

•理论探讨•

本文引用: 刘辰霏, 杜雨芃, 张家芮, 许颖迈, 乔佳, 林燕. 从“虚气留滞”理论探讨糖尿病肾病铁死亡病机[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(10): 1910–1916.

从“虚气留滞”理论探讨糖尿病肾病铁死亡病机

刘辰霏^{1,2}, 杜雨芃³, 张家芮^{1,2}, 许颖迈^{1,2}, 乔佳^{1,2}, 林燕^{1,2*}

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300382; 2. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300382;

3. 天津医科大学研究生院, 天津 300070

〔摘要〕糖尿病肾病(DKD)是糖尿病最严重的微血管并发症,也是导致终末期肾脏病的主要原因,对人类健康构成极大威胁。铁死亡,作为一种新型、独特的细胞死亡方式,以亚铁离子驱动脂质过氧化物堆积,破坏细胞结构,诱导细胞死亡为特点,现已成为中医药干预DKD领域的潜在靶点。“虚气留滞”理论是指由于元气亏虚,气血津液运行失常,出现气滞、血瘀、痰凝、水停等邪气留滞的病理过程,与DKD“本虚标实、虚实夹杂”的核心病机高度契合。DKD以“虚气”(脾肾气虚、气阴两虚)为本,以“邪实”(血瘀、痰浊)留滞为标,虚实夹杂,互为因果,导致恶性循环。DKD“虚气留滞”的病机特点与微观下肾脏固有细胞铁死亡的过程有相通之处。因此,本文试从“虚气留滞”角度立论,探讨DKD铁死亡病机的中医学内涵,为中医药干预DKD提供新的思路与方法。

〔关键词〕虚气留滞;铁死亡;糖尿病肾病;线粒体代谢;氧化应激

〔中图分类号〕R256

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.10.014

Exploring the pathogenesis of ferroptosis in diabetic kidney disease based on the theory of "qi deficiency leading to pathogenic accumulation"

LIU Chenpei^{1,2}, DU Yupeng³, ZHANG Jiarui^{1,2}, XU Yingmai^{1,2}, QIAO Jia^{1,2}, LIN Yan^{1,2*}

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300382, China; 2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300382, China; 3. Graduate School of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

〔Abstract〕Diabetic kidney disease (DKD) represents the most severe micro-vascular complication of diabetes and stands as the primary cause of end-stage renal disease, posing a great threat to human health. Ferroptosis, a novel and distinctive form of cell death, is characterized by the accumulation of lipid peroxides driven by ferrous ions, which disrupts cellular structures and induces cell death. It has now emerged as a potential target for TCM intervention in DKD. The theory of "qi deficiency leading to pathogenic accumulation" refers to a pathological process in which Yuan-primordial qi deficiency leads to dysfunction in the movement of qi, blood, and body fluids, resulting in the accumulation of pathogenic factors such as qi stagnation, blood stasis, phlegm formation, and water retention. It is highly consistent with the core pathogenesis of DKD, which is characterized by a combination of deficiency (the root) and excess (the manifestations). DKD is fundamentally characterized by qi deficiency (i.e., qi deficiency of the spleen and kidney, and dual deficiency of qi and yin) as its root cause, with "pathogenic excess" (i.e., blood stasis and phlegm turbidity) as its manifestation. This interplay between deficiency and excess is mutually causative, leading to a vicious cycle. The pathological characteristics of "qi deficiency leading to pathogenic accumulation" in DKD share similarities with the microscopic process of ferroptosis in renal intrinsic cells. Therefore, this paper aims to explore the TCM connotations of the pathogenesis of ferroptosis in DKD from the perspective of "qi deficiency leading to pathogenic accumulation," providing novel in-

〔收稿日期〕2025-06-13

〔基金项目〕国家自然科学基金面上项目(81373609);天津市名中医林燕传承工作室建设项目(tjmzy2404)。

〔通信作者〕*林燕,女,博士,主任医师,硕士研究生导师,E-mail:liny7154@163.com。

sights and approaches for TCM intervention in DKD.

[**Keywords**] qi deficiency leading to pathogenic accumulation; ferroptosis; diabetic kidney disease; mitochondrial metabolism; oxidative stress

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是由糖尿病导致的肾损害,是糖尿病最严重的微血管并发症。随着糖尿病在全世界范围内的发病率不断升高,DKD已逐渐成为终末期肾脏病(end-stage renal disease, ESRD)的主要原因^[1]。研究表明,有20%~40%的糖尿病患者合并DKD,为患者家庭及社会医疗资源带来极大负担^[2]。近年来,DKD领域围绕肾脏固有细胞程序性死亡的基础研究不断深入,铁死亡作为一种新型而独特的细胞死亡方式,已被证明参与了DKD的发生和发展^[3]。中医药分期论治的辨证思路为进一步认识DKD铁死亡的病机提供了重要的指导意义和实用价值。

DKD归属于中医学“消渴病肾病”范畴,“虚气留滞”可视为其核心病机^[4]。“虚气”是发病之本,病初多为脾肾气虚、气阴两虚,随着病程发展,可逐渐演变为肝肾阴虚、脾肾阳虚;“留滞”是发病之标,虚损日久可致肾脏经络凝涩,痰湿、瘀血等浊邪内生,进而浊邪向毒邪转化,加重“虚气”本质。细胞内铁过载、活性氧(reactive oxygen species, ROS)和脂质过氧化物(lipid peroxide, LPO)蓄积等铁死亡多个关键环节与消渴病肾病“虚气留滞”的病机有相似之处^[5]。因此,本研究从“虚气留滞”理论入手,将DKD分期论治思路与之相结合,探讨铁死亡这一微观病机与DKD之间的中医内涵。

1 “虚气留滞”理论内涵

“虚气留滞”一词首载于《仁斋直指方·胀满》:“虚者,时胀时减,虚气留滞,按之则濡,法当以温药和之。”其本义为元气亏虚者,气机升降失调,因虚而滞,则生胀满,按之软而不坚实,治疗当以温热之品温阳通滞。正如《医论三十篇·第二十二论》所云:“气不虚不阻,病中满者,皆因气虚之故。”王永炎院士在此基础上将“虚气留滞”概括为一种核心病机,其内涵为气、血、阴、阳虚损,脏腑营卫失和,气血津液留滞不行,进而导致气滞、血瘀、痰阻等实邪闭阻经络,暗耗气血,加重本虚^[6]。

2 “虚气留滞”为DKD发病病机

《石室秘录·卷六》记载:“消渴之证,虽分上、中、

下,而以肾虚致渴,则无不同也。”《诸病源候论·消渴篇》载“小便利则津液竭,津液竭则经络涩,经络涩则营卫不行”,提示DKD的发病以肾元亏虚为本,以营卫留滞为标。DKD发展的初期、中期和后期,病机标本虚实的层次感与时相性相互交织,形成了本病的复杂特性。

2.1 “虚气”为本,脾肾失和

DKD发病初期,病机以“虚气”为本、脾肾失和为特点,以脾肾亏虚、气阴两虚多见^[7]。《灵枢·五变》记载“五脏皆柔弱者,善病消瘠”,指出消渴病的病因在于先天禀赋不足,脏腑虚弱。脾肾亏虚是DKD发病的病理基础,肾为水脏,为阴精之本,肾虚为发病主导,脾胃运化依赖肾中元气鼓动,肾之气化又需脾胃化生的水谷精微涵养,二者相互资生,相互协同。肾虚致下元亏虚,先天不足影响后天,可导致脾胃运化失职,气血生化乏源。脾胃斡旋中焦气机,升降失常,上不能升浮清阳,下不能沉降浊阴,阴火自中焦而生;肾中精气不足,肾水失于涵养,阴液枯涸,以致肾火内生。

2.2 虚滞并存,肾络凝涩

DKD发展至中期,病机特点为脏腑虚损基础上兼加痰湿、瘀血等病理产物,虚滞并存,虚轻滞重^[8]。肾小球滤过功能减退,常合并肌酐、尿素氮等毒素蓄积、水钠潴留及酸碱平衡紊乱。《医贯·痰论》记载:“肾虚不能制水……洪水泛滥而为痰。”脾失健运,水谷精微过剩入血,循脉道而行,滞于肾络,玄府闭塞,化生痰饮。肾为水脏,气化失司,水湿内停,蕴生湿热,耗气伤阴。叶天士有言“络乃聚血之所,久病必瘀闭”,DKD普遍存在血液高黏、高凝状态,易并发肾小球、肾小管内微血栓形成,导致肾络凝涩。肾气亏虚,无力推动血液运行;阴虚内热,煎灼津液,加之痰湿等有形实邪阻滞,血液黏稠度增高,导致瘀血形成。痰湿、瘀血日久相合,酿生浊邪,留滞肾络。

2.3 留滞为标,毒损肾络

DKD进展至后期,阴损及阳,五脏阴阳、气血皆衰,脏腑相互影响,肾中精气亏虚,阴阳失衡。肾阳不足,火不暖土,继而脾肾阳虚,此时“虚气”本质从气阴两虚向阴阳俱虚转变。《金匱要略心典》曰:“毒,邪

气蕴结不解之谓。”阳化气,阴成形,阳虚寒凝,体内痰湿、瘀血等邪气蕴结日久,浊邪发生向毒邪的转变^[9]。另一方面,“虚气”与“毒滞”二者相互影响,形成恶性循环。至虚之处,便为留邪之地,正气亏虚,气化失运,清浊相干,浊毒内结,滞于血脉或脏腑,由量变转为质变,克伐正气,加重本虚,导致疾病缠绵难愈^[10]。因此,DKD 后期“虚气”仍作为病机基础,但其内核发生了由阴虚向阳虚的变化,毒邪是影响 DKD 预后的首要因素,浊毒内蕴、毒损肾络,使 DKD 进入终末期阶段。

3 铁死亡参与 DKD 的发病和进展

铁死亡是一种特殊的程序性细胞死亡方式,铁代谢紊乱、氧化应激和 LPO 积聚是铁死亡的重要环节,ROS、Fe²⁺及多不饱和脂肪酸是不可或缺的三大要素^[11]。ROS 作为铁死亡的“肇事者”,在 Fe²⁺的作用下,催化细胞膜上高表达的多不饱和脂肪酸发生过氧化反应产生 LPO,诱发细胞死亡^[12]。形态学上,发生铁死亡的细胞表现为细胞膜破裂、线粒体皱缩、线粒体嵴减少或消失^[13-14]。

3.1 肾脏固有细胞铁代谢紊乱

铁作为重要的微量元素,其稳态平衡对维持正常的肾脏功能至关重要。铁摄取增加和铁输出减少导致细胞对氧化应激损伤的耐受性降低,从而发生铁死亡^[3]。回顾性研究显示,相较于健康人群,DKD 患者肾小管上皮细胞铁沉积增加,转铁蛋白表达增加^[15]。铁蓄积及转铁蛋白沉积与 ESRD 结局的发生具有相关性^[15]。除肾小管上皮细胞外,多项研究证实了高糖环境中肾小球内皮细胞、足细胞、系膜细胞均存在不同程度的铁沉积^[16-18]。

铁蛋白重链 1(ferritin heavy chain 1, FTH1)、转铁蛋白受体(transferrin receptor protein 1, TFR1)和铁转运蛋白(ferroportin, FPN)在维持机体铁代谢的动态平衡过程中发挥着重要作用^[19]。FTH1 主要负责 Fe²⁺的储存,TFR1 和 FPN 主要负责 Fe²⁺的转运,FTH1、TFR1 和 FPN 表达失衡可导致细胞内铁过载^[20]。此外,高糖环境还可以通过缺氧诱导因子-1 α /血红素加氧酶-1(heme oxygenase 1, HO-1)途径导致肾小管铁超载,诱导肾小管损伤和纤维化^[21]。

线粒体的结构和功能与细胞内铁代谢也有着密切的关系。正如铁死亡的微观形态学所见,线粒体结构、形态改变十分显著。线粒体中铁含量占细胞

铁总量的 20%~50%,是细胞内铁代谢的关键场所,调控着铁的摄取、储存与释放,从而确保细胞内铁代谢平衡。当线粒体能量代谢障碍时,可进一步影响细胞内铁稳态,加速铁死亡进程^[22]。

3.2 氧化应激与脂质过氧化是 DKD 铁死亡重要的病理过程

抗氧化防御失衡导致 LPO 蓄积是造成生物膜损伤的核心环节^[11]。线粒体作为细胞内 ROS 的主要来源,与氧化应激关系密切,LPO 则是继发于氧化应激的产物,破坏细胞结构的完整性^[12]。谷胱甘肽(glutathione, GSH)/谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)是与铁死亡密切相关的抗氧化酶系统,GSH 作为电子供体参与了 GPX4 催化 LPO 的还原过程^[23]。GPX4 主要表达于肾小管上皮细胞,DKD 患者肾小管 GPX4 表达水平明显低于健康人群,是 ESRD 的独立预测因子^[24]。在 DKD 高糖刺激作用下,GSH 浓度处于较低水平,ROS 与线粒体抗氧化酶之间的平衡被打破,促使氧化应激的发生^[25-26]。溶质载体家族 7 成员 11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)、溶质载体家族 3 成员 2(solute carrier family 3 member 2, SLC3A2)是影响 GSH 代谢的关键蛋白,二者共同组成胱氨酸/谷氨酸反向转运体,参与胱氨酸的转运,影响 GSH 的合成,从而介导铁死亡的发生和发展^[11]。

除 GSH/GPX4 外,酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)、核转录因子红系 2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)也介导了 DKD 的氧化应激和脂质过氧化过程^[27-31]。动物模型中,DKD 小鼠 ACSL4 的表达升高,GPX4 的表达降低,较高的 ACSL4 水平增强了细胞对铁死亡的敏感性^[27]。Nrf2 是调节氧化应激稳态的重要因子,通过抗氧化酶作用抑制氧化应激和脂质过氧化^[28]。研究表明,Nrf2 可通过影响 GSH 的合成,调节晚期糖基化终产物,从而减少 ROS 的产生^[29]。Nrf2 缺乏导致 DKD 模型小鼠肾脏广泛炎症细胞浸润和肾小管损伤^[30],靶向上调 Nrf2 的表达可抑制铁死亡,延缓 DKD 的进展^[31]。

4 “虚气留滞”理论与 DKD 铁死亡病机的关联性探讨

DKD 发病过程以“虚气留滞”作为其核心病机,

呈现由初期的“虚气为本”(脾肾亏虚、气阴两虚)至中期的“虚气与留滞兼加并存”(痰湿、瘀血等浊邪阻于肾络),再至后期的“留滞为标”(浊邪化毒,毒损肾络,阴损及阳)的动态演变过程^[4]。铁死亡的铁过载、脂质过氧化等病理环节与 DKD“虚气留滞”所致痰瘀互结、浊毒内蕴的病机演变规律具有微观-宏观对应性。

4.1 线粒体能量代谢与抗氧化防御失衡是“虚气”的微观体现

细胞稳态失衡贯穿 DKD 铁死亡的全过程,具体表现为线粒体能量代谢与氧化-抗氧化系统的稳态失调。气是推动人体生命活动正常运行的精微物质,脾肾气虚状态下,脏腑功能减退,线粒体功能障碍,能量供应缺乏,继发氧化应激及钙平衡失调,导致细胞内质网应激被进一步激活,加剧细胞铁死亡进程^[32-34]。线粒体功能障碍又可进一步影响细胞铁代谢,为铁死亡的发生提供物质基础。此外,研究表明,线粒体动力学异常和功能障碍增加了细胞铁死亡的“易感性”^[35]。从中医学角度,则反映了“虚气”作为禀赋不足之基础,驱动病理产物形成,促进疾病易感或临界转变,在疾病发生发展中的始动作用。与气虚所体现的能量代谢失衡不同,阴虚侧重于氧化-抗氧化系统的失衡。ROS 是氧化应激的产物,GSH/GPX4 轴是与铁死亡密切相关的抗氧化系统。从功能而言,过度蓄积的 ROS 具备“邪气”的特征,GSH 的合成底物半胱氨酸具备“阴气”的特点^[36]。机体在阴虚阳盛的病理证候下,抗氧化防御失衡,半胱氨酸合成不足,细胞内 ROS 大量生成,继发氧化损伤和铁死亡^[19]。因此,线粒体能量代谢与抗氧化防御失衡可视为 DKD“虚气”的微观体现。

4.2 铁过载与 LPO 的产生是“留滞”的生物学基础

细胞内蓄积的 Fe^{2+} 及 LPO 是铁死亡发生过程中的特征性代谢物,这与中医学所认识的痰湿、瘀血等浊邪的性质相通。浊邪有“有形”与“无形”之分,无形浊邪氤氲脏腑,胶着凝滞,日久则由无形之态向有形之实转变,耗损肾中元气^[37]。从铁死亡的发生机制而言, Fe^{2+} 及 LPO 在细胞内过量蓄积,是细胞发生铁死亡的重要物质基础^[1]。LPO 可归属于中医学“痰浊”范畴^[38]。铁死亡过程中,细胞内脂质在过氧化酶的作用下发生过氧化反应,生成大量 LPO 如丙二醛(malondialdehyde, MDA)、4-羟基壬烯醛等堆积,进而破坏细胞结构的完整性和稳定性。中医学“血瘀

证”与铁过载密切相关,瘀血中含有大量碎裂的红细胞,内含丰富的血红蛋白,血红蛋白溶解后可释放大量的游离 Fe^{2+} ,聚集在局部,引起细胞内铁过载^[37-38]。细胞内堆积的 Fe^{2+} 可通过芬顿效应诱发脂质过氧化反应,诱导细胞铁死亡^[39]。研究发现,患者的血瘀证证素与体内氧自由基水平密切相关^[40]。“血不利则为水”,DKD 血瘀生痰,痰浊阻络,相互影响,互为因果。从微观角度分析,破坏后的红细胞残留物堆积,可加强巨噬细胞糖酵解,加速血栓和斑块形成^[41],进一步论证了二者的相关性。

4.3 铁死亡中间代谢物的过度堆积是浊邪化毒的生动体现

脏腑虚损作为精微不化、蕴浊成毒的前提条件,贯穿了 DKD 全程,浊毒又可进一步加重脏腑虚损。在细胞能量代谢与抗氧化防御失衡(“虚气”为本)的背景下,细胞内过度累积的 ROS、 Fe^{2+} 及 LPO 由代谢产物转变为致病因素(浊邪化毒),损害细胞膜的完整性,导致细胞死亡。“虚气”导致线粒体功能障碍,三磷酸腺苷生成不足,进一步促进铁死亡中间代谢物堆积,形成“虚气-毒滞”恶性循环。随着疾病进展,细胞产能耗竭,“虚气”的本质由气虚向阳虚转变,加速细胞铁死亡进展。这一过程反映了 DKD 患者体内浊邪产生并向毒邪转化,毒损肾络,阴损及阳的动态病机演变,也恰恰是“虚气”与“留滞”关系的真实写照。详见图 1。

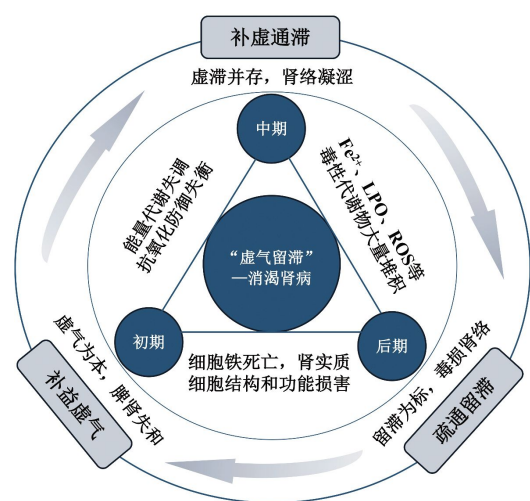


图1 疾病分期背景下DKD“虚气留滞”病机与铁死亡的关联示意图

Fig.1 Schematic illustration of the relationship between the "qi deficiency leading to pathogenic accumulation" pathogenesis and ferroptosis in DKD across disease stages

5 “虚气留滞”理论指导下的 DKD 铁死亡靶点干预策略

中医药以“虚气留滞”作为核心病机,补虚、通滞作为基本治则,防治 DKD 疗效显著。根据 DKD 初期、中期及后期标本虚实的动态变化,结合铁死亡不同阶段的干预靶点,分别制定了补益“虚气”、补虚通滞、疏通留滞的治疗大法。

5.1 补益“虚气”——调补脾肾,益气养阴

疾病初始,下元不足,脾失健运,先后天失于充养,精气生化乏源,久则脏腑阴阳失衡,水不制火,阴虚而生内热。此阶段患者多表现为倦怠乏力,自汗盗汗,口干多饮,心悸气短,腰膝酸软,头晕耳鸣,五心烦热,舌淡红,少苔,脉细数无力等症。治疗应以益气养阴、填精补肾、健脾益气为主。临床多选用黄芪、人参、茯苓、麦冬、甘草等补气健脾、益气养阴,配合杜仲、黄精、熟地黄、五味子补肾填精为主,兼有内热者可佐黄芩、知母以清热。研究发现,黄芪、甘草、黄精、知母可通过上调 GPX4/GSH 表达,增强细胞抗氧化能力,改善细胞内的氧化还原稳态,从而抑制 DKD 铁死亡^[43-46]。另外,黄精、黄芪、茯苓还可以通过多种途径改善线粒体能量代谢,保护线粒体结构,维持线粒体功能^[47]。参芪地黄汤可通过 Nrf2/HO-1/GPX4 信号轴改善线粒体膜和线粒体嵴的形态结构,调节细胞能量代谢,保护高糖环境下的人肾小管上皮细胞^[48]。由黄芪、黄精、五味子、红参等健脾益气类中药制成的中药复方益糖康通过激活 SLC7A11、GPX4,调节机体氧化还原平衡,抑制 DKD 大鼠的肾小管损伤^[49]。

5.2 补虚通滞——活血祛瘀,化痰降浊

疾病中期,气化失司,湿浊内蕴,瘀血形成,痰湿与瘀血互结,浊邪内生。邪气凝聚进一步阻碍肾之体用,加重脾不散精,致气血不和,络中空虚。此阶段患者常表现为胃脘痞塞不通,腹胀纳呆,口干口渴,肢体水肿,腰膝酸痛,舌暗红,苔白腻,脉弦涩等症。治疗应以通为补,重视祛除体内瘀血、痰浊等邪气,以防病情恶化。临床多选用当归、川芎、泽兰、白芥子等草木之品活血化瘀、化痰通络,活血兼顾养血,祛邪不忘扶正,改善 DKD 患者微循环障碍。研究表明,当归可抑制 DKD 小鼠肾脏细胞的线粒体裂变,改善线粒体功能障碍^[50]。白芥子可减少 LPO 在细胞内的蓄积,抑制铁死亡^[51-52]。补阳还五汤通过减少

细胞内 LPO 蓄积,并介导 TFR1、FTH1 的表达以调节细胞内铁过载,减轻 DKD 小鼠肾组织病理损伤^[53]。活血地龟汤通过 Nrf2/FPN1 信号传导减轻 DKD 小鼠足细胞铁过载,抑制足细胞铁死亡进程^[54]。

5.3 疏通留滞——通腑解毒,温阳通络

病至后期,脾肾衰败,阴损及阳,患者本虚标实的病机特点日益突出,但本虚的内核发生了转变。本虚以脾肾阳虚为主,标实以湿毒、瘀毒、浊毒、粪毒等各种毒邪内蕴,积聚肾络,变证百出。患者常表现为面目及肢体周身水肿,畏寒肢冷,皮肤暗黑,纳呆便溏,恶心呕吐,大便不通,舌淡暗,苔白,脉沉细等症。此阶段排泄毒邪以祛除致病之源,温阳通络以恢复肾之气化是治疗的基本原则。临床多选用番泻叶、大黄、芒硝等通腑解毒、祛除毒邪,使毒素从大便而去;活血通络则选用水蛭、地龙、全蝎等虫类药物搜剔肾络邪气;温补肾阳常选用补骨脂、附子、肉桂等扶阳化气。研究表明,番泻叶、大黄通过调节 Nrf2 介导的信号通路减少 MDA、ROS 的产生,延缓 DKD 肾纤维化^[55-56]。补骨脂可抑制氧化应激,改善线粒体功能,减少 LPO 的产生,抑制 DKD 肾纤维化,改善肾功能^[57]。中药复方糖肾宁(由黄芪、金樱子、大黄、川芎组成)可显著减少肾组织 MDA 及 Fe^{2+} 含量,减少 Fe^{2+} 在肾小管的分布^[58]。真武汤通过抑制氧化应激反应,调控 Nrf2/HO-1/GPX4 信号通路,改善 DKD 小鼠的肾脏损伤^[59]。水蛭颗粒则通过调节 FPN1 表达,减少 DKD 肾脏铁蓄积,减少胞内 ROS 水平,缓解肾脏病理损伤^[60]。

6 结语

“虚气留滞”作为 DKD 病机的总概括,在 DKD 初期,脾肾气虚、气阴两虚反映了消渴肾病虚损的发病基础,调节线粒体能量代谢及氧化-抗氧化平衡是此阶段的重点;DKD 中期本虚仍在,但痰浊、瘀血内生,留滞肾络,此期虚滞并存,虚轻滞重,从铁死亡角度, Fe^{2+} 、ROS 及 LPO 在细胞内大量蓄积,是决定细胞是否存活的关键时期;DKD 后期,“虚气”由气阴两虚向阴阳俱虚转变,“留滞”发生了浊邪向毒邪的变化,胞内蓄积的大量毒素已导致细胞结构和功能的损害,此期尽早清除毒性病理产物,保护残存细胞功能是当务之急,同时增加线粒体产能,防止疾病进一步恶化。当前研究处于发展阶段,一些问题仍有

待进一步深入探讨。今后可挖掘铁死亡在中药复方乃至经典名方组方思路中的中医学内涵,并完善疾病不同分期下铁死亡相关靶点及通路网络,以构建更加全面的防治策略。

参考文献

- [1] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病诊断、预后评估和生物标志物应用专家共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(8): 771–784.
- [2] VAN RAALTE D H, BJORNSTAD P, CHERNEY D Z I, et al. Combination therapy for kidney disease in people with diabetes mellitus[J]. *Nature Reviews Nephrology*, 2024, 20(7): 433–446.
- [3] 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.
- [4] 柳红芳, 张先慧. 糖尿病肾病“虚气留滞”病机探微[J]. 北京中医药大学学报(中医临床版), 2012, 19(6): 4–6.
- [5] WEI M Y, LIU X X, TAN Z J, et al. Ferroptosis: A new strategy for Chinese herbal medicine treatment of diabetic nephropathy[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2023, 14: 1188003.
- [6] 金雨静, 黄世敬, 王永炎. “虚气留滞”病机理论的考证与发挥[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(12): 6310–6318.
- [7] 安琪, 杨宇峰, 石岩. 基于“虚气留滞”探讨足细胞自噬在糖尿病肾脏病中的作用[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(8): 124–128.
- [8] 梅洁, 徐哲宇, 于欣卉, 等. 柳红芳基于“平治于权衡, 去宛陈莖”辨证论治糖尿病肾病经验[J]. 中国医药导报, 2024, 21(21): 129–134.
- [9] 张悦, 孙伟. 孙伟教授“温阳”、“护阴”法辨治糖尿病肾病经验[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2024, 25(2): 99–101.
- [10] 谭莹, 余江毅. 基于“气虚生毒”学说辨治糖尿病肾病[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(11): 109–113.
- [11] ROCHETTE L, DOGON G, RIGAL E, et al. Lipid peroxidation and iron metabolism: Two corner stones in the homeostasis control of ferroptosis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 24(1): 449.
- [12] 胡云浩, 凡一诺, 陈志文, 等. 线粒体稳态和铁死亡在骨代谢紊乱中的作用机制[J]. 中国骨质疏松杂志, 2024, 30(11): 1705–1710, 1716.
- [13] WU Q R, HUANG F J. Targeting ferroptosis as a prospective therapeutic approach for diabetic nephropathy[J]. *Annals of Medicine*, 2024, 56(1): 2346543.
- [14] 李颖娟, 任婉婷, 刘新艳. 铁死亡的相关机制及其对糖尿病肾病影响的研究进展[J]. 中国医药导报, 2024, 21(13): 184–187.
- [15] ZHAO L J, ZOU Y T, ZHANG J L, et al. Serum transferrin predicts end-stage renal disease in type 2 diabetes mellitus patients[J]. *International Journal of Medical Sciences*, 2020, 17(14): 2113–2124.
- [16] WANG X H, LI Q, SUI B Z, et al. Schisandrin A from schisandra chinensis attenuates ferroptosis and NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in diabetic nephropathy through mitochondrial damage by AdipoR1 ubiquitination[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, (1): 5411462.
- [17] XING L N, GUO H J, MENG S X, et al. Klotho ameliorates diabetic nephropathy by activating Nrf2 signaling pathway in podocytes[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2021, 534: 450–456.
- [18] WU Y, ZHAO Y, YANG H Z, et al. HMGB1 regulates ferroptosis through Nrf2 pathway in mesangial cells in response to high glucose[J]. *Bioscience Reports*, 2021, 41(2): BSR20202924.
- [19] BAYIR H, DIXON S J, TYURINA Y Y, et al. Ferroptotic mechanisms and therapeutic targeting of iron metabolism and lipid peroxidation in the kidney[J]. *Nature Reviews Nephrology*, 2023, 19(5): 315–336.
- [20] MUHOBERAC B B, VIDAL R. Iron, ferritin, hereditary ferritinopathy, and neurodegeneration[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2019, 13: 1195.
- [21] FENG X M, WANG S, SUN Z C, et al. Ferroptosis enhanced diabetic renal tubular injury via HIF-1 α /HO-1 pathway in db/db mice[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2021, 12: 626390.
- [22] 王雪松, 康弟, 王莹莹, 等. 铁死亡: 从分子到疾病[J/OL]. 细胞与分子免疫学杂志, 1–38[2025-09-25]. <https://doi.org/10.13423/j.cnki.cjcmi.010000>.
- [23] KRÜMMEL B, PLÖTZ T, JÖRNS A, et al. The central role of glutathione peroxidase 4 in the regulation of ferroptosis and its implications for pro-inflammatory cytokine-mediated β -cell death[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)–Molecular Basis of Disease*, 2021, 1867(6): 166114.
- [24] WANG Y H, CHANG D Y, ZHAO M H, et al. Glutathione peroxidase 4 is a predictor of diabetic kidney disease progression in type 2 diabetes mellitus[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, (1): 2948248.
- [25] KIM S, KANG S W, JOO J, et al. Characterization of ferroptosis in kidney tubular cell death under diabetic conditions[J]. *Cell Death & Disease*, 2021, 12: 160.
- [26] SU S S, MA Z C, WU H, et al. Oxidative stress as a culprit in diabetic kidney disease[J]. *Life Sciences*, 2023, 322: 121661.
- [27] WANG Y, BI R, QUAN F, et al. Ferroptosis involves in renal tubular cell death in diabetic nephropathy[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2020, 888: 173574.
- [28] TIAN S S, YANG X P, LIN Y, et al. PDK4-mediated Nrf2 inactivation contributes to oxidative stress and diabetic kidney injury[J]. *Cellular Signalling*, 2024, 121: 111282.
- [29] TANASE D M, GOSAV E M, ANTON M I, et al. Oxidative

- stress and NRF2/KEAP1/ARE pathway in diabetic kidney disease (DKD): New perspectives[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(9): 1227.
- [30] LIU Y X, URUNO A, SAITO R, et al. Nrf2 deficiency deteriorates diabetic kidney disease in Akita model mice[J]. *Redox Biology*, 2022, 58: 102525.
- [31] 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.
- [32] RANA S S. Endoplasmic reticulum stress induced by toxic elements: A review of recent developments[J]. *Biological Trace Element Research*, 2020, 196(1): 10–19.
- [33] 李国栋, 李改杰, 李 丽, 等. 基于线粒体功能障碍探讨气虚的生物学基础[J]. *环球中医药*, 2023, 16(9): 1844–1847.
- [34] LI J, JIA Y C, DING Y X, et al. The crosstalk between ferroptosis and mitochondrial dynamic regulatory networks[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2023, 19(9): 2756–2771.
- [35] GUO J Y, ZHOU Y H, LIU D F, et al. Mitochondria as multifaceted regulators of ferroptosis[J]. *Life Metabolism*, 2022, 1(2): 134–148.
- [36] 丁少唯, 王 琳, 孙金蕊, 等. 从铁死亡分析糖尿病肾脏病“肾络癥瘕”病机内涵[J]. *中医学报*, 2024, 39(11): 2290–2293.
- [37] 赵进喜, 庞 博. 中医学“浊”的涵义及其临床意义[J]. *中医杂志*, 2009, 50(7): 581–584.
- [38] 宋剑南. 从生物化学角度看痰及痰瘀相关[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2000, 6(3): 40–43.
- [39] 范 筱, 徐立柱, 陶经纬, 等. 脊髓损伤“气滞血瘀”病机理论与铁死亡的关系[J]. *世界中医药*, 2024, 19(8): 1188–1191.
- [40] 刘军莲, 宋剑南. 中医血瘀证本质研究概况[J]. *辽宁中医杂志*, 2006, 33(9): 1091–1093.
- [41] 刘青青, 刘文宾, 叶宝东. 基于“虚、瘀、毒”探讨铁过载-铁死亡转化机制[J]. *新中医*, 2023, 55(24): 193–197.
- [42] DUAN G Y, LI J J, DUAN Y H, et al. Mitochondrial iron metabolism: The crucial actors in diseases[J]. *Molecules*, 2023, 28(1): 29.
- [43] HUANG D, SHEN P C, WANG C, et al. Calycosin plays a protective role in diabetic kidney disease through the regulation of ferroptosis[J]. *Pharmaceutical Biology*, 2022, 60(1): 990–996.
- [44] TAN H T, CHEN J X, LI Y C, et al. Glabridin, a bioactive component of licorice, ameliorates diabetic nephropathy by regulating ferroptosis and the VEGF/Akt/ERK pathways[J]. *Molecular Medicine (Cambridge, Mass)*, 2022, 28(1): 58.
- [45] 刘 赫, 李函舟, 张 辉, 等. 黄精多糖对糖尿病肾病大鼠铁死亡的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2023, 30(8): 126–130.
- [46] ZHAO C P, PU Z J, GAO J, et al. "Multiomics" analyses combined with systems pharmacology reveal the renoprotection of mangiferin monosodium salt in rats with diabetic nephropathy: Focus on improvements in renal ferroptosis, renal inflammation, and podocyte insulin resistance[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2023, 71(1): 358–381.
- [47] 文晓晨, 王 英, 刘若实, 等. 中药干预线粒体功能障碍治疗糖尿病肾病研究进展[J/OL]. *中国实验方剂学杂志*, 1–14[2025–09–25]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfx.20251995>.
- [48] 王智槟, 邹晓玲, 邹译娴, 等. 基于 Nrf2/HO-1/GPX4 信号轴探讨参芪地黄汤抑制高糖诱导人肾小管上皮细胞铁死亡的作用机制[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(19): 5337–5344.
- [49] 李艳春. 中药复方益糖康调控 SLC7A11/GPX4 介导的铁死亡防治糖尿病肾脏损伤的机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2022.
- [50] 王江侠, 杨丽霞, 米登海, 等. 当归多糖对糖尿病肾病 KK-Ay 小鼠肾脏 AMPK 信号通路及线粒体自噬的影响[J]. *中草药*, 2023, 54(10): 3189–3196.
- [51] 陆江华, 刘爱军. 西红花酸调控 Nrf2/HO-1 通路抑制高糖诱导人肾小球系膜细胞铁死亡[J]. *中药新药与临床药理*, 2023, 34(1): 8–15.
- [52] ALAOFI A L. Sinapic acid ameliorates the progression of streptozotocin (STZ)-induced diabetic nephropathy in rats via NRF2/HO-1 mediated pathways[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 11: 1119.
- [53] 郑琳琳, 郭登洲. 补阳还五汤对糖尿病肾病小鼠铁死亡的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(17): 34–41.
- [54] 张知宜, 王学艺, 李 冰, 等. 基于 Nrf2/FPN1 信号通路探究活血地龟汤对糖尿病肾病小鼠肾脏足细胞铁积累和铁死亡的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2024, 31(12): 105–111.
- [55] 丁 阳, 王 利. 基于 Nrf2/HMOX-1 铁死亡信号通路探讨番泻叶苷 A 治疗糖尿病肾病的机制[J]. *中医药信息*, 2021, 38(7): 36–39.
- [56] JI J, TAO P Y, WANG Q, et al. Emodin attenuates diabetic kidney disease by inhibiting ferroptosis via upregulating Nrf2 expression[J]. *Aging*, 2023, 15(15): 7673–7688.
- [57] PARK J, SEO E, JUN H S. Bavachin alleviates diabetic nephropathy in db/db mice by inhibition of oxidative stress and improvement of mitochondria function[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2023, 161: 114479.
- [58] 陈纯苇, 单晓萌, 邹大威, 等. 糖肾宁对糖尿病肾病小鼠肾小管损伤及铁蛋白自噬介导的铁死亡的影响[J]. *时珍国医国药*, 2023, 34(8): 1871–1875.
- [59] 赵 哲, 陈光顺, 白 敏, 等. 基于 Nrf2/HO-1/GPX4 信号通路探讨真武汤改善脾肾阳虚型糖尿病肾病小鼠的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(15): 29–37.
- [60] CAO M H, YANG J X, YE H, et al. Leech granules inhibit ferroptosis and alleviate renal injury in mice with diabetic kidney disease[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2025, 337: 118995.