



中医药防治糖尿病肾病的作用机制

裴文丽,史晓伟,连琯,张东鹏,谢卓霖,王黎
(甘肃省中医院,甘肃 兰州 730000)

摘要:糖尿病肾病(DKD)既是糖尿病最常见的微血管并发症,也是终末期肾病(ESRD)的主要病因之一。DKD病理特征为系膜细胞肥大、足细胞凋亡、肾小球基底膜(GMB)增厚、细胞外基质(ECM)积聚、肾小球硬化、肾小管间质纤维化。其病因涉及高血糖、高血压、高脂血症、肾血流动力学异常、血管活性物质代谢等多种因素。虽然对DKD相关机制探讨已取得一些进展,但现有的临床治疗方法仍不能完全有效地阻止DKD向ESRD发展,中医药作为一种稳定有效的手段可为DKD的防治提供新的方向。从分子水平、细胞水平、遗传水平及代谢水平阐述中医药防治DKD的可能作用机制,以期中医药防治糖尿病及其并发症提供新视角。

关键词:中医药;糖尿病肾病;作用机制;理论探讨

中图分类号:R259

文献标志码:A

文章编号:1671-7813(2023)12-0016-04

Exploring Mechanism of Traditional Chinese Medicine to Prevent Diabetic Nephropathy

PEI Wenli, SHI Xiaowei, LIAN Guan, ZHANG Dongpeng, XIE Zhuolin, WANG Li
(Gansu Provincial Hospital of TCM, Lanzhou 730000, Gansu, China)

Abstract: Diabetic nephropathy(DKD) is both the most common microvascular complications of diabetes and one of the main causes of end-stage nephropathy(ESRD). The pathological characteristics of DKD are ferrous cellular hypertrophy, foot cell apoptosis, glomerular base film(GMB) thickening, extracellular matrix(ECM) accumulation, glomerular hardening and renal tubular fibrosis. The cause of DKD involves high blood sugar, hypertension, hyperlipidemia, renal blood fluidism and many factors such as vascular active material metabolism. Although the discussion of DKD-related mechanisms has achieved some results, the existing clinical treatment methods still cannot fully effectively prevent DKD from developing to ESRD. Traditional Chinese medicine can provide new directions for DKD as a stable and effective means. Therefore, this article elaborated the possible mechanism of TCM in the prevention and treatment of DKD at the molecular level, cellular level, genetic level and metabolic level, in order to provide a new perspective for TCM in the prevention and treatment of diabetes and its complications.

Keywords: traditional Chinese medicine; diabetic nephropathy; mechanism of action; theoretical discussion

据WHO和IDF统计,全球T2DM患者约有4.17亿,到2045年该人数将上升至7亿,其中DKD的患病率占30%~40%,而三分之一的患者将进一步发展为ESRD^[1-2]。医学研究表明,ACEIs、ARBs和SGLT2i能减少蛋白尿,对DKD的肾脏损害有一定防治作用^[3],但其副作用限制了这些药物的使用^[4]。GLP-1受体拮抗剂和DPP-4抑制剂,可改善DKD的蛋白尿,但临床上其对肾脏具体靶点仍在评估中^[5],故寻找安全有效治疗DKD方法迫在眉睫。中医认为,DKD归属于中医的“消渴”“水肿”“虚劳”“关格”等范畴,病位在肾,与肝脾密切相关。病性为本虚标实或虚实夹杂。本虚分为三个阶段,即早期阴虚津亏,中期气阴两虚、阴损及阳,后期阳虚或阴阳两虚。实证为湿、痰、瘀邪阻络,日久消耗人之正气。病情往往虚

中夹实、实中夹虚。治疗原则应以补肾益气养阴、祛瘀化痰利湿为主。其中,血瘀发病机制贯穿于DKD的始终。

1 DKD-分子机制

1.1 胰岛素代谢紊乱

DKD是由胰岛素分泌不足或胰岛素敏感性下降导致的代谢紊乱,进而造成肾脏损害。胰岛素不仅调节糖代谢,而且还调节足细胞和肾小管上皮细胞,胰岛素敏感性受损可能导致肾细胞糖代谢改变,导致血管反应异常、血管和纤维生成障碍^[6]。此外,胰岛素可调节足细胞和GMB的通透性,导致蛋白尿增多。PTPase在细胞内信号转导途径起着重要的负调节作用,它使胰岛素受体和IRS1去磷酸化,削弱胰岛素信号转导,导致胰岛素抵抗^[7]。研究表明,丹红注射液可诱导IRS1、FGF21和PPAR的表达,提高胰岛素敏感性,抑制DKD的发生^[8]。桂枝茯苓丸通过降血脂作用,减少GMB和ECM积聚,保护肾功能,改善DKD^[9]。人参皂甙Rb2通过激活SIRT1和AMPK信号通路显著改善葡萄糖耐量^[10]。康宁通络方能发挥降血糖作用,改善脂质代谢,改善胰岛素抵抗,保护胰腺β细胞损伤^[11]。中药糖脂平干预治疗糖尿病肾病及代谢紊乱,能

基金项目:国家中医优势专科建设项目(甘卫中医函[2023]63号)
作者简介:裴文丽(1985-),女,甘肃会宁人,主治医师,硕士,研究方向:内分泌代谢疾病中西医结合防治研究。
通讯作者:史晓伟(1983-),男,陕西宝鸡人,副主任医师,硕士,研究方向:内分泌代谢疾病中西医结合防治研究。E-mail: lzhsxw@163.com。



有效降低血清 Scr 值及尿 m Alb、 β_2 -MG 水平,缩短尿 m Alb 及 β_2 -MG 恢复时间,调节肾脏微循环,改善 DKD^[12]。HPS 可降低 db/db 小鼠 SCr、BUN、UMALB 及肾组织中 GluT-1 蛋白和 mRNA 表达水平,抑制 PKC 信号通路来控制 DKD 的进展,PKC、TIMP-1 可共同调节肾小球系膜外基质的形成与降解,减轻肾小球滤过膜的损伤,改善肾功能及延缓 DKD 的发展^[13-14]。HPS 通过抑制 DN 小鼠肾脏组织 PKC α 及其下游因子 VEGF 的表达,有效地使 DKD 小鼠尿蛋白减少,减轻肾脏肥大,改善肾功能,进而减缓 DKD 的进展速度^[15]。综上所述,中医药可通过调节胰岛素敏感性、糖脂代谢和多靶点能量平衡来抑制 DKD 的进展。

1.2 炎症反应

近年来,免疫和炎症反应的异常可能是导致 DKD 的关键。肾内细胞(内皮细胞、系膜细胞、足细胞和肾小管上皮细胞)、肾外细胞(巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞)、趋化因子、黏附因子、生长因子均可参与 DKD 的炎症反应^[16-17]。MCP-1 是巨噬细胞和 T 细胞的有效趋化因子,由系膜细胞和肾小管上皮细胞产生,被认为是导致 DKD 的炎症因子。研究表明,柴黄益肾颗粒通过降低 NF- κ B、p65、MCP-1 的蛋白水平抑制肾脏炎症和纤维化过程^[18]。温脾汤合五苓散能显著抑制炎症介质 NO、TNF 的产生,通过下调 IL-1 β 和 IL-6 蛋白表达缓解炎症反应^[19]。牡丹皮通过下调 AGE 诱导的 RAGE 表达,抑制炎症细胞因子 IL-6、MCP-1、TGF 蛋白表达,具有抗炎作用^[20]。红芪多糖(HPS)可通过降低 db/db 小鼠 SCr、BUN、UMALB 水平及肾组织中 p38MAPK、MMPs 的 mRNA 和蛋白表达水平,控制 DKD 的进展^[21]。综上所述,中医药对免疫炎症性病理损伤有一定保护作用,它不仅可作为单一的机制干预 DKD 发展,还可以与其他因素共同介导肾脏损伤。

1.3 氧化应激

氧化应激作为炎症细胞募集的结果,是 DKD 的发病机制之一。低水平 ROS 的产生对维持 HIF 稳定性有积极作用。然而,大量的 ROS 可持续刺激 HIF,致肾小管间质缺氧损伤。当氧自由基增加超过我们身体的抗氧化能力时,就会发生氧化应激。一方面,糖代谢紊乱可刺激机体产生大量 ROS,导致肾小球血管通透性和血流动力学改变,引起肾纤维化。另一方面,身体清除自由基的能力下降会导致肾细胞损伤^[22]。研究证实,六味地黄丸通过增加 SOD 和 NOS,降低 MDA 浓度,维持系膜细胞功能,并通过多组分和多靶点机制,预防肾脏纤维化,减轻脂质过氧化损伤^[23]。当归芍药散能提高 SOD 和 GSH-Px 的表达,下调 NF- κ B 及 TGF- β ,延缓 DKD 进程^[24]。三子固本颗粒通过刺激 Nrf2 信号通路,从抗氧化应激效应抑制 EMT,进而改善 DKD 发展进程^[25]。金匱肾气丸可降低 2 型糖尿病大鼠的血糖、尿蛋白排泄率、血清 CTGF、TGF- β 1 含量,肾脏组织中 NO、NOS 含量升高,从根本上保护了肾功能^[26-27]。红芪多糖(HPS)可下调 db/db 小鼠肾组织中 VEGF 蛋白及 mRNA 表达,上调 PEDF 蛋白及 mRNA 的表达,且 HPS 对 VEGF、PEDF 蛋白及 mRNA 表达的影响具有剂量依赖性,说明 HPS 可通过调节 db/db 小鼠肾组织中 VEGF、PEDF 蛋白和 mRNA 的表达,抑制血管增生,改善肾间质纤维化,进而起到保护 DKD 小鼠肾脏的作用^[28]。HPS 能有效抑制早期肾组织匀浆中一氧化氮(NO)增高、降低氧化氮合酶(NOS)活性,通过增高超氧化物歧化酶(SOD)活性、降低丙二醛(MDA)含量,

保护胰腺 β 细胞,同时 HPS 可能直接参与了协同 SOD 保护肾脏组织,并免受 NO、MDA 升高所造成的损害,从而起到对肾脏的保护作用^[29-30]。因此,中医药可通过减轻 ROS 介导的炎症反应,调节氧化应激,延缓 DKD 的进程。

1.4 抗纤维化

高血糖状态下肾脏细胞产生的 TGF- β 、血管紧张素 II 和 PDGF 影响 DKD 的进程,其中 TGF- β 1 通过增加细胞外基质蛋白的表达,导致肾细胞肥大、肾小球和肾小管间质纤维化的主要因素,其通过增强 PAI-1 和 CTGF 的表达,增加 ECM 蛋白的表达^[31]。研究表明,黄芪注射液通过抑制 Smad3、p-Smad3、TGF 或促进 Smad7 的表达而达到抗纤维化作用^[32]。泻心汤能抑制 TGF- β 1/Smad 的表达,控制 DKD 患者肾间质纤维化^[33-34]。红芪多糖(HPS)能在一定程度上降低 db/db 小鼠血糖,抑制 TIMP-1 并上调 MMP-2 mRNA 和蛋白的表达水平,减少 DKD 肾组织 TGF- β 1 及其下游因子 CTGF 的表达水平,降低尿微量白蛋白含量,改善肾功能,减轻肾脏基底膜增厚程度,缓解肾脏纤维化进程^[35-36]。TGF- β 1 在肾纤维化的发展过程中起着至关重要的作用。因此,可将中医药干预 TGF- β 1 作为抗肾脏纤维化的一个靶点。

2 DKD-细胞机制

肾内细胞包括足细胞、系膜细胞、内皮细胞和肾小管上皮细胞。足细胞、内皮细胞和系膜细胞主要参与肾小球滤过膜的形成,肾小管上皮细胞主要参与物质的再吸收和分泌。肾内细胞作为 DKD 的损伤靶点,参与了疾病的发生发展。

2.1 足细胞

足细胞是高度专一、终末分化的细胞,对维持肾小球滤过膜功能有重要作用。在高糖状态下,足细胞损伤的病理特征主要表现为足细胞肥大,和足细胞跨膜蛋白的异常表达,足细胞足突的脱落和消失,足细胞凋亡^[37-38]。真武汤通过抑制血管紧张素 II、足细胞裂孔膜关键蛋白的表达,改善肾小球肥大和系膜区扩张,足突肿胀消失,对 DKD 肾脏损害起到保护作用^[39]。芪胃颗粒能增加 KK-A 足细胞内 nephrin、CD2AP 和整合素 α 3 β 1 的表达,上调 p-Akt 水平,抑制 caspase-3 蛋白的表达,减轻 DKD 肾小球损伤和足细胞损伤^[40]。雷公藤甲素可降低 F-肌动蛋白应激纤维的紊乱,改善受损核结构、足细胞骨架紊乱和解离,降低足细胞凋亡率,抑制 NF- κ B 表达,改善 DKD 导致的足细胞损伤^[41]。知母提取物芒果苷通过上调 LC3-II、p-AMPK 和下调 p62、p-mTOR 来增强足细胞的自噬活性^[42]。因此,改善足细胞结构和功能对防治 DKD 具有重要意义。

2.2 系膜细胞

GMC 功能异常也被认为是 DKD 的发病的重要机制。GMC 分泌 ECM 蛋白,其主要由 IV 型胶原、层粘连蛋白和纤维结合蛋白组成,ECM 蛋白积聚引起的 GMC 增殖是 DKD 突出的病理改变。研究表明,当归补血汤能抑制高糖诱导的 IV 型胶原、层粘连蛋白、纤维连接蛋白、GMC、ECM 的表达和蛋白合成,减轻肾脏纤维化,延缓了 DKD 的发展进程^[43]。

2.3 上皮细胞

上皮细胞向肌成纤维细胞(间充质细胞)的转化称为肾上皮间充质转化。EMT 是促 DKD 间质纤维化的重要机制,其通过上调 TGF- β 1,致 ECM 累积。研究显示,葛根山楂合剂可缓解肾小球系膜基质扩张、肾包膜收缩和肾小管上皮细胞水肿,



下调 PI3K/AKT、 α -SMA 和 IV 型胶原的蛋白水平^[44]。黄葵胶囊通过抑制 NLRP3 炎症小体和 TLR4/NF- κ B 信号通路表达减轻 DKD 肾小管上皮间质转化^[45]。

3 DKD-miRNA 调节机制

微小核糖核酸 (microRNA, miRNA) 是一类内源性约含有 19~24 个核苷酸的非编码小 RNA。miRNA 可以减少目的基因的表达,调控细胞增殖、凋亡和分化过程^[46]。近年来,随着人们对肾纤维化与 miRNA 关系的挖掘发现,在肾纤维化的各个时期,miRNA 通过抑制靶基因,调控巨噬细胞极化、转化生长因子、结缔组织生长因子、血管紧张素 II、上皮间充质转化、细胞外基质堆积等影响肾纤维化。雷公藤甲素可上调 miR-137 的表达,抑制 ECM 蛋白积累和 notch1 通路激活,显著减轻 DKD 大鼠的蛋白尿和肾小球硬化^[47]。当归补血汤能抑制 miR-21 表达,调控肾足细胞自噬活性,缓解肾脏纤维化^[48]。桃核承气汤能上调 miR-29 表达,缓解肾间质纤维化的进程^[49]。因此,中医药通过上调 miRNA 表达缓解肾间质纤维化,改善 DKD 的结构和功能,有望成为 DKD 诊断标志物和药物治疗新靶点。

4 DKD-氨基酸代谢机制

氨基酸代谢异常在糖尿病肾病进展中至关重要,其不仅参与机体细胞功能的正常运转,促进 ATP、核苷酸合成及维持氧化还原平衡,还参与调节机体免疫细胞功能与代谢性疾病发生^[50]。研究发现,提取糖尿病肾病进展相关代谢物基因靶点主要集中在谷氨酸、色氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、胆碱、尿苷、肌苷、甲硫氨酸等代谢物^[51]。氨基酸代谢促进糖酵解、TCA 循环及 FAO 氧化,进一步推动线粒体代谢和 ATP 的产生^[52-53],谷氨酰胺支持代谢重构,参与 Th1 和 Th17 细胞的分化调节^[54],支链氨基酸可通过刺激葡萄糖摄取促进糖酵解以支持免疫细胞的代谢重组^[55]。丝氨酸也促进线粒体代谢。因此,改善氨基酸代谢异常,对 DKD 防治具有重要意义。

5 小结

综上所述,DKD 作为一种常见的内分泌代谢性疾病,其发病机制复杂,应考虑采用多靶点治疗。目前,中医药防治 DKD 研究虽涉及分子水平、细胞水平、遗传水平等领域,但研究不够深入且案例过少,其具体机制和应用需要进一步探索,以期今后临床治疗 DKD 提供新靶点,改善患者预后,提高其生活质量。

参考文献

- [1] SAEEDI P, PETERSOHN I, SALPEA P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 157 (C): 107843.
- [2] American Diabetes Association 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes - 2020 [J]. Diabetes Care, 2020, 43: 135 - 151.
- [3] JONG HL, DONGHEE K, YOON SO, et al. Lysophosphatidic Acid Signaling in Diabetic Nephropathy [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(11): 2850.
- [4] FITCHETT DAVID. A safety update on sodium glucose co-transporter 2 inhibitors [J]. Diabetes Obes Metab, 2019 (s2): 34 - 42.
- [5] MUSKIET MHA, WHEELER DC, HEERSPIK HJL. New pharmacological strategies for protecting kidney function in type 2 diabetes

- [J]. The Lancet Diabetes and Endocrinology, 2019, 7 (5): 397 - 412.
- [6] 马可可, 鞠营辉, 陈清青, 等. 黄芪甲苷对 2 型糖尿病肾病大鼠肾组织 PI3K/Akt/FoxO1 信号调控的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(2): 74 - 81.
- [7] SANDRA RM, JOSÉ LUIS MP, LUCAS OR, et al. Pathogenic Pathways and Therapeutic Approaches Targeting Inflammation in Diabetic Nephropathy [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(11): 3798.
- [8] LIU M, PAN Q, CHEN Y, et al. Administration of Danhong injection to diabetic db/db mice inhibits the development of diabetic retinopathy and nephropathy [J]. Scientific Reports, 2015, 5: 11219.
- [9] NAKAGAWA T, YOKOZAWA T, TERASAWA K, et al. Therapeutic usefulness of Keishi-bukuryo-gan for diabetic nephropathy [J]. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2003, 55(2): 219 - 227.
- [10] HUANG Q, WANG T, YANG L, et al. Ginsenoside Rb2 alleviates hepatic lipid accumulation by restoring autophagy via induction of Sirt1 and activation of AMPK [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2017, 18(5): 1063.
- [11] NING WANG, CHENG ZHANG, YU XU, et al. OMICs approaches - assisted identification of macrophages-derived MIP-1 γ as the therapeutic target of botanical products TMTL in diabetic retinopathy [J]. Cell Communication and Signaling, 2019, 17(1): 81.
- [12] 朱苗蕊, 金智生. 糖脂平治疗早期糖尿病肾病 60 例疗效观察 [J]. 西部中医药, 2013, 26(3): 74 - 75.
- [13] 金智生, 朱真灵, 魏玉娇, 等. 红芪多糖对糖尿病肾病 db/db 小鼠肾功能和肾脏组织中 GluT-1 mRNA 和蛋白表达水平的影响 [J]. 吉林大学学报(医学版), 2014, 40(3): 519 - 524.
- [14] 祁雪艳, 金智生, 陈长浩, 等. 红芪多糖对早期糖尿病肾病 db/db 小鼠肾脏保护作用及 PKC/TIMP-1 表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(18): 5053 - 5056.
- [15] 魏玉娇, 金智生, 朱真灵, 等. 红芪多糖对糖尿病肾病 db/db 小鼠肾脏保护作用及其对肾组织 PKC α 与 VEGF 表达的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(2): 116 - 120.
- [16] HYE YS, SO HL, JI HL, et al. Src Inhibition Attenuates Liver Fibrosis by Preventing Hepatic Stellate Cell Activation and Decreasing Connective Tissue Growth Factor [J]. Cells, 2020, 9(3): 558.
- [17] 郝伟, 鲁瑾. T 细胞异常在 2 型糖尿病发生发展中的作用 [J]. 中国糖尿病杂志, 2021, 29(5): 397 - 400.
- [18] ZHANG H, ZHAO T, GONG Y, et al. Attenuation of diabetic nephropathy by Chaihuang-Yishen granule through anti-inflammatory mechanism in streptozotocin-induced rat model of diabetes [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2014, 151(1): 556 - 564.
- [19] FATEMEH N, MOHAMMAD AZ, MAHDI Y, et al. Evidence-Based Immunotherapeutic Effects of Herbal Compounds on Humoral Immunity: Ancient and New Approaches [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2021, 27(4): 313 - 320.
- [20] KOHEI N, MIKA B, EIJIRO S, et al. 6-Shogaol Inhibits Advanced Glycation End-Products-Induced IL-6 and ICAM-1 Expression by Regulating Oxidative Responses in Human Gingival Fibroblasts [J]. Molecules, 2019, 24(20): 3705.
- [21] 祁雪艳, 金智生, 关雁, 等. 红芪多糖延缓糖尿病肾病小鼠病程进展的作用机制研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(7): 526 - 529.
- [22] TURKMEN K. Inflammation, oxidative stress, apoptosis, and autophagy in diabetes mellitus and diabetic kidney disease: the four horse-



- men of the apocalypse[J]. *International Urology and Nephrology*, 2017,49(5): 837-844.
- [23] XU Z J, SHU S, LI Z J, et al. Liuwei Dihuang pill treats diabetic nephropathy in rats by inhibiting of TGF- β /SMADS, MAPK, and NF-kB and upregulating expression of cytoglobin in renal tissues[J]. *Medicine*, 2017,96(3): e5879.
- [24] LIU IM, TZENG TF, LIOU SS, et al. Beneficial effect of traditional chinese medicinal formula danggui-shaoyao-san on advanced glycation end-product-mediated renal injury in streptozotocin-diabetic rats[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012,2012: 10.
- [25] ZHANG C, LI Q, LAI S, et al. Attenuation of diabetic nephropathy by Sanziguben Granule inhibiting EMT through Nrf2-mediated anti-oxidative effects in streptozotocin(STZ)-induced diabetic rats[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2017,205:207-216.
- [26] 金智生, 陈雪, 李甜. 金匮肾气丸对实验性2型糖尿病肾病大鼠肾脏组织NO、NOS的影响[J]. *中医药学报*, 2012,40(1): 56-59.
- [27] 金智生, 陈雪, 李甜. 金匮肾气丸对实验性2型糖尿病肾病大鼠血清TGF- β 1、CTGF的影响[J]. *中医药学报*, 2012,40(3): 136-139.
- [28] 金智生, 魏玉娇, 朱真灵, 等. 红芪多糖对db/db小鼠肾组织血管内皮生长因子、色素上皮细胞衍生因子表达的影响[J]. *中医杂志*, 2014,55(15): 1327-1330.
- [29] 金智生, 李娟娥, 张东鹏. 红芪多糖对改善模型大鼠胰岛素抵抗的实验研究[J]. *中医药通报*, 2007(1): 60-62.
- [30] 金智生, 李应东, 汝亚琴, 等. 红芪多糖对糖尿病大鼠肾组织匀浆NO、NOS及过氧化脂质的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2004(3): 141-144.
- [31] MENG XM, NIKOLIC-PATERSON DJ, LAN HY. TGF- β : the master regulator of fibrosis[J]. *Nature Reviews Nephrology*, 2016, 12(6): 325-338.
- [32] NIE Y, LI S, YI Y, et al. Effects of astragalus injection on the TGF β /Smad pathway in the kidney in type 2 diabetic mice[J]. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2014,14: 148.
- [33] WU JS, SHI R, LU X, et al. Combination of active components of Xiexin decoction ameliorates renal fibrosis through the inhibition of NF-kB and TGF- β 1/Smad pathways in db/db diabetic mice[J]. *PLoS One*, 2015,10(3): e0122661.
- [34] WU JS, LIU Y, SHI R, et al. Effects of combinations of Xiexin decoction constituents on diabetic nephropathy in rats[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2014,157: 126-133.
- [35] 金智生, 魏玉娇, 林海龙, 等. 红芪多糖对早期糖尿病肾病db/db小鼠肾组织中MMP-2及TIMP-1 mRNA和蛋白表达的影响[J]. *中药药理与临床*, 2017,33(4): 66-70.
- [36] 金智生, 魏玉娇, 林海龙, 等. 红芪多糖对早期糖尿病肾病db/db小鼠肾间质纤维化的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2017, 40(8): 677-683.
- [37] MAEZAWA Y, TAKEMOTO M, YOKOTE K. Cell biology of diabetic nephropathy: roles of endothelial cells, tubulointerstitial cells and podocytes[J]. *Journal of Diabetes Investigation*, 2015, 6(1): 3-15.
- [38] SHANKLAND GS, SHANKLAND SJ. The podocyte's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis[J]. *Kidney International*, 2006,69(12): 2131-2147.
- [39] QI L, SHOUYU H, YI H, et al. The protective effects of Zhen-Wu-Tang against cisplatin-induced acute kidney injury in rats[J]. *PLoS One*, 2017,12(6): e0179137.
- [40] 王倩. 糖肾方改善糖尿病肾脏疾病及足细胞损伤机制的研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2020.
- [41] QIANG W, ZHONG YL, MING Y, et al. Triptolide ameliorates fine particulate matter-induced podocytes injury via regulating NF-kB signaling pathway[J]. *BMC Molecular and Cell Biology*, 2020, 21(1): 2513-2522.
- [42] WANG X, GAO L, LIN H, et al. Mangiferin prevents diabetic nephropathy progression and protects podocyte function via autophagy in diabetic rat glomeruli[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2018,824:170-178.
- [43] REN XD, ZHANG YW, WANG XP, et al. Effects of Dangguibuxue decoction on rat glomerular mesangial cells cultured under high glucose conditions[J]. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2017,17:283.
- [44] CHEN Z, YUAN Y, ZOU X, et al. Radix puerariae and fructus craetaegi mixture inhibits renal injury in type 2 diabetes via decreasing of AKT/PI3K[J]. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2017,17: 454.
- [45] HAN W, MA Q, LIU Y, et al. Huangkui capsule alleviates renal tubular epithelial-mesenchymal transition in diabetic nephropathy via inhibiting NLRP3 inflammasome activation and TLR4/NF-kB signaling[J]. *Phytomedicine*, 2019,57:203-214.
- [46] ROVIRA-LLOPIS S, ESCRIBANO-LOPEZ I, DIAZ-MORALES N, et al. Downregulation of miR-31 in diabetic nephropathy and its relationship with inflammation[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018,50(3):1005-1014.
- [47] HAN F, WANG S, CHANG Y, et al. Triptolide prevents extracellular matrix accumulation in experimental diabetic kidney disease by targeting microRNA-137/Notch1 pathway[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2018,233(3): 2225-2237.
- [48] 叶太生, 向楠, 姚琼, 等. 当归补血汤干预miRNA-21调控自噬保护早期糖尿病肾病大鼠肾功能的研究[J]. *时珍国医国药*, 2019,30(2): 282-286.
- [49] 张喜奎, 林艳蓝, 林雅银, 等. 桃核承气汤对CRF大鼠TGF- β 1/Smad3信号调控的miR-29表达的影响[J]. *时珍国医国药*, 2018,29(11): 2591-2593.
- [50] KELLY B, PEARCE EL. Amino Assets: How Amino Acids Support Immunity[J]. *Cell Metab*, 2020,32(2): 154-175.
- [51] 戈娜, 林韦翰, 黄静婷, 等. 基于网络药理探究糖尿病肾病进展相关代谢物靶标的分子机制[J]. *世界中医药*, 2021,16(21): 3155-3160,3167.
- [52] GELTINK R, KYLE RL, PEARCE EL. Unraveling the Complex Interplay Between T Cell Metabolism and Function[J]. *Annu Rev Immunol*, 2018,36: 461-488.
- [53] ONEILL LA, KISHTON RJ, RATHMELL J. A guide to immunometabolism for immunologists[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016,16(9): 553-565.
- [54] JOHNSON MO, WOLF MM, MADDEN MZ, et al. Distinct Regulation of Th17 and Th1 Cell Differentiation by Glutaminase-Dependent Metabolism[J]. *Cell*, 2018,175(7): 1780-1795.
- [55] NEINAST MD, JANG C, HUI S, et al. Quantitative Analysis of the Whole-Body Metabolic Fate of Branched-Chain Amino Acids[J]. *Cell Metab*, 2019,29(2): 417-429.