

本文引用: 吴源陶, 傅馨莹, 王智槟, 邹晓玲, 邹译娴. 从“虚损癆瘵, 燮理气阴”探讨糖尿病肾病铁死亡病机及防治思路[J]. 湖南中医药大学学报, 2026, 46(1): 126-133.

## 从“虚损癆瘵, 燮理气阴”探讨糖尿病肾病 铁死亡病机及防治思路

吴源陶<sup>1</sup>, 傅馨莹<sup>2</sup>, 王智槟<sup>2</sup>, 邹晓玲<sup>1</sup>, 邹译娴<sup>1\*</sup>

1. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007; 2. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208

**〔摘要〕** 本文基于“虚损癆瘵, 燮理气阴”理论, 探讨糖尿病肾病以铁死亡为核心的病理机制与防治策略。脾肾两虚为本, 湿热、痰瘀、浊毒为标, 共同导致铁稳态失衡, 表现为溶质载体家族7成员11(SLC7A11, 又名xCT)、长链酰基辅酶A合成酶家族成员4(GPX4)下调与长链酰基辅酶A合成酶家族成员4(ACSL4)上调, 诱发脂质过氧化与铁死亡, 损伤肾小管上皮及足细胞; 进而通过损伤相关分子模式(DAMPs)、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )/Smad及Nod样受体蛋白3(NLRP3)信号促进成纤维细胞活化与胶原沉积, 导致肾纤维化。遵循“治未病”理念, 提出三级防治策略: 早期健脾益气养阴并化湿, 联合抗氧化与抗铁死亡, 延缓微量白蛋白尿出现; 中期清热解毒、活血通络, 协同调控核因子E2相关因子2(Nrf2)/GPX4与ACSL4及TGF- $\beta$ /Smad轴, 抑制炎症与纤维化放大; 后期扶正培本、温阳利水, 兼顾解毒通络与肾脏保护, 改善症状与预后。

**〔关键词〕** 糖尿病肾病; 铁死亡; 虚损癆瘵; 燮理气阴; 脾肾两虚; 溶质载体家族7成员11; 长链酰基辅酶A合成酶家族成员4

〔中图分类号〕R256

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2026.01.017

## Pathogenesis and prevention-treatment strategies of ferroptosis in diabetic kidney disease from the perspective of "treating consumptive deficiency by harmonizing qi and yin"

WU Yuantao<sup>1</sup>, FU Xinying<sup>2</sup>, WANG Zhibin<sup>2</sup>, ZOU Xiaoling<sup>1</sup>, ZOU Yixian<sup>1\*</sup>

1. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China;

2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

**〔Abstract〕** Based on the theory of "treating consumptive deficiency by harmonizing qi and yin", this paper explores ferroptosis-centered pathological mechanisms and corresponding prevention and treatment strategies for diabetic kidney disease (DKD). Deficiency of the spleen and kidney serves as the root cause, while damp-heat, phlegm-stasis, and turbidity-toxin represent the manifestations. Together, these factors disrupt iron homeostasis, characterized by downregulation of solute carrier family 7 member 11 (SLC7A11, xCT) and glutathione peroxidase 4 (GPX4) and upregulation of long-chain acyl-CoA synthetase family member 4 (ACSL4). These imbalance triggers lipid peroxidation and ferroptosis, damaging renal tubular epithelial cells and podocytes. Subsequently, through damage-associated molecular patterns (DAMPs), transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ )/Smad, and nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3) signaling pathways, it promotes fibroblast activation

〔收稿日期〕2025-09-27

〔基金项目〕湖南省自然科学基金面上项目(2024JJ5317); 湖南省教育厅资助科研项目(25A0293)。

〔通信作者〕\* 邹译娴, 女, 硕士, 副主任医师, E-mail: 107742967@qq.com。

and collagen deposition, ultimately leading to renal fibrosis. Guided by the concept of "preventing a disease before it arises", a three-tier prevention and treatment strategy is proposed: in the early stage, strengthening the spleen, replenishing qi, nourishing yin, and transforming dampness, combined with antioxidant and anti-ferroptotic interventions, to delay the onset of microalbuminuria; during the moderate stage, clearing heat and removing toxins, circulating blood and unblocking collaterals, while synergistically modulating the nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2)/GPX4, ACSL4, as well as the TGF- $\beta$ /Smad axis, to suppress inflammation and fibrosis amplification; in the late stage, reinforcing healthy qi, consolidating the root, warming yang and disinhibiting water, while integrating toxin removing, collateral unblocking, and renal protection, to alleviate symptoms and improve prognosis.

[**Keywords**] diabetic kidney disease; ferroptosis; consumptive deficiency; harmonizing qi and yin; deficiency of the spleen and kidney; solute carrier family 7 member 11; long-chain acyl-CoA synthetase family member 4

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病最主要的微血管并发症,也是终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)的首要病因,其发病隐匿、病程迁延,临床以持续性蛋白尿、肾功能进行性下降为主要特征,最终可进展至不可逆的肾衰竭<sup>[1]</sup>。世界流行病学数据显示,DKD具有“高患病率、高心血管风险、高进展率、低筛查率”的“三高一低”特征<sup>[2]</sup>。尤其在我国,2型糖尿病合并慢性肾病的患病率达32.5%,而早期筛查率不足60%<sup>[3]</sup>。当前,临床治疗DKD以控制血糖、血压、血脂及抑制蛋白尿为核心,主要依赖肾素-血管紧张素系统抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂及胰高血糖素样肽-1受体激动剂等药物,虽可延缓疾病进程,却难以阻止其发展至ESRD<sup>[4]</sup>。治疗关键在于充分干预肾小管-间质损伤、氧化应激及细胞死亡等核心病理环节<sup>[5]</sup>。

近年来,铁死亡作为一种铁依赖性且由脂质过氧化驱动的程序性细胞死亡方式,在DKD中的作用日益受到重视。其特征包括细胞内游离铁蓄积、脂质过氧化物累积及谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)抗氧化系统功能障碍<sup>[6-7]</sup>。研究显示,DKD患者肾组织中普遍存在转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1, TFR1)上调、膜铁转运蛋白(ferroportin, FPN)下调、GPX4表达减少和脂质过氧化(lipid peroxidation, LPO)升高等铁死亡标志<sup>[8]</sup>。高糖环境下,肾小管上皮细胞(renal tubular epithelial cells, RTECs)、足细胞与系膜细胞对铁死亡高度敏感,RTECs铁死亡可激活转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )/Smad通路,引发间质纤维化<sup>[9-10]</sup>;足细胞损伤破坏滤过屏障,诱发蛋白尿;系膜细胞中长链酰基辅酶A合成酶家族成员4(long-chain acyl-CoA synthetase family member 4, ACSL4)介导脂质过氧化促进基质沉积<sup>[11]</sup>,从而促进炎症与纤维化进程,形成“铁死亡-炎症”恶性循环<sup>[12]</sup>。

因此,靶向铁死亡通路已成为DKD干预的新策略<sup>[13]</sup>。

中医药在DKD防治中具有整体调节与辨证论治的特色。本病属中医学“消渴”“水肿”“虚劳”等范畴,病机以脾肾亏虚、气阴两伤为本,以湿热、瘀血、痰浊为标<sup>[14]</sup>。张仲景《金匮要略·血痹虚劳病脉证并治第六》提出:“虚劳之人,五脏皆虚,宜补之燮之。”燮理即调和、协调之意,强调“燮理气阴”以调和脏腑、平衡阴阳,揭示“虚损癆瘵”为DKD的核心病机。在此理论指导下,结合现代医学对铁死亡机制的认识,本文从“虚损癆瘵,燮理气阴”角度出发,探讨DKD的中医病机演变与铁死亡的细胞病理联系,并挖掘中医药多靶点干预的潜在机制,以期为DKD的中西医结合防治提供理论依据与实践路径。

## 1 “虚损癆瘵”是DKD的核心病机

### 1.1 “虚损癆瘵”理论源流与内涵演变

“虚”与“损”首见于《素问·太阴阳明论篇》:“虚者补之,损者温之。”虚为气血不足,损为脏腑亏损,张仲景在此基础上提出“虚劳”概念,建立五脏虚损的辨证体系。唐代孙思邈将虚损明确分为气、血、阴、阳四类,完善了病因病机的认识。至金元时期,朱丹溪《丹溪心法·火六》提出“诸不足,皆属于火”,揭示了虚损发展过程中阴虚火旺的转归。明代张景岳《景岳全书·卷十六·虚损》进一步指出“虚久则损,损久则瘵”,明确了由虚致损、由损致瘵的渐进关系。“癆瘵”作为虚损之极,其名虽晚出,但其病机实质早在《黄帝内经》中已有体现。《素问·宣明五气篇》载:“五劳所伤五脏。”《难经·五十九难》提出“自上而下”与“自下而上”的损伤传变,揭示五脏虚损具有渐进累及、由浅入深的演化特征。至金代刘完素在《素问病机气宜保命集·虚损论》中首次明确“感此病者,皆损之病也;渐渍之深,皆虚劳之疾也”,进而阐释“虚损”向“癆瘵”递进之理。清代医家林珮琴《类证治裁·

卷之七·虚损劳瘵论治》精辟总结为“积虚成损,积损成劳,甚而为瘵”,清晰地勾勒出“虚→损→瘵”的递进谱系。由此可见,“瘵”并非外感突发之疾,而是“虚损日久,邪从内生”之结果,病理本质在于“内伤久虚”,标实夹杂,体现“本虚标实”“虚中夹瘵”“虚火内生”之复杂机制。其证虽晚发,然有迹可循,前期多见气阴两虚、脾肾亏耗之象,中后期则逐渐兼夹痰火瘀结,形成恶性循环。正如《理虚元鉴·治虚有三本》提出的“虚损为瘵之渐,瘵乃虚损之极。”这一理论演变不仅揭示了慢性疾病由功能失调到器质损害的渐进过程,更为理解 DKD 等慢性虚损性疾病的病机演变提供了重要的理论框架。

## 1.2 DKD 与“虚损瘵”临床契合性

对于“虚损瘵”理论,历代医家多有论述,主张脏腑精气亏耗为本,夹杂痰瘀湿热为标,其病性缠绵、演变渐进,与 DKD“起病缓慢、病程迁延、终致衰竭”的演变过程高度吻合。DKD 患者从早期脾肾气阴两虚,到中期夹瘀化热,再至晚期阴阳衰败、正不敌邪的病理进程,与《类证治裁·卷之七·虚损劳瘵论治》“积虚成损,积损成劳,甚而为瘵”的病势演化相契合。临床表现亦可印证此理:DKD 初期常见乏力倦怠、夜尿频多、微量蛋白尿,属脾肾气虚、精微失摄,正如《孙真人备急千金要方·论诊候第四》“五脏皆虚则百病生”所警示;病久则气阴两亏,肾失封藏,蛋白持续漏出,血瘀水停并见,逐成阴虚瘵热之候,《丹溪心法·火六》所谓“诸不足,皆属于火”揭示 DKD 由虚致实、由寒转热趋势;进一步发展则见形体消瘦、浮肿难消、气短乏力,终致“阴阳两虚、浊毒壅塞、脏腑败耗”,契合《杂病源流犀烛·卷八·虚损瘵源流》“瘵者,败也,羸败凋敝也”之末病描述。此外,从病机角度分析,DKD 从“脾肾两虚”起始,渐至“痰瘀夹杂、火热内生”,其间“虚实夹杂”“本虚标实”的演变逻辑,与“虚损瘵”理论中的“虚-损-瘵”三阶段递进过程对应:早期以本虚为主,脾运失健、肾气不固,正气不摄精微;中期兼见标实,蛋白尿、代谢毒物潴留,加剧肾络瘀阻与痰湿内困;晚期则进入本虚标实俱盛阶段,阴阳皆亏、气化乏源,终致肾衰竭。“虚损瘵”不仅反映出对慢性疾病自然进程的系统认知,更对 DKD 辨证论治具有重要指导意义。初期当健脾益气、滋阴固肾;中期应扶正与祛邪并举,兼顾清热化痰、利湿通络;晚期则重在培元救逆、固护残肾,以延缓病势与改善生活质量。因此,“虚损瘵

瘵”为 DKD 提供了病机映射与分期理论支撑,亦拓展了中医药干预 DKD 的新路径与新策略,具有重要的临床价值和理论意义。

## 2 铁死亡在 DKD 中的作用机制

### 2.1 铁死亡在高血糖环境中的激活机制

铁死亡是 2012 年由 DIXON 等<sup>[15]</sup>提出的一种铁依赖性、脂质过氧化驱动的非典型程序性细胞死亡方式。铁死亡核心机制在于铁代谢失衡、脂质过氧化激增与抗氧化系统失效,特别是 GPX4/溶质载体家族 7 成员 11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11, 又称 xCT)轴功能下调,导致谷胱甘肽(glutathione, GSH)合成不足、脂质过氧化物清除障碍,同时伴随 ACSL4 介导的脂质过氧化增强及细胞内 Fe<sup>2+</sup>蓄积,共同促使细胞膜结构损伤<sup>[16-18]</sup>。在糖尿病状态下,持续高糖环境通过激活晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)及其受体晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)信号通路,促使铁代谢关键分子 TFR1 表达上调、铁输出蛋白 FPN1 与铁调素 Hepcidin 表达紊乱,导致细胞内 Fe<sup>2+</sup>堆积,并通过抑制 xCT 与核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor, Nrf2)通路,削弱 GPX4 活性及抗氧化防御能力,从而诱发并放大铁死亡,推动糖尿病相关并发症的病理进展<sup>[19-22]</sup>。

### 2.2 铁死亡在 DKD 发生发展中的作用

铁死亡通过损伤不同肾单位细胞,驱动 DKD 从早期功能失调向晚期纤维化演进。DKD 早期,在高糖环境下, RTECs 内 Fe<sup>2+</sup>积聚、GSH 耗竭及 GPX4 表达下调,诱发脂质过氧化反应,形成丙二醛(malondialdehyde, MDA)、4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE)脂质过氧化物,构成典型铁死亡表型<sup>[13]</sup>。研究证实,转录因子 CCAAT/增强子结合蛋白 α(CCAAT/enhancer-binding protein α, C/EBPα)-ACSL4 通路驱动多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)磷脂氧化及抑制 Nrf2/血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)是此过程的关键<sup>[23-25]</sup>。在 DKD 病理进展中,足细胞与系膜细胞功能异常构成了铁死亡激活的关键基础。持续高糖、高脂及 AGEs 刺激可诱导足细胞突触融合、细胞骨架紊乱及线粒体功能障碍<sup>[26]</sup>。研究显示,铁死亡抑制通路中 GPX4 在糖尿病病状态下显著下调, Nephlin 与 Podocin 等关键膜蛋

白减少,导致滤过屏障破坏和蛋白尿加剧<sup>[27]</sup>。同时 TFR1 上调、FPN1 下调及核受体共激活因子 4 介导的铁蛋白自噬增强,促进 Fe<sup>2+</sup>蓄积,并通过 Fenton 反应产生羟自由基,加剧脂质过氧化与膜结构损伤,最终推动足细胞铁死亡过程<sup>[28]</sup>。系膜细胞异常增殖与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉积是肾小球硬化的关键环节,该过程中,ACSL4 表达上调促进脂质过氧化,并诱导高迁移率族蛋白-1 等损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)释放,进而激活 Nod 样受体蛋白 3(Nod-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体与 NF-κB 通路,促进肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素(interleukin, IL)-6 等炎症因子表达,形成“铁死亡-炎症-ECM 沉积”的恶性循环<sup>[29-30]</sup>。然而,足细胞与系膜细胞之间可通过胞外囊泡传递氧化修饰脂质与 MDA 修饰蛋白,形成肾小球局部铁死亡信号的“串扰机制”,打破单细胞病变局限,使铁死亡从局灶性扩展为全肾单位级别病理过程<sup>[31-32]</sup>。至疾病晚期,铁死亡通过多重机制参与 DKD 肾小球硬化与间质纤维化的进程。在肾小球中,C/EBPα 通过上调 ACSL4 表达、抑制 GPX4 活性,诱发脂质过氧化,导致足细胞滤过屏障功能受损,系膜细胞 ECM 合成增加,加剧肾小球硬化<sup>[23]</sup>。在肾间质中,铁死亡细胞释放的 DAMPs 可激活 NLRP3 炎症小体及 TGF-β1/Smad3 通路,诱导炎症因子释放与成纤维细胞活化,加速间质纤维化<sup>[33-35]</sup>。因此,靶向脂质代谢、抗氧化系统及缺氧信号轴,或为阻断 DKD 病程进展的潜在干预路径。

### 3 “虚损癆瘵”病机与 DKD 铁死亡机制汇通

#### 3.1 “虚损”体现铁死亡中抗氧化系统崩溃

“虚损”作为 DKD 的始动病机,主要表现为脾肾气阴两虚,其本质为机体防御与修复能力的全面下降。在现代病理机制中,这一状态与铁死亡核心机制——抗氧化防御系统崩溃具有明确的微观对应关系,具体表现为 GPX4 活性下降、xCT 表达下调及 GSH 耗竭,共同导致脂质过氧化清除障碍。临床研究证实,DKD 气阴两虚证患者血清中 GSH 水平显著降低,MDA 含量升高,且 GPX4 mRNA 表达与估算的肾小球滤过率呈正相关<sup>[36]</sup>。实验研究进一步揭示,黄芪、麦冬等益气养阴中药可通过激活 Nrf2/GPX4 信号轴,升高肾组织 GSH 含量,抑制脂质过氧化进

程<sup>[37-38]</sup>。这些发现从分子层面证实了“虚损”与抗氧化系统崩溃的内在联系,“虚损”之“阴血亏耗、阴液不足”实则可视为细胞代谢环境中“抗氧化物质衰竭”与“脂质氧化积聚”的病理映射。肾小管上皮细胞早期损伤中,GSH/GPX4 系统失衡可视为“阴津枯竭、津亏热生”,体现中医学“阴伤则热动,热动则耗津”之理。

#### 3.2 “癆瘵”体现铁死亡引发系统性损伤和炎症反应

“癆瘵”作为虚损之极,其“久病入络、虚热内生”的病机特征与铁死亡引发 DAMPs 释放、激活 TGF-β1/核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)/NLRP3 等炎症通路形成慢性微炎症状态高度契合。临床观察显示,DKD 晚期患者肾组织中不仅存在 GPX4 表达缺失,同时还伴随 TGF-β1、IL-1β 等促纤维化因子显著升高,且其表达水平与中医证候积分呈正相关<sup>[39]</sup>。实验研究表明,铁死亡细胞释放的 DAMPs 可通过激活 NLRP3 炎症小体及 TGF-β1/Smad 通路,诱导成纤维细胞活化与胶原沉积<sup>[40-41]</sup>。而丹参、川芎等活血通络中药可显著抑制 NLRP3 炎症小体活化,降低肾组织 IL-1β、α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA)表达,延缓间质纤维化进程<sup>[42]</sup>。这些发现从炎症-纤维化轴揭示了“癆瘵”与铁死亡引发系统性损伤的内在统一性,在肾间质纤维化过程中,细胞间脂质过氧化、炎症因子释放与间质成纤维细胞活化的过程,与中医学“邪伏络中、热毒瘀结、耗伤正气”“癆瘵”病机逻辑一致。足细胞与系膜细胞受损过程中,铁死亡诱导膜结构破坏、滤过功能障碍,与“肾失封藏,精气外泄”亦可类比。

#### 3.3 “虚实夹杂”与 DKD 铁死亡微环境对应

铁死亡伴随大量氧化产物、铁离子、炎症因子激活等“实证”表现。这与中医学“虚中夹实”的病机特点高度契合,即“正虚为本,邪实为标”。中晚期 DKD 患者常伴瘀血、水湿、痰浊、热毒等夹杂病理,与铁死亡所引发的 PUFAs 过氧化、游离铁沉积、免疫活化等多因素损伤对应。“痰”的形成在微观层面表现为脂质沉积、氧化脂质积累以及胞外囊泡负荷增高,促使膜 PUFAs 成为脂质过氧化的底物,痰湿壅遏抑制脾运功能,影响 GSH 的生成以及 xCT/GPX4 轴活性,导致铁输出受限与铁摄取增强,降低 ACSL4 依赖性脂质过氧化的阈值,从而启动铁死亡过程<sup>[43-44]</sup>。“瘵”的病理基础涉及微血管通透性改变与 ECM 过度沉积,铁死亡细胞释放的 DAMPs 及氧化脂质可

激活 NLRP3 炎症小体,诱导 IL-1 $\beta$ 、IL-18 等炎症因子级联释放,引起肾脏铁滞留,进而诱发二次铁死亡<sup>[45-46]</sup>;同时,瘀阻亦促进 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路持续活化,导致成纤维细胞活化及胶原沉积加剧<sup>[47-48]</sup>。“热”可理解为活性氧(reactive oxygen species, ROS)及脂质过氧化在功能层面的映射,“毒”则对应 DAMPs、尿毒素及 AGEs 等损伤因子<sup>[49-50]</sup>。因此,从“虚实错杂”角度可将中医病机与铁死亡机制高度融合,形成以“虚损癆瘵”为体、以“铁死亡病理”为用的诊断和干预体系。

## 4 “燮理气阴”调控铁死亡在 DKD 中的作用探索

### 4.1 “燮理气阴”理论内涵与病机定位

4.1.1 “燮理气阴”源流与内涵 “燮理气阴”是中医调和气机与阴液、维持阴阳平衡的核心理论,强调通过调和气机以达阴阳平衡,体现“阴平阳秘,精神乃治”的治未病理念。至张仲景《金匮要略·血痹虚劳病脉证并治第六》,首次提出“气阴两虚”病证,并倡“甘温除热,益气养阴”,奠定“气阴双调”治则基础。气与阴在生理功能上相辅相成,气能生阴、行阴、固阴,阴则载气、养气、制阳。《灵枢·决气》载“中焦受气取汁,变化而赤,是谓血”,明示气化生血之机制;《血证论·阴阳水火气血论》又言“血为气之母,气为血之帅”,揭示阴阳互资、生化互源的本体关系。朱丹溪《格致余论·阳有余阴不足论》提出“阳常有余,阴常不足”,倡滋阴以制阳亢;张景岳《景岳全书·传忠录》主张“善补阴者,必于阳中求阴”;吴鞠通《温病条辨·原病篇》则强调“阴不足者,阳无所附”,均为“燮理气阴”理论的深化发展。

在临床中,气阴两虚常见于久病虚损、温热病后期。气虚可见神疲、气短、自汗,阴虚则舌红少津、五心烦热,二者相互影响,气虚不化津、阴虚失于载气,则气虚、阴虚更甚,呈恶性循环。故“燮理气阴”之治,强调“调中寓补、补中有清”,既培补脾胃,助气生阴,又滋养阴液,制阳潜热,是调虚祛邪并重、动静兼顾的中医核心治法,广泛适用于糖尿病、肝病、肺癆、虚劳等多种虚实夹杂之证。

4.1.2 “燮理气阴”与“虚损癆瘵”病机对应 “虚损癆瘵”历来被视为慢性病变发展的典型路径,其病程递进体现为由“气阴两虚”起始,继而“精血亏耗”,终致“阴阳两伤”,夹杂“痰瘀湿热”等标实病理因素,病位主要累及肺脾肾三脏,成为后世探索糖尿病及其并发症等虚损类病理论根基。“燮理气阴”理论内蕴

气阴互根、阴阳互资、动静互调的哲学机制,重在调气以养阴、佐阴以护阳,强调“调中寓补、补中有清”。从病理结构分析,“燮理气阴”与“虚损癆瘵”演进链条契合:早期“气虚阴耗”阶段,燮理之法通过益气摄阴,遏制病机深入;中期“气阴两虚”阶段,以气行津液、阴载阳气;至晚期“阴阳两虚”“虚实夹杂”阶段,燮理气阴尤显关键,通过兼顾补虚与清热、益阴与行瘀,虚实并治,顺应“标本兼顾、气阴同调”的治疗原则。脏腑关系上,“虚损癆瘵”病位核心在肺脾肾三脏,燮理法中以“益气健脾”“润肺养阴”“填精补肾”为主,贯穿《理虚元鉴·治虚有三本》所倡“治虚三本在肺脾肾”之理论。《医宗金鉴·删补名医方论》云“气属阳,能生血;血属阴,赖气以行”,揭示气阴互为资生动态关系,偏盛偏衰均可致病。因此,“燮理气阴”不仅理论体系完整,涵摄阴阳五脏之调,更在应对“虚损癆瘵”递进性病机中具有高度契合性,为诸如 DKD“本虚标实、虚实夹杂”的中医辨治提供了坚实理论支撑与系统干预框架。

### 4.2 “燮理气阴”调控铁死亡干预 DKD 机制探析

4.2.1 “益气养阴”通过 GPX4/xCT 轴调控脂质过氧化 “燮理气阴”通过益气补阴双向调节,可有效调控铁死亡中 GPX4/xCT 抗氧化系统的稳态。现代药理研究证实,许多具有益气养阴作用的中药如黄芪、麦冬、人参、玄参等可促进 Nrf2 核转录因子活化,上调其下游靶基因 GPX4、HO-1 表达,增强细胞清除 ROS 与脂质过氧化的能力,延缓铁死亡启动<sup>[51-54]</sup>。黄芪总皂苷可通过磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)/Nrf2 通路提升 GPX4 表达,改善肾小管细胞氧化应激与线粒体损伤<sup>[57]</sup>;麦冬皂苷在高糖诱导的肾小管损伤模型中显著提高 xCT 表达,促进 GSH 合成,恢复抗氧功能<sup>[58]</sup>,与“气能生津、津能涵阴”理论对应。

4.2.2 “清热解毒、润燥滋阴”缓解脂质过氧化与铁代谢紊乱 “燥热为阴虚之标”,而脂质过氧化为“燥热”的物质基础。“燮理气阴”中“润燥、清热”之法,可调节 PUFAs 氧化进程。知母、黄柏等寒凉养阴药可抑制 ACSL4 酶活性,减少膜脂肪酸氧化底物生成,阻断脂质过氧化级联反应<sup>[59]</sup>。此外,生地黄、枸杞子等滋阴药可调节 TFR1、FPN1 铁代谢关键蛋白表达,平衡细胞内铁稳态,减少 Fe<sup>2+</sup>积聚,抑制 Fenton 反应<sup>[56]</sup>,体现“滋水涵木、清热制火”调控体系在铁死亡中的现代机制效应。

4.2.3 “调气化痰、疏肝理络”干预炎症与纤维化通路 DKD 进展期铁死亡介导 DAMPs 释放与 TGF-β1 通路活化,是肾间质纤维化的重要驱动因素。“燮理气阴”法中常以丹参、川芎、郁金等调气理气、活血祛瘀,可下调 TGF-β1/Smad 通路活性,抑制 α-SMA 与 Col-I 表达,减轻肾组织纤维化<sup>[48]</sup>。研究显示,丹参酮 II A 可阻断 NLRP3 炎症小体组装,降低 IL-1β 表达,抑制炎症反应,显著缓解 DKD 小鼠肾间质炎症与硬化<sup>[42]</sup>;黄芩苷则可通过调节 miR-155/Nrf2 轴抑制铁死亡与免疫激活<sup>[57-58]</sup>,体现“调气行滞、兼顾热毒”之意。

综上所述,“虚损癆瘵”是对 DKD 慢性消耗、气阴两虚、夹杂癆热的高度概括,而铁死亡机制则是对其细胞层面的现代解释。虚损反映抗氧化失衡、癆瘵对应系统炎症与组织受损,“虚实夹杂”则揭示铁死亡与免疫、代谢、微环境联动的特征(图 1)。以“燮理气阴”为核心的中医辨证策略,通过“益气养阴”

“清热润燥”“调气活血”,干预铁死亡启动环节、调节其关键通路,为实现 DKD“本虚标实、虚实夹杂”的整体病机干预提供中医特色解决方案。

### 5 结论

本研究基于“虚损癆瘵,燮理气阴”理论,揭示 DKD 铁死亡病机与中医病理演变相关性,DKD 早期“气阴两虚”对应于 GPX4/xCT 抗氧化轴失衡和细胞氧化损伤;晚期“癆瘵”阶段则呈现脂质过氧化积聚、炎症激活与纤维化进展。“燮理气阴”治法通过益气养阴、清热化痰进行多通路干预,或可协同调控 Nrf2/GPX4、ACSL4 及 TGF-β/Smad 等铁死亡核心机制,从而为改善肾功能、生化指标及组织学损伤提供潜在策略。本研究不仅为 DKD 防治提供了中西医结合新路径,也为中医理论现代化、病机通路转化提供了实践依据。

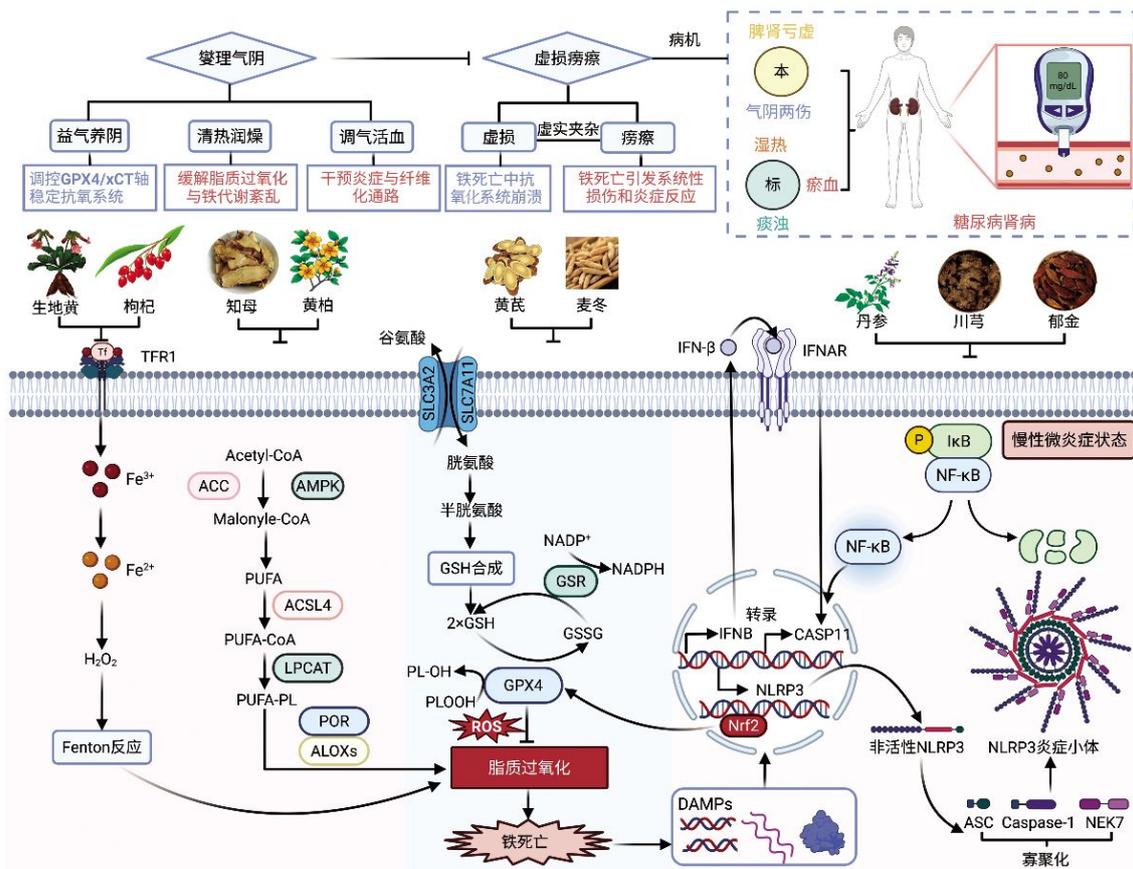


图 1 “燮理气阴”调控铁死亡干预 DKD 机制图

Fig.1 Mechanistic diagram of modulating ferroptosis through “harmonizing qi and yin” for intervention in DKD

注: Acetyl-CoA.乙酰辅酶 A; Malonyl-CoA.丙二酰辅酶 A; ACC.乙酰辅酶 A 羧化酶; LPCAT.溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶; POR.细胞色素 P450 氧化还原酶; ALOXs.花生四烯酸脂氧合酶; GSR.谷胱甘肽还原酶; NADPH.烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(还原型辅酶 II); GSSG.氧化型谷胱甘肽; PLOOH.磷脂氢过氧化物; IFN-β.干扰素-β; IFNAR.干扰素-α/β 受体; IκB.核因子 κB 抑制蛋白; ASC.凋亡相关斑点样蛋白; Caspase-1.胱天蛋白酶-1; NEK7.NIMA 相关激酶 7。

## 参考文献

- [1] VAN BUREN P N, TOTO R. Hypertension in diabetic nephropathy: Epidemiology, mechanisms, and management[J]. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 2011, 18(1): 28–41.
- [2] FENTA E T, ESHETU H B, KEBEDE N, et al. Prevalence and predictors of chronic kidney disease among type 2 diabetic patients worldwide, systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2023, 15(1): 245.
- [3] JIA W, YU R, WANG L, et al. Prevalence of chronic kidney disease among Chinese adults with diabetes: A nationwide population-based cross-sectional study[J]. *The Lancet Regional Health-Western Pacific*, 2025, 55: 10146.
- [4] Expert Group of Chinese Society of Nephrology. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of diabetic kidney disease[J]. *Chinese Journal of Nephrology*, 2021, 37(3): 255–304.
- [5] KIM S S, KIM J H, KIM I J. Current challenges in diabetic nephropathy: Early diagnosis and ways to improve outcomes[J]. *Endocrinology and Metabolism*, 2016, 31(2): 245–253.
- [6] ZHUO W Q, WEN Y, LUO H J, et al. Mechanisms of ferroptosis in chronic kidney disease[J]. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2022, 9: 97558.
- [7] WANG F L, HUANG X S, WANG S K, et al. The main molecular mechanisms of ferroptosis and its role in chronic kidney disease[J]. *Cellular Signalling*, 2024, 121: 111256.
- [8] CHU J Y, WANG K W, LU L L, et al. Advances of iron and ferroptosis in diabetic kidney disease[J]. *Kidney International Reports*, 2024, 9(7): 1972–1985.
- [9] YU X Y, SUN Q, ZHANG Y M, et al. TGF- $\beta$ /smad signaling pathway in tubulointerstitial fibrosis[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 860588.
- [10] HUANG L L, HOU Y Y, YANG J, et al. Mitigation of ferroptosis in diabetic kidney disease through mesenchymal stem cell intervention via the Smad2/3/METTL3/S1PR1 axis[J]. *FASEB Journal*, 2025, 39(12): e70714.
- [11] DOLL S, PRONETH B, TYURINA Y Y, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition[J]. *Nature Chemical Biology*, 2017, 13(1): 91–98.
- [12] CHEN X, KANG R, KROEMER G, et al. Ferroptosis in infection, inflammation, and immunity[J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 2021, 218(6): e20210518.
- [13] WANG H, LIU D W, ZHENG B, et al. Emerging role of ferroptosis in diabetic kidney disease: Molecular mechanisms and therapeutic opportunities[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2023, 19(9): 2678–2694.
- [14] 张伯礼, 吴勉华. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 471–480.
- [15] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060–1072.
- [16] MISHIMA E, NAKAMURA T, DOLL S, et al. Recommendations for robust and reproducible research on ferroptosis[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2025, 26(8): 615–630.
- [17] STOCKWELL B R. Ferroptosis turns 10: Emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications [J]. *Cell*, 2022, 185(14): 2401–2421.
- [18] JIANG X J, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: Mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2021, 22(4): 266–282.
- [19] JIN E J, JO Y, WEI S B, et al. Ferroptosis and iron metabolism in diabetes: Pathogenesis, associated complications, and therapeutic implications[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2024, 15: 1447148.
- [20] COHEN G, RIAHI Y, SHAMNI O, et al. Role of lipid peroxidation and PPAR- $\delta$  in amplifying glucose-stimulated insulin secretion[J]. *Diabetes*, 2011, 60(11): 2830–2842.
- [21] REN P Y, MAN X L, SUN W B, et al. High glucose induces podocyte ferroptosis through BAP1/SLC7A11 pathway[J]. *Heliyon*, 2025, 11(1): e40590.
- [22] LI S W, ZHENG L S, ZHANG J, et al. Inhibition of ferroptosis by up-regulating Nrf2 delayed the progression of diabetic nephropathy[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2021, 162: 435–449.
- [23] XIA Z R, WEI Z N, LI X, et al. C/EBP $\alpha$ -mediated ACSL4-dependent ferroptosis exacerbates tubular injury in diabetic kidney disease[J]. *Cell Death Discovery*, 2024, 10(1): 448.
- [24] CHEN J F, LIU D W, LEI L, et al. CNPY2 aggravates renal tubular cell ferroptosis in diabetic nephropathy by regulating PERK/ATF4/CHAC1 pathway and MAM integrity[J]. *Advanced Science*, 2025, 12(25): e2416441.
- [25] WANG H, YU X Y, LIU D W, et al. VDR activation attenuates renal tubular epithelial cell ferroptosis by regulating Nrf2/HO-1 signaling pathway in diabetic nephropathy[J]. *Advanced Science*, 2024, 11(10): e230556.
- [26] BARUTTA F, BELLINI S, GRUDEN G. Mechanisms of podocyte injury and implications for diabetic nephropathy[J]. *Clinical Science*, 2022, 136(7): 493–520.
- [27] ZHANG Q J, HU Y C, HU J E, et al. Sp1-mediated upregulation of Prdx6 expression prevents podocyte injury in diabetic nephropathy via mitigation of oxidative stress and ferroptosis[J]. *Life Sciences*, 2021, 278: 119529.
- [28] EREKAT N S. Programmed cell death in diabetic nephropathy: A review of apoptosis, autophagy, and necroptosis[J]. *Medical Science Monitor*, 2022, 28: e937766.
- [29] HU S W, HANG X, WEI Y, et al. Crosstalk among podocytes, glomerular endothelial cells and mesangial cells in diabetic kidney disease: An updated review[J]. *Cell Communication and Signaling*, 2024, 22(1): 136.
- [30] DING K Y, LIU C B, LI L, et al. Acyl-CoA synthase ACSL4: An essential target in ferroptosis and fatty acid metabolism[J]. *Chinese Medical Journal*, 2023, 136(21): 2521–2537.

- [31] PEI X L, CUI F C, CHEN Y, et al. miR-214-3p promotes ox-LDL-induced macrophages ferroptosis and inflammation via GPX4[J]. *Journal of Inflammation Research*, 2025, 18: 3937-3950.
- [32] HU Z B, ZHOU Y, GAO C L, et al. Astragaloside IV attenuates podocyte apoptosis via regulating TXNIP/NLRP3/GSDMD signaling pathway in diabetic nephropathy[J]. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2024, 16(1): 296.
- [33] LU P X, BAI X J, GUO L F, et al. M1 macrophage inhibits ferroptosis in *Pseudomonas aeruginosa*-induced kidney epithelial cell injury through the iNOS/NO pathway without thiol[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2025, 13: 1597160.
- [34] FENG M, TANG P M, HUANG X R, et al. TGF- $\beta$  mediates renal fibrosis via the Smad3-ErbB4-IR long noncoding RNA axis[J]. *Molecular Therapy*, 2018, 26(1): 148-161.
- [35] ZHOU Y Q, XIANG Y X, LIU S J, et al. RIPK3 signaling and its role in regulated cell death and diseases[J]. *Cell Death Discovery*, 2024, 10(1): 200.
- [36] 丁 诚, 陈 浩, 吴雪婷, 等. 糖肾方对 DN 气阴两虚证患者足细胞保护及氧化应激水平的影响[J]. *四川中医*, 2025, 43(7): 127-133.
- [37] 秦 炜, 张 宇. 黄芪多糖对糖尿病肾病足细胞铁死亡介导的线粒体损伤的影响[J]. *中医学报*, 2025, 40(2): 236-247.
- [38] ZHANG Y, YANG B, TAN M, et al. Hirsutine attenuated oxidative stress and autophagy in diabetic kidney disease through Keap1/Nrf2 pathway[J]. *Journal of Pharmacological Sciences*, 2025, 158(2): 143-153.
- [39] 谢 胜, 潘 杰, 吕 娜. 桂附地黄丸联合非奈利酮治疗糖尿病肾病脾肾阳虚证的效果[J]. *临床合理用药*, 2025, 18(19): 10-13.
- [40] 潘艳伶, 陈洪民, 伏红颖, 等. 糖通饮经 miRNA-21/TGF- $\beta$ 1/Smad 信号转导对糖尿病肾病大鼠肾脏功能的保护作用[J]. *中药新药与临床药理*, 2023, 34(4): 452-458.
- [41] 孔五宝, 王晓蕴, 牛跃龙, 等. 基于 TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路探究度拉糖肽对 2 型糖尿病肾病大鼠肾损伤的影响及机制[J]. *河北医学*, 2024, 30(11): 1815-1820.
- [42] LI Y H, FU Y, SUN J X, et al. Tanshinone II A alleviates NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in *Mycobacterium tuberculosis*-(H37Ra-) infected macrophages by inhibiting endoplasmic reticulum stress[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2022, 282: 114595.
- [43] 程昕蔓, 张旭东, 兰 凯. 尿分泌体作为糖尿病肾病标志物的研究进展[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2024, 25(2): 183-185.
- [44] 聂春丽, 戴兆燕, 郑水立, 等. 化湿降浊汤联合二甲双胍对痰湿瘀阻型糖尿病肾病患者肾功能及炎症反应的影响[J]. *湖北中医杂志*, 2025, 47(6): 3-7.
- [45] 刘春光, 王君红, 赵 悦, 等. 芪黄方通过调控 Nrf2/HO-1/NLRP3 信号通路改善糖尿病肾病 db/db 小鼠蛋白尿的作用机制[J]. *实用中医内科杂志*, 2025, 39(9): 66-70, 154.
- [46] 白晶雪, 雷根平, 王 婷, 等. 基于铁死亡探讨中医药干预肾脏疾病作用机制研究进展[J]. *中草药*, 2024, 55(18): 6393-6401.
- [47] 负 捷. 健脾益肾、祛瘀泄浊法对糖尿病肾病 IV 期患者 TGF- $\beta$ /Smad 通路影响的临床研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2012.
- [48] 田 曼, 左新河, 李 扬, 等. 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.
- [49] 孙卫卫, 陈荟溪, 胡聿听, 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.
- [50] 文 辉. 糖尿病肾病中医药治疗研究近况[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2020, 21(1): 82-83.
- [51] 孙 顺, 郑玉玲, 程 蕙, 等. 中医药治疗糖尿病肾病研究进展[J]. *中西医结合慢性病杂志*, 2025, 2(2): 89-96.
- [52] 范立荣, 张 辉, 王 铎, 等. 基于 Nrf2 信号通路探讨中医药防治糖尿病肾病作用机制研究进展[J]. *中国中医药图书情报杂志*, 2025, 49(4): 227-231.
- [53] HE J X, CUI J L, SHI Y M, et al. Astragaloside IV attenuates high-glucose-induced impairment in diabetic nephropathy by increasing klotho expression via the NF- $\kappa$ B/NLRP3 axis[J]. *Journal of Diabetes Research*, 2023, 2023: 7423661.
- [54] 曲 萌, 黄 睿, 鞠欣达, 等. 人参皂苷 Rh1 通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路对糖尿病小鼠肾脏损伤的改善作用[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2024, 50(6): 1565-1571.
- [55] QIN L Y, GUAN P, WANG J X, et al. Therapeutic potential of astragaloside IV against adriamycin-induced renal damage in rats via ferroptosis[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 812594.
- [56] 孟祥祺, 张春玲, 贾耀霞, 等. 基于血清药物化学和网络药理学的知母-黄柏药对盐炙前后治疗 2 型糖尿病药效物质基础及作用机制分析[J]. *南京中医药大学学报*, 2024, 40(5): 479-493.
- [57] 杨丽娜, 杜欣珂, 刘 丽, 等. 铁转运平衡在“铁-炎”稳态偶联中的研究进展及治疗探讨[J]. *药学报*, 2022, 57(6): 1593-160.
- [58] WEI Z Y, ZHAN X Y, DING K X, et al. Dihydro-tanshinone I specifically inhibits NLRP3 inflammasome activation and protects against septic shock in vivo[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 750815.

(本文编辑 周 旦)