中医药调控相关信号通路防治慢性肾脏病肾性贫血的研究进展*

吴飞[1]，肖振卫[2]

1. 山东中医药大学，山东 济南 250014；2. 山东中医药大学附属医院，山东 济南 250014

摘要：肾性贫血是慢性肾脏病的常见并发症。中医药治疗慢性肾脏病肾性贫血具有一定优势，其作用机制包括：(1)调控脯氨酰羟化酶(prolyl hydroxylase，PHD)/缺氧诱导因子-α(hypoxia inducible factor-α，HIF-α)通路，促进 EPO 的合成；(2)抑制核因子-κB(nuclear factor-κB，NF-κB)通路，改善微炎症状态，并降低铁调素水平；(3)调控白细胞介素-6(interleukin-6，IL-6)/信号转导和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3，STAT3)通路、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein，BMP)/SMAD 信号通路，下调铁调素水平，并增加铁的吸收。现有研究主要集中于中药复方整体疗效，对单体中药的机制研究甚少；研究多局限于肾脏与肝脏系统，对信号通路及相关蛋白在其他系统中的作用及多系统间协同机制的认识不足；肝肾功能相关检测指标有待完善。未来应加强对中药单体及其提取物的作用机制研究，规范临床疗效评价，加强动物实验和体外实验设计，系统阐明其对慢性肾脏病肾性贫血的治疗机制及多系统影响，为临床安全用药提供科学依据。

关键词：慢性肾脏病肾性贫血；信号通路；中医药；促红细胞生成素；铁代谢；炎症反应
DOI：10.16368/j.issn.1674-8999.2025.11.373
中图分类号：R265.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674-8999(2025)11-2370-07

Research Progress on Prevention and Treatment of Renal Anemia in Chronic Kidney Disease with Traditional Chinese Medicine Regulating Related Signaling Pathways

WU Fei[1]，XIAO Zhenwei[2]

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine，Jinan Shandong China 250014；2. The Affiliated Hospital to Shandong University of Traditional Chinese Medicine，Jinan Shandong China 250014

Abstract：Renal anemia (RA) is a common complication of chronic kidney disease (CKD). The mechanism of action of traditional Chinese medicine in the treatment of renal anemia in chronic kidney disease includes：(1) regulating the prolyl hydroxylase (PHD)/hypoxia inducible factor-α(HIF-α) pathway to promote the synthesis of EPO；(2) inhibition of nuclear factor-κB (NF-κB) pathway to improve microinflammatory state and reduce hepcidin levels；(3) Regulate interleukin-6 (IL-6)/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) pathway，bone morphogenetic protein (BMP)/SMAD signaling pathway，down-regulate hepcidin levels，and increase iron absorption. However，the existing research mainly focuses on the overall efficacy of traditional Chinese medicine compounds，and there are few studies on the mechanism of single traditional Chinese medicine. Most of the research is limited to the renal and liver systems，and the understanding of signaling pathways and related proteins to other systems and multi-system synergy mechanisms is insufficient. The relevant test indicators of liver and kidney function need to be improved. Future research should strengthen the research on the mechanism of action of traditional Chinese medicine monomers and their extracts，standardize the evalua-

* **基金项目**：山东省老年医学学会科技攻关计划项目(LKJGG2021W113)

tion of clinical efficacy, strengthen the design of animal experiments and in vitro experiments, systematically elucidate its treatment mechanism and multi – system effects on renal anemia in chronic kidney disease, and provide a scientific basis for clinical safe drug use.

Key words: renal anemia in chronic kidney disease; signaling pathway; Chinese medicine; erythropoietin; iron metabolism; inflammatory response

肾性贫血(renal anemia, RA)是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)常见并发症,主要是由于肾功能受损导致促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)生成不足、铁代谢紊乱、尿毒症毒素及炎症因子累积等,影响红细胞生成与寿命,从而引发贫血[1-2]。肾性贫血不仅表现为心悸乏力、气短神昏等症状,而且会增加患者透析风险,引发一系列心血管疾病,加速 CKD 进展,增加死亡风险[3-4]。流行病学调查显示,我国 CKD 患者贫血患病率在非透析患者中达 52.1%,在透析患者中高达 98.2%,可见防治肾性贫血尤为重要[1]。目前,临床主要采用重组人红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, rhEPO)、脯氨酰羟化酶抑制剂(hypoxia – inducible factor proline hydroxylase inhibitors, HIF – PHIs)、铁剂以及输血等方式治疗肾性贫血,但这些方法存在明显局限性:大量应用 rhEPO 会引发癫痫、发热、高血压、高血糖、血液黏稠增加甚至血栓等不良反应[5-6];长期使用铁剂易导致胃肠道反应及感染风险[7];HIF – PHIs 也存在感染、鼻咽炎、背痛、腹泻、呕吐等不良反应[8-11]。现有研究表明,多种中药复方及其有效成分对于肾性贫血都有很好的临床效果。肾性贫血在中医学中并无明确病名,但根据其临床表现,可归之于中医“血劳”“虚劳”“肾劳”等范畴[12],病机特点为本虚标实,本虚为脾肾亏虚,标实为浊瘀湿滞留于体内,病位主要责之脾肾,与心、肝、肺亦密切关系[13]。文献研究发现,中医药治疗肾性贫血的实验及临床研究与多种信号通路相关,以脯氨酰羟化酶(prolyl hydroxylase, PHD)/缺氧诱导因子 – α(hypoxia inducible factor – α, HIF – α)通路、核因子 – κB(nuclear factor – kappa B, NF – κB)通路、白细胞介素 – 6(interleukin – 6, IL – 6)/信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)通路、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)/SMAD(small mother against decapentaplegic)相关通路及分子为主,这些信号通路对促红细胞生成素、炎症因子、铁调素具有调节作用。通过阐述上述信号转录通路在中医药治疗肾性贫血中的作用机制,为肾性贫血的中医药治疗提供新思路与借鉴。

1　肾性贫血相关信号通路

1.1　PHD/HIF – α 信号通路　HIF 是属于类核受体(basic loop – helix – loop PER – ARNT – SIM, BHLH – PAS)转录因子家族的一种异二聚体碱性 – 螺旋 – 环 – 螺旋结构蛋白[14],包括 HIF – 1、HIF – 2、HIF – 3 共 3 个家族成员,均由 HIF – α 亚基和 HIF – β 亚基构成。其中,HIF – 1α 和 HIF – 2α 虽都能够促进红细胞的生长、分化,调控线粒体、厌氧代谢,提升机体氧气运输能力及细胞对低氧的适应能力,但 EPO 合成和铁代谢主要受 HIF – 2α 的调节[15-19]。在常氧条件下,HIF – 2α 被 PHD 羟基化修饰,进而被 VHL 蛋白募集的泛素连接酶降解,降低其转录活性[20]。在低氧条件下,PHD 活性下降,HIF – α 的羟基化受到抑制,进而与 HIF – β 结合,进入细胞核中与靶基因上的低氧反应元件(hypoxic response element, HRE)结合,促进 EPO 靶基因的转录[21]。另有研究表明,HIF 的活化可间接抑制铁调素的表达,进一步提高铁的摄取和利用,改善肾性贫血[22-23]。

1.2　NF – κB 信号通路　NF – κB 是一种二聚体蛋白,常由 NF – κB1(P50)与 REL – A(P65)组成,在细胞的免疫应答和炎症反应中起到重要作用。研究表明,多种微炎症状态均与 NF – κB 过度或持续激活密切相关,而慢性肾脏病肾性贫血是一种由炎性因子驱动、具有促氧化作用的微炎症状态[24-27]。肿瘤坏死因子 – α(tumor necrosis factor – α, TNF – α)、IL – 6、IL – 1 等炎症因子均由 NF – κB 通路触发表达,不仅可降低 EPO 活性、抑制 EPO 生成、减少骨髓生成红细胞、激活巨噬细胞进而加速清除外周血中的红细胞,而且能够升高铁调素水平,影响机体对铁的吸收与利用,使肾性贫血加剧[28-30]。有研究表明,抑制 NF – κB 信号通路可减少 TNF – α、IL – 6 等炎症因子的分泌,减轻对红细胞生成的抑制,同时,IL – 6 分泌的降低间接抑制了肝脏铁调素的表

达，升高了血清铁浓度，进而改善肾性贫血[31]。

1.3　IL－6/STAT3 信号通路　IL－6 与受体结合会启动两种信号通路，为具有保护和再生的经典信号通路和促炎症反应的反式通路。在反式通路中，IL－6 与可溶性 IL－6 受体（soluble IL－6 receptor，sIL－6R）结合成的复合物与糖蛋白 130（glycoprotein 130，gp130）结合后，Janus 激酶（janus kinase，JAK）通过自磷酸化激活使 STAT3 磷酸化，并转移到细胞核中，与铁调素抗菌肽（hepcidin antimicrobial peptide，HAMP）的结合位点结合，促进铁调素表达[32－36]。铁调素升高一方面可降解巨噬细胞膜转铁蛋白 1（ferroportin 1，FPN1），阻止巨噬细胞的铁释放，引起游离铁的降低；另一方面，还能加速降解肠道中的二价金属离子转运蛋白 1（divalent metal transporter 1，DMT1），减少肠道对铁的吸收，使铁的可利用量更低，导致铁缺乏和铁利用障碍，加重肾性贫血[37－38]。

1.4　BMP/SMAD 信号通路　HAMP 基因转录受转铁蛋白饱和度和肝脏铁储存的影响，其中 BMP/SMAD 信号通路是关键的调控路径。BMP 亚组中，以旁分泌方式激活的 BMP2 和 BMP6 能够显著诱导铁调素合成[39－41]。其中，BMP2 可使铁调素水平轻微上调，而 BMP6 可诱导铁调素含量明显增加[42]。BMP6 是在上游调节铁调素的一种分子，可与膜结合型 HJV 和可溶性 HJV 两种形式的铁调素调节蛋白（hemojuvelin，HJV）结合，而主要结合者为前者[43]。与膜结合型 HJV 结合后的 BMP6－膜结合型 HJV 复合物可以增强 BMP 信号，通过级联反应将 SMAD4 募集转运至细胞核中，与 HAMP 启动子区域的位点结合，促进铁调素基因表达[41－42,44]。铁调素的升高会抑制肝细胞和巨噬细胞的铁动员与胃肠道对铁的吸收，导致铁缺乏和铁利用障碍，加重肾性贫血。而可溶性 HJV 可通过竞争性结合 BMP6，减少 BMP6－膜结合型 HJV 复合物，从而抑制铁调素的表达[43,45]。

2　中医药治疗 CKD－RA 的作用机制

2.1　整体调控作用：促进 EPO 生成、改善铁代谢及调控炎症反应　CKD－RA 患者因 EPO 生成不足导致红细胞生成不足，出现贫血，因此促进 EPO 生成是改善肾性贫血的重要途径。在 EPO 调控方面，中药通过以下机制发挥作用：抑制 PHD 活性，减少 HIF－2α 的降解，促进 EPO 的生成；抑制 NF－κB 通路，降低 TNF－α、IL－6 等炎症因子对 EPO 生成及活性的抑制作用，从而防治肾性贫血。

铁调素通过抑制铁释放与肠道对铁的吸收，导致造血原料不足，而中药能够通过上调 HIF，下调 NF－κB、TNF－α、IL－6、BMP、SMAD 等信号通路，抑制铁调素生成，改善铁代谢。此外，TNF－α、IL－6 等炎症因子也能够抑制红细胞生成。

CKD－RA 患者处于微炎症状态，中药可通过抑制NF－κB、IL－6/STAT3 等信号通路，减少 IL－6、TNF－α 等炎症因子的释放，抑制铁调素水平，减轻对红细胞生成的抑制。

2.2　中药治疗 CKD－RA 的作用机制　目前，中药治疗 CKD－RA 的研究以临床试验、动物实验、体外实验为主。临床试验的研究对象以 CKD3－5 期患者及透析患者为主，经中药复方干预后，评定患者中医证候积分及相关实验室指标。部分临床试验以中药复方治疗为切入点，以特定的中医证型患者为研究对象，体现了中医辨病必辨证的特点。动物实验多选择以腺嘌呤饮食和肾切除为主要造模方法的 CKD－RA 大鼠模型，通过检测血清指标、运用蛋白印迹法、制作大鼠肾脏免疫组化切片等方法检测相应蛋白的含量，进行疗效评定，部分动物实验还通过 H&E 染色法观察肾脏病理的变化。体外实验多采用人肝癌细胞、小鼠巨噬细胞系进行培养后，使用相应化学试剂进行诱导，通过检测分子水平的变化对中药单体的疗效进行评判。

2.2.1　中药复方及中成药　目前，用于肾性贫血治疗的中药复方主要有两种类型，即基于临床经验的自拟方和对经典方的加减化裁。治疗以扶正祛邪为原则，以补脾益肾、益气补血、降浊解毒为主，主要施治于肾、脾、肝三脏。扶正以党参、当归、黄芪、熟地黄等补益药为主，祛邪多用川芎、茯苓、大黄等活血、祛湿、化浊之品。中药复方主要通过降低 PHD2 含量，升高 HIF－2α 含量，抑制 IL－6/STAT3、BMP/SMAD 信号通路活化，以及调控 NF－κB 通路从而减少 TNF－α、IL－6 等炎症因子含量治疗 CKD－RA。常用中成药包括生血宁片、升清降浊胶囊等，见表 1。

2.2.2　中药单体　中药单体为中药的特定有效成分，因其作用机制明确且成分单一，在研究中具有一定的优势。目前当归多糖、党参多糖等多种中药单体已被应用于 CKD－RA 的治疗中，见表 2。这些中药单体与上述 4 条通路密切相关，其中 PHD/HIF－2α

信号转录通路是调控 EPO 的重要通路，通过下调 PHD、上调 HIF－2α，激活 PHD/HIF－2α 信号转导通路，从而促进 EPO 表达[21]；通过抑制 NF－κB 信号通路，减轻 TNF－α、IL－6 等炎症因子对红细胞生成的抑制[31]，进而改善贫血；通过抑制 IL－6/STAT3、BMP/SMAD 信号通路的激活，从而减少铁调素的表达[33－34,42,44]，改善铁缺乏与铁利用障碍。

表 1　中药复方和中成药对 CKD－RA 的治疗研究

名称	药物组成	研究对象/研究模型	相关指标与通路
益气活血方	生黄芪、当归、鳖甲、三七、海藻、生牡蛎	单侧肾脏切除术联合腺嘌呤灌胃大鼠	下调 IL－6、TNF－α；上调 HIF－2α；PHD2 呈下降趋势[46]
温肾益髓生血方	补骨脂、淫羊藿、熟地黄、党参、制何首乌、山茱萸、炙黄芪、当归、阿胶、鸡血藤、砂仁、鳖甲	单侧肾脏切除大鼠	下调 BMP6、SMAD4[47]
补肾生血方	黄芪、当归、白术、党参、何首乌、枸杞子、巴戟天、淫羊藿、赤芍、白芍、川芎、丹参、鸡血藤、黄精、熟地黄、制大黄	血液透析 RA 脾肾两虚患者	下调 IL－6、TNF－α[48]
健脾益肾方	黄芪、熟地、党参、白术、茯苓、当归、续断、芡实、杜仲、菟丝子、川芎、淫羊藿、丹参、烫水蛭	CKD4－5 期 RA 脾肾气虚型患者；腺嘌呤灌胃大鼠	下调 IL－6、IL－1[49]；下调 STAT3[50]
肾衰Ⅱ号方	党参、丹参、当归、淫羊藿、紫苏叶	5/6 肾切除大鼠	上调 HIF－2α[51]
滋肾生血方	熟地黄、鹿角胶、当归、黄芪、阿胶、生大黄、苍术、水蛭粉	血液透析 RA 患者	下调 IL－6、TNF－α[52]
益肾健脾养血汤	黄芪、熟地黄、山茱萸、山药、牡丹皮、茯苓、炒泽泻、党参、当归、川芎、白术、枳壳、淮牛膝、鸡血藤、麦芽、甘草	CKD4－5 期 RA 脾肾气虚型患者	下调 IL－6[53]
益肾清利、和络泄浊方	生黄芪、太子参、炒白术、紫苏梗、山茱萸、菟丝子、泽兰、泽泻、虎杖、石韦、广郁金、川芎、当归、怀牛膝、土茯苓、六月雪、制大黄	腺嘌呤灌胃大鼠；CKD3a－5 期贫血患者	下调 TNF－α[54]；下调 IL－6、TNF－α[55]
补肾排毒生血汤	柴胡、黄芩、太子参、白术、生地黄、山茱萸、制大黄、六月雪、土茯苓、淫羊藿、丹参、当归、鸡血藤	CKD3a－5 期 RA 本虚或标实患者	下调 IL－6、TNF－α[56]
当归补血汤	黄芪、炒白术、补骨脂、鸡血藤、熟地黄、当归、川芎	血液透析伴贫血的尿毒症脾肾气虚患者	下调 IL－6、TNF－α[57]
参芪地黄汤	党参、黄芪，山药、生地黄、茯苓、当归、山茱萸	RA 气阴两虚患者	下调 PHD[58]
右归饮	熟地黄、山茱萸、肉桂、炙甘草、姜杜仲、制附子、炒山药、枸杞子	腺嘌呤灌胃大鼠	下调 IL－6、TNF－α、PHD2；上调 HIF－2α[59]
加味四物汤	党参、黄芪、川芎、赤芍、枸杞子、当归、淫羊藿、熟地黄、土茯苓、大黄、积雪草、陈皮	CKD－RA 脾肾气虚患者	下调 IL－6、TNF－α[60]
肾炎防衰液	生黄芪、当归、鳖甲、三七、海藻、生牡蛎、熟大黄	单侧肾脏切除术联合腺嘌呤灌胃大鼠	下调 IL－6、TNF－α；上调 HIF－2α[61]
阿芪补血颗粒	阿胶、党参、黄芪、白术、续断、桑寄生、熟地黄、当归、杜仲	血液透析 RA 患者	下调 IL－6、TNF－α[62]
升清降浊胶囊	柴胡、枳壳、党参、半夏、陈皮、茯苓、大黄、砂仁、丹参、熟地黄、山茱萸、炒山药、蝉蜕、僵蚕	腺嘌呤灌胃大鼠	下调 TNF－α[63]
生血宝合剂	制何首乌、女贞子、桑椹、墨旱莲、白芍、黄芪	CKD1－5 期贫血非透析气阴两虚型患者	下调 IL－6[64]
生血宁片	蚕沙提取物	腺嘌呤灌胃大鼠	下调 IL－6、TNF－α、PHD2、NF－κB、BMP6、SMAD4、STAT3；上调 HIF－2α[65]

表 2　中药单体对 CKD－RA 的治疗研究

中药	单体成分	研究对象/研究模型	相关指标与通路
当归	当归多糖	人肝癌 HepG2 细胞、弗氏完全佐剂足趾皮下注射、人肝癌 Hep3B 细胞	下调 IL－6、STAT3、BMP6、NF－κB、TNF－α；上调 HIF－2α[66]
黄芪	黄芪多糖	人肝癌 SMMC－7721 细胞株	下调 STAT3[67]
	黄芪甲苷	小鼠巨噬细胞系 RAW264.7	下调 NF－κB、IL－6、TNF－α[68]
党参	党参多糖	小鼠腹腔巨噬细胞系 RAW264.7	下调 NF－κB、IL－6、TNF－α[69]
大黄	赖氨酸大黄酸	SAMP 快速老化小鼠	下调 NF－κB、IL－6、TNF－α[70]

3　结语

综上所述，中医药可通过调控 PHD/HIF－2α、BMP/SMAD、NF－κB、IL－6/STAT3 等信号通路治疗 CKD－RA。其中，PHD/HIF－2α 信号通路可促进 EPO 的生成；BMP/SMAD、IL－6/STAT3 信号通路可调节铁调素水平；NF－κB 通路则通过下调 IL－6、TNF－α 等炎症因子，减少对红细胞生成的抑制与铁调素的生成。研究表明，中药可通过促进 EPO 生成、改善铁代谢、调控炎症反应治疗 CKD－RA。

目前，中医药治疗 CKD－RA 的机制研究仍存在以下问题亟待解决：现有研究多集中于中药复方的整体疗效观察，对单体中药的机制研究甚少，不足以体现单体中药治疗肾性贫血的具体作用途径；同时，相关机制研究主要聚焦于肾脏与肝脏系统，对于信号通路及相关蛋白在其他系统中的作用及系统间相互作用机制尚未明确，且肝肾功能相关检测指标有待完善。因此，未来应加强中药单体及其提取物在 CKD－RA 中相关信号通路的调控机制研究，通过临床疗效观察，合理设计动物或体外实验，明确中药单体或提取物在肾性贫血中的作用机制及在其他系统中的作用，以避免对其他系统的不良作用，更好地阐述中药治疗 CKD－RA 的机制。

参考文献：

[1]中国医师协会肾脏内科医师分会肾性贫血指南工作组，陈香美，孙雪峰. 中国肾性贫血诊治临床实践指南[J]. 中华医学杂志，2021，101(20)：1463－1502.

[2]中华医学会肾脏病学分会肾性贫血诊断和治疗共识专家组. 肾性贫血诊断与治疗中国专家共识(2018 修订版)[J]. 中华肾脏病杂志，2018，34(11)：860－866.

[3]KAIAFA G，KANELLOS I，SAVOPOULOS C，et al. Is Anemia a new cardiovascular risk factor? [J]. Int J Cardiol，2015，186：117－124.

[4]AKIZAWA T，NANGAKU M，YAMAGUCHI T，et al. A placebo－controlled，randomized trial of enarodustat in patients with chronic kidney disease followed by long－term trial [J]. Am J Nephrol，2019，49(2)：165－174.

[5]杨元勋，钱正刚，李刚. 109 例重组人促红细胞生成素药物不良反应文献分析[J]. 药学服务与研究，2014，14(1)：45－48.

[6]DEL VECCHIO L，LOCATELLI F. An overview on safety issues related to erythropoiesis－stimulating agents for the treatment of anaemia in patients with chronic kidney disease [J]. Expert Opin Drug Saf，2016，15(8)：1021－1030.

[7]CANCELO－HIDALGO M J，CASTELO－BRANCO C，PALACIOS S，et al. Tolerability of different oral iron supplements：a systematic review[J]. Curr Med Res Opin，2013，29(4)：291－303.

[8]AKIZAWA T，YAMAGUCHI Y，OTSUKA T，et al. A phase 3，multicenter，randomized，two－arm，open－label study of intermittent oral dosing of roxadustat for the treatment of Anemia in Japanese erythropoiesis－stimulating agent－Naive chronic kidney disease patients not on dialysis[J]. Nephron，2020，144(8)：372－382.

[9]AKIZAWA T，OTSUKA T，REUSCH M，et al. Intermittent oral dosing of roxadustat in peritoneal dialysis chronic kidney disease patients with Anemia：a randomized，phase 3，multicenter，open－label study[J]. Ther Apher Dial，2020，24(2)：115－125.

[10]OGAWA C，TSUCHIYA K，TOMOSUGI N，et al. A hypoxia－inducible factor stabilizer improves hematopoiesis and iron metabolism early after administration to treat Anemia in hemodialysis patients[J]. Int J Mol Sci，2020，21(19)：7153.

[11]AKIZAWA T，IWASAKI M，YAMAGUCHI Y，et al. Phase 3，randomized，double－blind，active－comparator (darbepoetin Alfa) study of oral roxadustat in CKD patients with Anemia on hemodialysis in Japan[J]. J Am Soc Nephrol，2020，31(7)：1628－1639.

[12]胡煜文. 马鸿杰主任医师治疗肾性贫血经验[J]. 临床合理用药杂志，2016，9(5)：148－149.

[13]刘琼，王旭方，江燕，等. 余承惠教授治疗肾性贫血经验缵菁[J]. 中国医药导报，2019，16(12)：130－133.

[14]KEWLEY R J，WHITELAW M L，CHAPMAN－SMITH A. The mammalian basic helix－loop－helix/PAS family of

transcriptional regulators [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2004,36(2):189 – 204.

[15] SEMENZA G L. HIF – 1 and mechanisms of hypoxia sensing[J]. Curr Opin Cell Biol,2001,13(2):167 – 171.

[16] GRUBER M,HU C J,JOHNSON R S,et al. Acute postnatal ablation of Hif – 2alpha results in Anemia[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2007,104(7):2301 – 2306.

[17] KAPITSINOU P P,LIU Q D,UNGER T L,et al. Hepatic HIF – 2 regulates erythropoietic responses to hypoxia in renal Anemia[J]. Blood,2010,116(16):3039 – 3048.

[18] RANKIN E B,BIJU M P,LIU Q D,et al. Hypoxia – inducible factor – 2 (HIF – 2) regulates hepatic erythropoietin in vivo[J]. J Clin Invest,2007,117(4):1068 – 1077.

[19] MASTROGIANNAKI M,MATAK P,KEITH B,et al. HIF – 2alpha,but not HIF – 1alpha,promotes iron absorption in mice[J]. J Clin Invest,2009,119(5):1159 – 1166.

[20] 郝传明,李菁. 2019 年诺贝尔生理学医学奖:机体细胞感受氧变化及适应性反应的机制[J]. 生理学报,2019,71(6):946 – 949.

[21] SAKASHITA M,TANAKA T,NANGAKU M. Hypoxia – inducible factor – prolyl hydroxylase domain inhibitors to treat Anemia in chronic kidney disease[J]. Contrib Nephrol,2019,198:112 – 123.

[22] GORDEUK V R,MIASNIKOVA G Y,SERGUEEVA A I,et al. Chuvash polycythemia VHLR200W mutation is associated with down – regulation of hepcidin expression [J]. Blood,2011,118(19):5278 – 5282.

[23] NICOLAS G,CHAUVET C,VIATTE L,et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by Anemia,hypoxia,and inflammation [J]. J Clin Invest,2002,110(7):1037 – 1044.

[24] YU Y,YONG B,XU C L,et al. T – 96 attenuates inflammation by inhibiting NF – κB in adjuvant – induced arthritis [J]. Front Biosci,2020,25(3):498 – 512.

[25] YANG M G,SUN L,HAN J M,et al. Biological characteristics of transcription factor RelB in different immune cell types:implications for the treatment of multiple sclerosis [J]. Mol Brain,2019,12(1):115.

[26] BERTELSEN T,LJUNGBERG C,LITMAN T,et al. IκB is a key player in the antipsoriatic effects of secukinumab [J]. J Allergy Clin Immunol,2020,145(1):379 – 390.

[27] MALYSZKO J,MALYSZKO J S,MATUSZKIEWICZ – ROWINSKA J. Hepcidin as a therapeutic target for Anemia and inflammation associated with chronic kidney disease [J]. Expert Opin Ther Targets,2019,23(5):407 – 421.

[28] 李恩刚. 银杏叶提取物对高磷诱导的慢性肾脏病大鼠血管钙化作用的研究[D]. 济南:山东大学,2016.

[29] APPLE C G,MILLER E S,LOFTUS T J,et al. Impact of injury severity on the inflammatory state and severe Anemia [J]. J Surg Res,2020,248:109 – 116.

[30] PANWAR B,GUTIERREZ O M. Disorders of iron metabolism and Anemia in chronic kidney disease [J]. Semin Nephrol,2016,36(4):252 – 261.

[31] WANG K P,WU J,CHENG F,et al. Acidic polysaccharide from Angelica sinensis reverses Anemia of chronic disease involving the suppression of inflammatory hepcidin and NF – κB activation [J]. Oxid Med Cell Longev,2017,2017:7601592.

[32] SANGKHAE V,NEMETH E. To induce or not to induce:the fight over hepcidin regulation [J]. Haematologica,2019,104(6):1093 – 1095.

[33] ROTH M P,MEYNARD D,COPPIN H. Regulators of hepcidin expression[J]. Vitam Horm,2019,110:101 – 129.

[34] VARGA E,PAP R,JáNOSA G,et al. IL – 6 regulates hepcidin expression via the BMP/SMAD pathway by altering BMP6,TMPRSS6 and TfR2 expressions at normal and inflammatory conditions in BV2 microglia [J]. Neurochem Res,2021,46(5):1224 – 1238.

[35] GANZ T. Anemia of inflammation [J]. N Engl J Med,2019,381(12):1148 – 1157.

[36] YACOUB M F,FERWIZ H F,SAID F. Effect of interleukin and hepcidin in Anemia of chronic diseases[J]. Anemia,2020,2020:3041738.

[37] MUCKENTHALER M U,RIVELLA S,HENTZE M W,et al. A red carpet for iron metabolism[J]. Cell,2017,168(3):344 – 361.

[38] PAN S,QIAN Z M,CUI S Y,et al. Local hepcidin increased intracellular iron overload via the degradation of ferroportin in the kidney[J]. Biochem Biophys Res Commun,2020,522(2):322 – 327.

[39] CORE A B,CANALI S,BABITT J L. Hemojuvelin and bone morphogenetic protein (BMP) signaling in iron homeostasis[J]. Front Pharmacol,2014,5:104.

[40] DENG H,LIU S,PAN D,et al. Myricetin reduces cytotoxicity by suppressing hepcidin expression in MES23. 5 cells [J]. Neural Regen Res,2021,16(6):1105 – 1110.

[41] FILLEBEEN C,WILKINSON N,CHARLEBOIS E,et al. Hepcidin – mediated hypoferremic response to acute inflammation requires a threshold of Bmp6/Hjv/Smad signaling[J]. Blood,2018,132(17):1829 – 1841.

[42] SILVESTRI L,NAI A,DULJA A,et al. Hepcidin and the BMP – SMAD pathway:an unexpected liaison[J]. Vitam Horm,2019,110:71 – 99.

[43] LIN L,PAUL GOLDBERG Y,GANZ T. Competitive regulation of hepcidin mRNA by soluble and cell – associated hemojuvelin[J]. Blood,2005,106(8):2884 – 2889.

[44]DABA A,GKOUVATSOS K,SEBASTIANI G,et al. Differences in activation of mouse hepcidin by dietary iron and parenterally administered iron dextran: compartmentalization is critical for iron sensing[J]. J Mol Med,2013,91(1):95 - 102.
[45]ZHAO N N,MAXSON J E,ZHANG R H,et al. Neogenin facilitates the induction of hepcidin expression by hemojuvelin in the liver[J]. J Biol Chem,2016,291(23):12322 - 12335.
[46]耿芳. 益气活血、软坚散结法干预 PHD - HIF - hepcidin 信号轴防治肾性贫血的作用机制研究[D]. 天津:天津中医药大学,2021.
[47]张紫嫣,张新雪,杨美娟,等. 温肾益髓生血方对 RA 大鼠肝脏 BMP/Smad 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(16):88 - 95.
[48]文彬,谢敏. 补肾生血方联合大剂量促红细胞生成素对老年血液透析患者肾性贫血的治疗效果研究[J]. 四川中医,2022,40(10):120 - 123.
[49]张鹏. 健脾益肾方治疗慢性肾脏病 4 - 5 期肾性贫血患者的临床疗效观察[D]. 南宁:广西中医药大学,2022.
[50]LI C H,HUANG H P,WANG R,et al. Jian - Pi - Yi - Shen formula restores iron metabolism from dysregulation in anemic rats with adenine - induced nephropathy[J]. J Ethnopharmacol,2023,312:116526.
[51]孙旗,徐琳,叶朝阳,等. 肾衰Ⅱ号方对 5/6(A/I)肾切除慢性肾功能衰竭大鼠促红细胞生成素及铁调素 25 蛋白表达的影响[J]. 中华中医药杂志,2020,35(3):1512 - 1515.
[52]檀金川,于晓辉. 滋肾生血方治疗长期血液透析患者肾性贫血的临床观察[J]. 北京中医药,2013,32(8):573 - 576.
[53]潘玉. 益肾健脾养血汤对肾性贫血脾肾气虚型患者的临床观察[D]. 昆明:云南中医药大学,2020.
[54]王素芹,张芳芳,严晓枫,等. 益肾清利、和络泄浊方对腺嘌呤诱导的肾性贫血大鼠的作用研究[J]. 中医临床研究,2022,14(10):16 - 19.
[55]胡娟娟,许陵冬,王素芹,等. 益肾清利、和络泄浊方治疗慢性肾脏病肾性贫血临床研究[J]. 河南中医,2022,42(12):1862 - 1866.
[56]王佳玉. 补肾排毒生血汤对肾性贫血患者的微炎症指标及缺氧诱导因子水平的影响[D]. 济南:山东中医药大学,2019.
[57]段学峰,朱冬红,王双珠,等. 当归补血汤加减联合常规疗法治疗尿毒症贫血临床观察[J]. 新中医,2018,50(5):98 - 100.
[58]魏艾贞. 参芪地黄汤联合常规西药治疗肾性贫血患者的效果[J]. 中国民康医学,2021,33(23):110 - 112.
[59]杨欢. 右归饮益精生血的作用机制及其与 EPO 的相关性[D]. 重庆:西南大学,2021.
[60]张洁,张莹莹,丘江. 加味四物汤联合促红细胞生成素对肾性贫血红细胞参数、肾功能及微炎症状态的影响[J]. 湖北中医药大学学报,2021,23(2):59 - 62.
[61]马雷雷,李静,耿芳,等. 肾炎防衰液改善慢性肾功能衰竭大鼠肾性贫血的作用机制[J]. 中华中医药杂志,2022,37(7):3806 - 3810.
[62]王举华,张小艳. 阿芪补血颗粒对 MHD 伴肾性贫血患者的疗效及降低微炎症反应的作用[J]. 江西中医药,2023,54(1):31 - 33.
[63]宋丽,桑志强,张慧,等. 升清降浊胶囊对腺嘌呤所致大鼠肾性贫血肾组织 TNF - α 表达的影响[J]. 宁夏医科大学学报,2012,34(5):448 - 452,548.
[64]魏林,卢海群,傅奕,等. 生血宝合剂治疗慢性肾脏病非透析患者肾性贫血的临床疗效与安全性评价[J]. 中国中医药现代远程教育,2020,18(23):69 - 72.
[65]梅浩. 蚕砂提取物改善肾性贫血大鼠的药效学及分子机制研究[D]. 武汉:华中科技大学,2020.
[66]吴俊. 当归多糖改善炎症性贫血和肾性贫血的作用及机制研究[D]. 武汉:华中科技大学,2018.
[67]徐放,安铁洙,朴善花,等. 黄芪多糖通过 Janus 激酶/信号转导与转录激活子信号通路对肝癌细胞 SMMC - 7721 侵袭和转移的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(11):1499 - 1502.
[68]邵帅,鲁美丽,高秀秋,等. 黄芪甲苷对脂多糖诱导的巨噬细胞炎症反应及核因子 κB 受体活化因子配体/骨保护素系统表达的影响[J]. 中国医科大学学报,2022,51(4):294 - 300.
[69]孟燕,徐玉洁,张宝徽,等. 党参多糖不同组分的抗炎活性及机制研究[J]. 中国药房,2020,31(11):1348 - 1352.
[70]甄永占,胡刚,赵毓芳,等. 赖氨大黄酸对快速老化小鼠 SAMP 10 肾组织 TNF - α、IL - 6、NF - κB 表达的影响[J]. 西安交通大学学报:医学版,2014,35(3):411 - 414.

收稿日期:2025 - 03 - 21

作者简介:吴飞(1999 -),男,山东德州人,硕士研究生,主要从事中医治疗肾系疾病研究。
通信作者:肖振卫(1967 -),山东济南人,博士研究生,副主任医师,主要从事中医治疗肾系疾病研究。E - mail:xiaozw2006@126.com

编辑:吴楠