

· 综述 ·

## 糖尿病肾病的炎症致病机制与中药防治

王永胜<sup>1</sup>, 杨丽霞<sup>1\*</sup>, 程涛<sup>1</sup>, 王振华<sup>1</sup>, 孟祥云<sup>1</sup>, 周思彤<sup>2</sup>  
(1. 甘肃省中医药研究院, 兰州 730050; 2. 甘肃省中医院, 兰州 730050)

**[摘要]** 糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病患者的重要慢性并发症之一,其最主要的特征是糖尿病肾小球细胞的硬化,1型和2型糖尿病均有一定概率并发糖尿病肾病,发展到最后导致肾脏坏死。糖尿病患者的生命健康直接受到糖尿病肾病的严重威胁,由于现代医学技术的快速发展,各种治疗手段的出现使糖尿病患者死于酮症酸中毒的情况越来越少,目前导致糖尿病患者死亡的主要原因是糖尿病的各种并发症,例如糖尿病肾病及糖尿病引起的心血管疾病。糖尿病患者微血管慢性并发症中最重要的是DN, DN也是糖尿病患者致死的重要因素之一。炎症反应过程在DN的发生发展中发挥着非常重要的作用。糖尿病肾病与其炎症反应机制关系十分密切。目前,糖尿病肾病的相关综述已有部分报道,有研究发现糖尿病肾病的相关炎症因子主要有C-反应蛋白,转化生长因子- $\beta$ 等, DN的炎症信号通路有核转录因子(NF)- $\kappa$ B和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号转导通路等,中药对于DN的防治有着较好的防治作用。但是缺乏关于DN炎症致病机制与中药防治详细且系统的总结。本文就DN的炎症致病机制与中药防治方面的内容进行整理后做一综述,以期对DN的早期预防及后期干预治疗提供一定参考。

**[关键词]** 糖尿病; 糖尿病肾病; 炎症致病机制; 中药

**[中图分类号]** R22; R2-031; R285.5; R587.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)02-0200-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2018020200

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20171011.1414.036.html>

**[网络出版时间]** 2017-10-11 14:14

## Pathogenic Mechanism of Inflammation and TCM Intervention of Diabetic Nephropathy

WANG Yong-sheng<sup>1</sup>, YANG Li-xia<sup>1\*</sup>, CHENG Tao<sup>1</sup>, WANG Zhen-hua<sup>1</sup>, MENG Xiang-yun<sup>1</sup>, ZHOU Si-tong<sup>2</sup>  
(1. Gansu Academy of Traditional Chinese Medicine (TCM), Lanzhou 730050, China;  
2. Gansu Provincial Hospital of TCM, Lanzhou 730050, China)

**[Abstract]** Diabetic nephropathy (DN) is one of the important chronic complications of diabetic patients. Because the most important feature of diabetic is glomerular cell sclerosis, type 1 and type 2 diabetes have a certain probability of suffering from DN, which may finally develop to kidney necrosis. Life and health of diabetic patients are directly threatened by DN. Benefited from the rapid advance of modern medical technology, fewer and fewer diabetic patients died of ketoacidosis. Currently, the main cause for diabetes deaths is various complications of diabetes, such as DN and cardiovascular disease caused by diabetes. DN is the most serious chronic microvascular complication for diabetic patients, as well as one of important causes for the death of DN. The inflammatory response process plays a very important role in the development and progress of DN. At present, many studies have reported relevant reviews of diabetic nephropathy, finding that diabetic nephropathy-associated inflammatory factors mainly include C-reactive protein, transforming growth factor- $\beta$ , DN, inflammatory signaling pathway nuclear factor (NF)- $\kappa$ B signal transduction pathway and mitogen-activated protein kinase (MAPK) signal transduction

**[收稿日期]** 20170531(010)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81560764);甘肃省中医药管理局科研课题项目(GZK-2015-32)

**[第一作者]** 王永胜, 硕士, 主管检验师, 从事糖尿病相关理论及治疗研究, Tel:18693102680, E-mail:18693102680@163.com

**[通信作者]** \* 杨丽霞, 主任医师, 从事糖尿病的相关研究, Tel:13038770310, E-mail:Lixiyang@163.com

pathway. This paper summarizes the pathogenesis of DN and the prevention and treatment with traditional Chinese medicine, in order to provide a reference for early prevention of DN and later intervention and treatment.

[Key words] diabetic; diabetic nephropathy; inflammatory mechanism; traditional Chinese medicine

随着我国经济水平的发展,人们生活水平增高,糖尿病的发病率每年在逐渐增高,目前中国糖尿病患者约 9 500 万,大约有 1.5 亿的糖尿病前期患者,严重威胁人民群众的健康,因此糖尿病的防治已经迫在眉睫。糖尿病肾病(DN)是糖尿病患者的重要慢性并发症之一,其最主要的特征是糖尿病肾小球细胞的硬化,1 型和 2 型糖尿病均有一定概率并发 DN,发展到最后导致肾脏坏死<sup>[1-2]</sup>。糖尿病患者的生命健康直接受到 DN 的严重威胁,因为西医学技术的发展,各种治疗手段的出现使糖尿病患者死于酮症酸中毒的情况越来越少,目前导致糖尿病患者死亡的原因主要是糖尿病的各种并发症,例如 DN 及糖尿病引起的心血管疾病。DN 在 1 型与 2 型糖尿病患者中都可观察到发病情况<sup>[3-4]</sup>。炎症反应过程在 DN 的发生发展中发挥着非常重要的作用<sup>[5]</sup>。据相关研究报道,炎症与 DN 二者相辅相成, DN 的发生发展主要是有炎症反应过程介导的,两者关系十分密切<sup>[6]</sup>。既往对于 DN 的研究主要集中在血糖、血脂和血液流变学异常等外在指标方面<sup>[7]</sup>。近年来关于 DN 的炎症致病机制已经引起了研究者的关注。

DN 的相关综述目前已有部分相关报道,有研究发现 DN 的相关炎症因子主要有 C-反应蛋白(CRP),转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )等, DN 的炎症信号通路有核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号转导通路和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号转导通路等。不少研究者发现中药某些成分或者中药复方具有防治 DN 的作用,但是缺乏关于 DN 炎症致病机制与中药防治详细且系统的总结,本文收集近年来 DN 的炎症致病机制与中药防治的相关文献,对 DN 的炎症致病机制和中药防治作用进行整理后作一综述,目的是为 DN 的预防及治疗起到一定积极的作用,为 DN 的基础研究及临床治疗提供一定的指导与建议。

## 1 DN 发展的相关炎症因子

目前报道的与 DN 发生于发展有关的炎症因子包括以下几种,①急性时相反应蛋白和相关细胞因子,如 CRP,单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1),TGF- $\beta$ ,肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),细胞间黏附分子-1(ICAM-1),白细胞介素(IL)系列,血管内皮生长因

子(VEGF),胰岛素样生长因子(IGF),血管细胞黏附因子-1(VCAM-1),基础成纤维细胞生长因子(BFGF),肝细胞生长因子(HGF)以及神经生长因子(NGF)等;②炎症反应细胞,如白细胞、淋巴细胞、巨噬细胞等;③凝血因子,如凝血酶原、组织因子和纤维蛋白原等;④脂肪因子,如脂联素、纤溶酶原激活物抑制剂(PAI)-1,肝细胞生长因子与神经生长因子等;⑤其他因子, $\gamma$ -球蛋白、血清黏蛋白、胰岛素样生长因子、内皮黏附分子等<sup>[8-10]</sup>。目前研究发现,TGF- $\beta$ ,MCP-1,IL 家族,Toll 样受体,NF- $\kappa$ B,VEGF 等与 DN 的发生发展关系密切<sup>[11]</sup>。

**1.1 TGF- $\beta$**  TGF- $\beta$  是一种具有调节细胞生长、分化功能的活性多肽,当 TGF- $\beta$  以二聚体形式存在时,它才具有生物学活性<sup>[12]</sup>。TGF- $\beta$  家族包括了 5 种亚型,即 TGF- $\beta_{1,2,3,4,5}$ 。哺乳动物中的 TGF- $\beta$  主要是 TGF- $\beta_{1,2,3}$ ,其中 TGF- $\beta_1$  含量最高,普遍存在于肺、骨、肾及胎盘组织中。在肾脏中,TGF- $\beta$  广泛分布于肾小管、肾小球与肾间质中,TGF- $\beta$  在 DN 的发生与发展中扮演者非常重要的角色<sup>[13]</sup>。已有研究显示, DN 发生早期,TGF- $\beta_1$  表达水平及 TGF- $\beta_1$  mRNA 表达就明显升高,血糖水平随着 TGF- $\beta_1$  水平升高而升高。体外细胞实验发现,TGF- $\beta_1$  具有诱导成纤维细胞向肌成纤维细胞转化的作用。相关研究使用 RNA 测序技术检测了 TGF- $\beta_1$  刺激后的肾小管上皮细胞中 2 027 个基因转录表达产生的变化,实验结果证实了 TGF- $\beta_1$  介导了肾纤维化和 DN 的发生发展进程<sup>[14]</sup>。

**1.2 MCP-1** MCP-1 基因位于人类基因组第 17 对染色体。MCP-1 前体由 99 个氨基酸组成长链,DNA 内切酶与外切酶将 23 个氨基酸先导序列切除后,剩余的 76 个氨基酸分子链组成成熟的碱性蛋白<sup>[15-17]</sup>。已有研究表明,MCP-1 具有激活单核细胞和巨噬细胞的功能,升高  $Ca^{2+}$  浓度,促进超氧阴离子与溶菌酶的释放,从而使单核细胞和巨噬细胞 IL-1,IL-6 的表法增加,其可使黏附分子表达增加<sup>[18-19]</sup>。肾脏功能的恶化一般伴随着 MCP-1 表达的增加<sup>[20]</sup>。MCP-1 在激活单核细胞后使休眠状态的纤维细胞转化为成纤维肌细胞,促进肾小管间质纤维化的发生,同时还参与肾小球硬化的发展<sup>[21]</sup>。

**1.3 IL 家族** IL 属于一类多细胞均可表达的细胞

因子<sup>[22]</sup>。IL 家族目前发现了 38 种 IL, 英文名称为 IL-1 ~ IL-38, IL 在体内发挥多种功能和作用, 包括调节免疫细胞的增殖与成熟、机体内细胞的相互作用以及机体内部的炎症反应。目前研究发现, IL-18, IL-6 基因多态性与 2 型 DN 发病有关, 其高表达水平使得 DN 的患病概率增加<sup>[23-25]</sup>。IL-1, IL-6 具有释放继发性细胞因子与活化宿主细胞免疫的功能。IL-6 具有抑制胰岛  $\beta$  细胞的功能, IL-6 升高后会抑制胰岛素分泌功能, 使糖尿病患者的胰岛素分泌及胰岛功能受到破坏, 最终使糖尿病患者发生发展为 DN 患者<sup>[26]</sup>。

**1.4 Toll 样受体** Toll 样受体是先天性免疫模式识别受体 (PPR) 之一, 属于一型跨膜蛋白受体, 主要由 3 个功能区即胞外区、跨膜区和胞内区构成<sup>[27]</sup>。Toll 样受体通过识别病原微生物及其细胞壁产物均具有的特殊结构来迅速激活天然免疫系统的。Toll 样受体与相应配体结合后, 通过激活一系列下游细胞内蛋白, 最终使细胞内 NF- $\kappa$ B 通路激活, 从而调节炎症基因的转录和表达。研究表明, 在肠道病毒刺激及高血糖环境下, 体内 Toll 样受体的激活, Toll 样受体与相应配体结合后, 通过激活一系列下游细胞内蛋白从而激活炎症反应, 加速 1 型糖尿病以及 DN 的发生发展<sup>[28-29]</sup>。

**1.5 NF- $\kappa$ B** NF- $\kappa$ B 蛋白是 Rel 蛋白家族的核转录因子。NF- $\kappa$ B 家族由 p65 (RelA), C-Rel, p52/p100, p50/p105 和 RelB 5 个成员组成, 这些蛋白均具有调节细胞转录水平的作用<sup>[30]</sup>。NF- $\kappa$ B 家族的结构主要是二聚体, 其中以 p50/RelA 的含量最多。目前 NF- $\kappa$ B 广泛存在于多种有核细胞中, 其作为一种核转录调控因子在多个方面都起十分重要作用, NF- $\kappa$ B 能有效地诱导多种细胞因子 (如 IL-1, IL-6, IL-8, TNF 等), 黏附分子和急性期反应蛋白的基因表达。研究表明, NF- $\kappa$ B 信号通路作为参与 DN 的主要信号通路之一, 激活后能进一步扩大 DN 的炎症反应, 在 DN 的发生发展过程中发挥着重要的作用<sup>[31]</sup>。

**1.6 VEGF** VEGF 是血管内皮细胞特异性的肝素结合生长因子, 具有在体内诱导血管新生的功能。在肾脏中 VEGFR-1, VEGFR-2 共同表达在肾小球和肾小管毛细血管内皮细胞中<sup>[32]</sup>。糖尿病的动物模型和人类 DN 早期均可见肾脏上皮细胞和远端小管上皮细胞内的 VEGF 表达上调。相关研究表明, VEGF 在 DN 发病的关系密切, VEGF 在 DN 患者的肾脏上皮细胞和远端小管上皮细胞内表达水平明显

高于普通人, 说明 VEGF 参与了 DN 的发生发展<sup>[33]</sup>。

## 2 DN 相关的炎症信号通路

DN 的发病机制十分复杂多样, 目前研究表明, 机体内的多种信号通路参与了 DN 的炎症致病机制, 其中包括 NF- $\kappa$ B 信号转导通路, MAPK 信号转导通路, 甘油二酯 (DAG)/蛋白激酶 C (PKC) 信号转导通路, 其他信号转导通路, TGF/Smad 信号通路等多种信号转导通路与 Toll 样受体信号通路等, 这些信号转导通路在 DN 的炎症发生发展中发挥着相应的作用<sup>[34-36]</sup>。见表 1。

**2.1 NF- $\kappa$ B 信号转导通路** 真核细胞 NF- $\kappa$ B 蛋白家族从各个方面调控着人类的一系列相关基因的表达, 尤其是与炎症反应相关的基因表达<sup>[37]</sup>。未激活时 NF- $\kappa$ B 二聚体与抑制性蛋白 I $\kappa$ B 结合形成复合物存在于细胞质内。外部信号与相关激酶相结合后, 通过一系列反应使 NF- $\kappa$ B 激活后并发生核移位, 最终与目标基因相结合后调控目标基因的转录<sup>[38]</sup>。目前有相关的研究发现, 机体内的环境可以启动肾脏内的肾小球系膜细胞核内 NF- $\kappa$ B 信号转导通路, 使其激活后导致 NF- $\kappa$ B p65 表达明显上调, 同时发现 NF- $\kappa$ B 信号通路是肾小球系膜细胞核相关炎症因子表达调控的关键通路<sup>[39]</sup>。NF- $\kappa$ B 通路激活后, 促进下游相关的炎症因子例如 MCP-1, CAM-1 等在肾脏内的高表达, 这些炎症因子进一步使肾脏的炎症反应增强, 从而促进了 DN 的发展<sup>[40-42]</sup>。相关研究表明, 如果抑制了肾小球细胞的 NF- $\kappa$ B 通路激活, 则会使相应的下游炎症因子的表达减弱, 达到抑制炎症反应的目的<sup>[43]</sup>。临床研究表明, 在病理学检查中观察到了 2 型糖尿病患者 NF- $\kappa$ B 信号通路相关蛋白的高表达<sup>[44]</sup>。

**2.2 MAPK 信号转导通路** MAPKs 通路与细胞生长及炎症反应关系密切。MAPKs 是 MAPK 信号通路的关键蛋白, MAPKs 包括一个蛋白激酶家族, 其特性属于丝氨酸 (苏氨酸) 激酶, 只有其结构中的丝氨酸 (苏氨酸) 同时被磷酸化, 才能激活其活性, 使其具有调节靶基因的作用。MAPKs 介导的磷酸化使正反馈和负反馈两种方式来调节下游靶蛋白的活性。通过下游靶蛋白的激活或者抑制来调控相关的反应。MAPK 通路被激活后通过一系列相关的细胞信号传导, 最终产生大量的炎症因子与炎症介质, 这些炎症因子使 DN 的炎症反应加剧, 从而使病情进一步发生发展<sup>[45-47]</sup>。相关研究发现, 链脲佐菌素 (STZ) 诱导的糖尿病大鼠的肾小球系膜细胞内的 MAPK 信号通路的相关蛋白及其 mRNA 出现了高

表 1 DN 的相关炎症因子及炎症信号通路

Table 1 Relevant inflammatory factors and inflammatory signaling pathways of diabetic nephropathy

类别	名称	与 DN 的关系	文献
炎症因子	TGF- $\beta_1$	DN 发生早期, TGF- $\beta_1$ 表达水平及 TGF- $\beta_1$ mRNA 表达明显升高, 血糖水平随着 TGF- $\beta_1$ 水平升高而升高。TGF- $\beta_1$ 介导了肾纤维化和 DN 的发生发展的进程	[13-14]
	MCP-1	MCP-1 在激活单核细胞后使休眠状态的纤维细胞转化为成纤维肌细胞, 促进肾小管间质纤维化的发生, 同时还参与肾小球硬化的发展	[15-21]
	IL 家族	IL-6 具有抑制胰岛 $\beta$ 细胞的功能, IL-6 升高后会抑制胰岛素分泌功能、会使糖尿病患者的胰岛素分泌及胰岛功能受到破坏, 最终使糖尿病患者发生发展为 DN 患者	[22-26]
	Toll 样受体	体内 Toll 样受体的激活后启动炎症反应, 加速 1 型糖尿病以及 DN 的发生发展	[27-29]
	NF- $\kappa$ B	NF- $\kappa$ B 信号通路作为参与 DN 的主要信号通路, 扩大 DN 炎症反应	[30-31]
	VEGF	VEGF 在 DN 患者的肾脏上皮细胞和远端小管上皮细胞内表达水平明显高于普通人, 说明 VEGF 参与了 DN 的发生发展	[32-33]
炎症信号通路	NF- $\kappa$ B 信号转导通路	NF- $\kappa$ B 信号通路激活后导致 NF- $\kappa$ B p65 表达明显上调, NF- $\kappa$ B 通路激活后, 促进下游相关的炎症因子例如 MCP-1, CAM-1 等在肾脏内的高表达, 这些炎症因子进一步使肾脏的炎症反应增强, 从而促进了 DN 的发展	[37-44]
	MAPK 信号转导通路	MAPK 通路被激活后通过一系列相关的细胞信号传导, 最终产生大量的炎症因子与炎症介质, 这些炎症因子使 DN 的炎症反应加剧	[45-50]
	DAG/PKC 信号转导通路	DAG/PKC 信号转导通路参与了 DN 的发生发展	[51-54]

表达的现象<sup>[48]</sup>。其他研究也发现, DN 大鼠体内 MAPK 信号通路激活后, 使下游的炎症因子 TNF- $\alpha$  的合成增加, TNF- $\alpha$  的高表达又进一步促进了 E 选择素表达与相关炎症黏附因子 ICAM-1 表达<sup>[49]</sup>。目前有报道显示, 抑制 MAPK 信号通路中的 p-p38 MAPK 活性后, Kkay 糖尿病小鼠肾脏 MCP-1 mRNA 的表达也会降低, 最终会使糖尿病炎症反应减缓<sup>[50]</sup>。

**2.3 DAG/PKC 信号转导通路** DAG/PKC 信号转导通路是调控细胞生长与增殖的另外一条信号转导通路, 研究表明, DAG/PKC 信号转导通路参与 DN 的炎症发生发展关系密切, PKC 在 G 蛋白偶联受体系统中发挥着效应物的作用, 未激活时游离于胞质中, 激活后可以与细胞膜结合, 具有酶的作用。PKC 的激活需要 2 个条件, 第一需要膜脂 DAG 的存在, 第二需要胞质溶胶中  $Ca^{2+}$  浓度的增加。PKC 与蛋白激酶 A 均属于多功能丝氨酸和苏氨酸激酶。DAG/PKC 信号转导通路的活化后主要参与多元醇途径、氧化应激、糖基化终末产物的表达, 通过下游相关炎症因子的表达来参与糖尿病微血管病变的发生<sup>[51-53]</sup>。目前有研究发现, 使用 PKC- $\beta$  抑制剂抑制

了 DAG/PKC 信号转导通路后, STZ 糖尿病鼠肾组织中巨噬细胞的浸润得到了控制, 说明 DAG/PKC 信号转导通路参与了 DN 的发生发展<sup>[54]</sup>。

**2.4 其他信号转导通路** 包括 TGF/Smad, Toll 样受体等多种信号通路, 这些信号转导通路在 DN 的炎症发生发展中发挥着相应的作用<sup>[55-56]</sup>。

### 3 DN 的中药防治

**3.1 单味中药对 DN 的治疗作用** 目前已有的研究发现许多种单味中药对 DN 有治疗及预防作用, 其中包括黄芪、大黄和银杏叶等。

黄芪具有很高的药用价值, 其性味甘性温, 具有补气、活血排毒和利尿消肿等作用, 这些药物作用对于 DN 具有防治的作用<sup>[57]</sup>。近年来有研究发现黄芪作用于 STZ 诱导的 DN 大鼠模型 12 周后, 药物组 DN 大鼠的 24 h 尿蛋白定量、肌酐、尿素氮及 TGF- $\beta$  较模型组表达均明显下降, 其作用机制可能是黄芪抑制了 NF- $\kappa$ B 信号通路的下游炎症因子的表达。

大黄味苦性寒, 主要功效为泻下通便、泻火、解毒等。有临床研究发现使用大黄治疗 DN 患者 16 周后, 糖尿病患者的血糖和血脂以及尿中的 TGF- $\beta$

含量明显出现了下降的现象,病理切片也显示糖尿病患者的肾脏组织较治疗前病变细胞减少,由此说明大黄具有延缓及治疗 DN 病情的作用<sup>[58]</sup>。

银杏叶味苦性平,其功效包括活血、止痛、心脏保护作用。近年来有研究发现,银杏叶注射液对 DN 患者滴注治疗 2 周后,患者的血清胆固醇、甘油三酯和 24 h 尿蛋白的含量均明显下降。银杏叶治疗 DN 的作用机制可能是由于其改善了血液流动动力学及参与多种氧化酶的表达有关<sup>[59]</sup>。

**3.2 中药有效成分对 DN 的治疗作用** 目前研究表明多种中药有效成分对 DN 有防治作用,包括黄芪多糖、葛根素和川芎嗪等。

黄芪多糖是由黄芪提取及纯化而成的水溶性杂多糖。黄芪多糖属于杂多糖,其成分由葡萄糖、鼠李糖、阿拉伯糖、己糖醛酸、半乳糖醛酸、果糖和葡萄糖醛酸等组成,具有免疫调节、抗肿瘤、抗病毒和抗氧化等作用。有研究发现,黄芪多糖作用于由 STZ 诱导的糖尿病大鼠 8 周后,发现药物组糖尿病大鼠的尿素氮和肌酐含量较模型组有较明显下降,黄芪多糖可能通过改善机体的血液流动和降低血糖来发挥其药理

作用,从而起到治疗 DN 及保护肾脏的作用<sup>[60]</sup>。

葛根素是从豆科植物野葛的根中经过提取、浓缩及纯化得到的无色结晶。葛根素具有祛风解表的作用,相关研究发现使用葛根素对 STZ 诱导的 DN 大鼠进行干预,1 周后药物组大鼠的氧化应激反应被抑制,同时药物组大鼠肾脏组织基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的蛋白表达下降,葛根素治疗 DN 的作用机制可能是由于改善了机体的氧化应激状态,延缓了疾病的发展<sup>[61]</sup>。

川芎嗪是由伞形科植物川芎的提取物经过提取、浓缩及纯化得到的无色针状结晶,属于吡嗪生物碱类。川芎嗪具有活血化瘀的作用。有临床研究发现, DN 患者经过川芎嗪注射液治疗 2 周后,发现药物组较对照组 TGF- $\beta$ 、IL-6 等指标明显下降,川芎嗪治疗糖尿病的作用机制可能是由于其改善了患者的血液循环,从而降低了炎症因子的表达水平,起到了延缓病情发展的作用<sup>[62]</sup>。

**3.3 中药复方对 DN 的治疗作用** 部分中药复方对有 DN 的治疗作用,包括六味地黄丸、当归补血汤和真武汤等。见表 2。

表 2 中药对 DN 的防治作用

Table 2 Effect of traditional Chinese medicine in prevention and treatment of diabetic nephropathy

类别	名称	与 DN 的作用	文献
单味中药	黄芪	可抑制了 NF- $\kappa$ B 信号通路的下游炎症因子的表达	[57]
	大黄	具有延缓及治疗 DN 病情的作用	[58]
	银杏	治疗 DN 的作用机制可能是由于其改善了血液流动动力学及参与多种氧化酶的表达有关	[59]
中药有效成分	黄芪多糖	通过改善机体的血液流动和降低血糖来发挥其药理作用,从而起到治疗 DN 及保护肾脏的作用	[60]
	葛根素	治疗 DN 的作用机制可能是由于改善了机体的氧化应激状态,延缓了疾病的发展	[61]
	川芎嗪	治疗糖尿病的作用机制可能是由于其改善了患者的血液循环,从而降低了炎症因子的表达水平,起到了延缓病情发展的作用	[62]
中药复方	六味地黄丸	通过调节机体糖代谢来发挥药理作用	[63-64]
	当归补血汤	可以显著降低 DN 患者的血糖、血脂、尿素氮和肌酐等生化指标	[65]
	真武汤	具有保护肾脏足细胞的作用,其主要是通过抑制肾素血管紧张素系统来发挥作用	[66-67]

六味地黄丸现选宋代太医钱乙所著《小儿药证直诀》的地黄丸方,由熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮和茯苓制成,六味地黄丸具有滋阴补肾的作用。有研究发现,采用六味地黄丸治疗 STZ 诱导的糖尿病大鼠 8 周后,糖尿病大鼠的尿微量蛋白、胰高血糖素、尿  $\beta$  微球蛋白和垂体生长素表达明显下降,

六味地黄丸可能是通过调节机体糖代谢来发挥药理作用<sup>[63-64]</sup>。

当归补血汤由元·李杲所著的《内外伤辨惑论》提出,其主要成分是当归和黄芪,具有生血补气的功能。有研究显示,使用当归补血汤对体外培养的肾小球系膜细胞的增殖具有抑制作用,细胞的基质外

蛋白表达也明显下降。有临床观察表明,当归补血汤可以显著降低 DN 患者的血糖、血脂、尿素氮和肌酐等生化指标,说明当归补血汤具有治疗 DN 的作用<sup>[65]</sup>。

真武汤出自汉代名医张仲景的《伤寒杂病论》,包括破八片、茯苓、白术、芍药、附子、生姜等药物,有利水温阳的作用。有研究显示,真武汤具有保护肾脏足细胞的作用,其主要是通过抑制肾素血管紧张素系统来发挥作用。有临床观察也显示,真武汤具有显著改善患者肾功能的作用<sup>[66-67]</sup>。

#### 4 结语

炎症机制在 DN 的发生发展中发挥着重要的作用,因此通过对患者炎症反应入手来治疗 DN 是一条可行的道路,目前临床应用治疗 DN 的药物主要是西药,副作用大而且效果并不好,因此从传统药物中寻找治疗 DN 的药物具有重要的意义。从近年来中药治疗 DN 的研究进展可以发现中药能够减缓 DN 的发展,其中包括单味中药、中药提取物和中药复方等药物,中药可以通过改善抑制促炎细胞因子、减弱氧化应激反应、血流动力学、抑制肾素血管紧张素系统等多种途径来治疗 DN。治疗 DN 的中药大多都是天然植物或其提取物,具有毒副作用小的特点,因此非常适合需要长期服药的 DN 的患者。但目前对于中药治疗 DN 的研究还是较少,在很大程度上限制了中药对于治疗 DN 的推广,因此加强中药对于其治疗研究具有重要的意义。

#### [参考文献]

[ 1 ] Loeffler I, Wolf G. Epithelial-to-mesenchymal transition in diabetic nephropathy: fact or fiction? [ J ]. Cells, 2015, 4(4) : 631-632.

[ 2 ] Cellesi F, LI M, Rastaldi M P. Podocyte injury and repair mechanisms [ J ]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2015, 24(3) : 239-244.

[ 3 ] Boesten D M, von Ungern-Sternberg S N, den Hartog G J, et al. Protective pleiotropic effect of flavonoids on NAD<sup>+</sup> levels in endothelial cells exposed to high glucose [ J ]. Oxid Med Cell Longev, 2015, doi: 10.1155/2015/894597.

[ 4 ] ZHANG Y, MA K L, LIU J, et al. Dysregulation of low-density lipoprotein receptor contributes to podocyte injuries in diabetic nephropathy [ J ]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2015, 308(12) : E1140-E1148.

[ 5 ] YAN D, TU Y, JIANG F, et al. Uric acid is independently associated with diabetic kidney disease: a cross-sectional study in a Chinese population [ J ]. PLoS

One, 2015, 10(6) : e0129797.

[ 6 ] CHANG Y H, LEI C C, LIN K C, et al. Serum uric acid level as an indicator for CKD regression and progression in patients with type 2 diabetes mellitus—a 4.6-year cohort study [ J ]. Diabetes Metab Res Rev, 2015, doi: 10.1002/dmrr.2768.

[ 7 ] ZHOU L, XU D Y, SHA W G, et al. High glucose induces renal tubular epithelial injury *via* Sirt1/NF-kappaB/microR-29/Keap1 signal pathway [ J ]. J Transl Med, 2015, 13(1) : 1-12.

[ 8 ] HUANG H, HU L, LIN J, et al. Effect of fosinopril on chemerin and VEGF expression in diabetic nephropathy rats [ J ]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(9) : 11470-11474.

[ 9 ] Pavkov M E, Weil E J, Fufaa G D, et al. Tumor necrosis factor receptors 1 and 2 are associated with glomerular lesions in type 2 diabetes [ J ]. Kidney Int, 2015, doi: 10.1038/ki.2015.278.

[ 10 ] CUI W, DU B, CUI Y, et al. Is rs759853 polymorphism in promoter of aldose reductase gene a risk factor for diabetic nephropathy? a Meta analysis [ J ]. Eur J Med Res, 2015, 20(1) : 14.

[ 11 ] Tuttle K R, McGill J B, Bastyr E J, et al. Effect of ruboxistaurin on albuminuria and estimated GFR in people with diabetic peripheral neuropathy: results from a randomized trial [ J ]. Am J Kidney Dis, 2015, 65(4) : 634-636.

[ 12 ] Almquist T, Jacobson S H, Mobarrez F, et al. Lipid-lowering treatment and inflammatory mediators in diabetes and chronic kidney disease [ J ]. Eur J Clin Invest, 2014, 44(3) : 276-284.

[ 13 ] Garcia F A, Reboucas J F, Balbino T Q, et al. Pentoxifylline reduces the inflammatory process in diabetic rats: relationship with decreases of proinflammatory cytokines and inducible nitric oxide synthase [ J ]. J Inflamm; Lond, 2015, 12(1) : 33.

[ 14 ] Navarro-Gonzalez J F, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, et al. Effect of pentoxifylline on renal function and urinary albumin excretion in patients with diabetic kidney disease: the PREDIAN trial [ J ]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(1) : 220-229.

[ 15 ] Choi S Y, Ryu Y, Kee H J, Cho S N, et al. Tubastatin A suppresses renal fibrosis *via* regulation of epigenetic histone modification and Smad3-dependent fibrotic genes [ J ]. Vascul Pharmacol, 2015, 72 : 130-140.

[ 16 ] Krafft E, Lybaert P, Roels E, et al. Transforming growth factor Beta 1 activation, storage, and signaling pathways in idiopathic pulmonary fibrosis in dogs [ J ]. J Vet Intern

- Med, 2014, 28(6):1666-1675.
- [17] Pincu Y, Linden MA, Zou K, et al. The effects of high fat diet and moderate exercise on TGF- $\beta_1$  and collagen deposition in mouse skeletal muscle [J]. Cytokine, 2015, 73(1):23-29.
- [18] Horbelt D, Boergermann J H, Chaikuad A, et al. Small molecules dorsomorphin and LDN-193189 inhibit myostatin/GDF8 signaling and promote functional myoblast differentiation [J]. J Biol Chem, 2015, 290(6):3390-3404.
- [19] PENG T, WANG J, ZHEN J, et al. Effect of benazepril on the transdifferentiation of renal tubular epithelial cells from diabetic rats [J]. Biomed Rep, 2014, 2(4):490-494.
- [20] ZHOU S, ZHAO P, LI Y, et al. Renoprotective effect of atorvastatin on STZ diabetic rats through attenuating kidney-associated dysmetabolism [J]. Eur J Pharmacol, 2014, 5(740):9-14.
- [21] WAN Y G, CHE X Y, SUN W, et al. Low-dose of multi-glycoside of *Tripterygium wilfordii* Hook. f., a natural regulator of TGF- $\beta_1$ /Smad signaling activity improves adriamycin-induced glomerulosclerosis *in vivo* [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 151(3):1079-1089.
- [22] Packham D K, Alves T P, Dwyer J P, et al. Relative incidence of ESRD versus cardiovascular mortality in proteinuric type 2 diabetes and nephropathy: results from the DIAMETRIC (Diabetes Mellitus Treatment for Renal Insufficiency Consortium) database [J]. Am J Kidney Dis, 2012, 59(1):75-83.
- [23] Hashimoto Y, Yamagishi S, Mizukami H, et al. Polyol pathway and diabetic nephropathy revisited: early tubular cell changes and glomerulopathy in diabetic mice overexpressing human aldose reductase [J]. J Diabetes Investig, 2011, 2(2):111-122.
- [24] Manna P, Sinha M, Sil P C, et al. Prophylactic role of arjunolic acid in response to streptozotocin mediated diabetic renal injury: activation of polyol pathway and oxidative stress responsive signaling cascades [J]. Chem Biol Interact, 2009, 181(3):297-308.
- [25] 邹梦晨, 薛耀明. 蛋白激酶 C 抑制剂对高糖致血管内皮细胞高通透性的保护作用 [J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(12):1787-1791.
- [26] Menne J, Shushakova N, Bartels J, et al. Dual inhibition of classical protein kinase C- $\alpha$  and protein kinase C- $\beta$  isoforms protects against experimental murine diabetic nephropathy [J]. Diabetes, 2013, 62(4):1167-1174.
- [27] 张文顺, 石岩. 中药复方益糖康对 DN 模型大鼠肾脏组织中 AGEs、RAGEs 影响的实验研究 [J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(2):45-47.
- [28] 谈晓凡, 陈源汉, 俞春萍, 等. 晚期糖基化终产物通过 mTORC1/ $\alpha$ PAR 途径促进足细胞移动 [J]. 中国病理生理杂志, 2014, 30(12):2232-2237.
- [29] WANG S H, WANG L, ZHOU Y, et al. Prevalence and control of dyslipidaemia among diabetic patients with micro albuminuria in a Chinese hospital [J]. Diab Vasc Dis Res, 2013, 10(2):169-178.
- [30] 张洋, 马坤岭, 刘晶, 等. 低密度脂蛋白受体表达失调在炎症反应介导的糖尿病肾病足细胞损伤中的作用 [J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(4):279-285.
- [31] 廖江铨, 杜金行. 氧化低密度脂蛋白对大鼠肾脏系膜细胞增殖及 LOX-1、TNF- $\alpha$  表达的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(4):306-309.
- [32] 蒋茜, 郭永平, 王毅兴, 等. 四物汤合二妙散降低尿酸血症大鼠血尿酸水平的实验研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(4):336-338.
- [33] Ryu E S, Kim M J, Shin H S, et al. Uric acid-induced phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2013, 304(5):F471-F480.
- [34] 程子安, 王国兴, 张欣欣. 糖尿病肾病蛋白尿与 CRP、肾素-血管紧张素-醛固酮水平的关系 [J]. 中华全科医学, 2015, 13(10):1641-1642, 1680.
- [35] Spaleniak S, Korzeniewska-Dyl I, Moczulski D. Serum uric acid concentration is associated with early changes of glomerular filtration rate in patients with diabetes type 1 without increased albumin excretion [J]. Pol Merkur Lekarski, 2014, 37(220):172-220.
- [36] 孙敏, 顾俊菲, 封亮. 益气解毒方对糖尿病肾病大鼠肾小管上皮细胞线粒体自噬作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(2):109-114.
- [37] Stief T. Glucose initially inhibits and later stimulates blood ROS generation [J]. J Diabetes Mellitus, 2013, 3(1):5-21.
- [38] Eid A A, Koubeissi A, Bou-Mjahed R, et al. Novel carbocyclic nucleoside analogs suppress glomerular mesangial cells proliferation and matrix protein accumulation through ROS-dependent mechanism in the diabetic milieu [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2013, 23(1):174-178.
- [39] ZHANG J, GU C, Lawrence D A, et al. A plasminogen activator inhibitor type 1 mutant retards diabetic nephropathy in *db/db* mice by protecting podocytes [J]. Exp Physiol, 2014, 99(5):802-815.
- [40] LENG Y P, QIU N, FANG W J, et al. Involvement of increased endogenous asymmetric dimethylarginine in

- the hepatic endoplasmic reticulum stress of type 2 diabetic rats[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e97125.
- [41] Lupachyk S, Watcho P, Stavniichuk R, et al. Endoplasmic reticulum stress plays a key role in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy [J]. Diabetes, 2013, 62(3): 944-952.
- [42] Lhoták S, Sood S, Brimble E, et al. ER stress contributes to renal proximal tubule injury by increasing SREBP-2-mediated lipid accumulation and apoptotic cell death [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2012, 303(2): F266-F278.
- [43] 马直勉, 孔庆滨, 莫晶. 血、尿 IL-6 变化在糖尿病肾病中的意义 [J]. 国际免疫学杂志, 2012, 35(3): 242-244.
- [44] 张亚莉, 冯婕, 姜莎莎, 等. 单核细胞趋化蛋白-1 和转化生长因子  $\beta_1$  及结缔组织生长因子在 2 型糖尿病肾病大鼠肾组织中的表达 [J]. 中国全科医学, 2013, 16(7C): 2473-2476.
- [45] TANG S C, CHAN L Y, Leung J C, et al. Bradykinin and high glucose promote renal tubular inflammation [J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25(3): 698-710.
- [46] 凌光辉, 唐文彬, 孙林, 等. Smad 锚着蛋白在高糖诱导人肾小管上皮细胞细胞外基质沉积中的作用 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2012, 21(4): 346-352.
- [47] 周瑾, 陈香美, 刘述文, 等. TGF- $\beta_1$  对诱导肾间质成纤维细胞活化并表达 MMP-9 及 TIMP-1 的影响 [J]. 解放军医学院学报, 2014, 35(5): 449-453, 473.
- [48] YANG J, ZENG Z, WU T, et al. Emodin attenuates high glucose-induced TGF- $\beta_1$  and fibronectin expression in mesangial cells through inhibition of NF- $\kappa$ B pathway [J]. Exp Cell Res, 2013, 319(20): 3182-3189.
- [49] DING W, WANG F, FANG Q, et al. Association between two genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system and diabetic nephropathy: a Meta-analysis [J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(2): 1293-1303.
- [50] ZOU Y F. Association between MTHFR C677T polymorphism and diabetic nephropathy in a Chinese population; appraisal of a recent Meta-analysis [J]. Arch Med Res, 2012, 43(2): 166-167.
- [51] 李吉, 孙家忠, 李广森, 等. 依帕司他治疗糖尿病肾病的系统评价 [J]. 循证医学, 2014, 14(5): 285-290, 296.
- [52] 魏岱林, 许娟. 依帕司他对早期糖尿病肾病患者尿 N-乙酰- $\beta$ -D 氨基葡萄糖苷酶与  $\beta_2$  微球蛋白水平的影  
响 [J]. 中国医药, 2011, 6(7): 800-801.
- [53] Suji G, Sivakami S. DNA damage by free radical production by aminoguanidine [J]. Ann N Y Acad Sci, 2006, 1067: 191-199.
- [54] 魏琼, 孙子林, 金晖, 等. 氨基胍对糖基化终产物干预后人肾系膜细胞 fractalkine 表达的影响 [J]. 中国全科医学, 2012, 15(9C): 3146-3148.
- [55] 李志杰, 张悦, 刘煜敏, 等. 黄芪多糖对早期糖尿病肾病大鼠足细胞 nephrin 和 podocin 表达的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2011, 27(9): 1772-1776.
- [56] 邓文超, 方敬爱. 黄芪对糖尿病肾病大鼠肾间质 wnt/ $\beta$ -catenin 及 TGF- $\beta_1$  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.
- [57] 刘星星, 孟晓, 刘斌. 黄芪注射液对早期糖尿病肾病患者尿白蛋白及细胞因子的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(9): 311-315.
- [58] 熊智慧. 大黄对糖尿病肾病患者血脂及 TGF- $\beta_1$  水平的影响研究 [J]. 海南医学院学报, 2012, 18(8): 1066-1068.
- [59] 王岚, 王海燕, 程万里, 等. 前列地尔联合银杏叶注射液治疗早期糖尿病肾病的疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(18): 175-176.
- [60] 李志杰, 张悦, 刘煜敏, 等. 黄芪多糖对早期糖尿病肾病大鼠足细胞 nephrin 和 podocin 表达的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2011, 27(9): 1772-1776.
- [61] 王昌, 张莉, 刘伟宁. 缬沙坦联合葛根素治疗早期糖尿病肾病临床观察 [J]. 中国医药, 2012, 7(8): 975-978.
- [62] 杨林, 邵文斌, 姚广玉, 等. 川芎嗪注射液治疗糖尿病肾病系统评价 [J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(8): 26-29.
- [63] 吴胜斌, 曹振东, 张薇, 等. 雷公藤多苷联合缬沙坦治疗大量蛋白尿糖尿病肾病临床观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(4): 394-395.
- [64] 韦道明, 朱雪红, 郑士荣, 等. 糖尿病肾病大鼠糖代谢调节激素改变及六味地黄丸对其的影响 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2012, 22(6): 333-335.
- [65] 刘朝菊. 六味地黄丸辅治 2 型糖尿病肾病疗效观察 [J]. 实用中医药杂志, 2012, 28(10): 850-851.
- [66] 周必发, 陆备军, 陈明军, 等. 当归补血汤对糖尿病肾病患者肾脏保护的研究 [J]. 医学信息, 2011, 24(4): 1916-1917.
- [67] 胡昌珍, 姬水英, 王东. 真武汤治疗糖尿病肾病 68 例 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(24): 5565-5566.

[责任编辑 张丰丰]