁性氧化铁纳米复合物	碳二亚胺偶联酯化法	粒径 (82.93±1.47) nm, 荷负电	不干扰巨噬细胞增殖, 并增强巨噬细胞对肝癌细胞的杀伤作用	活性氧水平增高, 肿瘤细胞存活率降低	43

MHC-II-主要组织相容性复合体 II 类分子; MMP9-基质金属蛋白酶 9。

MHC-II-major histocompatibility complex class II molecules; MMP9-matrix metalloproteinase 9.

3.2 脂质体

脂质体由脂质双分子层构成, 其可将亲水性药物包裹在亲水区, 将疏水性药物包埋于磷脂双分子层的疏水区。脂质体因具有类生物膜囊泡结构, 其具有生物相容性好、靶向性高, 免疫原性低等优势, 在现代医药领域中有广泛的应用。

Liu 等^[44]将黄芪多糖和 OVA 共同包封于长循

环脂质体中, 采用 *N*-琥珀酰亚胺-3-(2-吡啶基二硫) 丙酸酯作为交联剂, 实现了抗体与脂质体的共价偶联。该脂质体进一步与抗体结合, 得到了可靶向树突状细胞的长循环脂质体 (immune targeted long circulating liposomes, iLPSM), 其制备流程见图 2。实验结果表明, iLPSM 能够促进巨噬细胞增殖并迅速被巨噬细胞吞噬, 同时, 基于抗原抗体特异性结

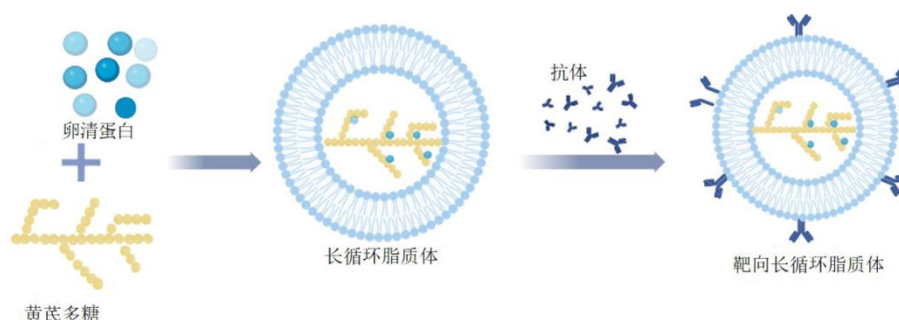


图 2 黄芪多糖靶向树突状细胞的长循环脂质体的制备流程

Fig. 2 Preparation of long-circulating liposomes of *Astragalus* polysaccharide targeting dendritic cells

合功能, iLPSM 可显著提高 OVA 特异性免疫球蛋白 G 的抗体滴度, 促进细胞因子、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞的分化。此外, iLPSM 还能延长药物在注射部位的滞留时间, 维持免疫应答的持续性。叶钰滢等^[45]采用薄膜分散法成功制备了包封率高、粒径均匀的黄芪多糖脂质体, 旨在克服黄芪多糖稳定性差, 生物利用度低, 不易被吸收等关键问题。细胞实验结果显示, 脂质体有效提升了黄芪多糖在人结肠癌 Caco-2 细胞中的渗透率和吸收率, 这可能是由于脂质体保护了黄芪多糖免受肠道外排蛋白(如 P-糖蛋白)的影响, 降低了外排作用, 并促进黄芪多糖透过肠上皮屏障, 最终提高了药物的口服生物利用度。

纳米脂质体是尺寸在纳米级别的脂质体, 其不仅能作为载体, 有效提升黄芪多糖的口服生物利用度, 还能增强药物的靶向性, 从而更精准、有效地作用于病灶部位^[46]。Zhu 等^[47]将黄芪多糖制备成纳米脂质体(*Astragalus* polysaccharides nanoliposome, APS-NL)用于治疗卒中相关性肺炎。该研究通过脂多糖构建体外肺上皮细胞损伤模型, 结果发现 APS-NL 能显著抑制细胞凋亡、减少炎症因子释放, 并缓解氧化应激。在分子机制上, APS-NL 通过上调长链非编码 RNA OIP5-AS1, 使其作为内源性 RNA 竞争吸附 miRNA-128-3p, 从而解除 miRNA-128-3p 对靶基因 *SIRT1* 的抑制, 最终激活 SIRT1 通路, 增强细胞的自我保护和修复能力, 提高了黄芪多糖的疗效。由此可见, 将黄芪多糖制备成脂质体后, 可显著改善黄芪多糖的药效。

3.3 微球

微球是药物分散或吸附在聚合物基质中形成的微粒给药体系, 直径为 1~1 000 μm , 基于聚合物基质的性质, 微球可实现缓释及靶向等功能^[48]。Wang 等^[49]采用喷雾干燥法制备黄芪多糖壳聚糖鼻

腔给药微球, 该微球粒径为 40~60 μm , 呈表面皱缩的球形。在 pH 值为 6.8 缓冲液中黄芪多糖壳聚糖微球的 24 h 释药率可达 93.76%, 是一种理想的缓释制剂。此外, 体内实验结果发现, 黄芪多糖壳聚糖微球能显著减少大鼠鼻黏膜组织中嗜酸性粒细胞浸润, 抑制 IL-4 的表达, 且无明显的肝肾毒性。为了降低免疫检查点阻断 (immune checkpoint blockade, ICB) 疗法的副作用, 并提升治疗效果, Wang 等^[50]基于“药食同源”理念, 成功开发了一种口服黄芪多糖微球。该研究采用微流控技术将黄芪多糖与小球藻共同包封于具有结肠靶向功能的透明质酸微球中, 旨在通过调节肠道菌群增强机体的抗肿瘤免疫反应。在 B16F10 黑色素瘤肺转移模型中, 黄芪多糖微球与 ICB 疗法联用, 表现出显著的“增效减毒”作用。疗效上, 联合治疗使肿瘤抑制率提高至 99.4%, $\text{CD8}^+/\text{CD4}^+$ T 细胞比例也显著上升, 有效激活了抗肿瘤免疫应答; 安全性方面, 该方案将 ICB 治疗小鼠的生存率从 20%提升至 80%, 并明显缓解了免疫相关性结肠炎和肺炎症状。

Wang 等^[51]采用溶剂蒸发法制备黄芪多糖纳米胶束, 并通过微流控技术将纳米胶束包封于甲基丙烯酸酯化明胶 (gelatin methacryloyl, GelMA) 基质中, 成功构建了一种新型的纳米胶束-水凝胶复合微球 (GelMA@APPA), 并以口服途径递送黄芪多糖。实验结果显示, GelMA@APPA 表现出可控的降解性及良好的生物相容性, 能被软骨细胞有效摄取。进一步机理研究发现, GelMA@APPA 递送的黄芪多糖能激活成纤维细胞生长因子受体 2 信号通路, 从而显著促进软骨细胞的增殖与修复。可见, 将黄芪多糖开发成具有缓释及靶向功能的微球, 可在一定程度上解决口服给药的难题。

3.4 纳米乳/微乳

纳米乳/微乳是以油、水和表面活性剂构成的胶

态体系,其特点在于能够提高难溶性药物的溶解度和生物利用度^[52]。巫传玲等^[53]成功制备了粒径约 31.2 nm 的黄芪多糖微乳凝胶。研究发现,该微乳凝胶 12 h 累积渗透量达 $(601.28 \pm 15.76) \mu\text{g}/\text{cm}^2$,显著高于黄芪多糖水凝胶的皮肤渗透速率及皮肤滞留量。将微乳凝胶进一步与微针技术联用后,12 h 药物的累积渗透量增至 $(1\,330.07 \pm 29.06) \mu\text{g}/\text{cm}^2$,其递送效率有了新的突破。

Shi 等^[54]和罗钰等^[55]采用伪三元相图结合相反转技术,成功制备了一种新型黄芪多糖纳米乳。该纳米乳的水合直径约为 78.82 nm,具有优异的稳定性,并可同时激活体液免疫与细胞免疫。实验模型中,黄芪多糖纳米乳诱导了特异性抗体的分泌、促进了免疫球蛋白 G1/免疫球蛋白 G2a 的平衡及关键细胞因子(γ 干扰素、IL-1 β)的产生,其机制可能与纳米乳促进了抗原提呈和淋巴细胞增殖有关。Mai 等^[56]以聚山梨醇酯 20 与聚山梨醇酯 80 为复合乳化剂,经探针超声均质技术成功制备了黄芪多糖纳米乳,该纳米乳显著提升了黄芪多糖的细胞渗透性,具有明显的免疫调节功能,提高了黄芪多糖的生物利用度。综上,基于纳米乳/微乳技术,可有效提高黄芪多糖的膜渗透性,最终提高黄芪多糖的生物利用度。

4 结语与展望

中医理论中,DN 的临床表现可归结为脾肾气化不足、肝肾精血亏损、虚阳不潜,痰浊瘀血内阻等。黄芪多糖通过抗氧化应激、抗炎和调节免疫功能等多种药理作用,减少 DN 患者尿蛋白的排泄、抑制肾小管上皮细胞转分化、改善微循环,降低患者肾脏的病理损伤,因此,黄芪多糖对 DN 的治疗具有极大的应用潜力。同时,基于黄芪多糖的药理作用,其在肿瘤、慢性肝病及心血管疾病等疾病中也有一定的治疗作用。与化学药相比,中药提取物黄芪多糖不仅不良反应小、疗效显著,还具有多维度药理协同功效,在治疗过程中呈现出独特的优势。然而,黄芪多糖为大分子酸性杂多糖,其生物膜穿透能力差,静脉注射给药存在高过敏风险,口服给药易与肠黏膜形成静电排斥,导致生物利用度低。所以,通过制剂学方法解决黄芪多糖的应用难题,是近年来制剂学研究者关注的热点,也是极具发展潜力的方向。本文全面阐述了黄芪多糖通过抗氧化、抗炎及免疫调节等多途径延缓 DN 发生发展的药理基础,并重点分析了纳米粒、脂质体、微乳

与微乳等新型递药系统在提高黄芪多糖生物利用度方面的潜力与设计策略,旨在弥补和完善黄芪多糖的应用局限性,为黄芪多糖在中的应用提供更多可靠的研究数据。

尽管黄芪多糖在 DN 防治领域展现出巨大潜力,但从基础研究走向临床转化仍面临诸多挑战。未来研究可深入探索黄芪多糖与其他中药活性成分(如黄芪甲苷)或 DN 治疗药物(如 SGLT2 抑制剂)的相互作用关系,设计诸如外泌体或细胞膜仿生纳米粒等前沿给药系统递送黄芪多糖,实现精准、可控、高效治疗 DN。在临床转化过程中,还需重点解决制剂规模化生产的质量控制和临床前安全性评价,致力验证其对延缓肾功能衰退或降低终末期肾病发病率的效果,将黄芪多糖开发为治疗 DN 的前沿药物。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Lovrenčić M V, Božičević S, Duvnjak L S. Diagnostic challenges of diabetic kidney disease [J]. *Biochem Med*, 2023, 33(3): 030501.
- [2] 宋洞琪,李继娇,张雪蕾,等.糖尿病肾脏疾病致终末期肾病维持性血液透析患者透析后高血压的相关影响因素研究[J].*药物生物技术*, 2025, 32(3): 314-318.
- [3] Jiang H J, Zhang H, Zhang R Z. Construction and verification of predictive model for influencing factors of quality of life in patients with type 2 diabetic nephropathy: A hospital-based retrospective study [J]. *Arch Esp Urol*, 2023, 76(6): 418-424.
- [4] 尹家桐,王彤,邹伦霞,等.中医“三消”治疗糖尿病肾病的临床疗效的研究进展[J/OL].*实用中医内科杂志*, (2025-08-20) [2025-09-13]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1187.R.2025.0819.1720.008>.
- [5] 黄家望,俞赞丰,黄湘宁,等.从“咸入肾”理论探讨咸味中药在治疗糖尿病肾病中的应用[J/OL].*中药药理与临床*, (2025-08-13) [2025-09-13]. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.20250813.004>.
- [6] 宋建波,廖晖,李元平.基于网络药理学探讨黄芪治疗糖尿病肾病作用机制[J].*中草药*, 2020, 51(11): 2988-2996.
- [7] 文雨薇,李科,吕弯弯,等.黄芪多糖 APS-I、APS-II 制备及其对溃疡性结肠炎小鼠抗炎活性[J].*中草药*, 2024, 55(14): 4759-4770.
- [8] Bai C, Huang G W, Qi X, et al. Impact of Astragalus polysaccharide, chitosan and xylo-oligosaccharide on intestinal physicochemical properties and gut microbiota disorder of *Pelteobagrus fulvidraco* caused by transport stress [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 321(Pt1): 146169.

- [9] Ye M, Fan M H, Zhao Y, *et al.* Low molecular weight *Astragalus membranaceus* polysaccharides alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice [J]. *Carbohydr Polym*, 2025, 367: 124050.
- [10] 陆怡铭, 赵天成, 谢梓沅, 等. 黄芪及其活性成分抑制非小细胞肺癌研究进展 [J]. *中药材*, 2025, 48(6): 1596-1604.
- [11] 王丞, 姚坪, 陈惠丽. 黄芪多糖活性的研究进展 [J]. *中国动物保健*, 2024, 26(6): 105-106.
- [12] He Y, Zhao W J, Yang Z C, *et al.* Protective effect of *Astragalus* polysaccharide on diabetic nephropathy: A systematic review and Meta-analysis reveals the efficacy and potential mechanisms [J]. *Biomed Rep*, 2025, 22(5): 85.
- [13] 金荣耀, 茹娅娟. 黄芪的药理活性及其治疗胃溃疡的作用机制研究进展 [J]. *中药材*, 2024, 47(9): 2401-2406.
- [14] 梅小龙, 张坤, 樊俐慧, 等. 中药调控氧化应激防治糖尿病肾病的研究现状 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2025, 41(1): 127-131.
- [15] Liang H, Tao S M, Wang Y Y, *et al.* *Astragalus* polysaccharide: Implication for intestinal barrier, anti-inflammation, and animal production [J]. *Front Nutr*, 2024, 11: 1364739.
- [16] Zhao Y, Lu Q J, Ma J Y, *et al.* CD8⁺ T cell infiltration-associated barrier function of brain endothelial cells is enhanced by *Astragalus* polysaccharides via inhibiting the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *J Leukoc Biol*, 2024, 117(1): qiael86.
- [17] Zhang L Z, Zhang J, Chen Y W, *et al.* Improvement of classical therapy in EGFR inhibitors-induced cutaneous adverse reaction by microneedle delivery and *Astragalus* polysaccharide [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 304: 140762.
- [18] Zhan X, Zhao W R, Wang X, *et al.* *Astragalus* polysaccharide exhibits immune-enhancing effects in gemcitabine chemotherapy by regulating tumor-associated macrophages polarization via the Toll-like receptor-4/nuclear factor- κ B/signal transducer and activator of transcription 3 pathway [J]. *Food Biosci*, 2025, 68: 106504.
- [19] Yuan H S, Xu G Q, Liu J R, *et al.* *Astragalus mongholicus* polysaccharides alleviate insulin resistance through modulation of PI3K/Akt, TLR4/NF- κ B signaling pathway and microbiota in rats with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Tradit Complement Med*, 2024, 15(3): 274-285.
- [20] Cui Y K, Lin L Y, Yu B, *et al.* Chelerythrine ameliorates renal injury in diabetic nephropathy rats by enhancing autophagy and modulating AMPK/mTOR signaling with concurrent anti-inflammatory and anti-fibrotic actions [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2025, 778: 152362.
- [21] 徐雪垠. 黄芪多糖通过 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 途径对糖尿病肾病肾小管上皮细胞线粒体的影响 [J]. *山东医药*, 2020, 60(5): 33-37.
- [22] Tuo X L, Deng Z J, Huang G C, *et al.* *Astragalus* polysaccharide attenuates overexercise-induce myocardial injury via activating AMPK signaling pathway to suppress inflammation and oxidative stress [J]. *An Acad Bras Cienc*, 2021, 94(1): e20210314.
- [23] Los-Stegienta A, Borkowska A, Cypriak K. Assessment of microvascular function using a novel technique flow mediated skin fluorescence (FMSF) in patients with diabetic kidney disease: A preliminary study [J]. *Microvasc Res*, 2022, 144: 104417.
- [24] 魏瑞贤, 杨丽霞, 崔阳阳, 等. 黄芪多糖对糖尿病肾病小鼠肾组织血管内皮损伤的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(21): 3130-3133.
- [25] Wahono A M, Harnanik T, Pasaribu I A, *et al.* Laboratory and clinical findings in mouse models of diabetic nephropathy induced with streptozotocin [J]. *BMC Endocr Disord*, 2023, 23(1): 254.
- [26] Li W T, Shao C Y, Huang P, *et al.* Optimization, characterization of *Astragalus* polysaccharides, and evaluation of anti-inflammation effect in primary cultured astrocytes via HMGB1/RAGE/NF- κ B/NLRP3 signal pathway [J]. *Ind Crops Prod*, 2023, 197: 116594.
- [27] 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.
- [28] Chen Z D, Liang H Y, Yan X X, *et al.* *Astragalus* polysaccharide promotes autophagy and alleviates diabetic nephropathy by targeting the lncRNA Gm41268/PRLR pathway [J]. *Ren Fail*, 2023, 45(2): 2284211.
- [29] Zhang X R, Wen S L, Liu Q, *et al.* Multi-functional nanozyme-integrated *Astragalus* polysaccharide hydrogel for targeted phased therapy in diabetic wound healing [J]. *Nano Today*, 2025, 62: 102739.
- [30] 李希, 武洁, 王英虎, 等. 黄芪多糖调节 TLR4/NLRP3/Caspase-1 信号通路对糖尿病认知障碍大鼠的保护作用及机制研究 [J]. *中药药理与临床*, 2025, 41(5): 33-38.
- [31] Sha W J, Zhao B, Wei H Z, *et al.* *Astragalus* polysaccharide ameliorates vascular endothelial dysfunction by stimulating macrophage M2 polarization via potentiating Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2023, 112: 154667.
- [32] Wang X Y, Wang R C, Qu Z Y, *et al.* Advances on immunoregulation effect of *Astragalus* polysaccharides [J]. *Front Nat Prod*, 2022, 1: 971679.
- [33] Liu X J, Ma J Y, Ding G Q, *et al.* Microglia polarization

- from M1 toward M2 phenotype is promoted by *Astragalus* polysaccharides mediated through inhibition of miR-155 in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 5753452.
- [34] Zhao D P, Chen X H, Wang L Y, *et al.* Bidirectional and persistent immunomodulation of *Astragalus* polysaccharide as an adjuvant of influenza and recombinant SARS-CoV-2 vaccine [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 234: 123635.
- [35] Song Q B, Cheng S W, Li D, *et al.* Gut microbiota mediated hypoglycemic effect of *Astragalus membranaceus* polysaccharides in *db/db* mice [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1043527.
- [36] Chen X X, Chen C, Fu X. Hypoglycemic effect of the polysaccharides from *Astragalus membranaceus* on type 2 diabetic mice based on the gut microbiota-mucosal barrier [J]. *Food Funct*, 2022, 13(19): 10121-10133.
- [37] Chen T, Xie L M, Shen M Y, *et al.* Recent advances in *Astragalus* polysaccharides: Structural characterization, bioactivities and gut microbiota modulation effects [J]. *Trends Food Sci Technol*, 2024, 153: 104707.
- [38] Xu S W, Feng Z A, Zhang Y, *et al.* pH-responsive *Astragalus* polysaccharide-loaded PLGA nanoparticles as an adjuvant system to improve immune responses [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 222(Pt B): 1936-1947.
- [39] Xu X Y, Rui S Z, Chen C, *et al.* Protective effects of *Astragalus* polysaccharide nanoparticles on septic cardiac dysfunction through inhibition of TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 153: 977-985.
- [40] 徐书雯. 胞内 pH 敏感型黄芪多糖 PLGA 纳米粒作为抗原佐剂的研究 [D]. 南京: 南京农业大学, 2019.
- [41] Xu S W, Wusiman A, Liu Z G, *et al.* pH-responsive *Astragalus* polysaccharides-loaded poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles and their *in vitro* immunogenicity [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 125: 865-875.
- [42] Lu G B, Du L, Lu J S, *et al.* Nanoparticles containing hyaluronan acid and *Astragalus* polysaccharides for treating osteoarthritis [J]. *Int J Polym Sci*, 2019, 2019(1): 8143528.
- [43] 黄琳清, 史新萌, 王静蓉, 等. 黄芪多糖-超顺磁性氧化铁纳米复合物的制备及其诱导巨噬细胞极化的活性研究 [J]. *药学报*, 2023, 58(3): 779-788.
- [44] Liu Q Q, Zhang X N, Chai D K, *et al.* Enhancement of the immune response via the facilitation of dendritic cell maturation by CD-205 receptor-mediated long-circling liposomes acting as an antigen and *Astragalus* polysaccharide delivery system [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 119: 110242.
- [45] 叶钰滢, 王鸿鑫, 刘栩沂, 等. 黄芪多糖脂质体的制备及其在 Caco-2 细胞模型的转运特性研究 [J]. *中国畜牧兽医*, 2024, 51(10): 4606-4615.
- [46] 蔡嘉, 黄红武, 彭丙枫, 等. 线粒体靶向纳米制剂在癌症免疫治疗中的研究进展 [J/OL]. [2025-09-19] [2025-09-30]. <https://doi.org/10.16438/j.0513-4870.2025-0199>.
- [47] Zhu W D, Yu L F, Zhu Z, *et al.* *Astragalus* polysaccharide nano-liposomes modulate the inflammatory response and oxidative stress in stroke-associated pneumonia by increasing OIP5-AS1 to regulate the miR-128-3p/SIRT1 pathway [J]. *Nanosci Nanotechnol Lett*, 2020, 12(12): 1422-1430.
- [48] Dhadde G S, Mali H S, Raut I D, *et al.* A review on microspheres: Types, method of preparation, characterization and application [J]. *Asian J Pharm Technol*, 2021: 149-155.
- [49] Wang S S, Sun Y Q, Zhang J J, *et al.* *Astragalus* polysaccharides/chitosan microspheres for nasal delivery: Preparation, optimization, characterization, and pharmacodynamics [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 230.
- [50] Wang R X, Zhong D N, Jin K Y, *et al.* Enhancing anti-tumor immunity and reducing toxicity: A medicine and food homology formula for ICB therapy [J]. *Cell Biomater*, doi: org/10.1016/j.celbio.2025.100182.
- [51] Wang J K, Sun T, Zhang R, *et al.* GelMA@APPA microspheres promote chondrocyte regeneration and alleviate osteoarthritis via Fgfr2 activation [J]. *Phytomedicine*, 2025, 137: 156176.
- [52] Egito E T, Amaral-Machado L, Alencar E N, *et al.* Microemulsion systems: From the design and architecture to the building of a new delivery system for multiple-route drug delivery [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2021, 11(5): 2108-2133.
- [53] 巫传玲, 邓晶晶. 微针技术联合微乳型凝胶对黄芪多糖经皮渗透率影响的考察 [J]. *中国医药工业杂志*, 2020, 51(6): 741-745.
- [54] Shi X N, Teng Z D, Yang K, *et al.* *Astragalus* polysaccharide nanoemulsion: A promising adjuvant for foot-and-mouth disease virus-like particle vaccines [J]. *Transbound Emerg Dis*, 2025, 2025: 6693841.
- [55] 罗钰, 修伟业, 王峙力, 等. 纳米乳液的制备方法及其应用研究进展 [J]. *粮食与油脂*, 2023, 36(7): 5-9.
- [56] Salem M A, Mahdy O A, Youssef F S, *et al.* First report of *Astragalus* polysaccharide nanoemulsion efficacy against clinostomid metacercariae in Nile Tilapia [J]. *Vet Parasitol*, 2025, 339: 110584.

[责任编辑 赵慧亮]