

中医药治疗糖尿病肾病研究进展

孙顺¹, 郑玉玲², 程蕙¹, 钟达源², 陈弈东¹, 朱艳茹¹, 唐薇³, 李雯卉³, 唐奇志²

(1. 暨南大学中医学院, 广东 广州 510632; 2. 广东省中西医结合医院, 广东 佛山 528200;
3. 广州中医药大学附属广东中西医结合医院, 广东 佛山 528200)

摘要:糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病患者最常见、最严重的微血管并发症之一,目前西医治疗DN效果较差,甚至存在严重的不良反应,近年来中医药多组分、多靶点和多途径的特性使其在DN防治方面展现出显著的优势。虽然中医药治疗DN已成为热点话题,但其辨证、治疗的方法并未形成统一标准,回顾近5年来中医药治疗DN的临床观察文献,进行归纳、总结、整理和分析发现,气阴两虚、脾肾两虚、肝肾两虚、水湿、痰浊和瘀血为DN的基本病机;中医药治疗包括内治法和外治法,内治法有单药(黄芪、茯苓、山药、山茱萸和丹参)、中药复方(参芪地黄汤、真武汤、济生肾气丸、防己黄芪汤和金匱肾气丸等)、中成药(益肾化湿颗粒、黄葵胶囊、尿毒清颗粒合百令胶囊和丹蛭降糖胶囊等)、自拟方(消肾方、消肾固精汤、补肾消癥汤和利湿化痰活血汤);中医外治法有针灸、灌肠、中药注射、穴位贴敷、埋线、耳穴压豆、足浴和硬膏。中医药治疗在改善症状、降低尿蛋白、保护肾功能和延缓DN进展等方面显示出明显的优势,以期通过综合分析为未来中医药防治DN提供新的思路和方法,为新药的研发与应用提供依据。

关键词:糖尿病肾病;消渴;中医药治疗;研究进展

中图分类号: R256.5; R587.1

文献标志码: A

文章编号: 2097-5031(2025)02-0089-08

Research Progress in the Treatment of Diabetic Nephropathy with Traditional Chinese Medicine

SUN Shun¹, ZHENG Yuling², CHENG Hui¹, ZHONG Dayuan², CHEN Yidong¹,
ZHU Yanru¹, TANG Wei³, LI Wenhui³, TANG Qizhi²

(1. College of Traditional Chinese Medicine, Jinan University, Guangzhou 510632, Guangdong, China; 2. Guangdong Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Foshan 528200, Guangdong, China; 3. Guangdong Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Foshan 510632, Guangdong, China)

Abstract: Diabetic nephropathy (DN) is one of the most common and serious microvascular complications in diabetic patients. Currently, western medicine is ineffective in the treatment of DN, and even has serious adverse reactions. In recent years, traditional Chinese medicine has shown significant advantages in the prevention and treatment of DN through its multi-component, multi-target and multi-pathway characteristics. Although traditional Chinese medicine treatment of DN has become a hot issue, its dialectical and treatment methods have not formed a unified standard. This paper reviews the clinical observation of traditional Chinese medicine treatment of DN in the past 5 years, and summarizes, collates and analyzes it. The review found that: Qi-yin deficiency, spleen-kidney deficiency, liver-kidney deficiency, water dampness, phlegm turbidity and blood stasis are the basic pathogenesis of DN. The treatment of traditional Chinese medicine includes internal treatment

基金项目: 广东省中医药局科研项目(20241041)

作者简介: 孙顺(2000-),男,四川资阳人,硕士在读,研究方向:中西医结合内分泌。

通讯作者: 唐奇志(1970-),男,广东汕尾人,主任医师、教授,硕士研究生导师,硕士,研究方向:中西医结合内分泌。

E-mail: nhzytang@126.com。

引用格式: 孙顺,郑玉玲,程蕙,等. 中医药治疗糖尿病肾病研究进展[J]. 中西医结合慢性病杂志, 2025, 2(2): 89-95.

- [50] 李新春,胡万钧,甘发荣,等. 杜仲-续断药对通过调控铁死亡途径对去卵巢骨质疏松症大鼠的保护作用及机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(9): 103-106, 284-285.
- [51] 向净匀,吴杰,王琰,等. 基于网络药理学的黄芩素、京尼平抗脑缺血作用机制研究[J]. 中草药, 2019, 50(23): 5802-5811.
- [52] 付殷,刘宇洲,胡晓阳,等. 基于铁死亡通路研究淫羊藿苷对大鼠成骨细胞增殖分化的影响[J]. 时珍国医国药, 2022, 33

- (9): 2100-2103.
- [53] 章轶立,方圣杰,李秋月,等. 补骨生髓方对骨质疏松症模型大鼠氧化应激及铁死亡相关指标的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(4): 75-79.
- [54] 张驰,章晓云,柴源,等. 金天格胶囊治疗维甲酸诱导骨质疏松大鼠的蛋白质组学分析[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(35): 5634-5641.

and external treatment. The internal treatment methods include single TCM medicine (Huangqi, Poria, yam, dogwood, Salvia), TCM compound (Shenqi Dihuang Decoction, Zhenwu Decoction, Jisheng Shenqi Pills, Fangji Huangqi Decoction, Jinkui Shenqi pills, etc.), Chinese patent medicine (Yishenhuashi Granules, Huangkui capsules, Uiduqing Granules he bailing capsules, Danzhidi Jiangtang capsules, etc.), self-prepared prescriptions (Xiaoshenfeng, Xiaoshengujing Decoction, Bushen Xiaoshi Decoction, moistening Hua Stasis and Huoxue decoction); Traditional Chinese medicine external treatment methods include acupuncture, enema, Chinese medicine injection, acupoint application, embedding, ear point pressure bean, foot bath, plaster. TCM treatment showed obvious advantages in improving symptoms, reducing urinary protein, protecting renal function and delaying DN progression. In view of this, this paper hopes that the comprehensive analysis can provide new ideas and methods for the prevention and treatment of DN by traditional Chinese medicine in the future, and provide a basis for the development and application of new drugs.

Keywords: diabetic nephropathy; consuming thirst; traditional Chinese medicine treatment; research progress

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病引发的微血管并发症之一。近年来,中国糖尿病发病率明显上升,18岁及以上的人群中糖尿病患病率达11.2%,主要以2型糖尿病为主(占90%以上),20%~40%的糖尿病患者都存在DN, DN已成为慢性肾病和终末期肾衰竭的主要原因^[1]。糖尿病肾病早期发展隐匿,症状不易察觉,当发现时大多已经进入DNⅢ期阶段,进行早期干预可以有效减缓DN进展,延迟肾脏替代治疗的时间。目前西医尚未有特异性的治疗措施,主要侧重于降低血糖水平、稳定血压和减少蛋白尿等治疗方向,针对DN的治疗方案仍然有限^[2]。中医药在长期实践过程中,总结出了分型论治、分期论治、中医内治疗法和中医外治疗法等中医特色疗法,在治疗DN方面积累了丰富的经验,可以有效改善症状、降低尿蛋白、保护肾功能和延缓DN进展,并且有效治疗相应的并发症。本文将对近年来DN的中医药治疗进行综述,为DN的中医药治疗提供新的、有效的思路和方法。

1 病名溯源

中医并没有明确记载“糖尿病肾病”,根据DN的临床表现,现代中医将其归结为“消瘴”“肾消”“水肿”“尿浊”等范畴。《素问·奇病论篇》曰:“肥者,令人内热……转为消渴。”最早提出了消渴的概念,指出消渴病的本质为“热结至消”,其病因包括五脏柔弱、饮食厚腻、外感六淫及情志不舒等多种因素,可划分为消渴、脾瘴和消瘴,而DN属消瘴范畴。唐代王焘《外台秘要》载:“消渴病有三……三渴饮水不能多……阴痿弱,数小便者,此是肾消病也。”首次提出“肾消”概念。《儒门亲事》载:“夫消渴者,多变为聋盲疮癰瘰癧之类……或水液妄行而面上肿也。”指出消渴日久可由于大量蛋白尿导致患者水肿、小便多泡沫,故在此阶段多以“水肿”代指DN。《冯氏锦囊秘录》载:“消肾者,燥热消渴,瘦弱面黑,小便浊淋,有脂液如膏者是也。”此阶段符合“尿浊”的定义。虽然历代医家对DN有

一定的了解,但没有系统地总结归纳,尚未形成统一的认识。现代医家吕仁和结合临床实际,对DN进行了系统证候研究,把DN归为“消渴病肾病”范畴^[3]。该病名表明DN的发病部位在肾,其发病的病因病机主要为肾元损伤,提示在临床治疗中,除应针对消渴病本身外,应始终重视护肾培元,恢复肾脏损伤,防止病情进一步发展。赵进喜等^[4]结合临床对DN相关中医病名进行了辨析,指出DN与“肾消”关系密切,临床以水肿为主症者,可诊断为“消渴病水肿”;DN肾功能不全者,则相当于中医“消渴病肾劳”;DN晚期肾衰尿毒症者,则为“消渴病关格”,总属“消渴病肾病”范畴。刘玉宁等^[5]在DN命名的调查中显示,针对DN命名对国内35家三级甲等医院的60位专家发放调查问卷,反馈有47位专家赞同将DN命名为“消渴病肾病”。

2 病因病机

不同年代对糖尿病的病机认识也不同,《黄帝内经》认为“热结至消”是消渴病的主要病机。《金匱要略》载:“男子消渴,小便反多,以饮一斗,小便一斗,肾气丸主之。”张仲景认为其主要病机是肾阴亏虚以致阴损及阳。《辨证录·消渴门》记载:“夫消渴之症,皆脾坏而肾败,脾坏则土不胜水,肾败则水难敌火。二者相合而病成。倘脾又不坏,肾又不败,宜无消渴之症矣。”认为消渴肾病是先后天脾肾失于协调所致。叶天士《络病学说》认为:“日久不解必入络成瘀,脾胃运化不行,日久生湿,湿气郁而成痰,痰瘀互结,日久化热伤阴,变生它脏,终损肾络。”历代医家虽对DN的病因病机有自己的理解,但归根到底以阴虚燥热、脾肾功能失调为本,瘀、湿、毒和浊等停滞体内、损伤肾络为标,本虚标实,虚实夹杂仍是其共识核心。见图1。古代医家从临床实践中不断推陈出新,为现代中医药治疗DN提供了基础。近现代以来,许多医家根据历代经典名著及临床实践,结合了现代生活的饮食、生活习惯的转变,总结出了自己的观点。

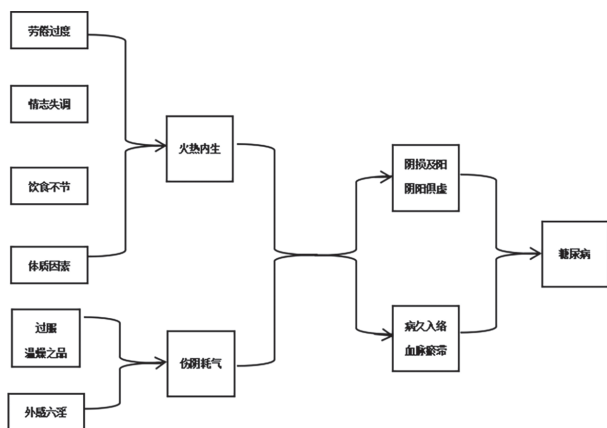


图1 糖尿病病因病机传变

2.1 从气阴两虚论之

肖相如^[6]认为DN包含了糖尿病和肾病两者的基本病机,消渴的基本病因是肺、胃和肾三脏日久郁而化热,邪热伤阴;日久阴损及气。而DN大多又以肾气亏虚为主,固摄无权,故临床上以气阴两虚证型多见。耿乃志等^[7]认为阴虚是DN的启动因素,阴虚则气化无权,后导致气阴两虚,阴损及阳又可导致阳虚,但整个过程的重点是气阴两虚。杨月萍等^[8]认为肾是DN的主要病位,其基本病机为肾气阴两虚夹血瘀,应以补肾活血为大法,兼祛湿浊,以参芪地黄汤加减。刘芳等^[9]认为DN早期多为本虚标实之证,以气阴亏虚或脾肾阳气虚为本虚,痰湿、瘀血和浊毒互结为标实。

2.2 从脾肾两虚论之

《圣济总录》提到“土气弱不能制水,消渴饮水过度,脾土受湿而不能有所制,则泛滥妄行于皮肤肌肉之间,聚为浮肿胀满,而成水也”。阮诺冰^[10]认为湿邪困脾是导致DN进展的重要病机,脾肾虚损贯穿始终。脾肾功能失调,三焦失调,清阳不升,浊阴不降,水湿聚集,湿浊秽毒之邪不得外泄,多种病理蓄于肾脏而发病。徐寒松教授认为脾肾亏虚为DN的进展过程中的关键和根本^[11]。杨洪涛教授认为治疗DN在注重肾气、肾阳的同时,也应注重脾阳^[12]。DN后期阴虚日久必损及阳,导致气血津液失调,重伤脾阳,脾肾两虚,阳虚水泛,水肿亦难消也。焦茂教授把DN病机总结为脾肾亏虚,瘀血阻络,治疗上注重健脾温肾,活血利水^[13]。程益春教授认为DN日久致脏腑阴阳亏损,本虚以脾肾亏虚为主,标实以瘀血、水湿和浊毒为患,脾肾两虚,气化不利,水湿聚留,精微下泄,形成水肿及蛋白尿^[14]。

2.3 从肝肾两虚论之

《医宗必读》云:“乙癸同源,肾肝同治”,肝肾相互影响,若肝失疏泄,肾失封藏,精微外泄,久之发为

此病。高彦彬教授认为DN发病之初,以肝肾亏虚为先,后迁延难愈,阴损及阳,肾络瘀结,肾用失司,浊毒内停,致气血阴阳衰败^[15]。李青等^[16]认为本病可分两期,先有肝肾亏虚,后有脾肾两虚证。

2.4 从水湿、痰浊和瘀血阻络论之

朱琳等^[17]认为糖尿病早期以脾不散精为病理基础,晚期肾阳亏虚,湿热瘀结胶着成浊毒,浊毒内蕴,致清阳不升,浊阴不降,最终导致关格形成。檀金川教授认为在DN发展过程中,湿热、瘀血等病理产物胶着,日久化浊生毒,浊毒不解,必入血伤络,损耗脏腑阴阳,加速DN病程进展^[18]。王志刚主任认为DN病机为邪犯三焦、本虚标实,消渴久病不愈,伤津耗气,湿热、瘀血和痰浊互结损伤肾络,固摄无权,蛋白外溢^[19]。熊伟伟等^[20]认为由于脏腑功能失调,水液代谢障碍,水湿阻滞日久化热、湿热阻滞、气机不畅,血脉瘀滞,湿热、瘀血既是病理产物,又是致病因素,进而加重蛋白尿的形成。韩宜臻等^[21]认为“内热致癥”为DN主要病因,应以“热蕴三焦,力痕阻络”为主要病机,从上、中、下三焦进行辨证论治。张大宁教授认为“肾虚血瘀”是DN的主要病机,肾虚和血瘀不是孤立存在的,肾虚必兼血瘀,而血瘀加重肾虚,临床上往往肾虚是本,血瘀是标;肾虚为因,血瘀是果^[22]。丁英钧等^[23]认为DN实质上是消渴病久病不愈,热伤气阴,痰、郁、热和瘀互相胶结,积聚于肾之络脉,形成微型癥瘕,由癥聚渐成癥积的过程。

3 中医药治疗

3.1 中医内治法

3.1.1 中药单药

董丽萍^[24]通过分析2011年1月—2021年12月有关于中医药治疗DN的215篇文献,统计出治疗DN中药210味,总频次为2572次,其中最多的5味中药即黄芪(183次)、茯苓(125次)、山药(113次)、山茱萸(110次)和丹参(107次)。药物均以补虚药(943次)为主,尤其以补气药(542次)为重。

黄芪能健脾益气、利水消肿和养血生津,被称为“补气诸药之最”。DN患者往往伴有水肿、怕冷和乏力等症状,黄芪甘温纯阳,可温阳化气健脾,利水消肿,调节水液分布。现代药理学发现黄芪提取物中含有黄芪皂苷、黄芪多糖等物质,可以双向调节血糖、血脂、抗氧化、抗炎和减轻胰岛素抵抗等多途径来保护肾脏^[25]。赵静等^[26]发现黄芪甲苷可以抑制DN小鼠核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3表达,提高线粒体自噬,起到延缓DN进展的作用。

茯苓能健脾、利水和渗湿,既可减轻水肿症状又能顾护津液。茯苓多糖、茯苓乙醇是茯苓中的主要

活性成分,对因肾功能不全导致的蛋白尿、浮肿等具有较好的疗效,可以延缓肾衰竭的进程。研究发现茯苓菊苣复合多糖能降低2型糖尿病大鼠血糖、血脂,具有保护胰腺功能^[27]。

山药能益气养阴、补脾肺肾和固精止带。张忠泉等^[28]等发现山药多糖可显著增加胰岛素的分泌,改善胰岛 β 细胞功能,降低糖尿病大鼠的血糖,改善大鼠体内的葡萄糖耐量,提高体内C肽含量。高子涵等^[29]发现山药多糖在一定程度上能改善DN小鼠肾功能,其机制可能与抑制高糖激活的雄激素受体/p38丝裂原化蛋白激酶/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白信号通路有关。

山茱萸能补益肝肾、收敛固涩。陈亿菁等^[30]研究发现山茱萸炮制前后与黄芪进行相关配伍所形成的CG和P-CG,均可通过回调花生四烯酸、视黄酯和黄嘌呤等药效标志物,达到治疗DN的效果。王威等^[31]通过动物实验发现山茱萸新苷能减轻DN小鼠的炎症反应,减少蛋白尿含量,减轻肾脏纤维化,其机制可能与抑制晚期糖基终末产物/晚期糖基化终末产物受体信号通路有关。

丹参能活血祛瘀、凉血消痈和通经活血, DN晚期由于瘀血阻络,气机不利,津液输布障碍,可形成水肿。丹参一味,功兼四物汤,破泄结聚,专入血分。其功在于活血行血,防止瘀血形成,内达脏腑而化瘀滞,可减轻瘀血所致的水肿症状。研究表明丹参-牡丹皮配伍可降低糖尿病视网膜病变小鼠视网膜血管内皮生长因子A和缺氧诱导因子1 α 的表达,抑制新生血管反应,提高视网膜微血管功能,改善视网膜缺血缺氧状态^[32]。现代药理学研究表明丹参能降低毛细血管通透性,减少炎性渗出,以达到治疗DN早期的炎症反应。

3.1.2 复方

多项中药复方治疗DN的Meta分析表明采用中药复方治疗DN,可提高总有效率,降低空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、餐后2小时血糖(2 hours postprandial blood glucose, 2 hBG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、血清肌酐(serum creatinine, Scr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、24 h尿蛋白定量、血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglyceride, TG)等指标,效果优于对照组^[33-35]。

参芪地黄汤为六味地黄丸在其基础上加党参、黄芪,具有气阴双补效果,为DN治疗的常用基础方剂。王向晶等^[36]运用参芪地黄汤治疗气阴两虚型DN患者72例,分为西药组和联合组(参芪地黄汤),

联合组有效率91.67%,高于西药组72.22%,联合组患者的FBG、HbA1c、半胱氨酸、尿液中 α 1-微球蛋白和24 h尿蛋白均降低($P<0.05$),表明参芪地黄汤可有效降低DN患者的BG、HbA1c,改善肾功能及凝血功能。张良等^[37]纳入126例DN患者,研究组予以加味参芪地黄汤治疗,与对照组相比,研究组患者的糖代谢指标(FBG、HbA1c)、脂代谢指标(TC、TG、低密度脂蛋白胆固醇)、肾功能指标(Scr、BUN、白蛋白、24 h尿白蛋白)和内质网应激指标(血管紧张素受体阻滞剂、半胱天冬氨酸蛋白酶-12)下降明显,提示加味参芪地黄汤可有效改善DN患者糖脂代谢紊乱,降低西药带来的不良反应。邱泽培等^[38]用参芪地黄汤进行临床观察,结果显示使用参芪地黄汤后的DN患者24 h蛋白尿、尿微量白蛋白、尿白蛋白排泄率、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)与超敏C反应蛋白水平下降明显,并改善DN患者临床症状,与马娟娟等^[39]研究结果相一致。

真武汤由茯苓、白术、芍药、生姜和附子组成,出自《伤寒论》,有温阳、利水功效,治疗脾肾阳虚水泛所致的小便不利、四肢疼痛。陈贵平等^[40]将84例脾肾阳虚DN患者分为两组,研究组在对照组的基础上联合真武汤治疗,经治疗1个月后研究组患者的Scr、BUN、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和降钙素原水平较治疗前和对照组均降低,总有效率(95.24%)高于对照组(78.57%)($P<0.05$),提示真武汤能提高临床疗效,促进肾功能改善,缓解炎症反应,这可能和真武汤发挥其抗氧化、抗应激等作用有关。赵哲等^[41]总结真武汤能改善脾肾阳虚型DN小鼠一般状态,降低氧化损伤和减轻肾脏病理损害,从而改善肾功能,这可能和调节核因子E2/血红素氧合酶-1/谷胱甘肽过氧化物酶4通路有关。

济生肾气丸出自《济生方》,有温补肾阳、健脾补肺、利水消肿功效。由制附子、白茯苓、泽泻、山茱萸、山药、车前子、牡丹皮、肉桂、川牛膝和熟地黄组成,主治肾阳不足,水湿内停证,尿少身肿,腹胀满,腰酸肢冷等症。常俊昭等^[42]将DN患者100例,依据随机数表法分为对照组和试验组各50例。对照组口服厄贝沙坦片,试验组在对照组基础上口服济生肾气丸治疗。治疗3个月后试验组总有效率为94.00%高于对照组的80.00%($P<0.05$),试验组患者肢体水肿、小便浑浊、腰膝酸软等症状的改善时间明显短于对照组($P<0.05$);试验组患者的尿素氮、视黄醇结合蛋白、肌酐、IL-6、CRP、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)水平明显好于对照

组($P<0.05$)。该研究提示济生肾气丸联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病可获得较为理想的治疗效果,能改善患者的肾功能,减轻体内炎症反应。宿家铭等^[43]基于网络药理学研究发现基因突变的抑制剂AKT1、环氧合酶2、IL-6、重组蛋白CASP3等可能是济生肾气丸治疗DN的核心靶点,作用机制涉及多成分、多靶点、多通道的同时还与脂质与动脉粥样硬化、AGE-RAGE、流体剪切应力、缺氧诱导因子-1等信号通路有关,发挥抗氧化应激、抗炎、抗凋亡和抗增殖的作用,从而保护肾功能。

防己黄芪汤由防己、黄芪、甘草、白术、生姜、大枣组成,出自《金匮要略》,具有益气祛风、健脾利水之功,能治疗表虚不固之风水或风湿证。李洪阳^[44]将60例DNⅢ期患者分为对照组和治疗组(加味防己黄芪汤),经4周治疗后治疗组总有效率(56.7%)高于对照组(43.3%),加味防己黄芪汤可有效改善气阴两虚兼血瘀证DNⅢ期患者的临床症状,减少尿蛋白,改善血肌酐值、血压等指标水平。幸婷婷等^[45]发现防己黄芪汤可有效降低DN患者炎性因子及Toll受体,并取得了较好的临床疗效。

曾培洪等^[46]采用金匱肾气丸加减治疗DN患者120例,接受治疗的患者临床症状、肾功能有了明显的改善。李国福^[47]通过小柴胡汤加减治疗86例DN患者,经治疗后患者的生化指标和中医证候积分都有了明显的改善,可以提升治疗效果,改善临床症状。顾悦等^[48]研究发现当归补血汤可抑制足细胞凋亡反应,保护足细胞,从而延缓DN病程,其作用机制与抑制足细胞蛋白激酶R样内质网激酶/激活转录因子4/CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白途径的过度活化来减轻内质网应激有关。郑琳琳等^[49]研究发现补阳还五汤可减轻DN小鼠肾组织中的铁负荷,提高谷胱甘肽活性,减少活性氧表达,降低氧化应激、丙二醛及长链酯酰辅酶A合成酶水平,上调溶质转运蛋白第7家族11成员基因、谷胱甘肽过氧化物酶4蛋白表达,提示该方可通过调控铁死亡途径,改善DN小鼠肾组织病理损伤。郭志伯等^[50]研究发现葛根芩连汤能够减少DN大鼠的肾脏损伤,改善肾功能,抑制炎症因子释放,其作用机制可能与磷脂酰肌醇三磷酸激酶(phosphatidylinositol triphosphate kinase, PI3k)/苏氨酸蛋白激酶(threonine protein kinase, AKT)信号通路有关。朱晓荣等^[51]用加味半夏泻心汤合百令胶囊治疗气阴两虚合湿浊中阻型DN患者,发现研究组治疗效果明显提高,肾功能、24 h尿蛋白定量、全段甲状旁腺激素及肾小球过滤率较对照组均有显著改善。周海珍^[52]发现采

用加味猪苓汤治疗能有效促进DN患者临床症状的改善和肾功能指标的下降,延缓肾衰竭进展。

3.1.3 中成药

中成药不良反应较小、便于携带、方便长期服用,临床应用广泛,效果较好。蔡小凡等^[53]研究发现益肾化湿颗粒能下调DN小鼠肾皮质组织中细胞内连接蛋白和转录共激活因子的表达水平,减少结缔组织生长因子表达,并上调足细胞等相关功能蛋白的mRNA表达,从而降低尿蛋白、减少肾脏的损伤。吴秀兰等^[54]用动物实验证明黄葵胶囊提取物可通过降低肿瘤坏死因子 α 、血管内皮生长因子A等核心靶点的表达量,调节炎症反应,从而发挥对DN的治疗作用。孙守萍^[55]通过临床观察发现尿毒清颗粒联合百令胶囊在降低患者血糖相关指标水平的同时也可降低患者血清尿素氮、肌酐、尿蛋白排泄率和24 h尿蛋白定量,且安全性较高。李政等^[56]用正清风痛宁缓释片治疗DN患者80例,有效率达83.33%,经治疗的患者尿蛋白水平明显降低。丹蛭降糖胶囊由太子参、牡丹皮、生地黄、泽泻、菟丝子、水蛭等药组成,是安徽中医药大学第一附属医院的院内制剂。吴吉萍等^[57]研究发现服用丹蛭降糖胶囊12周后,观察组患者中医证候积分、血糖指标、肾功能指标、血清胱抑素C、超敏C反应蛋白和血清淀粉样蛋白A水平都有了明显下降,抑制炎症反应,从而延缓肾损伤,改善肾功能。

3.1.4 自拟方

姜婷等^[58]针对DN早期“湿瘀阻络”基本病机,自拟具有利湿化瘀、活血通络功效的“消肾方”,药用茯苓、赤芍、丝瓜络、金银花、白茅根等,证明此方可显著降低DN患者早期蛋白尿水平并改善肾小球高滤过损伤,从而发挥保护肾脏作用。张倩^[59]自拟利湿化瘀活血汤,药用陈皮、半夏、薄荷、茯苓、防己、当归等,治疗痰瘀互结型DN,治疗后DN患者糖代谢指标(FBG、2 hBG)、肾功能指标(肌酐、尿素氮、24 h尿蛋白定量)均明显下降。赵虹纬等^[60]认为治疗DN应以气阴两虚为出发点,自拟“消渴固精汤”,药用山药、生地黄、熟地黄、麦冬等,治以益气养阴、固肾涩精为主,随证加减,能明显改善DN患者临床症状,降低尿蛋白,延缓肾衰竭。赖晓霖等^[61]自拟建中补肾消癥汤,此方以人参、黄芪补气;大黄、水蛭、土鳖虫、地龙活血通络;淫羊藿、菟丝子、杜仲补肾,治疗相比西医治疗效果更佳、更具有独特性。

3.2 中医外治法

对于DN,除了传统口服中药外,还有灌肠、针灸、推拿、穴位贴敷、中药注射、穴位埋线、足浴及硬

膏等多种外治法,中医外治法可作用于体表或体内而发挥作用,临床应用较为广泛。研究表明中医外治法可以改善患者的临床症状、糖脂代谢、保护肾功能及延缓 DN 病程进展,且无明显不良反应^[62]。

3.2.1 灌肠

中医灌肠法为张仲景所创的“蜜煎导引法”,后经现代医学技术发展而成,经历代医家不断改进逐步形成较为成熟的中医药外治法一种常见的外用疗法,在临床上得到了广泛应用并取得了显著的效果^[63]。该法可避免首过效应,减轻胃肠道反应,同时药液中的有效成分可以迅速进入血液循环而发挥作用,并减轻肾脏负担。王尹等^[64]选取 DN 小鼠 60 只,15 只纳入糖肾灌肠方组,治疗 28 d,糖肾灌肠方组和对对照组相比,HE 染色显示肾组织病理损伤得到改善,肾组织中 PI3k、AKT、核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、肿瘤坏死因子 α 、IL-6 mRNA 及蛋白表达显著下调 ($P<0.01$)。将 40 例 DN 患者随机分为观察组和对对照组各 20 例,观察组在基础治疗上加用糖肾灌肠方治疗,经治疗 14 d 后,观察组相较于基础治疗组尿微量白蛋白、尿白蛋白/肌酐比值含量、巨噬细胞 M1 水平、肿瘤坏死因子 α 、IL-6 含量下降更为明显 ($P<0.01$),该研究表明糖肾灌肠方可能通过调控 PI3K/AKT/NF- κ B 信号通路的表达及肿瘤坏死因子 α 、IL-6 等炎症因子的释放,干预 DN 炎症反应发挥治疗作用。

3.2.2 针灸

研究发现针灸治疗可以改善胰岛素抵抗、调节血糖和降低氧化应激损伤,改善患者临床症状和肾功能^[65]。李冰等^[66]通过培元益肾通络方联合针刺治疗早期 DN 患者,针刺气海、关元、肾俞、照海等穴位,治疗后研究组 FBG、2 h PG、HbA1c、SCr、BUN、尿白蛋白排泄率(urinary albumin excretion rates, UAER)、24 h 尿蛋白定量和尿免疫球蛋白 G 等指标水平降低程度均较对照组明显 ($P<0.05$)。王伟丽等^[67]通过针刺联合芪参通络化瘀方治疗早期 DN 患者,通过针刺肾俞、脾俞、太溪、足三里、阴陵泉、中脘等穴位,治疗后实验组患者糖代谢指标(FBG、2 hPG)、肾功能指标(SCr、BUN、UAER)、炎症指标(壳多糖酶 3 样蛋白 1、细胞因子信号转导抑制因子 3)均显著改善。徐梅秀^[68]发现温针灸联合加味真武汤能有效改善脾肾阳虚型 DN 患者中医证候积分、血糖指标及肾功能情况。

3.2.3 中药注射

郝峻岭等^[69]将 320 例 DN 患者分为对照组和治疗组,治疗组予以对照组基础上加肾康注射液治疗,

经治疗后治疗组有效率为 91.88% 较对照组 78.13% 高 ($P<0.05$),治疗组患者的临床症状、肾功能及炎症反应均有改善,这可能与肾康注射液降低血清转化生长因子- β 、可溶性细胞间黏附分子-1 水平有关。金丽霞等^[70]采用加味参芪地黄汤联合穴位注射治疗气阴两虚血瘀型 III~IV 期 DN 患者,结果表明加味参芪地黄汤联合穴位注射,能明显降低气阴两虚血瘀型 III~IV 期 DN 患者中医证候积分、肾功能指标(SCr、BUN、表皮生长因子受体)、24 h 尿蛋白定量、尿微量白蛋白,且有一定调脂作用。

3.2.4 其他中医外治法

王睿等^[71]运用健脾固肾汤加减联合穴位贴敷治疗 DN,经治疗 100 例 DN 患者发现健脾固肾汤加减联合穴位贴敷能更好地增加疗效,改善血糖、肾功能水平,促进症状减轻,且不会对患者凝血产生影响。康慧霞等^[72]通过临床观察 90 例 DN III~IV 期患者发现,经治疗后试验组患者(芪术胶囊联合穴位贴敷)的中医证候积分、脂代谢指标(TC、TG、LDL、HDL)、肾功能指标(SCr、BUN、转化生长因子- β 、结缔组织生长因子、UAER)低于对照组 ($P<0.05$),均比对照组改善明显,表明芪术胶囊联合穴位贴敷治疗 DN III~IV 期患者,能改善患者的血脂和肾功能,并能减轻临床症状,降低血清转化生长因子- β 、结缔组织生长因子水平。叶芦娜等^[73]发现耳穴压豆联合穴位贴敷治疗可以延缓 DN 的发展,提高患者满意度。应达时等^[74]通过动物实验发现,埋线足三里、肾俞、中脘穴位治疗后,埋线组大鼠的肾质量/体质量、Scr 和 Ucr、HbA1c、FN 指标均得到显著降低 ($P<0.05$),且埋线组的各指标显著低于模型组和补肾解毒通络汤组 ($P<0.05$),证明穴位埋线治疗能明显改善 DN 高血糖及肾损害,其机制可能和调控 p38 丝裂原化蛋白激酶/环磷腺苷反应元件结合蛋白信号转导有关。秦雪娟等^[75]发现中药足浴+灌肠治疗可改善肾功能指标(UA、SCr、BUN),有利于延缓患者肾功能减退,改善临床症状。翟晓慧^[76]研究发现运用中药硬膏热贴敷治疗 DN 患者 60 例,观察组在对照组的基础上予以中药硬膏热贴敷治疗,经 2 周治疗观察组患者的中医证候积分、24 h 尿蛋白定量较对照组显著降低。

4 结语

近年来随着 DN 发病率的增加,其临床治疗与研究已逐渐成为热点和重点,目前西医对 DN 治疗多以转换生活方式,控制血压、改善糖脂代谢和减少蛋白尿为主,对于延缓 DN 进展并不理想。中医通过辨证论治和整体观念,不论是通过内治法单药、

复方、自拟方和中成药,还是从外治法灌肠、针灸、穴位注射、贴敷、埋线、耳穴压豆、足浴和硬膏贴敷等均可降糖、减脂,减少尿蛋白,改善DN患者临床症状和生活质量,延缓DN进展。见图2。但中医药治疗DN方面仍存在一定局限性,目前DN辨证分型的标

准不统一,前期研究样本量较小,证据水平低,故需要更多、更深层次的研究,为中医药防治DN提供更严谨、更可靠的科学依据,促进中医药治疗DN更标准化、规范化,使中医药在DN的临床应用具有更广泛的应用前景。

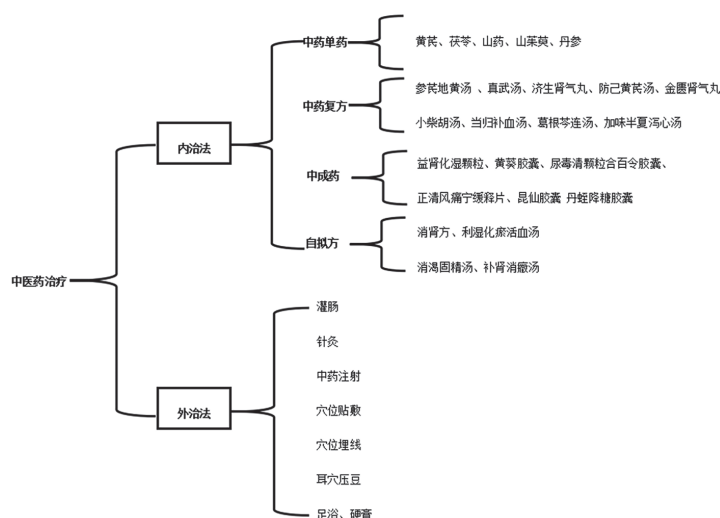


图2 中医药治疗糖尿病肾病方法

参考文献

- [1] LI Y, TENG D, SHI X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study [J]. BMJ, 2020, 369: m997.
- [2] 阮诺冰,方朝晖.中医药防治糖尿病肾脏病研究进展[J].中医药临床杂志,2023,35(7): 1438-1442.
- [3] 吕仁和,赵进喜,王越.糖尿病肾病临床研究述评[J].北京中医药大学学报,1994,17(2): 2-6,72.
- [4] 赵进喜,邓德强,李靖.糖尿病肾病相关中医病名考辨[J].南京中医药大学学报(自然科学版),2005,21(5): 288-289.
- [5] 刘玉宁,刘丽娅,马雷雷.糖尿病肾病的中医命名与病因病机[J].中华肾病研究电子杂志,2013,2(4): 201-203.
- [6] 肖相如.著名肾病学家时振声教授系列经验之八糖尿病肾病的证治经验[J].辽宁中医杂志,1998,25(8): 10.
- [7] 耿乃志,郝娅妮,初云海,等.对糖尿病肾病病因病机的再探讨—栗德林教授辨治糖尿病肾病的学术经验总结[J].中医药信息,2012,29(1): 68-69.
- [8] 杨月萍,车树强,生晓迪.车树强治疗糖尿病肾病经验[J].湖南中医杂志,2018,34(12): 24-25,52.
- [9] 刘芳,曹文富.曹文富治疗早中期糖尿病肾病综合征临床经验[J].实用中医药杂志,2021,37(1): 139-140.
- [10] 阮诺冰.基于MEK/ERK信号通路探讨从归益肾胶囊干预糖尿病肾脏疾病的临床疗效和机制研究[D].合肥:安徽中医药大学,2022.
- [11] 颜菊,陈永华.徐寒松运用黄芪治疗糖尿病肾病经验[J].中医文献杂志,2021,39(5): 62-65.
- [12] 吕阳,姜晨.杨洪涛辨治消渴肾病经验[J].湖南中医杂志,2020,36(7): 27-29.
- [13] 刘颖,焦茂.焦茂中医治疗糖尿病肾病经验[J].糖尿病新世界,2017,20(12): 197-198.
- [14] 徐云生,李莹.程益春治疗糖尿病肾病及视网膜病变经验[J].山东中医杂志,1998,17(1): 32-33.
- [15] 张涛静,孟元.高彦彬应用对药治疗糖尿病肾病经验[J].北京中医药,2019,38(12): 1195-1197.
- [16] 李青,张国娟,冯蓉,等.糖安康治疗糖尿病肾病临床研究 附:96例病例报告[J].成都中医药大学学报,1999,22(1): 24-26.
- [17] 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.
- [18] 潘华荣,申晨卉,辛鑫,等.檀金川教授从“虚、瘀、浊”论治糖尿病肾脏病经验总结[J].河北中医药学报,2024,39(2): 54-56,60.
- [19] 李东峰,王志刚主任医师从“三焦辨证”论治2型糖尿病肾病经验[J].中医研究,2014,27(9): 50-51.
- [20] 熊伟伟,刘红军,张林军,等.糖尿病肾病蛋白尿的辨治[J].中医药临床杂志,2011,23(2): 127-129.
- [21] 韩宜臻,陶嘉茵,王珍,等.王耀献基于“内热致瘀”病机从三焦辨治糖尿病肾病[J].中医学报,2021,36(10): 2142-2145.
- [22] 沈伟梁,张勉之,张大宁.论张大宁教授“补肾活血法”的立论基础[J].中国中西医结合急救杂志,2002,9(5): 249-252.
- [23] 丁英钧,潘莉,庞博,等.糖尿病肾病微型瘢痕病理假说及临床意义[J].新中医,2009,41(1): 1-2,8.
- [24] 董丽萍.基于数据挖掘对中医药治疗糖尿病肾病用药规律的分析[D].南宁:广西中医药大学,2023.
- [25] 白舒琳,王振刚,黄健华,等.中药黄芪防治糖尿病肾病作用机制和研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2023,25(10): 199-204.
- [26] 赵静,张丽英,康红霞.基于自噬途径探讨黄芪甲苷抑制糖尿病肾病系膜细胞NLRP3炎症小体活化通路及机制[J].中医药导报,2021,27(9): 41-46.
- [27] 王晓宇,邢书燕,张丹洋,等.茯苓菊苣复合多糖对二型糖尿病大鼠血糖水平的影响[J].西北农林科技大学学报(自然科学版),2025,53(1): 133-143.
- [28] 张忠泉,陈百泉,许启泰.山药多糖对大鼠血糖及胰岛释放影响的研究[J].上海中医药杂志,2003,37(10): 52-53.
- [29] 高子涵,李瑞芳,吕行直,等.山药多糖对糖尿病肾病小鼠肾功能和醛糖还原酶通路的影响[J].中药材,2019,42(3): 643-646.
- [30] 陈忆菁,朱慧,刘鑫,等.基于UHPLC-Q-TOF-MS/MS探究山茱萸酒制前后与黄芪相关组分配伍对糖尿病肾病大鼠血浆

- 代谢组学的影响[J].中国中药杂志,2024,49(13):3493-3504.
- [31] 王威,甘啸阳,许惠琴,等.山茱萸新苷对糖尿病肾病模型小鼠的保护作用及机制[J].中国药房,2024,35(4):395-400.
- [32] 何萌杉.丹参—牡丹皮药对及其药效组分配伍改善糖尿病视网膜损伤的作用及机制研究[D].西安:中国人民解放军空军军医大学,2022.
- [33] 刘婧.ACEI或ARB类药物联合补虚通络中药复方治疗糖尿病肾病的Meta分析[D].沈阳:辽宁中医药大学,2019.
- [34] 胡萍.中药复方辨证治疗早期糖尿病肾病的Meta分析及临床病例观察[D].济南:山东中医药大学,2020.
- [35] 林优蓀.中药复方治疗脾肾阳虚型糖尿病肾病的Meta分析及用药规律分析[D].沈阳:辽宁中医药大学,2021.
- [36] 王向晶,胡平新,廖建,等.基于“气虚浊留”病机探讨参芪地黄汤治疗糖尿病肾病的临床观察研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2024,25(6):545-547.
- [37] 张良,王丹,金艳红,等.加味参芪地黄汤干预内质网应激辅助治疗糖尿病肾病的疗效及对肾功能、糖脂代谢的影响[J].中国现代医学杂志,2022,32(10):47-52.
- [38] 丘泽培,黄智莉.利格列汀联合参芪地黄汤对糖尿病肾病患者的蛋白尿及hs-CRP等指标的影响[J].世界复合医学(中英文),2024,10(2):18-21.
- [39] 马娟娟,任磊,刘红梅.加减参芪地黄汤对糖尿病肾病患者氧化应激指标及血清转化生长因子 β 1、基质金属蛋白酶-9、金属蛋白酶组织抑制剂1水平的影响[J].世界中西医结合杂志,2022,17(4):826-830.
- [40] 陈贵平,陈杰,王名辉.真武汤加减联合温针灸治疗脾肾阳虚型糖尿病肾病患者的临床效果[J].中国医学创新,2023,20(33):76-79.
- [41] 赵哲,陈光顺,白敏,等.基于Nrf2/HO-1/GPX4信号通路探讨真武汤改善脾肾阳虚型糖尿病肾病小鼠的作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2024,30(15):29-37.
- [42] 常俊昭,李元春,鞠梅.济生肾气丸联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的临床研究[J].现代药物与临床,2024,39(6):1571-1575.
- [43] 宿家铭,彭景,王琳,等.基于网络药理学的济生肾气丸治疗糖尿病肾病的机制研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2023,24(12):1094-1096,1143.
- [44] 李洪阳.加味防己黄芪汤治疗Ⅲ期糖尿病肾病(气阴两虚兼血瘀证)的临床疗效观察[D].南充:川北医学院,2023.
- [45] 幸婷婷,张敏,陈丽平,等.防己黄芪汤治疗糖尿病肾病患者炎症因子及Toll样受体相关机制研究[J].辽宁中医杂志,2023,50(5):133-137.
- [46] 曾培洪,何云,陈梅芬.金匱肾气丸加减治疗糖尿病肾病的临床疗效[J].糖尿病新世界,2024,27(5):171-174.
- [47] 李国福.小柴胡汤治疗糖尿病肾病慢性肾功能衰竭对生化指标和中医症状积分的影响[J].中外医疗,2020,39(21):184-186.
- [48] 顾悦,申宇航,丁鑫,等.基于PERK/ATF4/CHOP途径探讨当归补血汤含药血清抑制糖尿病肾病内质网应激改善足细胞凋亡的机制[J].中国实验方剂学杂志,2024,30(16):10-18.
- [49] 郑琳琳,郭登洲.补阳还五汤对糖尿病肾病小鼠铁死亡的影响[J].中国实验方剂学杂志,2023,29(17):34-41.
- [50] 郭志伯,马李娜,刘丹阳.葛根苓连汤对糖尿病肾病大鼠肾组织的保护作用[J].转化医学杂志,2022,11(1):46-49,41.
- [51] 朱晓荣,范丽丽.加味半夏泻心汤联合百令胶囊治疗糖尿病肾病临床疗效观察[J].智慧健康,2022,8(6):118-120.
- [52] 周海珍.加味猪苓汤结合常规疗法治疗糖尿病肾病的临床疗效分析[J].黑龙江中医药,2021,50(5):71-72.
- [53] 蔡小凡,黄洁波,邢玥,等.益肾化湿颗粒对糖尿病肾病小鼠中Yes相关蛋白的调控作用[J].中国药理学通报,2023,39(10):1944-1949.
- [54] 吴秀兰,王富江,葛海涛.基于网络药理学探讨黄葵胶囊治疗糖尿病肾病的作用机制[J].现代中药研究与实践,2022,36(5):43-48.
- [55] 孙守萍.尿毒清颗粒联合百令胶囊治疗早期糖尿病肾病临床观察[J].光明中医,2021,36(13):2112-2115.
- [56] 李玫,胡晓晖.正清风痛宁缓释片治疗30例糖尿病肾病临床观察[J].中国中医药现代远程教育,2024,22(4):125-127.
- [57] 吴吉萍,赵进东,陆瑞敏,等.丹蛭降糖胶囊治疗早期糖尿病肾病的临床疗效观察[J].现代中药研究与实践,2023,37(6):74-78.
- [58] 姜婷,安晓飞,王慧,等.滕士超利湿化痰通络治疗糖尿病肾病微量蛋白尿[J].实用中医内科杂志,2022,36(7):80-82.
- [59] 张倩.自拟利湿化痰活血汤治疗糖尿病肾病痰瘀互结症效果观察[J].哈尔滨医药,2021,41(1):137-138.
- [60] 赵虹伟,张守琳.赵振昌教授中医治疗糖尿病肾病经验撷萃[J].光明中医,2021,36(22):3783-3785.
- [61] 赖晓霖,刘常智,周德胜,等.自拟建中补肾消癥汤联合达格列净治疗糖尿病肾病临床观察[J].中国中医药现代远程教育,2024,22(4):144-147.
- [62] 马中青,孙斯凡,陈珑.中医药治疗糖尿病肾病的研究进展[J].中外医学研究,2023,21(2):181-184.
- [63] 陈玉,李娜,孙德昱.中药保留灌肠治疗糖尿病肾病Ⅳ期临床观察[J].山西中医,2016,32(1):40-42.
- [64] 王尹,余辉,徐利娟,等.糖肾灌肠方通过PI3K/AKT/NF- κ B信号通路调节糖尿病肾病炎症反应的机制研究[J].中药药理与临床,2024,40(3):8-16.
- [65] 赵玉炜.针刺疗法在糖尿病肾病康复中的临床应用与作用机制概况[J].中国中医药现代远程教育,2017,15(5):115-118.
- [66] 李冰,侯素萍,闫冰枫,等.培元益肾通络方联合针灸治疗对早期糖尿病肾病患者血糖、肾功能的影响[J].四川中医,2022,40(10):124-127.
- [67] 武伟丽,梁捧元.芪参通络化痰方联合针刺治疗早期糖尿病肾病的临床观察[J].广州中医药大学学报,2024,41(2):385-390.
- [68] 徐梅秀.加味真武汤联合温针灸治疗脾肾阳虚型糖尿病肾病的疗效及对炎症因子的影响[J].中国药物经济学,2023,18(9):99-101,112.
- [69] 郝峻岭,孙学军,童宁宁.肾康注射液对糖尿病肾病患者血清TGF- β 1、sICAM-1水平的影响[J].世界中西医结合杂志,2022,17(7):1393-1396.
- [70] 金丽霞,张雨晴,金丽军,等.加味参芪地黄汤联合穴位注射治疗气阴两虚血瘀型Ⅲ~Ⅳ期糖尿病肾病临床观察[J].现代中西医结合杂志,2023,32(24):3422-3426.
- [71] 王睿,郭洁.健脾固肾汤加减联合穴位贴敷治疗糖尿病肾病的临床效果[J].临床医学研究与实践,2022,7(13):102-105.
- [72] 康慧霞,邢建月,郭二华,等.芪术胶囊联合穴位贴敷对糖尿病肾病Ⅲ-Ⅳ期患者血脂、肾功能和血清TGF- β 1、CTGF水平的影响[J].现代生物医学进展,2021,21(15):2939-2942.
- [73] 叶芦娜,贺志良,庄姬.耳穴压豆联合穴位贴敷治疗糖尿病肾病合并高血压的疗效观察[J].中国现代医生,2021,59(10):166-169.
- [74] 应达时,吴萃,王婷婷,等.基于p38MAPK/CREB信号通路探讨穴位埋线联合补肾解毒通络汤对糖尿病肾病大鼠肾功能的影响[J].中华中医药学刊,2024,42(9):96-99,271.
- [75] 秦雪娟,卢昭,李红帅.中药保留灌肠联合血液透析治疗终末期糖尿病肾病临床研究[J].新中医,2021,53(17):97-101.
- [76] 翟晓慧.中药硬膏热贴敷辅助治疗糖尿病肾病(脾肾阳虚证)的临床观察[J].中国民间疗法,2020,28(14):56-57.