· 综 述 ·

中药治疗糖尿病肾病的研究进展

刘冰洋^{1,2} 邹欣蓉^{1,2} 刘 琮^{1,2} 步世忠^{1,2}

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病最常见的血管并发症,在糖尿病患者中的发病率为20%~40%,已成为导致终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)最重要的单一因素^[1,2]。病理学研究发现DN是以肾小球基底膜增厚和系膜区增宽为基本特征的一种疾病^[3],其发病机制非常复杂,现已发现血流动力学异常、遗传因素、蛋白激酶C激活、氧化应激反应增强、肾素、血管紧张素II、促炎细胞因子和多种生长因子等因素均与DN的发生发展有关^[4,5]。

研究表明严格控制血糖值和血压值在正常范围能够显著延缓DN的进展。到ESRD期,只能通过透析或者肾移植进行治疗^[6]。目前临床上治疗DN使用的药物主要是血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体阻断剂,而这些单一药物治疗只是针对DN的某个特定的病因,并且长期服用有一定的副作用。伴随着全球各地区DN患者的人数逐年增加,寻找更合适的有效低毒副作用药物显得非常重要^[7-9]。中药在治疗DN的应用中,既能调控血压和降低血糖,还可以减少蛋白尿,改善肾功能,且毒副作用少,在治疗DN方面有较好的应用前景。本文就近年来单味药、中药有效成分及复方汤剂治疗DN的进展综述如下。

1 单味中药治疗糖尿病肾病

1.1 黄芪

黄芪为豆科草本植物,味甘性温,具有利尿消肿、益气固表、活血排毒及补中益气等作用。近年来的研究发现黄芪有防治糖尿病肾病的作用。邓文超等^[10]对链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的糖尿病大鼠模型应用黄芪干预治疗12周后,黄芪组大鼠24h尿蛋白定量、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, SCr)、Wnt4、 β -catenin及转化生长因子 β_1 (transforming growth factor β_1 , TGF- β_1)均明显下降,其作用机制可能是黄

芪具有下调Wnt4、 β -catenin及TGF- β_1 在肾间质中的表达,进而延缓糖尿病肾病大鼠肾间质纤维化进程的作用。刘星星等^[11]使用黄芪联合贝那普利治疗早期DN患者39例,研究发现患者的尿 β_2 -微球蛋白、尿微量白蛋白、尿白蛋白排泄率及血微球蛋白、TNF- α 、IL-6、TGF- β_1 、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等指标比单纯使用贝那普利治疗改善更为明显,推测黄芪对肾脏的保护机制可能与抑制TNF- α 、IL-6、TGF- β_1 、VEGF的表达有关。

1.2 大黄

为蓼科属多年生植物,性味苦寒,具有泻下通便、泻火解毒、利湿退黄、活血化甄等功效。熊智慧^[12]使用大黄治疗DN患者60例,发现治疗16周和24周的患者血脂及血、尿TGF- β_1 明显降低,证明大黄具有降低DN患者血脂和保护肾功能的作用。此外,郭俊等^[13]报道了运用大黄灌肠的方式延缓DN病情发展的报告,这为中药治疗DN提供了一种新的用药方式。

1.3 银杏叶

银杏叶是银杏科植物银杏的叶,味微苦,性平,具有益心、活血止痛、化湿止泻的功效。王岚等^[14]对72例早期糖尿病肾病患者进行随机分组,对照组(34例)使用前列地尔注射液静脉滴注治疗,治疗组(38例)使用前列地尔注射液和银杏叶注射液联合静脉滴注。治疗两周后,两组患者的24h尿微量白蛋白、血清总胆固醇(total cholesterol, TC)和甘油三酯(triglyceride, TG)等指标均降低,且治疗组比对照组降低更明显,推测银杏叶保护肾脏的功能与其能够改善血流动力学,调节多种氧化酶活性有关。甄丹等^[15]关于“银杏叶注射液联合替米沙坦治疗早期糖尿病肾病的临床观察”的研究也与王岚等人得出了相似的结果。

2 中药有效成分治疗糖尿病肾病

2.1 黄芪多糖

李志杰等^[16]采用黄芪多糖对STZ诱导的糖尿病大鼠进行8周的干预治疗,结果表明,治疗组大鼠BUN和Scr均有显著降低,且病理损伤较模型组减轻,nephrin和podocin两种蛋白的表达均增加,推测黄芪多糖可能通过维持足细胞nephrin和podocin的表达起到对肾脏的保护作用。叶伟

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81370165);宁波市科技创新团队项目(No. 2014B82002);宁波大学王宽诚基金资助项目

作者单位:1.浙江省病理生理学技术研究重点实验室(浙江315211);2.宁波大学糖尿病研究中心(浙江315211)

通讯作者:步世忠, Tel: 0574-87609607, E-mail: bushizhong@nbu.edu.cn

DOI: 10. 7661/CJIM. 2016. 12. 1527

兵等^[17]对 63 例 DN 患者的随机对照研究显示:黄芪多糖可能通过改善血液流变学,降低血糖等方式有效改善糖尿病肾病患者的临床症状,使恒压下降,降低 24 h 尿蛋白,并且显著改善肾功能,对肾脏起到一定的保护作用。

2.2 葛根素 Zhong FY 等^[18]对 STZ 诱导的 DN 大鼠模型分别使用洛沙坦和葛根素进行 7 天的干预治疗,研究发现,葛根素组小鼠的氧化应激反应和蛋白质巯基亚硝基化被明显抑制,且大鼠肾脏中基质金属蛋白酶-9 (MMP) mRNA 和蛋白质表达量也显著降低;该试验首次证明了葛根素通过下调 MMP 来治疗早期 DN。王昌等^[19]采用缬沙坦联合葛根素治疗 DN 患者 34 例,发现两组患者 TC、TG、LDL-C、尿白蛋白排泄率、纤维蛋白原较治疗前均有下降,而且比单纯使用缬沙坦治疗效果好;推测改善机体氧化应激状态是葛根素延缓 DN 发展的机制。吴伟等^[20]使用 Meta 分析的方法对 9 篇关于葛根素治疗早期 2 型糖尿病肾病的随机对照研究进行分析发现,葛根素具有降低空腹血糖和减少尿微量白蛋白的作用,这成为葛根素作为治疗 DN 有效药物提供一定的证据。

2.3 川芎嗪 在临床研究方面,苏保林等^[21]对 46 例 DN 患者在常规西医治疗的基础上加用芎嗪注射液,治疗 14 天后测得,患者 TGF- β_1 、CRP、IL-6 水平较治疗前均降低,而且疗效优于仅使用常规西医治疗的患者;推测川芎嗪保护肾功能的机制可能与其降低炎症因子水平,延缓肾脏纤维化进程有关。杨林等^[22]对 9 篇中 492 例 DN 患者关于川芎嗪注射液治疗糖尿病肾病的随机对照试验进行 Meta 分析,结果显示,与常规治疗组相比,联用川芎嗪组可显著降低 DN 患者 24 h 尿清蛋白排泄率、24 h 尿白蛋白排泄率、24 h 尿蛋白定量及 SCr,并且所有纳入研究的患者未发现严重的不良反应。

2.4 雷公藤多苷 赵芊等^[23]采用高脂饮食联合 STZ 诱导的 DN 大鼠模型,使用雷公藤多苷干预治疗 12 周后,病理分析显示大鼠肾小球、小管间质及足细胞病变明显减轻,免疫组化结果显示肾脏皮质 nephrin 蛋白表达明显增加;推测雷公藤多苷可能通过上调 nephrin 的表达来减轻 DN 组细胞损害。吴胜斌等^[24]对 33 例 DN 患者联用缬沙坦和雷公藤多苷进行治疗,结果表明患者的 UTP、SCr、IgG 和补体 (C3, C4) 的水平均有降低,而且比单纯使用缬沙坦的患者下降更明显,考虑雷公藤多苷可通过抑制免疫细胞增殖,减少抗体、补体的作用减轻 DN 患者肾脏纤维化,进而起到保护肾功能的作用。

2.5 小檗碱 唐丽琴等^[25]使用混有小檗碱的培养液对 DN 大鼠模型的肾小球系膜细胞进行培养,24 h 后进行 MTT 法和 ELISA 法检测发现,与正常培养的细胞相比加入小檗碱培养的肾小球系膜细胞增殖较慢,TGF- β_1 表达显著降低,而 cAMP 的表达增高;推测肾小球系膜细胞是小檗碱的作用的靶点之一,小檗碱可能通过抑制肾小球系膜细胞增殖和分泌起到延缓 DN 发展的作用。

3 中药复方治疗糖尿病肾病

3.1 六味地黄丸 六味地黄丸出自北宋钱乙的《小儿药证直诀》,由熟地、山药、山茱萸、泽泻、茯苓、牡丹皮等六味药组成,具有滋补肾阴的功效。韦道明等^[26]采用六味地黄丸对 STZ 诱导的 DN 大鼠模型干预治疗 8 周后,结果 DN 大鼠的尿微量白蛋白含量、尿 β_2 微球蛋白含量、血浆胰高血糖素、垂体生长激素水平均显著降低,推测六味地黄丸可通过调控糖代谢调节激素来保护肾功能。刘朝菊^[27]对 30 例 DN 患者给予常规西药加服六味地黄丸治疗两个月。结果显示,患者血液流变学指标、生化指标、肾功指标较治疗前均下降,疗效优于仅使用常规西药的患者,证明六味地黄丸能通过多种途径延缓 DN 病情发展。

3.2 当归补血汤 当归补血汤出自金元时期李杲所著的《内外伤辨惑论》,由黄芪和当归两味药以 5:1 比分组,有补气生血之功效。Ke HL 等^[28]使用混有当归补血汤的培养液对离体的肾小球系膜细胞进行培养,然后对上述细胞和正常培养细胞分别进行 MTT 和 ELISA 检测,结果发现当归补血汤干预培养的肾小球系膜细胞增殖明显受到抑制,并且细胞外基质蛋白的表达也大幅减少,该研究显示了当归补血汤在治疗早期 DN 的价值。周必发等^[29]对 61 例 DN 患者采用常规治疗加服当归补血汤的治疗方案,4 周后发现加服当归补血汤的患者尿酸、Cr、BUN 改善优于对照组 ($P < 0.05$),24 h 尿微量白蛋白排出明显低于对照组 ($P < 0.01$)。

3.3 真武汤 真武汤出自东汉名医张仲景所著《伤寒杂病论》,主要由茯苓、芍药、白术、生姜、附子、炮去皮、破八片等药组成,具有温阳利水的功效。Cai Y 等^[30]的实验显示真武汤可以通过抑制肾素血管紧张素系统来调节 nephrin 和 podocin 的表达,进而起到保护足细胞免受损伤的作用。胡昌珍等^[31]通过观察 68 例 DN 患者的治疗情况,发现在常规治疗的基础上加服真武汤的有效率 (88.2%) 要显著高于单纯常规治疗的有效率 (67.6%),该研究表明在常规治疗的基础上加服真武汤可以显著改善患者肾功能。

4 展望 DN 是糖尿病最常见的慢性并发症之一,目前尚缺乏合适的治疗药物。总结近年来中药治疗 DN 方面的研究,可以发现中药能够通过改善血流动力学、抑制促炎细胞因子、减弱氧化应激反应、抑制肾素血管紧张素系统等多种途径减缓糖尿病肾病的发展;而且中药毒副反应少,非常适合需要长期服药的 DN 患者。另外,中药能改善 DN 患者早期的症状,因此加强中药治疗早期 DN 相关机制的研究对 DN 的早期症状改善及减缓病情进展均有积极意义。然而目前对中药的研究偏向于中药复方和单体方向,在中药有效活性物质方面的病例对照资料相对较少,这很大程度上限制了中药在治疗 DN 机制的研究及临床推广应用。

参 考 文 献

- [1] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2014 [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(Suppl 1): S14-S80.
- [2] Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(15): 1127-1133.
- [3] Lehmann R, Schleicher ED. Molecular mechanism of diabetic nephropathy [J]. *Clin Chim Acta*, 2000, 297(1-2): 135-144.
- [4] Arora MK, Singh UK. Molecular mechanisms in the pathogenesis of diabetic nephropathy: an update [J]. *Vascul Pharmacol*, 2013, 58(4): 259-271.
- [5] Vinod PB. Pathophysiology of diabetic nephropathy [J]. *Clin Queries: Nephrol*, 2012, 1(2): 121-126.
- [6] UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of microvascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 [J]. *BMJ*, 1998, 317(7160): 703-713.
- [7] Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy [J]. *Ann Intern Med*, 2003, 138(7): 542-549.
- [8] Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of Ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy [J]. *Lancet*, 2000, 355(9200): 253-259.
- [9] Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVETS): a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2003, 290(21): 2805-2816.
- [10] 邓文超, 方敬爱. 黄芪对糖尿病肾病大鼠肾间质 Wnt/ β -catenin 及 TGF- β_1 信号通路表达的影响 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2012, 13(7): 571-574, 后插 1-2.
- [11] 刘星星, 孟晓, 刘斌. 黄芪注射液对早期糖尿病肾病患者尿白蛋白及细胞因子的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(9): 311-315.
- [12] 熊智慧. 大黄对糖尿病肾病患者血脂及 TGF- β_1 水平的影响研究 [J]. *海南医学院学报*, 2012, 18(8): 1066-1068.
- [13] 郭俊, 陈莉明, 常宝成, 等. 大黄为主中药灌肠治疗 2 型糖尿病肾病的研究 [J]. *临床荟萃*, 2011, 26(18): 1595-1598.
- [14] 王岚, 王海燕, 程万里, 等. 前列地尔联合银杏叶注射液治疗早期糖尿病肾病的疗效观察 [J]. *中国医药指南*, 2013, 11(18): 175-176.
- [15] 甄丹, 冯湘平. 银杏叶注射液联合替米沙坦治疗早期糖尿病肾病的临床观察 [J]. *天津药学*, 2012, 24(6): 33-35.
- [16] 李志杰, 张悦, 刘煜敏, 等. 黄芪多糖对早期糖尿病肾病大鼠足细胞 nephrin 和 podocin 表达的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2011, 27(9): 1772-1776.
- [17] 叶伟兵, 黄嘉欣, 赵琦. 黄芪多糖治疗糖尿病肾病的临床观察及其对肾脏保护作用的研究 [J]. *亚太传统医药*, 2010, 6(12): 34-35.
- [18] Zhong YF, Zhang XW, Cai XF. Puerarin attenuated early diabetic kidney injury through down-regulation of matrix metalloproteinase 9 in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e85690.
- [19] 王昌, 张莉, 刘伟宁. 缬沙坦联合葛根素治疗早期糖尿病肾病临床观察 [J]. *中国医药*, 2012, 7(8): 975-978.
- [20] 吴伟, 朱章志, 李红, 等. 葛根素治疗早期 2 型糖尿病肾病的 Meta 分析 [J]. *中成药*, 2013, 35(7): 1399-406.
- [21] 苏保林, 李敬, 陈刚毅. 川芎嗪对糖尿病肾病患者炎症因子及 TGF- β_1 的影响 [J]. *陕西中医*, 2012, 33(8): 976-977.
- [22] 杨林, 邵文斌, 姚广玉, 等. 川芎嗪注射液治疗糖尿病肾病系统评价 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2011, 18(8): 26-29.
- [23] 赵芊, 郑妙艳, 李玉荣, 等. 雷公藤多苷对糖尿病肾病大鼠肾组织结构及足细胞 nephrin 蛋白表达的影响 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2012, 32(4): 227-230, 封 3.
- [24] 吴胜斌, 曹振东, 张薇, 等. 雷公藤多苷联合缬沙坦治疗大量蛋白尿糖尿病肾病临床观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2012, 21(4): 394-395.
- [25] 唐丽琴, 吕飞, 刘圣, 等. 小檗碱对糖尿病肾病大鼠肾

- 小球系膜细胞增殖和分泌 TGF- β_1 的影响[J]. 中成药, 2012, 34(4): 613-616.
- [26] 韦道明, 朱雪红, 郑士荣, 等. 糖尿病肾病大鼠糖代谢调节激素改变及六味地黄丸对其的影响[J]. 深圳中西医结合杂志, 2012, 22(6): 333-335.
- [27] 刘朝菊. 六味地黄丸辅治 2 型糖尿病肾病疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2012, 28(10): 850-851.
- [28] Ke HL, Zhang YW, Zhou BF, et al. Effects of Danggui Buxue Tang, a traditional Chinese herbal decoction, on high glucose-induced proliferation and expression of extracellular matrix proteins in glomerular mesangial cells [J]. Natural Product Res, 2012, 26(11): 1022-1026.
- [29] 周必发, 陆备军, 陈明军, 等. 当归补血汤对糖尿病肾病患者肾脏保护的研究[J]. 医学信息(上旬刊), 2011, 24(4): 1916-1917.
- [30] Cai Y, Chen J, Jiang J, et al. Zhen-wu-tang, a blended traditional Chinese herbal medicine, ameliorates proteinuria and renal damage of streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2010, 131(1): 88-94.
- [31] 胡昌珍, 姬水英, 王东. 真武汤治疗糖尿病肾病 68 例[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(24): 5565-5566.
- (收稿:2014-03-26 修回:2016-10-09)

第九次全国中西医结合内分泌代谢病学术大会暨糖尿病高峰论坛在北京召开

由中国中西医结合学会内分泌专业委员会主办,北京中医药大学糖尿病研究中心、中国中医科学院广安门医院承办的“第九次全国中西医结合内分泌代谢病学术大会暨糖尿病高峰论坛”于 2016 年 10 月 21—24 日在北京隆重召开。大会共收到学术论文和摘要 102 篇,论文内容涉及专家笔谈、临床研究、实验研究及名医名家经验传承等,病种涵盖糖尿病及其并发症、甲状腺疾病、骨质疏松症、高尿酸血症、多囊卵巢综合征等。会议邀请国内从事中西医结合内分泌领域研究的 20 位知名专家做专题报告,系统综述了内分泌学领域的热点问题和进展,内容涉及糖尿病及其相关并发症,甲状腺疾病,血脂代谢紊乱,高尿酸血症及痛风等内分泌与代谢病,重点研讨了糖尿病和甲状腺疾病中西医结合研究新进展,并对内分泌代谢病中西医结合关键科学问题进行了探讨。

中国中医科学院广安门医院林兰教授报告了“糖尿病三型辨证临床应用及机理研究”;北京中医药大学高思华教授报告了“降糖消渴颗粒 KK-Ay 小鼠糖脂代谢与脂肪组织产热功能的影响研究”;辽宁中医药大学附属医院于世家教授介绍了当前糖尿病神经病变诊断治疗的新进展;中国中医科学院广安门医院魏军平教授结合当前糖尿病流行病学发展趋势,介绍了中西医结合防治糖尿病及慢性并发症的研究进展;大连中心医院高政南教授分析了转化医学与糖尿病的现状与展望,介绍了转化医学及国内外发展情况;山东中医药大学附属医院钱秋海教授阐述了甲状腺疾病及其对生殖系统与妊娠的影响,系统总结了中西医防治甲状腺疾病合并妊娠的措施及甲状腺疾病养生要点。

复旦大学附属中山医院高鑫教授认为,非酒精性脂肪肝是代谢紊乱的源头,非酒精性脂肪肝可明显增加肾脏病变、糖尿病及糖尿病并发症的患病率,研究证实了盐酸小檗碱的降糖作用,并证实其可明显降低胆固醇水平;辽宁中医药大学附属医院高天舒教授针对碘、硒、铁三种微量元素与甲状腺疾病的关系进行了论述;黑龙江省中医药科学院李显筑教授指出毒邪损络是糖尿病慢性并发症发生发展的重要环节,应重视脂毒、瘀血、痰浊等病邪在糖尿病慢性并发症中的作用;中国中医科学院广安门医院倪青教授提出糖尿病合并高尿酸血症的中医病机以肝、脾、肾亏虚为本,以湿浊毒邪浸淫为标,并从辨证论治、专方治疗、中成药治疗、单味药治疗、中医外治法等方面介绍了治疗现状;江苏省中医院余江毅教授提出了 DKD 所面临的临床难点即控制代谢紊乱、减轻肾脏病变、肾功能保护;青岛大学附属医院王颜刚教授探讨了痛风与血糖的关系,以及急性期痛风的中西药治疗;武汉同济医院杨明炜教授回顾并肯定了近年来中医药在防治糖尿病方面的研究成果,亦提出中医药防治糖尿病在临床与科研研究中所存在的问题与解决策略。

北京中医药大学东方医院杨晓晖教授提出心血管事件是 2 型糖尿病的主要致残和致死原因,介绍了糖尿病心脏病的发病机制、临床特点、危险因素的评估及预防和治疗等;李怡教授结合临床研究和案例,讲解了对于老年糖尿病患者的中医个体化综合治疗方案;华中科技大学同济医学院附属同济医院陆付耳教授介绍了脂肪代谢的机制,高脂血症发病机理、临床分型、临床表现以及治疗方法和治疗目标;北京世纪坛医院冯兴中教授主要介绍了糖尿病治疗过程中的人文实践;上海中医药大学附属龙华医院方邦江教授以糖尿病昏迷和甲亢危象为例,报告了中西医结合治疗内分泌代谢病急症的临床思维与实践;北京协和医院尹德海教授介绍了糖尿病肾病的中西医结合诊治进展;湖北中医药大学向楠教授介绍了内分泌疾病中药新药研发思路、选题原则、选题范围、选题方法等,并以甲状腺疾病、糖尿病、多囊卵巢综合征为例具体论述。

大会进行了内分泌专业委员会换届选举,成立了以魏军平教授为主任委员的第三届中国中西医结合学会内分泌专业委员会。会议期间,魏军平教授组织新一届专业委员会召开了第一次常委会会议,对专业委员会工作计划以及明年的会议安排进行了讨论,初步定于 2017 年 9 月下旬在山东举办。

此次会议是中西医结合内分泌代谢病领域的又一次学术盛会,会议展现了中西医结合治疗内分泌代谢病的优势和特色,促进了中西医结合内分泌代谢病领域的专家和学者之间的交流与合作,取得圆满成功。

(王秋虹 魏军平 供稿)