

孙雨杉,侯亚威,潘广辉,等. 基于 AMPK 信号通路探讨中医药治疗糖尿病肾脏疾病的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2026, 36(5): 125-136.

Sun YS, Hou YW, Pan GH, et al. Research progress on traditional Chinese medicine for treating diabetic kidney disease based on AMPK signaling pathway [J]. Chin J Comp Med, 2026, 36(5): 125-136.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2026.05.010

基于 AMPK 信号通路探讨中医药治疗糖尿病肾脏疾病的研究进展

孙雨杉¹,侯亚威¹,潘广辉^{2*},肖振卫^{1*}

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

【摘要】 近年来,全球糖尿病发病率呈持续攀升,糖尿病肾脏疾病(DKD)作为糖尿病最常见的微血管并发症之一,已成为终末期肾病的主要致病因素。寻求安全可靠、副作用较小且经济有效的早期 DKD 治疗药物以延缓其进展,是当前亟待解决的问题。现代病理学研究指出,腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路在 DKD 发生发展过程中发挥关键作用,其通过调控炎症反应、氧化应激、自噬、细胞凋亡、脂质代谢、铁死亡等多种生物学过程,为 DKD 的治疗提供了新的方向和路径。中医药(TCM)治疗不仅有针对性地缓解患者水肿、蛋白尿、肾功能衰退等,同时显著提高患者生活质量,对 DKD 的早期治疗尤为关键。研究发现,中药活性成分萜类、黄酮类、酚类和生物碱类等,以及中药复方/制剂水陆地黄胶囊、当归补血汤、糖肾宁方、津力达颗粒和火把花根片等对 AMPK 具有显著靶向作用。本文现将近年来国内外 TCM 调控 AMPK 信号通路防治 DKD 的相关研究进行检索,并归纳和总结作一综述,旨在为 TCM 治疗 DKD 的作用机制和临床功效提供参考依据。

【关键词】 糖尿病肾脏疾病;腺苷酸活化蛋白激酶;信号通路;中医药

【中图分类号】 R587.2;R285.5;R692.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2026)05-0125-12

Research progress on traditional Chinese medicine for treating diabetic kidney disease based on AMPK signaling pathway

SUN Yushan¹, HOU Yawei¹, PAN Guanghui^{2*}, XIAO Zhenwei^{1*}

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China.

2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014)

【Abstract】 The global incidence of diabetes mellitus has recently shown a steep rise. Diabetic kidney disease (DKD), as one of the most prevalent microvascular complications, has accordingly become the primary cause of end-stage renal disease. There is an urgent need to identify safe, reliable, cost-effective, and low-side-effect medications for early interventions for DKD to delay disease progression. Pathological studies have revealed that the adenylate

[基金项目] 山东省老年医学学会科技发展计划项目(LKJGG2021W113);山东中医药大学专业学位研究生教学案例库建设项目(XJAL2021002)。

[作者简介] 孙雨杉(2000—),女,在读硕士研究生,研究方向:中医治疗肾系疾病研究。E-mail:2365282760@qq.com

[通信作者] 潘广辉(1990—),男,硕士,主治医师,研究方向:中西医治疗肾系疾病研究。E-mail:vivinne_20000625@qq.com

肖振卫(1967—),女,博士,副主任医师,研究方向:中医治疗肾系疾病研究。E-mail:1427919525@qq.com

* 共同通信作者

monophosphate-activated protein kinase (AMPK) signaling pathway plays a central role in DKD pathogenesis, offering a novel therapeutic direction by regulating inflammatory responses, oxidative stress, autophagy, apoptosis, lipid metabolism, ferroptosis, and other biological processes. Traditional Chinese medicine (TCM) has been shown to effectively alleviate edema, proteinuria, and declining renal function, while significantly improving patients' quality of life—a critical consideration for early DKD intervention. Notably, terpenoids, flavonoids, phenolic compounds, alkaloids, and several TCM formulations (e.g., Shuilu Dihuang capsules, Angelica Sinensis Blood Tonic soup, Tangshenning formula, Jinlida granules, and Colquhounia Root tablets) have exhibited significant AMPK pathway-targeting effects. This review comprehensively synthesizes recent domestic and international advancements in TCM-mediated regulation of the AMPK signaling pathway in DKD, aiming to provide a reference for understanding the mechanisms and clinical efficacy of TCM in treating DKD.

【Keywords】 diabetic kidney disease; adenosine monophosphate-activated protein kinase; signaling pathway; traditional Chinese medicine

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

糖尿病肾脏疾病 (diabetic kidney disease, DKD) 是糖尿病严重的慢性微血管并发症, 主要累及肾小球、肾小管、肾间质以及肾血管等多个肾脏单位, 临床表现为水肿、蛋白尿、高血压等症状。鉴于 DKD 的进展具有不可逆性与慢性化等特性, 患者通常需长期接受治疗, 医疗成本持续上升。早期药物治疗是 DKD 治疗的关键所在, 包括糖皮质激素、血管紧张素受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂等, 这些药物虽在一定程度上能够延缓病情发展, 但存在副作用显著、疗效有限、部分药物费用昂贵等弊端。因此, 亟须寻找探索新的治疗策略以填补现有治疗的不足。腺苷活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 作为能量代谢的核心调节器, 能够通过有效调控炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、铁死亡及自噬等多项生物学过程, 在 DKD 中发挥着关键作用^[1]。中药 (traditional Chinese medicine, TCM) 注重整体观念与辨证施治, 可多靶点、多途径特点兼顾 DKD 多个病理环节, 缓解并发症并提升患者生存质量。近年来研究证实, TCM 活性成分及复方可通过调控 AMPK 信号通路改善肾纤维化、保护肾功能。本文系统梳理近 5 年相关研究, 总结 TCM 调控 AMPK 信号通路治疗 DKD 的作用机制, 以期对 DKD 研究与临床治疗提供参考。

1 AMPK 信号通路概述

1.1 AMPK 的结构

AMPK 是一种由 α 、 β 和 γ 3 个亚基构成的异

源三聚体复合物, 每个亚基各自具有不同的亚型。不同组织中的亚型表达存在差异, 赋予其功能多样性。 α 亚基是 AMPK 的催化亚基, 特定的苏氨酸位点 (Thr-172) 的磷酸化是其激酶活性所必需的; β 亚基作为桥梁亚基, 能够连接 α 亚基和 γ 亚基, 增强 AMPK 稳定性; γ 亚基为调节亚基, 可结合腺苷酸一磷酸 (adenosine monophosphate, AMP) 和腺苷酸三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP), 感知细胞内能量状态^[2]。

1.2 AMPK 的激活与传导

AMPK 主要通过感知细胞内的 AMP/ATP 比值变化来调节代谢过程。能量或营养应激状态下, 细胞能量状态下降, AMP/ATP 比值升高。AMPK 上游激酶被激活, 通过磷酸化 Thr-172 位点激活 AMPK; 同时, AMP 与 γ 亚基的直接结合能够改变 AMPK 构象, 使得 Thr-172 位点更易受到上游激酶的磷酸化作用^[3]。AMP 的结合亦可抑制 AMPK 的去磷酸化过程, 从而进一步保持其活性。此外, 特定的激素及细胞因子, 如瘦素、白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等, 也可对 AMPK 活性进行调节^[4]。激活后的 AMPK 可正向调控脂肪酸氧化、自噬等 ATP 生成途径, 亦可负向调控糖异生、脂质与蛋白质合成等 ATP 消耗途径, 对维持 DKD 细胞能量平衡与代谢稳态具有重要意义^[5]。

2 AMPK 信号通路在 DKD 中的作用机制

2.1 调控炎症微环境

炎症反应是 DKD 进展中的首要加剧因素。AMPK 信号通路的激活能够从多层面抑制 DKD

炎症反应。含 NOD 样受体 pyrin 结构域蛋白 3 炎症小体 (NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3 inflammasome, NLRP3) 是近年来新发现的一种重要的炎症信号平台, 过度激活 NLRP3 炎症小体会导致白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和白细胞介素-18 (interleukin-18, IL-18) 等促炎细胞因子释放, 诱导肾脏炎症, 加剧 DKD 进展^[6]。AMPK 的激活可以直接抑制 NLRP3 炎症小体的组装和激活, 减少 IL-1 β 、IL-18 的分泌, 缓解 DKD 炎症状态; AMPK 还通过抑制线粒体功能和减少活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的积累, 间接减少 NLRP3 炎症小体组装和表达^[7]。核因子- κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 作为经典促炎信号通路, 可调控肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6 的表达, 是 DKD 炎症反应中的核心调节枢纽。AMPK 激活后能够有效拮抗 NF- κ B 信号通路, 通过抑制 I κ B 激酶 IKK 的活性阻断 NF- κ B 的核转移和转录过程, 或通过激活沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 进一步抑制 NF- κ B, 进而减少炎症因子生成^[8,9]。此外, AMPK 还可通过动态调节免疫细胞功能, 减少巨噬细胞从促炎型 M1 向抗炎型 M2 转变, 抑制巨噬细胞极化, 减轻肾脏炎症反应^[10]。

2.2 拮抗氧化应激网络

氧化应激是 DKD 的核心病理机制。AMPK 可通过抑制 ROS 生成与增强抗氧化防御系统以拮抗氧化应激, 缓解 DKD 进展。AMPK 激活后能够磷酸化核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 的 Ser550 位点, 促进其核转位并增强抗氧化反应元件驱动基因表达, 上调过氧化氢酶 (catalase, CAT)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPX) 等抗氧化酶的表达, 显著增强血清总抗氧化能力, 减轻氧化应激反应^[11]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (α subunit of peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1, PGC-1 α) 是 AMPK 下游的关键转录共激活因子, 也是 ROS 代谢的关键参与者, 在 DKD 中常呈低表达^[12]。AMPK 激活后, 能够增强 PGC-1 α 的表达, 并上调 SOD、GPX 等抗氧化酶的表达, 从而减

少 ROS 的产生, 抑制氧化应激^[13]。此外, 激活 AMPK 还能够阻断烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4, NOX4)/ROS 这一关键信号通路, 并抑制 NLRP3 炎症小体的表达, 缓解氧化应激, 减轻肾纤维化^[14]。

2.3 促进自噬

自噬通过清除受损蛋白质与细胞器维持细胞稳态, 在 DKD 中发挥重要保护作用^[15]。在 DKD 进程中, AMPK 激活后直接或间接启动自噬相关信号通路^[16]。AMPK 可以上调自噬相关基因, 如微管相关蛋白 1A/1B 轻链 3 (microtubule-associated protein 1A/1B light chain 3, LC3)、苜蓿素 1 (Beclin1), 调控自噬复合物形成, 促进自噬体的形成与成熟, 减轻肾脏损伤。Unc51 样激酶 (Unc51-like kinase 1, ULK1) 是自噬启动的核心蛋白, 能量应激条件下, AMPK 激活可直接对 ULK1 进行磷酸化修饰, 或通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 的磷酸化, 间接上调 ULK1, 增强自噬反应, 促进受损肾脏细胞结构的修复^[17,18]。此外, 作为自噬的一种特殊形式, 线粒体自噬在维持细胞内线粒体质量和功能中起着关键作用。PTEN 诱导假定激酶 1 (PTEN induced putative kinase 1, Pink1)、E3 泛素蛋白连接酶 (Parkin) 是调节线粒体自噬及维持线粒体稳态的主要调节因子^[19]。在高脂饮食/链脲佐菌素 (high-fat diet/streptozotocin, HFD/STZ) 诱导的 DKD 大鼠模型中, 二甲双胍通过激活 AMPK, 上调 Pink1、Parkin、LC3 II 和自噬相关蛋白 5 (autophagy-related protein 5, Atg5) 表达, 下调 NLRP3 蛋白, 通过 AMPK-Pink1-Parkin 信号通路激活线粒体自噬, 维持线粒体网络功能稳定性, 显著改善了肾脏氧化应激和肾小管间质纤维化^[20]。

2.4 抑制细胞凋亡

细胞凋亡是一种高度调控且主动的程序性细胞死亡方式^[21], 高糖、氧化应激、炎症等因素均可诱导肾脏细胞凋亡。激活 AMPK 信号通路可显著抑制细胞凋亡相关基因的表达及凋亡信号通路的传导, 是靶向治疗 DKD 的核心策略之一^[22]。AMPK 能够上调 B 细胞淋巴瘤-2 蛋白 (B-cell lymphoma-2 protein, BCL2) 的表达, 抑制促

凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-2 相关 X 蛋白 (B-cell lymphoma-2 associated X protein, Bax) 表达, 下调半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (cysteine-aspartic acid protease 3, caspase3) 等凋亡执行蛋白表达, 减少细胞凋亡。在 db/db 小鼠模型及高糖诱导的足细胞实验中, SUN 等^[23] 观察到 AMPK、PGC-1 α 、caspase3、BCL2 的表达水平呈现下调趋势, 而 Bax 表达上调, 细胞凋亡数量显著增加。此外, 与线粒体融合相关的蛋白如线粒体动力蛋白 (optic atrophy 1, OPA1) 和线粒体融合蛋白 2 (mitochondrial fusion protein 2, MFN2) 的表达水平也降低。使用 AMPK 激活剂后能够扭转上述效应, 减轻足细胞的损伤, 改善线粒体功能障碍, 并抑制细胞凋亡。

2.5 调控脂质代谢

脂质代谢紊乱导致的肾脏脂质沉积是 DKD 的重要致病因素^[24,25]。甾醇调节元件结合蛋白 (sterol regulatory element-binding proteins, SREBPs) 是脂质合成的关键调节因子, 在 DKD 中, 由于高糖环境和氧化应激等因素的影响, SREBPs 活性异常增高, 过度激活了乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase, ACC)、脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FASN)、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 等关键酶, 导致脂质合成增加, 加剧肾脏脂质沉积和损伤。AMPK 能够通过抑制 SREBPs 活性, 靶向调控减少 ACC 和 FASN 等蛋白表达, 减少脂质合成并促进脂肪酸氧化^[26,27]。在 HFD/STZ 诱导的 DKD 大鼠模型中, 激活 AMPK 可降低甾醇调节元件结合蛋白 1 (sterol regulatory element-binding protein 1, SREBP1) 表达, 上调磷酸化的 ACC, 降低小鼠血脂水平, 减少肾脏脂质, 显著改善小鼠肾功能^[26]。

2.6 抑制铁死亡

铁死亡是一种铁依赖性的非凋亡细胞死亡新途径, 其典型标志在于脂质过氧化、谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 耗竭及 Fe²⁺ 蓄积^[28]。DKD 背景下, 过量的 Fe²⁺ 积累通过芬顿反应触发肾脏细胞铁死亡。与铁死亡相关的蛋白, 如溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)、GPX、铁蛋白重链 1 (ferritin heavy chain 1, FTH1) 以及铁转运蛋白 1 (ferroportin 1, FPN1) 表达受到抑制。与此同时, 转铁蛋白受体 1 (transferrin receptor

1, TFR1) 表达增加^[29]。AMPK 通过调控铁死亡相关蛋白及铁凋亡过程中的脂质代谢, 延缓 DKD 进展。研究发现, 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 (Semantime) 能够激活 AMPK/SIRT1/Nrf2 信号通路, 上调 FTH1 和 FPN1, 降低 TFR1, 减少 Fe²⁺ 的积聚并抑制铁死亡。此外, Semantime 还通过 AMPK/ACC 途径介导铁死亡脂质的合成, 间接抑制铁死亡, 改善肾功能^[30,31]。

2.7 延缓细胞衰老

细胞衰老是 DKD 进展的关键病理特征。AMPK 可通过抑制 mTOR 活性、下调衰老标志物如肿瘤蛋白 53 (tumor protein 53, p53)、p21、p16 表达等多种途径来逆转细胞周期停滞、改善衰老肾脏炎症微环境, 进而延缓 DKD 进展。在高糖培养的大鼠肾小球系膜细胞中, 研究人员证实, AMPK 激活可显著抑制 mTOR 活性, 下调连接蛋白 43 及 p21 表达, 逆转细胞周期停滞, 降低 IL-6、TNF- α 等衰老相关分泌表型因子水平, 改善衰老肾脏炎症微环境。而清除衰老细胞则可以恢复 AMPK 的表达^[32]。LU 等^[33] 最新研究证实, 使用 AP20187 特异性清除 p16 阳性衰老细胞可上调 AMPK 活性、抑制 mTOR 信号, 下调肾脏丙酮酸脱氢酶激酶 1 表达, 通过改善线粒体代谢紊乱减轻肾小球基质沉积、肾小管萎缩及肾间质纤维化, 延缓 DKD 进展。

3 TCM 调控 AMPK 信号通路治疗 DKD

DKD 在中医中可归纳于“尿浊”“水肿”“肾消”等范畴^[34,35], 属于本虚标实之证。标实以瘀血、痰浊、湿热等病理产物聚积为主; 根本在于正气不足, 脾肾亏虚。近年研究证实, TCM 单体与复方可通过调控 AMPK 信号通路, 靶向改善 DKD 病理过程。下文总结了萆类、黄酮类、酚类和生物碱类等 TCM 化合物及水陆地黄胶囊、当归补血汤、糖肾宁方、津力达颗粒、火把花根片等传统 TCM 复方或制剂治疗 DKD 的研究进展

3.1 TCM 单体成分

3.1.1 萆类

人参皂苷具有改善胰岛素抵抗、降低血糖水平、抗炎等功效。在 HFD/STZ 诱导的 DKD 大鼠中, 人参皂苷能够激活 AMPK/PI3K/Akt 信号通

路,抑制肾组织中 NOX1 和 NOX4 分泌,同时提升 SOD 和 GSH 水平,降低 MDA,通过显著改善氧化应激,抑制炎症反应与细胞凋亡,延缓 DKD 进展^[36]。甘草酸具有抗炎、抗氧化、调节免疫等作用,ZHAO 等^[37]研究发现,甘草酸可提高 AMPK、LKB1、PGC-1 α 表达,激活 AMPK 信号通路,并下调 SIRT1、NF- κ B、IL-6、TNF- α 、TGF- β 1 及 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA),减轻炎症反应,显著抑制肾纤维化。黄芪甲苷提取自黄芪,SUN 等^[38]研究发现,黄芪甲苷通过 AMPK/PGC-1 α 通路的激活,可以减少线粒体 ROS 的产生,并改善足细胞凋亡及氧化应激水平,缓解肾小管间质的纤维化,保护肾功能,抑制 DKD 发展。紫菀酮具有抗炎、抗菌、抗氧化活性,XIAO 等^[39]通过体内实验发现,紫菀酮通过上调应激诱导蛋白(sestrins, SESNs)激活 AMPK 信号通路,发挥抗炎和抗纤维化作用,显著改善 DKD 病理进展。三七素能够上调 AMPK,促进 BCL2、LC3 表达,抑制 mTOR、Bax 和 caspase3 表达,同时增加 GPX、SOD 和 GSH 等抗氧化酶活性,减少细胞内 ROS 生成,减轻肾纤维化,延缓 DKD 进展^[40]。山楂酸具有抗氧化、抗炎等功效,体内实验表明,山楂酸能够激活肾脏中的 AMPK/SIRT1 信号通路,提高锰超氧化物歧化酶(manganese superoxide dismutase, MnSOD)、CAT 和 GSH 水平,抑制 MDA、ROS 和 GSSG 的活性,并下调炎症因子 IL-6、单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein 1, MCP1)和 TNF- α 的表达,最终减少肾脏炎症细胞浸润、肾小管细胞坏死和凋亡,改善肾脏功能^[41]。槲子苷能够通过 ULK1 途径激活 AMPK,抑制 AKT 表达,上调 Atg5、Atg12、Beclin1 的水平,促进 NADPH:醌氧化还原酶 1(NADPH:quinone oxidoreductase 1, NQO1)、MnSOD、GPX 等抗氧化基因的表达,改善 DKD 中的肾细胞凋亡、炎症和间质纤维化^[42]。

3.1.2 黄酮类

葛根素能够通过上调 AMPK、Nrf2 的表达,激活抗氧化酶如 SOD 和 CAT,显著抑制氧化应激反应,减轻 STZ 诱导的 DKD 大鼠肾脏病理损伤,发挥肾脏保护功能^[43]。HUANG 等^[44]使用木犀草素治疗 DKD 大鼠后,发现 AMPK 表达上调,p-NF- κ B(p65)、NLRP3、ASC、caspase1、IL-1 β 下调,同

时,TGF- β 1、 α -SMA 和 I 型胶原蛋白(type I collagen, COL I)等纤维化因子表达均被抑制,肾脏炎症细胞浸润及胶原蛋白沉积现象缓解。山奈酚具有抗氧化、抗炎作用等多种机制,动物实验显示,山奈酚通过激活 AMPK 并抑制 mTOR 磷酸化来调节 AMPK/mTOR 信号通路,显著促进 DKD 足细胞自噬,同时减少足细胞凋亡,改善糖脂代谢障碍和足细胞损伤^[45]。金合欢素具有抗炎、抗氧化和调节免疫等保护性作用,研究显示,金合欢素能够激活 AMPK/SIRT1 信号通路,调控抗氧化酶 SOD 和 GSH 的表达,并降低 TGF- β 、COL I、COL IV 等纤维化因子及蛋白的水平,显著减轻 DKD 肾损伤^[46]。马里昔具有抗氧化、抗炎、改善胰岛素抵抗等药理学作用。体内实验证实,马里昔通过抑制肾小管钠葡萄糖转运蛋白 2,进而激活 AMPK/ACC/PGC-1 α 通路,抑制 IL-6、MCP1 以及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)和纤连蛋白(fibronectin, FN)的表达,显著减轻病理损伤,改善 DKD 小鼠肾功能^[47]。查耳酮是植物黄酮类化合物的生物前体,研究发现,磺酰胺查耳酮衍生物 IP-004 能够上调 db/db 小鼠 AMPK 表达,并下调 TNF- α 、IL-6 等炎症指标。体外实验进一步表明,IP-004 通过上调 AMPK 和 BCL2 蛋白,抑制足细胞凋亡,展现出多重肾脏保护机制^[48]。

3.1.3 酚类

丹参多酚盐具有抗炎、抗氧化等药理学作用,LIANG 等^[14]发现丹参多酚盐能够上调 AMPK 表达,通过靶向调控 AMPK/NOX4/ROS 信号传导通路,有效减轻氧化应激状态和足细胞凋亡。天麻素具有调节血糖、抗炎等作用,在 STZ 诱导的 DKD 大鼠模型中,其能够激活 AMPK/Nrf2 抗氧化通路,增强下游抗氧化基因血红素加氧酶 1(heme oxygenase 1, HO1)、NQO1 的表达,减少 MDA、TNF- α 、IL-6 含量,通过抑制氧化应激和炎症反应,最终改善 DKD^[49]。HONG 等^[50]发现,没食子酸可激活 AMPK/SIRT1 信号通路,上调 GSH、CAT 表达,增强 SOD 活性,降低 MDA 水平。通过降低肾组织氧化应激水平,没食子酸能够减少肾小球损伤和肾小管间质病变,增强肾脏形态和功能,发挥抗 DKD 作用。红景天苷具有降糖、抗炎、肾脏保护等多种药理学作用。在 1 型糖尿

病大鼠中,红景天苷能够活化 AMPK 和 SIRT1,增加 GSH 和 BCL2 水平,并抑制 ROS 生成及 p53 蛋白和叉头框蛋白 O1 (forkhead box protein-O1, FOXO1)的乙酰化。红景天苷通过激活 AMPK/SIRT1 信号通路,抑制肾脏的氧化应激和细胞凋亡^[51]。脱氢姜酮源自生姜,在 HFD 诱导的大鼠模型中,脱氢姜酮能够激活 AMPK,上调 Nrf2 和 HO1 蛋白的表达,同时抑制 NOX4 和 ROS 的产生,并降低 ACC、SREBP1 和甾醇调节元件结合蛋白 2 (sterol regulatory element-binding protein 2, SREBP2)表达。DHZ 通过抑制氧化应激,显著减轻肾脏结构破坏并减少蛋白尿^[52]。

3.1.4 生物碱类

去氢骆驼蓬碱具有抗炎、抗菌及抗氧化等药理学活性,研究发现,去氢骆驼蓬碱能够激活 AMPK 和 SIRT1,上调 PGC-1 α ,并间接激活 Nrf2/HO1 轴,降低 ROS,从而减轻氧化应激反应;并

且,去氢骆驼蓬碱还能通过抑制 Bax 蛋白,上调 BCL2 蛋白表达而降低 Bax/BCL2 比率,减少 caspase3 表达,最终抑制细胞凋亡及肾脏炎症反应^[53]。葫芦巴碱是一种天然的生物碱,CHEN 等^[54]研究发现,葫芦巴碱能够通过提升 miR-5189-5p 表达水平激活 AMPK 信号通路,上调 AMPK 信号通路中 SIRT1、自噬微管相关蛋白轻链 3 β (microtubule-associated protein 1 light chain 3 beta, LC3 β)、Beclin1 的蛋白表达量,从而恢复被高糖抑制的细胞自噬,最终发挥 DKD 保护作用。

综上可知,TCM 大多具有抗炎、抗氧化、降糖调脂、抗纤维化等肾脏保护作用,可通过激活 AMPK 信号通路,上调 PGC-1 α 、Nrf2、SIRT1、LC3 II、Beclin1、BCL2、MnSOD 等蛋白的表达,并下调 NF- κ B、MDA、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、NLRP3 等蛋白的表达。中药单体成分调控 AMPK 信号通路治疗 DKD 的研究总结见表 1。

表 1 中药单体成分调控 AMPK 信号通路治疗 DKD 的作用机制

Table 1 Mechanism of action of traditional Chinese medicine monomer components in regulating the AMPK signaling pathway for treating DKD

类别 Category	药物 Medicine	研究模型 Research model	调控靶点 Target site	调控机制 Regulatory mechanism
	人参皂苷 ^[36] Ginsenosides	HFD/STZ 大鼠 HFD/STZ rats	AMPK, PI3K, Akt, SOD, GSH \uparrow ; NOX1, NOX4, NF- κ B, TNF- α , IL-6, MDA \downarrow	抑制氧化应激,降低炎症反应 Inhibit oxidative stress and reduce inflammatory response
	甘草酸 ^[37] Glycyrrhizic acid	高糖诱导的足细胞 High glucose-induced podocytes	AMPK, LKB1, PGC-1 α \uparrow ; SIRT1, NF- κ B, IL-6, TNF- α , TGF- β 1, α -SMA \downarrow	抑制炎症反应,减轻肾纤维化 Inhibit the inflammatory response and alleviate renal fibrosis
	黄芪甲苷 IV ^[38] Astragaloside IV	STZ 大鼠+足细胞 STZ rats+podocytes	AMP, AMPK, PGC-1 α , BCL2, NADP ⁺ /NADPH, GSH/GSSG \uparrow , Bax, caspase3, MDA \downarrow	抑制氧化应激,提高线粒体质量 Inhibit oxidative stress and increase mitochondrial quality
萜类 Terpenes	紫菀酮 ^[39] Shionone	STZ 大鼠+足细胞 STZ rats+podocytes	AMPK, SESNs, Nrf2, HO1 \uparrow ; IL-1 β , α -SMA, NLRP3 \downarrow	抑制炎症反应 Inhibit the inflammatory response
	三七素 ^[40] Dencichine	STZ 大鼠+HK-2 细胞 STZ rats+HK-2 cells	AMPK, BCL2, LC3, GPX, SOD, GSH \uparrow ; mTOR, Bax, caspase3, ROS \downarrow	抑制氧化应激,促进自噬,减少细胞 凋亡 Inhibit oxidative stress, promote autophagy, and reduce apoptosis
	山楂酸 ^[41] Maslinic acid	STZ 大鼠 STZ rats	AMPK, SIRT1, MnSOD, CAT, GSH \uparrow ; MDA, ROS, GSSG, IL-6, MCP1, TNF- α \downarrow	抑制氧化应激,减轻炎症反应 Inhibit oxidative stress and reduce inflammatory response
	栀子苷 ^[42] Geniposide	单肾切除大鼠 Unilateral nephrectomized rat	AMPK, Atg5, Atg12, NQO1, MnSOD, GPX \uparrow ; AKT, caspase3, TNF- α , TGF- β 1 \downarrow	促进自噬,抑制氧化应激及细胞凋亡 Promote autophagy, inhibit oxidative stress, and suppress cell apoptosis
	葛根素 ^[43] Puerarin	STZ 大鼠 STZ rats	AMPK, Nrf2, SOD, CAT \uparrow	抑制氧化应激 Inhibit oxidative stress
	木犀草素 ^[44] Luteolin	STZ 大鼠 STZ rats	AMPK \uparrow ; p-NF- κ B (p65), NLRP3, ASC, caspase1, IL-1 β , TGF- β 1, α -SMA, COL I \downarrow	纠正能量代谢紊乱,抑制炎症反应 Correct energy metabolism disorders and inhibit the inflammatory response

续表 1

类别 Category	药物 Medicine	研究模型 Research model	调控靶点 Target site	调控机制 Regulatory mechanism
	金合欢素 ^[46] Acacetin	STZ 大鼠 STZ rats	AMPK, SIRT1, SOD, GSH ↑; TGF-β, COL I, COL IV ↓	抑制氧化应激, 缓解肾纤维化 Inhibit oxidative stress and alleviate renal fibrosis
黄酮类 Flavonoids	山奈酚 ^[45] Kaempferol	db/db 小鼠 db/db mice	LC3 II, Beclin1, Atg7, Atg5, BCL2, AMPK ↑; p62, caspase3, Bax, mTOR ↓	促进自噬, 抑制细胞凋亡 Promote autophagy and inhibit cell apoptosis
	马里昔 ^[47] Marein	db/db 小鼠+HK-2 细胞 db/db mice+HK-2 cells	AMPK, ACC, PGC-1α ↑; FN, COL I, ECM, IL-6 ↓	减轻炎症反应, 抑制肾纤维化 Reduce the inflammatory response and inhibit renal fibrosis
	查耳酮 ^[48] Chalcone	db/db 小鼠+足细胞 db/db mice+podocytes	AMPK, BCL2 ↑; TNF-α, IL-6 ↓	抑制细胞凋亡, 减轻炎症反应 Inhibit cell apoptosis and reduce inflammatory response
	丹参多酚盐 ^[14] Salvianolate	db/db 小鼠+足细胞 db/db mice+podocytes	AMPK, GSH ↑; 8-OHdG, MDA, ROS, NOX, NADP ⁺ /NADPH ↓	抑制氧化应激, 减少足细胞凋亡 Inhibit oxidative stress and reduce podocyte apoptosis
	天麻素 ^[49] Gastrodin	STZ 大鼠 STZ rats	AMPK, Nrf2, HO1, NQO1 ↑; MDA, TNF-α, IL-6 ↓	抑制炎症反应和氧化应激 Inhibit the inflammatory response and oxidative stress
酚类 Phenols	没食子酸 ^[50] Gallic acid	STZ 大鼠+HK-2 细胞 STZ rats+HK-2 cells	AMPK, SIRT1, GSH, CAT, SOD ↑; MDA ↓	降低氧化应激水平 Reduce the level of oxidative stress
	红景天苷 ^[51] Salidroside	T1DM 大鼠+肾小球系膜细胞 T1DM rats + glomerular mesangial cells	AMPK, SIRT1, GSH, BCL2 ↑; p53, FOXO1, ROS ↓	抑制氧化应激, 减少细胞凋亡 Inhibit oxidative stress and reduce cell apoptosis
	脱氢姜酮 ^[52] Dehydrozingerone	HFD 大鼠+足细胞 HFD rats+podocytes	AMPK, Nrf2, HO1 ↑; NOX4, ROS, ACC, SREBP1, SREBP2 ↓	调节脂质代谢, 抑制氧化应激 Regulate lipid metabolism and inhibit oxidative stress
生物碱类 Alkaloids	去氢骆驼蓬碱 ^[53] Harmine	STZ 大鼠 STZ rats	AMPK, Nrf2, HO1, PGC-1α ↑; Bax/BCL2, caspase3, TNF-α, IL-6, ROS ↓	抑制氧化应激, 细胞凋亡及炎症反应 Inhibit oxidative stress, cell apoptosis, and the inflammatory response
	葫芦巴碱 ^[54] Trigonelline	肾小球系膜细胞 Glomerular mesangial cells	miR-5189-5p, AMPK, SIRT1, LC3β, Beclin1 ↑	增强自噬 Enhance autophagy

3.2 TCM 复方/制剂

水陆地黄胶囊由生黄芪、熟地黄、山药、山萸肉等药物构成, 具有益气养阴、活血化癥功效。研究揭示, 水陆地黄胶囊能够促进 AMPK 表达, 激活肝激酶 B1 (liver kinase B1, LKB1)/AMPK/SIRT1 信号通路, 并上调肾脏组织中 Beclin1、LC3 II/LC3 I 的表达, 从而增强足细胞的自噬活性, 发挥肾脏保护作用^[55]。当归补血汤源由黄芪与当归两味药材构成。加味当归补血汤在此基础上加入地龙和丹参, 以增强其益气活血、祛瘀通络的功效。研究揭示, 加味当归补血汤能够通过调节并激活 AMPK/PGC-1α 信号通路, 提升 MnSOD 水平, 并降低 MDA 活性, 从而改善 DKD

大鼠的线粒体功能障碍及其引发的氧化应激, 减轻肾小球内系膜基质积累和球内糖原沉积等病理损伤^[56]。糖肾宁方主要由黄芪、大黄、川芎和金樱子 4 种 TCM 组成, 具有补肾通络之功。SHAN 等^[57]研究发现, 糖肾宁方能够激活 DKD 大鼠 Sestrin 家族蛋白 2 (sestrin family member 2, Sestrin2)/AMPK/PGC-1α 轴, 恢复线粒体功能, 并通过上调 SLC7A11 和 GPX 表达抑制铁凋亡, 显著减少肾小管损伤标志物 (kidney injury molecule 1, KIM1) 表达。津力达颗粒是一种由人参、黄精、苍术、苦参、麦冬等 17 味 TCM 组成的 TCM 复方制剂, 具有益气养阴、滋补肾脾、生津止渴的功效, 临床广泛用于治疗 2 型糖尿病。其能

激活 DKD 大鼠 AMPK/PGC-1 α 信号通路,上调 OPA1、MFN2、BCL2 蛋白表达水平,并下调 caspase3、Bax 蛋白表达水平,同时减少 ROS 生成。通过抑制足细胞凋亡和线粒体分裂,改善线粒体功能和足细胞损伤^[23]。火把花根片是由昆明山海棠去皮的根芯制备而成的 TCM 制剂,其有效成分为生物碱、萜类、内酯、酚酸类等,具有祛风除湿、舒筋活络、清热解毒等功效。现代药理研究显示火把花根片具有调节免疫、抗炎等作用,临床常用于肾脏病治疗。LI 等^[58]研究发现,火把花根片能够激活 AMPK 通路,增加

LC3 II 和 Beclin1 表达,下调 p62,通过逆转 CD36 过表达所致的细胞凋亡及自噬抑制,其能够明显减轻肾纤维化,改善 DKD 肾功能。

根据上述研究结果发现,水陆地黄胶囊、当归补血汤、糖肾宁方、津力达颗粒以及火把花根片等传统中药复方和制剂,通过激活 AMPK/PGC-1 α 、AMPK/SIRT1/LKB1、Sestrin2/AMPK/PGC-1 α 等信号通路,抑制细胞凋亡、氧化应激和铁死亡,恢复自噬功能,从而显著发挥肾脏保护作用。中药复方及制剂调控 AMPK 信号通路治疗 DKD 的作用机制见表 2。

表 2 中药复方及制剂调控 AMPK 信号通路治疗 DKD 的作用机制

Table 2 Mechanisms of action of traditional Chinese medicine compound prescriptions and preparations in treating DKD by regulating the AMPK signaling pathway

中药复方及制剂 Traditional Chinese medicine compound prescriptions and preparations	药物组成 Pharmaceutical composition	研究模型 Research model	调控靶点 Regulatory target	调控机制 Regulatory mechanism
水陆地黄胶囊 ^[55] Shuilu Dihuang capsule	生黄芪、熟地黄、山药、山萸肉、泽泻、茯苓、丹皮、丹参、芡实、金樱子 <i>Astragali radix, Rehmanniae radix preparata, Dioscoreae rhizoma, Corni fructus, Alismatis rhizoma, Poria, Moutan cortex, Salviae Miltiorrhizae radix et rhizoma, Euryales semen, Rosae Laevigatae fructus</i>	STZ 大鼠 STZ rats	LKB1, AMPK, SIRT1, Beclin1, LC3 II / I \uparrow	促进自噬,改善肾 纤维化 Promote autophagy and ameliorate renal fibrosis
加味当归补血汤 ^[56] Angelica Sinensis Blood Tonic soup	黄芪、当归、地龙、丹参 <i>Astragali radix, Angelicae Sinensis radix, Pheretima, Salviae Miltiorrhizae radix et rhizoma</i>	STZ 大鼠 STZ rats	AMPK, MnSOD, PGC-1 α \uparrow ; MDA \downarrow	抑制氧化应激 Inhibit oxidative stress
糖肾宁方 ^[57] Tangshenning formula	黄芪、大黄、川芎、金樱子 <i>Astragali radix, Rhei radix et rhizoma, Ligustici Chuanxiong rhizoma, Rosae Laevigatae fructus</i>	毛色基因(agouti yellow, Ay) 突变型自发性 DKD 大鼠+肾 小管上皮细胞 Spontaneous DKD rats with Ay coat color gene mutation+ renal tubular epithelial cells	Sestrin2, AMPK, PGC-1 α , SLC7A11, GPX \uparrow ; KIM1 \downarrow	恢复线粒体功能, 减少铁死亡 Restore mitochondrial function and reduce ferroptosis
津力达颗粒 ^[23] Jinlida granules	人参、黄精、麸炒苍术、苦参、麦冬、地黄、何首乌(制)、山茱萸、茯苓、佩兰、黄连、知母、淫羊藿、丹参、粉葛、荔枝核、地骨皮 <i>Ginseng radix et rhizoma, Polygonati rhizoma, Atractylodis rhizoma stir-fried with bran, Sophorae Flavescens radix, Ophiopogonis radix praeparata, Corni fructus, Poria, Eupatorii herba, Coptidis rhizoma, Anemarrhenae rhizoma, Epimedii folium, Salviae Miltiorrhizae radix et rhizoma, Puerariae Thomsonii radix, Litchi semen, Lycii cortex</i>	db/db 小鼠+足细胞 db/db rats+podocytes	AMPK, PGC-1 α , OPA1, MFN2, BCL2 \uparrow ; caspase3, Bax, ROS \downarrow	抑制细胞凋亡和线 粒体分裂,改善线 粒体功能 Inhibit cell apoptosis and mitochondrial fission, and improve mitochondrial function

续表2

中药复方及制剂 Traditional Chinese medicine compound prescriptions and preparations	药物组成 Pharmaceutical composition	研究模型 Research model	调控靶点 Regulatory target	调控机制 Regulatory mechanism
火把花根片 ^[58] Colquhoumia Root tablets	昆明山海棠 <i>Tripterygium hypoglaucum</i>	STZ 大鼠+HK-2 细胞 STZ rats+HK-2 cells	AMPK, LC3 II, Beclin1 ↑; CD36, p62 ↓	减少肾细胞凋亡, 促进自噬,减轻肾 纤维化 Reduce renal cell apoptosis, promote autophagy, and alleviate renal fibrosis

4 讨论

DKD 是糖尿病常见且严重的并发症,威胁患者健康与生活质量,早期干预并延缓进展是临床治疗关键与难点。现代医学在 DKD 治疗有进展,但仍面临挑战。TCM 凭借独特理论体系、多靶点等特点,在 DKD 治疗中优势与潜力显著。现代医学认为 DKD 发病机制复杂,研究聚焦氧化应激等方面,AMPK 是多种病理生理过程关键节点。本文总结近 5 年国内外研究,发现中药单体成分及

复方/制剂能激活 AMPK 信号通路,调控其上下游多个通路,有助于减轻炎症、抗氧化等,改善肾脏功能、维持足细胞稳定、减缓肾纤维化。这些研究为 TCM 治疗 DKD 提供依据,也为开发新治疗药物提供思路。归纳总结见图 1。

尽管中药活性成分和复方通过激活 AMPK 信号通路治疗 DKD 有重要研究价值,但面临挑战。首先,中药多成分作用于 AMPK 及其上下游通路,多靶点、多途径治疗虽有优势但增加研究难度。可引入系统生物学与人工智能算法及多组学

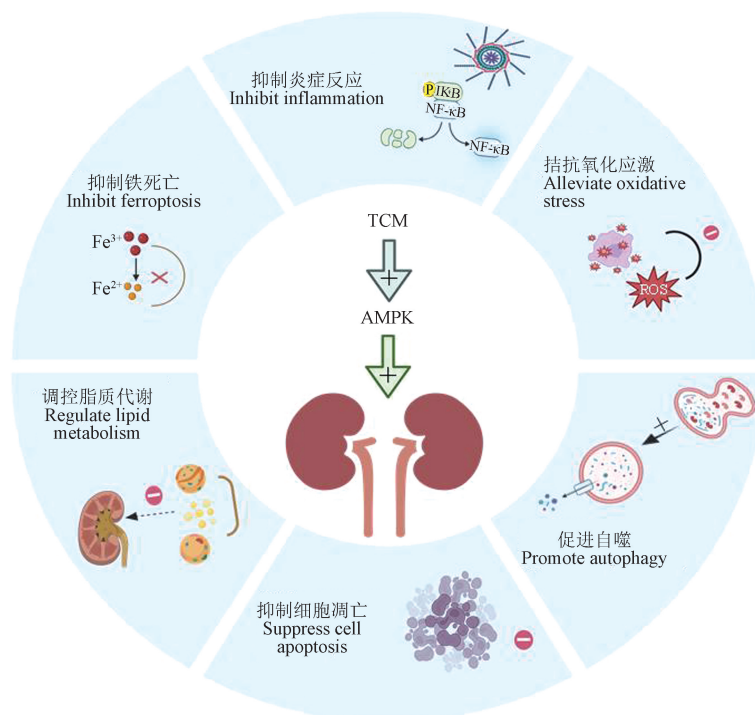


图 1 TCM 调控 AMPK 信号通路治疗 DKD 的机制

Figure 1 Mechanism of TCM regulating AMPK signaling pathway for DKD treatment

联合分析策略,解析 AMPK 通路相关基因、蛋白及代谢物变化,构建“成分-靶点-通路”图谱,揭示分子机制。其次,不同中药成分在不同个体中的生物利用度和药代动力学特性差异大,给药剂量可能有误差,影响激活 AMPK 通路效果。建议运用高分辨率质谱等先进手段,研究成分体内动态变化规律,明确吸收窗、代谢途径及排泄机制,为临床转化奠定基础。同时,TCM 注重辨证论治,针对 DKD 不同证型研究意义重大。未来可借助生物信息学与大数据技术,挖掘证型与 AMPK 通路关键标志物关联性,建立“证-基因-蛋白-通路”多维映射关系。此外,目前多数研究集中于细胞与动物实验,临床有效性和安全性缺乏大样本、多中心循证医学证据。未来应开展临床研究,设计大样本、多中心、随机双盲对照试验。

综上所述,TCM 通过激活 AMPK 信号通路治疗 DKD 具有广泛应用前景。“整体观念”与“辨证论治”的理念,契合 DKD 病理机制复杂的疾病特点,而 AMPK 信号通路作为能量代谢与多种病理过程的核心枢纽,为 TCM 作用机制的现代阐释提供了科学靶点。未来,跨学科合作与技术创新将是推动 TCM 在 AMPK 信号通路领域研究深入发展的关键,相信随着更多高质量的研究成果涌现,将为 DKD 的诊断和治疗带来新的视角和策略。

参考文献:

- [1] AYINDE K S, OLAOBA O T, IBRAHIM B, et al. AMPK allosteric: a therapeutic target for the management/treatment of diabetic nephropathy [J]. *Life Sci*, 2020, 261: 118455.
- [2] YAN Y, ZHOU X E, XU H E, et al. Structure and physiological regulation of AMPK [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3534.
- [3] JEON S M. Regulation and function of AMPK in physiology and diseases [J]. *Exp Mol Med*, 2016, 48(7): e245.
- [4] KISTNER T M, PEDERSEN B K, LIEBERMAN D E. Interleukin 6 as an energy allocator in muscle tissue [J]. *Nat Metab*, 2022, 4(2): 170-179.
- [5] STEINBERG G R, HARDIE D G. New insights into activation and function of the AMPK [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(4): 255-272.
- [6] WANG Z, ZHANG S, XIAO Y, et al. NLRP3 inflammasome and inflammatory diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 4063562.
- [7] PAIK S, KIM J K, SHIN H J, et al. Updated insights into the molecular networks for NLRP3 inflammasome activation [J]. *Cell Mol Immunol*, 2025, 22(6): 563-596.
- [8] 白惠中, 秦灵灵, 张亚奇, 等. 糖痹康颗粒调控 AMPK/NF- κ B 通路改善糖尿病大鼠坐骨神经炎症反应 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(9): 91-98.
BAI H Z, QIN L L, ZHANG Y, et al. Tangbikang granules modulates AMPK/NF- κ B pathway to alleviate sciatic nerve inflammation in diabetic rats [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2023, 29(9): 91-98.
- [9] YE K, ZHAO Y, HUANG W, et al. Sodium butyrate improves renal injury in diabetic nephropathy through AMPK/SIRT1/PGC-1 α signaling pathway [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 17867.
- [10] CUI Y, CHEN J, ZHANG Z, et al. The role of AMPK in macrophage metabolism, function and polarisation [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 892.
- [11] XU G, MA Y, JIN J, et al. Activation of AMPK/p38/Nrf2 is involved in resveratrol alleviating myocardial ischemia-reperfusion injury in diabetic rats as an endogenous antioxidant stress feedback [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(16): 890.
- [12] FONTECHA-BARRIUSO M, MARTIN-SANCHEZ D, MARTINEZ-MORENO J M, et al. The role of PGC-1 α and mitochondrial biogenesis in kidney diseases [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(2): 347.
- [13] GUO X, JIANG Q, TUCCITTO A, et al. The AMPK-PGC-1 α signaling axis regulates the astrocyte glutathione system to protect against oxidative and metabolic injury [J]. *Neurobiol Dis*, 2018, 113: 59-69.
- [14] LIANG Y, LIU H, FANG Y, et al. Salvianolate ameliorates oxidative stress and podocyte injury through modulation of NOX4 activity in db/db mice [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(2): 1012-1023.
- [15] KAUSHAL G P, CHANDRASHEKAR K, JUNCOS L A, et al. Autophagy function and regulation in kidney disease [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(1): 100.
- [16] CLAUDE-TAUPIN A, TERZI F, CODOGNO P, et al. Yapping at the autophagy door? The answer is flowing in the kidney proximal tubule [J]. *Autophagy*, 2024, 20(6): 1465-1466.
- [17] YANAGI T, KIKUCHI H, TAKEUCHI K, et al. ULK1-regulated AMP sensing by AMPK and its application for the treatment of chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2024, 106(5): 887-906.
- [18] KIM Y C, GUAN K L. mTOR: a pharmacologic target for autophagy regulation [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1): 25-32.
- [19] YAMADA T, IKEDA A, MURATA D, et al. Dual

- regulation of mitochondrial fusion by Parkin-PINK1 and OMA1 [J]. *Nature*, 2025, 639(8055): 776–783.
- [20] HAN Y C, TANG S Q, LIU Y T, et al. AMPK agonist alleviate renal tubulointerstitial fibrosis via activating mitophagy in high fat and streptozotocin induced diabetic mice [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(10): 925.
- [21] MUSTAFA M, AHMAD R, TANTRY I Q, et al. Apoptosis: a comprehensive overview of signaling pathways, morphological changes, and physiological significance and therapeutic implications [J]. *Cells*, 2024, 13(22): 1838.
- [22] YANG H, SUN J, SUN A, et al. Podocyte programmed cell death in diabetic kidney disease: Molecular mechanisms and therapeutic prospects [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 177: 117140.
- [23] SUN S, YANG S, 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.
- [24] GUEBRE-EGZIABHER F, ALIX P M, KOPPE L, et al. Ectopic lipid accumulation: a potential cause for metabolic disturbances and a contributor to the alteration of kidney function [J]. *Biochimie*, 2013, 95(11): 1971–1979.
- [25] GAI Z, WANG T, VISENTIN M, et al. Lipid accumulation and chronic kidney disease [J]. *Nutrients*, 2019, 11(4): 722.
- [26] TAO J, ZHANG X Y, TAN H B, et al. FTZ alleviates lipid deposition in diabetic kidney disease by AMPK/ACC/SREBP signaling pathway [J]. *Acta Diabetol*, 2025, 62(10): 1621–1630.
- [27] ZHANG Z, NI L, ZHANG L, et al. Empagliflozin regulates the AdipoR1/p-AMPK/p-ACC pathway to alleviate lipid deposition in diabetic nephropathy [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 227–240.
- [28] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060–1072.
- [29] WANG H, LIU D, ZHENG B, et al. Emerging role of ferroptosis in diabetic kidney disease: molecular mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(9): 2678–2694.
- [30] FORCINA G C, DIXON S J. GPX4 at the crossroads of lipid homeostasis and ferroptosis [J]. *Proteomics*, 2019, 19(18): e1800311.
- [31] TIAN S, ZHOU S, WU W, et al. GLP-1 receptor agonists alleviate diabetic kidney injury via β -klotho-mediated ferroptosis inhibition [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(4): 2409781.
- [32] AL-DABET M M, SHAHZAD K, ELWAKIEL A, et al. Reversal of the renal hyperglycemic memory in diabetic kidney disease by targeting sustained tubular p21 expression [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 5062.
- [33] LU X, WU J, AGBORBESONG E, et al. P16-positive senescent cells promote DKD by the dysregulation of glycolysis and mitochondrial metabolism [J]. *Cell Death Discov*, 2025, 11(1): 355.
- [34] 张睿敏, 董哲毅, 李爽, 等. 2 型糖尿病肾病中医证型、临床表型及肾脏病理相关性研究进展 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2024, 44(9): 1135–1140.
- ZHANG R M, DONG Z Y, LI S, et al. Research progress on the correlation between TCM syndrome types, clinical phenotypes and renal pathology in type 2 diabetic nephropathy [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2024, 44(9): 1135–1140.
- [35] 田永明, 武士锋, 赵晰. 2 型糖尿病肾病患者中医证型系统聚类分析及与疾病分期的关系 [J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(22): 2994–2999.
- TIAN Y M, WU S F, ZHAO X. Cluster analysis of TCM syndrome types in patients with type 2 diabetic nephropathy and its relationship with disease staging [J]. *J Pract Med*, 2023, 39(22): 2994–2999.
- [36] SU W Y, LI Y, CHEN X, et al. Ginsenoside Rh1 improves type 2 diabetic nephropathy through AMPK/PI3K/Akt-mediated inflammation and apoptosis signaling pathway [J]. *Am J Chin Med*, 2021, 49(5): 1215–1233.
- [37] ZHAO T Q, LI Y, ZHANG M, et al. Glycyrrhizic acid protects glomerular podocytes induced by high glucose by modulating SNARK/AMPK signaling pathway [J]. *Curr Med Sci*, 2023, 43(4): 696–707.
- [38] SUN M Y, YE H J, ZHENG C, et al. Astragaloside ameliorates renal injury in diabetic mice by modulating mitochondrial quality control via AMPK-dependent PGC1 α pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(8): 1676–1686.
- [39] XIAO T, ZHAO H, WANG Y, et al. Shionone inhibits glomerular fibrosis by suppressing NLRP3 related inflammasome through SESN2-NRF2/HO-1 pathway [J]. *Diabetes Metab J*, 2025, 49(1): 34–48.
- [40] HUANG C, CHENG L, FENG X, et al. Dencichine ameliorates renal injury by improving oxidative stress, apoptosis and fibrosis in diabetic rats [J]. *Life Sci*, 2020, 258: 118146.
- [41] GAO H, WU H. Maslinic acid activates renal AMPK/SIRT1 signaling pathway and protects against diabetic nephropathy in mice [J]. *BMC Endocr Disord*, 2022, 22(1): 25.
- [42] DUSABIMANA T, PARK E J, JE J, et al. Geniposide improves diabetic nephropathy by enhancing ULK1-mediated autophagy and reducing oxidative stress through AMPK activation [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1651.

- [43] XUE S, FAN W, LI Q, et al. Puerarin attenuates podocyte damage in mice with diabetic kidney disease by modulating the AMPK/Nrf2 pathway [J]. *Int J Endocrinol*, 2025, 2025: 4473803.
- [44] HUANG R, ZENG J, YU X, et al. Luteolin alleviates diabetic nephropathy fibrosis involving AMPK/NLRP3/TGF- β pathway [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2024, 17: 2855–2867.
- [45] SHENG H, ZHANG D, ZHANG J, et al. Kaempferol attenuated diabetic nephropathy by reducing apoptosis and promoting autophagy through AMPK/mTOR pathways [J]. *Front Med*, 2022, 9: 986825.
- [46] YU Q, MAO H, VIJAYALAKSHMI A, et al. Acacetin prevents renal damage induced by streptozotocin via altering the NF- κ B/ASC/NLRP3 and AMPK/SIRT1 pathways in mice [J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2025, 72(5): 1440–1449.
- [47] GUO Y, RAN Z, ZHANG Y, et al. Marein ameliorates diabetic nephropathy by inhibiting renal sodium glucose transporter 2 and activating the AMPK signaling pathway in db/db mice and high glucose-treated HK-2 cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110684.
- [48] KAEWIN S, POOLSRI W, KORKUT G G, et al. A sulfonamide chalcone AMPK activator ameliorates hyperglycemia and diabetic nephropathy in db/db mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115158.
- [49] ZHAO S, PAN Q, LIN X, et al. Gastrodin ameliorates diabetic nephropathy by activating the AMPK/Nrf2 pathway [J]. *J Mol Histol*, 2024, 55(6): 1327–1339.
- [50] HONG Y, WANG J, SUN W, et al. Gallic acid improves the metformin effects on diabetic kidney disease in mice [J]. *Ren Fail*, 2023, 45(1): 2183726.
- [51] SHATI A A. Salidroside ameliorates diabetic nephropathy in rats by activating renal AMPK/SIRT1 signaling pathway [J]. *J Food Biochem*, 2020, 44(4): e13158.
- [52] LEE E S, KANG J S, KIM H M, et al. Dehydrozingerone inhibits renal lipotoxicity in high-fat diet-induced obese mice [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(18): 8725–8733.
- [53] EL TABAA M M E, TABAA M M E, RASHAD E, et al. Harmine alleviated STZ-induced rat diabetic nephropathy: a potential role via regulating AMPK/Nrf2 pathway and deactivating Ataxia-telangiectasia mutated (ATM) signaling [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 132: 111954.
- [54] CHEN C, MA J, MIAO C S, et al. Trigonelline induces autophagy to protect mesangial cells in response to high glucose via activating the miR-5189-5p-AMPK pathway [J]. *Phytomedicine*, 2021, 92: 153614.
- [55] 王惠玲, 雷迪, 赵思阳, 等. 水陆地黄胶囊通过 LKB1/AMPK/Sirt1 信号通路调控糖尿病肾病大鼠足细胞自噬的实验研究 [J]. *环球中医药*, 2021, 14(12): 2142–2148.
- WANG H L, LEI D, ZHAO S Y, et al. Experimental study on regulating podocyte autophagy of diabetic nephropathy rats by Shuilu Dihuang capsule through LKB1/AMPK/Sirt1 signaling pathway [J]. *Glob Tradit Chin Med*, 2021, 14(12): 2142–2148.
- [56] 丁鑫, 顾悦, 王逸凡, 等. 加味当归补血汤对糖尿病肾病大鼠 AMPK 及 PGC-1 α 的影响及相关作用机制 [J]. *暨南大学学报(自然科学与医学版)*, 2023, 44(2): 147–156, 185.
- DING X, GU Y, WANG Y F, et al. Effect and mechanism of Modified Danggui Buxuetang on AMPK and PGC-1 α in diabetic kidney disease rats [J]. *J Jinan Univ Nat Sci Med Ed*, 2023, 44(2): 147–156, 185.
- [57] SHAN X M, LU C, CHEN C W, et al. Tangshenning formula alleviates tubular injury in diabetic kidney disease via the Sestrin2/AMPK/PGC-1 α axis: Restoration of mitochondrial function and inhibition of ferroptosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 345: 119579.
- [58] LI H, WANG B, WU C, et al. Colquhounia Root Tablet promotes autophagy and inhibits apoptosis in diabetic nephropathy by suppressing CD36 expression *in vivo* and *in vitro* [J]. *J Diabetes Res*, 2023, 2023: 4617653.

[收稿日期]2025-08-02