

地黄在糖尿病肾病中的药理作用机制研究进展[△]

牛 婦^{1*},陈瑞芳¹,黄新蒙¹,李畅畅¹,周寒松¹,庞欣欣^{2#}[1.河南中医药大学第二临床医学院,郑州 450011;
2.河南省中医院(河南中医药大学第二附属医院)肾病科,郑州 450002]

中图分类号 R965;R285

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2025)23-2995-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.23.20



摘要 糖尿病肾病(DKD)是糖尿病最常见且最严重的微血管并发症之一,目前尚缺乏有效延缓其进展的治疗手段。中医药治疗DKD历史悠久,具有独特优势。地黄作为传统中药,在临床和现代药理学研究中显示出对DKD的治疗潜力。本文整合地黄在DKD中药理作用机制的相关研究后发现,地黄主要活性成分(梓醇、地黄苷D、桃叶珊瑚苷、毛蕊花糖苷、红景天苷、松果菊苷、地黄多糖)、地黄提取物及相关中药复方(六味地黄丸、参芪地黄汤、肾气丸等)可通过干预晚期糖基化终末产物(AGE)/AGE受体、核因子κB、转化生长因子β₁/Smad等多条通路,发挥改善DKD代谢紊乱与氧化应激,抑制肾脏炎症与纤维化进程,调控凋亡、铁死亡等细胞死亡方式与细胞自噬,并重塑肠道菌群的多重作用,改善理化指标及肾脏组织病理损伤,进而延缓DKD进展。

关键词 糖尿病肾病;地黄;梓醇;毛蕊花糖苷;地黄多糖;作用机制

Research progress on the pharmacological mechanism of *Rehmannia glutinosa* in diabetic kidney disease

NIU Di¹, CHEN Ruifang¹, HUANG Xinmeng¹, LI Changchang¹, ZHOU Hansong¹, PANG Xinxin^{2#}[1. Second Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450011, China; 2. Dept. of Nephrology, Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine (the Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine), Zhengzhou 450002, China]

ABSTRACT Diabetic kidney disease (DKD) is one of the most common and harmful microvascular complications of diabetes, and there is currently a lack of effective treatment methods to delay its progression. Traditional Chinese medicine has a long history of treating DKD and offers unique advantages. As a traditional Chinese medicine, *Rehmannia glutinosa* has shown potential in the treatment of DKD in clinical and modern pharmacological research. After integrating relevant research on the pharmacological mechanism of *R. glutinosa* in treating DKD, it has been found that the main active components of *R. glutinosa*, such as catalpol, rehmannioside D, aucubin, verbascoside, salidroside, echinacoside and *R. glutinosa* polysaccharides, along with its extracts and compounds (such as Liuwei dihuang pills, Shenqi dihuang decoction, and Shenqi pills), can exert multiple effects by intervening in various signaling pathways, including advanced glycation end product (AGE)/receptor for AGE, nuclear factor kappa-B (NF-κB), and transforming growth factor-β₁ (TGF-β₁)/Smads. These effects include ameliorating metabolic disorders and oxidative stress in DKD, inhibiting the processes of renal inflammation and fibrosis, regulating cell death modalities including apoptosis and ferroptosis, as well as autophagy, and reshaping the gut microbiota. Consequently, it can improve physical and chemical indices and renal tissue pathological damage, thus delaying the progression of DKD.

KEYWORDS diabetic kidney disease; *Rehmannia glutinosa*; catalpol; verbascoside; *Rehmannia glutinosa* polysaccharides; mechanism of action

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病最常见且最严重的微血管并发症之一,临床特征为持续性蛋白尿和进行性肾功能下降^[1]。随着糖尿病全球患

△基金项目 国家自然科学基金面上项目(No.82574990);河南省医学科技攻关计划项目(No.SBGJ202403050);河南省“三个100”计划-河南省医学科技人才海外研修项目(No.HNMOT2024066);河南省第三批中医药学科拔尖人才项目(No.豫卫中医药科教函[2025]14号)

*第一作者 硕士研究生。研究方向:中西医结合防治肾脏病。
E-mail:15515673725@163.com

#通信作者 副主任医师,硕士生导师,博士。研究方向:中西医结合防治肾脏病。E-mail:doctorpang@aliyun.com

病率的不断上升,DKD的发病率也逐年增加。据统计,30%~50%的糖尿病患者会发展为DKD,该病已成为全球慢性肾脏病和终末期肾病的主要病因,给社会公共卫生带来了重大挑战^[2]。目前,DKD的发病机制尚未完全阐明,可能涉及代谢紊乱、血流动力学异常、氧化应激、炎症反应及遗传易感性等多个方面^[3]。尽管目前有肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂、钠-葡萄糖耦联转运体2抑制剂、胰高血糖素样肽-1受体激动剂和非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂等药物应用于DKD的临床治疗^[4],但依然缺乏能够有效延缓其疾病进展的手段,因此

仍需进一步探索相关治疗方法。

地黄为玄参科植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch. 的新鲜或干燥块根, 入药历史悠久, 始载于《神农本草经》。根据炮制方法的不同, 地黄可分为鲜地黄、生地黄与熟地黄等。临床研究表明, 多种含地黄的中药复方均对DKD患者具有确切疗效^[5-7]。现代药理学研究证实, 地黄的主要化学成分及提取物具有降血糖、保护肾脏、抗炎、抗氧化、抗纤维化等多种药理作用^[8-9]。本文通过梳理整合国内外关于地黄在DKD中的药理作用机制研究现状, 以期为后续相关研究及优化DKD治疗提供思路与参考。

1 地黄活性成分及提取物在DKD中的作用机制

1.1 地黄活性成分

目前, 从地黄不同药用部位及炮制品中已分离鉴定出200余种化合物, 其中环烯醚萜类、苯乙醇类和糖类是其发挥药理作用的主要活性物质, 此外还包括三萜类、紫罗兰酮类、黄酮类等化合物^[10]。

1.1.1 环烯醚萜类

环烯醚萜类是地黄中数量最多、含量最丰富的一类成分, 其中梓醇作为该类成分中的代表性化合物, 不仅是地黄的关键药效成分, 还被2020年版《中国药典》列为地黄质量控制的指标性成分^[11]。晚期糖基化终末产物(advanced glycation end product, AGE)/AGE受体(receptor for AGE, RAGE)通路在DKD的发生发展中起关键作用。Chen等^[12]在自发性2型糖尿病KK-Ay小鼠模型和AGE诱导的足细胞损伤模型中发现, 梓醇可通过抑制AGE/RAGE通路及其下游分子p38丝裂原激活的蛋白激酶和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4, 减少足细胞凋亡, 从而降低尿蛋白水平, 延缓DKD进展。Shu等^[13]进一步研究发现, 梓醇能够减轻DKD小鼠的肾脏病理损伤, 改善尿蛋白、血肌酐和尿素氮等指标, 并缓解小鼠及AGE诱导的肾小球内皮细胞功能障碍, 减少巨噬细胞浸润, 并减少炎症介质单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)的释放。该保护作用机制可能与梓醇抑制RAGE/Ras同源基因家族成员A(Ras homolog gene family member A, RhoA)/Rho相关卷曲螺旋蛋白激酶(Rho-associated coiled-coil containing protein kinase, ROCK)通路有关。以上研究表明, 梓醇可通过抑制AGE/RAGE通路及其下游分子, 在DKD中发挥保护足细胞和抑制炎症等多种作用。

地黄苷D是另一种从地黄中提取的环烯醚萜类化合物。既往研究发现, 信号转导及转录激活因子3(signal transduction and activator of transcription 3, STAT3)的异常激活可促进促纤维化细胞因子的转录, 而细胞因子信号转导抑制因子1(suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1)可通过负反馈回路抑制STAT3信号, 从而拮抗上述效应, 保护肾脏^[14]。刘瑞麟等^[15]用高糖诱导的人肾

小管上皮细胞系HK-2进行研究后发现, 地黄苷D可显著上调上皮细胞标志物E-钙黏蛋白(E-cadherin)的表达, 下调间充质标志物N-钙黏蛋白、纤连蛋白(fibronectin, FN)和波形蛋白(vimentin)的表达, 同时降低磷酸化STAT3蛋白表达水平并提高SOCS1蛋白表达水平。这提示地黄苷D可能通过调节SOCS1/STAT3通路, 抑制高糖诱导的HK-2细胞上皮-间质转化, 在DKD中显示出抗纤维化潜力。

桃叶珊瑚苷也属于地黄中的环烯醚萜类成分。研究表明, 桃叶珊瑚苷可上调微RNA-30a-5p的表达, 进而降低高糖诱导的HK-2细胞中炎症因子白细胞介素1β(interleukin-1β, IL-1β)、肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)和促凋亡基因B细胞淋巴瘤2相关X蛋白(B-cell lymphoma 2-associated X protein, Bax)的表达水平, 并提高抗凋亡基因B细胞淋巴瘤2(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)的表达水平^[16]。此外, 陈东等^[17]进一步研究发现, 桃叶珊瑚苷可抑制高糖诱导的HK-2细胞凋亡和炎症反应, 且呈浓度依赖性。由此可知, 桃叶珊瑚苷具有抗炎和抗凋亡作用, 有望用于DKD治疗; 未来需进一步研究其浓度依赖性效应, 明确最佳有效浓度与治疗指数, 为后续转化应用提供依据。

1.1.2 苯乙醇类

苯乙醇类是地黄中另一类重要活性成分, 包括毛蕊花糖苷、红景天苷和松果菊苷等, 其中毛蕊花糖苷为代表性化合物。核因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)信号通路与DKD的发生发展密切相关, 可通过介导炎症反应和细胞焦亡等多种病理机制参与DKD进程^[18]。Zhang等^[19]在DKD大鼠模型中发现, 毛蕊花糖苷能够改善血糖和肾功能, 减轻肾脏病理损伤, 抑制NF-κB表达, 并降低NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor pyrin domain containing 3, NLRP3)、胱天蛋白酶1(Caspase-1)、IL-1β和IL-18水平, 表明毛蕊花糖苷可通过调节NF-κB信号通路, 抑制肾脏细胞焦亡, 从而发挥改善DKD的作用。王军伟等^[20]基于网络药理学、分子对接和动物实验证实, 毛蕊花糖苷能有效改善DKD大鼠的肾功能和肾脏病理损伤, 减少24 h尿蛋白, 降低炎症因子IL-6、IL-1β和TNF-α水平, 其作用机制与抑制NF-κB信号通路有关。上述实验表明, 毛蕊花糖苷可通过抑制NF-κB信号通路, 发挥DKD肾脏保护作用。

长期慢性缺氧和高糖环境可导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)过量生成, 引发氧化应激, 加剧DKD进展。研究发现, 红景天苷能够上调高糖培养的大鼠肾小球内皮细胞中缺氧诱导因子1α(hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1α)的表达, 提高内皮功能标志物血管内皮钙黏蛋白mRNA表达水平, 从而增强细胞活力, 减轻肾损伤^[21]。此外, 红景天苷还能促进抗氧化关键蛋白血红素加氧酶1(heme oxygenase-1, HO-1)的表达, 减少高糖诱导的足细胞内ROS的生成, 发挥保

护足细胞的作用^[22]。由此可见,红景天苷可通过缓解肾脏缺氧和氧化应激改善DKD。

高糖可促进作为纤维化核心通路之一的转化生长因子β(transforming growth factor-β, TGF-β)通路活化。有研究证实,松果菊苷可抑制DKD大鼠肾脏中TGF-β和α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA)的表达,从而抑制肾组织纤维化,改善肾功能^[23]。Tang等^[24]进一步研究发现,松果菊苷可通过抑制TGF-β/Smad通路,下调FN、IV型胶原蛋白(type IV collagen, Col IV)和α-SMA的表达,上调E-cadherin的表达,减轻肾小管上皮-间质转化和纤维化程度。由此提示,松果菊苷在DKD中具有抗肾纤维化潜力。

1.1.3 糖类

地黄中的糖类成分可分为单糖和多糖。单糖主要有D-葡萄糖、D-半乳糖等^[25];多糖则由10种以上单糖分子通过糖苷键连接而成的聚合物,主要包括地黄多糖a、地黄多糖b等^[25]。目前的研究多集中于地黄多糖的生物活性上。

过氧化物酶体增殖物激活受体γ(peroxisome proliferator-activated receptor γ, PPARγ)是核受体超家族成员,具有调控血糖稳态、调节脂质代谢、抑制炎症反应等作用^[26]。康伟等^[27]在DKD大鼠模型中发现,地黄多糖能够显著上调肌肉组织中PPARγ及其下游因子脂肪酸结合蛋白4和葡萄糖转运体4(glucose transporter 4, Glut4)的蛋白表达,促进脂肪酸和葡萄糖的摄取与利用,从而有效降低血糖和血脂水平。另一项研究显示,地黄多糖可明显调节DKD大鼠的空腹血糖、胰岛素水平以及改善血肌酐、24 h尿蛋白等生化指标,其作用机制可能与地黄多糖抑制肾脏组织中RAGE和NF-κB的表达有关^[28]。上述研究表明,地黄多糖可通过多靶点作用机制发挥改善DKD的作用。

1.2 地黄提取物

早期研究证实,地黄提取物可有效降低DKD模型大鼠的血糖水平,改善肾组织病理变化^[29]。这一发现提示地黄提取物有望成为DKD的潜在治疗药物,但其作用机制尚待阐明。Liang等^[30]进一步研究发现,在高脂饮食联合链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)构建的2型糖尿病大鼠模型中,地黄提取物可通过下调ATP结合盒转运体A1和ATP结合盒转运体G5表达以抑制肝脏胆固醇外流,促进低密度脂蛋白胆固醇清除,并上调Glut1表达以增加肝脏葡萄糖摄取,降低血糖水平,从而改善糖脂代谢紊乱,发挥抗糖尿病作用。Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)作为炎症反应的关键调节因子,可通过髓样分化初级反应蛋白88(myeloid differentiation primary response protein 88, MyD88)依赖性通路激活NF-κB,从而促进促炎细胞因子的释放^[31]。Quan等^[32]研究发现,地黄水提物可通过调节TLR4/MyD88/NF-κB通路,改善DKD大鼠的糖尿病症状、肾功能指标及肾脏病理

损伤,减轻炎症反应。由此可见,地黄提取物能够调节糖脂代谢和抑制炎症反应,具有治疗DKD的潜力。

综上所述,地黄中的活性成分(如梓醇、地黄苷D、桃叶珊瑚苷、毛蕊花糖苷、红景天苷、松果菊苷、地黄多糖)以及地黄提取物,可通过调节代谢、抑制细胞凋亡与焦亡、抗氧化应激、抗炎、抗纤维化等多重机制发挥干预DKD的作用。

2 地黄相关中药复方在DKD中的作用机制

2.1 六味地黄丸

六味地黄丸是出自《小儿药证直诀》的中医经典名方,由熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、茯苓组成,具有补泻兼施、填精滋阴补肾的功效。炎症反应与肾纤维化在DKD的发病机制中起着关键作用,二者共同促进疾病进展。研究发现,六味地黄丸可降低DKD大鼠的空腹血糖,改善肾功能,并通过抑制NF-κB和TGF-β/Smad通路,减轻炎症反应及肾纤维化,有效干预DKD^[33]。另一项体内实验结果显示,经六味地黄汤灌胃处理后,DKD模型大鼠的肾功能指标得以改善,IL-6和IL-1β水平降低,微RNA-26a表达上调,瞬时受体电位阳离子通道C6(transient receptor potential cation channel subfamily C member 6, TRPC6)的表达受到抑制,提示六味地黄汤可能通过调控微RNA-26a/TRPC6信号轴改善DKD^[34]。殷贝等^[35]运用网络药理学和分子对接方法探讨六味地黄丸干预DKD的作用机制,发现该方可调控128个DKD相关靶点,影响基因转录、细胞凋亡与增殖、信号转导、炎症反应等生物学过程,表明六味地黄丸干预DKD具有多靶点、多途径的特点。

2.2 参芪地黄汤

参芪地黄汤出自《杂病源流犀烛》,由人参、黄芪、熟地黄、山茱萸、牡丹皮、茯苓组成。铁死亡是一种铁依赖性的、由脂质过氧化驱动的程序性细胞死亡方式,与DKD进展有关。研究发现,参芪地黄汤不仅能降低DKD小鼠肾组织中铁离子水平,抑制脂质过氧化,还可以上调肾组织中铁死亡关键调控因子谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)的表达,下调驱使脂质过氧化的关键酶长链酯酰辅酶A合成酶4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3(lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)的表达,进而抑制铁死亡,改善DKD^[36]。此外,线粒体自噬可清除受损线粒体,维持线粒体稳态,线粒体自噬异常会驱动DKD的发生发展。曹颖等^[37]研究发现,参芪地黄汤干预DKD模型大鼠后,可激活调节线粒体自噬的重要通路去乙酰化酶1(sirtuin 1, SIRT1)/叉头框蛋白O1(forkhead box protein O1, FOXO1)通路,上调线粒体自噬关键蛋白微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3, LC3)、Beclin-1、Bcl-2/腺病毒E1B 19 kDa相互作用蛋白3(Bcl-2 and adenovirus E1B 19 kDa inter-

racting protein 3, BNIP3)的表达,抑制线粒体自噬底物衔接蛋白 p62 的表达,促进线粒体自噬,从而保护足细胞,减轻DKD大鼠肾损伤。上述研究结果提示,参芪地黄汤可通过抑制铁死亡及促进线粒体自噬以维持细胞稳态,进而延缓DKD进展。

2.3 肾气丸

肾气丸出自《金匮要略》,由生地黄、山药、山茱萸、茯苓、牡丹皮、泽泻、桂枝、附子组成,有补肾助阳、化生肾气之效,临床应用广泛。高裕闻等^[38]在DKD大鼠模型中发现,肾气丸可降低大鼠血糖,恢复肾功能,上调肾组织中抗氧化剂还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)和抗氧化酶超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平,下调丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平,减轻肾组织病理损伤和氧化应激,并呈剂量依赖性地激活参与氧化应激调节的核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/HO-1通路。此外,内质网应激被证实是DKD进展的关键病理机制。一项在Zucker糖尿病肥胖大鼠中的研究发现,肾气丸能够下调大鼠肾组织中内质网应激标志蛋白葡萄糖调节蛋白78的mRNA和蛋白表达,减轻肾组织病理变化,降低空腹血糖和蛋白尿水平^[39],提示肾气丸可能通过缓解内质网应激来减轻DKD。以上研究为肾气丸治疗DKD提供了实验支持,但目前对与内质网应激相关的通路因子研究不足,未来可进一步探究肾气丸缓解DKD内质网应激的具体分子机制。

2.4 糖肾方

糖肾方是岐黄学者、首都名中医李平教授的经验方,由黄芪、生地黄、山茱萸、鬼箭羽、枳壳、大黄、三七组成。动物及细胞实验证实,糖肾方不仅能通过抑制TGF-β₁/Smad3通路改善DKD肾纤维化^[40],还可以上调肾组织及肾小管上皮细胞中法尼醇X受体的表达,抑制纤维化标志物vimentin和α-SMA的表达,进而缓解DKD肾纤维化^[41]。此外,肠道菌群参与了机体物质、能量代谢和免疫调节等过程,肠道菌群失衡不仅会损害肠

道的防护屏障,还会增加氨基酸等代谢产物的暴露,从而加重DKD^[42]。研究发现,糖肾方能够抑制老年DKD模型小鼠*Barnesiella*属、*Romboutsia*属和*Akkermansia*属的丰度,增加*Anaeroplasma*属和*Collinsella*属的丰度,重塑小鼠的肠道菌群丰度和结构,同时纠正色氨酸代谢和精氨酸生物合成的紊乱现象,抑制促炎因子MCP-1、TNF-α和IL-6的释放,从而缓解肾损伤^[43]。这提示糖肾方可通过调节肠道菌群及相关代谢产物改善老年DKD。由此可见,糖肾方在调节肠道菌群方面颇具应用前景,后续研究可基于肠-肾轴理论,深入探讨其具体作用机制及临床疗效,以促进中医药通过菌群调节治疗DKD的实际应用。除上述提及的中药复方外,其他配伍地黄的中药复方在DKD中也展现出确切的干预作用,具体见表1。

综上所述,地黄相关中药复方可通过多组分协同、多靶点调控及多途径干预作用,有效改善DKD模型中的血糖、尿蛋白、肾功能等关键指标,并减轻肾脏组织病理损伤,从而延缓DKD进展。

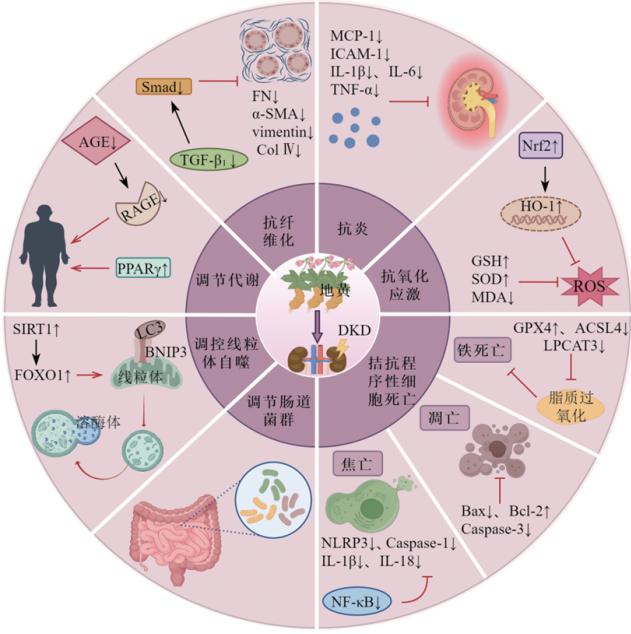
3 总结

本文通过整合国内外关于地黄在DKD中的药理作用机制研究,发现地黄中的环烯醚萜类、苯乙醇类及糖类化合物在DKD中研究较多,其主要活性成分梓醇、地黄苷D、桃叶珊瑚苷、毛蕊花糖苷、红景天苷、松果菊苷、地黄多糖,地黄提取物及相关中药复方(六味地黄丸、参芪地黄汤、肾气丸等)可通过调节代谢、抗氧化应激、抗炎、抗纤维化、调控线粒体自噬、拮抗凋亡和铁死亡等程序性细胞死亡、重塑肠道菌群丰度和结构等多重机制,在DKD中发挥改善血糖和肾功能、减少蛋白尿、减轻肾纤维化和病理损伤等作用(图1)。其涉及的信号通路包括AGE/RAGE、RAGE/RhoA/ROCK、SOCS1/STAT3、HIF-1α、TGF-β₁/Smad、PPARγ、TLR4/MyD88/NF-κB、microRNA-26a/TRPC6、ACSL4/LPCAT3/花生四烯酸15-脂氧合酶15、SIRT1/FOXO1、Nrf2/HO-1等,其中AGE、TGF-β₁、NF-κB是干预DKD进展的主要作用靶点。

表1 地黄相关中药复方干预DKD的作用机制

中药复方	组成	模型	作用机制	作用效应	文献
玉女煎	石膏、熟地黄、知母、麦冬、牛膝	自发性2型糖尿病大鼠	PIK3CA↑、VEGFA↑、EGF↓、ATG5↓、Beclin-1↓	调节自噬;改善肾脏损伤	[44]
通络地龟汤	熟地黄、龟板、水蛭、黄芪、当归、酒大黄、	STZ诱导的DKD大鼠	podocin↑、nephrin↑、p62↓、Beclin-1↑、LC3 II/LC3 I↑、p-mTOR/mTOR↓	改善血糖、肾功能和蛋白尿;促进足细胞	[45]
	泽泻、生甘草			自噬,保护足细胞;减轻肾脏病理损伤	
益肾通络方	丹参、黄芪、山茱萸、大黄、熟地黄、血竭、	db/db小鼠、高糖培养的HK-2细胞	Bcl-2↑、Bax↓、cleaved Caspase-3↓、CHOP↓、XBPI↓、p-PERK↓、ATF4↓	抑制内质网应激;改善肾小管上皮细胞	[46]
	鬼箭羽			凋亡	
芪黄固肾通络方	黄芪、党参、熟地黄、山药、水蛭、酒大黄、	STZ诱导的DKD小鼠、高糖培养的小鼠	podocin↑、nephrin↑、FN↓、Col IV↓、α-SMA↓、LC3↑、Beclin-1↑、p62↓、	减轻肾脏脂质积累;增强足细胞自噬,保	[47]
	金樱子、芡实等	鼠永生足细胞MPC-5	PPARγ↓	护足细胞;减轻肾纤维化	
津力达颗粒	人参、黄精、苍术、苦参、麦冬、地黄、茯苓、黄连等	db/db小鼠、高糖培养的MPC-5细胞	NPHS2↑、SYNPO↑、Bcl-2↑、Bax↓、cleaved Caspase-3↓、p-DRP1 ^{S616} ↓、p-DRP1 ^{G637} ↑、OPA1↑、MFN2↑、p-AMPK/AMPK↑、PGC-1α↑	改善肾功能;抑制足细胞凋亡;逆转线粒体功能障碍	[48]

↑:上调;↓:下调;PIK3CA:磷脂酰肌醇-3-激酶催化亚基α;VEGFA:血管内皮生长因子A;EGF:表皮生长因子;ATG5:自噬相关基因5;podocin:足细胞裂隙膜蛋白;nephrin:肾母细胞瘤下调基因蛋白;p-mTOR:磷酸化的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白;cleaved Caspase-3:裂解的胱天蛋白酶3;CHOP:C/EBP同源蛋白;XBPI:X盒结合蛋白1;p-PERK:磷酸化的PKR样内质网激酶;ATF4:激活转录因子4;NPHS2:足细胞病相关蛋白2;SYNPO:肌动蛋白结合蛋白synaptopodin;p-DRP1^{S616}:磷酸化(丝氨酸616位)动力相关蛋白1;OPA1:视神经萎缩蛋白1;MFN2:丝裂融合蛋白2;p-AMPK:磷酸化的腺苷酸活化蛋白激酶;PGC-1α:过氧化物酶体增殖物激活受体γ共激活因子1α。



↑:上调; ↓:下调。本图使用Figdraw绘制。

图1 地黃主要活性成分、地黃提取物及复方在DKD中的作用机制

4 展望

近年来,地黃在DKD领域的研究虽取得显著进展,但当前关于地黃活性成分的探索主要集中于环烯醚萜类、苯乙醇类及糖类方面,而对其余成分的研究相对不足,并且地黃是“生熟异治”中药的典型代表,生品清血热而不伤阴,熟品补精血而不燥烈,经不同炮制工艺处理后,地黃化学成分的种类和含量均会发生变化,这些变化可能影响其药理作用和临床应用,但目前相关研究较少,因而制约了地黃及其有效成分的开发应用潜力。未来可以对地黃中其余活性成分及地黃炮制过程中成分转化与药效变化的关联性进行更加深入的探究,进一步比较不同炮制工艺对其化学组成及生物活性的影响。此外,目前的研究以动物实验和体外细胞实验为主,高质量的临床循证医学证据相对不足。因此,还需进一步开展大规模、多中心、长期随访的临床研究,系统评估地黃在DKD防治中的作用,从而为其临床应用提供更科学、可靠的依据。

参考文献

- [1] ZHAO M M, CAO Y T, MA L. New insights in the treatment of DKD: recent advances and future prospects[J]. *BMC Nephrol*, 2025, 26(1):72.
- [2] MŁYNARSKA E, BUŁAWSKA D, CZARNIK W, et al. Novel insights into diabetic kidney disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(18):10222.
- [3] MIMA A, NOMURA A, YASUZAWA T. Update on the pathophysiology and treatment of diabetic kidney disease: a narrative review[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2025, 21(7):921-928.
- [4] GADDY A, ELRGAL M, MADARIAGA H, et al. Diabetic kidney disease[J]. *DM-DisMon*, 2025, 71(4):101848.
- [5] ZHENG W J, WANG G F, ZHANG Z, et al. Research progress on classical traditional Chinese medicine formula Liuwei dihuang pills in the treatment of type 2 diabetes[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121:109564.
- [6] 张祖洪, 黄柳莺, 陈雅希. 参芪地黄汤加减治疗早期糖尿病肾病的临床效果[J]. 中国卫生标准管理, 2024, 15(2): 165-168.
- [7] 尹建平, 李东洋, 王学敏, 等. 通络地龟汤治疗糖尿病肾病患者的临床观察[J]. 中药药理与临床, 2025, 41(3): 76-81.
- [8] LI M M, JIANG H J, HAO Y L, et al. A systematic review on botany, processing, application, phytochemistry and pharmacological action of Rehmanniae Radix[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 285:114820.
- [9] JIA J H, CHEN J F, WANG G L, et al. Progress of research into the pharmacological effect and clinical application of the traditional Chinese medicine Rehmanniae Radix [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 168:115809.
- [10] 郑昱彤, 张森, 刘建勋, 等. 中药地黃的现代研究进展及其质量标志物(Q-marker)预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(12):176-184.
- [11] 张月月, 王君明, 巫晓慧. 基于以梓醇为主要成分的地黃环烯醚萜苷生物活性研究[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(12):75-77.
- [12] CHEN Y P, CHEN J, JIANG M, et al. Loganin and catalpol exert cooperative ameliorating effects on podocyte apoptosis upon diabetic nephropathy by targeting AGEs-RAGE signaling[J]. *Life Sci*, 2020, 252:117653.
- [13] SHU A M, DU Q, CHEN J, et al. Catalpol ameliorates endothelial dysfunction and inflammation in diabetic nephropathy via suppression of RAGE/RhoA/ROCK signaling pathway[J]. *Chem Biol Interact*, 2021, 348:109625.
- [14] XUAN C, CHEN D H, ZHANG S N, et al. Isoquercitrin alleviates diabetic nephropathy by inhibiting STAT3 phosphorylation and dimerization[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(25):e2414587.
- [15] 刘瑞麒, 张振强, 张效威, 等. 益肾通络方及活性成分地黃苷D抑制肾小管上皮-间质转化的机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2025, 36(1):30-40.
- [16] 王殿云, 卢聪聪, 范国霞. 桃叶珊瑚苷通过调控miR-30a-5p表达对高糖诱导的肾小管上皮细胞损伤的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(4):415-420.
- [17] 陈东, 蒋知新, 张洁, 等. 桃叶珊瑚苷对高糖诱导的肾小管上皮细胞炎症损伤的机制[J]. 西部医学, 2022, 34(2): 173-177.
- [18] 郭江凡, 王晓萌, 张秋娥, 等. 中药基于NF-κB信号通路干预改善糖尿病肾病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(20):241-251.
- [19] ZHANG S J, ZHANG Y F, BAI X H, et al. Integrated network pharmacology analysis and experimental validation to elucidate the mechanism of acteoside in treating dia-

- abetic kidney disease[J]. Drug Des Devel Ther, 2024, 18: 1439-1457.
- [20] 王军伟, 马桂巧, 邵婧, 等. 基于网络药理学和分子对接及动物实验探讨毛蕊花糖苷治疗糖尿病肾脏病的作用机制[J]. 海南医科大学学报, 2025, 31(1): 51-60.
- [21] 谢瑞燕, 方雪玲, RAGE H I, 等. 红景天昔上调 HIF-1 α 减轻高糖诱导的大鼠肾小球内皮细胞损伤[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(2): 237-242.
- [22] LU H, LI Y, ZHANG T, et al. Salidroside reduces high-glucose-induced podocyte apoptosis and oxidative stress via upregulating heme oxygenase-1 (HO-1) expression [J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 4067-4076.
- [23] 何琴, 刘帆, 王鸿利, 等. 松果菊苷对糖尿病肾病大鼠肾功能、肾组织及系膜细胞损伤的保护作用[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(9): 1029-1036.
- [24] TANG F J, HAO Y R, ZHANG X, et al. Effect of echinacoside on kidney fibrosis by inhibition of TGF- β /Smads signaling pathway in the db/db mice model of diabetic nephropathy[J]. Drug Des Devel Ther, 2017, 11: 2813-2826.
- [25] 陈金鹏, 张克霞, 刘毅, 等. 地黄化学成分和药理作用的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(6): 1772-1784.
- [26] LAGHEZZA A, CERCHIA C, GENOVESE M, et al. A chemical modification of a peroxisome proliferator-activated receptor pan agonist produced a shift to a new dual alpha/gamma partial agonist endowed with mitochondrial pyruvate carrier inhibition and antidiabetic properties [J]. Eur J Med Chem, 2024, 275: 116567.
- [27] 康伟, 王肃. 地黄多糖对糖尿病肾病大鼠模型的治疗作用及对PPAR- γ 信号通路的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(9): 30-33, 37.
- [28] 康伟, 徐燕颖. 地黄多糖对糖尿病肾病大鼠模型的治疗作用及对RAGE/NF- κ B信号通路的影响[J]. 天津中医药, 2015, 32(6): 364-367.
- [29] YOKOZAWA T, KIM H Y, YAMABE N. Amelioration of diabetic nephropathy by dried Rehmanniae Radix (Di-Huang) extract[J]. Am J Chin Med, 2004, 32(6): 829-839.
- [30] LIANG J R, ZHU C Y, PARK J, et al. Integration of pharmacodynamics, proteomics, and metabolomics to elucidate effect and mechanism of Rehmanniae Radix in the treatment of T2DM[J]. FASEB J, 2025, 39(13): e70794.
- [31] FENG Q, YU X Y, XIE J W, et al. Phillygenin improves diabetic nephropathy by inhibiting inflammation and apoptosis via regulating TLR4/MyD88/NF- κ B and PI3K/Akt/GSK3 β signaling pathways[J]. Phytomedicine, 2025, 136: 156314.
- [32] QUAN Y H, JIA F F, HAO H, et al. *Rehmannia glutinosa* Libosch ameliorates diabetic nephropathy in Sprague-Dawley rats by the TLR4/MyD88/NF- κ B signalling pathway[J]. Fitoterapia, 2025, 184: 106595.
- [33] 陶鹏宇, 张锐. 六味地黄丸通过调控NF- κ B及TGF- β /Smad双信号通路减轻糖尿病肾病炎症及纤维化[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(2): 245-250.
- [34] 李杨, 温伟波. 基于miR-26a/TRPC6轴探究六味地黄汤对糖尿病肾病大鼠肾脏保护作用机制[J]. 海南医科大学学报, 2025, 31(3): 185-192.
- [35] 殷贝, 毕艺鸣, 黄锦珠, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨六味地黄丸治疗糖尿病肾病的作用机制研究[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(17): 2060-2069.
- [36] 吴源陶, 王智槟, 傅馨莹, 等. 参芪地黄汤介导ACSL4/LPCAT3/ALOX15轴抑制花生四烯酸相关性铁死亡改善小鼠糖尿病肾病肾功能[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(12): 140-149.
- [37] 曹颖, 齐雅芝, 唐娅, 等. 基于SIRT1/FoxO1信号通路调节自噬探讨参芪地黄汤治疗糖尿病肾病的机制[J]. 现代中西医结合杂志, 2025, 34(5): 591-597, 623.
- [38] 高裕闻, 齐峰, 邱昌龙. 肾气丸对链脲佐菌素诱导糖尿病肾病大鼠保护作用及Nrf2/HO-1通路的影响[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(11): 92-96, 273.
- [39] 刘嘉鹏, 冯婧, 车宇娥, 等. 肾气丸对Zucker糖尿病肥胖大鼠肾损伤、GRP78及自噬相关因子的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(2): 224-231.
- [40] 刘鹏, 陈姣伊, 刘言振, 等. 糖肾方对db/db小鼠肾脏纤维化的保护作用[J]. 世界中医药, 2018, 13(6): 1347-1353.
- [41] 刘鹏, 申正日, 王晨, 等. 糖肾方调控FXR/vimentin/ α -SMA通路减轻糖尿病肾脏疾病肾脏纤维化的研究[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(12): 1196-1204.
- [42] 韩梅, 张刚, 赵晋, 等. 肠道菌群在糖尿病肾病发生发展中的作用及机制研究进展[J]. 首都医科大学学报, 2025, 46(4): 742-748.
- [43] CHEN D Q, ZHANG H J, ZHANG W, et al. Tangshen formula alleviates inflammatory injury against aged diabetic kidney disease through modulating gut microbiota composition and related amino acid metabolism[J]. Exp Gerontol, 2024, 188: 112393.
- [44] 宋阳阳, 王奕锦, 庄舒婷, 等. 玉女煎治疗糖尿病肾病的网络药理学研究及实验验证[J]. 福建中医药, 2023, 54(3): 35-42.
- [45] HAN J R, ZHANG Y G, SHI X J, et al. Tongluo digui decoction treats renal injury in diabetic rats by promoting autophagy of podocytes[J]. J Tradit Chin Med, 2021, 41(1): 125-132.
- [46] 苏烜, 赵靓, 王萌萌, 等. 基于PERK/ATF4/CHOP的益肾通络方抑制内质网应激改善肾小管上皮细胞凋亡的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(2): 26-36.
- [47] 韩佳瑞, 王学艺, 朱清, 等. 茂黄固肾通络方调控脂代谢和自噬保护足细胞治疗糖尿病肾病[J]. 世界中医药, 2025, 20(11): 1862-1873.
- [48] SUN S N, YANG S R, CHENG Y, et al. Jinlida granules alleviate podocyte apoptosis and mitochondrial dysfunction via the AMPK/PGC-1 α pathway in diabetic nephropathy[J]. Int J Mol Med, 2025, 55(2): 26.

(收稿日期:2025-09-01 修回日期:2025-11-08)

(编辑:邹丽娟)