

地龙及其复方治疗糖尿病肾病的机制研究进展

李璐^{1,2}, 王永香^{1,2}, 王秀海^{1,2}, 毕宇安^{1,2}, 吴云^{1,2*}

(1. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001;

2. 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222001)

[摘要] 系统收集地龙及其复方的相关文献,并对其进行治疗糖尿病肾病的药理作用和机制进行整理。文献研究发现地龙及其复方可修复高糖引起的血管内皮损伤,抑制血小板的活化,并通过抗凝,溶栓和调节纤溶系统平衡等机制抑制血栓的形成,从而改善糖尿病肾病患者的血栓前状态;其次,在糖尿病初期,地龙即可通过纠正血液流变学异常,降低全血及血浆黏度,降低血液中纤维蛋白原的含量,抑制血沉和红细胞聚集,增强红细胞变形能力,从而改善组织供血,抑制糖尿病肾病的发生及发展。此外,地龙调节血脂代谢紊乱状态,抑制糖尿病肾病导致的血液中甘油三酯、胆固醇、低密度脂蛋白和极低密度脂蛋白水平的升高,以及高密度脂蛋白水平的下降,从而改善微循环,抑制糖尿病微血管病变—糖尿病的发生及发展;更重要的是,地龙及其复方还能通过抗氧化和调节糖尿病肾病相关的细胞因子(如转化生长因子- β_1 , 结缔组织生长因子,白细胞介素-6,肿瘤坏死因子- α)等途径,抑制肾小球系膜细胞增殖,降解细胞外基质,防止肾小球硬化发生和发展。地龙作为一种潜在的糖尿病肾病治疗药物,具有广阔的开发前景。

[关键词] 地龙; 复方; 糖尿病肾病; 研究进展

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)07-0227-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017070227

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170109.1154.026.html>

[网络出版时间] 2017-01-09 11:54

Research Progress on Mechanism of Pheretima and Compound on Diabetic Nephropathy

LI Lu^{1,2}, WANG Yong-xiang^{1,2}, WANG Xiu-hai^{1,2}, BI Yu-an^{1,2}, WU Yun^{1,2*}

(1. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co. Ltd., Lianyungang 222001, China;

2. State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Lianyungang 222001, China)

[Abstract] To systematically collect the literature on Pheretima and its compound, and sort their pharmacological effects and mechanism on diabetic nephropathy. It was found that pheretima and its compound could improve the prothrombotic state in patients with diabetic nephropathy by inhibiting platelet activation, repairing vascular endothelial injure induced by high glucose, and inhibiting the formation of blood clots with the mechanism of anticoagulation, thrombolysis and fibrinolytic system balance adjustment. Secondly, in the early stage of diabetes, Pheretima could improve the tissue blood circulation and inhibit the occurrence and development of diabetic nephropathy by correcting abnormal blood rheology, reducing the viscosity of whole blood and plasma, reducing the content of fibrinogen in blood, inhibiting blood sedimentation and erythrocyte aggregation, and enhancing the capacity of deformation of red blood cells. Furthermore, Pheretima could improve microcirculation by adjusting blood lipid metabolic disorder, inhibiting the increase of triglycerides, cholesterol, low density lipoprotein cholesterol and very low density lipoprotein, and inhibiting the reduction of high density lipoprotein, thereby inhibiting diabetic microvascular disease-occurrence and development of diabetes nephropathy. More importantly,

[收稿日期] 20160825(019)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2015ZX09101043-003)

[第一作者] 李璐, 硕士, 助理研究员, 从事中药新药研发工作, Tel:025-87181862, E-mail:lulu-xina@163.com

[通讯作者] * 吴云, 高级工程师, 从事中药新药的研究与开发工作, Tel:0518-81152325, 13775589726, E-mail:Wuyun8081@aliyun.com

Pheretima and its compound could inhibit the proliferation of mesangial cells, degrade extracellular matrix, and prevent the occurrence and development of glomerulosclerosis by the ways of antioxidant and regulating cytokines associated with diabetic nephropathy (such as transforming growth factor- β_1 , connective tissue growth factor, interleukin-6, tumor necrosis factor- α). Conclusively, Pheretima has broad prospects as a potential drug therapy for diabetic nephropathy.

[Key words] Pheretima; compound; diabetic nephropathy; research progress

地龙为钜蚓科动物参环毛蚓 *Pheretima aspergillum*, 通俗环毛蚓 *P. vulgaris*, 威廉环毛蚓 *P. guillelmi* 或 柿盲环毛蚓 *P. pectinifera* 的干燥体。性寒味咸, 可入肾经, 主治高热神昏, 惊痫抽搐, 关节痹痛, 肢体麻木, 半身不遂, 肺热喘咳, 水肿尿少等证。现代研究也发现地龙在抗血栓形成、平喘、解热、抗惊厥等方面有较好的生物活性, 可治疗支气管引发的哮喘, 高热导致的惊厥及其心脑血管等方面的疾病。近年来关于地龙的糖尿病肾病(DN)治疗作用也引起了研究者的关注。

DN 是糖尿病(DM)严重的微血管并发症之一, 又称 DM 肾小球硬化症, 是导致慢性肾功能不全、引起终末期肾病(ESRD)的主要原因, 已成为 DM 病人丧失劳动能力以及死亡的主要原因^[1]。DN 的病因、发病机制十分复杂, 目前尚未完全阐明, 但普遍认为遗传易感性及高血糖是 DN 发生的启动因素, 它们之间的相互作用导致 DN 发生与发展。具体机制还涉及血流动力学改变、炎症介质、细胞因子等多因素多环节^[2]。戈娜^[3]研究发现地龙煎剂及提取物蚓激酶可减少细胞外基质的集聚, 对糖尿病大鼠的肾脏具有一定的保护作用。而地龙针剂则能通过改善糖尿病患者的血脂代谢紊乱及血瘀证候, 降低尿蛋白排泄率, 从而达到治疗和预防糖尿病肾病的作用。不少学者虽然已经发现地龙, 地龙中的某些成分或者复方可从不同的机制发挥治疗糖尿病肾病的作用, 但缺乏系统的总结。本文通过系统收集地龙的相关文献, 对其治疗糖尿病肾病的药理作用和机制进行整理, 并进行综述, 为地龙的进一步研究提供参考。

1 改善血栓前状态(PTS)

大量研究工作表明, DN 常伴随 PTS, 即血管内皮细胞受损, 血小板活化, 凝血活性亢进和纤溶系统活性的降低, PTS 被认为是 DN 发生发展的重要原因之一^[4-6]。地龙可从以下几方面改善 DN 的血栓前状态, 抑制 DN 的发生及发展。见图 1, 2。

1.1 纤溶, 溶栓, 抗凝 中医认为 DN 主要病位在肾, 因长期处于高糖状态, 血液浓缩, 血流缓慢, 淤滞

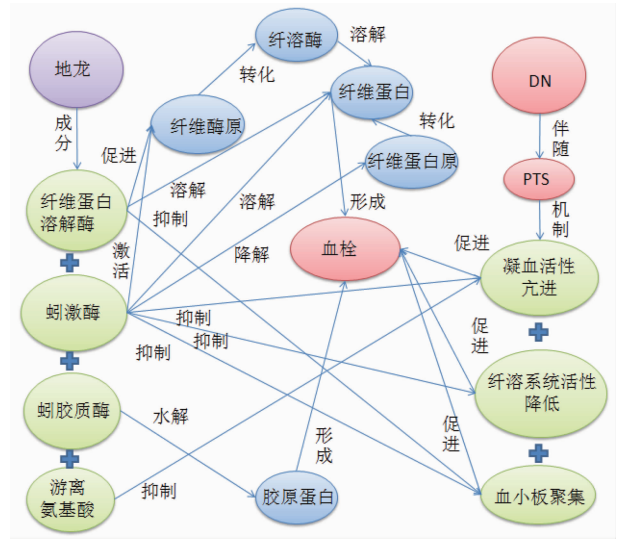


图 1 地龙抗血栓作用机制

Fig. 1 Antithrombotic effect of Pheretima

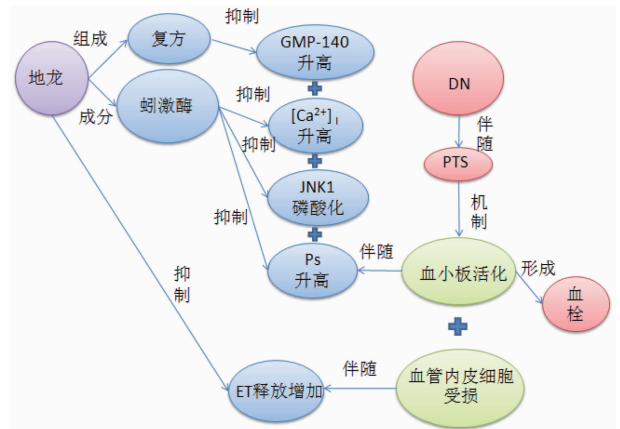


图 2 地龙修复血管内皮损伤和抑制血小板活化作用机制

Fig. 2 Pheretima repair endothelial injury and inhibit platelet activation

而成瘀, 瘀血阻络贯穿 DN 整个发展过程^[7-9]。刘宝厚教授提出“瘀血不去, 肾气难复”的辨证思维, 在治疗上一定要加用活血化瘀药, 以改善肾脏微循环, 恢复肾脏生理功能^[10]。西医临床研究发现 DN 的发病机制与微血管病变、微循环障碍等有关, 常存在显著的凝血因子增加, 如凝血因子 VII, VIII, X 及胶原蛋白增加, 抗凝血因子活性降低, 血小板功能亢进, 红细胞变形能力降低, 再加之纤维蛋白降解障碍,

主要表现为组织型纤溶酶原激活物 (tPA) 及抗凝血酶 (AT) 水平下降, 纤溶酶原激活剂抑制物 (PAI) 水平上升, 从而导致血栓形成^[3,11]。

因此, 使用活血化瘀的药物对抗血栓的形成是治疗 DN 的一个有效途径。地龙通经活络, 可通过抗凝, 溶栓和调节纤溶系统平衡等机制抑制血栓的形成, 从而抑制 DN 的发生及发展。还有研究发现地龙溶栓酶可通过抑制血小板聚集, 增强红细胞膜稳定性与变形能力, 促进微循环, 从而防止血栓的形成^[12]。

现阶段研究发现其溶栓的活性成分主要有纤维蛋白溶解酶、蚓激酶和蚓胶质酶^[13-14]。1983 年, Mihara 等^[15]首次从蚯蚓中提取出纤维蛋白溶解酶, 研究发现蚯蚓纤维蛋白溶解酶不仅能够直接溶解纤维蛋白原, 弹性蛋白和纤维蛋白, 而且能够使纤维酶原直接转化为纤溶酶, 这与其他溶栓药物相比是一大突破。Lee 等^[16]研究从地龙中提取的纤溶酶片段 SPP-501 作用于大鼠静脉血栓模型时发现, 其主要通过抑制血小板的聚集, 缩短优球蛋白血块溶解的时间, 抑制血栓的形成。多项研究结果显示地龙蚓激酶具有显著的抗血小板的凝集效应和明显的抗栓及增强纤溶的作用, 对纤维蛋白原和纤维蛋白均有很好的降解作用^[17-22]。地龙胶原酶有水解胶原的特性, 因而可对陈旧血栓表面的蛋白外壳发挥作用, 蚓纤溶酶及蚓激酶均不具备该方面的特性^[13]。还有研究发现地龙中游离的氨基酸也是其抗凝血的活性成分^[23-24]。

1.2 修复血管内皮细胞损伤 高糖诱导的血管内皮细胞损伤在 DN 发病机制中起到关键作用^[25-26]。血管内皮细胞受损时, 内皮素 (ET) 释放增加, 因而血浆 ET 增加是血管受损的标志之一。窦倩^[27]研究发现复方地龙胶囊能够改善气虚血瘀证大鼠 ET-1 的异常增多, 从而改善血管内皮的损伤程度。包红等^[28]在地龙对系膜增生性肾炎大鼠的研究中也发现, 地龙可显著降低肾炎诱导的 ET-1 表达增加。ET-1 明显增高的现象在 DM 病人患者身上也普遍存在, 并且研究表明 ET-1 参与了 DM 肾脏病变的发生和发展^[29-30]。因此, 该研究提示地龙可以通过调节 ET-1 的异常, 改善 DN 患者的内皮细胞损伤状态, 从而发挥治疗 DN 的作用。

1.3 抑制血小板活化 血小板活化状态在血栓形成过程中具有重要作用, 是血栓形成的重要环节。蚓激酶能够抑制大鼠血小板内钙离子浓度 ($[Ca^{2+}]_i$) 的升高和 c-Jun 氨基末端激酶-1 (JNK1)

的磷酸化, 同时也能抑制人血小板 P-选择素 (Ps) 表达水平的升高, 从而起到抗血小板活化的作用^[31]。GMP-140 作为血小板活化最敏感的标志物之一, 主要分布在内皮细胞和血小板的表面, 启动凝血反应。江玉等^[32]研究显示地龙组成的复方蛭龙活血通瘀胶囊, 能够降低不稳定性心绞痛患者血清中 GMP-140, 提示了蛭龙活血通瘀胶囊抑制了血小板活化, 抑制血栓的形成。

2 改善血液流变学特性

血液流变学改变是 DM 微循环障碍的主要表现, 在 DM 微血管并发症的发展过程中起重要作用, 甚至在微血管并发症出现之前就已存在并促进并发症的发生。DN 血液流变学改变主要表现为血液呈高凝状态、血液流速减慢和微血栓形成。地龙活血通络, 能够降低全血及血浆黏度, 及血液中纤维蛋白原的含量, 抑制血沉, 还可明显抑制红细胞聚集, 增强红细胞变形能力, 从而改善组织供血^[33-36], 抑制 DN 的发生及发展。

杨丽娜^[37]的临床研究中也发现, 蚓激酶能够降低 DN 患者的血液黏度和血液中纤维蛋白原的含量, 证实蚓激酶治疗 DM 并发症效果确切, 可改善患者预后, 且无明显不良反应。陶晓阳等^[38]研究发现百奥蚓激酶可有效减少 DN 患者的蛋白尿, 降低 DM 患者纤维蛋白原水平和全血黏度, 改善患者的血液高凝状态。储苏平等^[39]在研究地龙蚓激酶对 DN 患者的血液流变学的影响时发现, 蚓激酶能明显降低纤维蛋白原浓度和血小板聚集率、对降低全血低切比黏度、高切比黏度、血浆比黏度、红细胞压积也有作用, 对 DM 各种并发症有较好的防治作用。关于地龙组成的复方地龙胶囊的研究也显示, 其可明显降低 2 型 DN 患者的血浆黏度和全血黏度, 改善患者的血液流变学, 使肾脏功能得到改善^[40]。见图 3。

3 调节血脂代谢紊乱

血脂代谢的紊乱常伴随甘油三酯 (TG), 胆固醇 (TC), 低密度脂蛋白 (LDL) 和极低密度脂蛋白 (VLDL) 水平的升高, 高密度脂蛋白 (HDL) 则会下降, 还可出现血浆中脂蛋白功能及结构的异常。在 DM 发展至 DN 前就已存在不同程度脂蛋白的异常及血脂代谢的紊乱, 但是, 有肾病发生时, 血脂代谢的紊乱程度明显高于尚无肾病发生的 DM 患者, 研究发现肾病发生的早期就已存在明显的血脂代谢的紊乱, 且随着病情加重和病程延长, 紊乱的程度愈发严重^[41-43]。

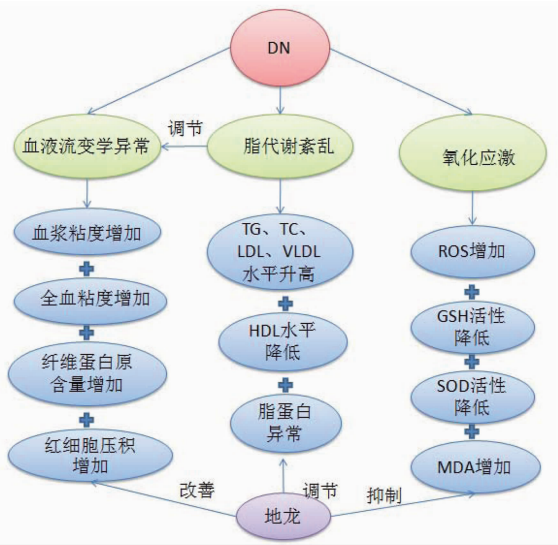


图 3 地龙改善血液流变学,调节脂代谢紊乱和抗氧化作用机制
Fig. 3 Pheretima improves blood rheology, and regulates lipid metabolism disorders and antioxidant

马艳春等^[44]采用地龙有效成分(蚯蚓纤溶酶)84例DN患者进行治疗,通过治疗后与治疗前比较发现,治疗后患者的TC, TG, LDL, 脂蛋白-a(Lp-a)显著降低, HDL显著增高,提示地龙有效成分能够改善DN患者的血脂异常,从而减轻DN患者因血脂异常而出现的各种并发症。关于另一有效成分蚓激酶的研究也发现,采用蚓激酶治疗后,患者的TC, TG, LDL显著降低^[45-46]。地龙组成的复方制剂复方地龙胶囊也显示有较好的调节血脂的作用^[47]。地龙可以直接通过调节血脂代谢紊乱,延缓DN的发生和发生,同时血脂的降低还能改善血液流变学,进一步发挥作用。见图3。

4 抗氧化

糖尿病控制和并发症研究实验(DCCT)及英国的前瞻性糖尿病组织(UKPDS)糖尿病干预和并发症的流行病学(EDIC)研究均表明即使将血糖水平控制到正常状态,也不能阻止DM微血管病变的发生发展,这被称为DM的代谢记忆现象^[48-49]。记忆代谢现象的生化通路提示高血糖刺激氧化应激反应,产生大量活性氧簇(ROS),抗氧化物GSH与SOD活性降低,MDA含量增加,继而引发转录因子、染色体重组、炎症因子等持续改变,最终使DM微血管病变不断发生发展。近年来大量研究发现,高血糖诱导的ROS产生过多,造成肾组织的氧化应激状态,ROS是生物体内有氧化代谢产生的活性产物,主要包括超氧自由基、过氧化氢、氢氧自由基、单线态分子氧和过氧化脂质^[50]。

周亿金等^[51]研究发现蚯蚓抗氧化提取物对成年小鼠血液及肝脏的SOD,过氧化氢酶(CAT),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性的升高和MDA含量的减少均有不同程度的影响,能有效降低小鼠体内的脂质过氧化水平并且防止体内抗氧化酶受自由基诱导的氧化损伤,提高抗氧化酶的活性。刘廷强等^[52]制备得到蚯蚓小分子多肽提取物,体外研究发现其在质量浓度为10,30 g·L⁻¹时,对DPPH自由基和超氧阴离子自由基的清除率分别为91.1%,53.0%。武金霞等^[53-54]研究发现蚯蚓冻干粉对超氧阴离子和羟基自由基有显著的清除作用,体内研究也表明蚯蚓冻干粉能使高脂血症小鼠血清中MDA的含量和SOD活力显著降低^[54]。见图3。

5 调节DN相关的细胞因子

转化生长因子-β₁(TGF-β₁)是DN病变过程的重要调节因子,其参与DN发生、发展的多个环节。TGF-β₁可调节纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)的基因表达,而PAI-1可通过抑制纤溶酶原激活物(PA)的活性而使细胞外基质(ECM)降解减少。刘丽芳等^[55]研究发现地龙及其组方贞清片能够改善DN大鼠肾功能和肾脏病理改变,降低PAI-1的上游基因TGF-β₁的mRNA和蛋白表达,提示地龙对DM大鼠肾脏的保护作用可能亦与其降低TGF-β₁和PAI-1的表达有关。杜雅静等^[56]在对系膜增生性肾炎模型大鼠的研究中发现,地龙可明显改善模型大鼠肾脏的病理变化,并降低24h尿蛋白定量,通过进一步研究发现地龙能够降低TGF-β₁的表达,减轻炎症反应,从而发挥保护肾功能的作用。

结缔组织生长因子(CTGF)是属于结缔组织生长因子超家族的一员,它参与病理条件下细胞外基质的重塑,被越来越多的认为是DN中的一种重要的促纤维因子^[57-58]。马艳春等^[59]研究发现高糖刺激肾小球系膜细胞上清液中的TGF-β₁和CTGF含量显著增多,地龙低、中、高剂量组均能显著降低上清液中CTGF蛋白含量,且呈剂量依赖性关系,高剂量组优于阳性药福辛普利。提示地龙成分可能通过下调TGF-β₁和CTGF的表达而发挥对DN的保护作用。

白细胞介素-6(IL-6)是一种细胞因子,可与肾小球的系膜细胞IL-6受体结合,产生过多的细胞外基质,使肾小球滤过膜异常增厚,从而导致肾小球滤过障碍;IL-6还可使血管内皮细胞上黏附分子的表达增加,通过黏附过多的炎症细胞,导致毛细血管的通透性异常,从而促进DN的发生和发展^[60-61]。

代谢紊乱状态,降低血液黏度,改善血液流变学的异常,达到改善微循环的目的,从而抑制DM微血管病变DN的发生及发展。

此外,地龙还能发挥抗氧化作用,对抗氧化应激对患者机体的进一步损伤。更重要的是,地龙能够调节DN相关的细胞因子和抑制肾小球系膜细胞增殖,避免炎症因子的浸润和细胞外基质的积聚,防止肾小球硬化发生和发展。因此,地龙作为一种潜在的DN预防及治疗药物,具有广阔的开发前景。

[参考文献]

[1] 李敏州,高彦彬,马鸣飞,等. 糖尿病肾病发病机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(22): 344-349.

[2] 林子桐,张超,沈雪梅. 糖尿病肾病发病机制研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2014, 28(5): 765-773.

[3] 戈娜. 地龙、蚓激酶对糖尿病肾病的保护作用及机制研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2010.

[4] Yano Y, Hayakwa M, Kuroki K, et al. Nighttime blood pressure, nighttime blood pressure, nighttime glucose values, arid target-organ damages intreated type 2 diabetes[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 227(1): 135-139.

[5] 黄锦雄,韦秀英,余洪立,等. 血栓前状态与糖尿病肾病相关因素的研究[J]. 广西医科大学学报, 2006, 23(3): 430-432.

[6] 王景尚,殷惠军,陈可冀. 糖尿病、血栓前状态与血小板过度活化[J]. 医学研究杂志, 2013, 42(12): 8-10.

[7] 孙英豪,闫翠环. 糖尿病肾病“久病入络”理论的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(6): 850-852.

[8] 徐先早. 活血化瘀中药治疗糖尿病肾病研究综述[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(3): 49-53.

[9] 俞仲贤,金仲达,张文军,等. 从瘀血角度探讨现代糖尿病肾病的中医诊治进展[J]. 黑龙江中医药, 2014, 43(4): 67-68.

[10] 许筠. 刘宝厚教授论治肾病临证经验摘萃[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2008, 9(4): 285-287.

[11] 王瑛琨,王瑜琨,陈丽丽,等. 2型糖尿病患者凝血四项指标的改变及临床检测意义[J]. 血栓与止血学, 2015, 21(5): 312-315.

[12] 杨明. 高速逆流色谱分离地龙中抗血栓活性成分的研究[J]. 中国医药导刊, 2010, 12(7): 32-35.

[13] 毕燕芳,马书林. 中药地龙中溶栓成分研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2004, 38(8): 60-62.

[14] 袁渊,沈宏萍. 地龙活性蛋白药理学作用研究进展[J]. 中国现代医药杂志, 2014, 16(3): 107-109.

[15] Mihara H, Sumi H, Akazawa K, et al. Fibrinolytic enzyme extracted from the earthworm [J]. *Thromb*

Haemostas, 1983, 50: 258-263.

[16] Lee C K, Shin J S, Kim B S, et al. Antithrombotic effects by oral administration of novel proteinase fraction from earthworm *Eiseniaandrei* on venous thrombosis model in rats [J]. *Arch Pharm Res*, 2007, 30(4): 475-480.

[17] Park Y, Ryu E, Kim H, et al. Characterization of antithrombotic activity of lumbrokinase-im mobilized polyurethane valves in the total artificial heart [J]. *Artif Organs*, 1999, 23(2): 210-214.

[18] 许超千,焦军东,孙宏丽,等. 蚓激酶对实验动物血栓及相关血液学指标的影响[J]. 中草药, 2005, 36(9): 1367-1369.

[19] 张国平,金惠铭,张明,等. 蚓激酶抗凝、纤溶的机制及其与组织型纤溶酶原激活剂的关系[J]. 中华老年医学杂志, 1998, 17(6): 366-369.

[20] 黄瑛. 蚓激酶及其在心血管疾病中的研究进展[J]. 中国医药指南, 2012, 10(2): 64-65.

[22] 陈卡玲,骆磊,金普放. 蚓激酶治疗糖尿病并发急性脑梗死疗效观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2011, 21(1): 26-27.

[23] 何红,车庆明,孙启时. 地龙提取物的抗凝血作用[J]. 中草药, 2007, 38(5): 733-735.

[24] 张砾岩,李玲. 地龙抗血栓有效部位的提取方法初探[J]. 中成药, 2010, 32(5): 758-760.

[25] Allen D A, Yaqoob M M, Harwood S M. Mechanisms of high glucose-induced apoptosis and its relationship to diabetic complications [J]. *J Nutr Biochem*, 2005, 16(12): 705-713.

[26] LIU J, DENG W, FAN L, et al. The role of radix hedysari polysaccharide on the human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) induced by high glucose [J]. *Eur J Intern Med*, 2012, 23(3): 287-292.

[27] 窦倩. 复方地龙胶囊对气虚血瘀证大鼠基础指标及血管内皮损伤研究[D]. 天津:天津医科大学, 2012.

[28] 包红,万美燕,于俊生,等. 地龙、乌梢蛇对系膜增生性肾炎大鼠诱导型一氧化氮合酶、内皮素-1表达的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(12): 1034-1037.

[29] 孔晋星. 糖尿病肾病血管内皮细胞损伤及凝血纤溶功能变化实验研究[J]. 昆明医学院学报, 2007, 28(2B): 171-174.

[30] 徐责华,袁利. 中医药防治糖尿病肾病内皮功能损伤的研究进展[J]. 中国医药指南, 2013, 11(34): 333-334.

[31] 毕辉,王莉安,纪红蕊,等. 蚓激酶对活化血小板 $[Ca^{2+}]_i$ 、JNK1和P-选择素表达的影响[J]. 中国药理学杂志, 2011, 46(2): 89-93.

- [32] 江玉,王明杰,潘洪,等. 蛭龙活血胶囊治疗不稳定型心绞痛的疗效及对血管内皮功能和血小板功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(24):305-309.
- [33] 张祖珣,钟良玮,郑国平,等. 地龙提取液的活血化瘀作用[J]. 中国中西医结合杂志,1992,12(12):741-743.
- [34] 徐宗佩,王益民,张吉正,等. 地龙提取物对健康小鼠红细胞变形性的影响[J]. 天津中医,2000,17(3):37-38.
- [35] 郭丰涛,陈国根,赵可明,等. 地龙液的临床应用及药理作用初步观察[J]. 中西医结合杂志,1988,8(7):400-401.
- [36] 陈军霞,龚冬梅,蔡本志,等. 地龙冻干粉针对家兔血液流变学的作用[J]. 中国药理学通报,2009,25(4):418-419.
- [37] 杨丽娜. 蚓激酶对糖尿病并发症患者血脂及血液流变学指标的影响[J]. 山东医药,2007,47(17):64.
- [38] 陶晓阳,樊雨良,富秀英,等. 百奥蚓激酶与前列地尔注射液治疗糖尿病肾病临床比较研究[J]. 中国卫生产业,2014,17(6):14-16.
- [39] 储苏平,傅琼,张梅红. 蚓激酶对糖尿病患者血液流变学、血糖及血脂的影响[J]. 中国糖尿病杂志,2008,16(8):489-490.
- [40] 陈关芬,罗秀蓉,郑宏宇,等. 复方地龙胶囊治疗 2 型糖尿病肾病的临床观察[J]. 昆明医学院学报,2011,32(2):24-26.
- [41] Jones S L, Close C F, Mattock M B, et al. Plasma lipid and coagulation factor concentration in insulin dependent diabetics with microalbuminuria [J]. BMJ, 1989, 298(6672):487-490.
- [42] 张宝霞,饶克娜. 从调节脂代谢论糖尿病肾病的中医治疗[J]. 河南中医,2013,33(12):2060-2061.
- [43] 陈海燕. 糖尿病患者血脂检验的分析[J]. 中国当代医药,2013,20(33):105-106.
- [44] 马艳春,周波,宋立群,等. 地龙有效成分对糖尿病肾脏疾病患者血脂、脂质过氧化反应的影响[J]. 中国临床保健杂志,2012,15(1):53-54.
- [45] 谢莹,杨洁. 洛丁新、蚓激酶治疗早期糖尿病肾病 23 例临床观察[J]. 贵州医药,2003,27(7):652-653.
- [46] 陈文芬,陈霄峰,罗退杰. 蚓激酶对肾病综合征患者血脂与血液流变学的影响[J]. 中国药师,2013,16(1):105-107.
- [47] 汤文兵. 复方地龙胶囊治疗糖尿病肾病伴高脂血症 32 例临床观察[J]. 浙江中西医结合杂志,2002,12(12):771.
- [48] ZHANG L W, XIA H M, HAN Q Q, et al. Effects of antioxidant gene therapy on the development of diabetic retinopathy and the metabolic memory phenomenon [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2015, 25(2):249-259.
- [49] Marpadga A, Reddy, ZHANG E L, et al. Epigenetic mechanisms in diabetic complications and metabolic memory [J]. Diabetologia, 2015, 58(3):443-455.
- [50] Hakim F A, Pflueger A. Role of oxidative stress in diabetic kidney disease [J]. Med Sci Monit, 2010, 16(2):RA37-RA48.
- [51] 周亿金,李文平. 蚯蚓抗氧化提取液抗氧化作用研究[J]. 动物医学进展,2009,30(6):58-62.
- [52] 刘廷强,严泽民,周华峰,等. 蚯蚓小分子多肽提取物的制备及抗氧化活性[J]. 江苏农业科学,2016,44(7):463-467.
- [53] 武金霞,宇璐,刘雪英,等. 蚯蚓冻干粉浸提物抗氧化及抗衰老作用[J]. 时珍国医国药,2011,22(10):2558-2559.
- [54] 武金霞,单彪,习洋,等. 蚯蚓冻干粉的抗氧化作用[J]. 河北大学学报:自然科学版,2010,30(1):73-77.
- [55] 刘丽芳,文秀英,许明旺,等. 贞清方与地龙对 2 型糖尿病大鼠肾组织 TGF- β_1 及 PAI-1 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2011,31(7):967-972.
- [56] 杜雅静,包红,初德波,等. 地龙、乌梢蛇对系膜增生性肾炎模型大鼠肾组织 TLR4、TGF- β_1 表达的影响[J]. 中国中医急症,2014,23(5):808-811.
- [57] 包晶晶,达林泰,乌兰其其格. 结缔组织生长因子的研究进展[J]. 内蒙古医科大学学报,2013,35(2):164-168.
- [58] 黄新民,林少达. 结缔组织生长因子与糖尿病肾病[J]. 医学综述,2010,16(12):1881-1884.
- [59] 马艳春,周波,宋立群,等. 地龙成分对高糖刺激下人肾小球系膜细胞转化生长因子 β_1 和结缔组织生长因子表达的研究[J]. 中成药,2011,33(3):410-414.
- [60] 李娜. 孙汇. 王拓. 等. 糖尿病肾病发病机制研究进展[J]. 北华大学学报:自然科学版,2012,13(1):70.
- [61] Mohamed R, Jayakumar C, Ramesh G. Chronic administration of EP4-selective agonist exacerbates albuminuria and fibrosis of the kidney in streptozotocin-induced diabetic mice through IL-6 [J]. Lab Invest, 2013, 93(8):933-945.
- [62] 杨庆玲. 血清 CRP、TNF- α 、IL-6 和 IL-8 水平在 2 型糖尿病肾病患者中的变化及临床意义[J]. 中国医药指南,2011,9(31):252-253.
- [63] 关欣,郑红光. 细胞因子在糖尿病肾病发病中的作用[J]. 中国实用内科杂志,2005,25(3):268.
- [64] 陈益民,许志良,袁新旺,等. 2 型糖尿病患者血清 IL-6、TNF 的变化[J]. 浙江中西医结合杂志,2004,14(3):150-151.
- [65] 魏平,梁瑞凯,谭明红,等. 2 型糖尿病肾病大鼠肾脏

- MCP-1 与氧化应激相关性研究[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33 (19): 2021-2024.
- [66] Wenzel U O. Chemokines and renal disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 1995, 26: 982-995.
- [67] Morrissey J J, Klahr S. Differential effects of ACE and AT₁ receptor inhibition on chemoattractant and adhesion molecule synthesis[J]. *Am J Physiol*, 1998, 274 (Renal Physiol 43): F580-F586.
- [68] 高林琳. 疏血通对糖尿病肾病的保护作用及对 TGF- β_1 、TNF- α 、IL-6 及 MCP-1 的影响[D]. 苏州: 苏州大学, 2009.
- [69] 张雪云. 益气养阴化瘀通络中药对糖尿病肾病大鼠肾脏的保护作用及对 ICAM-1/VCAM-1 影响的实验研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2012.
- [70] 程虹, 谌贻璞. 肾脏细胞外基质代谢的调控[J]. *国外医学: 内科学分册*, 2003, 30(11): 477-480.
- [71] 刘兰英, 檀金川. TIMP-1、MMP-9 与糖尿病肾病的关系[J]. *临床合理用药*, 2014, 7 (10): 173-174.
- [72] SUN H, GE N, SHAO M, et al. Lumbrakinase attenuates diabetic nephropathy through regulating extracellular matrix degradation in Streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 100 (1): 85-95.
- [73] 马艳春, 周波, 张立净, 等. 中药治疗糖尿病肾病的作用机制研究进展[J]. *中医药学报*, 2009, 37 (6): 105-108.
- [74] 何文锦, 陈珏蓉, 叶学峰. 肾小球硬化研究进展[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2006, 7(1): 57-59.
- [75] 马艳春, 周波, 孙许涛, 等. MTT 法检测地龙有效成分对肾小球系膜细胞增殖的影响[J]. *中医药信息*, 2010, 27(1): 34-36.
- [76] Carpena M P, Rados D V, Sortica D A, et al. Genetics of diabetic nephropathy[J]. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2010, 54(3): 253-261.
- [77] Murussi M, Coester A, Gross J L, et al. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus: risk factors and prevention[J]. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2003, 47 (3): 207-219.

[责任编辑 周冰冰]