Traditional Chinese Medicine 中医学, 2026, 15(11), 71-78
Published Online November 2026 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/tcm
https://doi.org/10.12677/tcm.2026.1511625

基于“因加而发”理论探讨细胞焦亡在糖尿病肾病发生发展中的作用机制及证治策略

郑婉旭[1]，夏世吉[1]，郑艳民[2]，迟继铭[1,3*]

[1]黑龙江省中医药科学院，黑龙江 哈尔滨
[2]开鲁县中医医院，内蒙古 通辽
[3]黑龙江省中医医院南岗院区，黑龙江 哈尔滨

收稿日期：2026年9月29日；录用日期：2026年10月27日；发布日期：2026年11月6日

摘　要

糖尿病肾病(DKD)起病隐匿、渐进加重、遇诱暴发，与中医学“因加而发”理论所揭示的新故合邪、因加致病规律高度契合。该病病机总属本虚标实，以脾肾气阴亏虚为本，糖浊、脂浊、瘀毒内伏为宿邪；外感、劳倦、情志失调、血糖波动等新邪引动宿邪，正邪交争加剧，则蛋白尿骤增、肾功能急转直下。细胞焦亡是以NLRP3炎症小体-caspase-1-GSDMD信号轴为核心的炎性程序性死亡方式，贯穿DKD肾小球内皮细胞、足细胞、系膜细胞及肾小管上皮细胞的损伤过程，可能是“宿邪久伏”与“新邪引动”之间重要的细胞分子事件之一，细胞焦亡是中医“浊毒”病理状态在细胞层面的重要表现形式与关键驱动机制之一。基于“因加而发”理论，DKD防治宜分阶段干预：消渴期健脾益肾以绝宿邪之源，微量白蛋白尿期清热化浊以救其于芽，临床蛋白尿期化瘀泄浊、抑制焦亡以截断病势，肾功能衰竭期攻补兼施以防传变，全程调摄防新邪引动，达到“无加可发”之目的。该分期证治策略体现中医学“治未病”“既病防变”思想，与靶向焦亡的现代治疗理念相契合，可为中西医结合防治DKD提供参考。

关键词

糖尿病肾病，因加而发，细胞焦亡，浊毒，NLRP3炎症小体，证治策略

Mechanisms of Pyroptosis in the Initiation and Progression of Diabetic Kidney Disease and Related Syndrome Differentiation and Treatment Strategies: An Exploration Based on the “Yin Jia Er Fa” Theory

*通讯作者。

文章引用: 郑婉旭, 夏世吉, 郑艳民, 迟继铭. 基于“因加而发”理论探讨细胞焦亡在糖尿病肾病发生发展中的作用机制及证治策略[J]. 中医学, 2026, 15(11): 71-78. DOI: 10.12677/tcm.2026.1511625

Wanxu Zheng[1], Shiji Xia[1], Yanmin Zheng[2], Jiming Chi[1,3*]

[1]Heilongjiang Academy of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang
[2]Kailu County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tongliao Inner Mongolia
[3]Nangang Branch of Heilongjiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: September 29, 2026; accepted: October 27, 2026; published: November 6, 2026

Abstract

Diabetic kidney disease (DKD) is characterized by insidious onset, progressive aggravation, and trigger-induced flares, which is consistent with the TCM theory of "Yin Jia Er Fa" (no onset without superimposed pathogenic factors) reflecting the combination of new and pre-existing pathogens. Its pathogenesis is root deficiency with branch excess: spleen-kidney qi-yin deficiency as the root, and latent sugar turbidity, lipid turbidity, and stasis toxin as pre-existing pathogens. Newly contracted factors, such as exogenous infection, overexertion, emotional disturbance, and glucose fluctuation, may trigger these latent pathogens, as the struggle between healthy qi and pathogens intensifies, leading to sharp increases in proteinuria and rapid renal function decline. Pyroptosis, an inflammatory form of programmed cell death mediated by the NLRP3 inflammasome-caspase-1-GSDMD axis, is involved throughout the injury processes involving glomerular endothelial cells, podocytes, mesangial cells, and tubular epithelial cells. It may be a key cellular event linking latent pathogens with newly contracted triggers, and may represent an important cellular manifestation and key driver of the TCM pathological state of "turbid toxin". Guided by the "Yin Jia Er Fa" theory, DKD management should be staged: in the Xiaoke stage, fortify the spleen and kidney to eliminate the source of latent pathogens; in the microalbuminuria stage, clear heat and resolve turbidity; in the clinical proteinuria stage, transform stasis, drain turbidity, and inhibit pyroptosis; and in the renal failure stage, combine attack and tonification. Throughout treatment, triggering factors should be avoided to achieve "Wu Jia Ke Fa" (no onset without superimposed pathogenic factors). This strategy reflects the TCM concepts of preventive treatment and preventing deterioration, aligns with modern pyroptosis-targeted therapy, and may provide a reference for integrated Chinese-Western medicine in DKD management.

Keywords

Diabetic Kidney Disease, Yin Jia Er Fa, Pyroptosis, Turbid Toxin, NLRP3 Inflammasome, Syndrome Differentiation and Treatment Strategies

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).
http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Open Access

1. 引言

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是由糖尿病所致的慢性肾脏病，现已成为终末期肾病的主要病因，显著增加患者心血管事件与死亡风险[1]。流行病学调查显示，约 20%~40%的糖尿病患者合并 DKD，且随着糖尿病患病率持续攀升，其疾病负担仍在不断加重[2]。DKD 起病隐匿，临床上常见患者长期血糖控制尚可、尿检亦无明显异常，却因一次感染、劳累、血糖波动甚或情志刺激后蛋白尿骤然增多、肾功能短期内急转直下。这种“伏而后发、因加暴发”的临床特征，恰与《黄帝内经》“因加而发”理论所

阐发的新故合邪发病观相吻合。然而，目前无论是现代医学对 DKD 分子机制的阐释，还是中医对其病因病机的认识，均多侧重于单一环节、静态切面，缺乏对“因(基础病因)”与“加(诱发因素)”动态叠加致病过程的系统解读。

细胞焦亡(pyroptosis)是近年备受关注的炎性程序性细胞死亡方式，其以细胞膜穿孔、细胞内容物及炎症因子释放为特征，在 DKD 肾小球内皮细胞、足细胞、系膜细胞及肾小管上皮细胞损伤中均发挥关键作用[3] [4]。笔者基于“因加而发”理论，探讨细胞焦亡在 DKD 发生发展中的作用机制，并据此构建分期证治策略，以期为中西医结合防治 DKD 提供新的理论视角。

2. “因加而发”理论内涵

“因加而发”理论可追溯至《灵枢·贼风》[5]：“此皆尝有所伤于湿气，藏于血脉之中，分肉之间，久留而不去……虽不遇贼风邪气，必有因加而发焉。”该理论认为，病邪侵袭机体后留而不去，则成宿邪；宿邪潜伏体内，若正气尚能内守则伏而不发，一旦新邪引动，或新邪损伤正气致宿邪乘虚而发，则新故合邪，破坏机体动态平衡，变生诸证[6]。后世医家对其要旨各有发挥，可概括为三种病机模式。

其一，新邪、宿邪合而致病。《类经》[7]云：“因于故而加以新也，新故合邪，故病发矣。”新邪作为外在诱因，与内在宿邪相合，共同致病。其二，宿邪耗伤正气，助新邪为病。《灵枢·贼风》[5]曰：“卒然喜怒不节，饮食不适，寒温不时……虽不遇贼风邪气，必有因加而发焉。”宿邪久伏，暗耗正气，正气既虚，则新邪易于侵袭而直接致病。其三，宿邪借新邪之势而奋起。《灵素节注类编》[8]云：“先有所伤之邪，与外风相袭，则加重而病发。”新邪引动宿邪，两邪相搏，病势骤然加重。综上，“因加而发”理论的核心在于揭示疾病的发生是因(基础病因)与加(诱发因素)动态叠加的结果，其实质是机体正虚与邪实之间动态平衡的破坏[9]。宿邪久伏可致正气亏虚，其本身亦属留而不去之邪实；新邪具有双重病理属性，初犯机体时多表现为诱发因素，与宿邪相合或直接损伤正气后，则转化为新的致病因素。这一动态叠加机制，是“因加而发”理论区别于单纯因果论的核心特征。

3. 糖尿病肾病“因加而发”的病机演绎

3.1. 宿邪内伏：糖浊、脂浊、瘀毒久留不去

中医学虽无“糖尿病肾病”病名，但据其临床表现可归于“消渴”“消渴肾病”“水肿”“关格”等范畴。《诸病源候论》[10]云：“其久病变成发痈疽，或成水疾。”指出消渴日久可演变为水肿、尿浊之病。现代中医界普遍认为，DKD 以脾肾气阴两虚为本，瘀血、痰湿、浊毒为标，本虚标实、虚实夹杂贯穿疾病始终[11]。

从“因加而发”视角审视，DKD 的“宿邪”形成于消渴阶段。患者长期过食肥甘、情志失调、劳倦内伤，致脾失健运、肾失封藏，水谷精微不得正常输布封藏，反从尿中流失，酿生糖浊、脂浊；气虚无力运血，阴虚脉络失濡，血行迟滞而成瘀；浊瘀互结，日久化热生毒，浊毒胶结于肾络。此糖浊、脂浊、瘀毒即潜伏于血脉肾络之中的宿邪。《灵枢·百病始生》[5]曰：“风雨寒热，不得虚，邪不能独伤人……两虚相得，乃客其形。”宿邪久伏，一方面暗耗脾肾气阴，使正气日亏；另一方面留而不去，成为日后发病的内在基础。临床所见糖尿病患者在出现肾损害之前往往已有数年甚至十数年的“代谢记忆”，此与宿邪内伏、伏而未发的状态正相一致。

3.2. 新邪引动：外感、劳倦、情志、血糖波动

新邪在 DKD 中并非单纯指外感六淫，而是泛指一切可引动宿邪、加剧正邪交争的诱发因素。《灵枢·贼风》[5]所言“喜怒不节，饮食不适，寒温不时”，于 DKD 临床均可得到印证：其一，外感六淫。

DKD 患者正气亏虚，卫外不固，反复发生的呼吸道、泌尿道感染是公认的不良预后因素，感染后常见尿蛋白骤增、血肌酐升高。其二，劳倦过度。过度劳累耗伤正气，所谓“劳则气耗”，使宿邪失制。其三，情志失调。长期焦虑抑郁则肝郁化火，火灼阴津，加重阴虚燥热；骤然大怒则气机逆乱，血压波动，直接损伤肾络。其四，饮食失宜与血糖波动。暴饮暴食、治疗中断所致的血糖剧烈波动，对肾单位构成“二次打击”。这些新邪或直接与宿邪相合，或先伤正气、使宿邪乘虚而发，终致肾络损伤急剧加重。

3.3. 因加而发：正虚邪实相胜与病情阶进

DKD 的病程演变，实为宿邪与新邪相因叠加、正邪力量消长的动态过程。消渴阶段，宿邪渐积而正邪尚能相持，肾功能可长时间维持在正常范围；此期若调治得当，可望“无加可发”。一旦出现新邪引动，宿邪奋起，则浊毒骤盛，肾络瘀阻加剧，临床上表现为蛋白尿短期内显著升高、肾小球滤过率快速下降，部分患者可表现为肾功能短期内快速恶化，呈现快速进展表型。研究亦表明，炎症因子的脉冲式升高、氧化应激的反复激活是 DKD 由隐匿进展转为显性恶化的重要推手[12]。由此观之，DKD“因加而发”的病机可概括为：在脾肾气阴亏虚的基础上，糖浊、脂浊、瘀毒宿邪久伏肾络；遇外感、劳倦、情志、血糖波动等新邪引动，则新故合邪，浊毒化火，肾络闭阻，精微外泄，终致水肿、关格诸证蜂起。

4. 细胞焦亡：DKD“因加而发”的关键细胞学环节

4.1. 细胞焦亡的分子机制

细胞焦亡是一种依赖 Gasdermin 家族蛋白介导的炎性程序性死亡方式。在经典通路中，高糖、晚期糖基化终末产物(AGEs)、氧化应激产物等危险信号被细胞识别后，胞内 NLRP3 炎症小体被激活并发生多聚化，与凋亡相关斑点样蛋白(ASC)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 前体(pro-caspase-1)组装成炎症小体复合物，促使 caspase-1 活化；活化的 caspase-1 一方面剪切 Gasdermin D (GSDMD)蛋白，其 N 端片段在细胞膜上寡聚成孔，导致细胞膜完整性破坏、细胞肿胀裂解，另一方面剪切促炎因子 IL-1β、IL-18 前体并促其成熟释放，启动并放大局部炎症级联反应[13]。非经典通路则由脂多糖等胞内病原体成分激活 caspase-4/5/11，同样经 GSDMD 成孔致焦亡。与凋亡相比，焦亡的突出特征在于细胞崩解的同时大量释放炎症介质，形成“细胞死亡–炎症放大–邻近细胞再损伤”的正反馈环路。

4.2. 细胞焦亡与 DKD 进展的“因加而发”同构性

现有研究已较系统地阐明了焦亡在 DKD 各类固有细胞中的致病作用。在肾小球内皮细胞，高糖诱导的活性氧(ROS)蓄积与线粒体功能障碍激活 NLRP3 炎症小体，触发焦亡，破坏肾小球滤过屏障；新近研究还发现中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)可促进肾小球内皮细胞功能障碍与焦亡，加速疾病进展[14]。在足细胞，TXNIP/NLRP3 轴、SIRT6/HIF-1α 轴等介导的焦亡直接导致足突融合、脱落与蛋白尿；长链非编码 RNA Kcnq1ot1 经 miR-486a-3p 上调 NLRP3，促进 C5b-9 诱导的足细胞焦亡[15]。在肾小管上皮细胞，高糖及代谢中间产物蓄积激活炎症小体，TLR4/NF-κB、AIM2 等信号参与的焦亡加重肾小管间质炎症与纤维化[3]。值得注意的是，这些焦亡事件在平时处于相对低度的“预激”状态——对应宿邪内伏；而当感染、血糖骤升等应激到来时，炎症小体被迅速而强烈地激活，炎症因子脉冲式释放，临床上即表现为肾功能的急性恶化——对应新邪引动、宿邪奋起。

由此，细胞焦亡为“因加而发”提供了可观测的细胞学图景：高糖所致的代谢记忆与轻度慢性炎症是“因”，构成 NLRP3 炎症小体持续低度预激的病理基础；感染、血糖波动等应激事件是“加”，触发炎症小体组装、caspase-1 活化和 GSDMD 成孔，导致细胞崩解与炎症暴发。阻断这一“预激–触发”链条中的任一环节，均可能延缓 DKD 进展，这与中医学“无加可发”“救其于萌”的防治思想不谋而合。

4.3. 焦亡与“浊毒”病机的互释

从中医病机视角看，细胞焦亡的病理过程与“浊毒”具有显著同构性。其一，焦亡细胞内糖脂代谢产物、AGEs 等“浊邪”蓄积，类似浊毒内生；其二，GSDMD 成孔、细胞崩解、内容物外泄，恰似“毒邪溃散、浊毒外溢”，而裂解释放的 IL-1β、IL-18 等炎症因子流窜旁及、激活邻近细胞，正合“毒邪胶结、流窜为害、变证蜂起”之性；其三，足细胞焦亡致滤过屏障破坏、精微大量外泄，对应“肾失封藏、精微下泄”之蛋白尿；其四，焦亡释放的损伤相关分子模式(DAMPs)进一步激活炎症小体，形成“浊毒生浊毒”的自激循环，与“瘀浊生毒、毒复生瘀浊”的恶性病理循环互为表里。因此，细胞焦亡是“浊毒”病理状态在细胞层面的一种重要表现形式和关键驱动机制之一，但二者并非完全等同；“因加而发”则为理解焦亡“平日预激、遇诱暴发”的时序特征提供了理论框架。

5. 基于“因加而发”理论的分期证治策略

DKD 防治的关键，在于针对宿邪与新邪相因叠加的动态病机，既清源截流以绝“因”，又防微杜渐以防“加”。据此，笔者提出分期证治策略如下。

5.1. 消渴期：健脾益肾，绝宿邪之源

《医学源流论》[16]云：“病之始生，浅则易治，久而深入则难治。”此期患者尚未出现明显肾损害，但糖浊、脂浊已开始内伏。治当以健脾益肾为本，脾健则水谷精微得布，浊邪不生；肾充则封藏有司，精微不泄。方选六味地黄丸、金匮肾气丸、参芪地黄汤等随证化裁，使宿邪无由以聚，正气充盛，则新邪不能独伤人。此阶段即现代医学所谓 DKD 零期、一期的干预窗口，严格控制血糖、血压、血脂，配合中医调理，可使“因”无所积。

5.2. 微量白蛋白尿期：清热化浊，救其于芽

此期宿邪已成，尿中微量白蛋白排泄增加，恰如宿邪“识于微萌”之时。《景岳全书》[17]言“祸始于微”，当遵“救其于芽”之旨，及早干预，阻断传变。治宜在健脾益肾基础上，佐以清热化浊、活血通络之品，常用黄芪、山药、山茱萸、生地黄、丹参、泽泻、茯苓等。现代研究提示，此期肾组织 NLRP3 炎症小体已被激活[18]，清热化浊类方药多靶点调控 NF-κB、TXNIP/NLRP3 等信号，正合“抑其预激”之法。如黄芪甲苷可经 SIRT6/HIF-1α 轴抑制足细胞焦亡[19]；黄葵胶囊可经 TLR4/NF-κB 通路抑制 NLRP3 炎症小体活化，减轻肾小管上皮－间质转化[20]；黄葵总黄酮提取物虽经 ROS-ERK1/2 抑制 NLRP3 炎症小体，但证据来自阿霉素肾损伤模型，外推至 DKD 需谨慎[21]。临证贵在及早，使焦亡之“芽”消弭于无形。

5.3. 临床蛋白尿期：化瘀泄浊，截断焦亡病势

此期新故合邪，浊毒壅盛，瘀阻肾络，临床以持续大量蛋白尿、水肿为主要表现，焦亡所致炎症级联反应全面展开，如“炉烟已熄，灰中有火”，稍有不慎，灰火复燃。治当以化瘀泄浊为核心，截断“细胞死亡－炎症放大”的正反馈环路。方用桃红四物汤、抵挡汤、大黄蛰虫丸等加减；大黄通腑泄浊，使浊毒从下而解，兼能抑制炎症因子释放；水蛭、僵蚕化瘀通络。益肾排毒方可抑制 db/db 小鼠肾氧化应激、炎症与 EMT，机制涉及 Nrf2 及 NLRP3 炎症小体[22]；左归降糖益肾方经 mROS-NLRP3 轴抑制 TMAO 诱导的肾小管上皮细胞焦亡[23]；糖肾方经 TXNIP-NLRP3-GSDMD 轴抑制肾小管上皮细胞焦亡[24]。雷公藤甲素经 Nrf2/HO-1-NLRP3 通路减轻足细胞损伤[25]；黄连素[26]、人参皂苷 Rg1 [27]、木犀草素[28]、丹参酮 IIA [29]、紫丁香苷[30]等单体亦经 NLRP3 相关通路抑制焦亡，机制谱系已有综述总结[31] [32]。此期用药，祛邪务早务尽，同时不忘扶正，使邪去而正不伤。

5.4. 肾功能衰竭期：攻补兼施，既病防变

疾病至此，脾肾阳虚，浊毒弥漫，水湿潴留，已现关格之候。若单事攻伐，则正气不支；一味温补，则助浊生热。当宗攻补兼施之法：温补脾肾以固其本，常用附子、肉桂、白术、山药之属；通腑泄浊、化瘀利水以治其标，大黄、牡蛎、蒲公英等保留灌肠亦属“给邪以出路”之变法。此期若用附子、雷公藤制剂、大黄等，应严格辨证、控制剂量与疗程，监测肝肾功能、血常规及电解质；雷公藤制剂注意生殖毒性，中病即止。此期炎症小体持续高度激活，焦亡与纤维化互为因果，截断病势更需扶正与祛邪并举，谨防浊毒上逆、内陷之变，即所谓“见微知著，弥患于未萌”。

5.5. 全程调摄：防新邪引动，瘥后防复

《灵枢·本神》[5]曰：“故智者之养生也，必顺四时而适寒暑，和喜怒而安居处。”DKD 病程迁延，宿邪难尽，故调摄防“加”应贯穿全程：慎起居以防外感，节饮食以稳血糖，和情志以平气火，劳逸有度以护正气。对于已临床缓解者，仍当守法守方、间断巩固，使正气内存，邪不可干，达到“无加可发”“瘥后防复”之目的。这一全程管理理念与现代医学强调的综合管理及感染、应激事件的早期防治理念高度一致。

6. 局限性与展望

6.1. 本研究观点的局限

须指出，本文以“因加而发”理论解读 DKD 的分子病理过程，其核心依据是临床表型与病理时序之间的类比推理：宿邪内伏与炎症小体低度预激的对应、新邪引动与应激触发的对应，尚缺乏直接实验证据。这种类比的局限在于：其一，“宿邪”“新邪”“浊毒”等中医概念具有多维度、整体性内涵，难以与单一分子事件一一对应，将细胞焦亡视为关键环节存在以偏概全的风险；其二，焦亡在 DKD 中的因果地位尚未完全确立，人类肾组织层面的直接证据仍然有限；其三，NLRP3 炎症小体的激活具有细胞类型与微环境依赖性，“预激–触发”模式是否普遍适用于各类肾固有细胞有待验证。因此，本文的分期证治策略目前应理解为理论假说，其防治效应仍需规范临床研究检验。

6.2. 其他可能参与“因加而发”的细胞生物学机制

细胞焦亡并非“因加而发”唯一的细胞学基础。凋亡(线粒体途径)在 DKD 足细胞丢失中作用明确；铁死亡(铁过载、脂质过氧化)与肾小管间质损伤密切相关；坏死性凋亡(RIPK1/RIPK3/MLKL 通路)及中性粒细胞胞外诱捕网(NETosis)参与内皮损伤；自噬–溶酶体功能受损可视为“浊毒内生”的另一微观基础；表观遗传修饰介导的“代谢记忆”(DNA 甲基化、组蛋白修饰、非编码 RNA)可能是宿邪久伏的分子印记；内皮–间充质转分化及免疫细胞(巨噬细胞 M1 极化、T 细胞失衡)的反复激活亦参与炎症放大。上述机制与焦亡存在交叉调控(如 NLRP3 与自噬、铁死亡共享上游信号)，未来应在统一框架下比较各机制在“预激”与“触发”时相中的相对贡献。

6.3. 待验证的科学问题与研究设计

(1) 肾固有细胞焦亡是否呈“低度预激–应激暴发”的双时相特征？可基于 db/db 小鼠或链脲佐菌素模型，在高血糖阶段动态监测 NLRP3、活化 caspase-1、GSDMD-N 的基线水平，再以感染、血糖剧烈波动等模拟“新邪引动”，观察焦亡指标、尿蛋白及肾功能是否呈脉冲式变化，构建模拟“因加而发”的“双打击”动物模型。

(2) 焦亡的细胞类型特异性如何？可在不同时相行单细胞 RNA 测序联合 ATAC 测序，绘制各类肾固

有细胞的焦亡特征谱；辅以空间转录组学定位焦亡富集区域；并利用 Gsdmd 条件性敲除(如 Nphs2-Cre、Slc34a1-Cre)验证焦亡在“触发”环节的因果作用。

(3) 靶向焦亡能否模拟“防加”干预？可在“双打击”模型中给予 MCC950、VX-765 或 GSDMD 抑制剂，观察能否阻断“新邪引动”后的肾功能恶化；并比较清热化浊、化瘀泄浊类方药与焦亡抑制剂的效应重叠度，为“截断焦亡病势”提供实验依据。

(4) 焦亡与“浊毒”表征能否建立可测量的关联？可同步检测焦亡产物(IL-1β、IL-18 及损伤相关分子模式)与中医证候学指标，探索“证候–分子标志物”对应关系，使“浊毒”病机获得可量化的界定。

7. 小结

基于“因加而发”理论，DKD 的发生发展可阐释为：在脾肾气阴亏虚的基础上，糖浊、脂浊、瘀毒宿邪久伏肾络(因)，遇外感、劳倦、情志、血糖波动等新邪引动(加)，新故合邪，浊毒骤盛，肾络闭阻而发病。细胞焦亡以 NLRP3-caspase-1-GSDMD 信号轴为核心，构成了“宿邪预激–新邪触发–炎症暴发”的微观病理链条，是“因加而发”在细胞层面的呈现，细胞焦亡可视为“浊毒”病理状态在细胞层面的重要表现形式与关键驱动机制之一。据此提出的分期证治策略——消渴期健脾益肾以绝其因，微量白蛋白尿期清热化浊以救其于芽，临床蛋白尿期化瘀泄浊以截断焦亡病势，肾功能衰竭期攻补兼施以防传变，全程调摄以防新邪引动——既体现了中医学“治未病”“既病防变”思想，又与靶向焦亡的现代治疗理念相契合。深入挖掘“因加而发”理论在 DKD 防治中的科学内涵，构建契合疾病动态演变的辨证论治体系，对于促进中西医结合精准防治 DKD、延缓终末期肾病进程具有重要的理论价值与临床指导意义。

参考文献

[1] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(3): 255-304.

[2] Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B.B., *et al*. (2022) IDF Diabetes Atlas: Global, Regional and Country-Level Diabetes Prevalence Estimates for 2021 and Projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **183**, Article 109119. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119

[3] 段佩含, 修宇飞, 李建辉, 等. 中医药调节 NLRP3 炎症小体治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. 中国医药导报, 2025, 22(26): 178-181, 197.

[4] Chen, Y., Chen, R., Ji, X., Zeng, Z. and Guan, C. (2025) NLRP3 Inflammasome-Mediated Pyroptosis in Diabetic Nephropathy: Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Targets. *Journal of Inflammation Research*, **18**, 8399-8418. https://doi.org/10.2147/jir.s524246

[5] 田代华, 刘更生. 灵枢经[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017.

[6] 周嘉培, 王小平.《黄帝内经》合邪发病观辨析[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(9): 5233-5236.

[7] 张介宾. 类经[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1997.

[8] 章虚谷. 灵素节注类编[M]. 浙江: 浙江科学技术出版社, 1986.

[9] 鲍林杨.《内经》“因加而发”的发病理论研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东中医药大学, 2019.

[10] 巢元方. 诸病源候论[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2018.

[11] 杨霓芝, 刘旭生. 糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案) [J]. 上海中医药杂志, 2007(7): 7-8.

[12] Navarro-González, J.F., Mora-Fernández, C., de Fuentes, M.M. and García-Pérez, J. (2011) Inflammatory Molecules and Pathways in the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. *Nature Reviews Nephrology*, **7**, 327-340. https://doi.org/10.1038/nrneph.2011.51

[13] Vande Walle, L. and Lamkanfi, M. (2024) Drugging the NLRP3 Inflammasome: From Signalling Mechanisms to Therapeutic Targets. *Nature Reviews Drug Discovery*, **23**, 43-66. https://doi.org/10.1038/s41573-023-00822-2

[14] Zheng, F., Ma, L., Li, X., Wang, Z., Gao, R., Peng, C., *et al*. (2022) Neutrophil Extracellular Traps Induce Glomerular Endothelial Cell Dysfunction and Pyroptosis in Diabetic Kidney Disease. *Diabetes*, **71**, 2739-2750. https://doi.org/10.2337/db22-0153

[15] Zhang, C., Gong, Y., Li, N., Liu, X., Zhang, Y., Ye, F., *et al*. (2021) Long Noncoding RNA Kcnq1ot1 Promotes sC5b-

9-Induced Podocyte Pyroptosis by Inhibiting miR-486a-3p and Upregulating NLRP3. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **320**, C355-C364. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00403.2020

[16] 徐大椿, 万芳. 医学源流论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.

[17] 张介宾, 李继明. 景岳全书[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.

[18] Shahzad, K., Bock, F., Dong, W., Wang, H., Kopf, S., Kohli, S., *et al*. (2015) NLRP3-Inflammasome Activation in Non-Myeloid-Derived Cells Aggravates Diabetic Nephropathy. *Kidney International*, **87**, 74-84. https://doi.org/10.1038/ki.2014.271

[19] Zhang, M., Liu, W., Liu, Y., Zhang, Z., Hu, Y., Sun, D., *et al*. (2023) Astragaloside IV Inhibited Podocyte Pyroptosis in Diabetic Kidney Disease by Regulating SIRT6/HIF-1α Axis. *DNA and Cell Biology*, **42**, 594-607. https://doi.org/10.1089/dna.2023.0102

[20] Han, W., Ma, Q., Liu, Y., Wu, W., Tu, Y., Huang, L., *et al*. (2019) Huangkui Capsule Alleviates Renal Tubular Epithelial-Mesenchymal Transition in Diabetic Nephropathy via Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation and TLR4/NF-κB Signaling. *Phytomedicine*, **57**, 203-214. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.12.021

[21] Li, W., He, W., Xia, P., Sun, W., Shi, M., Zhou, Y., *et al*. (2019) Total Extracts of Abelmoschus Manihot L. Attenuates Adriamycin-Induced Renal Tubule Injury via Suppression of Ros-Erk1/2-Mediated NLRP3 Inflammasome Activation. *Frontiers in Pharmacology*, **10**, Article No. 567. https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00567

[22] Zhang, Q., Liu, X., Sullivan, M.A., Shi, C. and Deng, B. (2021) Protective Effect of Yi Shen Pai Du Formula against Diabetic Kidney Injury via Inhibition of Oxidative Stress, Inflammation, and Epithelial-to-Mesenchymal Transition in db/db Mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021**, Article ID: 7958021. https://doi.org/10.1155/2021/7958021

[23] Yi, Z., Peng, Y., Hui, B., Liu, Z., Lin, Q., Zhao, D., *et al*. (2023) Zuogui-Jiangtang-yishen Decoction Prevents Diabetic Kidney Disease: Intervene Pyroptosis Induced by Trimethylamine N-Oxide through the mROS-NLRP3 Axis. *Phytomedicine*, **114**, Article 154775. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.154775

[24] Li, N., Zhao, T., Cao, Y., Zhang, H., Peng, L., Wang, Y., *et al*. (2021) Tangshen Formula Attenuates Diabetic Kidney Injury by Imparting Anti-Pyroptotic Effects via the TXNIP-NLRP3-GSDMD Axis. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article ID: 623489. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.623489

[25] Lv, C., Cheng, T., Zhang, B., Sun, K. and Lu, K. (2023) Triptolide Protects against Podocyte Injury in Diabetic Nephropathy by Activating the NRF2/Ho-1 Pathway and Inhibiting the NLRP3 Inflammasome Pathway. *Renal Failure*, **45**, Article 2165103. https://doi.org/10.1080/0886022x.2023.2165103

[26] Ma, Z., Zhu, L., Wang, S., Guo, X., Sun, B., Wang, Q., *et al*. (2022) Berberine Protects Diabetic Nephropathy by Suppressing Epithelial-to-Mesenchymal Transition Involving the Inactivation of the NLRP3 Inflammasome. *Renal Failure*, **44**, 923-932. https://doi.org/10.1080/0886022x.2022.2079525

[27] Wang, T., Gao, Y., Yue, R., Wang, X., Shi, Y., Xu, J., *et al*. (2020) Ginsenoside Rg1 Alleviates Podocyte Injury Induced by Hyperlipidemia via Targeting the mTOR/NF-κB/NLRP3 Axis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2020**, Article ID: 2735714. https://doi.org/10.1155/2020/2735714

[28] Yu, Q., Zhang, M., Qian, L., Wen, D. and Wu, G. (2019) Luteolin Attenuates High Glucose-Induced Podocyte Injury via Suppressing NLRP3 Inflammasome Pathway. *Life Sciences*, **225**, 1-7. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.03.073

[29] Wu, Q., Guan, Y., Zhang, K., Li, L. and Zhou, Y. (2023) Tanshinone IIA Mediates Protection from Diabetes Kidney Disease by Inhibiting Oxidative Stress Induced Pyroptosis. *Journal of Ethnopharmacology*, **316**, Article 116667. https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116667

[30] Li, G., Liu, C., Yang, L., Feng, L., Zhang, S., An, J., *et al*. (2023) Syringaresinol Protects against Diabetic Nephropathy by Inhibiting Pyroptosis via NRF2-Mediated Antioxidant Pathway. *Cell Biology and Toxicology*, **39**, 621-639. https://doi.org/10.1007/s10565-023-09790-0

[31] 赵沛东, 郭闫闫, 任相阁, 等. 雷公藤及其活性成分治疗糖尿病肾病的作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2026, 32(7): 352-362.

[32] Jin, J. and Zhang, M. (2024) Exploring the Role of NLRP3 Inflammasome in Diabetic Nephropathy and the Advancements in Herbal Therapeutics. *Frontiers in Endocrinology*, **15**, Article ID: 1397301. https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1397301