

糖尿病肾病从络病论治研究进展

陈慧楠¹, 林敏^{2*}

(1. 浙江中医药大学, 杭州 310051; 2. 福建中医药大学 中医学院, 福州 350122)

[摘要] 对近年来糖尿病肾病从络病论治的临床研究及基础研究进行综述、分析和讨论,发现目前中医对糖尿病肾病的络病治疗以补虚通络法为主要原则,基础研究显示其作用机制主要与改善氧化应激和内质网应激、减轻炎症反应、改善微循环障碍和血管内皮损伤及减轻肾脏损伤有关。中医络病理论可为糖尿病肾病的临床和基础研究提供更多思路,也在临床运用中显示出一定优势。但目前补虚通络法的临床运用以补虚药物与化瘀药物的联合使用为主,而血瘀证与络病虽有重叠但并非同一范畴,因此当前糖尿病肾病的络病辨治未能结合络脉自身病变与主要致病因素及继发病机变化进行更有针对性的分期辨治,未能充分重视辛味药、藤类药及虫类药等经典络药的对证使用。此外,糖尿病肾病治络方药的基础研究缺乏与临床症状与实验室指标的关联分析。据此,倡导中医络病理论指导下更具体系的糖尿病肾病研究,进一步探索糖尿病肾病的络病实质,强调络药和微观辨证在糖尿病肾病靶药筛选过程中的重要性,探索糖尿病肾病中络药发挥作用的可能机制,以期为进一步推动络病理论和治络方药在糖尿病肾病的临床运用提供依据。

[关键词] 糖尿病肾病; 络病; 络药; 理论; 临床; 进展

[中图分类号] R22;R242;R2-0;R256.5;R259 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)08-0265-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220630

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220129.1251.002.html>

[网络出版日期] 2022-01-29 16:35

Treatment of Diabetic Nephropathy from Collateral Diseases: A Review

CHEN Hui-nan¹, LIN Min^{2*}

(1. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310051, China;

2. College of Traditional Chinese Medicine (TCM), Fujian University of TCM, Fuzhou 350122, China)

[Abstract] Diabetic nephropathy (DN) is classified into "collateral diseases" in traditional Chinese medicine (TCM). This study reviewed, analyzed, and discussed the clinical and basic research on DN treatment from collateral diseases in recent years. The main TCM therapeutic principles of DN from collateral diseases are dominated by reinforcing the deficiency and dredging collaterals. Fundamental research showed that the relevant mechanism is related to the improvement of oxidative stress and endoplasmic reticulum stress, reduction of inflammatory responses, coping with microcirculation disorder and vascular endothelial damage, and alleviation of renal injury. The theory of collateral diseases can provide ideas for clinical and basic research on DN and also shows advantages in clinical application. However, the present clinical application of this therapeutic principle is mainly based on the combination of deficiency-reinforcing drugs and blood stasis-resolving drugs. In spite of some overlap, blood stasis syndrome and collateral diseases are not in the same category. Therefore, the current diagnosis and treatment of DN from collateral diseases fail to combine with the changes of collateral vessels, main pathogenic factors, and the changes of the secondary pathogenesis. The application of classic collateral drugs such as pungent drugs, rattan drugs, and insect drugs has not been paid enough attention in syndrome

[收稿日期] 2021-09-26

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82104713);福建中医药大学高层次人才科研启动基金项目(X20200007-人才)

[第一作者] 陈慧楠, 硕士, 从事内分泌疾病的中医临床基础治法与临床研究, E-mail: 1445840673@qq.com

[通信作者] * 林敏, 博士, 从事内分泌疾病的中医临床基础治法与临床研究, E-mail: mlin2009@163.com

differentiation and treatment. In addition, there is a lack of correlation with clinical symptoms and laboratory indexes in the basic research on the treatment of DN by Chinese medicinal prescriptions. Accordingly, the present study advocates systematic research on DN under the guidance of collateral diseases theory, clarifying the essence of DN in collateral diseases and emphasizing the importance of collateral drugs and microscopic syndrome differentiation in screening target drugs for DN to explore the underlying mechanism of collateral drugs in the treatment of DN, so as to provide evidence for the clinical application of collateral diseases theory and Chinese medicinal prescriptions against collateral diseases in the treatment of DN.

[Keywords] diabetic nephropathy; collateral diseases; collateral drugs; theory; clinic; progression

近年来我国糖尿病患病率显著增加,流行病学调查显示,我国18岁及以上人群糖尿病患病率为11.2%,且其中2型糖尿病(T2DM)占90%以上^[1]。糖尿病肾病(DN)是糖尿病最重要的全身微血管病性合并症之一,初始表现为早期肾小球超滤过出现微量蛋白尿,随病程进展出现持续大量蛋白尿、高血压、水肿,肾小球滤过率降低进而肾功能不全。我国20%~40%糖尿病患者合并DN,目前已成为慢性肾脏病(CKD)和终末期肾病的主要原因^[2]。DN的治疗主要包括调整不良生活方式,控制血压、血糖、血脂及尿酸等因素。此外,现代医学显示,钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂(SGLT2i)、胰高血糖素样肽-1(GLP-1 RAs)及二肽基肽酶-4抑制剂(DPP-4i)等药物在降血糖的同时也表现出一定的心、肾保护作用,但仍存在一些单纯依靠西医难以有效解决的问题,例如控制蛋白尿与肾功能损伤进展、减轻激素的依赖性与不良反应等^[3-4]。中医药在减轻临床症状,保护肾功能,展现出越来越大的优势,在治疗DN的基础研究成果不断涌现,研究领域也逐渐细化^[5-7]。近年来络病理论的研究扩展了中医药在DN防治与基础研究中的视野,当前研究存在对络瘀和血瘀区分度不足,对络药重视不够等问题。因此,本文对近年来DN从络病论治的临床、基础研究进行论述,从“络虚有瘀”核心病机出发,强调辛味药、藤类药及虫类药等经典络药的重要性,以期推动络病理论和治络方药在DN辨治中的有效运用。

1 中医学对DN的认识

1.1 DN属于络病范畴,络虚有瘀是DN的主要病机 DN因糖尿病迁延不愈或调理不当引发,糖尿病在中医常根据部分临床症状借鉴消渴病治疗。DN在古籍中虽无对应病名,但存在较多关于消渴迁延不愈或调理不当引起肾气虚衰、气化功能失常的相关记载。如《圣济总录》指出“消渴病久,肾气受伤,肾主水,肾气虚衰,气化失常。开阖不利,能为水肿。”明言消渴日久肾气受损引发水肿并发症

的病机;又如金代刘完素《素问病机气宜保命集·消渴论》指出消渴乃“三焦受病”“肾消者,病在下焦,初发为膏淋,下如膏油之状,至病成而面色黧黑,形瘦而耳焦,小便浊而有脂”,此过程与现代医学对DN蛋白尿发生进展的描述较为一致,在治法上刘氏强调“宜养血”“肃清分其清浊”。元代朱丹溪提出“下消者肾也,小便浊淋如膏之状,面黑而瘦”,《证治要诀》记载:“三消久而小便不臭,反作甜气……此精不禁,真元竭矣。”可见医家在消渴迁延引起肾功能损伤过程中普遍强调病程日久,在临床表现上都观察到肾气耗竭、影响肾之正常生理功能出现的面色黧黑、小便清浊不分及气味、性状异常。

《黄帝内经》已提出病久邪气入深,并指出邪气深入后将影响营卫循行,导致经络不通。《黄帝内经·素问·痹论》云:“病久入深,营卫之行涩,经络时疏,故不通”。清代名医叶天士直接提出“久病入络”并在《临证指南医案》中提出“凡经主气,络主血,久病血瘀”,“初为气结在经,久则血伤入络”等观点。DN病程较长符合络病“病久”时间特征和发生发展规律。肾小球毛细血管网与经络层级分支相似,而高血流量维持肾小球的选择性滤过与络脉津血互换、营养代谢等功能相符。在生理结构及功能上,肾脏微血管与肾络有较高契合度。DN初为肾气受损,久则气不生血,气血俱虚,脉道不利,津枯血涩,气血滞而不行,终于生痰成瘀,阻滞络脉。动物实验已证实DN“瘀血阻络证”的客观存在^[8]。叶天士言:“阴络为脏腑隶下之络”,《络病学》指出“络病的内涵是疾病过程中不同致病因素伤及络脉所致的络脉功能障碍及其结构损伤的自身病变”^[9]。DN肾脏出现肾小球基底膜弥漫性增厚,肾小球系膜基质增宽及Kimmelstiel-Wilson结节形成,伴见渗出性病变及肾小球毛细血管瘤,肾小球入、出球小动脉常发生玻璃样变等组织学病变,可视为肾络瘀阻对应的病理表现,临床表现为尿蛋白水平升高及肾小球滤过率降低等肾之生理功能失常。综上,DN

在病程、生理结构及功能、病理变化及临床表现均符合“久病及肾”“久病入络”致病特点及规律,为典型肾络病。其核心病机为络虚有瘀,以肾络气血阴阳亏虚、因虚致瘀为起点,瘀血不去则新血不生,痰浊毒瘀阻滞则津气不利,终致肾体受损、正气更虚,出现恶性循环,可从中医络病理论论治。

1.2 治从“络以通为用”,补虚通络为主要治则 总观当前DN从络论治经验,补虚通络为主要治法。针对肾络气血阴阳亏虚,因虚致瘀者,常用黄芪、当归、川芎、熟地黄、黄精、山萸肉等药物补益肾中气血阴精;针对肾络瘀阻,多予当归、桃仁等味辛质润之品通瘀而不伤正。藤类药物和虫类药物多用于病程日久,络中痰毒血瘀所致瘀痹、瘀积。血瘀虽可导致络脉瘀阻,但血瘀证更强调血液瘀滞不畅的状态,无法涵盖络病中络脉结构损伤、功能障碍的范畴,当进一步区分络病和血瘀证。肾络虚损有瘀是糖尿病之果, DN为典型络病。治络思想当贯穿DN全程。化瘀虽可通络,但DN络瘀非只血瘀,痰湿浊毒等病理产物亦是络瘀的重要原因。且叶天士认为治络与通瘀有别,“理气逐血,总之未能讲究络病

功夫”,指出“络以辛为泄”,以“络以通为用”为治疗大法,在具体运用中治分虚实。于实者,多用辛香、辛温、辛润、虫类、藤类药物;于虚者,强调“大凡络虚,通补最宜”。吴以岭教授进一步归纳总结为四种通络方法^[10],即虫类搜剔、藤类入药、辛香引络、以补带通。吴鞠通云:“食血之虫,飞者走络中气分,走者走络中血分,可谓无微不入,无坚不破。”叶天士亦谓“藉虫蚁血中搜剔,以攻通邪结。”地龙、僵蚕、水蛭、蜈蚣、穿山甲等走窜食血之虫,可直达血络,破积消癥,通行络脉。国医大师朱良春就非常善用地龙、水蛭等通络治疗肾脏疾病^[11];《本草汇言》指出“藤蔓之属,皆可通经入络”。藤类形似络脉,生性盘根错节,枝茎发达,无处不到,可通经入络。藤类药物既可作为引经药直达病所,又有补虚荣络、搜风剔邪、活血化瘀、清热解毒、息风通络、通络消积之效,临床常用雷公藤、鸡血藤等^[12-13]。因此,应当重视络药在DN治疗全程的使用。根据DN临床特点常联用祛湿清热解毒药分清泌浊,药如大黄、石菖蒲、黄连等,祛除病因亦是通络络脉之法。当前DN从络论治经验见表1。

表1 DN从络论治经验汇集

Table 1 Experience of DN treatment based on collateral disease theory

医家	分期	证型	常用方药
刘玉宁 ^[12-13]	早期	肾络空虚态(肾阴亏虚,脉络失养证)	知柏地黄汤加减(山药、丹皮、茯苓、山茱萸、泽泻、黄柏、熟地黄、知母)
	早期	肾络空虚态(气阴两虚,肾络不荣证)	参芪地黄汤加减(人参、黄芪、熟地黄、山药、茯苓、牡丹皮、山茱萸)
	早期	热壅络胀态	葛根芩连汤(葛根、甘草、黄芩、黄连)
	中期	肾络瘀痹态(以痰浊阻滞肾络为主)	金蒲通络汤(郁金、菖蒲、全瓜蒌、茯苓、陈皮、法半夏、苍术、厚朴、枳实、僵蚕、地龙)
	中期	肾络瘀痹态(以瘀血痹阻肾络为主)	抵当汤(水蛭、虻虫、桃仁、大黄)
	终末期	络息成积态	补肾化积降浊汤(生黄芪、肉苁蓉、桃仁、川芎、三棱、莪术、制鳖甲、土鳖虫、制大黄)
全小林 ^[14]	晚期	阴损及阳兼血瘀、毒瘀	三味小方(黄芪、水蛭粉、大黄)
吕仁和 ^[15]	中期	气虚血瘀型	止消通脉宁(黄芪、葛根、玄参、生地黄、夏枯草、山楂、枳实、丹参、桃仁、大黄等)
	中期	阳虚血瘀型	止消温肾宁(黄芪、当归、川芎、淫羊藿、鬼箭羽、瓦楞子、熟大黄等)
	中期	阴阳俱虚血瘀型	止消保肾宁(黄芪、当归、川芎、山茱萸、鬼箭羽、姜黄等)
李平 ^[16]	中期	气虚血瘀证	当归芍药散(当归、芍药、茯苓、白术、泽泻、川芎)、补阳还五汤(黄芪、归尾、赤芍、地龙、川芎、桃仁、红花)。瘀血严重者加丹参、桃仁、红花、鸡血藤
	中晚期	五脏俱虚,浊毒内蕴证	参芪地黄汤加减(人参、黄芪、熟地黄、山药、茯苓、牡丹皮、山茱萸)。病程日久,脉络瘀阻可加用炙鳖甲、三棱、莪术等
王耀献 ^[17]	早期	热灼津伤	黄芩、连翘、牡丹皮、牛蒡子等清热透热,以玄参、西洋参、生地黄、石斛等养阴清热
	中期	气虚血瘀	肾炎防衰液(黄芪、当归、海藻、穿山甲、生牡蛎、熟地黄、熟大黄)
	晚期	阳虚阴寒	以温阳利水剂为主方(真武汤、苓桂剂),伍以海藻、水蛭、土鳖虫、龟板、生牡蛎、土茯苓等消癥散结
南征 ^[18]	终末期	浊毒浸淫	泄浊消癥方(生黄芪、杜仲、土鳖虫、海藻、熟大黄、土茯苓)
	中晚期	毒损肾络	消渴肾安汤(榛花、大黄、土茯苓、黄芪、黄精、覆盆子、金荞麦、紫荆皮、木蝴蝶、穿山甲、血竭、丹参、槟榔、草果、厚朴)

2 DN从络病论治(补虚通络法)的作用机制

2.1 改善氧化应激及内质网应激 氧化应激参与DN进程中的多个阶段,例如肾炎、肾小球硬化、肾小管间质纤维化及终末期肾衰竭,可导致肾小管滤过率异常及蛋白尿的产生^[19]。一氧化氮(NO)、一氧化氮合酶(NOS)、活性氧(ROS)、8-异前列腺素F_{2α}(8-iso-PGF_{2α}),以及超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醇(MDA)均可反映体内氧化应激水平。核因子相关因子2(Nrf2)是氧化应激反应中的关键因子,可通过调节下游转运蛋白的表达来维持细胞氧化与还原的平衡。临床研究表明芪归药对能降低血清中NO,ROS及8-iso-PGF_{2α}水平,升高血清中血红素加氧酶-1(HO-1)及SOD水平,并通过提升Nrf2及下游细胞因子水平以调节氧化应激,控制气虚血瘀型DN的发生发展^[20-22]。张莹雯团队^[23-25]也证实当归补血汤能上调高糖条件下Nrf2和氧化应激标志物(p47phox)的表达,增加HO-1 mRNA及蛋白的表达,提高总(T)-SOD的活性,抑制MDA的过多形成。冯颖等^[26]研究发现水陆地黄汤(生黄芪、熟地黄、泽泻、茯苓、山药、山萸肉、牡丹皮、芡实、金樱子、丹参)联合盐酸贝那普利可明显提高谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、SOD,降低MDA,改善气阴两虚夹瘀型DN氧化应激相关指标。

内质网是胰岛素原的合成、加工和储存的场所。蛋白激酶R样内质网激酶(PERK)、肌醇依赖酶1α(IRE1α)及活化转录因子6(ATF6)作为内质网膜上的3种蛋白传感器,均为介导内质网应激(ERS)的重要分子。当归补血汤可抑制高糖下肾组织IRE1α/JNK通路^[27]、PERK通路^[28]以及ATF6/CHOP通路的表达,下调胱天蛋白酶-3(Caspase-3)、胱天蛋白酶-12(Caspase-12)表达^[29-30],上调内质网应激标志物(XBP1s)的表达^[25],调节内质网级联反应通路,恢复内质网功能稳态,预防DN进展。

2.2 改善炎症反应 慢性持续性微炎症是DN发展的重要原因,可导致肾脏的单核吞噬细胞系统代谢和血流动力学紊乱,从而导致肾脏结构、肾内血流动力学、肾小球内皮细胞通透性、多种分子表达、细胞坏死和凋亡以及纤维化的变化发生^[31]。DN病理发展中,不同的代谢途径和细胞因子被激活,如Janus激酶/信号传导和转录激活因子(JAK/STAT)信号通路和核转录因子-κB(NF-κB)。JAK2/STAT3信号通路参与调节炎症反应、细胞增生、纤维化等多个关联基因转录与表达,从而使超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子-α

(TNF-α)等炎症因子水平升高^[32]。DN氧化应激水平升高,可诱导JAK2和STAT3发生磷酸化反应,从而激活JAK2/STAT3信号通路^[33]。基础和临床研究表明使用当归补血汤(加味)可明显减轻炎症状态,阻止肾纤维化,增强机体抗炎机能^[34-35]。NF-κB信号转导通路被认为是炎症时内皮细胞激活的关键。研究发现抵挡汤可有效降低NF-κB调控的靶基因细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)及基质金属蛋白酶-9(MMP-9)蛋白表达,调节抗炎因子色素上皮衍生因子(PEDF)和促炎因子白细胞介素-1β(IL-1β),进而影响内皮祖细胞动员^[36-37],减少尿蛋白并延缓DN的发展^[38],且抵挡汤能独立降糖、降脂之外改善糖尿病血管病变,可能与其下调主动脉NOD样受体3(NLRP3)、Caspase-1蛋白表达,减轻炎症级联反应相关^[39]。王建平^[40]研究发现雷公藤多苷可明显降低糖尿病患者中炎症因子的水平。血管生成素样蛋白-4(Angptl-4)可以作为衡量肾脏炎症反应的标志物,研究表明青风藤提取物能够下调DN大鼠肾组织中Angptl-4表达水平,抑制炎症反应^[41]。

2.3 改善微循环障碍 络脉与微循环结构及功能具有一致性,络脉瘀滞是络病共同的病理基础,络病的本质可认为是微循环障碍基础上的纤维化病变^[42]。符杨浠等^[43]在研究中发现参芪地黄汤可显著降低全血黏度、血浆黏度以及纤维蛋白原,调节血液流变学,其减少尿白蛋白的作用也可能与此有关。在虫类药物方面,地龙及其提取物蚓激酶^[44-45]可改善DN血流动力学特性、调节血脂代谢紊乱、降解细胞外基质;水蛭^[46-47]也可改善DN患者患者肢体麻木刺痛、痛经或经血色黑、健忘、肌肤甲错、口唇爪甲紫暗、舌质紫暗等瘀血阻络症状。视网膜微血管是唯一能直接观察的人体终末血管。糖尿病视网膜病变(DR)与DN均为糖尿病的两种慢性微血管并发症,同属“络病”范畴。现代医学研究显示DN与糖尿病视网膜病变(DR)有共同的发病机制:晚期糖基化终末产物(AGEs)、多元醇通路活化、氧化应激、蛋白激酶C、炎症因子、血流动力学改变等,致使两者常伴随出现,有共同危险因素,且互为危险因素^[48-49]。有补虚通络作用的芪明颗粒(水蛭、黄芪、蒲黄、决明子、葛根、枸杞子、茺蔚子)可以改善DR的局部微循环状态^[50-51]。这提示补虚通络治法对改善糖尿病微循环障碍有重要作用。

2.4 改善血管内皮损伤 NO、内皮素-1(ET-1)和血管内皮生长因子(VEGF)是常见的评价血管内皮

功能的指标。在高糖刺激下,NF- κ B可上调iNOS表达,生成过多的NO。NO为内皮细胞分泌的舒张血管活性因子,ET-1则是缩血管物质,两者相互制约。VEGF特异作用于血管内皮细胞,能够增加肾小球毛细血管通透性,诱导肾小球纤维化和细胞外基质(ECM)增加。常柏团队^[52-53]在研究中发现抵挡汤可通过调节NO及ET-1的水平,来改善血管内皮细胞舒张功能,在持续高糖和高糖波动环境下均可磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶(p-AMPK),上调内皮细胞型一氧化氮合酶(eNOS)、过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ)共激活因子-1 α (PGC-1 α)蛋白表达,减少内皮细胞凋亡,从而保护血管内皮。庄扬名等^[54]使用复荣通脉胶囊(地龙、水蛭、全蝎、黄芪、玄参、葛根牛膝、甘草、穿山龙)治疗气阴两虚夹瘀型DNⅢ、Ⅳ期,发现患者血糖紊乱有明显改善,其机制可能与降低机体高凝状态、保护血管内皮细胞功能有关。刘奇等^[55]在研究中发现雷公藤甲素可能通过抑制肾小球组织内NF- κ B、iNOS、eNOS及VEGF的表达,发挥对糖尿病大鼠肾小球内皮细胞的保护作用。

2.5 减轻肾脏损伤

2.5.1 改善临床指标及症状 常柏团队^[56]在西医综合治疗基础上联合水陆二仙丹合抵挡汤对早期DN患者开展4~16周的前瞻性研究,发现其可明显缓解早期DN患者临床症状,降低空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TG)、尿微量白蛋白排泄率(UAER)、血肌酐(SCr)水平。郭帅等^[57]运用益气养阴消癥通络方(黄芪、生地黄、茯苓、地龙、水蛭、川芎、鳖甲、积雪草、丹参、大黄、砂仁)联合西药治疗Ⅲ、Ⅳ期DN气阴两虚、脉络癥积瘀结证进行163例多中心随机对照实验,发现其可有效改善患者临床症状,降低尿蛋白,保护肾功能。肖顺强等^[58]研究发现黄芪多糖和黄芪总皂苷可起到阻断或降低肾素-血管紧张素系统(RAS)这一介导肾脏高灌注损伤的关键因素,进而改善微量蛋白尿,保护肾功能。

2.5.2 延缓肾脏纤维化 肾小球系膜区细胞外基质(ECM)积聚被认为是DN病理学改变的组织基础。转化生长因子- β (TGF- β)作为主要的致纤维化因子,可介导DN大鼠ECM大量增生,最终使肾小球硬化。研究发现当归补血汤可通过调控TGF- β_1 表达起到抗肾纤维化的作用^[59]。刘可娜等^[60]在研究中发现厄贝沙坦的基础上加用自拟方益气地黄汤(黄芪、知母、玄参、龙骨、牡蛎、山药、党参、熟地黄、茯苓、泽泻、丹参、三棱、莪术)可明显改善肾

血流速度,下调视黄醇结合蛋白(RBP)、血清胱抑素C(Cys C)和尿白蛋白肌酐比值(UACR)水平,多环节抑制肾纤维化。而李雅纯等^[61-62]发现化瘀中药(川芎和丹参)和通络中药(地龙、水蛭和全蝎)都可以减少24h尿蛋白定量(24hUTP),降低SCr,通过作用于TGF- β_1 /p38 MAPK通路、AMPK/Nox4通路,抑制DN大鼠氧化应激,减少ECM大量堆积;且在减少尿蛋白方面,通络中药优于化瘀中药。在单体研究方面,水蛭素^[63]能增加高糖环境下足细胞顶膜区足细胞标记蛋白(podocalyxin)、肾小球上皮细胞蛋白1(GLEPP1)表达,从而保护足细胞,维持肾小球滤过屏障,减少尿蛋白、延缓肾脏病进展;雷公藤多苷片^[64]可明显改善临床期DN患者肾脏纤维化水平。

3 展望

综上,DN核心病机为络虚有瘀,可参照络病理论以补虚通络法治疗。目前治疗多以补益阴精气血方药合以活血化浊通络药物,目前分型证治较为驳杂,辛味药、藤类药及虫类药等经典络药在DN中虽有运用,但以辛润通行血瘀为主,虫类药及藤类药等搜剔通行络邪之品往往只在DN病程后期使用,对络瘀和血瘀区分度不足,对络药重视不够,且未能结合络脉自身病变与主要致病因素及继发病机变化进行更有针对性的辨治措施。需在络病理论指导下,根据先发疾病的不同发病和转归特点进行辨治,并有的放矢地梳理切合肾络结构和功能特点的各类通络药。各类通络药的具体作用机制是促进精准用药的前提,有待更多临床和基础实验证实。现代药理学和临床研究表明,补虚及通络法治疗DN是多成分、多途径、多靶点综合作用,但目前研究与实验室检查及临床指标的关联性研究不足。更有针对性的关联研究有助于DN靶标靶药的发现,如全小林认为水蛭为DN降尿蛋白之靶药。DN作为典型肾络病,肾脏病理变化(肾络变化)也可成为进一步细化分期证型和指导用药的重要依据,并可结合实验室检查和临床指标进行筛查和辨识。精准用药和微观辨证必将推动更快更好的络病理论临床运用,也可以有效拓展DN的治疗思路及组方用药的选择范围和配伍法度。

[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)(上)[J]. 中国实用内科杂志,2021,41(8):668-695.

- [2] 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)(下)[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(9): 757-784.
- [3] 王莹, 周静威, 王珍, 杨迎霞, 王耀献. 糖尿病肾脏病中西医结合治疗进展[J/OL]. 中国全科医学: 1-8[2021-12-31]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/13.1222.R.20211217.1430.006.html>.
- [4] 刘裔凯, 罗说明, 邓敏, 等. 糖尿病肾病诊断与治疗新进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(8): 688-691, 706.
- [5] 王凤, 马燕云, 贾运滨, 等. 基于中医药治疗的糖尿病肾病与氧化应激相关性的Meta分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(7): 596-601.
- [6] 王楠, 刘阳. 中药通过足细胞保护作用治疗糖尿病肾病Meta分析[J]. 实用中医内科杂志, 2020, 34(6): 94-99.
- [7] 杜丽沙, 马鸿杰. 中医药治疗糖尿病肾病研究现状及趋势的可视化分析[J]. 湖南中医杂志, 2021, 37(12): 129-142.
- [8] 郭倩, 陈志强, 方敬, 等. 化痰通络中药对糖尿病肾病大鼠瘀血阻络证相关实验室指标的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(12): 5188-5191.
- [9] 吴以岭. 络病学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 2.
- [10] 张筱军, 马文龙. 吴以岭治疗络病经验介绍[J]. 辽宁中医杂志, 2005, 32(11): 1116.
- [11] 朱泓, 孙伟. 朱良春治疗肾病常用药对拾贝[J]. 江苏中医药, 2015, 47(6): 9-12.
- [12] 刘玉宁, 王耀献. 藤类药治疗肾小球疾病临床运用体会[J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(9): 70-71.
- [13] 王娅辉, 杨蕊冰, 郭科婷, 等. 刘玉宁教授治疗慢性肾脏疾病经验集萃[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(11): 941-942.
- [14] 王新苗, 杨浩宇, 顾成娟, 等. 黄芪、水蛭粉、大黄治疗糖尿病肾病经验——仝小林三味小方撷萃[J]. 吉林中医药, 2020, 40(1): 5-7.
- [15] 陈小愚, 王世东, 南赫, 等. 基于“间者并行, 甚者独行”再论吕仁和教授治疗糖尿病肾脏病经验[J]. 天津中医药, 2020, 37(7): 766-768.
- [16] 李丹丹, 武曦蔼, 罗懋婧, 等. 李平教授辨治糖尿病肾病经验采颀[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(11): 941-943.
- [17] 闫润泽, 孙卫卫, 王耀献, 等. 王耀献教授辨论期治糖尿病肾病[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(9): 753-755.
- [18] 孙健, 南征. 南征运用消渴肾安汤治疗糖尿病肾病经验[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(6): 847-849.
- [19] 张尚维, 李明星, 赵蕊, 等. 糖尿病肾病发生的氧化应激机制及抗氧化治疗的研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2020, 34(8): 634-640.
- [20] 阴永辉, 李晓丽, 宋振华, 等. 芪归药对气虚血瘀型早期糖尿病肾病患者血清NO和NOS的影响[J]. 山东中医杂志, 2019, 38(11): 1027-1030.
- [21] 张效丽, 周吉, 阴永辉. 芪归药对治疗糖尿病肾病疗效及对Nrf2通路的影响[J]. 山东中医杂志, 2020, 39(9): 944-949.
- [22] 周吉, 张效丽, 阴永辉. 芪归药对干预气虚血瘀型糖尿病肾病患者血清8-iso-PGF 2α 的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(2): 81-85.
- [23] 任小旦, 张莹雯, 王秀萍, 郑保根. 当归补血汤对高糖条件下系膜细胞Nrf2表达及T-SOD、MDA的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(26): 2855-1858.
- [24] 李亚容, 张莹雯, 张曼玲, 等. 当归补血汤对糖尿病大鼠肾脏Nrf2及HO-1的影响[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(9): 3981-3984.
- [25] 任小旦, 徐梓辉, 张莹雯, 等. 当归补血汤对高糖条件下肾小球系膜细胞氧化应激及XBP1s表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(1): 351-354.
- [26] 冯颖, 苏衍进, 司海龙, 等. 水陆地黄汤联合盐酸贝那普利对气阴两虚夹瘀型糖尿病肾病氧化应激及临床指标的影响[J]. 陕西中医, 2020, 41(5): 605-608.
- [27] 帅瑜, 张思泉, 沈鑫, 等. 当归补血汤对糖尿病大鼠肾组织内质网IRE1 α -JNK通路的抑制作用[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(6): 1372-1375.
- [28] 沈鑫, 张思泉, 张莹雯, 等. 当归补血汤对糖尿病肾病大鼠PERK通路的影响[J]. 天津中医药大学学报, 2018, 37(2): 131-136.
- [29] 张思泉, 张莹雯, 帅瑜, 等. 当归补血汤对糖尿病肾病大鼠肾组织ATF6、CHOP、Caspase-3表达的影响[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(4): 91-95.
- [30] 张思泉, 帅瑜, 张莹雯, 等. 当归补血汤对内质网应激特有Caspase-12凋亡途径影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(3): 20-24.
- [31] 赵春薇, 倪海洋. 炎症相关生物标志物对糖尿病肾病的诊断价值[J]. 浙江中西医结合杂志, 2021, 31(4): 387-390.
- [32] LU T C, WANG Z H, FENG X, et al. Knockdown of Stat3 activity *in vivo* prevents diabetic glomerulopathy[J]. *Kidney Int*, 2009, 76(1): 63-71.
- [33] MARRERO M B, BANES-BERCELI A K, STERN D M, et al. Role of the JAK/STAT signaling pathway in diabetic nephropathy[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 290(4): F762-F768.
- [34] 张佩琛, 周开, 吴瑗, 等. 当归补血汤对糖尿病大鼠肾组织损伤的保护作用[J]. 中成药, 2016, 38(12):

- 2541-2545.
- [35] 王爱媛,韩晓东,张婷,等. 加味当归补血汤治疗2型糖尿病肾病对机体微炎症状态、肾脏功能的影响[J]. 中华中医药学刊,2021,39(4):150-153.
- [36] 潘从清,常柏,李巧芬,等. 抵挡汤早期干预对2型糖尿病大鼠大血管病变的影响及其机制[J]. 中草药,2013,44(8):1013-1016.
- [37] 李春深,谭俊珍,蔡青,常柏,等. 抵挡汤早期干预对糖尿病大鼠视网膜PEDF及IL-1 β 表达的影响[J]. 实用糖尿病杂志,2020,12(6):52-55.
- [38] 高若愚,曲竹秋,常柏. 抵挡汤对糖尿病肾病大鼠肾脏ICAM-1作用的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(12):143-145.
- [39] 傅红敏,任秋月,常柏. 抵挡汤对糖尿病大血管病变小鼠主动脉NLRP3炎症小体活化炎症级联反应的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(11):1-8.
- [40] 王建平. 用雷公藤多苷治疗糖尿病肾病对患者体内炎症因子水平的影响[J]. 当代医药论丛,2018,16(21):160-161.
- [41] 项红秀,石明. 青风藤提取物对糖尿病肾病大鼠的保护作用及对ANGPTL-4表达的影响[J]. 四川中医,2019,37(1):37-41.
- [42] 周水平,仝小林,徐远. 络病的基本概念与病例特点探析[J]. 中医药学刊,2002,20(6):724-726.
- [43] 符杨滢,邱晓堂,杨文奎. 参芪地黄汤加减治疗气阴两虚血瘀证糖尿病肾病IV期临床研究[J]. 中华中医药学刊,2019,37(12):3026-3029.
- [44] 李璐,王永香,王秀海,等. 地龙及其复方治疗糖尿病肾病的机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(7):227-234.
- [45] 储苏平,傅琼,张梅红. 蚓激酶对糖尿病肾病患者血液流变学、血糖及血脂的影响[J]. 中国糖尿病杂志,2008,16(8):489-490.
- [46] 史伟,吴金玉,向彩春,等. 水蛭注射液治疗糖尿病肾病57例[J]. 陕西中医,2007(4):401-403.
- [47] 胡宝峰,孟令双,黄明,等. 水蛭胶囊对糖尿病肾病血液流变学蛋白尿的影响[J]. 辽宁中医杂志,2003,30(3):238.
- [48] 成海梅,张利,陈香美. 糖尿病肾病与糖尿病视网膜病变的相关性研究进展[J]. 中华肾病研究电子杂志,2019,8(2):85-90.
- [49] 蒋双双,陈小鸟,董哲毅,等. 糖尿病视网膜病变与糖尿病肾病的相关性及其诊断价值研究进展[J]. 解放军医学杂志,2021,46(1):64-70.
- [50] 何巧玲. 芪明颗粒治疗非增殖期糖尿病视网膜病变临床研究[J]. 中医学报,2013,28(177):243-244.
- [51] 李科军,赵智华,樊芳,等. 芪明颗粒对糖尿病患者脉络膜循环的影响[J]. 国际眼科杂志,2016,16(3):499-501.
- [52] 常柏,潘从清,孟东,等. 抵挡汤对2型糖尿病患者血管内皮功能影响的临床研究[J]. 天津中医药,2011,28(6):457-458.
- [53] 任秋月,田翰林,常柏. 抵挡汤在高糖、高糖波动环境下对人脐静脉血管内皮细胞能量代谢相关因子表达的影响[J]. 天津中医药,2020,37(7):818-823.
- [54] 庄扬名,栗明. 复荣通脉胶囊联合西医治疗气阴两虚夹瘀型糖尿病肾病III、IV期疗效及对凝血功能和血管内皮细胞功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2018,27(22):2465-2468.
- [55] 刘奇,陈姝君,刘风华,等. 雷公藤甲素对糖尿病大鼠肾小球内NF- κ B、NOS与VEGF表达的影响[J]. 临床和实验医学杂志,2014,13(23):1925-1929.
- [56] 任秋月,常柏. 水陆二仙丹合抵挡汤加减治疗早期糖尿病肾病的前瞻性研究[J]. 西部中医药,2021,34(7):9-12.
- [57] 郭帅,王月华,郭登州,等. 益气养阴消癥通络方联合西药治疗III、IV期糖尿病肾病气阴两虚、络脉癥积瘀结证163例多中心随机对照试验[J]. 中医杂志,2021,62(18):1606-1611.
- [58] 肖顺强,李佑生,卞伟,等. 黄芪组对糖尿病肾病大鼠循环及肾脏局部肾素-血管紧张素系统的影响[J]. 广州中医药大学学报,2021,38(9):1933-1940.
- [59] 朱正新,刘朝圣,郑毅春,等. 当归补血汤对糖尿病肾病大鼠肾组织TGF- β ₁表达影响的实验研究[J]. 中国中医药科技,2018,25(3):339-340,343.
- [60] 刘可娜,孙景云,高会军. 益气地黄汤结合厄贝沙坦片对早期糖尿病肾病患者血清视黄醇结合蛋白水平的影响[J]. 中华中医药学刊,2021,39(5):225-228.
- [61] 李雅纯,刘利飞,陈志强. 化痰及通络中药对糖尿病肾病大鼠肾脏氧化应激和TGF- β 1/p38MAPK信号转导通路的影响[J]. 时珍国医国药,2021,32(6):1286-1289.
- [62] 李雅纯,方敬,杨帆,等. 化痰通络中药对糖尿病肾病大鼠肾脏和AMPK/Nox4信号通路的作用研究[J]. 中草药,2021,52(11):3278-3285.
- [63] 郭倩,陈志强,方敬,等. 水蛭素对高糖环境下足细胞顶膜区蛋白的影响[J]. 中华中医药杂志,2021,36(5):2494-2498.
- [64] 吕树泉,宋慧丽,韩中千,等. 健脾固肾化瘀组方联合雷公藤多苷片对临床期糖尿病肾病临床疗效及肾脏纤维化指标的影响[J]. 世界中医药,2019,14(1):174-177.

[责任编辑 张丰丰]