



中医药治疗糖尿病肾病机理探讨*

刘志超¹, 高晟玮¹, 王振兴¹, 唐 倩¹, 王保和^{2△}

1 天津中医药大学, 天津 301617; 2 天津中医药大学第二附属医院

[摘要] 糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN)发病机制复杂,西医学涉及遗传、糖代谢紊乱、血流动力学、氧化应激作用、炎症反应及细胞因子、自噬等多方面因素;中医学涉及肝肾阴虚、脾肾气虚、气阴两虚、气虚湿瘀、气血阴阳俱虚兼湿毒等多因素。国内众多研究表明使用中西医结合治疗方式效果更好,但今后应开展多中心合作,细化辨证分型和中药处方的标准化研究,运用现代循证医学手段,建立统一的临床疗效评价标准,并通过设计科学的临床试验,优化处方,寻求治疗DN的新途径、新方向。

[关键词] 糖尿病肾病;中医药;机制;综述

[中图分类号] R587 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2021)05-0148-04

Exploration into the Mechanism of Treating Diabetic Nephropathy by TCM Therapy

LIU Zhichao¹, GAO Shengwei¹, WANG Zhenxing¹, TANG Qian¹, WANG Baohe^{2△}

1 Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China;

2 Second Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM

Abstract The pathogenesis of diabetic nephropathy (DN) is complex, it involves many factors, such as heredity, glucose metabolism disorder, hemodynamics, oxidative stress, inflammatory reaction and cytokines, autophagy from the aspect of Western medicine; and many factors of *Yin* deficiency of liver and kidney, *Qi* deficiency of spleen and kidney, *Qi* and *Yin* deficiency, qi deficiency and damp stagnation, *Qi*, blood, *Yin* and *Yang* deficiency complicated with damp toxin from the angle of traditional Chinese medicine. Many researches in China demonstrate that the therapy of integrative medicine show better clinical effects, in the future, we should carry out multi center cooperation, refine the research of syndrome differentiation and standardization of traditional Chinese medicine prescription, use modern evidence-based medicine methods, establish a unified clinical efficacy evaluation standard, and optimize the prescription through the design of scientific clinical trials, so as to seek a new way and direction for the treatment of DN.

Keywords diabetic nephropathy; TCM; mechanism; review

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)目前糖尿病发展进程中最严重的并发症之一,现已成为终末期肾病的主要原因,亦是糖尿病患者的主要死亡原因之一。据流行病学统计报告显示,世界范围内的糖尿病患者将在2030年左右达3.66亿人次,同时DN患者人数将突破1亿^[1]。DN发病机制较为复杂,涉及遗传、糖代谢紊乱、血流动力学、氧化应激作用、炎症反应及细胞因子、自噬等诸多方面因素^[2]。

DN审其病因病机,可认为是一种本虚标实,虚实夹杂之证。《黄帝内经》载:“五脏柔弱,善病消瘵”,明确指出五脏虚弱是消渴及消渴肾病发病

的内因,体现了中医整体观辨证思路,印证了DN不是某一脏腑病变的结果,而是多脏腑功能失调的合并作用。有学者^[3]将本病的发生发展与肝脾肺肾相联系进行辨证理论分析;亦有学者^[4-5]从心肾不交论治DN,并认为其是DN发生发展的重要病机之一。DN常出现的痰湿水饮、瘀血、浊毒既为致病之标,也是病理产物,因此治疗时应标本兼顾,补虚祛邪并重。近年来DN的治疗成为医学关注的焦点之一,分期诊治是中西医一致认可的诊治方法,也是目前应用最多的一种诊治方案,随着疾病进程动态变化,治疗手段也不同^[6]。现今,DN在国际上公认的病程分期是Mogensen分期法,症

状较轻且尿蛋白可恢复正常的Ⅰ期、Ⅱ期,微量白蛋白尿期(Ⅲ期,也称为早期DN),大量白蛋白尿期(Ⅳ期)和病情严重的肾功能衰竭期(Ⅴ期)。中医根据证型可分为早期、中期、晚期。其中,早期相当于Mogensen分期Ⅰ~Ⅲ期,常见肝肾阴虚、脾肾气虚及气阴两虚;中期相当于Mogensen分期的Ⅳ期,常以正虚邪实为特征,以气阴两虚为主,常因脾肾亏虚而夹瘀、夹湿;晚期相当于Mogensen分期的Ⅴ期,以气血阴阳俱虚为主,兼实邪,湿毒上逆,肾功能逐渐衰竭^[7]。

1 中医不同证型及治疗

1.1 早期

1.1.1 肝肾阴虚 消渴内热日久,消耗津液,证属肝肾阴虚,患者常伴耳鸣头晕、腰膝酸软、视物模糊、舌红苔少、脉细弦等症状,治则为滋补肝肾。李新华教授^[8]常选用淡盐水送服加减六味地黄丸,其重用生地黄,气薄味厚,用以滋培肾水,取“壮水之主,以制阳光”之意。张法荣教授^[9]善用滋水清肝饮治疗,强调滋阴养血,清热疏肝。实验研究^[10]发现中药复方制剂六味地黄丸可以抑制TGF- β_1 -smad信号通路,进而保护肾脏功能;研究者还发现通过运用滋阴益水治疗肝肾阴虚之糖尿病肾病,能够改善血糖、血脂等指标,亦能够减低24 h尿蛋白、尿 β_2 -微球蛋白(Urine β_2 -microglobulin, β_2 -MG)、内生肌酐清除率(the endogenous creatinine clearance rate, Ccr),从而减少靶器官损伤,延缓DN进展^[11]。

1.1.2 脾肾气虚 《辨证录》中提到:“夫消渴之症,皆脾坏而肾败。”可见,消渴与脾肾两脏密切相关,薛青^[12]认为早期DN病机在于脾不摄精,肾气不固,精微下泄。临床常见小便频数或清长,或浑浊如脂膏,神疲乏力,不欲饮食,甚至肢体浮肿,舌淡胖苔薄白,脉细等表现;治法常益气补肾,健脾益肾摄精等。刘涛等^[13]研究发现益气补肾方联合西药较单独使用西药能提高脾肾气虚证患者临床疗效,认为作用机制可能与抑制DN患者炎症反应,改善血管内皮功能受损有关。陈莉等^[14]研究发现益气补肾法可降低早期DN脾肾气虚证患者尿白蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate, UAER)及24 h尿微量蛋白定量(urinary microalbumin, mAb),尿白蛋白/肌酐比值(Urinary albumin/creatinine ratio, UACR),降低超敏C反应蛋白(hypersensitive-C-reactive-protein,

hs-CRP),同型半胱氨酸(homocysteine, hCY)、胱氨酸蛋白酶抑制剂C(cystatin C, CysC),改善DN脾肾气虚证患者肾脏微炎症状态,进而改善临床症状。

1.2 中期

1.2.1 气阴两虚 疾病早期常以或气虚、或阴虚为始,日久亏耗,导致阴损及阳,阳损及阴,从而形成气阴两虚、脾肾亏虚,故此证常出现早期后段以及中期。此期主因病久,又常因虚致实,导致产生病理产物瘀、湿、痰等,在临床以气阴两虚夹瘀夹湿之证多见,临床表现常见乏力、纳呆、水肿、潮热及盗汗等。故治疗宜用益气养阴、活血通络、祛湿化浊等治法。马居里^[15]常用参芪地黄汤(党参、黄芪、生地黄、山药、泽泻、白术、丹参、山萸肉、牡丹皮)益气养阴利水,通过灵活化裁,临床屡见良效。孙晓泽等^[16]认为消渴方可气阴同补、补益脾肾、活血祛瘀,并通过实验研究发现,本方加减能够恢复气阴两虚夹瘀型患者机体凝血纤溶系统平衡,抑制炎症反应及氧化应激反应。王功衍等^[17-19]发现益气养阴活血法可有效降低DN气阴两虚型患者炎症因子水平,改善老年DN患者机体免疫功能等。

1.2.2 气虚湿瘀 瘀湿之标常夹杂在DN任何分期,多由素体多痰湿或饮食不当造成。周迪夷等^[20]对180例糖尿病患者进行了分层、横断面调查,发现DN具有本虚标实的特点,且随着病情进展,标实证候趋于多样,血瘀、湿邪贯穿病程始终。但临床最常见于中、后期的气阴两虚夹瘀夹湿患者,气阴两虚及阴阳俱虚阶段又常兼夹血瘀、湿浊。临床常见症状表现为周身浮肿、面色晦暗、小便少、纳呆泛恶、舌淡苔白腻、脉沉缓等;瘀血为主则表现肢体麻木、刺痛、双下肢浮肿、面色黧黑、舌质紫暗,脉沉细涩等;湿瘀同时存在常兼夹两证症状。孟祥震^[21]认为DN临床常根据湿邪夹杂侧重不同,通过祛风温阳清热等方法,以祛邪除湿。相关研究^[22-23]研究发现,活血通络,可通过多个机制改善病情,降低蛋白尿、调节凝血、减轻肾脏病理损伤等,有效改善肾功能。故无论在DN发病的任何时期,只要准确辨证论治,均对于DN的治疗起到一定作用。

1.3 晚期 气血阴阳俱虚兼湿毒。患者气阴两虚、脾肾气虚日久,以致阴阳俱虚,即进入病情发展的第三阶段,本阶段患者气血俱虚、阴阳俱衰,

亦常伴痰浊瘀阻。晚期相当于Mogensen分期的V期,是肾功能衰竭期。本期临床常见神疲肢冷、腰酸伴有尿浊,或见四肢浮肿兼尿少、面色黧黑、胸脘满闷,纳少呕恶等。中医治疗一般情况下阴阳双补,兼化痰去浊,活血化瘀,尤其重视补气,因终末阶段,本虚极重,血不可速生,补气方可化生气血阴阳。何光向等^[24]观察扶正蠲毒汤、益肾解毒汤(两方主要组成均以生黄芪、太子参、黄精、当归、大黄、泽泻等为主要中药)治疗DN致肾功能衰竭,发现其可改善内生肌酐清除率,降低血清肌酐(serum creatinine, Scr)和尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)。针对此阶段本虚重,病情变化快之特点,临床常用肾康注射液、黄芪注射液、红花注射液等中成药制剂,方便快捷,结合西药治疗,疗效显著。

2 中西医结合治疗DN及意义

DN作为糖尿病最常见的并发症之一,单纯西药治疗效果一般;临床常在基础治疗基础上辅助中药治疗,能够预防疾病的进一步发生发展^[25-27]。中医中药可通过多靶点、多途径、多方案动态治疗,可从病机入手补足西医治疗方案的短板。

2.1 遗传因素 遗传因素是DN发病机制之一,遗传物质相当于中医学中的肾精,即先天之本,miRNA作为一类微小核糖核酸与其他遗传物质共同影响蛋白表达,而在解剖的肾脏中已发现有大量miRNA与中医藏象理论中“肾藏象”的生理功能相关,虽然不能改变遗传因素,但可通过补肾中药对肾脏进行调节,有效干预DN发生发展。陶鹏宇等^[28]研究中医补肾治疗的机制可能与通过调控核转录因子- κ B(nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)及TGF- β_1 -smad信号等通路减轻DN炎症损伤和纤维化。于化新等^[29-30]研究发现中药治疗DN可纠正慢性肾衰水代谢紊乱,改善肾功能,延缓慢性肾衰的进展。

2.2 调节血流动力学 机体糖代谢紊乱、血流动力学异常也是DN发生的重要原因之一,相关研究^[31-34]发现中药制剂糖肾康、益糖康能够调节血流动力学、糖代谢异常,有效调控血管紧张素和内皮素,改善DN患者血黏稠度,提高胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗状态;临床辅助胰岛素进行中西医结合治疗,可控制患者血糖;且本方所含多种药物具有降压、抗氧化作用,能够预防血压升高和氧自由基等多种危险因素。

2.3 调控炎症因子 炎症细胞的异常是DN发病的一大机制,中医对于DN炎症的认识,归为虚痰瘀毒,治疗包含益气健脾法、温阳散寒法、化痰理气法、活血化瘀解毒法等多种方法,可与西医治疗联合,制定个体化治疗方案。研究发现不仅中药复方能够降低超敏CRP、TNF- α 和IL-6水平及炎症细胞因子水平,改善微炎症状态,延缓病情进展,单味药如黄芪、雷公藤、银杏叶等均有抗炎作用^[35]。

3 不足与展望

现代医学以及传统中医学从未停止过对糖尿病及DN的探索^[36-37]。国内众多研究表明中西医结合效果更好,与国外一些研究结论一致^[38-39]。但是无统一的中西医结合治疗指南,其原因之一是在对本疾病认识方面众多专家各有学术观点,虽然大体集中在脏腑及气血津液方面,病机总属本虚标实,然而对于分期以及证型分类,没有明确规范,因而没有统一的治疗方案标准。其次,对于特定分期的特定证型虽有大量研究表明中医药的优势^[40-41],但总体属小样本研究,且实验研究标准不同,对于本病的整体治疗效果还需进一步研究。因此,在今后的研究中,应开展多中心合作以及细化辨证分型和中药处方的标准化研究,运用现代循证医学手段,建立统一临床疗效评价标准,并通过科学的临床试验优化处方,寻求治疗的新途径、新方向。

参考文献

- [1] 张舒媛,王东超,李博,等. 糖尿病肾病研究进展[J]. 世界中医药, 2015, 10(10): 1621-1625.
- [2] 杨晓丹,巴应贵. 糖尿病肾病发病机制的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(51): 94-95.
- [3] 傅纪婷,杨芳,韩正,等. 糖尿病肾病之脏腑病机论[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(9): 1862-1863.
- [4] 汪悦,潘磊,杨阳,等. 从心肾不交论治糖尿病肾病[J]. 湖北中医杂志, 2018, 40(6): 42-44.
- [5] 孙卫卫,周静威,王耀献,等. 从“心肾相关理论”论治糖尿病肾病思路及方法[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(8): 727-728.
- [6] 惠晓丹,朱虹. 中医药治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. 世界中医药, 2016, 11(10): 2200-2203.
- [7] 王倩,严美花,李平. 糖尿病肾病中医证候的现代研究[J]. 世界中医药, 2018, 13(6): 1320-1324.
- [8] 杜旭勤,石立鹏,刘明怀,等. 李新华辨治糖尿病肾病经验[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(9): 39-41.
- [9] 谢慧敏,魏月,唐国娟,等. 张法荣教授运用滋水清肝饮治疗糖尿病肾病经验举隅[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(9):

- 91-92.
- [10] 李志杰,张悦,陆海英,等.六味地黄丸对糖尿病肾病大鼠肾组织TGF- β_1 -smad通路的影响[J].时珍国医国药,2017,28(8):1811-1814.
- [11] 张玉梅,李艳.滋阴益水颗粒治疗肝肾阴虚型糖尿病肾病患者的临床研究[J].中医临床研究,2018,10(1):14-15.
- [12] 薛青.针药并用治疗糖尿病肾病脾肾气虚兼痰瘀证临床研究[J].中医学报,2017,32(4):531-535.
- [13] 刘涛,高智,王建华,等.益气补肾方治疗糖尿病肾病IV期脾肾气虚证的临床观察[J].中华中医药学刊,2016,34(10):2557-2560.
- [14] 陈莉.益气补肾法治疗早期糖尿病肾病脾肾气虚证患者临床疗效观察及对hs-CRP、Hcy、Cys-C的干预作用[D].合肥:安徽中医药大学,2015.
- [15] 付建震,付剑楠,马居里.马居里参芪地黄汤治疗气阴两虚糖尿病肾病[J].实用中医内科杂志,2015,29(10):19-20.
- [16] 孙晓泽,谭高峰,刘爱华.消渴方加减对气阴两虚夹瘀型糖尿病肾病的内皮损伤、氧化应激及生化指标的影响[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(9):43-48.
- [17] 王功衍,张效科.益气养阴活血法治疗III期糖尿病肾病气阴两虚型60例临床观察[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(92):122-123.
- [18] 李雅丽.益气养阴活血通络汤对早期气阴两虚络阻型糖尿病肾病患者的疗效影响[J].医疗装备,2018,31(14):17-18.
- [19] 黎敏.益气养阴活血汤治疗气阴两虚兼血瘀型早期糖尿病肾病的疗效[J].临床医学工程,2018,25(6):795-796.
- [20] 周迪夷,赵进喜,牟新,等.糖尿病肾病分期证候分布特点研究[J].北京中医药大学学报(中医临床版),2012,19(1):38-41.
- [21] 周胜元,刘玥,付滨,等.孟祥震从湿辨治糖尿病肾病[J].河南中医,2017,37(1):58-60.
- [22] 刘利飞.化瘀通络中药对糖尿病肾脏病大鼠肾组织Notch和Hh信号通路表达的干预作用[D].石家庄:河北医科大学,2018.
- [23] 王峰,李建鹏.益肾活血方对糖尿病肾病患者(气阴两虚兼瘀血)凝血功能、血浆内皮素-1及降钙素基因相关肽的影响[J].中华中医药学刊,2017,35(5):1232-1235.
- [24] 何光向,郑宋明,郑红.扶正解毒汤治疗糖尿病肾病慢性肾功能衰竭40例临床观察[J].中国中医药科技,2012,19(5):442-444.
- [25] 吴晔,谭雯,蒋琳.丹芪益肾汤联合西医常规治疗早期糖尿病肾病疗效观察[J].河北中医,2020,42(3):410-414.
- [26] 王兰玉,李丽君.益气滋阴活血泄浊法治疗糖尿病肾病的临床观察[J].中医药信息,2019,36(2):81-84.
- [27] 俞仲贤,张文军,金仲达,等.益肾通络方联合西药治疗糖尿病肾病气虚血瘀证患者的临床疗效及对IL-6的影响[J].中国现代医生,2018,56(36):114-116.
- [28] 陶鹏宇,张悦.六味地黄丸通过调控NF- κ B及TGF- β /Smad双信号通路减轻糖尿病肾病炎症及纤维化[J].广州中医药大学学报,2019,36(2):245-250.
- [29] 于化新,王德山,单德红.右归丸对慢性肾衰大鼠肾脏水道蛋白2表达的影响[J].中华中医药学刊,2009,27(11):2445-2447.
- [30] 于化新,王德山,单德红.右归丸对阳虚型慢性肾衰大鼠肾功能的保护作用[J].辽宁中医药大学学报,2009,11(7):203-204.
- [31] 胡顺金,杨丽,吴幽婉,等.糖肾康对糖尿病肾病气阴两虚血瘀证患者血清MCP-1和ICAM-1水平的影响[J].云南中医学院学报,2017,40(3):33-36.
- [32] 石光.中药益糖康对糖尿病肾病大鼠尿蛋白血管紧张素II、内皮素-1的影响[D].沈阳:辽宁中医药大学,2014.
- [33] 张玲,李益明,王志方,等.益肾降糖汤对糖尿病肾病患者胰岛素抵抗及血清IGF-1表达的影响[J].中医学报,2018,33(10):1908-1912.
- [34] 李晓文,林兰,倪青,等.益智在糖尿病肾病中的应用及机制研究进展[J].河北中医,2020,42(7):1105-1109.
- [35] 黎雾峰,路建饶,王新华,等.中医辨治糖尿病肾病炎症状态的研究进展[J].上海中医药杂志,2014,48(2):91-93.
- [36] 张玉梅,杨丽霞,孟祥云.基于CNKI数据库分析葛根素治疗糖尿病的研究现状[J].西部中医药,2019,32(6):57-59.
- [37] 张之弘,杨丽霞,孟祥云,等.基于数据挖掘分析当归治疗糖尿病的研究现状[J].西部中医药,2019,32(4):74-78.
- [38] 赵瑞青.中西医结合治疗糖尿病肾病的疗效评价[J].深圳中西医结合杂志,2018,28(18):27-28.
- [39] 韩明珠,李晓华.中医药治疗早期糖尿病肾病的研究进展[J].中国医药导报,2018,15(29):42-45.
- [40] 董艳芳,吕树泉,王晓蕴,等.中西医结合分期分型辨证治疗老年糖尿病肾病的疗效[J].中国老年学杂志,2019,39(14):3379-3383.
- [41] 郭晓颖,张敏,魏政琴.黄芪桂枝五物汤加味辅治糖尿病肾病早期临床观察[J].西部中医药,2019,32(9):69-71.

收稿日期:2020-09-12

*基金项目:国家科技重大专项(民口)课题(2018ZX09734-002)。

作者简介:刘志超(1993—),男,在读博士研究生。研究方向:心脑血管疾病的中医药防治。

△通讯作者:王保和(1964—),男,博士研究生导师,教授,主任医师。研究方向:心脑血管疾病中医药防治。