

# 糖尿病肾脏病氧化应激机制 与中医药防治的研究进展\*

刘懿<sup>1</sup>, 赵泉霖<sup>2△</sup>, 孟醒<sup>1</sup>, 安川<sup>1</sup>

1 山东中医药大学, 山东 济南 250355; 2 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014

**[摘要]** 从肾素-血管紧张素-醛固酮系统、线粒体功能障碍、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶、晚期糖基化终末产物、蛋白激酶C、多元醇、己糖胺等途径综述糖尿病肾脏病(diabetic kidney disease, DKD)的氧化应激机制; 中医药能够改善氧化应激, 延缓DKD进展, 保护DKD早期不同个体肾脏功能, 调理全身机能, 临床疗效明确。

**[关键词]** 糖尿病肾病; 氧化应激; 中医药; 治疗; 研究进展

**[中图分类号]** R255.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)05-0118-09

## Research Progress of Oxidative Stress Mechanism and TCM Prevention and Treatment of Diabetic Kidney Disease

LIU Yi<sup>1</sup>, ZHAO Quanlin<sup>2△</sup>, MENG Xing<sup>1</sup>, AN Chuan<sup>1</sup>

1 Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China;

2 Affiliated Hospital to Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

**Abstract** The mechanism of oxidative stress in diabetic kidney disease (DKD) was summarized from renin-angiotensin-aldosterone system, mitochondrial dysfunction, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, advanced glycosylation end products, protein kinase C, polybasic alcohol and hexosamine; TCM could enhance oxidative stress, delay DKD progression and protect renal functions of different individuals suffering early DKD, as well as adjust the function with clear clinical effects.

**Keywords** diabetic kidney disease; oxidative stress; TCM; therapy; research progress

糖尿病已成为严重影响全球人类健康的问题之一, 近年来糖尿病患者数量迅速增加, 特别是在中低收入水平国家。目前, 估计超过4.5亿人患有糖尿病, 预计到2045年将达到7亿<sup>[1]</sup>。糖尿病肾脏病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病最重要和最常见的并发症之一, 超过20%~40%的糖尿病患者伴有DKD<sup>[2]</sup>。研究表明, 氧化应激是糖尿病及其并发症发生发展的关键因素<sup>[3]</sup>。氧化应激反应中产生的高级氧化蛋白产物被认为与足细胞损伤、蛋白尿、局灶节段性肾小球硬化和肾小管间质纤维化的进展有直接联系<sup>[4-5]</sup>。因此, 积极寻找有效的抗氧化应激措施, 延缓DKD的进展十分必要。中医药已经在抗氧化应激研究中取得了一些成果<sup>[6]</sup>, 进一步探究中药干预DKD氧化应激的靶点与途径, 能够为DKD的治疗提供更多选择。

### 1 DKD氧化应激机制

**1.1 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)途径** 典型的RAAS途径从血管紧张素原的产生开始。首先, 肾素将血管紧张素原转化为血管紧张素I

(angiotensin I, Ang I), 然后血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)将Ang I转化为Ang II。高血糖能够使RAAS系统过度激活, 生成更多的Ang II, Ang II又可以增加肾小球内压, 改变肾小球基底膜通透性, 增加尿蛋白, 从而加重肾脏损伤。Ang II还可通过还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)产生氧化应激反应, 并通过激活促炎症和促纤维化细胞因子作为炎症和纤维化的促进剂<sup>[7]</sup>。Ang II主要通过两种G蛋白偶联受体发挥作用, 即血管紧张素1型受体(angiotensin type 1 receptor, AT1R)和AT2R, 这两种受体均与糖尿病并发症的发生密切相关。高糖状态下, Ang II过度激活G蛋白偶联的AT1R受体, 诱导胰岛细胞受损从而促进糖尿病发生, 并导致产生其他影响, 如血管收缩、炎症、氧化应激等<sup>[8]</sup>。AT1R是Ang II的主要受体, 抑制AT1R表达可降低高糖状态下Ang II对肾脏的损害作用<sup>[9]</sup>。AT1R拮抗剂已被证实可预防DKD相关代谢异常、足细胞损伤和肾功能损伤<sup>[10]</sup>。CHANG等<sup>[11]</sup>

研究表明,AT2R敲除的糖尿病小鼠表现出更加严重的细胞外基质蛋白积累、肾肥大和肾小管细胞凋亡,表明AT2R具有保护肾脏的作用。另有研究表明,抑制RAAS系统的负面作用并同时促进其有益作用可能是治疗DKD的更好选择。如使用联合疗法,包括AT1R抑制和AT2R激活等<sup>[12]</sup>。

**1.2 线粒体功能障碍** 线粒体能通过呼吸链产生大量活性氧(reactive oxygen species,ROS),这也是内生ROS的来源之一。高血糖会导致氧化应激增加,而氧化应激与糖尿病并发症的发生密切相关<sup>[13]</sup>。DKD线粒体功能障碍的生物标志物为已经超过局部抗氧化能力所产生的过多ROS<sup>[14-16]</sup>。高糖状态下,线粒体在生成腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate,ATP)过程中,通过三羧酸循环产生氢离子载体,即烟酰胺腺嘌呤二核苷酸还原态(nicotinamide adenine dinucleotide,NADH)和黄素腺嘌呤二核苷酸递氢体(flavin adenine dinucleotide,FADH<sub>2</sub>),过多的糖酵解超过了NADH和FADH<sub>2</sub>传递电子的能力,导致多余的电子从呼吸链中漏出,直接与分子氧结合形成过多的超氧化物和ROS,从而氧化三磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase,GADPH)使其失活,GADPH失活后导致糖酵解的不完全产物积累,这些不完全产物通过其他代谢途径使肾脏损伤,导致肾小球滤过率增加、内皮损伤、微血管病变和蛋白尿等<sup>[17-18]</sup>。线粒体电子传递链可以发生在足细胞中,产生ROS使足细胞损伤,进而导致肾脏受损<sup>[19]</sup>。ROS积累又可引起氧化应激、蛋白质与DNA损伤和细胞死亡,从而导致肾纤维化和肾功能下降<sup>[20]</sup>。

**1.3 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase,NOX)** NOX表达失调已被证实是导致DKD氧化应激的另外一个重要机制。NOX家族目前已发现7个成员(包括NOX1-NOX5、DUOX1和DUOX2),其中NOX1、NOX2、NOX4和NOX5表达在糖尿病并发症的靶器官(包括血管、视网膜、肾脏和周围神经)中发挥作用。高糖状态下,NOX产生过量的ROS,导致肾脏内氧化还原失衡。慢性高血糖以及各种糖尿病危险因素,如年龄、Ang II、转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ ,TGF- $\beta$ )等,均会提高各种NOX亚型表达(包括NOX1、NOX2、NOX4、NOX5),产生过量ROS,最终导致肾脏氧化损伤<sup>[21-23]</sup>。NOX4是啮齿类动物和人类肾脏ROS的主要来源之一,其在糖尿病模型小鼠肾脏中高度表达。NOX4高表达可能是DKD中肾小球

病变的一个关键因素。当ROS产生过量和高糖状态同时存在时,NOX4表达增加,并导致肾小球肥大和系膜扩张。NOX4抑制剂和足细胞特异性基因缺失均可减轻DKD模型小鼠蛋白尿和足细胞损伤<sup>[24-25]</sup>。JHA等<sup>[26]</sup>研究表明,只有在高糖状态下,NOX5过度表达才会产生大量ROS,从而导致肾脏损伤。NOX5通过激活ROS介导的糖尿病促纤维化和促炎症通路,在DKD肾脏损伤中发挥重要作用。目前,啮齿类动物中的NOX5转基因研究已证实该亚型具有致病作用,但其在人类中的抑制试验尚未进行<sup>[27]</sup>。NOX抑制剂已被作为DKD的一种新型治疗措施。研究发现<sup>[7]</sup>,NOX4缺失和NOX4/NOX1抑制剂均被证明具有肾脏保护作用,虽然抑制剂药物对DKD具有一定治疗作用,但患者蛋白尿并没有显著减少,这也阻碍了进一步临床试验的开展,因此NOX抑制剂的作用机制和临床疗效仍需进一步研究。

**1.4 晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products,AGEs)途径** AGE-RAGE信号通路是葡萄糖激活氧化应激的另一个重要途径。AGEs是由蛋白质、氨基酸、葡萄糖等大分子物质与乙醇醛、甘油醛、乙二醛等经过非酶促反应产生<sup>[28]</sup>。AGEs主要有2个来源:1)高糖状态下,体内糖类和蛋白质更容易发生非酶糖基化反应,产生更多AGEs;2)通过食物摄入AGEs,AGEs与RAGE结合可引起肾组织的氧化应激和慢性炎症(包括NF- $\kappa$ B、PI3K/AKT和MAPK/ERK等信号通路激活),从而导致肾脏疾病进展<sup>[29-31]</sup>。AGE介导的RAGE激活可促进NADPH诱导ROS和活性氮的产生,进而引发DKD的氧化应激和肾脏损伤<sup>[32]</sup>。研究表明,AGE抑制剂能够抗氧化应激,表明AGE-RAGE信号是延缓DKD进展的有效靶点,且其他研究评估了使用DNA适体特异性抑制RAGE的效果,并证明RAGE能够通过抑制氧化应激调控DKD发展<sup>[30-33]</sup>。AGE与RAGE结合引起的氧化应激和慢性炎症,消耗了更多抗氧化防御成分(如GSH、NADPH),并加剧氧化应激,促进肾脏衰老<sup>[34]</sup>。RAGE过度激活会引起慢性炎症,使肾脏持续老化,而抑制或消除RAGE可降低炎症反应,延缓肾脏损伤和老化<sup>[34-36]</sup>。通过食物摄入的AGEs是氧化应激的主要来源,这些AGEs通过RAGE途径促进NOX酶的氧化应激,从而增加ROS在细胞内的含量<sup>[37]</sup>。饮食摄入的AGEs会影响免疫介导的信号传递,AGE修饰的低密度脂蛋白与免疫球蛋白G抗体结合形成稳定的免疫复合物,刺激补体系统,而补体能促进氧化应激和炎症反应,从而导致肾脏功能障碍<sup>[38-39]</sup>。AGEs与

RAGE结合也可刺激其他氧化应激途径,如PKC途径<sup>[40]</sup>。研究发现,AGEs能降低抗氧化酶表达,如超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)、谷胱甘肽过氧化氢酶(Glutathione catalase,GSH-Px)水平,并促进ROS的产生,加重氧化应激反应,而ROS增加又可反馈性促进AGE形成和RAGE表达<sup>[41]</sup>。目前,AGE和RAGE抑制剂还有待研究进一步明确其效果,因AGEs是造成细胞和组织氧化应激或炎症的标志,而不是潜在诱因,所以应该积极开展预防AGEs在DKD肾脏中形成和积累的临床研究,以获得更有效的治疗措施。

**1.5 蛋白激酶C(protein kinase C,PKC)途径** PKC通路在氧化应激诱导的糖尿病并发症的发病机制中具有关键作用。PKC家族目前已知有12种亚型,其中PKC- $\alpha$ 、PKC- $\beta_1$ 和PKC- $\beta_2$ 是哺乳动物肾小球、肾小管中分布最为广的几种PKC亚型<sup>[42]</sup>。PKC- $\alpha$ 和PKC- $\beta$ 亚型激活与氧化应激和炎症相关,并在DKD中发挥重要作用<sup>[25]</sup>。糖尿病患者的高糖状态会促进PKC激活因子甘油二酯(diacylglycerol,DAG)形成。DAG具有独特代谢途径,高血糖可以激活更多磷脂酶D(phospholipase D,PLD)和磷脂酶C(phospholipase C,PLC),这两种酶分别作用于磷脂酰胆碱和磷脂酰肌醇二磷酸,使DAG含量增加,从而使PKC过度表达<sup>[43]</sup>,导致NOX亚基磷酸化增加,产生更多ROS。ROS与氧化应激、炎症和细胞死亡有关,当阻断DAG后,代谢途径被中断,ROS产生被抑制,因此抑制DAG形成是调控PKC信号通路的一种方法<sup>[44]</sup>。PKC作为NOX的上游调节物质,其活性增强能够影响NOX1-3亚型的形成和激活,产生更多ROS,进而提高体内氧化应激水平<sup>[45]</sup>。糖尿病患者体内存在过量磷酸化蛋白,而磷酸化蛋白可诱导PKC激活与TGF- $\beta_1$ 表达,从而进一步激活PKC- $\beta_2$ 依赖的NADPH,介导AGEs形成<sup>[46-47]</sup>,因此PKC- $\beta_2$ 激活显著影响机体氧化应激水平<sup>[48]</sup>。PKC- $\beta$ 抑制剂可通过减少糖尿病早期肾脏氧化损伤,降低血糖、抑制血管内皮生长因子及TGF- $\beta_1$ 表达,发挥保护肾脏的作用<sup>[49]</sup>。相关研究发现,在敲除PKC- $\beta$ 基因或用PKC- $\beta$ 抑制剂治疗的糖尿病大鼠主要表现为肾脏肥大、肾小球滤过增加、细胞外基质产物及ROS生成减少,从而使DKD得到缓解<sup>[50]</sup>。在糖尿病大鼠模型和人肾脏近端小管上皮细胞培养中发现,NOX、PKC- $\beta$ 、p66shc表达均增加;而PKC- $\beta$ 抑制剂能逆转高浓度葡萄糖诱导的p-p66shc/p66shc、NOX表达升高,并减轻氧化应激反应<sup>[51]</sup>。目前发现的PKC- $\beta$ 抑制剂种类较少,相关分子机制尚未明确。随着

PKC- $\beta$ 在糖尿病并发症中相关研究的进一步深入,通过PKC- $\beta$ 特异性抑制剂治疗糖尿病并发症将有更广阔的前景<sup>[52]</sup>。

**1.6 多元醇途径** 多元醇途径激活能够使机体氧化应激增强,导致蛋白尿增加、肾小球滤过率下降及严重的肾小球和肾小管损伤<sup>[53]</sup>。多元醇途径存在于许多血管及神经组织中,与糖尿病并发症的发生发展密切相关<sup>[54]</sup>。与多元醇途径相关的两种主要酶分别是醛糖还原酶(aldehyde reductase,AR)和山梨醇脱氢酶(sorbitol dehydrogenase,SDH),这些酶存在于多种组织中,包括血管细胞、肾小球、视网膜、晶状体和神经等<sup>[55-56]</sup>。高糖状态下,AR活性增强,能够利用更多NADPH将葡萄糖转化为山梨醇,而过量的山梨醇会增加细胞内渗透压,引起细胞水肿并消耗细胞内肌醇,降低腺苷三磷酸活性,降低谷胱甘肽(glutathione,GSH)及抗氧化水平<sup>[57-58]</sup>。另外,山梨醇具有强渗透性,其在细胞内积聚可以使细胞发生渗透性肿胀损伤,从而损伤肾脏细胞膜<sup>[59]</sup>。多元醇途径产生的氧化应激可能开始于葡萄糖转化为山梨醇过程,这个过程会消耗NADPH,而NADPH是产生GSH所需的辅助因子,GSH能够清除部分ROS,因此GSH减少会打破氧化与抗氧化之间的平衡<sup>[60]</sup>。SDH将山梨醇转化为果糖的过程中,辅助因子烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide,NAD)被还原为NADH,随后NADH氧化酶将NADH氧化,从而产生超氧化物离子,加剧氧化应激反应<sup>[61]</sup>。高糖状态会使AR活性增强并使AR mRNA表达增加,激活多元醇通路;多元醇通路激活能加剧氧化应激,而氧化应激又影响AR的活性及mRNA表达,两者共同影响糖尿病慢性并发症的发生发展<sup>[61]</sup>。多元醇途径的产物山梨醇和果糖是较葡萄糖更强的糖基化剂,能够使AGE表达增加;且多元醇途径中的NADH/NAD增加能激活PKC,这些均与氧化应激有关<sup>[62]</sup>。另有研究发现,AR抑制剂依帕司他还能减轻2型糖尿病小鼠蛋白尿、足细胞足突融合和间质纤维化<sup>[63]</sup>。

**1.7 己糖胺途径** 己糖胺途径在DKD氧化应激中具有重要作用。高糖状态下,大量葡萄糖进入己糖胺途径,被磷酸化为果糖-6-磷酸,果糖-6-磷酸在果糖-6-磷酸转氨酶的介导下生成氨基葡萄糖6-磷酸,最终形成二磷酸尿嘧啶-n-乙酰氨基葡萄糖<sup>[64-65]</sup>。二磷酸尿嘧啶-n-乙酰氨基葡萄糖可过度修饰蛋白质和脂质,从而导致基因不正常表达,如诱导TGF- $\beta_1$ 和纤溶酶原激活物抑制剂1(plasminogen activator inhibitor-1,PAI-1)

的产生。这两种物质均可导致细胞外基质的积累和糖尿病肾小球硬化,促进糖尿病并发症的发展<sup>[66]</sup>。过量的二磷酸尿嘧啶-n-乙酰氨基葡萄糖还可上调肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )表达,引起氧化性肾细胞损伤<sup>[67]</sup>。己糖胺途径也可介导ROS在高血糖下的毒性作用<sup>[68-69]</sup>。高糖状态下,线粒体产生大量ROS,从而抑制甘油醛-3-磷酸脱氢酶活性,促使磷酸化葡萄糖流入己糖胺途径。己糖胺途径激活产生的葡萄糖胺可以刺激线粒体产生更多ROS,破坏线粒体呼吸链<sup>[70-71]</sup>。抑制甘油醛-3-磷酸脱氢酶活性也可以通过与甲基乙二醛的相互作用激活AGE途径,这些均可以进一步加剧肾脏氧化应激<sup>[68]</sup>。

## 2 中医药防治DKD氧化应激的相关研究

### 2.1 单味中药及其提取物

2.1.1 黄芪 黄芪具有补气升阳、益卫固表、利水消肿、托毒排脓等功效。现代药理学研究发现,黄芪主要活性成分黄芪甲苷具有抗炎、抗氧化应激、抗衰老、免疫调节等多种药理作用<sup>[72]</sup>。杨丽等<sup>[73]</sup>对链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的糖尿病模型大鼠进行黄芪腹腔注射干预,结果发现黄芪用药组大鼠肾脏中8-羟基脱氧鸟苷、丙二醛(malonaldehyde, MDA)、Ang II、TGF- $\beta_1$ 、PKC及人内皮素1水平均降低,提示黄芪能降低糖尿病模型大鼠肾组织氧化应激损伤,改善大鼠肾功能。李杨等<sup>[74]</sup>研究发现,黄芪甲苷能抑制肾脏细胞中ROS生成,提高肾组织中MDA及SOD水平,降低TGF- $\beta_1$ 、NOX4蛋白表达,从而改善肾脏氧化应激。王琳琳等<sup>[75]</sup>将高糖环境下培养的肾小球系膜细胞分别用不同剂量的黄芪甲苷进行干预,结果发现实验组肾小球系膜细胞ROS水平及p-AKT蛋白相对表达量均降低,提示黄芪甲苷能通过降低高糖下肾小球系膜细胞ROS水平,抑制氧化应激。刘文等<sup>[76]</sup>研究发现,黄芪甲苷可上调核因子(红细胞衍生2)相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)蛋白表达,激活Nrf2-ARE通路,减轻肥胖糖尿病大鼠肾脏的氧化应激反应。

2.1.2 银杏叶 银杏叶具有活血化瘀、通络止痛、化浊降脂等功效,黄酮苷和银杏内酯为其主要活性成分,其中黄酮苷具有扩血管、降血脂、抗氧化等药理作用<sup>[77]</sup>。庞欣欣等<sup>[78]</sup>研究发现,银杏叶提取物(ginkgo biloba extract, GBE)对氧自由基具有清除作用,能够使 $O_2^+$ 和OH失活,抑制氧化应激反应,同时GBE能抑制TGF- $\beta_1$ 诱导的肾小管上皮细胞分泌胶原和表型的转化,从而抑制肾纤

维化。李瑞杰等<sup>[79]</sup>对糖尿病模型大鼠予银杏叶提取物灌胃,结果发现实验组大鼠肾组织中MDA、总氧化状态、一氧化氮(nitric oxide, NO)、TNF- $\alpha$ 水平降低,提示银杏叶提取物能够抑制糖尿病大鼠肾脏氧化应激反应和继发性炎症反应。

2.1.3 益智仁 益智仁具有暖肾固精缩尿、温脾止泻摄唾等功效,其提取物益智仁醚能降低蛋白尿,保护肾功能。莫菁莲等<sup>[80]</sup>对DKD鼠予不同剂量的益智仁醚提取物灌胃,结果发现中、高剂量益智仁醚提取物可提高小鼠血清SOD、过氧化氢酶(catalase, CAT)、GSH-Px活性,降低MDA含量,表明益智仁能改善DKD小鼠氧化应激指标,发挥抗氧化作用。韦祎等<sup>[81]</sup>用高脂高糖饮食联合链脲佐菌素构建DKD模型大鼠,分别给予不同剂量益智仁提取物,发现不同剂量益智仁提取物均能抑制血清一氧化氮合酶活性,上调早老素相关菱形样(presenilin associated rhomboid like, PARL) mRNA表达,减轻氧化应激反应,从而改善DKD症状。PARL在线粒体氧化应激中发挥重要作用,益智仁提取物能上调糖尿病大鼠PARL mRNA表达,这可能是益智仁抗氧化应激作用的机制之一<sup>[82]</sup>。

2.1.4 姜黄 姜黄具有破血行气、通经止痛之功效,姜黄素是从姜黄中提取的一种多酚类物质,具有抗炎、抗氧化、降血糖、抗肿瘤等药理活性<sup>[83]</sup>。韩晓瑜等<sup>[84]</sup>对糖尿病模型小鼠灌胃高、低剂量的姜黄素,结果发现姜黄素组小鼠肾脏中CAT、锰超氧化物歧化酶(manganese superoxide dismutase, Mn-SOD)、线粒体呼吸链复合物I(complex I)、线粒体呼吸链复合物III(complex III)活性提高,羟自由基(-OH)、ROS水平降低,肾组织病理形态改善,提示姜黄素能提高模型小鼠抗氧化能力,从而发挥保护肾脏的作用。马丽芬等<sup>[85]</sup>研究发现,姜黄素处理组大鼠尿液中,SOD水平及Nrf2/Keap1和血红素加氧酶蛋白表达升高,而MDA水平降低,提示姜黄素可通过Nrf2通路减轻氧化应激反应,逆转高血糖引起的肾小球基底膜病理改变。

2.1.5 黄芩 黄芩具有清热燥湿、泻火解毒的功效,其有效成分黄芩苷具有清热解毒、抗炎、抗过敏、抗氧化等作用<sup>[86]</sup>。刘海霞<sup>[87]</sup>对伴有微量蛋白尿(尿蛋白/尿肌酐比值30~299 mg/g)的2型糖尿病患者给予黄芩颗粒剂治疗,结果发现与常规治疗组比较,黄芩颗粒剂治疗组患者尿蛋白及 $\beta_2$ 微球蛋白减少,而SOD及GSH-Px水平增加,说明黄芩具有抗氧化应激作用,并且能改善早期DKD患者肾功能。尹青桥等<sup>[88]</sup>采用黄芩苷对DKD模型小

鼠进行干预,发现黄芩苷可通过抑制 miR-141 表达,激活 Sirt1/Nrf2 信号通路,从而减轻糖尿病引起的肾脏氧化损伤,延缓小鼠 DKD 进展。叶圣荣等<sup>[89]</sup>采用氯化汞灌胃方法制备大鼠肾纤维化模型,自造模起,以黄芩提取物高、低剂量灌胃模型大鼠,结果发现模型组大鼠肾小管上皮细胞和部分肾小管损伤,尿蛋白浓度升高,而黄芩提取物高剂量组大鼠肾小管损伤减轻,尿蛋白浓度下降,GSH 含量和 SOD 活性均提高,提示黄芩提取物具有抗肾组织氧化损伤和肾间质纤维化作用。

**2.1.6 雷公藤** 雷公藤具有祛风除湿、活血通络的功效,雷公藤甲素和雷公藤多苷均为雷公藤的有效活性成分,在肾脏疾病中表现出抗炎、抗氧化的作用<sup>[90]</sup>。姚晶瑞等<sup>[91]</sup>研究发现,雷公藤甲素干预的 DKD 小鼠模型组和人肾小球系膜细胞高糖刺激模型组 SOD 活性升高,MDA 含量减少,同时过氧化物酶 2(peroxiredoxin 2, PRDX2) 蛋白表达增加,说明雷公藤甲素可能通过上调 PRDX2 蛋白表达改善 DKD 肾脏氧化应激状态。张筠等<sup>[92]</sup>研究发现,经过雷公藤多苷治疗后的 DKD 模型大鼠,MDA 水平降低,而 GSH-Px 及 CAT 水平升高,且呈剂量依赖性,表明雷公藤多苷可抑制 MDA 活性,提高 GSH-Px 与 CAT 活性。其作用机制可能与雷公藤多苷抑制氧自由基生成,缓解氧化应激有关。宋其蔓等<sup>[93]</sup>通过雷公藤多苷干预 DKD 模型大鼠,结果发现大鼠肾脏组织中 p-AMPK 及 Nrf2 表达升高,NF- $\kappa$ B 表达降低,说明雷公藤多苷能够调控 AMPK 途径介导的炎症反应和氧化应激反应,这可能是雷公藤多苷保护肾脏的分子机制。

## 2.2 中成药

**2.2.1 黄葵胶囊** 黄葵胶囊具有清热除湿、消肿解毒之功效。现代药理学研究证实,黄葵胶囊具有抗氧化、抗炎、抗纤维化和保护肾小管上皮细胞等作用<sup>[94]</sup>。蔡晶<sup>[95]</sup>对 DKD 患者在常规西医治疗的基础上加用黄葵胶囊治疗,结果发现联合治疗组患者 MDA、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血清肌酐(serum creatinine, SCr)、尿蛋白排泄率(urinary albumin excretion rates, UAER)水平降低更明显,SOD 水平升高更明显,表明黄葵胶囊可有效减轻患者氧化应激损伤,改善肾功能。方一凡<sup>[96]</sup>采用缬沙坦联合黄葵胶囊治疗 DKD,治疗后患者血清晚期氧化蛋白产物(advanced oxidation protein products, AOPP)水平降低,SOD 和 GSH-Px 水平升高,且联合组各项血清指标均较单用缬沙坦组改善明显,表明黄葵胶囊具有消除脂质过氧化物、氧自由基和抗氧化作

用,并能减轻肾小管间质损伤。翟英英等<sup>[97]</sup>采用黄葵胶囊联合常规治疗干预 DKD 患者,结果发现联合组患者 GSH-Px、SOD 水平均升高,且联合组改善程度优于单用常规治疗组,表明黄葵胶囊可有效提高血清 GSH-Px、SOD 活性,清除机体免疫复合物、氧自由基以及脂质过氧化物,抑制机体氧化应激反应,同时还可减轻肾间质纤维化,发挥肾小管保护作用。孟宪杰等<sup>[98]</sup>研究发现,黄葵胶囊的作用机制是通过升高 SOD 水平,降低 MAD 水平,从而改善 DKD 患者肾组织的氧化应激损伤。

**2.2.2 尿毒清颗粒** 尿毒清颗粒具有清热解毒、消炎消肿、祛湿利尿等作用,是临床广泛用于治疗慢性肾病和尿毒症早期等疾病的中药复方制剂。程锦绣等<sup>[99]</sup>在常规治疗基础上加用尿毒清颗粒治疗 DKD 终末期患者。结果治疗后 SOD、GSH-Px 高于对照组,MDA、AOPP、ADMA 低于对照组。提示尿毒清颗粒能改善 DKD 终末期患者氧化应激状态。谭菲等<sup>[100]</sup>采用链脲佐菌素(STZ)造模 DKD 大鼠模型,设置不同剂量尿毒清颗粒组进行比较,发现高剂量尿毒清颗粒组肾脏病理损害明显减轻,尿蛋白及血清 BUN、SCr、TG、MDA 含量显著降低,NO、SOD 含量增高。表明尿毒清颗粒可抑制氧化应激,改善肾功能。

**2.2.3 其他中成药** 谢晓东<sup>[101]</sup>将 80 例 DKD 患者随机分为两组,对照组采用常规治疗,治疗组加用百令胶囊,结果发现治疗组 SOD 水平升高更明显,提示百令胶囊可提高机体清除氧自由基能力,减轻肾组织氧化应激损伤。王丹丹等<sup>[102]</sup>用不同剂量糖肾康浓缩丸干预 DKD 模型大鼠,发现各治疗组 SOD 水平均升高,MDA、TNF- $\alpha$  水平均降低,提示糖肾康浓缩丸可能通过抑制氧自由基生成和炎症因子活性,提高抗氧化酶活性,从而减轻肾脏损伤。涂元宝等<sup>[103]</sup>将 80 例早期 DKD 患者随机分为两组,对照组用常规西医治疗,观察组在对照组基础上予益肾化湿颗粒治疗,结果发现观察组总有效率高于对照组,且血清 NO、GSH-Px、SOD 水平高于对照组,8-OHdG、MDA 水平低于对照组,表明益肾化湿颗粒可减轻早期 DKD 患者全身氧化应激反应,改善临床症状。

**2.3 中药经验方** 刘洪等<sup>[104]</sup>将 DKD 患者随机分为两组,对照组予氯沙坦钾片治疗,治疗组予培元通络方颗粒治疗,结果发现两组患者血清 SOD 活性均升高,ROS、MDA、AGEs 水平均降低,且治疗组血清氧化应激指标改善程度优于对照组。培元通络方是从“脾肾亏虚、气阴两虚、肾络瘀阻”主要病机出发对疾病进行论治,研究结果显示培元通络

方能减轻DKD患者氧化应激反应,说明培元通络方降低DKD尿蛋白的机制可能与抗氧化作用有关。张蕊等<sup>[105]</sup>采用防己黄芪汤加味联合常规西医方法治疗DKD(气虚湿阻证),结果发现联合治疗组患者SOD及MDA水平改善程度较单用常规西医更明显,提示防己黄芪汤加味联合常规西药治疗可改善DKD(气虚湿阻证)患者肾功能,调节氧化应激指标。李晓冰等<sup>[106]</sup>采用链脲佐菌素构建糖尿病大鼠模型,并用生理盐水灌胃的模型组和当归芍药散组进行比较,结果发现当归芍药散组大鼠血清GSH-Px及CAT水平升高,MDA水平降低,表明当归芍药散具有改善机体氧化应激水平,保护肾脏的作用。冷伟等<sup>[107]</sup>研究发现,补阳还五汤能够改善早期DKD患者血清MPO、MDA及GSH-Px、SOD表达水平,证实补阳还五汤辅助治疗能够抑制早期DKD患者肾纤维化和全身氧化应激程度。

## 2.4 中医外治法

2.4.1 调理脾胃针法 李娟等<sup>[108]</sup>将150例DKD患者随机分为对照组和观察组,对照组给予常规护理,观察组给予中医整体观念护理联合调理脾胃针法,护理后观察组MDA、PCO水平低于对照组,SOD水平、生活质量各项评分高于对照组。表明调理脾胃针法联合中医整体观念护理能够抑制氧化应激,改善肾功能。

2.4.2 艾灸 高巧营等<sup>[109]</sup>采取腹腔注射链脲佐菌素构建糖尿病造影剂肾病大鼠模型,造模后随机分为模型组、针刺组、艾灸组和联合组。结果发现与模型组比较,针刺组、艾灸组大鼠肾脏NOS活性升高,MDA含量降低,联合组大鼠各指标改善明显,表明针刺和艾灸均可抑制DKD大鼠肾脏氧自由基产生,减轻氧化应激反应,延缓肾组织损伤。

## 3 小结

DKD的发生与遗传因素、代谢紊乱、血流动力学改变、氧化应激、天然免疫、炎症、自噬等多个机制有关,其中氧化应激可导致肾小球足细胞丢失、系膜基质扩张和进行性肾小球硬化等肾组织损伤,在DKD的发生发展中扮演重要角色。DKD作为糖尿病最常见的并发症之一,尽早干预和治疗可提高患者生活质量,降低病死率。目前西医虽然对于抗氧化应激药物研究已经取得了一些进展,但其安全性和疗效仍然需要大量研究数据支持。中医药拥有辨证论治的特点和优势,可以在DKD早期针对不同个体进行相应治疗,以保护肾脏功能和调理全身机能。中医药在改善氧化应激、延缓DKD进展方面疗效明确,因此,将来应在中医基础理论和现代医学理论指导下,继续探究中药抗

氧化应激的作用,找到更加有效的中药成分和中药复方,以取得更好的临床疗效。

## 参考文献

- [1] KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) DIABETES WORK GROUP. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2020, 98(4): 1-115.
- [2] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 11. microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes-2021 [J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(Suppl 1): 151-167.
- [3] PRATTICIZZO F, DE NIGRIS V, MANCUSO E, et al. Short-term sustained hyperglycaemia fosters an archetypal senescence-associated secretory phenotype in endothelial cells and macrophages[J]. *Redox Biol*, 2018, 15: 170-181.
- [4] DUNI A, LIAKOPOULOS V, ROUMELIOTIS S, et al. Oxidative stress in the pathogenesis and evolution of chronic kidney disease: untangling *Ariadne's* thread[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): 3711.
- [5] MATOBA K, TAKEDA Y, NAGAI Y, et al. Targeting redox imbalance as an approach for diabetic kidney disease[J]. *Biomedicines*, 2020, 8(2): 40.
- [6] 高健, 赵飞, 张朵朵, 等. 参芪地黄汤联合二甲双胍治疗2型糖尿病疗效及对患者氧化应激的影响[J]. *西部中医药*, 2024, 37(3): 99-102.
- [7] WARREN A M, KNUDSEN S T, COOPER M E. Diabetic nephropathy: an insight into molecular mechanisms and emerging therapies [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23(7): 579-591.
- [8] THORWALD M, RODRIGUEZ R, LEE A, et al. Angiotensin receptor blockade improves cardiac mitochondrial activity in response to an acute glucose load in obese insulin resistant rats [J]. *Redox Biol*, 2018, 14: 371-378.
- [9] 江肖, 吴永贵. 血管紧张素 II 1 型受体及其拮抗剂对肾脏损伤和高糖诱导巨噬细胞的影响 [J]. *临床肾脏病杂志*, 2019, 19(2): 126-133, 140.
- [10] CHEN X W, DU X Y, WANG Y X, et al. Irbesartan ameliorates diabetic nephropathy by suppressing the RANKL-RANK-NF- $\kappa$ B pathway in type 2 diabetic db/db mice [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 1405924.
- [11] CHANG S Y, CHEN Y W, CHENIER I, et al. Angiotensin II type II receptor deficiency accelerates the development of nephropathy in type I diabetes via oxidative stress and ACE2 [J]. *Exp Diabetes Res*, 2011, 2011: 521076.
- [12] MALEK V, SURYAVANSHI S V, SHARMA N, et al. Potential of renin-angiotensin-aldosterone system modulations in diabetic kidney disease: old players to new hope [J]. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 2021, 179: 31-71.
- [13] GALVAN D L, GREEN N H, DANESH F R. The hallmarks of mitochondrial dysfunction in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2017, 92(5): 1051-1057.

- [14] COUGHLAN M T, HIGGINS G C, NGUYEN T V, et al. Deficiency in apoptosis-inducing factor recapitulates chronic kidney disease via aberrant mitochondrial homeostasis[J]. *Diabetes*, 2016, 65(4):1085-1098.
- [15] COUGHLAN M T, NGUYEN T V, PENFOLD S A, et al. Mapping time-course mitochondrial adaptations in the kidney in experimental diabetes[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2016, 130(9):711-720.
- [16] DUGAN L L, YOU Y H, ALI S S, et al. AMPK dysregulation promotes diabetes-related reduction of superoxide and mitochondrial function[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(11):4888-4899.
- [17] BHARGAVA P, SCHNELLMANN R G. Mitochondrial energetics in the kidney[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(10):629-646.
- [18] FORBES J M, THORBURN D R. Mitochondrial dysfunction in diabetic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(5):291-312.
- [19] FAKHRUDDIN S, ALANAZI W, JACKSON K E. Diabetes-induced reactive oxygen species: mechanism of their generation and role in renal injury[J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017:8379327.
- [20] BADAL S S, DANESH F R. New insights into molecular mechanisms of diabetic kidney disease [J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63(Suppl 2):63-83.
- [21] HOLTERMAN C E, THIBODEAU J F, TOWAIJ C, et al. Nephropathy and elevated BP in mice with podocyte-specific NADPH oxidase 5 expression[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(4):784-797.
- [22] JHA J C, GRAY S P, BARIT D, et al. Genetic targeting or pharmacologic inhibition of NADPH oxidase nox4 provides renoprotection in long-term diabetic nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25 (6) : 1237-1254.
- [23] THALLAS-BONKE V, JHA J C, GRAY S P, et al. Nox-4 deletion reduces oxidative stress and injury by PKC- $\alpha$ -associated mechanisms in diabetic nephropathy[J]. *Physiol Rep*, 2014, 2(11):12192.
- [24] GORIN Y, CAVAGLIERI R C, KHAZIM K, et al. Targeting NADPH oxidase with a novel dual Nox1/Nox4 inhibitor attenuates renal pathology in type 1 diabetes[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2015, 308(11):1276-1287.
- [25] JHA J C, THALLAS-BONKE V, BANAL C, et al. Podocyte-specific Nox4 deletion affords renoprotection in a mouse model of diabetic nephropathy[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(2):379-389.
- [26] JHA J C, DAI A, HOLTERMAN C E, et al. Endothelial or vascular smooth muscle cell-specific expression of human NOX5 exacerbates renal inflammation, fibrosis and albuminuria in the Akita mouse[J]. *Diabetologia*, 2019, 62(9):1712-1726.
- [27] JHA J C, BANAL C, OKABE J, et al. NADPH oxidase Nox5 accelerates renal injury in diabetic nephropathy[J]. *Diabetes*, 2017, 66(10):2691-2703.
- [28] AKAMINE T, TAKAKU S, SUZUKI M, et al. Glycolaldehyde induces sensory neuron death through activation of the c-Jun N-terminal kinase and p-38 MAP kinase pathways[J]. *Histochem Cell Biol*, 2020, 153(2):111-119.
- [29] FUKAMI K, TAGUCHI K, YAMAGISHI S I, et al. Receptor for advanced glycation endproducts and progressive kidney disease [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2015, 24(1):54-60.
- [30] SANAJOU D, GHORBANI HAGHJO A, ARGANI H, et al. AGE-RAGE axis blockade in diabetic nephropathy: current status and future directions [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 833:158-164.
- [31] WAUTIER M P, GUILLAUSSEAU P J, WAUTIER J L. Activation of the receptor for advanced glycation end products and consequences on health [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, 11(4):305-309.
- [32] WU X Q, ZHANG D D, WANG Y N, et al. AGE/RAGE in diabetic kidney disease and ageing kidney [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 171:260-271.
- [33] MATSUI T, HIGASHIMOTO Y, NISHINO Y, et al. RAGE-apptamer blocks the development and progression of experimental diabetic nephropathy [J]. *Diabetes*, 2017, 66(6):1683-1695.
- [34] CHEN Y Y, YU X Y, CHEN L, et al. Redox signaling in aging kidney and opportunity for therapeutic intervention through natural products [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 141:141-149.
- [35] BOLIGNANO D, MATTACE-RASO F, SIJBRANDS E J G, et al. The aging kidney revisited: a systematic review [J]. *Ageing Res Rev*, 2014, 14:65-80.
- [36] TEISSIER T, BOULANGER É. The receptor for advanced glycation end-products (RAGE) is an important pattern recognition receptor (PRR) for inflammaging [J]. *Biogerontology*, 2019, 20(3):279-301.
- [37] CEPAS V, COLLINO M, MAYO J C, et al. Redox signaling and advanced glycation endproducts (AGEs) in diet-related diseases [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(2):142.
- [38] KELLOW N J, COUGHLAN M T. Effect of diet-derived advanced glycation end products on inflammation [J]. *Nutr Rev*, 2015, 73(11):737-759.
- [39] VAN PUYVELDE K, METS T, NJEMINI R, et al. Effect of advanced glycation end product intake on inflammation and aging: a systematic review [J]. *Nutr Rev*, 2014, 72(10):638-650.
- [40] BOYER F, VIDOT J B, DUBOURG A G, et al. Oxidative stress and adipocyte biology: focus on the role of AGEs [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015:534873.
- [41] MOLDOGAZIEVA N T, MOKHOSOEV I M, MEL'NIKOVA T I, et al. Oxidative stress and advanced lipoxidation and glycation end products (ALEs and AGEs) in aging and age-related diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:3085756.
- [42] 姜文兵, 赵玮, 王毅, 等. 蛋白激酶 C- $\beta_2$  信号通路在糖尿病肾病的肾小管上皮细胞损伤的研究进展 [J]. 心电与循环,

- 2018,37(5):354-357.
- [43] BIRKENFELD A L, SHULMAN G I. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes[J]. *Hepatology*, 2014, 59(2):713-723.
- [44] VOLPE C M O, VILLAR-DELFINO P H, DOS ANJOS P M F, et al. Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2):119.
- [45] COSENTINO-GOMES D, ROCCO-MACHADO N, MEYER-FERNANDES J R. Cell signaling through protein kinase C oxidation and activation[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(9):10697-10721.
- [46] KELHER M R, MCLAUGHLIN N J D, BANERJEE A, et al. LysoPCs induce Hck- and PKC $\delta$ -mediated activation of PKC $\gamma$  causing p47phox phosphorylation and membrane translocation in neutrophils[J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 101(1):261-273.
- [47] ZHANG J, WANG M, LI Z, et al. NADPH oxidase activation played a critical role in the oxidative stress process in stable coronary artery disease[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(12):5199-5210.
- [48] 卢琼, 苏华斌, 王蕾, 等. 高糖刺激下 PKC/NADPH 氧化应激途径对内皮细胞活性氧生成的影响及其机制探讨[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(30):5843-5845.
- [49] 杨婷婷, 扬翼, 朱圣炜, 等. PKC- $\beta$  在糖尿病肾病中的作用[J]. *四川生理科学杂志*, 2017, 3(1):49-51.
- [50] SOETIKNO V, WATANABE K, SARI F R, et al. Curcumin attenuates diabetic nephropathy by inhibiting PKC- $\alpha$  and PKC- $\beta$ 1 activity in streptozotocin-induced type I diabetic rats[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2011, 55(11):1655-1665.
- [51] CHENG Y S, CHAO J, CHEN C, et al. The PKC $\beta$ -p66shc-NADPH oxidase pathway plays a crucial role in diabetic nephropathy[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71(3):338-347.
- [52] 谢佩佩, 赵丽. PKC $\beta$  与糖尿病并发症的研究进展[J]. *重庆医科大学学报*, 2020, 45(12):1717-1721.
- [53] TOTH-MANIKOWSKI S, ATTA M G. Diabetic kidney disease: pathophysiology and therapeutic targets[J]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015:697010.
- [54] YAGIHASHI S, MIZUKAMI H, SUGIMOTO K. Mechanism of diabetic neuropathy: where are we now and where to go?[J]. *J Diabetes Investig*, 2011, 2(1):18-32.
- [55] RAMASAMY R, GOLDBERG I J. Aldose reductase and cardiovascular diseases, creating human-like diabetic complications in an experimental model[J]. *Circ Res*, 2010, 106(9):1449-1458.
- [56] TANG W H, MARTIN K A, HWA J. Aldose reductase, oxidative stress, and diabetic mellitus[J]. *Front Pharmacol*, 2012, 3:87.
- [57] LANASPA M A, ISHIMOTO T, CICERCHI C, et al. Endogenous fructose production and fructokinase activation mediate renal injury in diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(11):2526-2538.
- [58] RONCAL JIMENEZ C A, ISHIMOTO T, LANASPA M A, et al. Fructokinase activity mediates dehydration-induced renal injury[J]. *Kidney Int*, 2014, 86(2):294-302.
- [59] BROSIUS F C, TUTTLE K R, KRETZLER M. JAK inhibition in the treatment of diabetic kidney disease[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(8):1624-1627.
- [60] YUAN T, YANG T, CHEN H, et al. New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis[J]. *Redox Biol*, 2019, 20:247-260.
- [61] 陈振宇, 汤礼军. 多元醇通路与氧化应激在糖尿病慢性并发症中的关系[J]. *西南军医*, 2014, 16(3):334-336.
- [62] ELGAMAL H, MUNUSAMY S. Aldose reductase as a drug target for treatment of diabetic nephropathy: promises and challenges[J]. *Protein Pept Lett*, 2017, 24(1):71-77.
- [63] HE J, GAO H X, YANG N, et al. The aldose reductase inhibitor epalrestat exerts nephritic protection on diabetic nephropathy in db/db mice through Metabolic modulation[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(1):86-97.
- [64] LEHMANN L H, JEBESSA Z H, KREUSSER M M, et al. A proteolytic fragment of histone deacetylase 4 protects the heart from failure by regulating the hexosamine biosynthetic pathway[J]. *Nat Med*, 2018, 24(1):62-72.
- [65] NAGY T, FISI V, FRANK D, et al. Hyperglycemia-induced aberrant cell proliferation; A metabolic challenge mediated by protein O-GlcNAc modification[J]. *Cells*, 2019, 8(9):999.
- [66] MATOBA K, KAWANAMI D, OKADA R, et al. Rho-kinase inhibition prevents the progression of diabetic nephropathy by downregulating hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ [J]. *Kidney Int*, 2013, 84(3):545-554.
- [67] SURYAVANSHI S V, KULKARNI Y A. NF- $\kappa$ B: a potential target in the management of vascular complications of diabetes[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8:798.
- [68] JONES D R, KEUNE W J, ANDERSON K E, et al. The hexosamine biosynthesis pathway and O-GlcNAcylation maintain insulin-stimulated PI3K-PKB phosphorylation and tumour cell growth after short-term glucose deprivation[J]. *FEBS J*, 2014, 281(16):3591-3608.
- [69] LUND J, OUWENS D M, WETTERGREEN M, et al. Increased glycolysis and higher lactate production in hyperglycemic myotubes[J]. *Cells*, 2019, 8(9):1101.
- [70] MI Y, QI G, GAO Y, et al. (-)-epigallocatechin-3-gallate ameliorates insulin resistance and mitochondrial dysfunction in HepG2 cells: involvement of Bmal1[J]. *Molecular Nutrition Food Res*, 2017, 61(12):1700440.
- [71] WEIMER S, PRIEBES J, KUHLLOW D, et al. D-Glucosamine supplementation extends life span of nematodes and of ageing mice[J]. *Nat Commun*, 2014, 5:3563.
- [72] 陈翔, 丘余良. 浅析黄芪在糖尿病肾脏病治疗中的作用[J]. *江西中医药*, 2024, 55(11):77-80.

- [73] 杨丽,胡淑芳. 黄芪对糖尿病肾病大鼠肾脏保护作用的探究[J]. 中外医学研究, 2020, 18(1): 6-8.
- [74] 李杨,王凡,贾宁. 黄芪甲苷治疗糖尿病及其并发症药理作用研究[J]. 黑龙江医学, 2019, 43(1): 96-97.
- [75] 王琳琳,冯佳莉,刘俊芬,等. 黄芪甲苷对高糖环境下人肾小球系膜细胞的氧化应激损伤的保护作用及机制[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(9): 1085-1088.
- [76] 刘文,章尹岗,别志霞,等. 黄芪甲苷对肥胖糖尿病大鼠肾脏氧化应激、Nrf2蛋白表达和胰岛 $\beta$ 细胞的影响[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(1): 67-71.
- [77] 田晋帆,罗涵中,刘立波,等. 银杏叶提取物在抗动脉粥样硬化中的机制及临床应用进展[J]. 中国医药, 2024, 19(11): 1732-1736.
- [78] 庞欣欣,张雅歌,石秀杰,等. 银杏叶提取物对糖尿病肾病的治疗进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(4): 372-374.
- [79] 李瑞杰,张素英,李瑞静,等. 银杏叶提取物对STZ诱导糖尿病肾病大鼠氧化应激及TNF- $\alpha$ 表达的影响[J]. 河南中医, 2018, 38(7): 1020-1023.
- [80] 莫菁莲,刘世坤,谢毅强. 益智仁醚提取物对糖尿病肾病小鼠氧化应激的影响[J]. 中国热带医学, 2016, 16(5): 463-465.
- [81] 韦祯,谢毅强,罗嘉莉,等. 南药益智仁对糖尿病肾病氧化应激iNOS及PARLmRNA表达的影响[J]. 中国医药导刊, 2018, 20(12): 752-755.
- [82] YAN C, GONG L, CHEN L, et al. PHB2 (prohibitin 2) promotes PINK1-PRKN/Parkin-dependent mitophagy by the PARL-PGAM5-PINK1 axis[J]. Autophagy, 2020, 16(3): 419-434.
- [83] 樊靖蝶,徐新荣. 姜黄素治疗糖尿病视网膜病变作用机制的研究进展[J]. 中国医药科学, 2024, 14(1): 59-62.
- [84] 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.
- [85] 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.
- [86] 曹盼,张樱山,魏学明,等. 黄芩苷抗氧化作用机制研究进展[J]. 西部中医药, 2021, 34(2): 134-137.
- [87] 刘海霞. 黄芩苷对早期糖尿病肾病肾功能及其抗氧化应激作用的影响[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(20): 142-143.
- [88] 尹青桥,夏瑗瑜,陈杰,等. 黄芩苷通过抑制miR-141激活Sirt1/Nrf2信号改善小鼠糖尿病肾病[J]. 武汉大学学报(医学版), 2019, 40(2): 186-191.
- [89] 叶圣荣,施琳琦,李丹,等. 汉黄芩苷对肾缺血/再灌注损伤大鼠肾功能及NF- $\kappa$ B/iNOS/NO通路的影响[J]. 中国中医急症, 2018, 27(6): 959-962.
- [90] 王必春,许静,赵正阳,等. 雷公藤多苷对CKD大鼠氧化应激作用的实验研究[J]. 黄河科技学院学报, 2022, 24(11): 35-40.
- [91] 姚晶瑞,姜埃利,王立华,等. 雷公藤甲素上调PRDX2抑制2型糖尿病肾病的氧化应激状态[J]. 天津医科大学学报, 2019, 25(5): 466-470.
- [92] 张筠,丁婷,唐东兴,等. 雷公藤多苷对糖尿病肾病大鼠肾脏细胞自噬的影响及相关机制[J]. 解剖学报, 2020, 51(3): 373-377.
- [93] 宋其蔓,刘勇,徐新禹,等. 雷公藤多甙通过AMPK途径减轻糖尿病大鼠肾脏组织中炎症及氧化应激的实验研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(5): 464-468.
- [94] 于小芸,薛雪峰,李锋,等. 黄葵胶囊治疗慢性肾脏病的研究进展[J]. 世界中医药, 2024, 19(9): 1365-1368.
- [95] 蔡晶. 黄葵胶囊对DN患者微循环、氧化应激和肾功能的影响[J]. 西南国防医药, 2018, 28(11): 1027-1029.
- [96] 方一凡. 黄葵胶囊对糖尿病肾病肾小管损伤及氧化应激指标的影响[J]. 河南医学研究, 2021, 30(26): 4928-4930.
- [97] 翟英英,李春阁. 黄葵胶囊辅助治疗糖尿病肾病的临床效果及对肾小管损伤、氧化应激的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(33): 143-145.
- [98] 孟宪杰,张侃,时洪娟,等. 黄葵胶囊治疗糖尿病肾病的研究概况[J]. 江苏中医药, 2017, 49(11): 81-85.
- [99] 程锦绣,陆继芳,李玥欣,等. 尿毒清颗粒对糖尿病肾病腹膜透析患者氧化应激状态及VEGF Hcy的影响[J]. 河北医学, 2017, 23(6): 1014-1016.
- [100] 谭菲,盛瑶环,何勇. 尿毒清颗粒对糖尿病肾病大鼠肾脏抗炎抗氧化保护作用及对TGF- $\beta_1$ /p38MAPK信号通路影响的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(1): 117-122.
- [101] 谢晓东. 百令胶囊对糖尿病肾脏疾病氧化应激水平及肾功能的影响[J]. 赣南医学院学报, 2018, 38(11): 1103-1104.
- [102] 王丹丹,赵娜,杨丽军,等. 糖肾康浓缩丸对糖尿病肾病大鼠保护作用及机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(9): 40-43.
- [103] 涂元宝,李传平,高磊. 益肾化湿颗粒辅助治疗早期糖尿病肾病的疗效及安全性分析[J]. 世界中医药, 2020, 15(7): 1042-1046.
- [104] 刘洪,熊维建,刘承玄,等. 培元通络方对早期糖尿病肾病临床疗效及氧化应激的影响[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(3): 148-151.
- [105] 张蕊,王子承,蒋荣莉,等. 防己黄芪汤加味治疗糖尿病肾病疗效及对患者糖脂代谢、氧化应激的影响[J]. 陕西中医, 2021, 42(8): 1049-1052.
- [106] 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.
- [107] 冷伟,刘春莹,冯露夷,等. 补阳还五汤辅治早期糖尿病肾病的疗效及对肾纤维化、氧化应激反应的影响[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(2): 155-158.
- [108] 李娟,董艳芳,高淑红,等. 中医整体观念施护联合调理脾胃针法对糖尿病肾病患者氧化应激和生活质量的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2021, 37(5): 1100-1103.
- [109] 高巧营,赵凯,杨秋汇,等. 针灸对糖尿病造影剂肾病大鼠肾脏细胞凋亡基因Fas/FasL的影响[J]. 针刺研究, 2019, 44(7): 469-475.

收稿日期: 2024-11-12

\*基金项目: 国家自然科学基金(81774254)。

作者简介: 刘懿(1998—), 男, 在读博士研究生。研究方向: 中医药防治内分泌及心血管疾病。

△通讯作者: 赵泉霖(1965—), 男, 博士学位, 博士研究生导师, 主任医师。研究方向: 中医药防治内分泌及代谢系统疾病。Email: zhaquanlin65@163.com。