

DOI:10.16305/j.1007-1334.2024.z20240613007

基于补体系统探析益气清热消癥法在糖尿病肾病中的运用

梁瑛楠, 陈振杰, 严嘉欣, 杜怡然, 周静威

北京中医药大学东直门医院肾病内分泌科(北京 100700)

【摘要】 基于补体系统阐释糖尿病肾病(DKD)病机及治法。内生实热及气虚阴火致肾络微型癥瘕形成是DKD核心病机,益气清热消癥治法是DKD的关键治法,补体功能失调是DKD“肾络癥瘕”形成的潜在物质基础,益气清热消癥法可能通过调节补体功能延缓DKD进展。

【关键词】 糖尿病肾病;补体系统;免疫调节;益气清热消癥法;中医药疗法

Analysis on application of benefiting qi, clearing heat and eliminating mass therapy in diabetic kidney disease based on complement system

LIANG Yingnan, CHEN Zhenjie, YAN Jiaxin, DU Yiran, ZHOU Jingwei

Nephroendocrinology Department, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Abstract: This paper elucidates the pathogenesis and therapeutic approaches of diabetic kidney disease (DKD) based on the complement system. The formation of "renal collateral mass" due to endogenous heat and deficiency of qi and yin fire is the core pathophysiology of DKD, and the benefiting qi, clearing heat and eliminating mass therapy is the key therapeutic approach for DKD. The dysregulation of complement function is the potential material basis for the formation of "renal collateral mass" in DKD, and the benefiting qi, clearing heat and eliminating mass therapy may delay the progression of DKD by regulating complement function.

Keywords: diabetic kidney disease; complement system; immune regulation; benefiting qi, clearing heat and eliminating mass therapy; traditional Chinese medicine therapy

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)并发于约40%的糖尿病患者,是我国乃至世界慢性肾脏病的首要原因,造成极大的社会经济负担^[1-2]。DKD的发病机制涉及糖脂代谢紊乱及其引发的血流动力学异常、炎症和纤维化。其中炎症是DKD发生发展的关键因素,多种免疫浸润细胞、促炎性细胞因子及分子通路参与了糖尿病肾损害的病理过程^[3]。近年来,补体在DKD中的作用受到越来越多的关注,作为固有免疫的核心部分,补体过度激活可导致DKD进展,靶向补体治疗已成为DKD的研究热点^[4]。

中医对DKD的论治历史悠久,早在《诸病源候论》

就指出消渴“其久病变,或发痈疽,或成水疾”。国医大师吕仁和依据DKD病位、病机将其命名为“消渴病肾病”,并提出DKD肾络“微型癥瘕”的核心病机^[5]。气虚及内热是导致DKD“微型癥瘕”形成的关键病理因素,补体异常激活致DKD肾纤维化的过程与中医气虚及内热导致DKD“微型癥瘕”的病机具有相似性,多种益气清热消癥的中药可调节补体功能。本文基于补体系统,进一步论述DKD中医病机及益气清热消癥治法,以期对DKD诊治提供有益思考。

1 补体功能失调可能是DKD“肾络癥瘕”形成的物质基础

1.1 内生实热-补体系统异常激活 张子和在其著作《儒门事亲》中言“三消皆从火断”,强调内热在消渴病发生发展中的重要作用。内热的产生与体质因素、饮食不节、情志不畅、劳逸失调有关。《素问·阴阳别论》载“二阳结谓之消”,二阳结,谓胃及大肠俱热结也,素体阳盛或喜食辛辣之人,易致二阳结热产生,胃肠结热,

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81874401);国家中医药管理局第五批全国中医临床优秀人才项目(2022年)

[作者简介] 梁瑛楠,女,博士研究生,主要从事中医药防治肾脏病临床研究工作

[通信作者] 周静威,主任医师,博士研究生导师;

E-mail:13910634708@163.com

则喜消水谷,发为消渴。《景岳全书》中记载“消渴病,其为病之肇端,皆高粱肥甘之变,酒色劳伤之过”,嗜食酒肉肥甘,影响脾运,阻滞津液,化生痰湿,久郁而成湿热、痰热,烁津灼液,转为消渴。气滞痰湿阻碍血行,或内热煎熬,可生瘀血,蕴久而生瘀热。《临证指南医案》云“心境愁郁,内火自燃,乃消症大病”,刘完素也指出“五志过极,皆从火化热,热盛伤阴,致令消渴”,情志不畅致心气郁结、郁久化火或心火旺盛,内燔心血,损耗营阴,发为消渴。朱丹溪言“气有余便是火”,除情志因素外,痰湿、瘀血等因素导致气机郁滞,日久而成郁热。肾之络脉与肾脏生理功能密切相关,同时也是病邪侵袭的通路途径。各型内热久郁入络,阻碍气机,炼津为痰,灼血成瘀,内热、痰湿、气滞、血瘀相合,瘀滞肾之络脉,而成肾络“微型癥瘕”,致肾用失司,精微不藏,即产生蛋白尿等 DKD 临床表现^[6]。

补体系统是人体免疫系统的一个关键组成部分,主要通过经典途径、替代途径和凝集素途径激活,不仅在抵御感染中发挥作用,还参与了多种疾病的发生和发展^[7]。在长期高血糖刺激下,蛋白质、核酸、脂质等多种生物分子发生非酶促糖基化,形成晚期糖基化终末产物(AGEs),AGEs 可以改变蛋白质的结构和功能,形成损伤或危险相关分子模式,从而被凝集素途径的模式识别分子,如甘露聚糖结合凝集素(MBL)识别,触发补体凝集素途径激活^[8]。除凝集素途径外,补体旁路途径的激活也在 DKD 进展中发挥重要作用,补体 B 因子(CFB)作为补体 C3 激活剂前体,发挥正向调节补体旁路途径的作用,在 DKD 患者中,肾小管间质中补体因子 Bb、CFB,补体片段 C3a、C5a 和补体 C5b-9 的染色显著升高。CFB 缺乏会抑制 DKD 补体替代途径的激活,并减轻肾损伤^[9]。经典途径在 DKD 中的作用存在争议,研究^[10]表明 DKD 患者肾组织中存在免疫复合物沉积,补体 C1q 可识别免疫复合物激活补体经典途径。一项临床研究^[11]表明 DKD 患者血浆中 C1q、MBL、Bb、C4d、C3a、C5a 和 C5b-9 的水平均显著高于单纯糖尿病患者,提示在 DKD 患者的血液循环中激活了上述 3 种补体途径;然而尿液 C1q 水平在两组间未见差异且与临床病理参数之间无显著相关性,表明经典通路可能在 DKD 中不起致病作用。补体经不同途径激活后,最终形成膜攻击复合物(MAC),MAC 可穿透细胞膜,造成肾脏组织损伤。补体激活产生的 C5a 和 C3a 亦是强效的促炎介质,可吸引免疫细胞至肾脏并激活炎症小体及相关分子通路造成肾脏炎症及损伤。此外,补体激活还可通过氧化应激、代谢紊乱、细胞凋亡等机制导致 DKD 进展^[12]。

《重订广温热论》载:“中医所谓伏火症,即西医所谓内炎症也。”体质、饮食、情志、劳逸等因素导致结热、

痰热、瘀热、湿热、郁热等内热产生的过程与糖尿病致补体不同途径激活的病理过程相似。而内热致肾络瘀滞、肾用失司则与补体异常激活导致 DKD 肾损伤的过程相合。临床研究^[13]表明在 DKD 患者中,中医内热证积分与超敏 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 等炎症因子呈正相关。此外,多项临床研究表明在补体相关疾病中,中医内热证与补体激活直接相关。在原发性肾小球疾病患者中,湿热证与肾小球内沉积的 C3 和 C1q 密切相关^[14]。一项针对强直性脊柱炎的回顾性研究^[15]表明,肾虚湿热证患者具有较高的血清总补体活性。另一项横断面研究^[16]亦显示湿热蕴结证型中医证候积分与补体 C4 呈正相关。因此高糖环境致补体异常激活可能是 DKD 内生实热的物质基础。

1.2 气虚阴火-补体调节蛋白功能失调 《素问·评热病论》载“邪之所凑,其气必虚”,除邪实外,正虚亦在 DKD 发生发展中起到关键作用。《素问·调经论》言:“有所劳倦,形气衰少……胃气热,热气薰胸中,故内热。”李东垣在此基础上进一步提出“阴火”概念,其言:“若饮食不节,寒温不适,则脾胃乃伤;喜、怒、忧、愁,损耗精气。既脾胃气衰,元气不足,而心火独盛,心火者,阴火也。”脾胃为生气之源,脾胃运化的水谷之精及其化生的血与津液,皆可化气,统称水谷之气。若饮食、劳倦、情志伤脾,脾胃受纳腐熟及运化转输的功能失常,则影响一身之气的生成,而致气虚。脾胃居于中焦,是升降运动的枢纽,脾胃气虚、升降失调则“阴火”内生。《脾胃论》载“盖阴火上冲,则为渴”,阴火上乘三焦,熏蒸脏腑,耗气伤津,可发为消渴。《内外伤辨惑论》指出“脾胃气虚……为阴火伤其生发之气,荣血大亏,荣气不营,阴火炽盛,是血中伏火日渐煎熬”,气虚阴火可导致血中伏火形成,进一步煎熬津血,致痰瘀胶结,阻于肾络,而成肾络“微型癥瘕”。此外,络脉是全身气血汇聚之处,气、血、津液生理功能正常则络脉通畅,然肾之络脉形态细小、容易受邪,若络脉中气血不足,运行无力,痰瘀胶结,加之外邪已侵,可直接促进癥瘕形成^[17]。

补体调节蛋白是一组在补体级联反应中起调控作用的蛋白质,它们的主要功能是防止补体系统过度激活,从而避免对宿主组织造成损伤。膜攻击复合物抑制因子又称 CD59,是一种重要的补体调节蛋白,其通过与 MAC 的组装位点结合,阻止 C8 和 C9 的聚合,从而防止 MAC 在宿主细胞膜上形成孔洞^[7]。长期高糖环境会使 CD59 糖基化增加,调节能力降低,刺激 MAC 在肾脏沉积,导致 DKD 发生发展^[18]。此外,补体旁路途径的关键调节因子补体 H 因子(CFH)与补体 I 因子结合,促进 C3b 降解,从而抑制补体旁路途径,CFH 功能失调,可导致补体旁路途径异常激活,加速 DKD 进展^[19]。

中医之“气”是指活力很强的精微物质,具有防御

功能,能护卫肌表,防御外邪入侵,同时也可祛除侵入人体的病邪。这与补体抵御感染,清除微生物及凋亡细胞的功能相似。此外气还具有推动与调控作用,能激发和促进人体各脏腑经络的生理功能。人体的生长发育、生理活动、精血津液的生成及输布都要依靠气的推动与调控。同理,补体调节蛋白功能的维持,补体系统的调控亦离不开气的作用。气虚则可能使补体调节蛋白能力下降,补体系统异常激活。一项临床研究^[20]表明气虚证患者的补体 C3、C4 水平较正常组显著上升。因此,补体调节蛋白功能失调致补体异常激活可能是 DKD 气虚阴火的物质基础。

1.3 肾络癥瘕-补体异常激活致肾纤维化 内生实热及气虚阴火均可使痰、热、郁、瘀胶结,瘀滞肾络,而成肾络“微型癥瘕”。然肾络癥瘕的形成不是一蹴而就的,而是处于动态演变中。《景岳全书》载:“盖癥者,征也。瘕者,假也。征者,成形而坚硬不移者是也,假者,无形而可聚可散者是也。”初期无形之实热或阴火郁于络脉,阻碍气机,气滞则聚而见形,而成“瘕聚”,此时仅表现为肾络功能失常。然脉络郁滞日久,无形之热邪与有形之痰瘀互结,而成“癥积”,积久蕴毒,毒滞络脉,必然败坏形体,出现肾络结构异常,最终发展为肾纤维化^[6]。王耀献教授^[21]将这一过程总结为肾络三态论:功能态见于 DKD 早期,此期患者表现为微量蛋白尿,肾脏病理改变尚不明显;聚散消长态见于 DKD 中期,患者表现为临床蛋白尿,病理改变明显;癥瘕形成态见于 DKD 晚期,临床表现为肾衰竭逐渐加重,肾脏纤维化不断进展。

在 DKD 中,补体系统的激活可以通过促进炎症反应和细胞损伤来导致肾脏纤维化。一方面补体系统激活后产生的裂解片段能够激活多种细胞内的信号传导途径,导致炎症介质的释放,如细胞因子、趋化因子和生长因子,这些介质进一步促进炎症细胞的招募和活化。如 C5a 能够刺激肾小管细胞产生转化生长因子- β 1 (TGF- β 1), TGF- β 1 通过调节细胞外基质的合成和降解,促进肾脏组织的纤维化^[22]。另一方面补体增强了肾脏细胞之间的通信,特别是通过调节成纤维细胞、肾小管上皮细胞和免疫细胞之间的相互作用,促进肾纤维化的进展^[23]。如 C3 通过促进巨噬细胞 M1 极化、促进促炎性细胞因子表达,加剧肾间质纤维化^[24]。此外,补体可通过诱导上皮-间充质转化及内皮-间充质转化,增加成纤维细胞库及细胞外基质产生,促进 DKD 肾纤维化^[25-26]。

综上,内生实热及气虚阴火导致“肾络癥瘕”逐渐形成的过程,类似高糖致补体系统异常激活或补体调节蛋白功能失调,导致 DKD 发生发展,最终形成肾纤维化的过程。因此,补体功能失调可能是 DKD“肾络癥

瘕”形成的物质基础。

2 益气清热消癥法调节补体功能延缓 DKD 进展

针对 DKD 内生实热及气虚阴火致肾络“微型癥瘕”逐渐形成的病机,益气清热消癥治法应贯穿 DKD 治疗的始终,是 DKD 的关键治法。DKD 早期治疗当以益气清热为主,以除阴火、清实热,热邪既去、气机得复,则无形之“瘕聚”自除;此外适当佐以消癥治法,使痰、湿、瘀无从结聚,“肾络癥瘕”无以成形。中期治疗当益气清热消癥并重,此时癥瘕处于聚散消长之中;当清无形之邪热,除有形之痰瘀,延缓“瘕聚”向“癥积”的转变。晚期治疗当以益气消癥为主,佐以清热,使肾络气血充盈,余热得清,从而延缓肾络癥瘕进一步形成。补体异常激活促进了 DKD 发生发展,补体抑制剂可能成为预防或减缓 DKD 进展的新治疗手段。当前已有几种补体抑制剂获得批准用于治疗非典型溶血性尿毒症综合征、抗磷脂抗体综合征、狼疮性肾炎、IgA 肾病和抗肾小球基底膜病等免疫相关肾脏疾病,然而补体抑制剂在 DKD 中的应用仍处于研究阶段,需要更多的临床试验来验证其安全性和有效性^[4]。中医药在免疫调节方面具有一定疗效,且感染等副作用较小。多种具有益气清热消癥作用的中药可直接降低补体水平,抑制补体活性或改善补体调节蛋白功能,从而调节补体功能。因此,益气清热消癥法很可能通过调节补体功能延缓 DKD 进展。

就清热而言,应依据热邪的不同采用不同的清热治法。针对胃肠结热,常用大黄、黄芩、枳实等药泄热除痞。其中,大黄泻下攻积、清热泻火,是治疗 DKD 的常用药物,国医大师吕仁和认为 DKD 患者只要大便每日少于 3 次即可在方中加熟大黄 10 g,如大便每日 1 次且质干者,可用生大黄。若表现为胸胁苦满、大便干结、口苦咽干的肝胃结热证,则用大柴胡汤加减治疗^[27]。临床研究^[28]表明,大黄可有效降低全身炎症反应综合征患儿补体 C3 及 C4 水平。针对湿热,常用茵陈、黄蜀葵花、白花蛇舌草等药清热利湿。国医大师邹燕勤治疗 DKD 湿热证时主张从三焦分治,湿热蕴结上焦用藿香、佩兰芳香化湿,中焦用苍术、白术等运脾化湿,下焦用石韦、车前草等清热利湿^[29]。药理研究^[30-31]表明藿香、苍术中含有多种抗补体活性成分,可抑制补体经典及旁路途径激活。针对痰热,常用胆南星、川贝母、鱼腥草等清热化痰。鱼腥草多糖成分可通过与 C2、C4 和 C5 相互作用来抑制补体系统的激活^[32]。针对瘀热,常配以桃仁、红花、牡丹皮、丹参等凉血化瘀。国医大师周仲瑛常用清金化痰汤治疗 DKD 痰热证,桃核承气汤、犀角地黄汤加减治疗瘀热证^[33]。药理研究^[34]表明牡丹皮活性成分可抑制补体经典途径及旁路途径活

性。丹参可作用于补体 C3、C4 与 C5 组分,抑制补体活性^[35]。针对郁热,常配以柴胡、香附、金银花等疏肝行气、发散郁火。王耀献教授认为郁热证多见于 DKD 早期,治疗当以透热为主,多选用连翘、牛蒡子宣通郁结,疏利气机^[36]。药理及体外研究^[37-38]表明柴胡的多糖成分可作用于补体成分 C1q、C2 和 C9,对补体激活的经典和旁路途径均有抑制作用;金银花中亦含有抗补体活性酚酸类成分^[39]。

就益气而言,《脾胃论》载“火与元气不两立,一胜则一负”,补元气、益脾胃,气实则阴火自除。国医大师张大宁强调健脾益气是 DKD 早期的治疗关键,在临床诊疗中首选黄芪、白术为主药^[40]。黄芪甘温,功用补气升阳、利水消肿,具有“补药之长”之谓;白术健脾益气,被誉为“脾脏补气第一要药”。张老强调在补气的同时酌加少量升麻等风药以恢复脾升发特性,还可加当归、丹参、川芎、三七等补血、活血药,使气旺血行^[40]。国医大师邹燕勤认为“中焦如枢贵健运”,健脾宜升,通胃宜降,故多用茯苓、太子参、薏苡仁等甘平清补之剂,补而不腻,温而不燥;同时少佐陈皮、枳壳等达到补而不滞之效。^[29]国医大师张琪治疗 DKD 气虚证时亦喜用气味中和之六君子汤调理脾胃,资助化源,补益气血,纳差腹胀者加砂仁、陈皮、枳壳调理气机^[41]。国医大师李士懋认为肾之阴火的治疗,除健脾升阳外,还应加用滋阴之法,常用补中益气汤合理阴煎治疗^[42]。临床研究^[43]表明,以黄芪、薏苡仁、蜈蚣为主药的新风胶囊,能有效提高体内过低的补体调节蛋白 CR1、CD59 含量,抑制过亢的补体系统。

就消癥而言,癥瘕为病,初期聚散无常,久则积而不散。其治疗在重视活血化瘀的基础上,更强调消癥散结。国医大师吕仁和常用莪术、鬼箭羽、夏枯草、山楂、大黄、牡蛎等药物化癥散结,取得良好疗效^[6]。此外,叶天士言:“其通络方法,每取虫蚁迅速飞走诸灵……徒入脏腑者有间。”虫类药具有搜剔之性,能通达络脉^[44]。因此,治疗肾络癥瘕时常配合使用水蛭、僵蚕、土鳖虫等虫类药。益气消癥的黄芪-莪术药对可降低补体 C5a 水平进而抑制 Janus 激酶 2/信号转导和转录激活因子 3(JAK2/STAT3)通路活化^[45]。黄芪-土鳖虫药对可降低 2 型糖尿病大鼠补体 C3 水平^[46]。由水蛭、黄芪、三七、赤芍、川芎等组成的复方水蛭合剂可降低大鼠补体 C3、C4 水平^[47]。

3 结语

肾络“微型癥瘕”形成是 DKD 核心病机,内生实热及气虚阴火是导致 DKD 肾络“微型癥瘕”形成的关键因素。补体系统在 DKD 发生发展中发挥了重要作用。本文从内生实热与补体异常激活的相似性,气虚阴火与

补体调节蛋白功能失调的相关性,内生实热及气虚阴火致肾络“微型癥瘕”形成与补体失调致 DKD 肾纤维化的相合性 3 方面论述了补体功能失调可能是 DKD“肾络癥瘕”形成的物质基础。我们提出“益气清热消癥”的关键治法,并总结了相关中药在补体调节中的作用,提示补体系统是益气清热消癥法潜在的作用靶点。然当前有关中药与 DKD 补体系统尤其是补体调节蛋白的研究较少,有待进一步临床及基础研究进行验证。

参考文献:

- [1] ALICIC R Z, ROONEY M T, TUTTLE K R. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(12): 2032-2045.
- [2] ZHANG L, LONG J, JIANG W, et al. Trends in chronic kidney disease in China [J]. N Engl J Med, 2016, 375(9): 905-906.
- [3] RAYEGO-MATEOS S, RODRIGUES-DIEZ R R, FERNANDEZ-FERNANDEZ B, et al. Targeting inflammation to treat diabetic kidney disease: the road to 2030 [J]. Kidney Int, 2023, 103(2): 282-296.
- [4] PETR V, THURMAN J M. The role of complement in kidney disease [J]. Nat Rev Nephrol, 2023, 19(12): 771-787.
- [5] 丁英钧,肖永华,傅强,等. 糖尿病肾病“微型癥瘕”病理假说解析 [J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(1): 27-30.
- [6] 刘尚建,王翠,王耀献,等. “肾络微型癥瘕”理论初探 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2009, 15(9): 649-650.
- [7] REIS E S, MASTELLOS D C, HAJISHENGALLIS G, et al. New insights into the immune functions of complement [J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19(8): 503-516.
- [8] FORTPIED J, VERTOMMEN D, VAN SCHAFTINGEN E. Binding of mannose-binding lectin to fructosamines: a potential link between hyperglycaemia and complement activation in diabetes [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2010, 26(4): 254-260.
- [9] SUN Z J, CHANG D Y, CHEN M, et al. Deficiency of CFB attenuates renal tubulointerstitial damage by inhibiting ceramide synthesis in diabetic kidney disease [J]. JCI Insight, 2022, 7(24): e156748.
- [10] TANG X, LI H, LI L, et al. The clinical impact of glomerular immunoglobulin M deposition in patients with type 2 diabetic nephropathy [J]. Am J Med Sci, 2018, 356(4): 365-373.
- [11] LI X Q, CHANG D Y, CHEN M, et al. Complement activation in patients with diabetic nephropathy [J]. Diabetes Metab, 2019, 45(3): 248-253.
- [12] FLYVBJERG A. The role of the complement system in diabetic nephropathy [J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13(5): 311-318.
- [13] 闫润泽,孙卫卫,王珍,等. 糖尿病肾病内热证与肾功能及炎症因子的相关性研究 [J]. 中医学报, 2020, 35(2): 393-397.
- [14] 刘宏伟. 原发性肾小球疾病肾小球内补体成分测定与中医辨证分型的关系 [J]. 辽宁中医杂志, 1993, 3(3): 1-4.
- [15] 李其越,李湘媛,袁盛河,等. 290 例强直性脊柱炎患者中医证候的回顾性研究 [J]. 风湿病与关节炎, 2024, 13(4): 28-32.
- [16] 杨小敏. 痛风性关节炎患者中医证型与免疫学指标的相关性研究 [J]. 基层医学论坛, 2024, 28(22): 152-156.
- [17] 刘乐. 吕仁和从益气养血论治“肾络微型癥瘕” [J]. 环球中医药,

- 2018, 11(12): 1938-1939.
- [18] QIN X, GOLDFINE A, KRUMREI N, et al. Glycation inactivation of the complement regulatory protein CD59: a possible role in the pathogenesis of the vascular complications of human diabetes [J]. *Diabetes*, 2004, 53(10): 2653-2661.
- [19] 赵黎君, 张林, 李才正, 等. 旁路途径补体系统激活与糖尿病肾脏疾病的研究进展[J]. *临床肾脏病杂志*, 2023, 23(1): 65-69.
- [20] 张战平, 张远炎, 姚亚军. 气虚证患者免疫球蛋白和补体水平测定[J]. *成都中医药大学学报*, 2000, 23(1): 24-32.
- [21] 王耀献, 刘尚建, 付天昊, 等. 肾络微型瘢痕三态论探析[J]. *北京中医药大学学报(中医临床版)*, 2010, 17(3): 17-18.
- [22] BOOR P, KONIECZNY A, VILLA L, et al. Complement C5 mediates experimental tubulointerstitial fibrosis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(5): 1508-1515.
- [23] HE M, LIU Z, LI L, et al. Cell-cell communication in kidney fibrosis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2024, 39(5): 761-769.
- [24] CUI J, WU X, SONG Y, et al. Complement C3 exacerbates renal interstitial fibrosis by facilitating the M1 macrophage phenotype in a mouse model of unilateral ureteral obstruction [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 317(5): F1171-F1182.
- [25] ZHOU X, FUKUDA N, MATSUDA H, et al. Complement 3 activates the renal renin-angiotensin system by induction of epithelial-to-mesenchymal transition of the nephrotubulus in mice [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 305(7): F957-F967.
- [26] JACOBS M E, DE VRIES D K, ENGELSE M A, et al. Endothelial to mesenchymal transition in kidney fibrosis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2024, 39(5): 752-760.
- [27] 杨君, 吕仁和教授治疗糖尿病肾病经验撷菁[J]. *中医药学刊*, 2002, 20(2): 138-140.
- [28] 彭淑梅, 王淑珍, 赵建平. 大黄对全身炎症反应综合征患儿炎症因子和补体的影响及意义[J]. *中国中西医结合杂志*, 2002, 22(4): 264-266.
- [29] 沈佳丽, 杨晓宇, 张颖煜, 等. 国医大师邹燕勤从虚、热、湿、瘀论治糖尿病肾病[J]. *湖南中医药大学学报*, 2022, 42(4): 528-531.
- [30] 阮姝楠, 卢燕, 陈道峰. 广藿香的抗补体活性成分[J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(13): 2129-2135.
- [31] 沈楠, 王秀兰, 雷钧涛. 苍术、葶苈子不同溶剂萃取多糖的抗补体活性研究[J]. *中国医药指南*, 2013, 11(23): 458-459.
- [32] LU Y, ZHANG J J, HUO J Y, et al. Structural characterization and anti-complementary activities of two polysaccharides from *houltuynia cordata* [J]. *Planta Med*, 2019, 85(13): 1098-1106.
- [33] 苏克雷, 朱垚, 郭立中. 国医大师周仲瑛治疗糖尿病肾病经验[J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(11): 2854-2857.
- [34] 宋伟华. 丹皮和毛七公的抗补体活性成分研究[D]. 上海: 复旦大学, 2013.
- [35] 谢欣辛, 范国荣, 朱全刚, 等. 丹参的抗补体活性及其对哮喘小鼠炎症的抑制作用[J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(2): 271-273.
- [36] 高亚斌, 郭敬, 苗润培, 等. 王耀献清热消癥法治疗糖尿病肾病经验[J]. *北京中医药*, 2020, 39(2): 152-154.
- [37] 狄宏晔, 章蕴毅, 陈道峰. 补体抑制活性柴胡多糖及其作用靶点研究(英文)[J]. *中国天然药物*, 2013, 11(2): 177-184.
- [38] WANG Z, LI H, XU H, et al. Beneficial effect of *Bupleurum polysaccharides* on autoimmune disease induced by *Campylobacter jejuni* in BALB/c mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 124(3): 481-487.
- [39] 倪付勇, 刘露, 宋亚玲, 等. 金银花中抗补体活性酚酸类成分的研究[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(2): 269-274.
- [40] 代玉, 司福全. 张大宁从脾论治糖尿病肾病临床经验[J]. *实用中医药杂志*, 2023, 39(2): 396-398.
- [41] 王晓光, 王亚丽, 张佩清. 张琪教授辨治糖尿病肾病经验介绍[J]. *新中医*, 2005, 37(3): 20-21.
- [42] 刘宇, 张明泉, 马凯, 等. 国医大师李士懋运用补中益气汤合理阴煎治疗肾之“阴火”探析[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(2): 703-705.
- [43] 刘健, 郭雯, 翟志敏. 新风胶囊对类风湿性关节炎补体调节蛋白红细胞 CR1 及 CD59 的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2006, 13(4): 240-243.
- [44] 赵倩倩, 徐璿, 郝一鸣, 等. 王忆勤巧用虫类药治疗哮喘临床经验探析[J]. *上海中医药杂志*, 2023, 57(12): 46-49.
- [45] 田培裕, 于泓洋, 李潇, 等. 黄芪-莜术对 C5a 介导 JAK2/STAT3 通路调控 Lewis 肺癌小鼠 Th17/Treg 细胞平衡影响的实验研究[J]. *世界中西医结合杂志*, 2024, 19(3): 425-432.
- [46] 杨耀芳, 钱巍, 金蕾. 2 型糖尿病大鼠应用土鳖虫与黄芪对体液免疫及补体的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2010, 26(12): 1091-1095.
- [47] 刘玉华, 凌卓莹, 张素平, 等. 大鼠脑缺血-再灌注的 C3、C4 和 NO 变化及复方水蛭合剂对其影响[J]. *上海免疫学杂志*, 2001, 21(3): 177-179.

编辑:张立艳

收稿日期:2024-06-13