

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2026.13.007

病络理论指导下的糖尿病肾脏病中西医结合辨治思路

蔡雨孜¹, 郑慧娟¹, 黄为钧¹, 纪越¹, 韩宜臻¹, 孙卫卫¹, 刘玉宁¹, 王耀献^{2,3}, 刘伟敬^{1✉}

1. 北京中医药大学东直门医院, 北京市东城区海运仓 5 号, 100700; 2. 北京中医药大学; 3. 河南中医药大学

[摘要] 基于病络理论, 结合糖尿病肾脏病(DKD)病程演变规律, 提出“肾络三态”(即络胀、络痹、络积)分期论治体系。络胀期以热伤肾络、络脉扩张为主要病机, 对应DKD早期高滤过、微量蛋白尿状态, 治以清法, 运用参苓降糖方可通过改善胰岛素抵抗、调节肠道微生态促进蛋白尿缓解; 络痹期以痰瘀互结、肾络癥瘕形成为核心, 对应大量蛋白尿及肾功能下降, 治以通法, 运用金蝉益肾通络方、清热消癥方通过调控自噬-溶酶体通路、修复线粒体能量代谢减轻肾脏病理损伤; 络积期以浊毒内蕴、肾络癥积为特征, 对应肾脏纤维化及终末期肾病, 治以消法, 运用益气通络泄浊方、肾炎防衰液可抑制细胞外基质积聚、延缓肾功能进行性丧失。络虚贯穿疾病始终, 与细胞衰老及泛素-蛋白酶体/自噬失衡密切相关。“肾络三态”整合了中医病机演变与现代病理分期, 形成了“分期-辨证-靶点-方药”的全程干预体系, 可为DKD的中西医结合防治提供思路。

[关键词] 糖尿病肾脏病; 病络; 中西医结合疗法

糖尿病肾脏病(diabetic kidney disease, DKD)是引发终末期肾脏病的第二位主要原因, 占终末期肾病的19%^[1]。现代医学对DKD的治疗措施包括血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂等, 治疗效果有限, 且均有不同禁忌证, 在中、重度肾损害时均需减量或停用^[2]。中医药防治DKD可全程干预, 具有明显优势^[3-4]。

DKD的治疗关键是减少蛋白尿、保护肾功能从而延缓进入终末期肾脏病的时间。目前存在的问题是早期微量蛋白尿难以逆转、中晚期治疗措施有限。针对这些治疗瓶颈, 临床多从“络”论治^[5-6], 但各家理论难成系统, 尚缺乏有效的全程干预方案。本文结合“病-证-靶-效物质”辨治模式对中西医防治DKD的理论基础及临床实践进行分析, 以为临床工作提供思路。

1 病络理论指导DKD诊疗

“络脉”概念首见于《黄帝内经》。《灵枢·经

脉》载:“十二经脉隐伏于分肉之间, 其形深邃难察……凡浮显于体表之脉, 皆属络脉范畴。”络脉自经脉分支而出, 分层别出, 纵横交错形成遍布全身的网络结构, 具有联络脏腑肢节、输布营卫气血的生理功能。王永炎首次明确了“病络”的含义, 指出病络是络脉的病理过程和病机环节, 是邪气侵袭络脉或正虚以及络脉本身的病变导致络脉的形质改变或功能异常, 从而造成相应脏腑组织器官的损伤, 强调深入分析病络的发生机制, 对寻求其共同的病机、制定治法方药、评估预后均具有重要意义^[7]。“病络”强调疾病络脉层次的病理特征与病机演变, 尤其适用于病程迁延、病位深伏、反复发作的慢性复杂性疾病。

肾之络脉系统在中医学中具有特定称谓。络脉在肾即为肾络, 《外台秘要》记载“渴而饮水不能多, 但腿肿……此为肾消病”, 明确描述消渴病病位在肾。《圣济总录》系统阐释了肾络的生理特性, 强调其“主司水液代谢、固藏精气、联络膀胱”的调节功能, 体现了藏泄有序的动态平衡机制。从现代解剖学视角分析, 肾脏实质中分布着肾小体、肾小管等微观单位, 表面密布亚显微孔隙结构。肾小球毛细血管特有的滤过屏障由内皮细胞层、基底膜

基金项目: 国家自然科学基金(82305160, U24A20778); 北京中医药大学东直门医院高水平医院项目(DZMG-QNHB0014)

✉ 通讯作者: liuweijing-1977@hotmail.com

及足细胞裂孔膜构成,这种三重结构具备滤过特性,既能有效保留蛋白质等有益成分,又可选择性排出代谢废物。这种精密调控机制与传统医学中玄府开阖理论具有功能相似性^[8]。当肾络功能正常时,可促进精髓化生,这些生命物质在络中气机推动下参与生血过程,维系机体正常发育。若络脉系统出现空虚、损伤或阻滞等变化,将导致肾脏气化失常,清浊不分,肾病络损。现代研究^[9]表明,DKD 的发生与久病体虚、外邪侵袭等因素密切相关,这些病理因素致使痰浊瘀毒蓄积,最终引发络脉病变,因此,DKD 多从“络”论治。络脉多种病理表现如络脉空虚、络脉损伤、络脉绌急、络脉阻滞等,导致肾关失司,无法协调分清别浊功能^[6]。现代研究与肾病络损最相关的病因有久病、正虚、六淫外邪、瘀血、浊毒、湿热、七情过极等,导致五脏六腑失养,痰浊、瘀毒等病理产物堆积,气血外溢,久病入络^[10-11]。吕仁和针对糖尿病并发症提出“肾络微型癥瘕”学说,认为消渴病日久,耗气伤阴而生内热,进一步痰、瘀、热等浊邪胶着于肾络,形成“微型癥瘕”,肾用失司,发为消渴病肾病^[12]。南征从毒论治本病,指出各种因素导致络中营卫气血津液运行、输布渗化失常,出现络脉瘀滞,痹阻不通形成络病,认为毒损肾络是 DKD 的核心病机^[13]。综上,我们认为病络致癥正是指导 DKD 分期诊疗的关键切入点。

2 基于“肾络三态”的 DKD 分期

本团队继承发展吕仁和学术思想,从标实论治 DKD,但对 DKD 病机内涵挖掘不足,络损各阶段的物质基础仍不清晰^[14]。因此,我们结合 DKD 分期证型整合肾脏结构宏观及微观特征,总结共性规律,立足组织与细胞代谢在病络中的影响,从多种应激、自噬通路受阻、待降解产物堆积三个维度,将 DKD 病络分为三个阶段,总结归纳为“肾络三态”,即络胀、络痹、络积,各阶段病机演变相互关联,对于促进病络理论在 DKD 的临床应用具有实践意义。

2.1 络胀期

糖尿病日久,或因体质异禀,五脏柔弱,或因胃肠结热,津液耗伤,或因五志过极,郁而化热,导致热邪窜入肾络,络热壅盛,络体扩张,如同脉管胀满,肾络受损。我们在临床中观察到,此期病理表现为肾小球肥大,呈高压、高灌注、高滤过状态,常伴有各种炎症因子激活,系膜细胞增生,

同时可见微量蛋白尿,相当于 Mogensen 分期^[15]

I—II 期。本团队前期研究证实 DKD 环境下丙二醛(MDA)、活性氧(ROS)增加,抗氧化酶如谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)水平降低^[16],氧化应激进一步又可诱发自噬应激,导致蛋白降解系统失常^[17]。至 DKD 进展至络胀期,患者湿热证积分与血清炎症因子呈正相关,同时患者血清脂多糖(LPS)水平升高、肠道屏障受损引发肠道菌群失调^[18]。故氧化应激、炎症应激、自噬应激等多种应激与络胀密切相关。

现代研究证实,氧化应激和炎症反应在 DKD 的发展中发挥重要作用,采用清热解毒^[19]、养阴清热^[20]、清利湿热^[21]、清热消癥^[22]等治法可有效降低氧化应激与炎症水平,即肾脏氧化应激、炎症反应等多种应激反应与内热壅盛的过程密切相关。综上,热伤肾络进一步导致络胀,多种应激导致的微炎症状态、氧化应激失衡是 DKD 络胀发生的重要来源。

2.2 络痹期

络胀期若治疗不当,热邪久羁于肾络,化火成毒,伤阴耗气,热毒炼血为瘀、灼津为痰,以致瘀血、痰饮等阻于肾络,出现早期肾络微型癥瘕。我们在临床中观察到,此期病理表现为基底膜弥漫性增厚,系膜基质增生,K-W 结节形成,肾小球节段硬化;同时,热邪导致耗气伤阴,使肾元亏损,精关不固,可出现大量蛋白尿,为肾小球滤过率下降的临床表现,相当于 Mogensen 分期 III—IV 期。研究发现细胞内应激(如上述氧化应激、炎症反应、营养代谢异常等)导致细胞代谢失衡是 DKD 发生的病理基础之一^[23]。自噬是细胞蛋白质质量控制的关键一环,肾脏固有细胞(如足细胞、肾小管上皮细胞)自噬失衡,如自噬泡生成增多、自噬体和溶酶体融合障碍、溶酶体介导的降解不足导致的肾脏细胞自噬底物堆积,已被证实是肾脏细胞代谢失衡的主要病理基础^[24]。自噬相关蛋白 7(ATG7)、Beclin1(ATG6)与 DKD 患者血尿素氮、血肌酐、尿白蛋白与肌酐比值等肾功能指标具有相关性,与肾小球滤过率(eGFR)的变化密切相关,但其趋势仍存在一定争议,可能与自噬所处的阶段不同有关^[25-26]。线粒体、溶酶体等亚细胞器功能障碍导致的自噬应激直接引发 DKD 肾脏固有细胞凋亡、细胞外基质(ECM)增生,正如“阳化气,阴成形”,即阳化气不足,机体能量供给缺乏,细胞自噬不及,导致氧化应激增强,糖脂代谢产物及废旧细胞器过度堆

积,发生“阴成形”太过,阴阳失衡,引发DKD^[27]。此外,机体在氧化应激、高血糖等环境刺激下激活细胞内的自噬溶酶体途径,消化自身细胞内的蛋白质以适应环境变化,自噬溶酶体途径异常进而调节转化生长因子- β (TGF- β) 表达,激活自噬促进TGF- β 分解,进而减少I型胶原(Col-I)的聚积,抑制ECM的形成,减轻肾间质纤维化,从而延缓DKD进展^[28]。

本团队以“肾络癥瘕聚散消长”进一步阐释“络痹”形成过程,认为TGF- β /Smad通路失衡致纤维化的过程与肾络癥瘕的聚散失衡十分相似,聚强盛而散不能与之抗衡,血瘀、痰浊阻于肾络成积,肾体失司,形成“肾络癥瘕”^[29]。熟地黄有效成分毛蕊花糖苷可通过抗氧化调节和修复转录因子EB(TFEB),进而疏通自噬溶酶体通路缓解糖尿病肾脏纤维化进展^[16]。有学者^[30-31]运用化瘀通络、痰瘀同治等治法可有效缓解自噬应激,调控线粒体自噬,TGF- β /Smads通路等,提示肾脏自噬应激是络痹期痰瘀互结的内在机制。

2.3 络积期

DKD晚期,痰、湿、瘀等产物裹挟热邪,蕴而成毒,浊毒之邪由此达肾络隐匿之处,痹阻肾络,从而加重肾络癥积。我们在临床中观察到,病至后期患者肾气耗散,抗邪无力,病理产物累积难以清除;病理表现为系膜基质增多、细胞外基质逐渐堆积,基底膜逐渐增厚,出现肾间质纤维化和广泛的肾小球硬化、肾单位丧失等病理改变,形成本虚标实的病理状态,相当于Mogensen分期IV-V期,此阶段肾脏纤维化最终形成。本团队研究^[29]表明,络积期肾组织纤维连接蛋白(FN)、IV型胶原蛋白(Col-IV)水平显著增加,同时溶酶体功能障碍导致自噬阻滞,进而引发待降解产物堆积与该阶段肾脏病理机制高度吻合。有别于自噬通路,泛素化蛋白酶体系统(UPS)在处理损伤或错误折叠蛋白、翻译后修饰蛋白、外来蛋白再利用方面发挥重要作用。首先底物蛋白泛素化,随后被蛋白酶体输送降解。本团队研究^[32]发现,自噬底物p62是连接泛素蛋白酶体降解及自噬降解的重要调节器,双通路调节蛋白降解减少ECM积聚。以浊毒内蕴理论探讨自噬代谢与慢性肾脏疾病的关系,为肾衰竭提供新的治疗思路^[33],化浊解毒法可调节腺苷酸活化蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(AMPK/mTOR)信号通路、改善自噬^[34],延缓肾脏纤维化。

本团队研究证实消癥散结法可保护肾功能,升高CKD患者抗衰老蛋白 α -Klotho水平,同时降低炎症因子白细胞介素-6、白细胞介素-18以及肿瘤坏死因子- α 水平^[35];还可降低自噬相关蛋白LC3 II以及自噬底物p62水平,进而减少Col-IV、FN、层粘连蛋白(LN)等组织胶原蛋白沉积,对抗肾脏纤维化^[36]。由此可见,通过调控自噬通路不同节点,明确中药有效复方的作用靶点,充分发挥其“多成分、多靶点、多途径”的整体作用特点及优势,可从多种蛋白代谢通路阐述“络积”病机内涵的合理性及科学性。

2.4 络虚

络虚贯穿DKD始终。DKD是典型衰老相关疾病,纤维化是DKD的重要病理结局。研究表明,细胞衰老对肾纤维化形成过程中的微环境即“纤维化生态”,以及疾病的进展,均具有重要作用^[37]。NAD⁺依赖性的组蛋白脱乙酰酶(SIRT1)、 α -Klotho是经典的衰老相关蛋白,参与调控巨噬细胞极化、氧化应激及多种信号通路,发挥延缓肾纤维化进展的作用,成为DKD的潜在生物标志物及潜在治疗靶点^[38]。数据显示,2型糖尿病(T2DM)患者的 α -Klotho水平显著升高, α -Klotho水平与DKD风险之间存在显著负相关^[39]。而SIRT1基因与p300基因协同作用,共同促进T2DM患者进展为蛋白尿^[40]。自噬通路异常导致的溶酶体、线粒体、蛋白聚集体等底物清除能力的下降,常常先于衰老表征出现。团队发现DKD环境下广泛存在SIRT1、 α -Klotho水平下调,进一步导致肾脏固有细胞泛素蛋白酶体/自噬失衡,导致损伤和异常蛋白的降解发生紊乱。由此可见,抗衰老蛋白下调导致的泛素蛋白酶体/自噬失衡进一步引发ECM堆积是“络虚”的科学内涵。DKD的分期诊治中可全程稍佐益气、益肾类中药平衡攻补,正如团队研究证实益肾通络中药冬虫夏草^[41]、芪地糖肾方^[42]、肾炎防衰液^[36, 43]等针对络虚治疗,可上调SIRT1及 α -Klotho等衰老相关蛋白质表达,改善器官及细胞早衰,调节细胞自噬,对抗肾脏纤维化。

3 基于病络理论的DKD分期论治策略

针对DKD病络理论体系仍需完善的问题,团队进一步深化“病-证-症”三位一体辨治方法,建立“病-证-靶-效物质”的DKD辨治模式,探索“全周期、分阶段、多靶点、可量化”的现代中医诊疗全过程,以期临床获益。

3.1 络胀期以清为法

针对早期 DKD 微量蛋白尿逆转率不高、胰岛素抵抗难治疗等问题,基于“络胀”特点总结出以“清”为法。团队发现透热滋阴清络法在该期疗效显著,据此优化出由北沙参、茯苓、黄连、瓜蒌、桂枝、防己组成的参苓降糖方,并对 121 例 T2DM 及早期 DKD 患者开展的自身前后对照试验,证实参苓降糖方干预可明显促进早期 DKD 微量蛋白尿缓解,降低糖化血红蛋白(HbA1c)和空腹血糖,并对脂质代谢紊乱具有改善作用^[44]。进一步研究发现,上述作用与改善胰岛素抵抗(HOMA-IR)、恢复早时相胰岛素分泌^[45],调节肠道微生态^[46]关系密切。研究表明,口服黄连有效成分小檗碱可有效控制 HbA1c 和 HOMA-IR 水平^[47],其作用机制与减轻 DKD 小鼠肾脏炎症有关^[48]。防己有效成分粉防己碱可恢复 GSH-Px、SOD 水平,抑制足细胞氧化应激导致的细胞焦亡从而延缓 DKD 进展^[49],为透热滋阴清络法治疗 DKD 络胀期提供了科学依据。

3.2 络痹期以通为要

针对中期 DKD 进展较快,目前的治疗手段尚不能完全阻止 DKD 进展等问题,团队创立以“通”为要的治疗原则,重视虫类药及藤类药物的应用,优化出金蝉益肾通络方、清热消癥方等。其中金蝉益肾通络方由蝉花、黄芪、玄参、莪术、三棱、水蛭、鬼箭羽、川牛膝组成,具有益气化痰、逐瘀通络的功效。随机对照试验证实,该方不仅可减少中期 DKD 患者的尿白蛋白排泄,还可显著改善患者的肌酐清除率^[50-51]。进一步研究发现,金蝉益肾通络方的作用机制是通过缺氧应答因子(HIF-1 α)调节 PTEN 诱导的激酶 1/帕金蛋白(PINK/parkin)介导的线粒体自噬,修复线粒体能量代谢,并改善肾脏固有细胞自噬-溶酶体损伤^[52]。清热消癥方(黄芪、牛蒡子、黄芩、海藻、黄葵、水蛭、杜仲)联合西医治疗可减少蛋白尿,提高肾小球滤过率,降低糖化血红蛋白^[53]。另一项纳入 144 例 DKD 患者的队列研究^[54]证实,清热消癥方可有效降低肾脏终点事件发生率。基础研究^[55-56]证实清热消癥方通过改善 DKD 代谢应激、自噬应激实现治疗作用。团队研究证实杜仲有效成分丹皮酚^[57]、黄葵有效成分槲皮素^[58]通过调控自噬体-溶酶体通路延缓 DKD 进展,黄芩有效成分山柰酚^[59]通过线粒体动力学和线粒体自噬改善 DKD 线粒体稳态,进一步为清热消癥法治疗 DKD 络痹期提供佐证。

3.3 络积期以消为本

针对晚期 DKD eGFR 进一步下降、进展迅速、治疗手段有限等问题,治疗应以“消”为本。本团队自拟生黄芪、水蛭、海藻、鳖甲、赶黄草组成的益气通络泄浊方,可提升晚期 DKD 患者 eGFR 水平、降低血肌酐、尿素氮水平,并改善临床症状^[60]。肾炎防衰液(黄芪、当归、大黄、三七、土鳖虫、水蛭、海藻、鳖甲)可延缓慢性肾脏病 5 期非透析患者透析时间,并降低肾脏终点事件发生率^[61]。课题组多项研究证实肾炎防衰液延缓 DKD 进展,主要通过抑制 ECM 积聚及肾间质纤维化形成实现^[62-63]。团队研究同样证实肾炎防衰液君药黄芪的有效成分毛蕊异黄酮/芒柄花素有效减少组织胶原蛋白形成、对抗肾脏纤维化^[64],诠释了泄浊消癥方治疗 DKD 的现代生物学内涵。

4 结语

DKD 作为糖尿病的严重并发症之一,中医药治疗具有一定优势。病络理论为其提供了中医理论支撑。本文基于“肾络三态”病机演变规律,结合西医病理分期,辨识肾病络损不通阶段与风险因素,并以临床实践优化的系列处方为抓手,寻求临床-基础证据,在“病-证-症”三位一体临证基础上优化出“病-证候靶-效物质”中医诊疗-干预模式,旨在为 DKD 的中西医结合防治提供思路。

参考文献

- [1] Oshima M, Shimizu M, Yamanouchi M, et al. Trajectories of kidney function in diabetes: a clinicopathological update [J]. Nat Rev Nephrol, 2021, 17(11): 740-750.
- [2] Agarwal A, Zeng X, Li S, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors for adults with chronic kidney disease: a clinical practice guideline [J]. BMJ, 2024, 387: e080257. DOI: 10.1136/bmj-2024-080257.
- [3] 郭帅,王月华,郭登州,等. 益气养阴消癥通络方联合西药治疗Ⅲ、Ⅳ期糖尿病肾病气阴两虚、络脉癥积瘀结证 163 例多中心随机对照试验 [J]. 中医杂志, 2021, 62(18): 1606-1611.
- [4] 张洁,丛亿蕾,吴腾飞,等. 芪丹糖肾颗粒治疗早期糖尿病肾病气虚血瘀肾亏证患者 95 例: 双盲双模拟随机对照试验 [J]. 中医杂志, 2025, 66(7): 695-703.
- [5] 曾静静,杨冠琦,吕静. “伏毒损络”论治慢性肾脏病研究进展 [J]. 天津中医药大学学报, 2025, 44(6): 571-576.
- [6] 郭兆安,鲁盈,戴恩来,等. 从络论治肾脏病的思路与方法 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(9): 844-846.
- [7] 张丽梅,胡元会,陈锦. 王永炎教授学术思想及临证经

- 验总结[J]. 中国当代医药, 2018, 25(1): 139-143.
- [8] 侯金易, 李垚铤, 孙金蕊, 等. 基于“肾为玄府”理论浅析通法在慢性肾脏病治疗中的应用[J]. 中医学报, 2024, 39(11): 2366-2369.
- [9] 韩雁鹏, 宋志超, 张丽芬. 基于“络病”理论的慢性肾脏病中医病机、治法探究[J]. 中医药临床杂志, 2022, 34(9): 1599-1603.
- [10] 徐一斐, 严小倩, 张恩瑞, 等. 鲁盈教授治疗局灶节段性肾小球硬化的中医临床经验探析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2023, 24(10): 855-857.
- [11] 郭建红, 周岚, 周丽霞, 等. 基于络病理论分期论治 IgA 肾病[J/OL]. 中医学报. (2025-07-26) [2026-04-01]. <https://link.cnki.net/urlid/41.1411.R.20250225.1014.024>.
- [12] 樊越, 谢雨, 李梓荣, 等. 吕仁和教授基于“肾络癥瘕”理论分期辨机论治糖尿病肾病经验[J]. 四川中医, 2025, 43(1): 20-25.
- [13] 张悦, 南征, 朴春丽, 等. 国医大师南征治疗消渴肾病临床经验[J]. 吉林中医药, 2025, 45(3): 295-298.
- [14] 孙卫卫, 陈荟溪, 胡聿昕, 等. 糖尿病肾脏疾病辨治的难点和临床治疗模式[J]. 中医杂志, 2025, 66(6): 569-574.
- [15] Mogensen C E, Christensen C K, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy [J]. Diabetes, 1983, 32 (Suppl 2): 64-78.
- [16] Liu Y N, Zhou J, Li T, et al. Sulodexide protects renal tubular epithelial cells from oxidative stress-induced injury via upregulating klotho expression at an early stage of diabetic kidney disease [J]. J Diabetes Res, 2017, 2017: 4989847. DOI: 10.1155/2017/4989847.
- [17] Zhou M, Zhang S, Bai X, et al. Acteoside delays the fibrosis process of diabetic nephropathy by anti-oxidation and regulating the autophagy-lysosome pathway [J]. Eur J Pharmacol, 2024, 978: 176715. DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.176715.
- [18] 高亚斌. 基于肠道菌群及微炎症探讨 DKD“内热致癥”病机的机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [19] 马杰, 刘军彤, 周莹, 等. 基于“燥热拂郁”理论探讨炎症和氧化应激与糖尿病肾病的关系[J]. 辽宁中医药大学学报, 2025, 27(11): 182-187.
- [20] 陈佳, 周青云, 戴关海, 等. 养阴清热方对 db/db 小鼠糖尿病肾病炎症及氧化应激的影响研究[J]. 浙江中医杂志, 2024, 59(7): 583-584.
- [21] 岳薇薇, 叶婷, 王卫群. 黄葵素对糖尿病肾病大鼠氧化应激、炎症反应和 TGF- β 1/Smad2 信号通路的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(11): 1156-1161, 1175.
- [22] 王梦迪, 刘梦超, 赵文景, 等. 清热消癥方改善糖尿病肾脏疾病患者蛋白尿及对血清 sTNFR1、sTNFR2 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(10): 6183-6188.
- [23] 杨芳, 赵磊, 慕杨娜, 等. 从气虚毒瘀探讨自噬在糖尿病肾病中的作用[J]. 长春中医药大学学报, 2019, 35(2): 208-210.
- [24] 黄衍恒, 叶霖, 黄小荣, 等. 肾脏固有细胞自噬对肾纤维化作用的研究进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(3): 247-253.
- [25] 韦唯, 汤晶. 血清 URH、VASH-1、ATG7 水平与 2 型糖尿病肾病病情程度及肾功能指标的相关性[J]. 中南医学科学杂志, 2025, 53(2): 365-368.
- [26] 贾艳燕, 刘婷, 方敬爱, 等. 糖尿病肾病患者血清 Beclin1、ATG7 与蛋白尿相关性研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(3): 228-230.
- [27] 杨珂, 李靖, 方雨阳, 等. 从“阳化气, 阴成形”探讨细胞自噬对糖尿病肾病的影响[J]. 中医学报, 2026, 41(1): 91-97.
- [28] Nam S A, Kim W Y, Kim J W, et al. Autophagy attenuates tubulointerstitial fibrosis through regulating transforming growth factor- β and NLRP3 inflammasome signaling pathway [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(2): 78.
- [29] 周梦琪, 郑慧娟, 田蕾, 等. 糖尿病肾病肾间质纤维化“肾络癥瘕聚散消长”病机内涵[J]. 中医学报, 2022, 37(2): 293-298.
- [30] 张西巧, 张学琴, 马赞, 等. 化痰通络中药通过调控 AMPK/mTOR 通路激活自噬改善糖尿病肾病大鼠肾损伤[J]. 天津中医药, 2025, 42(5): 656-661.
- [31] 郭铁彤, 张文琦, 高佳琦, 等. 基于 TGF- β 1/Smads 通路及线粒体自噬探讨益气养阴活血化痰理论在糖尿病肾病中的应用[J/OL]. 中医学报. (2026-03-02) [2026-03-26]. <https://link.cnki.net/urlid/41.1411.R.20260302.1142.041>.
- [32] Liu W J, Ye L, Huang W F, et al. p62 links the autophagy pathway and the ubiquitin-proteasome system upon ubiquitinated protein degradation [J]. Cell Mol Biol Lett, 2016, 21: 29. DOI: org/10.1186/s11658-016-0031-z.
- [33] 王利蓉, 金华. 基于“脾虚失运, 浊毒内蕴”理论探讨线粒体自噬与慢性肾衰竭的关系[J]. 中医药临床杂志, 2025, 37(10): 1909-1912.
- [34] 王婉卿, 王雅诗, 高卉, 等. 基于 AMPK/mTOR 通路探讨化浊解毒方减轻 5/6 肾切除大鼠肾纤维化的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(22): 90-97.
- [35] 刘笑慈. 消癥散结法干预 α -Klotho 蛋白延缓肾间质纤维化的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [36] 郭敬. 肾炎防衰液调控 α -Klotho/自噬通路对抗糖尿病肾病肾小管上皮细胞早衰[D]. 北京: 北京中医药大学

- 学,2020.
- [37]蒲叶凡,王嘉旺,范军. 糖尿病肾病中细胞衰老与纤维化生态位的联系[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2025,34(2):163-167.
- [38]Misawa T A A, Hickson L J, Wolfram J. Integrative approaches to treating cellular senescence in kidney disease [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2026,13(21):e19392.
- [39]Kang Y, Jin Q, Zhou M, et al. Association between serum α -klotho levels and the incidence of diabetic kidney disease and mortality in type 2 diabetes: evidence from a Chinese cohort and the NHANES database[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2025, 17(1):148.
- [40]Tang K, Sun M, Shen J, et al. Transcriptional coactivator p300 and silent information regulator 1 (SIRT1) gene polymorphism associated with diabetic kidney disease in a Chinese cohort [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2017, 125(8):530-537.
- [41]黄可,谢淑华,安宁,等. 冬虫夏草通过抗氧化及抗衰老减轻糖尿病肾病大鼠肾小管损伤的研究[J]. 中国医学创新, 2014, 11(22):15-17.
- [42]史扬,周盈,安至超,等. 芪地糖肾方对糖尿病肾病小鼠肾脏病变及血清 Klotho、MMP-9/TIMP-1 的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(8):1042-1046, 1102.
- [43]孙娜,陈振杰,吕杰,等. 肾炎防衰液通过 FGF21/SIRT1 信号通路防治糖尿病肾病的机制研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(14):1911-1918.
- [44]北京中医药大学东直门医院. 一种用于治疗 II 型糖尿病的中药组合物与应用: 202110832401.3 [P]. 2022-08-19.
- [45]赵启菡. 基于 AKT/FOXO1 通路探讨参苓降糖方改善肝脏胰岛素抵抗的机制研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2024.
- [46]邱昱衡. 参苓降糖方调节肠道菌群改善胰岛素抵抗治疗 2 型糖尿病的作用机制研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2023.
- [47]Panigrahi A, Mohanty S. Efficacy and safety of HIMABERB[®] Berberine on glycemic control in patients with prediabetes: double-blind, placebo-controlled, and randomized pilot trial[J]. *BMC Endocr Disord*, 2023, 23(1):190.
- [48]Huang L, Chen Q, Liu X, et al. Berberine inhibits ISG15 and pyroptosis to attenuate diabetic kidney disease inflammation and fibrosis[J]. *Apoptosis*, 2026, 31(2):64.
- [49]Tang L, Yuan L, Ren D, et al. Tetrandrine improves oxidative stress and pyroptosis of podocytes in diabetic kidney disease by regulating TXNIP/NLRP3/GSDMD signaling pathway[J]. *J Mol Histol*, 2025, 56(5):327.
- [50]冯振东,贾奇,姜韩雪,等. “益气养阴通络法”通过调控 α -klotho 延缓 DKD 进展的研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(2):105-108.
- [51]刘伟敬,梁碧婵,胡海滢,等. “益气养阴通络法”通过调控 SIRT1 延缓糖尿病肾病进展的研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(3):198-202.
- [52]Zheng Q Y, ZHANG X, GUO J, et al. JinChan YiShen TongLuo Formula ameliorate mitochondrial dysfunction and apoptosis in diabetic nephropathy through the HIF-1 α -PINK1-Parkin pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 328:117863. DOI: 10.1016/j.jep. 2024. 117863.
- [53]王晓娜,王耀献,闫润泽,等. 清热消癥法治疗中期糖尿病肾病临床疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(11):5873-5876.
- [54]杨涵雯. 基于 SLPI 探究清热消癥法治疗糖尿病肾病相关机制的研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2022.
- [55]Wu Q, Yan R, Yang H, et al. Qing-Re-Xiao-Zheng-Yi-Qi formula relieves kidney damage and activates mitophagy in diabetic kidney disease [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:992597. DOI: 10.3389/fphar. 2022. 992597.
- [56]Zhang J, Wu Q, Xia C, et al. Qing-Re-Xiao-Zheng-(Yi-Qi) formula attenuates the renal podocyte ferroptosis in diabetic kidney disease through AMPK pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 351:120157. DOI: org/10.1016/j.jep. 2025. 120157.
- [57]Ai S, Tao J, Wang Y, et al. Paeonol ameliorates diabetic nephropathy by promoting TFEB-mediated lysosome biogenesis and lipophagy [J]. *Phytomedicine*, 2025, 143:156901. DOI: 10.1016/j.phymed. 2025. 156901.
- [58]Hou B, Li Y, Tang J, et al. Targeting FoxO1-STX17-mediated autophagic flux: Quercetin's therapeutic mechanism in diabetic nephropathy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 1008:178309. DOI: 10.1016/j.ejphar. 2025. 178309.
- [59]Xia C, Zhang J, Chen H, et al. Kaempferol improves mitochondrial homeostasis via mitochondrial dynamics and mitophagy in diabetic kidney disease[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 162:115121. DOI: 10.1016/j.intimp. 2025. 115121.
- [60]北京中医药大学东直门医院. 一种用于治疗慢性肾脏病的中药组合物与应用: 202311398816. X [P]. 2025-02-18.
- [61]马雷雷,王明哲,刘玉宁,等. 肾炎防衰液延缓慢性肾脏病 5 期非透析患者透析时机的探索研究[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(4):2120-2123.
- [62]Lv J, Wang Z, Wang Y, et al. Renoprotective effect of the Shen-Yan-Fang-Shuai Formula by inhibiting TNF- α /

- NF- κ B signaling pathway in diabetic rats[J]. J Diabetes Res, 2017, 2017: 4319057. DOI: 10.1155/2017/4319057.
- [63] 康意, 靳茜, 周梦琪, 等. 基于转录组学探究肾炎防衰液治疗糖尿病肾脏病的分子靶点[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(23): 6731–6740.
- [64] Yu B, Zhou M, Dong Z, et al. Integrating network pharmacology and experimental validation to decipher the mechanism of the Chinese herbal prescription modified Shen-Yan-Fang-Shuai formula in treating diabetic nephropathy[J]. Pharm Biol, 2023, 61(1): 1222–1233.

Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Therapeutic Strategies for Diabetic Kidney Disease under the Guidance of "Diseased Collateral" Theory

CAI Yuzi¹, ZHENG Huijuan¹, HUANG Weijun¹, JI Yue¹, HAN Yizhen¹, SUN Weiwei¹, LIU Yuning¹, WANG Yaoxian^{2,3}, LIU Weijing¹

1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100700; 2. Beijing University of Chinese Medicine; 3. Henan University of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT Based on the theory of diseased collaterals and the progression pattern of diabetic kidney disease (DKD), this paper proposes a staged treatment system based on the "three states of kidney collaterals" including collateral distention, collateral *bi* (痹) and collateral accumulation. In the collateral distention stage, the primary pathogenesis is heat damaging the kidney collaterals and collateral vessel dilation, corresponding to the early state of DKD characterized by hyperfiltration and microalbuminuria; the clearing method is suggested, and *Shenling Jiangtang Formula* (参苓降糖方) can be used to promote the remission of proteinuria by ameliorating insulin resistance and regulating intestinal microecology. In the collateral *bi* stage, the core pathogenesis lies in the binding of phlegm and stasis, and the formation of concretions and conglomerations in the kidney collaterals, corresponding to massive proteinuria and the decline of renal function, for which the unblocking method should be taken, using *Jinchan Yishen Tongluo Formula* (金蝉益肾通络方) and *Qingre Xiaozheng Formula* (清热消癥方) to alleviate renal pathological damage by regulating the autophagy-lysosome pathway and repairing mitochondrial energy metabolism. The collateral accumulation stage is characterized by the internal retention of turbid toxins and accumulations of concretions in the kidney collaterals, corresponding to renal fibrosis and end-stage renal disease (ESRD); the dispersion method is suggested, and *Yiqi Tongluo Xiezhuo Formula* (益气通络泄浊方) and *Shenyan Fangshuai Fluid* (肾炎防衰液) can be used to inhibit extracellular matrix accumulation and delay the progressive loss of renal function. Collateral deficiency runs through the entire course of the disease and is closely related to cellular senescence and the imbalance of the ubiquitin-proteasome/autophagy system. The concept of the "three states of kidney collaterals" integrates the evolution of traditional Chinese medicine pathogenesis with modern pathological staging, forming a whole-course intervention system of "staging-syndrome differentiation-target-formula", thereby providing novel insights for prevention and treatment of DKD using integrated traditional Chinese and western medicine.

Keywords diabetes kidney disease; diseased collateral; integrated traditional Chinese and western medicine therapy

(收稿日期: 2025-08-07; 录用日期: 2026-04-15; 修回日期: 2026-04-20)

[编辑: 贾维娜]