

中医药治疗糖尿病肾病的研究进展

惠晓丹 朱 虹

(扬州大学临床医学院中西医结合实验室,扬州,225009)

摘要 综述近年来对糖尿病肾病的中医药治疗研究进展,以便为临床及实验研究提供理论基础和治疗依据。通过收集近五年来对中医药治疗糖尿病肾病的文献报道,对其进行归纳、分析和总结。从病因病机、治法、分期治疗、方药等方面阐述中医药治疗糖尿病肾病的研究进展。中医药对糖尿病肾病具有较好的治疗作用和临床应用价值。

关键词 糖尿病肾病;中医药治疗;研究进展

Research Progress of Diabetic Nephropathy Chinese Medicine Treatment

Hui Xiaodan, Zhu Hong

(The Laboratory of Combined Traditional Chinese and Western Medicine, Medical School of Yangzhou University, Yangzhou 225009, China)

Abstract To generalize the recent studies of diabetic nephropathy treated with Chinese medicine so as to provide theoretical basis and clinical evidence to clinical practice. Methods: Literatures about diabetic nephropathy by traditional Chinese medicine in recent five years were collected to analyze pathogenesis, therapy staging treatment and formula etc. Conclusion: Chinese medicine and has good effect and study value in treating diabetic nephropathy.

Key Words Diabetic nephropathy; Treatment of Chinese medicine; Study progress

中图分类号: R255.4 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.10.071

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)是糖尿病主要的慢性并发症之一,是一种较为常见的疾病,也是导致终末期肾病(End-stage renal Disease, ESRD)的主要原因。随着全球范围内的糖尿病患者的不断增加, DN 的患病率也随之提高。在西方国家 DN 是导致 ESRD 的首要病因(约占 35%),在我国这一比例也在逐年上升^[1]。DN 患者的肾小球基底膜增厚、血管通透性增加,肾小球滤过膜电荷选择性屏障受损,尿微量白蛋白滤过量超出肾小管的重吸收能力时,尿微量白蛋白含量即升高,因此尿微量白蛋白对判断肾小球的受损程度有重要价值,为国内外公认的糖尿病肾病早期预测指标^[2]。除了以白蛋白减少为治疗的靶目标的预防性治疗外,控制和延缓 DN 肾脏纤维化的病理进程、降低 DN 复发率,已成为人们着力解决的临床问题之一。晚近,人们运用中医药方法治疗 DN,在降低白蛋白、改善肾功能方面取得了一定的临床疗效。现综述如下。

1 病因病机

糖尿病肾病属于中医“消渴”“虚劳”“腰痛”“水肿”等疾病范畴。其早期症状与中医学消渴病的下消或肾消相似,后期则类于“水肿、尿浊、虚劳、关

格”等。究其病因病机,则为消渴日久,缠绵不愈,肾体劳衰,肾用失司,精微外泄,耗气伤血,阴损及阳,脏腑虚损,浊毒内停。病变脏腑主要为肝脾肾 3 脏,并涉及气血水 3 者,总属本虚标实^[3]。糖尿病肾病发病复杂,病因病机繁多。其发生机制涉及遗传、代谢、免疫、凝血和生长因子等诸多因素共同作用。马艳春^[4]等将糖尿病肾病病因归为先天禀赋不足,饮食失宜,情志不遂,劳欲过度,外感六淫,失治误治。贾海骅^[5]等将病因归为饮食肥甘、房劳、饮酒 3 大因素,病机统为津液耗伤。梁海洋^[6]认为消渴肾病的基本病机特点是本虚标实,本虚以脾肾亏虚为主,标实指痰浊、水湿、瘀血、毒邪等,其病理机制乃脾肾亏虚,肾虚血瘀,毒损肾络,肾络症瘕以及痰瘀互结。有人从脾肾亏虚立论,并且认为血瘀、湿热、痰浊、毒邪是消渴肾病发病的重要病理因素。崔玉枝^[7]则将 DN 病机归为肾元亏虚,气阴两虚,脏腑虚损、血瘀阻络,脾肾亏虚,毒损肾络一集三焦决渎失职。

2 治法研究进展

郭小舟^[8]等以益气养血法治疗早期 DN 患者 80 例。结果:临床疗效总有效率治疗组为 85.71%,对照组为 64.71%,2 组比较,差异有统计学意义($P <$

基金项目:江苏省中医药局科技项目计划(编号:LZ13194)

作者简介:惠晓丹(1991.10—),女,硕士研究生在读,研究方向:中西医结合临床肾病学, E-mail: 923032527@qq.com

通信作者:朱虹(1965.10—),男,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:中西医结合临床肾病学, E-mail: zhuhdr@126.com

0.05)。治疗后 2 组尿微量白蛋白排泄率(UAER)均较治疗前明显下降($P < 0.05$)。结论:益气养阴活血法能减轻肾脏损害程度,对早期 DN 有较好疗效。何泽^[9]等以解毒通络保肾法治疗 DN 患者 105 例,结果:中药治疗组给予消渴甚安胶囊治疗,其总有效率 88.6%,中药对照组予糖脉康胶囊治疗,其总有效率 62.9%,西药对照组给予洛汀新治疗,其总有效率 74.3%,治疗组与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.01$),结论解毒通络保肾法是治疗 DN 的有效方法,较单纯的益气养阴、活血化瘀治法理论先进,能够提高疗效。黄学民^[10]等提出了 DN“风邪伏络”“微型癥瘕形成”的观点,在益气化瘀散结基础上,应用疏风通络法治疗 DN 患者,疗效满意。张艳利^[11]针对 DN 病机特点,在益气养阴的基础上佐以潜阳之法,合理应用附子、干姜、牡蛎、磁石等温阳、潜阳之品,常获良效。张兆和^[12]等以健脾益肾降浊法治疗 66 例 DN 患者,结果:对照组显效 6 例,有效 12 例,无效 15 例;观察组显效 10 例,有效 16 例,无效 7 例,观察组的疗效优于对照组。治疗后观察组的尿蛋白排泄量、血肌酐水平均低于对照组。彭书磊^[13]以健脾补肾活血法治疗 DN 患者 97 例,结果:总有效率为 91.43%,治疗组尿微量白蛋白、24 h 尿蛋白定量明显降低。

3 分期治疗

3.1 糖尿病肾病分期 目前,国际上公认的糖尿病肾病分期是 Mogensen 分期。Mogensen 将糖尿病肾病分期如下,Ⅰ期:表现为肾小球滤过率(GFR)增高和肾体积增大,肾血流量和肾小球毛细血管灌注及内压增高。Ⅱ期:平时尿白蛋白正常,运动后尿白蛋白可增高,但休息后可恢复,GFR 正常或偏高。Ⅲ期:微量白蛋白尿期,也称为早期 DN,GFR 基本正常。Ⅳ期:大量白蛋白尿期,又称为临床 DN 或显性 DN 期,主要表现持续、大量白蛋白尿。早期肾功能正常,后期肾功能下降Ⅴ期:肾功能衰竭期^[14]。

3.2 早期糖尿病肾病的治疗 王凤丽^[15]等用养阴消癥通络方(黄芪、积雪草、丹参、茯苓、生地黄、地龙、水蛭、鳖甲、大黄、砂仁)配合钙离子拮抗剂或利尿剂等血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)及血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)类降压药物、降脂等基础治疗,结果显示益气养阴消癥通络方结合西医基础治疗早期糖尿病肾病有较好的疗效。吴瑞^[16]则用益气养阴活血方(方药组成:黄芪、北沙参、茯苓、白术、怀山药、山茱萸、生地黄、枸杞子、当归、丹参、川芎)予患者治疗,结果发现益气养阴活血方可显著减

少尿微量白蛋白排泄,优于单纯的基础治疗(厄贝沙坦片按常规剂量服用)。马婕^[17]筛选临床 98 例早期糖尿病肾病患者,随机分为研究组 52 例、对照组 46 例,研究组患者加用益气养阴清热活血功效的糖肾 1 号方。治疗 3 个月后患者空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 h PG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、24 h 尿微量白蛋白排泄率(24 hUAER)、尿微量白蛋白(UmAlb)、血清肌酐(SCr)均较治疗前明显好转。刘星星^[18]等采用贝那普利+黄芪注射液联合治疗,结果发现黄芪能减少早期 DN 患者的尿白蛋白排泄,并通过降低三酰甘油(TG),总胆固醇(TC),内皮素(ET-1),提高一氧化氮(NO)、降钙素基因相关肽(CGRP),以实现对肾脏的保护作用,其肾脏保护作用独立于降压及降糖之外。

3.3 临床期糖尿病肾病治疗 亚东^[19]选取符合诊断标准的患者 30 例用真武汤加减方治疗,治疗 8 周后发现,患者原来出现的乏力、懒言、纳呆、腰膝酸软、胃寒、水肿、尿频等症状明显改善并且尿蛋白、血糖、血脂、肾功能、血压均得到改善,从而显示出真武汤方在治疗临床期糖尿病肾病中的优势和潜力。孙丽娜^[20]选取符合诊断标准的 30 例用作实验组,方用益气通络饮(黄芪、当归、鸡血藤、路路通、烫水蛭、川芎、虎杖、莪术、鳖甲)配合基础(缬沙坦)治疗,实验结果发现中西医配合的疗法疗效都明显优于单用基础治疗的患者,可以更有效的防治糖尿病肾病的进展。胡茜^[21]等则予患者益肾摄微饮方(黄芪、山茱萸、女贞子、当归、丹参、生地黄、益母草、川芎、生大黄、煅牡蛎、芡实、金樱子、泽泻、黄芩、蝉蜕)配合西医基础治疗,28 d 为 1 个疗程,2 个疗程后,蛋白尿减少、肾功能明显改善。

3.4 终末期糖尿病肾病的治疗 当前,对于终末期的糖尿病肾病西医尚没有理想的治疗方案,多采用对症处理,降糖、控制尿蛋白、控制血压以及透析治疗。中医药治疗相对具有优势。刘又贤^[22]等认为终末期糖尿病肾病多为本虚标实,本虚脾肾气虚,标实有痰浊、水饮、瘀血为患,故其选取符合诊断标准的 60 例患者,在一般治疗的基础上予气血水共调方,治疗 8 周后观察疗效。结果显示,气血水并治法治疗效果明显优于单纯的西医治疗。

4 联合胶囊治疗

刘清军^[23]等选择糖尿病肾病患者 62 例,随机分为对照组和观察组,每组 31 例。对照组给予百令胶囊治疗,观察组给予银杏叶提取物(GBE)联合百令胶囊治疗。观察 2 组患者治疗前后 24 h 尿蛋白

定量(UPQ)、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、血浆白蛋白(Alb)和血液流变学的变化情况。结果:2组患者治疗后UPQ、Scr、BUN、Alb和血液流变学指标均得到改善,与治疗前相比差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),且观察组改善情况优于对照组($P < 0.05$)。GBE联合百令胶囊治疗临床DN较单用百令胶囊可更显著改善肾小球血流动力学和血液流变学,以达到更好减少尿蛋白、保护肾功能的目的,从而延缓临床DN的进展。而且联合用药未发现明显不良反应,使用安全,值得临床推广应用。李晓玲^[24]等则用丹红注射液联合脑心通胶囊治疗糖尿病肾病,将54例DN患者随机分为对照组25例和治疗组29例,均维持饮食控制、降糖、降压等基础治疗并静滴予丹红注射液,治疗组合用脑心通,疗程为2周。结果脑心通胶囊联合丹红注射液治疗有显著疗效,并有明显降低血脂、血液黏稠度的作用,且无不良反应,远期疗效有待进一步探讨。周国盛^[25]则用黄葵胶囊联合前列地尔治疗。黄葵胶囊的主要成分为杨梅黄素、槲皮素等,具有较好的利尿、抗炎作用,还能够降低蛋白尿,保护肾功能。前列地尔是一种血管活性药物,能够改善机体微循环。两者联合用药可有效改善机体BUN、SCr、TCH、TG、尿蛋白定量等指标,值得临床进一步推广应用。

5 单味中药及其提取物治疗

红景天性寒,味甘、涩。有收涩止血、散瘀消肿的功效。主治气虚体弱、病后畏寒、气短乏力等。李艳^[26]等将80例糖尿病肾病患者分为治疗组和对照组,治疗组加用诺迪康(主要成分为圣地红景天)治疗,对照组采用常规治疗方案,比较2组治疗前后24h尿蛋白、尿B2微球蛋白(B2-MG)、肌酐清除率(Ccr)的变化。结果:治疗组的24h尿蛋白、B2-MG下降较对照组更明显。故其认为红景天对糖尿病肾病疗效确切,值得进一步研究推广。大黄味苦,性寒,有活血祛瘀、利水消肿、泻火导滞之效。熊智慧^[27]等发现大黄能降低DN患者血脂,说明其对DN患者具有肾脏保护作用。黄娟^[28]等认为大黄酸可降低糖尿病大鼠血糖、体重,减少尿蛋白排泄,并能减轻大鼠肾组织氧化应激反应以保护肾脏。葛根味甘、辛,性凉,有解表退热、生津透疹、升阳止泻之效。主要成分为葛根素等。龚志刚^[29]报道葛根素可能通过提升降钙素基因相关肽作用,拮抗或抑制ET释放,使肾脏血管舒张,改善微循环,从而改善DN。杜梁^[30]等评述了银杏叶提取物对治疗DN的效果。银杏叶提取物是从银杏树叶中提取的有效成分,主要

包括银杏内酯和黄酮类,具有广泛的药理学作用。其能够提高机体抗氧化能力,加快自由基的清除,纠正脂代谢紊乱,抑制炎症反应,改善血流变学状态,减少尿蛋白,从而明显改善肾功能。

6 其他治疗法

鞠梅^[31]等用中药熏洗治疗DN患者70例,治疗组给予中药足浴,对照组用温水足浴。结果:治疗组疗效明显高于对照组($P < 0.05$),且未见明显不良反应发生,值得临床进一步推广。

7 讨论

中医药治疗DN具有三因制宜、标本兼顾、方药加减灵活、安全性高的特点,其作用机制和途径常表现为多靶点、多层面,可以长期服用,相对于没有特异性药物和药物不良反应较多的西药治疗有着明显的优势,越来越引起全球关注。但是在既有的中医药临床研究文献中,我们发现尚存在以下一些问题:1)对于DN病因病机、辨证分型的研究结论不统一,中医药治疗DN最关键的是辨证论治,由于辨证分型的不统一,对中医药治疗DN运用于临床带来了局限性。2)临床设计不够规范,忽略了多因素分析和临床研究样本量。由于对中医药治疗DN的研究大多都是小样本量,会对一些变量的表达和证候归纳的精确性产生影响,从而影响疗效的准确性^[32];临床疗效判定标准不统一,影响疗效的可比性和疗效评估。3)临证施治自拟方运用频率较高,而对其降糖和抗纤维化作用缺乏进一步的作用机制研究,仅停留在现象观察和机制推测水平。这就需要在中医理论的指导下,充分利用现代科技手段,大样本、多中心开展中医治疗糖尿病肾病的临床研究,以冀取得更大的成果。相信在不远的将来,运用中医中药有效的诊疗方法和手段可以更好地防治糖尿病肾病,延缓糖尿病肾病的病理进程。

参考文献

- [1] Yang SH, Dou KF, Song WJ. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(25): 2425-2426.
- [2] Vlassara H, Uribarri J. Advanced Glycation End Products (AGE) and Diabetes: Cause, Effects, or Both[J]. Curr Diab Rep, 2014, 14(1): 453.
- [3] 张小强, 李冰. 中医论治糖尿病肾病浅析[J]. 实用中医内科杂志, 2012, 25(1): 73-74.
- [4] 马艳春, 周波, 宋立群, 等. 糖尿病肾病的病因病机学说及分脏分法辨治探述[J]. 中医药信息, 2010, 27(3): 127-130.
- [5] 朱宏刚. 糖尿病性心脏病中医病机浅探[J]. 长春中医学院学报, 2006, 22(1): 11-12.
- [6] 梁海洋, 张传方. 消渴肾病的中医病因病机研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(1): 84-85.

- [7] 崔玉枝, 孙新宇. 糖尿病肾病中医病名及病因病机浅谈[J]. 中医临床研究, 2014, 6(29): 49-50.
- [8] 王波, 肖月星, 王洪武, 等. 益气养阴活血中药治疗早期糖尿病肾病 34 例临床观察[J]. 中国医药导刊, 2011, 13(9): 1533-1535.
- [9] 何泽, 朴春丽, 陈曦, 等. 糖尿病肾病中医优化治疗方案临床研究[J]. 中国实用医药, 2012, 7(27): 129-131.
- [10] 黄学民, 赵进喜, 张亚欣. 论糖尿病肾病疏风通络治法及其抗炎免疫损伤作用[J]. 北京中医药大学学报: 中医临床版, 2012, 19(1): 44-46.
- [11] 张艳利. 温潜法为主治疗糖尿病肾病[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2013, 13(3): 210-211.
- [12] 张兆和, 林祖辉, 张征宇. 健脾益肾降浊法治疗糖尿病肾病的临床疗效观察[J]. 中国全科医学, 2014, 17(6): 703-705.
- [13] 彭书磊. 健脾补肾活血法治疗糖尿病肾病临床观察[J]. 中国中医急症, 2015, 24(9): 1664-1665.
- [14] 赖凌云, 林善钺. 糖尿病肾病的诊断[J]. 中华全科医师杂志, 2004, 3(1): 10-11.
- [15] 王凤丽, 陈志强, 王月华, 等. 益气养阴消癥通络方治疗早期糖尿病肾病临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(1): 35-38.
- [16] 吴瑞, 崔文旺. 益气养阴活血方治疗早期糖尿病肾病 30 例[J]. 河南中医, 2013, 33(11): 1923-1924.
- [17] 马婕. 益气养阴清热活血法治疗早期糖尿病肾病的疗效及对血液流变学的影响[J]. 吉林中医药, 2014, 34(12): 1225-1228.
- [18] 刘星星, 孟晓, 魏娜. 黄芪对早期糖尿病肾病患者内皮素及降钙素基因相关肽的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 12(8): 2059-2061.
- [19] 亚东. 真武汤加减治疗糖尿病肾病临床期[D]. 长春: 长春中医药大学, 2009.
- [20] 孙丽娜. 益气通络消微法治疗Ⅳ期糖尿病肾病的临床疗效研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2013.
- [21] 胡茜, 汪荫华, 缪卫华, 等. 益肾摄微饮治疗Ⅲ期、Ⅳ期糖尿病肾病 40 例[J]. 河南中医, 2013, 33(11): 1908-1910.
- [22] 刘又贤. 气血水并治法治疗Ⅳ-V 期糖尿病肾病的临床研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2014.
- [23] 刘真军, 刘辉辉, 李骏峰, 等. 银杏叶提取物对改善早期糖尿病肾病患者内皮功能的临床观察[J]. 西部医学, 2015, 27(1): 80-82.
- [24] 李晓玲, 朱旅云, 单巍, 等. 丹红注射液联合脑心通胶囊治疗糖尿病肾病疗效观察[J]. 山东医药, 2014, (44): 54-55.
- [25] 周国盛. 黄葵胶囊合前列地尔治疗糖尿病肾病 52 例临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2014, 23(21): 40-40.
- [26] 李艳, 李克明. 红景天治疗糖尿病肾病 40 例的临床观察[J]. 中医临床研究, 2014, 6(30): 70-72.
- [27] 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.
- [28] 黄娟, 陈文莉, 黄云芳, 等. 大黄酸对糖尿病大鼠肾脏还原型辅酶Ⅱ基因表达的影响[J]. 医药导报, 2012, 31(10): 1285-1288.
- [29] 龚志刚, 宋春晖, 石向群. 葛根素干预对糖尿病肾病大鼠降钙素基因相关肽的影响研究[J]. 中国当代医药, 2013, 20(7): 7-8, 13.
- [30] 童学亮, 何继东, 唐建. 银杏叶提取物治疗早期糖尿病肾病的 Meta 分析[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014(11): 2081-2087.
- [31] 鞠梅, 黄小艳. 中药熏洗治疗早期糖尿病肾病的疗效观察[J]. 四川中医, 2013, 31(6): 109-110.

(2016-01-12 收稿 责任编辑: 王明)

世界中联气血专业委员会第三届学术年会在京召开

2016 年 10 月 28 日-30 日, 由世界中医药学会联合会气血专业委员会、中国病理生理学会休克专业委员会、血管医学专业委员会、中国微循环学会瘀瘀专业委员会、糖尿病与微循环专业委员会、周围血管疾病专业委员会、休克专业委员会、脑血管病专业委员会、中国中西医结合学会微循环专业委员会等联合主办的第一届中国微循环周在北京举行。来自中国、美国、澳大利亚、匈牙利、英国等国家和地区微循环领域的著名专家学者近百人参加了大会。

世界中医药学会联合会创会副主席兼秘书长李振吉出席了闭幕式, 与世界微循环联盟的主席和执行委员进行了交流, 并在闭幕式上做重要讲话。他介绍了世界中联及其发展, 指出中医基础理论中的气血理论在指导临床微循环障碍相关疾病诊疗方面具有很好的优势, 借助现代微循环研究的技术, 可以研究气血理论的科学内涵, 气血相关研究也可以丰富微循环的理论, 本届微循环周是气血理论与微循环理论进行交流的高水平大会。

中国微循环学会理事长、北京大学医学部主任詹启敏院士, 中国病理生理学会理事长、北京大学心血管研究所所长张幼仪教授, 世界中医药学会联合会主席团执行委员、气血专业委员会会长、北京大学医学部天士力微循环研究中心主任韩晶岩教授等担任大会主席。

26 名海内外专家教授在本届微循环周做了大会报告, 46 位教授和青年学者分别对脑微循环和脑血管疾病、心血管疾病和心脏微循环、休克、血栓、糖尿病与微循环、气血、血瘀与痰、新技术等 8 个专题做了报告。有 20 名青年学者在 2 个分会场做了报告。大会对心脑血管、肾脏、休克、糖尿病微血管综合征、传统医学等 6 个壁报交流区的 34 份壁报进行研讨交流, 产生 10 篇优秀参会论文, 并颁发优秀论文奖状。

本届中国微循环周搭建了中医与西医、气血与微循环、基础与临床、医学与药学、国内与国际的交流平台, 促进了中医理论的发展, 提升了气血理论的影响力。