

补益药黄芪防治糖尿病肾病的应用和研究进展

田晓玲¹ 华川^{2,3*} 张艳¹ 赵勇^{2,3} 左新河^{2,3}

(1. 湖北中医药大学中医临床学院 湖北 武汉 430061; 2. 湖北省中医院内分泌病科 湖北 武汉 430074; 3. 湖北省陈氏瘰癧学术流派传承工作室 湖北 武汉 430074)

摘要 糖尿病肾病是糖尿病常见的微血管并发症,其发病机制相对复杂,现阶段对于该病的防治主要有血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂、调节糖脂代谢、控制血压、生活方式干预等,往往疗效有限。根据其临床症状中医学认为可将其归属于“关格”“虚劳”“水肿”“肾消”等病证。其病机总属“本虚标实”“虚实夹杂”。基于补法理论对糖尿病肾病的认识,补益药黄芪早已用于糖尿病肾病的防治。现代医学研究表明黄芪及其提取物具有调节糖脂代谢、改善氧化应激、抑制炎症反应、调节足细胞、改善胰岛素抵抗、增加胰岛素敏感性、补锌以及神经修复功能的作用,在防治糖尿病肾病的过程中有着积极意义。

关键词 黄芪;糖尿病肾病;补法;作用机制

中图分类号: R969.4 文献标识码: A 文章编号: 1001-4454(2021)06-1531-05

DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2021.06.043

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)是糖尿病常见的微血管并发症,是世界范围内导致终末期肾病主要病因之一^[1,2]。DN早期症状比较隐匿,当临床出现蛋白尿时,则表明很大程度上疾病已经进展至大量蛋白尿期,此阶段患者肾功能损害加快,且多数无法逆转^[3]。目前研究表明, DN的发病机制可能与遗传因素、血流动力学改变、代谢紊乱、炎症因子、氧化应激等密切相关。由于其代谢紊乱固有的复杂性,相比其他肾脏疾病,终末期DN的治疗更加困难。因此,早期干预治疗显得尤为重要。现阶段糖尿病肾病治疗主要有血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂、控制血压、调节糖脂代谢、生活方式干预等,但疗效往往欠佳^[4]。在中医学发展历史中虽无糖尿病肾病的具体病名记载,但其症状符合中医“关格”“虚劳”“肾消”“水肿”等病证^[5]。中医药的发展历史可溯及千年,近年来,中医药防治糖尿病肾病的研究也在不断深入。黄芪作为补益之要药,《本草求真》言及“为补气诸药之最”,在防治糖尿病肾病的过程中具有积极意义,成为临床上治疗糖尿病肾病的常用药。本文将基于补法学说及糖尿病肾病的病因病机,结合近年来黄芪防治糖尿病肾病临床研究进展,阐述黄芪防治糖尿病肾病的作用机制,以为黄芪在临床应用中提供新的思路参考。

1 补法沿革

补法即补益、补虚也,是中医学中治疗八法之一。《素问》中言及:虚则补之、实则泻之。虚者,精

气夺也,可见补者,补其虚也,是指通过补益的方法补养脏腑阴阳气血等不足,治疗各种虚证的办法^[6]。《伤寒杂病论》中也可见到用于治疗虚证的诸多方剂,如黄芪建中汤、黄芪桂枝五物汤、炙甘草汤等。其后部分医家在各自的临床实践中丰富了补法的内涵,如金元时期李东垣所著《脾胃论》强调补益脾胃的重要性;朱丹溪提出“阳常有余,阴常不足”的观点,确立“滋阴降火”的治疗原则;张景岳以精气、命门学说及独特的阴阳观为理论基础,创造其独有的补肾之法^[7];赵献可提出“命门火衰论”强调阴阳的互根性,重视在滋补肾阴时使肾阳得复,在温补肾阳的同时使肾阴得充^[8];汪绮石所著《理虚元鉴》中提出了治虚之三本二统,即“治虚有三本,脾、肺、肾也;治虚有二统,统于脾、肺也”;清代程钟龄在总结前人基础上将中医治法归类为汗、吐、下、和、温、清、消、补八法,对其中的补法进行了全面系统的概括^[9]。“形不足者,温之以气;精不足者,补之以味”,通过补益的方法,使机体恢复阴阳平衡的状态。现代医学研究证实,中医补法可显著改善机体脏腑功能,增强机体的抵抗力及免疫力,从而达到预防或治疗疾病的目的^[10]。

2 糖尿病肾病病因病机

在中医学发展过程中虽未见到关于糖尿病肾病的具体病名记载,但根据其出现的症状将其归属于中医“关格”“虚劳”“水肿”“肾消”等病证。本病由消渴病逐渐发展而来,多因外邪侵袭、饮食不节、情志不畅、劳欲过度等因素引发;在疾病进展过程中,

收稿日期: 2020-10-07
基金项目: 湖北省自然科学基金面上项目(2019CFB800); 国家中医药管理局全国中医学术流派传承工作室第二轮建设项目(国中医药人教函[2019]62号)
作者简介: 田晓玲(1995-),女,在读硕士研究生,专业方向: 中医药防治内分泌及免疫性疾病的研究; Tel: 15623036546, E-mail: 471587529@qq.com。
* 通讯作者: 华川, E-mail: 1132988422@qq.com。

正虚为病机之根本、致病主因;邪实为病理产物,进一步加剧糖尿病肾病发展;正虚与邪实在疾病进展过程中相继出现,相互影响且可同时存在;在此过程中,机体既虚,则五脏六腑功能受损,同时兼夹燥热、瘀血、水湿、痰浊等病理因素^[11,12]。正气亏耗,或脾肺气虚、或肾阳不足、或肝肾虚耗、或气阴两伤,气机不畅则血脉瘀阻,加之久病则浊邪入络,则必见瘀,瘀血不去,新血不生;脾气虚耗,清浊失调,致湿聚成痰化瘀;肾虚则津液不能正常布散,致水湿内停,痰浊内生;这些因正气不足所致的各种病理产物,又可成为疾病进一步发展的致病因素。DN病机复杂,众医家在总结前人基础上及结合自身临床经验从多个视角进行阐释,提出不同辨证方法,但现阶段普遍认可的观点是糖尿病肾病的发展过程是动态演变的,疾病源至消渴日久,气阴亏耗,五脏受损,三焦气机升降失调,病理产物在体内蓄积,邪实壅滞,加重机体正气亏耗的状态且循环反复,最终导致脏腑衰败,引起诸多变证^[13,14]。因此,在对于防治糖尿病肾病的进程中,要整体把控,清热化痰祛瘀等治法的基础上同时兼顾正气亏耗之病机,做到标本兼顾。

3 黄芪防治糖尿病肾病的现代研究

3.1 黄芪物质成分 黄芪是豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 或膜荚黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. 的根,最初记载于《神农本草经》,有益气生津、升阳固表、养阴敛汗、利水渗湿等功效。现代研究证实,黄芪主要包含皂苷类、黄酮类、多糖类、氨基酸、微量元素及其他化合物等化学成分。其中黄酮类成分主要有黄酮类、异黄酮类、异黄酮和紫檀烷 4 大类^[15,16]。皂苷类化合物主要包含绵毛黄芪皂苷Ⅲ、Ⅴ、Ⅵ,异黄芪皂苷Ⅰ、Ⅱ、Ⅵ,黄芪皂苷Ⅰ~Ⅶ,新黄芪皂苷Ⅰ及膜荚黄芪皂苷Ⅱ等,其中三萜皂苷为主要组成部分,其有效成分为黄芪甲苷,同时也作为 2015 版中国药典中所规定的指标性成分;多糖类主要为葡聚糖及杂多糖^[17,18]。此外,尚有研究报道^[19],黄芪中含有钡、钼、镁等诸多微量元素以及天冬氨酸、谷氨酸、天冬酰胺等 25 种氨基酸,还包含有胆碱、甜菜碱等内在的有机物。

3.2 黄芪防治糖尿病肾病的机制 补法学说旨在通过补益之法防治糖尿病肾病。黄芪甘温纯阳,补诸虚之不足,为常用的补益药。现代医学研究表明,黄芪提取物能够调节糖脂代谢、改善氧化应激、抑制炎症反应、调节足细胞等多个方面达到防治糖尿病肾病的目的。

3.2.1 调节糖脂代谢:糖尿病患者往往存在糖脂代谢异常,由于持续高血糖产生的糖毒性,造成血管

内皮功能障碍,发生微血管病变。磷酸腺苷激活的蛋白激酶(AMPK)可以减轻葡萄糖毒性,促进肝糖原合成及骨骼肌葡萄糖运输,减轻肝内质网应激,增加细胞摄取葡萄糖,改善糖耐量异常。黄芪多糖可由磷酸腺苷-AMPK-AKT 底物通路促进 L6 肌小管摄取葡萄糖而达到降低血糖的作用^[20,21]。相关研究表明^[22,23],用黄芪甲苷治疗糖尿病大鼠,能够使大鼠糖基化血红蛋白、空腹血糖水平、血清胰岛素下降,同时能够缓解胰岛素抵抗,其主要机制可能是通过改善胰岛细胞内质网膜,下调酪氨酸酶水平,减轻内质网应激,激活蛋白激酶,从而刺激骨骼肌细胞膜对蛋白的转运,增强乙酰辅酶 A 磷酸化从而加快糖向脂肪的转化。另有研究^[24]发现,黄芪能够通过增强胰岛素受体底物、蛋白激酶 C 以及糖原合成酶的活性,提高骨骼肌与心肌组织中葡萄糖转运蛋白,加强糖原合成酶生物活性,从而使胰岛素敏感性增强,调节血糖水平。此外,黄芪多糖还能够通过增加巨噬细胞内胆固醇的流出,减少氧化修饰型低密度脂蛋白诱导的巨噬泡沫细胞生成,同时降低巨噬细胞内脂质的堆积^[25]。黄芪及其化学成分(黄酮、皂苷、多糖)可以改善脾虚湿盛大鼠的肝脏形态及恢复肝脏代谢功能,可能与调节亚油酸代谢通路及肝脏脂代谢 PPARc 信号通路相关,其中调节脂代谢的主要物质为黄芪多糖^[26]。

3.2.2 改善氧化应激:氧化应激是由过度产生的氧源自由基和抗氧化系统之间的非平衡状态引起的。氧化应激的增加是由持续的高血糖状态引起的,这种高血糖状态能够对大分子物质如碳水化合物、核酸、脂类、蛋白质造成氧化损伤。在持续高血糖状态下,活性氧(ROS)过量产生,激活蛋白激酶 C 系统、多元醇通路及多种细胞因子,从而引起晚期糖基化终末产物的生成增多,使肾小球细胞外基质(ECM)聚集,引起肾小球纤维化。另一方面,ROS 会加剧持续存在的氧化应激,而导致 DNA 出现氧化性损伤,刺激聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶,降低磷酸甘油醛脱氢酶活性,葡萄糖正常代谢被阻断^[26-29]。肾皮质中丙二醛(MDA)是评估生物液组织中氧化水平的重要标志,当肾组织受到氧化应激损伤时,机体 MDA 水平升高,而 8-羟化脱氧鸟苷(8-OHdG)则作为最能反映机体 DNA 氧化损伤程度的标志物^[30,31]。蛋白激酶 C 信号传导通路可以通过增强转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)表达,导致 ECM 生成增多,最终引起肾小球硬化及基质堆积而导致 DN^[32]。杨丽等^[33]研究发现,通过腹腔注射黄芪后, DN 大鼠肾组织中 8-OHdG、MDA、人内皮素-1、血管紧张素 II、TGF- β_1 及蛋白激酶 C 水平均较低,揭示黄芪可

有效改善 DM 大鼠肾脏氧化应激受损。在 DN 过程中,由于多种原因可以使体内氧自由基生成增多,同时肾皮质中 SOD、Catalase、GPX 等抗氧化酶可能由于葡萄糖代谢紊乱和氧化应激导致其发生氧化和糖基化,从而导致肾组织损伤^[34,35]。黄晓东等^[36]研究表明,黄芪甲苷能够下调 STZ 诱导糖尿病肾病大鼠 MDA 在肾组织的水平及血清中 Scr、BUN 含量,上调 SOD 水平及促进 GSH-Px 抗氧化酶的活性,减少肾组织中 TGF- β_1 mRNA 表达,减少肾组织重构。此外,有研究报道^[37]在细胞抗氧化反应中,Nrf2-ARE 信号通路作为中枢调节者,在机体发生炎症反应、氧化应激及细胞凋亡过程中起着保护作用。刘文等^[38]发现黄芪甲苷可能通过上调 Nf 蛋白表达,刺激 Nrf2-ARE 通路,从而缓解肥胖 DM 大鼠肾脏发生氧化应激反应。

3.2.3 抑制炎症反应:糖尿病肾病被认为是一种慢性炎症性疾病,微炎症学说成为近年来糖尿病肾病的研究热点之一。多种细胞因子、炎症因子可导致肾脏血流动力学改变、内皮细胞通透性、系膜基质及基底膜异常,严重者可引起肾脏细胞坏死及凋亡^[39]。研究发现^[40],黄芪总黄酮(TFA)能够抑制 iRhom2/TACE 信号通路的激活和减弱内质网应激,从而发挥缓解 DN 大鼠的肾脏炎症反应和肾小球损伤,提示 TFA 对于糖尿病肾病的防治具有潜在价值。祝高红等^[41]研究发现,对高糖诱导 HK-2 细胞运用 TFA(100 μ g/mL)治疗,可以下调细胞中 IL-6、TNF- α 、IgA、IgM,上调 IgG,认为 TFA 可以通过直接上调 miR-378 表达而降低高糖诱导的 HK-2 细胞炎症水平。傅天啸等^[42]发现与对照组相比经过 STZ 诱导的 DN 大鼠的血清中脂联素水平及肾组织中脂联素蛋白与 mRNA 表达均明显上升,可能跟 DN 后期促炎症因子增加、内皮细胞结构变化及肾脏的排泄能力下降等因素有关。上述指标在经过黄芪注射液治疗后均显著降低,表明黄芪注射液可能通过降低血清及肾组织中脂联素蛋白质与 mRNA 水平,减少组织间炎症细胞的浸润,起到稳定组织结构及屏障保护功能,从而直接或间接缓解 DN。此外,单核巨噬细胞与肾小管上皮细胞之间在肾间质纤维化过程中存在相互作用,黄芪甲苷可以减少共培养所引起的单核细胞向 M1 型转化,而起到减轻炎症反应的作用,其机制可能与 TLR-4 表达下降及下游信号通路 TBK-IRF-3 被抑制有关^[43]。汪卫红等^[44]研究表明黄芪水提取可能通过降低 p38-MAPK、ERK1/2 及 JNK 蛋白磷酸化减低,抑制 MAPK 信号通路而下调血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平,可有效减轻慢性肾衰竭(CRF)模型大鼠的炎症反应,从而缓解 CRF 的

进展。

3.2.4 调节足细胞:足细胞参与构成肾小球滤过屏障,其结构及功能异常可能是机体出现蛋白尿和 DN 进展的重要影响因素^[45]。既往研究发现^[46],黄芪甲苷能够通过下调 PERK-eIF2 α 和 IRE-1/JNK 通路来抑制内质网应激,同时还能抑制 PERK、JNK、eIF2 α 磷酸化,抑制 GRP78mRNA、ORP150 表达,降低 caspase-3 活性,抑制足细胞在高糖环境下发生凋亡。何东元等^[47]研究表明,黄芪甲苷能够下调糖尿病大鼠肾脏中足细胞 p-130Cas 蛋白表达,减缓足细胞足突融合,减缓肾小球系膜增生,降低 24 h 尿蛋白水平,并与黄芪甲苷剂量呈现依赖性。此外,他还发现足细胞单层屏障功能及足细胞与基底膜复合物之间的黏附能力在高糖状态下会明显下降,黄芪甲苷干预后可以使高糖状态下的足细胞黏附能力及足细胞单层屏障功能增强,并且还可以抑制高糖环境中会明显增加的足细胞 FAK 蛋白磷酸化^[48]。宋志霞等^[49]发现经过黄芪甲苷干预的 DM 大鼠,其蛋白尿水平下降,系膜基质增生及肾小球肥大情况减轻,并且黄芪甲苷还可以上调足细胞裂孔隔膜蛋白 Nephrin、Podocin 的表达,降低足细胞损伤标志 Desmin 蛋白水平,抑制 DN 大鼠足细胞损伤。亮氨酸氨基肽酶(LAP)是用于评估肾脏滤过功能的重要标志物,足细胞标志蛋白(PCX)是一种由足细胞表达的糖蛋白,参与肾小球的电荷屏障,是评价肾脏足细胞功能的指标^[50]。刘曙艳等^[51]研究表明,对 DN 患者以黄芪配合缬沙坦治疗,能够减低其尿 LAP 和 PCX 水平,改善临床症状。

3.2.5 其他:尚有研究报道,黄芪多糖可能通过 miR-721-PPAR- γ -PI3K/AKT-GLUT4 信号传导途径促进机体对葡萄糖摄取,并且还能够增加胰岛素在 3T3-L1 脂肪细胞中的敏感性^[52]。此外,黄芪多糖能提高细胞存活率,使细胞内过氧化氢浓度降低,提高过氧化物酶体增殖剂激活受体 γ mRNA 的相对表达量,提示黄芪多糖通过影响代谢途径来缓解胰岛素抵抗^[53]。黄芪中富含锌等诸多微量元素,能够提升机体清除抗原的能力,修复肾小球基底膜,保护肾小球基底膜的电荷及机械屏障,减轻氧化损伤及基底膜的通透性^[54]。至疾病后期容易合并糖尿病神经病变包括糖尿病自主神经病变、糖尿病周围神经病变,加大了治疗的难度^[55]。黄芪甲苷是黄芪的有效成分,能够促进小鼠坐骨神经再生及功能恢复,其机制可能与上调生长相关蛋白-43 表达水平有关,黄芪提取物能够促进间充质干细胞体外神经定向分化为神经细胞,从而对中枢神经系统起到保护作用^[56]。

4 结语

《灵枢·五变》曰“五脏皆柔弱者,善病消瘵”,言及脏腑亏耗的人群更易罹患消渴病,加之本病病程日久,损耗气血阴阳,导致机体正气虚损。正虚为病机的根本、致病的主要因素,病程中往往兼夹燥热、水湿、痰瘀等病理产物,正虚与邪实在疾病进展过程中相继出现,互为影响且可同时存在。补法作为中医治疗八法之一,经过历代医家的补充创新,其理论体系逐步得到完善,在用于疾病防治过程中具有调和脏腑功能,具有增强机体避免外邪侵袭及促进正气恢复的能力。因此,结合糖尿病肾病的病因病机,中医补法在其疾病的防治过程中发挥着重要作用,即通过补益之法是机体正气得复,邪气得祛。基于中医补法理论,黄芪作为补益药之最早已用于糖尿病肾病的治疗。现代医学研究表明黄芪及其提取物能够调节糖脂代谢、改善氧化应激、抑制炎症反应、调节足细胞、增加胰岛素敏感性,以及神经修复等作用,并且能够补充微量元素锌从而防治 DN。因此,对于黄芪防治糖尿病肾病机制进行深入研究探讨,能够有助于进一步地挖掘中医药在糖尿病肾病的应用。

参 考 文 献

- [1] Zhang LX, Long JY, Jiang WS *et al.* Trends in chronic kidney disease in China [J]. *New Engl J Med* 2016, 375(9): 905-906.
- [2] Ma TJ, Zheng ZY, Guo H *et al.* 4-O-methylhonokiol ameliorates type 2 diabetes-induced nephropathy in mice likely by activation of AMPK-mediated fatty acid oxidation and Nrf2-mediated anti-oxidative stress [J]. *Toxicol Appl Pharm*, 2019, 370: 93-105.
- [3] 黄雅兰, 黄国东, 蔡林坤, 等. 壮药复方仙草颗粒治疗早期糖尿病肾病的临床疗效及对患者内皮功能、血液流变学、免疫功能的影响 [J]. *中国全科医学*, 2020, 23(24): 3086-3093.
- [4] Yin JN, Jiang J, Wang HJ *et al.* Protective effects of spec-neuzhenide on renal injury in rats with diabetic nephropathy [J]. *Open Medicine* 2019, 14(1): 740-747.
- [5] 刘洪, 熊维, 刘洪, 等. 培元通络方对早期糖尿病肾脏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.
- [6] 李艳芬, 王瑞华, 孙兰军. 补法在痛证治疗中的临床运用 [J]. *中医研究* 2019, 32(10): 41-43.
- [7] 王婷婷, 柳红芳. 基于阴阳精气、命门学说的张景岳补肾治法特点 [J]. *现代中医临床* 2018, 25(2): 42-45.
- [8] 刘蕊, 陈敏, 王怡. 由赵献可“命门火衰论”谈中老年女性慢性尿路感染的防治 [J]. *浙江中医杂志*, 2015, 50(4): 249-250.
- [9] 聂莉芳, 徐建龙. 运用补法治疗慢性肾脏病的经验 [J]. *中国中西医结合肾病杂志* 2020, 21(5): 377-380.
- [10] 陈飞. 中医补法在骨科损伤中的应用 [J]. *中国伤残医学* 2016, 24(13): 19-20.
- [11] 江旭峰, 曾庆春, 黄岑汉, 等. 糖尿病肾病中医病因病机探要 [J]. *河南中医* 2016, 36(5): 924-926.
- [12] 张文苑, 陈锐. 陈锐治疗糖尿病肾病 [J]. *长春中医药大学学报* 2019, 35(5): 828-830, 871.
- [13] 郭利莎, 沈玉燕, 赵玲, 等. 当代名中医临床辨治糖尿病肾病规律探讨 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2015, 21(4): 427-428, 439.
- [14] 范婷, 杨晓晖, 李怡, 等. 糖尿病肾病的中医临床研究进展 [J]. *北京中医药* 2019, 38(10): 1036-1041.
- [15] 王玲丽, 丰华玲, 杨柯, 等. 黄芪生物学及化学成分研究进展 [J]. *基因组学与应用生物学*, 2017, 36(6): 2581-2585.
- [16] 马天成, 孙宇, 张金玲, 等. UPLC-MS 同时测定黄芪中 10 种化合物含量 [J]. *中药材* 2019, 42(4): 838-844.
- [17] 靳志东, 李科, 李爱平, 等. 黄芪建中汤及其组方单味药化学成分与体内代谢研究进展 [J]. *中草药*, 2019, 50(18): 4495-4501.
- [18] 李越峰, 张育贵, 牛江涛, 等. 红芪和黄芪的比较研究 [J]. *时珍国医国药* 2019, 30(10): 2462-2463.
- [19] Kulprachakarn K, Ounjaijean S, Wungrath J *et al.* Micro-nutrients and natural compounds status and their effects on wound healing in the diabetic foot ulcer [J]. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 2017, 16(4): 244-250.
- [20] 沙雯君, 陆灏. 黄芪调节糖尿病患者血糖稳态作用的研究进展 [J]. *国际中医中药杂志* 2015, 37(1): 87-89.
- [21] 胡桂祯, 徐冰, 徐涛, 等. 黄芪多糖干预 2 型糖尿病机制研究进展 [J]. *上海中医药杂志* 2019, 53(9): 95-100.
- [22] 徐源, 黄存东, 李竹青, 等. 黄芪甲苷对糖尿病大鼠肝损伤保护作用及其机制研究 [J]. *安徽医科大学学报*, 2017, 52(12): 1823-1829.
- [23] 李静, 王利, 彭文, 等. 黄芪治疗肾脏疾病的研究进展 [J]. *中南药学* 2017, 15(1): 85-87.
- [24] 韩秀芬. 黄芪在糖尿病肾病中运用的研究概况分析 [J]. *中国医药指南* 2016, 14(21): 181-182.
- [25] 石歆, 秦燕. 黄芪多糖对巨噬细胞脂质代谢的影响及机制 [J]. *西安交通大学学报·医学版* 2019, 40(4): 640-645.
- [26] 崔宁, 赵文晓, 季旭明, 等. 基于肝基因表达谱分析的黄芪及其拆分组分对脾虚水湿不化大鼠脂质代谢影响的机制研究 [J]. *世界中医药* 2015, 12(12): 1819-1823, 1836.
- [27] Sifuentes-Franco S, Padilla-Tejeda DE, Carrillo-Ibarra S, *et al.* Oxidative stress, apoptosis, and mitochondrial function in diabetic nephropathy [J]. *International Journal of Endocrinology* 2018, 2018: 1875870.

- [28] 李嘉欣, 马婷婷, 南一, 等. 糖尿病肾病发病机制研究进展[J]. 临床肾脏病杂志, 2019, 19(11): 860-864.
- [29] Wang X, Chen HX, Liu J, et al. Association between the NF-E2 related factor 2 gene polymorphism and oxidative stress, anti oxidative status, and newly-diagnosed type 2 diabetes mellitus in a chinese population [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(7): 16483-16496.
- [30] Roxana-Nicoleta VN, Marius M. Side comparison of two methods for quantifying malondialdehyde levels in animal tissue extracts [J]. *Journal of Experimental and Molecular Biology* 2019, 20(4): 61-66.
- [31] Cervellati C, Romani A, Cremonini E, et al. Higher urinary levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine are associated with a worse RANKL/OPG ratio in postmenopausal women with osteopenia [J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 2016: 1-8.
- [32] 李鑫, 董朝侠, 蔡兰英, 等. 中药干预糖尿病鼠肾脏蛋白激酶 C 信号通路的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(6): 230-234.
- [33] 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.
- [34] Hu WC, Wang GC, Li PX, et al. Neuroprotective effects of macranthoin G from *Eucommia ulmoides* against hydrogen peroxide induced apoptosis in PC12 cells via inhibiting NF- κ B activation [J]. *Chem Biol Interact* 2014, 224: 108-116.
- [35] Kandemir FM, Özkara M, Küçükler S, et al. Preventive effects of hesperidin on diabetic nephropathy induced by streptozotocin via modulating TGF- β_1 and oxidative DNA damage [J]. *Toxin Reviews* 2018, 37(4): 287-293.
- [36] 黄晓东, 沈楠, 路倩, 等. 黄芪甲苷对糖尿病肾脏病变大鼠鼠自由基代谢和转化生长因子 β_1 mRNA 表达的影响 [J]. 吉林大学学报(医学版), 2016, 42(1): 48-53.
- [37] Jiménez-Osorio AS, Picazo A, González-Reyes S, et al. Nrf2 and redox status in prediabetic and diabetic patients [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2014, 15(11): 20290-20305.
- [38] 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 β 细胞的影响 [J]. 疑难病杂志, 2019, 18(1): 67-71.
- [39] 唐敏, 颜晓勇. 细胞程序性死亡诱导的坏死性炎症与糖尿病肾病的研究概述 [J]. 现代医学, 2019, 47(12): 1561-1565.
- [40] Liu S, Ye LF, Tao J, et al. Total flavones of *Abelmoschus manihot* improve diabetic nephropathy by inhibiting the iRhom2/TACE signalling pathway activity in rats [J]. *Pharmaceutical Biology* 2018, 56(1): 1-11.
- [41] 祝高红, 王筱雯, 戚畅, 等. 黄芪总黄酮通过调控 miR-378 对高糖诱导的 HK-2 细胞炎症因子水平的影响 [J]. 免疫学杂志, 2019, 35(8): 653-658.
- [42] 傅天啸, 吴国琳. 黄芪注射液对糖尿病肾病大鼠的炎症介质和肾脂联素表达的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(2): 150-153.
- [43] 岳艳利, 米秀华, 沈丽萍. 黄芪甲苷对单核细胞与肾小管上皮细胞相互作用的影响及分子机制 [J]. 医药导报, 2018, 37(4): 444-448.
- [44] 汪卫红, 许烨, 李志明, 等. 黄芪水提物对慢性肾功能衰竭模型大鼠的改善作用及其对 MAPK 信号通路的影响 [J]. 中国药房, 2019, 30(10): 1386-1392.
- [45] Lin JS, Susztak K. Podocytes: the weak link in diabetic kidney disease? [J]. *Current Diabetes Reports*, 2016, 16(5): 45.
- [46] Wang ZS, Xiong F, Xie XH. Astragaloside IV attenuates proteinuria in streptozotocin-induced diabetic nephropathy via the inhibition of endoplasmic reticulum stress [J]. *BMC Nephrology* 2015, 16(1): 44.
- [47] 何东元, 陈建国, 陈宜方, 等. 黄芪甲苷抑制 p-130Cas 表达缓解糖尿病肾病的作用机制研究 [J]. 浙江医学, 2018, 40(14): 1532-1535, 1539, 1653.
- [48] 何东元, 郑志贵, 陈宜方, 等. 黄芪甲苷抑制粘着斑激酶磷酸化改善高糖环境下的足细胞黏附能力的研究 [J]. 浙江医学, 2019, 41(5): 414-418.
- [49] 宋志霞, 饶毅峰, 刘阳, 等. 黄芪甲苷对糖尿病肾病大鼠足细胞裂孔隔膜的保护作用 [J]. 西部中医药, 2020, 33(1): 13-18.
- [50] 张向伟. 尿 LAP、PCX 与糖尿病肾病分期和中医证候关系研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [51] 刘曙艳, 邓晓明. 黄芪联合缬沙坦治疗糖尿病肾病及对尿亮氨酸氨基肽酶、足细胞标志蛋白水平的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(15): 102-105.
- [52] Ke B, Ke X, Wan XS, et al. Astragalus polysaccharides attenuates TNF- α -induced insulin resistance via suppression of miR-721 and activation of PPAR- γ and PI3K/AKT in 3T3-L1 adipocytes [J]. *American Journal of Translational Research* 2017, 9(5): 2195-2206.
- [53] 程玥, 毛竹君, 张芯, 等. 黄芪多糖缓解 HepG2 细胞胰岛素抵抗模型的分子机制研究 [J]. 预防医学, 2020, 32(2): 121-124.
- [54] 赵海鹰, 高丽华, 邢秀玲, 等. 黄芪注射液在肾脏疾病中的临床应用进展 [J]. 临床误诊误治, 2017, 30(8): 113-116.
- [55] 张佩青, 杨馨. 糖尿病神经病变的诊断与中西医结合治疗 [J]. 中华肾病研究电子杂志, 2013, 2(4): 20-23.
- [56] Deng B, Jia LQ, Cheng ZQ. Radix astragali-based chinese herbal medicine for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 2016: 1-14.