

DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20250708.003

网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20250708.1745.006>

鬼箭羽及其有效成分治疗糖尿病肾病作用机制研究进展

李云萍¹, 张 坤¹, 王志刚²✉, 杨 霞², 李建军², 于丹丹¹, 温青青¹

(1. 甘肃中医药大学中医临床学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃中医药大学附属天水市中医医院, 甘肃 天水 741000)

[摘要] 糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病最为严重且普遍的微血管并发症之一,其发病率呈逐年上升趋势,严重威胁人类健康。鬼箭羽作为一种传统的中药,具有活血通络、破血消癥、解毒杀虫之功效,其与DKD肾络瘀阻的病机高度契合。现代药理学研究表明鬼箭羽中富含黄酮类、三萜类、生物碱类等多种生物活性成分,其治疗DKD的作用机制呈现多靶点、多通路调控特征:通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ)通路改善胰岛素抵抗;经调节脂肪细胞因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和脂联素(adiponectin, ADPN)维持脂代谢稳态;通过激活核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)通路清除活性氧(reactive oxygen species, ROS),以抗氧化应激,并抑制核转录因子(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路降低TNF- α 、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等促炎因子释放;同时下调转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)/同源基因Sma和Mad蛋白(Sma- and Mad-related proteins, Smads)信号轴抑制细胞外基质沉积,延缓肾脏纤维化。本文系统梳理国内外相关文献中鬼箭羽治疗DKD的相关活性成分,结合现代药理学研究成果,深入阐述其作用机制,旨在为鬼箭羽的进一步开发及其在DKD治疗中的深入研究提供科学依据。

[关键词] 鬼箭羽;糖尿病肾病;消渴病肾病;作用机制

[中图分类号] R285 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-5953(2026)04-0310-11

Research progress on the mechanism of *Euonymus alatus* and its active components in the treatment of diabetic kidney disease

LI Yunping¹, ZHANG Kun¹, WANG Zhigang²✉, YANG Xia², LI Jianjun², YU Dandan¹, WEN Qingqing¹

(1. College of Clinical Traditional Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. The affiliated Tianshui Hospital of Traditional Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Tianshui 741000, China)

[Foundation Project]: This study was supported by the Natural Science Foundation Project of Gansu Province (25JRRE013); High-Level Key Research Project Funded by Gansu Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (GZKZ-2024-39); Key Project of University-Institution Collaborative Innovation Program (HXLH-XTCX15)

[Author]: LI Yunping, E-mail: li13299502054@163.com.

[Correspondence to]: WANG Zhigang, Professor, Chief Physician, Doctoral Supervisor, E-mail: tsszyyy@163.com.

Received: 2025-04-12

Revised: 2025-07-03

JHMu, 2026;32(4):310-320

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] Diabetic kidney disease (DKD) is one of the most severe and prevalent microvascular complications of diabetes mellitus. Its incidence is increasing annually, posing a serious threat to human health. *Euonymus alatus*, a traditional Chinese medicinal herb known for its effects in promoting blood circulation and dredging collaterals, breaking blood stasis and resolving masses, as well as detoxifying and killing parasites, is highly consistent with the pathogenesis of kidney collateral stasis in DKD. Modern pharmacological studies indicate that *Euonymus alatus* is rich in various bioactive components, including flavonoids, triterpenoids, and alkaloids. Its therapeutic mechanism against DKD exhibits multi-target and multi-pathway regulatory characteristics: it

[基金项目] 甘肃省自然科学基金(25JRRE013)、甘肃省中医药管理局高水平重点课题资助项目(GZKZ-2024-39)、院校协同创新项目重点项目(HXLH-XTCX15)

[作者简介] 李云萍, E-mail: li13299502054@163.com。

[通讯作者] 王志刚, 教授, 主任医师, 博士生导师, E-mail: tsszyyy@163.com。

[收稿日期] 2025-04-12

[修回日期] 2025-07-03

[网络出版时间] 2025-07-09 15:45:03

improves insulin resistance by activating the peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ) pathway; maintains lipid metabolic homeostasis by regulating adipocytokines tumor necrosis factor- α (TNF- α) and adiponectin (ADPN); exerts antioxidant effects by clearing reactive oxygen species (ROS) through activation of the nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)/ antioxidant response element (ARE) pathway, while reducing the release of pro-inflammatory factors such as TNF- α and interleukin-6 (IL-6) *via* inhibition of the nuclear factor- κ B (NF- κ B) pathway; concurrently, it downregulates the transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)/ Smad- and Mad-related proteins (Smads) signaling axis to inhibit extracellular matrix deposition and delay renal fibrosis. This article systematically reviews the relevant active components of *Euonymus alatus* in DKD treatment reported in domestic and international literature, and elucidates its mechanisms of action in-depth by integrating modern pharmacological research findings, for the purpose of providing a scientific foundation for the further development of *Euonymus alatus* and its in-depth research in DKD therapy.

[Key words] *Euonymus alatus*; Diabetic kidney disease; Consumptive thirst involving kidney; Mechanisms

糖尿病肾病(diabetic kidney disease,DKD)是以持续尿白蛋白和(或)肾小球滤过率进行性下降、肾小球硬化为主要病理特征的糖尿病(diabetes mellitus,DM)常见微血管并发症之一,是导致DM患者死亡的主要原因之一^[1]。国际糖尿病联合会(International Diabetes Federation, IDF)数据显示,2021年全球有5.37亿人患有DM,预计到2045年这一数字将上升至7.83亿,长期患有DM的患者中约有30%~40%会进一步发展为DKD,因此延缓DKD的发展进程是当前亟需解决的问题^[2,3]。现代医学对于DKD的治疗强调以生活方式干预为基础,联合多靶点药物调控,治疗方案包括控制血糖、控制血压、调脂、降低尿蛋白等。临床治疗以药物控制为主要措施,血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin Ⅱ receptor blocker,ACEI/ARB)、钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂(sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor,SGLT-2)、胰高血糖素样肽-1受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonist,GLP-1)、盐皮质激素受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonist,MRA)、二肽基肽酶4抑制剂(dipeptidyl peptidase 4 inhibitor,DPP4)等药物可通过不同的作用机制有效延缓DKD的发展,但长期用药可能引发电解质紊乱、药物敏感性降低等问题^[4-6]。随着对中医药研究的深入,中药因其多成分、多靶点、多通路的特点,可以极大程度地改善DKD患者的临床症状,降低血糖、血脂,改善肾功能,延缓DKD进程。现代药理学研究表明鬼箭羽(*Euonymus alatus*)及其活性成分具有改善胰岛素抵抗、调节脂代谢紊乱、抗氧化应激、抗炎、抑制肾脏纤维化、改善血流动力学等作用^[7-10]。本文整理了近些年来鬼箭羽有效成分治疗DKD作用机制的相关研究报道,旨在为鬼箭羽的用药治疗提供思路及依据。

1 鬼箭羽治疗DKD的中医基础

DKD根据其临床症状及发病机制可归属于中医学的“肾消”“尿浊”“水肿”“关格”范畴,系“消渴病”迁延失治所致,现代医家结合“消渴病”与“肾病”之间的关系,将其命名为“消渴病肾病”。其最早见于王焘《外台秘要方》40卷·卷11消渴消中》:“消渴病有三,一渴而饮水多小便数……三渴饮水不能多,但腿肿……数小便者,此是肾消也”,后《圣济总录》中载道:“消渴病久,肾气受伤,肾主水,肾气虚衰……能为水肿”,溯源古籍可见消渴病日久及肾,小便淋浊、腿肿、尿有浊脂为消渴病肾病的特征。《太平圣惠方》言:“消肾也,皆五脏精液枯竭,经络血涩……”,其言消渴病肾病与瘀关系密切。消渴病肾病的病机错综复杂,以气阴两虚为本,瘀血阻络为标,阴津耗伤,进而阴损及阳,气虚推动无力,阳虚温煦失职,水液代谢失调,久病必瘀,阴虚血少,气虚推动无力,血行不畅,瘀阻肾络,致使肾元衰败。其中瘀血既是病理产物,又是贯穿疾病发生发展始终的关键病理因素。

鬼箭羽的最早记载可溯源于《神农本草经》,“卫矛,味苦寒。主女子崩中下血,腹满汗出,除邪,杀鬼毒蛊疰,一名鬼箭,”此鬼箭即其别名,《本草经集注》云:“卫矛,破血,通月经……其茎有羽,状如箭翎,故俗称鬼箭”,典籍中将其名为“卫矛”,被列为中品,其性苦寒,归肝经,具有活血通络、破血消癥、解毒杀虫之功效,可破陈瘀败血,散血中癥瘕^[11]。消渴病肾病患者因消渴日久,水液停聚,聚久化热,热伤气阴,气阴两虚,久病入络气血运行受阻,甚或痰瘀胶着,形成“阴虚血瘀”本虚标实之态,然本品苦以泄降、寒以清热之性恰可治其阴虚内热之本,活血通络之功可化解其因虚致瘀之标,以达化瘀而不助火、清热不伤阴之效。唐容川在《血证论》中提出血瘀与痰浊、水湿等病理产物之间相关联,其言:“痰水之壅,由瘀血使然,但去瘀血则痰水

自消”,鬼箭羽在破血逐瘀之余,既可消除血瘀这一变生之因,亦可消除痰浊、水湿变生之果。

多数医家常用鬼箭羽单药或配伍其他中药以治疗消渴病肾病,常用的药对有鬼箭羽-肉苁蓉、鬼箭羽-夏枯草、鬼箭羽-雷公藤、鬼箭羽-牛蒡子、鬼箭羽-黄芪等。鬼箭羽的主要功效为活血化瘀通络,其与消渴病肾病“瘀血阻络”的病机高度契合,已有文献^[12]阐述梁晓春教授长于用鬼箭羽以清热坚阴、破血散瘀,防下焦瘀血之形成。消渴病肾病在发展过程中伤阴耗气,痰、郁、热、瘀互结,积于肾络形成癥瘕,夏枯草-鬼箭羽药对以活血化瘀、消癥散结,其不仅可使已形成的微型癥瘕得以消散,又可防止新癥瘕的形成,现代研究发现该药既可降低血糖,又可改善肾脏血流量,延缓肾脏纤维化进程^[13]。何灵芝教授^[14]常用鬼箭羽-肉苁蓉以补肾壮阳、活血化瘀,其认为肾病日久致肾阳衰惫,终致阴阳两虚,而血瘀贯穿于疾病的全程,因此加鬼箭羽增强化瘀之功。鬼箭羽和牛蒡子配伍作用可以有效治疗消渴病肾病,二药相配可奏内外、上下、气血同治之效,赵进喜教授团队用含有该药对的祛风通络方进行实验后发现其可降低尿蛋白、保护肾功能,延缓疾病进展^[15,16]。

2 鬼箭羽的现代药理学研究

鬼箭羽化学成分复杂,目前国内外研究学者已从其中分离出化学成分200余种,现代药理学研究表明,中药鬼箭羽中含有黄酮类、萜类、生物碱类、酚酸类、木脂素类、甾体类等有效成分,其中黄酮类和三萜类化合物为鬼箭羽的主要药理活性成分,在DKD的治疗过程中发挥了极大作用^[17]。谢思奇等^[18]利用GeneCards、OMIM、TTD、DRUGBANK数据库筛选出鬼箭羽有效成分与DKD的共同靶点105个,通过炎症反应、氧化应激等多个生物过程,主要靶标参与调控多条信号通路治疗DKD。

2.1 黄酮类化合物

黄酮类化合物是鬼箭羽的主要活性成分之一,广泛存在于药用植物中,其主要结构包括类黄酮、黄烷酮和黄酮醇,近年来有学者从鬼箭羽中分离鉴定出槲皮素、去氢双儿茶素A、香橙素、金丝桃苷、山柰酚、二氢黄酮类、葛根素等32种黄酮类化学成分^[19]。陈云华等^[20]通过大孔树脂、硅胶及凝胶柱色谱法从鬼箭羽乙醇提取物中分离得到香橙素、原儿茶酸、槲皮素、芦丁等6个化合物,分离得到的化合物以黄酮类化合物为主,可以降低机体血糖水平,其中芦丁被发现是首次从鬼箭羽中提取分离得到的活性成分。汪洋等^[21]通过网络药理学分析,鬼箭

羽中的有效活性成分山柰酚、槲皮素等黄酮类化合物可以通过影响机体的糖类、氨基酸和脂肪代谢而发挥降血糖作用。该类成分还可抑制促炎因子的表达,参与调节丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,以发挥抗炎作用^[22]。芦丁、鞣花酸等可抑制核转录因子(nuclear factor κ B, NF- κ B)炎症通路,降低肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)及白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)的释放,阻断肾小管间质炎症浸润^[23]。相关研究表明,鬼箭羽可以通过阻断晚期糖基化终末产物(advanced glycation end-products, AGEs)-糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end-products, RAGE)信号轴,减少胶原交联,延缓肾小球基底膜增厚^[24]。综上所述,鬼箭羽中的黄酮类化合物可发挥降糖、抗炎、抗氧化应激、抑制肾脏纤维化活性作用。

2.2 萜类化合物

萜类含有较高的药用价值,在卫矛科植物中较为多见,中药鬼箭羽中可分离得到降倍半萜类化合物、倍半萜类、二萜类和三萜类化合物,从鬼箭羽提取分离的三萜类化合物主要以五环三萜类成分为主^[25,26]。三萜类成分(如羽扇豆醇、齐墩果酸衍生物)主要作用于糖脂代谢紊乱与肾小球血流动力学异常两大DKD病理环节。该类化合物能明显增强胰岛素敏感性,提高胰岛素水平,通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ)改善外周组织葡萄糖摄取,降低高血糖对肾脏的持续性损伤;同时通过抑制肾素-血管紧张素系统过度激活,拮抗血管紧张素II对肾小球入球小动脉的收缩作用,缓解肾小球内高压状态^[27-30]。实验研究表明,齐墩果酸类似物可以通过抑制转化生长因子 β 1(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)/同源基因Sma和Mad蛋白(Sma- and Mad-related proteins, Smads)通路,调节细胞外基质的异常积累,从而减轻肾纤维化^[31]。此外,三萜类成分可通过调节自噬抑制足细胞凋亡,减少蛋白尿产生^[32]。

2.3 生物碱类化合物

据现有研究报道,中药鬼箭羽中含有多种生物碱类化合物,如雷公藤碱、鬼箭羽碱、卫矛碱、咖啡因等^[33]。其药理学活性集中于阻断促纤维化信号通路:一方面通过抑制TGF- β 1介导的上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程,降低 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、纤连蛋白等肌成纤维细胞标志物表达^[34];

另一方面靶向调节 MAPK (p38/JNK) 及 PI3K/AKT/mTOR 通路,抑制成纤维细胞异常增殖与胶原合成。生物碱类化合物可通过激活 AMP 依赖的蛋白激酶[adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK]通路增强细胞能量代谢稳态,逆转线粒体功能障碍,减轻高糖环境下肾小管上皮细胞脂毒性损伤,延缓 DKD 进程^[35]。

3 鬼箭羽治疗 DKD 的作用机制

DKD 以肾功能逐渐和进行性下降为主要特征,

其典型病理特征表现为早期肾小球肥大、基底膜增厚、肾小球硬化及肾小管间质纤维化^[36]。目前 DKD 的发病机制较为复杂且多因素,主要是机体代谢平衡失调的结果,其核心病理机制与胰岛素抵抗、长期高糖诱导的脂代谢异常、氧化应激、炎症反应、肾脏纤维化等有关^[37-39]。鬼箭羽具有改善胰岛素抵抗、调节脂代谢紊乱、抗氧化应激、抗炎、抑制肾脏纤维化等活性作用,通过多成分、多途径、多机制协同作用治疗 DKD(图 1)。

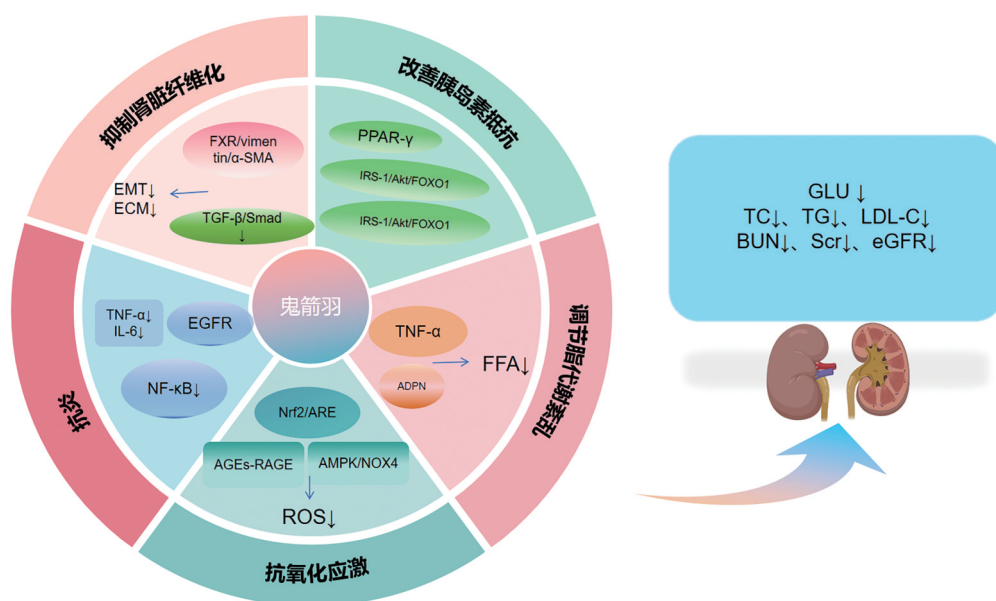


图 1 鬼箭羽及其活性成分作用机制图

Fig 1 Mechanism diagram of *Euonymus alatus* and its bioactive components

3.1 改善胰岛素抵抗

DKD 作为 DM 的一大并发症,其发生、发展伴随着胰岛素抵抗(insulin resistance, IR),IR 是 DKD 进展的核心病理机制之一,当机体长期处于高糖状态时,会导致胰岛 β 细胞对葡萄糖刺激的敏感性降低,代偿性地分泌过量胰岛素,从而出现 IR。PPAR-γ 可通过调控脂肪细胞分化等直接参与 IR 的发展进程。周予梦等^[40]研究发现鬼箭羽中的提取物香橙素可以通过 PPAR-γ 介导的信号通路改善高糖诱导下的血管内皮细胞 IR。Lee 等^[41]通过对链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的 DM 大鼠进行体内和体外实验,发现鬼箭羽对 α-葡萄糖苷酶活性具有强效的抑制作用,从而降低血糖,但具体活性成分尚未明确。研究表明,槲皮素可以通过调控 IRS-1/Akt/FOXO1 通路,减少糖异生,改善 IR^[42]。此外,鬼箭羽中首次提取发现的芦丁成分可以增加胰岛素分泌,抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路的磷酸化,减轻终末期肾脏疾病损伤^[43]。

3.2 调节脂代谢紊乱

DKD 的进展过程中常伴随脂质代谢异常,包括三酰甘油(triglycerides, TG)升高、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)降低及载脂蛋白 B(apolipoprotein B, ApoB)的改变^[44]。研究表明,肾组织脂质蓄积(脂毒性)通过激活 PPAR-γ 及固醇调节元件结合蛋白通路,导致游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)氧化障碍及胆固醇结晶沉积,脂毒性可直接损伤足细胞骨架结构,并通过诱导内质网应激加速肾小球基底膜增厚及系膜基质扩张^[45]。李娟娥等^[46]研究发现,鬼箭羽高剂量组可以提高大鼠血清脂联素(adiponectin, ADPN)水平,改善大鼠的糖脂代谢紊乱,提高胰岛素敏感性,其机制可能与调节脂肪细胞因子 TNF-α 和 ADPN 有关。Moller 等^[47]研究发现,鬼箭羽可以上调 PPAR-γ 的 mRNA 表达,以降低 TG 和 FFA 的水平,抑制 TNF-α 的表达,改善脂代谢紊乱。以上

研究表明鬼箭羽可以通过多靶点的调控机制改善脂代谢紊乱,以维持内环境的稳态,减轻脂毒性对肾脏的损害,延缓DKD的进程。

3.3 抗氧化应激

氧化应激是机体内自由基过量导致氧化与抗氧化平衡失调的一种反应,在DKD疾病进展过程中,氧化应激是驱动肾小球及肾小管间质损伤的重要机制之一,在持续高血糖状态下,通过激活线粒体电子传递链、糖自氧化及AGEs形成等多条途径,诱导机体活性氧(reactive oxygen species, ROS)过度积累或清除减少,破坏抗氧化防御系统,激活炎症反应,形成“氧化应激-炎症”恶性循环,最终导致肾小球基底膜增厚及肾小管上皮细胞转分化等病理损伤。相关研究表明,AGEs/RAGE在DKD的发病机制中起着核心作用^[48,49]。王瑾瑾等^[50]研究发现,鬼箭羽治疗DKD的作用机制涉及调控多个核心靶点,包括RAGE、NF- κ B、血管内皮生长因子、炎症相关因子IL-6、TNF- α 。实验证明中、高剂量的鬼箭羽可以减轻肾小管上皮细胞水肿,改善系膜基质增生,改善DKD小鼠肾功能,其机制可能与改变AGEs-RAGE信号转导通路及下游靶点水平有关。鬼箭羽中的有效成分之一多酚类化合物可以通过靶向Nrf2、SIRT1、NF- κ B等通路,发挥抗氧化和抗炎作用^[51]。王超等^[52]通过体内实验证实山奈酚对DKD小鼠肾损伤具有保护作用。根据动物模型分析,山奈酚干预可明显改善肾脏病理学特征,包括肾小球系膜增生程度减轻及足细胞足突融合减少($P<0.01$);同时肾脏组织内白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6和TNF- α 等炎症相关基因的转录水平明显下调($P<0.01$),NADPH氧化酶4(NADPH oxidase 4, NOX4)蛋白表达同步降低($P<0.01$),并伴随肾脏巨噬细胞浸润数量减少。后通过体外实验表明,山奈酚可抑制高糖刺激下肾小管上皮细胞ROS的异常蓄积($P<0.05$),同时调控氧化应激相关蛋白酶的表达;炎症因子mRNA表达水平明显下降($P<0.01$),且p38 MAPK的磷酸化程度受到抑制($P<0.05$),表明山奈酚可能通过激活HO-1信号通路并抑制p38磷酸化,调节氧化应激与炎症反应,减轻肾小管上皮细胞损伤及肾功能障碍。山奈酚也可通过调控AMPK/NOX4信号通路,抑制ROS产生,防止细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积^[53]。二氢槲皮素可以通过抑制细胞增殖和ROS生成,减轻炎性小体(NLR family pyrin domain containing 3, NLRP3)激活,降低DKD大鼠的血糖血脂水平,改善肾功能^[54]。

3.4 抗炎

根据流行病学和临床前证据,DKD的进展与慢性低度炎症反应密切相关。当机体处于高糖诱导的微环境时,肾小球高血压和超滤过的持续存在导致肾小球系膜细胞、足细胞、肾小管上皮细胞等肾脏固有细胞通过激活模式识别受体及NF- κ B信号通路,诱导促炎细胞因子、细胞黏附因子和趋化因子的过分表达。这些炎症介质通过旁分泌和自分泌途径促进单核/巨噬细胞浸润,诱导血管重塑,引起肾小球基底膜增厚、系膜基质扩张等反应,最终导致肾小球硬化和间质纤维化。王函等^[55]通过体内实验发现大剂量的黄芪-鬼箭羽方可以减小肾脏指数、降低血糖、降尿蛋白及血清中TNF- α 、IL-6炎症因子的水平。Wang等^[56]通过用槲皮素和降尿酸药物别嘌醇对链脲佐菌素大鼠模型进行体内实验,发现槲皮素可以降低炎症标志物[白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)、IL-1 β]的表达,改善肾脏损伤。王瑾瑾等^[57]通过DKD小鼠体内实验发现槲皮素可能通过调节表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)酪氨酸激酶抑制剂耐药信号通路,降低肾脏组织炎症,延缓DKD小鼠症状。鬼箭羽中的金丝桃苷可通过调节巨噬细胞极化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)的表达、TNF- α 的表达,增加抗炎细胞因子(arginase-1, Arg-1)和CD163/CD206表面分子的表达,保护肾脏功能^[58]。

3.5 抑制肾脏纤维化

肾脏纤维化是DKD进展过程中的最终病理改变,其发生、发展涉及肾小球硬化与肾小管间质纤维化的动态交互作用。在肾小球硬化进程中,系膜基质异常增生、基底膜增厚及足细胞损伤导致肾小球滤过功能受损,引发大量蛋白尿;而渗漏至肾小管腔的蛋白超负荷可激活肾小管上皮细胞,致使TGF- β 异常活化表达,驱动肾小管EMT,诱导间质成纤维细胞活化及ECM过度沉积^[59-61]。TGF- β 是致纤维化细胞因子,而Smad蛋白介导了TGF- β 的胞内信号转导,因此,TGF- β 1/Smads细胞信号通路在肾脏纤维化的过程中发挥了重要作用^[62,63]。王丽君等^[64]通过实验构建高糖诱导的HK-2细胞病理模型,采用含糖肾1号方(君药为鬼箭羽)的含药血清进行干预,发现其明显抑制TGF- β 1、 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、纤维连接蛋白(fibronectin, FN)mRNA的表达水平($P<0.05$),从而对EMT和ECM的过度沉积起到抑制作用,在

一定程度上抑制肾间质纤维化进程。张威等^[65]研究发现,复方鬼箭羽合剂可以通过调节 Smad 4 和 Smad 7 蛋白的表达,从而降低 TGF- β 1 的表达,发挥防治 DKD 肾小球硬化的作用。其机制也可通过调控该信号通路上调核受体 FXR 以抗肾脏纤维化^[66]。王俊青等^[67]发现鬼箭羽的活性成分之一金丝桃苷

可以通过抑制 Yes 相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)的表达而改善肾小管间质纤维化。以上研究表明鬼箭羽及其有效成分可以抑制肾小球硬化及肾小管间质纤维化,延缓肾脏纤维化进程,改善肾功能。鬼箭羽及其活性成分治疗 DKD 作用机制见表 1。

表 1 鬼箭羽及其活性成分治疗 DKD 的作用机制

Tab 1 Mechanisms underlying the therapeutic effects of <i>Euonymus alatus</i> and its bioactive components on DKD					
活性作用	活性成分	实验模型	给药剂量/浓度	作用机制	参考文献
改善胰岛素抵抗	香橙素	HG 诱导的人脐静脉血管内皮细胞	1×10^{-6} mol/L 1×10^{-5} mol/L 1×10^{-4} mol/L	PPAR- γ 表达 $\uparrow$, TNF- α 表达 $\downarrow$, 增强胰岛素信号转导	[40]
	鬼箭羽甲醇提取物	SZT 诱导的 DM 大鼠	$500 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	体内 α -葡萄糖苷酶活性 $\downarrow$, GLU $\downarrow$	[41]
	槲皮素	HFD 高果糖饮食诱导的 C57 BL/6 小鼠	-	通过调控 IRS-1/Akt/FOXO1 通路, 介导下游磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶和葡萄糖-6-磷酸酶 $\downarrow$, 减少糖异生, 胰岛素抵抗 $\downarrow$	[42]
调节脂代谢紊乱	芦丁	HG 诱导的 db/db 小鼠	$200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	胰岛素分泌 $\downarrow$, PI3K/AKT/mTOR 通路磷酸化 $\downarrow$, 调节脂肪细胞因子 TNF- α 和 ADPN, FBG $\downarrow$, FINS $\downarrow$, 胰岛素敏感指数 $\uparrow$, TG $\downarrow$, CHOL $\downarrow$, LDL $\downarrow$, FFA $\downarrow$, HDL $\uparrow$, 改善脂代谢紊乱	[43]
	鬼箭羽提取物	HFD 饮食联合 SZT 诱导的 SPF 级 Wistar DM 大鼠	$6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	PPAR- γ mRNA 表达 $\uparrow$, TG $\downarrow$, FFA $\downarrow$, TNF- α 表达 $\downarrow$, 改善脂代谢紊乱	[46]
	鬼箭羽	HG 诱导的 DM 大鼠	-	调控 AGEs-RAGE 信号转导通路, RAGE 表达 $\downarrow$, NF- κ B 表达 $\downarrow$, IL-6 mRNA 表达 $\downarrow$, VEGF $\downarrow$, TNF- α 蛋白表达 $\downarrow$	[47]
抗氧化应激	高剂量鬼箭羽	空腹血糖 ≥ 11.1 mmol/L 且持续白蛋白尿的 db/db 小鼠	$6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	TNF mRNA 表达 $\downarrow$, NOX4 蛋白表达 $\downarrow$	[50]
	槲皮素	-	-	靶向 Nrf2, SIRT1, NF- κ B 等通路	[51]
	山奈酚	SZT 诱导的 T1DM 型 FVB 小鼠(体内) HG 诱导的 HK-2 细胞(体外)	$70 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ $0 \sim 50 \mu\text{mol}$ /浓度梯度	激活 HO-1 信号通路并抑制 p38 磷酸化, 改善 HG 诱导下的 HK-2 细胞的氧化应激与炎症	[52]
抗炎	山奈酚	HG 诱导的肾小球系膜细胞(GMCs)	-	调控 AMPK/NOX4 信号通路, ROS 产生 $\downarrow$, 对 GMCs、OS、ECM 沉积起到保护作用	[53]
	二氢槲皮素	HFD 饮食联合 SZT 诱导的 DKD 大鼠(体内) HBZY-1 和 HK-2 细胞(体外)	$100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	通过抑制细胞增殖, ROS 生成 $\downarrow$, NL-RP3 $\downarrow$, UAlb $\downarrow$, Scr $\downarrow$, FBG $\downarrow$, LDH $\downarrow$, TC $\downarrow$, 改善肾脏组织病理改变	[54]
	鬼箭羽方	C57BL/6 DKD 小鼠	$20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	肾脏指数 $\downarrow$, GLU $\downarrow$, 尿蛋白 $\downarrow$, TNF- α $\downarrow$, IL-6 $\downarrow$	[55]
	槲皮素	HFD 饮食和 SZT 诱导的 Sprague-Dawley DM 大鼠	$50 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ $100 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	rOAT1 mRNA、蛋白表达 $\downarrow$, IL-18、IL- β $\downarrow$	[56]
	鬼箭羽	BKS-db/db DKD 造模小鼠	$70 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	调节 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药信号通路, Scr $\downarrow$, EGFR $\downarrow$, AKT1 $\downarrow$, 降低肾脏组织炎症	[57]
	金丝桃苷	C57BLKS/6J Lepdb/db 小鼠及 HG 诱导的骨髓衍生巨噬细胞 BMDM	-	调节巨噬细胞极化, 抑制肾脏促炎巨噬细胞浸润, MCP-1 $\downarrow$, TNF- α $\downarrow$, 抗炎细胞因子 Arg-1 $\uparrow$, CD163/CD206 表面分子 $\uparrow$ 。	[58]

续表					
活性作用	活性成分	实验模型	给药剂量/浓度	作用机制	参考文献
抑制肾脏纤维化	糖肾1号方(君药:鬼箭羽)	HG 诱导的 HK-2 细胞	10% 高剂量含药血清	<i>TGF-β1</i> 、 <i>α-SMA</i> 、 <i>FN</i> mRNA ↓, 抑制 EMT、ECM 的过度沉积	[64]
	复方鬼箭羽合剂	SZT 诱导的 DKD 大鼠	2.5 g 生药/mL	通过调节 Smad 4 和 Smad 7 蛋白表达, <i>TGF-β1</i> ↓	[65]
	中药复方糖肾方(含鬼箭羽)	db/db 小鼠	3.6 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	调控 FXR/vimentin/ <i>α-SMA</i> 通路	[66]
	金丝桃苷	大鼠 NRK-52E 细胞	50 μmol/L	Yes 相关蛋白表达 ↓	[67]

注: HG: 高糖; HFD: 高脂饮食; db/db 小鼠: 瘦素受体基因突变 DM 小鼠; T1DM: 1 型糖尿病; HK-2 细胞: 人肾近曲小管上皮细胞; HBZY-1: 大鼠肾小球系膜细胞; BMDM: 骨髓来源巨噬细胞; NRK-52E 细胞: 大鼠肾近曲小管上皮细胞。

4 小结与展望

DKD 作为 DM 严重微血管并发症之一,其病理机制较为复杂且尚未明确,目前学者多认为其与糖脂代谢紊乱、氧化应激及纤维化进程密切相关。在 DKD 疾病进展过程中,瘀血既是病理产物,又是贯穿疾病发展始终的关键致病因素,鬼箭羽活血通络、化瘀消癥之功效与 DKD 久病所致的痰瘀互结核心病机高度契合,其通过改善久病肾络瘀阻之态,调节气血运行,使已形成之瘀态得以消散,又可防新瘀出现。近年来对于鬼箭羽治疗 DKD 的相关研究较多,本文综述了鬼箭羽通过多成分、多靶点、多通路协调作用的相关机制,为 DKD 的相关治疗提供了明确机制的相关证据。综上所述,鬼箭羽中多种活性成分可通过多种机制协调作用以降低血糖、血脂,降低体内尿素氮水平,改善肾功能,延缓肾脏纤维化,从而干预 DKD 的发展进程。但现有的研究多是从动物实验或细胞实验层面探讨鬼箭羽有效成分在 DKD 进展过程中的机制,相关临床试验尚需补充探讨,因此,在未来的研究过程中可进行相关临床研究,以进一步明确其临床疗效,从而为临床合理用药提供科学依据。

作者贡献度说明:

李云萍:文章选题、构思、表格绘制、文章撰写;张坤:指导绘制相关机制图;于丹丹、温青青:资料收集;李建军:修改论文中相关观点;杨霞:根据编辑部反馈意见指导相关修改;王志刚:最终版本的修订。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

1 中华中医药学会, 北京中医药大学东直门医院, 北京中医药大学, 等. 糖尿病肾脏疾病中西医结合诊疗指南[J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(4): 580-592.
China Association of Chinese Medicine, Dongzhimen

Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, et al. Diagnosis and treatment guideline of integrated traditional Chinese and Western medicine for diabetic kidney disease [J]. J Beijing Univ Chin Med, 2024, 47(4): 580-592.

2 沈逸凡, 曹莹. 中西医治疗糖尿病肾病研究进展[J]. 光明中医, 2025, 40(1): 61-64.
Shen YF, Cao Y. Research progress on traditional Chinese and Western medicine in the treatment of diabetic nephropathy [J]. Guangming J Chin Med, 2025, 40(1): 61-64.

3 Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2022, 183: 109119.

4 管艺如, 王悦, 刘雪, 等. 中药对糖尿病肾病信号通路调节作用的研究概述[J]. 中国中医药科技, 2025, 32(3): 574-578.
Guan YR, Wang Y, Liu X, et al. Overview of research on regulatory effects of traditional Chinese medicine on signal pathways in diabetic nephropathy [J]. Chin J Tradit Med Sci Technol, 2025, 32(3): 574-578.

5 Dwivedi S, Sikarwar MS. Diabetic nephropathy: Pathogenesis, mechanisms, and therapeutic strategies [J]. Horm Metab Res, 2025, 57(1): 7-17.

6 Barrera-Chimal J, Lima-Posada I, Bakris GL, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists in diabetic kidney disease: Mechanistic and therapeutic effects [J]. Nat Rev Nephrol, 2022, 18(1): 56-70.

7 Fan L, Zhang C, Ai L, et al. Traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology, separation and analysis technologies of *Euonymus alatus* (Thunb.) Siebold: A comprehensive review [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 259: 112942.

8 刘敏, 邱现良, 陈秋. 基于网络药理学探析鬼箭羽治疗 2 型糖尿病潜在分子机制[J]. 海南医学院学报, 2021,

- 27(21): 1643-1651, 1658.
- Liu M, Qiu XL, Chen Q. Potential molecular mechanism of *Euonymus alatus* in the treatment of type 2 diabetes based on network pharmacology [J]. J Hainan Med Univ, 2021, 27(21): 1643-1651, 1658.
- 9 杨鑫, 刘春莹. 鬼箭羽治疗糖尿病肾病药理机制的研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2023, 22(7): 557-560.
- Yang X, Liu CY. Research progress on pharmacological mechanism of *Euonymus alatus* in treatment of diabetic nephropathy[J]. Chin J Multi Organ Dis Elder, 2023, 22(7): 557-560.
- 10 Wang Z, Sun H, Liu H, et al. The water extracts of *Euonymus alatus* (Thunb.) Siebold attenuate diabetic retinopathy by mediating angiogenesis[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 284: 114782.
- 11 孙婧, 杨燕云, 许亮, 等. 鬼箭羽药材本草考证[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(10): 77-83.
- Sun J, Yang YY, Xu L, et al. Herbal textual research on Guijianyu (*Euonymus alatus*) [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2021, 23(10): 77-83.
- 12 李耀洋, 王书宇, 杨丹, 等. 梁晓春教授治疗糖尿病肾脏病的用药经验[J]. 基础医学与临床, 2024, 44(9): 1335-1340.
- LI YY, Wang SY, Yang D, et al. Professor Liang Xiaochun's experience in the treatment of diabetic kidney disease[J]. Basic Clin Med, 2024, 44(9): 1335-1340.
- 13 毛青云, 钟光辉, 徐仕侃. 药对鬼箭羽-夏枯草治疗糖尿病肾病网络药理学机制探讨[J]. 中医药临床杂志, 2025, 37(2): 312-318.
- Mao QY, Zhong GH, Xu SK. Study on the network pharmacological mechanism of *Prunella vulgaris*-herb pair in the treatment of diabetic nephropathy [J]. Clin J Tradit Chin Med, 2025, 37(2): 312-318.
- 14 张缘, 何灵芝. 何灵芝治疗慢性肾脏病常用药对举隅[J]. 成都中医药大学学报, 2021, 44(4): 80-83.
- Zhang Y, He LZ. Examples of commonly used clinical medicine suits by He Lingzhi for patients with chronic kidney diseases[J]. J Chengdu Univ Tradit Chin Med, 2021, 44(4): 80-83.
- 15 洪晓哲, 张耀夫, 赵进喜, 等. 赵进喜应用鬼箭羽、牛蒡子对药治疗糖尿病肾脏病经验探析[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(8): 4742-4744.
- Fu XZ, Zhang YF, Zhao JX, et al. Study on the couplet medicines of *Euonymus alatus* and *Fructus arctii* in treating diabetic kidney disease by Zhao Jinxi[J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(8): 4742-4744.
- 16 刘江腾, 李潇然, 张华. 赵进喜从“虚、瘀、水、毒、风”论治糖尿病肾病[J]. 环球中医药, 2023, 16(10): 2042-2046.
- Liu JT, Li XR, Zhang H. Zhao Jinxi's treatment of diabetic nephropathy based on the theory of "deficiency, stasis, water, toxin, and wind"[J]. Global Tradit Chin Med, 2023, 16(10): 2042-2046.
- 17 杜雨璇, 谢治深, 徐江雁, 等. 鬼箭羽化学成分和药理作用的研究进展及其质量标志物预测[J]. 天然产物研究与开发, 2024, 36(6): 1064-1081, 1044.
- Du YX, Xie ZS, Xu JY, et al. Research progress on chemical compounds and pharmacological effects of *Euonymus alatus* (Thunb.) Siebold and predictive analysis on quality markers[J]. Nat Prod Res Develop, 2024, 36(6): 1064-1081, 1044.
- 18 谢思奇, 刘光珍, 郭婷婷. 基于网络药理学探讨鬼箭羽治疗糖尿病肾病的作用机制[J]. 中医临床研究, 2021, 13(22): 32-36.
- Xie SQ, Liu GZ, Guo TT. The mechanism of *Euonymus alatus* on diabetic nephropathy based on network pharmacology [J]. Clin J Chin Med, 2021, 13(22): 32-36.
- 19 Zhai X, Lenon GB, Xue CC, et al. *Euonymus alatus*: A review on its phytochemistry and antidiabetic activity[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, 2016: 9425714.
- 20 陈云华, 龚慕辛, 卢旭然, 等. 鬼箭羽的降糖有效部位的化学成分研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(7): 42-43.
- Chen YH, Gong MX, Lu XR, et al. Study on the constituents from *Euonymus alatus* in hypoglycemic effective extracts [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2010, 16(7): 42-43.
- 21 汪洋, 叶河杨, 申小年. 基于网络药理学探索鬼箭羽治疗糖尿病的机制[J]. 中国中医药现代远程教育, 2024, 22(4): 87-91.
- Wang Y, Ye HY, Shen XN. Study on the mechanism of twig of *Euonymus alatus* in treating diabetes from the perspective of network pharmacology [J]. Chin Med Modern Dis Edu Chin, 2024, 22(4): 87-91.
- 22 卜祥辉, 安海燕, 安晓娜, 等. 基于网络药理学与分子对接探究鬼箭羽治疗糖尿病肾病的作用机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(10): 1564-1573.
- Bu XH, An HY, An XN, et al. Mechanism of *Euonymus alatus* in treatment of diabetic nephropathy based on network pharmacology and molecular docking [J]. J Hunan Univ Chin Med, 2021, 41(10): 1564-1573.
- 23 Yoon WJ, Min HJ, Cho HD, et al. Bioactivity evaluation and phytochemical characterization of *Euonymus alatus* (Thunb.) Siebold leaf extract [J]. Biomedicines,

- 2024, 12(12): 2928.
- 24 王瑾瑾, 牛钰琪, 马倩倩, 等. 鬼箭羽对糖尿病肾病小鼠肾脏结构及功能的影响[J]. 郑州大学学报(医学版), 2024, 59(4): 454-458.
Wang JJ, Niu YQ, Ma QQ, et al. Effects to *Euonymus alatus* on renal structure and function of diabetic nephropathy mice [J]. J Zhengzhou Univ (Med Sci), 2024, 59(4): 454-458.
- 25 Yamashita H, Matsuzaki M, Kurokawa Y, et al. Four new triterpenoids from the bark of *Euonymus alatus* forma *ciliato-dentatus* [J]. Phytochem Lett, 2019, 31: 140-146.
- 26 郭延秀, 席少阳, 马毅, 等. 鬼箭羽化学成分及药理活性研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(18): 2305-2316.
Guo YX, Xi SY, Ma Y, et al. Advances in the chemical constituents and pharmacological activities of the *Euonymus alatus*[J]. Chin J Modern App Pharm, 2021, 38(18): 2305-2316.
- 27 Akdad M, Ameziane R, Khallouki F, et al. Antidiabetic phytocompounds acting as glucose transport stimulators [J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2023, 23(2): 147-168.
- 28 Yang Y, Dai S, Deng F, et al. Recent advances in medicinal chemistry of oleanolic acid derivatives[J]. Phytochemistry, 2022, 203: 113397.
- 29 Santos-Lozano JM, Rada M, Lapetra J, et al. Prevention of type 2 diabetes in prediabetic patients by using functional olive oil enriched in oleanolic acid: The PRE-DIABOLE study, a randomized controlled trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(11): 2526-2534.
- 30 de Moura E Dias M, Dos Reis SA, da Conceição LL, et al. Diet-induced obesity in animal models: Points to consider and influence on metabolic markers[J]. Diabetol Metab Syndr, 2021, 13(1): 32.
- 31 Pan D, Qu Y, Shi C, et al. Oleanolic acid and its analogues: Promising therapeutics for kidney disease [J]. Chin Med, 2024, 19(1): 74.
- 32 Mei H, Jing T, Liu H, et al. Ursolic acid alleviates mitotic catastrophe in podocyte by inhibiting autophagic P62 accumulation in diabetic nephropathy [J]. Int J Biol Sci, 2024, 20(9): 3317-3333.
- 33 Yan Z, Han Z, Hu X, et al. Two new sesquiterpenes from *Euonymus alatus* [J]. Helvetica Chimica Acta, 2013, 96(1): 85-92.
- 34 Gong M, Guo Y, Dong H, et al. Trigonelline inhibits tubular epithelial-mesenchymal transformation in diabetic kidney disease *via* targeting Smad7[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 168: 115747.
- 35 Kanlaya R, Subkod C, Nanthawuttiphon S, et al. The protective effect of caffeine against oxalate-induced epithelial-mesenchymal transition in renal tubular cells *via* mitochondrial preservation[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 171: 116144.
- 36 Rayego-Mateos S, Morgado-Pascual JL, Opazo-Ríos L, et al. Pathogenic pathways and therapeutic approaches targeting inflammation in diabetic nephropathy [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(11): 3798.
- 37 Yu J, Liu Y, Li H, et al. Pathophysiology of diabetic kidney disease and autophagy: A review [J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(30): e33965.
- 38 Mazzieri A, Porcellati F, Timio F, et al. Molecular targets of novel therapeutics for diabetic kidney disease: A new era of nephroprotection[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(7): 3969.
- 39 Watanabe K, Sato E, Mishima E, et al. What's New in the molecular mechanisms of diabetic kidney disease: Recent advances[J]. Int J Mol Sci, 2022, 24(1): 570.
- 40 周予梦, 夏敏, 尹婷婷, 等. 香橙素通过PPAR γ 介导改善血管内皮细胞胰岛素抵抗[J]. 江西医药, 2021, 56(3): 269-272.
Zhou YM, Xia M, Yin TT, et al. Aromadendrin improve insulin resistance in vascular endothelial cells *via* PPAR γ mediation[J]. Jiangxi Med J, 2021, 56(3): 269-272.
- 41 Lee SK, Hwang JY, Song JH, et al. Inhibitory activity of *Euonymus alatus* against α -glucosidase *in vitro* and *in vivo*[J]. Nutr Res Pract, 2007, 1(3): 184-188.
- 42 Liu H, Guan H, Tan X, et al. Enhanced alleviation of insulin resistance *via* the IRS-1/Akt/FOXO1 pathway by combining quercetin and EGCG and involving miR-27a-3p and miR-96-5p [J]. Free Radic Biol Med, 2022, 181: 105-117.
- 43 Dong R, Zhang X, Liu Y, et al. Rutin alleviates End-MT by restoring autophagy through inhibiting HDAC1 *via* PI3K/AKT/mTOR pathway in diabetic kidney disease[J]. Phytomedicine, 2023, 112: 154700.
- 44 Opazo-Ríos L, Mas S, Marín-Royo G, et al. Lipotoxicity and diabetic nephropathy: Novel mechanistic insights and therapeutic opportunities[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(7): 2632.
- 45 Lucero D, Miksztowicz V, Macri V, et al. Overproduction of altered VLDL in an insulin-resistance rat model: Influence of SREBP-1c and PPAR- α [J]. Clin Investig Arterioscler, 2015, 27(4): 167-174.
- 46 李娟娥, 王磊, 秦灵灵, 等. 鬼箭羽对2型糖尿病大鼠糖脂代谢及脂肪细胞因子的影响[J]. 中医药导报, 2010, 16(11): 1-3.

- Li JE, Wang L, Qin LL, et al. Effects of Winged Euonymus Twig on insulin resistance and adipo-cytokines in T2DM rats[J]. Guide J Tradit Chin Med Pharm, 2010, 16(11): 1-3.
- 47 Moller DE, Berger JP. Role of PPARs in the regulation of obesity-related insulin sensitivity and inflammation[J]. Int J Obes Relat Metab Disord, 2003, 27(Suppl 3): S17-S21.
- 48 Wu X, Zhang D, Wang Y, et al. AGE/RAGE in diabetic kidney disease and ageing kidney[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 171: 260-271.
- 49 Hagiwara S, Sourris K, Ziemann M, et al. RAGE deletion confers renoprotection by reducing responsiveness to transforming growth factor- β and increasing resistance to apoptosis[J]. Diabetes, 2018, 67(5): 960-973.
- 50 王瑾瑾, 牛钰琪, 马倩倩, 等. 基于AGEs-RAGE信号转导通路的鬼箭羽干预糖尿病肾病小鼠作用机制研究[J]. 中国慢性病预防与控制, 2025, 33(2): 126-134.
Wang JJ, Niu YQ, Ma QQ, et al. Study on mechanism of *Euonymus alatus* intervention in diabetic kidney disease mice based on AGEs-RAGE signal transduction pathway[J]. Chin J Prevent Control Chronic Dis, 2025, 33(2): 126-134.
- 51 Jin Q, Liu T, Qiao Y, et al. Oxidative stress and inflammation in diabetic nephropathy: Role of polyphenols[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1185317.
- 52 王超, 魏翠婷, 李润, 等. 山柰酚通过改善肾小管上皮细胞的氧化应激与炎症反应减轻1型糖尿病小鼠肾损伤[J]. 解放军医学院学报, 2024, 45(3): 261-269.
Wang C, Wei CT, Li R, et al. Kaempferol alleviates renal injury in type 1 diabetic mice by improving oxidative stress and inflammation in renal tubular epithelial cells [J]. Acad J Chin PLA Med School, 2024, 45(3): 261-269.
- 53 玄露露, 李彦秋, 王怀杰, 等. 山柰酚调控 AMPK/NOX4 通路抑制高糖诱导的肾小球系膜细胞氧化应激和胞外基质积聚[J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(7): 1102-1111.
Xuan LL, Li YQ, Wang HJ, et al. Kaempferol inhibited high glucose-induced oxidative stress and extracellular matrix accumulation in glomerular mesangial cells through regulating AMPK/NOX4 pathway[J]. Nat Prod Res Develop, 2021, 33(7): 1102-1111.
- 54 Ding T, Wang S, Zhang X, et al. Kidney protection effects of dihydroquercetin on diabetic nephropathy through suppressing ROS and NLRP3 inflammasome[J]. Phyto-medicine, 2018, 41: 45-53.
- 55 王函, 文辉, 赖俊玉, 等. 基于网络药理学结合体内实验揭示黄芪-鬼箭羽方治疗糖尿病肾病的核心靶点及分子机制[J]. 临床合理用药, 2023, 16(33): 150-155.
Wang H, Wen H, Lai JY, et al. Revealing the core targets and molecular mechanisms of Huangqi-*Euonymus alatus* Formula in treating diabetic nephropathy based on network pharmacology combined with *in vivo* experiments[J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2023, 16(33): 150-155.
- 56 Wang C, Pan Y, Zhang Q, et al. Quercetin and allopurinol ameliorate kidney injury in STZ-treated rats with regulation of renal NLRP3 inflammasome activation and lipid accumulation[J]. PLoS One, 2012, 7(6): e38285.
- 57 王瑾瑾, 崔文飞, 窦雪伟, 等. 鬼箭羽通过调节 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药信号通路延缓糖尿病肾病的进展[J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(7): 1243-1255.
Wang JJ, Cui WF, Dou XW, et al. *Euonymus alatus* delays progression of diabetic kidney disease in mice by regulating EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance signaling pathway[J]. J Southern Med Univ, 2024, 44(7): 1243-1255.
- 58 Liu J, Zhang Y, Sheng H, et al. Hyperoside suppresses renal inflammation by regulating macrophage polarization in mice with type 2 diabetes mellitus[J]. Front Immunol, 2021, 12: 733808.
- 59 甄百新, 陈昊昱, 麦麦提亚森·多力昆, 等. 基于 5hmC-Seal 测序技术对加减补阳还五汤治疗糖尿病肾病的分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(11): 208-217.
Zhen BX, Chen HY, Maimaitiyasen DLK, et al. Analysis of treatment of diabetic kidney disease with modified Buyang Huanwutang based on 5hmC-Seal sequencing technology [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(11): 208-217.
- 60 吕艳杭, 姚木铭, 杨达龙, 等. 越婢汤加味含药血清对 H_2O_2 诱导的肾小管上皮细胞 HK-2 间充质转化的影响及其机制 [J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(8): 1927-1932.
Lv YH, Yao MM, Yang DL, et al. Effect and mechanism of drug-containing serum of modified Yuebi Decoction on H_2O_2 -induced mesenchymal transition of renal tubular epithelial cell line HK-2 [J]. Chin J Gerontol, 2025, 45(8): 1927-1932.
- 61 崔梦娇, 徐启明, 曹玉, 等. 王不留行黄酮苷调控 STAT3 改善肾纤维化模型小鼠 EMT 的机制研究[J]. 中国药理学通报, 2025, 41(4): 745-752.
Cui MJ, Xu QM, Cao Y, et al. Study on mechanism of Vaccarin improving EMT in renal fibrosis model mice through regulating STAT3 [J]. Chin Pharmacol Bull, 2025, 41(4): 745-752.
- 62 徐思宇, 王婉婷, 邵命海. 中药单体调控 TGF- β 1/

- Smad 信号通路防治糖尿病肾病研究进展[J]. 河南中医, 2024, 44(8): 1252-1259.
- Xu SY, Wang WT, Shao MH. Research progress in the prevention and treatment of diabetes nephropathy by TGF- β 1/Smad signaling pathway regulated by Chinese medicinal monomers [J]. Henan Tradit Chin Med, 2024, 44(8): 1252-1259.
- 63 喻信林, 宋莹, 张宇晴, 等. 山奈酚对高糖诱导的人肾上皮细胞增殖与凋亡的影响[J]. 实用癌症杂志, 2024, 39(7): 1100-1104, 1114.
- Yu XL, Song Y, Zhang YQ, et al. Effects of kaempferol on proliferation and apoptosis of human renal epithelial cells under high glucose [J]. Pract J Cancer, 2024, 39(7): 1100-1104, 1114.
- 64 王丽君, 杨熙凯, 徐冰, 等. 糖肾1号方含药血清对高糖环境下培养的 HK-2 细胞中 TGF- β 1、 α -SMA、FN mRNA 和蛋白水平的影响[J]. 天津中医药, 2018, 35(10): 764-768.
- Wang LJ, Yang XK, Xu B, et al. Effect of Tangshen No. 1 prescription contained serum on the levels of TGF- β 1, α -SMA, FN mRNA and protein in HK-2 cells cultured in high glucose environment [J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2018, 35(10): 764-768.
- 65 张威, 甄仲, 黄文政, 等. 复方鬼箭羽合剂对糖尿病肾病大鼠肾组织 Smad4、Smad7 的影响[J]. 深圳中西医结合杂志, 2011, 21(3): 129-132, F0003.
- Zhang W, Zhen Z, Huang WZ, et al. Effect of *Euonymus alatus* compound on expression of Smad4 and Smad7 in nephridial tissue of rat with diabetic nephropathy [J]. Shenzhen J Integr Tradit Chin Western Med, 2011, 21(03): 129-132, F0003.
- 66 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.
- Liu P, Shen ZR, Wang C, et al. Tangshen Formula ameliorates renal fibrosis of diabetic kidney disease through regulating the FXR/vimentin/ α -SMA pathway [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2022, 45(12): 1196-1204.
- 67 王俊青, 余惠凡, 黄林生, 等. 金丝桃苷通过抑制 YAP 改善肾小管间质纤维化[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2025, 54(2): 190-197.
- Wang JQ, Yu HF, Huang LS, et al. Hypericin ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis via inhibiting YAP [J]. Acta Med Univ Sci Technol Huazhong, 2025, 54(2): 190-197.

[本文编辑] 陈思润