DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20220306

# 中医药防治慢性肾脏病的临床证据及效应机制

孙鲁英[1]，孙卫卫[1]，周少峰[1,2]，田蕾[1]，张美龄[1]，艾思南[1,2]，
郑慧娟[1]，李垚锬[1,2]，李丹婷[1,2]，刘伟敬[1]，周静威[1]，王珍[1]，王耀献[1,2]*

（1.北京中医药大学东直门医院，北京 100700；
2.北京中医药大学，北京 100029）

【摘要】慢性肾脏病（Chronic Kidney Disease, CKD）是严重危害人类健康的重大疾病。中医药防治CKD有特色疗效，在降低尿蛋白、保护肾功能、延缓CKD进展及缓解相关并发症等方面具有一定的优势。本文梳理了近年来CKD的中医理论新认识，总结了中医药治疗CKD疗效的循证医学证据及其效应机制相关的研究成果，综合当前CKD临床和基础研究及成果转化现状，提出未来研究展望，以期对中医药防治CKD的进一步创新发展有所助益。

【关键词】慢性肾脏病；中医药；肾络癥瘕理论；临床证据；效应机制

**中图分类号**：R2，R256.5　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965（2022）03-0031-14

# Clinical evidence and effect mechanism of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of chronic kidney disease

Sun Luying[1], Sun Weiwei[1], Zhou Shaofeng[1,2], Tian Lei[1], Zhang Meiling[1], Ai Sinan[1,2], Zheng Huijuan[1], Li Yaotan[1,2], Li Danting[1,2], Liu Weijing[1], Zhou Jingwei[1], Wang Zhen[1], Wang Yaoxian[1,2]*

（1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China;
2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China）

【**Abstract**】Chronic kidney disease (CKD) is a major disease that seriously endangers human health. Traditional Chinese medicine (TCM) has certain characteristic effect in the prevention and treatment of CKD, especially in reducing urinary proteins, protecting renal function, delaying the progress of CKD and alleviating related complications. This study reviews the new understanding of TCM theory of CKD in recent years, and summarizes the evidence-based medical evidence of the efficacy of TCM in the treatment of CKD and the new progress related to the effect mechanism of TCM treatment of CKD, summarizing the current situation of clinical and basic research and achievements transformation of CKD, and proposes future research prospects, in order to contribute to the further innovation and development of TCM in the prevention and treatment of CKD.

**收稿日期**：2022-08-04；**修回日期**：2022-09-14

**基金项目**：中医药传承与创新“百千万”人才工程（岐黄工程）—国家中医药领军人才支持计划（国中医药人教发[2018]12号）；国家自然科学基金（82174342）

**通讯作者**：王耀献（1966-），男，河南登封人，博士、博士后合作导师，主要从事肾络癥瘕与抗肾纤维化研究。E-mail：wyx3203@sina.com

【Keywords】Chronic kidney disease; Traditional Chinese medicine; Theory of kidney collaterals; Clinical evidence；Effect mechanism

慢性肾脏病（Chronic Kidney Disease，CKD）是指出现肾脏结构、功能异常大于3个月，或不明原因的肾小球滤过率（Glomeruar Filtration Rate，GFR）下降（GFR<60 mL/min）超过3个月[1]。我国的CKD的患病率达10.8%，累及大约1.19亿人[2]。全球范围内，糖尿病（Diabetes Mellitus，DM）是导致终末期肾病的主要原因，约占总病例数的1/3[3]，中国由糖尿病引起的CKD患者百分比超过了肾小球肾炎、高血压肾病，成为了CKD的首要病因[4]。

CKD逐渐成为世界范围内的重要公共卫生问题。有证据表明，及时干预可以预防或延缓CKD的进展，减少或预防并发症的发展，并降低心血管疾病的风险[5]。全面筛查并妥善管理CKD可有效延缓肾功能的恶化[6]。由此可见，及早的发现与适当的干预，在延缓CKD进展、降低死亡率方面有极大的意义。目前西医对CKD的治疗和预防手段主要包括生活方式的干预，调控血压、血糖、血尿酸、尿蛋白等的肾脏保护，以及对心血管风险、贫血、钙调节紊乱等继发疾病的纠正和治疗，部分治疗策略和实际疗效依然存在争议。现循证证据表明，中医药治疗对CKD具有显著疗效，尤其是在降低尿蛋白、保护肾功能、延缓CKD进展及缓解相关并发症等方面显示出明显的优势[7]。为此，本文对近年来CKD的中医理论认识、循证医学证据以及疗效机制的研究成果进行梳理，以期对中医药防治CKD的进一步创新发展有所助益。

## 1 慢性肾脏病的中医理论新认识

根据临床症状及病理变化过程，CKD在祖国传统医学中属于“风水”“水肿”“肾风”“尿浊”“关格”“虚劳”等范畴。上世纪70年代之前，大多数医家认为“肾无实证”，多由“肾虚”导致肾病的发生和进展。自上世纪70年代之后，“实证”在肾脏病中的地位也越来越重要，如瘀血、风湿、浊毒等，同时也产生了诸多学术观点，如肾络癥瘕、肾虚血瘀、风湿扰肾、浊毒滞肾等，为CKD的辨治提供了新观点、新认识。

### 1.1 肾络癥瘕理论

20世纪80年代国医大师吕仁和针对糖尿病肾病提出了“肾络癥瘕理论”，之后推广应用到CKD中，经过四十年的发展，逐渐形成具备理、法、方、药的完整理论体系。吕仁和教授认为CKD久治不愈，气血失调，痰郁热瘀滞留于肾络而形成“肾络癥瘕”，在治疗时要重视消散瘕癥，常用鳖甲、牡蛎、土鳖虫、莪术、夏枯草、大黄等，以达搜剔通络、消癥散结之效，延缓CKD的进展[8]。王耀献教授等[9]进一步发展和丰富“肾络癥瘕理论”，提出“三态论”，将CKD的病程分为功能态、聚散消长态和癥瘕形成态，并针对不同的状态，形成治法和方药（见图1）。同时，针对癥瘕形成的病因认识亦逐步完善，王耀献教授[10]指出“热邪”在糖

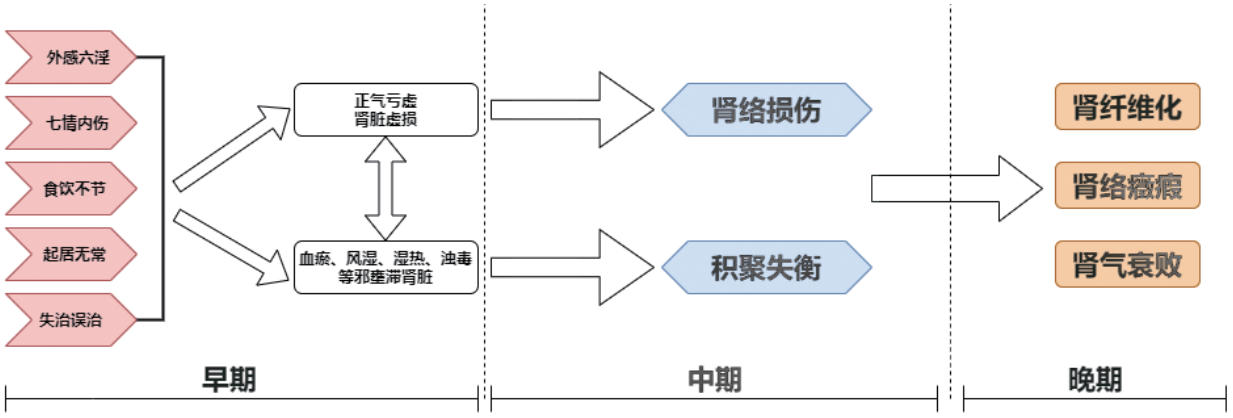



图1 慢性肾脏病肾络癥瘕病机演变示意图

尿病肾病发病过程中起关键作用，“伏热致癥”是糖尿病肾病发病的核心病机，形成了透热消癥、清热消癥、泄浊消癥等治法，并进行了清热消癥方等系列方药的临床研究，结果显示可以有效降低尿蛋白、保护肾功能、调节肠道菌群、抗肾纤维化，延缓CKD的进程[11,12]。总之，肾络癥瘕理论的发展丰富了中医药治疗CKD的理论。

### 1.2 肾虚血瘀论

血瘀证在CKD的各个阶段均可见到，而瘀血亦是肾脏病发生和进展的关键因素。上世纪80年代由国医大师张大宁[13]首次提出“肾虚血瘀”为CKD共同病机的学术理论，指出肾气亏虚，气不行血，使血脉瘀滞，同时瘀血内蓄，精微失于布散，进一步加重肾虚。采用“补肾活血”治法，治疗上多选用黄芪、五味子、生地、覆盆子、三棱、莪术、丹参、川芎等药物益肾填精、化瘀行血从而改善肾脏功能。张勉之教授等[14]在此理论基础上，进一步揭示补肾活血法组方中药可经抑制肾小管上皮细胞转分化，起到延缓肾纤维化进展的作用。张琳琪教授[15]将肾小球硬化、肾小管和肾间质纤维化等病理变化过程归属于中医“血瘀证”的范畴，在治疗上选用黄芪、菟丝子、莪术、丹参等益肾化瘀。总之，CKD病机呈现虚实夹杂，以肾虚为本，血瘀是关键病理因素。因此，治疗上重视补肾，并以活血化瘀。

### 1.3 “风湿”理论

“风湿论”也是现代中医肾脏病理论之一，代表医家有王永钧、叶传蕙等。王永钧教授[16]指出水肿作为慢性肾炎的症状之一，与风邪犯肾、风湿扰肾关系密切，提出了慢性肾炎“肾风-肾虚-肾痹-肾劳”的病机演变规律，采用海风藤、青风藤、穿山龙等祛风除湿药，通达肾络，可及时控制蛋白尿、血尿，延缓CKD的进展[17]。叶传蕙教授[18]认为惟血肉有情之虫类药可将潜伏于肾络的风湿痰瘀搜剔而出，根据蛋白尿的轻重分层加减运用地龙、僵蚕、全蝎、蜈蚣、水蛭等药。目前，以风湿病机指导治疗慢性肾小球肾炎代表药物，包括雷公藤多甙和昆明山海棠。自1981年黎磊石等[19]报道雷公藤用于治疗肾小球肾炎具有确切疗效以来，研究发现其可通过抗氧化、抗炎、抗纤维化等多种机制保护肾脏[20,21]，临床运用于多种原发性和继发性肾小球肾炎的治疗。此外，实验研究发现昆明山海棠可通过降低血清及肾组织中的自由基含量，改变其调节酶的活性以达到治疗大鼠慢性肾炎的作用[22]。

### 1.4 “湿热”理论

从CKD的发生与发展进程来看，湿热也是重要的致病因素，如刘宝厚、孙伟等教授在临床治疗CKD时非常重视祛湿清热这一治法。刘宝厚教授[23]提出“湿热不除，蛋白难消”的学术观点，湿热熏蒸三焦而见肺失通调、脾失布散、肾失开阖，蛋白随尿排出。在治疗上，刘教授主张从三焦论治，湿热偏于上焦则选用白花蛇舌草、半边莲、益母草等清热益肾；湿热壅滞中焦则选用藿香、杏仁、白蔻仁、猪苓等宣畅气机，清利湿热；湿热滞留下焦则选用石韦、海金沙、益智仁等通淋健肾。孙伟教授[24]指出CKD的基本病机为“肾虚湿热瘀”，认为在肾精不足、肾气亏虚的基础上，复感外邪，导致脏腑气血阴阳失衡而产生水湿、湿热之邪壅滞肾脏，选用黄芪、白术、藿香、佩兰、泽兰、泽泻、虎杖、大黄等补肾健脾，清热利湿。中成药代表药物黄葵胶囊具有清热利湿的功效，研究表明黄葵胶囊可通过减轻炎症反应，抑制氧化应激，改善血流动力学及降低蛋白尿等途径延缓CKD肾纤维化进展[25]。

### 1.5 “浊毒”理论

浊毒之邪具有损伤脏腑、败坏形质的特点，浊毒壅滞肾脏是目前CKD发生发展的重要理论假说之一。国医大师邹燕勤[26]认为湿浊瘀毒是CKD进展和缠绵难愈的重要因素，在临床上可据证加减大黄用量、选择多种炮制方法、结合不同药物配伍以达到通腑泻浊、解毒化瘀之效。国医大师张琪[27]在CKD的治疗中观察到浊毒是促使疾病加重的主要因素，指出当CKD进展至肾衰竭时，多已出现湿浊化毒入血的病理改变，而这些病理改变又进一步加重正气的耗损，在治疗上选用藿香、紫苏、草果仁、大黄、黄芩等芳香除湿、解毒化浊。现代研究指出，浊毒壅滞是慢性肾衰竭微炎症状态的病理基础，炎症因子的作用与中医学的“毒由邪生、变随毒起、浊毒滞肾”观点相一致[28]。复方制剂尿毒清颗粒是临床用于治疗慢性肾功能不全的常用药，具有通腑泻浊、活血解毒的功效，可通过清除患者体内毒素，改善患者微炎症状态等途径以延缓CKD进展[29]。

综上所述，CKD的病机不外虚实两端，因外感

六淫、内伤七情、食饮不节、起居无常、失治误治等因素导致人体正气亏虚，肾脏虚损，又有血瘀、风湿、湿热、浊毒等实邪壅滞肾络而最终形成肾络癥瘕，影响肾脏功能而产生各种肾脏疾病。各医家通过不同角度辨治CKD，发展出诸多新理论、新研究成果，为中医药防治CKD提供了坚实的基础。

## 2 中医药治疗慢性肾脏病的疗效证据

随着中医药现代化进程的不断推进，中医药治疗CKD不仅在理论层面得到不断创新，也更加注重临床疗效的客观化证据。因此，基于创新理论指导和临床实践检验优化的有效方药，以此开展高质量、证据级别高的临床研究，提供科学严谨的临床循证依据，是中医药治疗CKD临床研究的主要趋势。近些年来，越来越多的研究显示中医药治疗CKD在改善患者中医证候及降低尿蛋白、保护肾功能方面具有明显优势，且具有良好的耐受性和安全性[30,31]。中国台湾地区大型回顾性队列研究发现，中草药可提高CKD患者的长期生存率，是CKD有效的辅助治疗[32]，而且晚期CKD患者使用中药可降低ESRD和死亡风险，并未明显增加高钾血症的风险[33]。同时，许多中药复方、中成药制剂、中药有效成分提取制剂在治疗IgA肾病、膜性肾病、糖尿病肾病、慢性肾衰竭等慢性肾脏疾病中具有明显的临床疗效和较好的安全性，为中医药临床治疗CKD提供了可靠的循证依据。

### 2.1 中医药防治IgA肾病的临床疗效证据

IgA肾病是最常见的原发性肾小球疾病，以肾脏免疫病理显示IgA为主的免疫复合物沉积在肾小球系膜区为特征。一项多中心随机临床试验研究发现，黄葵胶囊治疗CKD 1–3期中度蛋白尿的IgA肾病患者的临床疗效并不次于氯沙坦，可作为治疗IgA肾病的有效辅助药物[34]。另外，一项系统评价提示[35]，雷公藤多苷参与治疗可有效降低IgA肾病患者的24 h尿蛋白、血肌酐等，并可明显升高患者的血白蛋白水平，且未见严重不良事件。最新临床小样本研究发现昆仙胶囊治疗IgA肾病，在改善尿蛋白方面具有一定疗效，不良反应较少[36, 37]。

### 2.2 中医药防治特发性膜性肾病的临床疗效证据

特发性膜性肾病（Idiopathic Membranous Nephropathy，IMN）是成人肾病综合征的常见病因，占原发性肾小球疾病的比例逐年增高。一项多中心、随机对照临床试验发现[38]，中药参芪颗粒与强的松、环磷酰胺（对照）标准治疗成人IMN患者显示出相似的蛋白缓尿解率，并显著改善肾功能，安全性优于对照组。另一项临床试验[39]，通过对麻黄附子和肾着汤治疗184例IMN患者随访3年，发现有效缓解率为61.4%，患者治疗前和治疗过程中的白蛋白与病情缓解显著相关，且无严重不良事件发生。

### 2.3 中医药防治糖尿病肾病的临床疗效证据

糖尿病肾脏病（Diabetes Kidney Disease，DKD）是最常见的代谢相关性肾脏病，已成为ESRD的首要原因。一项荟萃分析报告显示，与安慰剂相比，无论是否同时服用RAS阻滞剂，中药均可显著降低DKD患者蛋白尿[40]。另一项研究表明在常规ACEI或ARB治疗的基础上，联合糖肾方对大量蛋白尿患者在降低24 h尿蛋白方面显示优势，且微量白蛋白尿和大量白蛋白尿患者的eGFR均得到改善[41]。根据124例雷公藤多甙片治疗DKD患者的RCT报告[42]，与缬沙坦单药治疗相比，雷公藤提取物片剂加缬沙坦治疗24周后，蛋白尿显著减少，血清白蛋白水平显著升高，但不良反应发生率较高。同时，一项对1 810名DKD患者荟萃分析报告显示[43]，雷公藤多甙联合ARB/ACEI治疗IV期DKD，显著改善24 h尿蛋白，尿白蛋白排泄率、血肌酐和白蛋白，比单独使用ACEI/ARB效果更好，但不良反应的风险增加了8%。此外，黄葵胶囊联合ARB类药物治疗DKD在降低蛋白尿作用具有显著优势[44]，且相关研究的证据级别较高[45，46]。

### 2.4 中医药防治慢性肾衰竭的临床疗效证据

此外，中医药可有效改善慢性肾衰竭进展。研究显示尿毒清可延缓G3b–G4期CKD患者的肾功能进展，且随访研究发现其对中重度肾功能不全患者具有长期疗效[47,48]。另外，肾康注射液是目前治疗肾功能不全的常用中药针剂，在多中心RCT研究和回顾性观察研究中，均显示肾康注射液可明显改善CKD患者血肌酐和肾功能[49–51]。

**表1　CKD临床研究情况**

| 研究项目 | 研究类型 | 疾病类型 | 病例数 | 干预/随访周期 | 治疗方案 | 主要结局指标 | | | | | | | 不良反应事件发生率 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 中医证候疗效 | UAER | 24 hUPE | 白蛋白 | 血肌酐 | eGFR | 终点事件/生存率/临床缓解 | 一般 | 严重 |
| 孙蓓蓓等[30] | 多中心随机对照试验 | CKD1-2期 | 206例 | 24周 | 对照组：科素亚 | 66.98% | | 0.81±0.81 | | 73.51±17.83 | 97.19±26.49 | | | |
| | | | | | 治疗组：科素亚+中医辨证方药治疗 | 87.00%* | | 0.68±0.67* | | 70.84±18.53* | 100.34±26.95* | | | |
| 陈姣伊等[31] | 回顾性队列研究 | CKD3-4期 | 966例 | 7年 | 中草药组（483例） | | | | | | | CKD进展的累计发病率为13% | | |
| | | | | | 非中草药组（483例） | | | | | | | CKD进展的累计发病率为17%<br>中药组风险显著降低25% | | |
| Huang等[32] | 回顾性队列研究 | CKD | 14 718例 | 12年 | 中草药组（6 958例） | | | | | | | 生存率：72.60% | | |
| | | | | | 非中草药组（7 760例） | | | | | | | 生存率：72.70% | | |
| Chen等[33] | 回顾性队列研究 | CKD4-5期 | 15 729例 | 12年 | 潜在肾保护作用的中药组（1 401例） | | | | | | | ESRD危险比为0.83（0.76－0.91）<br>死亡危险比为0.78（0.30－0.93） | 高钾血症发病率0.44 | |
| | | | | | 非潜在肾保护作用的中药组（7 760例） | | | | | | | ESRD校正危险比为1（参考）<br>死亡校正危险比为1（参考） | 高钾血症发病率为1（参考） | |
| 李平等[34] | 多中心随机双盲对照试验（非劣效试验） | IgAN（CKD1-3期） | 1 600例 | 48周 | 黄葵胶囊组（735例）：黄葵胶囊+安慰剂 | | | 1.01 ± 1.10 | | | 93.80 ± 26.10 | 终点事件63例（8.60%） | 21.90% | 0.70% |
| | | | | | 氯沙坦组（735例）：氯沙坦钾+安慰剂 | | | 0.96 ± 0.94 | | | 95.00 ± 25.10 | 终点事件60例（8.20%） | 18.60% | 1.10% |

续表

| 研究项目 | 研究类型 | 疾病类型 | 病例数 | 干预/随访周期 | 治疗方案 | 主要结局指标 | | | | | | | 不良反应事件发生率 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 中医证候疗效 | UAER | 24 hUPE | 白蛋白 | 血肌酐 | eGFR | 终点事件/生存率/临床缓解 | 一般 | 严重 |
| Le等[37] | 横断面研究 | IgAN | 55例 | 28周 | 昆仙胶囊 | | | | | | | 完全缓解率：45.50%<br>完全/部分缓解率：61.80% | 肝损伤：5.50%<br>女性月经不调：60%<br>女性闭经：50% | |
| 马媛媛等[36] | 非随机对照研究 | IgAN | 63例 | 12周 | 泼尼松组（32例） | | | 0.52 ± 0.39 | 44.54±3.44 | 82.8±24.99 | | | 28.13% | |
| | | | | | 昆仙胶囊组（31例） | | | 0.30 ±0.18* | 41.68±2.52* | 83.33±24.42 | | | 3.23% | |
| 陈以平等[38] | 多中心随机对照试验 | IMN | 132例 | 48周 | 对照组（69例）：泼尼松或/和环磷酰胺 | | | 1.88±2.84 | 34.44±8.25 | | 81.70±26.30 | | 14.50% | |
| | | | | | 试验组（63例）：参芪颗粒 | | | 2.04 ± 2.16 | 33.97±8.87 | | 100.70±37.50* | | 1.60% | |
| Dong等[39] | 多中心非随机单臂试验 | IMN | 184例 | 18月 | 麻黄附子和肾着汤和/或IMN免疫抑制治疗 | | | | | | | 总体临床缓解率为61.40%，与目标组相比*<br>免疫抑制治疗者缓解率：59.60%；无免疫抑制治疗者缓解率：65.50% | 无 | 无 |

续表

| 研究项目 | 研究类型 | 疾病类型 | 病例数 | 干预/随访周期 | 治疗方案 | 主要结局指标 | | | | | | | 不良反应事件发生率 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 中医证候疗效 | UAER | 24 hUPE | 白蛋白 | 血肌酐 | eGFR | 终点事件/生存率/临床缓解 | 一般 | 严重 |
| | | | | | | | 微量白蛋白组 | 大量白蛋白组 | | | 大量蛋白尿组 | | | |
| Li等[41] | 多中心随机双盲对照试验 | DKD | 180例 | 24周 | 试验组（122例）：糖肾方+基础治疗 | | 105.39±77.29 | 0.91±0.90* | | | 90.34±44.38 | | 5.10% | |
| | | | | | 对照组（58例）：安慰剂+基础治疗 | | 107.21±72.40 | 1.20±1.10 | | | 75.63±23.25 | | 9.09% | |
| Chang等[42] | 随机对照试验 | DKD | 124例 | 24周 | 试验组（62例）：雷公藤多甙片+缬沙坦 | | | 3.36±0.83* | 36.91±4.42* | 88.52±26.36 | | | 19.35%* | |
| | | | | | 对照组（62例）：缬沙坦 | | | 4.52±1.06 | 34.67±4.75 | 89.13±27.08 | | | 6.45% | |
| Zhao等[44] | 多中心随机双盲对照试验 | DKD | 413例 | 24周 | 对照组：厄贝沙坦组（138例） | | Δ−89.07±51.17 | Δ−0.10±0.13 | | | | | | |
| | | | | | 黄葵胶囊组（137例） | | Δ−146.06±45.52 | Δ−0.39±0.13* | | | | | | |
| | | | | | 联合治疗组（138例） | | Δ−262.31±39.08* | Δ−0.5±0.10* | | | | | | |
| Zheng等[47] | 多中心随机双盲对照试验 | CKD3b−4期 | 292例 | 24周 | 试验组（146例）：尿毒清+基础治疗 | | | | | Δ11.7（−2.6, 42.90)* | Δ −0.2（−4.3, 2.80)* | | 8.90% | |
| | | | | | 对照组（146例）：安慰剂+基础治疗 | | | | | Δ1.1（−13.0, 24.20） | Δ−2.2（−5.7, 0.80） | | 9.59% | |
| | | | | | | | | | | | 24hUPE>1.5g的亚组 | 24小时UPE<1.5 g的亚组 | | |

续表

| 研究项目 | 研究类型 | 疾病类型 | 病例数 | 干预/随访周期 | 治疗方案 | 主要结局指标 | | | | | | | 不良反应事件发生率 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 中医证候疗效 | UAER | 24 hUPE | 白蛋白 | 血肌酐 | eGFR | 终点事件/生存率/临床缓解 | 一般 | 严重 |
| Zheng等[49] | 试验后开放性随访研究 | CKD3b-4期 | 292例 | 24周 | 试验组：（先前服用尿毒清146例）尿毒清<br>对照组：（先前未服用尿毒清146例）尿毒清 | | | | | | Δ-4.4（-10.2-0.0）<br>Δ-4.9（-10.1-1.5） | ΔeGFR：0.0（-4.3-3.4）<br>ΔeGFR：-1.9（-6.6-1.2）* | | |
| 黄明[50] | 随机对照试验 | 慢性肾功能衰竭 | 100例 | 4周 | 试验组（50例）肾康注射液<br>对照组（50例）尿毒清 | 92%*<br>67% | | | | 372.62±180.71*<br>389.04±193.32 | CCR:25.09±13.33*<br>CCR:21.25±12.27 | | | |
| 蒋志伟等[50] | Ⅳ期临床观察研究 | 慢性肾功能衰竭 | 2 200例 | 2-4周 | 肾康注射液 | | | | | Δ-57.49±69.09* | ΔCCR：5.67±10.13* | 随访3月：ΔScr：-5.78±43.61*<br>ΔCCR：0.25±9.45* | 0.64% | |

*与对照组相比或治疗前后比$P<0.05$；Δ治疗前后的变化。

## 3 中医药治疗慢性肾脏病的疗效机制

### 3.1 抗肾纤维化

肾脏纤维化是多种CKD的常见病理损伤，是由细胞外基质（Extracellular Matrix，ECM）的合成和降解之间的平衡受损引起的，最终造成ECM过度沉积是纤维化过程的一个典型特征[52]。系列研究发现具有消癥散结功效的中药可以通过调节广泛表达于各种肾脏固有细胞的TGF-β的表达，继而抑制其下游的α-SMA、FN以及胶原的表达，从而纠正ECM的生成与降解失衡，抑制ECM的过渡沉积，继而干预系膜扩张、肾小球基底膜增厚，防治CKD疾病进展中的肾小球硬化和肾间质纤维化损伤[53-55]。

从天然草药中提取的许多活性成分已被广泛报道可以改善肾脏纤维化和延缓CKD的进展。姜黄素是一种来自姜黄的多酚，据报道，它可以通过调节TGF-β/Smads通路，抑制炎症细胞因子的积累和上皮-间质转化，从而对抗纤维化损伤[56,57]。雷公藤甲素是雷公藤的活性成分之一，雷公藤甲素可以通过调节自噬通路从而减轻肾小球硬化[58,59]。近年来，研究发现从中药丹参中分离得到的丹酚酸B具有良好的肾脏保护作用，如研究发现，丹酚酸B可以通过调控Sirt1激活自噬，从而抑制上皮间质转化，从而抑制肾间质纤维化[60]。

### 3.2 抗炎

CKD由于肾功能减退，中小分子毒素在体内蓄积，继而激活机体固有免疫，单核细胞分泌大量炎性细胞因子，导致CKD患者肾脏处于慢性微炎症状态。研究表明，具有清热功效的中药能够显著抑制CKD炎症因子积聚，纠正促炎与抑炎因子失衡，从而抑制炎症反应的效用。如具有清热功效中药可以对抗糖尿病肾病微炎症损伤[61]。中药黄连可以降低糖尿病肾病模型NF-κB表达，增加PPAR-γ mRNA表达，改善肾脏病理[62]；中药制剂黄葵胶囊可以改善2型糖尿病肾病的血清炎症水平，同时可以减少尿蛋白，改善肾功能[63]。

中草药提取成分具有显著抗炎作用，如金银花的主要效应成分绿原酸可以通过调节NLRP3/Caspase-1和TLR4信号通路，从而调节炎症反应，抑制肾脏损伤[64,65]。牡丹皮萜苷成分通过调节内质网应激相关炎症反应改善糖尿病肾病[66]；此外，研究发现牛蒡子苷可以通过抑制NF-kB的激活和核转位，降低这些促炎细胞因子的水平，从而干预肾小球肾炎[67]。中药大黄的提取物大黄素可以通过调节TNF-α/ICAM-1通路，抑制肾脏炎性损伤[68]。

### 3.3 改善氧化应激

CKD多种因素的刺激均会导致氧化与抗氧化失衡，引起氧化应激增强。一方面抗氧化系统（过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶、谷胱甘肽）活性降低；另外一方面，衰老、炎症、毒素等促氧化剂活性增加[69]。中医药已被广泛报道具有抗氧化作用，在降低ROS水平有较好的疗效。研究发现益气清热降浊法可以显著降低CKD 3-4期患者超氧化物歧化酶（Superoxide Dismutase，SOD）、谷胱甘肽过氧化物酶（Glutathione Peroxidase，GSH-PX）水平，显著改善氧化应激[70]。一项系统综述纳入了12项研究共915名患者，发现中药制剂肾康注射液可以降低血清SOD、血清丙二醛（Malondialdehyde，MDA）等因子水平，改善CKD氧化应激状态[71]。

中药单体亦被研究证实通过多途径改善氧化应激作用，如中药生姜中提取的成分姜黄素可以改善线粒体功能紊乱和氧化应激，从而延缓CKD的进展[72]。甘草次酸可以减轻肾小管上皮细胞氧化应激水平[73]，而黄芪甲苷可以减轻CKD尿毒素蓄积引起的氧化应激损伤[74]。

### 3.4 调节免疫反应

免疫紊乱是多种CKD的发病因素。免疫介导的肾脏疾病主要是由于肾脏原位抗原-抗体复合物形成或循环免疫复合沉积于肾脏，并激发局部的免疫性炎症反应，损伤肾脏固有细胞，继而影响了肾脏的生理功能，最终引起肾纤维化，即抗原抗体反应-免疫激活-炎症反应-肾损伤。中成药如昆仙胶囊、雷公藤制剂具有显著调节免疫作用。研究发现昆仙胶囊可以减少IgAN患者尿蛋白水平，且降低复发率[75]。一项系统综述也发现雷公藤多苷片可以减小IgAN患者尿蛋白排泄率且延缓肾功能进展[76]。其治疗肾脏病的作用机制可能是调节T细胞分化、Treg与Th17细胞平衡[77]。其提取物雷公藤内酯被发现可以抑制肾移植模型中循环抗供体特异性IgG的产生，并有效减轻了同种异体移植肾损伤[78]。

### 3.5 调节肠道菌群

肠道菌群在CKD中发挥着重要的作用，CKD进展以及尿毒素等作用引起肠道菌群紊乱；肠道菌群变化导致肠漏增加、肠源性炎症、肠道免疫过度激活以及有益代谢产物减少，反过来促进CKD的进展[79]。

实验证实具有清热消癥功效的中药可以减轻肠粘膜损伤，保障肠粘膜屏障的完整性，通过调节肠道菌群减少LPS的产生，并通过调节TLRs/NF-κB通路减轻肾脏炎症状态[80]。另有研究表明，糖肾方可以调节菌群中乳酸菌属、梭菌目属、普氏菌属、双歧杆菌属的比例，降低了代谢性内毒素血硫酸吲哚酚和脂多糖的水平，从而对DKD模型鼠起到肾脏保护作用[81]。中药单体成分丹参茎叶总酚酸可以调节肠道菌群从而提高血清中短链脂肪酸的含量，减轻肾脏的损伤[82]。大黄素亦被证实可以通过调节肠道菌群，减少肠源性内毒素PS、PCS的产生，同时能降低CKD模型血清中Scr、BUN的水平[83]。

### 3.6 增加保护性自噬活性

在CKD多种致病因素导致的细胞线粒体损伤、内质网应激、氧化应激以及炎症反应等多种应激刺激下，细胞通常启动自噬机制以维持细胞内环境的稳定[84]。

近年来，研究发现中药具有调控肾脏固有细胞自噬通路来干预肾脏病进展的作用。研究发现当归补血汤通过抑制肾脏miRNA-21调控AKT/mTOR表达促进足细胞自噬体形成，从而减轻肾脏纤维化改变，延缓DKD进展[85]。以益气养阴、活血化瘀、利湿泄浊为主要功效的益肾颗粒可通过抑制PI3K/AKT/mTOR通路，同时激活AMPK/Sirt1信号通路，来激活足细胞自噬活性，从而改善DKD糖脂代谢紊乱，减轻DKD大鼠肾脏病理改变[86]。

中药中的单体成分可以通过靶向调控自噬通路上的关键节点。如白藜芦醇可通过诱导糖尿病大鼠肾脏组织中的自噬相关蛋白Beclin1蛋白、LC3-Ⅱ蛋白表达，起到活化自噬作用，从而保护肾脏功能[87]。人参皂苷Rg1在对抗肾纤维化、延缓肾功能方面具有较好的作用[88]。其可能通过增强AKT/GSK3β/β-catenin通路介导的自噬，减轻足细胞EMT，从而发挥治疗DKD的作用[89]。

可见，包括有效中药复方、单味中药、中药有效成分等在内的中医药干预CKD的效应机制与改善抗炎、抗纤维化、调节免疫稳态、改善氧化应激状态、调节肠道菌群及增加保护性自噬活性等有关，表现出多层次、多部位、多靶点的作用特点，从而发挥降低尿蛋白、保护肾功能、减轻肾脏病理损伤的作用（见图2）。

## 4 不足与展望

中医药改善尿蛋白和肾功能、延缓CKD进展方面的显著优势使其在国际上的认可度逐渐升高，2018年已被世界卫生组织纳入CKD治疗的全球医疗计划之中。然而，与现代医学相比，中医药防治CKD的研究仍处于起步阶段，其临床、基础研究以

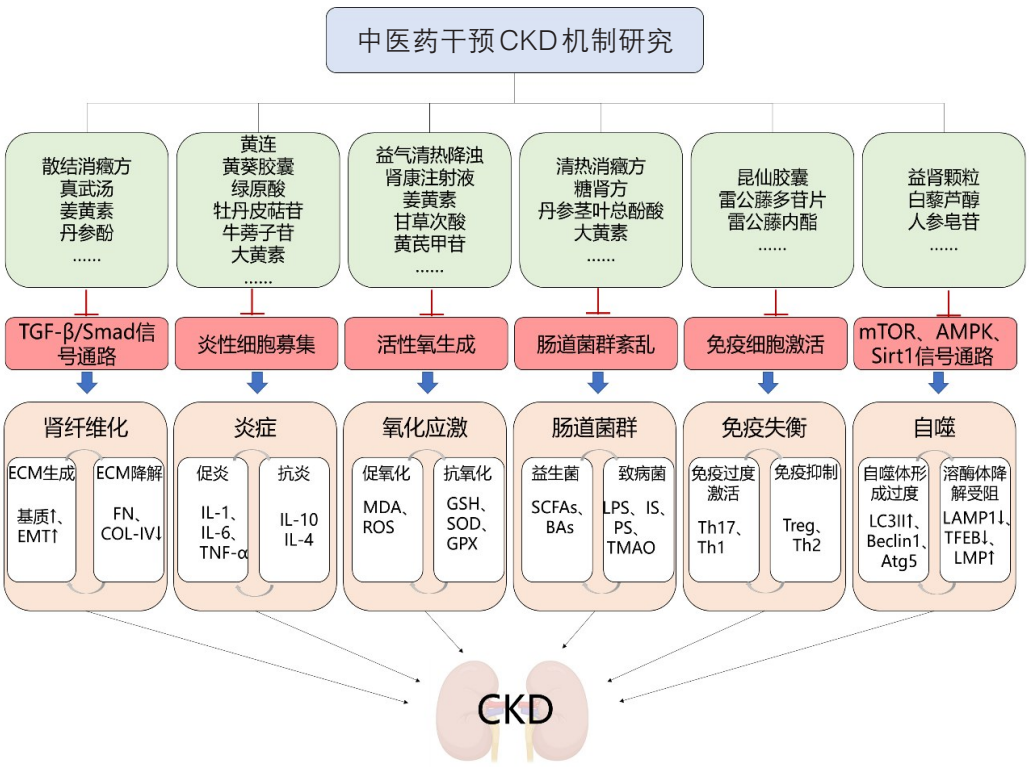



图2 中医药治疗慢性肾脏病的机制示意图

及两者之间的转化尚存在诸多不足：（1）在临床研究方面，突出问题是以科学证据为核心的高质量循证证据十分匮乏。主要表现为临床研究基础薄弱、不同类型临床研究参差不齐，构成的循证证据缺乏；符合中医药特点的临床实验设计、疗效评价方法（如数据模型、结局指标评价体系、质量控制等）和体现中医药诊疗优势与临床价值的核心指标集仍未建立，致使CKD循证证据评价体系不健全；RCT之外的临床证据（如队列研究、半随机对照试验、真实世界研究等）关注度不足，使得循证证据体系的宽度不够；安全性评估未被重视。（2）高水平的基础研究仍有待提升，主要涉及深入的机制研究、以肾生理特性为导向的肾靶向组分挖掘、安全性评估数据完整性、药效物质基础明晰、体内处置过程探索、高水平研究成果产出等方面。（3）基础研究与临床应用之间出现脱节，双向转化力度较低。如基础研究未以临床实际问题为导向；复方机制研究多追求西医关注的靶点、通路等，但在阐释中医理论科学内涵时仍存在不足；基础研究成果未及时转化成为有效指导临床防治CKD的手段；循证证据转化仍有待提升。

由此可见，中医药防治CKD若要取得突破性进展，则应在坚持中医药特色的基础上，实现高质量临床研究、高水平基础研究以及两者之间成果及时转化的“齐肩并进”：（1）发展、创新并丰富CKD的中医理论。即在现有理论的基础上，基于CKD临床诊疗中所面临的新问题和新需求提出该疾病辨治的新观点和新认识，创新并丰富CKD的中医理论，进而可结合大数据、互联网等现代信息技术，推进中医特色理论的广泛应用。（2）保持中医特色，构建中医药防治CKD的行业标准和规范，并获取多层次、多类型的高质量临床循证证据。这需要改进当前中医药防治CKD临床试验的不足之处，如需进一步提升临床试验设计质量、扩大研究样本量、关注长期随访的客观终点指标和安全性等，逐步形成中医药防治CKD的特色循证方法学研究体系；进而通过与现代研究技术相结合，逐步完善CKD证候宏观和微观效应的“金标准”，并结合西医评价指标，建立具有中医药特色的CKD疗效评价标准和核心指标集；明确中医药治疗CKD的优势环节和优势人群，针对性设计并开展具有临床优势的多类型临床试验；并开展中医药安全性循证评价和卫生经济学评价研究。（3）加强交叉学科融合，提升以临床问题为导向且体现中医药特色的基础研究水平，完善中医药防治CKD的疗效证据链。基础研究开展需紧密围绕临床问题进行系统的顶层设计，因此需复制并逐步优化构建可体现CKD中医证候特征的实验动物模型；于此基础上，融合多学科理论、技术与方法，诠释CKD中医辨证理论以及中医药特色干预的科学内涵，实现中医药防治CKD内在规律和优势的科学表述；规范化开展中药安全性评价，为临床安全用药提供证据支撑；并产出高水平的研究成果；进而与循证证据相结合，以形成高质量的中医药防治CKD的疗效证据链。（4）加快多模式基础研究与临床应用的相互转化，推动中药新药开发。进一步加快临床证据转化，促进中医药防治CKD的临床研究结果成为指导临床决策的证据（如形成CKD诊疗指南等）；并以临床为导向，探索并开发“精准化”“整体化”治疗CKD的中药新药。

综上可见，当前中医药防治CKD存在的不足之处亟需进一步的探索和改进。因此，未来运用中医药防治CKD时，应聚焦中医药优势与特色，从临床实际需求出发，通过与现代科学技术、方法相结合，创新CKD中医理论、逐步开展高质量临床实验和高水平的基础研究。在多角度验证中医药防治CKD科学性的基础上，将研究结果回归指导临床，促进基础研究与临床应用的双向转化，推动中医药研究成果更好的转化成为CKD临床应用成果。这将对于中医药“精准辨治”CKD的规范化和全球可推广化具有重要意义。

## 参 考 文 献

[1] STEVENS P E, LEVIN A. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. Ann Intern Med, 2013, 158(11): 825-830.

[2] ZHANG L, WANG F, WANG L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. Lancet, 2012, 379(9818) : 815-822.

[3] SARAN R, LI Y, ROBINSON B, et al. US Renal data system 2014 annual data report: epidemiology of kidney disease in the united states[J]. Am J Kidney Dis, 2015, 65 (6): A7.

[4] YANG C, WANG H, ZHAO X, et al. CKD in China: evolving spectrum and public health implications[J]. Am

J Kidney Dis: Off J Natl Kidney Found, 2020, 76(2): 258-264.

[5] CHEN T K, KNICELY D H, GRAMS M E. Chronic kidney disease diagnosis and management: a review[J]. JAMA, 2019, 322(13): 1294-1304.

[6] JOHNSON D W, ATAI E, CHAN M, et al. KHA-CARI guideline: Early chronic kidney disease: detection, prevention and management[J]. Nephrology (Carlton), 2013, 18(5): 340-350.

[7] ZHANG L, MIAO R, YU T, et al. Comparative effectiveness of traditional Chinese medicine and angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, and sodium glucose cotransporter inhibitors in patients with diabetic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis[J]. Pharmacol Res, 2022, 177: 106-111.

[8] 刘尚建, 王翠, 王耀献, 等. "肾络微型癥瘕"理论初探[J]. 中国中医基础医学杂志, 2009, 15(9): 649-650.

[9] 王耀献, 刘尚建, 付天昊, 等. 肾络微型癥瘕三态论探析[J]. 北京中医药大学学报(中医临床版), 2010, 17(3): 17-18.

[10] 高亚斌, 王珍, 王耀献, 等. “以热为本, 以期为纲”论治早期糖尿病肾病[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(11): 5210-5212.

[11] WANG M D, WANG Z, ZHOU J W, et al. Effects of traditional Chinese herbal medicine in patients with diabetic kidney disease: study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials, 2018, 19(1): 389.

[12] GAO Y B , YANG R B, GUO L, et al. Qing-Re-Xiao-Zheng formula modulates gut microbiota and inhibits inflammation in mice with diabetic kidney disease[J]. Front Med (Lausanne). 2021, 16(8): 719950.

[13] 多秀瀛, 张大宁. 肾虚血瘀是老年病的病理基础浅识[J]. 中医药学刊, 2005 (3): 524-533.

[14] 张勉之, 段惠军, 张大宁. 补肾活血法组方中药防治肾间质纤维化的实验研究[J]. 中草药, 2004 (3): 68-70.

[15] 王娇, 张琳琪. 张琳琪教授立足补肾化瘀降浊法治疗慢性肾脏病经验初探[J]. 中医学报, 2015, 30(5): 670-671, 675.

[16] 俞东容, 王永钧. 慢性肾炎与肾风[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 11(4): 355-356.

[17] 陈俊利, 杨康, 杨洪涛, 等. 藤类药在慢性肾脏病中的应用现状[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(6): 550-553.

[18] 赵良斌, 李明权, 何玉华, 等. 叶传蕙教授治疗糖尿病肾病用药经验[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(6): 1764-1767.

[19] 黎磊石, 张训, 陈光永, 等. 雷公藤治疗肾小球肾炎的临床研究[J]. 中华内科杂志, 1981(4): 216-220, 257.

[20] 王源, 赵班, 刘莉莉, 等. 雷公藤多苷治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. 中国心血管杂志, 2021, 26(2): 193-196.

[21] LI Q, HUANG Y, LIU P, et al. Effect of tripterygium wilfordii polyglycoside tablets on serum inflammatory factors and t cells in patients with chronic nephritis[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(7): 8385-8390.

[22] 伍小波, 徐嘉红, 罗先钦. 昆明山海棠对慢性肾炎大鼠血清与肾组织自由基及其调节酶的影响[J]. 中药药理与临床, 2006(Z1): 105-106.

[23] 商俊芳, 刘宝厚, 魏锦慧. 刘宝厚教授从湿热辨治肾脏病的经验[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(10): 2524-2525.

[24] 赵静, 孙伟. 孙伟治疗慢性肾脏病经验[J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(1): 87-88.

[25] 李文鲜, 雷艳, 李梦雨, 等. 基于整合文献挖掘和网络药理学探讨黄葵胶囊治疗糖尿病肾病的作用机制[J]. 药物评价研究, 2021, 44(10): 2214-2224.

[26] 于翔, 祝一叶, 孔薇, 等. 基于《金匮要略》角度的国医大师邹燕勤运用大黄治疗慢性肾脏病经验[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(11): 2759-2761.

[27] 张佩青, 李淑菊. 张琪教授对慢性肾衰竭的辨证论治规律研究[J]. 中医药信息, 2010, 27(05): 39-40.

[28] 刘新华, 王福荣, 于俊生. 从抵抗素与微炎症状态的关系探讨慢性肾衰竭的中医药辨证施治[J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(11): 1010-1012.

[29] 庄振起, 周广宇, 尹敏, 等. 尿毒清治疗慢性肾脏病的基础和临床研究进展[J]. 中成药, 2015, 37(11): 2482-2485.

[30] 孙蓓蓓, 王云满, 毕月萍, 等. 中医辨证治疗206例慢性肾脏病1-2期多中心前瞻性临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(11): 5479-5483.

[31] 陈姣伊, 严美花, 李佳霖, 等. 中药治疗与CKD 3～4期患者肾功能进展相关性的回顾性分析[J]. 世界中医药, 2018, 13(6): 1325-1331.

[32] HUANG K C, SU Y C, SUN M F, et al. Chinese herbal medicine improves the long-term survival rate of patients with chronic kidney disease in taiwan: a nationwide retrospective population-based cohort study[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 1117.

[33] CHEN Y C, CHEN H T, YEH C C, et al. Four prescribed Chinese herbal medicines provide renoprotection and survival benefit without hyperkalemia risk in patients with advanced chronic kidney disease: a nationwide cohort study[J]. Phytomedicine, 2022, 95: 153873.

[34] LI P, LIN H L, NI Z H, et al. Efficacy and safety of Abelmoschus manihot for IgA nephropathy: a multicenter

randomized clinical trial[J]. Phytomedicine, 2020, 76: 153231.

[35] 王虹云, 袁军, 王小琴, 等. 雷公藤多苷治疗成人IgA肾病的系统评价和meta分析[J]. 中国医药导报, 2020, 17 (23): 122-129.

[36] 马媛媛, 姬萌, 郭醉爽, 等. 昆仙胶囊治疗原发性IgA肾病疗效观察[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(10): 961-965.

[37] LE W B, SHI J S, GONG S W, et al. Effectiveness and safety of KunXian capsule for the treatment of IgA nephropathy[J] . BMC Nephrol, 2022, 23: 179.

[38] CHEN Y P, DENG Y Y, NI Z H, et al. Efficacy and safety of traditional chinese medicine (Shenqi particle) for patients with idiopathic membranous nephropathy: a multicenter randomized controlled clinical trial[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 62: 1068-1076.

[39] DONG Z C, DAI H R, GAO Y, et al. Effect of mahuang fuzi and shenzhuo decoction on idiopathic membranous nephropathy: a multicenter, nonrandomized, single-arm clinical trial[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 724744.

[40] ZHANG L, YANG L, SHERGIS J, et al. Chinese herbal medicine for diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials [J]. BMJ Open. 2019, 9(4): e025653.

[41] LI P, CHEN Y P, LIU J P, et al. Efficacy and safety of tangshen formula on patients with type 2 diabetic kidney disease: a multicenter double-blinded randomized placebo-controlled trial[J]. PLoS One, 2015, 10: e0126027.

[42] XIONG C, LI L, BO W, et al. Evaluation of the efficacy and safety of TWHF in diabetic nephropathy patients with overt proteinuria and normal eGFR[J]. J Formos Med Assoc, 2020, 119: 685-692.

[43] WU X, HUANG Y, ZHANG Y, et al. Efficacy of tripterygium glycosides combined with ARB on diabetic nephropathy: a meta-analysis[J]. Biosci Rep, 2020, 40 (11): BSR20202391.

[44] ZHAO J, TOSTIVINT I, XU L, et al. Efficacy of combined abelmoschus manihot and irbesartan for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes and diabetic kidney disease: a multicenter randomized double-blind parallel controlled clinical trial[J]. Diabetes Care, 2022, 45(7): e113-e115.

[45] SHI L W, FENG L, ZHANG M Z, et al. Abelmoschus manihot for diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 9679234.

[46] 王志飞, 张强, 谢雁鸣. 黄葵胶囊治疗慢性肾脏疾病的临床综合评价[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(6): 1484-1492.

[47] ZHENG Y, CAI G Y, HE L Q, et al. Efficacy and safety of niaoduqing particles for delaying moderate-to-severe renal dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical Study[J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130(20): 2402-2409.

[48] ZHENG Y, WANG N S, LIU Y N, et al. Effects of niaoduqing particles on delaying progression of renal dysfunction: a post-trial, open-label, follow-up study[J] . Chin J Integr Med, 2019, 25: 168-174.

[49] 黄明, 孟爱军. 肾康注射液治疗慢性肾功能衰竭100例[J]. 中国中医药信息杂志, 2005, 12(1): 15-16.

[50] 蒋志伟, 吕延英, 夏结来, 等. 肾康注射液治疗慢性肾功能衰竭的IV期临床观察研究[J]. 中国医科大学学报, 2011, 40(10): 941-945.

[51] ZOU J J, ZHOU X T, CHEN Y K, et al. A review on the efficacy and mechanism of action of Shenkang injection against chronic kidney disease[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 132: 110833.

[52] NASTASE M V, ZENG-BROUWERS J, WYGRECKA M, et al. Targeting renal fibrosis: Mechanisms and drug delivery systems[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2018, 129: 295-307.

[53] LV J, WANG Z, WANG Y, et al. Renoprotective effect of the shen-yan-fang-shuai formula by Inhibiting TNF-α/NF-κB signaling pathway in diabetic rats[J]. J Diabetes Res, 2017, 2017: 4319057.

[54] 刘兰英, 王耀献, 赵宗江, 等. 消症散结法组方对UUO大鼠肾间质纤维化CTGF表达的影响[J]. 山西中医, 2010, 26(6): 47-49.

[55] 王颖航, 王耀献, 赵宗江, 等. 肾炎防衰液对5/6肾切除大鼠肾组织FN表达的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2007(6): 409-412, 437.

[56] HONGTAO C, YOULING F, FANG H, et al. Curcumin alleviates ischemia reperfusion-induced late kidney fibrosis through the APPL1/Akt signaling pathway[J]. Journal of cellular Physiology, 2018, 233(11): 8588-8596.

[57] WANG Z, CHEN Z, LI B, et al. Curcumin attenuates renal interstitial fibrosis of obstructive nephropathy by suppressing epithelial-mesenchymal transition through inhibition of the TLR4/NF-κB and PI3K/AKT signalling pathways[J]. Pharmaceutical biology, 2020, 58(1): 828-837.

[58] LI X Y, WANG S S, HAN Z, et al. Triptolide restores autophagy to alleviate diabetic renal fibrosis through the

miR-141-3p/PTEN/Akt/mTOR pathway[J]. Molecular Therapy Nucleic Acids, 2017, 9: 48-56.

[59] ZHU B, WANG YJ, ZHU CF, et al. Triptolide inhibits extracellular matrix protein synthesis by suppressing the Smad2 but not the MAPK pathway in TGF-beta1-stimulated NRK-49F cells[J]. Nephrol Dial Transplant. 2010, 25(10): 3180-3191.

[60] HE Y, LU R, WU J, et al. Salvianolic acid B attenuates epithelial-mesenchymal transition in renal fibrosis rats through activating Sirt1-mediated autophagy[J]. Biomedecine & Pharmacotherapie, 2020, 128: 110241.

[61] GUO J, GAO Y, WANG Y, et al. Application of herbal medicines with heat-clearing property to anti-microinflammation in the treatment of diabetic kidney disease[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, eCAM, 2019, 2019: 6174350.

[62] 郭杨志, 杜娟, 李向民, 等. 黄连对糖尿病肾病大鼠肾脏NF-κB及PPAR-γ表达的影响 [J]. 世界中医药, 2017, 12 (4): 884-887.

[63] 黄佑群, 王辞晓, 易晓颖, 等. 黄葵胶囊对2型糖尿病肾病的疗效及对患者炎症因子的影响[J]. 新疆中医药, 2022, 40(1): 1-3.

[64] ZHOU X, ZHANG B, ZHAO X, et al. Chlorogenic acid supplementation ameliorates hyperuricemia, relieves renal inflammation, and modulates intestinal homeostasis [J]. Food & function, 2021, 12(12): 5637-5649.

[65] Al-MEGRIN W A, METWALLY D M, HABOTTA O A, et al. Nephroprotective effects of chlorogenic acid against sodium arsenite-induced oxidative stress, inflammation, and apoptosis[J]. J Sci Food Agric, 2020, 100(14): 5162-5170.

[66] CHEN J, HOU X F, WANG G, et al. Terpene glycoside component from Moutan Cortex ameliorates diabetic nephropathy by regulating endoplasmic reticulum stress-related inflammatory responses[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2016, 193: 433-444.

[67] WU J G, WU J Z, SUN L N, et al. Ameliorative effects of arctiin from Arctium lappa on experimental glomerulonephritis in rats[J]. Phytomedicine, 2009 , 16 (11): 1033-1041.

[68] YUAN X, DAI B, YANG L, et al. Emodin ameliorates renal injury in BXSB mice by modulating TNF-α/ICAM-1[J]. Bioscience Reports, 2020, 40(9): BSR20202551.

[69] DAENEN K, ANDRIES A, MEKAHLI D, et al. Oxidative stress in chronic kidney disease [J]. Pediatric nephrology (Berlin, Germany), 2019, 34(6): 975-991.

[70] 李丹. 益气清热降浊法对慢性肾脏病3～4期患者氧化应激指标的影响[J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(11): 111-112.

[71] 陈晓霞, 唐勇, 胡庆, 等. 肾康注射液对慢性肾脏病患者氧化应激及炎症状态短期影响的meta分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(5): 410-413.

[72] WANG D, YANG Y, ZOU X, et al. Curcumin ameliorates CKD-induced mitochondrial dysfunction and oxidative stress through inhibiting GSK-3β activity[J]. The Journal of Nutritional Biochemistry, 2020, 83: 108404.

[73] ZHOU Y, GAO L, XIA P, et al. Glycyrrhetinic acid protects renal tubular cells against oxidative injury via reciprocal regulation of JNK-Connexin 43-Thioredoxin 1 signaling[J]. Frontiers in Pharmacology, 2021, 12: 619567.

[74] JI C, LUO Y, ZOU C, et al. Effect of astragaloside IV on indoxyl sulfate-induced kidney injury in mice via attenuation of oxidative stress[J]. BMC Pharmacology & Toxicology, 2018, 19(1): 53.

[75] LE W B, SHI J S, GONG S W, et al. Effectiveness and safety of KunXian capsule for the treatment of IgA nephropathy[J]. BMC Nephrology, 2022, 23(1): 179.

[76] ZHANG H, Li X, XU H, et al. Effect and safety evaluation of tacrolimus and tripterygium glycosides combined therapy in treatment of Henoch-Schönlein purpura nephritis[J]. International Journal of Urology : Official Journal of the Japanese Urological Association, 2021, 28(11): 1157-1163.

[77] CHEN F, MA Y L, DING H, et al. Effects of tripterygium wilfordii glycosides on regulatory T cells and Th17 in an IgA nephropathy rat model[J]. Genetics and Molecular Research: GMR, 2015, 14(4): 14900-14907.

[78] ZHAO D, LI S, LIAO T, et al. Triptolide inhibits donor-specific antibody production and attenuates mixed antibody-mediated renal allograft injury[J]. American Journal of Transplantation, 2018, 18(5): 1083-1095.

[79] WANG X, YANG S, LI S, et al. Aberrant gut microbiota alters host metabolome and impacts renal failure in humans and rodents[J]. Gut, 2020, 69(12): 2131-2142.

[80] GAO Y, YANG R, GUO L, et al. Qing-Re-Xiao-Zheng formula modulates gut microbiota and inhibits inflammation in mice with diabetic kidney disease[J]. Front Med(Lausanne), 2021, 8: 719950.

[81] ZHAO T, ZHANG H, YIN X, et al. Tangshen formula modulates gut Microbiota and reduces gut-derived toxins in diabetic nephropathy rats[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2020, 129: 110325.

（下转第63页）