大黄及其组方配伍治疗慢性肾脏病的研究进展

尹朝飞[1]，朱建平[2]，赵芮琪[1]，柯　鹏[1]，赵燕菲[3]，姜云武[1]，方　佳[1]，崔曼丽[1*]，黄培冬[1*]

1. 云南中医药大学第二临床医学院，云南 昆明　650500
2. 普洱市中医医院，云南 普洱　665000
3. 昆明医科大学第二附属医院，云南 昆明　650101

摘　要：慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD），因其病因及发病机制复杂，目前临床上的治疗手段有限，而大黄作为治疗 CKD 最常用中药之一，已广泛用于 CKD 的防治中且效果颇佳。通过检索大黄及其活性成分、复方制剂治疗 CKD 的相关文献，从临床试验及动物实验两方面系统梳理，并对其涉及的作用机制和相关通路进行归纳总结，以期为 CKD 的治疗及大黄活性成分的开发提供思路和参考。

关键词：大黄；组方；活性成分；CKD；临床与基础研究；作用机制

中图分类号：R284.1　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：0253 - 2670(2025)12 - 4516 - 15

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.12.032

Research progress on *Rhubarb* and its formula combination in treatment of chronic kidney disease

YIN Chaofei[1], ZHU Jianping[2], ZHAO Ruiqi[1], KE Peng[1], ZHAO Yanfei[3], JIANG Yunwu[1], FANG Jia[1], CUI Manli[1], HUANG Peidong[1]

1.The Second Clinical School of Medicine, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China
2. Pu'er Hospital of Traditional Chinese Medicine, Pu'er 665000, China
3. The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China

Abstract: Chronic kidney disease (CKD), because of its complex etiology and pathogenesis, there are limited clinical treatments available, but Dahuang (*Rhei Radix* et *Rhizoma*), as one of the most commonly used traditional Chinese medicines in the treatment of CKD, has been widely used in the prevention and treatment of CKD and has been shown to be effective. This study searched the literature on *Rhei Radix* et *Rhizoma*, its active ingredients and compound preparations for the treatment of CKD, systematically sorted them out from both clinical trials and animal experiments, and summarized their mechanisms of action and related pathways, with a view to providing ideas and references for the treatment of CKD and the development of *Rhei Radix* et *Rhizoma* active ingredients.

Key words: *Rhei Radix* et *Rhizoma*; formula; active ingredient; CKD; clinical and basic research; mechanism of action

慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）是一种由多种原因引起肾脏结构和（或）功能异常的隐匿性疾病，是一个重大的公共卫生问题，影响着超过 10%的世界人口[1]。研究数据显示，2022 年我国成年人 CKD 的患病率为 8.2%，其高昂的治疗费给社会及家庭造成沉重的经济负担[2-3]。目前西医主要通过调整饮食结构以及采用血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂类药物来控制血压、血糖，以延缓 CKD 的进展，其疗效确切但长期应用可能伴随较多的不良反应。相比之下，中医药有一定的优势，其能够有效延缓 CKD 的进展，在维护肾功能健康、预防与管理并发症、以及优化患

收稿日期：2025-01-16

基金项目：国家自然科学基金资助项目（82160938）；国家中医药管理局第七批全国老中医药专家学术经验继承工作项目（国中医药人教函[2022]76 号）；云南省科技厅基础研究计划项目（202101AZ070001-286，202301AZ070001-030）；云南省教育厅科学研究基金项目（2024Y408，2025Y0644）

作者简介：尹朝飞，硕士研究生，研究方向为老年性疾病的针灸防治。E-mail: 2871358754@qq.com

***通信作者**：崔曼丽，讲师，主治医师，从事针灸临床（肾病方向）及名老中医学术思想传承研究。E-mail: cmlcc@ynucm.edu.cn
黄培冬，副教授，硕士生导师，从事针灸防治肾病的临床与基础研究。E-mail: yeruyun@163.com

者症状与临床指标等方面发挥着重要作用[4]。

在中医古籍记载中，虽无直接对应“慢性肾脏病”之名，但“虚劳”“癃闭”及“关格”等病症描述与之相契合[5-6]。慢性肾脏病的病理机制错综复杂，本质上体现了“本虚标实”的特点，其中“本虚”指的是脾肾功能的虚损，“标实”则涵盖了湿邪、热邪、瘀血及浊毒等病理产物的积聚。疾病初期，慢性肾脏病患者往往无明显自觉症状，仅在体检时偶然发现微量蛋白尿，可能伴随劳累后的轻微乏力感。随着病情逐渐加重，脾肾功能进一步受损，导致五脏阴阳失衡，脏腑功能紊乱。正气虚损，易外感于六淫而致内外合病，久之则变生他证。大黄性味苦寒，具有活血化瘀、疏通经络、清热利湿以及通腑排毒的功效，在配伍其他药物时，大黄能够更好针对慢性肾脏病的病理机制，通过促进二便通畅，在为体内积聚的邪气提供出路的同时调节六腑气化，恢复脏腑间的正常功能[7]。

大黄具有“泻下攻积、清热泻火、凉血解毒、逐瘀通经，利湿退黄”的功效[8]，在 CKD 治疗中应用广泛[7]。近年来大黄属中有近 300 个天然产物被报道，大黄内含丰富的化学成分，涵盖蒽醌类、蒽酮类、苷类、糖类、鞣质类、黄酮类以及苯丁酮苷类等多种类别[9-10]。现代药理学深入研究揭示，大黄中诸多活性成分展现出多样化的药理效应，如抗氧化、调血脂、抗炎以及调节胃肠道菌群平衡等广泛的药理活性[11]。当前，大黄在治疗 CKD 方面的研究聚焦于大黄素、大黄酸、大黄酚等蒽醌类化合物以及黄酮类化合物中的槲皮素[12-13]，本文全面归纳了大黄中有效成分及其组方配伍在治疗 CKD 方面的临床试验和基础研究成果，旨在为 CKD 的防治提供一些思路与方向。

1 CKD 常见表现及病理改变

CKD 表现包括与 CKD 相关的症状和临床/实验室异常，包括血压升高、贫血、糖脂异常、慢性肾脏病-矿物质和骨异常（chronic kidney disease-mineral and bone disorder，CKD-MBD）、钾障碍、严重酸中毒等；此外，CKD 的诊断标准还涵盖了多项关键指标，包括肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，GFR）的降低、白蛋白/肌酐比值（albumin/creatinine ratio，ACR）的下降、尿沉渣的异常表现、肾小管疾病导致的电解质及其他生化指标异常、组织病理学检测所揭示的肾脏结构异常，以及影像学检查中可见的肾脏结构变化等[14]。CKD 的核心病理特征之一是肾间质纤维化，这一过程主要表现为肾间质内肌成纤维细胞增生以及细胞外基质（extracellular matrix，ECM）的异常沉积[15]。此外，CKD 患者常伴随有一系列肠道问题，如肠壁水肿、充血，肠道转运时间延长，饮食纤维的加工减少以及代谢性酸中毒等。这些问题损害了肠道屏障的完整性，导致其通透性增加，使得肠道内的细菌容易发生易位，进而触发肠道免疫反应。随着肾功能的逐渐衰退，尿毒症滞留溶质在患者体内的积累日益增多，这进一步加剧了肠道菌群的失衡状态[16]。

2 CKD 的病因

CKD 是涵盖多种肾脏疾病的总称，其致病因素纷繁复杂，其中糖尿病、高血压和心血管疾病被视为 CKD 的 3 大主要风险因素[14]。作为一种不可逆的疾病，CKD 的特点在于肾功能的持续恶化，推动其进展的关键因素涵盖肾实质细胞的逐渐丧失、脂质代谢紊乱、慢性炎症以及氧化应激反应等，这些因素共同作用下，最终促使肾脏发生不可逆转的纤维化过程[17]。

2.1 糖尿病

长期的高血糖会触发机体一系列复杂的生理变化，包括代谢紊乱、血流动力学失衡以及肾素-血管紧张素-醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system，RAAS）的异常激活等，引起脂肪酸蓄积、氧化应激、炎症因子释放，使肾脏中生长因子、血管活性激素、细胞因子和趋化因子水平增加，进而对肾脏造成损伤[18-19]。

2.2 高血压

长期的高血压状态会对肾脏造成深远影响，它不仅会损害肾脏血管，还会破坏肾小球与肾小管间质的结构与功能。这种持续的压力会导致小叶间动脉和传入小动脉出现玻璃样变性和硬化现象，同时促进肾小球和肾小管间质区域形成斑片状纤维化，从而引发肾脏疾病[20]。高血压引起肾脏损伤其涉及的机制主要有血管紧张素系统的过度激活[21]；血管紧张素 II（angiotensinII，AngII）、C3 补体和巨噬细胞的异常升高[22]。

2.3 心血管病

心血管疾病（cardiovascular disease，CVD）作为心脏与血管相关疾病的总称，涵盖了多种病症。目前国外研究表明 CVD 既是 CKD 的常见病因，也是 CKD 患者的首要死亡病因[23]。经研究发现多种心血管疾病如冠心病、心力衰竭、扩张型心肌病等

可显著升高中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白水平，从而介导机体炎症反应造成肾脏损害[24]。

3　大黄主要活性成分及代谢途径

目前大黄治疗 CKD 的活性成分研究主要集中于大黄素、大黄酸、大黄酚等蒽醌类化合物及黄酮类化合物槲皮素。大黄蒽醌类成分的代谢主要通过葡萄糖醛酸化及硫酸酯化 2 大途径[25-26]，参与机体葡萄糖代谢、毒物代谢、抗氧化等过程，对维持细胞内稳态具有重要作用。随着对蒽醌类化合物代谢途径的深入研究发现，大黄素的主要代谢过程涉及 C-1、C-3 和 C-8 位置上的羟基甲基化、蒽醌母核结构的羟基化，并进一步发生乙酰化。而大黄酸则经历蒽醌母核的甲基化，以及在 C-9 或 C-10 位置上的氢化取代。大黄酚则主要发生蒽醌母核的羟基取代，同样在 C-9 或 C-10 位置上进行氢化取代。研究表明，人体肠道内的细菌通过一系列复杂的反应，如还原、水解、乙酰化、氧化、去甲基化、甲基化、羟基化、脱羟基，以及 C-C 与 C-O 键的裂解，参与了这些蒽醌类化合物的代谢物生成与转化过程。因此，肠道菌群被视为大黄蒽醌类化合物的主要代谢和吸收场所[27]。

槲皮素，由于其独特的化学结构——包含酚羟基与双键，展现出显著的抗氧化活性。在口服摄入后，槲皮素主要通过肠道进行吸收，随后在小肠及肝脏内经历 II 期代谢过程，此过程中会形成各种偶联物，并被肠道微生物群代谢成小酚酸。近年研究发现，槲皮素及其代谢产物可通过改善胰岛素抵抗、抑制脂肪生成、调节肠道菌群、缓解氧化应激和减轻炎症等多种途径，来调节机体糖脂代谢紊乱[28]。

4　大黄不同炮制方法的功效特点

大黄作为一味传统的中药材，其炮制方法丰富多样，据《中国药典》2020 年版记载，主要炮制方式包括净制（即生大黄）、酒制（酒大黄）、蒸制（熟大黄）以及炒炭（大黄炭）4 种。每种炮制品因其独特的处理过程而展现出不同的药效特点。其中，酒大黄、熟大黄相较于生大黄，其泻下作用有所缓和；酒大黄擅长清除上焦血分的热毒；熟大黄则在活血化瘀方面作用显著增强；而大黄炭则几乎无泻下作用，但擅长凉血止血。为进一步揭示大黄不同炮制方法中化学成分变化及与其药效之间的关联，研究发现，大黄中结合型蒽醌类/蒽酮类成分有一定的泻下作用，游离蒽醌类成分有一定的清热作用，鞣质类成分有一定的凉血作用，黄酮类成分有一定的活血作用[29]。

4.1　生大黄

CKD 患者常伴随钙磷代谢紊乱，易引发甲状腺功能亢进和维生素 D 代谢异常，显著增加心脑血管疾病的风险[30]。大黄生品药性苦寒，泻下作用峻猛，耿新洁等[31]将生大黄（80 mg/kg）与药用活性炭联合运用于血液透析型慢性肾脏病患者治疗中发现，其能够显著改善患者因高磷血症导致的泌尿系统不适症状。具体而言，这种联合疗法有效降低了患者的甲状旁腺激素、血磷浓度、钙磷乘积、成纤维细胞生长因子 23（fibroblast growth factor23，FGF23）以及 α-Klotho 蛋白的水平，从而减轻了疾病对机体的进一步损害。此外，与单独使用药用活性炭相比，联合治疗的方案还显著降低了不良反应的复发率，减少了并发症的发生。

4.2　熟大黄

熟大黄偏于活血，胡刚明[32]运用熟大黄治疗慢性肾衰竭（chronic renal failure，CRF）大鼠发现，熟大黄能有效抑制肾小球系膜细胞的过度增生，减少细胞凋亡并减轻肾小球硬化的程度，以延缓 CRF 的疾病进展，其作用机制可能与熟大黄抑制蛋白激酶 B（protein kinase B，Akt）及磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）的蛋白表达相关，进而阻断了转化生长因子-β1（transforming growth factor-β1，TGF-β1）/PI3K/Akt 信号通路，有效减轻 CRF 大鼠肾组织的纤维化程度。王瑞[33]在研究熟大黄对 CRF 小鼠的作用及潜在机制中发现，熟大黄不仅能改善小鼠的肾功能、肾纤维化，还能缓解肾脏炎症、调节肾脏的水液代谢平衡，并根据实验结果分析发现其核心机制是通过熟大黄优化肠道菌群生态发挥作用，其中主要包括熟大黄增强肠道屏障功能；调整肠道微生物群落结构；减少有害菌（如梭菌属）丰度的同时增加有益菌（如微小小单胞菌）及其代谢产物（短链脂肪酸）的含量等方面。此外，王瑞及团队的前期研究中还明确指出，在大黄及其不同炮制方法中，熟大黄经过 10 min 煎煮后对 CRF 具有最为显著的治疗效果[34]。

4.3　酒大黄

酒制大黄擅长清热，在临床中马进教授常用酒大黄来清除上焦热毒，以改善机体津液运行。在治疗III期、IV期的糖尿病肾病患者时酒大黄可显著改善患者肢体浮肿，腰酸膝软、乏力等症状，并有效控制蛋白尿[35]；对于 CRF 晚期患者，全国名中医邵

朝弟教授也主张用酒大黄来治疗，以进一步改善患者肾脏微循环，减轻病理损害[36]。薛滋平[37]在研究大黄不同炮制品干预糖尿病肾病大鼠的实验中发现，大黄不同炮制品均可降低 TGF-β1 蛋白因子的表达水平，降低随机血糖、尿蛋白、血肌酐（serum creatinine，Scr）和尿素氮（blood urea nitrogen，BUN），起到延缓早期糖尿病肾病发展，保护肾脏的作用，其中以酒大黄效果最为显著。

4.4 大黄炭

谭宇军等[38]借用大黄炭凉血止血之效，将其用于治疗糖尿病肾病伴蛋白尿的患者，发现大黄炭在减少患者蛋白尿方面有良好的疗效。国医大师张大宁教授在临床中运用大黄炭来治疗 CKD 时发现，大黄炭不仅能有效降低蛋白尿，还能减少血尿的发生，可显著改善患者的肾功能[39]。王彤等[40]将大黄炭超微粉碎后制成微米大黄炭给 CRF 患者口服 2 个月，结果显示，微米大黄炭在降低 Scr 和 BUN 方面的疗效显著优于口服爱西特组，进一步证实了大黄炭在改善肾功能方面的有效性。

5 大黄及活性成分治疗 CKD 的作用机制

大黄可通过多种机制作用于 CKD，包括调节肠道菌群、糖脂代谢，减轻肾纤维化，抑制氧化应激，控制炎症反应，介导细胞自噬等。

5.1 调节肠道菌群

肠道菌群失调是造成肠道屏障功能受损的关键因素，肠道作为血液和有毒化合物的连接，肠道上皮屏障破坏，其通透性增加，细菌及其代谢产物从肠道转移入血是肠道菌群对 CKD 影响的主要机制[41]。此外，肠道菌群失调会进一步引起尿毒症毒素浓度升高，加速 CKD 发展，形成恶性循环[16]。为进一步明确大黄调节肠道菌群防治 CKD 的作用机制，Ji 等[42]采用大黄灌肠治疗 5/6 肾切除大鼠模型。结果表明，大黄灌肠治疗在抑制 CKD 中条件致病性肠道细菌（包括 Akkermansia、Methanosphaera 和 clostridiaceae）过度生长的同时，还可以通过 Toll 样受体 4/髓样分化因子 88/核转录因子-κB（Toll-like receptor 4/myeloid differentiation factor 88/nuclear factor-kappaB，TLR4-MyD88-NF-κB）炎症通路调节肠道菌群，增强肠道屏障指标，减轻炎症反应。此外，在治疗 CKD 的多项研究中发现[43-44]，大黄在降低 Scr 和 BUN 的同时，可阻止尿毒症毒素硫酸吲哚酚（indoxyl sulfate，IS）、硫酸对甲酚（*p*-cresolsulfate，PCS）和内毒素脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）的产生，增加肠黏膜闭合蛋白（Occludin）、紧密连接蛋白-1（Claudin-1）的表达，以调节肠道菌群，修复肠道黏膜机械屏障，延缓 CKD 进展。

5.2 调节糖脂代谢

糖脂代谢是人体新陈代谢的重要组成部分，越来越多的研究发现 CKD 患者存在的糖脂代谢异常问题，西医目前以降糖药、他汀类及贝特类等药物对症治疗为主，但长期应用可能对肝肾功能造成影响，甚至可能加重 CKD 的进程[45-46]。

5.2.1 调血脂　大黄具有良好的降血脂功能，现有研究表明大黄可通过降低血脂来保护肾功能，以延缓 CKD 的进展，但其机制尚未明确。贾忠辉等[47]在研究大黄酸对糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）小鼠肾脏损伤的保护作用中，治疗 8 周时发现，大黄酸和辛伐他汀治疗组的血胆固醇（total cholesterol，TC）、三酰甘油（triglyceride，TG）、低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）及载脂蛋白 E（apolipoprotein E，ApoE）较糖尿病对照组均明显下降，两组疗效无明显差异；大黄酸组 24 h 尿白蛋白排泄量较对照组明显下降，且优于辛伐他汀组。治疗 12 周时，大黄酸组肾脏肥大、基质增生明显改善，辛伐他汀组肾组织病理也有所改善，但大黄酸治疗组效果更加明显。李萌等[48]在研究不同剂量大黄素对糖尿病肾病的作用中发现，40 mg/kg 及以上剂量的大黄素可显著降低 DN 模型大鼠 Scr、BUN、尿蛋白及血脂水平，改善肾小球肥大、系膜基质增多、肾小管扩张、间质纤维化等多种肾脏病理组织学病变，对肾脏具有显著的保护作用，分析发现其作用机制与大黄素调血脂、降低血黏度有关。

5.2.2 降血糖　大黄酸、大黄素对高血糖诱导的肾脏损伤均有很好的改善作用。其中，大黄酸可通过干预肾脏 PI3K/Akt/叉头框蛋白 1（Forkhead box protein 1，FoxO1）信号转导通路来改善胰岛素抵抗，促进外周组织对葡萄糖的摄取等方式来发挥降糖作用，以进一步改善机体肾小球增大、肾小球系膜细胞增生等病变情况[49]。此外，有实验表明大黄素可以通过抑制肾脏 desmin 蛋白及整合素连接激酶（integrin-linked kinase，ILK）表达，上调 nephrin 蛋白的表达，从而改善高血糖诱导的足细胞上皮-间充质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）[50]，还可通过抑制抗凋亡蛋白，即细胞 FLICE 样抑制蛋白（cellular FLICE-Like inhibitory protein，cFLIP）

的 mRNA 及其蛋白表达进而抑制肾小球系膜细胞（glomerular mesangial cells，MCs）增殖，促进 MCs 的凋亡，抑制 ECM 分泌，以改善高糖所致的肾功能不全[51]。

5.3 抗肾纤维化

肾纤维化在 CKD 的进展中起着关键作用，为疾病的预后和诊断提供了重要指标。在 CKD 的早期阶段，肾纤维化主要表现为肾小球硬化和肾小管间质纤维化，随着病情的进展，肾纤维化程度逐渐加重，最终导致肾功能衰竭[52]。TGF-β1 是促进肾脏纤维化发生的关键启动因子[53]，研究发现大黄素可通过降低 TGF-β1 的 mRNA 表达和 Smurf 2 的蛋白表达，抵抗 CKD 的肾脏纤维化进程[54]，还可通过抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶（p38mitogen activated protein kinase，p38MAPK）信号通路的活化，进一步延缓 CKD 大鼠的肾纤维化[55]。此外研究发现，大黄酚[56]同样可以改善慢性肾病小鼠的肾功能的同时延缓 TGF-β1 刺激诱导的肾细胞纤维化过程，而大黄酸[57]则是通过激活沉默信息调节因子 3（sirtuin 3，SIRT3）和叉头框蛋白 O3a（forkhead box O3A，FoxO3a）蛋白表达来抑制氧化应激和肾间质纤维化。同时，Sanchez-Jaramillo 等[58]研究证明，槲皮素也具有良好的抗肾纤维化作用，其能够抑制腺嘌呤诱导的 CKD 小鼠上皮间质转化和 TGF-β1/Smads 通路来抗纤维化，防治肾损伤。

5.4 抗氧化

氧化应激（oxidative stress，OS）是 CKD 发展演变的重要机制[59]。CKD 患者机体在高糖状态下，活性氧（reactive oxygen species，ROS）能激活多种促纤维化生长因子的表达，促进 ECM 沉积，促进肾纤维化，引发肾脏炎症。这种氧化应激反应，使机体的 ROS 和抗氧化酶之间的平衡状态被打破，抗氧化酶无法迅速且有效地清除体内蓄积活性氧和自由基，从而导致肾脏氧化损伤[60]。核转录因子 E2 相关因子 2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2）是调节抗氧化反应的主要转录因子，具有多种抗氧化酶和抗氧化应激能力，Wang 等[61]研究发现槲皮素上调 Nrf2，增加过氧化氢酶（catalase，CAT）和血红素加氧酶-1（heme oxygenase-1，HO-1）等抗氧化酶水平，降低 ROS，以抑制机体氧化应激，并选择性阻断 TGF-β1，减少肾纤维化、改善肾功能；同时有研究发现[62]，经槲皮素处理可增加腺嘌呤诱导的 CKD 大鼠模型血清乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase，LDH）、超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）的表达和总抗氧化活性，对大鼠肾功能和组织病理学改变有很好的改善作用。大黄酸同样具有良好的抗氧化作用，Wu 等[57]发现大黄酸可通过激活 SIRT3/FoxO3a 信号通路抑制 OS，对切除 5/6 肾而引起的慢性肾损伤有很好的保护作用，其可以减少肾间质病理损伤，改善肾功能；此外，Lin 等[63]实验研究发现，大黄酸凭借对 OS 的抑制能力，显著降低了肾小管上皮细胞的水肿发生率，有效减轻了糖尿病肾病小鼠的肾损程度，促进肾功能的改善。

5.5 抗炎

CKD 本质上是一种复杂的免疫炎症性疾病，炎症是肾单位丢失的驱动力，持续的低度炎症是 CKD 的标志和进展的关键危险因素[64]。据研究报道[65]，大黄素可通过抑制 NOD 样受体热蛋白结构域 3（NOD like receptor family pyrin domain containing 3，NLRP3）炎症小体的活化，抑制 NF-κB 炎症信号通路及炎症因子[肿瘤坏死因子-α（Tumor Necrosis Factor-α，TNF-α）、白细胞介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）和白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）]表达来减轻炎症反应，以保护肾小管上皮细胞，从而缓解脂多糖诱导的肾损伤。黄淼等[66]通过实验发现，大黄酸可通过抑制 NF-κB 信号通路这一炎症反应中的关键环节，发挥显著的抗炎效果，从而延缓糖尿病肾病的疾病进程，同时白亚君等[67]研究发现，大黄酚能够抑制 TLR4/NF-κB P65 信号通路，减少炎症因子释放，改善肾脏炎症损伤。此外，Lu 等[68]研究揭示了槲皮素在肾功能保护方面的积极作用，他们发现补充槲皮素能够显著保护小鼠肾功能，并减少肾脏损伤后炎症因子的释放；Tan 等[69]也强调了槲皮素在抑制炎症反应中的重要作用，其研究发现补充槲皮素能够强烈降低 Scr、BUN、IL-1β、IL-6 和 TNF-α 的浓度，下调肾巨噬细胞中 Mincle、磷酸化脾酪氨酸激酶（spleentyrosine kinase，Syk）和 NF-κB 的蛋白水平，并抑制 M_1，上调 M_2 巨噬细胞的活性，进一步证实了槲皮素抗炎护肾的潜力。

5.6 调节细胞自噬

细胞自噬是肾脏固有细胞的重要保护机制，在肾脏生理及病理过程中发挥重要作用，其中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）通路、腺苷酸活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）通路、脱乙酰酶（sirtuins，

SIRTs）通路等在细胞自噬过程中发挥关键作用[70]。涂玥及其团队在早期研究中发现[71]，大黄酸通过调控 mTOR 信号通路的活性，抑制肾小管上皮细胞中自噬蛋白的表达，从而对肾脏损伤产生改善作用，随着不断深入研究发现[72]，大黄酸能够调控 AMPK/mTOR 信号通路来抑制肾小管细胞的自噬活动，以改善肾小管损伤并减轻 CKD 肾纤维化。此外，Liu 等[73]实验发现大黄素能够调控肾脏中 AMPK/mTOR 信号通路来增强足细胞的自噬，从而减少蛋白尿并减轻肾纤维化，有效延缓 DN 的进程；槲皮素则可通过激活肾小管上皮细胞（renal tubular epithelial cells，RTEC）中 SIRT1/同源性磷酸酶张力蛋白诱导激酶 1（phosphatase and tensin homolog-induced kinase 1，PINK1）/帕金蛋白（Parkin）介导的线粒体自噬途径，从而减少 RTEC 衰老，显著改善输尿管梗阻模型大鼠的肾脏纤维化状况[74]。

大黄及活性成分防治 CKD 的作用机制见图 1 和表 1。

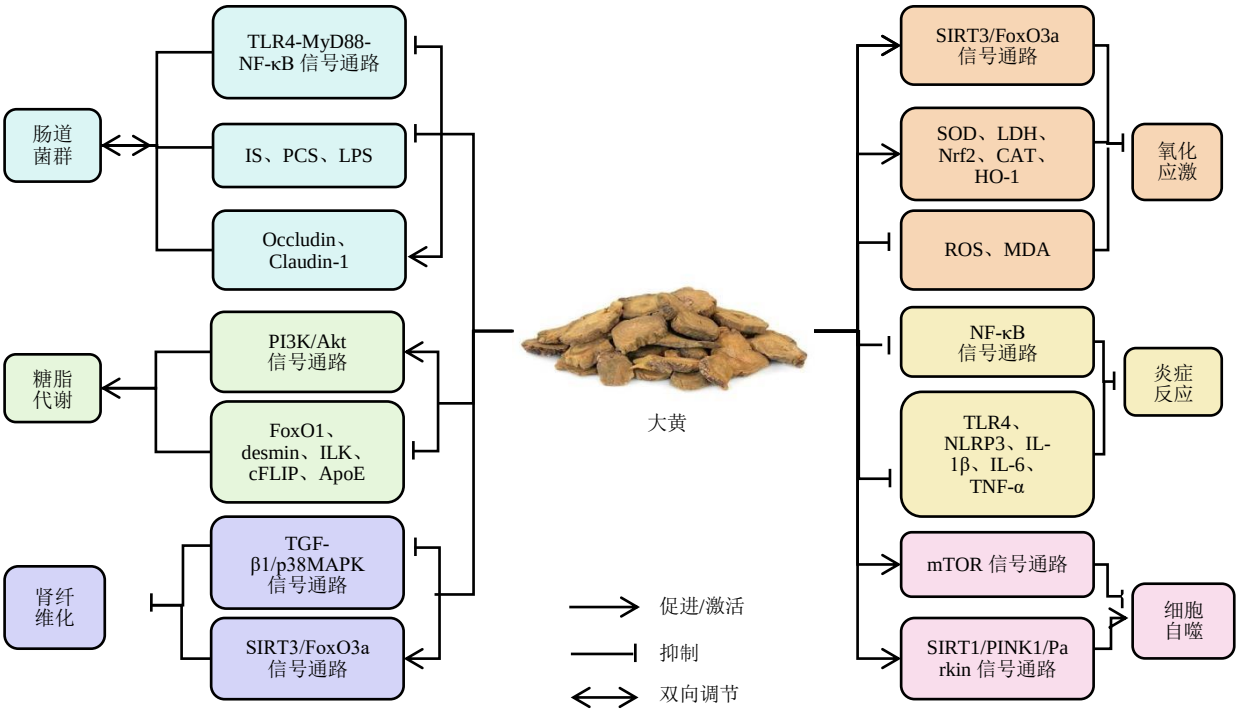

图 1 大黄及活性成分治疗 CKD 的作用机制

Fig. 1 Mechanism of action of *Rhei Radix* et *Rhizoma* and active ingredients intreatment of CKD

表 1 大黄及活性成分治疗 CKD 的作用机制

Table 1 Mechanism of action of *Rhei Radix* et *Rhizoma* and active ingredients in treatment of CKD

作用机制	研究对象/研究模型	给药途径	相关指标/通路	文献
调节肠道菌群	5/6 肾切除 CKD 大鼠模型	大黄灌肠	抑制 CKD 致病菌 Akkermansia、Methanosphaera 和 clostridiaceae 的过度增殖，抑制 TLR4-MyD88-NF-kB 通路	42
	5/6 肾切除 CKD 大鼠模型	大黄颗粒 ig	双歧杆菌，肠黏膜 Occludin、Claudin-1 蛋白表达增加；肠杆菌、肠球菌、IS、LPS 减少	43
	CRF 犬	大黄素 ig	乳杆菌、普氏杆菌、丁酸梭菌和双歧杆菌增加；肠杆菌、假单胞菌，IS 及 PCS 降低	44
调血脂	db/db 小鼠	大黄酸 ig	血脂（TC、TG、LDL、ApoE）、Scr、尿蛋白降低，显著改善肾脏肥大及基质增生	47
	DN 大鼠模型	大黄素 ig	血脂（TC、TG）、Scr、BUN 及尿蛋白降低	48

表 1（续）

作用机制	研究对象/研究模型	给药途径	相关指标/通路	文献
降血糖	链脲佐菌素（streptozocin，STZ）诱导的糖尿病（DM）大鼠模型	大黄酸 ig	调控 PI3K/Akt/FoxO1 通路（PI3K 与 Akt 表达增加，FoxO1 表达减少）；血糖降低，肾小球病变改善	49
	STZ 诱导的 DM 大鼠模型	大黄素 ig	足细胞（ILK 和 desmin 表达减少，nephrin 表达增加），尿蛋白、血糖降低，EMT 改善	50
	STZ 诱导的 DM 大鼠模型	大黄素 ig	抑制 cFLIP 的表达和 MCs 增殖，促进 MCs 凋亡，ECM 分泌减少，血糖、尿蛋白降低	51
抗肾纤维化	5/6 肾切除 CKD 大鼠模型	大黄素 ig	TGF-β1、Smurf 2 表达减少，Smad7 表达增加	54
	腺嘌呤（adenine，Ade）诱导 CKD 大鼠模型	大黄提取物 ig	下调 p38MAPK 信号通路	55
	单侧输尿管阻塞（UUO）小鼠	大黄酚 ig	TGF-β1、Smad3 表达减少，Smad7 表达增加	56
	5/6 肾切除 CKD 大鼠模型	大黄酸 ig	激活 SIRT3/FOXO3α 信号通路，抑制 TGF-β，抑制 EMT	57
	Ade 诱导 CKD 小鼠模型	槲皮素纳米颗粒 ig	促进 Smad6 和 Smad7 表达，抑制 TGF-β1、Smad3 表达，抑制 EMT	58
抗氧化	UUO 小鼠	二氢槲皮素 ig	增加 Nrf2、CAT、HO-1，减少 ROS，抑制 TGF-β1	61
	腺嘌呤诱导 CKD 大鼠模型	槲皮素 ig	增加 LDH、SOD，减少 Scr、BUN、尿蛋白、尿酸	62
	5/6 肾切除 CKD 大鼠模型	大黄酸 ig	激活 SIRT3/FOXO3α 信号通路，抑制还原型辅酶II氧化酶，减少 ROS	57
	STZ 诱导 DM 的 KK/HlJ 小鼠模型	赖氨大黄酸管饲	显著提高 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶活性，降低肾脏丙二醛（malondialdehyde，MDA）水平，抑制 OS	63
抗炎	LPS 诱导肾小管上皮（NRK-52E）细胞炎症模型	大黄素与细胞共同孵育	抑制 NLRP3、NF-κB、TNF-α、IL-1β、IL-6 表达	65
	db/db 小鼠	大黄酸 ig	抑制 NF-κB 信号通路，胰岛素分泌升高	66
	LPS＋牛血清蛋白＋四氯化碳法诱导 IgA 肾病大鼠模型	大黄酚 ip	降低 IL-1β、IL-6、TNF-α 的血清水平和蛋白表达水平；下调 TLR4、NF-κB P65 表达水平	67
	UUO 小鼠	槲皮素 ig	抑制 M1 巨噬细胞极化、诱导型一氧化氮合酶和 IL-12 降低	68
	体外研究实验：LPS 诱导巨噬细胞炎症模型 体内研究实验：顺铂诱导肾损伤小鼠模型	槲皮素与细胞共同孵育；ig	降低 Scr、BUN、IL-1β、IL-6 和 TNF-α 的浓度；下调肾巨噬细胞中 Mincle、磷酸化 Syk 和 NF-κB 的蛋白水平	69
调节细胞自噬	Hank's 平衡盐溶液（HBSS）诱导 NRK-52E 细胞自噬模型	大黄酸与细胞共同孵育	激活 mTOR 通路，抑制 NRK-52E 细胞自噬	71
	体外研究实验：HBSS 诱导 NRK-52E 细胞自噬模型 体内研究实验：Ade 诱导 CKD 大鼠模型	大黄酸与细胞共同孵育；大黄溶液 ig	调控 AMPK/mTOR 信号通路，抑制 NRK-52E 细胞自噬，改善肾纤维化	72
	单侧肾切除术联合腹腔注射 STZ 的 DN 大鼠模型	大黄素 ig	调控 AMPK/mTOR 信号通路，增强足细胞自噬，改善肾纤维化及蛋白尿	73
	体外研究实验：AngII 诱导的 NRK-52E 细胞衰老模型 体内研究实验：UUO 大鼠	槲皮素与细胞共同孵育；ig	激活 SIRT1/PINK1/Parkin 信号通路，增强 RTEC 线粒体自噬，减少 RTEC 衰老，改善肾纤维化	74

6　大黄中药汤剂治疗 CKD

6.1　大黄附子汤

大黄附子汤，源自汉代张仲景《金匮要略》，由大黄、附子与细辛精妙配伍而成，旨在温阳散寒、通便止痛。其中，大黄以其苦寒之性，发挥泻下攻积、荡涤胃肠之效；附子则辛甘大热，擅长回阳救逆、补火助阳；细辛辛温，具有祛风散寒之功，三者相辅相成，共奏奇效。

姚伟强等[75]用大黄附子汤治疗 CRF 患者 12 周后发现，与基础药物治疗组相比，联合大黄附子汤观察组的临床疗效总有效率显著提高，肾功能指标值（Scr、BUN）、肾纤维化指标值[III 型前胶原

（precollagen type III，PC-III）、层黏蛋白（laminin，LN）]、血清 miR-30a、miR-182 水平均显著降低，并采用受试者工作特征曲线及 Pearson 检验分析发现 miR-30a、miR-182 的表达水平对于治疗效果有较高的预测价值。其结果表明大黄附子汤治疗 CRF 的临床效果较好，有助于促进肾功能恢复，延缓肾纤维化进展。在大黄附子汤防治 CKD 的机制研究中，Tu 等[76]使用腺嘌呤建立肾损伤 CKD 大鼠模型，经过大黄附子汤灌胃，发现其通过抑制 TGF-β1/c-Jun 氨基末端激酶（c-Jun *N*-terminal kinase，JNK）信号通路激活、减弱肾小管上皮细胞的凋亡，来降低蛋白尿和尿 *N*-乙酰-β-*D*-氨基葡萄糖甘酶（*N*-acetyl-β-*D*-glucosaminidase，NAG），保护肾功能。Shui 等[77]研究发现，马兜铃酸肾病小鼠肾脏线粒体存在 ROS 生成增加、三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）生成大幅减少，以及 mtDNA 复制受到抑制等功能障碍，而大黄附子汤的应用可以改善小鼠的肾脏线粒体功能障碍并延缓肾纤维化的进程。此外，张琳琳等[78]研究表明，大黄附子汤可通过 TGF-β1/骨形态发生蛋白-7（bone morphogenetic protein 7，BMP-7）及 Smads 信号通路，缓解 CRF 小鼠肾纤维化，进一步证实大黄附子汤在防治 CKD 中的重要作用。

6.2 大黄黄连泻心汤

大黄黄连泻心汤出自张仲景《伤寒论·辨太阳病脉证并治下第七》第 154 条：“心下痞，按之濡，其脉关上浮者，大黄黄连泻心汤主之。大黄二两，黄连一两，上二味，以麻沸汤两升渍之，须臾绞去滓，分温再服”。方中大黄取其苦寒之性，以泻热通便，旨在清除下焦积聚之火毒，畅通肠道，使邪有出路；黄连专于泻火解毒，兼能坚阴润燥，主要作用于中焦，两药相合能够很好清除火热之邪。

糖尿病肾病患者多脾胃虚弱、胃热壅遏，对此以仝小林院士为代表的现代中医擅用大黄黄连泻心汤治之，临床取得显著疗效[79]。吴家胜等[80]通过高脂饮食联合注射链脲佐菌素建立糖尿病大鼠模型，经过大黄黄连泻心汤治疗 13 周后，与模型组大鼠相比，泻心汤组肌酐清除率（creatinine clearance rate，Ccr）、尿蛋白、糖化血红蛋白（glycated hemoglobin，HbAlc）、TG、TC 及胰岛素抵抗指数（insulin resistance index，IRI）显著降低，肾小管病变显著改善。其结果表明大黄黄连泻心汤防治糖尿病肾病的作用机制可能与其降低血脂、HbAlc 及改善胰岛素抵抗等作用相关。据最新研究表明[81]，大黄黄连泻心汤可能通过调控 ROS/NF-κB/消皮素 D（gasdermin D，GSDMD）信号通路抑制细胞焦亡，促进细胞增殖起到保护 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）大鼠胰岛 β 细胞的作用，从而改善胰岛素抵抗，达到降糖目的，进一步证实了大黄黄连泻心汤对糖尿病肾病防治的重要性。

6.3 抵挡汤

抵挡汤出自《伤寒论》和《金匮要略》，由大黄、桃仁、水蛭、虻虫组成，方中大黄清热通腑，活血祛瘀；水蛭、虻虫、桃仁破血逐瘀，该方自古用于治疗下焦蓄血证，近年来很多医家将其运用于治疗 CKD 并取得较好疗效。

张敏等[82]运用抵挡汤加减治疗脾肾气虚兼血瘀型 CKD 患者取得了显著疗效，研究数据显示，治疗组的有效率高达 78.3%，明显高于对照组的 51.7%，不仅有效缓解了患者倦怠乏力、面色晦暗、腰痛等临床症状，其肾功能也有显著改善。任秋月等[83]将抵挡汤与水陆二仙丹联合运用于早期糖尿病肾病的防治中发现，这种联合疗法不仅能够改善患者腰膝酸痛、乏力、口干、夜尿等症状，还有效降低了血糖水平，进一步保护了肾功能，且随着治疗时间的延长，该疗法在降低空腹血糖（fasting blood glucose，FBG）、尿微量白蛋白排泄率（urinary microalbumin excretion rate，UAER）、TG 及 Scr 等方面的效果愈发显著。范丽妃等[84]将抵挡汤与补阳还五汤联合运用于尿酸性肾病（uric acid nephropathy，UAN）大鼠模型，该联合疗法在显著降低大鼠血清中的 Scr 和 BUN 同时，还减轻了肾组织炎症浸润、减少尿酸钠盐结晶、明显减轻纤维化现象，通过分析发现其作用机制可能与调节自噬相关信号因子微管相关蛋白轻链 3II（light chain 3-II，LC3-II）、肌球蛋白样 BCL2 结合蛋白（myosin-like BCL2 interacing protein，Beclin-1）、死骨片-1 蛋白 62（sequestosome-1 protein 62，P62）的异常表达有关。

6.4 川黄方

川黄方是龚学忠主任在深入研究和继承郑平东教授宝贵经验基础上精心拟定的经验方剂，该方以制大黄、川芎为主药，佐以党参、陈皮等。方中制大黄性寒味苦，解毒泄浊、活血化瘀；川芎为血中气药，既能活血化瘀，又能行气止痛；党参补脾益气，陈皮理气健脾，黄连、土茯苓共奏清利湿热之功。诸药并用，以扶正泄浊、解毒化瘀。

刘建联等[85]在研究川黄方对 3～4 期 CKD 患者的临床疗效时发现，较对照组而言，川黄方治疗组总有效率显著提高的同时，Scr、BUN、尿酸及肝型脂肪酸结合蛋白（liver-type fatty acid binding protein，L-FABP）和几丁质酶 3 样蛋白 1（chitinase-3-like protein 1，CHI3L1）等肾损标志物均明显下降，更好的保护肾功能。袁喆平等[86]运用川黄方口服联合川黄方灌肠、穴位贴敷、穴位注射等中医外治法治疗 2～4 期 CKD 患者 2 周后，各组患者倦怠乏力、腰膝酸软、肌肤甲错等症状缓解，肾功能改善，其中以川黄方口服联合穴位贴敷效果最佳。为进一步明确川黄方对肾功能的保护机制，郝健等[87]建立造影剂肾病（contrast-associated nephropathy，CIN）大鼠模型，经制大黄－川芎药对水煎液连续 ig 7 d，与模型组大鼠相比，药对组 Scr、BUN 含量和肾脏指数均显著降低，肾小管上皮细胞凋亡率显著降低（抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达显著增加、促凋亡蛋白 Bax 表达显著降低），TLR4、Myd88、NF-κB 蛋白表达均明显下调，炎性细胞因子 IL-6、IL-1β 分泌显著降低。其结果表明，川黄方可能通过抑制 TLR4/Myd88/NF-κB 炎症信号通路，减少炎性细胞因子 IL-6、IL-1β 分泌，进而抑制了 CIN 大鼠肾小管上皮细胞凋亡，发挥保护作用。

大黄中药汤剂治疗 CKD 的作用机制见表 2。

表 2　大黄复方治疗 CKD 的作用机制

Table 2　Mechanism of action of *Rhei Radix* et *Rhizoma* formula in treatment of CKD

名称	研究对象/研究模型	相关指标/通路	文献
大黄附子汤	CRF 患者（脾肾阳虚型）	Scr、BUN、PC-III、LN、miR-30a、miR-182 下降	75
	Ade 诱导 CKD 大鼠模型	抑制 TGF-β1/JNK 通路，尿蛋白、尿 NAG 下降	76
	马兜铃酸肾病小鼠	ROS 降低，线粒体膜电位升高，ATP 生成及线粒体 DNA 拷贝数增多	77
	Ade 诱导 CRF 小鼠模型	BUN、Scr 及 TGF-β1 下降，BMP-7 及肾组织 Smad 6 蛋白表达升高	78
大黄黄连泻心汤	DN 患者（中满内热型）	尿蛋白、Scr、HbAlc 下降	79
	高脂饮食＋STZ 诱导的 DN 大鼠模型	尿蛋白、Ccr、HbAlc、TG、TC 及 IRI 显著降低	80
	T2DM 大鼠	抑制 ROS/NF-κB/GSDMD 信号通路	81
抵挡汤	CKD 患者（脾肾气虚兼血瘀型）	Scr、BUN 及尿蛋白下降	82
	DN 患者（III期）	FBG、TG、UAER、Scr 降低	83
	Ade 联合氧嗪酸钾诱导 UAN 大鼠模型	Scr、BUN，尿酸、尿蛋白降低；肾组织 LC3-II、Beclin-1 蛋白表达显著降低，P62 蛋白表达显著升高	84
川黄方	3～4 期 CKD 患者（脾肾亏虚、浊毒瘀内蕴型）	Scr、BUN、尿酸、L-FABP、CHI3L1 下降	85
	2～4 期 CKD 患者（脾肾亏虚、毒瘀互结型）	Scr、BUN、尿酸下降，GFR 升高	86
	CIN 大鼠模型	抑制 TLR4-MyD88-NF-kB 炎症通路，IL-6、IL-1β 减少；Scr、BUN 降低；Bcl-2 表达增加，Bax 表达降低	87

7　大黄中成药治疗 CKD

7.1　大黄䗪虫丸

大黄䗪虫丸，源自张仲景所著的《金匮要略》，主治“虚劳干血”之症。该方配伍了熟大黄、䗪虫、水蛭、虻虫、蛴螬等共计 12 味中药材，其中以虫类药为主，具有祛瘀生新之功。方中熟大黄以其逐瘀攻下、凉血清热之功效，引领全方；䗪虫破血逐瘀；桃仁、干漆、蛴螬、水蛭、虻虫以活血通络，消除瘀滞；黄芩清热，助大黄以除瘀热；杏仁降气润燥；生地、芍药养血滋阴；甘草和中补虚，调和诸药。

刘倩[88]在研究大黄䗪虫丸对慢性肾衰竭患者的临床疗效观察中，大黄䗪虫丸观察组的总有效率高达 83.33%，显著高于对照组的 46.67%，不仅有效缓解了患者腰酸、腰痛等临床症状，胱抑素 C（cystatin C，CysC）、尿蛋白、Scr、BUN、TGF-β1 及单核细胞趋化蛋白 1（monocyte chemoattractant protein-1，MCP-1）均明显下降，显著改善了其肾功能。其结果表明大黄䗪虫丸可能通过下调 MCP-1 以减少其对 TGF-β1 的炎症诱导，从而达到改善肾纤维化的作用。为进一步明确大黄䗪虫丸抗肾纤维化的作用机制，李军娜等[89]采用单侧输尿管结扎建立肾纤维化大鼠模型，经大黄䗪虫丸持续 ig 14 d，相

较于模型组，大黄䗪虫丸组尿蛋白、Scr、BUN 明显降低，肾脏组织损伤减轻，促肾纤维化关键细胞因子 TGF-β1、纤连蛋白（fibronectin，FN）、α-平滑肌肌动蛋白（alpha-smooth muscle actin，α-SMA）等含量明显降低，TGF-β1、磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶（phoshorylation-p38mitogen activated protein kinase，p-p38 MAPK）蛋白表达明显降低。实验结果表明，大黄䗪虫丸可通过降低 FN，α-SMA 的高表达，下调 p38 MAPK 信号通路中的 p-p38 MAPK，TGF-β1 表达，以减少 ECM 过度沉积和肾脏固有细胞损伤来改善肾间质纤维化。

7.2 肾康制剂

肾康制剂是基于叶传蕙教授丰富临床经验的复方中药制剂，主要有肾康注射液与肾康栓两种剂型，融合了大黄、黄芪、丹参、红花四味中药。该制剂以大黄为君药，利用其苦寒之性，发挥降逆泄浊、逐瘀排毒的关键作用；黄芪则以甘温之性，补气行血，与大黄相辅相成；丹参、红花活血祛瘀，进一步增强了大黄的祛瘀效果。诸药并用，共奏降逆泄浊、益气活血、通腑利湿之效。

目前，肾康制剂已广泛应用于 CKD 的防治中，并取得显著疗效。陈晓霞等[90]通过检索相关文献，纳入 12 个随机对照试验包括 915 名 CKD 患者，进行 Meta 分析结果显示，在常规治疗基础上联合肾康注射液可显著降低患者体内 C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、IL-6 和 TNF-α 等炎症因子水平，同时明显提升 SOD，降低丙二醛（malondialdehyde，MDA）水平，改善患者的氧化应激和炎症状态，进一步改善患者的肾功能。此外研究证实，肾康注射液具有良好的抗肾纤维化作用，但其机制尚未明确，其中无翅型 MMTV 整合位点家族/β-连环蛋白（wingless type MMTV integration site family/β-catenin，Wnt/β-catenin）和 TGF-β1 信号通路被认为与肾纤维化密切相关。Wei 等[91]通过构建 UUO 大鼠模型，经肾康注射液治疗 4 周后，与模型组相比，肾康注射液组大鼠的 BUN 和 Scr 水平及 Wnt1、β-catenin、活性 β-catenin 等蛋白表达水平显著降低，肾组织中胶原蛋白 I 和 FN、α-SMA 表达下降，E-钙粘蛋白表达上升。其结果表明，肾康注射液可通过抑制 Wnt/β-catenin 通路，以抑制 EMT，减少 ECM 沉积有效减少肾纤维化，保护肾功能。Qu 等[92]运用肾康制剂治疗 DN 大鼠 4 周后发现，肾康制剂在降低 Scr 的同时，可提高肾病蛋白表达以下调肾脏 TGF-β1 表达，发挥抗肾纤维化作用，延缓 DN 进程。

7.3 尿毒清颗粒

尿毒清颗粒由大黄、黄芪、丹参、川芎、党参等多种药材组成。方中用大黄以通腑泄浊，丹参活血祛瘀、凉血清心，川芎活血行气，黄芪与党参并用以健脾益气，制何首乌补益肝肾，白术健脾燥湿，茯苓、车前草利水渗湿，姜半夏燥湿降浊，诸药配伍共奏通腑降浊、健脾利湿，活血化瘀之功。

魏芝薇等[93]在观察尿毒清颗粒治疗 CRF 患者的临床效果时发现，较对照组而言，试验组的总有效率显著增高，TNF-α、CRP、IL-6、BUN、尿酸水平显著降低，免疫球蛋白 M（immuno-globulin M，IgM）、免疫球蛋白 G（immunoglobulin G，IgG）、血清白蛋白水平显著增高。其结果表明，尿毒清颗粒可通过降低炎性因子表达，提高机体免疫，改善患者肾功能。谭菲等[94]通过链脲佐菌素诱导建立 DN 大鼠模型，经尿毒清颗粒 ig 给药 12 周后，与模型组对比，尿毒清颗粒组大鼠肾脏病理损害明显减轻，尿蛋白及血清 BUN、Scr、TG、MDA 含量显著降低，SOD 含量明显增高，肾组织内 TGF-β1、p38MAPK 蛋白表达明显减少，分析结果发现，尿毒清颗粒主要通过调控 TGF-β1/p38MAPK 通路从而改善肾功能，减轻肾脏病理损伤。此外，研究发现[95]，尿毒清颗粒还可通过抑制 p38 MAPK/NF-κB 信号通路的表达和激活，提高部分肠道菌群的相对丰度，调节 *D*-谷氨酰胺和 *D*-谷氨酸代谢以及苯丙氨酸代谢等途径来改善终末期 CKD 肾功能、肾纤维化、炎症反应。

7.4 大黄糖络丸

大黄糖络丸是在大黄黄连泻心汤的基础上加葛根、西洋参、三七、干姜组成，具有清热泻腑，化瘀通络之效，目前常用于糖尿病肾病的防治。为进一步明确大黄糖络丸对 DN 的作用机制，薛春霞等[96]采用不同剂量（0.9、1.8、3.6 g/kg）的大黄糖络丸对 db/db 小鼠 DN 病理模型进行干预治疗，连续给药 10 周后，与模型组相比，各给药组小鼠一般状态、肾组织超微结构损伤有不同程度改善，肾纤维化程度和 FBG、TC、TG、ACR 水平有不同程度降低，肾组织 Wnt3a、β-catenin、Wnt 蛋白表达促进因子糖原合成激酶-3β 的 mRNA 和蛋白表达水平有不同程度降低，且高剂量组改善作用最明显，大黄糖络丸对 DN 小鼠作用呈剂量相关性。其结果表明，

大黄糖络丸可通过调控 Wnt/β-catenin 通路来保护 DN 小鼠肾功能、改善肾纤维化。苏蓓蓓等[97]也采用 db/db 小鼠模型，经大黄糖络丸持续给药 10 周后，相较于模型组，大黄糖络丸组小鼠 FBG、ACR、尿蛋白均降低；肾组织中磷酸化 UNC-51 样激酶 1（UNC-51-like kinase 1，ULK1）、AMPK 蛋白表达升高，p-mTOR 蛋白表达降低，LC3 II/I、Beclin-1 蛋白表达升高，P62 蛋白表达降低；肾小球的足细胞裂孔膜蛋白 nephrin、podocin 表达水平升高；透射电镜下自噬溶酶体、自噬小体数量增加，肾脏病理损害减轻。其结果表明，大黄糖络丸可通过调控 AMPK/mTOR/ULK1 信号通路，促进足细胞自噬，以保护肾小球、延缓 DN 进程。

7.5　肾衰宁

肾衰宁由大黄、丹参、太子参、黄连等多种药物组成，具有通腑泄浊、补气健脾之效。近年来，以肾衰宁为代表的中成药广泛应用于 CKD 防治中。黎尚恒等[98]通过检索相关文献，纳入 15 个随机对照试验包括 1 673 例 CKD 患者，运用 Meta 分析结果显示，肾衰宁组与对照组在不良反应发生率上没有显著差异，但肾衰宁组总有效率高于对照组，在降低 Scr、BUN、尿蛋白、胱抑素 C，提高肾小球滤过率和肌酐清除率的效果上均优于对照组，说明肾衰宁对 CKD 患者具有良好的临床疗效和安全性。张琳等[99]等采用肾衰宁胶囊持续干预 DN 大鼠 8 周后，结果显示，肾衰宁组大鼠 Scr、BUN、尿蛋白水平，肾组织胶原沉积量、Wnt-1 及 β-catenin 相对表达量均明显低于模型组；肾间质炎性浸润、肾小球增大及肾小管扩张程度均明显轻于模型组。其结果提示肾衰宁胶囊可能通过调控肾组织中 Wnt-1 和 β-catenin 表达水平，发挥抗肾纤维化作用，以保护肾功能延缓 DN 进程。

大黄中成药治疗 CKD 作用机制表 3。

8　大黄灌肠治疗 CKD

中药灌肠外治法最早见于张仲景《伤寒杂病论》，其基于中医通腑泄浊理论，目的是通过加强肠腑传化功能，使蓄积于肠道的湿浊毒邪从大便排出，进而调节脏腑气机、祛邪扶正。崔移明等[100]通过检索分析中药灌肠治疗 CKD 的相关文献，统计筛查后得到 276 首中药灌肠方，其中出现频次最高的是大黄为 271 次（频率 98.2%），临床常用以大黄为核心的中药灌肠方治疗 CKD，并取得显著疗效，其核心机制可能是通过调节肠道菌群发挥作用。

Zeng 等[101]通过建立 5/6 肾切除术的大鼠 CKD 模型，经大黄素结肠冲洗 4 周后，与对照组比较，大黄素冲洗组显著降低了尿毒症毒素（包括尿素和 IS）的水平；乳酸菌显著增加，肠球菌、大肠埃希菌和产气荚膜梭菌显著减少，进一步分析发现乳酸菌与尿素呈显著负相关，而肠球菌、大肠埃希菌及产气荚膜梭菌与尿素、IS 呈显著正相关。其结果表明大黄灌肠可能通过增加机体有益菌（乳酸菌），减少肠球菌、大肠埃希菌及产气荚膜梭菌等有害菌的产生，以减少尿毒症毒素，保护肾功能。为进一步明确大黄灌肠对 CKD 的作用机制，Ji 等[102]采用大黄颗粒灌肠干预 5/6 肾切除术大鼠，持续灌肠 4 周后，相较于模型组，大黄灌肠组 IL-1β、TNF-α 和

表 3　大黄中成药治疗 CKD 的作用机制

Table 3　Mechanisms of action of *Rhei Radix* et *Rhizoma* PCMs in treatment of CKD

名称	研究对象/研究模型	相关指标/通路	文献
大黄䗪虫丸	CRF 患者（肾虚血瘀型）	尿蛋白、CysC、Scr、BUN、TGF-β1、MCP-1 下降	88
	UUO 大鼠	抑制 TGF-β1/p38MAPK 通路	89
肾康制剂	CKD 患者	降低 CRP、IL-6、TNF-α 和 MDA 的水平，升高 SOD 水平	90
	UUO 大鼠	抑制 Wnt/β-catenin 通路	91
	STZ 诱导的 DM 大鼠模型	抑制 TGF-β1 通路	92
尿毒清颗粒	CRF 患者	TNF-α、CRP、IL-6、BUN、尿酸降低；IgM、IgG、血清白蛋白增高	93
	STZ 诱导的 DM 大鼠模型	抑制 TGF-β1/p38MAPK 通路	94
	5/6 肾切除 CKD 大鼠模型	抑制 p38MAPK/NF-κB 通路	95
大黄糖络丸	db/db 小鼠	抑制 Wnt/β-catenin 通路	96
	db/db 小鼠	调控 AMPK/mTOR/ULK1 信号通路	97
肾衰宁	3～5 期 CKD 患者	降低 Scr、BUN、CysC、尿蛋白；提高 GFR、Ccr	98
	高脂饮食＋STZ 诱导的 DN 大鼠模型	抑制 Wnt/β-catenin 信号通路	99

干扰素 γ 等炎症因子水平显著降低，肾小管间质纤维化明显减轻，丁酸、异丁酸、戊酸和异戊酸、己酸等短链脂肪酸水平显著提高，肠道紧密连接蛋白 ZO1 和 Occludin 的表达水平也显著增高。此外，大黄灌肠组大鼠肠道中嗜黏蛋白阿克曼菌、嗜酸乳杆菌、拟杆菌和粪杆菌的丰度显著增加且与短链脂肪酸水平呈显著正相关，表明大黄灌肠可增加 CKD 大鼠肠道中产生短链脂肪酸的菌群，从而提高短链脂肪酸水平，以改善肠道屏障、抑制肠道炎症，最终减少肾间质纤维化并延缓 CKD 的进展。

9 大黄安全性评价

目前大黄及其复方制剂已广泛运用于 CKD 的防治中，并取得较好的临床疗效，但过量或长期使用可能会引起肝肾功能损伤及消化系统不良反应。已有研究发现，1 g/kg 大黄素可能通过影响法尼醇 X 受体（farnesoid X receptor，FXR）-维甲酸 X 受体（retinoid X receptor，RXR）-胆固醇-7α-羟化酶（cholesterol-7α-hydroxylase，CYP7A1）通路促进肝脏中初级胆汁酸（bile acids，BAs）的生成，抑制钠离子-牛磺胆酸共转运多肽表达，影响肝脏 BAs 的重吸收，使得 BAs 蓄积于外周血中，进而干扰 BAs 的稳态，引起肝损伤[103]；16 g/kg 大黄提取物、5g/kg 大黄蒽醌类物质可作用于肾小管，从而引起肾脏炎症细胞浸润、灶状坏死，肾小管肿胀、纤维化等病理损伤，且大黄蒽醌组肾损伤程度较提取物组更为严重[104]。此外，因大黄具有强效的泻下作用，过量使用或长期使用可能引起腹泻、腹痛、腹胀等不适，严重时可致结肠黑变病，其机制与大黄素诱发炎症反应密切相关[105-106]。因此，使用大黄时应严格遵循医嘱，注意剂量和使用时间，但如何确定大黄的安全剂量及使用时间，仍有待深入研究。

10 结语与展望

CKD 的根本病机可归结为“本虚标实”，其中“本虚”是指脾肾功能虚衰，“标实”是指湿邪、热毒、瘀血及浊毒等病理产物的积聚。大黄，以其苦寒之性，而具化瘀通经、清利湿热、通腑泄浊的显著功效，与诸药配伍切中 CKD 的病机。有关研究表明，CKD 常引发机体糖脂代谢异常、肠道菌群失调、炎症反应、氧化应激、肾纤维化等多个过程同时进行，各因素相互影响，最终导致慢性肾衰竭的发生。本文对大黄及其活性成分、复方制剂治疗 CKD 的相关研究进行归纳总结，其作用机制主要包括：①调整肠道菌群比例，抑制病菌增殖，阻止尿毒素生成，增强肠道屏障；②降低血脂，改善胰岛素抵抗；③调控 TGF-β1/p38MAPK/Smads、Wnt/β-catenin 信号通路，抑制 EMT，减少 ECM 沉积来抗肾纤维化；④上调 Nrf2，增加抗氧化酶水平，降低 ROS，抑制机体氧化应激；⑤降低炎症因子水平、抑制 NF-κB 炎症信号通路；⑥调控 AMPK/mTOR 信号通路、介导细胞自噬，以改善肾纤维化。然而，大黄在治疗 CKD 方面也存在以下问题：①由于 CKD 病因复杂，机制尚未明确，如何在保证临床用药安全性的前提下，最大限度地发挥大黄的治疗作用，这仍需进一步的临床试验研究；②目前大黄治疗 CKD 的相关研究以动物基础研究为主，且主要集中在糖尿病肾病，慢性肾衰竭等单一病种；③中药大黄有效成分复杂，作用靶点众多，药物在体内的药动学和药效学还未完全研究清楚，还需继续挖掘其治疗的作用靶点和通路；④目前关于大黄防治 CKD 的有效成分研究集中在大黄素、大黄酸、大黄酚等蒽醌类化合物以及黄酮类化合物中的槲皮素，尚缺乏大黄二苯乙烯类、鞣质类及其他类化合物对 CKD 防治的深入研究，这也是未来研究的重点方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Pépin M, Klimkowicz-Mrowiec A, Godefroy O, *et al*. Cognitive disorders in patients with chronic kidney disease: Approaches to prevention and treatment [J]. *Eur J Neurol*, 2023, 30(9): 2899-2911.

[2] Wang L M, Xu X, Zhang M, *et al*. Prevalence of chronic kidney disease in China: Results from the sixth China chronic disease and risk factor surveillance [J]. *JAMA Intern Med*, 2023, 183(4): 298-310.

[3] Bharati J, Jha V. Global kidney health atlas: A spotlight on the Asia-Pacific sector [J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2022, 41(1): 22-30.

[4] 李旭萍, 马鸿斌, 马海兰. 中医药抗肾脏纤维化的研究进展 [J]. 中成药, 2023, 45(12): 4036-4041.

[5] 王英明, 冯月阳, 程建林, 等. 慢性肾脏病临床特征及中医治疗思路探讨 [J]. 中医药临床杂志, 2021, 33(4): 601-604.

[6] 张李博, 吴金鸿, 王瑶, 等. 刘光珍教授应用分消走泄法治疗慢性肾脏病经验 [J]. 四川中医, 2021, 39(4): 9-11.

[7] 庞欣欣, 王学艺, 郑威, 等. 经方中大黄的配伍在慢性肾脏病治疗中的应用 [J]. 世界中医药, 2023, 18(5): 645-649.

[8] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 24-25, 518.

[9] Cao Y J, Pu Z J, Tang Y P, *et al*. Advances in bio-active constituents, pharmacology and clinical applications of rhubarb [J]. *Chin Med*, 2017, 12: 36.

[10] 刘青. 拉萨大黄生药学研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2021.
[11] Xiang H, Zuo J X, Guo F Y, *et al*. What we already know about rhubarb: A comprehensive review [J]. *Chin Med*, 2020, 15: 88.
[12] 王静, 李玉婷, 刘大伟, 等. 大黄蒽醌类主要有效成分抗肾纤维化作用机制的研究进展 [J]. 中医研究, 2023, 36(10): 92-96.
[13] 相学梅, 李宜航, 牟曾熠, 等. 槲皮素及其衍生物治疗慢性肾脏病的作用机制研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(9): 2148-2154.
[14] Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2024, 105(4S): S117-S314.
[15] Zeisberg M, Neilson E G. Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(11): 1819-1834.
[16] Chen Y Y, Chen D Q, Chen L, *et al*. Microbiome-metabolome reveals the contribution of gut-kidney axis on kidney disease [J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 5.
[17] 田海军, 郑艳辉, 俞燕. 慢性肾脏病微炎症状态及其中医药治疗研究进展 [J]. 中医药临床杂志, 2022, 34(9): 1768-1773.
[18] Kwon S, Kim Y C, Park J Y, *et al*. The long-term effects of metformin on patients with type 2 diabetic kidney disease [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(5): 948-955.
[19] Reidy K, Kang H M, Hostetter T, *et al*. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(6): 2333-2340.
[20] Piskorz D. Hypertensive mediated organ damage and hypertension management. how to assess beneficial effects of antihypertensive treatments? [J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2020, 27(1): 9-17.
[21] Sata Y, Head G A, Denton K, *et al*. Role of the sympathetic nervous system and its modulation in renal hypertension [J]. *Front Med*, 2018, 5: 82.
[22] Cui J, Wan J X, You D Y, *et al*. Interstitial complement C3 activation and macrophage infiltration in patients with hypertensive nephropathy [J]. *Clin Nephrol*, 2017, 88(12): 328-337.
[23] Saran R, Robinson B, Abbott K C, *et al*. US renal data system 2017 annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States [J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 71(3 Suppl 1): A7.
[24] 杜飞璇, 曲辅政. 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白在心血管疾病及相关肾损害中的研究进展 [J]. 中国当代医药, 2023, 30(6): 39-43.
[25] Song R, Xu L, Xu F G, *et al*. *In vivo* metabolism study of rhubarb decoction in rat using high-performance liquid chromatography with UV photodiode-array and mass-spectrometric detection: A strategy for systematic analysis of metabolites from traditional Chinese medicines in biological samples [J]. *J Chromatogr A*, 2010, 1217(45): 7144-7152.
[26] Zhu H Y, Bi K S, Han F, *et al*. Identification of the absorbed components and metabolites of Zhi-Zi-Da-Huang decoction in rat plasma by ultra-high performance liquid chromatography coupled with quadrupole-time-of-flight mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, 111: 277-287.
[27] 张宇航，徐佳元，曹丹，等.肠道微生物菌群对大黄蒽醌类化合物代谢研究进展[J].中华中医药学刊，2021，39（10）:203-211.
[28] Zhu X A, Ding G Y, Ren S C, *et al*. The bioavailability, absorption, metabolism, and regulation of glucolipid metabolism disorders by quercetin and its important glycosides: A review [J]. *Food Chem*, 2024, 458: 140262.
[29] 陈艳琰, 唐于平, 陈嘉倩, 等. 大黄资源化学研究进展与利用策略 [J]. 中草药, 2018, 49(21): 5170-5178.
[30] 陈晓霞, 楼季庄, 管延蒙, 等. 1427 例冠状动脉疾病患者慢性肾脏病的流行病学调查 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(6): 517-519.
[31] 耿新洁, 孙希峰, 王树祥. 生大黄联合活性炭治疗对血液透析高磷血症患者甲状腺旁腺激素、血磷水平及血清 FGF23 的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(9): 827-829.
[32] 胡刚明. 不同炮制和煎煮时间大黄对慢性肾衰竭影响的实验研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2019.
[33] 王瑞. 熟大黄通过调节肠道菌群紊乱治疗慢性肾衰竭小鼠的药效及分子机制的研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2022.
[34] 巴元明, 胡刚明, 王林群, 等. 熟大黄不同煎煮时间对慢性肾功能衰竭影响的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(12): 2912-2915.
[35] 夏芃芃, 马进. 马进教授酒大黄治疗 III、IV 期糖尿病肾病经验总结 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(9): 99-101.
[36] 巴元明, 胡刚明. 邵朝弟教授运用大黄治疗慢性肾衰竭的临床思辨经验 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(11): 2763-2764.
[37] 薛滋平. 大黄不同炮制品对早期糖尿病肾病大鼠干预作用的探究 [D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2019.
[38] 谭宇军, 邓秀娟, 刘俊. 大黄的不同炮制品在糖尿病中的应用 [J]. 中医药导报, 2013, 19(3): 117-118.
[39] 赵怡蕊, 陈曦, 牛肖媛, 等. 国医大师张大宁教授巧用炭剂治肾病 [J]. 世界中医药, 2015, 10(12): 1906-1908.
[40] 王彤, 程力, 陈菁, 等. 微米大黄炭用于慢性肾衰竭的临床研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(7): 629-630.
[41] 王英明, 李建省, 闫燕顺, 等. 肠道菌群与慢性肾衰竭的相互作用及中药干预研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(16): 261-269.
[42] Ji C L, Deng Y S, Yang A C, *et al*. Rhubarb enema improved colon mucosal barrier injury in 5/6 nephrectomy rats may associate with gut microbiota modification [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1092.
[43] 罗学文, 曾玉群, 王仕琦, 等. 大黄颗粒对慢性肾脏病大鼠肠道微生态的影响 [J]. 北京中医药大学学报,

2020, 43(8): 668-674.

[44] 朱道仙, 陆江, 赵学刚, 等. 大黄素通过选择性调节肠道菌群缓解犬慢性肾衰竭 [J]. 江苏农业学报, 2020, 36(6): 1489-1497.

[45] Márquez D F, Ruiz-Hurtado G, Segura J, *et al*. Microalbuminuria and cardiorenal risk: Old and new evidence in different populations [J]. *F1000Research*, 2019, 8: 1659.

[46] Gai Z B, Wang T Q, Visentin M, *et al*. Lipid accumulation and chronic kidney disease [J]. *Nutrients*, 2019, 11(4): 722.

[47] 贾忠辉, 刘志红, 郑敬民, 等. 大黄酸和辛伐他汀对 db/db 糖尿病小鼠脂代谢紊乱和肾脏保护作用的比较 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2006, 15(3): 233-239.

[48] 李萌, 宋春泉, 王帅, 等. 大黄素辅助治疗糖尿病肾病的作用研究 [J]. 中国药物警戒, 2018, 15(5): 260-263.

[49] 乔进, 赵彦, 陈霞, 等. 基于 PI3K/Akt/FoxO1 通路探讨大黄酸对 2 型糖尿病大鼠肾损伤的作用 [J]. 中成药, 2023, 45(2): 609-613.

[50] Chen T F, Zheng L Y, Xiao W Z, *et al*. Emodin ameliorates high glucose induced-podocyte epithelial-mesenchymal transition *in-vitro* and *in-vivo* [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(4): 1425-1436.

[51] Gao J J, Wang F L, Wang W S, *et al*. Emodin suppresses hyperglycemia-induced proliferation and fibronectin expression in mesangial cells via inhibiting cFLIP [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e93588.

[52] Djudjaj S, Boor P. Cellular and molecular mechanisms of kidney fibrosis [J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65: 16-36.

[53] Chen L, Yang T, Lu D W, *et al*. Central role of dysregulation of TGF-β/Smad in CKD progression and potential targets of its treatment [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101: 670-681.

[54] Ma L B, Li H, Zhang S C, *et al*. Emodin ameliorates renal fibrosis in rats via TGF-β1/Smad signaling pathway and function study of Smurf 2 [J]. *Int Urol Nephrol*, 2018, 50(2): 373-382.

[55] 时蔡林, 李鹏, 魏林. 大黄提取物调控 p38MAPK 信号通路对慢性肾脏病大鼠肾纤维化的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(9): 2225-2229.

[56] Dou F, Ding Y, Wang C, *et al*. Chrysophanol ameliorates renal interstitial fibrosis by inhibiting the TGF-β/Smad signaling pathway [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 180: 114079.

[57] Wu X X, Liu M Y, Wei G, *et al*. Renal protection of rhein against 5/6 nephrectomied-induced chronic kidney disease: Role of SIRT3-FOXO3α signalling pathway [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2020, 72(5): 699-708.

[58] Sánchez-Jaramillo E A, Gasca-Lozano L E, Vera-Cruz J M, *et al*. Nanoparticles formulation improves the antifibrogenic effect of quercetin on an adenine-induced model of chronic kidney disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10): 5392.

[59] Wang H T, Chen X W, Su Y, *et al*. p47(phox) contributes to albuminuria and kidney fibrosis in mice [J]. *Kidney Int*, 2015, 87(5): 948-962.

[60] Su H, Wan C, Song A N, *et al*. Oxidative stress and renal fibrosis: Mechanisms and therapies [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1165: 585-604.

[61] Wang W, Ma B L, Xu C G, *et al*. Dihydroquercetin protects against renal fibrosis by activating the Nrf2 pathway [J]. *Phytomedicine*, 2020, 69: 153185.

[62] Yang H, Song Y, Liang Y N, *et al*. Quercetin treatment improves renal function and protects the kidney in a rat model of adenine-induced chronic kidney disease [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 4760-4766.

[63] Lin Y J, Zhen Y Z, Wei J B, *et al*. Rhein lysinate protects renal function in diabetic nephropathy of KK/HlJ mice [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(6): 5801-5808.

[64] Kadatane S P, Satariano M, Massey M, *et al*. The role of inflammation in CKD [J]. *Cells*, 2023, 12(12): 1581.

[65] Liu Y, Li M Q, Teh L, *et al*. Emodin-mediated treatment of acute kidney injury [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 5699615.

[66] 黄淼, 马健, 杨翠华, 等. 大黄酸对 db/db 小鼠胰岛功能及炎症氧化损伤标志物表达的影响 [J]. 中国药物与临床, 2013, 13(8): 976-979.

[67] 白亚君, 杜艳彬, 袁心柱, 等. 大黄酚介导 tlr4/nf-κb 通路对 iga 肾病大鼠肾损伤和免疫反应的调控作用 [J]. 四川大学学报(医学版), 2019, 50(6): 840-846.

[68] Lu H, Wu L F, Liu L P, *et al*. Quercetin ameliorates kidney injury and fibrosis by modulating M1/M2 macrophage polarization [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 154: 203-212.

[69] Tan R Z, Wang C, Deng C, *et al*. Quercetin protects against cisplatin-induced acute kidney injury by inhibiting Mincle/Syk/NF-κB signaling maintained macrophage inflammation [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(1): 139-152.

[70] 中国病理生理学会肾脏病专业委员会. 细胞自噬与肾脏疾病研究中国专家共识 [J].中国病理生理杂志, 2021, 37(10): 1876-1887.

[71] 涂玥, 孙伟, 顾刘宝, 等. 大黄酸调控 mTOR 信号通路活性抑制肾小管上皮细胞自噬蛋白表达的分子机制 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(21): 4090-4095.

[72] Tu Y, Gu L B, Chen D P, *et al*. Rhein inhibits autophagy in rat renal tubular cells by regulation of AMPK/mTOR signaling [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43790.

[73] Liu H, Wang Q, Shi G, *et al*. Emodin ameliorates renal damage and podocyte injury in a rat model of diabetic nephropathy via regulating AMPK/mTOR-mediated autophagy signaling pathway [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 1253-1266.

[74] Liu T, Yang Q F, Zhang X, *et al*. Quercetin alleviates kidney fibrosis by reducing renal tubular epithelial cell senescence through the SIRT1/PINK1/mitophagy axis [J]. *Life Sci*, 2020, 257: 118116.

[75] 姚伟强, 胡姗, 蔡丽丽, 等. 大黄附子汤加减方对慢性肾衰竭患者血清 miR-30a、miR-182 表达水平的影响 [J]. 新中医, 2024, 56(11):17-22.

[76] Tu Y, Sun W, Wan Y G, *et al*. Dahuang Fuzi Decoction

ameliorates tubular epithelial apoptosis and renal damage via inhibiting TGF-β1-JNK signaling pathway activation *in vivo* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 156: 115-124.

[77] Shui G X, Sang D, Yin X, *et al*. Dahuang Fuzi decoction attenuates renal fibrosis and ameliorates mitochondrial dysfunction in chronic aristolochic acid nephropathy [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 9536458.

[78] 张琳琳, 张海晨, 宋云霄, 等. 大黄附子汤对腺嘌呤致慢性肾衰竭小鼠外周血 TGF-β1、BMP-7 水平及肾组织 Smad6、P38 蛋白表达的影响 [J]. 中医杂志, 2019, 60(24): 2138-2142.

[79] 吴延凤, 梁永林, 赵欣怡, 等. 基于“态靶辨证”分析大黄黄连泻心汤加减对中满内热型糖尿病肾病的治疗作用 [J]. 内蒙古中医药, 2024, 43(1): 89-92.

[80] 吴家胜, 陆雄, 马越鸣, 等. 泻心汤对糖尿病大鼠早期肾病的影响 [J]. 中草药, 2010, 41(1): 73-77.

[81] 陈源, 李振华, 岳仁宋, 等. 黄连大黄药对调控 ROS/NF-κB/GSDMD 信号通路对 2 型糖尿病大鼠胰岛 β 细胞焦亡的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(11): 61-66.

[82] 张敏, 方立明, 韦玲, 等. 抵当汤加减治疗慢性肾脏病脾肾气虚兼血瘀证临床研究 [J]. 河南中医, 2021, 41(8): 1174-1177.

[83] 任秋月, 常柏. 水陆二仙丹合抵挡汤加减治疗早期糖尿病肾病的前瞻性研究 [J]. 西部中医药, 2021, 34(7): 9-12.

[84] 范丽妃, 郭玉琴, 林敏, 等. 基于自噬途径探讨补阳还五汤合抵挡汤改善尿酸性肾病大鼠肾脏损伤的作用机制 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(8): 3989-3995.

[85] 刘建联, 龚学忠. 川黄方对 3～4 期 CKD 患者临床疗效及对尿 L-FABP、CHI3L1 影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2023, 24(7): 582-585.

[86] 袁喆平, 魏丽, 汤志奇, 等. 川黄方联合中医外治法治疗 2～4 期慢性肾脏病的临床研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(1): 45-49.

[87] 郝健, 许丽萍, 吕铁钢. 制大黄-川芎药对通过 TLR4/Myd88/NF-κB 信号对造影剂诱导大鼠肾小管上皮细胞凋亡及肾组织炎症因子 IL-6、IL-1β 的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(23): 5772-5775.

[88] 刘倩. 大黄蛰虫丸对慢性肾衰竭(肾虚血瘀证)患者肾纤维化过程中 TGF-β1 水平的影响临床观察 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2021.

[89] 李军娜, 马华, 马天成, 等. 大黄庶虫虫丸加减对大鼠肾间质纤维化的保护作用及机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(7): 109-115.

[90] 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.

[91] Wei H T, Xu Y, Tan X Y, *et al*. ShenKang injection attenuates renal fibrosis by inhibiting EMT and regulating the Wnt/β-catenin pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 9705948.

[92] Qu Z H, Wang B Y, Jin Y L, *et al*. Shenkang protects renal function in diabetic rats by preserving nephrin expression [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2023, 23(1): 244.

[93] 魏芝薇, 周威. 尿毒清颗粒联合复方 α-酮酸片治疗慢性肾功能衰竭的临床效果 [J]. 临床合理用药, 2024, 17(16): 18-21.

[94] 谭菲, 盛瑶环, 何勇. 尿毒清颗粒对糖尿病肾病大鼠肾脏抗炎抗氧化保护作用及对 TGF-β1/p38MAPK 信号通路影响的研究 [J].中药新药与临床药理, 2019, 30(1): 122-127.

[95] Li X S, Zheng J, Wang J, *et al*. Effects of uremic clearance granules on p38 MAPK/NF-κB signaling pathway, microbial and metabolic profiles in end-stage renal disease rats receiving peritoneal dialysis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 2529-2544.

[96] 薛春霞, 梁建庆, 朱向东, 等. 基于 Wnt/β-catenin 通路探讨大黄糖络丸对糖尿病肾病 db/db 小鼠肾纤维化的作用机制 [J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(17): 2311-2317.

[97] 苏蓓蓓, 杨丽霞, 梁永林, 等. 大黄糖络丸通过 AMPK/mTOR/ULK1 通路调控糖尿病肾病小鼠足细胞自噬的作用机制研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(3): 260-269.

[98] 黎尚恒, 任飞鸿, 曾红阳, 等.肾衰宁治疗慢性肾脏病 3～5 期有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2024, 25(6): 523-531.

[99] 张琳, 高勇. 肾衰宁胶囊对糖尿病肾病大鼠肾功能及 Wnt/β-catenin 信号通路的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(24): 2656-2659.

[100] 崔移明, 彭贵军, 胡心 ,等. 基于数据挖掘及网络药理学探讨中药灌肠治疗慢性肾疾病的核心中药及机制 [J]. 西安交通大学学报 (医学版), 2022, 43(2): 286-296.

[101] Zeng Y Q, Dai Z H, Lu F H, *et al*. Emodin via colonic irrigation modulates gut microbiota and reduces uremic toxins in rats with chronic kidney disease [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(14): 17468-17478.

[102] Ji C L, Lu F H, Wu Y C, *et al*. Rhubarb enema increasing short-chain fatty acids that improves the intestinal barrier disruption in CKD may be related to the regulation of gut dysbiosis [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 1896781.

[103] 田婧卓, 王连嵋, 易艳, 等. 长期给予大黄素诱导的肝损伤与胆汁酸代谢相关的机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(9): 1-10.

[104] 邓诺. 大黄及其总蒽醌肝肾毒性研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2018.

[105] 黄政凯, 林志健, 王雨, 等. 大黄素致结肠黑变病的机制研究与风险预警 [J]. 中国药物警戒, 2021, 18(8): 753-759.

[106] Wei G, Chen X, Zhang G, *et al*. Assembly and network of *Rhei Radix* et *Rhizoma* surface microbiome shaped by processing methods and sampling locations [J]. *Chin Herb Med*, 2024, 17(1): 189-199.

[责任编辑 王文倩]