

中药复方及有效成分干预 NF - κ B 通路 改善糖尿病肾脏病研究进展*

陈言¹, 冯志海², 吕娜³, 刘昱君¹, 刘峙岐¹

1. 河南中医药大学第一临床医学院, 河南 郑州 450000; 2. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000;
3. 河南省中医药研究院附属医院, 河南 郑州 450003

摘要:炎症反应是糖尿病肾脏病进展过程中的关键机制,多因素刺激所导致的信号通路激活可介导炎症介质的产生、表达及相互作用,其中核因子(nuclear factor - κ B, NF - κ B)通路是炎症反应的重要通路之一,该通路的激活可诱导下游多种炎症介质的表达,通过促巨噬细胞聚集、加强肾脏血管收缩、加重肾小球高滤过状态及促进肾小球硬化等途径导致肾功能损伤及纤维化。现代医学治疗糖尿病肾脏病以降血糖、降血压、抗氧化、抗肾脏纤维化药物等为主,存在作用机制单一、胃肠道不良反应等不足。中医药在治疗糖尿病肾脏病方面具有其独特优势,且目前已有多种中药及复方被证明可通过 NF - κ B 通路治疗糖尿病肾脏病。但目前研究尚存在不足之处:(1)中药复方以多靶点、多通路为特点,且一些中药单体的代谢产物尚不明确,其具体作用机制复杂,未来尚需对其有效成分进一步研究;(2)许多研究的样本量较小,这可能会对结果的可靠性产生影响,因此,需要更大规模的临床试验和动物实验,以进一步证实研究结果的可靠性。

关键词:糖尿病肾脏病;NF - κ B 通路;中药复方

DOI:10.16368/j.issn.1674 - 8999.2024.11.393

中图分类号:R256.5 **文献标志码:**A **文章编号:**1674 - 8999(2024)11 - 2386 - 07

Research Progress of TCM Compound Formula and Effective Ingredients Improving Diabetes Nephropathy with Intervention in NF - κ B Pathway

CHEN Yan¹, FENG Zhihai², LYU Na³, LIU Yujun¹, LIU Zhiqi¹

1. The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450000; 2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450000; 3. Henan Province Chinese Medicine Research Institute Affiliated Hospital, Zhengzhou Henan China 450003

Abstract: Inflammatory response is a key mechanism in the progression of diabetes nephropathy. The activation of signal pathways caused by multifactor stimulation can mediate the production, expression, and interaction of inflammatory mediators, including nuclear factor - κ B (NF - κ B). Pathway is one of the important pathways in inflammatory response. Activation of that pathway can induce the expression of various downstream inflammatory mediators, leading to renal function damage and fibrosis through pathways such as promoting macrophage aggregation, enhancing renal vasoconstriction, exacerbating glomerular hyperfiltration, and promoting glomerulosclerosis. Modern medicine mainly treats diabetes nephropathy with hypoglycemic, hypotensive, antioxidant, anti - renal fibrosis drugs, etc. However, there are deficiencies such as single mechanism of action, gastrointestinal adverse reactions, etc. Traditional Chinese medicine has its unique advantages in treating diabetes nephropathy, what's more, many Chinese medicines and compounds have been proved effective to treat diabetes nephropathy based on NF - κ B signaling pathway. However, there are still shortcomings in current research: (1) Traditional Chinese medicine formulas are characterized by multiple targets and pathways as well as metabolic products of some monomers are not yet clear. Their specific mechanisms of action are complex, and further research on their effective ingredients is needed in the future; (2) In many studies, sample sizes are small, which may affect reliability of the results. Therefore, larger scale clinical

* 基金项目:河南省首批中医药青苗人才培养项目(CZ0193 - 33)

and animal experiments are needed to verify and further confirm reliability of the research results.

Key words:diabetes nephropathy;NF- κ B pathway;TCM compound formula

糖尿病肾脏病(diabetes nephrothy,DN)是糖尿病日久形成的常见微血管并发症之一,是终末期肾病的主要原因。随DN病程进展,肾功能持续下降,最终进展为肾功能衰竭,给患者带来极大的痛苦与经济负担。DN的发病机制众多,目前认为其机制主要有肾脏血流动力学异常、氧化应激、炎症反应等,其中炎症反应占有举足轻重的地位。核因子- κ B(nuclear factor-kappa B,NF- κ B)通路是关键的炎症通路之一,其活化能够促进下游靶细胞因子如单核细胞趋化因子、细胞黏附分子、白细胞介素等激活,从而加速肾脏血管结构损伤、肾小球硬化,促进肾功能损伤和DN病程进展。中医药在改善DN方面具有多靶点、多机制、不良反应少等优势。近年来,研究证实多种中药单体及复方能够通过调控NF- κ B通路改善DN。鉴于此,文章阐述中医药干预DN的机制,总结抑制NF- κ B通路减轻DN的中药单体及复方,以期对DN的中医药治疗提供用药思路。

1 NF- κ B 通路概述

NF- κ B是一种参与免疫球蛋白 κ 轻链转录调控过程,具有调节免疫应答及炎症相关作用,正常情况下以二聚体形式与 κ B抑制蛋白结合存在于组织细胞中的核转录因子,不具有生物活性^[1]。 κ B抑制蛋白(inhibitor kappa B,I κ B)主要有I κ B α 、I κ B β 和I κ B ε ,I κ B主要由I κ B激酶(I κ B kinase α 、 β ,IKK α 、 β)及NF- κ B的基本调节剂(NF- κ B essential modulator,NEMO)组成,这些抑制剂参与NF- κ B由无活性转变为活化形式的过程^[2]。p50(NF- κ B1)、p52(NF- κ B2)、p65(Rel A)、Rel B和c-Rel是NF- κ B家族的组成成员,NF- κ B主要以p50、p65形成的二聚体形式存在,随着与 κ B抑制剂I κ B结合为三聚体形式而失活^[3]。

NF- κ B通路是重要的炎症信号通路之一,由NF- κ B、I κ B、IKK、受体及近端衔接蛋白组成,该通路可由经典信号通路或非经典信号通路激活^[4]。经典信号通路的激活需依赖NEMO,因此又被称为NEMO依赖型通路,IKK复合物通过该机制得到激活。两类通路的区分以是否依赖NEMO调节剂为依据。

2 NF- κ B 通路的激活

2.1 经典信号通路的激活 首先,在多种炎症因子的刺激下,NEMO和IKK的复合物被激活,IKK作为I κ B激酶,在NEMO的引导下能够使与NF- κ B结合的I κ B磷酸化,随后,其在蛋白酶的作用下发生降解^[5]。游离的NF- κ B二聚体随着I κ B的降解逐步从细胞质转移到细胞核中,之后与DNA上的 κ B结合点接触并结合,从而激活基因表达。I κ B α 、 β 和 ε 是由 κ B结合点调控的NF- κ B靶基因,在转录再合成时能与NF- κ B结合抑制其活性,并能将其运输至细胞质中,这一过程形成了炎症反应的负反馈调节回路,这一回路可防止NF- κ B活性在瞬时炎症信号的刺激下失控,也可使该通路在IKK具备持久活性时被重新激活^[6]。

NF- κ B2基因是由NF- κ B转录的另一个靶基因,其表达可促进p100蛋白的合成,这种蛋白是p52蛋白的前体形式,p100可形成能与NF- κ B结合的高分子量复合物。这种复合物可发挥I κ B同样抑制作用,因此又被称为I κ B δ ^[7]。经典信号可通过激活IKK下调I κ B水平,游离NF- κ B转移到细胞核,I κ B、p100水平升高,随后I κ B δ 水平上调。I κ B δ 是经典信号与非经典信号的枢纽,可导致非经典信号的传导,进而激活NF- κ B RelA或cRel二聚体。

2.2 非经典信号通路的激活 NF- κ B通路还可被非经典信号激活,该信号主要依赖NF- κ B诱导激酶(NF- κ B inducing kinase,NIK)和IKK传导,而并非如经典信号通路一样依赖NEMO^[4]。非经典信号主要激活肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)受体,其中一些受体也可激活NF- κ B经典信号通路,该通路的激活需要IKK激酶的积累,无信号状态下IKK1激酶会被迅速降解^[8]。非经典信号刺激可导致能降解NIK的复合物减少,从而造成NIK的积聚,NIK的过度表达可激活NF- κ B经典通路,但其在经典信号通路中并不多见^[9]。

非经典信号通路的激活过程如下:炎症信号激活能使存在于I κ B δ 中的p100磷酸化形成NIK/IKK复合物,其部分降解使NF- κ B二聚体释放进行核定位并与相关位点结合,激活相关基因表达过程,同时,磷酸化的p100转化为p52,与RelB相结合形成可激活持续DNA转录表达的NF- κ B二聚体,这一

转化过程可被 IKK1、IKK2 促进,未转化的 p100 形成 NF - κ B 高分子抑制剂 I κ B δ ^[7,10]。在这些 NF - κ B 二聚体中,p50/p50 同源二聚体、p52/p52 异源二聚体、p50/p52 异源二聚体可与共活化剂共同作为激活剂^[4]。

2.3 经典信号通路与非经典信号通路的关系 尽管经典信号通路与非经典信号通路的激活依赖于不同底物,但两者可以相互影响,互为促进。非经典信号激活的 NIK 可使 p100 磷酸化并转化为 p52,其可结合 NF - κ B 二聚体,从而减少其受经典信号的激活,因此非经典信号通路可减少经典信号的传导,延长 NF - κ B 激活持续时间,从而调整经典信号的效力^[11]。同样,经典信号可促进非经典通路中 p52 与 RelB 结合,增强非经典信号效力^[12]。

3 DN 与炎症的关系

炎症反应在 DN 的发病机制中发挥举足轻重的作用,多种因素如持续高血糖状态、糖基化终末产物的沉积、氧化应激等诱导的各种炎症信号通路的激活,将促进多种炎症介质的产生、表达及相互作用,促使炎症反应的发生,从而导致肾脏结构的破坏及肾功能损伤,加速 DKD 的进展^[13]。C 反应蛋白 (C - reactive protein, CRP) 是敏感性较强的炎症指标,有研究发现, DN 患者血液中 CRP 水平相较于单纯糖尿病患者明显升高^[14]。

参与反应的炎症介质主要有细胞黏附分子 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM - 1)、细胞间黏附因子 (intercellular adhesion molecule - 1, ICAM - 1)、集落刺激因子 (colony - stimulating factor - 1, CSF - 1)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor - α , TNF - α)、ROS、白细胞介素 - 1 (interleukin - 1, IL - 1)、白细胞介素 - 6 (interleukin - 1, IL - 6)、白细胞介素 - 18 (interleukin - 18, IL - 18)、核因子 (nuclear factor κ B, NF - κ B)、单核细胞趋化因子 - 1 (monocyte chemotactic protein - 1, MCP - 1) 等。有研究表明, ICAM1 水平升高可能会导致肾小球硬化,加速 DN 的进程, DN 患者蛋白尿的增加或可由 VCAM - 1 和 ICAM - 1 的高水平所致^[15]。DN 炎症反应的病理改变首先是巨噬细胞浸润,且巨噬细胞的数量越多,肾小管间质纤维化的程度就越高^[16-17]。单核细胞趋化因子 MCP - 1 已被证明可将单核巨噬细胞聚集至肾小球及肾小管间质,从而促进肾脏纤维化,加速 DN 的进程^[18]。CSF - 1 能够促进单核巨噬细胞的产生和分化,增强

其活性,而 CSF - 1 抑制剂的应用减少了炎症单核细胞的水平^[19]。TNF - α 的存在可诱导肾脏细胞坏死凋亡,抑制死亡细胞基因产物的转录及表达,促使肾脏炎症细胞的产生及分化,还可诱导黏附分子的表达,有研究发现其在 DN 患者血清中水平升高^[20-21]。白细胞介素家族也与 DN 的进展有关, IL - 1 可诱导 ICAM - 1 的产生及表达,通过影响肾脏血流动力学促使肾小球基底膜的增厚及肾脏纤维化; IL - 6 可聚集单核巨噬细胞,促使其浸润肾小球及肾小管间质,促进肾小球系膜细胞增殖,从而导致炎症及肾纤维化,有研究发现 IL - 6 在 DN 患者血清中呈高水平状态; IL - 18 可促进巨噬细胞浸润、肾小球系膜细胞增殖,通过促进干扰素 - γ (interferon - γ , IFN - γ) 的产生诱导细胞凋亡,加速 DN 的进展^[22-24]。NF - κ B 的激活可诱导下游炎症介质如黏附分子、CAF - 1、IL - 1、IL - 6、TNF - α 、MCP - 1 等的产生及相互作用,促进巨噬细胞浸润,从而加速肾脏细胞损伤及纤维化^[25]。

4 NF - κ B 通路 与 DN 炎症反应的关系

NF - κ B 通路是 DN 炎症发生的重要通路之一,在高糖环境下,氧化应激的发生、活性氧的生成增多、晚期糖基化产物增多,使得多种信号通路激活,相关因子表达增加,激活 NF - κ B 通路,促进下游靶炎症因子 TNF - α 、IL - 6、IL - 18、MCP - 1 等的产生及表达,导致肾小球基底膜增厚、细胞内膜损伤、肾纤维化,造成 DN 蛋白尿的产生^[26]。除此之外, NF - κ B 通路的激活以及下游炎症介质的产生还可由高血糖状态引起的肾素 - 血管紧张素系统激活所引起^[27]。这些炎症因子的产生又会反向促进 NF - κ B 通路的激活,例如,在 NF - κ B 经典信号通路的激活过程中, TNF 介导的 IKK 活化促进了 I κ B δ 的降解和 p100 的磷酸化,促使游离的 NF - κ B 二聚体进入细胞核,从而促进 DNA 转录与表达^[28-29]。这导致了 NF - κ B 通路的持续活化,造成肾脏炎症呈循环式发生,加速了 DN 的进展。

5 调控 NF - κ B 通路干预 DN 的中药

5.1 调控 NF - κ B 通路干预 DN 的中药提取物

5.1.1 黄酮类、异黄酮类 葛根素是从中药葛根中分离的异黄酮类衍生物,具有抗炎、降血压、扩张冠状动脉、抗氧化、退热、镇静的作用^[30]。有研究发现葛根素可抑制 DN 大鼠体内蛋白激酶 C - α (protein

kinase C- α , PKC- α)和 pNF- κ B 的表达,并下调炎症因子 TNF- α 、IL-6 水平,因此提出葛根素可通过抑制 PKC- α /NF- κ B 通路改善 DN^[31]。

芹菜素是一种存在于多种植物中,尤以芹菜中含量为高的黄酮类化合物,其作用主要有降血压、抗肿瘤、抗病毒、抗菌、保护心脑血管等^[32]。有学者研究发现 DN 大鼠肾组织中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平明显上升,核因子红细胞相关因子 2(nuclear factor E2 related factor 2, NR2)、血红素加氧酶-1(hemeoxygenase-1)、NF- κ B 的表达上调,经芹菜素治疗后,所有指标水平均下降^[33]。由此得出芹菜素可改善 DN 的炎症反应,其机制可能与抑制 NR2/HO-1/NF- κ B 通路有关。

5.1.2 三萜类化合物 熊果酸是一种存在于多种植物中的天然三萜类羧酸化合物,其主要作用为抗炎、镇静、抗菌、降血糖、抗癌、抗氧化等^[34]。有学者将赤芍叶提取物用于 DN 模型大鼠的抗炎治疗,结果表明,熊果酸可协同鞣花酸、羽扇豆醇下调 NF- κ B 信号分子的水平,并下调 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等 NF- κ B 通路下游靶炎症因子的含量,改善肾功能,因此推断熊果酸可通过抑制 NF- κ B 通路改善 DN 的炎症反应^[35]。

人参皂苷是从中药人参中提取的三萜类化合物,药理学研究表明其具有抗肿瘤、抗氧化、抗疲劳等作用^[36]。有研究发现经人参提取物人参皂苷治疗的 DN 小鼠肾功能明显改善,NLRPS3 炎症小体、NF- κ B 信号分子的表达均下调,炎症细胞因子 IL-1 β 、IL-18 水平均下降,从而得出人参皂苷可通过抑制 NF- κ B 的表达改善 DN 症状^[37]。

5.1.3 类胡萝卜素 藏红花素又称西红花素,是一种从中药西红花中提取的水溶性类胡萝卜素,其药理作用主要为抗炎、抗癌、抗氧化等^[38]。有研究将西红花素用于 DN 模型大鼠的治疗,结果表明, DN 模型大鼠体内促炎因子如 MCP-1、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等水平均较对照组上升,PKC 及 NF- κ B 的活性较强,肾纤维化因子如纤连蛋白、IV 型胶原等指标水平均升高,肾脏组织坏死细胞增多,而经西红花素干预治疗的 DN 模型大鼠促炎因子、纤维化因子、PKC 及 NF- κ B 含量均降低,提示西红花素可通过抑制 PKC/NF- κ B 通路改善 DN 炎症反应,从而延缓肾脏纤维化的进展^[39]。

5.1.4 二萜类化合物 穿心莲内酯是中药穿心莲的主要成分,药理学研究表明,穿心莲的活性成分具有抗炎、抑菌、解热、抗肿瘤等作用^[40]。有研究证

明,穿心莲内酯可有效降低 DN 模型小鼠蛋白激酶 B(protein kinase B,PKB)及 NF- κ B 的活性,减少细胞外基质的积聚、活性氧 ROS 的产生、单核巨噬细胞浸润、促纤维因子的产生,并显著下调 NF- κ B 通路下游靶炎症因子的产生及相互作用,从而延缓 DN 的进展。由此得出,穿心莲内酯可通过抑制 Akt/NF- κ B 通路减轻 DN 的氧化应激和炎症^[41]。

5.1.5 多糖类化合物 枸杞多糖是提取自中药枸杞的一类多糖类化合物,其药理作用主要有抗氧化、抗肿瘤、降血糖、降血脂、抗炎镇痛等^[42]。枸杞多糖可显著减少氧化应激及足细胞凋亡,抑制 NF- κ B 的活性,减少靶基因的转录及表达,从而降低糖尿病大鼠血清 IL-2、IL-6、TNF- α 、MCP-1 及 ICAM-1 水平,改善肾脏功能,减轻肾脏组织的损伤^[43]。

另有研究表明,一种从灰树花中提取的具有抗癌、抗炎、抗氧化作用的蛋白多糖——灰树花多糖可通过抑制 TLR4/NF- κ B 通路改善 DN 模型大鼠的炎症反应,减轻肾脏损伤^[44-45]。

5.1.6 生物碱类 黄连素是从中药黄连中提取的一种季铵生物碱,现代药理学表明具有抗菌、抗炎、降血脂、降血糖等功效^[46]。有研究将其用于 DN 模型小鼠的治疗中,结果表明经黄连素处理后的 DN 模型小鼠肾小球中 NF- κ B/p65 的核染色减少,黏附分子及纤连蛋白的水平明显下调,提出黄连素改善肾损伤的机制之一可能为抑制 NF- κ B 通路激活所致的炎症反应^[47]。

5.2 调控 NF- κ B 通路干预 DN 的中药复方

5.2.1 温肾利水类 五苓散出自中医四大经典之一《伤寒论》,功擅温阳化气、利水渗湿,主治太阳膀胱蓄水证。《伤寒论·辨太阳病脉证并治》云:“太阳病,发汗后,大汗出,胃中干,烦躁不得眠,欲得饮水者,少少与饮之,令胃气和则愈。若脉浮,小便不利,微热消渴者,五苓散主之。”“中风发热,六七日不解而烦,有表里证,渴欲饮水,水入则吐者,名曰水逆,五苓散主之。”因其具有温阳利水,通利小便之功效,临床常用于治疗急慢性肾炎及心力衰竭等原因引起的水肿。有研究表明其具有抗炎、抗氧化应激等作用,能改善脾肾阳虚型 DN 糖脂代谢紊乱、水肿及尿蛋白^[48]。在其抗炎机制的研究方面,有学者认为五苓散可通过抑制 AGE 途径,从而减少糖基化终末产物的积累,减少 NF- κ B 通路的激活,降低相关炎症因子水平,改善 DN 模型大鼠炎症反应、纠正肾功能,延缓肾脏纤维化的进展^[49]。

5.2.2 补益肝肾、补益气血类 六味地黄丸出自宋

代钱乙《小儿药证直诀》，功擅滋阴补肾，益精填髓。有研究表明六味地黄丸可明显改善肾阴亏损型 DN 患者炎症及免疫指标和肾纤维化^[50]。有基础研究结果表明，经六味地黄丸干预后，DN 模型大鼠体内 p38 丝裂原活化蛋白激酶(MARK)、NF- κ B 信号的表达均下调，肾功能得到明显改善，提出六味地黄丸通过抑制 MARK/NF- κ B 通路改善 DN 的炎症反应及纤维化^[51]。

当归补血汤出自《内外伤辨惑论》，方中只黄芪、当归两种药物，二者配伍，黄芪大补脾肺之气、当归养血和营，共成补气生血之效，用于治疗血虚阳浮之发热。有研究表明当归补血汤用于气虚血瘀型 DN 患者的治疗，可抑制炎症发生及肾功能进一步损伤^[52]。基础实验研究结果表明，当归补血汤呈剂量依赖性显著上调 IKK 的表达，并通过调节生长抑制特异性基因的表达抑制 NF- κ B 通路的激活^[53]。

5.2.3 清热利湿类 黄葵胶囊以黄蜀葵花为主要成分，具有清热利湿、解毒消肿之功效，药理学研究表明其具有抗炎、抗氧化应激作用。临床研究结果显示其可降低尿蛋白含量及血肌酐水平，并显著降低 DN 患者 CRP、IL-1、TNF- α 的水平，纠正肾脏炎症状态^[54]。近年来，有学者观察并探讨了该药物对 DN 大鼠模型的治疗作用及其作用机制，结果显示黄葵胶囊的应用充分改善了 DN 大鼠体内的炎症环境及肾脏功能，这可能与抑制 NLRP3/TLR4/NF- κ B 通路有关^[55]。

6 讨论

DN 是糖尿病最常见的并发症之一，是糖尿病患者死亡的主要原因。DN 起病隐匿，单核巨噬细胞的浸润是 DN 起病最初的病理学改变。DN 早期临床表现为微量白蛋白尿，随着病情进展，蛋白尿持续增多，肾功能逐渐减退，最终发展为终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)，造成不可逆的肾脏损伤。DN 的发病机制很多，目前认为其可能与分子遗传学、肾脏血流动力学、代谢紊乱、炎症反应、应激、自噬机制有关。其中炎症机制占有举足轻重的地位，高糖状态导致的糖基化终末产物增加、活性氧的增多均可通过多种通路诱发炎症反应。

NF- κ B 信号通路是目前研究最多的炎症通路之一，该通路的激活促使下游靶炎症因子的表达及相互作用，形成肾脏组织的炎症环境，从而导致肾小球系膜细胞损伤、基底膜增厚甚至纤维化，加速慢性肾脏疾病的进程。中医药在治疗 DN 方面有其独特

的优势，近年来越来越多的中药有效成分及中药复方被证明能够通过抑制 NF- κ B 通路从而对 DN 的炎症指标、临床症状及肾脏功能有所改善，这些研究可为寻求更多 DN 相关抗炎中药提供思路。但目前研究尚存在不足之处：(1) 中药复方以多靶点、多通路为特点，且一些中药单体的代谢产物尚不明确，其具体作用机制复杂，未来尚需对其有效成分进行深入研究；(2) 许多研究的样本量较小，这可能会对结果的可靠性产生影响，因此，需要更大规模的临床试验和动物实验，以验证和进一步证实这些研究结果的可靠性。

参考文献：

[1] 石勤业, 郭剑, 徐建红. 核转录因子 κ B 及其抑制因子研究[J]. 医学信息, 2020, 33(22): 45-47, 54.

[2] 肖安华, 李虹维, 颜春鲁, 等. 中药复方与有效成分调控 NF- κ B/MAPKs/JNK 信号通路介导炎症反应抗 AS 的研究进展[J]. 中医药学报, 2019, 47(6): 109-114.

[3] 张玲, 李明, 林红. 蛇床子素对糖尿病肾病大鼠 NF- κ B 信号通路介导的炎症反应的影响[J]. 中华中医药学刊, 2023, 9(1): 201-205.

[4] SUN S C. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation[J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17(9): 545-558.

[5] SUN E, MOTOLANI A, CAMPOS L, et al. The pivotal role of NF- κ B in the pathogenesis and therapeutics of Alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(16): 8972.

[6] HOFFMANN A, LEVCHENKO A, SCOTT M L, et al. The I κ B - NF- κ B signaling module: temporal control and selective gene activation[J]. Science, 2002, 298(5596): 1241-1245.

[7] BASAK S, KIM H, KEARNS J D, et al. A fourth I κ B protein within the NF- κ B signaling module[J]. Cell, 2007, 128(2): 369-381.

[8] LIAO G X, ZHANG M Y, HARHAJ E W, et al. Regulation of the NF- κ B-inducing kinase by tumor necrosis factor receptor-associated factor 3-induced degradation[J]. J Biol Chem, 2004, 279(25): 26243-26250.

[9] LING L, CAO Z, GOEDDEL D V. NF- κ B-inducing kinase activates IKK- α by phosphorylation of Ser-176[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(7): 3792-3797.

[10] SENFTLEBEN U, LI Z W, BAUD V, et al. IKK β is essential for protecting T cells from TNF α -induced apoptosis[J]. Immunity, 2001, 14(3): 217-230.

[11] SHIH V F, KEARNS J D, BASAK S, et al. Kinetic control of negative feedback regulators of NF- κ B/RelA determines their pathogen- and cytokine-receptor signaling

- specificity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2009,106(24): 9619–9624.
- [12] BASAK S,SHIH V F,HOFFMANN A. Generation and activation of multiple dimeric transcription factors within the NF- κ B signaling system[J]. *Mol Cell Biol*,2008,28(10):3139–3150.
- [13] 李雄,刘燕霞. 大补元煎加味对早中期糖尿病肾病气阴两虚夹瘀证患者微炎症状态及肾纤维化相关生长因子的影响[J]. *河南中医*,2023,43(9):1369–1374.
- [14] 朱志伟,叶玉燕,陈丽萍,等. 糖尿病肾病患者自身免疫及微炎症指标间的相关性和肾功能关系的研究[J]. *中国预防医学杂志*,2020,21(6):628–631.
- [15] LIU L Y,HE D L,FANG L,et al. Association between E469K polymorphism in the ICAM1 gene and the risk of diabetic nephropathy:a meta-analysis[J]. *Lipids Health Dis*,2018,17(1):293.
- [16] RUSTER C,WOLF G. The role of chemokines and chemokine receptors in diabetic nephropathy[J]. *Front Biosci*,2008,13:944–955.
- [17] RICARDO S D,VAN GOOR H,EDDY A A. Macrophage diversity in renal injury and repair[J]. *J Clin Invest*,2008,118(11):3522–3530.
- [18] YI B,HU X F,ZHANG H,et al. Nuclear NF- κ B p65 in peripheral blood mononuclear cells correlates with urinary MCP-1,RANTES and the severity of type 2 diabetic nephropathy[J]. *PLoS One*,2014,9(6):e99633.
- [19] PARK S,KIM M,ZHU J,et al. Inflammation suppression prevents tumor cell proliferation in a mouse model of thyroid cancer[J]. *Am J Cancer Res*,2020,10(6):1857–1870.
- [20] 胡纯,吴小燕. 糖尿病肾病炎症发生机制及治疗研究进展[J]. *重庆医科大学学报*,2021,46(5):618–624.
- [21] MURAKOSHI M,GOHDA T,SUZUKI Y. Circulating tumor necrosis factor receptors:a potential biomarker for the progression of diabetic kidney disease[J]. *Int J Mol Sci*,2020,21(6):1957.
- [22] 周颖,陈娟,石敏,等. 早期糖尿病肾病患者血清 miRNA 的表达及与炎症因子的相关性研究[J]. *徐州医科大学学报*,2020,40(8):554–558.
- [23] 张玉花,赵良存. 血清炎症因子水平与糖尿病肾病疾病进展相关性研究[J]. *华南预防医学*,2021,47(9):1228–1230.
- [24] 李蕾蕾,朱虹. 糖尿病肾病与炎症机制[J]. *河北医药*,2019,41(9):1413–1417.
- [25] RHEE S Y,KIM Y S. The role of advanced glycation end products in diabetic vascular complications[J]. *Diabetes Metab J*,2018,42(3):188–195.
- [26] AITBAEV KA,MURKAMILOV IT,FOMIN VV,et al. The role of epigenetic mechanisms in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. *Nephrology (Saint – Petersburg)*,2021,25(2):35–42.
- [27] 樊效菊. 活性维生素 D3 调控炎症信号通路对糖尿病肾病大鼠肾脏保护作用及机制的研究[D]. 昆明:昆明医科大学,2018.
- [28] KARIN M. The regulation of AP-1 activity by mitogen-activated protein kinases[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*,1996,351(1336):127–134.
- [29] JR B A S. The NF- κ B and I kappa B proteins:new discoveries and insights[J]. *Annu Rev Immunol*,1996,14:649–683.
- [30] 史晨旭,杜佳蓉,吴威,等. 葛根化学成分及药理作用研究进展[J]. *中国现代中药*,2021,23(12):2177–2195.
- [31] SHUKLA R,BANERJEE S,TRIPATHI Y B. Pueraria tuberosa extract inhibits iNOS and IL-6 through suppression of PKC- α and NF- κ B pathway in diabetes-induced nephropathy[J]. *J Pharm Pharmacol*,2018,70(8):1102–1112.
- [32] 林丽文,辛勤. 芹菜素药理作用的研究进展[J]. *中国热带医学*,2012,12(8):1023–1026.
- [33] LI P P,BUKHARI S N A,KHAN T,et al. Apigenin-loaded solid lipid nanoparticle attenuates diabetic nephropathy induced by streptozotocin nicotinamide through Nrf2/HO-1/NF- κ B signalling pathway[J]. *Int J Nanomedicine*,2020,15:9115–9124.
- [34] 孟庆国,王朝明,王文智,等. 熊果酸衍生物的合成与活性研究进展[J]. *济宁医学院学报*,2017,40(4):245–250,255.
- [35] BORGOHAIN M P,CHOWDHURY L,AHMED S,et al. Renoprotective and antioxidative effects of methanolic *Paederia foetida* leaf extract on experimental diabetic nephropathy in rats[J]. *J Ethnopharmacol*,2017,198:451–459.
- [36] 何紫艳. 人参皂苷元的结构修饰、鉴定及体外抗氧化活性的比较研究[D]. 长春:吉林大学,2022.
- [37] ZHU Y Y,ZHU C H,YANG H X,et al. Protective effect of ginsenoside Rg5 against kidney injury via inhibition of NLRP3 inflammasome activation and the MAPK signaling pathway in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic mice[J]. *Pharmacol Res*,2020,155:104746.
- [38] 宗春燕. 藏红花有效成分药理作用研究进展[J]. *山东工业技术*,2017(16):252.
- [39] YANG X D. Design and optimization of crocetin loaded PLGA nanoparticles against diabetic nephropathy via suppression of inflammatory biomarkers:a formulation approach to preclinical study[J]. *Drug Deliv*,2019,26(1):849–859.
- [40] 秦慧真,林思,邓玲玉,等. 穿心莲内酯药理作用及机制研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*,2022,28(6):

272 – 282.

[41]JI X Q,LI C Z,OU Y T,et al. Andrographolide ameliorates diabetic nephropathy by attenuating hyperglycemia – mediated renal oxidative stress and inflammation via Akt/NF – κ B pathway [J]. Mol Cell Endocrinol, 2016, 437 : 268 – 279.

[42]石振萍,蒋朝辉,梁卿,等. 枸杞多糖结构及药理作用研究进展[J]. 甘肃中医药大学学报, 2021, 38 (2) : 90 – 95.

[43]DU M Z,HU X Y,KOU L,et al. Lycium barbarum polysaccharide mediated the antidiabetic and antinephritic effects in diet – streptozotocin – induced diabetic sprague dawley rats via regulation of NF – κ B[J]. Biomed Res Int, 2016, 2016 : 3140290.

[44]刘佳,包海鹰,图力古尔. 灰树花化学成分及药理活性研究进展[J]. 菌物研究, 2018, 16 (3) : 150 – 157.

[45]JIANG T,SHEN S L,WANG L,et al. Grifola frondosa polysaccharide ameliorates early diabetic nephropathy by suppressing the TLR4/NF – κ B pathway [J]. Appl Biochem Biotechnol, 2022, 194 (9) : 4093 – 4104.

[46]付琳,付强,李冀,等. 黄连化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2021, 49 (2) : 87 – 92.

[47]LIU W H,ZHANG X Y,LIU P Q,et al. Effects of berberine on matrix accumulation and NF – kappa B signal pathway in alloxan – induced diabetic mice with renal injury [J]. Eur J Pharmacol, 2010, 638 (1/2/3) : 150 – 155.

[48]韦婷婷,黄雪霞,孟立锋,等. 五苓散加减治疗糖尿病肾病研究概况[J]. 中医学报, 2022, 37 (2) : 311 – 315.

[49]LIU I M,TZENG T F,LIOU S S,et al. The amelioration of streptozotocin diabetes – induced renal damage by Wu – Ling – San (Hoelen Five Herb Formula), a traditional Chinese prescription [J]. J Ethnopharmacol, 2009, 124 (2) : 211 – 218.

[50]杨娟娟,吕忠美,王姝琴. 六味地黄丸联合辛伐他汀对肾阴亏损型糖尿病肾病病人炎症免疫指标和肾纤维化的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20 (12) : 2241 – 2244.

[51]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 – κ B and upregulating expression of cytoglobin in renal tissues[J]. Medicine, 2017, 96 (3) : e5879.

[52]王越,王旭,马艳春,等. 基于益气活血法的当归补血汤治疗糖尿病肾病的炎症机制研究进展[J]. 中医药学报, 2022, 50 (9) : 110 – 113.

[53]ZHANG R,HAN X,HUANG T,et al. Danggui Buxue Tang inhibited mesangial cell proliferation and extracellular matrix accumulation through GAS5/NF – κ B pathway [J]. Biosci Rep, 2019, 39 (10) : BSR20181740.

[54]孙超凡,王暴魁. 基于“态靶辨证”分析葛根芩连汤加减在早中期糖尿病肾病的治疗作用[J]. 河南中医, 2022, 42 (11) : 1634 – 1638.

[55]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 – κ B signaling [J]. Phytomedicine, 2019, 57 : 203 – 214.

收稿日期: 2024 – 06 – 03

作者简介: 陈言 (1999 –), 女, 河南郑州人, 硕士研究生, 研究方向: 中医药防治内分泌疾病。

通信作者: 冯志海 (1964 –), 男, 河南郑州人, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 中医药防治内分泌疾病。
E – mail: 13607649136@163. com

编辑: 纪彬