

巨噬细胞募集与极化在糖尿病肾病中的作用机制及中药干预研究进展

李 凡¹, 王 杰¹, 衣春光¹, 崔成姬², 黄 旭², 张守琳^{2*}

(1. 长春中医药大学, 吉林 长春 130117; 2. 长春中医药大学附属医院肾内科, 吉林 长春 130021)

摘要: 糖尿病肾病是糖尿病常见的微血管并发症之一, 也是引起终末期肾病的主要原因, 全球约 30%~50% 的终末期肾病由糖尿病肾病引起, 给家庭乃至国家带来沉重的负担。大量研究表明, 巨噬细胞的募集与极化在糖尿病肾病的发生发展中起着重要的作用, 巨噬细胞是肾脏浸润中最为常见的单核吞噬免疫细胞, 激活后主要分泌促细胞炎症因子, 从而导致组织损伤、蛋白尿、纤维化、肾功能下降。已有多项研究证明, 抑制巨噬细胞 M1 型极化, 促使巨噬细胞 M1/M2 分化平衡, 可抑制糖尿病肾病的进展。故本文就巨噬细胞募集与极化在糖尿病肾病中的作用机制及中医药干预作用进行系统综述, 以期为中医药治疗糖尿病肾病的后续研究及开发新药提供新的思路与方向。

关键词: 中药; 糖尿病肾病; 巨噬细胞; 募集; 极化

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2024)12-4075-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.12.027

糖尿病肾病是糖尿病常见的微血管并发症之一, 以尿蛋白排泄率进行性增加, 和(或)肾小球滤过率进行性下降为主要临床特征^[1]。研究表明, 糖尿病肾病是引起终末期肾病的主要原因, 且全球约 30%~50% 的终末期肾病由糖尿病肾病引起^[2]。因此, 积极寻求糖尿病肾病行之有效的治疗方法, 对于延缓糖尿病肾病患者进入终末期肾病的时间和提高患者的生活质量具有重要意义。

糖尿病肾病发病机制目前尚未完全阐明, 普遍认为与代谢紊乱、炎症、氧化应激、自噬、凋亡、焦亡、遗传等密切相关^[3-4]。研究表明, 巨噬细胞的募集与极化在糖尿病肾病的发生发展中起着重要的作用, 糖尿病可以通过增加巨噬细胞的募集、极化、增殖、功能障碍, 促进炎症形成和细胞凋亡, 从而加速血管凋亡^[5]。巨噬细胞是肾脏浸润中最为常见的单核吞噬免疫细胞, 激活后主要分泌促细胞炎症因子, 参与组织损伤、蛋白尿、纤维化、肾功能下降^[6]。巨噬细胞也是炎症反应中的重要细胞, 通过干预其激活并降低其激活后产生的炎症介质来治疗糖尿病肾病。已有多项研究证明, 抑制巨噬细胞 M1 型极化, 促使巨噬细胞 M1/M2 分化平衡, 可抑制糖尿病肾病的进展^[7-8]。干预巨噬细胞募集与极化已成为中医药的重要候选治疗靶点^[9]。故本文就巨噬细胞募集与极化在糖尿病肾病中的作用机制及中医药干预作用进行系统综述, 以期为后续研究提供参考。

1 巨噬细胞概述

巨噬细胞是先天免疫的重要组成部分, 具有抗原提呈、分泌细胞因子、清除受损细胞或异物等功能, 在介导组织炎症以及维持机体动态平衡等过程中发挥重要作用^[10]。根

据其来源可分为单核细胞源性巨噬细胞和组织驻留巨噬细胞^[8], 前者来源于骨髓的单核细胞从血液移行到组织器官分化而成, 后者来源于卵黄囊中的红系-髓系祖细胞、胎儿肝脏中的红系-髓系祖细胞以及造血干细胞。巨噬细胞因其高度的异质性和可塑性, 可根据机体内环境的改变而发生相应的转化, 这一过程称为巨噬细胞的极化, 分为经典激活途径的 M1 型和替代激活途径的 M2 型^[11]。其中 M1 型主要被病原体相关分子模式、危险相关分子模式、 γ -干扰素 (IFN- γ)、促炎细胞因子等激活, 通过分泌 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IL-12 等炎症因子, 促进组织炎症的发生并消灭病原微生物^[12]。M2 型则与之相反, 通过分泌 IL-4、IL-10、TGF- β 等抑炎因子来减轻炎症反应以及促进组织修复, 根据刺激因子的不同又可细分为 3 个亚群——M2a、M2b、M2c。M2a 型巨噬细胞又名伤口愈合型巨噬细胞, 主要由 IL-4、IL-13 等诱导, 具有抗炎、促进伤口愈合、组织纤维化等作用^[13]; M2b 型巨噬细胞又名调节性巨噬细胞, 主要由免疫复合物、Toll 样受体 (TLR)、IL-1R 配体等诱导, 具有双向调节炎症反应的作用, 既可分泌 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎因子, 又可分泌 IL-10、IL-12 等抑炎因子^[14]; M2c 型巨噬细胞主要由 IL-10、TGF- β 、糖皮质激素等诱导, 具有免疫抑制、基质重塑、组织修复等功能^[15]。研究表明, M1/M2 巨噬细胞可以响应特定的环境刺激而相互转换从而导致疾病的发生发展, 因此恢复巨噬细胞 M1/M2 的极化平衡对于维持机体内环境的稳态显得至关重要。

2 巨噬细胞募集及极化与糖尿病肾病

2.1 巨噬细胞募集与糖尿病肾病 研究表明, 巨噬细胞在肾脏的募集与糖尿病肾病进展、肾脏纤维化程度、24 h 蛋

收稿日期: 2024-01-19

基金项目: 吉林省自然科学基金 (20210101201JC)

作者简介: 李 凡 (1996—), 男, 博士生, 从事中医药防治肾病的研究。Tel: 18672481880, E-mail: 2448056436@qq.com

* 通信作者: 张守琳 (1969—), 女, 博士, 主任医师, 从事中医药防治肾病的研究。Tel: 15948000552, E-mail: shoulin-z@163.com

白尿定量呈正相关，且组织驻留巨噬细胞在肾脏含量极少，肾脏中浸润的巨噬细胞几乎完全由骨髓来源的单核细胞分化而成^[16]。巨噬细胞募集至肾脏是多种粘附分子和趋化因子共同作用的结果，糖尿病患者体内高血糖环境和晚期糖基化终产物（advanced glycosylation end products, AGEs）的存在导致肾血管内皮细胞以及肾实质细胞（足细胞、系膜细胞、上皮细胞等）高表达细胞间粘附分子-1（intercellular cell adhesion molecules, ICAM-1）、血管细胞粘附分子-1（vascular cell adhesion molecule, VCAM-1）等，循环单核细胞在多种粘附分子的作用下透过肾血管内皮从而募集至肾脏^[17]；组织驻留巨噬细胞作为启动或抑制免疫反应的守门人，在肾脏被高血糖环境和 AGEs 迅速激活，通过分泌单核细胞趋化因子（monocyte chemotactic factor, MCP-1）和巨噬细胞集落刺激因子（macrophage colony stimulating factor, M-CSF）诱导循环单核细胞募集至肾脏，最终导致糖尿病肾病的进展^[18-19]。同时随着巨噬细胞在肾脏的大量募集，其炎症分泌物 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 等的释放也会升高粘附分子和趋化因子水平，导致巨噬细胞在肾脏的进一步募集，放大炎症反应，由此形成恶性循环^[20]。

2.2 巨噬细胞极化与糖尿病肾病 募集至肾脏的巨噬细胞并非全部产生炎症或肾脏纤维化效应，而真正决定糖尿病肾病发生发展的主要因素是巨噬细胞的极化状态^[21]。巨噬细胞在肾脏募集后，主要通过 TLR、Notch、JAK2/STAT3 信号通路发生极化从而导致糖尿病肾病的发生发展，具体作用机制见图 1。

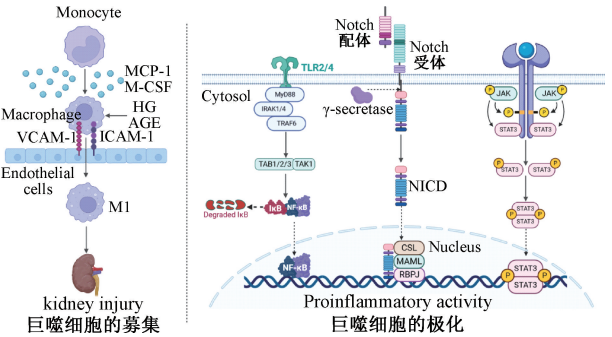


图 1 巨噬细胞募集及极化与糖尿病肾病

2.2.1 TLRs 信号通路 Toll 样受体（Toll-like receptors, TLRs）是一类在先天免疫系统中起关键作用的跨膜蛋白，分为胞内区、跨膜区、胞外区，主要表达于前哨细胞（巨噬细胞和树突状细胞等），通过识别病原体相关分子模式而介导一系列免疫炎症反应^[22]。研究表明，TLR2、TLR4 是糖尿病肾病发生发展的关键分子，当高糖与 TLR2/4 结合后，作为其内源性配体，导致 TLR2/4 的胞内 TIR 区与接头蛋白 MyD88 结合，通过 MyD88 的死亡结构域与人白介素受体相关激酶（IL-1 receptor-associated kinase, IRAK）家族蛋白分子结合成为信号转导复合物^[23-24]。该复合物继续募集并活化下游 TRAF6 分子，进一步活化 TAK1 激酶，TAK1 与 TAB1、TAB2、TAB3 形成复合物，活化下游 IKK 激酶复合物，催化 IκB 磷酸化降解，使转录因子 NF-κB 脱

离 IκB 的抑制而进入细胞核，促进 IFN 调节因子 8（interferon regulatory factor 8, IRF8）蛋白以及多种炎症因子的合成，最终诱导巨噬细胞向 M1 型极化^[25]。

2.2.2 Notch 信号通路 Notch 信号通路主要由 Notch 受体、配体和细胞内效应分子组成，广泛存在于真核生物中，在进化上高度保守，通过相邻细胞间的相互作用促进信号传导，从而介导免疫反应进程^[26]。当 Notch 信号被高糖激活后，胞内受体与跨膜配体相结合，导致胞内受体在 γ -分泌酶的作用下释放 Notch 胞内结构域（Notch intracellular domain, NICD）入核，一方面直接激活重组信号结合蛋白-J^[27]；另一方面与 CSL 蛋白结合形成转录复合物，激活 NF-κB 释放大量炎症因子，从而诱导巨噬细胞向 M1 型极化^[28]。

2.2.3 JAK2/STAT3 信号通路 JAK/STAT 途径是一条将细胞外信号传递到细胞核，并发挥免疫调节作用的重要信号通路，主要由酪氨酸激酶相关受体、酪氨酸激酶 JAKs 和转录因子 STATs 3 部分组成^[29]。研究表明，JAK2/STAT3 通路的激活是诱导巨噬细胞向 M1 型极化并导致糖尿病肾病发生发展的关键所在^[30]，糖尿病肾病高糖条件的存在导致 Ang II、AGEs、ROS 产生增多，其可作为细胞外配体导致 JAK2 的激活，p-JAK2 反过来磷酸化 JAK 受体，导致 STAT3 在受体募集并在 p-JAK2 的作用下被磷酸化活化，磷酸化的 STAT3 从受体解离并形成同源或异源二聚体转移至细胞核，从而调控相关炎症因子水平^[31]。

3 中医药基于巨噬细胞募集与极化对糖尿病肾病的调控

3.1 中药活性成分

3.1.1 雷公藤多苷 雷公藤多苷是从雷公藤去皮根部提取的总苷，具有抗炎、免疫抑制、调节免疫、保护肾脏等作用，已被证明可通过多种途径抑制肾小球上皮细胞炎症因子的释放，并减少免疫复合物在肾小球基底膜中的沉积，从而延缓肾小球硬化和肾间质纤维化的进展^[32]。杨轶萍等^[33-34]研究发现，雷公藤多苷可通过降低趋化因子 MCP-1 和炎症因子 IL-12、INF- γ 、NF-κB 水平，抑制 STATs 信号通路，减少巨噬细胞募集至肾脏以及炎症反应的发生，从而发挥降低尿蛋白、改善肾损伤等作用。

3.1.2 雷公藤甲素 雷公藤甲素是从雷公藤中分离出的化学成分之一，具有抗炎、免疫调节等活性^[35]。马瑞霞等^[36-37]研究发现，雷公藤甲素通过降低 OPN、TGF- β 表达，减少巨噬细胞在肾脏的募集及炎症反应的发生，从而升高足细胞 Nephron 蛋白表达，减轻足细胞损伤，改善肾脏纤维化，延缓糖尿病肾病进展。

3.1.3 白芍总苷 白芍总苷是从白芍中提取的总苷，主要含有芍药苷、芍药内酯苷等成分，具有抗炎、止痛、调节免疫等作用^[38]。多项研究发现，白芍总苷可减少巨噬细胞募集至肾脏的数量，抑制 JAK2-STAT3、TLRs 信号通路，降低 NF-κB p65、 α -SMA 蛋白表达，从而减轻免疫炎症反应及改善肾脏纤维化^[39-42]。

3.1.4 川芎嗪 川芎嗪是川芎的主要活性成分，具有抗

炎、抗纤维化、改善微循环、解毒等作用，广泛应用于肾脏、呼吸系统、消化系统等疾病^[43]。杨彦等^[44-45]研究发现，川芎嗪可通过降低趋化因子 MCP-1、粘附分子 ICAM-1 以及炎症因子 TNF- α 水平，从而减少巨噬细胞在肾脏的募集及炎症反应的发生。

3.1.5 灯盏花素 灯盏花素又名灯盏花乙素，是灯盏花中含量最高的活性成分，药理研究表明其具有抗炎、抗氧化、抗纤维化、抗凋亡、抗凝、改善微循环等生物活性，广泛应用于心脑血管疾病及肾脏疾病^[46]。研究发现，灯盏花素通过降低粘附分子 ICAM-1、趋化因子 MCP-1 水平，减少巨噬细胞在肾脏的募集，降低 MDA、SOD、PKC、TGF- β 1、CTGF 水平，升高 CAT、GSH-Px 活性从而发挥减轻氧化应激、改善肾脏纤维化等作用^[47]。

3.1.6 汉黄芩苷 汉黄芩苷属于黄酮类化合物，是黄芩中的主要活性成分之一，具有抗炎、抗氧化、抑制免疫、心血管及神经保护等多种作用^[48]。谢姝^[49]研究发现，汉黄芩苷通过降低炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、NF- κ B 水平，抑制巨噬细胞向 M1 型极化及炎症反应的发生，从而发挥降低尿蛋白、改善肾脏病理损伤等作用。

3.1.7 黄葵素 黄葵素由黄蜀葵花醇提纯获得，具有清热利湿、消肿解毒之功，具有抗炎、抗纤维化、抗氧化等活性。研究发现，黄葵素能降低 Col-III、Vimentin、TNF- α 、IL-1 β 、F4/80、iNOS、PKM2 表达，减少巨噬细胞募集，通过抑制糖酵解减少巨噬细胞向 M1 型极化，改善肾脏纤维化，从而发挥降低尿 ACR、Scr、BUN 水平^[50]。

3.1.8 积雪草酸 积雪草酸又名亚细亚酸，是由积雪草提炼而成的一种三萜酸，具有降糖、抑菌、抗氧化、抗炎、抗肿瘤等作用^[51]。研究发现，积雪草酸可通过降低 iNOS、TNF- α 水平，升高 Arg-1、MR 表达，减少巨噬细胞募集至肾脏，抑制 M1 型巨噬细胞活化、促进 M2 型巨噬细胞活化，从而发挥降低蛋白尿、Scr、BUN、UA 水平以及减轻肾损伤等作用^[52]。

3.1.9 姜黄素 姜黄素是从姜黄的根茎中提取的脂溶性多酚类成分，是姜黄的有效成分之一，含量约为 2%~8%，具有降糖、降脂、调节免疫、抗炎、抗氧化、抗纤维化等作用^[53]。研究发现，姜黄素可通过降低粘附分子 ICAM-1、炎症因子 TNF- α 、IL-6 水平，减少巨噬细胞募集以及炎症反应的发生，从而发挥降低 Scr、BUN 水平以及减轻肾组织损伤等作用^[54]。

3.1.10 芍药苷 芍药苷是一种从芍药的干燥根中提取的单萜苷类化合物，具有抗炎、抗氧化、免疫调节和神经保护等作用^[55]。研究表明，芍药苷通过降低粘附分子 ICAM-1、趋化因子 MCP-1 表达，减少巨噬细胞在肾脏的募集，抑制 JAK2/STAT3、TLRs 相关信号通路的激活减少巨噬细胞向 M1 型极化及炎症反应的发生，从而发挥降低蛋白尿、缓解肾损伤的作用^[56-60]。

3.1.11 梓醇 梓醇又称脱对羟基苯甲酸梓苷，是一种从生地黄的块根中提取的环烯醚萜苷类化合物，具有降糖、

抗炎、抗氧化应激、保护肾脏等药理作用^[61]。研究表明其可通过减少细胞外基质积聚以及调节脂质代谢等机制延缓糖尿病肾病的进展^[62]。束安梅等^[63-64]研究发现，梓醇可通过降低趋化因子 MCP-1 及粘附分子 M-CSF、ICAM-1 表达减少巨噬细胞在肾脏的募集，同时降低 TNF- α 、COX-2、IL-12 水平，升高 Arg-1 表达，抑制 M1 型巨噬细胞极化，促进 M2 型巨噬细胞极化，从而发挥减轻炎症反应、缓解肾损伤的作用。

3.1.12 天花粉凝集素 天花粉凝集素是从天花粉中分离得到的一种蛋白质，是天花粉发挥降糖作用的主要活性成分，具有降糖、抗氧化应激、抑制脂肪分解、促进脂肪合成等作用^[65]。研究发现，天花粉凝集素通过降低 iNOS、TNF- α 、Notch1、NICD1、Hes1 水平，升高 IL-10、Arg-1、Nephrin、Podocin 蛋白表达，抑制 Notch 信号通路的激活，减少 M1 型巨噬细胞极化，促进 M2 型巨噬细胞极化，从而减轻足细胞损伤及肾脏纤维化程度^[66]。

3.1.13 紫玉米花色苷 紫玉米花色苷是从紫玉米的叶、皮、芯中提取的天然色素，近年来研究发现，紫玉米花色苷具有抗糖尿病、抗菌、抗氧化、增强免疫等药理作用，具有潜在的医疗价值^[67]。研究发现，紫玉米花色苷可通过降低趋化因子 MCP-1、MIP-2 及粘附分子 ICAM-1、VCAM-1 表达来减少巨噬细胞在肾脏的募集，抑制 STATs 信号通路减少巨噬细胞向 M1 型极化，从而发挥减轻肾脏纤维化及肾损伤的作用^[68]。

3.2 中药复方及制剂

3.2.1 化瘀通络方 化瘀通络方由丹参、川芎、地龙、水蛭、全蝎等组成，具有祛风通络、化瘀散结等功效。研究发现，化瘀通络方可通过降低趋化因子 MCP-1 表达来减少巨噬细胞在肾脏的募集，并抑制 p-TAK1、p-JNK 表达，减少 M1 型巨噬细胞极化和炎症因子释放，从而降低蛋白尿、缓解肾脏损伤^[69]。

3.2.2 肾消通络方 肾消通络方由黄芪、黄连、玄参、丹参、地龙、僵蚕、蜈蚣、蝉蜕、金雀根等组成，具有益气养阴、清热通络、降低尿蛋白、保护肾功能等作用。研究发现，肾消通络方可通过降低 OPN、p-p38 MAPK 蛋白表达来减少巨噬细胞在肾脏的募集，抑制巨噬细胞向 M1 型极化，从而减少 TGF- β 1 等炎症因子的释放，发挥降低尿蛋白、改善肾功能等作用^[70]。

3.2.3 益肾化湿颗粒 益肾化湿颗粒由人参、黄芪、白术、茯苓、泽泻、半夏、羌活、独活、防风、柴胡、黄连、白芍、陈皮、炙甘草、生姜、大枣等组成，具有升阳补脾、益肾化湿、利水消肿等作用。研究发现，益肾化湿颗粒可通过降低 HLA-DR、miR-21a-5p 蛋白表达，抑制巨噬细胞向 M1 型极化及外泌体功能，从而发挥减轻足细胞损伤、改善肾功能等作用^[71]。

3.2.4 心肝宝 心肝宝的主要成分为冬虫夏草菌粉，具有补肺益肾、补阴助阳等功效。研究发现其减少巨噬细胞募集至肾脏的机制可能是通过降低趋化因子及粘附分子 MCP-

1、MIF 表达而实现的^[72]。

3.2.5 补脾益气升阳方 补脾益气升阳方由黄芪、党参、当归、羌活、独活、防风、升麻、白术、川芎、丹参、葛根、甘草等组成，具有补脾益气升阳、祛风除湿、活血化瘀等作用。研究发现，补脾益气升阳方可通过降低 MCP-1、MIF 蛋白表达，减少巨噬细胞在肾脏的募集，从而发挥降低尿蛋白、改善肾脏病理损伤等作用^[73-74]。

3.2.6 糖肾方 糖肾方由黄芪、生地黄、山茱萸、三七、卫矛、熟大黄、枳壳等组成，具有益气养阴、活血通络等功效。研究发现，糖肾方可通过降低趋化因子 MCP-1 表达来减少巨噬细胞募集至肾脏，并抑制 TGF-β/Smad3 信号通路来减少 NF-κB p-p65 入核从而发挥减轻炎症反应、减少蛋白尿、改善肾脏纤维化等作用^[75]。

3.3 单味中药

3.3.1 冬虫夏草 冬虫夏草简称虫草，是一种名贵中药，具有补肾益肺、止血化痰之功，具有抗炎、抗氧化、调节免疫等多种作用。崔京男等^[76-77]研究表明，虫草菌粉可通过降低 OPN、Col-IV 蛋白表达，减少巨噬细胞募集至肾脏，从而发挥减轻肾脏细胞外基质的积聚、改善肾脏纤维化等作用。

3.3.2 赤芍 赤芍是毛茛科植物芍药或川赤芍的干燥根，具有清热凉血、散瘀止痛等功效，具有抗炎、抑菌、抗氧化、调节免疫等作用^[78]。研究显示，赤芍可通过降低趋化因子 MCP-1 及粘附分子 ICAM-1 表达来减少巨噬细胞在肾脏的募集，减少 TNF-α 的分泌，从而发挥抑制炎症反应、改善肾脏纤维化等作用^[79]。

中药调控巨噬细胞募集与极化治疗糖尿病肾病的研究模型及作用机制见表 1。

表 1 中药调控巨噬细胞募集与极化治疗糖尿病肾病的研究模型及作用机制

类别	成分	模型	剂量	作用机制	文献
中药活性成分	雷公藤多苷	STZ 诱导 SD 大鼠	6、12、24 mg/kg	降低 MCP-1、NF-κB、CD68 水平，减少巨噬细胞募集，抑制炎症反应	[33]
		STZ 诱导 SD 大鼠	6、12、24 mg/kg	降低 IL-12、INF-γ、STAT4、GADPH、CD68 水平，减少巨噬细胞募集，抑制炎症反应	[34]
	雷公藤甲素	STZ 诱导 Wistar 大鼠	0.2 mg/kg	降低 OPN、TGF-β、ED-1 水平，升高 Nephlin 表达，减少巨噬细胞浸润，抑制炎症反应，减轻足细胞损伤，改善肾脏纤维化	[36-37]
	白芍总苷	STZ 诱导 Wistar 大鼠	50、100、200 mg/kg	降低 α-SMA、NF-κB p-p65、TLR2、ED-1 水平、升高 E-cad 水平，减少巨噬细胞募集，抑制 TLRs 信号通路及炎症反应，改善肾脏纤维化	[39]
		STZ 诱导 Wistar 大鼠	50、100、200 mg/kg	降低 ED-1、PCNA、STAT3、p-STAT3 表达，减少巨噬细胞募集，抑制巨噬细胞增殖	[40]
		STZ 诱导 Wistar 大鼠	50、100、200 mg/kg	降低 ED-1、TLR2、TLR4、NF-κB 水平，减少巨噬细胞募集，抑制 TLRs 信号通路及免疫反应	[41]
		STZ 诱导 Wistar 大鼠	50、100、200 mg/kg	降低 TLR2、TLR4、MyD88、p-IRAK1、p-IRF3、NF-κB p65、ED-1 水平，减少巨噬细胞募集，抑制 TLRs 信号通路及炎症反应	[42]
	川芎嗪	STZ 诱导 Wistar 大鼠	150 mg/kg	降低 ED-1、TNF-α 水平，减少巨噬细胞募集，抑制炎症反应	[44]
		STZ 诱导 Wistar 大鼠	50、150 mg/kg	降低 MCP-1、ICAM-1、ED-1 水平，抑制粘附分子及趋化因子水平，从而减少巨噬细胞募集	[45]
	灯盏花素	STZ 诱导 SD 大鼠	20 mg/kg	降低 MDA、SOD、ED-1、MCP-1、ICAM-1、TGF-β1、CTGF、PKC 水平，升高 CAT、GSH-Px 活性，抑制粘附分子及趋化因子水平，减少巨噬细胞募集，抑制炎症反应，改善肾脏纤维化	[47]
	汉黄芩苷	db/db 小鼠，小鼠巨噬细胞	50 μmol/mL	降低 DNM3OS、CD68、iNOS、TNF-α、IL-1β、NF-κB 水平，升高 KLF4 水平，减少巨噬细胞募集，抑制巨噬细胞向 M1 型极化及炎症反应	[49]
	黄葵素	db/db 小鼠，小鼠巨噬细胞	97.5、195、390 mg/kg，25、50 μg/mL	降低 Col-Ⅲ、Vimentin、TNF-α、IL-1β、F4/80、iNOS、PKM2 水平，减少巨噬细胞募集，通过抑制糖酵解减少巨噬细胞向 M1 型极化，改善肾脏纤维化	[50]
	积雪草酸	STZ 诱导 SD 大鼠	10、20、40 mg/kg	降低 CD68、iNOS、TNF-α 水平，升高 Arg-1、MR 水平，减少巨噬细胞募集，抑制 M1 型巨噬细胞活化，促进 M2 型巨噬细胞活化	[52]
	姜黄素	STZ 诱导 C57BL/6 小鼠	20 mg/kg	降低 TNF-α、IL-6、ICAM-1、CD68 水平，抑制粘附分子表达，从而减少巨噬细胞募集，抑制炎症反应	[54]
	芍药苷	STZ 诱导 SD 大鼠	5、10、20 mg/kg	降低 ICAM-1、TGF-β、Col-IV、MCP-1、ED-1、NF-κB 水平，抑制粘附分子及趋化因子表达，从而减少巨噬细胞募集，抑制炎症反应，改善肾脏纤维化	[56]

续表 1

类别	成分	模型	剂量	作用机制	文献
		STZ 诱 导 C57BL/6 小 鼠, 小鼠巨噬细胞	25、50、100 mg/kg	降低 CD68、p-JAK2、p-STAT3、TNF-α、MCP-1、IL-1β、iNOS 水平,减少巨噬细胞募集,通过抑制 JAK2/STAT3 通路减少巨噬细胞向 M1 型极化及炎症反应	[57-58]
		db/db 小 鼠, 小鼠巨噬细胞	15、30、60 mg/kg	降低 TLR2、TLR4、CD68、NF-κB p65、iNOS、TNF-α、IL-1β、MCP-1、MyD88、Trif、p-IRAK-1、p-IRF3、IRF3、NF-κB p-p65 水平,抑制趋化因子表达从而减少巨噬细胞募集,通过抑制 TLRs 信号通路从而抑制 M1 型巨噬细胞极化及炎症反应	[59]
		STZ 诱导 TLR2/4 基因 敲除 小鼠, 小鼠巨噬细胞	25、50、100 mg/kg	降低 TLR2、TLR4、CD68、NF-κB p65、MyD88、Trif、p-IRAK-1、p-IRF3、IRF3、TNF-α、MCP-1、IL-1β、iNOS 水平,抑制趋化因子表达从而减少巨噬细胞募集,通过抑制 TLRs 信号通路从而抑制 M1 型巨噬细胞极化	[60]
	梓 醇	小鼠肾系膜细胞	0. 1、1. 0、10. 0 μmol/L	降低 MCP-1、iNOS、CD16/32、TNF-α、COX-2 水平,升高 CD206、Arg-1 水平,减少巨噬细胞募集,抑制 M1 型巨噬细胞极化,促进 M2 型巨噬细胞极化	[63]
		小鼠肾小球内皮细胞	1. 0、10. 0 μmol/L	降低 MCP-1、M-CSF、ICAM-1、IL-12、TNF-α、iNOS、CD16/32 水平,升高 CD206、Arg-1 水平,抑制趋化因子及粘附分子表达,减少巨噬细胞募集,抑制 M1 型巨噬细胞极化,促进 M2 型巨噬细胞极化	[64]
	天花粉凝集素	STZ 诱 导 Wistar 大鼠	200、400、800 mg/kg	降低 iNOS、TNF-α、CD80、CD86、Notch1、NICD1、Hes1 水平,升高 IL-10、Arg-1、CD163、CD206、Nephrin、Podocin 水平,通过抑制 Notch 信号通路的激活,减少 M1 型巨噬细胞极化,促进 M2 型巨噬细胞极化,从而减轻足细胞损伤及肾脏纤维化	[66]
	紫玉米花色苷	db/db 小鼠	10 mg/kg	降低 ICAM-1、VCAM-1、MCP-1、MIP-2、CD11b、Tyk2、STAT1、STAT3、pSTAT1、pSTAT3、CD68、F4/80 水平,抑制趋化因子及粘附分子表达减少巨噬细胞募集,通过抑制 STAT 信号通路从而减少 M1 型巨噬细胞极化	[68]
	中药复方及制剂	STZ 诱 导 SD 大鼠	—	降低 MCP-1、IL-1β、TNF-α、p-TAK1、p-JNK、CD68、iNOS 水平,抑制趋化因子表达减少巨噬细胞募集,抑制巨噬细胞向 M1 型极化,抑制炎症反应	[69]
		STZ 诱 导 SD 大鼠	15. 3 g/kg	降低 p-p38 MAPK、OPN、TGF-β1、CD68、iNOS 水平,减少巨噬细胞募集,抑制巨噬细胞向 M1 型极化	[70]
		db/db 小鼠	—	降低 HLA-DR、CD9、CD63、CD81、miR-21a-5p 水平,抑制巨噬细胞向 M1 型极化及外泌体功能,减轻足细胞损伤	[71]
		STZ 诱 导 Wistar 大鼠	0. 5 g/kg	降低 MCP-1、MIF 水平,减少巨噬细胞募集	[72]
		STZ 诱 导 Wistar 大鼠	—	降低 MCP-1、MIF、CD68 水平,减少巨噬细胞募集	[73-74]
		STZ 诱 导 Wistar 大鼠	1. 67 g/kg	降低 ED-1、MCP-1、IL-1β、TNF-α、NF-κB p-p65、COI-I、COI-IV、FN、TGF-β、TβRI、p-TβRI、TβR II、p-Smad2/3、smurf2 水平,升高 IKBα、Smad7 水平,抑制趋化因子表达,减少巨噬细胞募集,改善肾脏纤维化及抑制炎症反应	[75]
		STZ 诱 导 SD 大鼠	41. 5 g/kg	降低 Col-IV、ED-1 水平,减少巨噬细胞募集,改善肾脏纤维化	[76]
		STZ 诱 导 Wistar 大鼠	—	降低 OPN、Ang II、ED-1 水平,减少巨噬细胞募集,改善肾脏纤维化	[77]
	冬虫夏草	STZ 诱 导 SD 大鼠	30 g/kg	降低 TNF-α、MCP-1、ICAM-1、ED-1 水平,减少巨噬细胞募集,改善肾脏纤维化,抑制炎症反应	[79]
		STZ 诱 导 SD 大鼠	—	降低 TNF-α、MCP-1、ICAM-1、ED-1 水平,减少巨噬细胞募集,改善肾脏纤维化,抑制炎症反应	[79]
	赤芍	STZ 诱 导 SD 大鼠	—	降低 TNF-α、MCP-1、ICAM-1、ED-1 水平,减少巨噬细胞募集,改善肾脏纤维化,抑制炎症反应	[79]

4 结语与展望

中医药因其多成分、多靶点、毒副作用小的优势，在糖尿病肾病的治疗中发挥着至关重要的作用。本文针对中医药调控巨噬细胞募集与极化治疗糖尿病肾病的研究进行系统综述，发现中医药通过调控巨噬细胞募集与极化可减轻肾损伤并改善肾脏纤维化，且安全性较好。然而目前中医药基于巨噬细胞募集与极化治疗糖尿病肾病的研究尚有诸多不足之处，①中药复方及制剂、中药单药因其成分复杂，无法说明是何种活性成分通过干预哪条信号通路发挥了治疗糖尿病肾病的作用，未来可利用高通量质谱、生信分析、多组学联合分析等技术明确中医药靶向巨噬细胞募集与极化治疗糖尿病肾病的具体作用及机制；②目前中医药基于巨噬细胞募集与极化治疗糖尿病肾病的研究仍以基础研究为主，缺乏大型的 RCT 及循证医学证据进一步验证其疗效及安全性；③大部分研究均流于表面，仅进行效果评价以及相关靶点通路的检测，仅能说明中医药治疗糖尿病肾病的有效性以及可影响相关靶点通路，并不能深刻说明中医药确切通过干预此靶点通路治疗糖尿病肾病，未来可通过基因敲除/沉默以及靶点通路/基因激动或抑制剂从正反两方面来进行验证似乎更有说服力。

综上所述，中医药基于巨噬细胞募集与极化治疗糖尿病肾病虽有诸多不足之处，但仍不失为一项潜在且极具研究意义的靶点通路，对中医药靶向巨噬细胞募集与极化治疗糖尿病肾病进行更为深入、系统的研究，将为中医药治疗糖尿病肾病的后续研究及开发新药提供新的思路。

参考文献：

[1] Selby N M, Taal M W. An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22 Suppl 1: 3-15.

[2] Ruiz-Ortega M, Rodrigues-Diez R R, Lavozy C, et al. Special issue “ Diabetic nephropathy: Diagnosis, prevention and treatment” [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(3): 813.

[3] Barrera-Chimal J, Jaisser F. Pathophysiologic mechanisms in diabetic kidney disease: A focus on current and future therapeutic targets[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22 Suppl 1: 16-31.

[4] Tuttle K R, Agarwal R, Alpers C E, et al. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2022, 102(2): 248-260.

[5] Wen J H, Li D Y, Liang S, et al. Macrophage autophagy in macrophage polarization, chronic inflammation and organ fibrosis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 946832.

[6] Tang P M, Nikolic-Paterson D J, Lan H Y. Macrophages: versatile players in renal inflammation and fibrosis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(3): 144-158.

[7] Hu Q, Lyon C J, Fletcher J K, et al. Extracellular vesicle activities regulating macrophage-and tissue-mediated injury and repair responses [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11 (6) : 1493-1512.

[8] Li H D, You Y K, Shao B Y, et al. Roles and crosstalks of macrophages in diabetic nephropathy [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1015142.

[9] Liang M Z, Zhu X D, Zhang D, et al. Yi-Shen-Hua-Shi granules inhibit diabetic nephropathy by ameliorating podocyte injury induced by macrophage-derived exosomes [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 962606.

[10] Locati M, Curtale G, Mantovani A. Diversity, mechanisms, and significance of macrophage plasticity [J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15: 123-147.

[11] Gordon S, Plüddemann A. Tissue macrophages: heterogeneity and functions[J]. *BMC Biol*, 2017, 15(1): 53.

[12] Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6425-6440.

[13] Zhang M Z, Wang X, Wang Y Q, et al. IL-4/IL-13-mediated polarization of renal macrophages/dendritic cells to an M2a phenotype is essential for recovery from acute kidney injury[J]. *Kidney Int*, 2017, 91(2): 375-386.

[14] Gajanayaka N, Dong S X M, Ali H, et al. TLR-4 agonist induces IFN- γ production selectively in proinflammatory human M1 macrophages through the PI3K-mTOR and JNK-MAPK-Activated p70S6K pathway[J]. *J Immunol*, 2021, 207(9): 2310-2324.

[15] Tang L X, Zhang H, Wang C M, et al. M2A and M2C macrophage subsets ameliorate inflammation and fibroproliferation in acute lung injury through interleukin 10 pathway[J]. *Shock*, 2017, 48(1): 119-129.

[16] Klessens C, 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.

[17] Bilen A, Calik I, Yayla M, et al. Does daily fasting shielding kidney on hyperglycemia-related inflammatory cytokine via TNF- α , NLRP3, TGF- β 1 and VCAM-1 mRNA expression[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 190: 911-918.

[18] Wen Y, Yan H R, Wang B, et al. Macrophage heterogeneity in kidney injury and fibrosis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 681748.

[19] You H, Gao T, Raup-Konsavage W M, et al. Podocyte-specific chemokine (C-C motif) receptor 2 overexpression mediates diabetic renal injury in mice [J]. *Kidney Int*, 2017, 91(3): 671-682.

[20] Park M D, Silvén A, Ginhoux F, et al. Macrophages in health and disease[J]. *Cell*, 2022, 185(23): 4259-4279.

[21] Cao Q, Harris D C, Wang Y P. Macrophages in kidney injury, inflammation, and fibrosis[J]. *Physiology (Bethesda)*, 2015, 30(3): 183-194.

[22] Minias P, Vinkler M. Selection balancing at innate immune genes: adaptive polymorphism maintenance in Toll-like

receptors[J]. *Mol Biol Evol*, 2022, 39(5).

[23] Aghamiri S H, Komlakh K, Ghaffari M. The crosstalk among TLR2, TLR4 and pathogenic pathways; a treasure trove for treatment of diabetic neuropathy [J]. *Inflammopharmacology*, 2022, 30(1): 51-60.

[24] Panchapakesan U, Pollock C. The role of toll-like receptors in diabetic kidney disease[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2018, 27(1): 30-34.

[25] Weng X, Zhao B, Li R, *et al*. Cultivated *Artemisia rupestris* L. polysaccharide CARP2 as an adjuvant for influenza vaccines to prolong immune responses [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 224: 713-724.

[26] Castro R C, Gonçalves R A, Zambuzi F A, *et al*. Notch signaling pathway in infectious diseases: role in the regulation of immune response[J]. *Inflamm Res*, 2021, 70(3): 261-274.

[27] Tan H, Xu W J, Ding X Q, *et al*. Notch/NICD/RBP-J signaling axis regulates M1 polarization of macrophages mediated by advanced glycation end products [J]. *Glycoconj J*, 2022, 39(4): 487-497.

[28] Ma T K, Li X, Zhu Y H, *et al*. Excessive activation of Notch signaling in macrophages promote kidney inflammation, fibrosis, and necroptosis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 835879.

[29] Philips R L, Wang Y X, Cheon H, *et al*. The JAK-STAT pathway at 30: Much learned, much more to do [J]. *Cell*, 2022, 185(21): 3857-3876.

[30] Yacoub R, Campbell K N. Inhibition of RAS in diabetic nephropathy[J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2015, 8: 29-40.

[31] Chen B, Ning K, Sun M L, *et al*. Regulation and therapy, the role of JAK2/STAT3 signaling pathway in OA: a systematic review[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 67.

[32] 何康婧, 高增平, 尹丽梅, 等. 雷公藤多苷的药理毒理作用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(1): 196-204.

[33] 郭航. 雷公藤多苷对糖尿病大鼠肾脏巨噬细胞浸润及 NF- κ B、MCP-1 表达影响的研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2013.

[34] 杨铁萍. 雷公藤多苷对糖尿病肾病大鼠巨噬细胞浸润及相关炎症因子表达的影响 [D]. 天津: 天津医科大学, 2013.

[35] 崔进, 陈晓, 苏佳灿. 雷公藤甲素药理作用研究新进展[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(14): 2655-2658.

[36] 马瑞霞, 刘丽秋, 徐岩, 等. 雷公藤甲素对 2 型糖尿病大鼠肾脏的保护作用[J]. 中华高血压杂志, 2008, 16(12): 1120-1124.

[37] 马瑞霞, 王艳, 魏志敏, 等. 雷公藤甲素对 2 型糖尿病大鼠足细胞损伤的影响及机制[J]. 中国免疫学杂志, 2009, 25(5): 404-408.

[38] 杨山景, 封安杰, 孙越, 等. 白芍总苷的药理作用及机制研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(13): 1627-1633.

[39] Zhang W, Zhao L, Su S Q, *et al*. Total glucosides of paeony attenuate renal tubulointerstitial injury in STZ-induced diabetic rats: role of Toll-like receptor 2 [J]. *J Pharmacol Sci*, 2014, 125(1): 59-67.

[40] 沈阳. 白芍总苷对糖尿病大鼠肾脏巨噬细胞增殖及 STAT3 激活的调节作用 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2011.

[41] 吴洁. 白芍总苷对糖尿病大鼠肾组织巨噬细胞 TLR2 与 TLR4 表达调节的研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2013.

[42] 章超群, 武晓旭, 吴永贵, 等. 白芍总苷对糖尿病大鼠肾组织 Toll 样受体信号通路调节的研究 [J]. 中国药理学通报, 2014, 30(3): 354-359.

[43] 姜宇懋, 王丹巧. 川芎嗪药理作用研究进展 [J]. 中国现代中药, 2016, 18(10): 1364-1370.

[44] 董萍. 川芎嗪联合贝那普利对 GK 大鼠肾间质巨噬细胞浸润及肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 表达的影响 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2008.

[45] 杨彦, 谢春光. 川芎嗪对糖尿病肾病大鼠肾间质巨噬细胞浸润及单核细胞趋化蛋白-1 与细胞间黏附分子-1mRNA 表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(2): 275-277.

[46] 葛文秀, 罗云, 谢学恒, 等. 灯盏花乙素药理作用机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(22): 193-200.

[47] 王静, 李敏, 何立明, 等. 灯盏花素保护大鼠免受糖尿病肾病侵害的作用机制研究 [J]. 世界中医药, 2022, 17(22): 3162-3167.

[48] 申云富, 范小青. 汉黄芩苷的药理活性研究进展 [J]. 上海中医药大学学报, 2016, 30(4): 98-101.

[49] 谢珊. 汉黄芩苷干预 DNM3OS/KLF4 通路调控巨噬细胞激活在糖尿病肾病中的作用 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2022.

[50] 浦强. 基于 PKM2 调控 M1 型巨噬细胞活化途径探讨黄葵素对糖尿病肾病模型肾保护作用的机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.

[51] 冯旭, 郭飞飞, 赵龙, 等. 积雪草酸药理作用及其结构修饰的研究进展 [J]. 中草药, 2014, 45(7): 1037-1042.

[52] 罗先荣, 彭家清, 熊燕, 等. 积雪草酸对糖尿病肾病大鼠肾功能及巨噬细胞表面活化标志物水平的影响 [J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(5): 920-927.

[53] 陈美霓, 郭巍, 郝琴, 等. 姜黄素的药理作用、临床应用及机制研究进展 [J]. 延安大学学报 (医学科学版), 2021, 19(3): 96-99.

[54] 姜程曦, 林良义, 宋娇, 等. 姜黄素类似物抑制炎症反应缓解 1 型糖尿病肾损伤实验研究 [J]. 中草药, 2015, 46(12): 1785-1790.

[55] 张燕丽, 田园, 付起凤, 等. 白芍的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中医学报, 2021, 49(2): 104-109.

[56] Fu J F, Li Y, Wang L, *et al*. Paeoniflorin prevents diabetic nephropathy in rats [J]. *Comp Med*, 2009, 59(6): 557-566.

[57] Li X Y, Wang Y, Wang K, *et al*. Renal protective effect of paeoniflorin by inhibition of JAK2/STAT3 signaling pathway in diabetic mice [J]. *Biosci Trends*, 2018, 12(2): 168-176.

[58]

Zhang T M, Zhu Q J, Shao Y X, *et al.* Paeoniflorin prevents TLR2/4-mediated inflammation in type 2 diabetic nephropathy[J]. *Biosci Trends*, 2017, 11(3): 308-318.

[59]

邵云侠. 基于 TLR2/4 信号通路研究芍药苷抑制糖尿病肾脏巨噬细胞激活的分子机制[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2017.

[60]

杨 静. 基于 JAK2/STAT3 信号通路研究芍药苷抑制糖尿病肾脏巨噬细胞激活的分子机制[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2018.

[61]

张江南, 刘克辛. 梓醇的研究进展[J]. 药物评价研究, 2019, 42(8): 1680-1684.

[62]

Jiang P P, Xiang L, Chen Z W, *et al.* Catalpol alleviates renal damage by improving lipid metabolism in diabetic db/db mice[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(6): 1750-1761.

[63]

富莹雪, 陈玉萍, 卞文青, 等. 梓醇对 AGEs 刺激肾系膜细胞介导巨噬细胞极化的影响[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(10): 1399-1404.

[64]

束安梅, 高雨嫣, 朱逸晖, 等. 梓醇抑制 AGEs 刺激肾内皮细胞介导巨噬细胞活化的作用研究[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(11): 1513-1519.

[65]

李 琼, 张 鹏, 郭 晨, 等. 天花粉凝集素对 2 型 KK-Ay 糖尿病小鼠血糖、血脂的调节作用[J]. 西南大学学报 (自然科学版), 2016, 38(2): 182-188.

[66]

Lu J D, Yang Y, Peng J, *et al.* *Trichosanthes kirilowii* lectin ameliorates streptozocin-induced kidney injury *via* modulation of the balance between M1/M2 phenotype macrophage[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 93-102.

[67]

姜 良, 黄秀芬, 刘杉杉, 等. 紫玉米花色苷抑制牛传染性鼻气管炎病毒在牛肾细胞中增殖的研究[J]. 中国畜牧兽医, 2014, 41(8): 127-130.

[68]

Kang M K, Li J, Kim J L, *et al.* Purple corn anthocyanins inhibit diabetes-associated glomerular monocyte activation and macrophage infiltration[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 303(7): F1060-F1069.

[69]

郭 帅, 方 敬, 李雅纯, 等. 化瘀通络中药通过 TAK1/JNK 通路抑制巨噬细胞浸润及活化改善糖尿病肾病大鼠肾脏炎症[J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(12): 2020-2025.

[70]

聂浩坤, 聂 远, 林 健, 等. 基于析因设计探讨金雀根及肾消通络方对糖尿病肾病大鼠肾组织 CD68/iNOS 和 p38MAPK 信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(3): 1235-1240.

[71]

梁明珠. 益肾化湿颗粒抑制足细胞损伤延缓小鼠糖尿病肾病小鼠进展的研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2022.

[72]

吕学爱, 刘芬芬, 刘翠珍, 等. 心肝宝对糖尿病大鼠肾脏 MCP-1、MIF 表达的影响[J]. 泰山医学院学报, 2010, 31(10): 740-745.

[73]

迟继铭. 补脾益气升阳对糖尿病肾病炎症反应的干预作用[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2007.

[74]

徐 丹. 补脾益气升阳方对糖尿病肾病大鼠尿 CRP 和 MIF 的影响[D]. 哈尔滨: 黑龙江省中医研究院, 2008.

[75]

Zhao T T, Sun S F, Zhang H J, *et al.* Therapeutic effects of Tangshen Formula on diabetic nephropathy in rats[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e147693.

[76]

彭 琳, 张 浩, 徐 果. 冬虫夏草对糖尿病大鼠肾组织 ED-1 及 CoIV 表达的影响[J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(16): 237-238.

[77]

崔京男, 崔海月. 冬虫夏草对糖尿病大鼠肾组织骨桥蛋白表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(12): 2635-2637.

[78]

杨玉赫, 徐雪娇, 李陈雪, 等. 赤芍化学成分及药理作用研究新进展[J]. 化学工程师, 2021, 35(9): 42-44; 31.

[79]

郑亚萍, 康红钰. 赤芍对糖尿病肾病大鼠肾脏 TNF- α 、MCP-1、ICAM-1 表达及巨噬细胞浸润的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(6): 637-639.