◇ 综述与讲座 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Jul; 31(7): 928-936

黄芪活性成分改善糖尿病肾病脂代谢紊乱的研究进展

郑丽萍[1,2,3]，朱　晗[1,2,3]，赵克勤[2]，黄　勇[3]，刘　鹏[2]

[1]江西中医药大学，南昌 330004，江西；
[2]中国中医科学院西苑医院，北京 100091；
[3]江西中医药大学附属医院肾病科，南昌 330006，江西

摘 要　糖尿病肾病（diabetic kidney disease，DKD）是一种继发于糖尿病的常见微血管并发症。其发病率呈现逐年增加的趋势，严重威胁糖尿病患者的预后和生活质量。目前临床上对于DKD的治疗选择有限，难以有效阻止其进展。在DKD复杂的病理生理机制中，脂代谢紊乱扮演着重要角色，不仅促进肾内脂质沉积，还通过脂毒性加速肾脏损伤进程。近年来，中草药因其在改善DKD脂代谢紊乱方面具有显著效果而备受关注。黄芪是治疗DKD的常用中草药，在DKD的治疗中表现出显著的肾脏保护作用。黄芪富含黄芪甲苷Ⅳ、芒柄花素、槲皮素、山奈酚等活性成分，在改善DKD脂代谢紊乱方面展现出独特优势，其不仅可以有效改善脂代谢异常，还可以减少肾脏脂质沉积。本文系统综述了黄芪活性成分改善DKD脂代谢紊乱的作用研究进展，为临床治疗DKD策略提供理论依据。

关键词　糖尿病肾病；黄芪；活性成分；脂代谢紊乱；中草药

中图分类号：R587.2；R285.5
文献标志码：A
文 章 编 号：1009-2501(2026)07-0928-09

2025-09-19 收稿　2025-10-12 修回
北京市自然科学基金面上项目（7232326）；国家自然科学基金面上项目（82274489，82575000）；国家自然科学基金地区基金项目（82060849）

郑丽萍，女，在读研究生，研究方向：中医药防治慢性肾脏病的基础及临床研究。
E-mail: zlp18307007805@163.com
黄勇，通信作者，男，博士，副主任医师，博士生导师，研究方向：中医药防治慢性肾脏病的基础及临床研究。
E-mail: huangy870613@126.com
刘鹏，共同通信作者，男，博士，副研究员，研究方向：中医药防治慢性肾脏病的基础及临床研究。
E-mail: drliupeng@sina.cn

doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.07.009

糖尿病肾病（diabetic kidney disease，DKD）是糖尿病最常见的并发症之一，也是导致全球终末期肾病的主要原因[1]。据国际糖尿病联盟（IDF）统计，预计到2045年全球糖尿病患者人数将达到7.83亿，其中20%~40%的患者将发展为DKD[2]。其临床特征主要表现为持续性蛋白尿和肾小球滤过率进行性下降[3]。DKD的发病机制复杂，涉及糖代谢异常、脂代谢紊乱、氧化应激、炎症反应、血流动力学改变等多种因素[4]。其中，脂代谢紊乱是DKD进展的关键病理机制，不仅促进肾内脂质沉积，还通过脂毒性加速肾脏损伤进程，与肾脏损伤形成恶性循环[5]。肾内脂质沉积可进一步诱导足细胞损伤、系膜基质增生以及肾小管上皮细胞损伤，进而促进肾小球硬化和肾间质纤维化，加速DKD的进展[6]。因此，改善脂代谢紊乱已成为DKD治疗的重要策略之一。

近年来，来源于植物和传统中药的天然活性成分在DKD的治疗方面展现出独特优势[7]。中草药黄芪是来源于豆科植物蒙古黄芪或皂荚黄芪的干燥根，具有降血糖、降血脂、抗氧化应激等功能，在DKD的治疗中表现出显著的肾脏保护作用[8]。多项研究表明，在常规治疗基础上加用含黄芪的制剂，可进一步改善DKD患者的血脂谱和肾功能指标。一项针对黄芪注射液的系统性Meta-分析协议汇总了多个随机对照试验数据，结果显示联合治疗能显著降低24小时尿蛋白排泄、改善肾功能指标[9]。现代药理学研究发现，黄芪富含多糖类、皂苷类及黄酮类三大活性成分，在DKD脂代谢紊乱的治疗中展现出显著潜力。特别是近年来，随着代谢组学、分子生物学、网络药理学等技术的发展，黄芪活性成分调控脂代谢紊乱的分子机制逐渐被揭示。本文系统综述了黄芪活性成分改善DKD脂代谢紊乱的作用机制和研究

进展，为临床应用提供理论依据。

1　黄芪活性成分改善 DKD 脂代谢紊乱的作用机制研究

中草药黄芪作为天然活性产物的宝库，含有多种具有调节脂代谢紊乱的活性成分，包括黄芪甲苷Ⅳ（Astragaloside Ⅳ，AS-Ⅳ）、芒柄花素（Formononetin）、槲皮素（Quercetin）、山奈酚（Kaempferol）等。这些活性成分通过多靶点、多通路的作用方式，能够干预 DKD 中的脂代谢异常，从而发挥肾脏保护作用（Tab.1 和 Fig.1）。

1.1　黄芪甲苷Ⅳ　黄芪甲苷Ⅳ是黄芪的关键皂苷类成分，具有显著的抗氧化、抗炎、抗纤维化以及免疫调节特性等多种药理作用，在 DKD 中发挥肾脏保护作用[10]。它通过改善肾小球和肾小管的组织学和功能，有效延缓 DKD 的进程，在保护肾脏免受 DKD 侵害方面发挥重要作用[11]。越来越多的证据表明，黄芪甲苷Ⅳ可以通过多种机制调节脂代谢紊乱来延缓 DKD 的发生和进展。

1.1.1　CD36/ROS/NLRP3 信号通路　CD36 是一种 B 类清除受体，是肾脏中介导游离脂肪酸与氧化低密度脂蛋白摄取的关键跨膜糖蛋白[12]。CD36 主要在肾脏的肾小管上皮细胞、足细胞和系膜细胞中表达，通过促进脂质积累、触发氧化应激及激活核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3（NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3，NLRP3）炎症小体等信号通路，加剧肾脏炎症反应与纤维化病变[13]。NLRP3 炎症小体是一种 IL-1β 家族细胞因子激活蛋白复合物，由先天免疫受体蛋白 NLRP3、接头蛋白 ASC 和炎性蛋白酶 caspase-1 组成[14]。在 DKD 中，NLRP3 的激活直接导致足细胞损伤及肾小球脂质沉积，选择性抑制剂 MCC950 能够有效抑制 NLRP3 炎症小体活性，并且通过抑制活性氧（reactive oxygen species，ROS）生成和恢复线粒体功能显著减轻肾组织脂质积累[15]。实验表明，黄芪甲苷Ⅳ通过抑制 CD36 减少脂质摄取，进而阻断 CD36/ROS/NLRP3 信号通路，同时上调 CPT-1/PPAR-α 促进脂肪酸氧化，共同改善脂代谢紊乱和肾损伤。这一机制在高脂饮食联合链脲佐菌素（HFD/STZ）诱导的 DKD 大鼠模型中和棕榈酸钠（sodium palmitate，PA）诱导的人肾小管上皮细胞（HK-2）中均得到验证。具体表现为黄芪甲苷Ⅳ显著降低 DKD 大鼠的血清总胆固醇（total cholesterol，TC）、甘油三酯（triacylglycerol，TG）和低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol，LDL-C）水平，减轻肾脏脂质积累，以及减少 PA 诱导的 HK-2 细胞内脂滴形成[16]。

1.1.2　Klotho/NF-κB/NLRP3 信号通路　Klotho 是一种于 1997 年发现的与衰老调控相关的基因所编码的跨膜蛋白，主要表达于肾脏，具有包括抗氧化、抗炎、抗细胞凋亡和延缓衰老在内的多重生物学功能[17]。近年来，Klotho 在 DKD 中的作用引起了越来越多的关注。Klotho 能够抑制与 DKD 相关的氧化应激、炎症和纤维化通路，并抑制细胞凋亡和细胞焦亡。Li 等[18]发现，在 DKD 早期，Klotho 通过下调早期生长反应因子-1（early growth response-1，Egr-1）抑制上皮-间质转化（EMT）进程。高糖环境下，Klotho 过表达可降低 Egr-1 表达和 ERK1/2 磷酸化水平，减少肾小管间质纤维化。此外，一项荟萃分析证实，低血清 Klotho 水平与 DKD 患者肾功能恶化、心血管事件及全因死亡率显著相关，尤其在年龄较大、eGFR 较低的子群体中[19]。在干预策略方面，实验研究表明，在高葡萄糖环境中，黄芪甲苷Ⅳ可能通过调控 Klotho/NF-κB/NLRP3 信号轴，减轻足细胞焦亡，从而保护 DKD 肾小球和足细胞免受高糖损伤。并且，黄芪甲苷Ⅳ还能剂量依赖性地降低 DKD 大鼠血清中 TC 和 TG 水平，减轻肾脏脂质沉积，有效改善脂代谢紊乱，进而起到保护肾功能的作用[20]。

1.1.3　HIF-1α/HMOX1 信号通路　值得注意的是，多组学分析也表明黄芪甲苷Ⅳ对 DKD 脂代谢紊乱具有调节作用。Liu 等[21]通过蛋白质组学与脂质组学联合分析发现，黄芪甲苷Ⅳ能够从系统性和肾脏局部两个层面有效调节脂质代谢。在整体代谢水平上，黄芪甲苷Ⅳ干预显著降低 DKD 小鼠血清中的 TG、LDL-C 和非酯化脂肪酸水平，减少循环脂质负荷；在肾脏组织中，黄芪甲苷Ⅳ不仅明显减轻肾小管上皮细胞的脂滴沉积和线粒体结构损伤，还系统性地重塑肾脏脂质谱，显著下调促炎及促纤维化脂质代谢物如磷脂酰胆碱、鞘磷脂、神经酰胺等的水平，同时上调具有线粒体保护作用的磷脂酸。机制研究表明，黄芪甲苷Ⅳ对脂代谢的调控与其对血红素加氧酶 1（HMOX1）的抑制作用密切相关。HMOX1 作为差异最显著的脂代谢相关蛋白，与多种有害脂质代谢物呈正相关，黄芪甲苷Ⅳ通过抑制 HMOX1 表达从而减轻脂质介导的肾损伤。进一步分析显示，黄芪甲苷Ⅳ通过

抑制 HIF-1α/HMOX1 信号通路，调控铁死亡关键蛋白表达，降低脂质过氧化水平，最终改善 DKD 相关的脂代谢紊乱和肾脏损伤。

综上表明，黄芪甲苷Ⅳ不仅能够有效改善 DKD 脂代谢异常，还能通过调节脂质代谢相关基因的表达，减少脂质在肾脏中的沉积，从而延缓 DKD 的进展。

1.2 芒柄花素 芒柄花素是黄芪中常见的黄酮类化合物，具有多种药理作用，例如抗氧化应激、抗炎、调节血糖和血脂等，被广泛报道可以改善 DKD 患者的肾功能[22]。最近的研究报道，芒柄花素具有调节糖脂代谢失衡作用，在改善 DKD 脂代谢紊乱和肾脏损伤方面具有显著效果。

1.2.1 Smad3 蛋白 Smad3 是转化生长因子-β（transforming growth factor-β, TGF-β）信号通路中的关键细胞内信号转导蛋白[23]。当 TGF-β 与受体结合后，Smad3 被磷酸化激活，并与 Smad4 形成复合物转入细胞核，作为转录因子调控靶基因表达[24]。Smad3 在多种肾纤维化模型中高度激活，并在肾脏纤维化过程中起核心调控作用[25]。该蛋白能够特异性识别并结合胶原蛋白基因的启动子区域，增强胶原蛋白及纤连蛋白的转录水平，从而驱动肾纤维化的发展[26]。Smad3 缺失小鼠及特异性抑制 Smad3 可在梗阻性肾病、DKD、叶酸肾病等多种肾脏疾病模型中显著减轻纤维化进程[27]。Ji 等[28]研究发现，Smad3 敲除小鼠在 UUO 肾脏损伤模型中表现出显著的抗纤维化作用。其效果优于 TGF-β 受体Ⅱ（TβRⅡ）敲除，且能同时抑制炎症和凋亡。实验研究报道，芒柄花素在 DKD 模型（db/db 小鼠）中显著抑制 Smad3 基因和蛋白表达，减少细胞外基质沉积，从而缓解肾小球硬化和肾间质纤维化，进一步对 DKD 发挥肾功能保护作用。此作用同时伴随糖脂代谢指标的改善：降低血糖、胰岛素抵抗指数、TC、TG 和 LDL-C，并提高了胰岛素敏感指数，显著改善了 db/db 小鼠的糖脂代谢异常[29]。

1.2.2 Sirt1/Nrf2/ARE 信号通路 核因子 E2 相关因子 2/抗氧化反应元件（nuclear factor erythroid 2-related factor 2/antioxidant response element, Nrf2/ARE）信号通路是细胞内部最为关键的抗氧化防御途径[30]。Nrf2 是细胞中的关键转录因子，通过调控数百个涉及抗氧化反应、代谢调节及细胞保护的基因表达，在维持氧化还原稳态中发挥核心作用[31]。在氧化应激等刺激下，Nrf2 脱离其抑制剂 KEAP1，进入细胞核，与小型 Maf 蛋白结合，识别并结合 ARE，启动一系列靶基因的转录，保护细胞免受损伤[32]。Nrf2/ARE 信号通路的激活已被证明可以通过增强包括血红素加氧酶-1（HO-1）和超氧化物歧化酶 1（SOD-1）等内源性抗氧化酶的表达，有效清除细胞内过量的活性氧，减轻氧化应激[33]。这一过程进而抑制了氧化应激诱导的纤维化损伤在 DKD 中的发展，对 DKD 起着十分重要的保护作用。Chen 等[34]研究显示，芍药醇可以通过上调 Sirtuin 1（Sirt1）促进 Nrf2/ARE 通路的激活来改善 DKD 的纤维化，从而减缓 DKD 的进展。最近一项实验研究表明，芒柄花素显著降低了 db/db 小鼠血清中肌酐、尿素氮、TG 和 TC 的水平，明显改善糖尿病小鼠的脂代谢紊乱。在具体的分子机制方面研究证实了芒柄花素通过上调 Sirt1 的表达以激活 Nrf2/ARE 信号通路，改善 DKD 中的氧化应激以防止肾纤维化的进展，更好地保护肾脏[35]。

以上表明芒柄花素能够有效改善 DKD 脂代谢异常，进一步发挥肾脏保护作用，但其能否减少脂质在肾脏中的沉积有待进一步阐明。

1.3 槲皮素 槲皮素是黄芪里面黄酮类化合物的活性成分之一，具有广泛的生物活性，包括抗氧化、抗衰老、抗炎等，被证明对糖尿病及其并发症具有广泛的药理作用[36]。值得关注的是，越来越多的研究显示槲皮素对 DKD 相关脂代谢紊乱具有显著的改善作用，它可以通过多种分子机制调节脂质代谢，减轻脂毒性对肾脏的损害。

1.3.1 SCAP-SREBP2-LDLr/HMGCR 信号通路 SCAP-SREBP2-LDLr/HMGCR 通路是调节脂代谢紊乱的核心靶标[37]。低密度脂蛋白受体（low-density lipoprotein receptor, LDLr）是维持全身胆固醇稳态的主要脂蛋白受体，固醇调节元件结合蛋白 2（sterol regulatory element-binding protein 2, SREBP2）及其伴侣蛋白——SREBP 切割激活蛋白（SREBP cleavage-activating protein, SCAP）是 LDLr 转录的两个重要调节因子[38]。SREBPs 作为调控脂质合成的关键转录因子，包含 SREBP-1a、SREBP-1c 和 SREBP-2 三种亚型：SREBP-1a 主要参与整体脂质合成，SREBP-1c 主要负责脂肪酸和 TG 的合成，SREBP-2 则特异性调控胆固醇合成[39]。在糖尿病状态下，高血糖和胰岛素抵抗可导致 SREBPs 过度激活，促进脂肪酸和胆固醇的合成，从而加重脂代谢紊乱。研究报道，槲皮素通过抑制 SCAP-

SREBP2-LDLr/HMGCR 通路，能够减少肾脏胆固醇合成和摄取，改善 DKD 早期的脂质代谢紊乱。相关的实验数据显示槲皮素以剂量依赖性方式显著降低了 db/db 小鼠的血清 TC、TG 和 LDL-C 水平，升高了高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C）水平，并且可以有效逆转肾脏肾小球和肾小管细胞中的脂质积累，进一步减轻肾损伤[40]。

1.3.2　TGF-β1/Smad 信号通路　转化生长因子-β1/Smad（transforming growth factor-β1/Smad, TGF-β1/Smad）信号通路是足细胞损伤的核心驱动因素，通过纤维化、炎症及表观遗传调控介导病变[41]。TGF-β1 是一种具有多种功能的细胞因子，被认为可以控制广泛的细胞过程，如生长、伤口修复、细胞死亡、分化和纤维化等[42]。它在 DKD 患者肾小球中高表达，通过 EMT 和凋亡途径促进足细胞丢失，是蛋白尿和肾小球硬化的关键驱动因子[43]。Smad 蛋白是 TGF-β1 信号通路的关键细胞内介质，在 DKD 中扮演重要角色，其中以 Samd2/3/4/7 被广为研究。在高糖环境下，Smad3 磷酸化被激活，导致细胞骨架蛋白紊乱和转胶蛋白表达上调，破坏足细胞结构完整性。而抑制 Smad3 磷酸化可逆转这些异常，保护足细胞[44]。在 DKD 中，TGF-β1 与受体 TβRⅡ/TβRⅠ结合后，磷酸化 Smad2/3，形成 Smad2/3-Smad4 复合物转入核内，上调 EMT 相关基因，促使足细胞失去极性并获得迁移能力[45]。Li 等[46]研究表明，二十二碳六烯酸（DHA）联合骨髓间充质干细胞（BMSCs）可通过抑制 TGF-β1/Smad 通路，减轻足细胞损伤和肾纤维化，改善蛋白尿。在治疗策略方面，实验研究显示，给予槲皮素治疗后，可以抑制 TGF-β1/Smad 信号通路和减轻氧化应激，保护 DKD 大鼠足细胞免受损伤。同时槲皮素还能够显著降低 DKD 大鼠的血糖、蛋白尿、肌酐清除率、血尿素氮和 TC 水平，有效改善脂代谢异常[47]。

1.3.3　Sirt1/Nrf2/HO-1 信号通路　Sirt1 是一种 NAD^+依赖性蛋白脱乙酰酶，在调节糖脂代谢、胰岛素抵抗、炎症、氧化应激、细胞凋亡和线粒体功能方面发挥着关键作用[48]。Sirt1 在肾脏中大量表达，当摄入高脂肪或高糖饮食时，其表达会减少；相反，在饥饿或营养剥夺的情况下，其表达则会增加[49]。越来越多的证据支持，Sirt1 在多种肾脏疾病中发挥着重要的保护作用。例如，白藜芦醇作为 Sirt1 的激活剂，可以通过激活 AMPK/Sirt1 通路，改善 DKD 小鼠模型的脂代谢失衡，减少蛋白尿和肾小球损伤[50]。Zhang 等[51]也展示了 Sirt1 通过调节代谢紊乱、炎症和抗氧化反应等方式在治疗各种肾脏疾病方面的有益优势。最近一项研究表明，槲皮素可能通过上调 Sirt1 的表达，激活 Nrf2/HO-1 通路，抑制 AGE/RAGE 通路，从而增强超氧化物歧化酶（SOD）、谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-Px）和过氧化氢酶（CAT）等抗氧化酶的活性，并降低丙二醛（MDA）水平。此外，槲皮素有助于提高 HDL-C 含量，降低 TG 和 LDL-C 水平。这些效应协同作用，可减轻肾脏脂质积累，最终有助于保护 DKD 的肾功能[52]。

综上可知，槲皮素不仅能够通过多种机制调节 DKD 脂代谢异常，还可以有效减少肾脏中的脂质沉积，从而延缓 DKD 进程。并且，根据现有的研究模型进行对比分析可知，db/db 小鼠更接近 2 型糖尿病 DKD 模型，但其脂代谢紊乱程度较轻，适合研究早期干预；HFD/STZ 大鼠脂毒性更显著，适合研究中晚期机制。

1.4　山奈酚　山奈酚是从黄芪中分离出来的黄酮类成分之一，具有多种药理活性，包括抗氧化、抗炎、心血管保护、抗凋亡、促自噬以及调节糖脂代谢等作用[53]。近年来，越来越多的研究关注山奈酚在糖尿病及其并发症防治中的应用价值。值得注意的是，有研究报道山奈酚具有调节 DKD 脂代谢紊乱的能力，从而减少糖尿病肾损伤并对 DKD 发挥保护作用。

腺苷酸活化蛋白激酶/雷帕霉素靶蛋白（AMP-activated protein kinase/mechanistic target of rapamycin, AMPK/mTOR）通路通过动态平衡自噬，在脂代谢紊乱中发挥核心作用[54]。AMPK 是一种进化上保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，在细胞中充当能量传感器，通过感知能量状态调控代谢与生长过程。该激酶通过协调上游信号与下游效应分子，抑制胆固醇与脂肪合成，并促进自噬及脂肪酸氧化，从而维持代谢平衡[55]。AMPK 对于调节葡萄糖和脂质代谢以及细胞生长、存活和炎症至关重要[56]。mTOR 是一种高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，存在于 mTOR 复合物 1（mTORC1）和 mTOR 复合物 2（mTORC2）两种功能不同的复合物，在调节生长、代谢、增殖和存活等细胞过程中起着核心作用[57]。mTOR 是自噬的关键抑制因子，其过度激活会加剧脂质积累和细胞损伤[58]。高糖环境下，AMPK 信号通路被抑制，并促进

mTOR 激活，从而抑制足细胞自噬并加重肾损伤。研究显示，白藜芦醇可以通过 AMPK/mTOR 通路介导的自噬改善 DKD 大鼠的脂质代谢[59]。相关实验表明，山奈酚可以通过调节 AMPK/mTOR 通路减少细胞凋亡和促进足细胞自噬，减轻肾组织病理学损伤，尤其是小鼠足细胞损伤。此外，山奈酚随着剂量的增加可以显著降低 db/db 小鼠血清 TC、LDL-C 水平，减轻肾脏内脂质蓄积，有效改善脂质代谢异常[60]。

综上所述，山奈酚不仅能够缓解 DKD 脂代谢异常，还可以有效改善肾脏中的脂质沉积及脂毒性损伤，进一步发挥 DKD 肾功能保护作用。

Tab.1 The potential renal protective effect of active components of Astragalus membranaceus

Active ingredient	Dosage	Time	Model	Signal pathways and targets	Changes of blood lipid index	Reference
Astragaloside Ⅳ	20, 40, 80 mg/kg	12 W	HFD/STZ rats HK-2 cells	CD36/ROS/NLRP3	TG↓, TC↓, LDL-C↓, BUN↓, Scr↓, UACR↓	[16]
	40, 80 mg/kg	12 W	HFD/STZ rats podocytes	Klotho/ NF-κB/NLRP3	TG↓, TC↓, SCr↓, BUN↓, UACR↓	[20]
	25, 50, 100 mg/kg	12 W	HFD/STZ mice HK-2 cells	HIF-1α/HMOX1	TG↓, LDL-C↓, BG↓	[21]
Formononetin	25, 50 mg/kg	8 W	db/db mice	Smad3	TG↓, TC↓, FBG↓, FINS↓, IRI↓, ISI↑	[29]
	25, 50 mg/kg	8 W	db/db mice GMCs	Sirt1/Nrf2/ARE	TG↓, TC↓, SCr↓, BUN↓, ACR↓	[35]
Quercetin	50, 100 mg/kg	10 W	db/db mice	SCAP-SREBP2-LDLr/ HMGCR	TG↓, TC↓, LDL-C↓, Crea↓, Urea↓, HDL-C↑	[40]
	50, 100 mg/kg	12 W	db/db mice	TGF-β1/Smad	TG↓, BUN↓, Ccr↓	[47]
	50 mg/kg	5 W	HFD/STZ rats	Sirt1/Nrf2/HO-1	TG↓, LDL-C↓, HDL-C↑	[52]
Kaempferol	50, 100 mg/kg	12 W	db/db mice	AMPK/mTOR	TC↓, LDL-C↓, SCr↓, UACR↓, FBG↓	[60]

2 黄芪活性成分改善 DKD 脂代谢紊乱的作用机制总结

DKD 的发病机制复杂，其中脂代谢紊乱作为可干预的重要环节，日益受到研究者们的关注。传统中草药黄芪富含多种活性成分，特别是黄芪甲苷Ⅳ、芒柄花素、槲皮素和山奈酚四种主要活性成分，它们通过多靶点、多途径调控 DKD 中的脂代谢紊乱，包括激活 Sirt1、AMPK，抑制 CD36、HMOX1，以及抑制 SREBP 通路以调节脂质合成与氧化，协同强大的抗氧化和抗炎作用，最终减轻脂毒性肾脏损伤，保护肾功能，在改善 DKD 脂代谢紊乱方面展现出显著效应。

此外，黄芪在临床常以复方形式应用，其多种活性成分通过药效协同和通路互补增强治疗效果。网络药理学研究揭示了黄芪-苍术配伍的科学内涵：黄芪中的槲皮素、山奈酚与苍术的苍术酮共同调控 PI3K/AKT/mTOR 信号轴，协调改善糖脂代谢[61]。黄芪-黄连等复方通过槲皮素、山柰酚等成分的互补作用，实现 AKT1/TNF/IL-6 等多靶点调控，效果优于单一成分[62]。芪黄固肾通络方（含黄芪）则通过降低 CTNNB1、JUN、NCOA1 等核心靶点表达，干预 AGE-RAGE 信号通路，减轻肾脏损伤[63]。值得注意的是，黄芪活性成分还能增强胰岛素敏感性，提高葡萄糖利用率，间接减少脂质异位沉积，实现“糖脂共调”。

3 现有研究局限性与未来展望

尽管黄芪中这些活性成分在改善 DKD 脂代谢紊乱方面展现出广阔前景，但当前研究仍存在一些明显的局限性。例如，大多数研究停留在动物模型或细胞实验阶段，临床研究数据相对不足；机制研究的深度不足，多数研究仍停留在表型观察和通路验证层面；活性成分的生物利用度普遍较低，如槲皮素和山奈酚口服吸收差，代谢快，限制了其临床应用。未来研究需聚焦于克服生物利

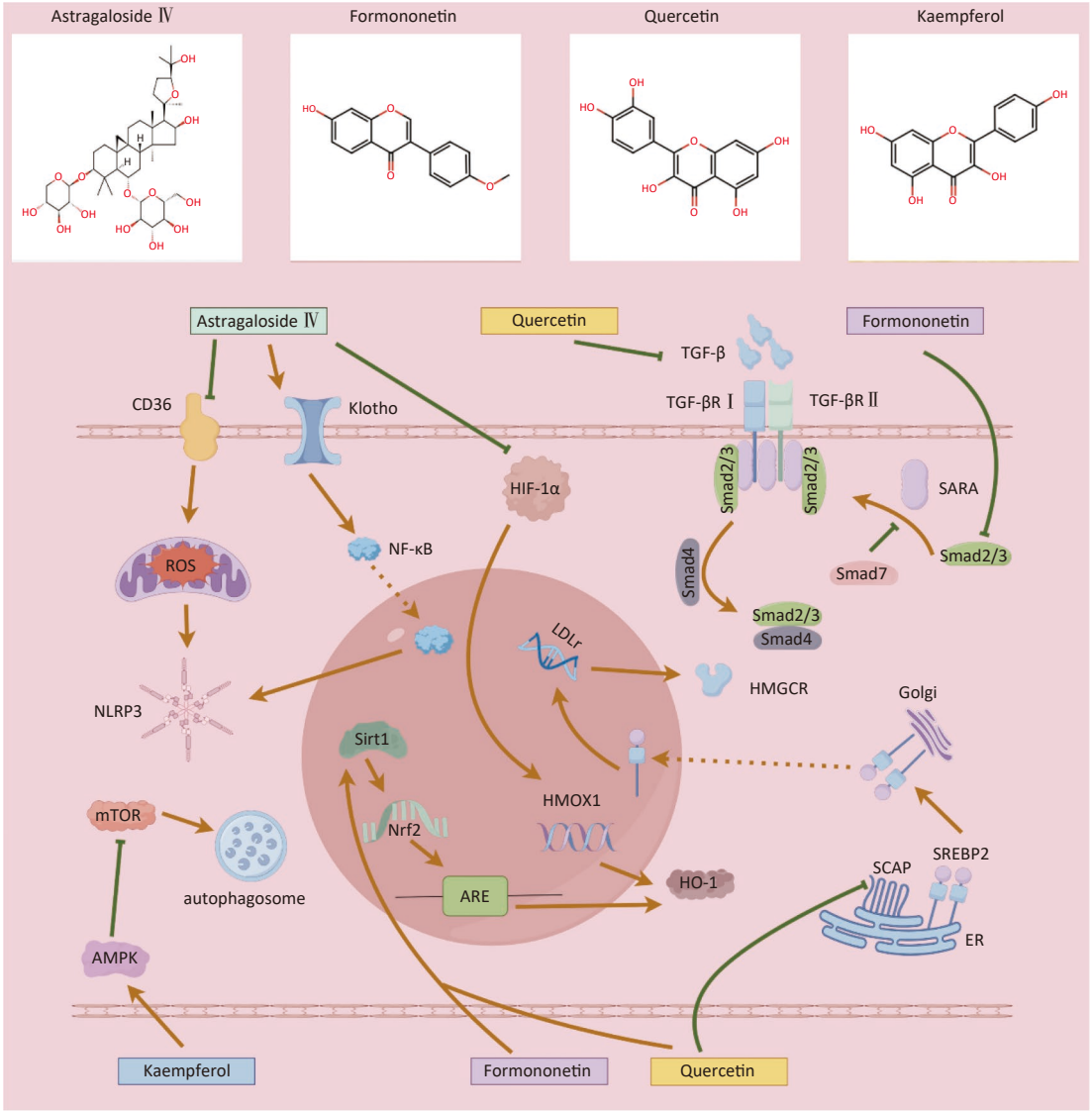


Fig.1 The mechanism of Astragalus membranaceus active ingredients improving lipid metabolism disorder in diabetic kidney disease

CD36: cluster of differentiation 36; ROS: reactive oxygen species; NLRP3: NOD-like receptor family pyrin domain containing 3; NF-κB: nuclear factor kappa β; HIF-1α: hypoxia-inducible factor 1-alpha; HO-1: heme oxygenase-1; Nrf2: nuclear factor erythroid 2-related factor 2; ARE: antioxidant response element; LDLr: low-density lipoprotein receptors; SREBP2: sterol regulatory element-binding protein 2; SCAP: SREBP cleavage-activating protein; HMGCR: 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase; TGF-β1: transforming growth factor-beta 1; Sirt1: sirtuin-1; AMPK: AMP-activated protein kinase; mTOR: mechanistic target of rapamycin.

用度瓶颈、深入解析精准作用机制、开展高质量的临床试验，如基于纳米载体技术的靶向递送系统，提高活性成分在肾脏蓄积；应用单细胞测序、空间转录组等前沿技术，揭示黄芪活性成分在肾脏不同细胞类型中的精确作用靶点和信号网络；结合代谢组学、蛋白质组学等技术，寻找预测黄芪治疗反应的生物标志物，实现精准用药等，以推动这些传统中药活性成分在现代医学中焕发新生，为全球 DKD 患者提供更有效、更安全的治疗选择。

参考文献

[1] Liu D, Chen X, He W, et al. Update on the pathogenesis, diagnosis, and treatment of diabetic tubulopathy [J]. Integr Med Nephrol Androl, 2024, 11(4): e23.

[2] 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.

[3] Uma A, Sivaraman S, Manoharan R, et al. Diabetic kidney disease in type 2 diabetes: a comprehensive review of epidemiology, pathophysiology, and therapeu-

tic advances [J]. J Pharm Bioallied Sci, 2025, 17(2): 33-35.

[4] Zhao H, Li Z, Yan M, et al. Irbesartan ameliorates diabetic kidney injury in db/db mice by restoring circadian rhythm and cell cycle [J]. J Transl Intern Med, 2024, 12(2): 157-169.

[5] Wang X, Liu J, Liu T, et al. Discovery of the pharmacodynamic material basis of Danggui Buxue Decoction in the treatment of diabetic kidney disease based on lipidomics regulation [J]. Phytomedicine, 2025, 141: 156643.

[6] Deng Y, Zhu H, Xing J, et al. The role of natural products in improving lipid metabolism disorder-induced mitochondrial dysfunction of diabetic kidney disease [J]. Front Physiol, 2025, 16: 1624077.

[7] Zhao H, Zhao T, Li P. Gut microbiota-derived metabolites: a new perspective of traditional chinese medicine against diabetic kidney disease [J]. Integr Med Nephrol Androl, 2024, 11(2): e23.

[8] Guo MF, Dai YJ, Gao JR, et al. Uncovering the mechanism of astragalus membranaceus in the treatment of diabetic nephropathy based on network pharmacology [J]. J Diabetes Res, 2020, 2020: 1-13.

[9] Zhu Z, Zhang Q, Liu L, et al. Clinical efficacy and safety of astragalus injection combined with ACEI/ARB in the treatment of diabetic kidney disease: protocol for a systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(49): e31490.

[10] Liu J, Yang K, Zhou L, et al. A new strategy for Astragaloside Ⅳ in the treatment of diabetic kidney disease: analyzing the regulation of ferroptosis and mitochondrial function of renal tubular epithelial cells [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 141: 112794.

[11] Chen Q, Su Y, Ju Y, et al. Astragalosides Ⅳ protected the renal tubular epithelial cells from free fatty acids-induced injury by reducing oxidative stress and apoptosis [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 108: 679-686.

[12] Wang Y, Liu T, Wu Y, et al. Lipid homeostasis in diabetic kidney disease [J]. Int J Biol Sci, 2024, 20(10): 3710-3724.

[13] Mitrofanova A, Burke G, Merscher S, et al. New insights into renal lipid dysmetabolism in diabetic kidney disease [J]. World J Diabetes, 2021, 12(5): 524-540.

[14] Huang Y, Xu W, Zhou R. NLRP3 inflammasome activation and cell death [J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(9): 2114-2127.

[15] Han JH. Immuno-metabolic diseases and therapeutics: molecular mechanisms via inflammasome signaling [J]. Cell Commun Signal, 2025, 23(1): 373.

[16] Li X, Dong X, Zhang L, et al. Astragaloside Ⅳ attenuates renal tubule injury in DKD rats via suppression of CD36-mediated NLRP3 inflammasome activation [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1285797.

[17] Xing L, Guo H, Meng S, et al. Klotho ameliorates diabetic nephropathy by activating Nrf2 signaling pathway in podocytes [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 534: 450-456.

[18] Li Y, Xue M, Hu F, et al. Klotho prevents epithelial-mesenchymal transition through Egr-1 downregulation in diabetic kidney disease [J]. BMJ Open Diab Res Care, 2021, 9(1): e002038.

[19] Yu LX, Sha MY, Chen Y, et al. Potential application of Klotho as a prognostic biomarker for patients with diabetic kidney disease: a Meta-analysis of clinical studies [J]. Ther Adv Chronic Dis, 2023, 14: 2040622323 1213246.

[20] He J, Cui J, Shi Y, et al. Astragaloside Ⅳ attenuates high-glucose-induced impairment in diabetic nephropathy by increasing klotho expression via the NF-κB/NLRP3 axis [J]. J Diabetes Res, 2023, 2023: 1-22.

[21] Liu J, Ren J, Zhou L, et al. Proteomic and lipidomic analysis of the mechanism underlying Astragaloside Ⅳ in mitigating ferroptosis through hypoxia-inducible factor 1α/heme oxygenase 1 pathway in renal tubular epithelial cells in diabetic kidney disease [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 334: 118517.

[22] Huang Q, Chen H, Yin K, et al. Formononetin attenuates renal tubular injury and mitochondrial damage in diabetic nephropathy partly via regulating Sirt1/PGC-1α pathway [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 901234.

[23] Wu W, Wang X, Yu X, et al. Smad3 signatures in renal inflammation and fibrosis [J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(7): 2795-2806.

[24] Derynck R, Budi EH. Specificity, versatility, and control of TGF-β family signaling [J]. Sci Signal, 2019, 12(570): eaav5183.

[25] Liu P, Wang C, Wang Y, et al. Zishen Qingre Tongluo Formula improves renal fatty acid oxidation and alleviated fibrosis via the regulation of the TGF-β 1/Smad3 signaling pathway in hyperuricemic nephrology rats [J]. Biomed Res Int, 2021, 2021(1): 2793823.

[26] Dong L, Yu L, Zhong J. Histone lysine-specific demethylase 1 induced renal fibrosis via decreasing sirtuin 3 expression and activating TGF-β1/Smad3 pathway in diabetic nephropathy [J]. Diabetol Metab Syndr, 2022, 14(1): 2.

[27] Hong Q, Kim H, Cai GY, et al. Modulation of TGF-β signaling new approaches toward kidney disease and fibrosis therapy [J]. Int J Biol Sci, 2025, 21(4): 1649-1665.

[28] Ji X, Wang H, Wu Z, et al. Specific inhibitor of Smad3 (SIS3) attenuates fibrosis, apoptosis, and inflammation in unilateral ureteral obstruction kidneys by inhibition

of transforming growth factor β (TGF-β)/Smad3 signaling [J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 1633-1641.

[29] Lv J, Zhuang K, Jiang X, et al. Renoprotective effect of formononetin by suppressing Smad3 expression in Db/Db mice [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2020, 13: 3313-3324.

[30] Lai W, Wang B, Huang R, et al. Ferroptosis in organ fibrosis: from mechanisms to therapeutic medicines [J]. J Transl Intern Med, 2024, 12(1): 22-34.

[31] He F, Ru X, Wen T. NRF2, a Transcription factor for stress response and beyond [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(13): 4777.

[32] Neagu M, Constantin C, Surcel M, et al. Diabetic neuropathy: a NRF2 disease ?[J]. J Diabetes, 2024, 16(9): e13524.

[33] Chen M, Chen Y, Zhu W, et al. Advances in the pharmacological study of Chinese herbal medicine to alleviate diabetic nephropathy by improving mitochondrial oxidative stress [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 165: 115088.

[34] Chen R, Zeng J, Li C, et al. Fraxin promotes the activation of Nrf2/ARE pathway via increasing the expression of Connexin43 to ameliorate diabetic renal fibrosis [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 853383.

[35] Zhuang K, Jiang X, Liu R, et al. Formononetin activates the Nrf2/ARE signaling pathway via Sirt1 to improve diabetic renal fibrosis [J]. Front Pharmacol, 2021, 11: 616378.

[36] Yang T, Hu Y, Jiang W, et al. YY1 was indispensable for the alleviation of quercetin on diabetic nephropathy-associated tubulointerstitial inflammation [J]. Phytomedicine, 2023, 111: 154659.

[37] Chandrasekaran P, Weiskirchen R. The role of SCAP/SREBP as central regulators of lipid metabolism in hepatic steatosis [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(2): 1109.

[38] Xu ZE, Chen Y, Huang A, et al. Inflammatory stress exacerbates lipid-mediated renal injury in ApoE/CD36/SRA triple knockout mice [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2011, 301(4): F713-F722.

[39] Bai X, Wang S, Shu L, et al. Hawthorn leaf flavonoids alleviate the deterioration of atherosclerosis by inhibiting SCAP-SREBP2-LDLR pathway through sPLA2-ⅡA signaling in macrophages in mice [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 327: 118006.

[40] Jiang X, Yu J, Wang X, et al. Quercetin improves lipid metabolism via SCAP-SREBP2-LDLr signaling pathway in early stage diabetic nephropathy [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2019, 12: 827-839.

[41] Zheng X, Zhong Q, Lin X, et al. Transforming growth factor-β1-induced podocyte injury is associated with increased microRNA-155 expression, enhanced inflammatory responses and MAPK pathway activation [J]. Exp Ther Med, 2021, 21(6): 620.

[42] Kulkarni AR, Bale CB, Wakhare PS, et al. Study of the urinary TGF-β1 profile in diabetic nephropathy: a single-center experience from India [J]. Cureus, 2023, 15(9): e45102.

[43] Anil Kumar P, Welsh GI, Saleem MA, et al. Molecular and cellular events mediating glomerular podocyte dysfunction and depletion in diabetes mellitus [J]. Front Endocrinol, 2014, 5: 141.

[44] Jiang L, Cui H, Ding J. Smad3 signalling affects high glucose-induced podocyte injury via regulation of the cytoskeletal protein transgelin [J]. Nephrology, 2020, 25(9): 659-666.

[45] Ying Q, Wu G. Molecular mechanisms involved in podocyte EMT and concomitant diabetic kidney diseases: an update [J]. Ren Fail, 2017, 39(1): 474-483.

[46] Li Y, Chen S, Tan J, et al. Combination therapy with DHA and BMSCs suppressed podocyte injury and attenuated renal fibrosis by modulating the TGF-β 1/Smad pathway in MN mice [J]. Ren Fail, 2023, 45(1): 2120821.

[47] Gao F, He X, Liang S, et al. Quercetin ameliorates podocyte injury via inhibition of oxidative stress and the TGF-β1/Smad pathway in DN rats [J]. RSC Adv, 2018, 8(62): 35413-35421.

[48] Nowacka A, Śniegocka M, Śniegocki M, et al. Sirtuins in central nervous system tumors—molecular mechanisms and therapeutic targeting [J]. Cells, 2025, 14(14): 1113.

[49] Tovar-Palacio C, Noriega LG, Mercado A. Potential of polyphenols to restore SIRT1 and NAD+ metabolism in renal disease [J]. Nutrients, 2022, 14(3): 653.

[50] Nguyen LT, Mak CH, Chen H, et al. SIRT1 attenuates kidney disorders in male offspring due to maternal high-fat diet [J]. Nutrients, 2019, 11(1): 146.

[51] Zhang L, Chen Z, Gong W, et al. Paeonol ameliorates diabetic renal fibrosis through promoting the activation of the Nrf2/ARE pathway via up-regulating Sirt1 [J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 512.

[52] Jin Q, Liu T, Qiao Y, et al. Oxidative stress and inflammation in diabetic nephropathy: role of polyphenols [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1185317.

[53] Ali M, Hassan M, Ansari SA, et al. Quercetin and kaempferol as multi-targeting antidiabetic agents against mouse model of chemically induced type 2 diabetes [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2024, 17(6): 757.

[54] Ge X, Wang L, Fei A, et al. Research progress on the relationship between autophagy and chronic complications of diabetes [J]. Front Physiol, 2022, 13: 956344.

[55] Huang Y, Xia X, Xu J, et al. Mitophagy as a pivotal axis

in non-alcoholic fatty liver disease: From pathogenic mechanisms to therapeutic strategies (Review) [J]. Mol Med Rep, 2025, 32(5): 1-15.
[56] Selim SM, El Fayoumi HM, El-Sayed NM, et al. Alogliptin attenuates STZ-induced diabetic nephropathy in rats through the modulation of autophagy, apoptosis, and inflammation pathways: Targeting NF-κB and AMPK/mTOR pathway [J]. Life Sci, 2025, 361: 123307.
[57] Guo J, Wu Y, Wan Z, et al. Post-translational modifications orchestrate mTOR-driven cell death in cardiovascular disease [J]. Front Cardiovasc Med, 2025, 12: 1620669.
[58] Porstmann T, Santos CR, Griffiths B, et al. SREBP activity is regulated by mTORC1 and contributes to akt-dependent cell growth [J]. Cell Metab, 2008, 8(3): 224-236.
[59] Zhao YH. Resveratrol improves lipid metabolism in diabetic nephropathy rats [J]. Front Biosci, 2020, 25(10): 1913-1924.
[60] 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.
[61] 王鑫, 吴巧敏, 黄超颖, 等. 黄芪-苍术改善糖尿病肾病糖脂代谢的网络药理学研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31(12): 2051-2057.
[62] Zhang MY, Zheng SQ. Network pharmacology and molecular dynamics study of the effect of the Astragalus-Coptis drug pair on diabetic kidney disease [J]. World J Diabetes, 2024, 15(7): 1562-1588.
[63] 李新宝, 庞欣欣, 彭紫凝, 等. 基于生物信息学及动物实验对芪黄固肾通络方治疗糖尿病肾病的研究 [J]. 世界中医药, 2024, 19(5): 615-622.

Research progress of active components of Astragalus membranaceus in improving lipid metabolism disorder of diabetic kidney disease

ZHENG Liping[1,2,3], ZHU Han[1,2,3], ZHAO Keqin[2], HUANG Yong[3], LIU Peng[2]

[1] Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, Jiangxi, China; [2] Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China; [3] Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006, Jiangxi, China

ABSTRACT Diabetic kidney disease (DKD) is a common microvascular complication secondary to diabetes. Its incidence is increasing year by year, which seriously threatens the prognosis and quality of life of diabetic patients. At present, the clinical treatment options for DKD are limited, and it is difficult to effectively prevent its progression. In the complex pathophysiological mechanism of DKD, lipid metabolism disorder plays an important role, which not only promotes lipid deposition in the kidney, but also accelerates the process of renal injury through lipid toxicity. In recent years, Chinese herbal medicine has attracted much attention because of its significant effect in improving DKD lipid metabolism disorder. Astragalus membranaceus is a commonly used Chinese herbal medicine for the treatment of DKD, which shows significant renal protective effect in the treatment of DKD. Astragalus membranaceus is rich in Astragaloside Ⅳ, formononetin, quercetin, kaempferol and other active ingredients. It shows unique advantages in improving DKD lipid metabolism disorders. It can not only effectively improve lipid metabolism disorders, but also reduce renal lipid deposition. This article systematically reviews the research progress of the effect of Astragalus active ingredients on improving lipid metabolism disorders in DKD, and provides a theoretical basis for clinical treatment of DKD strategies.

KEYWORDS diabetic kidney disease; Astragalus membranaceus; active ingredients; lipid homeostasis; Chinese herbal medicine