

中医药治疗糖尿病肾脏纤维化研究进展

张圣英, 尹长江, 刘喜纲, 杨坤宝*
(承德医学院中药研究所, 河北承德 067000)

[摘要] 糖尿病肾病(DN)是糖尿病最常见微血管并发症之一。近年来,其发病率随着糖尿病总体患病率增加而不断升高,已经严重威胁并且影响到全球人类的健康。糖尿病肾病早期可见细胞外基质(ECM)过度沉积、肾小球基底膜逐渐增厚,从而致使肾小球系膜增殖,大量胶原沉积,晚期则表现为肾小球硬化以及肾脏纤维化(RF)。研究证实,肾脏纤维化是糖尿病肾病发展的关键病理过程,因此深入挖掘其发病机制并寻找安全有效的治疗方法成为当前研究热点。多项研究表明,中医中药治疗糖尿病肾脏纤维化具有明显优势,可通过调控转化生长因子- β (TGF- β)、分泌型糖蛋白(Wnt)/ β -连环蛋白(β -catenin)、核转录因子- κ B(NF- κ B)、Notch、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等多条信号通路来改善糖尿病肾脏纤维化。因而本文对其发病机制及其中医药治疗进行综述,以期为临床应用中医药治疗糖尿病肾脏纤维化提供参考。

[关键词] 糖尿病肾病; 肾脏纤维化; 发病机制; 中医; 中药

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)11-0275-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220505

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211230.1425.010.html>

[网络出版日期] 2021-12-31 7:18

Chinese Medicine in Treating Diabetic Renal Fibrosis: A Review

ZHANG Sheng-ying, YIN Chang-jiang, LIU Xi-gang, YANG Kun-bao*
(Chengde Medical University Institute of Traditional Chinese Medicine, Chengde 067000, China)

[Abstract] Diabetic nephropathy (DN) is among the common microvascular complications of diabetes. In recent years, the incidence has been on the rise with the increase in prevalence of diabetes, threatening the health of human. The early stage of DN is characterized by excessive accumulation of extracellular matrix (ECM) and thickening of glomerular basement membrane which result in glomerular mesangial proliferation and massive collagen deposition. The late stage features glomerular sclerosis and renal fibrosis (RF). It has been confirmed that RF is the key pathological process for the development of DN. Therefore, it is the research focus to explore the pathogenesis and treatment methods of RF. It has been frequently verified that Chinese medicine is superior in the treatment of diabetic RF. It relieves diabetic RF by regulating transforming growth factor- β (TGF- β), secretory glycoprotein (Wnt)/ β -catenin, nuclear factor- κ B (NF- κ B), Notch, mitogen-activated protein kinase (MAPK), and other signaling pathways. Therefore, this paper reviews the pathogenesis of diabetic RF and the treatment with Chinese medicine, which is expected to serve as a reference for clinical application of Chinese medicine in the treatment of diabetic RF.

[Keywords] diabetic nephropathy; renal fibrosis; pathogenesis; traditional Chinese medicine; Chinese medicinal materials

1 糖尿病肾病(DN)概述

近年来,随着人们生活方式的不断改变,糖尿

病患者人数猛增。2019年国际糖尿病联盟(IDF)发布的糖尿病地图表明,2019年约有4.63亿20~79岁

[收稿日期] 2021-10-20

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81804217);承德医学院重点课题项目(201810);承德医学院重大项目科研专项(KY2020006)

[第一作者] 张圣英,在读硕士,从事民族药治疗糖尿病及并发症作用机制研究,E-mail:2310871211@qq.com

[通信作者] * 杨坤宝,博士,从事民族药治疗糖尿病及并发症作用机制研究,E-mail:ykb2002-0216@163.com

成人患糖尿病患者,患病率为9.3%,若按该趋势发展下去,预计到2045年,糖尿病患者将达到7.002亿,患病率增长为10.9%。糖尿病包括1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、还有其他类型糖尿病,其中2型糖尿病是临床最常见的一种糖尿病,该类患者中大约有30%会出现DN,并最终发展成为终末期肾病^[1-2]。DN早期主要表现为肾小球滤过率增加,临床表现为微量白蛋白尿,后期则表现为肾小球、肾小管间质纤维化,肾小球滤过率下降等^[3-4]。DN发病机制非常复杂,至今尚未完全明确。目前认为,DN的早期发生,与氧化应激、遗传因素、血流动力学改变、炎症反应等诸多因素有关^[5]。针对不同的致病因素,西医常见治疗方法包括控制血糖、血压、血脂,阻断肾素-血管紧张素系统等,另外也有抗纤维化、抗氧化应激、抗炎反应等新兴疗法研究报道,均可降低终末期肾脏病风险^[6-7]。但上述治疗手段对机体均有一定损害,因此寻找安全有效的治疗方法成为当前研究热点。

2 糖尿病肾脏纤维化发病机制研究进展

肾脏纤维化是DN及各种慢性肾脏疾病发生发展至终末期肾衰竭的共同病理通路。其主要表现为细胞外基质过度老化沉积、肾小管上皮细胞间充质过度转换、成纤维细胞过度活化以及血管壁的增生等^[8]。其中,肾小管上皮间充质转换(EMT)是肾脏纤维化发生的主要因素之一。EMT是指上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程,TMT的发生是在炎症因子和促纤维化因子

的刺激下,失去固有表型逐步转变为间充质,此过程对于纤维化发生发展有着重要的意义^[9-10]。ECM过度沉积是由于EMT激活肾间质成纤维细胞/肌成纤维细胞而产生的,该过程在肾纤维化形成的过程中发挥至关重要的作用^[11-12]。近年来,关于糖尿病肾脏纤维化发病机制的研究已从血流动力学、血脂、血糖等外在指标逐渐深入到细胞生长因子、分子信号通路等内部机制中^[13]。近来研究表明,更多信号通路如(Epac-Rap-1)^[8]、分泌型糖蛋白(Wnt)^[14]、Notch^[15]等,可能在糖尿病肾脏纤维化中发挥重要调节作用。HU等^[16]发现,所有类型的肾脏细胞都能分泌转化生长因子- β (TGF- β)并表达TGF- β 受体,通过自分泌和旁分泌途径参与糖尿病肾脏纤维化的发生和发展。TURNER等^[17]发现结缔组织生长因子(CTGF)亦与糖尿病肾脏纤维化密切相关。TANG等^[18]阐明了巨噬细胞在从肾脏炎症到肾脏纤维化发展过程中的重要作用。KLESSENS等^[19]研究表明免疫细胞,包括巨噬细胞、T细胞和肥大细胞等炎症细胞功能亢进可促进糖尿病相关纤维化。TRIONFINI等^[20]阐述了miRNA功能失调可能导致足细胞动态平衡和EMT遭到破坏以及与纤维化和肾小球功能障碍相关的ECM沉积。LV等^[21]和UMANATH等^[22]发现血管紧张素II(Ang II)的异常激活参与了糖尿病肾脏纤维化的发生。综述糖尿病肾脏纤维化研究进展,可发现深入挖掘其发病机制并寻找安全有效的治疗方法已经成为当前研究热点。糖尿病肾脏纤维化发生机制总结见表1。

表1 糖尿病肾脏纤维化发生机制

Table 1 Pathogenesis of diabetic renal fibrosis

类别	名称	发生机制	参考文献
信号通路	EPAC-Rap-1	通过上调蛋白激酶B(Akt)/p21蛋白的表达,促进肾小管细胞肥大、ECM沉积	[8]
	Wnt	Wnt的表达数量增多, β -catenin在其他肾小管上皮细胞内迅速聚积从而促进糖尿病肾脏间质的成纤维细胞形成	[14]
	Notch	肾小管间质Notch1蛋白表达上调,促进ECM的沉积	[15]
细胞生长因子	TGF- β	通过自分泌和旁分泌途径参与糖尿病肾脏纤维化的发生和发展	[16]
	CTGF	CTGF与系膜细胞表面的整合素结合,激活p42/p44丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K),导致ECM在系膜区聚集参与糖尿病肾脏纤维化的发生	[17]
免疫细胞	巨噬细胞	被激活的巨噬细胞会释放一氧化氮、血小板衍生生长因子(PDGF)、白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等因子,这些因子最终导致糖尿病肾间质纤维化	[18]
	T细胞、肥大细胞	T细胞和肥大细胞可以分泌炎症分子,如 γ 干扰素和TNF- α ,从而激活内皮细胞和巨噬细胞,诱导内皮细胞转分化和肾脏纤维化,在糖尿病相关纤维化中有促纤维化作用	[19]
其他	miRNA	miR-21失调可能导致足细胞动态平衡和EMT遭到破坏及与糖尿病肾脏纤维化和肾小球功能障碍相关的ECM蛋白积累	[20]
	Ang II	肾小球功能障碍相关的ECM蛋白积累,Ang II异常激活后可刺激肾小管上皮细胞氧化应激相关蛋白的表达,促进糖尿病肾脏纤维化	[21-22]

3 中医论治糖尿病肾脏纤维化

3.1 中医古籍关于DN的记载 DN属于现代医学的概念,中医古籍对其病因病机和症状有相关记载,称之为“肾消”“消肾”“尿浊”。《太平圣惠方卷五十三》中提及:“饮水随饮便下,小便味甘而白浊,腿消瘦者,肾瘕也”,即DN又为肾瘕^[23]。北宋·赵佶《圣济总录》记载:“消肾,小便白浊如凝脂,形体羸瘦。”清·沈金鳌在《杂病源流犀烛》中记载:“有消渴后身肿者,有消渴面目膝肿小便少者。”指出消渴病后期可出现“水肿”^[24]。《黄帝内经·素问》记载:“消渴病久,肾气受伤,肾气虚衰,小便至甜,有膏。”与DN的尿糖、尿蛋白等早期临床表现极为相似^[25]。

中医学者认为DN从本质上来说就是消渴病久不愈,伤及阴阳,痰、湿、热、瘀郁结于络脉,阻滞气血的正常运行,造成本虚标实之证。而不同医家对糖尿病肾脏纤维化的病机则有不同的观点,王森^[26]提出外邪侵入、溺停蕴毒、脏腑失衡等皆能引起浊毒,浊邪既发生在糖尿病肾脏纤维化过程中,同时又有可能成为一种致病的因素;而吕仁和教授则将中医理论与西医理论结合提出“微型癥瘕学说”,即由于消渴病日久不愈,伤及阴阳,痰、湿、热、郁、瘀诸多病理产物,在肾之络脉形成“微型癥瘕”^[27]。初聚在气,聚散无常谓之“瘕”;久积在血,聚积不散,有形可征谓之“癥”。结合糖尿病肾脏纤维化病理改变得出,肾小球基底膜增厚、系膜基质增生、肾小球硬化等过程,实际上就是由“瘕聚”渐至“癥积”的过程,这为化痰散结治疗糖尿病肾脏纤维化提供了理论依据^[28];沈金峰等^[29-30]也认为糖尿病肾脏纤维化的病机为“虚、湿、瘀、毒”,这些浊毒郁结于体内形成中医微型癥瘕与肾脏纤维化形成的病理改变过程非常相似;黄伟等^[31]在《血证论瘀血》中论述:“经络瘀血在人体经络流于脏腑间,则有凝结为经络瘀血的行为”,得出痰、湿、瘀、血等浊邪滞留于五脏六腑经络之中,日久不消结为癥积。樊均明等^[32]认为癥积的形成是由于内有脏腑虚弱的本质,正虚邪恋,正邪相争而正不敌邪;外有邪气踞之,日久郁积为癥积。刘尚建等^[33]将肾纤维化微型癥瘕分为:聚散功能态、聚散消长态、癥瘕形成态三期,并论述了各期病理改变的特点。针对不同病机引起的糖尿病肾脏纤维化进行不同的治疗,即辨证施治可达到事半功倍的效果。

3.2 中医理论对糖尿病肾脏纤维化的认识 医学领域对糖尿病肾脏纤维化的形成机制尚未明确定论,因此目前临床上并没有很好根治或者逆转肾脏

纤维化的治疗手段或药物。文献报道中医理论指导下的糖尿病肾脏纤维化的预防与治疗,研究发现中医预防治疗糖尿病肾脏纤维化的基本原则是扶正去邪,固本培元。《黄帝内经》记载“正气存内,邪不可干,邪之所凑,其气必虚”,因此固本培元,调节五脏六腑气血阴阳,使正气存内,则外邪无径可入。谌祖江^[34]在扶正祛邪、固本培元治疗原则的指导下,用芪丹地黄汤扶助体内正气,抑制糖尿病肾脏纤维化。万鸣宏等^[35]在相同理论指导下,探讨周细胞与肾脏纤维化的关系,得出中药提取的有效成分在一定程度上可以抑制周细胞-肌成纤维细胞转分化过程,减轻糖尿病肾脏纤维化。刘朝业等^[36]运用阴阳学说理论认识病变机体“内阴外阳”的病理变化过程,应用温阳活血通络法防治糖尿病肾脏纤维化,为治疗糖尿病肾脏纤维化提供了新的思路。

4 中药治疗糖尿病肾脏纤维化机制研究

研究发现,糖尿病肾脏纤维化与多种因素有关,主要包括TGF- β_1 ^[37]、Wnt/ β -catenin、Ang II、核转录因子- κ B(NF- κ B)^[38]、PDGF、TNF- α 、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、纤维连接蛋白(FN)、层粘连蛋白(LN)、环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB)、MAPK等^[39-41]。本文就致糖尿病肾脏纤维化最为常见的几种因素:TGF- β 、Wnt/ β -catenin、NF- κ B、Notch、MAPK、Ang II、结缔组织生长因子(CTGF)的中药治疗现状进行综述。

4.1 中药调控TGF- β /Smad信号通路治疗糖尿病肾脏纤维化 多项研究表明TGF- β 在糖尿病大鼠的肾脏中表达明显增高^[42-43]。TGF- β 能够通过激活多个肾小管上皮细胞受体形成多条非线性Smad依赖信号传导通路,如Akt/PI3K及RhoA信号通路等,促进肾小管上皮细胞、肾脏系膜细胞、成纤维细胞的增生;并激活这些细胞从而产生较为丰富的金属蛋白和抑制性因子,导致细胞外基质的分解和代谢速度减慢,致使细胞外基质沉淀,加重肾小管间质纤维化和肾小球硬化^[44-46]。由此可见TGF- β /Smad信号通路在糖尿病肾脏纤维化中发挥重要作用。肖顺强等^[47]研究结果表明,利用虫草类药物制剂能够有效地减轻肾小管间质损伤,使TGF- β 的表达明显降低从而延缓DN大鼠肾脏纤维化。LI等^[48]研究证明冬虫夏草菌丝体多糖、绞股蓝总皂苷和苦杏仁苷组成的配方可抑制 α -SMA、TGF- β_1 通路的激活,改善糖尿病大鼠肾脏组织纤维化情况。孙源博等^[49]研究发现栀子苷通过抑制TGF- β_1 /Smad信号通路的激活,降低氧化应激损伤及炎症反应,从而抑制了

糖尿病大鼠肾脏纤维化的形成。ZHOU等^[50]实验得出姜黄素可下调Smad2/3的表达,从而减少Smad依赖性TGF- β_1 信号转导通路介导的成纤维细胞增殖和ECM积聚从而减缓糖尿病大鼠肾脏纤维化。王明^[51]研究发现茯苓三萜酸选择性抑制糖尿病大鼠Smad3磷酸化,阻断TGF- β /Smad信号通路,可发挥抗糖尿病肾脏纤维化作用。吴胜斌等^[52]的研究发现,人参皂苷类药物可以通过上调糖尿病大鼠肾脏组织肝细胞生长因子的表达,从而抑制TGF- β_1 表达进而减缓糖尿病肾脏纤维化。陶鹏宇等^[53]研究发现六味地黄丸可通过调控TGF- β /Smad信号通路减轻糖尿病大鼠肾脏炎症损伤和纤维化。

4.2 中药调控Wnt/ β -catenin信号通路治疗糖尿病肾脏纤维化 大量研究表明,Wnt/ β -catenin信号通路在DN患者的药物治疗中具有重要意义^[54-55]。在高糖环境中,肾小管间质上皮细胞 α -SMA、Wnt的表达数量增多, β -catenin在其他肾小管上皮细胞内迅速聚积^[56],从而促进肾脏间质的成纤维细胞形成及其他肾小管间质上皮细胞的良性增生,使得患者肾脏间质纤维化明显加重。邓文超等^[57]研究发现,黄芪可下调Wnt4、 β -catenin的表达,延缓糖尿病大鼠肾间质细胞纤维化进程。何伟等^[58]研究发现橙皮苷可通过抑制糖尿病大鼠肾脏组织中Wnt4、 β -catenin蛋白表达,减少成纤维细胞的生成,延缓肾脏纤维化进程。宋卫国等^[59]研究证明益肾化癆方通过抑制Wnt/ β -catenin通路阻止足细胞EMT,缓解糖尿病大鼠肾脏纤维化。常保超等^[60]研究发现,白芍总甙类药物通过抑制Wnt/ β -catenin信号通路的激活,改善糖尿病患者肾脏损伤,延缓糖尿病肾脏纤维化的进一步发生。石格等^[61]证实雷公藤甲素在体外能明显地抑制Wnt3/ β -catenin信号通路的激活,有效减少足细胞EMT及成纤维细胞增殖,有效减缓糖尿病肾脏纤维化进程。

4.3 中药调控NF- κ B信号通路治疗糖尿病肾脏纤维化 NF- κ B是DN致病主要信号通路之一^[62]。当NF- κ B信号通路被激活后,会使肾脏细胞产生炎症反应,从而加重肾脏纤维化进程。因此抑制NF- κ B信号通路可治疗糖尿病肾脏纤维化。陶鹏宇等^[53]研究发现六味地黄丸抑制NF- κ B信号通路激活,从而减轻糖尿病大鼠肾脏炎症细胞浸润和肾脏纤维化进程。邓茜^[63]研究表明黄姜草素可通过抑制NF- κ B炎症信号通路激活,减轻肾脏细胞炎症,缓解糖尿病大鼠肾脏纤维化进展。徐小惠等^[64]研究发现,虎杖苷可通过抑制NF- κ B信号通路,降低糖尿

病大鼠肾脏组织炎症细胞因子表达,减轻肾脏纤维化。郭杨志等^[65]发现黄连可以降低DN大鼠肾脏组织NF- κ B表达从而减缓肾脏纤维化。王兴红等^[66]发现,槲皮素可通过抑制糖尿病大鼠肾脏p38 MAPK/NF- κ B信号通路的激活,减轻炎症细胞浸润,从而减轻糖尿病肾脏纤维化。ZHOU等^[67]研究表明,黄芪甲苷通过抑制TLR4/NF- κ B信号通路激活而减轻炎症反应,降低成纤维细胞表达,从而减缓糖尿病大鼠肾脏纤维化的发生发展。

4.4 中药调控Notch信号通路治疗糖尿病肾脏纤维化 Notch信号通路广泛存在于脊椎动物和无脊椎动物中。是由Notch配体、Notch受体和细胞内效应分子组成的高度保守的信号通路^[68]。通过介导细胞间的关联而调节细胞生理和病理过程。研究发现肾小管间质Notch1蛋白表达与糖尿病肾脏间质纤维化密切相关^[69],因此抑制Notch信号通路可治疗糖尿病肾脏纤维化。周雪梅等^[70]通过实验证实,丹蛭降糖胶囊通过调控Notch通路可以降低糖尿病大鼠肾组织中多毛增强子1(Hes1)和CD34、CD144蛋白的表达,发挥肾功能保护作用,延缓肾脏纤维化进程。姜甫昇^[71]研究发现,榛花消肾安胶囊可通过调控Notch信号通路减轻糖尿病大鼠足细胞转分化,从而延缓糖尿病肾脏纤维化进程。周禹含^[72]研究表明,解毒通络保肾胶囊可明显改善糖尿病大鼠糖脂代谢、减少肾小球硬化,并能够抑制Notch通路活化,延缓肾脏纤维化进程。

4.5 中药调控MAPK治疗糖尿病肾脏纤维化 MAPK是一组能被不同的细胞外刺激物激活的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,可以介导细胞外信号向细胞内传递,并发挥许多生物学效应,包括细胞分裂、迁移、增殖、分化等,其基因表达可分为细胞外调节蛋白激酶(ERK)、p38 MAPK、应激活化蛋白激酶(JNK)和ERK5 4个亚家族,分别行使不同功能^[73]。研究发现MAPK信号通路参与了高糖促进I、III型胶原的合成,进而促进纤维化^[74]。高子涵等^[75]研究证明,山药多糖可降低肾脏组织磷酸化(p-)p38 MAPK及下游p-CREB蛋白的表达,减少ECM沉积,从而减轻DN小鼠肾脏纤维化程度。惠晓丹等^[76]通过实验证实,栝楼瞿麦汤通过抑制p38 MAPK及炎症信号通路,下调p-p38 MAPK、p-CREB、FN蛋白表达,使损伤的DN大鼠肾组织得以修复,从而延缓糖尿病大鼠肾脏纤维化进程。仝宇^[77]研究表明,通心络可下调p38 MAPK通路,减少p38 MAPK的磷酸化,降低p-p38 MAPK蛋白表

达,减少ECM,抑制糖尿病小鼠肾脏纤维化的发展。

4.6 中药调控Ang II治疗糖尿病肾脏纤维化 Ang II是肾素-血管紧张素系统中最重要的生物活性物质,可以引起血流动力学改变导致高血压,而且作为一种促生长因子,还可以调节许多肾脏细胞因子的表达,并在肾脏纤维化的发展中起关键作用^[79]。徐晶等^[80]研究表明化痰通络方通过抑制血管紧张素转化酶2(ACE2)和巨噬细胞活化综合征(MAS)mRNA及其蛋白的表达,促进ACE2-Ang-(1-7)-Mas轴发挥作用,降低尿蛋白及ECM过度沉积,对DN

大鼠肾脏起到保护的作用。杨超茅等^[81]临床研究表明糖肾地黄汤联合氯沙坦钾片治疗早中期DN能明显改善患者的临床症状,减少蛋白尿,降低餐后血糖,拮抗肾素-血管紧张素系统,抑制Ang II的激活,改善肾脏纤维化。刘晖^[82]研究发现人参皂苷可上调DN大鼠肾脏组织ACE2表达,增加Ang II的降解,降低肾脏中TNF- α 、IL-6、TGF- β_1 、I型胶原蛋白(Col-I)、Col-III等蛋白的表达,减轻由Ang II介导的肾脏炎症、氧化应激和纤维化。中药调控不同的信号通路治疗糖尿病肾脏纤维化总结见表2。

表2 中药调控不同的信号通路治疗糖尿病肾脏纤维化

Table 2 Chinese medicine regulates different signaling pathways in treatment of diabetic renal fibrosis

作用通路或分子	药物名称	作用机制	参考文献
TGF- β /Smad	虫草类药物制剂	抑制TGF- β /Smad通路减轻肾脏EMT过度转化	[47]
	冬虫夏草菌丝体多糖、绞股蓝总皂苷、苦杏仁苷	抑制 α -SMA、TGF- β_1 通路激活,减轻肾脏EMT过度转化	[48]
	栀子苷	抑制TGF- β_1 /Smad信号通路激活,降低氧化应激损伤及炎症反应,延缓糖尿病肾脏纤维化	[49]
	姜黄素	下调Smad2/3表达,减少Smad依赖性TGF- β_1 信号通路介导的成纤维细胞增殖和ECM沉积	[50]
	茯苓三萜酸	选择性抑制Smad3磷酸化,阻断TGF- β /Smad信号通路,减少ECM沉积	[51]
	人参皂苷	上调肾组织肝细胞生长因子表达,从而抑制TGF- β_1 表达,减轻糖尿病肾间质纤维化	[52]
	六味地黄丸	抑制TGF- β /Smad信号通路,减轻肾脏炎症损伤,延缓肾脏纤维化	[53]
Wnt/ β -catenin	黄芪、橙皮苷	抑制肾脏组织中Wnt/ β -catenin蛋白的表达,减少成纤维细胞生成,延缓糖尿病肾脏纤维化	[57-58]
	益肾化痰方、白芍总碱、雷公藤甲素	抑制Wnt/ β -catenin通路,阻止足细胞EMT,延缓糖尿病肾脏纤维化	[59-61]
NF- κ B	六味地黄丸、黄姜草素、虎杖苷、黄连	抑制NF- κ B信号通路激活,减轻肾脏炎症细胞浸润,改善糖尿病肾脏纤维化	[53,63-65]
	槲皮素	抑制p38 MAPK/NF- κ B信号通路激活,降低炎性细胞浸润,减少ECM的沉积,延缓糖尿病肾脏纤维化	[66]
	黄芪甲苷	抑制TLR4/NF- κ B信号通路激活,减轻肾脏炎症损伤,延缓糖尿病肾脏纤维化	[67]
Notch	丹蛭降糖胶囊	调控Notch通路,降低肾组织Hes1和CD34、CD144,延缓糖尿病肾脏纤维化	[70]
	榛花消肾安胶囊、解毒通络保肾胶囊	抑制Notch通路活化,减少足细胞EMT,延缓糖尿病肾脏纤维化	[71-72]
MAPK	山药多糖	抑制AR/p38 MAPK/CREB信号通路,降低肾脏组织内AR、p-p38 MAPK及下游p-CREB蛋白的表达,减少ECM,减轻糖尿病肾脏纤维化	[75]
	栝楼瞿麦汤	抑制p38 MAPK及炎症信号通路,下调p-p38 MAPK、p-CREB、FN蛋白表达,减轻糖尿病肾脏纤维化	[76]
	通心络	下调p38 MAPK通路,减少p38的磷酸化,降低p-p38 MAPK蛋白表达,减少ECM,延缓糖尿病肾脏纤维化	[77]
Ang II	化痰通络方	抑制ACE2和Mas mRNA及其蛋白的表达,促进ACE2-Ang-(1-7)-Mas轴发挥作用,降低尿蛋白及ECM过度沉积	[80]
	糖肾地黄汤	减少患者蛋白尿,降低餐后血糖,拮抗肾素-血管紧张素系统,抑制Ang II激活,改善肾脏纤维化	[81]
	人参皂苷	上调肾脏组织中ACE2表达,增加Ang II降解,降低肾脏中TNF- α 、IL-6、TGF- β_1 、Col-I、Col-III等蛋白的表达,减轻由Ang II介导的肾脏炎症、氧化应激和纤维化	[82]

5 讨论

纵观近年来DN发病机制及治疗研究进展,发现糖尿病肾脏纤维化发生机制复杂,炎症反应、氧化应激及纤维化过程相互交错,简单的血糖、血压控制不能解决根本问题。随着中医药治疗糖尿病肾脏纤维化研究的不断深入,发现中医复方或单味中药在改善糖尿病肾脏纤维化上具有疗效显著、不良反应少等优势。已有研究表明,中药可通过干预不同信号通路或炎症因子表达等方式调控糖尿病肾脏纤维化发生发展,成为临床研究热点。本文综述相关文献发现,目前关于中医药对糖尿病肾脏纤维化的防治研究大都局限在细胞生物学基础和信号通路调控方面,对其他免疫细胞如T细胞、巨噬细胞和肥大细胞等研究较少,因此挖掘更多特异性细胞因子和关键信号通路有望为临床上预防或治疗糖尿病肾脏纤维化提供更多的科学理论依据。此外,中医对于糖尿病肾脏纤维化的临床分型、病因病机、诊断依据及治疗方法和原则等缺乏统一认识,这些均降低了相关研究成果的可信度。在已有临床治疗研究中发现糖尿病肾脏纤维化病情复杂多变,但万变不离本虚标实之宗,因此相关治疗应立足于补虚,兼顾祛邪,在此治疗原则的基础上充分辨证论治,把握病因、病机、治法及方药,再结合现代先进的医疗技术开展深入的糖尿病肾脏纤维化治疗研究。

[参考文献]

- [1] 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] 蔡新杰,邢光辉. 胰岛自身抗体和生化指标在糖尿病分型诊断中的应用价值[J]. 临床研究,2019,27(1):133-134.
- [3] GNUDI L, COWARD R, LONG D A. Diabetic nephropathy: Perspective on novel molecular mechanisms[J]. TEM,2016,27(11):820-830.
- [4] SARAN R, LI Y, ROBINSON B, et al. US renal data system 2014 annual data report: Epidemiology of kidney disease in the united states[J]. Am J Kidney Dis,2015,66(1):s1-s305.
- [5] 张秀华,曹式丽. 糖尿病肾病的发病机制研究进展[J]. 医学综述,2019,25(6):1212-1216.
- [6] 刘莉莉,陈飞,谢希. 糖尿病肾病诊断及治疗研究进展[J]. 医学综述,2020,26(6):1188-1192.
- [7] 李林元. 早期糖尿病肾病患者应用中西医结合治疗的效果研究[J]. 四川中医,2017,35(9):85-88.
- [8] ZENG L F, XIAO Y, SUN L. A Glimpse of the

mechanisms related to renal fibrosis in diabetic nephropathy[J]. J Med,2019,1165:49-79.

- [9] HONG L, DU X, LI W, et al. EndMT: A promising and controversial field[J]. Eur J Cell Biol,2018,97(7):493-500.
- [10] 姚芳. ETS2对肾小管上皮细胞EMT和肾纤维化的作用及其机制研究[D]. 广州:南方医科大学,2019.
- [11] LI H, CAI H, DENG J, et al. TGF- β -mediated upregulation of Sox9 in fibroblast promotes renal fibrosis[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis,2018,1864(2):520-532.
- [12] LIU Y. New insights into epithelial-mesenchymal transition in kidney fibrosis[J]. J Am Soc Nephrol,2010,21(2):12-22.
- [13] ZHOU L, XU D, SHA W, et al. High glucose induces renal tubular epithelial injury via Sirt1/NFkappaB/microR-29/Keap1 signal pathway[J]. J Transl Med,2015,13(1):1-12.
- [14] WANG Z, LIU C H, HUANG S, et al. Wnt Signaling in vascular eye diseases[J]. Prog Retin Eye Res,2019,70:110-133.
- [15] LIN Y, ZHAO J L, ZHENG Q J, et al. Notch signaling modulates macrophage polarization and phagocytosis through direct suppression of signal regulatory protein α expression[J]. Front Immunol,2018,9:1744.
- [16] HU H H, CHEN D Q, WANG Y N, et al. New insights into TGF- β /Smad signaling in tissue fibrosis[J]. Chem Biol Interact,2018,25(292):76-83.
- [17] TURNER C A, SHARMA V, HAGENAUER M H, et al. Connective tissue growth factor is a novel prodepressant[J]. Biol Psychiatry,2018,84(8):555-562.
- [18] TANG P M, NIKOLOVIC D J, LAN H Y. Macrophages: Versatile players in renal inflammation and fibrosis[J]. Nat Rev Nephrol,2019,15(3):144-158.
- [19] KLESSENS C Q F, ZANDBERGEN M, WOLTERBEEK R, et al. Macrophages in diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes[J]. Nephrol Dial Transplant,2017,32(8):1322-1329.
- [20] TRIONFINI P, BENIGNI A, REMUZZI G. MicroRNAs in kidney physiology and disease[J]. Nat Rev Nephrol,2015,1(1):23-33.
- [21] LV L L, LIU B C. Role of non-classical renin-angiotensin system axis in renal fibrosis[J]. Front Physiol,2015,6:117.
- [22] UMANATH K, LEWIS J B. Update on diabetic nephropathy: Core curriculum 2018[J]. Am J Kidney Dis,2018,71(6):884-895.
- [23] 闫璞,刘晓峰,王世东,等. 吕仁和教授诊治糖尿病、糖尿病肾脏病及肾病综合征的常用药物分析[J]. 世

- 界中医药,2017,12(1):30-33.
- [24] 范婷,杨晓晖,李怡,等. 糖尿病肾病的中医临床研究进展[J]. 北京中医药,2019,38(10):1036-1041.
- [25] 许成群,王元,孙永亮. 糖尿病肾病“肾络瘀阻”理论及其应用[J]. 中医研究,2013,26(4):3-6.
- [26] 王森. 肾间质纤维化的“浊毒致瘀”病机学说及益气化痰解毒中药保护作用的研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2016.
- [27] 文亮亮. 吕仁和教授“六对论治”消渴病肾病医案浅析[D]. 北京:北京中医药大学,2016.
- [28] 王诗尧,石晓琪,史银春,等. 国医大师吕仁和教授应用猪苓分期论治慢性肾脏病经验[J]. 世界中医药,2021,16(8):1289-1292.
- [29] 沈金峰,胡芳,黄伟,等. 肾纤维化中医病机与Wnt/ β -catenin信号通路的关系[J]. 中国中医基础医学杂志,2018,24(11):1548-1549,1613.
- [30] 沈金峰,黄伟,罗富里,等. 肾纤维化微型癥积中医病机探析[J]. 辽宁中医杂志,2018,45(6):1176-1178.
- [31] 黄伟,沈金峰,谢娟,等. “周细胞-信号通路-微型癥积-肾间质纤维化”相关性假说[J]. 时珍国医国药,2018,29(5):1160-1162.
- [32] 樊均明,李飞燕. 从“微型癥积”论治慢性肾脏病[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2020,21(8):659-661.
- [33] 刘尚建,刘玉宁,沈存,等. 肾络癥聚散理论的三态四期初探[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2015,16(4):350-351.
- [34] 谌祖江. 芪丹地黄汤抑制糖尿病肾病肾脏纤维化的作用和机制研究[D]. 广州:南方医科大学,2018.
- [35] 万鸣宏,杨芸琪,罗富里,等. 从中医辨治探讨周细胞与肾纤维化的关系[J]. 山西中医,2020,36(2):1-3.
- [36] 刘朝业,张威英,胡军福,等. 从中医阴阳本体结构理论探讨肾纤维化的机制与治疗[J]. 中华中医药学刊,2018,36(3):638-640.
- [37] ZHAO Y Y, WANG H L, CHENG X L, et al. Metabolomics analysis reveals the association between lipid abnormalities and oxidative stress, inflammation, fibrosis, and Nrf2 dysfunction in aristolochic acid-induced nephropathy [J]. *Sci Rep*, 2015, 5(12936):1-13.
- [38] CHEN D Q, CAO G, CHEN H, et al. Gene and protein expressions and metabolomics exhibit activated redox signaling and wnt/ β -catenin pathway are associated with metabolite dysfunction in patients with chronic kidney disease [J]. *Redox Biol*, 2017, 12(6):505-521.
- [39] FANG C Y, WU C Z, CHEN P N, et al. Antimetastatic potentials of salvianolic acid A on oral squamous cell carcinoma by targeting MMP-2 and the c-Raf/MEK/ERK pathway [J]. *Environ Toxicol*, 2018, 33(5):545-554.
- [40] DA H, KWON C, PARK H, et al. Ethanol extract of *Chondracanthus tenellus* (Harvey) Hommersand attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory and oxidative response by blocking the NF- κ B, MAPKs, and PI3K/Akt signaling pathways [J]. *Asian Pac J Trop*, 2021, 11(10):450-459.
- [41] 曾嵘. 慢性肾脏病—肾间质纤维化易感基因的Meta分析及雷公藤甲素的干预机制研究[D]. 兰州:兰州大学,2016.
- [42] 刘楠,王婷婷,陈沾,等. 健脾益肾升阳组方对早期糖尿病肾病的影响[J]. 世界中医药,2021,16(12):1895-1899.
- [43] 孟晓明,蓝辉耀. 转化生长因子- β 与肾脏纤维化的研究进展[J]. 生理学报,2018,70(6):612-622.
- [44] MOLITCH ME, ADLER AI, FLYVJERG A, et al. Diabetic kidney disease: A clinical update from *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* [J]. *Kidney Int*, 2015, 87(1):20-30.
- [45] OHUNKI K, UMEZONNO T, ABE M, et al. Expression of transcription factor Snail and tubulointerstitial fibrosis in progressive nephropathy [J]. *J Nephrol*, 2012, 25(2):233-240.
- [46] LV Z M, WANG Q, WAN Q, et al. The role of the p38 MAPK signaling pathway in high glucose-induced epithelial-mesenchymal transition of cultured human renal tubular epithelial cells [J]. *PLoS One*, 2017, 6(7):e22806.
- [47] 肖顺强,周汝云. 虫草制剂对糖尿病肾病TGF- β /smads信号通路阻抑作用的研究[J]. 当代医学,2014,20(6):12-13.
- [48] LI X M, PENG J H, SUN Z L, et al. Chinese medicine CGA formula ameliorates DMN-induced liver fibrosis in rats via inhibiting MMP2/9, TIMP1/2 and the TGF- β /Smad signaling pathways [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(6):783-793.
- [49] 孙源博,李桂芹,孙丽欣,等. 栀子苷抗肾间质纤维化的作用机制研究[J]. 中国现代医学杂志,2019,29(11):8-13.
- [50] ZHOU X J, ZHANG J, XU C G, et al. Curcumin ameliorates renal fibrosis by inhibiting local Fibroblast proliferation and extracellular matrix deposition [J]. *J Pharmacol Sci*, 2014, 126(4):344-350.
- [51] 王明. 茯苓皮抗肾纤维化物质基础及其作用机制研究[D]. 西安:西北大学,2019.
- [52] 吴胜斌,王应灯. 人参皂苷Rg₁对肾间质纤维化大鼠肾组织肝细胞生长因子及转化生长因子- β_1 的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2019,33(5):422-425.
- [53] 陶鹏宇,张悦. 六味地黄丸通过调控NF- κ B及TGF- β /Smad双信号通路减轻糖尿病肾病炎症及纤维化[J]. 广州中医药大学学报,2019,36(2):245-250.

- [54] 王曼,王新宇,陈叶香,等. 丹酚酸B干预肾间质纤维化 Wnt/ β -catenin 信号通路的研究[J]. 中药新药与临床药理,2016,27(5):602-607.
- [55] XIE L, ZHAI R, CHEN T, et al. Panax notoginseng ameliorates podocyte EMT by targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in STZ-induced diabetic rats [J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14(6): 527-538.
- [56] CHE X, DENG X, XIE K, et al. Long noncoding RNA MEG3 suppresses podocyte injury in diabetic nephropathy by inactivating Wnt/ β -catenin signaling [J]. Peer J, 2019, 7:e8016.
- [57] 邓文超,方敬爱. 黄芪对糖尿病肾病大鼠肾间质 Wnt/ β -catenin 及 TGF- β_1 信号通路表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2012,13(7):571-574.
- [58] 何伟,胡爱霞,成鑫,等. 橙皮苷对糖尿病肾病大鼠 Wnt/ β -catenin 信号通路的调节作用研究[J]. 湖北中医药大学学报,2018,20(1):28-33.
- [59] 宋卫国,彭璘,武雯雯,等. 基于 Wnt/ β -catenin 调控 EMT 探讨益肾化癥方对糖尿病肾病大鼠肾小球足细胞损伤的干预机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2021, 27(10):44-50.
- [60] 常保超,陈卫东,张燕,等. 白芍总苷对2型糖尿病大鼠肾组织 Wnt/ β -catenin 信号通路表达的影响[J]. 中国中药杂志,2014,39(19):3829-3835.
- [61] 石格,吴薇,万毅刚,等. 低剂量雷公藤甲素抑制 Wnt3 α / β -catenin 信号通路活性改善高剂量 D-葡萄糖诱导的足细胞转分化[J]. 中国中药杂志,2018,43 (1):139-146.
- [62] 孙文佳,闵伟红,邱斌,等. NF- κ B 信号通路与糖尿病肾病治疗研究进展[J]. 现代生物医学进展,2016,16 (18):3422,3589-3592.
- [63] 邓茜. NF- κ B 和 Fc γ R 在糖尿病肾病中的作用及黄芩素干预研究[D]. 广州:广州中医药大学,2013.
- [64] 徐小惠,郑妮. 虎杖苷通过 TLR4/NF- κ B 信号通路调控糖尿病肾病大鼠肾脏炎症作用的研究[J]. 中国医院药学杂志,2018,38(16):1677-1680.
- [65] 郭杨志,杜娟,李向民,等. 黄连对糖尿病肾病大鼠肾脏 NF- κ B 及 PPAR- γ 表达的影响[J]. 世界中医药, 2017,12(4):884-887.
- [66] 王兴红,郑亚萍,孙曼利,等. 槲皮素对糖尿病大鼠肾脏 p38MAPK/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 中药药理与临床,2016,32(1):79-82.
- [67] ZHOU X, SUN X, GONG X, et al. Astragaloside IV from *Astragalus membranaceus* ameliorates renal interstitial fibrosis by inhibiting inflammation via TLR4/NF- κ B *in vivo* and *in vitro* [J]. Int J Immunopharmacol, 2017(16). 42: 18-24.
- [68] MEURETTE O, MEHLEN P. Notch signaling in the tumor microenvironment [J]. Cancer Cell, 2018, 34 (4):536-548.
- [69] MUKHERJEE M, FOGARTY E, JANGA M, et al. Notch signaling in kidney development, maintenance, and disease[J]. Biomolecules, 2019, 9(11):692.
- [70] 周雪梅,徐从书,王凯,等. 益气养阴活血中药对糖尿病肾病大鼠 Notch/Hes1 通路及血管内皮 CD34、CD144 的影响[J]. 南方医科大学学报,2019,39(7): 855-860.
- [71] 姜甫昇. 槲花消肾安胶囊干预实验性糖尿病大鼠足细胞转分化 Notch 通路研究[D]. 长春:长春中医药大学,2017.
- [72] 周禹含. Notch 通路在糖尿病大鼠肾小球表达及解毒通络保肾胶囊对其影响研究[D]. 长春:长春中医药大学,2015.
- [73] OHTA M, CHOSA N, KYAKUMOTO S, et al. IL1 β and TNF α suppress TGF β promoted NGF expression in periodontal ligament derived fibroblasts through inactivation of TGF β induced Smad2/3 and p38 MAPK mediated signals [J]. Int J Mol Med, 2018, 42 (3) : 1484-1494.
- [74] WANG S, ZHOU Y, ZHANG Y, et al. Roscovitine attenuates renal interstitial fibrosis in diabetic mice through the TGF- β_1 /p38 MAPK pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 115:108895.
- [75] 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.
- [76] 惠晓丹. 栝楼瞿麦汤干预糖尿病肾病大鼠炎症信号通路机制研究[D]. 扬州:扬州大学,2017.
- [77] 仝宇. 通心络对自发性2型糖尿病 KK-Ay 小鼠肾脏 p38MAPK 通路的影响[D]. 北京:首都医科大学, 2017.
- [78] LV L L, LIU B C. Role of non-classical renin-angiotensin system axis in renal fibrosis [J]. Front Physiol, 2015, 6:117.
- [79] RAHIMI Z. The role of renin angiotensin aldosterone system genes in diabetic nephropathy [J]. Can J Diabetes, 2016, 40(2):178-183.
- [80] 徐晶,马二卫,白璐,等. 化癥通络中药对糖尿病肾病大鼠肾皮质血管紧张素转化酶2-血管紧张素(1-7)-Mas 轴的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2014,34 (6):714-721.
- [81] 杨超茅,杨志新,曹翼,等. 糖肾地黄汤联合氯沙坦钾片治疗早中期糖尿病肾病的临床疗效及对患者肾素-血管紧张素系统的影响[J]. 辽宁中医杂志,2020,47 (12):86-89.
- [82] 刘晖. 基于血管紧张素转化酶2的人参皂苷 Rg₃ 肾脏保护作用研究[D]. 长春:吉林大学,2019.

[责任编辑 周冰冰]