

基于“肾络伏毒”论治肝豆状核变性肾脏损伤

刁珂^{1,2,3,4}, 杨文明^{2,3,4*}, 李祥^{2,3,4}, 杨悦^{2,3,4}, 杨玉龙^{2,3,4},
饶志红^{2,3,4}, 方淑珍^{2,3,4}, 丁宇峰^{2,3,4}

(1. 中国中医科学院中药资源中心, 北京 100700; 2. 安徽中医药大学第一附属医院, 合肥 230031;
3. 新安医学教育部重点实验室, 合肥 230038;
4. 合肥综合性国家科学中心大健康研究院新安医学与中医药现代化研究所, 合肥 230601)

[摘要] 肝豆状核变性, 又名Wilson病(WD)是ATP7B基因突变导致铜代谢障碍的遗传性疾病, 基因突变导致铜蓝蛋白合成障碍, 铜经胆汁排泄异常而在各个器官病理性沉积, 最终导致多器官损害。WD肾脏损伤起病隐匿, 症状特异性低, 治疗难度大。作者在既往研究的基础上, 以中医络病理论为指导, 结合伏毒理论, 提出肾络伏毒是WD肾脏损伤的主要发病机制, 正虚邪伏是发病的前提条件, 邪伏成毒是病变的关键过程, 毒损肾络是病变的最终结局, 据此创立以扶正解毒通络为法则, 综合辨证, 随证治之, 应用临床, 为中医辨证治疗WD肾脏损伤提供了新的思路。

[关键词] 肝豆状核变性肾脏损伤; 肾络; 伏毒; 病因; 病机; 治疗

[中图分类号] R242; R256.4; R742.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2025)15-0132-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20242395

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240802.1722.007>

[网络出版日期] 2024-08-05 10:02:03



Treatment of Renal Injury in Wilson Disease Based on Pathogenesis of Latent Toxin in Kidney Collaterals

DIAO Ke^{1,2,3,4}, YANG Wenming^{2,3,4*}, LI Xiang^{2,3,4}, YANG Yue^{2,3,4}, YANG Yulong^{2,3,4},
RAO Zhihong^{2,3,4}, FANG Shuzhen^{2,3,4}, DING Yufeng^{2,3,4}

(1. National Resource Center for Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 2. The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China;
3. Key Laboratory of Xin'an Medicine, Ministry of Education, Hefei 230038, China;
4. Center for Xin'an Medicine and Modernization of Traditional Chinese Medicine, Institute of Health and Medicine, Hefei Comprehensive National Science Center, Hefei 230601, China)

[Abstract] Hepatolenticular degeneration, also known as Wilson disease (WD), is a hereditary disease caused by mutations in the ATP7B gene, leading to copper metabolism disorders. Gene mutations result in impaired synthesis of copper-binding protein, and abnormal excretion of copper through bile leads to pathological deposition of copper in various organs, ultimately causing multi-organ damage. The insidious onset and low specificity of symptoms make it difficult to diagnose this disease. On the basis of existing studies and the theory of latent toxin, this paper proposes that latent toxin in kidney collaterals is the main pathogenesis of renal injury in WD. It is pointed out that health Qi deficiency and latent pathogen are the premises for the occurrence of this disease, and the transformation of latent pathogen into toxin is the key pathological process. Toxin damaging kidney collaterals is the ultimate result. According to the pathogenesis, this paper proposes the treatment principle of reinforcing healthy Qi and resolving toxin and

[收稿日期] 2024-05-10

[基金项目] 国家自然科学基金区域创新发展联合基金项目(U22A20366);安徽省中医药科技攻关专项(202303a07020004);安徽高校协同创新项目(GXXT-2020-025);2022年安徽省临床医学研究转化专项(202204295107020066)

[第一作者] 刁珂, 在读博士, 从事神经系统锥体外系疾病临床与基础研究, E-mail: diaoke94@126.com

[通信作者] * 杨文明, 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 从事神经系统锥体外系疾病临床与基础研究, Tel: 0551-62838512, E-mail: yangwm8810@126.com

treatment based on syndrome differentiation. This review provides new ideas for the diagnosis and treatment of renal injury in WD with traditional Chinese medicine.

[Keywords] renal injury in Wilson disease; kidney collaterals; latent toxin; etiology; pathogenesis; treatment

肝豆状核变性,又名Wilson病(WD),是ATP7B基因突变导致的铜代谢障碍性疾病,铜蓝蛋白功能障碍导致铜经胆汁排泄异常,过量的铜沉积在肝、脑、肾、角膜等脏器结构中,出现肝功能障碍、神经精神症状、肾脏损害、角膜Kayser-Fleischer(K-F)环等临床表现^[1]。WD全球患病率为1:50 000~1:30 000,我国发病率高于其他国家和地区^[2],近20年文献报道表明,WD肾脏损伤发生率可高达52%^[3],WD患者的肾脏是WD最常受累的脏器之一。肾脏为人体重要代谢器官,慢性肾损伤是导致病情加重甚至死亡的重要原因,也是临床治疗的痛点和难点。肾脏损伤可发生在WD的任何一个时期,以血尿、蛋白尿、氨基酸尿、面部及下肢浮肿等慢性肾损害表现为主^[4],但其机制目前尚不明确。其中肾脏纤维化是包括WD肾病在内的所有慢性肾脏疾病发展的病理基础,也是进展至终末期肾病的共同病理过程,肾脏纤维化可引起肾小管萎缩和肾小管组织结构的永久性破坏,最终导致肾脏正常器官功能丧失,进而不可避免地危及其他系统功能,最终导致死亡结局。目前青霉胺等金属螯合剂仍是西医治疗WD的主要药物,但青霉胺的肾小球损伤不良反应^[5]无疑会使患者本就受损的肾脏结构和功能雪上加霜,同时驱铜药的应用可导致患者病情恶化、过敏反应、免疫损伤、骨髓抑制等不良反应,也限制了此类药物在临床中的进一步应用^[6]。不同于西药作用的单一靶点,中医药作用具有多靶点、多环节、多途径的优势,诊疗过程中更注重整体观念,强调人的整体功能,无论是在肾脏纤维化还是在WD的治疗中均取得了良好收效。WD肾脏损伤的发生率高,肾单位受损往往不可逆转,其起病隐匿,症状特异性低,临床极易误诊、漏诊,故早期发现、早期干预十分必要。因此,加强对WD肾脏损伤的中医辨识,并给予中医药早期干预,对WD患者的临床预后和生存质量改善,具有极其重要的价值。

1 肾络伏毒的理论基础

中医并无“肝豆状核变性”之病名,但据其临床表现,可归属“肝风”“痉证”“鼓胀”等病证,合并肾脏损伤表现者,可归为“水肿”“尿浊”之范畴。WD病因病机的探索之路较为曲折,根据其临床表现,多数学者曾认为“肝风内动”是本病的基本病机,遵《黄帝内经》中“诸风掉眩,皆属于肝”的病机理论,认为“肝风内动”是本病的主要病机,应用贝壳类和虫类药物以平肝息风,却因此类药物铜含量过高而使临床症状反而加重,因此认为本病不能单以“肝风内动”论之。随着对WD疾病认识的不断加深,不同医家对WD具体病机的认识各有侧重,有学者认为本病主要责之先天不足,肝肾亏虚,铜毒内聚,酿生血浊^[7];也有学者认为铜毒为本病的直接病因,痰瘀湿热相兼胶结,累及肝脾肾,提出“铜毒内聚、肝胆湿热、痰瘀内蕴”之说^[8]。病机演变导致肾脏受累,故而WD患者极易出现肾脏损害。课题组前期在大量文献及临床研究基础上,将伏邪理论应用至WD病因病机中,创造性提出WD

的三级伏邪学说,一级伏邪为遗传因素,即基因突变之邪,二级伏邪为铜毒之邪,三级伏邪为代谢产生的痰瘀之邪^[9],同时探讨了“毒邪”在WD发病中的作用,结合本病病程长、病位深的特点,指出“伏毒”是WD发病的重要病因,同时阐释了WD伏毒的性质及特点,提出伏毒阻络是WD的基本病因病机^[10]。本文以此为基础,进一步探讨了伏毒损伤肾脏的具体机制,阐释肾络伏毒病因病机的理论基础,以便为WD肾脏损伤防治策略的深化、细化和精准化提供依据。

1.1 肾络的认识 络者,络脉也,其概念首见于《黄帝内经》。《黄帝内经·灵枢·脉度》云:“经脉为里,支而横者为络,络之别者为孙”,提出了脉分经、络、孙,说明络脉是自经脉支横别出、逐级细分、遍布周身的网状结构。其较经脉更为细小,密如蛛网,布散全身。根据循行部位,络脉可分为分布于体表和皮肤黏膜的阳络以及循行于体内、布散于脏腑区域的阴络。阴络则可根据其分布的脏腑不同而进一步分为心络、肝络、肾络等。肾络则是指分布在肾脏区域中的阴络,是肾脏结构和功能的有机组成部分。关于经络的实质目前尚无定论,主流学界现存在神经论、血管体液论、结缔组织论、生物场能量论四大流派及由此衍生出的多种假说^[11],但也有学者认为经络的本质是一种“动态形式”而非具有专门的解剖结构^[12],故肾络的对应解剖位置目前众说纷纭。

肾络气血具有双向流动、末端流通、面性弥散,血流缓慢,血流量大,津血互换,营养代谢,分清别浊的结构和功能特点^[13]。从肾脏解剖结构来看,肾络与肾小球微血管有较高契合度。西医学中由肾小体和肾小管构成的肾单位是肾结构和功能的基本单位,肾小球是肾单位的重要组成部分,其含丰富的毛细血管丛,自肾动脉分支支横别出、逐级细分、细窄迂曲,形态上与中医学中“络”极其类似,且肾小球入球小动脉粗而短,出球小动脉细而长,毛细血管层层包绕,使得肾小球的毛细血管压力偏高,肾脏血流阻力增加、血流速度变缓及血液黏稠度升高,这与肾络“血流量大、血流缓慢”的特征不谋而合。从生理功能来看,肾络与肾小球及肾小管极为相似。肾小球作为第一道滤过屏障,可选择性滤过血中的水分和机体代谢废物,阻止有效成分滤出,其滤过后产生的原尿再经肾小管将葡萄糖及氨基酸重吸收入血,最终产生尿液排出体外,这种“选择滤过、分清别浊、去粗存精”的功能与肾络相符合。从WD肾脏病理变化来看,肾络可以定义为肾实质。WD患者的肾超微结构报告显示,铜颗粒沉积诱发的肾脏结构损伤可随沉积程度不同逐渐累及整个肾实质,其中以肾小管的近曲及远曲节段、肾小球囊受累最重^[14]。前期光镜下可见肾小管尤其是近曲小管上皮细胞肿胀变性、基底膜增厚、上皮细胞扁平化,少数管内可见红细胞及血红蛋白管型,部分远曲小管上皮呈轻度脂肪变性,肾小球毛细血管管腔狭窄或闭塞、间质增多。电镜下可见近曲小管上皮细胞刷状缘消失、结构紊乱,肾小球、肾小管基底膜均增厚,上皮细胞

胞浆中线粒体密度增加,中心呈囊状空腔结构改变。后期由于铜沉积的进一步加重,肾脏再吸收障碍导致碳酸氢盐从尿中丢失,盐类结晶沉积在肾锥体及肾窦内,导致肾髓质钙质沉积^[15],自此损伤弥漫至整个肾实质。WD肾脏损伤是一个随铜沉积逐渐加重的慢性久病过程,其始微,其损重,其治难,符合“久病入络”的病理过程,又因络脉为病易滞易瘀、易入难出、易积成形,故常胶着痼结、缠绵难愈。

1.2 伏毒的提出 “伏毒”理论源自“伏邪”。何为伏?《广雅》谓:“伏,藏也”,匿藏。何为邪?《广韵》谓“邪,鬼病,不正也”,不正则为邪。“伏邪”即指藏于体内不立即发病的病邪。清·刘吉人《伏邪新书》曰:“感六淫而不即病,过后方发者总谓之曰伏邪,已发者而治不得法,病情隐伏,亦谓之曰伏邪;有初感治不得法,正气内伤,邪气内陷,暂时假愈,后仍复作者亦谓之伏邪;有已发治愈,而未能尽除病根,遗邪内伏后又复发亦谓之伏邪”。可见伏邪是一种客观存在的现象,且其产生与感邪后伏而不发及治疗不当等因素相关。何为毒?《广韵》有云:“毒,害也”。何为害?亢为害。《黄帝内经·素问·六微旨大论》中“亢则害,承乃制,制则生化”是对正常机体脏腑、气血协调能力的高度概括,生理状态下,一物亢必得有一物制,制后乃生,由生而化,由微及著,如此保持机体“有制之常”的生理稳态。但如若承制失常,一方强盛,则机体失正,处于“无制之变”的病理紊乱状态。毒为邪之盛,亢为盛之极,亢极有害则难以制约,蕴藏蓄积,郁久顽恶,偏戾乖张,是为毒邪。毒偏盛则正必偏衰,毒强无所制,则毒愈向强,正愈向弱,强弱相残,损坏形体,生化衰竭。这一过程在《黄帝内经·素问·五常政大论》中被描述为“夫毒者,皆五行标盛暴烈之气。”在《金匱要略心典》中则为:“毒者,邪气蕴蓄不解之谓。”无论是邪盛成毒还是邪蕴成毒,毒邪的本质均是机体生克制化失调,脏腑及气血运行失常使体内的生理或病理产物不能及时排出,蕴积体内过多而生成^[16]。综上所述,“伏毒”是指内外多种致病的毒邪潜藏人体某个部位,具有伏而不觉、过时而发、发时始显、由里达外的病理特性^[17]，“伏”字不仅仅是指毒邪的性质,更是指毒邪藏于人体的过程,这种伏而不觉和发时始显的双重特性,使得伏毒既有隐伏缠绵暗耗等属阴的一面,又有暴戾杂合多变等属阳的一面,阴阳交叉,错综复杂,故伏毒为病极为难治。

WD患者往往儿童青少年起病。研究表明大部分患者发病年龄在20岁之前^[18],有文献报道的最小发病者年龄仅为9个月^[19]。除少数可出现隐匿性肝硬化外,患者5岁前多不出现临床症状,但此时由于机体铜代谢障碍,铜离子已在肝脏内缓慢蓄积,肝细胞脂肪浸润及肝小叶增生等病理变化已经形成,故病情隐伏潜藏极难被发现。5~10岁时患者肝脏内铜离子蓄积达到饱和状态,肝组织发生坏死并向血液中释放大量的铜,铜离子向肝以外的各组织沉积,此时部分患者临床可出现相应脏器受损的症状和体征。由于不同器官对铜离子亲和力不同,10岁后患者脑、肾、角膜等其他部位铜离子沉积的相应临床症状出现的先后顺序亦不相同,在这其中大脑高度的亲铜性和自身的易损性使得脑组织受损往往首当其冲^[20]。不同于肝型患者持续性血清氨基转移酶增

高、急性或慢性肝炎、肝硬化、暴发性肝功能衰竭等明显肝损伤临床表现和脑型患者运动障碍、肌张力障碍及明显的精神症状^[21],多数WD肾脏损伤患者的尿素氮和肌酐值往往在正常范围内,肾小管功能障碍的范围从尿量增加到范可尼综合征不等,部分患者早期甚至没有明显临床表现,因此WD患者的肾脏损害可能是一个慢性的病理过程^[4]。这与伏毒隐伏、缠绵、暗耗的阴性病理特点颇为一致。

铜作为人体必不可少的氧化还原活性金属,参与神经递质合成、神经髓鞘形成、色素形成、结缔组织合成和铁代谢等生理过程。铜既是必需的又是有毒的,其数量、氧化还原状态和形态都受到严格的调控,以维持细胞的正常生理状态^[22]。铜稳态受损会对人体健康产生极其不利的影响。中医最早关于金属毒性的文献记载可追溯至《中藏经》,其云:“金石毒发而致毙”,又明确指出金石毒为“蓄毒致病”,虽未对“金石”进行进一步分类,但也明确了金属过量蓄积成毒其性之酷烈。WD是典型的铜超载疾病,铜离子过量累积,则为铜毒。铜超载产生大量活性氧(ROS)和羟自由基,过量的铜介导ROS的形成,通过氧化应激直接或间接地影响肾脏的各个方面,包括血管反应性和肾血流动力学、肾小球滤过、肾小管重吸收和肾小球各段分泌。ROS可借由信号分子通过应激敏感途径诱导细胞损伤或纤维化反应,引发大分子损伤,从而导致肾细胞凋亡、坏死、基因表达改变、组织损伤进展^[23],最终造成肾功能异常和难以逆转的肾衰竭。此外,无论是否合并肾脏损伤,多数WD患者临床均有四肢抖动,烦躁不安,静卧不宁,肢体拘急,言语含糊或奔走叫喊,舌红或偏红,舌苔黄腻,脉弦滑数等中医阳热之证表现。WD病变涉及机体多个器官,临床往往数个系统损伤并发,如病至极期,病情不断恶化,则瘵厥、出血、神昏、关格、鼓胀等变证丛生。若救治及时或可渐趋平稳,但因自身铜代谢异常导致疾病会蓄势再发,或此次余毒未尽,终究遗患无穷。这又与伏毒暴戾、杂合、多变的阳性病理特点不谋而合。

2 毒阻肾络是WD肾脏损伤的主要病机

“伏毒”与“肾络”关系密切。《针灸大成》载:“经脉十二,络脉十五,外布一身,为气血之道路也。其源内根于肾,乃生命之本也”。经络为气血出入之总途,也是伏毒传变之通路。络脉者,常则通,变则病,变则病络生,病络生则络病成。肾络通畅,升降自如,开阖有度,收放有节,出入正常,则肾藏精、主水、主气化、主二便、司开阖等功能得以正常运行,机体生理活动得以有效维护,水火既济,燥湿相制,资其化源,形神如一,百病不生。肾络为病,内外合因,内者多为先天不足,外者责之久病入络。毒邪所以入络,皆因络虚,肾络空虚,气机不能流贯以御邪,邪毒趁虚内侵伏于肾络,伏毒隐匿,易入难出,变生诸证,毒阻肾络,肾络受损,肾之体用俱伤。

2.1 禀赋不足,胎毒为患 《片玉心书》曰:“男女交媾,精血凝结,毒亦附焉。”《温病条辨》谓:“先天之毒,藏于肾脏。”中医学认为肾为先天之本、藏精之所,故肾中精气来源于先天、禀受自父母。如父母先天根藏不足、正气虚损,则胎儿必定禀赋不足,若复感父母先天遗毒邪气,则蓄积伏藏于肾,即所谓“胎毒”^[24]。现代遗传学认为,WD是进行性隐性遗传的单

基因疾病。患者从携带致病基因但不发病的亲代双方处各遗传到一条带有缺陷基因的染色体,父母携带致病基因但不发病,此为父母之先天根藏不足,子代必有正虚之患,携突变之邪而育胞胎,则子代必有禀生之邪。

肾为先天成形之脏,《寿世青编》载:“是故人未有此身,先生两肾,盖婴儿未成,先结胞胎,其象中空,一茎透起,形如莲蕊。一茎即脐带,莲蕊即两肾也,为五脏六腑之本,十二脉之根,呼吸之主,三焦之原。”即父精母血相合成胞胚后至胎儿未成形时,中医学意义上的“肾”即生成。现代医学证明最早自孕10周起,胎儿肾小球数量即逐步增长,胎龄12周末时肾近曲小管刷状缘即开始分化、肾小管上皮细胞开始运转,可形成尿液,此时机体排泄及调节内环境稳定的功能虽仍主要依靠胎盘完成,但可以确定此时已具备了肾脏的排泌功能,即此时功能意义上的肾络已经形成。至胎龄36周,肾单位的数量达到成人水平,肾脏结构才基本发育完整^[25],因此我们可以认为肾络早于肾脏先成形。父母交媾使致病之邪成形,伏于胎儿先天之精,肾为精之所,肾络必有先天遗毒邪气寄伏。“禀受之病,与生俱生者是也”,突变之邪蛰伏肾络,随胞胎发育成形根深营坚,借由密如蛛网的络脉系统自肾络传达布散至胎儿全身脏腑之络。待母体生产,胎儿成为独立个体,禀生之邪亦潜藏体内跟随子代个体生长,伏于肝肾,盘结全身,虽多因年幼、毒邪尚不深厚而暂无明显临床表现,但仍为日后发病埋下隐患。

2.2 诸邪丛生,久踞成毒 WD患者禀突变之邪而生,先天不足,突变之邪伏于肾,肾精亏虚,铜代谢失常,正常摄入的铜离子无法自行排出体外,过度沉积体内变生铜毒之邪。铜毒之邪内伏,因患儿尚年幼、体内铜毒蓄积不多,暂不发病而为无形之邪。《金匱要略心典》曰:“无形之邪,入结于脏,必有所据,水血痰食,皆邪藪也。”WD肾脏损伤病位在肾,肾为水脏,主津液,患者先天不足、肾气亏乏,气化无力,难以代谢水谷蒸腾之精微,精微堆积成邪无法清除,稽留存伏,津停液聚^[9]。津血同源,津停则血停,瘀血阻滞,血脉不畅,水液运行受阻,水液停聚。“血与水本不相离”“血不利则为水”,水血互累,交织为病。水湿同体,水行不利,湿浊久积,炼津聚痰,湿易生热,痰易致瘀,机体血液呈现“浓、黏、凝、聚”的病理状态,气血津液运行失常,脏腑失调,诸邪丛生。

患儿生长,铜毒之邪随之不断蓄积,病情亦进展,铜毒之邪随血液经经脉流注五脏六腑、随络脉灌注四肢百骸。“毒生于邪,邪必含毒”,毒邪常始于微,渐于著,量变生质变。内生湿、热、痰、瘀之邪伏恋,蕴积不去,日久转酿成湿毒、热毒、痰毒、瘀毒,既是病理产物,又是新的致病因素。铜毒具穿透之能,又可引邪聚毒,与代谢毒邪互相胶结,则邪中含毒,毒中蕴邪,邪毒交织,滞于络脉,阻津四布,则气滞血凝,湿热胶结,痰瘀互壅,诸邪夹杂,化毒相搏。内则累为肝肾阴虚、脾肾阳虚,外则显为湿热内蕴、痰瘀互结、肝气郁结^[26]。伏于肾脏,肾络受损,脏气更虚,加速WD肾损伤进展。

2.3 肾络空虚,毒伏于里 《医宗必读》载:“正气不足,而后邪气踞之。”正虚是毒伏的基础,正气虚则毒邪入侵,潜伏体内,羁留不去,日犯内里虚地,暗耗气血阴阳,即所谓“邪之所

凑,其气必虚。”同时,由于邪气已结,毒虚并存,邪正交争,故正愈虚,如吴又可《温疫论》中言:“正气愈损,邪气愈伏也。”

叶天士在《临证指南医案》中提到久病则血伤入络,久病入络,络脉瘀滞,络脉虚损。至虚之处必是留邪之所,肾络正是WD伏毒的潜藏之所。WD病程长、病情复杂难治,除毒邪隐匿酷烈的特性外,还源于其具有伏藏于络脉“易入难出”的病理特点,更在于正虚精损。临床上有一部分WD患者,即使病程较长却始终未出现明显肾脏损伤临床表现,其原因除了与这部分患者规律排铜治疗、日常生活审慎(即毒邪不甚)有关,很大一部分原因考虑与先天禀赋较强、肾内精气较充盈有关。不虚之处,毒邪自然不易伏藏于肾络,或虽有伏毒,正气尚能抵抗,肾精尚能补给,机体尚能代偿,超负荷维持肾内环境稳定,始终未打破毒邪与正气之间的平衡,故伏于肾络而不发,不至发展为肾脏受损、精微漏下,此时临床多暂无症状表现或症状表现不明显,理化指标多无改变或轻微改变。而另有部分患者,病程即使不长,病情控制也较好,却仍很快出现肾脏损伤表现,或起病即为肾脏受损,这与此类患者先天肾元不足,肾精亏虚不无关系。WD早期肾损伤所致微量蛋白尿、氨基酸尿等经及时治疗部分可明显改善^[27],其实是毒邪产生并潜伏于肾络但肾络精气尚能与之抗衡的动态过程,当毒伏肾络日久,邪正平衡难以为继时,则将进入病情进展的下一个阶段。

2.4 毒损肾络,开阖失度 “亢则害,承乃制”,毒损肾络是肾络生、克、制、化的正常关系受到破坏的征象,也是疾病发展到一定阶段突然发生变化的结果。毒伏肾络日久,邪正平衡逐渐被打破,诸毒胶结蕴积,量变达到质变,毒邪效应骤增,作用扩大,继而引起肾络受损,形体败坏,使病情骤然加剧,表现为精微不固,清浊不分,水湿泛溢,从而出现蛋白尿、水肿等慢性肾损伤表现。铜毒伏潜于肾络,并非静止不动,而是蕴结胶着,蛰伏待发,一方面潜滋暗长、伺机而动,另一方面直接作用于人体,不断蚕蚀、损伤肾络,暗耗气血阴阳。WD患者肾组织的铜含量高于正常人数十倍,肾小管、肾小球细胞均存在铜粒沉着,以肾小管上皮细胞损害最为明显,其机制目前尚不明确,考虑可能与铜毒直接、间接损伤肾脏组织、肾组织缺血以及机体免疫炎性激活损伤等有关^[28]。铜毒不仅会对肾络直接造成损伤,更是由于代谢所生湿热、痰瘀之毒致病具有黏腻重浊瘀滞的特点,铜毒与湿、热、痰、瘀等邪气结合会阻滞络脉并经气血运行到达肾脏,停留在此。肾中毒邪的聚集与凝固,会加重肾脏分清泌浊、气机运化的负担,导致肾阴肾阳受损,络虚不荣,从而毒邪更易在肾络聚集,进一步导致肾不能藏精,精气外泄,贻害无穷。“伏毒”内潜日久,肾之开合失守,肾气不充,出现顽固性蛋白尿、氨基酸尿甚至血清肌酐、尿素氮等指标升高,机体日损,若复摄生失慎、饮食不节,过食贝类、内脏等含铜量较高的食物,又将使新旧毒邪结聚,阻于肾络成积,肾体失用,则表现为西医的肾纤维化;络气本虚,又需起而应邪,则正愈虚,络虚不荣,则肾用失司,即表现为西医的肾功能衰退。如此则恶性循环,长久以往陷入正虚-毒损-正愈虚的模式,病情迁延,错综复杂,极为难治。

3 基于毒阻肾络病机的WD临证治疗

WD肾脏损伤符合络病的基本病理特征,伏毒阻于肾之络道,郁久滞深,是本病缠绵迁延、久治不愈的根本原因。肾络伏毒不仅包含病因概念与病位内容,更是WD肾脏损伤的主要病理变化过程。铜毒是矛盾的主要方面,因此治疗时应针对铜毒这一病理因素,始终以解毒为基本原则,根据铜毒兼加证候、病势发展趋向和正气驱邪情况,综合考虑选取不同解毒方法,祛毒外出,勿令壅滞。同时,本病生于禀赋,源自先天,由络虚气滞始动,逐渐向器质性、功能性受损进展,最终以肾络瘀阻受损为结局,具有络病阻滞、闭塞不通的病理特点,故治疗时应以扶正为本、以通络为要,治疗过程中注意宿邪缓攻,避免应用铜含量高以及有肾毒性的中药,针对不同病因和病机的转变过程,综合辨证,随证加减,以期络脉畅通,运化有序,气血调和,铜浊毒邪顺利排出体外,五脏安和。

3.1 扶正——固本之源 正虚精亏是毒邪伏藏的病理基础,贯穿整个WD病程始终,故扶正补虚固本保肾是WD肾脏损伤治疗的根本。未病先防,即发现WD之初就要扶正固本,调护阴阳气血,以防铜浊聚邪引毒,新旧交织,伏匿于肾络;及至WD肾脏损伤发生时,更要扶正固本,既病防变,减少毒的进一步产生及壮大,即《黄帝内经·素问·至真要大论》所谓“必伏其所主,而先其所因。”这种治疗思想可追溯至明清时期以汪机为代表的新安医家,其所倡导的“营气一体”“固本培元”为WD的治疗提供了临证思路。新安医家认为疾病的发生大多与元气不足有关,而元气又与先天关系密切。WD患者禀受父母突变基因,先天不充,肾气亏虚无以资化其源,形体之基难立,机体始终处于先天乏源的亏损状态,故临证时需得充养先天,以扶正为本、以阴阳为要。肾阴亏虚者,宜滋补肾阴,育阴护肾,临床常用熟地黄、山茱萸。熟地黄甘、微温,乃通肾之药、补血首剂,可生精补髓,滋肝肾真阴。现代药理学研究发现,熟地黄提取物可缓解足细胞上皮间质转化,减轻肾小管空泡变性,缓解肾小球系膜基质扩张,改善肾小球硬化从而减轻肾损伤;其主要成分梓醇可显著改善糖尿病肾病小鼠肾组织的内皮功能障碍和巨噬细胞炎症浸润,减轻血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)诱导的肾损伤,起到延缓肾纤维化及肾脏保护作用^[29];山茱萸滋阴补肾,涩精固脱,可“助水脏”,活性成分马钱苷、莫诺苷可改善晚期糖基化终末产物(AGEs)诱导的肾小球足细胞损伤、抑制肾足细胞凋亡^[30],从而实现护肾之功。酸甘温平之品使肾之封藏有度,肾体调达,则肾之开阖如常,精微不漏。肾阳虚者,宜温补肾阳,充阳保肾,常用辛甘之肉桂。肉桂补元阳、温肾阳,引火归元消命门之阴翳;现代研究发现,肉桂中活性成分肉桂醇具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、保护神经、促血管生成等多重作用^[31];兼见水肿者,可加泽泻等化气行水之品。泽泻可利小便、消水肿、去旧水、养新水。药理学研究提示其具有利尿、抗炎等多种生物活性,可增加尿量,降低水肿程度^[32]达到消肿效果。肾为先天之本,扶正固本则先天之本得充、气化得源,水湿顺道而行,周流布散全身,不聚为病。扶正以祛邪,正气充沛则肾络不虚,肾络不虚则毒无所藏。如此方可

固本培元,防毒于未发,达到使患者带邪而不发,或发而不剧,从而终身无明显临床症状的目的。

3.2 解毒——以防其变 本病源于先天,铜毒内聚直接或间接损伤肾络这一病理过程贯穿始终,若一味扶正易使伏毒潜藏,但单纯攻邪易使正气耗伤,故应在扶正基础上,据患者临床症状,辨证解毒。解毒一是为先祛突出之邪避免其再度损伤正气,另一方面是为解除毒邪产生的原因。伏毒深潜,解毒必得用托法。托,有撑托之意,指藏于脏腑里的伏毒被托起失去潜伏能力,而被除去。托毒并非意味着只采取升提或一味补益,而是使进入或伏藏于体内的伏毒排出体外,应采用因势利导之法辨证解毒。观WD肾脏损伤过程,铜毒为突出之邪,过程中伴生湿热毒及痰毒,因此从机体内驱除铜毒,是解毒的主要法则。解毒当通腑,使毒有出路。解铜毒临证常投生大黄、黄连、黄芩等药。大黄通腑力强,可荡涤肠胃、推陈致新、利大小便,使邪有出路;黄连为阴中微阳,长于清热,又能“除水”“燥湿开郁”;黄芩乃阳中阴药,有和胆之功。三药均有铜离子络合力^[33-34],可促进胆道排铜,增加尿铜与粪铜量,使铜从二便排出不至留积体内酝酿新毒,三药合用其络合铜的能力亦明显优于单药^[33]。此外,三药均有一定的肾脏保护作用,大黄活性成分大黄酸可抗氧化应激,改善人肾小管上皮细胞纤维化^[35];黄连提取物槲皮素可抗炎、抗氧化应激、抑制肾小球乳头状细胞增生^[36],减轻肾脏早期病理损伤;黄芩活性成分黄芩苷和汉黄芩素是天然的肾脏保护剂,黄芩苷可下调炎症反应、激活肾脏抗氧化防御机制减轻肾脏毒性^[37],汉黄芩素可通过抑制足细胞凋亡、促进足细胞自噬改善肾脏病变^[38]。解湿热毒,常用草薢、穿心莲、半枝莲。三者均有清热凉血、利湿解毒之效,其中草薢功擅利湿,可“疏泄水道”“去膀胱宿水”,引湿邪从小便出,促进尿酸排泄,下调肾脏组织中炎症因子表达,具有明显的肾脏保护作用^[39];穿心莲长于清热,现代药理学认为中医学中清热多与抗炎及抗病毒有关,穿心莲提取物可对多种病毒的繁殖与复制起抑制作用,穿心莲内酯可减少血清促炎因子,调节细胞免疫,降低细菌致病性和毒性,消炎以清热^[40];半枝莲善解毒,性味辛苦寒,辛苦燥湿,寒可清热,又可化瘀利尿,有效成分半枝莲多糖对细胞增殖抑制药物具有明显的减毒之功^[41]。诸药合用则祛湿清热力效,又能使铜随湿热从小便去,热泄湿除,腑通毒解。解痰毒,当行气化痰,多用陈皮、石菖蒲。化痰先治气,陈皮为阳中之阴,理气燥湿,消滞导痰,其活性成分可调节气管、肠道运动稳态,脂溶性成分右旋柠檬烯更是祛痰药效成分^[42],即所谓“顺气和中、消痰除湿”;石菖蒲芳香辟浊,开窍豁痰,其挥发油成分可改善支气管平滑肌痉挛,祛痰化痰,同时其提高受损神经细胞活力,减轻损伤,改善抑郁模型动物抑郁样行为^[43],使情畅气顺,气顺则痰消。如此则毒解络通,气顺血行,旧毒不聚,新毒不生,伏毒可去,疾病可缓。

3.3 通络——祛瘀生新 《临证指南医案》载:“凡属有病必有留邪,须放出路方不成痼疾。”WD病程漫长,缠绵难愈,“久病入络”,络脉阻滞,络脉虚损。至虚之处必是留邪之所,肾络是WD内生之毒伏藏之所,毒邪伏肾,脉络不通,精气壅

滞,外溢发为蛋白尿,故必须通络以助解毒。针对络滞、络瘀、络闭等情况,当以清热、利湿、祛痰等为治则,深达肾络,由内达外攻隐伏不透之毒,使其不至发展为肾脏受损、精微漏下;若毒伏日久,已发展至络损,大量精微渗漏,肾之体用俱伤时,当以养血通络、修复络脉为治则,临证时需注意加用通络药物。络脉病损,非一般药力能及,虫类药作为通络剂之魁,其善搜剔,可钻透剔邪,多为临床首选,但虫类药往往含铜量高,WD患者应用反有加重疾病之嫌。因此,丝瓜络、丹参、莪术、姜黄、郁金等含铜量低的草木之品成为WD肾脏损伤患者通络首选。丝瓜络水煎液可抗氧化,调节血脂代谢,改善心血流动力学^[44],既驱逐络脉间邪气,又走行通利,可引诸药达病所;丹参为“血药之冠”,其注射液可改善自噬及肾足细胞凋亡,活性成分丹参酮Ⅱ_A磺酸钠(STS)可修复微血管内皮、增强血管形成能力^[45];莪术专于破血,姜黄祛瘀力强,其共有成分姜黄素^[46]可诱导抗炎因子表达、减少炎症因子,降低凝血酶活性,抑制血小板聚集,促进血液循环,改善组织缺血状态;郁金凉血破瘀,可抑制血小板生成及红细胞聚集,降低全血黏度^[47],活血以化瘀。血活水利,络道畅通,肾中相火归位,恶血得破,新血得生,则肾络得通得养。同时也应注意WD肾脏损伤起时亦微亦渐,故去时也应亦缓亦慢,通络时切忌速攻,不可盲动,防药物成邪进一步扰肾,通常达变,终使气血畅通,肾气得安,肾体得养,肾用得复。

3.4 扶正解毒通络治则指导下的相关应用 基于对WD肾脏损伤病因病机的认识,提出“扶正解毒通络”为WD肾脏损伤的根本治则。在应用时,以“扶正解毒通络”为根本纲领,以患者临床表现为具体导向,随证灵活采用不同具体治法,以达到增强治疗效果的目的。高雁楠^[48]通过对60例WD早期肾损伤患者的临床观察研究发现,基于扶正解毒通络原则应用的补肾祛痰化痰药物(熟地黄、杜仲、黄芪、郁金、大黄、陈皮、莪术、姜黄、丹参等)能够明显缓解WD早期肾损伤患者临床症状,改善肾功能理化指标,延缓病情进展,且扶正解毒通络法联合驱铜药物疗效明显优于单一西医治法。李祥等^[49]基于扶正解毒通络理论,采用补益肝肾、豁痰祛瘀中药复方(枸杞子、土茯苓、白芍、柴胡、三七等)进行动物实验研究,结果发现基于该理论指导下的中药复方能够显著改善毒乳鼠(TX)小鼠肾功能理化指标及肾组织纤维化病理改变。常规西医驱铜治疗基础上联合具有扶正解毒通络功效的中药^[50](枸杞子、郁金、白芍、三七等)可从理化指标、微炎症反应、临床表现等方面多层次减轻肾脏损伤,发挥肾脏保护作用,有效改善预后,延长患者生存时间。

综上所述,WD肾脏损伤基本病机特点为本虚标实,本虚为禀赋不足,肾阴阳亏虚,标实多为湿热、痰瘀、气郁等。中医对WD肾脏损伤的认识,主要基于临床表现和遗传背景,因其起病隐匿、特异性差,一经发现多已出现顽固性蛋白尿、氨基酸尿等,不利于早期诊断和治疗。因此我们在前期研究的基础上,结合络病病理特点和伏毒致病作用特点,提出肾络伏毒是WD肾脏损伤的关键发病机制,即正虚邪伏是前提条件,邪伏成毒是病变过程,毒损肾络是最终结局,正气亏虚、毒损肾络、肾之体用俱病是本病迁延难治的根本原因。

从肾络伏毒这一全新视角论治WD肾脏损伤,为中医药治疗WD肾脏损伤提供新的思路和方法,从而更好地改善WD患者临床症状,提高患者生存质量。

[利益冲突] 杨文明为本刊编委,并未参与稿件的审稿、加工流程,不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] CZIANKOWSKA A, LITWIN T, DUSEK P, et al. Wilson disease[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4(1):21.
- [2] SANDAHL T D, LAURSEN T L, MUNK D E, et al. The prevalence of Wilson's disease: An update[J]. Hepatology, 2020, 71(2):722-732.
- [3] DEDOISSIS G V, GENSCHEL J, SIALVERA T E, et al. Wilson disease: High prevalence in a mountainous area of Crete[J]. Ann Hum Genet, 2005, 69(Pt 3):268-274.
- [4] WANG H, ZHOU Z, HU J, et al. Renal impairment in different phenotypes of Wilson disease[J]. Neurol Sci, 2015, 36(11):2111-2115.
- [5] 蒋草,吴磊. 肝豆状核变性患者的肾脏病变特点及长期使用青霉胺的影响研究[J]. 浙江医学, 2015, 37(11):971-973,976.
JIANG C, WU L. Effect of long-term administration D-penicillamine on kidney function in patients with hepatolenticular degeneration[J]. Zhejiang Med J, 2015, 37(11):971-973,976.
- [6] 杨悦,杨文明,汪瀚,等. 肝豆状核变性中西医研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(4):209-217.
YANG Y, YANG W M, WANG H, et al. Wilson's disease in traditional Chinese and western medicine: A review[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(4):209-217.
- [7] 祝若瑜,王中琳,王新陆. 基于血浊理论探讨Wilson病的辨治[J]. 天津中医药, 2021, 38(7):821-825.
ZHU R Y, WANG W M, WANG X L. Discussion on differentiation and treatment of Wilson disease based on the theory of blood turbidity[J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2021, 38(7):821-825.
- [8] 沈斌,鲍远程. 鲍远程辨证治疗肝风(肝豆状核变性)经验[J]. 河南中医, 2017, 37(2):227-229.
SHEN B, BAO Y C. BAO Yuan-cheng's experience in treating liver wind (hepatolenticular degeneration) based on syndrome differentiation[J]. Henan Tradit Chin Med, 2017, 37(2):227-229.
- [9] 阮雅楠,杨文明. 肝豆状核变性的伏邪致病动态分层辨析[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(2):999-1002.
RUAN Y N, YANG W M. Dynamically layered analysis of hidden pathogen on hepatolenticular degeneration[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(2):999-1002.
- [10] 钱南南,杨文明,魏涛华,等. 肝豆状核变性伏毒阻络病因病机探要[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(12):133-140.
QIAN N N, YANG W M, WEI T H, et al. Etiology and pathogenesis of hepatolenticular degeneration caused by latent toxin blocking collaterals[J]. Chin J Exp Tradit Med Form,

- 2022,28(12):133-140.
- [11] 华萍,吕虎,原林,等. 经络研究的四大主流学派及其分析[J]. 中国针灸,2006(6):407-413.
HUA P, LV H, YUAN L, et al. Four main schools of thought and analysis in studies of channels and collaterals[J]. Chin Acupunct Moxib,2006(6):407-413.
- [12] BRIZHIK L, CHIAPPINI E, STEFANINI P, et al. Modeling meridians within the quantum field theory[J]. J Acupunct Meridian Stud,2019,12(1):29-36.
- [13] 苏宝印,李立伟. 运用络病理论治疗糖尿病肾病之我见[J]. 浙江中医杂志,2006(7):383-384.
SU B Y, LI L W. My perspective on treating diabetic nephropathy using the theory of collateral disease[J]. Zhejiang J Tradit Chin Med,2006(7):383-384.
- [14] 王晓浪,姚勇. 儿童肝豆状核变性肾脏损害研究进展[J]. 中国实用儿科杂志,2015,30(7):556-558.
WANG X L, YAO Y. Research progress of the renal damage in children with Wilson's disease[J]. Chin J Pract Pediatr, 2015,30(7):556-558.
- [15] 金珊,方向,鲍远程,等. 以肾脏损害为主要发病表现的Wilson病特点分析[J]. 中医药临床杂志,2010,22(11):1005-1007.
JIN S, FANG X, BAO Y C H, et al. Analysis of the characteristics of Wilson's disease with renal damage as the main manifestation[J]. Clin J Tradit Chin Med, 2010, 22(11):1005-1007.
- [16] 杨文明,张春海,李瑞娟,等. 毒邪在肝豆状核变性致病中的作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(11):109-111.
YANG W M, ZHANG CH H, LI R J, et al. Pathogenetic role of poison in Wilson's disease[J]. Chin J Exp Tradit Med Form,2009,15(11):109-111.
- [17] 周仲瑛.“伏毒”新识[J]. 世界中医药,2007(2):73-75.
ZHOU Z Y. New Insights into "Hidden Toxins"[J]. World Chin Med,2007(2):73-75.
- [18] TAMPAKI M, GATSELIS N K, SAVVANIS S, et al. Wilson disease: 30-year data on epidemiology, clinical presentation, treatment modalities and disease outcomes from two tertiary Greek centers[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol,2020,32(12):1545-1552.
- [19] KIM J W, KIM J H, SEO J K, et al. Genetically confirmed Wilson disease in a 9-month old boy with elevations of aminotransferases[J]. World J Hepatol,2013,5(3):156-159.
- [20] BANDMANN O, WEISS K H, KALER S G. Wilson's disease and other neurological copper disorders[J]. Lancet Neurol, 2015,14(1):103-113.
- [21] 中华医学会神经病学分会神经遗传学组. 中国肝豆状核变性诊治指南2021[J]. 中华神经科杂志,2021,54(4):310-319.
Chinese Society of Neurogenetics. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of Wilson's disease 2021[J]. Chin J Neurol,2021,54(4):310-319.
- [22] JOMOVA K, MAKOVA M, ALOMAR S Y, et al. Essential metals in health and disease[J]. Chem Biol Interact, 2022, 367:110173.
- [23] RATLIFF B B, ABDULMAHDI W, PAWAR R, et al. Oxidant mechanisms in renal injury and disease[J]. Antioxid Redox Signal,2016,25(3):119-146.
- [24] 江顺奎. 浅论伏邪理论中邪气伏匿的机理[J]. 中华中医药杂志,2005(3):140-141.
JIANG S K. A Brief discussion on the mechanism of pathogenic Qi hiding in the theory of hidden pathogens[J]. China J Tradit Chin Med Pharm,2005(3):140-141.
- [25] 吴青青. 超声研究胎儿肾脏疾病现状[J]. 中国医学影像技术,2023,39(12):1761-1763.
WU Q Q. Current status of ultrasound research on fetal kidney diseases[J]. Chin J Med Imaging Technol, 2023, 39(12):1761-1763.
- [26] 杨文明,韩辉,鲍远程,等. 中医对肝豆状核变性病因病机及辨证论治的探索[J]. 北京中医药大学学报:中医临床版, 2012,19(4):6-9.
YANG W M, HAN H, BAO Y C, et al. TCM etiology, pathogenesis and syndrome differentiation and treatment of epatolenticular degeneration[J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med: Clin Med,2012,19(4):6-9.
- [27] 高雁楠,杨文明,陈怀珍. 肝豆灵联合DMPS治疗对Wilson病肾损伤的影响[J]. 中医药临床杂志,2020,32(11):2172-2175.
GAO Y N, YANG W M, CHEN H Z. Effect of Gandouling combined with DMPS therapy for renal injury in patients of Wilson's disease[J]. Clin J Tradit Chin Med, 2020, 32(11): 2172-2175.
- [28] 侯志峰,张波. Wilson病肾纤维化水平研究进展[J]. 中医药临床杂志,2013,25(3):256-257.
HOU F, ZHANG B. Research progress on the level of renal fibrosis in Wilson's disease[J]. Clin J Tradit Chin Med, 2013, 25(3):256-257.
- [29] JIA J, CHEN J, WANG G, et al. Progress of research into the pharmacological effect and clinical application of the traditional Chinese medicine Rehmanniae Radix[J]. Biomed Pharmacother,2023,168:115809.
- [30] 邹明月,王琪,周晓洁,等. 山茱萸对神经、精神疾病作用及机制的研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2024,26(6):88-92.
ZOU M Y, WANG Q, ZHOU X Q, et al. Research progress on the effects and mechanisms of Shanzhuyu (Cornifrutus) on neurological and psychiatric diseases[J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med,2024,26(6):88-92.
- [31] ZHANG C, FAN L, FAN S, et al. *Cinnamomum cassia* Presl: A review of its traditional uses, phytochemistry, pharmacology and toxicology[J]. Molecules, 2019, 24(19): 3473.
- [32] 戴梦翔,金姝娜,宋成武,等. 泽泻及其炮制品化学成分和药理作用的研究进展[J]. 中草药,2023,54(5):1620-1635.
DAI M X, JIN SH N, SONG CH W, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Alisma Rhizoma* and its processed products[J]. Chin Tradit

- Herb Drugs, 2023, 54(5): 1620-1635.
- [33] 杜漠. 中药排铜筛选方法的初步研究[D]. 西安:西北大学, 2018.
DU M. Preliminary study on screening methods of copper excretion by traditional Chinese medicine [D]. Xi'an: Northwest University, 2018.
- [34] 张明昊, 张家乐, 吴星霏, 等. 黄芩苷通过铜代谢途径干预铜负荷肝豆状核变性大鼠的作用机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(9): 1211-1218.
ZHANG M H, ZHANG J L, WU X F, et al. Study on the mechanism of baicalin on copper-loaded hepatolenticular degeneration in rats through copper metabolism [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2023, 34(9): 1211-1218.
- [35] 李玉婷, 王林群, 刘大伟, 等. 大黄酸通过激活 NRF2/HO-1 信号通路改善 HK-2 人肾小管上皮细胞纤维化的实验研究[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(11): 52-57.
LI Y T, WANG L Q, LIU D W, et al. Rhein Ameliorates fibrosis of HK-2 human renal tubular epithelial cells by activating the NRF2/HO-1 signaling pathway [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2023, 39(11): 52-57.
- [36] HU Q, QU C, XIAO X, et al. Flavonoids on diabetic nephropathy: Advances and therapeutic opportunities [J]. Chin Med, 2021, 16(1): 74.
- [37] DAI C, TANG S, WANG Y, et al. Baicalein acts as a nephroprotectant that ameliorates colistin-induced nephrotoxicity by activating the antioxidant defence mechanism of the kidneys and down-regulating the inflammatory response [J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(9): 2562-2569.
- [38] LIU X Q, JIANG L, LI Y Y, et al. Wogonin protects glomerular podocytes by targeting Bcl-2-mediated autophagy and apoptosis in diabetic kidney disease [J]. Acta Pharmacol Sin, 2022, 43(1): 96-110.
- [39] 陈冲, 曾臣红, 张斯琪, 等. 草薢的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(18): 3488-3496.
CHEN CH, ZENG CH H, ZHANG S Q, et al. Research progress of Bixie [J]. China J Chin Mater Med, 2017, 42(18): 3488-3496.
- [40] 张晓, 唐力英, 吴宏伟, 等. 穿心莲现代研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(18): 222-234.
ZHANG X, TANG L Y, WU H W, et al. Development of modern research on *Andrographis paniculate* [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2018, 24(18): 222-234.
- [41] 苏发智, 孙延平, 杨炳友, 等. 半枝莲多糖的研究进展[J]. 化学工程师, 2021, 35(8): 55-58.
SU F ZH, SUN Y P, YANG B Y, et al. Research progress of *Scutellaria barbata* polysaccharides [J]. Chem Engin, 2021, 35(8): 55-58.
- [42] 关徐涛, 杨鹤年, 张津铨, 等. 陈皮的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(6): 41-49, 26.
GUAN X T, YANG H N, ZHANG J C, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of Chenpi (dried Tangerine Peel) [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2024, 42(6): 41-49, 26.
- [43] 冯鹏, 王明露, 王宇彤, 等. 石菖蒲挥发油化学成分及药理作用研究进展[J]. 中药药理与临床, 2024, doi: 10.13412/j.cnki.zyyl.20240419.002.
FENG P, WANG M L, WANG Y T, et al. Research Progress in Chemical Constituents and Pharmacological Effects of Volatile Oil from Shichangpu [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2024, doi: 10.13412/j.cnki.zyyl.20240419.002.
- [44] 李佳欣, 冯玉. 丝瓜不同部位药理作用研究进展[J]. 食品工业科技, 2021, 42(10): 355-361.
LI J X, FENG Y. Research progress on pharmacological action of different parts of *Luffa cylindrica* (L.) Roem. [J]. Sci Technol Food Indust, 2021, 42(10): 355-361.
- [45] SU C Y, MING Q L, RAHMAN K, et al. *Salvia miltiorrhiza*: Traditional medicinal uses, chemistry, and pharmacology [J]. Chin J Nat Med, 2015, 13(3): 163-182.
- [46] TRUJILLO J, CHIRINO Y I, MOLINA-JIJÓN E, et al. Renoprotective effect of the antioxidant curcumin: Recent findings [J]. Redox Biol, 2013, 1(1): 448-456.
- [47] 吴东雪, 候宁, 李晶, 等. 基于药性组合的姜黄、郁金、莪术的性效关系研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(2): 229-234.
WU D X, HOU N, LI J, et al. Nature-effect relationship research of *Curcumae Longae Rhizoma*, *Curcumae Radix*, and *Curcumae Rhizoma* based on nature combination [J]. China J Chin Mater Med, 2019, 44(2): 229-234.
- [48] 高雁楠. Wilson病患者早期肾损伤指标变化及补肾祛瘀化痰法对 Wilson病早期肾损伤临床研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2018.
GAO Y N. The Study of early renal damage index variations of Wilson's disease and of BU-SHEN-QU-TAN-HUA-YU on early renal damage of Wilson's disease [D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2018.
- [49] 李祥, 杨文明, 杨悦, 等. 肝豆扶木汤通过 JAK/STAT 信号通路对 TX 小鼠肾纤维化的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(18): 26-35.
LI X, YANG W M, YANG Y, et al. Intervention effect of gandou fumu decoction on renal fibrosis in TX mice through JAK/STAT signaling pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(18): 26-35.
- [50] 陈一民. 中医药治疗 Wilson病的知识图谱分析及肝豆扶木汤对痰瘀互结型 Wilson病早期肾损伤临床干预研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2024.
CHEN Y M. Analysis of mapping knowledge domains of Wilson's disease treated by traditional Chinese medicine and clinical intervention study of Gan Dou Fu Mu decoction on early renal injury in phlegm and stasis type Wilson's disease [D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2024.

[责任编辑 王鑫]