

# 中医药防治糖尿病肾病的机制研究进展

杨卓识<sup>1\*</sup>, 马 建<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>黑龙江中医药大学第一临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

<sup>2</sup>黑龙江中医药大学附属第一医院内分泌科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年5月19日; 录用日期: 2024年6月13日; 发布日期: 2024年6月20日

## 摘 要

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)是糖尿病最严重的微血管并发症之一, 也是终末期肾脏疾病的主要病因。中医认为糖尿病肾病的病机为本虚标实, 以脾肾虚衰为本, 水湿、痰饮、瘀血为标, 邪滞总由正虚产生。近现代医家多从脏腑角度辨证治疗糖尿病肾病, 补肾为主, 兼顾他脏。现代医学则认为与免疫、基因、代谢、炎症等因素有关, 其机制研究也紧紧围绕着免疫失调、基因遗传、代谢紊乱、炎症感染等方向。目前临床上治疗方法多样, 主要有中药内服、针刺、艾灸、中药灌肠等, 作用以拮抗氧化应激、干预基因靶点、抑制炎症因子分泌等为主, 安全性较高, 不良反应少。该文基于近年来针对该领域的相关研究, 对中医药防治糖尿病肾病的机制进行综述, 以期为中医药的临床推广、新药研发与应用提供治疗方案和依据。

## 关键词

糖尿病肾病, 病因病机, 中医药防治, 作用机制, 研究进展

# Research Progress on Mechanism of Prevention and Treatment of Diabetes Nephropathy by Traditional Chinese Medicine

Zhuoshi Yang<sup>1\*</sup>, Jian Ma<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>The First Clinical Medical College of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: May 19<sup>th</sup>, 2024; accepted: Jun. 13<sup>th</sup>, 2024; published: Jun. 20<sup>th</sup>, 2024

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 杨卓识, 马建. 中医药防治糖尿病肾病的机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 522-532.

DOI: 10.12677/acm.2024.1461806

## Abstract

Diabetic nephropathy (DN) is one of the most serious microvascular complications of diabetes and the main cause of end-stage renal disease. Traditional Chinese medicine believes that the pathogenesis of diabetic nephropathy is based on deficiency and marked by excess, based on deficiency and failure of spleen and kidney, and marked by water dampness, phlegm and blood stasis. Evil stagnation is always produced by positive deficiency. Modern physicians treat diabetic nephropathy based on syndrome differentiation from the perspective of viscera, giving priority to tonifying the kidney and giving consideration to other organs. Modern medicine believes that it is related to immune, gene, metabolism, inflammation and other factors, and its mechanism research also closely revolves around immune dysregulation, gene inheritance, metabolic disorders, inflammatory infection and other directions. At present, there are various therapeutic methods in clinic, mainly including oral administration of traditional Chinese medicine, acupuncture, moxibustion, enema of traditional Chinese medicine, etc., which mainly antagonize antioxidant stress, intervene gene targets, inhibit the secretion of inflammatory factors, etc., with high safety and few adverse reactions. Based on the relevant research in this field in recent years, this paper reviews the mechanism of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of diabetic nephropathy, in order to provide a treatment plan and basis for the clinical promotion of traditional Chinese medicine, the development and application of new drugs.

## Keywords

Diabetic Nephropathy, Etiology, Traditional Chinese Medicine Prevention and Treatment, Mechanism of Action, Research Progress

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

糖尿病肾病是由糖脂代谢异常所导致的一种肾小球硬化症。其起病隐匿，肾脏受到的损害往往是不可逆的，最终导致肾功能的彻底衰退，被认为是最严重的微血管并发症之一[1][2]。糖尿病肾病以持续性的血压升高、蛋白尿增多以及进行性的肾功能衰减为主要特征[3]。流行病学调查显示：20%~40%的糖尿病患者最终会演变成肾脏疾病[4]，且随着病程的延长患病风险也在同步上升，中国成人糖尿病肾病患病率高达 10%~40%，位列全球第一，并且已经成为糖尿病患者死亡的重要原因之一[5]。临床上根据尿蛋白排泄率将其分为五期，其中治疗关键在于第三期，症状明显，尚可进行干预，迁延至第五期则感染、死亡风险大大增加。目前治疗手段较为单一，以透析治疗为主[6]，严重影响患者的精神健康和生活质量，为社会带来巨大的经济压力和沉重负担[7]。

糖尿病肾病的病因及发病机制尚未完全明确。目前的研究多聚焦于氧化应激、自噬、遗传、炎症等方向[8]。高糖状态下诱导肾小管上皮细胞、肾小管系膜细胞合成过量的自由基及活性氧，不但对肾小球足细胞的活性造成影响，还诱导炎性因子扩散到氧化应激部位，导致肾小球毛细血管损害，基底膜出现病理改变[9][10][11]。在缺氧与炎症等多重因素的刺激下肾脏纤维化进程大大加快，导致肾小球滤过率降低，出现连续蛋白尿等一系列病理表现[12]。目前西医在治疗糖尿病肾病方面多采取对症治疗的原则，

通过肾素-血管紧张素-醛固酮系统药物调节血压,改善肾脏血流灌注;降糖药物调节血糖,改善体内的高糖状态以及控制饮食等,药物使用局限性较大,存在诸多不良反应,如SGLT2i可使泌尿、生殖道感染风险增加2~4倍,也成为可能加重疾病进展的因素[13]。中医药调控糖尿病肾病方面则是以个体化为主,立足于整体,着眼于局部,在改善氧化应激、消除炎症刺激方面等更是有独厚的优势,不良反应相较于西药更少,临床疗效显著[14]。本文根据中西医对于糖尿病肾病发病机制的认识,对中医药防治糖尿病肾病的理论研究做出系统综述,以期对糖尿病肾病患者的临床诊疗与理论创新提供新的思路与办法。

## 2. 中医对糖尿病肾病的认识

中医并没有专门对应于糖尿病肾病的病名,但从各种中医古籍中可见到对其相关临床表现的记载。《圣济总录》:“消渴病久肾气受伤,肾主水,肾气虚衰,小便至甜,有膏[15]”;《证治要诀》云:“三消久而小便不臭,反作甜气,在溺中滚涌,更有浮在溺面如猪脂,此精不禁[16]”。现多将其归于消渴、水肿、虚劳等疾病范畴进行辨证施治。

### 2.1. 古代医家对病因病机的认识

根据其发病过程的不同,将其归纳为禀赋不足、七情过极、外感毒邪、房劳过度、嗜食肥甘等五大方面。

#### 2.1.1. 禀赋不足

脏腑亏虚,五体失养,久则阴阳失约,虚热结聚于内,发为消渴。《灵枢·本脏》云:“心脆则善病消瘴,肺脆则善病消瘴,肝脆则善病消瘴,脾脆则善病消瘴,肾脆则善病消瘴[17]”。说明了五脏虚弱是消渴的病理基础。《辨证录》载有:“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[18]”。着重强调了水土互逆,阴阳不接对消渴起病的影响。

#### 2.1.2. 七情过极

清代《临证指南医案·三消》中说:“心境愁郁,内火自燃,乃消症大病[19]”。说明了忧思恼怒,肝郁脾虚,而至虚火内燃,与消渴病程联系紧密。宋代《太平圣惠方》有云:“夫消渴之病,常饮水而小便少也……怒气在内。乘于心脾,津液枯竭,故令口舌干燥也[20]”。《黄帝内经·灵枢·五变篇》中曰:“怒则气逆上,胸中蓄积,血气逆留,髓皮充肌,血脉不行,转而与热则消肌肤,故为消瘴[17]”。由此可见情志不畅,化火伤阴,是消渴发病的重要原因。

#### 2.1.3. 外感毒邪

《东垣十书·消渴论》有言:“外感风寒之邪,三日已外,谷消水去,邪气传里,始有消渴也。内伤饮食失节,劳役久病者,必不渴,是邪气在血脉中,有余故也[21]”。《黄帝内经·灵枢·五变》曰:“余闻百疾之始期也,必生于风雨寒暑,循毫毛而入腠理,或复还,或留止,或为风肿汗出,或为消瘴[17]”。外来之邪,侵袭肌表,毒邪内陷,久病伤肾也是发生消渴的原因之一。

#### 2.1.4. 房劳过度

隋代《诸病源候论·消渴病诸侯》认为消渴病与房事过频有关。“此谓服石药之人,房事过度,肾气虚耗故也。下焦生热,热则肾燥,肾燥则渴[22]。”《济生方·消渴论治》曰:“消渴之疾,皆起于肾,盛壮之时,不自保养,快情纵欲,饮酒无度,喜食脯炙醢醢,或服丹石,遂使肾水枯竭,心火燔炽,三焦猛烈,五脏干燥,由是消渴生焉[23]”。《外台秘要·卷十一》云:“房室过度,致令肾气虚耗故也,下焦生热,热则肾燥,肾燥则渴[24]”。以上均说明了房劳过度,耗伤气阴,虚热内生,阴液不足,最终

导致了消渴的发生。

### 2.1.5. 嗜食肥甘

《素问·奇病论》曰：“此肥美之所发也，此人必数食甘美而多肥也，肥者令人内热，甘者令人中满，故其气上溢，转为消渴。治之以兰，除陈气也[25]”。元代《丹溪心法·消渴》有云：“酒面无节，酷嗜炙博糟藏……于是炎火上熏，腑脏生热，燥炽盛津液干，焦渴饮水浆而不能自禁[26]”。不仅点明了消渴患者平素饮食不节，嗜食甘美的习惯，同时提出了用以兰草除郁热的治疗方法。

## 2.2. 现代医家对病因病机的认识

随着中医理论不断发展，现代医家在总结前人经验的基础上推陈出新，通过大量的临床实践，对于糖尿病肾病的发病机理有了新的认识。

### 2.2.1. 从脏腑角度

魏军平教授[27]认为糖尿病肾病的病因源于脏腑功能的紊乱和代谢的失衡，主要涉及肝、脾、肾三脏，治当扶正补虚、益气养阴，并根据病机不同将其分为气阴两虚、湿浊内阻、肝肾阴虚和脾肾阳虚四个证型。在脏腑理论的基础上，栗德林教授[28]提出了奇恒柔弱、血稠液浓，导致瘀浊阻滞贯穿了糖尿病肾病发展始末的新思路。国医大师吕仁和[29]认为微型癥瘕致使肾体用失司，也是糖尿病肾病发病的重要因素。彭万年教授[30]认为脾胃虚衰、肾失摄纳是糖尿病肾病的主要病机，治疗上强调应治以水土，兼顾湿浊瘀毒。张永杰教授[31]多从脾胃论治，认为糖尿病肾病是以脾气虚为本，痰瘀内阻为标，二者相互影响。各医家不断充实完善着“脏腑论治”的脉络体系，对于临床有重要指导作用。

### 2.2.2. 从气血阴阳角度

全小林院士[32]认为糖尿病肾病的发生与虚、浊、瘀有关，提出气阴两虚，瘀阻肾络为其病理基础。熊曼琪教授[33]发现脾气虚贯穿了糖尿病肾病的全过程，认为气阴两虚、津亏血竭是其基本病机。杨霓芝教授[34]指出消渴肾病属本虚标实之疾，诸虚之中气虚为本，气不帅血则化瘀阻络，变生诸证。时振声教授[35]认为热灼伤阴是糖尿病肾病的病理基础，阴虚阳亢，脏腑虚衰是糖尿病肾病的病机关键。

### 2.2.3. 从病邪角度

南征教授[36]认为毒损肾络是贯穿糖尿病肾病发生发展的始末，病至散膏，邪伏膜原是导致其经久不愈的病理基础。周仲瑛[37]主张从热、痰、瘀辨证论治消渴肾病，而热、痰、瘀互为因果，治当标本兼顾、阴阳调顺，方能旺命门，壮中脏。祝谌予[38]提出痰浊淤血既是导致消渴肾病发生的关键因素，也是其主要病理产物，气不帅血、血不载气，三焦同病而发为肾消。赵进喜教授[39]基于微型癥瘕理论发展出肾络伏风学说，认为消渴肾病的发病机制与临床症状均有风邪为病的特点，尤以内风、外风、络脉伏风等较为常见。主张以祛风散邪之法贯穿治疗始终。

## 2.3. 中医治疗糖尿病肾病的认识

自古以来不同医家对于糖尿病肾病的发病机制众说纷纭，观念众多。但在临床治疗上从脏腑角度辨证治疗糖尿病肾病是目前的主流思想。治疗以调补肾气、肾阴、肾阳为主，兼顾他脏。对于肝肾阴虚型，治宜滋水涵木，养肝阴涵肾阴；对于脾肾阳虚型，治宜温补脾肾，益火补土；对于肺肾两虚型，治宜滋养肺肾，金水相生；对于心肾阳虚型，治宜益气温阳，调补心肾。同时，在脏腑辨证的基础上，补益药应贯穿于糖尿病肾病治疗的全过程，临床上常用黄芪、山药、熟地黄、枸杞子、当归、白术、炙甘草等起到益气养血滋阴温阳之功[40]。

### 3. 西医对糖尿病肾病的认识

糖尿病肾病的发病机制尚未完全阐明, 根据现有研究认为其发病与代谢紊乱、免疫失调、炎症感染、基因遗传等因素密切相关。近年来, 糖尿病肾病的研究热点主要集中于氧化应激、炎症刺激、遗传、自噬以及其他等方面。

#### 3.1. 氧化应激

研究表明, 糖尿病肾病患者体内自由基的生成和清除多处于不平衡状态, 包括血清超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)对氧自由基的清除能力下降以及大量丙二醛(MDA)的生成[41] [42]。氧化应激不但诱导肾小球系膜细胞内的线粒体产生过量活性氧基团(ROS), 破坏肾组织、损伤肾功能, 还可调控雷帕霉素靶蛋白(mammalian Target Of Rapamycin, mTOR)、X-box 结合蛋白 1 (X-box-binding protein-1, XBP1)等调节因子, 影响其下游信号通路的转导, 使得 ROS 基团的产生增多, 最终导致了糖尿病肾病的进一步加重[43] [44] [45]。

#### 3.2. 炎症刺激

研究发现炎症是糖尿病肾病发生发展的关键因素, 高糖状态下体内的单核细胞趋化蛋白-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1, MCP-1)释放增加, 大量炎性影响因子如 IL-1、IL-18、NLRP3 被释放进而激活核因子 kappa 轻链(Nuclear Factor-kappa B, NF- $\kappa$ B), 刺激细胞间黏附分子-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1, ICAM-1)肿瘤坏死因子- $\alpha$  的分泌, 导致肾小球基底膜增厚, 蛋白尿增加, 肾脏纤维化进程加快[46], 同时晚期糖基化终末产物的增加, 促进了足细胞内活性氧的生成[47], 同样影响炎性小体的表达[48] [49], 增加对肾脏造成损害。

#### 3.3. 遗传

随着遗传学方法的不断发展, 越来越多的证据显示遗传因素对于糖尿病肾病的进展有很大影响。受 ACE 基因、AGEs 受体基因、肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF6)等多基因表达的影响, 患者肾脏受损, 即使控制血压血糖等变量, 仍有 30%的糖尿病患者最终发展到糖尿病肾病的阶段, 提示了遗传因素与糖尿病肾病发病具有正相关关系[50]。同时一些人类非编码 RNA (ncRNA)也可通过调控肾脏细胞的活性进而介导糖尿病肾病的发展[51]。

#### 3.4. 自噬

自噬作为一种溶酶体降解途径, 参与维持细胞稳态以及完整性, 在糖尿病肾病的进展中主要起到保护作用。其分为巨自噬、分子伴侣自噬以及微自噬三类, 这三种自噬机制通过特定的底物运送方式, 将细胞内受损的细胞器及错误折叠的蛋白质有效转移到溶酶体分解成氨基酸及其他可供机体重新利用的产物。足细胞中自噬水平的降低会诱发肾小球结构及功能的病变, 无法转运受损的蛋白质及细胞器, 引起肾脏纤维化的同时出现蛋白尿[52]。此外内皮细胞、肾小管细胞内同样存在异常的自噬现象, 肾脏受损线粒体 ROS 过度表达, 肾小管细胞凋亡, 一样会加速糖尿病肾病的进程[53]。

### 4. 中医药治疗糖尿病肾病的作用机制

在中医基础理论的指导下, 中医治疗糖尿病肾病的手段主要包括内治法如中药治疗; 传统外治法如针刺、艾灸、拔罐、中药灌肠、中药足浴等, 此外还有与现代技术相结合创造出穴位注射、穴位埋线、中药离子导入等方法, 临床疗效显著。目前中医药治疗糖尿病肾病的临床及实验研究主要涉及拮抗氧化应激、抑制炎症因子分泌、干预基因靶点、提高自噬水平等方面。



## 4.1. 拮抗氧化应激

中医药通过调控多条信号通路如 AGEs/RAGE、Nrf2、ET-1、NOX 信号通路, 不仅激活抗氧化系统信号分子, 提高 SOD 活性, 降低 MDA, 同时也延缓其肾纤维化的进程, 抑制足细胞凋亡, 改善肾组织结构, 从而减轻氧化应激对肾脏造成的损伤[54]。

在临床研究方面, 王正等人[55]用当归补血汤加味联合西药治疗糖尿病肾病, 治疗后患者血肌酐、血尿素氮、丙二醛及尿白蛋白/肌酐比值较治疗前有明显降低, 预估肾小球滤过率及超氧化物歧化酶水平升高。推测其机制是通过改善患者的氧化应激状态, 抑制炎症反应, 维持细胞质脂质的稳定, 进而保护足细胞来降低对于肾小球基底膜的损伤, 促使病情改善。

虞成毕等[56]用消渴肾宝丸治疗气阴两虚血瘀证糖尿病肾病患者, 结果显示治疗后中医证候评分明显低于治疗前, 观察组在肾功能指标、丙二醛、8-羟基脱氧多苷等指标上的改善程度也优于对照组, 总有效率较对照组高。推测其机制是通过刺激成熟脂肪细胞组织分泌脂肪细胞因子, 调节糖脂代谢; 激活胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素, 缓解患者体内持续的高糖状态, 保护肾小球功能, 抑制氧自由基的过量产生, 从而抑制肾脏局部的氧化应激反应, 改善患者的临床症状。

在实验研究方面, 刘运华等[57]探究发现糖肾宁(熟地黄、山萸肉、怀山药、杜仲、炒白芍、淫羊藿、水蛭、酒大黄)可有效减轻糖尿病肾病大鼠的一般症状, 其治疗主要是通过调节 Keap1/Nrf2/Ho-1 信号通路提高 HK-2 细胞活性, 减弱 AGEs 的表达, 从而抑制肾小球系膜细胞产生过多的自由基; 提高下游抗氧化酶的活性, 激活体内的抗氧化系统以维持氧化还原的稳定。聂远等[58]研究发现金雀根复方可有效抑制糖尿病肾病大鼠的氧化应激反应, 延缓疾病进展。可能机制是通过抑制 p38MAPK 信号通路来调节活性氧的水平, 维持足细胞的结构及功能, 从而起到保护肾脏的作用。

## 4.2. 抑制炎症因子分泌

研究表明, 通过中药治疗及中医外治法治疗可抑制 NLRP3 及 NF- $\kappa$ B 等促炎症信号通路的传导, 降低 IL-18、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等炎症因子对肾组织的直接或间接破坏, 调节体内的炎症平衡, 起到改善肾功能及炎症反应的效果。

在临床研究方面, 吴胜元等人[59]对临床收治的糖尿病肾病患者分组应用厄贝沙坦联合芪地补肾方, 经过治疗后所有患者的血糖指标、肾小球滤过率、胰抑素 C、IL-6、TNF- $\alpha$ 、SFRP-4 均低于治疗前, 且观察组的临床疗效优于对照组, 差异有统计学意义。此中西医结合方案通过降低 TNF- $\alpha$ 、SFRP-4 以及 IL-6 等炎症因子的水平, 延缓肾脏纤维化进程, 维持肾小球的功能、降低局部肾组织的炎症反应, 从而达到治疗目的。张传富等[60]采用糖肾方联合灌肠方治疗 IV 期 2 型糖尿病肾病, 经统计, 内服外用组的临床疗效优于内服组, 口服联合灌肠治疗后患者血肌酐、尿白蛋白排泄率、餐后 2 h 血糖、24 h 尿蛋白量、炎症因子等指标较单纯口服治疗患者降低更明显。通过内服外用方式进行抗炎症治疗, 能够显著降低转化生长因子- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ )、纤溶酶原激活物抑制因子-1 (PAI-1)等炎症因子的表达, 增加细胞外基质(ECM)的活性, 延缓肾纤维化的进程。

在实验研究方面, 杨文等[61]发现益气养阴活血方(生黄芪、生地黄、菟丝子、积雪草、制大黄、水蛭)可以下调大鼠空腹血糖、血脂、肾功的表达水平, 促进 IL-10 等抗炎症因子释放, 通过抑制 NF- $\kappa$ B/COX-2 炎症通路的活化减轻机体的炎症反应, 恢复肾小球及肾小管的功能。杨帆等[62]通过动物研究发现, 补阳还五汤加味(黄芪、生地黄、丹参、川芎、当归、水蛭、地龙)能下调糖尿病肾病小鼠肾组织中尿微量白蛋白、总胆固醇、尿素氮、肌酐的水平以及肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-1 $\beta$ 、单核细胞趋化因子-1 的基因表达, 发挥抗炎及抗纤功能, 并推测其可能是通过抑制肾组织中 NF- $\kappa$ B 通路的活化及核转移, 调节 NF- $\kappa$ B 抑制因子  $\alpha$  (I $\kappa$ B $\alpha$ )、磷酸化 I $\kappa$ B $\alpha$  (p-I $\kappa$ B $\alpha$ )的表达; 同时还减弱纤维化分子 TBG- $\beta_1$  的活性, 降低细胞外基

质合成, 从而减轻肾脏的病理伤害。

### 4.3. 干预基因靶点

最新研究表明, 中医药在糖尿病肾病治疗方面涉及了多基因、多靶点、多通路, 通过干预基因表达, 影响微小核糖核酸(miRNA), 调控下游信号通路, 从而作用于某一靶点。有助于发现中药验方中的活性成分, 为开发新药提供更为准确的研究方向。

在临床研究方面, 李扬等人[63]通过临床观察发现益肾排浊方能有效降低糖尿病肾病患者尿素氮、肌酐值, 改善肾小球功能。其可能机制一是下调致癌基因 MicroRNA-21 (miR-21)在肾脏中的高表达, 改善参与脂质氧化的代谢途径, 有效抑制了肾纤维化的进展; 二是 miR-21 通过调控基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 与金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)的平衡, 降解肾脏基底膜胶原, 减少肾小球基底膜 ECM 的表达; 三是通过下调 miR-21 的表达, TGF- $\beta_1$  可反馈性作用于 TGF- $\beta$ /Smads 信号通路, 发挥抗纤维化的作用。

在实验研究方面, 刘亮等[64]发现应用调理脾胃针刺法可以改善大鼠肾功能、减轻肾小球基底膜病变, 通过针刺治疗后可以降低结蛋白 desmin 基因表达水平, 上调肾脏足细胞标记蛋白(PCX)、CD2 相关蛋白(CD2AP)、肾病蛋白(nephrin)表达水平, 从而缓解足细胞损伤, 降低尿蛋白含量, 且临床疗效与持续治疗时间有关。吕嘉苇等[65]对糖尿病肾病小鼠给予益气活血固肾颗粒干预后发现与模型组相比, 其肾脏中 miR-29s 基因表达水平上调, 纤维化因子  $\alpha$ -SMA、COL1、COL3、COL1a1、COL3a1 表达减少, 可能与 TGF- $\beta_1$ /smad3 通路活性下降有关, miR-21 表达水平被抑制, 进而平衡小鼠糖脂代谢, 减轻肾脏病理损害。

### 4.4. 提高自噬水平

中医药通过清除、降解体内错误折叠的蛋白质以及衰老的细胞器, 维持细胞稳态进而发挥治疗糖尿病肾病的作用, 主要涉及如 AMPK、NF- $\kappa$ B、PI3K/Akt/mTOR 等经典信号通路, 调节足细胞自噬水平, 保护肾小球功能, 或改善肾组织的氧化应激与炎症损伤反应。

在实验研究方面, 列倍锋等人[66]通过动物研究发现, 黄芪散微丸(黄芪、葛根、桑白皮)能上调糖尿病肾病大鼠肾组织中的足细胞裂孔隔膜蛋白 Nephritin、Podocin 蛋白水平, 增强自噬标志物 LC3、Beclin1 的表达, 减轻肾脏的病理损害程度, 并推测其可能是通过调控 PI3K/Akt 信号通路, 抑制肾脏中的雷帕霉素靶蛋白复合物, 阻断 Pin1-Parkin 信号传导以增加自噬相关基因的表达, 保护肾小球, 减少蛋白尿, 维持足细胞稳态。刘春燕等[67]研究发现金匱肾气汤可降低尿蛋白/尿肌酐、血肌酐水平、下调肾小球内系膜增宽程度, 提高肾组织内自噬体的活性。提示金匱肾气汤调控 AMPK-mTOR 信号通路, 能抑制 p62 的蛋白水平, 提升 LC3II 的表达以及 ULK1-ULK2 复合物的产生, 上调足细胞的自噬活性, 降低蛋白尿, 对肾脏起保护作用[68]。

## 5. 糖尿病肾病的中医药预防

目前针对糖尿病肾病的病因病症治疗有很多, 但绝大多数都是只能延缓其进展而无法进行根治, 随着病程的持续对患者的心理造成极大负担。中医自古就强调未病先防和既病防变的理念, 《黄帝内经》云: “圣人不治已病治未病, 不治已乱治未乱”。基于治未病的理论, 临床常从膳食调护、运动指导、情志调节等方面进行有效预防。

如在膳食调护方面, 糖尿病肾病患者可在日常饮食中加入抗氧化物、膳食纤维、蛋白质、维生素等营养素, 调节肠道菌群, 改善胰岛素抵抗, 减轻炎症反应[69]。在运动指导方面, 有证据指出餐后半小时适当练习八段锦、五禽戏等中国传统功法有助于控制餐后血糖, 增加胰岛素敏感性, 降低并发症的发生风险。但同时也要注意避免过度劳倦, 损伤正气[70]。在情志调节方面, 有研究表明情绪与糖化血红蛋白的波动有很大关系, 因此糖尿病肾病患者通过节制、疏导、转移、制约等方法来保持平和的心态, 降低

焦躁程度, 可保持血糖的稳定, 延缓并发症进展, 提高生活质量[71]。

## 6. 讨论

糖尿病肾病作为糖尿病晚期常见的并发症其发生与代谢紊乱、免疫失调、炎症刺激、基因遗传等方面密切相关, 所以目前针对其发病机制的研究主要集中于氧化应激、遗传、自噬、炎症刺激等方向。中医认为, 糖尿病肾病以脾肾虚衰为本, 气滞、痰浊、血瘀为标, 现代医家在传统的脏腑辨证基础上拓展延伸, 从气血、阴阳、病邪等角度进行认识。中医药在治疗糖尿病肾病方面具有极大的优势, 不同学者从多个角度对其进行辨证分析, 采用活血、行气、消痰、化瘀等不同治法, 但临床上却始终离不开“虚”这一核心病机, 因此补虚药应贯穿于糖尿病肾病治疗的始末。

近年来, 中医药针对糖尿病肾病进行了大量的临床观察及实验研究。目前临床上主流的治疗手段包括传统中药治疗、针刺、艾灸、拔罐、中药灌肠、穴位注射、穴位埋线等, 对糖尿病肾病的发生发展有明显的抑制效果, 其机制的发挥主要体现在拮抗氧化应激、干预基因靶点、提高自噬水平、抑制炎症因子分泌等方面。同时在中医学“治未病”理论的指导下, 从饮食、运动、情志等方面入手进行干预, 对于糖尿病肾病的预防与调摄有着重要意义, 也为临床上糖尿病肾病的护理与治疗提供了新的思路。

综上所述, 中医药治疗糖尿病肾病作用机制的研究取得了较大的进展, 但仍存在一些问题与不足。

① 各医家对于糖尿病肾病的认识与治疗偏于个体化, 缺乏统一的评判标准; ② 相关中药复方的长期临床观察和药物毒理学方面的研究不足, 迫切需要长期的、全面的观察分析和大样本的数据挖掘; ③ 中医药治疗是多靶点、多通路的, 尚无法排除其他因素带来的数据干扰。未来, 笔者应立足于中医药, 充分挖掘中医药治疗糖尿病肾病的潜力, 探寻更为理想的治疗方法, 为糖尿病肾病治疗开辟新道路。

## 参考文献

- [1] Samsu, N. (2021) Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *BioMed Research International*, **2021**, Article 1497449. <https://doi.org/10.1155/2021/1497449>
- [2] Tu, X., Luo, N., Lv, Y., Wang, B. and Li, Y. (2021) Prognostic Evaluation Model of Diabetic Nephropathy Patients. *Annals of Palliative Medicine*, **10**, 6867-6872. <https://doi.org/10.21037/apm-21-1454>
- [3] Umanath, K. and Lewis, J.B. (2018) Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *American Journal of Kidney Diseases*, **71**, 884-895. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.10.026>
- [4] Carracher, A.M., Marathe, P.H. and Close, K.L. (2018) International Diabetes Federation 2017. *Journal of Diabetes*, **10**, 353-356. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12644>
- [5] Younossi, Z.M., Golabi, P., de Avila, L., Paik, J.M., Srishord, M., Fukui, N., et al. (2019) The Global Epidemiology of NAFLD and NASH in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Hepatology*, **71**, 793-801. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.021>
- [6] Fu, H., Liu, S., Bastacky, S.I., Wang, X., Tian, X. and Zhou, D. (2019) Diabetic Kidney Diseases Revisited: A New Perspective for a New Era. *Molecular Metabolism*, **30**, 250-263. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.10.005>
- [7] Xiong, Y. and Zhou, L. (2019) The Signaling of Cellular Senescence in Diabetic Nephropathy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2019**, Article 7495629. <https://doi.org/10.1155/2019/7495629>
- [8] 张雅晨, 孙建国. 小檗碱预防性治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. *药学进展*, 2023, 47(3): 217-226. <https://doi.org/10.20053/j.issn1001-5094.2023.03.006>
- [9] Gao, H. and Wu, H. (2022) Maslinic Acid Activates Renal AMPK/SIRT1 Signaling Pathway and Protects against Diabetic Nephropathy in Mice. *BMC Endocrine Disorders*, **22**, Article No. 25. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-00935-6>
- [10] Abrass, C.K. (1995) Diabetic Nephropathy. Mechanisms of Mesangial Matrix Expansion. *Western Journal of Medicine*, **162**, 318-321.
- [11] Patel, R.K. and Mohan, C. (2005) PI3K/AKT Signaling and Systemic Autoimmunity. *Immunologic Research*, **31**, 47-56. <https://doi.org/10.1385/ir:31:1:47>
- [12] Aboolian, A., Urner, S., Roden, M., et al. (2022) Diabetic Kidney Disease: From Pathogenesis to Novel Treatment



- Possibilities. In: Eckel, J. and Clément, K., Eds., *From Obesity to Diabetes*, Springer, Cham, 269-307. [https://doi.org/10.1007/164\\_2021\\_576](https://doi.org/10.1007/164_2021_576)
- [13] Wajd, A., Zongo, A., Minhas-Sandhu, J.K., et al. (2022) Five Comparative Cohorts to Assess the Risk of Genital Tract Infections Associated with Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Initiation in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetic Medicine*, **39**, e14858.
  - [14] 靳贺超, 张冠文, 梁胜然, 等. 基于 RIPK1/RIPK3/MLKL 信号通路探讨当归补血汤对糖尿病肾病大鼠足细胞损伤的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(3): 41-48. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20212440>
  - [15] (宋)赵佶敕, 编. 王振国, 杨金萍, 主校. 圣济总录 第1册[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2018.
  - [16] 戴原礼, 著. 吴少祯, 余凯, 王英, 编. 秘传证治要诀及类方[M]. 北京: 中国医药科学技术出版社, 2020.
  - [17] 张秀琴, 校注. 灵枢经[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2019.
  - [18] (清)陈士铎, 撰. 古典医籍编辑部, 主编. 辨证录[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2020.
  - [19] (清)叶桂, 撰. 沈庆法, 点评. 屠燕婕, 张瑾, 杨雪军, 沈峥嵘, 陈文恬, 整理. 临证指南医案[M]. 北京: 中国医药科学技术出版社, 2020.
  - [20] 王怀隐, 编. 太平圣惠方[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1958.
  - [21] (金)李杲. 内外伤辨[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2019.
  - [22] 孙理军. 诸病源候论[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2018.
  - [23] (宋)严用和, 撰. 济生方[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1956.
  - [24] (唐)王焘, 撰. 外台秘要方[M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2013.
  - [25] 张永泰, 郭霞珍. 黄帝内经素问[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2022.
  - [26] (元)朱震亨, 撰. 王英, 点评. 丹溪心法[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
  - [27] 李菲, 魏军平. 魏军平教授辨治糖尿病肾病经验分析[J]. 中国医药导报, 2020, 17(33): 157-160.
  - [28] 耿嘉, 王丹, 朴胜华, 等. 栗德林教授辨治糖尿病肾病的学术思想简介[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2005, 6(5): 253-254.
  - [29] 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.
  - [30] 罗晓筱, 陈敏. 彭万年从脾论治糖尿病经验[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(5): 738-741. <https://doi.org/10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2019.05.029>
  - [31] 邱晓堂. 张永杰教授从脾论治糖尿病肾病[J]. 河南中医, 2005, 25(1): 26-27. <https://doi.org/10.16367/j.issn.1003-5028.2005.01.014>
  - [32] 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——全小林三味小方撮萃[J]. 吉林中医药, 2020, 40(1): 5-7. <https://doi.org/10.13463/j.cnki.jlzyy.2020.01.002>
  - [33] 史丽伟, 倪青. 当代名医辨治糖尿病用药经验举隅[J]. 河北中医, 2018, 40(2): 165-169, 186.
  - [34] 盛泓沁, 王闻婧, 李晓朋, 等. 杨霓芝教授中医分期辨治糖尿病肾病经验[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(6): 474-476.
  - [35] 林秀彬. 时振声治疗糖尿病肾病经验[J]. 中国医药学报, 2000(2): 74-75.
  - [36] 朴松兰, 马长春, 陈锐, 等. 南征治疗消渴肾病临床经验萃谈[J]. 上海中医药杂志, 2019, 53(10): 2-4. <https://doi.org/10.16305/j.1007-1334.2019.10.001>
  - [37] Su, K., Zhu, F., Guo, L., Zhu, Y., Li, W. and Xiong, X. (2013) Retrospective Study on Professor Zhongying Zhou's Experience in Traditional Chinese Medicine Treatment on Diabetic Nephropathy. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, **33**, 262-267. [https://doi.org/10.1016/S0254-6272\(13\)60137-5](https://doi.org/10.1016/S0254-6272(13)60137-5)
  - [38] 梁晓春. 祝谌予教授治疗糖尿病的经验及贡献[J]. 中国临床医生, 2008, 36(5): 68-70.
  - [39] 刘铁凡, 朱荔炜, 倪博然, 等. 赵进喜“从风论治”糖尿病肾脏病学术思想及应用经验[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(5): 2615-2618.
  - [40] 刘紫凝. 糖尿病肾病中医证治规律探析[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2013.
  - [41] Giacco, F. and Brownlee, M. (2010) Oxidative Stress and Diabetic Complications. *Circulation Research*, **107**, 1058-1070.
  - [42] 吴晓艳, 沈清, 孙燕妮. 益气养阴活血化瘀法联合缬沙坦对糖尿病肾病微炎症状态和氧化应激状态的影响[J].

现代中西医结合杂志, 2017, 26(22): 2408-2410, 2413.

- [43] Laplante, M. and Sabatini, D.M. (2012) mTOR Signaling in Growth Control and Disease. *Cell*, **149**, 274-293. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.017>
- [44] Kajiwar, M. and Masuda, S. (2016) Role of mTOR Inhibitors in Kidney Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **17**, Article 975. <https://doi.org/10.3390/ijms17060975>
- [45] Wang, Y., He, Z., Yang, Q. and Zhou, G. (2019) XBP1 Inhibits Mesangial Cell Apoptosis in Response to Oxidative Stress via the PTEN/AKT Pathway in Diabetic Nephropathy. *FEBS Open Bio*, **9**, 1249-1258. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12655>
- [46] Pérez-Morales, R.E., del Pino, M.D., Valdivielso, J.M., Ortiz, A., Mora-Fernández, C. and Navarro-González, J.F. (2018) Inflammation in Diabetic Kidney Disease. *Nephron*, **143**, 12-16. <https://doi.org/10.1159/000493278>
- [47] Chen, X., Wu, W., Zhou, Q., Jie, J., Chen, X., Wang, F., et al. (2018) Retracted: Advanced Glycation End-Products Induce Oxidative Stress through the Sirt1/Nrf2 Axis by Interacting with the Receptor of Ages under Diabetic Conditions. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 2159-2170. <https://doi.org/10.1002/jcb.27524>
- [48] Tschoop, J. and Schroder, K. (2010) NLRP3 Inflammasome Activation: The Convergence of Multiple Signalling Pathways on ROS Production? *Nature Reviews Immunology*, **10**, 210-215. <https://doi.org/10.1038/nri2725>
- [49] Qiu, Y. and Tang, L. (2016) Roles of the NLRP3 Inflammasome in the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. *Pharmacological Research*, **114**, 251-264. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.11.004>
- [50] 韩秋霞, 郭佳, 刘章锁. 遗传因素在糖尿病肾病发病机制中的研究进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2016, 32(12): 949-952
- [51] 孙敏, 何文君, 王俭勤. 长链非编码 RNA 在糖尿病肾病发病机制中的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(9): 1776-1783.
- [52] Zhao, X., Chen, Y., Tan, X., Zhang, L., Zhang, H., Li, Z., et al. (2018) Advanced Glycation End-Products Suppress Autophagic Flux in Podocytes by Activating Mammalian Target of Rapamycin and Inhibiting Nuclear Translocation of Transcription Factor EB. *The Journal of Pathology*, **245**, 235-248. <https://doi.org/10.1002/path.5077>
- [53] Xiao, L., Xu, X., Zhang, F., Wang, M., Xu, Y., Tang, D., et al. (2017) The Mitochondria-Targeted Antioxidant MitoQ Ameliorated Tubular Injury Mediated by Mitophagy in Diabetic Kidney Disease via Nrf2/PINK1. *Redox Biology*, **11**, 297-311. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.12.022>
- [54] 苏叶昀, 王丽莉. 中医药通过调控氧化应激通路治疗糖尿病肾病研究进展[J]. 上海中医药大学学报, 2023, 37(3): 92-101. <https://doi.org/10.16306/j.1008-861x.2023.03.015>
- [55] 王正, 刘蕊, 王培. 当归补血汤加味联合西医治疗糖尿病肾病的疗效及对足细胞损伤的影响[J]. 川北医学院学报, 2023, 38(5): 676-680.
- [56] 虞成毕, 严东标, 邱悦, 等. 消渴肾宝丸对气阴两虚血瘀证糖尿病肾病早期肾功能损害的修复作用[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(5): 1100-1103.
- [57] 刘运华, 张新雪, 高坤等. 基于 Keap1/Nrf2/Ho-1 信号转导通路探讨糖肾宁防治糖尿病肾病的作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(5): 2409-2417.
- [58] 聂远, 聂浩坤, 林健等. 基于析因设计探讨金雀根及其复方对糖尿病肾病大鼠的治疗作用及对氧化应激的干预[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(1): 66-70.
- [59] 吴胜元, 张文红, 张磊. 芪地补肾方对糖尿病肾病患者肾功能及血清 IL-6、TNF- $\alpha$ 、SFRP-4 的影响[J]. 环球中医药, 2023, 16(4): 773-776.
- [60] 张传富, 路建饶, 陈秀锋等. 糖肾方联合灌肠方对IV期2型糖尿病肾病炎症因子的影响及临床疗效观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(23): 177-182. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20182323>
- [61] 杨文, 宋纯东, 陈晨晨等. 基于 NF- $\kappa$ B/COX-2 炎症通路探讨益气养阴活血方对糖尿病肾病大鼠肾脏保护作用机制[J]. 中医药学报, 2023, 51(4): 21-26. <https://doi.org/10.19664/j.cnki.1002-2392.230074>
- [62] 杨帆, 张晓云, 张亚京, 等. 补阳还五汤加味通过抑制炎症和纤维化改善糖尿病肾病小鼠肾脏损伤[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(24): 114-121. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20222238>
- [63] 李扬. 益肾排浊方治疗慢性肾脏病的临床疗效观察及 miRNA-21 表达的影响[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2020. <https://doi.org/10.27253/d.cnki.gnjzu.2020.000750>
- [64] 刘亮, 董重阳, 郝华, 等. “调理脾胃针刺法”对 2 型糖尿病肾病大鼠足细胞中 PCX、CD2AP、nephrin、desmin 表达的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2023, 39(2): 152-155. <https://doi.org/10.13463/j.cnki.cczyy.2023.02.009>
- [65] 吕嘉苇, 庄楷, 蒋希羽, 等. 益气活血固肾颗粒对 db/db 小鼠肾脏的保护作用及对 smad3 介导 miRNA-21、

- miRNA-29s 表达的影响[J]. 中成药, 2021, 43(5): 1170-1179.
- [66] 列倍锋, 程芳, 段婷婷, 等. 黄芪散微丸对糖尿病肾病大鼠肾脏 PI3K/Akt/mTOR 通路及自噬的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(7): 11-17. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfx.20220641>
- [67] 刘春燕, 杨胜辉, 朱伟, 等. 金匱肾气汤促进糖尿病小鼠肾脏足细胞自噬[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(3): 430-435.
- [68] Li, Z., Tian, X., Ji, X., Wang, J., Chen, H., Wang, D., *et al.* (2020) ULK1-ATG13 and Their Mitotic Phospho-Regulation by CDK1 Connect Autophagy to Cell Cycle. *PLOS Biology*, **18**, e3000288. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000288>
- [69] Evenepoel, P., Meijers, B.K.I., Bammens, B.R.M. and Verbeke, K. (2009) Uremic Toxins Originating from Colonic Microbial Metabolism. *Kidney International*, **76**, S12-S19. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.402>
- [70] 胡源, 何珂, 朱丽华, 等. 八段锦及步行运动对 2 型糖尿病患者餐后血糖的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2017, 27(11): 963-965.
- [71] Van der Does, F.E.E., De Neeling, J.N.D., Snoek, F.J., Kostense, P.J., Grootenhuys, P.A., Bouter, L.M., *et al.* (1996) Symptoms and Well-Being in Relation to Glycemic Control in Type II Diabetes. *Diabetes Care*, **19**, 204-210. <https://doi.org/10.2337/diacare.19.3.204>