

益气活血方防治慢性肾脏病的研究进展

李世杰, 张诗雨, 李 雪, 万 晨, 王幼平*

河南中医药大学第一附属医院 心脏中心, 河南 郑州 450000

摘 要: 慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 不仅能够导致肾衰竭, 还会提高心血管事件的风险, 是危害人类生命健康的常见疾病之一。现代研究认为, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活、血管内皮功能障碍、氧化应激、炎症反应和蛋白尿等是 CKD 主要的发病机制, 而肾脏纤维化是其病理学特征。中医认为, 气虚血瘀是 CKD 的基本病机, 益气活血是其主要治法。大量临床证据和基础研究证实, 益气活血方联合化学药可通过抑制氧化应激、炎症反应, 改善血管内皮功能障碍, 抑制蛋白尿和肾脏纤维化等作用提高肾功能, 从而起到肾脏保护作用。通过系统论述益气活血方在临床和基础研究的新发现, 为益气活血方在临床治疗 CKD 提供坚实的理论基础, 为益气活血方在肾脏病方面的研究方向提供参考。

关键词: 益气活血; 慢性肾脏病; 黄芪; 氧化应激; 炎症

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)24-8241-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.24.029

Research progress on prevention and treatment of chronic kidney disease with invigorating *qi* and activating blood formula

LI Shi-jie, ZHANG Shi-yu, LI Xue, WAN Chen, WANG You-ping

Division of Cardiology, First Affiliated Hospital, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Chronic kidney disease (CKD) not only leads to kidney failure, but even raises the risk of cardiovascular events. It is one of the common diseases jeopardizing the life and health of human beings. According to modern medicine, the activation of renin-angiotensin-aldosterone system, vascular endothelial dysfunction, oxidative stress, inflammatory response, and proteinuria play important roles in the pathogenesis of CKD, which is characterized by renal fibrosis. Based on traditional Chinese medicine, the basic mechanism underlying CKD is thought to be characterized by *qi* deficiency and blood stasis, and the principal therapy is invigorating *qi* and activating blood. Clinical evidence and basic research have confirmed that invigorating *qi* and blood activation formula combined with chemical drugs can improve renal function by inhibiting oxidative stress and inflammatory response, improving vascular endothelial dysfunction, and inhibiting proteinuria and renal fibrosis, thus providing renal protection. By systematically discussing the new findings of invigorating *qi* and blood activation formula in clinical and basic research, it provides a solid theoretical foundation for the clinical treatment of CKD by invigorating *qi* and blood activation formula, and provides a reference for the research direction of invigorating *qi* and blood activation formula in kidney disease.

Key words: invigorating *qi* and activating blood; chronic kidney disease; *Astragali Radix*; oxidative stress; inflammation

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 具有高发病率、高致残率和高医疗费用等特点, 已成为影响我国乃至世界的重大公共卫生问题^[1-3]。在过去 20 多年中, 随着肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 抑制剂等现代药物的应用, CKD 得到了较好的控制, 但

现有药物仅能延缓疾病的进展而未能降低患者进展为终末期肾病的比率^[4-6]。随着更长时间的循证医学研究, 醛固酮逃逸、高钾血症等不良反应限制了临床用药, 相关药物对肾功能和肾脏纤维化改善作用不佳促使寻求新的替代疗法^[7-8]。中医药自古对肾脏疾病有着独特的见解并取得了显著的疗效。现代研

收稿日期: 2023-08-01

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82074194)

作者简介: 李世杰, 男, 硕士研究生, 研究方向为中西医结合防治心血管疾病。E-mail: lishijie202@163.com

*通信作者: 王幼平, 男, 教授, 博士生导师, 从事中西医结合防治心血管疾病。E-mail: wangyp8@163.com

究已证实,在中医基础理论指导下,合理运用中药方剂可显著改善糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)、高血压肾病和慢性肾小球肾炎(chronic glomerulonephritis, CGN)等 CKD 肾脏功能及临床症状^[9-10]。

益气活血法出自王清任补阳还五汤,原为治疗中风之法,现作为基本治则指导组方用药广泛用于以气虚血瘀为主要证候的心脑血管疾病(如脑梗死和冠心病等)、CKD 和糖尿病的防治^[11-14]。

大量报道已经证实,血管内皮功能障碍、氧化应激、炎症反应等是公认的 CKD 致病机制,通过抑制这些病理生理学机制可以保护足细胞并改善微循环障碍,抑制肾脏纤维化,从而改善肾功能和蛋白尿等临床症状,抑制 CKD 的进展^[15-17]。越来越多的临床和基础研究证实,益气活血法能够改善血管内皮功能障碍,抑制氧化应激和炎症反应进而改善肾功能、降低蛋白尿和抑制肾脏纤维化,但目前尚未有文献系统阐述益气活血法在防治肾脏疾病中的应用。因此,本文旨在系统论述益气活血法在 CKD 临床和基础研究中的成果和进展,为 CKD 防治和益气活血法在肾脏疾病中的应用提供参考依据。

1 气虚血瘀是 CKD 的基本病机

中医认为,除肾脏外伤及肿瘤等特殊情况,肾脏病的发生大多在于外感六淫之邪和疮毒之流及各种原因所致的肾气不足^[18]。暴病多实,久病多虚,肾病亦是如此。随着现代医疗水平的提高,肾病由急病转归于慢性肾病患者甚多。内经有曰:“正气存内,邪不可干,邪之所凑,其气必虚。”肾者气之根也,脾胃者气之源也,肾主封藏,汇先天元气合五脏六腑之精藏而不泄。CKD 的治疗自古就有脾肾论治之说,脾肾衰惫是气虚的重要因素,调补脾肾之气是治疗的关键。因此,气虚是 CKD 发生和发展的重要前提。

气虚可导致气的各项功能障碍,最终表现为血液外溢和停滞,津液的化生和输布及化汗化尿异常,脏腑功能障碍等病理改变。气虚则无力推动精血运行,精微停滞脉中,久而成浊,血液停而成瘀,进一步导致精气血运行不畅,浊淤久酿成毒,产生其他病理产物,如朱丹溪谓:“湿热熏蒸而为瘀”。病理产物损伤肾络,肾脏藏精纳气障碍,精微物质随尿液漏出,气运行深度亦不足。精盈则气盛,精少则气衰,由气虚所导致的病理损伤又进一步加重了气虚的程度。因此,气虚血瘀是肾病的基本病机,

气虚是肾脏发病的基础和关键,贯穿疾病发生发展的始终,而血瘀是病变过程中的主要病理特征。现代研究通过对 DKD、高血压肾病、CGN 等 CKD 中医证型的研究也证实,CKD 虚证以气虚为主,实证以湿热或血瘀为主,但随着疾病的发展,最终均以气虚血瘀为基本病机^[19-23]。

2 益气活血方治疗 CKD 的临床应用

益气活血法来源于王清任之补阳还五汤,王氏重视人体气血的作用,主张从气血方面治疗疾病,认为“元气衰,则气绝,则死矣”。益气活血方是在益气活血原则指导下配伍而成的,具有益气活血作用的中药组方。本类方多以黄芪、人参、太子参等补气药为君,配以丹参、丹皮、桃仁等活血化瘀药,并兼有川芎、当归、茯苓等以行气、养血、渗湿,合而成方,共奏益气活血之效。在临床应用中根据实际情况辨证论治,或益肾、助阳、养阴、祛湿、利水、解毒,可用于多种肾脏疾病。此类方药所用黄芪、人参等君药,能够起到益气生气、气行血行、活血生血之效。尤其是黄芪,以其能补气、补血、活血及利水等功效,除了能够助机体修复已损之组织,还特别适用于由 CKD 导致的肾性贫血等并发症。《血证论》有云:“旧血不去,新血不生。”益气活血方除补气药外还辅以丹参、水蛭、三棱等以活血通络、祛瘀生新,一方面祛瘀以使脉道通畅,另一方面助君药行血,使君药补益而无壅滞之弊。

益气药配合活血化瘀药已贯穿 CKD 治疗的始终^[24-25]。通过对诸多益气活血方的临床应用分析总结,选取补阳还五汤、参芪地黄汤、当归补血汤、黄芪注射液、参芪颗粒及肾炎康复片等作为本研究的研究对象。

2.1 益气活血方治疗 DKD 的临床研究

DKD 是糖尿病的常见并发症,有 20%~40% 的糖尿病患者由糖尿病最终导致 CKD 的发生。DKD 是我国导致 CKD 的首要病因,也是导致肾功能衰竭的主要原因^[26-27]。中医认为 DKD 可以归属于“消渴肾病”的范畴,气虚血瘀存在于 DKD 的发生发展的各个阶段。RAAS 的激活、氧化应激、炎症反应、肾血流动力学变化和缺氧是 DKD 的主要发病机制^[28-29]。

益气活血加减方治疗 DKD 的临床应用效果已经得到广泛验证,大量报道证实以黄芪作为主要成分的组方/药对对 DKD 具有显著疗效^[30-32]。控制血糖和蛋白尿是糖尿病防治的主要途径,既往研究已

经充分证实通过在常规化学药的基础上加用益气活血方能够降低患者蛋白尿及血糖指标,并抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等炎症因子水平^[33-34]。进一步研究展示了益气活血方新的治疗途径,符杨浠等^[35]和郝尧等^[36]发现对于 DKD 患者,在常规治疗的基础上加用参芪地黄汤加减有利于改善患者血糖、血脂、炎症因子及肾功能指标,还可降低全血黏度、血浆黏度及纤维蛋白原等血液动力学指标,表明益气活血方可能通过改善血糖、血脂及血流动力学从而起到肾脏保护作用。王爱媛等^[37]发现当归补血汤加味能够显著降低炎症因子水平和改善肾功能,并能够降低转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、结缔组织生长因子水平,结果表明益气活血方可能通过降低患者微炎症状态,抑制肾纤维化,改善肾功能从而对 DKD 起到保护作用。张善宝等^[38]通过对 2 型 DKD (CKDIII 期) 患者在常规治疗的基础上加用黄芪注射液也得出了相似结论,其能够有效提高肾功能水平和治疗有效率,显著降低炎症因子、血糖、胰岛素抵抗和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、丙二醛水平,结果表明黄芪注射液可能通过抑制胰岛素抵抗和炎症反应,抑制氧化应激从而保护肾功能,对 DKD 患者起到治疗作用。郑安等^[39]和张良等^[40]研究证实,参芪地黄汤能够改善血糖、血脂、肾功能和氧化应激水平,降低炎症因子,并能够降低血管紧张素 II (angiotensin II, AngII) 水平,提示参芪地黄汤可以通过抑制炎症、氧化应激、内质网应激和 RAAS 系统对 DKD 起到治疗作用。

2.2 益气活血方治疗高血压肾病的临床研究

高血压肾病是我国常见的 CKD 之一,长期高血压导致的肾脏损害是高血压肾病的主要病因^[41]。高血压肾病临床常有夜尿增多、蛋白尿和肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 进行性下降等表现,良性或恶性的小动脉硬化症是其主要病理表现。现代研究表明,RAAS 的激活、交感神经兴奋性的升高、血管内皮功能障碍、氧化应激和炎症反应是导致高血压肾病的主要病理机制^[42-43]。

目前认为,对于合并 CKD 和高血压的患者应控制血压 <130/80 mmHg,临床研究表明应用益气活血方有利于控制高血压和白蛋白尿,延缓疾病进

展^[41]。一项荟萃分析表明,对于高血压肾病患者在常规治疗的基础上加用黄芪注射液有利于降低血压水平,但具体机制尚不清楚^[44]。杨雅琴等^[45]在常规用药的基础上加用参芪地黄汤治疗 3 个月后发现,参芪地黄汤可显著改善血清胱抑素-C (cystatin-C, Cys-C)、估算 eGFR 和尿微量白蛋白等肾功能指标,表明参芪地黄汤具有肾脏保护作用。年士艳等^[46]和尹胡海等^[47]通过益气活血方 (黄芪、太子参和牛膝等) 治疗原发性高血压早期肾损伤患者取得了相似结果,益气活血方组血压更低,疗效更优,能够改善肾功能,降低炎症因子和内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 水平,改善血管内皮功能障碍和微循环。袁晓冬等^[48]通过对老年高血压肾病患者在常规治疗的基础上分别给予黄芪注射液、丹参川芎嗪注射液和二者联合注射治疗发现,联合注射可显著降低血肌酐 (serum creatinine, SCr)、血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、 β 2-微球蛋白 (β 2-microglobulin, β 2-MG) 等肾功能和 TNF- α 等炎症因子指标,并降低 ET-1 水平,提示综合应用益气活血法可能通过抑制血管内皮功能障碍,抑制炎症反应,从而改善肾功能,且结果表明益气活血二者需相互配合才能发挥最佳效果。郭玲等^[49]发现黄芪注射液能够改善急诊高血压肾病患者肾功能指标,改善氧化应激指标丙二醛、SOD、一氧化氮及一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 等水平,提示黄芪注射液改善高血压肾病患者肾功能的作用与改善血管内皮功能障碍和抗氧化应激密切相关。

2.3 益气活血方治疗 CGN 的临床研究

肾小球疾病的主要临床表现为水肿、蛋白尿和血尿等,原发性肾小球疾病迁延不愈可发展为 CGN。根据病理学特征,CGN 可主要分为系膜增生性肾小球肾炎 [包括免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA) 肾病和非 IgA 系膜增生性肾小球肾炎]、膜性肾病和微小病变肾病等。与 DKD 和高血压肾病不同,CGN 多发于青壮年男性^[50]。目前,CGN 的发病机制尚未完全阐明,可能与免疫介导炎症反应和血管动力学改变等有关^[51]。

益气活血法已广泛应用于 CGN 的临床实践中^[13,52]。Chen 等^[53]一项多中心随机对照实验表明,加用参芪颗粒可以在膜性肾病的治疗中取得与泼尼松和环磷酰胺相似的疗效,且对肾功能的改善作用更优,具有更高的安全性。谷粒等^[54]通过对 CGN 患者应用肾炎康复片联合氯沙坦钾片治疗发现,联合

用药可显著降低白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 及 VEGF 等炎症因子水平, 表明肾炎康复片可能通过抑制炎症反应对 CGN 患者起到治疗作用。魏明刚等^[55]发现对于 IgA 肾病患者在常规治疗的基础上, 加用当归补血汤可改善肾功能, 并降低单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、巨噬细胞移动抑制因子和 TGF- β 1 等纤维化指标, 提示当归补血汤可能通过抑制巨噬细胞聚集和肾脏纤维化, 从而起到对肾功能的保护作用。

综上, 益气活血方能降低 CKD 患者血压、血糖、血脂并改善血流变; 下调 TNF- α 、IL-6、丙二醛

及 TGF- β 1 等水平, 上调 SOD 等抗氧化酶的表达, 抑制炎症反应、氧化应激和肾脏纤维化; 降低 ET-1 和提高一氧化氮水平, 改善血管内皮功能障碍; 并显著改善 SCr、BUN、Cys-C 等肾功能指标。因此, 益气活血方能够改善糖脂代谢及降低血压, 改善血管内皮功能障碍, 抑制氧化应激和炎症反应, 从而抑制肾脏纤维化和降低蛋白尿, 对 CKD 起到显著的治疗作用。益气活血方治疗 CKD 的相关剂量信息及简要作用机制见表 1。

3 益气活血方治疗 CKD 的基础研究

近年来研究表明, 在 CKD 的发病过程中氧化

表 1 益气活血方治疗 CKD 的作用机制

Table 1 Mechanism of invigorating qi and blood activation formula in treatment of CKD

疾病	药物干预	机制	相关指标	文献
DKD III ~ IV 期	补阳还五汤合参芪地黄汤等	降糖、抗炎	HbA1c、TNF- α 、IL-6、尿蛋白排泄率等↓	33
DKD	补阳还五汤	降糖、抗炎	HbA1c、TNF- α 、IL-2、IL-8、IL-4、24 h 尿蛋白等↓	34
DKD IV 期	参芪地黄汤加减等	降糖、调脂、改善血流变等	HbA1c、总胆固醇、LDL、全血黏度、24 h 尿微量白蛋白定量等↓, HDL↑	35
DKD	参芪地黄汤合厄贝沙坦片等	抗炎、改善血流变等	ICAM-1、MCP-1、全血黏度、尿微量白蛋白等↓	36
II 型 DKD	加味当归补血汤等	抗炎、抗纤维化	TGF- β 1、VEGF、MCP-1、IL-18、24 h 尿蛋白定量等↓	37
DKD	黄芪注射液等	降糖、抗炎、抗氧化应激	HbA1c、TNF- α 、IL-6、丙二醛、24 h 尿蛋白等↓, GSH-Px、SOD↑	38
DKD	参芪地黄汤合达格列净	降糖、抗炎、抗氧化应激	HbA1c、TNF- α 、IL-8、丙二醛等↓, SOD↑	39
DKD	加味参芪地黄汤合格列美脲、伏格列波糖片等	降糖调脂、抗内质网应激等	HbA1c、总胆固醇、LDL、内质网应激相关蛋白、AngII、24 h 尿蛋白定量等↓, HDL↑	40
高血压肾病	参芪地黄汤加减等	降压、蛋白尿	尿微量白蛋白、Cys-C 等↓, eGFR↑	45
高血压早期肾损伤	益气活血补肾颗粒合马来酸依那普利片等	降压、改善血管内皮功能	尿微量白蛋白、Cys-C、ET-1 等↓	46
高血压早期肾损害	参芪补肾颗粒合硝苯地平控释片、阿托伐他汀钙片	降压、调脂、抗炎、改善血管内皮功能	总胆固醇、LDL、TNF- α 、IL-6、ET-1、血栓素-2 等↓, 一氧化氮↑	47
老年高血压肾病	黄芪注射液合丹参川芎嗪注射液等	抗炎、改善血管内皮功能	TNF- α 、IL-6、ET-1、24 h 尿微量白蛋白排泄量等↓	48
急诊高血压肾病	黄芪注射液等	降压、抗氧化应激、改善血管内皮功能	Cys-C、丙二醛、血小板压积、24 h 尿蛋白等↓, 一氧化氮、NOS、SOD↑	49
膜性肾病	参芪颗粒	蛋白尿	24 h 尿蛋白↓, eGFR↑	53
CGN	肾炎康复片合氯沙坦钾片	抗炎	IL-1、IL-1 β 、VEGF、24 h 尿蛋白等↓	54
IgA 肾病	加味当归补血汤等	抗炎、抗纤维化	MCP-1、巨噬细胞移动抑制因子、TGF- β 1、24 h 尿蛋白等↓	55

“↑”表示上调 “↓”表示下调, 下同 HbA1c-糖化血红蛋白 LDL-低密度脂蛋白 HDL-高密度脂蛋白

“↑”means increase “↓”means decrease, same as belows HbA1c-glycosylated hemoglobin A1c LDL-low-density lipoprotein HDL-high-density lipoprotein

应激、炎症反应等病理学机制贯穿疾病的始终,参与血管内皮功能障碍、足细胞损伤和微循环障碍等病理学过程,而引起的肾小球滤过屏障损伤和肾脏纤维化等进一步加剧肾脏损伤,各种因素相互影响最终导致肾脏疾病的进展^[16-18,56-58]。氧化应激和炎症密切相关,二者不仅在高血压、糖尿病等代谢性疾病发生和发展中起到重要作用,还参与了 CKD 的病理学过程^[59-62]。足细胞损伤可以引起肾小球滤过屏障损伤,从而导致蛋白尿。而近期研究表明,蛋白尿作为病理产物又是加重肾损害的病理因素,可以促进 CKD 的进展和提高心血管事件几率。少量尿蛋白通常会通过肾小管上皮细胞重吸收,但蛋白尿的持续存在会损伤这一病理生理学机制,并通过激活炎症反应和间质纤维化及肾小球硬化,引起肾脏纤维化^[63]。

既往研究证实,以黄芪为代表的补气药能够改善能量代谢,抑制多种疾病病理过程中氧化应激和炎症反应,并改善血管内皮功能障碍^[64]。有学者认为活血药的抗血栓作用主要与抑制白细胞和血小板与血管内皮的黏附有关^[65]。而现代研究表明,血管内皮细胞功能是决定炎症反应发生发展的关键病理因素,白细胞与血管内皮细胞的相互作用,尤其是白细胞的渗出和聚集是炎症的中心环节^[66-67]。综上,大量基础研究证实,益气活血药物可通过改善能量代谢及血管内皮功能障碍,抑制炎症和改善微循环障碍,抑制足细胞损伤和肾脏纤维化等病理学过程,对 CKD 起到治疗作用。

3.1 抑制氧化应激

Liu 等^[68]研究发现黄芪总苷与姜黄素合剂(3:7)可降低 DKD 大鼠丙二醛水平,提高 SOD 和 GSH-Px 水平,并同时改善糖脂代谢和胰岛素抵抗,提示益气活血方可以通过提高抗氧化酶的表达从而抑制氧化应激。黎海翔等^[69]通过高血压肾病大鼠证实,当归补血汤通过激活磷酸腺苷活化蛋白激酶(adenylate activated protein kinase, AMPK)/沉默信息调节因子 3(sirtuin 3, SIRT3) 信号通路,降低血清活性氧水平,并抑制 IL-17、IL-6 等炎症因子水平,减轻肾组织损伤程度。而强家维等^[70]和丁鑫等^[71]通过系列动物实验证实,加味当归补血汤分别通过抑制晚期糖基化终末产物受体/烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4/活性氧和激活 AMPK/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ

coactivator-1 α , PGC-1 α) 信号通路改善 DKD 大鼠线粒体生物发生和抑制氧化应激,表明益气活血汤通过改善线粒体功能障碍、抑制氧化应激起到保护肾脏的作用。

以上研究表明,益气活血方能够通过 AMPK/PGC-1 α 和 AMPK/SIRT3 等信号通路降低活性氧水平,提高 SOD、GSH-Px 等抗氧化酶的表达,从而抑制氧化应激,发挥肾脏保护作用,其机制可能与改善线粒体功能障碍有关。

3.2 抑制炎症反应

杨帆等^[72]通过 DKD 小鼠模型发现,加味补阳还五汤干预可通过抑制核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路,提高 NF- κ B α 抑制蛋白(inhibitor of NF- κ B α , I κ B α) 的表达,下调磷酸化 I κ B α 和 NF- κ B 的蛋白表达及核转移,降低下游 TNF- α 、IL-1 β 、MCP-1 等炎症因子的表达,通过抑制炎症反应起到治疗作用。傅天啸等^[73]和梅莎莎等^[74]分别通过体内和体外实验证实,黄芪注射液可以抑制 NF- κ B 的表达,下调 MCP-1 和 TNF- α 水平,从而起到肾脏保护作用。朱景天等^[75]和孙杰等^[76]通过体内和体外实验同样证实,益气活血方通过抑制 NF- κ B/NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor pyrin domain containing 3, NLRP3) 信号通路,下调 NLRP3 炎症小体活性及 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein, ASC)和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(cysteine-aspartate protease-3, Caspase-3),从而保护血管内皮细胞和肾脏组织,提示益气活血方可以通过抑制炎症反应保护肾脏。

上述研究证实,益气活血方可以通过抑制 NF- κ B/NLRP3 信号通路,降低 TNF- α 、IL-1 β 、MCP-1 等炎症因子表达,从而起到对肾脏的保护作用。

3.3 改善血管内皮功能障碍

曲怡等^[77]通过盐敏感性高血压肾损害大鼠证实,补阳还五汤干预能够激活钙调素/eNOS/一氧化氮信号通路,提高钙调素、eNOS 和一氧化氮的表达,起到改善血管内皮功能的作用。Chen 等^[78]和 Zhang 等^[79]通过体外实验证实,补阳还五汤分别通过调节 SIRT1 和细胞外调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK) 1/2 抑制血管平滑肌细胞的迁移和增殖,从而起到保护血管内皮的作用。Lin 等^[80]通过动物模型证实当归补血汤不仅能够促进正常血管发育和改善血管损伤,还可呈剂量相关

性调节血管张力,起到改善血管内皮功能障碍的作用。而 Gong 等^[81]证实当归补血汤能够改善内皮功能障碍,其机制涉及诱导 eNOS 和蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 的磷酸化,增加一氧化氮的释放。

综上,益气活血方可以通过调节磷脂酰肌醇 3-激酶/Akt/eNOS/一氧化氮、钙调素/eNOS/一氧化氮和 ERK1/2 等信号通路,促进一氧化氮的产生,改善血管损伤和抑制血管平滑肌细胞的迁移和增殖,从而改善血管内皮功能障碍,发挥其肾脏保护作用。

3.4 保护足细胞

翟若男等^[82]通过 DKD 大鼠使用黄芪三七合剂(2:1)干预发现,益气活血方能够保护足细胞,从而降低蛋白尿和改善肾脏病理改变,叶太生等^[83]通过对当归补血汤的研究也证实了相关结论。靳贺超等^[84-85]通过多项体内实验表明,当归补血汤能够通过抑制硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin interacting protein, TXNIP)/NLRP3/消皮素 D(gasdermin D, GSDMD)和受体相互作用蛋白激酶 1(receptor interacting protein kinase 1, RIPK1)/RIPK3/混合系激酶区域样蛋白(mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL)信号通路,抑制肾脏氧化应激和炎症反应,下调 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-18 等炎症因子水平和丙二醛、活性氧等氧化应激指标,上调 PGC-1 α 蛋白及其 mRNA 的表达,并抑制足细胞焦亡。相关结果证实,益气活血方能够通过改善线粒体功能障碍,抑制炎症和足细胞焦亡,从而保护 DKD 大鼠足细胞。

以上研究表明,益气活血方可通过抑制 TXNIP/NLRP3/GSDMD 和 RIPK1/RIPK3/MLKL 等信号通路,抑制炎症反应和氧化应激,从而抑制足细胞的损伤和焦亡并维持肾小球滤过屏障。

3.5 抗肾脏纤维化

Wang 等^[86]和郭帅等^[87-88]通过体内和体外实验证实,益气活血方通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路和 NLRP3 炎症小体活性,提高 E-钙黏蛋白表达,降低 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、 β -catenin 和 TGF- β 1 等的表达,结果表明益气活血方可通过抑制肾小管上皮细胞间充质转化从而改善肾脏纤维化。Zhao 等^[89]和 Zhang 等^[90]的体内和体外实验同样得到了相似的结论,当归补血汤可通过抑制 NF- κ B 和 TGF- β 1/Smads 信号通路,抑制炎症因子和纤维化相关指标 TGF- β 1、Smad3 和

α -SMA 等的表达,并增加了 I κ B 激酶(I κ B kinase, IKK)和 Smad5 表达,结果表明益气活血方通过抑制炎症反应及肾小管上皮细胞间充质转分化,抑制细胞外基质的积累,从而抑制肾脏纤维化保护肾脏。

综上,益气活血方可以通过抑制 Wnt/ β -catenin、NF- κ B 和 TGF- β 1/Smads 等信号通路,减轻和缓解炎症和纤维化反应,从而发挥肾脏保护作用。

3.6 降低蛋白尿

蛋白尿是诊断 CKD 的关键生物标志物。蛋白尿能够进一步损伤足细胞,加重炎症反应和血管内皮细胞功能障碍,因此,控制蛋白尿是治疗 CKD 的途径之一。益气活血方能够显著减少蛋白尿,起到肾脏保护作用^[68-73,75,82-85,87,89]。益气活血方治疗 CKD 所涉及的信号通路和机制见表 2 和图 1。

4 结语与展望

随着高血压、糖尿病等代谢性疾病发病率的逐年上升,进一步推高了肾脏疾病的发病率。虽然近年来随着降压药、降糖药和降脂药的广泛应用,极大改善了广大患者的生活质量,但未能显著降低 DKD、高血压肾病等为代表的慢性肾病发病率,数据显示至少有 80% 的终末期肾病患者是由糖尿病、高血压或二者合并引起^[91]。随着临床病例的不断增多,各种药物的不良反应和难治型肾病的出现,促使临床寻找新的替代治疗。中医药对肾脏病有着独特的见解,在长久的医疗过程中形成了诸多行之有效的治疗方法,以中医药或中西医结合疗法治疗 CKD 已成为学界研究的热点。

中医学认为,气虚血瘀证是 CKD 的基本病机,益气活血是 CKD 的主要治法。益气活血方能够通过控制血压、血糖及蛋白尿,抑制氧化应激、炎症反应和血管内皮功能障碍,抑制肾脏纤维化,保护足细胞从而起到保护肾脏的作用,有大量临床实践和基础研究证明了这一结论。

综上所述,益气活血法应用于肾脏疾病的治疗符合中医药理论,且具有丰富的现代基础研究和循证证据。但由于种种原因,益气活血方的研究目前仍存在以下问题:(1)临床研究质量不高,存在纳入样本含量较少,随机化方法不合理等问题;(2)大量临床研究属于化学药+中药联合用药,单独中医治疗的临床研究较少,或存在使用其他中医疗方法,控制方法不唯一,研究结果可能存在偏倚;(3)虽然目前气虚血瘀已经公认为肾脏疾病的基本病机,但仍未形成较为统一的中药组方,现用

表 2 益气活血方治疗 CKD 所涉及的信号通路

Table 2 Signaling pathways involved in treatment of CKD by invigorating *qi* and blood activation formula

方剂	模型	剂量	机制	相关因子表达	文献
黄芪总苷与姜黄素合剂 (3:7)	DKD 大鼠	0.270、0.135、0.0675 g·kg ⁻¹	氧化应激	LDL、丙二醛等↓, HDL、SOD、GSH-Px 等↑	68
加味当归补血汤	高血压肾病大鼠	15.6 g·kg ⁻¹	氧化应激、炎症、蛋白尿	活性氧、IL-17、IL-6 等↓, p-AMPK/AMPK、SIRT3↑	69
益气活血通络方	DKD 大鼠	1.09、2.18 g·kg ⁻¹	氧化应激、蛋白尿	丙二醛、活性氧等↓, SOD2↑	70
加味当归补血汤	DKD 大鼠	2.58、5.16、10.32 g·kg ⁻¹	氧化应激、蛋白尿	丙二醛↓, MnSOD、p-AMPK、PGC-1α↑	71
加味补阳还五汤	db/db 小鼠	16.0 g·kg ⁻¹	炎症、纤维化、蛋白尿	TNF-α、IL-1β、MCP-1、TGF-β1、α-SMA、纤连蛋白、p-IκBα 等↓, IκBα↑	72
黄芪注射液	DKD 大鼠	7 mL·kg ⁻¹	炎症、蛋白尿	脂联素、MCP-1、TNF-α↓	73
黄芪注射液	HK-2 细胞	2、20、200 mg·L ⁻¹	炎症	NF-κB↓	74
当归补血汤	GK 大鼠	2、4、8 g·kg ⁻¹	炎症、蛋白尿	NLRP3、ASC、Caspase-1↓	75
补阳还五汤	HUVEC 细胞	5、10、20 mg·L ⁻¹	炎症	NLRP3、ASC、Caspase-1、NF-κB↓	76
补阳还五汤	Dahl 大鼠	5.5 g·kg ⁻¹	改善血管内皮功能	钙调素、eNOS、一氧化氮↑	77
补阳还五汤	大鼠 VSMC 细胞	15%含药血清	改善血管内皮功能	P-ERK1/2↓, 丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶-1↑	78
补阳还五汤	人主动脉 VSMC 细胞	10%含药血清	改善血管内皮功能	基质金属蛋白酶 2↓, SIRT1↑	79
当归补血汤	HUVEC 细胞		改善血管内皮功能	eNOS、一氧化氮↑	81
黄芪三七合剂	DKD 大鼠	1.2 g·kg ⁻¹	保护足细胞、蛋白尿	裂孔膜蛋白↑	82
当归补血汤	DKD 大鼠	1.75、7.00 g·kg ⁻¹	保护足细胞、蛋白尿	miRNA-21、Akt、mTOR↓, 裂孔膜蛋白↑	83
当归补血汤	DKD 大鼠	0.72、1.44 g·kg ⁻¹	保护足细胞、蛋白尿	TXNIP、NLRP3、Caspase-1、GSDMD、IL-1β、IL-18 等↓, 肿瘤蛋白-1、足细胞突触足蛋白↑	84
当归补血汤	DKD 大鼠	0.72、1.44 g·kg ⁻¹	保护足细胞、蛋白尿	TNF-α、RIPK1、RIPK3、MLKL↓, 肿瘤蛋白-1↑	85
当归补血汤	UUO 大鼠	9 g·kg ⁻¹	纤维化	I型胶原蛋白、α-SMA、NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-1β 等↓	86
补阳还五汤合参芪地黄汤化裁	db/db 小鼠	24.44 g·kg ⁻¹	纤维化、蛋白尿	III型胶原蛋白、纤连蛋白、α-SMA、Wnt4、β-catenin、TGF-β1 等↓, E-钙黏蛋白↑	87
补阳还五汤合参芪地黄汤化裁	HK-2 细胞	10%含药血清	纤维化	α-SMA、Wnt4、β-catenin↓, E-钙黏蛋白↑	88
当归补血汤	GK 大鼠	2、4、8 g·kg ⁻¹	纤维化、炎症、蛋白尿	TNF-α、IL-6、TGF-β1、Smad3、IV 型胶原蛋白、α-SMA 等↓, IL-10、Smad5↑	89
当归补血汤	SV40MES-13 细胞	10%含药血清	纤维化	NF-κB、纤连蛋白、IV 型胶原蛋白等↓, IKK 等↑	90

组方多为自拟方或其他名方之变方；(4) 益气活血法代表中药黄芪存在对血压的双向调节作用，但具体药理学机制尚不完全清楚。

对于益气活血法尚存在的问题，提出以下建议：

(1) 凝聚共识，结合临床实际，既紧贴气虚血瘀的基本病机，又兼顾肾脏病病理生理学特点，选取合适古方或经验方，形成一系列益气活血法中药组方；
(2) 进一步开展高质量、大规模的临床随机对照试

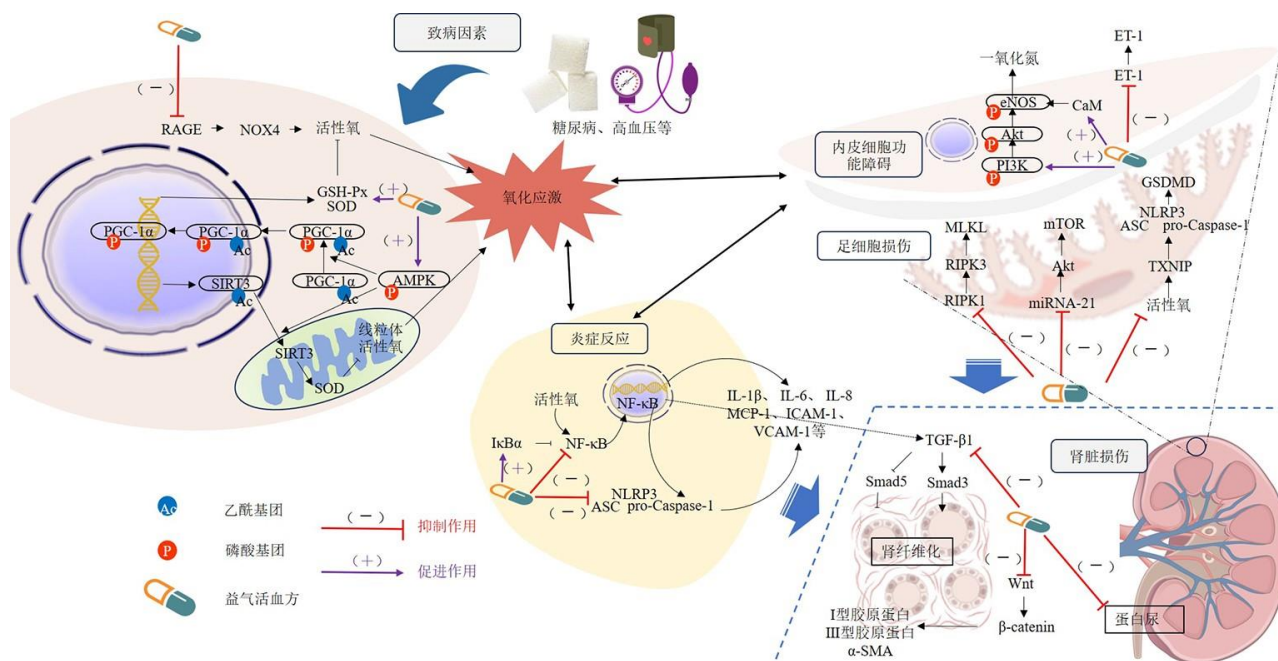


图 1 益气活血方治疗 CKD 的作用机制

Fig. 1 Mechanism of invigorating qi and blood activation formula in treating CKD

验来验证益气活血法，为益气活血方的推广应用提供坚实的循证医学支持；(3) 中医药对改善蛋白尿和肾脏纤维化等方面具有独特的优势，针对益气活血方联合其他疗法的临床研究，需要进一步丰富样本量，合理设置动物或细胞模型，从循证和基础 2 个方面深入研究，体现益气活血方治疗的独特优势；(4) 在既往研究的基础上，对黄芪及其生物有效成分深入研究，探索其双向调节作用的核心机制，明确其对血压的作用效果，为成分含有黄芪的益气活血组方在临床的合理运用提供支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Glasscock R J, Warnock D G, Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: Estimates, variability and pitfalls [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(2): 104-114.
- [2] Bello A K, Levin A, Tonelli M, et al. Assessment of global kidney health care status [J]. *JAMA*, 2017, 317(18): 1864.
- [3] Zhang L X, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: A cross-sectional survey [J]. *Lancet*, 2012, 379(9818): 815-822.
- [4] Cheung A K, Rahman M, Reboussin D M, et al. Effects of intensive BP control in CKD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(9): 2812-2823.
- [5] Obi Y, Kalantar-Zadeh K, Shintani A, et al. Estimated glomerular filtration rate and the risk-benefit profile of intensive blood pressure control amongst nondiabetic

patients: A post hoc analysis of a randomized clinical trial [J]. *J Intern Med*, 2018, 283(3): 314-327.

- [6] Zheng Y, Tang L, Zhang W G, et al. Applying the new intensive blood pressure categories to a nondialysis chronic kidney disease population: The prevalence, awareness and treatment rates in chronic kidney disease patients with hypertension in China survey [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020, 35(1): 155-161.
- [7] Mogi M. Aldosterone breakthrough from a pharmacological perspective [J]. *Hypertens Res*, 2022, 45(6): 967-975.
- [8] Ben Salem C, Badreddine A, Fathallah N, et al. Drug-induced hyperkalemia [J]. *Drug Saf*, 2014, 37(9): 677-692.
- [9] Ali Khan M, Kassianos A J, Hoy W E, et al. Promoting plant-based therapies for chronic kidney disease [J]. *J Evid Based Complementary Altern Med*, 2022, 27: 2515690X2210796.
- [10] Wang Y L, Feng Y, Li M M, et al. Traditional Chinese medicine in the treatment of chronic kidney diseases: Theories, applications, and mechanisms [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 917975.
- [11] 孟甜甜, 解小龙, 程江艳, 等. 益气活血类中成药治疗脑梗死恢复期的网状 Meta 分析 [J]. *中草药*, 2021, 52(21): 6637-6647.
- [12] 乔利杰, 李彬, 彭广操, 等. 益气活血方及其拆方治疗冠心病心力衰竭气虚血瘀证的双盲随机对照试验 [J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(2): 881-886.

- [13] 杨丽虹, 苏佩玲, 包崑. 特发性膜性肾病中医临床实践指南 (2021) [J]. 中国全科医学, 2023, 26(6): 647-659.
- [14] 高彦彬, 刘铜华, 李平. 糖尿病肾病中医防治指南 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(4): 151-153.
- [15] Yamaguchi J, Tanaka T, Nangaku M. Recent advances in understanding of chronic kidney disease [J]. *F1000Research*, 2015, 4: F1000 Faculty Rev-1212.
- [16] Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, et al. Chronic kidney disease [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17088.
- [17] Webster A C, Nagler E V, Morton R L, et al. Chronic kidney disease [J]. *Lancet*, 2017, 389(10075): 1238-1252.
- [18] 王钢, 邹燕勤, 周恩超. 邹云翔实用中医肾病学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2013: 23.
- [19] 贺忆培, 沈剑箫, 牟姗, 等. 基于真实世界探讨三级综合性医院慢性肾脏病中医证型与疾病关联的多中心研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(11): 959-963.
- [20] 赵静, 陈继红, 严谨, 等. 慢性肾脏病中医证候类型及治则专家问卷调查结果分析 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2019, 21(6): 1068-1074.
- [21] 牟新, 庄爱文, 马国玲, 等. 237 例临床期糖尿病肾病患者中医证候聚类分析 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(2): 332-335.
- [22] 杨佳楠, 殷世鹏, 陆航. 国医大师周信有教授治疗慢性肾小球肾炎经验总结 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(11): 4968-4971.
- [23] 生晓迪, 陈超, 徐英, 等. 国医大师张大宁教授治疗 CKD3 期用药规律研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2022, 24(4): 1707-1715.
- [24] 陆家凤, 徐斌, 杨铭, 等. 不同证型高血压肾病中药组方的用药规律 [J]. 中成药, 2020, 42(3): 813-816.
- [25] 杨超茅, 程雯, 李园园, 等. 基于真实世界数据探讨中医药治疗糖尿病肾病用药规律的研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2022, 24(10): 3949-3957.
- [26] 陆菊明. 《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》读后感 [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 301-304.
- [27] 安琪, 杨宇峰, 石岩. 糖尿病肾脏病竞争性内源 RNA 网络构建及潜在中药预测研究 [J]. 中草药, 2023, 54(2): 620-630.
- [28] Lin Y C, Chang Y H, Yang S Y, et al. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease [J]. *J Formos Med Assoc*, 2018, 117(8): 662-675.
- [29] Sugahara M, Pak W L W, Tanaka T, et al. Update on diagnosis, pathophysiology, and management of diabetic kidney disease [J]. *Nephrology*, 2021, 26(6): 491-500.
- [30] Zhu Z Y, 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*, 2022, 101(49): e31490.
- [31] Zhang L, Shergis J L, Yang L H, et al. *Astragalus membranaceus* (Huangqi) as adjunctive therapy for diabetic kidney disease: An updated systematic review and Meta-analysis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 239: 111921.
- [32] Li G J, Ai B C, Zhang W H, et al. Efficacy and safety of astragalus injection combined with Western medicine in the treatment of early diabetic nephropathy: A protocol for systematic review and Meta-analysis [J]. *Medicine*, 2021, 100(12): e25096.
- [33] 王月华, 杨帆, 马赟, 等. 补阳还五汤合参芪地黄汤化裁对 III-IV 期糖尿病肾病的临床疗效及肾小管损伤的保护作用 [J]. 中草药, 2023, 54(16): 5289-5295.
- [34] Chen D, Huang D, Hu T T, et al. Efficacy of restricting dietary protein intake combined with Buyang Huanwu Decoction in treating diabetic nephropathy and its effect on patients' inflammatory factor levels [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2021, 2021: 1-6.
- [35] 符杨潘, 邱晓堂, 杨文奎. 参芪地黄汤加减治疗气阴两虚血瘀证糖尿病肾病 IV 期临床研究 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(12): 3026-3029.
- [36] 郝尧, 张扬帆, 胡杰. 参芪地黄汤对气阴两虚型早期糖尿病肾病患者血清炎症因子、肾功能及微循环的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(36): 4059-4062.
- [37] 王爱媛, 韩晓东, 张婷, 等. 加味当归补血汤治疗 2 型糖尿病肾病对机体微炎症状态、肾脏功能的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(4): 150-153.
- [38] 张善宝, 王小玉, 漆映辉, 等. 黄芪注射液对 DKD (CKD3 期) 患者氧化应激状态、胰岛素抵抗及肾功能的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(6): 497-500.
- [39] 郑安, 阮宜敏, 陈永青. 参芪地黄汤联合达格列净对糖尿病肾病患者肾功能及氧化应激、微炎症状态的影响 [J]. 中药材, 2022, 45(11): 2760-2763.
- [40] 张良, 王丹, 金艳红, 等. 加味参芪地黄汤干预内质网应激辅助治疗糖尿病肾病的疗效及对肾功能、糖脂代谢的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(10): 47-52.
- [41] 高血压肾病诊治中国专家共识组成员. 高血压肾病诊断和治疗中国专家共识 (2022) [J]. 中华高血压杂志, 2022, 30(4): 307-317.
- [42] Kao T W, Huang C C. Blood pressure management and renal protection: Revisiting hypertensive nephropathy [J]. *J Chin Med Assoc*, 2021, 84(10): 911-916.
- [43] Seccia T M, Caroccia B, Calò L A. Hypertensive nephropathy. Moving from classic to emerging pathogenetic mechanisms [J]. *J Hypertens*, 2017, 35(2): 205-212.

- [44] Xu Z C, Qian L C, Niu R, *et al.* Efficacy of Huangqi injection in the treatment of hypertensive nephropathy: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Front Med*, 2022, 9: 838256.
- [45] 杨雅琴, 汤婷, 黄芳, 等. 参芪地黄汤加减联合西药治疗高血压肾病临床研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(8): 1697-1699.
- [46] 年士艳, 冯磊, 赵阳. 益气活血补肾颗粒对原发性高血压早期肾损伤患者外周血 CysC、IMD、FGF23、APN、ET-1、CGRP 的影响 [J]. 中药材, 2019, 42(6): 1421-1424.
- [47] 尹胡海, 王建超, 马晓聪, 等. 参芪补肾颗粒对原发性高血压早期肾损害患者的临床疗效、炎症因子、微循环指标的影响 [J]. 中药药理与临床, 2019, 35(6): 159-162.
- [48] 袁晓冬, 邓建松, 刘志高. 黄芪联合丹参川芎嗪注射液对老年高血压肾病患者肾功能及炎症因子的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(16): 3493-3495.
- [49] 郭玲, 赵新民, 姚晓琴, 等. 黄芪注射液结合个体化延续管理对急诊高血压肾病患者患者的影响 [J]. 长春中医药大学学报, 2018, 34(3): 501-504.
- [50] Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritides [J]. *Lancet*, 2016, 387(10032): 2036-2048.
- [51] Couser W G, Johnson R J. The etiology of glomerulonephritis: Roles of infection and autoimmunity [J]. *Kidney Int*, 2014, 86(5): 905-914.
- [52] 梁家华, 姜晨光, 江晓涛, 等. 参芪地黄汤加减治疗慢性肾小球肾炎的 Meta 分析及试验序贯分析 [J]. 中国药房, 2018, 29(12): 1697-1701.
- [53] 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(6): 1068-1076.
- [54] 谷粒, 胡耀, 彭璇, 等. 肾炎康复片结合氯沙坦钾片治疗慢性肾小球肾炎临床疗效及对 IL-1 β 、IL-1 及 VEGF 水平的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(5): 213-216.
- [55] 魏明刚, 熊佩华, 孙伟, 等. 加味当归补血汤调节 IgA 肾病肾虚血瘀证患者细胞因子的临床研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(8): 573-576.
- [56] Duni A, Liakopoulos V, Roumeliotis S, *et al.* Oxidative stress in the pathogenesis and evolution of chronic kidney disease: Untangling Ariadne's thread [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): 3711.
- [57] Mihai S, Codrici E, Popescu I D, *et al.* Inflammation-related mechanisms in chronic kidney disease prediction, progression, and outcome [J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 1-16.
- [58] Fu Y, Xiang Y, Li H L, *et al.* Inflammation in kidney repair: Mechanism and therapeutic potential [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 237: 108240.
- [59] Furman D, Campisi J, Verdin E, *et al.* Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span [J]. *Nat Med*, 2019, 25(12): 1822-1832.
- [60] Gusev E, Solomatina L, Zhuravleva Y, *et al.* The pathogenesis of end-stage renal disease from the standpoint of the theory of general pathological processes of inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11453.
- [61] Jung S W, Moon J Y. The role of inflammation in diabetic kidney disease [J]. *Korean J Intern Med*, 2021, 36(4): 753-766.
- [62] Krzemińska J, Wronka M, Młynarska E, *et al.* Arterial hypertension-oxidative stress and inflammation [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(1): 172.
- [63] Sharma S, Smyth B. From proteinuria to fibrosis: An update on pathophysiology and treatment options [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2021, 46(4): 411-420.
- [64] 宋建波, 廖晖, 李元平. 基于网络药理学探讨黄芪治疗糖尿病肾病作用机制 [J]. 中草药, 2020, 51(11): 2988-2996.
- [65] 蒋跃绒, 徐浩. “活血化瘀与抗栓治疗的碰撞和融合” 座谈纪要 [J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(2): 254-256.
- [66] Gerhardt T, Ley K. Monocyte trafficking across the vessel wall [J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 107(3): 321-330.
- [67] Shao Y, Saredy J, Yang W Y, *et al.* Vascular endothelial cells and innate immunity [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(6): e138-e152.
- [68] Liu B S, Miao J X, Peng M F, *et al.* Effect of 3: 7 ratio of *Astragalus* total saponins and curcumin on the diabetic nephropathy rats model [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2019, 26(1): 188-194.
- [69] 黎海翔, 陈岳尧, 周仕群, 等. 加味当归补血汤调控 AMPK/SIRT3 通路改善高血压肾病的机制研究 [J]. 四川中医, 2022, 40(9): 67-72.
- [70] 强家维, 靳贺超, 梁胜然, 等. 益气活血通络方对糖尿病肾病大鼠肾组织 RAGE/NOX4/ROS 信号通路及氧化应激的影响 [J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, 2022, 43(3): 244-255.
- [71] 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.
- [72] 杨帆, 张晓云, 张亚京, 等. 补阳还五汤加味通过抑制炎症和纤维化改善糖尿病肾病小鼠肾脏损伤 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(24): 114-121.

- [73] 傅天啸, 吴国琳. 黄芪注射液对糖尿病肾病大鼠的炎症介质和肾脂联素表达的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(2): 150-153.
- [74] 梅莎莎, 宋恩峰, 项琼. 黄芪注射液对高糖介导的肾小管上皮细胞 NF- κ B 表达的影响 [J]. 天津中医药大学学报, 2016, 35(4): 253-257.
- [75] 朱景天, 王文恺, 葛凡, 等. 当归补血汤及其活性成分通过抑制 NLRP3 炎症小体活化改善糖尿病肾病的实验研究 [J]. 中药药理与临床, 2022, 38(1): 31-35.
- [76] 孙杰, 王建波, 薛亚楠, 等. 基于 NF- κ B/NLRP3 信号通路探讨补阳还五汤对人脐静脉内皮细胞炎症保护作用 [J]. 时珍国医国药, 2022, 33(8): 1868-1871.
- [77] 曲怡, 王建波, 张立德. 补阳还五汤对高血压前期大鼠肾脏 CaM/NO 信号通路干预研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(4): 852-855.
- [78] Chen G, Wu L, Deng C Q. The effects of Buyang Huanwu Decoction and its effective components on proliferation-related factors and ERK1/2 signal transduction pathway in cultured vascular smooth muscle cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 135(1): 7-14.
- [79] Zhang L, Wei C S, Ruan Y J, *et al.* Serum containing Buyang Huanwu Decoction prevents age-associated migration and invasion of human vascular smooth muscle cells by up regulating SIRT1 expression [J]. *BioScience Trends*, 2018, 12(3): 282-290.
- [80] Lin P L, Li Z C, Xie R F, *et al.* Compatibility study of Danggui Buxue Tang on chemical ingredients, angiogenesis and endothelial function [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 45111.
- [81] Gong A, Lau K, Zhang L, *et al.* Danggui Buxue Tang, Chinese herbal decoction containing *Astragali Radix* and *Angelicae Sinensis Radix*, induces production of nitric oxide in endothelial cells: Signaling mediated by phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase [J]. *Planta Med*, 2016, 82(5): 418-423.
- [82] 翟若男, 陈腾, 简桂花, 等. 益气活血方防治糖尿病肾病足细胞损伤的实验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(3): 583-585.
- [83] 叶太生, 向楠, 姚琼, 等. 当归补血汤干预 miRNA-21 调控自噬保护早期糖尿病肾病大鼠肾功能的研究 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(2): 282-286.
- [84] 靳贺超, 梁胜然, 张冠文, 等. 基于 TXNIP/NLRP3/GSDMD 信号通路探讨当归补血汤对糖尿病肾病大鼠足细胞焦亡的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(3): 49-57.
- [85] 靳贺超, 张冠文, 梁胜然, 等. 基于 RIPK1/RIPK3/MLKL 信号通路探讨当归补血汤对糖尿病肾病大鼠足细胞损伤的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(3): 41-48.
- [86] Wang L N, Ma J W, Guo C X, *et al.* Danggui Buxue Tang attenuates tubulointerstitial fibrosis via suppressing NLRP3 inflammasome in a rat model of unilateral ureteral obstruction [J]. *BioMed Res Int*, 2016, 2016: 1-12.
- [87] 郭帅, 白璐, 潘利敏, 等. 补阳还五汤合参芪地黄汤化裁对糖尿病肾病小鼠肾小管间质纤维化的作用及机制研究 [J]. 中草药, 2022, 53(2): 470-477.
- [88] 郭帅, 方敬, 郭立芳, 等. 补阳还五汤合参芪地黄汤化裁含药血清对高糖诱导人肾小管上皮细胞株间充质转化的影响及机制研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(8): 1290-1295.
- [89] Zhao Y, Wang X, Ling G U, *et al.* Efficacy of Danggui Buxue Decoction on diabetic nephropathy-induced renal fibrosis in rats and possible mechanism [J]. *J Tradit Chin Med*, 2023, 43(3): 507-513.
- [90] Zhang R, Han X A, Huang T, *et al.* Danggui Buxue Tang inhibited mesangial cell proliferation and extracellular matrix accumulation through GAS5/NF- κ B pathway [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(10): BSR20181740.
- [91] Saran R, Robinson B, Abbott K C, *et al.* US renal data system 2019 annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States [J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 75(Suppl 1): A6-A7.

[责任编辑 赵慧亮]