

中药黄蜀葵花治疗糖尿病肾病研究进展*

钱琦,周悦欣,安晓飞

南京中医药大学附属医院,江苏 南京 210029

摘要:糖尿病肾病(diabetic kidney disease,DKD)是指由糖尿病(diabetes mellitus,DM)引起的慢性代谢性肾脏病,包括肾脏结构和功能的异常,主要表现为持续性蛋白尿和进行性肾功能减退,是导致终末期肾病(end-stage renal disease,ESRD)的首要原因,严重影响DM患者生活质量和预期寿命。近年来大量研究表明,中药黄蜀葵花(abelmoschus manihot,AM)在降低DKD蛋白尿和改善肾脏损伤方面疗效显著。AM具有较好的肾脏保护作用并可改善DKD患者的临床症状。AM治疗DKD的药理机制主要包括减轻炎症反应、抗氧化应激、减轻肾小球高滤过状态和硬化、减轻肾小管损伤和肾间质纤维化、减少足细胞凋亡、改善胰岛素抵抗和调节脂质代谢等。本文就AM治疗DKD蛋白尿和肾脏损伤的临床疗效和细胞分子机制的进展进行阐述,有助于其广泛应用于未来的临床实践。

关键词:黄蜀葵花;糖尿病肾病;蛋白尿

DOI:10.16367/j.issn.1003-5028.2023.08.0249

中图分类号:R244.9 **文献标志码:**A **文章编号:**1003-5028(2023)08-1257-08

Research Progress of Treating Diabetic Kidney Disease with Abelmoschus Manihot

QIAN Qi,ZHOU Yuexin,AN Xiaofei

Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine,Jiangsu Provincial Hospital of
Traditional Chinese Medicine,Nanjing,Jiangsu,China,210029

Abstract:Diabetes kidney disease (DKD) is a chronic metabolic kidney disease caused by diabetes mellitus (DM),including abnormalities of renal structure and function,mainly manifested as persistent proteinuria and progressive renal dysfunction,which is the primary cause of end-stage renal disease (ESRD) and seriously affects the quality of life and life expectancy of DM patients. In recent years,a large number of research has shown that the abelmoschus manihot (AM) has significant therapeutic effects in reducing DKD proteinuria and improving kidney damage. AM has good renal protective effects and can improve the clinical symptoms of DKD patients. The pharmacological mechanisms of AM in treating DKD mainly include reducing inflammatory response,antioxidant stress,alleviating glomerular hyperfiltration and sclerosis,alleviating renal tubular injury and interstitial fibrosis,reducing foot cell apoptosis,improving insulin resistance,and regulating lipid metabolism,This article elaborates on the clinical efficacy and cellular and molecular mechanisms of AM in the treatment of DKD proteinuria and kidney injury,which will contribute to its widespread application in future clinical practice.

Keywords:abelmoschus manihot (AM);diabetic kidney disease (DKD);proteinuria

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82074359);全国西学中骨干人才培养项目(2019-44)

流行病学显示,近年来我国糖尿病(diabetes mellitus,DM)的发病率和患病率显著上升,2017 年已经达到 11.2%,其中 2 型糖尿病(type 2 diabetes,T2DM)患者占 90% 以上^[1]。糖尿病肾病(diabetic kidney disease,DKD)是指由 DM 引起的慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD),是 DM 患者的主要微血管并发症,DKD 病变可累及肾小球、肾间质、肾小管甚至全肾^[2],是引起终末期肾病(end-stage renal disease,ESRD)的首要原因^[3]。持续性白蛋白尿排泄增加和(或)肾小球滤过率(glomerular filtration rate,GFR)降低是 DKD 的主要临床特征,DKD 晚期可出现严重的肾功能衰竭,甚至导致患者死亡^[4]。DKD 西医治疗目前主要以改善糖脂代谢、控制血压和对症治疗为主^[5]。循证医学表明,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system,RAAS)拮抗剂对于 T2DM 引起的 DKD 合并高血压患者蛋白尿症状有明显治疗作用^[6]。钠-葡萄糖耦联转运体 2(sodium-glucose cotransporter 2,SGLT2)抑制剂和胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1,GLP-1)受体激动剂具有独立于降糖作用的肾脏保护作用,且与 SGLT2 抑制剂相比,GLP-1 受体激动剂可以在 eGFR 较低患者中使用^[7-10]。若 DKD 发展至 ESRD,则必须采用肾脏替代治疗或肾脏移植^[11]。尽管 DKD 患者接受了上述综合治疗,其蛋白尿程度和肾功能衰退水平仍呈进行性加重,寻求新的治疗手段有重要意义。

大量研究证实,中医药治疗 DKD 取得了显著的疗效和优势,为临床提供了新的治疗方法和靶标^[12]。中药黄蜀葵花(abelmoschus manihot,AM)在治疗 DKD 患者蛋白尿和改善肾功能方面有着独特优势和显著疗效。近年来,AM、黄蜀葵花总黄酮(total flavonoids of abelmoschus manihot,TFA)及其相关制剂(如黄葵胶囊、甲花片等)已逐渐应用于 DKD 的临床治疗,在减少 DKD 患者尿蛋白和延缓肾功能减退方面疗效显著。本文就 AM 治疗 DKD 患者蛋白尿和肾脏损伤的临床疗效和细胞分子机制的进展进行阐述,有助于其广泛应用于未来的临床实践。

1 DKD 主要病理机制

1.1 西医病理机制 DKD 的发病机制复杂多样,多项研究表明 DKD 主要与肾血流动力学改变、代谢紊乱、氧化应激和炎症反应等相关^[13]。DKD 基本

病理改变主要包括肾小球体积肥大、系膜基质增多、系膜溶解、Kimmelstiel-Wilson 结节、微血管瘤样扩张、渗出性病变、肾小球新生血管病变及肾小管和肾间质病变^[3]。DKD 患者慢性高血糖和胰岛素抵抗诱发肾脏氧化应激、炎症损伤、蛋白激酶通路激活、终末糖基化产物(advanced glycosylation end products,AGEs)大量积聚等共同导致肾小球内皮细胞通透性增高、足细胞融合及凋亡、系膜细胞外基质增多及肾小球基底膜增厚,引起蛋白尿的发生,最终引起广泛肾小球纤维化和硬化,有效肾单位减少,导致蛋白尿和肾功能减退^[14]。

1.2 中医病因病机 中医认为 DKD 属于“消渴”中的“下消”,亦可称为“消渴肾病”。消渴肾病继发于消渴病,重在藏泄,责之于湿热。在疾病发生发展过程中,气机郁滞,内热偏盛,水湿停留,继而湿热胶结,瘀阻内生^[15],形成以早期脾失健运散精障碍、中期气阴两虚湿热瘀结、晚期阴阳俱虚浊毒内闭为主的病理特点^[16]。故而 DKD 病机为本虚标实,以脾肾亏虚为本,湿热瘀阻为标,可根据湿、热、瘀、毒不同时期偏重不同,分别采用益气养阴清热法、利湿化瘀通络法和补肾活血降浊法分期论治^[17]。

2 中药黄蜀葵花药理研究

黄蜀葵花,又名侧金盏、秋葵、黄葵、棉花葵,为锦葵科秋葵属植物黄蜀葵的干燥花冠。黄蜀葵花味甘、辛、凉,归肾、膀胱经,具有利尿通淋,活血止血,消肿解毒的功效,主治淋证、吐血、衄血、崩漏、胎衣不下、痈肿疮毒、水火烫伤等。黄蜀葵花首载于《嘉祐本草》,曰“黄蜀葵花治小便淋及催生,又主诸恶疮脓水久不瘥者,作末敷之”;《本草衍义》记载:“黄蜀葵花为疮家要药”;《本草纲目》记载:“黄蜀葵花消痈肿。浸油,涂汤火伤”;《圣济总录》收录独圣散治疗沙石淋痛;《本草蒙筌》记载黄蜀葵花治疗淋涩水肿;《古今图书集成》记载黄蜀葵花治疗小儿木舌、鼻衄不止;《奇效良方》记载黄蜀葵花诸血通治^[18]。由此可见,黄蜀葵花主要功效与 DKD “湿、热、瘀、毒”相关标实论治相互吻合。AM 成分复杂,药理学研究发现其主要包含黄酮类、还原糖类、鞣酸类和长链烃类等化合物,TFA 主要包括金丝桃苷、槲皮素、异槲皮素、棉花皮素-8-O-β-D-葡萄糖醛酸苷、槲皮素-3-O-葡萄糖苷、杨梅黄酮和槲皮素-3-O-洋槐花苷等^[19-23],其中金丝桃苷、异

槲皮素和槲皮素、单葡萄糖醛酸苷可能是 AM 发挥治疗作用的主要活性成分^[24-25]。

3 黄蜀葵花治疗 DKD 临床研究

DKD 主要临床表现为尿蛋白水平升高和肾功能减退,包括微量白蛋白尿和(或)GFR 下降^[26]。持续性蛋白尿是 DKD 进展为 ESRD 的独立危险因素,所以减少尿蛋白是治疗 DKD 的主要手段并具有重要临床意义^[27-28]。大量临床试验观察证明,AM 对 DKD 蛋白尿和肾脏损伤有较好的疗效。余江毅等^[29]通过随机对照试验发现 DKD 患者在口服达美康和卡托普利的基础上加用 TFA 可显著改善肾功能、降低尿蛋白水平。赵越等^[30]观察黄蜀葵花片治疗 T2DM 引起的 DKD 早期患者尿蛋白的临床疗效发现,AM 可明显降低 T2DM 引起的 DKD 早期患者尿白蛋白(urine albumin)与尿肌酐(urine creatinine,UCr)水平比。邱瑜等^[31]采用随机对照的方法发现 AM 联合阿魏酸哌嗪治疗 DKD 患者尿蛋白和改善肾功能方面较对照组更显著。钱才凤等^[32]通过随机对照实验发现黄葵胶囊联合缬沙坦对早期 DKD 患者微量白蛋白尿疗效显著,能有效降低患者的尿白蛋白排泄率,延缓病情进展。胡江平等^[33]选择 80 例早中期 DKD 患者,随机对照观察黄葵胶囊联合替米沙坦的临床疗效发现,其可以显著改善患者的中医症候,降低 24 h 尿蛋白定量和血肌酐(serum creatinine,SCr)水平,增加血糖血脂达标率,延缓肾功能恶化。马腾等^[34]发现在Ⅲ-Ⅳ期 DKD 患者中,黄葵胶囊联合前列地尔治疗较对照组 24 h 尿蛋白定量、UCr、尿素氮(urea nitrogen,BUN)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、三酰甘油(triacylglycerol,TG)、尿白蛋白排泄率均有较明显改善,同时不良反应明显减少。黎晓辉等^[35]随机对照观察 60 例 DKD 患者发现,在氯沙坦钾的基础上加用黄葵胶囊后患者尿白蛋白排泄率、空腹血糖(fasting blood glucose,FBG)、尿 β2-MG、血脂及 BUN 等各项指标均有明显改善,两者有相互协同的作用且疗效显著。此外有 Meta 分析显示,AM 联合 RAS 阻断剂对 DKD 患者 24 h 尿蛋白定量、尿白蛋白排泄率和 SCr 更有效^[36]。上述研究表明在西医综合治疗的基础上,AM 对进一步改善 DKD 患者的蛋白尿和保护肾功能是有效和安全的。

一项关于黄葵胶囊治疗肾脏病的临床综合评价

认为,黄葵胶囊治疗 DKD 的临床价值评为 A 类(综合得分为 0.76 分,即临床价值好),安全性价值评为 B 类(综合得分为 0.38 分,即风险较可控,安全性较好)^[37]。黄葵胶囊联合血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker,ARB)或血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors,ACEI)类药物治疗 DKD 在提高临床总有效率、降低 SCr、24 h 尿蛋白定量、尿白蛋白排泄率和 TG、TC 方面均优于单独使用 ACEI/ARB 治疗,且无明显不良反应。AM 常见的副作用是可耐受的胃肠道不适,但发生率极低。多项荟萃研究发现,其在治疗尿蛋白的同时不增加不良事件的风险,各项研究中均未见严重不良事件^[38]。以上研究表明,AM 及其相关制剂目前已广泛应用于临床,在减少尿蛋白方面具有较好的疗效。此外,AM 不仅可用于治疗 DKD,对于原发性肾小球疾病、继发性肾小球肾炎和高血压性肾损伤等疾病也均有不同程度的疗效^[39]。

4 黄蜀葵花治疗 DKD 的机制研究进展

AM 有抑制炎症、抗氧化、抗凝血、降血糖、延缓肾小管损伤和肾纤维化等作用,其治疗 DKD 的机制复杂多样,目前尚未被完全阐明^[40]。现有研究发现,AM 可以通过减轻炎症反应、抗氧化应激、减轻肾小球高滤过状态和硬化、减轻肾小管损伤、改善肾间质纤维化、减少足细胞凋亡、改善胰岛素抵抗和调节脂质代谢等多种机制降低 DKD 蛋白尿和减缓肾脏损伤,发挥保护肾脏的作用。

4.1 减轻炎症反应 炎症反应是 DKD 进展的重要机制,转化生长因子-β(transforming growth factor-β,TGF-β)、白细胞介素(interleukin,IL)家族、趋化因子和黏附因子等多种炎症因子参与 DKD 的发生发展,炎症信号通路被激活,从而导致系膜细胞增生、炎症细胞浸润、细胞外基质增厚、肾小管及肾间质纤维化,最终导致肾脏损伤^[41]。肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)是 DKD 炎症的主要触发因素之一,TNF 信号传递需要 iRhom2 来促进 TNF-α 转换酶(TNF-α converting enzyme,TACE)的运输和激活。TFA 可以通过抑制 iRhom2/TACE 信号通路的激活和减轻内质网应激下调促炎症因子的表达,从而剂量依赖性地改善肾脏炎症^[42]。崔梹等^[43]研究表明,AM 提取物对大肠杆菌内毒素诱导的人中性粒细胞分泌 IL-8 具有抑制作用。高志田

等^[44]发现,黄葵胶囊可明显降低 DKD 患者血清 C 反应蛋白及 TNF 水平,从而减轻 DKD 的微炎症状态。因此,抑制异常炎症反应是 AM 治疗 DKD 相关肾脏损伤最基本的药理机制^[45]。

4.2 抗氧化应激 DKD 患者存在慢性高血糖状态,活性氧产生增加,多元醇途径被激活,AGEs 积聚增加、蛋白激酶 C 和己糖胺途径过度激活,导致肾小球内皮细胞、足细胞和肾小管间质细胞等损伤,从而引发肾脏炎症反应、细胞凋亡和肾小球纤维化^[46]。高血糖诱导的氧化应激反应在 DKD 疾病发展过程中起着不容忽视的作用,同时肾小球、肾小管和系膜细胞的功能失调也加剧氧化应激的发生,形成恶性循环。黄葵胶囊可下调 p38 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)通路的活性,减少 TGF- β 1 和 TNF- α 在 DKD 大鼠模型肾皮质中的表达水平,调节氧化应激和 p38MAPK/Akt 通路来减轻 DKD 大鼠的肾纤维化^[47]。余江毅等^[29]通过临床研究指出,黄蜀葵花醇提物对 DKD 患者有清除氧自由基,减轻肾小管间质病变的作用。徐伟明等^[48]发现黄葵胶囊可以升高抗氧化物质血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平,降低氧化应激产物丙二醛水平,从而减轻氧化应激导致的肾损伤。

4.3 减轻肾小球高滤过状态和硬化 DKD 早期患者持续的肾小球高滤过状态和高囊内压会导致不可逆的肾脏损伤,包括肾脏超微结构改变、肾血管和肾小管的损伤,促进 DKD 的发生和进展^[49]。肾小球肥大、肾小球基底膜增厚和轻度系膜细胞增生是 DKD 早期肾小球的病理变化,而 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路及其下游调控因子 p70S6K 的异常激活在其中发挥了重要作用,是高血糖诱导肾小球损伤的重要分子机制。黄葵胶囊可以通过抑制 Akt/mTOR/p70S6K 信号活性,缓解 DKD 早期肾小球病理改变^[50]。肾小球硬化是 DKD 晚期最主要的病理改变,糖脂代谢异常以及炎症因子异常分泌都可以引起肾小球硬化^[51]。王瑞强等^[52]通过肾大部分切除大鼠模型研究发现,AM 制剂可通过减少 α -平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin- α , α -SMA)在肾小球中的表达抑制成纤维细胞增殖和细

胞外基质合成,减轻肾小球硬化和肾损伤。

4.4 减轻肾小管损伤 DKD 早期即可出现肾小管功能结构异常,并且肾小管损伤程度决定了肾纤维化的进展程度,其发生机制包括管球反馈及转运机制异常、肾小管上皮细胞肥大、基底膜增厚、刷状缘减少、上皮-间充质转化及萎缩等^[53]。DKD 肾小管损伤后临床多表现为尿蛋白水平的异常升高^[54],血清胱抑素 C、视黄醇结合蛋白和尿 β 2 微球蛋白、 α 1 微球蛋白、N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶、肾损伤分子 1 等肾小管损伤标志物与 DKD 预后密切相关^[55]。黄葵胶囊治疗可以降低 DKD 患者尿 β 2-微球蛋白、尿 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶、可滴定酸、视黄醇结合蛋白及 24 h 尿蛋白定量水平,证实 AM 对肾小管损伤具有保护作用^[56]。

4.5 改善肾间质纤维化 DKD 患者肾间质纤维化(renal interstitial fibrosis, RIF)是其主要的病理变化之一,主要包括成纤维细胞异常增殖以及大量细胞外基质沉积。高血糖状态引起肾脏 TGF- β 1 信号通路激活,胶原分泌增加,诱导成纤维细胞分化并促进 RIF。TGF- β 1 会上调 p38 MAPK 信号通路活性,促进肾小管细胞的增殖和纤维化^[57]。同时肾小管上皮细胞收缩和迁移增强,大量细胞外基质沉积,包括 α -SMA 和纤维连接蛋白,以及肾脏中 E-钙黏蛋白。黄葵胶囊联合二甲双胍治疗可以通过 Klotho/TGF- β 1/p38 MAPK 信号通路调节上述纤维化蛋白的表达,抑制细胞增殖和纤维化,从而缓解 DKD 进展^[58]。冯媛等^[59]利用大鼠单侧输尿管梗阻模型研究发现,TFA 可以通过降低肾组织骨桥蛋白和结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、恢复 Smad 逆向调控因子 Smad7 和 SnoN 蛋白表达来发挥抗肾间质纤维化的作用。

4.6 减少足细胞凋亡 肾小球足细胞及其足突是肾小球滤过屏障的重要组成部分,对维持肾小球滤过功能有关键作用。足细胞丢失和密度降低是 DKD 发生的早期事件^[60]。TFA 可以降低尿白蛋白与尿肌酐的比值,减轻足细胞凋亡。体外研究表明,TFA 主要活性成分金丝桃苷能减轻 AGEs 诱导的足细胞凋亡,可以抑制 AGEs 引起的细胞凋亡蛋白酶的增加^[61]。Zhou 等^[62]发现 TFA 可以减轻链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的 DKD 早期大鼠尿蛋白及肾损害,金丝桃苷预处理可抑制 AGEs 诱导的 caspase-3 和 caspase-8 表达增加,为 TFA 保

护 DKD 足细胞损伤提供了直接证据。NLRP3 炎性小体的激活是 DKD 引起足细胞凋亡的特征之一, TFA 可以降低 IL-1 β 和 IL-18 的蛋白表达水平减轻足细胞损伤和凋亡, 通过激活 PTEN/PI3K/Akt 通路抑制 NLRP3 炎性小体的激活, 调节甲基转移酶 3 依赖的 m6a 修饰, 改善高血糖刺激引起的足细胞损伤和凋亡, 故而 PTEN/PI3K/Akt 通路是改善 DKD 足细胞损伤的重要途径^[63]。

4.7 改善胰岛素抵抗 胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是 DKD 肾脏损伤的重要机制。IR 诱导 DKD 病理损伤主要有 GFR 异常升高、基底膜增厚、足细胞及其裂孔膜 (slit diaphragm, SD) 损伤、肾小球弥漫性或结节性硬化, 肥胖、高血糖和炎症状态是促进足细胞 IR 和肾小球功能障碍的重要因素^[10]。肾小球实质细胞 IR 可导致线粒体功能障碍和内质网应激, 并进一步引起肾小球细胞滤过屏障功能破坏和蛋白尿的生成^[13]。蔡红蝶等^[64] 研究发现, AM 中异槲皮苷、金丝桃苷、槲皮素、槲皮素-3'-O-葡萄糖苷和棉皮素-8-O- β -葡萄糖醛酸能调控前脂肪细胞的增殖, 促进脂肪细胞分化及糖脂代谢相关因子的表达, 从而促进前脂肪细胞分化, 增加葡萄糖的利用, 继而改善 IR 水平。黄葵胶囊可以通过调控 IRS1/PI3K/Akt 信号通路活性改善 DN 大鼠模型 IR 状态, 减轻足细胞损伤并延缓肾功能的下降^[65]。

4.8 调节脂质代谢 随着 DKD 患者蛋白尿出现伴随肾脏组织细胞低密度脂蛋白受体上调, 介导大量脂质蓄积在肾脏实质细胞内, 引起代谢异常并进一步加重 DKD 蛋白尿和肾脏损伤。TFA 可通过改善自噬活性和调节线粒体功能减轻 DKD 患者由于脂质积累导致肝脏的炎症反应^[66]。TFA 可促进前脂肪细胞增殖, 调节 PPAR α / γ 、C/EBP α 和 SREBP-1 的活性、减少脂肪因子包括脂联素和抵抗素的表达, 减轻内质网应激并改善脂质代谢紊乱, 减少 DKD 患者的肾脏损伤和脂质积累^[67-68]。TFA 联合格列吡嗪可明显降低 DKD 模型大鼠血浆中血脂、血清肌酐和尿微量白蛋白水平, 减轻肾脏病理组织学病变^[69]。于春军等^[70] 临床研究发现, 早期 DKD 患者治疗上加用黄葵胶囊后 TC 及 TG 均有明显下降, 可以延缓 DKD 进程。刘洪等^[71] 观察在降血脂药物联合厄贝沙坦的基础上加用黄葵胶囊可明显降低 T2DM 引起的 DKD 患者血清 TC 和 TG 水平, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

5 小结与展望

DKD 已经逐渐成为影响 DM 患者生活质量和预期寿命的主要微血管并发症, 也给我国国民经济造成了巨大的负担^[72]。针对 DKD 蛋白尿和肾脏损伤, 目前西医主要采取在严格控制血糖血压的基础上选择性应用 RAS 抑制剂、SGLT-2 抑制剂或 GLP-1 激动剂等药物^[73]。研究表明, 虽然对 DKD 患者采取了生活方式干预和上述药物的西医综合治疗, 但 DKD 患者的蛋白尿和肾脏功能减退方面仍呈现不可逆的趋势, 这是目前临床治疗 DKD 的难点和所存在的主要问题, 寻找新的干预手段和治疗药物有重要意义。AM 可以通过减轻炎症反应和氧化应激、改善肾小球高滤过状态和肾小球硬化、减轻肾小管损伤和肾间质纤维化、减少足细胞凋亡、改善 IR 和调节脂质代谢等多重机制减轻 DKD 患者尿蛋白和肾脏损伤。AM 与 ACEI/ARB、雷公藤多苷片等药物联合运用可进一步提高疗效^[74-75]。近年来, 随着网络药理学和组学技术的发展, AM 治疗 DKD 蛋白尿和肾脏损伤的作用机制、作用靶点、生物活性及生物过程将逐渐阐明^[76]。在循证医学证据和西医规范化治疗的基础上, 基于中医理论并个体化应用 AM 及其制剂治疗 DKD 患者蛋白尿和肾脏损伤可取得显著的临床效果, 对防治 DKD 病情的持续进展有重要临床意义, 值得在未来的临床实践中进一步应用和探索。

参考文献:

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37 (4): 311-398.
- [2] GALLAGHER H, SUCKLING R J. Diabetic nephropathy: where are we on the journey from pathophysiology to treatment? [J]. Diabetes Obes Metab, 2016, 18 (7): 641-647.
- [3] 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.
- [4] 《中国老年 2 型糖尿病防治临床指南》编写组. 中国老年 2 型糖尿病防治临床指南 (2022 年版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30 (1): 2-51.
- [5] ZOUNGAS S, ARIMA H, GERSTEIN H C, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in pa-

tients with type 2 diabetes;a meta – analysis of individual participant data from randomised controlled trials [J]. Lancet Diabetes Endocrinol,2017,5(6) :431 – 437.

[6] 蔡松,鄢静娜,张宇,等. 高血压合并糖尿病肾病患者的临床特点分析[J]. 心脑血管病防治,2017,17(4) : 300 – 301,320.

[7] NEUMILLER J J,ALICIC R Z,TUTTLE K R. Therapeutic considerations for antihyperglycemic agents in diabetic kidney disease [J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28 (8) : 2263 – 2274.

[8] WARREN A M,KNUDSEN S T,COOPER M E. Diabetic nephropathy;an insight into molecular mechanisms and e-merging therapies[J]. Expert Opin Ther Targets,2019,23 (7) :579 – 591.

[9] HAHR A J,MOLITCH M E. Management of diabetes mel-litus in patients with CKD;core curriculum 2022[J]. Am J Kidney Dis,2022,79(5) :728 – 736.

[10] LYTVYN Y,BJORNSTAD P,VAN RAALTE D H,et al. The new biology of diabetic kidney disease – mechanisms and therapeutic implications[J]. Endocr Rev, 2020, 41 (2) :202 – 231.

[11] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 终末期糖尿病肾脏病肾替代治疗的中国指南[J]. 中华肾脏病杂志, 2022,38(1) :62 – 75.

[12] CHEN Y Z,GONG Z X,CAI G Y,et al. Efficacy and safety of Flos Abelmoschus manihot (Malvaceae) on type 2 diabetic nephropathy: a systematic review [J]. Chin J Integr Med,2015,21(6) :464 – 472.

[13] GNUDI L,COWARD R J M,LONG D A. Diabetic ne-phropathy:perspective on novel molecular mechanisms [J]. Trends Endocrinol Metab, 2016, 27 (11) : 820 – 830.

[14] TORBAN E,BRAUN F,WANNER N,et al. From podo-cyte biology to novel cures for glomerular disease [J]. Kidney Int,2019,96(4) :850 – 861.

[15] 安晓飞,赵越,朱琳,等. “消肾方”干预 2 型糖尿病肾病早期蛋白尿和肾损伤的前瞻性研究[J]. 江苏中医药,2017,49(3) :35 – 37.

[16] 朱琳,商洪涛,余江毅,等. 从脾不散精论糖尿病肾脏病的中医病机[J]. 中国中医药现代远程教育,2021, 19(14) :42 – 44.

[17] 周悦欣,田瑞娜,赵越,等. 分期论治糖尿病肾病蛋白尿和肾脏损伤[J]. 河南中医,2021,41(3) :388 – 391.

[18] 周青,张丹,徐超,等. 黄蜀葵花研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(13) :231 – 234.

[19] 高雷,张平,程钢. 黄蜀葵花的研究进展[J]. 安徽医药,2008,12(3) :198 – 200.

[20] 周雷. 黄蜀葵花总黄酮研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2012,14(6) :42 – 44.

[21] 王先荣,周正华,杜安全,等. 黄蜀葵花黄酮成分的研究[J]. 中国天然药物,2004,2(2) :91 – 93.

[22] 谭业华,陈珍,顾种宜. 中草药黄蜀葵的研究现状与展望[J]. 海南师范学院学报(自然科学版),2006,19 (2) :163 – 167.

[23] LAI X Y,LIANG H,ZHAO Y Y,et al. Simultaneous de-termination of seven active flavonols in the flowers of Abelmoschus manihot by HPLC [J]. J Chromatogr Sci, 2009,47(3) :206 – 210.

[24] 刘子修,李燕思,周艳萍,等. 黄蜀葵花化学成分与药动力学研究进展[J]. 中南药学,2012,10(11) :839 – 841.

[25] XUE C F,GUO J M,QIAN D W,et al. Identification of the potential active components of Abelmoschus manihot in rat blood and kidney tissue by microdialysis combined with ultra – performance liquid chromatography/quadrupole time – of – flight mass spectrometry [J]. J Chroma-togr B Analyt Technol Biomed Life Sci,2011,879(5 – 6) :317 – 325.

[26] THIPSAWAT S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus;a review of the literature [J]. Diab Vasc Dis Res, 2021, 18 (6) : 14791641211058856.

[27] 北京大学医学系糖尿病肾脏病专家共识协作组. 糖 尿病肾脏病诊治专家共识[J]. 中华医学杂志,2020, 100(4) :247 – 260.

[28] ASSOCIATION A D. 11. microvascular complications and foot care;Standards of medical care in diabetes—2021 [J]. Diabetes Care,2021,44(Supplement_1) :S151 – S167.

[29] 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[J]. 中国中西医结合杂志, 1995,15(5) :263 – 265.

[30] 赵越,朱琳,徐巍龙,等. 黄蜀葵花治疗 2 型糖尿病肾 病早期蛋白尿 40 例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2021,37(2) :1 – 5.

[31] 邱瑜,易绍敏,刘稷. 黄蜀葵花联合阿魏酸哌嗪治疗 糖尿病肾病临床研究[J]. 实用中医药杂志,2021,37 (9) :1548 – 1549.

[32] 钱才凤,钱华. 黄葵胶囊联合缬沙坦对早期糖尿病肾 病蛋白尿的影响[J]. 中国实用医药,2010,5(27) : 141 – 142.

[33] 胡江平,曹珊,罗方. 黄葵胶囊联合替米沙坦治疗早中期糖尿病肾病临床研究[J]. 中医学报,2011,26(3):353-354.

[34] 马腾,黄掣壘,于亚萍,等. 黄葵胶囊联合前列地尔治疗Ⅲ~Ⅳ期糖尿病肾病疗效观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2019,20(12):1108-1109.

[35] 黎晓辉,卢叶明,梁艳萍. 黄葵胶囊联合氯沙坦治疗糖尿病肾病的临床研究[J]. 临床医学工程,2009,16(3):3-4.

[36] SHI L W, FENG L, ZHANG M Z, et al. Abelmoschus manihot for diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2019,2019:9679234.

[37] 王志飞,张强,谢雁鸣. 黄葵胶囊治疗慢性肾脏疾病的临床综合评价[J]. 中国中药杂志,2022,47(6):1484-1492.

[38] CHEN Y Z, CAI G Y, SUN X F, et al. Treatment of chronic kidney disease using a traditional Chinese medicine, Flos Abelmoschus manihot (Linnaeus) Medicus (Malvaceae)[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol,2016,43(2):145-148.

[39] 黎晶晶,徐柏颐. 黄蜀葵花黄酮类化合物的化学成分及药理作用研究进展[J]. 安徽农业科学,2017,45(7):120-124.

[40] 蔡红蝶,宿树兰,陶伟伟,等. 黄蜀葵花中 5 种黄酮类化合物对肠道 L 细胞 AGEs/RAGE/p38MAPK/NF-κB 信号通路的调节作用[J]. 中国药理学通报,2017,33(6):798-805.

[41] CHA J J, HYUN Y Y, JEE Y H, et al. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) is elevated in type 2 diabetic patients, and sICAM-1 synthesis is associated with leptin-induced activation of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway[J]. Inflammation, 2013, 36(4):878-887.

[42] LIU S, YE L F, TAO J, et al. Total flavones of Abelmoschus manihot improve diabetic nephropathy by inhibiting the iRhom2/TACE signalling pathway activity in rats[J]. Pharm Biol,2017,56(1):1-11.

[43] 崔桅,陈玉兰,王玉亮. 黄蜀葵花提取物对中性粒细胞活化及分泌 IL-8 的影响[J]. 天津药学,2003,15(4):1-3.

[44] 高志田,王刚. 黄葵胶囊对糖尿病肾病患者微炎症状态的观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2011,12(12):1104-1105.

[45] 陈萍,万毅刚,王朝俊,等. 黄蜀葵花制剂治疗慢性肾脏病的机制和疗效[J]. 中国中药杂志,2012,37(15):2252-2256.

[46] THOMAS M C, BROWNLEE M, SUSZTAK K, et al. Diabetic kidney disease[J]. Nat Rev Dis Primers,2015,1:15018.

[47] MAO Z M, SHEN S M, WAN Y G, et al. Huangkui capsule attenuates renal fibrosis in diabetic nephropathy rats through regulating oxidative stress and p38MAPK/Akt pathways, compared to α-lipoic acid[J]. J Ethnopharmacol,2015,173:256-265.

[48] 徐伟明,陈海兰,曹春宇,等. 黄葵胶囊联合厄贝沙坦对早期糖尿病肾病患者氧化应激的临床观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2013,14(10):910-911.

[49] TONNEIJCK L, MUSKIET M H, SMITS M M, et al. Glomerular hyperfiltration in diabetes: mechanisms, clinical significance, and treatment[J]. J Am Soc Nephrol, 2017,28(4):1023-1039.

[50] WU W, HU W, HAN W B, et al. Inhibition of akt/mTOR/p70S6K signaling activity with Huangkui capsule alleviates the early glomerular pathological changes in diabetic nephropathy[J]. Front Pharmacol,2018,9:443.

[51] 宋增杰,曾佳丽,陈洪宇. 黄蜀葵花治疗慢性肾脏病的药理作用研究进展[J]. 甘肃中医药大学学报,2016,33(2):89-91.

[52] 王瑞强,王毅,蒲娟娟,等. 黄葵胶囊对肾小球硬化防治作用的实验研究[J]. 医药论坛杂志,2011,32(23):100-102.

[53] 占志朋,谢席胜. 肾小管损伤在糖尿病肾病发病机制中的作用研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2021,22(3):277-279.

[54] 孟宪杰,张侃,时洪娟,等. 黄葵胶囊治疗糖尿病肾病的研究概况[J]. 江苏中医药,2017,49(11):81-85.

[55] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2021,13(8):762-784.

[56] 常玲玲,杨淑玲,赵新莲,等. 黄葵胶囊对糖尿病肾病患者肾小管功能的影响[J]. 山东医药,2009,49(39):56-57.

[57] LI N, TANG H T, WU L, et al. Chemical constituents, clinical efficacy and molecular mechanisms of the ethanol extract of Abelmoschus manihot flowers in treatment of kidney diseases[J]. Phytother Res, 2021, 35(1):198-206.

[58] GU L Y, TANG H T, XU Z X. Huangkui capsule in combination with metformin ameliorates diabetic nephropathy via the Klotho/TGF-β1/p38MAPK signaling pathway

[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 281: 113548.

[59] 冯媛, 刘敏, 张苗, 等. 黄蜀葵花总黄酮对单侧输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化的影响[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2010, 11(11): 1006–1008.

[60] JEFFERSON J A, SHANKLAND S J, PICHLER R H. Proteinuria in diabetic kidney disease: a mechanistic viewpoint[J]. *Kidney Int*, 2008, 74(1): 22–36.

[61] 温锐, 谢国勇, 李旭森, 等. 黄蜀葵化学成分与药理活性研究进展[J]. *中国野生植物资源*, 2015, 34(2): 37–44.

[62] ZHOU L, AN X F, TENG S C, et al. Pretreatment with the total flavone glycosides of *Flos Abelmoschus manihot* and hyperoside prevents glomerular podocyte apoptosis in streptozotocin-induced diabetic nephropathy[J]. *J Med Food*, 2012, 15(5): 461–468.

[63] LIU B H, TU Y, NI G X, et al. Total flavones of *Abelmoschus manihot* ameliorates podocyte pyroptosis and injury in high glucose conditions by targeting METTL3-dependent m6A modification-mediated NLRP3-inflammatory activation and PTEN/PI3K/akt signaling[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 667644.

[64] 蔡红蝶, 宿树兰, 郭盛, 等. 黄蜀葵花中黄酮类成分对前脂肪细胞增殖、分化及胰岛素抵抗的影响[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(24): 4635–4641.

[65] YEE H Y, 杨晶晶, 万毅刚, 等. 胰岛素抵抗的分子机制及中药的干预作用[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(7): 1289–1294.

[66] KIM H, DUSABIMANA T, KIM S R, et al. Supplementation of *Abelmoschus manihot* ameliorates diabetic nephropathy and hepatic steatosis by activating autophagy in mice[J]. *Nutrients*, 2018, 10(11): 1703.

[67] GE J, MIAO J J, SUN X Y, et al. Huangkui capsule, an extract from *Abelmoschus manihot* (L.) medic, improves diabetic nephropathy via activating peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- α/γ and attenuating endoplasmic reticulum stress in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 189: 238–249.

[68] LI J J, ZHANG J A, WANG M. Extraction of flavonoids from the flowers of *Abelmoschus manihot* (L.) medic by modified supercritical CO₂ extraction and determination of antioxidant and anti-adipogenic activity[J]. *Molecules*, 2016, 21(7): 810.

[69] 李萌, 宋春泉, 王帅, 等. 黄蜀葵花总黄酮联合格列吡嗪对糖尿病肾病模型大鼠的治疗作用[J]. *中国药物警戒*, 2018, 15(1): 12–15.

[70] 于春军, 王祥生. 黄葵胶囊治疗早期糖尿病肾病的疗效观察[J]. *中国中医急症*, 2010, 19(10): 1685, 1709.

[71] 刘洪, 钟陵云, 李荣亨. 黄葵胶囊治疗糖尿病肾病的疗效观察和机制探讨[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2010, 11(7): 633–634.

[72] ZHANG X X, KONG J, YUN K. Prevalence of diabetic nephropathy among patients with type 2 diabetes mellitus in China: a meta-analysis of observational studies[J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 1–11.

[73] COOPER M, WARREN A M. A promising outlook for diabetic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(2): 68–70.

[74] 李鑫, 蔡兰英, 党毓起. 黄葵胶囊联合用药治疗肾性蛋白尿的临床研究进展[J]. *中国现代医药杂志*, 2014, 16(8): 109–112.

[75] 张广斌, 张效东. 黄葵胶囊联合雷公藤多苷片治疗糖尿病肾病的临床观察[J]. *中国药房*, 2014, 25(36): 3428–3430.

[76] 陈学麟, 胡剑卓, 陶灵霞. 基于网络药理学和分子对接的黄蜀葵花干预糖尿病肾病的作用机制研究[J]. *现代药物与临床*, 2022, 37(2): 252–263.

收稿日期: 2023-02-15
作者简介: 钱琦(1997-), 女, 江苏泰州人, 硕士研究生。
通信作者: 安晓飞, E-mail: anxiaofei2000@163.com
(编辑: 孙亚萍)