

志, 2020, 26(20): 1-8.

[50] 陈 涣, 龚四堂, 区文玘. 中药止泻液对乳鼠轮状病毒肠炎水通道蛋白表达的影响[J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(17): 3258-3261.

[51] 杜 娟, 崔红宇, 郭哲阳, 等. 敦煌固本方对 D-IBS 大鼠血清 IL-6、5-HT 水平及结肠组织 AQP3、NF- $\kappa$ B 表达的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(10): 1189-1194.

[52] 吕英超, 吴范武, 张晓峰, 等. 健脾化湿颗粒对腹泻型 IBS 模型大鼠结肠 AQP3、AQP4 的影响[J]. 世界最新医学信息文摘, 2020, 21(10): 3.

[53] 薛晓倩, 黄学宽, 高 宁, 等. 藿香正气液对湿阻证大鼠结肠黏膜水通道蛋白 4 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(19): 165-169.

[54] 申旭龙, 占 煜, 任 敏, 等. 基于 AQP3 介导结肠水液代谢探讨便秘通合剂通便作用的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(11): 2621-2626.

[55] 谢昌营, 吴成成, 肖慧荣. 麻元通便止痛汤对慢传输型便秘大鼠肠道推进功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(7): 154-158.

[56] 吴本升, 王晓鹏, 孙明明, 等. 基于慢传输型便秘大鼠结肠 ICC 及 AQP3 变化的温阳益气方改善便秘的作用机制探讨[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(10): 2360-2365.

[57] 蒋 峰, 周锦勇, 刘明浩, 等. 养阴润肠方对便秘小鼠结肠水通道蛋白 3/9 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(5): 114-120.

[58] 吴宪澍, 柳越冬. 慢性功能性便秘的病因病机及针灸治疗[J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(5): 43-46.

[59] 刘 倩, 毛心勇, 张 涛, 等. 从“滞”“郁”“虚”“瘀”论肠易激综合征病机特点[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(1): 96-100.

[60] 刘大铭, 王新月. 难治性溃疡性结肠炎中医病因病机探讨[J]. 中医杂志, 2011, 52(24): 2156-2157.

[61] 张安琪, 吴玉琦, 姚海强, 等. 基于肠道屏障探讨“脾主为卫”在溃疡性结肠炎发病与治疗中的作用机制[J]. 世界中医药, 2024, 19(10): 1455-1459.

[62] 梁星琛, 周永学, 张小波. 基于“肾主水司二便”探讨硝菴通结方对功能性便秘大鼠水通道蛋白表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(1): 57-60.

## NF- $\kappa$ B 信号通路与糖尿病肾病的中药治疗研究进展

王世涛<sup>1</sup>, 张钧清<sup>1</sup>, 李颖颖<sup>1</sup>, 柳 成<sup>1</sup>, 张法荣<sup>2\*</sup>  
(1. 山东中医药大学, 山东 济南 250000; 2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250000)

**摘要:** 糖尿病肾病是糖尿病常见的并发症之一, 也是引起终末期肾脏病的主要原因。NF- $\kappa$ B 信号通路与炎症和免疫应答等相关。大量研究表明, 糖尿病肾病与 NF- $\kappa$ B 信号通路之间存在着密不可分的联系, NF- $\kappa$ B 信号通路可以与氧化应激、自噬、脂毒性、肾小管-间质纤维化、微小 RNA 等相互作用从而加剧或者缓解糖尿病肾病进展。中药有着抗炎、降糖、降脂、减少尿蛋白、改善肾脏功能等功效, 有研究表明, 中药可以通过调控 NF- $\kappa$ B 信号通路从而减轻肾脏损伤。本文系统阐述了糖尿病肾病与 NF- $\kappa$ B 信号通路之间的关系, 并对中药调控 NF- $\kappa$ B 信号通路治疗糖尿病肾病进行归纳总结, 以为中医药防治糖尿病肾病领域的研究人员提供一定的帮助。

**关键词:** 中药; 糖尿病肾病; NF- $\kappa$ B 信号通路

**中图分类号:** R285.5      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1001-1528(2024)12-4061-10

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.12.025

糖尿病肾病是糖尿病常见的并发症之一, 以持续性的尿蛋白和肾小球滤过率下降为特征, 进而出现不可逆的肾脏损伤<sup>[1]</sup>。糖尿病肾病是引起终末期肾脏病的主要原因, 有数据显示, 全球的 30%~50% 的糖尿病肾病患者会发展为终末期肾脏病<sup>[2]</sup>。针对其治疗, 除了改变日常生活和饮食习惯, 西医会通过控制血糖、血压、血脂、蛋白尿等对症治疗来延缓糖尿病肾病的进展, 但很多患者病情恶化最

终进入终末期肾脏病<sup>[1]</sup>。在糖尿病肾病中, 核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 的过度表达会加速炎症因子的产生, 增加蛋白尿并损伤肾脏固有细胞, 加速糖尿病肾病的进展<sup>[3]</sup>。因此, NF- $\kappa$ B 信号通路是中药治疗糖尿病肾病的一个重要靶点<sup>[4]</sup>。近年来很多研究发现, 中药能够通过调控 NF- $\kappa$ B 信号通路延缓糖尿病肾病的进展, 本文就其机制研究做系统综述, 以期为其深入研究提供参考。

**收稿日期:** 2024-02-25  
**基金项目:** 国家自然科学基金 (82274476)  
**作者简介:** 王世涛 (1997—), 男, 硕士生, 从事中医肾系疾病临床与实验研究。Tel: 15903276749, E-mail: 1758982856@qq.com  
**\*通信作者:** 张法荣 (1965—), 男, 博士, 主任医师, 从事中医肾系疾病临床与实验研究。Tel: 13793188027, E-mail: farongzhang@163.com

1 NF-κB 信号通路的组成

NF-κB 是一种核转录因子，不仅调控与细胞生长、分化、发育和凋亡相关的数百个基因的表达，而且在炎症与免疫应答中也至关重要<sup>[5]</sup>。在哺乳动物中，NF-κB 家族由 5 种相关的转录因子组成，包括 p50、p52、p65（也称为 RelA）、c-Rel、RelB<sup>[6]</sup>。5 种分子都具有特征性的 Rel 同源结构域（RHD），能够形成同源或者异源二聚体，并且能与具有 κB 位点的 DNA 序列结合<sup>[7]</sup>。RelA、c-Rel、RelB 都具有 c 端转录激活域（transcription activation domain, TAD），能够调控靶基因的转录。p50、p52 由 p105、p100 这 2 个前体分子水解而来，虽然缺乏 TAD，但可以与其他含有 TAD 的蛋白进行结合形成异源二聚体而具有转录功能<sup>[8]</sup>。在没有炎症因子的刺激下，细胞内 NF-κB 二聚体的 RHD 与 κB 活性抑制剂（IκB）结合而保持非活性状态<sup>[9]</sup>。当收到炎症信号刺激时，激活 IκB 激酶（IKK）并对 IκB 进行磷酸化，IκB 被蛋白酶水解，NF-κB 二聚体进入细胞核调控相应炎症反应基因的表达<sup>[9]</sup>。

存在炎症信号时，会产生经典途径和替代途径 2 种 NF-κB 信号通路。经典途径为炎症因子如肿瘤坏死因子 α（TNF-α）、白介素 1（IL-1）或者病原体衍生物如脂多糖等会刺激 TNF 受体、Toll 样受体（LTRs）、髓样分化因子 88（MyD88），激活由 IKKα、IKKβ、IKKγ（也称为 NEMO）组成的 IKK 复合物，使 IκBα 降解，最终使 RelA，p50 进入细胞核内，调节相应基因的表达<sup>[10]</sup>。替代途径由特定的信号来介导，如 B 细胞活化因子（BAFF）、淋巴毒素 β（LTβ）、CD40、核因子 κB 受体激活剂（RANK）等，使下游的 NF-κB 诱导激酶（NIK）激活，从而磷酸化和激活 IκBα 同源二聚体，使 RelB/p100 复合物降解为 RelB/p52，产生核易位并转录<sup>[10]</sup>。NF-κB 信号通路机制图见图 1。

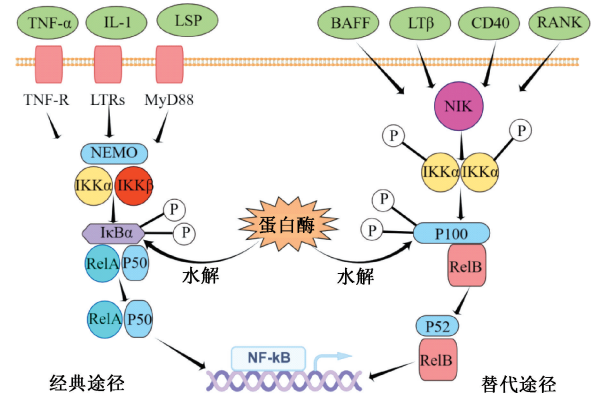


图 1 NF-κB 信号通路机制图

2 NF-κB 信号通路在糖尿病肾病中的作用

NF-κB 信号通路在糖尿病肾病的发展中有着重要的作用，本文通过 NF-κB 信号通路氧化应激、自噬、脂毒性、肾小管-间质纤维化和微小 RNA 这几个方面的相互作用进行论述。

2.1 氧化应激 氧化应激是体内氧化与抗氧化失衡导致的，活性氧（reactive oxygen species, ROS）的过度产生是

出现氧化应激状态的主要原因<sup>[11]</sup>。ROS 的大量产生会破坏脂质、蛋白质和脱氧核糖核酸等大分子物质结构，影响细胞膜的完整性，从而增加罹患癌症、心血管疾病、呼吸系统疾病、神经系统疾病、肾脏疾病等的可能性<sup>[12]</sup>。在高糖条件下，细胞内的晚期糖基化终末产物（AGEs）增多，并且与晚期糖基化产物受体（RAGE）结合，激活酰腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶（NOX）产生大量的 ROS<sup>[13]</sup>，ROS 的过度产生激活了 NF-κB 信号通路，随后促进趋化因子、粘附分子和生长转换因子-β1（TGF-β1）等的产生，招募巨噬细胞，从而导致肾脏固有细胞凋亡、肾脏组织坏死以及肾脏纤维化，加速了糖尿病肾病的进展<sup>[14]</sup>。下面主要叙述在糖尿病肾病中，NF-κB 信号通路与哪些方面共同作用于氧化应激。

2.1.1 NF-κB 信号通路与 NLRP3 炎症小体 NLRP3 炎症小体参与多种肾脏疾病的发生与发展，如急性肾损伤、慢性肾脏病和糖尿病肾病等<sup>[15]</sup>。NLRP3 炎症小体通过细胞焦亡途径促进糖尿病肾病的发展。NLRP3 炎症小体被 ROS 刺激后，诱导 caspase-1 蛋白激活下游的消皮素 D（gasdermin D, GSDMD）蛋白，从而破坏肾脏固有细胞的细胞膜，导致细胞溶解，释放细胞内的 IL-1β、IL-18，引起细胞焦亡，加重糖尿病肾病的肾脏损伤<sup>[16]</sup>。NF-κB 可作为 NLRP3 炎症小体的上游信号分子参与糖尿病肾病的进展<sup>[17]</sup>。在高糖条件下，足细胞 ROS 水平升高，导致 NF-κB/NLRP3 表达和细胞 caspase-1、IL-1β、GSDMD 表达升高，使足细胞焦亡。当激活足细胞中 Klotho 蛋白表达时，通过调控 ROS 的生成和 NF-κB/NLRP3 信号通路的表达可减轻糖尿病肾病的细胞焦亡<sup>[18]</sup>。

2.1.2 NF-κB 信号通路与 Wnt/β-catenin 信号通路 Wnt/β-catenin 信号通路在细胞增殖、凋亡、器官发育、组织纤维化、损伤修复中发挥着作用，正常状态下被有序的激活和沉默<sup>[19]</sup>。在糖尿病肾病中，Wnt/β-catenin 信号通路持续的异常激活从而升高多种纤维化基因表达，促进肾脏纤维化的发生发展<sup>[19]</sup>，而 NF-κB 信号通路的激活也会刺激 Wnt/β-catenin 信号通路的表达。在糖尿病肾病中，高级氧化蛋白产物（advanced oxidation protein products, AOPPs）与足细胞的 RAGE 结合来促进 NF-κB 通路的激活和 ROS 的产生，进而时间依赖性地促进 Wnt1、Wnt2、Wnt7a、Wnt9a 等多个 Wnt 蛋白表达，随后激活 β-catenin 蛋白来诱导足细胞去分化和间充质转化进而造成足细胞的损伤<sup>[20]</sup>，说明 NF-κB 可以作为 Wnt/β-catenin 的上游信号通路协同作用于糖尿病肾病，而 Klotho 蛋白通过与 Wnt 蛋白结合从而抑制 β-catenin 蛋白的活化，并升高足细胞上 nephrin 蛋白和 podocin 蛋白的表达。

2.1.3 NF-κB 信号通路与 p38MAPK 信号通路 丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）信号通路主要介导细胞的增殖、分化、凋亡、炎症反应、应激等<sup>[21]</sup>。在糖尿病肾病中，在 AGEs、ROS、TGF-β1、IL-1、IL-6、TNF-α 等因子刺激下，使 MAPK 的苏氨酸和酪氨酸残基磷酸化，进而使 MAPK 中

苏氨酸-甘氨酸-酪氨酸（Thr-Gly-Tyr，TGY）双重磷酸化，最终激活 p38 MAPK 信号通路<sup>[22]</sup>。NF- $\kappa$ B 可以作为 p38 MAPK 的下游信号不仅能升高 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 等炎症因子水平<sup>[23]</sup>，还能升高 Bcl-2 相关 X 蛋白（Bax）/B 细胞淋巴瘤-2（Bcl）比值，导致细胞凋亡，共同加重肾脏的损伤<sup>[24]</sup>。

2.2 自噬 自噬是细胞的一种自我保护机制，通过溶酶体对受损的蛋白质与细胞器进行降解和再循环，以维持机体内的稳态<sup>[25]</sup>。在早期糖尿病肾病中，自噬被激活，以保护肾脏固有细胞，但在高糖、缺氧、氧化应激等病理因素的影响下，自噬被降低，加速糖尿病肾病的进展，导致不可逆的肾脏损伤<sup>[26]</sup>。自噬与 NF- $\kappa$ B 信号通路有着密切的联系。研究发现，敲除肾小管上皮细胞中自噬相关蛋白 5（ATG5）基因使得自噬缺陷，并升高血管紧张素 II 诱导的 p65 磷酸化和核易位以及 NF- $\kappa$ B 的转录活性，从而加剧细胞中的炎症反应，而 ATG5 蛋白表达升高可以与 p65 结合并减少其核易位以抑制 NF- $\kappa$ B 介导的炎症反应，减轻肾脏的纤维化<sup>[27]</sup>，并且抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路可以增强肾脏中自噬相关分子微管相关蛋白 1 轻链 3（LC3）<sup>[28]</sup> 和 Beclin-1<sup>[29]</sup> 等自噬相关蛋白的表达。说明在糖尿病肾病中，抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的表达或者增强自噬都能减轻肾脏的损伤和炎症反应。

2.3 脂毒性 脂质在非脂肪组织的异常积累而引起的细胞功能障碍和组织损伤称为脂毒性<sup>[30]</sup>。在糖尿病肾病中，在胰岛素抵抗的作用下会出现脂质代谢紊乱，表现为甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白水平升高，高密度脂蛋白水平降低<sup>[31]</sup>。肾脏固有细胞中关于脂质调节和转运的相关蛋白如脂质合成异常-甾醇调节元件结合蛋白（SREBPs）、ATP 结合盒转运蛋白 A1（ABCA1）、G1（ABCG1）、B 型清道夫受体 I 型（SR-BI）、分化蛋白簇 36/脂肪酸转位酶（CD36/FAT）、脂肪酸转运蛋白 2（FATP2）等表达异常导致过多的脂质在肾小球和肾小管中沉积，造成线粒体功能障碍、足细胞损伤、肾小管上皮细胞凋亡、系膜增殖和巨噬细胞源性泡沫细胞的形成，促进糖尿病肾病的进展和肾脏纤维化<sup>[32]</sup>。研究发现，用高浓度的棕榈酸处理足细胞，发现足细胞 p65 NF- $\kappa$ B 表达升高，加重了足细胞的炎症反应<sup>[33]</sup>。Wu 等<sup>[34]</sup>发现，糖尿病肾病小鼠 p65 NF- $\kappa$ B 表达、ROS 水平升高，导致足细胞上 SREBP1、SREBP2 表达升高，ABCA1 表达降低，使脂质在足细胞中积累，而使用 NF- $\kappa$ B p65 抑制剂 BAY11-7082 可减轻足细胞内脂质的蓄积和损伤，并且 NF- $\kappa$ B 信号通路也会促进脂肪酸代谢产物如神经酰胺的产生，加重了肾小管上皮细胞的损伤与凋亡<sup>[35]</sup>。

2.4 肾小管-间质纤维化 在糖尿病肾病早期，肾脏损伤可表现为肾小管的病变，可能直接导致肾功能恶化，而肾小管-间质纤维化（TIF）是糖尿病肾病主要的病理改变，主要表现为肾小管上皮细胞的上皮间充质转化（EMT）及肾间质成纤维细胞的增殖，导致细胞外基质（ECM）积聚

与小管的凋亡和萎缩，最终表现为肾脏纤维化<sup>[36]</sup>。其中 EMT 是在 TIF 中发挥着关键作用<sup>[37]</sup>。

2.4.1 NF- $\kappa$ B 信号通路与上皮间充质转化 EMT 是上皮细胞失去其上皮特性并向间充质细胞转换的过程。在糖尿病肾病中，在高糖、ROS、AGEs 的影响下激活了 NF- $\kappa$ B 信号通路，升高肾脏 EMT 相关因子如环氧化酶 2（COX-2）、金属蛋白酶（MMPs）、血管内皮生长因子（VEGF）、锌指蛋白转录因子（Snail）表达，使足细胞的上皮标志物如 nephrin 蛋白、P-钙黏蛋白、podocin 蛋白，肾小管上皮细胞的上皮标志物如 E-钙黏素、紧密连接蛋白-1（ZO-1）等表达降低，从而产生具有间充质细胞特性的分子，如  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白（ $\alpha$ -SMA）、波形蛋白（Vimentin）、胶原蛋白 I、胶原蛋白 IV、纤维连接蛋白（FN）等，促进 EMT 和肾脏纤维化<sup>[38-40]</sup>。胡雅玲<sup>[41]</sup>研究发现，高糖条件可抑制肾小管上皮细胞中 NF- $\kappa$ B 信号通路表达并升高自噬，从而减轻细胞 FN、 $\alpha$ -SMA 表达以减轻肾小管上皮细胞的 EMT。研究发现，NF- $\kappa$ B 信号通路可以通过下游 NLRP3 炎症小体共同加重上皮细胞 EMT 的程度<sup>[42]</sup>。

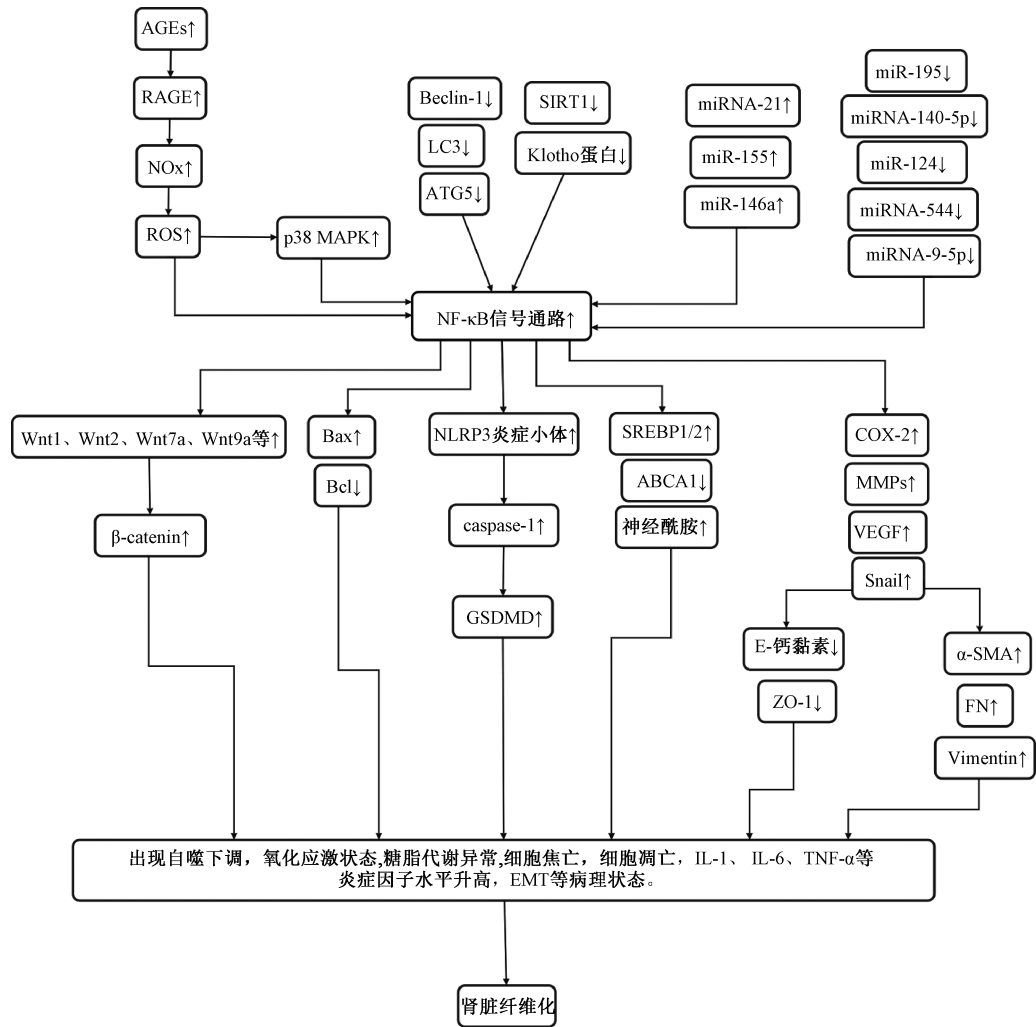
2.4.2 NF- $\kappa$ B 信号通路与 Klotho 蛋白 Klotho 基因是一种抗衰老基因，转录生成的 Klotho 蛋白主要在肾小管中表达。Klotho 蛋白具有抗炎、抗氧化、抗凋亡、抗肿瘤等功效<sup>[43]</sup>。在糖尿病肾病中 Klotho 蛋白能够抗氧化应激，减轻血管钙化，改善内皮功能并减轻肾脏纤维化<sup>[44]</sup>，而 NF- $\kappa$ B 信号通路可以降低肾脏中 Klotho 蛋白表达，加重肾脏的损伤<sup>[45]</sup>。研究发现，db/db 小鼠肾脏 Klotho 蛋白表达升高，Nox4/ROS/NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路诱导的 TGF- $\beta$ 、胶原蛋白 I、 $\alpha$ -SMA 蛋白表达降低，表明 Klotho 蛋白能够减轻糖尿病肾病中炎症相关的肾脏纤维化<sup>[46]</sup>。

2.4.3 NF- $\kappa$ B 信号通路与 SIRT1 SIRT1 是一种依赖于烟酰胺腺苷二核苷酸（NAD<sup>+</sup>）的去乙酰化酶，通过去乙酰化参与机体 DNA 的修复、基因的转录调控、细胞凋亡、氧化应激等生理病理过程<sup>[47]</sup>。在糖尿病肾病中，SIRT1 通过抑制肾小球和肾小管细胞炎症和凋亡，诱导自噬，调节肾脏脂质代谢和血压，从而发挥肾脏保护作用<sup>[48]</sup>。研究发现，SIRT1 的多硫化物能够使高糖培养的 HK-2 人近端小管上皮细胞和糖尿病肾病小鼠肾脏中的 NF- $\kappa$ B p65 脱乙酰化，从而使 HK-2 细胞和小鼠肾组织  $\alpha$ -SMA 表达降低，E-钙黏素表达升高，而减轻 EMT 和肾小管间质纤维化<sup>[49]</sup>。

2.5 微小 RNA 微小 RNA（miRNA）是内源性非编码核糖核酸分子，长约 19~25 个核苷酸，广泛参与细胞增殖、分化、凋亡、免疫调节等病理生理过程<sup>[50]</sup>。在糖尿病肾病中，一部分 miRNA 可以调控 NF- $\kappa$ B 信号通路而延缓糖尿病肾病的进展，例如 miRNA-195 可以靶向阻断 TLR4/NF- $\kappa$ B，抑制巨噬细胞的增殖，减少 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  等炎症因子的释放，从而减轻肾脏损伤<sup>[51]</sup>，具有类似作用的还包括 miRNA-140-5p<sup>[52]</sup>、miR-124<sup>[53]</sup>、miRNA-544<sup>[54]</sup>、miRNA-9-5p<sup>[55]</sup> 等。但也存在 miRNA 通过调控 NF- $\kappa$ B 信号通路加重糖尿病肾病的肾脏损伤，如 miRNA-21 在糖尿病肾病小鼠

的肾脏中表达升高。研究表明，在糖尿病肾病小鼠中，miRNA-21 可以激活 NF-κB 信号通路加重肾脏的炎症反应和

纤维化<sup>[56]</sup>，具有类似作用的还有 miR-155、miR-146a<sup>[57]</sup>。NF-κB 信号通路作用于糖尿病肾病的模式图见图 2。



注：↑表示升高或者激活，↓表示降低或者抑制。

图 2 NF-κB 信号通路作用于糖尿病肾病的模式图

3 中药调控 NF-κB 信号通路防治糖尿病肾病

3.1 中药提取物 梓醇是地黄的一种糖苷类单体，具有降糖、抗炎、抗肿瘤等功效。张翠等<sup>[58]</sup>发现，梓醇能够降低糖尿病肾病大鼠肾脏组织 TLR4、NF-κB 水平，并降低糖尿病肾病大鼠空腹血糖、肌酐等水平，改善肾脏的病理损伤。

黄芪甲苷是黄芪的一种糖苷类活性物质，具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化、抗凋亡等功效。胡雅玲<sup>[41]</sup>发现，黄芪甲苷调控 SIRT1/NF-κB 信号通路，激活肾小管上皮细胞和糖尿病肾病大鼠肾脏组织 SIRT1 表达，升高自噬相关蛋白例如 Beclin-1、LC3 表达，并使 NF-κB p65 去乙酰化，降低 IL-1β 和单核细胞趋化因子（MCP-1）水平，减轻炎症状态，从而降低细胞 FN、α-SMA 表达，减轻 EMT。综上所述，黄芪甲苷通过调控 SIRT1/NF-κB 信号通路从而减轻 EMT 和炎症状态并增强自噬起到保护肾脏的功能。

槲皮素是黄酮类化合物，广泛存在于植物的茎皮、花、

叶和果实等，具有抗炎、抗氧化、抗过敏、镇痛等功效<sup>[59]</sup>。王兴红等<sup>[60]</sup>发现，槲皮素能减少糖尿病肾病大鼠肾脏丙二醛（MDA）的生成从而发挥抗氧化作用，或者直接降低 NF-κB 信号通路的表达，从而降低糖尿病肾病大鼠 IL-8、TGF-β 等炎症因子水平，起到抗氧化应激、减轻肾脏炎症、抗肾脏纤维化的作用。另一项研究发现，槲皮素能够调控 p38 MAPK/NF-κB 信号通路而减少 IL-8、TGF-β、FN 的生成，起到减轻肾脏炎症和抗肾脏纤维化的作用<sup>[61]</sup>。

薯蓣皂苷是薯蓣科植物中的类固醇类活性物质，具有抗炎、抗肿瘤、降血糖、抗氧化等功效<sup>[62]</sup>。路琪等<sup>[63]</sup>发现，薯蓣皂苷抑制糖尿病肾病大鼠肾脏的 TLR4/NF-κB/TNF-α 信号通路的表达，降低肾间质淋巴细胞的浸润和 TNF-α、IL-8 等炎症因子水平，改善肾脏功能指标。

蛇床子素是从蛇床子提取得到的苯丙酸类化合物，能够缓解肾脏的急性慢性损伤<sup>[64]</sup>。张玲等<sup>[65]</sup>发现，蛇床子素能降低糖尿病肾病大鼠体内 NF-κB p50、NF-κB p65 mRNA 表达，通过调控 NF-κB 信号通路抑制大鼠肾脏的炎症反应，

改善糖尿病肾病大鼠肾脏的损伤。

雷公藤多苷是从雷公藤根部提取的脂溶性混合物，包括雷公藤甲素、雷公藤红素等成分，具有抗炎、调节免疫、抗氧化等功能，通过减少蛋白尿和保护肾功能治疗糖尿病肾病<sup>[66]</sup>。任凌燕等<sup>[67]</sup>发现，雷公藤甲素通过抑制糖尿病肾病小鼠肾脏的 TLR/NF-κB 信号通路，降低小鼠血糖水平，改善脂质代谢紊乱和肾脏生化指标，升高足细胞 nephrin、podocin 蛋白表达，从而保护足细胞并减轻肾脏损伤。Chang 等<sup>[68]</sup>发现，雷公藤提取物能降低糖尿病大鼠肾脏组织 Wnt1、β-catenin、NF-κB、TGF-β1 表达，减轻肾脏炎症，改善病理损伤。Zhang 等<sup>[69]</sup>发现，雷公藤红素能通过降低 MAPK/NF-κB 通路的表达，从而抑制糖尿病肾病大鼠肾脏的炎症反应，改善肾脏损伤。

当归多糖是当归提取物中水溶性的部分，具有纠正贫血、抗肿瘤、调节免疫、降糖降脂等作用，并且在治疗糖尿病肾病也有着很好的效果<sup>[70]</sup>。白宇等<sup>[71]</sup>发现，当归多糖调控 TLR4/NF-κB 信号通路从而降低糖尿病肾病大鼠肾脏组织 TNF-α、IL-1、MCP-1 水平，改善肾脏的病理损伤。

白芍总苷是白芍的糖苷类混合物，具有抗炎、镇痛、抗氧化、调节免疫、降脂等功效。在糖尿病肾病中，白芍总苷能通过抗炎、抗氧化、降低 TGF-β1 表达、保护足细胞

这几个方面延缓糖尿病肾病的进展<sup>[72]</sup>。研究发现，白芍总苷能够抑制糖尿病肾病大鼠肾脏组织 p38 MAPK 和 NF-κB 的磷酸化，调控 TLR2、TLR4/NF-κB 信号通路，从而升高足细胞 nephrin 蛋白表达并改善早期糖尿病肾病的肾脏损伤<sup>[73-75]</sup>。

黄葵胶囊的主要成分为黄蜀葵花的提取物，具有清热除湿、消肿解毒等功效。Han 等<sup>[42]</sup>发现，黄葵胶囊能抑制 TLR4/NF-κB/NLRP3 信号通路，进而降低糖尿病肾病大鼠肾小管上细胞中 α-SMA、胶原蛋白 I 表达，从而减轻肾小管的 EMT。并且黄葵胶囊能降低细胞 caspase-1、IL-1β 水平，表明黄葵胶囊具有抗细胞焦亡的功能，减轻肾脏炎症反应，延缓糖尿病肾病进展。

黄芩苷是从黄芩中提取得到的黄酮类化合物，具有抗炎、抗氧化、免疫调节、降糖降脂等功效<sup>[76]</sup>。Zhang 等<sup>[53]</sup>发现，黄芩苷能够升高糖尿病肾病小鼠肾脏和 HK-2 人近端小管上皮细胞 miRNA-124 表达，从而抑制 TLR4/NF-κB 信号通路的表达，改善糖尿病肾病小鼠的肾脏生化指标和尿蛋白水平，降低上皮细胞中胶原蛋白 IV、FN 表达，减轻肾脏损伤和 EMT。

中药提取物通过 NF-κB 信号治疗糖尿病肾病的相关指标与药理机制见表 1。

表 1 中药提取物通过 NF-κB 信号通路对糖尿病肾病的调控作用

| 中药提取物 | 中药            | 干预对象及造模方式                           | 观测指标及检测结果                                                                      | 作用机制                                                   | 文献   |
|-------|---------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------|
| 梓醇    | 地黄            | 雄性 SD 大鼠,腹腔注射链脉佐菌素(STZ)             | 空腹血糖 (FGB)、血肌酐 (Scr)、24 h 尿蛋白量 (24UTP)、TLR4、NF-κB 水平降低                         | 梓醇降低糖尿病肾病大鼠肾脏 TLR4、NF-κB 表达,进而抑制糖尿病肾病炎症反应,以减轻肾脏损害      | [58] |
| 黄芪甲苷  | 黄芪            | 高糖条件下的 NRK-52E 细胞;雄性 SD 大鼠,腹腔注射 STZ | SIRT1、Beclin-1、LC3 水平升高,NF-κB、FN、α-SMA、24UTP、Scr、血糖、尿素氮 (BUN)、IL-1β、MCP-1 水平降低 | 黄芪甲苷通过调控 SIRT1/NF-κB 信号通路,增强自噬减轻肾脏炎症,减轻肾脏 EMT,减轻肾脏损伤   | [41] |
| 槲皮素   | 植物的茎皮、花、叶和果实等 | SD 大鼠,腹腔注射 STZ                      | NF-κB、BUN、Scr、24UTP、IL-8、TGF-β、FN、MDA 水平降低,谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性升高             | 通过抗氧化应激或者减少 NF-κB 的生成而减轻肾脏的炎症,减轻肾脏损伤                   | [60] |
|       |               | SD 大鼠,腹腔注射 STZ                      | BUN、Scr、24UTP、IL-8、TGF-β、FN、p38 MAPK、NF-κB 水平降低                                | 抑制 p38 MAPK/NF-κB 起到减轻肾脏炎症、抗肾脏纤维化的作用                   | [61] |
| 薯蓣皂苷  | 薯蓣科植物         | SD 大鼠,腹腔注射 STZ                      | 血糖、24UTP、BUN、Scr、TNF-α、IL-8、TLR4、NF-κB 水平降低                                    | 抑制 TLR4/NF-κB/TNF-α 通路的表达,降低炎症因子的水平,改善肾脏功能指标           | [63] |
| 蛇床子素  | 蛇床子           | 雄性 SPF 级大鼠,切除右肾并腹腔注射丝裂霉素。           | Scr、24UTP、BUN、FBG、NF-κB、IL-1、IL-6、IL-8、TNF-α 水平降低                              | 抑制 NF-κB 信号通路,减轻肾脏炎症反应,改善肾脏生化指标,进而改善大鼠病理               | [65] |
| 雷公藤甲素 | 雷公藤           | BKS-db/m 小鼠                         | 24UTP、血糖、Scr、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、TLR4、NF-κB 水平降低,Nephrin、Podocin 蛋白表达升高        | 抑制 TLR/NF-κB 信号通路,改善肾脏生化指标,减轻炎症、脂质代谢紊乱和足细胞损伤,进而改善糖尿病肾病 | [67] |
| 雷公藤红素 | 雷公藤           | 成年 SD 大鼠,腹腔注射 STZ                   | Scr、BUN、24UTP、IL-8、FN、NF-κB、p38 MAPK 水平降低                                      | 抑制 MAPK/NF-κB 信号通路,抑制炎症反应,延缓肾损伤,从而保护肾脏                 | [69] |
| 当归多糖  | 当归            | SD 大鼠,高脂高糖饲料喂养                      | 血糖、24 h 尿微量白蛋白、TNF-α、IL-1、MCP-1、TLR4、MyD88、NF-κB 水平降低                          | 抑制 TLR4/NF-κB 信号通路而降低炎症因子的水平,并改善肾脏的病理损伤,进而保护肾脏         | [71] |
| 白芍总苷  | 白芍            | Munich-Wistar 大鼠,腹腔注射 STZ           | 血糖、p38 MAPK、NF-κB 水平降低                                                         | 抑制 p38 MAPK 和 NF-κB 激活,进而改善早期糖尿病肾病的肾脏损伤                | [73] |

续表 1

| 中药提取物    | 中药   | 干预对象及造模方式                                | 观测指标及检测结果                                                                   | 作用机制                                                                                   | 文献   |
|----------|------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 黄蜀葵花的提取物 | 黄蜀葵花 | Munich-Wistar 大鼠, 腹腔注射 STZ               | 血糖、TLR2、TLR4、NF-κB 水平降低                                                     | 抑制 TLR2/4/NF-κB 通路, 改善早期糖尿病肾病的肾脏损伤                                                     | [74] |
|          |      | 雄性 SD 大鼠, 腹腔注射 STZ                       | 血糖、TNF-α、NF-κB 水平降低、Nephrin 蛋白表达升高                                          | 抑制 NF-κB 激活、降低炎症因子 TNF-α 水平, 恢复肾小球 Nephrin 蛋白的表达                                       | [75] |
|          |      | 雄性 SD 大鼠, 腹腔注射 STZ                       | 尿白蛋白、血糖、血白蛋白、SCr、BUN、胶原蛋白 I、α-SMA、NLRP3、caspase-1、IL-1β、TLR4、IKK、NF-κB 水平降低 | 抑制 TLR4/NF-κB/NLRP3, 降低肾小管上细胞中 α-SMA、胶原蛋白 I 的表达, 减轻肾小管的 EMT, 并抗细胞焦亡, 减轻肾脏炎症, 延缓糖尿病肾病进展 | [42] |
| 黄芩苷      | 黄芩   | 雄性 C57BL/6 小鼠, 腹腔注射 STZ; 高糖条件下培养 HK-2 细胞 | miR-124 表达升高, NF-κB、TLR4、FN、胶原蛋白 IV、SCr、BUN、尿白蛋白水平降低                        | 升高肾脏和 HK-2 细胞中 miRNA-124 的水平, 从而抑制 TLR4/NF-κB 信号通路的表达, 减轻肾脏损伤和 EMT                     | [53] |

3.2 中药复方 丹蛭降糖胶囊由太子参、生地黄、牡丹皮、菟丝子、泽泻、水蛭组成, 具有活血通络、益气养阴的作用, 通过降血糖、调节血脂代谢、抗炎、抗氧化和改善胰岛抵抗等方面治疗糖尿病肾病<sup>[77]</sup>。丹蛭降糖胶囊能够降低早期糖尿病肾病患者血液中 NF-κB、MCP-1、TGF-β 水平, 改善肾脏的炎症反应并减少蛋白尿<sup>[78]</sup>。研究发现, 丹蛭降糖胶囊与缬沙坦胶囊合用后, 中远期的临床疗效更稳定<sup>[79]</sup>。

肾衰宁颗粒由太子参、黄连、半夏、陈皮、茯苓、大黄、丹参、牛膝、红花、甘草等组成, 具有益气健脾、活血化瘀、通腑泄浊的功效<sup>[80]</sup>。姜莉莉等<sup>[81]</sup>发现, 肾衰宁颗粒能够抑制糖尿病肾病大鼠肾脏中 NF-κB 信号通路表达, 并升高过氧化物酶体增殖体激活受体 γ (PPAR-γ) 表达, 从而降低糖尿病肾病大鼠血糖, 减轻炎症反应, 改善肾小球、毛细血管的损伤, 保护肾功能。

黄芩汤出自《伤寒论》, 由黄芩、白芍、炙甘草、大枣组成, 具有清热和止痛的功效。刘嘉等<sup>[82]</sup>发现, 黄芩汤通过抑制糖尿病肾病大鼠 NF-κB/NLRP3/caspase-1 信号通路, 从而降低肾组织 NF-κB 的磷酸化水平, 以及 NLRP3、ASC、caspase-1、IL-1β、GSDMD 蛋白表达, 表明黄芩汤通过抑制细胞焦亡而改善肾脏损伤。

当归芍药散出自《金匱要略》, 由当归、芍药、茯苓、白术、泽泻、川芎组成, 具有养血调肝, 健脾利水的功效, 在糖尿病早期肾脏损伤中具有保护作用<sup>[83]</sup>。夏振忠<sup>[84]</sup>发

现, 当归芍药散能够调控糖尿病肾病大鼠肾脏的 NF-κB 信号通路, 从而减轻肾脏的炎症反应, 改善肾脏生化指标, 达到保护肾脏的作用。

张颖等<sup>[85]</sup>探究复方益肾康 (由黄芪、黄精、黄连、太子参、金樱子、老头草、菟丝子、丹参等组成) 抑制糖尿病肾病的作用机制, 发现该复方能抑制糖尿病肾病大鼠肾脏中 NF-κB 信号通路的表达, 并升高肾脏组织 Klotho 蛋白表达, 从而抑制肾脏炎症反应并改善尿蛋白和血肌酐等指标, 减轻肾脏损伤。

黄芪汤出自杨士瀛的《仁斋直指方论》, 由黄芪、生地黄、茯苓、瓜蒌根、麦门冬、北五味子、炙甘草组成, 具有益气养阴补肾的功效, 是治疗早期消渴病的代表方剂<sup>[86]</sup>。池杨峰等<sup>[87]</sup>发现, 黄芪汤能抑制糖尿病肾病大鼠 TLR4/NF-κB 信号通路的表达, 进而降低 IL-6、TNF-α、IL-1β 等炎症因子水平, 减轻肾脏的损伤。

当归补血汤出自《内外伤辨惑论》, 由黄芪、当归组成, 具有补气生血的功效。王秀萍等<sup>[88]</sup>发现, 当归补血汤能减少糖尿病肾病大鼠肾脏中 NF-κB、MCP-1 水平, 抑制肾脏的炎症反应, 从而改善肾脏功能。

此外, 三黄益肾胶囊<sup>[89]</sup>等中成药对糖尿病肾病的作用也有研究。

中药复方通过 NF-κB 信号通路治疗糖尿病肾病的相关指标与作用机制见表 2。

表 2 中药复方通过 NF-κB 信号通路治疗糖尿病肾病

| 中药复方       | 成分或组成                          | 干预对象及造模方式               | 观测指标及检测结果                                                                | 作用机制                                                       | 文献   |
|------------|--------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------|
| 丹 蛭 降 糖 胶囊 | 太子参、生地黄、牡丹皮、菟丝子、泽泻、水蛭          | 早期糖尿病肾病患者               | MCP-1、NF-κB、TGF-β、尿微量白蛋白排泄率水平降低                                          | 降低 NF-κB 表达, 抑制炎症反应, 并减轻尿蛋白                                | [79] |
| 肾衰宁颗粒      | 太子参、黄连、半夏、陈皮、茯苓、大黄、丹参、牛膝、红花、甘草 | SD 大鼠, 高脂饲料喂养及尾静脉注射 STZ | FBG、糖化血红蛋白 (HbA1c)、TNF-α、MCP-1、Scr、BUN、NF-κB 水平降低, PPAR-γ 水平升高           | 降低 NF-κB 表达, 啥 PPAR-γ 表达, 降低血糖, 保护肾功能, 减轻炎症反应, 改善肾脏损伤      | [81] |
| 黄芩汤        | 黄芩、白芍、炙甘草、大枣                   | 雄性 SD 大鼠, 腹腔注射 STZ      | FBG、TC、TG、BUN、Scr、IL-1β、IL-18、尿蛋白、NF-κB、NLRP3、caspase-1、IL-1β、GSDMD 水平降低 | 抑制 NF-κB/NLRP3/caspase-1 通路, 抑制细胞焦亡以改善肾脏生化指标, 减轻炎症反应, 保护肾脏 | [82] |

续表 2

| 中药复方    | 成分或组成                        | 干预对象及造模方式                | 观测指标及检测结果                                                                                | 作用机制                                                | 文献   |
|---------|------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------|
| 当归芍药散   | 当归、芍药、茯苓、白术、泽泻、川芎            | SD 大鼠,腔注射 STZ            | 24UTP、Scr、BUN、TNF-α、IL-6、IL-1β、NF-κB 水平降低                                                | 降低 NF-κB 表达和炎症因子水平,改善肾脏生化,保护肾脏                      | [84] |
| 中药复方益肾康 | 黄芪、黄精、黄连、太子参、金樱子、老头草、菟丝子、丹参等 | SD 大鼠,腹腔注射 STZ           | 尿 <i>N</i> -乙酰-β- <i>D</i> -葡萄糖苷酶、NF-κB、尿视黄醇结合蛋白、微量白蛋白/尿肌酐、IL-1β、IL-18 水平降低, Klotho 表达升高 | 增加 Klotho 蛋白表达,抑制下游 NF-κB 炎症信号通路,减轻肾损伤              | [85] |
| 黄芪汤     | 黄芪、生地黄、茯苓、瓜蒌根、麦门冬、北五味子、炙甘草   | SD 大鼠,腹腔注射 STZ           | MCP-1、TNF-α、TLR4、IKKα/β、NF-κB、IκB、IL-6、IL-1β 水平降低                                        | 抑制 TLR4/NF-κB 信号通路,进而减少促炎症细胞因子的释放,改善肾脏纤维化,延缓糖尿病肾病进展 | [87] |
| 当归补血汤   | 黄芪、当归                        | 雄性 SD 大鼠,高脂饲料喂养并腹腔注射 STZ | 血糖、Scr、BUN、TG、TC、NF-κB、MCP-1 水平降低                                                        | 可降低 NF-κB、MCP-1 的表达,抑制肾脏炎症反应和脂质代谢紊乱,从而减轻肾脏损伤        | [88] |

4 结语与展望

NF-κB 信号通路可以与氧化应激、自噬、脂毒性、肾小管-间质纤维化和 miRNA 相互作用,在糖尿病肾病中起到重要作用,所以说调控 NF-κB 信号通路对于治疗糖尿病肾病有着重要的意义。中药治疗糖尿病肾病有着多靶点,多通路,低毒性等特点,而且上述研究的中药提取物及中药复方通过抑制 NF-κB 信号通路的表达治疗糖尿病肾病,发挥抗炎、抗氧化、促进自噬和调整糖脂代谢等来改善肾脏功能,减轻肾脏固有细胞的损伤。但现存的研究还存在一定的局限性,(1) 目前大部分研究深度不够,大多数的研究只表明了中药调控 NF-κB 信号通路及其相互作用的病理过程的相关性,并且相关指标比较单一,并没有明确其作用机制。(2) NF-κB 涉及的通路广泛但是与糖尿病肾病的其他病理过程如内质网应激、铁死亡等的相互作用的研究过少,而且尚未明确在糖尿病肾病发病中起何作用。(3) 上述调控 NF-κB 信号通路研究的大多为中药提取物,中药复方研究较少,尤其是对于经方的研究,其原因可能是中药复方成分复杂,研究难度较大,很难明确其成分作用的通路及靶点,可以借助网络药理学、生物信息学和分子对接等技术明确中药复方治疗糖尿病肾病的机制。(4) 在上述研究中,基础的细胞和动物研究较多,而临床试验较少,希望在安全有效的基础上获得更高级别的循证依据,以协助临床治疗。(5) 糖尿病肾病的中医证型与 NF-κB 信号通路分子的相关性,这方面的研究不足。

中药通过调控 NF-κB 信号通路治疗糖尿病肾病有着自己的优势与特色,但是也存在着诸多不足,相信随着研究的深入和发展,中药对 NF-κB 信号通路的调控会成治疗糖尿病肾病的新思路。

参考文献:

[ 1 ] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(3): 255-304.

[ 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 ] 范田慧,孙延平,钮婧杰,等. 中药调控 NF-κB 信号通路治疗肾病的研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2021, 30(14): 56-60.

[ 4 ] Tang G Y, Li S, Zhang C, *et al.* Clinical efficacies, underlying mechanisms and molecular targets of Chinese medicines for diabetic nephropathy treatment and management[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(9): 2749-2767.

[ 5 ] Morgan M J, Liu Z G. Crosstalk of reactive oxygen species and NF-κB signaling[J]. *Cell Res*, 2011, 21(1): 103-115.

[ 6 ] O'Dea E, Hoffmann A. NF-κB signaling[J]. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 2009, 1(1): 107-115.

[ 7 ] Hayden M S, Ghosh S. NF-κB in immunobiology[J]. *Cell Res*, 2011, 21(2): 223-244.

[ 8 ] Li Q, Verma I M. NF-kappaB regulation in the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(10): 725-734.

[ 9 ] Lawrence T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2009, 1(6): a001651.

[ 10 ] Gilmore T D. Introduction to NF-kappaB: players, pathways, perspectives[J]. *Oncogene*, 2006, 25(51): 6680-6684.

[ 11 ] 田朝晖,邓润培,曾明月,等. 中药调控氧化应激治疗男性不育症实验研究进展[J]. 世界中医药, 2024, 19(4): 577-583; 589.

[ 12 ] Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, *et al.* Oxidative stress: harms and benefits for human health[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 8416763.

[ 13 ] Kashihara N, Haruna Y, Kondeti V K, *et al.* Oxidative stress in diabetic nephropathy [J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17(34): 4256-4269.

[ 14 ] Ma X J, Ma J R, Leng T, *et al.* Advances in oxidative stress in pathogenesis of diabetic kidney disease and efficacy of TCM intervention[J]. *Ren Fail*, 2023, 45(1): 2146512.

[ 15 ] Hutton H L, Ooi J D, Holdsworth S R, *et al.* The NLRP3 inflammasome in kidney disease and autoimmunity [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2016, 21(9): 736-744.

[ 16 ] 赵 哲,白 敏,靳玉秋,等. 中医药调控 NLRP3 炎症小体治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,

2023, 29(23): 197-206.

[17] Shen J F, Dai Z Y, Li Y S, *et al.* TLR9 regulates NLRP3 inflammasome activation *via* the NF- $\kappa$ B signaling pathway in diabetic nephropathy [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2022, 14(1): 26.

[18] He J X, Cui J L, Shi Y M, *et al.* Astragaloside IV attenuates high-glucose-induced impairment in diabetic nephropathy by increasing klotho expression *via* the NF- $\kappa$ B/NLRP3 axis [J]. *J Diabetes Res*, 2023, 2023: 7423661.

[19] 李 萍, 邹蔓姝, 王宇红. 基于 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的中医药治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(15): 221-231.

[20] Zhou L, Chen X, Lu M, *et al.* Wnt/ $\beta$ -catenin links oxidative stress to podocyte injury and proteinuria [J]. *Kidney Int*, 2019, 95(4): 830-845.

[21] 郑娜娜, 马保营, 史贵军, 等. p38MAPK 信号通路 with 消化道疾病关系的研究新进展[J]. 新疆医学, 2023, 53(2): 132-134.

[22] Cuadrado A, Nebreda A R. Mechanisms and functions of p38 MAPK signalling[J]. *Biochem J*, 2010, 429(3): 403-417.

[23] Han J R, Pang X X, Zhang Y G, *et al.* Hirudin protects against kidney damage in streptozotocin-induced diabetic nephropathy rats by inhibiting inflammation *via* p38 MAPK/NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 3223-3234.

[24] Chen M F, Liou S S, Hong T Y, *et al.* Gigantol has protective effects against high glucose-evoked nephrotoxicity in mouse glomerulus mesangial cells by suppressing ROS/MAPK/NF- $\kappa$ B signaling pathways[J]. *Molecules*, 2018, 24(1): 80.

[25] Koch E A T, Nakhoul R, Nakhoul F, *et al.* Autophagy in diabetic nephropathy: a review [J]. *Int Urol Nephrol*, 2020, 52(9): 1705-1712.

[26] Yang D Y, Livingston M J, Liu Z W, *et al.* Autophagy in diabetic kidney disease: regulation, pathological role and therapeutic potential [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(4): 669-688.

[27] Peng X, Wang Y T, Li H Y, *et al.* ATG5-mediated autophagy suppresses NF- $\kappa$ B signaling to limit epithelial inflammatory response to kidney injury [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(4): 253.

[28] 高 姗, 贾俊亚, 闫铁昆, 等. 吡咯烷二硫代甲酸铵对糖尿病肾病大鼠肾小管间质炎症分子表达及自噬的影响[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(44): 3590-3595.

[29] Liu X Q, Jiang L, Li Y Y, *et al.* Wogonin protects glomerular podocytes by targeting Bcl-2-mediated autophagy and apoptosis in diabetic kidney disease [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(1): 96-110.

[30] Thongnak L, Pongchaidecha A, Lungkaphin A. Renal Lipid Metabolism and Lipotoxicity in Diabetes [J]. *Am J Med Sci*, 2020, 359(2): 84-99.

[31] Zhao Y H, Fan Y J. Resveratrol improves lipid metabolism in diabetic nephropathy rats [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2020, 25(10): 1913-1924.

[32] Opazo-Ríos L, Mas S, Marín-Royo G, *et al.* Lipotoxicity and diabetic nephropathy: Novel mechanistic insights and therapeutic opportunities [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7): 2632.

[33] Martínez-García C, Izquierdo-Lahuerta A, Vivas Y, *et al.* Renal lipotoxicity-associated inflammation and insulin resistance affects actin cytoskeleton organization in podocytes [J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0142291.

[34] Wu M, Yang Z F, Zhang C Y, *et al.* Inhibition of NLRP3 inflammasome ameliorates podocyte damage by suppressing lipid accumulation in diabetic nephropathy [J]. *Metabolism*, 2021, 118: 154748.

[35] Sun Z J, Chang D Y, Chen M, *et al.* Deficiency of CFB attenuates renal tubulointerstitial damage by inhibiting ceramide synthesis in diabetic kidney disease [J]. *JCI Insight*, 2022, 7(24): e156748.

[36] Zhang J Q, Li Y Y, Zhang X Y, *et al.* Cellular senescence of renal tubular epithelial cells in renal fibrosis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1085605.

[37] Zeng L F, Xiao Y, Sun L. A glimpse of the mechanisms related to renal fibrosis in diabetic nephropathy [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1165: 49-79.

[38] 王紫涵, 何 洋, 王梦婷, 等. 肾小管上皮细胞-间充质转化在糖尿病肾病中作用的研究进展 [J]. 新医学, 2021, 52(12): 897-902.

[39] 吴 薇, 刘不悔, 万毅刚, 等. 雷公藤甲素抑制 NLRP3 炎症小体活化改善高糖诱导的足细胞上皮-间充质转分化 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(24): 5457-5464.

[40] Ying Q D, Wu G Z. Molecular mechanisms involved in podocyte EMT and concomitant diabetic kidney diseases: an update [J]. *Ren Fail*, 2017, 39(1): 474-483.

[41] 胡雅玲. 黄芩甲苷调控 SIRT1/NF- $\kappa$ B 信号通路改善糖尿病肾病肾小管上皮细胞损伤的机制研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2021.

[42] Han W B, Ma Q, Liu Y L, *et al.* Huangkui capsule alleviates renal tubular epithelial-mesenchymal transition in diabetic nephropathy *via* inhibiting NLRP3 inflammasome activation and TLR4/NF- $\kappa$ B signaling [J]. *Phytomedicine*, 2019, 57: 203-214.

[43] Xiong Y B, Zhou L L. The signaling of cellular senescence in diabetic nephropathy [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 7495629.

[44] 王 岚, 邹新蓉, 王小琴. Klotho 蛋白在糖尿病肾病中的研究进展 [J]. 中国临床保健杂志, 2019, 22(1): 126-129.

[45] Moreno J A, Izquierdo M C, Sanchez-Niño M D, *et al.* The inflammatory cytokines TWEAK and TNF $\alpha$  reduce renal klotho expression through NF $\kappa$ B [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(7): 1315-1325.

[46] Zhou Z Y, Ying C J, Zhou X Y, *et al.* Aerobic exercise training alleviates renal injury in db/db mice through inhibiting Nox4-mediated NLRP3 inflammasome activation [J]. *Exp Gerontol*, 2022, 168: 111934.

[ 47 ] 刘英杰, 郭维康, 刘文虎. Sirtuin-1 的生物学功能的研究进展[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(8): 893-895.

[ 48 ] 肖雅文, 肖 瑛, 郭 兵. 糖尿病肾小管-间质纤维化进程中负性调控相关蛋白的研究进展[J]. 生理科学进展, 2022, 53(3): 200-206.

[ 49 ] Sun H J, Xiong S P, Cao X, *et al.* Polysulfide-mediated sulfhydrylation of SIRT1 prevents diabetic nephropathy by suppressing phosphorylation and acetylation of p65 NF- $\kappa$ B and STAT3[J]. *Redox Biol*, 2021, 38: 101813.

[ 50 ] Catalanotto C, Cogoni C, Zardo G. MicroRNA in control of gene expression: An overview of nuclear functions[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(10): 1712.

[ 51 ] Zhu L L, Wang H Y, Tang T. Effects of miR-195 on diabetic nephropathy rats through targeting TLR4 and blocking NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(3): 1522-1529.

[ 52 ] Su J, Ren J, Chen H Y, *et al.* MicroRNA-140-5p ameliorates the high glucose-induced apoptosis and inflammation through suppressing TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway in human renal tubular epithelial cells[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(3): BSR20192384.

[ 53 ] Zhang S F, Xu L, Liang R F, *et al.* Baicalin suppresses renal fibrosis through microRNA-124/TLR4/NF- $\kappa$ B axis in streptozotocin-induced diabetic nephropathy mice and high glucose-treated human proximal tubule epithelial cells [J]. *J Physiol Biochem*, 2020, 76(3): 407-416.

[ 54 ] Sun T, Liu Y, Liu L Y, *et al.* MicroRNA-544 attenuates diabetic renal injury *via* suppressing glomerulosclerosis and inflammation by targeting FASN [J]. *Gene*, 2020, 723: 143986.

[ 55 ] 陈 洁, 罗敏虹, 陈兴强, 等. miRNA-9-5p 与 NF- $\kappa$ B 信号通路在 2 型糖尿病肾病发病中的作用机制[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(17): 3239-3243; 3212.

[ 56 ] Zhong X, Chung A C, Chen H Y, *et al.* miR-21 is a key therapeutic target for renal injury in a mouse model of type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(3): 663-674.

[ 57 ] Huang Y Q, Liu Y, Li L, *et al.* Involvement of inflammation-related miR-155 and miR-146a in diabetic nephropathy: implications for glomerular endothelial injury[J]. *BMC Nephrol*, 2014, 15: 142.

[ 58 ] 张 翠, 王继胜, 王 林, 等. 梓醇对 STZ 诱导的糖尿病大鼠肾脏的保护作用[J]. 承德医学院学报, 2022, 39(3): 192-196.

[ 59 ] 张兆洲, 戴恩来. 槲皮素在慢性肾脏病防治中的研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2015, 24(11): 17-18; 21.

[ 60 ] 王兴红, 常陆林, 王丽菲. 槲皮素对糖尿病大鼠肾脏氧化应激和血清炎症相关因子的影响[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(4): 39-42.

[ 61 ] 王兴红, 郑亚萍, 孙缙利, 等. 槲皮素对糖尿病大鼠肾脏 p38MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路的影响[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(1): 79-82.

[ 62 ] 王淑荣, 凌 霜, 张庆光, 等. 薯蓣皂苷现代药理学研究进展[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(2): 161-166.

[ 63 ] 路 琪, 李菲菲, 孙虹燕. 薯蓣皂苷对糖尿病肾病大鼠 TLR4/NF- $\kappa$ B/TNF- $\alpha$  通路及肾间质淋巴细胞浸润的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(7): 816-821.

[ 64 ] 何晓梅, 丁 洁, 王艳芳, 等. 蛇床子素调节 Mincle/Syk/NF- $\kappa$ B 信号通路对肾病综合征大鼠的治疗作用[J]. 河北医学, 2023, 29(3): 380-387.

[ 65 ] 张 玲, 李 明, 林 红. 蛇床子素对糖尿病肾病大鼠 NF- $\kappa$ B 信号通路介导的炎症反应的影响[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(1): 201-205; 291.

[ 66 ] 王 源, 赵 班, 刘莉莉, 等. 雷公藤多苷治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. 中国心血管杂志, 2021, 26(2): 193-196.

[ 67 ] 任凌燕, 朱 鸣, 朱华艳, 等. 雷公藤甲素通过调控 Toll-样受体 (TLR) /核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 信号通路对糖尿病肾病模型小鼠足细胞的作用研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2020, 30(3): 191-195; 263.

[ 68 ] Chang B C, Chen W D, Zhang Y, *et al.* *Tripterygium wilfordii* mitigates hyperglycemia-induced upregulated Wnt/ $\beta$ -catenin expression and kidney injury in diabetic rats[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(4): 3874-3882.

[ 69 ] Zhang M, Chen Y, Yang M J, *et al.* Celastrol attenuates renal injury in diabetic rats *via* MAPK/NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Phytother Res*, 2019, 33(4): 1191-1198.

[ 70 ] 任伟钰, 郑宜鋈, 张月梅, 等. 当归多糖药理作用的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(10): 2484-2487.

[ 71 ] 白 宇, 杨丽霞, 贺 云, 等. 当归多糖通过 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路对糖尿病肾病大鼠的影响[J]. 中成药, 2021, 43(3): 755-760.

[ 72 ] 曹秋夏, 杨发奋. 白芍总苷治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. 右江医学, 2018, 46(2): 237-240.

[ 73 ] 张晶晶, 吴永贵, 张 培, 等. 白芍总苷对糖尿病大鼠肾组织 p38 MAPK 磷酸化与 NF- $\kappa$ B 表达的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2008(5): 534-537.

[ 74 ] 赵 莉, 苏双全, 夏 林, 等. 白芍总苷对糖尿病大鼠肾组织 TLR2、TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路调节的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2012, 47(5): 518-522.

[ 75 ] 张 培, 张晶晶, 苏 静, 等. 白芍总苷对糖尿病大鼠肾脏足细胞相关蛋白 Nephin 表达的影响及机制[J]. 中国药理学通报, 2009, 25(3): 366-370.

[ 76 ] 郑小鹏, 冯 静, 宋朝宇, 等. 黄芩苷对糖尿病肾病大鼠肾纤维化的调控作用[J]. 医学研究生学报, 2020, 33(5): 471-475.

[ 77 ] 方朝晖, 陈 志. 丹蛭降糖胶囊治疗 2 型糖尿病实验研究进展[J]. 安徽中医药大学学报, 2019, 38(2): 91-94.

[ 78 ] 方朝晖, 程森华, 吴 倩. 丹蛭降糖胶囊对早期糖尿病肾病患者血 NF- $\kappa$ B 和尿白蛋白排泄率的影响[J]. 世界科学技术 (中医药现代化), 2013, 15(5): 891-895.

[ 79 ] 程森华, 陈 安, 方朝晖, 等. 丹蛭降糖胶囊对早期糖尿病肾病患者血 NF- $\kappa$ B 和尿微量蛋白排泄率及中远期疗效的影响[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(10): 2338-2341.

[ 80 ] 杨 亮, 谭小猛, 赵 锋. 肾衰宁颗粒联合前列地尔治疗

- 慢性肾衰竭的临床效果及安全性[J]. 临床医学研究与实践, 2023, 8(1): 124-127.
- [81] 姜莉莉, 毛利民, 胡思佳, 等. 肾衰宁颗粒对糖尿病肾病大鼠肾组织 NF- $\kappa$ B 及 PPAR- $\gamma$  表达的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(2): 132-137.
- [82] 刘 嘉, 严宝飞, 张景正, 等. 黄芩汤对糖尿病肾病大鼠肾脏 NF- $\kappa$ B/NLRP3/Caspase-1 细胞焦亡通路的影响[J]. 中国生物工程杂志, 2022, 42(11): 109-116.
- [83] 李晓冰, 任玉梅, 张立赞, 等. 当归芍药散对糖尿病早期肾损伤大鼠氧化应激的影响[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(9): 2082-2084.
- [84] 夏振忠. 当归芍药散对糖尿病肾病大鼠肾组织 NF- $\kappa$ B 通路的影响及保护机制的探讨[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2022.
- [85] 张 颖, 黄 昇, 宫成军, 等. 中药复方益肾康调控 Klotho/NF- $\kappa$ B 信号通路防治糖尿病大鼠肾脏损伤的机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(5): 23-28.
- [86] 张 烨, 朱冰冰, 池杨峰, 等. 黄芪汤对气阴两虚型糖尿病肾病Ⅲ期患者肾功能及糖脂代谢的影响[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(10): 2435-2437.
- [87] 池杨峰, 刘 爽, 黄洁波, 等. 黄芪汤通过 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路改善糖尿病肾病大鼠炎症反应的研究[J]. 临床肾脏病杂志, 2022, 22(1): 39-45.
- [88] 王秀萍, 任小旦, 张莹雯. 当归补血汤对糖尿病大鼠肾组织 NF- $\kappa$ B、MCP-1 表达的影响[J]. 天津中医药大学学报, 2016, 35(3): 167-172.
- [89] 吕树泉, 潘保朝, 刘爱茹, 等. 三黄益肾胶囊调控 NF- $\kappa$ B 信号通路减轻糖尿病肾病大鼠炎症反应的机制研究[J]. 世界中医药, 2024, 19(10): 1406-1413.

## 大黄有效成分抗肿瘤作用的研究进展

刘 磊<sup>1</sup>, 林家茂<sup>2</sup>, 王 荣<sup>1</sup>, 蒋 筱<sup>3\*</sup>

(1. 济宁医学院中西医结合学院, 山东 济宁 272067; 2. 山东第一医科大学附属肿瘤医院, 山东 济南 250117; 3. 广西中医药大学基础医学院, 广西南宁 530200)

**摘要:** 大黄始载于《神农本草经》, 属于蓼科植物药用大黄、掌叶大黄或唐古特大黄的干燥根和根茎, 主要有效成分大多为蒽醌类, 包括大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄多糖、芦荟大黄素、大黄素甲醚等。2020 年版《中国药典》记载其有泻下攻积、清热泻火、利湿退黄、凉血解毒等诸多功效。现代研究发现, 大黄具有抗炎、抗病原微生物、抗氧化、抗肿瘤等药理作用。本文对近年来中药大黄有效成分(大黄酸、大黄素、大黄酚)的抗肿瘤作用以及其他药理作用的研究进展进行综述, 以期对中药大黄的综合利用和新药研发提供一定参考。

**关键词:** 大黄; 大黄酸; 大黄素; 大黄酚; 抗肿瘤

**中图分类号:** R285.5

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-1528(2024)12-4070-05

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.12.026

大黄始载于《神农本草经》, 以干燥根和根茎入药。2020 年版《中国药典》收录大黄主要源于唐古特大黄、掌叶大黄和药用大黄<sup>[1]</sup>。大黄有效成分的研究最早可追溯至 19 世纪初, 并于 20 世纪 80 年代取得了较大进展, 目前已从大黄中分离鉴定出多种化合物, 蒽醌类是其中含量最高的有效成分, 包括大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄多糖、芦荟大黄素、大黄素甲醚等<sup>[2]</sup>。近年来, 国内外学者对大黄进行了大量研究, 其药理作用不断被认识, 临床应用范围也逐步扩大。中药药理学研究表明, 大黄有效成分具有

抗炎、抗菌、抗肿瘤等作用<sup>[3]</sup>。其中抗肿瘤作用是大黄现代药理研究的重要方向之一<sup>[4]</sup>。大黄中的大黄素可抑制肿瘤细胞增殖生长, 还可诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[5]</sup>。大黄还有调节免疫系统的功能, 可通过激活患者自身免疫系统发挥抗肿瘤作用<sup>[6]</sup>。大黄有效成分的抗肿瘤研究能为癌症治疗提供新的思路和可能性。基于此, 本文拟通过归纳总结大黄酸、大黄素、大黄酚等多种有效成分的药理作用, 并对近年来大黄的抗肿瘤作用的研究进展进行综述, 以期为大黄的临床应用和新药研发提供参考。

**收稿日期:** 2024-09-04

**基金项目:** 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目 (zyyzzdk-2023167); 山东省中医药重点学科建设项目 (鲁卫中医药科教字 [2022] 4 号)

**作者简介:** 刘 磊 (1984—), 男, 博士, 副教授, 从事中医药防治肿瘤的基础与临床研究。Tel: 19558667008, E-mail: liuleizcy@163.com

**\*通信作者:** 蒋 筱 (1963—), 女, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 从事中医药防治肿瘤和中医药养生的理论与实践研究。Tel: (0771) 4733794, E-mail: 2660920552@qq.com