参芪地黄汤治疗糖尿病肾病的作用机制及临床应用研究进展Δ

李家劼[1,2*]，王家琦[3]，赵　杰[1]，李泽株[1]，王亚平[4]，张桂荣[1]，晏和国[1]，廖加抱[1,2]，温伟波[1,2#]（1.云南中医药大学第一临床医学院，昆明　650500；2.中国中医药联合研究生院，江苏 苏州　215105；3.华东师范大学生命科学学院，上海　200241；4.云南中医药大学基础医学院，昆明　650500）

中图分类号　R285；R587.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2026）08-1085-07

DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2026.08.20

摘　要　糖尿病肾病（DN）是糖尿病常见的严重微血管并发症。近年来，经典名方参芪地黄汤在DN的临床治疗中显示出独特优势。本文通过系统综述参芪地黄汤治疗DN的作用机制及临床应用研究进展，发现该方治疗DN的机制涉及多靶点协同调控，例如其可通过调控磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B、腺苷一磷酸活化蛋白激酶/沉默信息调节因子1/叉头框转录因子O1、核因子E_2相关因子2/血红素氧合酶-1等途径，发挥调节糖脂代谢、抑制氧化应激、抗炎、改善胰岛素抵抗、调控细胞死亡（凋亡/自噬/铁死亡/焦亡）以及抗肾脏纤维化等多重药理作用。现有的临床研究表明，参芪地黄汤及其加减方单用或联合其他治法，能显著改善DN患者的糖脂代谢、降低尿蛋白水平、延缓肾功能下降，效果优于厄贝沙坦、缬沙坦、恩格列净等西药，且安全性良好。建议未来学者可借助系统生物学与人工智能技术进一步解析参芪地黄汤治疗DN的作用机制，推动其临床应用的精准化与规范化。

关键词　参芪地黄汤；糖尿病肾病；作用机制；临床应用

Research progress on the mechanism of action and clinical application of Shenqi dihuang decoction in the treatment of diabetic nephropathy

LI Jiajie[1,2], WANG Jiaqi[3], ZHAO Jie[1], LI Zezhu[1], WANG Yaping[4], ZHANG Guirong[1], YAN Heguo[1], LIAO Jiabao[1,2], WEN Weibo[1,2]（1. First School of Clinical Medicine, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China; 2. Joint Graduate School of Traditional Chinese Medicine of China, Jiangsu Suzhou 215105, China; 3. School of Life Sciences, East China Normal University, Shanghai 200241, China; 4. School of Basic Medical Sciences, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China）

ABSTRACT　Diabetic nephropathy（DN）is a common and severe microvascular complication of diabetes. In recent years, the classical herbal formula Shenqi dihuang decoction has demonstrated unique advantages in the clinical treatment of DN. This article conducts a systematic review of the mechanisms of action and clinical applications of Shenqi dihuang decoction in the treatment of DN. It reveals that the mechanism by which this formula improves DN involves multi-target synergistic regulation. For instance, Shenqi dihuang decoction exerts multiple pharmacological effects by regulating signaling pathways including phosphatidy linostiol 3-kinase/protein kinase B, AMP-activated protein kinase/silent information regulator 1/forkhead box O1, and nuclear factor erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1 pathways. These effects include regulating glucose and lipid metabolism, inhibiting oxidative stress, reducing inflammation, improving insulin resistance, modulating cell death（apoptosis/autophagy/ferroptosis/pyroptosis）, and preventing renal fibrosis. Existing clinical studies indicate that Shenqi dihuang decoction and its modified formulas, alone or in combination with other therapeutic methods, can significantly improve glucose and lipid metabolism, reduce proteinuria, and delay renal function decline in patients with DN. These effects are superior to those of Western medicines such as irbesartan, valsartan, and empagliflozin, and the treatment demonstrates good safety. Future research should leverage systems biology and artificial intelligence technologies to further elucidate the integrated mechanisms in the treatment of DN by Shenqi dihuang decoction, thereby advancing the precision and standardization of its clinical application.

KEYWORDS　Shenqi dihuang decoction; diabetic nephropathy; mechanism of action; clinical application

Δ基金项目　国家重点研发计划项目（No.2023YFF0724803）；国家中医药管理局2024年岐黄学者培养项目（No.国中医药人教函〔2025〕182号）；国家中医药管理局全国老中医药专家学术经验继承工作项目（No.国中医药人教函〔2022〕76号）；云南省“兴滇英才支持计划”云岭学者项目（No.XDYC-YLXZ-2022-0027）；云南省教育厅科学研究基金项目（No.2025Y0634，No.2025Y0627）

＊第一作者　博士研究生。研究方向：中医药防治内分泌代谢疾病。E-mail：lijiajie998@163.com

＃通信作者　主任医师，教授，博士生导师。研究方向：中医药防治内分泌代谢疾病。E-mail：wenweibo2020@163.com

糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）是糖尿病常见的严重微血管并发症之一，其病理机制涉及血流动力学改变、代谢异常、氧化应激及炎症反应等多种因素[1]，临床上以持续性蛋白尿和进行性肾功能下降为主要特征，是导致终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）的主要原因[2]。目前DN的西医治疗以控制血糖、血压及使用肾素-血管紧张素系统阻断剂为主，虽可延缓疾病进展，但仍有相当比例患者进展至ESRD，亟须探索新的治疗策略[3]。

中医药基于其整体调节、多靶点干预的特点，在DN的长期管理中显示出良好潜力[4]。DN属中医学“消渴肾病”“尿浊”“水肿”“关格”等范畴，其核心病机多为气阴两虚、脾肾亏虚，日久兼夹瘀血浊毒，本虚标实。参芪地黄汤源自清代《沈氏尊生书》，由六味地黄汤加人参、黄芪化裁而成，具益气养阴、健脾补肾、利湿泄浊之效，乃临床治疗气阴两虚型DN的经典方剂。临床报道显示，参芪地黄汤能有效减少DN患者尿蛋白，改善肾功能，缓解临床症状[5]。现有研究表明，该方可通过调控磷脂酰肌醇3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）/蛋白激酶B（protein kinase B，又称Akt）、核因子-κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）、转化生长因子β（transforming growth factor-β，TGF-β）等信号通路，发挥抗炎、抗氧化、抗纤维化等多重效应[6]。本文对参芪地黄汤干预DN的潜在机制及临床研究进展进行了综述，以期为中医药防治DN的深入研究与临床应用提供思路。

1 参芪地黄汤及有效成分干预DN的作用机制

参芪地黄汤由黄芪、人参、熟地黄、山茱萸、山药、牡丹皮、茯苓、泽泻等药材组成。药理学研究表明，该方发挥药效的有效成分主要来源于黄芪、牡丹皮、山茱萸等，包括毛蕊异黄酮、槲皮素、木犀草素、异鼠李素、山柰酚等黄酮类化合物[7]。这些成分可通过多靶点、多通路协同调节糖脂代谢、氧化应激、炎症反应、细胞死亡、胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）及肾脏纤维化等病理环节，发挥延缓DN进展的作用。

1.1 调节糖脂代谢

持续性高血糖会损害肾小球毛细血管，增加其通透性，并促进系膜细胞（mesangial cell，MC）的持续增殖与细胞外基质（extracellular matrix，ECM）合成，进而导致肾小球硬化逐渐加重，最终损害肾脏微血管[8]。同时，脂质代谢异常引发的肾内脂质沉积亦能诱导MC增殖、ECM积聚以及肾小管损伤，共同推动DN的进展[9]。参芪地黄汤整方及其有效成分可有效改善糖脂代谢紊乱。基于网络药理学分析，参芪地黄汤治疗DN的关键靶点涉及Akt1、雌激素受体1、丝裂原活化蛋白激酶1（mitogen-activated protein kinase 1，MAPK1）等，核心通路为PI3K/Akt信号通路；动物实验进一步证实，参芪地黄汤能有效增加DN模型大鼠体重，改善多饮症状，调节糖脂代谢，降低24 h尿蛋白总量（24-hour urine total protein，24 h-UTP）和血尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）水平，并减轻肾脏病理损伤，且其机制与抑制肾组织中PI3K/Akt途径的过度活化密切相关[7]。在分子机制层面，有研究表明，方中有效成分木犀草素可通过激活腺苷一磷酸活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）/沉默信息调节因子1（silent information regulator 1，SIRT1）/叉头框转录因子O1（forkhead box O1，FOXO1）途径，显著降低镉诱导的鸡肾损伤组织中总胆固醇、甘油三酯和葡萄糖水平，改善肾脏糖脂代谢紊乱，从而减轻DN肾损伤[10]；槲皮素则可作用于过氧化物酶体增殖物激活受体α/γ-解偶联蛋白1轴，增强脂肪酸氧化，减少活性氧（reactive oxygen species，ROS）产生，降低脂毒性，显著改善DN小鼠肾脏脂质积累和纤维化[11]；此外，毛蕊异黄酮、异鼠李素、山柰酚等亦可通过调控PI3K/Akt途径改善糖脂代谢，降低IR[12-13]。

1.2 抑制氧化应激

氧化应激是指促氧化与抗氧化平衡失调。在高血糖条件下，ROS的过度产生及抗氧化防御减弱可导致肾脏细胞（包括肾小球内皮细胞和管状上皮细胞）损伤，并刺激ECM的产生，从而促成肾小球硬化[14]。参芪地黄汤可通过多途径增强抗氧化能力。临床研究显示，补阳还五汤合参芪地黄汤化裁可显著提高DN患者的血清超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH-Px）水平，降低丙二醛（malondialdehyde，MDA）水平，有效减轻机体氧化应激状态，保护肾功能[15]。研究发现，参芪地黄汤可通过干预缺氧诱导因子1（hypoxia-inducible factor-1，HIF-1）、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）、MAPK等途径，调节氧化应激、炎症反应等多重环节，发挥干预DN的作用；且参芪地黄汤的整体抗氧化效应并非依赖于单一成分，而是多种活性成分协同调控多个靶点与通路的结果，尤其在改善血流动力学异常、抑制肾脏细胞凋亡等方面具有一定优势[16]。针对该方中的重要药效成分的研究也发现，山柰酚在链脲佐菌素（streptozotocin，STZ）诱导的DN大鼠模型中表现出显著的抗氧化作用，其主要通过激活核因子E_2相关因子2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2）/血红素氧合酶-1（heme oxygenase-1，HO-1）信号轴，上调SOD和谷胱甘肽（glutathione，GSH）等抗氧化酶的表达，降低ROS与MDA水平，从而减轻DN肾脏氧化损伤[17]；槲皮素亦可增强SOD和过氧化氢酶活性，抑制脂质过氧化，从而改善DN患者的肾功能[18]；此外，木犀草素与异鼠李素也被发现可通

过恢复自噬流以及抑制黄嘌呤氧化酶活性等机制，减轻氧化性肾损伤[19]。

1.3 抗炎

高血糖、高脂血症以及高尿酸血症的综合效应能够增强NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3（NOD-like receptor family pyrin domain containing 3，NLRP3）炎症小体的活性，该炎症小体由核苷酸结合寡聚结构域、亮氨酸富含重复序列和嘌呤域组成，可识别内源性危险信号并激活炎症反应。随着DN的进展，促炎细胞因子如TNF-α和白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）水平升高，由此产生的炎症反应会损伤肾小球和小管，促进肾脏纤维化[20]。研究表明，在db/db小鼠模型中，补阳还五汤合参芪地黄汤化裁能显著降低肾组织中TNF-α、IL-1β等炎症因子的蛋白及mRNA表达水平，减轻肾脏炎症细胞浸润，其机制与该方可通过抑制血管内皮生长因子C（vascular endothelial growth factor-C，VEGF-C）及VEGF受体3途径和下游淋巴管新生标志物表达，进而减轻由淋巴管异常增生所加剧的DN局部炎症与纤维化微环境有关[21]。另一项研究进一步揭示，参芪地黄汤化裁方可通过抑制ROS/NLRP3/Gasdermin D（GSDMD）途径，减少db/db小鼠肾组织中NLRP3炎症小体活化和下游炎症因子IL-1β、IL-18的释放，从而减轻DN足细胞损伤和肾脏炎症反应[22]。相关分子研究显示，参芪地黄汤方中有效成分槲皮素可通过调节TGF-β_1/Smad蛋白途径抑制炎症与纤维化进程[23]；毛蕊异黄酮可通过抑制NF-κB p65的磷酸化，显著降低TNF-α和IL-1β的表达，表明其抗炎作用与阻断NF-κB途径密切相关[24]；山柰酚能下调TNF受体相关因子6表达，抑制Toll样受体4（Toll-like receptor 4，TLR4）/NF-κB信号传导，减少肾小管上皮细胞（renal tubular epithelial cells，TECs）炎症反应，改善DN的病理进程[25]；木犀草素则通过降低TNF-α、IL-1β等促炎因子水平并提升抗炎因子IL-10水平，缓解肾脏炎症状态[26]。

1.4 改善IR

IR是2型糖尿病及DN发生发展的关键病理生理环节，其导致的高胰岛素血症和糖脂代谢紊乱，可进一步加剧肾脏血流动力学异常、氧化应激和炎症反应，促进肾小球硬化和肾小管间质纤维化[27]。已有多项研究显示，参芪地黄汤的活性成分可从多器官、多途径改善IR。毛蕊异黄酮可调控hsa-微小RNA（microRNA，miR）-324-3p/Akt信号轴，影响hsa-miR-324-3p的表达，显著改善棕榈酸诱导的人肝癌细胞IR模型对胰岛素的敏感性，且作用呈浓度依赖性[28]。山柰酚展现了改善肝脏和脂肪组织IR的双重作用：在肝脏方面，山柰酚能直接抑制丙酮酸羧化酶的活性，从而抑制肝脏糖异生，降低高脂饮食肥胖小鼠的肝糖输出，同时，山柰酚能增加肝脏中Akt和己糖激酶的活性，全面提升机体胰岛素敏感性[29]；在脂肪组织方面，山柰酚可通过抑制干扰素基因刺激因子/NLRP3炎症途径，减少db/db小鼠脂肪组织中巨噬细胞浸润，下调TNF-α、IL-1β等M1型炎症因子表达，并上调精氨酸酶1、IL-10等M2型炎症因子表达，从而缓解DN脂肪组织炎症及其引发的全身性IR[30]。在高脂饮食联合STZ诱导的2型糖尿病小鼠模型中，异鼠李素表现出良好的抗IR效果，其可上调骨骼肌中磷酸化AMPK-α（p-AMPK-α）和葡萄糖转运蛋白4的蛋白含量，通过激活AMPK途径促进葡萄糖的摄取和利用，显著降低空腹血糖（fasting blood glucose，FBG）、血清胰岛素水平和胰岛素抵抗指数（homeostatic model assessment of insulin resistance，HOMA-IR），同时改善DN血脂异常、氧化应激和炎症状态[31]。槲皮素则可从“肠-外周器官轴”的角度干预IR，通过调节肠道菌群组成及代谢物，显著降低db/db小鼠的体重、FBG、HOMA-IR，并修复肠道屏障功能，降低血清脂多糖和D-乳酸水平，这些变化共同作用于全身，从而发挥缓解IR和降血糖的效应[32]。

1.5 调控细胞死亡

DN的进展与多种细胞死亡方式的异常激活密切相关，包括细胞凋亡、自噬失调、铁死亡等。细胞凋亡是DN中TECs和足细胞损伤的重要机制，凋亡相关途径的改变包括促凋亡蛋白B细胞淋巴瘤2相关X蛋白（Bcl-2-associated X protein，BAX）和半胱天冬酶-3（caspase-3）的增加，以及抗凋亡因子*Bcl-2*基因表达的减少等[33]。最新研究发现，参芪地黄汤干预DN大鼠后，可上调SIRT1、FOXO1及自噬相关蛋白微管相关蛋白轻链3、Beclin-1的表达，下调p62蛋白水平，同时改善肾小球滤过屏障蛋白裂隙素和足细胞素的表达，减轻肾小球基底膜增厚和足细胞损伤，从而保护DN患者的肾功能[34]。此外，参芪地黄汤还能通过抑制泛素特异性肽酶14的表达，增强Beclin-1的第63位赖氨酸泛素化修饰，进而促进足细胞自噬，改善膜性肾病等相关肾损伤[35]。同时，参芪地黄汤还可通过调控GSH-Px4途径抑制铁死亡，减轻肾脏脂质过氧化损伤——实验表明，参芪地黄汤能降低DN模型小鼠肾组织中MDA、ROS和4-羟基壬烯醛水平，提升还原型GSH与氧化型GSH比值，并上调溶质载体家族7成员11（solute carrier family 7 member 11，SLC7A11）、SLC3A2、GSH-Px4等抗氧化蛋白表达，从而抑制DN铁死亡进程[36]。还有研究发现，参芪地黄汤可通过调控酰基辅酶A合成酶长链家族成员4/溶血磷脂酸胆碱酰基转移酶3/花生四烯酸-15-脂氧合酶轴，减少花生四烯酸代谢相关蛋白表达及脂质过氧化产物的积累，进一步抑制铁死亡，改善DN肾组织病理损伤和肾功

能指标[37]。相关分子研究显示，方中有效成分槲皮素可通过抑制PI3K/Akt途径降低高糖诱导的TECs凋亡，并调节Bcl-2/Bax比例，减少caspase-3活化，从而发挥抗凋亡作用[38]；异鼠李素被发现可通过表观遗传调控，抑制miR-15b、miR-34a等自噬体调控miRNA，增加肾组织中自噬体形成，减轻DN肾损伤[39]；在DN中，NLRP3炎症小体激活可促进细胞焦亡、加剧肾损伤，而毛蕊异黄酮能够抑制NF-κB/NLRP3/硫氧还蛋白相互作用蛋白途径，降低IL-1β等炎症因子释放，减轻氧化应激与纤维化，从而抑制肾细胞炎症性死亡[40]。

1.6 改善肾脏纤维化

肾脏纤维化是DN进展至ESRD的关键病理特征之一，主要表现为ECM过度沉积、上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）及炎症反应持续激活，最终导致肾单位结构破坏与功能丧失。TGF-β_1/Smad、NF-κB等信号途径的异常激活是驱动肾脏纤维化的重要分子机制[41]。研究显示，补阳还五汤合参芪地黄汤化裁可通过下调Wnt家族成员4、磷酸化糖原合酶激酶3β、*β*-肌动蛋白（*β*-actin）及TGF-β_1等蛋白表达，抑制经典Wnt/*β*-actin途径的活化，进而减少平滑肌肌动蛋白α、Ⅲ型胶原等纤维化标志物的表达，同时上调上皮标志物E-钙黏蛋白，显著降低DN小鼠的尿白蛋白/肌酐比值，减轻其肾组织病理损伤与胶原沉积，从而抑制TECs向间质转化，延缓肾小管间质纤维化进展[42]。最新的研究进一步揭示，补阳还五汤合参芪地黄汤化裁能通过调节表观遗传机制发挥抗纤维化作用，显著上调肾组织中m6A RNA甲基转移酶蛋白3的表达，恢复m6A甲基化水平，进而抑制转录因子Snail的mRNA表达。Snail作为EMT的核心调控因子，其下调可导致上皮标志物E-钙黏蛋白表达增加，间质标志物（波形蛋白、平滑肌肌动蛋白α）表达减少，从而有效抑制EMT过程，改善DN肾组织纤维化与结构损伤[43]。还有研究显示，该方中的重要药效成分山柰酚可通过抑制Ras同源家族成员A（Ras homolog gene family member A，RhoA）/Rho型相关蛋白激酶途径，降低纤维化相关因子TGF-β_1、纤维连接蛋白、胶原Ⅳ等的表达，同时上调E-钙黏蛋白与裂隙素，从而减轻DN肾组织纤维化与结构损伤[44]；毛蕊异黄酮能够通过抑制TLR4/NF-κB途径发挥抗纤维化作用[45]；木犀草素可通过调节AMPK/NLRP3/TGF-β信号轴，抑制炎症小体活化与纤维化进程[46]。

1.7 其他

除前述主要途径外，临床研究证实，参芪地黄汤能显著降低DN患者的蛋白尿水平，其机制涉及抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路活性、减轻内质网应激，下调葡萄糖调节蛋白78、肌醇需求酶1、c-Jun氨基末端激酶表达，进而保护肾小球滤过屏障[47]。方健[48]基于“肠-肾轴”理论开展的研究提示，参芪地黄汤可通过HIF-1α途径及细胞对有机物、无机物的应答反应，调节肠道菌群组成与功能，减轻肠道菌群失调所致的肾损伤，从而改善DN肾脏微环境与细胞功能。值得注意的是，参芪地黄汤的作用不仅限于DN，其在肾细胞癌中的研究显示，该方可调控*CCND1*、*NR3C2*等基因，影响氧化应激、细胞周期与免疫应答等途径，提示其在多种肾脏疾病中具有潜在的应用前景[49]。

2 参芪地黄汤用于DN的临床研究

参芪地黄汤干预DN的药效学机制在动物模型和细胞实验中得以阐释，其临床疗效也得到多项随机对照试验的验证。与单纯西药方案相比，其在降低尿蛋白、延缓肾功能下降等方面表现出独特优势，且不良反应较少，更适合DN的长期管理。近年来的诸多临床研究进一步证实，参芪地黄汤联合基础治疗能有效改善DN患者的各项生化指标，已逐步成为中西医结合防治DN的常用方剂，被《糖尿病肾病病证结合诊疗指南》等多个指南收录[50]。

2.1 参芪地黄汤单用治疗DN

海江等[51]将108例气阴两虚兼血瘀证糖尿病肾病患者随机分为参芪地黄汤加味治疗组与常规治疗组，治疗1个月后，参芪地黄汤加味治疗组患者的临床有效率（88.89%）显著高于常规治疗组（65.79%），且尿液中肾损伤分子-1、肝型脂肪酸结合蛋白水平均显著低于常规治疗组（$P<0.05$）。吴睿轩等[5]研究发现，与常规治疗相比，参芪地黄汤可显著改善DN患者的气短懒言、腰酸、口干舌燥、头晕、手足心热的中医证候评分，降低血肌酐（serum creatinine，Scr）、BUN水平，提升血浆白蛋白水平，并抑制微炎症因子IL-6、TNF-α的表达（$P<0.05$）；相关性分析进一步提示，Scr与IL-6、TNF-α水平呈正相关，表明该方可能通过抗炎机制干预DN。杜小梅等[52]从“肠-肾轴”角度探讨了参芪地黄汤加减对气阴两虚型DN患者的影响，结果发现，与常规治疗相比，该方可显著提升患者的肠道益生菌数量，减少致病菌，并降低炎症因子水平（$P<0.01$）。该研究提示，参芪地黄汤可能通过调节肠道菌群平衡、减轻慢性微炎症来发挥干预DN的作用。

2.2 参芪地黄汤联合其他方剂治疗DN

为增强疗效、兼顾多病机、改善多项肾功能指标，临床常将参芪地黄汤与其他方剂联合使用。例如，梁立革[53]将120例气阴亏虚、瘀浊阻络证DN患者随机均分为两组，分别给予参芪地黄汤合桃核承气汤化裁与厄贝沙坦片进行治疗，结果发现，参芪地黄汤合桃核承气汤化裁治疗组患者的糖脂代谢、肾功能及血液流变学指标等

的改善程度均显著优于厄贝沙坦片治疗组（$P<0.05$），认为该联合方能通过益气养阴、化瘀泄浊、改善微循环等多途径协同保护肾脏。江志祥等[54]将86例DN患者分为试验组（参芪地黄汤联合五苓散）与对照组（罗格列酮+缬沙坦），结果发现，试验组在降低尿白蛋白排泄率、胱抑素C、BUN及Scr等肾功能指标方面均显著优于对照组（$P<0.05$），表明参芪地黄汤联合五苓散能有效保护肾功能、减轻蛋白尿。王月华等[55]将132例Ⅲ～Ⅳ期DN患者分为试验组（补阳还五汤合参芪地黄汤化裁）与对照组（恩格列净片+厄贝沙坦片），结果发现，试验组在降低尿白蛋白排泄率、肾小管损伤标志物及炎症因子等方面表现更优（$P<0.05$），提示该复方配伍能通过抑制炎症与肾小管损伤改善DN。

2.3 参芪地黄汤联合中医外治用于DN

中医药治疗强调“内外合治、针药并用”，通过中药内调脏腑气血、外治技术（如穴位注射、贴敷、耳穴等）疏通经络、激发经气，内外同治、标本兼顾，能显著提升临床疗效。金丽霞等[56]将60例气阴两虚血瘀型Ⅲ～Ⅳ期DN患者随机分为对照组（加味参芪地黄汤）和试验组（加味参芪地黄汤+穴位注射），结果发现，试验组患者的神疲乏力、气短懒言、肢体麻痛的中医证候积分、Scr、BUN、24 h-UTP及尿微量白蛋白显著降低（$P<0.05$），提示穴位注射可增强参芪地黄汤的临床疗效。张雨晴[57]进一步比较了参芪地黄汤联合穴位注射与联合普通针刺的疗效，结果显示，参芪地黄汤联合穴位注射组在改善中医证候积分、Scr、BUN、估算肾小球滤过率、尿蛋白及血脂等方面疗效更优，且安全性良好。何静[58]将参芪地黄汤加味联合中药穴位贴敷用于DN患者，结果显示，联合组在降低中医证候积分、24 h-UTP、尿微量白蛋白、BUN、Scr等方面均优于常规治疗组（$P<0.05$），内外联用进一步增强了益肾健脾、化瘀通络的整体疗效。蒲林莉等[59]发现，对于早期DN患者，使用耳穴贴压联合参芪地黄汤的疗效显著优于盐酸贝那普利片，其效果可能与上述内外同治方法能调节患者神经-内分泌网络、改善糖脂代谢，进而抑制DN进展有关。

上述临床研究初步验证了参芪地黄汤在DN临床治疗中的有效性及安全性，为其中西医结合的临床应用提供了重要依据。然而，现有研究仍存在样本量较小、观察周期较短、机制探讨不够深入等局限，未来仍需开展更多高质量、大样本、长周期的临床研究，以推动参芪地黄汤在DN防治中的规范化应用与机制阐释。

3 总结与展望

参芪地黄汤在DN治疗中发挥了多方面的保护作用。通过梳理其现代药理机制可以发现，该方干预DN的作用机制广泛，主要包括调节糖脂代谢、抑制氧化应激、抗炎、改善IR、调控细胞死亡（凋亡/自噬/铁死亡/焦亡）以及抗肾脏纤维化等。现有研究涵盖了从网络药理学预测、动物模型验证到细胞分子机制探讨的多个层面；临床随机对照试验亦证实其可有效降低尿蛋白、保护肾功能、改善临床症状。诸多证据显示，参芪地黄汤可通过多种靶点和途径，综合干预DN复杂的病理网络，从而延缓疾病进展，体现中医药整体调节的治疗优势。

然而，目前仍存在一些亟待深入探索的问题。首先，尽管参芪地黄汤可发挥肾脏保护作用，有效干预DN，但方剂成分复杂，其具体物质基础与配伍规律尚未完全阐明，复方治疗DN的系统药理研究仍相对不足。其次，方中多种活性成分之间可能存在的相互作用及其对整体药效的贡献仍需进一步明晰。最后，参芪地黄汤防治DN的整合机制网络尚未完全揭示，尤其是复方在“肠-肾轴”、表观遗传调控、细胞死亡网络等新兴领域的作用途径值得更深入的探讨。因此，未来可结合系统生物学、代谢组学及人工智能等多学科技术，进一步解析参芪地黄汤的多维作用机制，为中医药防治DN提供更坚实的科学依据，并推动其临床应用的精准化与规范化。

参考文献

[1] GUPTA S，DOMINGUEZ M，GOLESTANEH L. Diabetic kidney disease：an update[J]. Med Clin North Am，2023，107(4)：689-705.

[2] HE Y J，WANG X Y，LI L，et al. Global，regional，and national prevalence of chronic type 2 diabetic kidney disease from 1990 to 2021：a trend and health inequality analyses based on the global burden of disease study 2021[J]. J Diabetes，2025，17(5)：e70098.

[3] DE BOER I H，KHUNTI K，SADUSKY T，et al. Diabetes management in chronic kidney disease：a consensus report by the American Diabetes Association（ADA）and Kidney Disease：Improving Global Outcomes（KDIGO）[J]. Diabetes Care，2022，45(12)：3075-3090.

[4] SHEN S Y，ZHONG H Y，ZHOU X S，et al. Advances in traditional Chinese medicine research in diabetic kidney disease treatment[J]. Pharm Biol，2024，62(1)：222-232.

[5] 吴睿轩，程锦国，刘张红，等. 参芪地黄汤对糖尿病性肾病Ⅳ～Ⅴ期患者肾功能及微炎症状态的影响[J]. 辽宁中医杂志，2023，50(6)：157-160.

[6] DI S，HAN L，WANG Q，et al. A network pharmacology approach to uncover the mechanisms of Shen-qi-di-huang decoction against diabetic nephropathy[J]. Evid Based Complement Alternat Med，2018，2018：7043402.

[7] 王鑫，李艾琳，尉娜，等. 基于网络药理学和动物实验探讨参芪地黄汤治疗糖尿病肾病的作用[J]. 中成药，2025，47(4)：1349-1355.

[8] RICCIARDI C A, GNUDI L. Kidney disease in diabetes: from mechanisms to clinical presentation and treatment strategies[J]. Metabolism, 2021, 124: 154890.

[9] LIU Q, GUO S Z, TONG Y H, et al. Renal lipotoxicity in diabetic and obesity-associated kidney diseases: molecular mechanisms and therapeutic targeting[J]. Diabetes Obes Metab, 2026, 28(1): 60-82.

[10] WANG X R, ZHANG K L, ALI W, et al. Luteolin alleviates cadmium-induced metabolism disorder through antioxidant and anti-inflammatory mechanisms in chicken kidney[J]. Poult Sci, 2024, 103(7): 103817.

[11] YONG W, LI Z Y, XU W L, et al. Quercetin ameliorates renal injury by promoting UCP1-mediated alleviation of lipid accumulation in diabetic kidney disease[J]. Phytomedicine, 2025, 147: 157213.

[12] LI L J, LI J, REN J, et al. Isorhamnetin exhibits hypoglycemic activity and targets PI3K/AKT and COX-2 pathways in type 1 diabetes[J]. Nutrients, 2025, 17(20): 3201.

[13] SONG C M, ZHENG W, SONG C Y, et al. Protective effects of food-derived kaempferol on pancreatic β-cells in type 1 diabetes mellitus[J]. Foods, 2024, 13(23): 3797.

[14] JIN Q, LIU T T, QIAO Y, et al. Oxidative stress and inflammation in diabetic nephropathy: role of polyphenols [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1185317.

[15] 李婧, 李爱仙. 补阳还五汤合参芪地黄汤化裁对糖尿病肾病患者氧化应激与血管内皮功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(18): 2591-2594.

[16] 张晨宁, 王小雨, 周佳丽, 等. 基于中药整合药理学探究参芪地黄汤与加味真武汤"同病异治"糖尿病肾病作用机制的异同[J]. 沈阳药科大学学报, 2022, 39(3): 283-295.

[17] ALSHEHRI A S. Kaempferol attenuates diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats by a hypoglycaemic effect and concomitant activation of the Nrf-2/HO-1/antioxidants axis[J]. Arch Physiol Biochem, 2023, 129(4): 984-997.

[18] HOSSEIN A, FIROUZEH G, ZEINAB K, et al. Quercetin prevents kidney against diabetes mellitus (type 1) in rats by inhibiting TGF-β/apelin gene expression[J]. Molecular Biology Reports, 2024, 51(1): 677.

[19] ZHANG K L, LI J H, DONG W X, et al. Luteolin alleviates cadmium-induced kidney injury by inhibiting oxidative DNA damage and repairing autophagic flux blockade in chickens[J]. Antioxidants, 2024, 13(5): 525.

[20] REN J F, LU X H, HALL G, et al. IL-1 receptor signaling in podocytes limits susceptibility to glomerular damage [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2022, 322(2): F164-F174.

[21] 黄家安, 张孟娟, 杨帆, 等. 补阳还五汤合参芪地黄汤化裁调控VEGF-C/VEGFR3通路抑制淋巴管新生对糖尿病肾病小鼠的保护作用[J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(6): 778-788.

[22] 孙贵炎, 李明哲, 石岩, 等. 基于ROS/NLRP3/GSDMD信号通路探讨参芪地黄汤化裁方对db/db小鼠足细胞的保护作用及机制[J]. 中国中医药信息杂志, 2025, 32(11): 123-132.

[23] WIDOWATI W, PRAHASTUTI S, TJOKROPRANOTO R, et al. Quercetin prevents chronic kidney disease on mesangial cells model by regulating inflammation, oxidative stress, and TGF-β1/SMADs pathway[J]. PeerJ, 2022, 10: e13257.

[24] ZHANG Y Y, TAN R Z, ZHANG X Q, et al. Calycosin ameliorates diabetes-induced renal inflammation via the NF-κB pathway *in vitro* and *in vivo*[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 1671-1678.

[25] LUO W, CHEN X J, YE L, et al. Kaempferol attenuates streptozotocin-induced diabetic nephropathy by downregulating TRAF6 expression: the role of TRAF6 in diabetic nephropathy[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 268: 113553.

[26] OWUMI S E, LEWU D O, ARUNSI U O, et al. Luteolin attenuates doxorubicin-induced derangements of liver and kidney by reducing oxidative and inflammatory stress to suppress apoptosis[J]. Hum Exp Toxicol, 2021, 40(10): 1656-1672.

[27] LI J M, SONG Z H, LI Y, et al. NR4A1 silencing alleviates high-glucose-stimulated HK-2 cells pyroptosis and fibrosis via hindering NLRP3 activation and PI3K/Akt pathway[J]. World J Diabetes, 2025, 16(3): 97544.

[28] ZHU J L, LAI R L, ZHENG Q, et al. Calycosin improves insulin resistance by regulating the hsa-miR-324-3p/Akt pathway to inhibit FOXO3a nuclear transfer[J]. Xenobiotica, 2025, 55(8): 598-606.

[29] ALKHALIDY H, MOORE W, WANG A H, et al. Kaempferol ameliorates hyperglycemia through suppressing hepatic gluconeogenesis and enhancing hepatic insulin sensitivity in diet-induced obese mice[J]. J Nutr Biochem, 2018, 58: 90-101.

[30] ZHAI H Y, WANG D X, WANG Y, et al. Kaempferol alleviates adipose tissue inflammation and insulin resistance in db/db mice by inhibiting the STING/NLRP3 signaling pathway[J]. Endocr Connect, 2024, 13(5): e230379.

[31] ALQUDAH A, QNAIS E Y, WEDYAN M A, et al. Isorhamnetin reduces glucose level, inflammation, and oxidative stress in high-fat diet/streptozotocin diabetic mice model [J]. Molecules, 2023, 28(2): 502.

[32] YUAN M, SUN T Q, ZHANG Y X, et al. Quercetin al-

leviates insulin resistance and repairs intestinal barrier in db/db mice by modulating gut microbiota[J]. Nutrients, 2024,16(12):1870.

[33] LIU F Z, YANG Z Y, LI J X, et al. Targeting programmed cell death in diabetic kidney disease: from molecular mechanisms to pharmacotherapy[J]. Mol Med, 2024, 30(1):265.

[34] 曹颖,齐雅芝,唐娅,等. 基于SIRT1/FOXO1信号通路调节自噬探讨参芪地黄汤治疗糖尿病肾病的机制[J]. 现代中西医结合杂志,2025,34(5):591-597,623.

[35] WANG Y X, SHI M M, SHENG L, et al. Shen-qi-di-huang decoction induces autophagy in podocytes to ameliorate membranous nephropathy by suppressing USP14[J]. J Ethnopharmacol,2025,340:119228.

[36] 王向晶,周奕菁,黄科,等. 参芪地黄汤通过GPX4信号通路调控糖尿病肾病小鼠铁死亡的机制研究[J]. 浙江中医药大学学报,2024,48(4):407-415.

[37] 吴源陶,王智槟,傅馨莹,等. 参芪地黄汤介导ACSL4/LPCAT3/ALOX15轴抑制花生四烯酸相关性铁死亡改善小鼠糖尿病肾病肾功能[J]. 中国实验方剂学杂志,2025,31(12):140-149.

[38] LIU F, FENG Q Q, YANG M N, et al. Quercetin prevented diabetic nephropathy by inhibiting renal tubular epithelial cell apoptosis via the PI3K/Akt pathway[J]. Phytother Res,2024,38(7):3594-3606.

[39] MATBOLI M, IBRAHIM D, HASANIN A H, et al. Epigenetic modulation of autophagy genes linked to diabetic nephropathy by administration of isorhamnetin in type 2 diabetes mellitus rats[J]. Epigenomics, 2021, 13(3):187-202.

[40] YOSRI H, EL-KASHEF D H, EL-SHERBINY M, et al. Calycosin modulates NLRP3 and TXNIP-mediated pyroptotic signaling and attenuates diabetic nephropathy progression in diabetic rats[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 155:113758.

[41] 张娴静,陈素贞. 中药防治糖尿病肾病肾纤维化的作用机制及治疗进展[J]. 上海交通大学学报(医学版),2026,46(1):1-10.

[42] 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.

[43] 刘妍,杨帆,黄家安,等. 补阳还五汤合参芪地黄汤化裁通过m6A RNA甲基化酶METTL3调节Snail改善小鼠糖尿病肾病的肾脏损伤[J]. 中药新药与临床药理,2025,36(5):718-728.

[44] SHARMA D, KUMAR TEKADE R, KALIA K. Kaempferol in ameliorating diabetes-induced fibrosis and renal damage: an *in vitro* and *in vivo* study in diabetic nephropathy mice model[J]. Phytomedicine, 2020, 76:153235.

[45] CAO W J, HUANG L S, YU H F, et al. Calycosin extracted from Astragali Radix reduces NETs formation to improve renal fibrosis via TLR4/NF-κB pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2025, 342:119391.

[46] HUANG R, ZENG J, YU X Z, et al. Luteolin alleviates diabetic nephropathy fibrosis involving AMPK/NLRP3/TGF-β pathway[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2024, 17:2855-2867.

[47] 李树延. 基于mTOR通路探究参芪地黄汤治疗糖尿病肾病蛋白尿的机制[D]. 哈尔滨:黑龙江省中医药科学院,2024.

[48] 方健. 基于复杂网络的参芪地黄汤加减治疗糖尿病肾病机制研究[D]. 北京:北京中医药大学,2024.

[49] CHEN X L, ZHANG T T, ZHAN X Y, et al. Molecular targets of Shenqi Dihuang, a traditional Chinese herbal medicine, and its potential role in renal cell carcinoma therapy[J]. Genet Res, 2023, 2023:2355891.

[50] 中国医师协会中西医结合医师分会内分泌与代谢病学专业委员会. 糖尿病肾病病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志,2022,63(2):190-197.

[51] 海江,刘芳. 参芪地黄汤加味治疗气阴两虚兼血瘀证糖尿病肾病临床疗效及对尿KIM-1、L-FABP影响[J]. 辽宁中医药大学学报,2021,23(11):163-166.

[52] 杜小梅,潘薇,梁颖兰,等. 参芪地黄汤加减治疗气阴两虚型糖尿病肾病疗效观察及对肠道菌群和炎症因子的影响[J]. 中药新药与临床药理,2021,32(4):566-572.

[53] 梁立革. 参芪地黄汤合桃核承气汤化裁辨治气阴亏虚、瘀浊阻络证糖尿病肾病的临床研究[J]. 辽宁中医杂志,2016,43(10):2115-2117.

[54] 江志祥,易佳佳. 参芪地黄汤联合五苓散治疗糖尿病肾病的疗效[J]. 中国继续医学教育,2021,13(18):159-162.

[55] 王月华,杨帆,马赟,等. 补阳还五汤合参芪地黄汤化裁对Ⅲ～Ⅳ期糖尿病肾病的临床疗效及肾小管损伤的保护作用[J]. 中草药,2023,54(16):5289-5295.

[56] 金丽霞,张雨晴,金丽军,等. 加味参芪地黄汤联合穴位注射治疗气阴两虚血瘀型Ⅲ～Ⅳ期糖尿病肾病临床观察[J]. 现代中西医结合杂志,2023,32(24):3422-3426.

[57] 张雨晴. 参芪地黄汤联合穴位注射治疗气阴两虚血瘀型Ⅲ～Ⅳ期糖尿病肾病的临床观察[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2024.

[58] 何静. 参芪地黄汤加味联合中药穴位贴敷治疗糖尿病肾病气阴两虚夹瘀证的效果[J]. 吉林医学,2025,46(7):1676-1679.

[59] 蒲林莉,符芳. 耳穴贴压联合参芪地黄汤对早期糖尿病肾病的影响[J]. 光明中医,2023,38(13):2469-2472.

(收稿日期:2025-12-31　修回日期:2026-03-20)

(编辑:孙　冰)