

本文引用: 田 曼, 左新河, 李 扬, 祁正亮. 基于“血不利则为水”探讨糖尿病肾病肾间质纤维化的病机及治疗[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(2): 325–330.

基于“血不利则为水”探讨糖尿病肾病肾间质纤维化的病机及治疗

田 曼, 左新河, 李 扬*, 祁正亮

湖北省中医院/湖北中医药大学附属医院/湖北省中医药研究院, 湖北 武汉 430074

〔摘要〕糖尿病肾病肾间质纤维化(DN-RIF)是一种微血管病变。中医学将其归属于“消渴”“水肿”等范畴。“血不利则为水”理论是指血液流动受阻或流动不畅,导致津液输布代谢失常,从而形成水湿。DN-RIF 出现的内皮细胞受损、细胞外基质沉积、血液高凝状态和血栓的形成等病理状态和水肿、蛋白尿等症状与中医学瘀血和水饮的表现相似,表明“血不利则为水”与 DN-RIF 的病理机制之间的相关性。因此,基于“血不利则为水”理论,结合西医对其发病的基本认识,认为脾肾功能失调、瘀水互结、肾络瘀损为 DN-RIF 发生发展的关键病机。脾肾两虚所导致的瘀血、痰湿、水饮等病理产物是该疾病加重的重要病理因素,瘀血和水饮之间可互相影响,互为因果,形成“由瘀致水,因水致瘀”的恶性循环。肾络瘀损是糖尿病肾病向肾间质纤维化进展中不可缺少的病理环节,并贯穿整个疾病始终。治疗上提出治病求本、活血利水,辅以通络消癥、直达病所,以期对 DN-RIF 的中医药认识及治疗拓展新的思路。附医案一则加以阐明。

〔关键词〕血不利则为水;糖尿病肾病;肾间质纤维化;瘀血;水饮

〔中图分类号〕R255.4

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.02.019

Exploring the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy renal interstitial fibrosis based on "unsmooth blood circulation leading to water retention" theory

TIAN Man, ZUO Xinhe, LI Yang*, QI Zhengliang

Hubei Hospital of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Hubei University of Chinese Medicine,

Hubei Academy of Traditional Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430074, China

〔Abstract〕Diabetic nephropathy renal interstitial fibrosis (DN-RIF) is a microvascular complication. In Chinese medicine (CM), it is categorized under the scope of "wasting and thirst disorders" and "edema disorders". The theory of "unsmooth blood circulation leading to water retention" refers to the obstruction or sluggishness of blood flow, which disrupts the normal distribution and metabolism of body fluids, ultimately resulting in pathological fluid retention. The pathological states observed in DN-RIF, including endothelial cell damage, extracellular matrix deposition, hypercoagulable state of blood, and thrombosis, along with clinical manifestations like edema and proteinuria, are similar to the manifestations of blood stasis and water-fluid retention in CM. This similarity indicates the correlation between the theory of "unsmooth blood circulation leading to water

〔收稿日期〕2024-09-06

〔基金项目〕湖北省自然科学基金项目(2023AFD175)。

〔通信作者〕* 李 扬,女,博士,副主任医师,硕士研究生导师,E-mail:281217749@qq.com。

retention" and the pathogenesis of DN-RIF. Therefore, based on this theory and integrating the modern medical understanding of its pathogenesis, it is believed that the dysfunction of the spleen and kidney, the interplay between blood stasis and water-fluid retention, and the renal collateral damage are the key pathogenesis driving the onset and progression of DN-RIF. The pathological byproducts resulting from spleen-kidney deficiency, such as blood stasis, phlegm dampness, and water-fluid retention, are important factors contributing to disease aggravation. Blood stasis and water-fluid retention can interact with each other, forming a vicious cycle of "stasis leading to water-fluid retention and water-fluid retention causing stasis". Renal collateral damage due to blood stasis is an indispensable pathological link in the progression of diabetic nephropathy to renal interstitial fibrosis and runs through the entire disease process. In terms of treatment, it is proposed to focus on treating the root cause by strengthening the spleen and kidney and activating blood circulation to eliminate fluid retention. Additionally, it is suggested to use methods to unblock the meridians and eliminate masses to directly target the disease site. This approach aims to expand the CM perspective on the understanding and treatment of DN-RIF. A medical case is also provided to illustrate this approach.

[**Keywords**] unsmooth blood circulation leading to water retention; diabetic nephropathy; renal interstitial fibrosis; static blood; water-fluid retention

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病各种并发症中最重要的微血管病变之一,以蛋白尿为主要临床症状,最终可造成终末期肾病,严重威胁患者生命健康。研究数据显示,全球有 30%~40% 的糖尿病患者合并 DN^[1]。肾间质纤维化(renal interstitial fibrosis, RIF)是 DN 进展至终末期肾病的最终途径^[2]。RIF 会导致肾实质的破坏和肾功能的丧失,是 DN 病情进展的不可逆因素,因此,及时有效地干预 RIF,对延缓患者的病情进展及改善预后具有重要意义。DN-RIF 的发病机制十分复杂,目前治疗以控制血糖、血压、血脂为主^[2],治疗虽有一定效果,但仍易进展至终末期肾病,因此,探索 DN-RIF 新的发病机制及治疗手段对于防治 DN-RIF 有重要的临床意义。在中医理论指导下,鉴于 DN-RIF 是一种微血管病变,临床上常表现为下肢水肿,其发病机制与“血不利则为水”密切相关。故本文从该理论出发,结合现代医学的认识,探讨 DN-RIF 的病机特点及治疗。

1 “血不利则为水”理论内涵

“血不利则为水”首载于汉代张仲景《金匮要略·水气病脉证并治第十四》:“寸口脉沉而迟,沉则为水,迟则为寒,寒水相搏……男子小便不利,妇人则经水不通。经为血,血不利则为水,名曰血分。”此时“血不利”含有脉中凝滞之血、离经之血和阻经之血 3 种意义,均表现为瘀血。而水是指因“血不利”而使津液输布代谢失常所导致的水湿,水泛滥于肌肤则

为水肿;水溢于脉外则导致脏腑组织黏膜及间隙的充血性水肿;渗入于体腔之中则形成积液,包括腹水、胸腔积液等。《灵枢·邪客》言:“营气者,泌其津液,注之于脉,化以为血。”《医碥·肿胀》云:“有先病水肿而血随败者,有先病血结而水蓄者。”津血同源,在生理上相互转化,在病理上相互影响,水停可致瘀血,血结亦可蓄水。因此,“血不利”是一种血液流动受阻或流动不畅的病理状态,瘀血是“血不利”的病理产物,同时也是导致水的致病因素。血行不利导致津液运行不畅,聚而成水饮,水饮久停阻碍气机,影响血液运行,加重血瘀,如此反复,水肿更甚,形成一种“因瘀致水、由水致瘀”的恶性循环,加重病情进展。

2 以“血不利则为水”理论阐释 DN-RIF 的病机

2.1 “血不利则为水”与 DN-RIF 之间的相关性

DN-RIF 是一种微血管病变,以微血管循环障碍和微血管基底膜增厚伴有透明物质沉积等为主要病理特征^[3]。RIF 的病理特征为肌成纤维细胞在促纤维化因子的作用下显著活化并产生大量细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积^[4]。研究显示,肾组织中肌成纤维细胞的来源主要有组织中的成纤维细胞、肾小管上皮细胞、内皮细胞以及周细胞等^[5-6]。其中内皮细胞通过内皮-间质转化机制是肌成纤维细胞的重要来源^[7]。由于 DN 的长期高糖环境会诱导多种途径介导的肾脏内皮细胞损伤及功能障碍,并通过内皮-间质途径转化肌成纤维细胞,导致 ECM 沉积,进而导致 RIF 的形成及进展^[8]。RIF 的持续进展

主要表现为:毛细血管通透性增加、毛细血管狭窄或阻塞以及肾功能持续下降,这三者共同促进水肿的形成与加重^[9]。研究发现,内皮细胞表面有一层硫酸乙酰类肝素蛋白聚糖,损伤后可使蛋白聚糖丢失,从而导致血栓形成,肾小管间质缺血损伤^[10]。DN-RIF所发生的内皮细胞受损、ECM沉积、血液高凝状态和血栓的形成等病理表现归属于中医学“瘀血”范畴^[11]。DN-RIF与“血不利”病机相吻合。由于多种病因相互作用于经脉内外,而此时血行不畅,导致津液输布障碍,聚而成水湿,发为水肿,正如《血证论·吐血》所言“瘀血化水,亦发水肿,是血病而兼水也”。

2.2 脾肾功能失调、瘀水互结、肾络瘀损是 DN-RIF 的关键病机

2.2.1 脾肾功能失调,瘀水互结 中医古籍中无DN-RIF这一病名,根据其发病规律及临床症状多将其归属于中医学“消渴”“水肿”等范畴。清代陈士铎《辨证录·消渴门》言:“夫消渴之症,皆脾坏而肾败。”《太平圣惠方·治消肾诸方》云:“夫消肾者,是肾脏虚惫,膀胱冷损,脾胃气衰,故消肾也。”古代文献认为,脾肾亏虚是DN-RIF发生的关键。现代医家米烈汉教授^[12]提出,脾肾亏虚是DN发病的基础。国医大师张大宁^[13]认为,脾虚是DN的病机之本,随着疾病的进一步进展,则会累及至肾,出现脾肾两虚。孙伟教授^[14]认为,DN的基本病机为脾肾亏虚。基于古代文献以及现代医家的认识,本课题组认为DN-RIF的发生与发展以脾肾亏虚为基本病机。脾肾亏虚会导致气机升降出入失调,具体表现为:脾气不升,精微物质不能上达,反而下行至肾,肾气亏虚,失于固摄,故易出现头晕、泡沫尿、蛋白尿、血尿、夜尿频多等临床表现;脾失运化水饮之能,肾失蒸腾气化之功,精血津液停聚在体内,形成瘀血、痰湿、水饮等病理产物,出现水肿等临床表现;脾失运化,气血津液化生不足,无以滋养脏腑,肾气不足,温煦滋养脏腑功能失常,二者功能失司无法将有形物质化为无形之气,而见身体消瘦、神疲乏力、四肢末梢麻木等临床表现。在DN-RIF疾病的发生发展过程中,所形成的瘀血、水饮等物质,主要是由于气之不足所导致。因此,气、血、水三者与DN-RIF关系密切。瘀血和水饮二者相互影响、互为因果,正如《金匱要略心典·水气病脉证并治第十四》载:“血分者,因血而病

为水也”。经血瘀滞不通,以致津液运行障碍,蓄积成水。水饮阻滞经脉,使血行不畅而成瘀血,因水及血,正所谓“水分者,因水而病为血也”,二者互相蓄积,共同推动DN-RIF的持续进展。因此,DN-RIF是瘀、水互结的病变结果,主要脏腑责之于脾、肾,由于脾肾亏虚,无力推动精血津液,气血津液运化输布失常,从而导致瘀血、痰湿、水饮等病理产物的生成。脾肾亏虚是DN-RIF疾病发生发展的基本病机,而水饮、瘀血是推动病情的进展的重要因素。

2.2.2 肾络瘀损,贯穿始终 络脉是经脉别出的分支,具有遍布全身的生理特点,其由别络、浮络和孙络的各级分支组成。研究表明,肾脏微血管结构与中医络脉的结构特点相一致^[15]。戴恩来^[16]认为,肾络与肾脏的毛细血管相类似,肾小球结构和血流曲折反复的生理特点与络脉的气血运行十分相似。肾络是气血运行的通道,津液渗灌与重吸收的场所,人体气血津液由经脉入肾络完成津血互换的过程,与现代医学中高血流量维持肾小球的选择性滤过与络脉津血互换、营养代谢等功能相符合。在生理结构上,肾脏微血管与肾络相契合,肾络呈网状分布、结构细小,具有易滞易瘀、易积成形、易入难出的特点^[17]。故邪气一旦侵入,易于留滞肾络,阻络损络,导致肾络气血运行不畅,而出现肾络瘀损;或本因脾肾两虚,气不行血,导致气血瘀滞不行,瘀血内生,阻于肾络,出现肾络瘀损。气之不足,气不化津,津液不归正化,聚而成水;或瘀血内阻,“血不利则为水”,津液运行失常,共同导致水饮停聚。而水饮停聚加重瘀血,易出现“由瘀致水,因水致瘀”的恶性循环,从而阻络损络,符合中医学“血不利则为水”理论。全小林院士^[18]强调,DN治疗全程应贯穿治络思想,其中包括瘀阻脉络、络脉受损,应及早干预、全程干预。吴以岭院士^[19]将肾络的结构和功能类比肾微血管,并认为络脉瘀阻、津液痰聚是DN的病理环节。国医大师吕仁和^[20]强调,瘀血阻络是DN病情进一步发展的核心。在RIF的病理改变中,肾功能受损可直接或间接导致血流动力学改变,氧自由基的堆积及大量炎症因子的释放,诱导转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)/Smad信号通路激活,伴随肌成纤维细胞形成及ECM大量沉积,促使肾小球进行性硬化、肾间质不断纤维化,符合中医瘀血的发展规律^[21]。

由于肾络的结构特点,在 DN 患者中,肾络易于瘀滞,留滞之邪可阻络、损络,出现肾络瘀损,促进 DN 进展为 RIF。因此,肾络瘀损是 DN 向 RIF 进展不可缺少的病理环节,并贯穿整个 DN-RIF 的始终。

3 基于“血不利则为水”理论辨治 DN-RIF

3.1 治病求本,活血利水

《素问·阴阳应象大论篇》云:“治病必求于本。”对于 DN-RIF 患者应谨守病机,从疾病的根本入手,治疗上应治疗求本,注重补脾益肾之法。补益脾气则气血化源充足,补后天以养先天,肾脏得以濡养;脾能健运则水湿得除、痰饮得化;脾能统血,则血液正常运行于脉道之中。滋补肾气,使得肾气充足,肾精得以化生,肾脏得以滋养,蒸腾气化功能正常,水液得以正常输布、排泄。参芪地黄汤(人参 6 g,黄芪 15 g,熟地黄 15 g,山药 15 g,茯苓 9 g,牡丹皮 9 g,山茱萸 9 g)最早出自《杂病源流犀烛·治肠痈方十三》,为脾肾双补之剂,由六味地黄丸减泽泻,加人参、黄芪组成。方中黄芪、人参补中益气,熟地黄滋肾填髓,山茱萸补肝肾之阴,山药补脾肾之气阴,茯苓合山药可健脾渗湿,牡丹皮清热活血祛瘀。研究发现,参芪地黄汤治疗 DN 大鼠模型,可降低血糖、肌酐、尿素氮及 24 h 尿蛋白,下调 TGF-1、血管内皮生长因子蛋白及 mRNA 表达,从而抑制肾组织中的炎症反应、肾小球增生硬化及肾间质纤维化,起到治疗 DN 的作用^[22]。此外,研究表明,补阳还五汤合参芪地黄汤化裁可降低 DN 小鼠尿白蛋白/肌酐水平,改善肾脏损伤和胶原纤维沉积,下调Ⅲ型胶原蛋白(collagen type Ⅲ,Col-Ⅲ)、纤连蛋白(fibronectin, FN)、E-钙黏蛋白、平滑肌肌动蛋白及 TGF-β1 蛋白表达,下调 Col-Ⅲ 和 FN mRNA 表达,表明此方可以通过减轻肾小管间质纤维化,延缓 DN-RIF 的进展^[23]。《血证论·吐血》言:“凡调血,必先治水,治水即以治血,治血即以治水。”临床可用益母草、泽兰、川牛膝、三七、丹参等活血利水药,使瘀血去、水湿除而脉道通,水肿自消。丹参酮为丹参的主要成分之一,其可以通过硫氧还蛋白互作蛋白靶向抑制活性氧水平,抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体含 pyrin 结构域蛋白 3 炎症小体激活及

细胞焦亡,从而抑制 DN 肾纤维化的发生及进展^[24]。三七皂苷 R1 是三七的特征性成分,其可以保护肾脏功能损伤,通过抑制 TGF-1/Smad3 信号通路降低 DN 大鼠肾脏组织中 ECM 沉积及纤维化的发生^[25]。

3.2 通络消癥,直达病所

国医大师吕仁和提出,由于肾气亏虚、外感或内生邪气稽留不去、久病入络,出现脉络气机阻滞、血行不畅、络脉失养、气滞血瘀、津凝痰结、热毒蕴结等变化,在肾之络脉形成的癥瘕,使得肾脏受损、肾用失司,即为肾络癥瘕^[26]。在微观病理机制上,肾素-血管紧张素系统的关键因子与肾气虚有关,内皮系统损失标志物和血液流变学与肾络癥瘕有关^[27]。现在大多数医家都认同 DN 中肾纤维化的形成过程与“肾络癥瘕”相一致。肾络瘀损是 DN-RIF 的关键病理环节,且贯穿疾病始终。治疗脾肾两虚证的同时,实施通络消癥之法,以确保药力直达病灶。通络消癥,直达病所是指应用可以直达络脉的活血通络散结之药,能有效针对 DN-RIF 的病机特点,从而更好的提高临床疗效。由于肾络纵横复杂、结构细小,通络药非虫类药不可,叶天士提出虫类药具有“追拔沉混气血之邪”的作用特点,虫类药性善攻逐走窜,具有活血逐瘀、通络散结等功效。临床上常用水蛭、地龙、全蝎等虫类药。研究显示,化瘀通络中药(水蛭、地龙、全蝎、丹参、川芎)可显著降低糖尿病大鼠 ECM 沉积,抑制 Wnt/β-catenin 信号通路,从而缓解 RIF 的进展^[28]。《得配本草·虫部》载地龙“能引诸药直达病所,除风湿痰结,治跌扑,祛虫瘕,破血结。”研究发现,地龙能改善 DN 血液高凝状态,修复血管内皮细胞损伤,改善血液流变学特性,降低 TGF-1 水平,减少 ECM 沉积并促进其降解,抑制肾小球系膜细胞增殖及肾纤维化,从而抑制 DN 的发生发展^[29]。《神农本草经·下品》载水蛭:“主逐恶血、瘀血、月闭、破血瘕积聚、利水道。”实验研究结果发现,水蛭可降低 DN 大鼠肌酐、尿微量白蛋白、尿素氮及Ⅳ型胶原蛋白水平^[30],Ⅳ型胶原蛋白是肾小球基底膜及 ECM 的重要组成部分,因此,可有效抑制 DN 肾纤维化。由于部分虫类药具有明显的毒性,故运用虫类药需讲究用量精当,中病即止,用药宜准不宜多。

4 验案举隅

李某,男,68岁。

初诊:2020年1月4日。主诉:双下肢反复水肿1年余,加重1周。患者诉10年前体检时发现血糖升高,诊断为2型糖尿病。1年前无明显诱因出现双下肢水肿,反复发作,偶有眼睑浮肿,于积玉桥街道社区卫生服务中心就诊,诊断为糖尿病肾病,查尿蛋白(++),尿糖(+++);24 h尿蛋白定量为0.24 g/24 h;血肌酐为194 $\mu\text{mol/L}$ 。患者未予以重视,期间未规律服药(具体不详),双下肢水肿反复发生。近1周由于过度劳累,导致水肿加重,遂至湖北省中医院门诊就诊。刻下症:双下肢水肿,口渴咽干,视物模糊,神疲乏力,头晕,腰背酸痛不适,下肢畏寒,纳差,寐差,入睡困难,大便稀溏,2次/d,泡沫尿,夜尿4~6次/晚。舌体暗淡,胖大,边齿痕,苔白腻而滑,脉沉滑无力。既往史:2型糖尿病史10年,高血压病史10余年。家族史:其父有2型糖尿病病史和高血压病史。辅助检查:尿蛋白(+++),尿糖(++++) ,尿隐血(-);24 h尿蛋白定量为98 g/24 h;血肌酐为314 $\mu\text{mol/L}$ 。西医诊断:糖尿病肾病。中医诊断:消渴(脾肾亏虚,瘀水内停证)。治法:健脾益肾,活血利水。方选参芪地黄汤合五苓散加味。处方:党参30 g,黄芪30 g,熟地黄30 g,山药30 g,茯苓30 g,茯神30 g,首乌藤10 g,五味子20 g,牡丹皮10 g,山茱萸15 g,丹参20 g,川芎10 g,猪苓30 g,泽泻20 g,肉桂10 g,炒白术15 g,菟丝子20 g,水蛭(冲服)6 g,甘草6 g。14剂,每日1剂,水煎服,早晚各1次。嘱其饮食清淡,戒烟戒酒,适当运动,劳逸结合。

二诊:2020年1月18日。患者服药后述双下肢水肿减轻,乏力、口渴咽干、腰背酸痛、下肢畏寒缓解,纳寐改善,大便较干,夜尿改善3~4次/晚,仍视物模糊。舌暗淡,胖大,边有齿痕,苔白腻,脉沉滑无力。守初诊方改水蛭(冲服)3 g,加枸杞子30 g、菊花10 g。28剂,每日1剂,水煎服,早晚各1次。嘱其饮食清淡,戒烟戒酒,适当运动,劳逸结合。

三诊:2020年2月15日。患者服药后双下肢水肿大减,乏力、口渴咽干、腰背酸痛、下肢畏寒明显减

轻,纳寐可,二便可,每晚起夜1次,视物模糊改善。舌淡红,边有齿痕,苔白微腻,脉沉少力略滑。二诊方去茯神、首乌藤、泽泻、水蛭。28剂,每日1剂,水煎服,早晚各1次。嘱其继续饮食清淡,戒烟戒酒,适当运动,劳逸结合。

随访:2020年3月14日电话随访,患者因疫情原因无法前来就诊,述双下肢水肿消失,其余症状稳定,未述不适,纳寐可,二便可。

按:患者老年男性,患有消渴病史10年,长期血糖控制不佳,出现蛋白尿和肾功能减退等症状,属于中医学“消渴”范畴。患者初诊时虚实夹杂,脾虚、肾虚、水湿、瘀血等表现明显,病机为脾气不足、肾虚络损、瘀水内停。故治疗上健脾益肾以固其本,活血利水以祛除病邪,防止继续损伤脾肾两脏。以参芪地黄汤合五苓散为主方,方中运用参芪地黄汤以健脾益肾,其中患者经济条件有限故人参改用党参;五苓散中泽泻直达肾与膀胱,利水渗湿,茯苓、猪苓增强泽泻利水渗湿之力,白术健脾以运化水湿,肉桂温阳化气;加丹参、川芎、水蛭以通络活血消癥;菟丝子补肾阳,固精缩尿;茯神、首乌藤、五味子以宁心安神;甘草调和诸药。二诊诸症悉减,使水瘀祛,而正气复,此时效不更方,考虑水蛭毒性而减量;加枸杞子、菊花养肝清肝明目,有杞菊地黄丸之意。三诊患者诸症大减,患者水肿大减,不易过于利水,恐其伤阴,固去泽泻;纳可,去茯神、首乌藤;虫类药物不宜长期服用,故去水蛭。诊疗过程中始终以健脾益肾、活血利水为治疗原则,结合中药复方的动态调整,患者症状明显改善,水肿消失。

5 总结

RIF是DN进展至终末期肾病的关键病理环节,亦是目前治疗的难点。西医目前缺乏有效的治疗手段,而中医理论“血不利则为水”可为其病机特点及治疗思路提供理论依据。脾肾功能失调、瘀水互结、肾络瘀损为DN-RIF的核心病机,确立以健脾益肾、活血利水为治法,以参芪地黄汤为主方,旨在恢复脾肾生理功能,达到治病求本的目的。本文立足于“血不利则为水”理论,以延缓DN向RIF进展为目的,从中西医角度探讨DN-RIF的病机特点及治疗

思路,结合现代药理学研究,丰富临床诊疗思路,为中医药防治 DN-RIF 提供新视角。

参考文献

- [1] PI C X, GUITJ, HE Q D, et al. Glomerular filtration Rate, urine Albumin/creatinine ratio and current perception threshold in patients with diabetic kidney disease[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 189: 109934.
- [2] 乔琳, 金艳, 郭兆安. 中医药调控 NLRP3 炎症小体缓解糖尿病肾病肾间质纤维化的机制研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(5): 1164-1171.
- [3] 乔丽萍, 王昭博, 李梦甜, 等. 全小林教授态靶辨治糖尿病微血管病变的学术思想与病案举例[J]. *吉林中医药*, 2023, 43(11): 1271-1275.
- [4] PANIZO S, MARTÍNEZ-ARIAS L, ALONSO-MONTES C, et al. Fibrosis in chronic kidney disease: Pathogenesis and consequences[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(1): 408.
- [5] PANIZO S, MARTÍNEZ-ARIAS L, ALONSO-MONTES C, et al. Fibrosis in chronic kidney disease: Pathogenesis and consequences[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(1): 408.
- [6] KUPPE C, IBRAHIM M M, KRANZ J, et al. Decoding myofibroblast origins in human kidney fibrosis[J]. *Nature*, 2021, 589(7841): 281-286.
- [7] XU C D, CHEN J T, LIANG L F, et al. Midkine promotes renal fibrosis by stabilizing C/EBP β to facilitate endothelial-mesenchymal transition[J]. *Communications Biology*, 2024, 7(1): 544.
- [8] ZHANG S H, LI Y, HUANG X Z, et al. Seamless genetic recording of transiently activated mesenchymal gene expression in endothelial cells during cardiac fibrosis[J]. *Circulation*, 2021, 144(25): 2004-2020.
- [9] 孟凡航, 崔瑞文, 陈秋源, 等. circSNRK 通过上调 Akt 通路改善肾小管上皮细胞缺血-再灌注损伤[J]. *器官移植*, 2023, 14(4): 529-538.
- [10] 阳映, 魏佳莉. 线粒体自噬对肾间质纤维化作用的研究进展[J]. *安徽医药*, 2024, 28(9): 1697-1701.
- [11] 杨蕤, 万生芳, 李荣科, 等. 基于“瘀血阻络”证候特点探析糖尿病肾病血流动力学改变[J]. *中医药临床杂志*, 2023, 35(7): 1254-1257.
- [12] 杨明丽, 肖洋, 呼兴华, 等. 米烈汉教授治疗糖尿病肾病经验[J]. *陕西中医*, 2014, 35(8): 1044-1045.
- [13] 代玉, 司福全. 张大宁从脾论治糖尿病肾病临床经验[J]. *实用中医药杂志*, 2023, 39(2): 396-398.
- [14] 邢静茹, 孙伟. 孙伟教授治疗糖尿病肾病的经验集萃[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2023, 24(5): 381-383.
- [15] 魏金艳, 赵进喜, 黄为钧, 等. 基于内皮细胞功能障碍探讨糖尿病微血管病变“微型瘢痕”病机理论的科学内涵[J]. *环球中医药*, 2024, 17(7): 1345-1348.
- [16] 戴恩来. 固护肾气在防治慢性肾脏病中的意义[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2012, 13(2): 95-98.
- [17] 罗成, 叶远航, 柯佳. 从“毒损肺络”探讨肺“结癌转化”的防治思路[J]. *湖南中医药大学学报*, 2023, 43(9): 1708-1713.
- [18] 陈子泮, 黄延芹, 崔赵丽, 等. 基于“态靶辨证”论述加味金匱肾气丸治疗糖尿病肾病[J]. *世界中医药*, 2023, 18(2): 277-280.
- [19] 吴以岭, 魏聪, 贾振华, 等. 从络病学说探讨糖尿病肾病的病机[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2007, 13(9): 659-660.
- [20] 张耀夫, 赵进喜, 蒋里, 等. 国医大师吕仁和运用验方补血二丹汤治疗糖尿病肾病经验[J]. *中华中医药杂志*, 2024, 39(1): 196-199.
- [21] SHI H H, ZHANG L Y, CHEN L P, et al. EPA-enriched phospholipids alleviate renal interstitial fibrosis in spontaneously hypertensive rats by regulating TGF- β signaling pathways[J]. *Marine Drugs*, 2022, 20(2): 152.
- [22] 瞿飞, 高金梅, 赵杰, 等. 参芪地黄汤对糖尿病肾病模型大鼠肾组织中 TGF- β 1 及 VEGF 表达的影响[J]. *江苏中医药*, 2021, 53(7): 75-78.
- [23] 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.
- [24] WU Q, GUAN Y B, ZHANG K J, et al. Tanshinone IIA mediates protection from diabetes kidney disease by inhibiting oxidative stress induced pyroptosis[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2023, 316: 116667.
- [25] 高利超, 徐兵, 刘永安, 等. 三七皂苷 R1 抑制 TGF- β 1/Smad3 信号传导对糖尿病肾病大鼠肾脏纤维化和炎症细胞因子的调节作用研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(10): 1188-1193.
- [26] 李雪, 高菁, 郑时静, 等. 肾络瘢痕辨证方法及其临床应用[J]. *北京中医药大学学报*, 2024, 47(8): 1049-1054.
- [27] 王世长. 吕仁和教授益气温阳散结法治疗 DKD 机理探究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [28] BAI L, HUO B B, CHEN Z Q, et al. Effect of Huayu Tongluo herbs on reduction of proteinuria via inhibition of Wnt/ β -catenin signaling pathway in diabetic rats[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017, 2017(1): 3054145.
- [29] 李璐, 王永香, 王秀海, 等. 地龙及其复方治疗糖尿病肾病的机制研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(7): 227-234.
- [30] 李琳, 邓晓明, 王淑玲. 水蛭对糖尿病肾病大鼠尿蛋白影响的机制研究[J]. *四川中医*, 2012, 30(9): 48-49.

(本文编辑 田梦妍)