

中药治疗慢性肾炎合并脂代谢紊乱的临床应用和作用机制研究进展

马东云, 张露, 颜培正, 范晓璇, 江明翰, 张庆祥*

山东中医药大学中医学院, 山东 济南 250014

摘要: 慢性肾炎是由多种原因导致的肾功能不全性疾病, 临床发现, 本病多伴有脂代谢紊乱, 而脂代谢紊乱又会加重肾炎的发生。慢性肾炎合并脂代谢紊乱的病位在肾, 与脾肺肝相关, 基本病机为本虚标实, 治疗上注重健脾益肾、活血祛湿, 又可根据其病机特点, 分别予以养肝、调肺之法。中医学注重整体观念和辨证论治, 结合望闻问切四诊合参, 采用个体化处方, 临床疗效显著。将对近 10 年慢性肾炎合并脂代谢紊乱的病因病机、中药治疗以及作用机制进行总结, 以期为中医药治疗本病提供优选思路, 进而更好的服务于临床。

关键词: 慢性肾炎; 脂代谢紊乱; 临床应用; 机制研究; 黄芪; 茯苓

中图分类号: R286 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)19-6820-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.19.034

Clinical application and mechanism study of Chinese medicine in treating chronic nephritis complicated with lipid metabolism disorder

MA Dongyun, ZHANG Lu, YAN Peizheng, FAN Xiaoxuan, JIANG Minghan, ZHANG Qingxiang

College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

Abstract: Chronic nephritis is a disease of renal insufficiency caused by a variety of reasons. Clinical findings show that this disease is often accompanied by lipid metabolism disorders, and lipid metabolism disorders will aggravate the occurrence of nephritis. The disease of chronic nephritis combined with lipid metabolism disorders is located in kidney, which is related to the spleen, lung and liver, the basic pathogenesis is essential empty and out solid, the treatment pays attention to strengthening spleen and tonifying kidney, promoting blood and removing dampness, and according to its pathogenesis characteristics, the method of nourishing the liver and regulating the lung can be given respectively. Traditional Chinese medicine pays attention to the whole concept and treatment of syndrome differentiation, combined with the observation, sniffing, questioning and cutting of the four diagnosis and use of individualized prescription, the clinical effect is remarkable. This article will summarize the etiology, pathogenesis, Chinese medicine treatment and action mechanism of chronic nephritis complicated with lipid metabolism disorder in the past 10 years, in order to provide optimal ideas for Chinese medicine treatment of this disease, and then better serve the clinic.

Key words: chronic nephritis; lipid metabolism disorder; clinical application; mechanism research; *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge; *Poria cocos* (Schw.) Wolf

慢性肾小球肾炎 (chronic glomerulonephritis, CGN) 简称慢性肾炎, 是常见肾脏疾病, 发病率较高, 居我国慢性肾脏疾病首位, 临床以蛋白尿、血尿、水肿、高血压及肾功能损伤为主要表现^[1]。目前, 本病的发病机制尚未完全明确, 现代医学认为多与炎症、高血脂症、免疫功能障碍等有关, 予以免疫抑制剂、糖皮质激素等对症治疗, 但不良反应较大^[2-3]。相关研究发现^[4-5], CGN 常伴有脂代谢紊

乱, 而血脂异常又会促进 CGN 的进展, 二者常相互影响, 关系密切。中医学将 CGN 归为“肾风”“水肿”等范畴, 将血脂异常归为“膏”“脂”等范畴, 自《黄帝内经》时期便有相关记载, 历经数代医家归纳总结, 在慢性肾炎合并脂代谢紊乱的病因病机和治疗方面已形成了较为完备的理论体系^[6-7]。因此, 整理近 10 年中医药对慢性肾炎合并脂代谢紊乱的临床应用和机制研究进展, 对完善本病的中医

收稿日期: 2024-05-05

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82004233); 国家自然科学基金资助项目 (81774169)

作者简介: 马东云, 博士研究生, 研究方向为藏象理论与临床、《内经》理论及中医思维方法。E-mail: 1165473561@qq.com

*通信作者: 张庆祥, 教授, 博士生导师, 从事藏象理论与临床研究、《内经》理论及中医思维方法研究。E-mail: sdzqx2828@126.com

药诊疗体系具有积极意义。

1 CGN 与脂代谢紊乱相关性研究

早在 1982 年 Moorhead 提出“脂质肾毒性”假说,认为脂质沉积不仅会导致肾小球功能受损,还可引起小管间质损坏,明确指出肾脏是脂代谢紊乱的重要靶点^[8]。此后,大量证据表明,CGN 与脂代谢紊乱有密切关系。研究发现^[9],CGN 患者常伴有血浆总胆固醇(cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)升高,高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)降低;且 CGN 患者自身炎症反应所继发的代谢综合征、甲状腺功能亢进等又会加促脂代谢紊乱的进程。美国国家肾脏基金会肾脏病预后质量指南(K/DOQI)指出^[10],90%以上的慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)患者伴有 TC 升高,85%伴有 LDL-C 升高,50%伴有 HDL-C 降低,尤其是 LDL-C 升高,是 CKD 并发动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的重要危险因素,而 ASCVD 又是导致 CKD 患者死亡的重要原因^[11]。此外,长期血脂异常又可导致肾脏脂质沉积,诱发氧化应激,加重炎症反应,进而引起肾小球损害和免疫细胞聚集,导致肾小球硬化并加剧肾功能受损,同时有增加患者死亡的风险^[12]。相关研究表明^[13-14],肾脏周围脂肪组织对肾脏的生理、病理调节起着重要作用,肾周脂肪可产生旁分泌物质,这些脂肪因子会诱导肾血管重塑,且脂肪酸的大量分泌可导致脂肪酸代谢产物增加,引起脂质肾毒性,影响肾脏生理功能。

目前,代谢组学研究受到医疗界广泛关注,其作为一门新兴学科,是继基因组学、蛋白质组学等之后系统生物学研究不可或缺的重要组学技术,可定量测量生物系统对各种刺激所作出的代谢应答^[15]。脂质代谢组学作为其中的分支,近年来被应用于多种疾病的诊疗中^[16],如心脑血管系统、代谢系统疾病等,对深入了解疾病发生发展的内在机制,以及寻求更加契合的药物作用靶点,具有重要的临床价值。根据上述分析可知,CGN 患者常伴有脂代谢紊乱,而脂代谢紊乱又会加重炎症反应,影响肾脏功能。因此,越来越多医疗工作者开始关注 CGN 的脂质代谢组学研究,力图在 CGN 的诊疗中找到更为特异性的生物学标记物。陈伟等^[17]在 CGN 大鼠造模后发现,大鼠血浆代谢物发生紊乱,

其中包括植物鞘氨醇 2、肌醇半乳糖苷等 18 种差异性代谢产物,并通过实验研究发现,丁酸甲酯及半乳糖苷是 CGN 代谢的主要途径。有研究指出^[18],三羧酸循环异常是 CKD 代谢紊乱的重要途径,并指出蓖麻油酸、硬脂酸等是 CKD 的重要代谢产物,具有非常高的敏感性(83.3%)和特异性(96.7%),可作为 CKD 的生物学标志物。苏哲苓等^[19]研究发现,脂质代谢异常在 CGN 的代谢途径中占比最高,并通过研究表明,CGN 患者异常代谢产物为多种氨基酸、琥珀酸等,脂肪酸循环、三羧酸循环等是其代谢途径。高芯等^[20]分析发现,脂肪酰基类脂质、甘油酯类脂质、磷脂类脂质、鞘脂类脂质、甾醇类脂质与 CKD 的发生发展密切相关。脂肪酰基类脂质即脂肪酸(fatty acid, FA),根据化学结构不同,可分为饱和脂肪酸(saturated fatty acid, SFA)和不饱和脂肪酸(unsaturated fatty acids, UFA)^[21]。有研究发现^[22],慢性肾间质疾病大鼠血清 SFA 含量上升,可激活核因子蛋白通路,诱导炎症反应。甘油酯类脂质主要包括单酰甘油(monoacylglycerol, MAG)、二酰甘油(diacylglycerol, DAG)、TG,CKD 患者常伴有 DAG 水平下降和 TAG 水平升高,可能与 NF- κ B 信号通路激活等有关^[23]。磷脂类脂质即甘油磷脂(glycerophosphatide, GP),包括磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC)、磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)、甘油磷脂酸(phosphatidic acid, PA)等^[20]。PE 在酶的作用下可转化为 PC,在磷脂酶 A2(phospholipase A2, PLA2)的作用下 PC 可水解为溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine, LPC),参与机体炎症反应,与 CKD 的发生有密切关系^[24-25]。鞘脂类脂质主要包括鞘氨醇(sphingosine, SPH)、神经酰胺(ceramide, CER)、鞘磷脂(sphingomyelin, SM)等,其中 SM 是 CER 的下游产物,可通过鞘磷脂磷酸二酯酶(sphingomyelin phosphodiesterase, SMPD)和神经酰胺激酶(ceramide kinase, CERK)实现二者的相互转换^[20]。研究发现^[26],CER、SM 可参与体内炎症反应,在老龄化小鼠肾脏中水平显著降低,与 CKD 的发生发展有密切关系。胆固醇是人体内含量最多的甾醇类脂质,且肥胖型 CKD 患者血清胆固醇水平明显升高,这与肾周脂肪聚集有一定关系^[27]。

综上,CGN 患者常伴有 TC、TG、LDL-C 水平异常,而脂代谢紊乱又会加重炎症反应,导致肾小球硬化,影响肾脏功能。因此,CGN 与脂代谢紊乱

之间常相互影响，关系密切。

近年来，脂质代谢组学被广泛应用于肾脏疾病的研究中，并取得了一定成果。根据上述文献可知，三羧酸循环在 CGN 的发生发展中占有重要地位，脂肪酰基类脂质、甘油酯类脂质、磷脂类脂质、鞘脂类脂质、甾醇类脂质是 CGN 重要的生物学标志物。

2 中医病名认识

中医学将 CGN 归为“肾风”“水肿”等范畴。《黄帝内经》首次提出“肾风”之名，《素问·奇病论》：“有病庞然有水状，切其脉大紧，身无痛者，形不瘦，不能食，食少，名为何病？岐伯曰：病生在肾，名为肾风，肾风而不能食，善惊，惊已，心气痿者死。”《素问·风论》：“肾风之状，多汗恶风，面庞然浮肿，脊痛不能正立，其色焮，隐曲不利，诊在肌上，其色黑。”指出肾风的主要表现及疾病进展。“水肿”一词源于《素问·水热穴论》：“故水病下为跗肿大腹，上为喘呼不得卧者，标本俱病。”明确水肿的相关表现。

中医学未有“脂质”“血脂”之名，与其相似者有“膏”“脂”之称。《灵枢识·九针十二原》曰：“中焦之气，蒸津液，化其精微……溢于外则皮肉膏肥，余于内则膏脂丰满……”丹波元简认为津液布于外则皮肉肥，留于内则体态丰，表明“膏”“脂”是体内津液过盛聚集而成，当属“痰湿”范畴。

虽然祖国医学未对慢性肾炎合并脂代谢紊乱的病名做出明确规定，但从经典文献记载中可以发现，CGN 即“肾风”“水肿”，其形成机制为肾脏受损、肾主水功能失常，导致体内水液代谢紊乱；脂代谢紊乱即“膏”“脂”的成因同样为体内津液停聚而成。因此 CGN 与脂代谢紊乱二者在形成机理方面存在共性，即 CGN 可导致脂代谢紊乱，而脂代谢紊乱又会加重 CGN 的发生，二者常相互影响、关系密切。

3 病因病机

慢性肾炎合并脂代谢紊乱病因复杂，与外邪侵袭、饮食不节、情志内伤等均有密切关系^[28]。国医大师任继学教授在《悬壶漫录》^[29]中言：“盖言肾风者，肾是言其脏伤本气自病，风是言其病理扩展病。”可见，本病基本病机为本虚标实。雷根平^[30]指出，CGN 的病机当分虚实两端，虚证责之肾脾，实证当属水湿、湿热、血瘀。邹云翔教授^[31]认为，肾病的发生无外乎内因、外因 2 方面：内因即肾气亏虚，外

因即外感邪气，病邪乘虚而入，发为肾炎；并指出慢性肾炎合并脂代谢紊乱的基本病机为虚实夹杂，以虚为主；病位在肾，涉及肺脾肝。苏哲苓^[19]、任研等^[32]对 CGN 患者进行血液代谢组学研究，结果显示，脂代谢障碍最为严重，表明 CGN 的发病与脂代谢紊乱关系密切，并受肝主疏泄功能的影响。此外，刘光涛^[33]、谢晨^[34]、孙春晓^[35]、吴锋等^[36]、姚佳^[37]研究亦证实，慢性肾炎合并脂代谢紊乱的基本病机当为脾肾亏虚、湿阻血瘀，并与肝、肺相关。

综上所述，慢性肾炎合并脂代谢紊乱其发病机理较为复杂，但总不外乎本虚标实，以脏腑虚损为本，以湿浊、瘀血为标。其中以肾脏为本病病位，又涉及脾肝肺。肾五行属水，为水之下源，参与水液生成、输布、排泄的全过程；脾主运化水液，体内津液通过脾的升清作用输布全身；肺为水之上源，将脾上承于肺的津液通过宣发肃降上承下达；肝主疏泄、调畅气机，气行则津布，进而营运周身起到濡养作用。若肾主水、脾主运化、肺主宣降、肝主疏泄功能失常，则会导致津液内停，日久生湿，阻碍气机，影响血行而致血瘀。

4 中药治疗

4.1 中药治疗概况

中药治病有其独特之处，通过望闻问切四诊合参，对疾病基本病机进行总结，若能辨证准确并合理处方，常可效如桴鼓。在慢性病、疑难病的治疗中，中药汤剂应充分发挥以人为本理念，根据个体患病不同，处以针对性用药，具有个体化、起效快等特点。根据上文对慢性肾炎合并脂代谢紊乱的病机总结不难发现，本病基本病机为脾肾亏虚、湿阻血瘀，在该病机指导下，临床涌现出大量的中药汤剂。曾未琪教授^[38]以参芪地黄汤合水陆二仙丸为基础方，自拟健脾益肾摄精化瘀方治疗慢性肾炎合并脂代谢紊乱。研究发现^[38]，患者 TC、低密度脂蛋白（low density lipoprotein, LDL）水平较治疗前均有所下降，表明健脾益肾摄精化瘀方在降低血脂、改善高凝状态、减轻炎症方面有较好的疗效，这可能与本方中药物有效成分黄芪甲苷、黄芪多糖、磷酸二羟丙酮、茯苓多糖等有关。卜慧^[39]应用四君子汤合猪苓汤加减化裁，创立自拟方益气护肾汤（有效成分主要为环稀醚萜糖苷、 β 2 桉叶油醇、茯苓新酸、猪苓多糖、表面泽泻醇 A、绿原酸等）治疗 CGN 之脾肾气虚型，方中以黄芪、党参、杜仲、续断健脾益肾，茯苓、猪苓、泽泻化湿利水。

研究发现^[39], 益气护肾汤可显著降低 TC、TG、LDL 水平, 改善患者脂代谢紊乱。巩昭勇等^[40]应用活血益肾汤联合氯沙坦钾治疗 CGN 患者, 结果显示, 可明显降低 TC、TG、LDL 水平, 总有效率显著高于对照组 (单纯应用氯沙坦钾)。徐荣谦教授^[41]认为 CGN 发病多见于链球菌感染, 当属本虚标实证, 病位在肺脾肾, 治疗上注重培元固本兼宣肺祛邪, 以自拟方五草肾炎方为基础, 功以补脾益肾、宣肺祛邪。此外, 何伟等^[42]应用五味异功散、杨顺利^[43]应用四物汤等活血化瘀药、郑路照^[44]应用加减补中益气汤等治疗慢性肾炎合并脂代谢紊乱, 亦取得显著疗效。

考虑到受工作、生活等诸多因素影响, 对于中药汤剂依从性相对较低的患者, 可予以对证的中成药, 不仅可以降低患者时间成本, 还可以降低患者对于中药汤剂酸、苦、涩等气味的不适感, 从一定程度上增加患者对中药的接受度^[45]。杜卉莲^[46]临床研究发现, 应用黄葵胶囊^[47] (有效成分主要为槲皮素-3-葡萄糖苷、树皮素-3-洋槐糖苷、槲皮素、杨梅素、金丝桃苷、异槲皮苷、棉黄素、槲皮素-3-O-D-葡萄糖苷等) 联合缬沙坦和雷公藤多苷片^[48] (有效成分主要为雷公藤甲素) 治疗 CGN 可明显降低患者 TG、TC、LDL 水平, 黄葵胶囊和雷公藤多苷片均具有解毒除湿的作用, 可明显控制炎症反应, 减轻肾脏受损程度。运苛政等^[49]临证发现, CGN 肝肾阴虚证患者可予以杞菊地黄丸^[50] (有效成分主要为毛蕊花糖苷、马钱苷、牡丹酚等黄酮类、皂苷类等成分) 等补益肝肾之阴; 若出现视物模糊、手脚麻木等表现, 当辨为肝血虚证, 可予四物汤^[51] (有效成分主要为果糖、腺嘌呤、芍药苷、盐酸川芎嗪等) 加减。此外, 赵晰等^[52]运用何丹片、王恒^[53]运用黑地黄丸、时蔡林^[54]运用益肾化湿颗粒等亦表明, 中成药在本病的治疗中可发挥明显作用, 在减轻炎症、降低血脂、改善载脂蛋白等方面一定程度上优于化学药。

综上所述, 诸位医家在本病的治疗中以健脾益肾、祛湿活血为基本治疗法则, 多以四君子汤为底方, 善用黄芪、党参等健脾益气, 杜仲、续断、补骨脂等补益肾气, 白术、茯苓、泽泻等燥湿、利湿, 当归、丹参、鸡血藤等活血化瘀, 诸药合用健脾益肾以治其本, 燥湿、利湿、化瘀以治其标。此外, 又根据所涉及脏腑不同, 分别配以养肝、调肺等不同治疗方法。

根据上述文献可知, 中药治疗慢性肾炎合并脂代谢紊乱的主要有效成分为黄芪甲苷、黄芪多糖、茯苓多糖、毛蕊花糖苷、马钱苷、牡丹酚等黄酮类、皂苷类、环烯醚萜甙类等化合物, 具有调节血脂、抑制炎症反应、保护肾脏等功能。

肾为先天之本, 脾胃为后天之本、气血生化之源, 肾中精气需依靠脾胃运化的水谷精微不断补充, 故后天之本纳运正常可维持肾精、肾气的充盈, 进而对肾维持正常的生理功能具有促进作用。在五行生克理论中, 肝属木, 肾属水, 水生木, 即肝木为肾水之子。当肝郁化火或肝气疏泄太过导致火胜伤阴而出现肝之阴血亏虚时, 则会表现为双目干涩、手足麻木等, 日久可影响肾水, 导致肾中阴精不足; 反之, 当肾阴不足时亦可导致肝之阴血亏虚。因此, 在滋补肾阴的同时应当兼顾肝阴, 即先安未受邪之地。此外, 肝主疏泄, 可通调一身气血, 而肝之阴血充足是维持肝主疏泄的前提。《素问·咳论》言: “皮毛者, 肺之合也, 皮毛先受邪气, 邪气以从其合也。” 肺为华盖, 肺主皮毛, 肺卫为护卫机体的第一道屏障, 若肺气虚损, 卫外失固, 邪气从口鼻皮毛而入, 结于咽喉, 肾经循喉咙挟舌本, 故邪气可循经内侵及肾而发病。又肺为肾之母, 肺主宣降以维持津液正常输布, 使肾阴充足, 无生湿邪。故本病虽在肾, 但与脾肺肝均有密切关系。因此, 对于本病的治疗, 应当在补脾益肾、祛湿逐瘀的同时, 兼顾调肺祛邪、养肝调气。

4.2 中药频次统计

将慢性肾炎合并脂代谢紊乱的相关文献进行整理汇总, 剔除理论研究、证候证型分析、处方不完善及重复文献后, 纳入 18 首符合条件的中药处方, 共包含 100 味中药, 如表 1 所示。对 100 味中药进行频次统计, 其中频次最高的是黄芪 13 次, 其次是茯苓 11 次, 将中药按照频次由高到低依次排列, 频次 ≥ 5 的中药如表 2 所示。

4.3 中药关联规则分析

应用 IBM SPSS Modeler 18.0 软件中的 Apriori 算法对使用频次 ≥ 5 的中药进行关联规则分析, 设置支持度为 30%, 置信度为 85%, 最大前项数为 2, 提升度大于 1, 结果产生 4 条规则, 均为药对。其中置信度最高的药对是地黄 \rightarrow 黄芪, 为 100%; 支持度最高的药对是黄芪 \rightarrow 白术, 为 44.44%; 提升度 ≥ 2 的药对是地黄 \rightarrow 黄芪, 具体见表 3。

表 1 慢性肾炎合并脂代谢紊乱的中药治疗

Table 1 Traditional Chinese medicine (TCM) treatment of chronic nephritis complicated with lipid metabolism disorder

序号	文献来源	方剂	药物组成
1	雷根平 ^[30]	六味地黄丸方和四物生黄芪、生地黄、益母草、乌梢蛇、荆芥、防风、山萸肉、山药、丹皮、茯苓、川芎、泽泻、当归、白芍、首乌、汤加減	刺蒺藜、蛇舌草、土茯苓
2	雷根平 ^[30]	香砂六君子方和六味地生地黄、黄芪、土茯苓、蛇舌草、当归、丹参、荆芥、白芷、党参、白术、芡实、金樱子、补骨脂	黄丸加減
3	雷根平 ^[30]	六味地黄丸加減	生黄芪、益母草、生地黄、蛇舌草、土茯苓、丹参、荆芥、芡实、丹皮、地骨皮
4	姚佳 ^[37]	补肾降脂方	黄芪、太子参、白术、山药、山萸肉、生地黄、麦冬、菟丝子、蝉蜕、牛膝、萆薢、茯苓、陈皮、半夏、丹参、三七
5	曾未琪 ^[38]	健脾益肾摄精化瘀方	党参、黄芪、熟地黄、山药、山萸肉、芡实、茯苓、桑螵蛸、丹皮、丹参、鸡血藤、玉米须、石韦
6	卜慧 ^[39]	益气护肾汤	黄芪、党参、白术、白芍、猪苓、茯苓、薏苡仁、泽泻、桂枝、杜仲、川断、石韦、甘草
7	巩昭勇等 ^[40]	活血益肾汤	黄芪、当归、熟地黄、山药、丹参、桔梗、茯苓、甘草
8	刘尚建 ^[41]	五草肾炎方	黄芪、山药、党参、熟地黄、白术、马鞭草、辛夷、玄参、柴胡、黄芩、鱼腥草、车前草、红茜草、灯心草、半枝莲、鹅不食草、莪术、川芎
9	何伟等 ^[42]	五味异功散	党参、茯苓、白术、陈皮、甘草
10	郑路照 ^[44]	加減补中益气汤	党参、黄芪、白术、茯苓、升麻、柴胡、泽泻、忍冬藤、黄柏、天龙、漏芦片、菝葜、土茯苓、熟大黄
11	运苛政等 ^[49]	柴胡疏肝散加減	柴胡、陈皮、香附、白芍、茯苓、谷芽、麦芽、隔山撬、木蝴蝶、枳壳、川芎、丹参、甘草
12	赵晰等 ^[52]	荷丹片	荷叶、丹参、山楂、补骨脂、番泻叶
13	王恒 ^[53]	黑地黄丸	熟地黄、苍术、干姜、大枣
14	时蔡林 ^[54]	益肾化湿方	人参、黄芪、白术、茯苓、泽泻、半夏、羌活、独活、防风、柴胡、黄连、白芍、生姜、大枣、炙甘草、陈皮
15	高嘉妍等 ^[55]	补肾活血方	黄芪、荠菜花、土茯苓、草决明、车前子、车前草、丹参、川芎、生大黄、大黄炭、五味子
16	刘笠兴 ^[56]	益气健脾方	黄芪、炒白术、防风、仙鹤草、鹿衔草、芦根、苏叶、党参、车前草、怀牛膝
17	熊荣兵等 ^[57]	黄芪水蛭制剂加減	黄芪、水蛭、赤芍、白花蛇舌草、丹参、荆芥、防风、地龙、穿山龙、芡实、茯苓皮、茯苓、川牛膝、怀牛膝
18	崔延军 ^[58]	左归饮加減	熟地黄、山药、红景天、茯苓、山茱萸、黄精、补骨脂、佛手

表 2 频次≥5 的中药统计结果

Table 2 Statistical results of TCM with frequency ≥ 5

序号	中药	频次
1	黄芪	13
2	茯苓	11
3	丹参	9
4	地黄	9
5	白术	8
6	党参	7
7	山药	6
8	甘草	5
9	土茯苓	5

由表 2 可知，在慢性肾炎合并脂代谢紊乱的中药处方中，黄芪的应用频次最高，其次为茯苓。药理研究发现^[59]，黄芪甲苷为黄芪护肾的主要成分，可有效改善肾功能。刘旭恩等^[60]研究发现，黄芪甲苷可有效降低大鼠 TC、TG、LDL 水平，升高高密

度脂蛋白（high density lipoprotein, HDL）水平，由此得出黄芪甲苷可改善脂代谢紊乱。此外，梁文林等^[61]、刘俊秋^[62]研究发现，黄芪甲苷可以调节脂代谢水平、调节免疫功能、减少肾损伤、改善肾功能。茯苓药理学研究表明^[63-64]，其有效成分茯苓新酸 A、茯苓新酸 B 等具有调节免疫及抗炎等功能。《名医别录》云：“茯苓，止消渴，水肿淋结，开胸府，调藏气，伐肾邪，长阴，益气力，保神守中。”指出茯苓可除肾中邪气，并有补益之功。

纵观本病处方用药，各医家善用黄芪一味，且常与白术、党参等联合应用。经药理学以及实验研究发现，黄芪中的主要成分黄芪甲苷，可调控体内脂代谢水平，明显减少肾损伤并改善肾功能，是治疗慢性肾炎合并脂代谢紊乱的要药。但须明确，应用黄芪治疗本病需用大剂量，根据上述医家经验分享，黄芪用量应至少 30 g 起步，方可取得治疗本病的目的，根据病情轻重可适当增加药量，如赵进喜

表3 中药关联规则分析结果

Table 3 Analysis results of association rules of traditional Chinese medicine

关联规则	后项	前项	支持度/%	置信度/%	提升度
二项关联规则	黄芪	白术	44.44	87.50	1.21
	白术	党参	38.89	85.71	1.93
	黄芪	茯苓	38.34	85.71	1.19
	地黄	黄芪	33.33	100.00	2.00

教授^[65]在治疗本病时最大剂量可用至 150 g, 临床应结合患者病情合理选择用药剂量。

如表 3 所示, 对使用频次 ≥ 5 的 9 味中药进行关联规则分析可知, 补虚药与补虚药之间存在非常大的关联性, 提示慢性肾炎合并脂代谢紊乱的中药治疗当以益气补虚为主, 其中又以健脾益气、补肾益精为要, 以后天充养先天为故。《素问·六节藏象论》曰“脾胃者, 仓廩之本, 营之居也。”《素问·太阴阳明论》言:“脾者土也, 治中央, 常以四时长四脏……脾脏者, 常著胃土之精也, 土者生万物而法天地, 故上下至头足。”脾胃居于中州, 受纳饮食水谷而运化之, 水谷精微通过脾之升清上乘下达以布散周身, 起濡养滋润作用, 故被誉为后天之本、气血生化之源。肾中所藏先天之精, 依赖后天水谷之精不断补充, 方可维持充盈状态, 进而保证人体正常气化功能。此外, 肾气不足容易产生水液代谢异常, 脾五行属土, 土运正常亦可维持体内水液代谢正常, 防止水湿泛滥。

5 中药治疗慢性肾炎合并脂代谢紊乱的机制研究

5.1 提高脂蛋白受体密度

CGN 常伴有 LDL 受体密度下降, 导致血浆 LDL 降解障碍, 使得 LDL 血浆浓度升高和 LDL 清除率降低, 进而引发血脂异常^[66]。低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 可以介导血浆中 LDL 被细胞摄取利用, 因此, LDLR 合成障碍或功能失常可影响 LDL 的降解, 进而导致脂代谢紊乱, 影响肾脏功能^[66]。有研究发现^[67], 蛋白质的摄入量与血浆 LDL 水平成正相关。陈也^[68]实验研究表明, 模拟细胞氨基酸饥饿 (amino acid starvation, AAS) 环境, 可增加细胞 LDL 的摄取率, 其机理主要为 AAS 通过 $Ca^{2+}/CaMKII$ 通路, 激活 Rab4 介导的快循环途径, 促进 LDLR 的再循环速率, 进而发挥促 LDL 吞噬作用。董雅倩^[69]研究发现, 给阿霉素诱导肾病 (adriamycin nephropathy, AN) 大鼠灌服白茅根-白花蛇舌草煎液后, 可降低 PCSK9 的表达,

并增加 LDLR、PPAR γ 、CYP7B1 的表达, 促使肝脏摄取 TC 和 LDL-C, 进而降低血浆中脂质含量。实验表明^[69], 白茅根-白花蛇舌草合煎液有效成分可与 PPAR γ 、PCSK9、LDLR 靶蛋白结合, 并通过调控 PCSK9-LDLR 和 PPAR γ -CYP7B1 通路对 AN 大鼠血脂起到分解作用。

5.2 增强脂代谢酶活性

CGN 常伴有多种酯酶活性下降, 进而影响脂质的分解, 导致脂代谢紊乱的发生, 常见的脂代谢酶有脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL)、激素敏感性脂肪酶 (hormone-sensitive lipase, HSL)、卵磷脂胆固醇脂酰转移酶 (lecithin-cholesterol acyltransferase, LCAT)^[70]。LPL 是脂代谢的关键酶, 参与 TAG 的分解, 主要包括 LDL、乳糜微粒 (chylomicrons, CM) 等, 可将其水解为游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA), 因此 LPL 缺乏可引起血浆 TAG 明显升高, 进而导致高脂血症的发生^[70]。HSL 是组织细胞内 TG 水解的关键限速酶, 能水解 TG、甘油二酯等脂质, 使机体内脂质含量降低^[71]。LCAT 可介导 TC 酯化, 主要与 HDL 结合, 被 apoA-I 激活, 将 HDL 的不饱和脂肪酸转移给游离 TC 形成胆固醇酯, 使血浆中 HDL-C 的浓度升高, 并降低 TG 浓度, 进而改善血脂异常水平^[72]。鄢春锦等^[73]研究发现, 给肥胖型大鼠灌服二陈汤, 可明显提高 LPL mRNA 表达水平, 进而提高血浆 LPL 含量, 降低 TG、LDL-C 水平, 并得出结论: 二陈汤通过调控 LPL mRNA 提高 LPL 蛋白表达, 升高 LPL 含量, 降低脂代谢水平。赵田^[74]研究发现, 给自发性肥胖模型 (zucker diabetic fatty, ZDF) 大鼠 ig 二陈汤, 其白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 中由蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 介导的 HSL 活性增加, 且 FFA 的含量有所提高, 表明二陈汤可通过调节 PKA/HSL 信号通路的活性, 提高 WAT 中脂质分解能力, 使体内脂质水平趋于正常。刘欣^[75]发现, 在巨阙、天枢、丰隆、心俞、肝俞、脾俞应用隔药

饼灸,可明显提高血浆 LCAT 的含量,优于阿托伐他汀片组。经研究表明^[75],药饼灸降低血浆脂质含量的机制可能与抑制 Rho A/ROCK1 mRNA 表达、促进 ABCA1 mRNA 表达,提高 LCAT 含量,从而提高 TC 的逆转运水平有关。

5.3 降低胰岛素抵抗

CGN 晚期,由于肾脏功能损伤,导致胰岛素清除和降解障碍,进而并发高胰岛素血症,而高水平的胰岛素又可促进脂肪动员,使超高密度脂蛋白(very high density lipoprotein, VHDL)含量升高, HDL 水平下降,进一步促进肾脏疾病的进展^[76]。相关研究已证实^[77],胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)在慢性肾病中广泛存在,随着 IR 水平的增高,肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)会出现明显降低,且多伴有血脂异常的发生。经研究发现^[78],IgAN 肾病(IgA nephropathy, IgAN)组与膜性肾病(Membranous nephropathy, MN)组进行比较,IgAN 组的胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR)更高,表明 IgAN 更易发生 IR,而体脂指数(body mass index, BMI)又是 IgAN 患者发生 IR 的独立危险因素。王颖^[79]通过网络药理学研究发现,小柴胡汤治疗糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)的主要活性成分为槲皮素、黄芩黄素、木犀草素、汉黄芩素。槲皮素^[80]通过 NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路发挥抗炎作用,并可改善胰岛素抵抗,进而起到降脂作用。黄芩黄素^[81]可增强腺苷酸活化蛋白激酶 a(AMP-activated protein kinase, AMPKa)的表达并降低炎症反应来改善肾脏功能,并可提高葡萄糖代谢水平,进而改善胰岛素抵抗。木犀草素^[82]可降低 STAT3 的激活水平以及抑制炎症反应和氧化反应,进而减轻纤维化。汉黄芩素^[83]可降低炎症因子水平和相关纤维指标含量,并通过抑制 NF- κ B 和 TGF- β 1/Smad3 信号通路来改善 DKD 的肾脏炎症反应和延缓纤维化进展。

5.4 改善免疫功能

在 CGN 的进程中,免疫反应起着重要作用^[84]。肾小球内皮细胞受损,可激活炎症反应,释放炎症小体,炎症小体发出信号激活细胞因子,进而提高系膜细胞增殖能力,使得肾小球逐步纤维化^[84]。在肾小球炎症反应过程中,机体内多余脂质可沉积于肾脏中并诱导肾细胞凋亡,肾小球细胞含量降低是

脂代谢紊乱引起肾小球硬化的重要病理特征^[85]。相关研究发现^[86-87],与西医常规治疗相比,联合口服中药可明显降低 CKD 患者 CD8⁺T 淋巴细胞水平,提高 CD3⁺T 淋巴细胞、CD4⁺T 淋巴细胞水平和 CD4/CD8 的值,从而降低 IL-17、TNF- α 等致炎因子水平,提高患者自身免疫并改善肾功能。

综上,中药治疗慢性肾炎合并脂代谢紊乱历史悠久,近年来受到广泛关注,并有大批学者积极研究其内在机制。通过阅读大量文献发现,中药治疗本病的作用机制主要包括 4 个方面:提高脂蛋白受体密度、增强脂代谢酶活性、降低胰岛素抵抗、改善免疫功能(图 1)。随着中医药的不断发展,越来越多医疗工作者发现中医药治疗慢性肾炎合并脂代谢紊乱的优势,因此,对于中医药治疗本病的机制研究方面将日趋完善,并逐渐精准化。

6 结语与展望

CGN 是临床常见的肾脏疾病,常伴有不同程度的脂质代谢紊乱,若不及时有效治疗,可导致病情反复发作,迁延难愈。现代医学对于本病的发病机理尚未完全明确,治疗上多予免疫抑制剂、糖皮质激素等对症治疗,但副作用较大。因此,寻找积极有效的治疗方法,对于本病的防治、预后等具有非常重要的临床价值。

祖国医学对慢性肾炎合并脂代谢紊乱的病因病机及治疗方面形成了较为完备的理论体系,本文系统总结了近 10 年中药治疗本病的研究进展,包括中药的临床应用及相关机制研究,涵盖内容较为全面,旨在拓宽临床医家辨证治疗思路。同时,对本病的发病机制进行了总结,基本病机为本虚标实,病位在肾,与脾肝肺关系密切,以脾肾亏虚为本,以湿阻血瘀为标。肺主气、司呼吸,脾主运化。肺通过有节律的呼吸运动,即肺的宣发肃降,将大自然中的清气吸入体内并与脾所化生的水谷精气在胸中合为宗气,上走息道以行呼吸,中贯血脉辅心行血,下滋丹田以充养先天,维持人体正常的气血运行,进而维持人体基本的生命活动。若肺、脾功能失调则会引起宗气的生成乏源或运行失司,导致宗气无法维持正常的生理功能;又肾为气之根,总统气的运动,故肺、脾、肾功能失调易导致湿浊瘀血停聚于体内而发病。

《黄帝内经》曰:“肝升于左,肺降于右。”《类经》云:“肝木旺于东方而主升发,故其气生于左。肺金旺于西方而主收敛,故其气藏于右。”从五方分

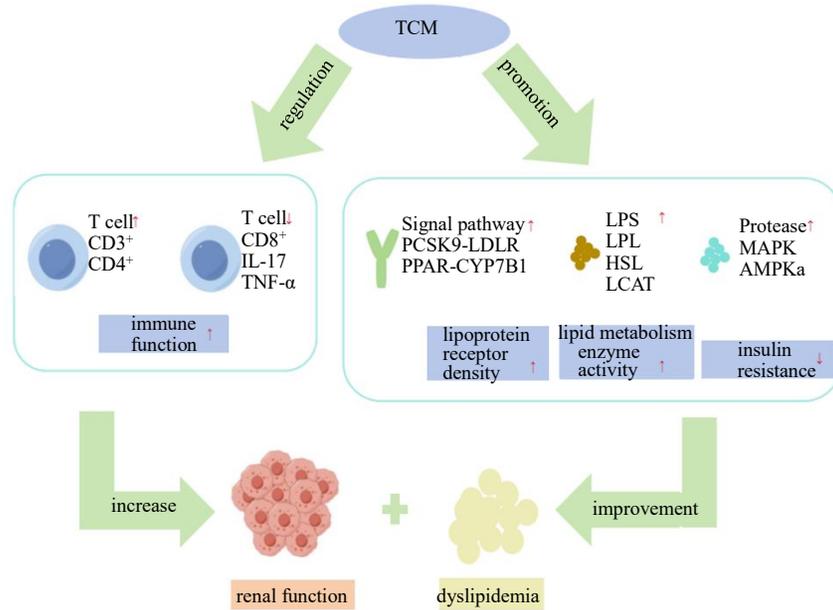


图1 中药治疗慢性肾炎合并脂代谢紊乱机制

Fig. 1 Mechanism of TCM treatment of chronic nephritis complicated with lipid metabolism disorder

析，肝木位于东方，肺金盛于西方，《素问·异法方宜论》曰“东方之域，天地之所始生也”，“西方者，金玉之域，沙石之处，天地之所收引也”，东方属阳位于左，西方属阴位于右，故肝木位于东方属左主升，肺金位于西方属右主降。从阴阳角度分析，肝位于腹部，属阴中之阳，阴主降阳主升，肝为厥阴，对应春季，故肝为阳气初生之处，主升；肺位于胸部，属阳中之阴，为太阴，对应秋季，主阴主降。从经络循行角度分析，肝经起于足大趾，沿人身上行至胸中交于肺经，肺经起于中焦，下络大肠，后上膈属肺，可以看出，肝经之气一路上行，主升，至胸中交于肺经，肺经之气先下行至腹后上行至肺。以上均表明，肝木主升，肺金主降，肺金可防止肝木升发太过，肝木又可防止肺金肃降太过，肝与肺，木与金，二者一左一右，一升一降，共同调节全身之气的升降运动，维持气血津液正常运行，如“龙虎回环”之状。此外，肝与肺左升右降亦可维持中焦脾胃之气的升降运动，脾胃升降相因、纳运相合又可使水谷精微正常输布，上可濡养四肢百骸、头面官窍，下可充养肾精肾气，以维持肾脏正常生理功能，避免湿浊瘀血的形成。

血脂属湿邪范畴，根本病机为脾虚湿困，但与肝的疏泄功能密切相关。肝主疏泄、条达气机以助脾运，反之，若肝气郁结，中焦脾胃升降失司，致清浊不分，聚为痰为饮，可加重脂代谢紊乱的发生；若肝气亢盛，郁而化火，灼伤真阴，凝聚为湿为痰，

亦可滋生痰浊膏脂。张珍玉教授^[88]将肝失疏泄总括为2大方面：一为疏泄不及，一为疏泄太过。疏泄不及，指肝气郁结，肝气运行失司，导致木疏土即肝气助脾运化功能减弱，进而影响水液代谢。疏泄太过，指肝气亢盛，即肝气走窜之性强。“肝从左升，肺从右降”，肝气主升，肝气亢盛可致肝气主升功能亢奋，而肺气主降功能相对不足，故出现肝气上逆之证，肝主调畅一身之气的运行，故肝气上逆可影响中焦脾胃气机正常升降，导致津液失于输布，停聚而为痰饮。由此可见，无论肝气疏泄太过或是疏泄不及均会影响脾之运化功能，导致津停湿阻，久病及肾，进而影响肾主水的功能。另外，肝与肾为母子关系，故肝肾功能失常必定会导致另一方出现异常。综上，肺为水之上源，脾主运化水液，肾为水之下源，肝主疏泄，肾、脾、肺、肝功能失调，易导致体内水液代谢失常而生湿邪，故本病病位在肾，但与脾、肺、肝有密切关系。

在中药治疗方面，本文创新性的总结了慢性肾炎合并脂代谢紊乱的治疗原则，即在补脾益肾、祛湿逐瘀的基础上，根据病机特点又分别予以养肝、调肺之法。通过对诸位医家用药规律的分析，可知黄芪是治疗本病的常用药物。从传统医学角度分析，黄芪，甘温，归脾肺经，有补气升阳、活血利水之功，被誉为补气要药。《本草经疏》曰：“黄芪禀天之阳气、地之冲气以生，故味甘微温而无毒。气厚于味，可升可降，阳也。”《本草经解》曰：“人身之

虚，万有不齐，不外乎气血两端。黄芪味甘温，温之以气，所以补形不足也；补之以味，所以益精不足也。”针对慢性肾炎合并脂代谢紊乱的发病机制-本虚标实，黄芪可补气升阳，又可活血利水，实为治疗本病要药。现代药理学研究亦表明^[89]，黄芪中的主要成分黄芪甲苷，可通过多条通路减轻内质网应激反应，改善肾小管上皮细胞损伤、足细胞自噬以及内皮细胞的炎症反应，并且具有一定的降脂作用，能明显改善肾脏受损、恢复肾功能、调节体内脂代谢水平。

在中药治疗本病的机制研究方面，本文主要总结了四点：提高脂蛋白受体密度、增强脂代谢酶活性、降低胰岛素抵抗、改善免疫功能。中药起作用的活性成分主要为黄芪甲苷、黄芪多糖、茯苓多糖、毛蕊花糖苷、马钱苷、牡丹酚、槲皮素、车叶草苷酸等黄酮类、皂苷类、环烯醚萜甙类等化合物，具有降低血脂、抑制炎症反应、保护肾脏等功能。通过上述文献不难看出，中药治疗本病的机制研究方面，仍处于初起阶段，目前多局限于受体、通路、免疫因子等方面，缺乏更加深入、细致、精准的研究，究其原因，可能与中药或方剂有效成分提取的复杂性和多样性有关。如何使中药、方剂有效成分精准提炼并清晰的用于本病的机制研究方面，有待广大医疗科研工作者进一步探索创新。

我国传统医学和现代医学是 2 套不同的用药体系，对于慢性肾炎合并脂代谢紊乱，现代医学多针对疾病本身所表现出来的症状和机制，中医学则注重整体观念和辨证论治，即将人体与自然、社会、环境看做一个统一整体，将五脏系统作为辨证核心，用阴阳、五行作为说理工具，形成了生物-心理-社会医学模式，从本病的发病机制出发，采用中药治疗疾病，为本病的诊疗提供了多方位、多角度、多思路的辨证施治方案，具有简便验廉等特点。笔者前期总结发现，中药对于肾系疾病具有良好的治疗作用，可有效缓解 CGN 患者血尿、蛋白尿等症状，并改善脂代谢水平，但缺乏严谨的实验设计和大数据的临床案例，因此无法形成一个严谨的疗效评价体系，这需要广大科研工作者在以后的工作中，更好的将现代医学的实验设计和评价标准结合到中医学中来，实现多学科交叉、融合，进而让中医学更加规范化、标准化、国际化，为打通中医学走向世界、服务于全人类的通道而不懈奋斗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘稳, 夏平, 李柠, 等. 益肾清利活血法治疗慢性肾炎的疗效与安全性系统评价与 Meta 分析 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(10): 3483-3495.
- [2] Knauf F, Brewer J R, Flavell R A. Immunity, microbiota and kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(5): 263-274.
- [3] Schena F P, Manno C. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(10): 992.
- [4] 王玉洁, 胡承刚, 曹灵. 他汀类药物治疗慢性肾脏病炎症状态下脂代谢紊乱的临床疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(2): 7-8.
- [5] 董金莉, 邓彩春, 罗慧平, 等. 肾康注射液联合前列地尔注射液对慢性肾炎患者肾功能及脂糖代谢的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(11): 2154-2157.
- [6] 张瞳, 秦月雯, 王萍, 等. 基于 UHPLC-QTOF-MS/MS 和 TCMIP 的牡丹皮治疗慢性肾炎活性成分筛选及作用机制分析 [J]. 中草药, 2022, 53(9): 2756-2767.
- [7] 张莹纯, 黄琳. 老年高血脂症中医证型及理化指标的分布规律 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(23): 4400-4403.
- [8] Moorhead J F, Chan M K, El-Nahas M, et al. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease [J]. *Lancet*, 1982, 2(8311): 1309-1311.
- [9] Mathew R O, Rosenson R S, Lyubarova R, et al. Concepts and controversies: Lipid management in patients with chronic kidney disease [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2021, 35(3): 479-489.
- [10] 张冕, 宋国巍, 桑大华, 等. 非诺贝特治疗慢性肾病合并高血脂症的效果观察 [J]. 现代养生, 2023, 23(19): 1464-1468.
- [11] 袁婷, 郭兆安. 慢性肾病与血脂异常 [J]. 光明中医, 2015, 30(4): 711-712.
- [12] 钱丽雅, 周瑜, 徐洁. 慢性肾病合并代谢综合征的临床特征分析 [J]. 医学临床研究, 2020, 37(1): 50-52.
- [13] Sun X D, Han F, Miao W, et al. Sonographic evaluation of para- and perirenal fat thickness is an independent predictor of early kidney damage in obese patients [J]. *Int Urol Nephrol*, 2013, 45(6): 1589-1595.
- [14] 李芮. 慢性肾病患者肾周脂肪厚度与代谢危险因素的相关性研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2021.
- [15] 高婷婷. 黄芪及黄芪多糖干预对慢性肾炎大鼠肠道菌群及代谢组学影响的研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- [16] 李慧娟, 王云, 邝彤东, 等. 转录因子 EB 调控脂代谢研究进展 [J/OL]. 中国动脉硬化杂志: [2024-06-29]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/43.1262.R.20240619.1854.004.html>.
- [17] 陈伟, 梁国强, 蒋春波. 肾炎 1 号方治疗慢性肾炎大鼠的血清代谢组学研究 [J]. 西北药学杂志, 2023, 38(3): 49-53.
- [18] 霍帅. 高尿酸肾病患者血液代谢组学分析及肾茶治疗

- 高尿酸肾病的实验研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- [19] 苏哲苓, 杨莉, 王怡. 慢性肾炎不同病理类型的血液代谢组学初探 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(7): 601-603.
- [20] 高芯, 李长印, 段徐彬, 等. 脂质组学在慢性肾病研究中的应用 [J]. 药学进展, 2021, 45(08): 616-626.
- [21] Afshinnia F, Rajendiran TM, Karnovsky A, et al. Lipidomic signature of progression of chronic kidney disease in the chronic renal insufficiency cohort. [J]. *Kidney Int Rep*, 2017, 2(6): 1265.
- [22] Chen D Q, Chen H, Chen L, et al. The link between phenotype and fatty acid metabolism in advanced chronic kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(7): 1154-1166.
- [23] Dou F, Miao H, Wang J W, et al. An integrated lipidomics and phenotype study reveals protective effect and biochemical mechanism of traditionally used *Alisma orientale Juzepzuk* in chronic kidney disease [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 53.
- [24] Chen H, Chen L, Liu D, et al. Combined clinical phenotype and lipidomic analysis reveals the impact of chronic kidney disease on lipid metabolism [J]. *J Proteome Res*, 2017, 16(4): 1566-1578.
- [25] Reis A, Rudnitskaya A, Chariyavilaskul P, et al. Top-down lipidomics of low density lipoprotein reveal altered lipid profiles in advanced chronic kidney disease [J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(2): 413-422.
- [26] Mencarelli C, Martinez-Martinez P. Ceramide function in the brain: When a slight tilt is enough [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(2): 181-203.
- [27] Rampanelli E, Ochodnický P, Vissers J P, et al. Excessive dietary lipid intake provokes an acquired form of lysosomal lipid storage disease in the kidney [J]. *J Pathol*, 2018, 246(4): 470-484.
- [28] 石秀杰, 常美莹, 赵明明, 等. 慢性肾炎“虚-风-瘀-毒”中医复杂病机网络的构建及其现代生物学基础 [J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(21): 3027-3031.
- [29] 任继学. 悬壶漫录 [M]. 北京: 北京科学技术出版社, 1990: 273.
- [30] 雷根平. 原发性肾病综合征膜性肾病中医病机及治法探讨 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(5): 443-445.
- [31] 王钢, 邹燕勤, 王玥. 邹氏肾科对慢性肾脏病中医临床研究的沿革及展望(上) [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(3): 189-191.
- [32] 任妍, 周凤华. 基于脂代谢稳态探讨从肝脾论治阿尔茨海默病的中医途径与科学内涵 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(6): 1745-1752.
- [33] 刘光涛. 慢性肾脏病(非透析)血脂异常的特点、相关因素分析及中医证型与治疗研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2020.
- [34] 谢晨. 慢性肾脏病 4 期患者证候及证候演变的脂质组学研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [35] 孙春晓. 慢性肾脏病血脂代谢紊乱的特点及其相关因素的临床研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2015.
- [36] 吴锋, 丁小强, 王怡, 等. 224 例慢性肾炎蛋白尿 CKD1~2 期患者的血脂水平和中医证型的关系 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(7): 1561-1563.
- [37] 姚佳. 补肾健脾祛湿化痰法对慢性肾小球肾炎脂代谢紊乱影响的临床观察 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.
- [38] 曾未琪. 健脾益肾摄精化瘀方对慢性肾炎蛋白尿的影响 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- [39] 卜慧. 益气护肾汤治疗慢性肾小球肾炎脾肾气虚证临床疗效观察 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
- [40] 巩昭勇, 黄芳, 薛丕良, 等. 活血益肾汤联合氯沙坦钾治疗慢性肾小球肾炎疗效及对血脂和炎症反应的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(23): 2587-2589.
- [41] 刘尚建. 徐荣谦教授学术思想与临床经验总结及五草肾炎方治疗脾肾气虚型慢性肾小球肾炎的临床研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [42] 何伟, 陈明喆. 五味异功散对慢性肾小球肾炎患者肾功能和血脂的影响 [J]. 陕西中医, 2016, 37(9): 1142-1143.
- [43] 杨顺利. 活血化痰类草药对慢性肾炎患者血脂水平调节的临床研究 [J]. 现代中医药, 2018, 38(5): 25-27.
- [44] 郑路照. 加减补中益气汤辅助治疗肺脾气虚型慢性肾小球肾炎的临床疗效观察 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2016.
- [45] 刘星玮, 李荣山. 常用中成药治疗特发性膜性肾病的研究进展 [J]. 临床肾脏病杂志, 2023, 23(2): 156-161.
- [46] 杜卉莲. 黄葵胶囊联合缬沙坦和雷公藤多苷片治疗慢性肾炎的疗效及对患者血脂代谢及肾功能的影响 [J]. 检验医学与临床, 2019, 16(21): 3158-3160.
- [47] 于小芸, 薛雪峰, 李锋, 等. 黄葵胶囊治疗慢性肾脏病的研究进展 [J]. 世界中医药, 2024, 19(9): 1365-1368.
- [48] 刘琳, 陈茂盛, 金娟, 等. 雷公藤甲素对足细胞炎症反应及胞吞作用的研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(2): 105-108.
- [49] 运苛政, 赵华, 吴新萍. 从肝论治慢性肾炎蛋白尿临证体会 [J]. 新中医, 2017, 49(11): 155-156.
- [50] 罗丹. 杞菊地黄丸加减治疗肝肾阴虚型干眼的临床疗效观察 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [51] 何丹, 万丹, 舒骏, 等. 四物汤物质基础、药理作用及临床应用研究进展 [J]. 中药物理与临床, 2020, 36(06): 221-229.
- [52] 赵晰, 王耀光, 张志奎. 荷丹片治疗肾病综合征高脂血症的临床疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(20): 2456-2457.
- [53] 王恒. 黑地黄丸改善慢性肾脏病 3a-4 期脂质代谢紊乱的临床研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2015.
- [54] 时蔡林. 益肾化湿颗粒对低剂量雷公藤多苷片治疗慢性肾炎的增效作用机制研究 [J]. 中国医学创新, 2022, 19(33): 82-86.
- [55] 高嘉妍, 张勉之, 张大宁. 补肾活血法治疗慢性肾小球肾炎疗效观察 [J]. 天津中医药, 2014, 31(3): 145-147.
- [56] 刘签兴. 基于“肺肾相关”理论的慢性肾炎中医治疗 [J]. 北京中医药, 2020, 39(8): 854-856.
- [57] 熊荣兵, 傅晓骏. 傅晓骏运用药对治疗慢性肾炎经验

- [J]. 浙江中医杂志, 2021, 56(11): 838-839.
- [58] 崔延军. 滋补肝肾法对改善肝肾阴虚型血脂异常及升高其载脂蛋白 A1 的临床研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2015.
- [59] Chen X, Yang Y, Liu C X, *et al.* Astragaloside IV ameliorates high glucose-induced renal tubular epithelial-mesenchymal transition by blocking mTORC1/p70S6K signaling in HK-2 cells [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(2): 709-716.
- [60] 刘旭恩, 沈姣, 谢艳丽, 等. 黄芪甲苷对 CUMS 抑郁症大鼠模型的血清代谢组学研究 [J]. 免疫学杂志, 2018, 34(10): 829-835.
- [61] 梁文林, 李军, 金光明, 等. 黄芪甲苷对系膜增生性肾小球肾炎小鼠肾功能及血清 IL-1 β 和 IL-17 的影响 [J]. 基础医学与临床, 2020, 40(12): 1666-1670.
- [62] 刘俊秋. 补气药黄芪、人参及其配伍免疫调节和代谢组学研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2018.
- [63] 谭钊芳, 高常柏. 基于网络药理学探讨茯苓-泽泻药对治疗慢性肾炎的作用机制 [J]. 中国中医药图书情报杂志, 2024, 48(1): 63-68.
- [64] 路平, 史汶龙, 杨思雨, 等. 茯苓化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中成药, 2024, 46(4): 1246-1254.
- [65] 孟繁章. 基于数据挖掘技术的赵进喜教授辨治慢性肾脏病水肿用药经验研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [66] Aoua H, Nkaies Y, Ben Khalfallah A, *et al.* Association between small dense low-density lipoproteins and high-density phospholipid content in patients with coronary artery disease with or without diabetes [J]. *Lab Med*, 2020, 51(3): 271-278.
- [67] Xiao Y, Rabien A, Buschow R, *et al.* Endocytosis-mediated replenishment of amino acids favors cancer cell proliferation and survival in chromophobe renal cell carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(24): 5491-5501.
- [68] 陈也. 氨基酸剥夺应激调节细胞低密度脂蛋白受体循环及脂蛋白颗粒内吞的作用及机制研究 [D]. 济南: 山东大学, 2022.
- [69] 董雅倩. 肾病综合征下代谢酶和转运体的动态变化及中药对其血脂紊乱的干预作用 [D]. 广州: 南方医科大学, 2020.
- [70] 许锦平, 白海涛, 姚拥华, 等. 脂蛋白脂酶基因突变致儿童高三酰甘油血症性胰腺炎一例报道并文献复习 [J]. 中国全科医学, 2021, 24(21): 2752-2756.
- [71] 李敏华, 唐健, 雷丽. 绿茶提取物对运动大鼠腓肠肌游离脂肪酸含量及激素敏感性脂肪酶蛋白表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(18): 5081-5083.
- [72] 张智芳. 从对 HDL 亚型分布及功能的影响探讨芍药胶囊抗动脉粥样硬化的作用机制 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [73] 鄢春锦, 廖凌虹, 陈继承, 等. 二陈汤对肥胖大鼠脂肪组织脂质代谢关键酶 LPL 的影响 [J]. 福建中医药, 2019, 50(4): 16-18.
- [74] 赵田. 二陈汤对肥胖大鼠脂质代谢和肠道菌群紊乱影响的研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [75] 刘欣. 隔药饼灸通过调节 ABCA1 和 LCAT 对 AS 兔易损斑块的影响 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2021.
- [76] de Boer I H, Zelnick L, Afkarian M, *et al.* Impaired glucose and insulin homeostasis in moderate-severe CKD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(9): 2861-2871.
- [77] Chen J, Mohler E R, Xie D W, *et al.* Traditional and non-traditional risk factors for incident peripheral arterial disease among patients with chronic kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(7): 1145-1151.
- [78] 许倬. 慢性肾脏病胰岛素抵抗的临床及代谢组学研究 [D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2018.
- [79] 王颖. 小柴胡汤治疗肾性蛋白尿的 Meta 分析和网络药理学研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [80] Si T L, Liu Q, Ren Y F, *et al.* Enhanced anti-inflammatory effects of DHA and quercetin in lipopolysaccharide-induced RAW_{264.7} macrophages by inhibiting NF- κ B and MAPK activation [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(1): 499-508.
- [81] Yang Z C, Huang W, Zhang J S, *et al.* Baicalein improves glucose metabolism in insulin resistant HepG2 cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 854: 187-193.
- [82] Zhang M Y, He L Y, Liu J S, *et al.* Luteolin attenuates diabetic nephropathy through suppressing inflammatory response and oxidative stress by inhibiting STAT3 pathway [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2021, 129(10): 729-739.
- [83] Zheng Z C, Zhu W, Lei L, *et al.* Wogonin ameliorates renal inflammation and fibrosis by inhibiting NF- κ B and TGF- β 1/Smad3 signaling pathways in diabetic nephropathy [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 4135-4148.
- [84] 杨敬, 郑劲, 钟锦, 等. 补肾清利活血汤对慢性肾小球肾炎患者肾功能及炎症状态的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(2): 153-155.
- [85] Ye C, Qiu Y, Zhang F, *et al.* Chemical stimulation of renal tissue induces sympathetic activation and a pressor response via the paraventricular nucleus in rats [J]. *Neurosci Bull*, 2020, 36(2): 143-152.
- [86] 吴梦妮. 慢性肾脏病患者外周血淋巴细胞亚群分析及中药调节免疫功能的系统评价 [D]. 广州: 南方医科大学, 2023.
- [87] 赵媛媛, 杨发奋. 中药对慢性肾炎的免疫调节作用研究进展 [J]. 右江医学, 2022, 50(3): 220-223.
- [88] 马月香, 张惠云, 乔明琦, 等. 肝气郁、肝气逆是肝失疏泄的始发证候 [J]. 江西中医药, 2006, 37(7): 13-15.
- [89] 刘馨惠, 张晓东, 方敬爱. 黄芪甲苷对糖尿病肾病大鼠肾组织 IRE1 α 及 GRP78 表达的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2023, 24(6): 480-483.

[责任编辑 时圣明]