

# 中医药治疗糖尿病肾病的机制研究

夏城东 丁学屏 叶伟成

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病(DM)常见的慢性微血管并发症,其病因和发病机制尚未完全阐明。一般认为,主要包括肾小球高滤过、生化代谢紊乱(多元醇途径、蛋白质非酶糖化及脂质代谢异常等)、氧化应激、蛋白激酶 C 活化、细胞因子异常分泌(包括 IL-1, IL-6, TGF-β, TNF, PDGF, IGF, ET, NO 等),血液流变学变化及遗传易感性等多因素相互影响,最终导致 DN 的发生<sup>(1,2)</sup>。近年来,有关 DN 的中医药研究取得一定进展,本文试就中医药治疗 DN 的机制研究综述如下。

## 1 减轻基底膜增厚,抑制系膜增生

高彦彬观察止消通脉宁(含黄芪、生地、莪术、鬼箭羽、大黄等)对链尿佐菌素(STZ)诱导 DM 模型大鼠肾脏肥大的影响,结果表明:该方可明显减轻肾小球基底膜(GBM)增厚,抑制系膜基质增加<sup>(3)</sup>。黄翠玲组方济肾汤(黄芪、生地、益母草、葛根、丹参各 30g,玄参、女贞子、麦冬、川芎各 15g,桃仁、水蛭各 10g)可明显降低 DM 大鼠肾重/体重比值,减少 GBM 厚度及系膜 PAS 阳性染色区体密度<sup>(4)</sup>。橙皮苷、大黄酸、黄芪注射液也均能抑制 DM 大鼠肾小球系膜增生<sup>(5-7)</sup>。益肾化浊注射液(由益母草、三七等组成)可明显下调高糖培养肾小球系膜细胞纤维连接蛋白(FN)mRNA 的高表达,减少系膜细胞 FN 过度合成<sup>(8)</sup>。

## 2 降低肾小球高滤过

石巧荣组方天荔汤(含天花粉、荔枝核、黄芪、知母、女贞子、牛膝、赤芍、白芥子等),发现该方能明显降低 DM 大鼠内生肌酐清除率(CCr)及尿白蛋白排泄率(AER),降低血浆肾素(PRA)、血管紧张素 II(Ang-II)水平,与开搏通组比较无明显差异<sup>(9)</sup>。桑雁运用糖肾康胶囊(含黄芪、当归、丹参、桃仁、赤芍、川芎、益母草)加常规西药治疗 DN 患者,经治 6 周后,中西医结合治疗组尿白蛋白平均下降 81.60mg/dl,血栓素 B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>)下降,6-酮-前列腺素 F<sub>1α</sub>(6-keto-PGF<sub>1α</sub>)增高, TXB<sub>2</sub>/6-keto-PGF<sub>1α</sub> 比值下降,肾小球滤过分数下降,与西药组比较差异有显著性<sup>(10)</sup>。祁忠华观察黄芪对早期 DM 大鼠血流动力学的影响,结果发现黄芪可使模型大鼠升高的肾血浆流量(RPF)、肾小球滤过率(GFR)部分降

低<sup>(11)</sup>。

## 3 抑制蛋白非酶糖化及醛糖还原酶活性

止消通脉宁能明显降低 DM 大鼠肾脏皮质糖基化中间产物 5-羟甲基糠醛(5-HMF)含量及糖基化终产物(AGEs)含量<sup>(12)</sup>。济肾汤能减少 DM 大鼠肾皮质 5-HMF 释放量和肾小球系膜区硝基四氮唑蓝(NBT)染色强度<sup>(13)</sup>。橙皮苷能降低 DM 大鼠肾组织 AGEs 含量<sup>(5)</sup>。槲皮素能降低 DM 大鼠肾皮质糖化产物 pentosidine 及 AGEs 含量<sup>(14)</sup>。大黄醇提取物能明显减少 DM 大鼠肾皮质 5-HMF 释放量和 NBT 染色强度<sup>(15)</sup>。梁晓春组方筋脉通(含生黄芪、生地、丹参、葛根、水蛭、菟丝子、女贞子、桂枝等)能明显降低 DM 大鼠红细胞山梨醇(SNS)浓度,红细胞醛糖还原酶(AR)活性有下降趋势<sup>(16)</sup>。董砚虎应用黄芩武治疗 DN 患者 32 例,治疗组外周血红细胞 AR 活性显著降低,其下降值与血糖下降无相关性<sup>(17)</sup>。动物实验也表明,黄芩武、黄连素能明显降低 DM 大鼠肾脏 AR 活性,尿蛋白呈下降趋势,其作用与 AR 抑制剂 Sorbinil 相似<sup>(18)</sup>。槲皮素能明显降低 DM 大鼠肾组织 SNS 含量<sup>(19)</sup>。

## 4 调节细胞因子

止消通脉宁能下调 DM 大鼠肾脏诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的高表达<sup>(20)</sup>。运用糖肾康(含缬丝水、水蛭、大黄、黄连、枸杞子、山茱萸、山药、麦冬、西洋参、肉桂、益母草、泽泻、玉米须、丹参等)治疗 DN,患者尿白介素-6(IL-6)显著下降,西药组无明显改变<sup>(21)</sup>。黄芪注射液能减少 DM 大鼠血、尿肿瘤坏死因子-α(TNF-α)含量<sup>(7)</sup>;明显下调 DM 大鼠肾脏皮、髓质 iNOS 高表达<sup>(11)</sup>。黄芪尚能抑制 DM 大鼠肾皮质转化生长因子-β(TGF-β)的过度表达<sup>(22)</sup>。大黄酸明显降低 DM 大鼠肾小球 TGF-β<sub>1</sub> 高表达<sup>(6)</sup>。

## 5 抗氧化,纠正脂质代谢紊乱,改善微循环

李青应用糖安康(含明沙参、黄芪、山茱萸、枸杞子、海马、蜈蚣、金樱子、猪苓、芡实、丹参、红花等)治疗 DN 患者,该方能降低患者血清胆固醇(TC)、甘油三酯(TG),升高高密度脂蛋白(HDL-C),降低全血粘度、血浆粘度及还原粘度,降低纤维蛋白原及红细胞变形指数,降低动脉硬化指数<sup>(23)</sup>。济肾汤能明显降低 DM 大鼠血清 TC、TG,升高 HDL-C,提高 DM 大鼠肾脏超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶(CAT)活性,降低肾脏和尿液脂质过氧化物丙二醛(MDA)水平<sup>(13)</sup>。黄蜀葵花

醇提取物可使 DN 患者血 LPO、血浆超氧阴离子显著降低<sup>(24)</sup>。全小林观察水蛭对 DM 大鼠的影响,用药 6 个月,模型大鼠血清 TG 下降,组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)活性升高,纤溶酶原激活物抑制物(PAI)活性降低,谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性增强,MDA 含量下降<sup>(25)</sup>。提示水蛭具有减轻氧自由基损伤,抗脂质过氧化,改善血脂代谢及增强纤溶活性等作用。

## 6 降低血糖

王海松组方益肾糖泰颗粒(含黄芪、太子参、淫羊藿、枸杞子、当归、红花、猪苓、防己等),发现该方能有效改善 DM 大鼠异常升高的血糖、HbA<sub>1c</sub> 水平<sup>(26)</sup>。体外培养表明,大黄酸能明显抑制 TGF- $\beta_1$  所导致的小鼠肾小球系膜细胞葡萄糖转运蛋白 1(GLUT1)高表达,降低葡萄糖摄入的异常增高<sup>(27)</sup>。戴春笋也发现,大黄酸对 DM 大鼠有轻度降血糖作用,并降低肾小球 GLUT1mRNA 的表达<sup>(6)</sup>。

## 7 结语

中医药治疗 DN 通过多途径多环节发挥作用,研究取得一定成绩,但也存在一些问题。(1)实验动物模型单一,不能体现中医证的差异,造模周期与 DN 病程发展相关性研究缺乏,临床观察例数较少,各项研究几乎均在取得一定临床疗效基础之上揭示其在某方面的可能作用机制,并几乎无一例外也取得成功,缺乏大样本前瞻性研究。(2)研究简单,重复较多,对中医辨证用药与各作用机制的关系不明确,证本质不清,尚难揭示中医药的整体作用机制,突破疗效限制的“瓶颈”。进一步研究应注意(1)应用多种实验方法进行动物造模,注意造模周期与 DN 发展的关系,并进行病证结合动物模型的大胆探索,加强临床前瞻性大样本研究,遵循随机、对照、盲法等原则进行科研设计。(2)应用现代科技手段,特别是分子生物学技术的应用,从分子水平整体揭示中药的多靶点作用,并尽可能引入证的概念,揭示证的本质差异,以期明确中医辨证与各作用机制的关系,有望突破疗效限制的“瓶颈”。

## 参 考 文 献

- Daniel PE, Rifkin. Diabetes mellitus. 5th ed. Beijing: Science Press, 2000:971—1008.
- Jean DW, Daniel WF, Henry MK, et al. Williams textbook of endocrinology. 9th ed. Beijing: Science Press, 2001:1014—1022.
- 高彦彬,刘铜华,吕仁和. 止消通脉宁对糖尿病大鼠肾功能及肾脏病理的影响. 见:丁学屏主编. 糖尿病中医研究进展. 上海:上海科技教育出版社, 2000:137—143.
- 黄翠玲,李才,邓义斌,等. 济肾汤对糖尿病大鼠肾脏病变的影响. 中国中西医结合杂志 1997;17(11):676—678.
- 王新嘉,何国芬,张辉,等. 橙皮苷对 STZ 糖尿病大鼠肾脏功能和形态的影响. 中华内分泌代谢杂志 1996;12(1):34—36.
- 戴春笋,刘志红,陈惠萍,等. 大黄酸治疗 STZ 诱导糖尿病大鼠的远期实验研究. 肾脏病与透析肾移植杂志 1999;8(5):413—419.
- 石君华,章如虹,黄芪对实验性糖尿病大鼠肾脏保护作用的实验研究. 中国中医药科技 1999;5(5):314—316.
- 李岩,陈香美,张发荣,等. 益肾化浊注射液对高糖培养肾小球系膜细胞表达 FN 及 PAI-1mRNA 的影响. 北京中医药大学学报 2000;23(2):33—35.
- 石巧荣,欧阳忠兴. 天荔汤对实验性糖尿病大鼠早期肾脏病变的影响. 湖北中医杂志 1999;21(3):139—140,144.
- 桑雁,王宪波,韩清,等. 糖肾康胶囊治疗糖尿病肾病的临床观察. 中国中西医结合杂志 1996;16(7):398—401.
- 祁忠华,林善锁,黄宇峰. 黄芪改善糖尿病早期肾血流动力学异常的研究. 中国糖尿病杂志 1999;7(3):147—149.
- 徐丽梅,刘连起,于秀辰,等. 止消通脉宁对糖尿病大鼠肾脏胶原非酶糖化的影响. 北京中医药大学学报 2000;23(3):24—26.
- 邓义斌,李才,黄翠玲,等. 济肾汤对糖尿病大鼠肾脏病变改善作用的机制. 中华肾脏病杂志 1997;13(4):195—198.
- 徐向进,张家庆,黄庆玲. 槲皮素对糖尿病大鼠肾脏非酶糖化及氧化的抑制作用. 中华内分泌代谢杂志 1998;14(1):34—37.
- 黄翠玲,李才,邓义斌,等. 大黄对糖尿病大鼠肾组织非酶促糖基化的影响. 中国糖尿病杂志 1996;4(2):103—106.
- 梁晓春,张宏,郭赛珊,等. 筋脉通对糖尿病大鼠坐骨神经传导速度、醛糖还原酶及山梨醇浓度的影响. 中国糖尿病杂志 2000;8(1):37—39.
- 董砚虎,逢力男,王秀军,等. 黄芩甙治疗糖尿病肾病疗效观察. 山东医药 1998;38(12):7—8.
- 刘长山,董砚虎,逢力男,等. 中药黄芩甙与黄连素对糖尿病鼠醛糖还原酶活性作用的观察. 中国糖尿病杂志 1996;4(3):163—166.
- 毛晓明. 槲皮素对糖尿病大鼠肾脏的保护作用. 江苏医药 1999;25(9):670—671.
- 赵雁,王耀献,黄启福,等. 止消通脉宁对实验性糖尿病大鼠早期肾脏一氧化氮合酶基因表达的影响. 见:丁学屏主编. 糖尿病中医研究进展. 上海:上海科技教育出版社, 2000:125—127.
- 宋海翔,李琪,杨春晓. 糖肾康对糖尿病肾病患者尿白蛋白介素 6 的影响. 山东中医药大学学报 1999;23(4):191—193.
- 徐郁杰,张庆怡,陆敏,等. 黄芪对糖尿病大鼠肾皮质 TGF- $\beta$  表达的影响. 中华内分泌代谢杂志 1998;14(5):312—314.
- 李青,张国娟,冯蓉,等. 糖安康治疗糖尿病肾病临床研究. 成都中医药大学学报 1999;22(1):23—25.

24. 余江毅, 熊宁宁, 郭惠芳, 等. 黄蜀葵花醇提物治疗糖尿病肾病的临床观察. 中国中西医结合杂志 1995; 15(5): 263—265.

25. 全小林, 周水平, 赵静波, 等. 水蛭对糖尿病大鼠肾功能的防治作用及其机制. 见: 丁学屏主编. 糖尿病中医研究进展. 上海: 上海科技教育出版社, 2000: 153—155.

26. 王海松, 谢春光. 益肾糖泰颗粒对糖尿病大鼠肾脏病变的影

响. 成都中医药大学学报 2000; 23(1): 49—57.

27. 章精, 刘志红, 李颖健, 等. 大黄酸对体外培养小鼠肾小球系膜细胞葡萄糖转运蛋白 1 表达及葡萄糖摄入的影响. 中华内分泌代谢杂志 1999; 15(4): 229—232.

(收稿 2001-03-14 修回 2001-10-17)

## 千龙合剂防治小儿反复呼吸道感染的临床观察\*

张国熙<sup>1</sup> 叶锡洪<sup>1</sup> 林胜英<sup>1</sup> 沈春晖<sup>1</sup> 罗蓉<sup>1</sup> 顾为望<sup>2</sup> 曲利芝<sup>2</sup>

我们用千龙合剂治疗小儿反复呼吸道感染(以下简称复感)患儿 70 例, 并与用核酪口服液治疗的 50 例作对照, 现报告如下。

**临床资料** 按全国小儿呼吸道学术会议拟定的复感诊断标准[中华儿科杂志 1988; 26(1): 407]确诊。120 例属门诊患儿, 随机分为两组, 治疗组 70 例, 男性 39 例, 女性 31 例; 年龄 1.5~7 岁, 平均 3.1 岁, 病程 8 个月~2 年, 平均 1.5 年, 就诊时病种: 支气管炎 40 例, 肺炎 27 例, 上呼吸道感染(简称上感) 3 例; 中医辨证(参照《中医儿科学》)均属肺阴虚夹热型。对照组 50 例, 男性 30 例, 女性 20 例, 年龄 1.5~8 岁, 平均 3.2 岁, 病程 8 个月~2 年, 平均 1.5 年, 就诊时病种: 支气管炎 28 例, 肺炎 15 例, 上感 7 例, 两组一般资料比较差异无显著性, 具有可比性。

**治疗方法** 治疗组采用千龙合剂(含太子参、麦冬、白芍、千层纸、龙利叶、石斛等, 由广东省东莞市莞城医院药剂科配制, 每 100ml 含生药 60g), <2 岁每次 50ml, 2~6 岁, 每次 80ml; >6 岁, 每次 100ml, 隔日 1 次, 连用 3 个月。对照组采用核酪口服液(含核酪水解液、酪蛋白水解液等, 上海旭东海普药业有限公司生产, 每瓶 10ml), 隔日服 10ml, 连用 3 个月。两组如发生急性呼吸道感染时, 停用上述药物, 按中医辨证治疗。如出现支气管炎、肺炎时, 配合西药抗生素, 并对症治疗, 两组患儿在全程治疗中未添加其他影响免疫功能的药物。

后免疫指标恢复正常或明显改善。显效: 具备以上 4 项中任何 3 项; 有效: 具备上述 4 项中任何 1~2 项; 无效: 上述 4 项均无改善。

**2 疗效** 治疗组 70 例, 显效 48 例(68.6%), 有效 18 例(25.7%), 无效 4 例(5.7%), 总有效率 94.3%; 对照组 50 例, 显效 26 例(52.0%), 有效 19 例(38.0%), 无效 5 例(10.0%), 总有效 90.0%。两组比较差异无显著性( $P > 0.05$ )。

**3 两组患儿治疗前后 IgG、IgA 和补体 C<sub>3</sub> 测定结果** 见表 1。治疗组患儿治疗前血清中补体 C<sub>3</sub> 的含量低于对照组( $P < 0.01$ ) 治疗后与治疗前比较 IgG、IgA、补体 C<sub>3</sub> 有所提高( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ) 对照组治疗后只有 IgG 有所提高( $P < 0.05$ ) 两组治疗后 3 项指标比较差异无显著性( $P > 0.05$ )。

表 1 两组治疗前后的免疫功能比较 (g/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	IgG	IgA	补体 C <sub>3</sub>
治疗	24 治疗前	8.40 ± 2.21	1.39 ± 0.42	0.76 ± 0.14 <sup>△</sup>
	治疗后	9.82 ± 2.03**	1.61 ± 0.56*	0.85 ± 0.17*
对照	14 治疗前	8.82 ± 2.13	1.44 ± 0.58	0.89 ± 0.67
	治疗后	9.65 ± 2.77*	1.59 ± 0.52	0.91 ± 0.11

注: 与本组治疗前比较, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ ; 与对照组治疗前比较, <sup>△</sup>  $P < 0.01$

**4 治疗组有 24 例患儿在治疗后做尿素氮及谷丙转氨酶检查, 结果均属正常。**

**讨 论** 小儿反复呼吸道感染是学龄前儿童的多发病。本地区复感儿体质表现以阴虚为主, 反复呼吸道感染更伤气阴, 而邪热残留不解, 造成肺阴虚而有热象的病理变化。千龙合剂以太子参、麦冬、石斛等补肺养阴, 调整机体不足; 千层纸、龙利叶清除呼吸道慢性炎症, 起标本兼治的作用, 故服用后可见复感儿的发病频度、病种、病程皆比治疗前有明显改善, 免疫功能低下儿童有较明显提高。说明千龙合剂能抵抗细菌和病毒的感染, 以致能减少复感儿发病频度, 降低病种, 缩短病程的机理是在于提高机体的免疫水平。

(收稿 2000-04-06 修回 2001-07-12)

\* 广东省中医药管理局资助课题 (No. 98469)

1. 广东省东莞市莞城医院 (广东 523000) 2. 第一军医大学实验中心