

六味地黄丸治疗糖尿病肾病的 药理、临床及实验研究进展

赵志芬^{1,2}, 张蒙蒙^{1,2}, 翟文生^{1,2*}, 刘卓雅^{1,2}, 张 文^{1,2}, 杨荆雯^{1,2}

(1. 河南中医药大学第一附属医院儿科医院, 河南 郑州 450099;

2. 河南中医药大学儿科医学院, 河南 郑州 450046)

【摘要】糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)为糖尿病最常见的微血管并发症之一,核心特征是肾小球结构与功能的渐进性损伤,严重时可引发肾衰竭、尿毒症及高血压加剧,因此,探求有效治疗 DN 方法对保护公众健康至关重要。传统中药六味地黄丸是 DN 治疗中的一个亮点,其临床应用历史悠久且成效显著,凭借多维度、多目标、多通路的作用机制,在控制炎症、改善临床症状、对抗氧化应激及减少不良反应和复发方面展现出卓越效能,成为临床实践中一个极有价值的选项,尤其适用于禁忌西医药物治疗的患者。

【关键词】六味地黄丸; 糖尿病肾病; 药理研究; 临床研究

DOI:10.70976/j.1008-0805.SZGYGY-2025-0122

CSTR:32392.14.j.1008-0805.SZGYGY-2025-0122

【中图分类号】R587.2;R692 【文献标识码】A 【文章编号】1008-0805(2025)01-0132-05

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是一种涉及持续性蛋白尿及肾功能衰退的临床综合征,是慢性肾脏病和终末期肾脏疾病的主要成因。主要临床表现为蛋白尿、水肿、高血压、视网膜病变等^[1]。DN 发病率逐年攀升^[2],有研究表明,糖尿病患者中约 40% 会发展为 DN,若不能有效控制,甚至可进展为慢性肾衰,严重威胁患者健康^[3]。因此探究 DN 的治疗方法对维护人类健康具有重大意义。

目前临床治疗 DN 的口服药物主要为降糖、降脂、降血压、利尿类等药物。但上述口服药物治疗常存在低血糖、感染风险增加、肝功能异常及其他毒副作用且难以滴定至目标剂量,疗效欠佳。随着病情进展 DN 患者有出现肾性贫血、代谢性酸中毒以及大量蛋白尿等可能,目前尚无有效的治疗手段^[1]。

中医药防治 DN 有巨大潜力,其强调标本兼治,可多靶点、多途径协同作用确保安全灵活,在减缓炎症反应、抑制氧化应激、改善症状、防病情复发与进展方面具有独特优势。六味地黄丸作为治疗 DN 的经典名方,临床验证疗效显著,本文将对六味地黄丸治疗 DN 的研究进展进行综述。

1 六味地黄丸简介

六味地黄丸,起源于宋代《小儿药证直诀》,基于《金匱要略》中的肾气丸发展而来,由熟地黄、山茱萸、山药、茯苓、牡丹皮、泽泻组成,具有滋补肾阴之功效。《脉症治方·消渴》记载“下消渴者,烦躁引饮……此为肾消。宜六味地黄丸主之”,六味地黄丸适用于治疗“肾消”症状。方中熟地黄甘温味厚,滋肾益阴,益精填髓为君药。《珍珠囊》有云:“大补血虚不足,通血脉,益气力。”肝肾同源,补肾必要养肝,以防子盗母气,用山茱萸肉酸温,补肾养肝血,兼可固肾涩精,《珍珠囊》:“温肝。”先天之精,需要后天之充养,故用山药甘平,健脾益精固肾,《神农本草经》云:“味甘,温。主治伤中,补虚羸,除寒热邪气,补中,益气力,长肌肉。”泽泻淡渗入肾,宣泄肾浊,以泻助补,也可制约熟地的滋腻碍胃之弊,《神农本草经》云:“味甘,寒。主治风寒湿痹,乳难,消水,养五脏,益气力,肥健。”茯苓甘淡入脾,淡渗利湿,助山药益脾,《神农本草经读》:“茯苓气平入肺,味甘入脾,肺能通调,脾能转输,其功在于利小便一语。”阴血不足则生内热,伏热内扰,复耗阴血,故丹皮清血中之伏热,以防耗伤阴血,并可制约山茱萸肉之温性,《本草纲目》云:“和血,生血,凉血。治血中伏

收稿日期:2024-05-31; 修订日期:2024-09-27

基金项目:国家自然科学基金(82274577);河南省特色骨干学科中医学学科建设项目(STG-ZYX03-202128)

作者简介:赵志芬(2000-),女(汉族),河南焦作人,河南中医药大学儿科医学院在读硕士研究生,主要从事中医药防治儿童肾脏病研究工作。

*通讯作者简介:翟文生(1965-),男(汉族),河南南阳人,河南中医药大学主任医师,博士研究生导师,博士学位,主要从事中医药防治儿童肾脏病研究工作。

火,除烦热。”自古以来,医师在临床实践中广泛使用六味地黄丸来治疗糖尿病引起的肾脏损害及多种泌尿系统相关健康问题。

2 糖尿病肾病概述

糖尿病肾病虽然在古代医籍中没有明确的记载,但与其相关的理论记载却数量较多,目前其中医规范病名为“消渴病肾病”。现代医学中认为糖尿病肾病与消渴病伴有“水肿”“关格”“尿浊”等症大概相符。《诸病源候论》^[4]中记载“消渴其久病变,或发痼疽,或成水疾”。《圣济总录》^[5]中亦提到“消渴病久,肾气受伤,肾主水,肾气虚衰,气化失常,开阖不利,能为水肿”。说明了消渴病继续发展下去会损伤肾气,肾气不固则摄水无能,水溢脉外造成水肿,消渴病可分上中下消即肺消、脾消、肾消,糖尿病肾病与肾消极为密切。而且《圣济总录》提出并论述了“消肾”之名:“消肾者,由少服石药。房室过度,精血虚竭,石热孤立,肾水燥涸,渴饮水浆,下输膀胱,小便利多,腿胫消瘦,骨节疼痛,故名消肾”。《丹溪心法》^[6]中记载“下消者肾也,小便浊淋如膏之状”。古代医家都阐述了消渴病病久出现而水肿等症而其病位于肾的观点,在消渴病那漫长的病程中出现了新的病症如尿浊,水肿等症状与糖尿病肾病临床症状极为相似,均属于“消肾”范畴。总之,“肾消”一病古来已有,但中医理论中的“肾消”并不直接等同于现代医学中的任何一个具体疾病,而是涵盖了可能影响到肾脏功能,导致类似“消渴”症状的多种病症。《中医病证诊断疗效标准》明确提出肾消是尿频量多、混浊如脂膏为主要临床表现,常发生于老年人,因禀赋不足、劳欲失度、情志失调等诱发,实验室检查可有尿蛋白排泄增加,和(或)血肌酐升高,相当于西医的糖尿病肾病。古代医家认为消渴病控制失当、治疗不善可导致 DN 的发生,认为其与先天禀赋、六淫邪毒、饮食不节、情志失调等相关。现代医家对 DN 的病因病机也做了详细的探究,认为 DN 是消渴病失治误治后发展而成,消渴病迁延不愈,导致气阴两虚,“痰、虚、浊、瘀”相互胶结,结聚肾络,从而形成微型癥瘕,其发病的根本在于脾肾两虚,浊毒内蕴、瘀阻肾络贯穿于疾病始终。综上所述,历来医家多认为本病病位在肺胃肾,尤以肾为关键因素。其为本虚标实之证,本虚证可见阴虚、阳虚、气虚,后期逐渐发展为阴阳两虚,标实证中瘀血贯穿病程始终。

3 六味地黄丸的药理学研究

3.1 基方基础研究

基础研究表明,六味地黄丸具有增强免疫、改善糖脂代谢、保护肾功能、调节血压、抗衰老等作用。目前已知的机制多围绕丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated

protein kinase, MAPK)、核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)和转化生长因子(transforming growth factor, TGF)/Smad 等炎症相关的信号通路,以及抗氧化应激、抑制蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)活性、改善肾纤维化、改善足细胞损伤等方面。

Zhong 等^[7]研究表明,六味地黄丸能抑制氧化应激、减轻脂质过氧化损伤,并阻断 TGF- β /SMAD、MAPK、NF- κ B 通路,从而保护肾小球系膜细胞,阻止 DN 纤维化。六味地黄丸还通过增加细胞球蛋白表达,加强抑制上述信号途径。研究表明,六味地黄丸可以降低 DN 大鼠血肌酐,血尿素氮,24h 蛋白尿,增加大鼠体重,降低肾系数,保护肾功能,减轻肾脏病理损伤,与既往研究结果类似。同时降低糖尿病大鼠肾组织的 T β R-1、p-smad2、p-smad3、 α -SMA 表达,提示本实验中六味地黄丸通过抑制 TGF- β 1-smad 信号通路,减轻肾脏纤维化,从而发挥保护肾脏作用。研究发现,六味地黄丸对 DN 大鼠具有明显的肾保护作用,其可降低血肌酐、血尿素氮含量及 24 小时尿蛋白排泄量,同时促进了大鼠体重增长并降低肾系数,可明显减轻肾脏病理损害。此外,其可减少大鼠肾组织的 T β R-1、p-smad2、p-smad3、 α -SMA 表达,说明六味地黄丸可通过干预 TGF- β 1-smad 信号传导路径,抑制肾脏纤维化进程,进而在实验中展现了其肾脏保护机制^[8]。陶鹏宇等^[9]研究显示,六味地黄丸可下调 NF- κ B、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、TGF- β 、 α -SMA、Smad2、Smad3 的表达,其可能通过调控 NF- κ B 及 TGF- β /Smad 双信号通路,进而减轻 DN 的炎症损伤和纤维化有关。此外,六味地黄丸可能通过影响 DN 大鼠肾脏组织 RhoA、ROCK1 的表达,降低蛋白尿,减轻肾脏病理损害,且对肝肾功能无明显影响^[10]。谭颖颖等^[11]研究发现,六味地黄丸可能调控高糖环境下的肾小管上皮细胞,通过减少线粒体 ROS、改善线粒体膜电位和 mtDNA 拷贝数、抑制 Caspase 蛋白激活,从而减轻氧化损伤和细胞凋亡,有助于减缓糖尿病肾病的纤维化进程。同时,六味地黄丸能显著抑制 NF- κ B、CAM-1 蛋白表达,减少尿蛋白排泄量以及降低肾功能各项指标($P<0.01$)^[12]。宋晓燕等^[13]的研究揭示,六味地黄丸能显著抑制早期 DN 患者红细胞的氧化应激反应,有效改善 DN 的各项临床指标,对 DN 的初期治疗展现出积极效果。另一方面,谭江波^[14]指出,该药通过干预 AKT 关键分子及作用于 AGE-RAGE 信号途径,成功调节了糖基化终产物相关的肾功能障碍,从而在 DN 模型大鼠中促进了肾功能的恢复。此外,廖欣等^[15]的实验发现,采用六味地黄丸配合其他成分的加味方剂,能有效缓解血液高凝倾向,减轻自由基对肾脏的伤害,并增强基底膜的滤过效能。这一策略可能是通过减轻

DN 患者的临床症状、降低血液粘稠度并保护肾脏功能,进而达到延缓糖尿病肾病进展的目的。

因此,六味地黄丸可能通过多分子、多靶点、多通路协同作用治疗 DN,通过抗炎以及抗氧化应激等延缓肾脏损害,阻止病程进展。

3.2 单味药研究

熟地黄的主要化学成分为环烯醚萜类、紫罗兰酮类、单萜、糖类和氨基酸等,熟地活性成分可有增强免疫功能、抗氧化、抗炎及抗纤维化等功能。管陈安等^[16]研究表明,熟地黄提取物能抑制 DN 大鼠的足细胞 EMT 和 AKT/GSK-3 β 信号通路活化,显著保护肾脏,改善生理指标,证明熟地黄对 DN 防治具有重要价值。

山茱萸的主要有效成分为环烯醚萜苷、三萜类、黄酮类、多酚类等,其可提高免疫力、清除自由基等。山茱萸肉中的莫诺苷、马钱素可减少大鼠肾小球系膜细胞增殖,改善形态,为早期 DN 治疗提供依据^[17]。Yokozawa^[18]等发现莫诺苷能降低 DN 大鼠血糖、尿蛋白及尿素氮水平,提升肌酐清除率,减少蛋白表达,通过抑制血糖升高和氧化应激保护肾脏。且山茱萸肉提取物中的环烯醚萜苷和多酚成分能改善 DN 肾损伤,前者降血糖并减少 AGE 积累,后者降低晚期糖基化终产物受体、诱导性一氧化氮合成酶表达,减轻肾脂质过氧化^[19]。此外,环烯醚萜总糖苷能下调 TGF- β 1 表达,减少纤维结合蛋白及层粘连蛋白过度沉积,有效防护肾脏免受损伤^[20]。

山药主要含多糖、氨基酸、脂肪酸等,其具有降血糖、抗氧化、抗肿瘤和增强免疫系统的作用。高子涵等^[21]研究表明,山药多糖能显著降低 DN 小鼠肾内 AR、p-P38 MAPK、下游 p-环磷酸腺苷效应元件结合蛋白的高表达,抑制 AR/P38 MAPK/CREB 信号通路,减少基质积聚,减轻纤维化,保护肾功能。张亚等^[22]则发现山药能促进肾脏缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)大鼠肾小管再生修复,改善肾功能,肾脏 IRI 后 5-溴脱氧尿嘧啶核苷、配对盒基因 2(PAX2)双阳性细胞的出现,表明肾祖细胞参与了肾脏修复过程。

茯苓主要包含茯苓多糖、三萜类化合物以及脂肪酸等,其对增强免疫功能、抗肿瘤、降血糖等方面展现出生物活性。人体血糖过高会抑制 Klotho 蛋白表达加剧细胞损伤。而茯苓多糖处理能提升 Klotho 蛋白表达,故可通过此途径对抗高糖损伤。进一步说明茯苓多糖对 endothelial 细胞具有保护效果,可缓解高糖诱发的内皮损伤及 DN 进展,体现了其在衰老调控方面的保护潜能^[23]。

牡丹皮主要有效成分为丹皮酚、芍药苷、牡丹酚苷、牡丹酚原苷和丹皮酚新苷等,其有抗炎、镇静、解

热、镇痛和解痉作用。张明华等^[24]研究指出,牡丹皮能有效抵抗晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)引起的系膜细胞增生和基底膜增厚,抑制纤维粘连蛋白和 IV 型胶原蛋白的生成,减缓肾脏病变,支持其在 DN 治疗中的应用。陈娟等^[25]研究同样发现牡丹皮能显著抑制 AGEs 活性,进一步巩固了其在 DN 防治中的科学基础。

泽泻主要有泽泻醇 A 单乙酸酯、泽泻醇 B 单乙酸酯、二萜及植物甾醇等,其对于维持细胞膜稳定性有一定作用。研究证实,泽泻甲醇提取物能减少大鼠尿蛋白,抑制肾小球炎症与肾小管损伤,防止肾组织 IC 沉积,有效防护肾脏,减少并发症风险^[26]。

4 六味地黄丸治疗 DN 的临床研究

治疗 DN 的常用西药包括降血压、降血糖及利尿等药物,但各类药物有各自的不良反应和用药禁忌。若使用不当或周期过长其会出现胃肠道不适、低血糖、低血压、干咳、高钾血症以及肾功能损害等,同时也会引起严重感染及神经系统反应。长期大剂量使用时应监测患者血压、血糖及肝肾功能。相比之下,六味地黄丸作为一种传统中药制剂,在 DN 治疗中展现出独特优势,其可多成分协同、多靶点作用从而有效抗炎、缓解症状、改善实验室指标,且有着不良反应少、复发率低等优点,可成为安全有效的替代疗法,尤其适合西药禁忌患者,展现出其在个性化医疗中的价值。

4.1 六味地黄丸联合西医常规治疗研究

杨娟娟等^[27]研究表明,六味地黄丸联合辛伐他汀治疗 DN 可显著降低胰岛素抵抗、总胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇比值、中医证候评分、MCP-1、TGF- β 1、胱抑素 C 和尿微量白蛋白与肌酐比,而 CD4⁺ T 淋巴细胞计数与基质金属蛋白酶-9 较治疗前升高,且有统计学意义。且与常规治疗相比,不良事件发生率无明显差异。故在生活干预和降血糖基础上采用六味地黄丸联合辛伐他汀治疗 DN,能改善病人糖脂代谢和机体炎症应激状态,延缓肾脏纤维化进展,用药安全性较高。据此,在执行生活方式干预和血糖控制的基础上,加入六味地黄丸与辛伐他汀的联合治疗方案,不仅能有效调节 DN 的糖脂代谢,还能减轻机体的炎症反应状态,对于遏制肾脏纤维化进程具有积极作用,且治疗过程中展现出较高的安全性。这项发现为糖尿病肾病的综合管理和治疗策略提供了新的思路与证据支持。治疗早期 DN 时,采用缬沙坦药物联合六味地黄丸^[28]可有效减少 24 h 尿白蛋白量、降血脂、降压作用,也可有效保护肾功能。

4.2 六味地黄丸临床加减

六味地黄丸为基础进行加减的中药复方在研究中使用频率较高,以基础方进行加减时,治疗方向为滋阴

类中药最为常用。若在此基础上加麦冬、五味子,可增强滋阴润肺之功效;加入知母和黄柏,增强了清热降火的功能;加入肉桂和附子,增加温阳作用;加入枸杞子和菊花,增强了滋补肝肾、明目的效果;还可加入牛膝、车前子等,强化其补肾利水的作用,治疗肾阳不足、水湿内停的病症。若加青皮、半夏、粉丹皮、煅龙骨、煅牡蛎、杜仲、白芥子等,可治疗寒痰凝结病症。

文献研究表明^[29],六味地黄丸及其加减方治疗糖尿病肾病疗效明显,安全性高,能够有效降低尿白蛋白排泄率、24 h 尿蛋白、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、血肌酐清除率、血清胱抑素以及尿微球蛋白水平且较对照组疗效好,但在降低尿素氮、糖化血红蛋白、总胆固醇、甘油三酯水平较对照组无明显差异。但部分文献质量低,有待进一步提升随机对照试验质量,未来研究应聚焦于大样本、多中心、随机双盲的高质量研究,以科学验证其疗效与安全性。

4.3 六味地黄丸合方研究

研究发现^[30],六味地黄丸合二至丸,联合恩格列净片、缬沙坦片,能显著优化早期糖尿病肾病(肝肾阴虚证)患者的多项健康指标。这一综合疗法不仅能有效控制血糖和提升肾脏功能指标,还能降低 MCP-1、TGF- β 1 以及炎症因子的水平,从而全方位改善病情。此外,该治疗方案展现出了较高的安全性和良好的临床疗效。多项研究表明^[31-34],补肾益气汤合六味地黄丸联用西药能有效改善 DN 患者的肾损伤,可能因其成分抑制肾小管病变并调控微炎症,助力肾功能和血液供应恢复。对比显示,该组合用药并未显著提升不良反应风险,表明其在保证治疗效果的同时,安全性良好,值得推广。郑红梅等^[35]认为六味地黄丸能有效缓解糖尿病肾病的多尿、疲乏、腰腿痛和口唇紫暗症状;桃红四物汤加减则致力于阻止肾功能衰退,通过扩血管促进肾脏血液循环,二者协同作用,显著增强了治疗效果。吴留栓等^[36]认为六味地黄丸合生脉汤在早中期 DN 患者的治疗中,显示出对血糖控制的积极影响及肾功能的提升作用,然而,该联合疗法在长期应用中的持续效果仍需进一步的科学研究来验证。加味四二汤联合六味地黄丸治疗早期糖尿病肾病效果显著,有效提升患者症状及免疫功能,推荐临床广泛应用^[37]。而殷燕平^[38]的研究指出,对于早中期 DN 患者,联合使用六味地黄丸与生脉汤的治疗方法效果显著,能有效提升血清 Cys-C 指标,表明其在改善患者肾功能方面具有积极作用。

5 小结

现有文献表明,六味地黄丸治疗 DN 的疗效与安全性获得认可,但直接对比其单独使用与西药的疗效研究不足,需增强研究设计严谨性。未来研究需延长

观察周期,深挖药效动力学及长期影响。作为复合制剂,六味地黄丸的成分复杂多样,虽然现有的药理研究已初步揭示各药材的化学组成,并通过网络药理学探讨了其作用机制,但其精确活性成分仍有待精细化研究。基础研究层面,已聚焦于 Notch、DAG/PKC、AGEs-RAGE 以及 p38MAPK 等炎症信号传导通路,表明六味地黄丸可能是通过调节这些通路来发挥治疗效果。然而,这些研究未能确证阻断上述通路后六味地黄丸的疗效变化,暗示其作用机制可能涉及更多未知因素。因此,后续研究应利用基因编辑技术或特异性抑制剂等先进手段,深入探索六味地黄丸治疗 DN 的具体作用机制,以期明确其是否仅依赖上述炎症通路或存在其他潜在途径。

尽管六味地黄丸在治疗 DN 方面的研究仍有深化空间,但其积极疗效已得到广泛认可,预示着在肾病治疗领域具有巨大的发展潜力。未来研究的重点应集中在系统总结六味地黄丸治疗 DN 的理论基础与实践经验,精细化分析其有效成分构成,并深度探索其作用机理,旨在发掘和强化中医药在 DN 治疗领域的独特优势,推动创新药物的研发。

参考文献:

- [1] Selby JV, Taal M W. An updated overview of diabetic nephropathy: diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines[J]. Diabetes, Obesity & Metabolism, 2020, 22: 3.
- [2] Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(2): 88.
- [3] Pavkov ME, Miyamoto Y. IDF diabetes atlas report - diabetes and kidney disease [R]. Atlanta: International Diabetes Federation, 2023.
- [4] 隋·巢元方.诸病源候论[M].北京:人民军医出版社,2006:321.
- [5] 赵估.圣济总录[M].北京:人民卫生出版社,2013:570.
- [6] 朱丹溪.丹溪心法[M].北京:人民卫生出版社,2005:83.
- [7] XU Z J, SHU S, LI Z J, et al. Liuwei Dihuang pill treats diabetic nephropathy in rats by inhibiting of TGF- β /SMADS, MAPK, and NF- κ B and upregulating expression of cytoglobin in renal tissues[J]. Medicine: Baltimore, 2017, 96(3): e5879.
- [8] 李志杰,张悦,陆海英,等.六味地黄丸对糖尿病肾病大鼠肾脏组织 TGF- β 1-smad 通路的影响[J].时珍国医国药,2017, 28(8): 1811.
- [9] 陶慧宇,张悦.六味地黄丸通过调控 NF- κ B 及 TGF- β /Smad 双信号通路减轻糖尿病肾病炎症及纤维化[J].广州中医药大学学报,2019, 36(2): 245.
- [10] 贾平平,宋丹,宋纯东,等.六味地黄丸对糖尿病肾病大鼠肾脏组织 RhoA/ROCK1 表达的影响[J].中医学报,2018, 33(9): 1636.
- [11] 谭颖颖,屈直,张琪.六味地黄丸含药血清减低高糖诱导的肾小管上皮细胞的氧化损伤和凋亡的研究[J].时珍国医国药,2015, 26(7): 1566.
- [12] 刘卿,周于禄,裴奇,等.六味地黄丸对糖尿病肾病大鼠肾脏保护作用的研究[J].湖南中医药大学学报,2007, 29(6): 40.
- [13] 宋晓燕,陈蓓,齐晓燕.六味地黄丸对早期糖尿病肾病患者红细胞醛糖还原酶活性的影响[J].中国中西医结合杂志,2004, 24

- (12):1087.
- [14] 覃江波. 基于网络药理学及代谢组学解析六味地黄丸治疗糖尿病肾病的机制[D]. 湖南中医药大学硕士学位论文, 2020.
- [15] 廖欣, 王海燕, 王作邦, 等. 六味地黄加味方治疗早期糖尿病肾病临床研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(9):13.
- [16] 曾陈安, 叶华茂, 徐光标, 等. 熟地黄提取物对糖尿病肾病大鼠 AKT/GSK-3 β 信号通路及足细胞上皮间质转化的影响[J]. 浙江医学, 2021, 43(4):358, 457.
- [17] XU H Q, SHEN J, LIU H, et al. Morroniside and loganin extracted from *Cornus officinalis* have protective effects on rat mesangial cell proliferation exposed to advanced glycation end products by preventing oxidative stress[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2006, 84(12):1267.
- [18] YOKOZAWA T, YAMABE N, KIM H Y, et al. Protective effects of morroniside isolated from *Corni Fructus* against renal damage in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31(7):1422.
- [19] YAMABE N, KANG K S, MATSUO Y, et al. Identification of anti-diabetic effect of iridoid glycosides and low molecular weight polyphenol fractions of *Corni Fructus*, a constituent of *Hachimi-jio-gan*, in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30(7):1289.
- [20] XU H Q, HAO H P. Effects of iridoid total glycoside from *Cornus officinalis* on prevention of glomerular overexpression of transforming growth factor beta 1 and matrix in an experimental diabetes model[J]. *Biol Pharm Bull*, 2004, 27(7):1014.
- [21] 高子涵, 李瑞芳, 吕行直, 等. 山药多糖对糖尿病肾病小鼠肾功能 and 醛糖还原酶通路的影响[J]. 中草药, 2019, 42(3):643.
- [22] 张亚, 周云, 洪志华, 等. 山药对大鼠肾缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 江苏医药, 2008, 34(8):809.
- [23] KURO-O M. The Klotho proteins in health and disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(1):27.
- [24] 张明华, 封亮, 顾俊非, 等. 牡丹皮对 AGEs 诱导的系膜细胞增殖及基底膜增厚的影响[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(3):478.
- [25] 陈娟, 章丽, 张明华, 等. 牡丹皮体外抑制 AGEs 生成及活性成分筛选研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(5):891.
- [26] (日)友广教道. 泽泻的研究(2):泽泻的抗肾炎活性[J]. 国外医学(中医中药分册), 1997, 19(5):58.
- [27] 杨娟娟, 吕忠美, 王姝琴. 六味地黄丸联合辛伐他汀对肾阴亏损型糖尿病肾病病人炎症免疫指标和肾纤维化的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(12):2241.
- [28] 张春涛. 颍沙坦胶囊联合参芪六味地黄丸加减治疗早期糖尿病肾病的临床研究[J]. 黑龙江中医药, 2021, 50(4):80.
- [29] 郑莉. 六味地黄丸(汤)及其加减方治疗糖尿病肾病有效性及安全性的系统评价[D]. 兰州理工大学硕士学位论文, 2020.
- [30] 张政豪, 邬阳, 刘晓宁, 等. 六味地黄丸合二至丸组方联合西医保治疗对早期糖尿病肾病(肝肾阴虚证)患者的临床疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2024, 24(1):47.
- [31] 陈炜琪, 马联俊, 柯河山. 补肾益气汤合六味地黄丸联合西药治疗糖尿病肾病的效果分析[J]. 糖尿病新世界, 2023, 26(23):166, 172.
- [32] 马桂华. 补肾益气汤合六味地黄丸方案对糖尿病肾病的治疗效果评估[J]. 内蒙古中医药, 2023, 42(6):52.
- [33] 刘亭亭. 补肾益气汤合六味地黄丸加减治疗糖尿病肾病的效果评价[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(29):47.
- [34] 史丽钰. 补肾益气汤合六味地黄丸治疗糖尿病肾病临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2020, 18(1):73.
- [35] 郑红梅, 黄蔚, 陆敏. 六味地黄丸合桃红四物汤加减治疗肝肾阴虚糖尿病肾病疗效分析[J]. 中医临床研究, 2022, 14(9):68.
- [36] 吴智桂, 高改娟. 六味地黄丸联合生脉汤治疗早中期糖尿病肾病的效果研究[J]. 临床研究, 2021, 29(9):124.
- [37] 高银宙. 加味四逆汤联合六味地黄丸治疗早期糖尿病肾病的效果及对患者症状指标及免疫功能的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(19):140.
- [38] 殷燕平. 六味地黄丸配合生脉汤加减辅助治疗早中期糖尿病肾病效果及血清 Cys-C 水平变化分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(74):172, 353.

The pharmacological, clinical, and experimental research progress of Liuwei Dihuang Pill in treating diabetic nephropathy

ZHAO Zhi-fen^{1,2}, ZHANG Meng-meng^{1,2}, ZHAI Wen-sheng^{1,2*}, LIU Zhuo-ya^{1,2}, ZHANG Wen^{1,2}, YANG Jing-weng^{1,2}

(1. Pediatric Hospital, First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450099, China; 2. School of Pediatrics, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

Abstract: Diabetic nephropathy (DN), one of the most common microvascular complications of diabetes, is characterized by progressive damage to the structure and function of glomeruli, which can severely lead to renal failure, uremia, and exacerbation of hypertension. Thus, exploring the effective therapies of DN is vital for safeguarding the public health. With a long history of clinical application and remarkable effectiveness, Liuwei Dihuang Pill (LDP) is a significant medicine in treatment of DN. Featured with multidimensional, multitargeted, and multi-pathway mechanisms, LDP demonstrates exceptional efficacy in managing inflammation, relieving clinical symptoms, combating oxidative stress, and reducing adverse reactions and lowering recurrence rates. Consequently, it is a highly valuable therapeutic option in clinical practice, particularly for patients contraindicated in Western medicine treatments.

Key words: Liuwei Dihuang Pill; Diabetic nephropathy; Research progress

(责任编辑:熊久林)