

中医药防治糖尿病肾脏病肾小管损伤的研究进展

梁静妍¹, 吴东阳², 孙一铭¹, 罗佳¹, 周雁¹, 黄国东^{1*}

(1. 广西中医药大学附属国际壮医医院, 南宁 530201;

2. 广西中药药效研究重点实验室, 南宁 530200)

[摘要] 糖尿病肾病(DKD)是糖尿病最主要的微血管并发症之一。既往研究认为DKD始发因素为肾小球损伤,然而,近年来越来越多的研究证实,肾小管损伤在DKD的发展过程中发挥了重要作用;以肾小管及其间质为治疗靶点,已成为治疗DKD的新思路。中医药在DKD肾小管损伤的治疗上具有多途径、多靶点、多环节、疗效显著、不良反应少的优势。在临床实践方面,各医家结合糖尿病肾病的病因病机,辨证分型论治,针对气阴两虚、脾肾阳虚、气虚血瘀等不同证型,采用补肾益精、清热利湿、补气养阴等治法,疗效显著。基础研究方面,该文就中药复方、中药有效部位及提取物、中药有效成分治疗DKD肾小管损伤的实验研究进行了综述,其可调控Toll样受体4(TLR4)/核转录因子- κ B(NF- κ B)、核因子E₂相关因子2(Nrf2)/抗氧化反应元件(ARE)和转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)/Smads等信号通路,从抗氧化应激、抑制肾小管上皮细胞凋亡和抑制肾小管上皮-间充质转化(EMT)等方面充分发挥治疗DKD肾小管损伤的作用。通过以上研究,以期为中医药DKD肾小管损伤的新药开发与临床应用提供理论基础。

[关键词] 中医药; 糖尿病肾病; 肾小管损伤; 临床研究; 基础研究

[中图分类号] R2-0;R33;G353.11;R587.1;R692 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)24-0261-13

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20222139

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220829.1905.002.html>

[网络出版日期] 2022-08-30 9:56

Prevention and Treatment of Renal Tubular Injury in Diabetic Kidney Disease with Traditional Chinese Medicine: A Review

LIANG Jingyan¹, WU Dongyang², SUN Yiming¹, LUO Jia¹, ZHOU Yan¹, HUANG Guodong^{1*}

(1. Guangxi International Zhuang Medicine Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530201, China;

2. Guangxi Key Laboratory of Efficacy Study on Chinese Materia Medica, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China)

[Abstract] Diabetic kidney diseases (DKD) is one of the main microvascular complications of diabetes. According to the available studies, the initial factor of DKD is glomerular injury. However, in recent years, more and more studies have confirmed that renal tubular injury plays a key role in the development of DKD. Taking renal tubules and their interstitium as therapeutic targets has become a new idea for the treatment of DKD. Traditional Chinese medicine (TCM) can treat renal tubular injury in DKD via multiple pathways, targets, and links, demonstrating significant therapeutic effect and slight side effects. According to the etiology and pathogenesis of DKD, doctors differentiate different syndromes such as deficiency of both Qi and Yin, deficiency of spleen and kidney Yang, and Qi deficiency and blood stasis and then adopt the therapies of nourishing kidney and strengthening essence, clearing heat and eliminating dampness, tonifying Qi and

[收稿日期] 2022-05-26

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81960913)

[第一作者] 梁静妍, 硕士, 从事中西医结合防治肾脏病研究, E-mail: 842462866@qq.com

[通信作者] * 黄国东, 博士, 教授、主任医师, 从事中西医结合防治肾脏病研究, E-mail: 644781538@qq.com

nourishing yin and so on, which have shown significant effect in the treatment of renal tubular injury in DKD. This paper summarizes the experimental studies about the treatment of renal tubular injury in DKD by TCM compound prescriptions, as well as the effective parts, extracts, and active ingredient of Chinese herbal medicines. Chinese herbal medicines and their derivatives can regulate Toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor- κ B (NF- κ B), nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)/antioxidant response element (ARE), transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1)/Smads and other signaling pathways to treat renal tubular injury from resisting oxidative stress, inhibiting apoptosis of renal tubular epithelial cells, and blocking renal tubular epithelial-mesenchymal transformation. With this review, we hope to provide a theoretical basis for the development and clinical application of new drugs for renal tubular injury in DKD.

[Keywords] traditional Chinese medicine; diabetic kidney disease; renal tubular injury; clinical research; fundamental research

糖尿病肾病(DKD)是指由糖尿病所致的慢性肾病,病变可累及全肾(包括肾小球、肾小管、肾间质等)^[1],其为糖尿病最主要的微血管并发症之一,也是引起终末期肾脏疾病的主要原因^[2]。国际糖尿病联盟统计结果显示,截止至2017年,全世界20~79岁人口中糖尿病患者总数为4.25亿,患病率为8.8%;中国糖尿病患者人数居世界首位,中国大陆成人糖尿病患者数量高达1.298亿,占全球成人糖尿病患者总数的1/4以上,患病率高达12.8%^[3],而30%~50%的糖尿病患者合并有DKD^[4]。目前关于DKD的机制多集中于肾小球,且临床诊断也主要依赖于尿白蛋白(ALB)和肾小球滤过率的测定;而近年来研究发现肾小管病变在DKD的早期就可独立于肾小球病变出现,并与DKD预后密切相关^[5],肾小管间质损伤在DKD进展过程中发挥了重要作用,因此,以肾小管细胞及间质为治疗“靶点”已成为治疗DKD的新思路。中医药在长期临床实践中,通过辨证论治、对症下药的治疗准则,在防治DKD肾小管损伤方面具有独特的优势。本文从临床实践和基础研究两个方面对中医药防治DKD肾小管损伤的药效及机制进行了全面的综述。

1 DKD肾小管损伤的中医学认识

中医无糖尿病肾病的病名,但根据其症状和临床表现,可归属于“消瘴”“肾消”“水肿”“尿浊”等范畴^[6]。糖尿病肾病的病因病机有先天禀赋不足,正气虚衰,邪气内侵;饮食失宜,过食肥甘阻滞中焦,脾不散精;情志不遂,气机逆乱,热盛伤阴,发为消瘴;劳郁过度,肾精亏虚,下焦生热,热伤肾阴,肾燥而渴;外感六淫,邪气内侵,伤及脏腑,痰瘀互结,气血失和;脏腑虚损,运化失司,浊毒壅塞三焦,气机逆乱,升降失常,水湿代谢异常^[7]。其具有本虚标实的病性特点,脾肾两虚为本,标以水湿、血瘀和浊

毒^[8]。而DKD肾小管损伤符合中医糖尿病肾脏病“水”的病机。肾主水,调节人体水液代谢,肾的温煦气化作用调节尿液的生成和代谢,肾阳不足、气化无力则出现小便清长、水肿、尿频尿急等症状^[9]。

2 中医药治疗DKD肾小管损伤的临床研究

2.1 补肾益精 《石室秘录·内伤门》云:“治消渴之法,以治肾为主。”DKD肾小管损伤伴有肾精不足,肾阳亏虚,气化不足,津液不化之水肿、小便频急的症状,因此,治宜补肾益精。百令胶囊是由发酵的虫草菌丝制成的单味药方,具有补肺肾,益精气的功效,临床用于治疗肾脏疾病、治疗2型糖尿病伴微白蛋白尿、反复发作性尿路感染、肝脏疾病和呼吸系统疾病等。于家伟等^[10]临床研究表明,百令胶囊可联合胰激肽原酶肠溶片治疗早期DKD,降低血清指征肾小管损伤的指标视黄醇结合蛋白(RBP)、N-乙酰- β -D-葡萄糖苷酶(NAG)、胱抑素C(Cys C)、同型半胱氨酸(Hcy)的含量,发挥对老年早期DKD患者肾小管损伤的治疗作用。金劲松^[11]和施钰琳^[12]研究证实,百令胶囊能够降低DKD患者的血糖、血脂、24 h尿蛋白定量(24 h UPQ)、尿 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、尿NAG,减轻DKD患者肾小管间质损伤,改善患者临床症状,且在治疗过程中对患者的肝功能无明显影响。

2.2 补脾益肾,温阳化痰 DKD以本虚标实为特点,脾肾两虚为本,湿浊瘀血为标。饮食不节,过食肥甘,消化不及,损伤脾胃,脾不散精,统摄失司,精微下泄而见蛋白尿;脾气运化失常,发为水湿痰饮及水肿等;脾失健运,胃中津液难行,四肢百骸、筋骨肌肉失于水谷精微的充养,而日渐消瘦。脾气虚日久则伤及脾阳,脾阳不足累及肾阳,而致脾肾阳虚,运化固涩无力,气化失司,阳虚水泛,水湿内蕴,脏腑失于温煦而见畏寒肢冷、肢体浮肿、腰膝酸痛、

夜尿频多等。肾气不足,则脾气必虚,而致脾肾两虚,肾主水,肾气虚,升清降浊失司,故见尿频、滴沥不畅;脾气虚则运化失常,精微不布,水湿内停,气血生化不足,故见神疲乏力、纳少便溏、肢体倦怠等。脾胃生化不足,阴液津血不足而致气血两虚,因虚致瘀,瘀由虚生,瘀血阻络,瘀而化热,加之水湿内聚,则湿热瘀结。廖福照^[13]研究表明,补脾肾活血方可降低早期糖尿病肾病尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、 β_2 -MG、NAG、微量白蛋白(mALB)水平,降低血清白细胞介素-6(IL-6)水平,提高超氧化物歧化酶(SOD)水平,有效调节血压,改善早期DKD患者的肾小管损伤。自拟补肾健脾方能有效降低脾肾气虚型早期DKD患者的尿mALB、血糖(BG)、尿白蛋白与肌酐比值(UACR)及Cys C水平,改善糖尿病肾病肾小管功能^[14]。真武汤以茯苓、芍药、生姜、附子、白术组方,具有温阳利水的功效,主治阳虚水泛证,其可改善空腹血糖(FBG)、24 h UPQ、血尿素氮(BUN)、血清肌酐(SCr)、内生肌酐清除率(CCr)、NAG、尿 α_1 -微球蛋白(α_1 -MG)、Cys C等指标,表明真武汤可显著改善脾肾阳虚型DKD,改善肾小管功能^[15]。温州市中医院以墨旱莲、黄芪、生地、淫羊藿、女贞子等16味中药自拟补肾活血去癖方能降低 β_2 -MG、RBP和NAG水平,改善肾小管重吸收功能^[16]。张新辉^[17]以新肾康宁胶囊(黄芪、土茯苓、丹参、蒲公英、败酱草、荠菜花、覆盆子、冬虫夏草和赤芍)联合西医常规治疗考察补肾活血法对DKD肾小管损伤的影响,研究显示,治疗后患者尿 β_2 -MG、NAG水平显著降低,且神疲体倦、腰膝酸软、肢体困重、形寒肢冷、夜尿频多等临床症状显著改善。益肾化湿颗粒由人参、黄芪、茯苓、泽泻、半夏、柴胡、黄连等16味中药组成;在常规治疗上加用益肾化湿颗粒可显著降低患者FBG、糖化血红蛋白(HbA1c)、SCr、BUN、尿微量白蛋白排泄率(UAER)、 β_2 -MG、RBP、NAG等指标,有效控制DKD患者血糖与血压水平,减轻肾小管损伤^[18]。

2.3 清热利湿,解毒消肿 DKD亦标实以湿热,初病多见于湿热并重,或热重于湿,无处不到;中晚期多见于湿重于热,或以湿为主,以三焦分布为主,多凝聚成痰,多与毒瘀互结。黄葵胶囊由锦葵科植物黄蜀葵的花朵制剂而成,具有清热利湿、解毒消肿的功效,治疗慢性肾脏病,症见浮肿、腰痛、蛋白尿、血尿、舌苔黄腻等。临床研究显示,黄葵胶囊可降低RBP、 β_2 -MG、UAER、SCr、BUN水平,升高谷胱甘

肽过氧化物酶(GSH-Px)、SOD水平,改善患者肾小管氧化应激损伤^[19]。李中等^[20]和李雪侠等^[21]等将黄葵胶囊同血管紧张素II受体拮抗剂联用于治疗DKD的治疗,研究结果显示,患者尿 β_2 -MG、NAG、RBP、Cys C、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、24 h UPQ、IL-6等指标显著降低,肾小管损伤得到明显改善。

2.4 补气养阴,活血化瘀 在DKD发病的过程中,气阴两虚为其基本病机,由早期的肺胃气阴两虚,发展为心脾气阴两虚,最后发展为脾肾气阴两虚;随着疾病发展,耗气伤阴,导致气阴亏虚,气为血之帅,气虚则运血生血无力,进而出现血虚燥热及瘀血阻滞。芪葵颗粒由生黄芪、制首乌、黄蜀葵花3味中药组成,具有益气养阴、清热利湿的功效,可降低患者UACR、24 h UPQ、RBP、尿NAG、尿 β_2 -MG等,改善消渴病肾病气阴两虚,湿瘀阻络证患者的临床症状^[22]。通络地龟汤以水蛭、龟板为君药取其“养阴、活血”之意攻补兼施,又臣以黄芪、熟地黄,佐以泽泻和大黄,使以甘草,具有益肾养阴,活血通络的功效,可降低患者尿 β_2 -MG、视黄醇结合蛋白4(RBP4)、NGAL水平,减轻DKD IV期患者肾小管损伤^[23]。芪地归芍汤由黄芪、生地、当归、川芎、麦冬、丹参、五味子、五倍子8味药组成,具有气阴双补、清热活血祛湿的功效,可减少血清尿酸(UA)的排放,降低尿RBP、 α_1 -MG及NAG水平,改善肾小管功能^[24]。二参益气补肾胶囊由西洋参、虫草头孢菌粉、丹参、灵芝组成,具有益气养阴、活血化瘀之效,临床联合缬沙坦胶囊治疗早期糖尿病肾病气阴两虚证疗效显著,可显著降低患者UAER、尿 β_2 -MG、CD8⁺水平,改善肾小管损伤^[25]。

3 中医药治疗DKD肾小管损伤的基础研究

3.1 中药复方治疗DKD肾小管损伤 中药复方是指由2味或2味以上药味组成,具有相对规定性的加工方法和使用方法,针对相对确定的病证而设的方剂,是现代中医临床治疗的主体手段,也是中药新药开发的主要依据;结合现代动物药效学、细胞分子生物学、血清药物化学、网络药理学、代谢组学等技术手段对中药复方展开研究,可揭示其药物物质及作用机制,促进中药复方的现代化、临床应用及国际推广。目前,中药复方治疗DKD肾小管损伤的实验研究多建立在补肾固本、益气养阴、活血通络、清热解毒等传统中医治法之上,集中于芪葵颗粒、六味地黄丸、黄芪六一汤、甘松饮等25首经典方剂和自拟方剂。实验研究发现,中药复方可调控Toll样受体4(TLR4)/核转录因子- κ B(NF- κ B)、钠-

葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)/葡萄糖转运蛋白2(GLUT2)、TGF-β₁/Smads、B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)/Bcl-2、Wnt/β-catenin、Ras同源基因家族成员A(RhoA)/Rho相关卷曲蛋白激酶1(ROCK1)、骨形态发生蛋白(BMPs)和Notch等信号通路,并调节细胞因子、黏附分子、转录因子、受体分子及酶分子等,主要从抗氧化应激、抑制肾小

管上皮细胞凋亡、减轻炎症反应、促进细胞自噬和抑制肾小管EMT方面发挥对DKD肾小管损伤的治疗作用,可显著改善NGAL、BG、UAER、BUN、SCr、mAlb、尿转铁蛋白(Tr)、α₁-MG、纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)等肾脏功能和肾小管损伤的指标。中药复方及其制剂治疗DKD肾小管损伤总结见表1。

表1 中药复方及其制剂治疗DKD肾小管损伤

Table 1 Prevention and treatment of DKD renal tubular injury with Chinese herbal compound and its preparations

方剂名称	组成	实验对象	作用	检测指标	参考文献
清热方	黄芩、连翘、牛蒡子、玄参	大鼠	抑制自噬和氧化应激	NGAL ↑, 肾损伤分子-1(KIM-1) ↑, 微管相关蛋白1轻链3 II型(LC3 II) ↑	[26]
芪葵颗粒	生黄芪、黄蜀葵花、制首乌	大鼠	抑制肾小管上皮细胞EMT	α-平滑肌肌动蛋白(α-SMA) ↓, 肌成纤维细胞特异蛋白-1(FSP-1) ↓, E-钙黏蛋白(E-cad) ↑, 纤连蛋白(FN) ↓, RhoA ↓, ROCK1 ↓, PMYTP-Thr853 ↓, PMYTP-Thr696 ↓	[27]
尿毒清颗粒	大黄、黄芪、丹参、苦参、白术、茯苓、白芍、首乌	大鼠、HK-2细胞	抑制肾小管间质纤维化	E-cad ↑, 波形纤维蛋白(Vim) ↓, α-SMA ↓	[28]
六味地黄丸	熟地黄、酒萸肉、牡丹皮、山药、茯苓、泽泻	HK-2细胞	降低肾小管上皮细胞的氧化损伤和细胞凋亡	活性氧(ROS) ↓, 线粒体膜电位 ↑, mt DNA拷贝数 ↓, 细胞凋亡率 ↓, 胱天蛋白酶-3(Caspase-3) ↓, 胱天蛋白酶-9(Caspase-9) ↓	[29]
大黄附子汤	大黄、附子、细辛	大鼠	减轻肾小管上皮细胞凋亡, 缓解肾间质纤维化程度	24 h UPQ ↓, 尿NAG ↓, Bax ↓, cleaved Caspase-3 ↓, Bcl-2 ↑, TGF-β ₁ ↓, 磷酸化c-Jun氨基末端激酶(p-JNK) ↓, LC3 ↓, 胶原蛋白I(Col-I) ↓, FN ↓	[30]
解聚复肾宁	黄芪、生地黄、黄连、丹参、黄芩、葛根、姜黄等	大鼠	减轻肾组织炎症病变, 并改善肾小管结构	FPG ↓, UAER ↓, BUN ↓, SCr ↓, 骨桥蛋白(OPN) ↓, CD68 ↓	[31]
黄芪六一汤	黄芪、炙甘草	大鼠	改善肾小管重吸收	BG ↓, HbA1c ↓, GLUT2 ↓, SGLT2 ↓	[32]
固本通络汤	生黄芪、山萸肉、生苡仁、大黄、桃仁、蟅虫等	大鼠	减轻肾小管损伤	BG ↓, BUN ↓, SCr ↓, p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK) ↓	[33]
甘松饮	甘松、木香、小茴香、丁香、沉香、松茸、大黄、枸杞、菟丝子、芦荟、人参、肉苁蓉、红花	MPC5、TCMK-1细胞	减少细胞凋亡, 促进细胞自噬, 减轻肾小管损伤	Bcl-2 ↑, Bax ↓, Caspase-7 ↓, Caspase-9 ↓, ROS ↓, p62 ↓, LC3 ↑, 线粒体膜电位 ↑, 细胞凋亡 ↓, 哺乳动物雷帕霉素靶体蛋白(mTOR) ↓, 自噬相关基因5(Atg5) ↑, 结节性硬化复合物1(TSC1) ↑, SGLT2 ↓, 沉默信息调节因子1(SIRT1) ↑	[34]
丹芪合剂	丹参、黄芪、生地黄等	大鼠	减少肾小管间质FN的沉积和尿蛋白排泄	BG ↓, SCr ↓, 24 h UPQ ↓, 肾指数 ↓, 蛋白激酶Ca(PKCa) ↓, 血管紧张素II(Ang II) ↓, FN ↓, 骨形态发生蛋白-7(BMP-7) ↑	[35]
苁归益肾胶囊	肉苁蓉、当归、桂枝、山茱萸、牡丹皮、泽泻	大鼠	减少纤维蛋白沉积, 防止肾小管间质纤维化	FPG ↓, BUN ↓, CCr ↓, 尿mALB ↓, 尿Tr ↓, 尿α ₁ -MG ↓, PAI-1 ↓, 病变肾小球数 ↓, 肾指数 ↓, 基底膜厚度 ↓	[36]
补阳还五汤	黄芪、当归、赤芍、桃仁、地龙、僵蚕、蝉蜕、太子参、茯苓、白术、泽兰、熟地黄、山药、牡丹皮、山茱萸	小鼠	减轻肾组织病理损伤和肾小管间质纤维化程度	UACR ↓, α-SMA ↓, E-cad ↑, Col-III ↓, FN ↓, 磷酸化糖原合酶激酶3β(p-GSK3β) ↓, β-catenin ↓, TGF-β ₁ ↓	[37]
肾元颗粒	炙黄芪、淫羊藿、酒制大黄	HK-2细胞	改善肾小管上皮细胞EMT	Klotho ↑, E-Cad ↑, 碱性成纤维细胞生长因子2(FGF2) ↓, α-SMA ↓, FN ↓, Col-IV ↓, 磷酸化细胞外调节蛋白激酶(p-ERK) ↓	[38]
糖肾方	黄芪、白术、丹参、生地黄、山药、防风、防己、川芎、草薢、鬼箭羽、地龙	HK-2细胞	抑制细胞外基质成分沉积, 减少氧化应激反应	TGF-β ₁ ↓, 血红素氧合酶-1(HO-1) ↑	[39]

续表 1

方剂名称	组成	实验对象	作用	检测指标	参考文献
糖耐康	夏枯草、番石榴叶、女贞子、三白草、人参	小鼠	抑制肾小管上皮细胞转分化	α -SMA ↓, E-cad ↑, TGF- β_1 ↓, Col-III ↓, FN ↓, Smad2 ↓, p-Smad-2 ↓, Smad-3 ↓, p-Smad-3 ↓	[40]
糖肾宁	太子参、生黄芪、大生地、黄、泽兰、鹿角片、川黄连	大鼠	减少蛋白尿, 改善肾小管重吸收功能, 改善血流动力	Ang- I ↓, Ang- II ↓, 纤维蛋白原(FIB) ↓, NAG ↓, RBP ↓, β_2 -MG ↓	[41]
糖肾平	生黄芪、熟地黄、山萸肉、翻白草、白花蛇舌草、水蛭	C57BL/6J 小鼠近端肾小管上皮细胞株	逆转上皮-间质分化, 抑制肾间质纤维化	E-cad ↑, RhoA ↓, ROCK1 ↓, α -SMA ↓	[42]
填精通络方	熟地黄、炒芡实、炙水蛭等	大鼠	减轻肾小管损伤	肾小管损伤指数(TII) ↓, β_2 -MG ↓, NGAL ↓	[43]
通络地龟汤	熟地黄、龟甲、烫水蛭、生黄芪、全当归、酒大黄、泽泻、甘草	小鼠	增强肾脏自噬水平, 抑制NLRP3炎症小体活化, 改善肾小管上皮细胞焦亡	BG ↓, BUN ↓, SCr ↓, 24 h UPQ ↓, p62 ↓, NOD样受体蛋白3(NLRP3) ↓, 白细胞介素-1 β (IL-1 β) ↓, GSDMD ↓, Caspase-1 ↓, Beclin-1 ↑	[44]
通络益肾汤	生地黄、桃仁、黄芪、山药、酒大黄、水蛭、山茱萸等	大鼠	抑制肾小管上皮细胞转分化	FBG ↓, BUN ↓, SCr ↓, 24 h UPQ ↓, 细胞角蛋白18(CK-18) ↑	[45]
益气活血降浊方	生黄芪、当归、川芎、赤芍、柴胡、黄芩、大黄等	HK-2细胞	抑制EMT, 抗肾小管间质纤维化	α -SMA ↓, E-cad ↑, Smad2/3 ↓, Smad6 ↓, Smad7 ↓, TGF- β_1 ↓, 整合素连接激酶(ILK) ↓, 结缔组织生长因子(CTGF) ↓, Col- I ↓, 肝细胞生长因子(HGF) ↑, BMP-7 ↑	[46]
益气解毒方	黄芪、丹参、牡丹皮、川芎、黄连	大鼠	调节肾小管上皮细胞线粒体自噬紊乱	BUN ↓, SCr ↓, GLU ↓, 甘油三酯(TG) ↓, 总胆固醇 ↓, 自噬体数量 ↑, LC3 ↑, p62 ↓, 分泌型卷曲相关蛋白1(sFRP-1) ↑, β -catenin ↓, TLR4 ↓, NF- κ B ↓, 细胞因子信号传导抑制因子-3(SOCS-3) ↑, TGF- β_1 ↓	[47-51]
益肾胶囊	黄芪、当归、泽泻、芡实、红景天	大鼠	增强肾小管上皮细胞自噬, 抑制纤维化和炎症	自噬体数量 ↑, LC3 ↑, p62 ↓, 分泌型卷曲相关蛋白1(sFRP-1) ↑, β -catenin ↓, TLR4 ↓, NF- κ B ↓, 细胞因子信号传导抑制因子-3(SOCS-3) ↑, TGF- β_1 ↓	[48-51]
益糖康	黄芪、黄精、黄连、红参等	HK-2细胞	促进肾小管上皮细胞增殖, 抑制其凋亡	细胞增殖 ↑, 细胞凋亡率 ↓, Caspase-3 ↓, Caspase-7 ↓	[52]
滋肾丸	黄柏、知母、肉桂	小鼠	抑制肾小管上皮细胞焦亡及EMT, 抑制炎症反应	FBG ↓, BUN ↓, SCr ↓, ACR ↓, NAG ↓, Cys-C ↓, α -SMA ↓, E-cad ↑, NLRP3 ↓, IL-1 β ↓, cleaved IL-1 β ↓, IL-18 ↓	[53]

注: ↓, 下降, ↑, 上升

3.2 中药有效部位及提取物治疗DKD肾小管损伤

3.2.1 白芍总苷

白芍为毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* 的干燥根, 而白芍总苷是从白芍中提取的一组糖苷类物质, 其以芍药苷为其主要药效成分含量占90%以上, 另包括羟基芍药苷、芍药花苷、芍药内酯苷和苯甲酰芍药苷等。OPN为分泌型糖蛋白, 其广泛分布于包括肾脏在内的人体各组织, 在细胞的趋化、聚集、黏附、增殖和迁移中起重要作用; 其一方面可激活单核巨噬细胞释放各种炎性介质, 另一方面可通过刺激成纤维细胞的粘附导致肾脏间质纤维化的发生发展^[54]。白芍总苷可下调OPN蛋白表达^[55], 抑制肾小管-间质 α -SMA和Vim蛋白的表达, 增加E-cad的表达^[56], 抑制肾小管-间质细胞转分化。

3.2.2 雷公藤多苷

雷公藤为卫矛科植物雷公藤 *Tripterygium wilfordii* 的根, 而雷公藤多苷是从雷公藤取皮根中提取精制的有效部位混合物, 其主要有效成分为雷公藤甲素、雷公藤内酯、雷公藤红素、雷公藤次碱等萜类和生物碱类化合物。激活素A(Act-A)可诱导肾小管间质上皮细胞转分化, 促进肾脏发生纤维化, 而雷公藤多苷可降低Act-A表达, 同时下调 α -SMA和Co-IV的表达, 升高E-cad的表达, 从而阻滞肾小管间质上皮细胞的转分化, 改善肾小管形态和结构, 减轻肾小管间质病变^[57]。高糖可通过蛋白激酶C(PKC)途径诱导肾小管上皮细胞TLR4表达, 通过髓样分化因子88(MyD88), 活化NF- κ B转录因子并启动其下游各种炎性因子合成表达。雷公藤多苷可调控大鼠肾组织TLR4/MyD88/

NF- κ B 炎症通路,降低 IL-1 β 、TGF- β_1 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)等基因和蛋白表达,从而减轻炎症反应,逆转肾小管上皮细胞转分化^[58]。

3.2.3 黄芪多糖 黄芪为豆科黄芪属植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* 或膜荚黄芪 *A. membranaceus* 的根;而黄芪多糖是黄芪经提取、浓缩、纯化而成的水溶性杂多糖,由己糖醛酸、葡萄糖、果糖、鼠李糖、阿拉伯糖、半乳糖醛酸和葡萄糖醛酸等组成。Janus 激酶(JAK)/信号转导与转录激活子(STAT)信号途径是高血糖导致糖尿病肾病的主要机制,其可参与高糖诱导的人肾近曲小管上皮细胞转分化,并刺激 TGF- β_1 和细胞外基质的分泌。而黄芪多糖可通过下调 JAK/STAT 信号通路抑制肾小管上皮细胞凋亡,降低 ROS 含量,下调 E-cad、 α -SMA、磷酸化信号传导转录激活因子 1(p-STAT1)、磷酸化信号传导转录激活因子 3(p-STAT3)蛋白表达水平,从而抑制细胞凋亡及转分化^[59]。Wnt 信号传导通路对细胞增殖、分化、凋亡、细胞极性及细胞的迁移和侵入均具调控作用,黄芪多糖可逆转高糖情况下 Wnt 信号通路关键基因 Axin-1 的下调和 β -catenin 的上调,同时,上调 Caspase-3 的表达,抑制肾小管上皮细胞凋亡^[60]。电镜观察可知,长期应用黄芪多糖治疗糖尿病,可显著改善大鼠肾远端小管和集合管主细胞的超微结构病变,明显增加糖尿病大鼠尿量^[61]。

3.2.4 红芪多糖 红芪为豆科植物多序岩黄芪 *Hedysarum polybotrys* 的干燥根,而红芪多糖则是从红芪中提取的杂多糖,由鼠李糖、阿拉伯糖、木糖、葡萄糖、半乳糖等组成,可抑制 2 型糖尿病 db/db 小鼠肾脏组织 α -SMA 的表达,减轻肾小管间质损伤程度^[62]。

3.2.5 银杏叶提取物 银杏叶为银杏科植物银杏 *Ginkgo biloba* 的干燥叶,而银杏叶 EGB761 为德国 Dr. Willmar Schwabe 公司生产的银杏叶标准提取物,其主要活性成分是黄酮类和萜类内酯类。银杏叶提取物 EGB761 可降低 DKD 小鼠的 SCr, BUN, 24 h UPQ 和 FBG 水平,减轻肾脏病理性损伤,降低尿 β_2 -MG, RBP4 水平,并降低 α -SMA、Col-IV、FN 和葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)及转录激活因子 6(ATF6)的表达,同时增加 E-cad 的表达,表明 EGB761 可以改善肾功能,减少肾小管损伤,改善 DKD 肾小管的细胞外基质积累和上皮-间充质转化,其机制可能与 ERS 的抑制有关^[63-64]。

3.2.6 菊米提取物 野菊花为菊科植物野菊 *Chrysanthemum indicum* 的干燥头状花序,而菊米为中药野菊花的花蕾。长链非编码 RNA(lncRNA)与细胞增殖、分化、凋亡、炎症和纤维化相关,而 lncRNA RMRP 在细胞外基质成分修饰相关的疾病中常发生表达的改变;菊米提取物可增加高糖处理的肾小管上皮细胞 HK-2 的活性,下调 α -SMA、FN、I 型胶原蛋白- α_1 链(Col I - α_1)的表达,降低 TNF- α 、IL-6 水平和 lncRNA RMRP 表达,抑制高糖诱导的人肾小管上皮细胞炎症反应和纤维化^[65]。

3.2.7 藏红花素 藏红花素为类胡萝卜素,是中药藏红花的主要色素成分,亦是中药材西红花中的主要药用成分及质量评价指标,具有抗炎、抗氧化、抗癌、保肝利胆、降糖等药理作用。藏红花素可通过调控 SIRT1/Nrf2 通路,激活体内抗氧化系统,对抗高糖环境所造成的氧化应激,抑制肾小管上皮细胞损伤^[66]。

3.2.8 灯盏花素 灯盏花素为菊科飞蓬属植物短葶飞蓬 *Erigeron breviscapine* 中提取的总黄酮,其主要成分为灯盏乙素和灯盏甲素。ICAM-1 和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)是激活巨噬细胞浸润,诱发炎症反应的关键因子。灯盏花素可显著下调糖尿病肾小管-间质 ICAM-1 与 MCP-1 表达有关,抑制糖尿病大鼠肾小管-间质巨噬细胞浸润^[67]。同时,灯盏花素可降低 DKD 大鼠 TC、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、BUN、SCr、UAER,减轻肾小管上皮细胞水肿,减少肾小管间质胶原纤维^[68]。

3.2.9 三七皂苷 三七总皂苷为五加科植物三七 *Panax notoginseng* 的主根或根茎经加工制成的总皂苷,具有抗氧化、抗纤维化、调节免疫和改善微循环等药理作用。SIRT1 激活后可抑制肾小管上皮细胞促纤维化因子 TGF- β_1 表达,使得其下游 Smad3、Smad4 等磷酸化受到抑制,无法与 Smad4 结合进入细胞核参与肾脏损伤分子表达,而抑制肾小管间质纤维化。三七皂苷可调控 SIRT1/TGF- β_1 /Smads 信号通路,负调节 E-cad 蛋白表达,抑制 α -SMA 蛋白表达,从而阻止高糖诱导的 EMT 的发生^[69]。

3.2.10 丹参多酚酸 丹参多酚酸为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* 中提取水溶性酚酸类化合物,其主要成分包括丹酚酸 B、紫草酸、迷迭香酸等。实验表明,丹参多酚酸可降低 2 型糖尿病大鼠肾脏肥大指数、24 h UPQ 及 SCr,剂量依赖性地下调激活 Act-A 表达,改善肾小管间质损伤,延缓肾脏纤维化^[70]。

3.3 中药有效成分治疗DKD肾小管损伤

3.3.1 黄酮类化合物 黄酮类化合物是一类由2个苯环通过3个碳原子互相连接而成的化合物,其几乎存在于高等植物中,生物活性广泛,具有抗氧化、抗癌、抗衰老、降血糖、激素样作用、调节心血管系统等药理作用。大黄酸是中药大黄、芦荟、何首乌等的主要药效成分,其在改善糖尿病肾病肾间质纤维化方面药效显著,可调控ILK/锌指转录因子(Snail)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)/基质金属蛋白酶组织抑制剂-1(TIMP-1)等信号通路,降低TGF- β_1 、 α -SMA、Vim表达,抑制肾小管上皮细胞的表型转化和EMT的发展^[71-72]。大黄酸还可调节AMP活化蛋白激酶(AMPK)/mTOR/p70核糖体蛋白S6激酶(p70S6K)和p38/细胞外调节蛋白激酶(ERK)/促分裂原活化蛋白激酶(MAPKs)信号通路,抑制Hank's平衡盐溶液诱导的大鼠肾小管导管上皮细胞(NRK-52E)自噬,从而改善肾小管损伤^[73]。汉黄芩素和黄芩苷均为中药黄芩的有效成分。汉黄芩素可通过抑制高糖环境下磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/NF- κ B信号通路的激活,从而下调糖尿病小鼠中KIM-1,降低炎症因子IL-1 β 、TNF- α 、MCP-1 mRNA水平,抑制了肾小管-间质Col-I、 α -SMA、FN蛋白表达,恢复E-cad蛋白表达,从抑制高糖诱导的肾小管上皮细胞损伤、炎症反应和自噬障碍3个方面改善肾小管损伤^[74]。Nrf2/ARE为机体抗氧化经典通路,Nrf2活化后与Keap1解离进入细胞核,与Maf蛋白结合形成的异二聚体可与ARE序列结合,启动其下游HO-1、SOD、依赖还原型辅酶/II醌氧化还原酶1(NQO1)等多种保护性基因的表达。而黄芩苷可上调Nrf2/ARE信号通路,降低丙二醛(MDA)水平,抑制高糖诱导的肾小管上皮细胞氧化应激损伤^[75]。生松素是一种存在于樱桃树心材、蜂胶和瑞士五针松中的二氢黄酮化合物;研究表明,其可通过抑制p38 MAPK信号通路激活,从而抑制NF- κ B活化,使高糖诱导的肾小管上皮细胞分泌IL-1 β 、IL-6、TNF- α 减少^[76]。黄诺玛苷为两色金鸡菊中主要的活性成分,其可调控脾酪氨酸激酶(Syk)/TGF- β_1 /Smad信号通路,通过外泌体的旁分泌效应c-KIT/Syk/TGF- β_1 信号轴对高糖诱导的HK-2细胞产生抗EMT作用^[77]。芹菜素,又称芹黄素、洋芹素,广泛存在于瑞香科、马鞭草科、卷柏科等植物中,尤以芹菜中含量为高,其可抑制激活Nrf2/HO-1通路,保护肾小管上皮细胞免受高葡萄糖诱导的氧化应激损伤^[78]。高良姜素为姜科植物

高良姜 *Alpinia officinarum* 根中的提取物,其可调节肾素-血管紧张素系统,并抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路,减轻高糖诱导的肾小管上皮细胞的氧化应激损伤^[79]。木犀草素存在于野菊花、金银花、紫苏等多种中药中,具有抗炎、抗过敏、降尿酸、抗肿瘤、抗菌、抗病毒等多种作用,其可通过抑制STAT3发挥抗炎和抗氧化作用,从而抑制肾小管间质纤维化^[80]。

3.3.2 萜类化合物 桃叶珊瑚苷为环烯醚萜苷类化合物,是中药杜仲、车前草、地黄等的有效成分之一,其可通过上调miR-30a-5p和miR-374的表达,剂量依赖性地降低肾小管上皮细胞IL-1 β 、TNF- α 表达、凋亡率及Bax蛋白表达,升高Bcl-2蛋白表达,逆转高糖诱导的肾小管上皮细胞炎症损伤和凋亡^[81-82]。雷公藤甲素是从卫矛科植物雷公藤的根、叶、花及果实中提取的一种环氧二萜内酯化合物。PI3K/Akt通路在磷酸酶及张力蛋白同源基因(PTEN)的调控下,在系膜细胞增生、细胞外基质积聚、上皮细胞-间充质转化等方面发挥着重要作用。雷公藤甲素可通过抑制miR-188-5p表达,促进PTEN蛋白表达,从而使PI3K/Akt信号通路失活,减轻高糖诱导的肾小管上皮细胞的EMT^[83]。穿心莲内酯是天然植物穿心莲的主要有效成分,为二萜类内酯化合物,研究表明,其可防止高糖诱导的肾小管细胞损伤,通过抑制线粒体功能障碍和NLRP3炎症小体活化来抑制糖尿病肾小管损伤和纤维化的进展^[84]。

3.3.3 生物碱类化合物 生物碱是自然界中广泛存在的一类含氮碱性有机物,大多数有复杂的环状结构,氮素多包含在环内,有显著的生物活性。青藤碱是从中药青风藤 *Sinomenium actum* 中提取的生物碱,为NF- κ B活化的阻断剂,其可抑制肾组织结缔组织生长因子(CTGF)、ICAM-1的表达,降低蛋白尿的排泄和SCr含量,抑制肾小管纤维化所导致的损伤^[85]。小檗碱是从中药黄连中分离的一种季铵型生物碱,是黄连抗菌的主要有效成分,其可通过激活Nrf2途径和抑制TGF- β /Smad信号传导通路来改善DKD中的肾小管间质纤维化^[86]。长春新碱是夹竹桃科植物长春花 *Catharanthus roseus* 中提取的双吲哚型生物碱,长春新碱可抑制糖尿病兔尿视黄醇结合蛋白(RBP)、N-乙酰- β -氨基葡萄糖酶(NAG)增加,减轻糖尿病兔肾小管间质损伤^[87]。

3.3.4 酚类化合物 酚类化合物为芳环上的氢被羟基所取代的产物;酸类化合物与糖结合形成酚苷

类化合物,其存在于许多植物体内,具有显著的抗氧化作用。白藜芦醇为非黄酮类多酚化合物,最初从毛叶藜芦 *Veratrum grandiflorum* 的根中分离得到,广泛存在于桑树、虎杖、何首乌等多种药用植物中,具有抗氧化、抗炎、抗病毒、抗癌及心血管保护等药理作用。白藜芦醇对DKD肾小管损伤的作用亦依赖于其显著的抗氧化活性,研究表明,白藜芦醇可通过调控SIRT1/叉头框蛋白O3a(FoxO3a)^[88]和PI3K/Akt^[89]及Nrf2^[90],升高SOD、GSH-Px活性,降低ROS、MDA水平,减轻高糖诱导的肾小管上皮细胞氧化应激损伤。此外,白藜芦醇可下调GRP78和CHOP和胱天蛋白酶-12(Caspase-12)表达,抑制内质网应激,从而保护肾小管细胞免受高糖诱导的凋亡^[91]。细胞周期相关蛋白E2F1为原癌基因,其在肾小管上皮细胞中表达显著,可抑制细胞自噬,诱导EMT;白藜芦醇可下调E2F1、p62、 α -SMA和Col-IV的蛋白表达,上调LC3和E-cad的蛋白表达,恢复细胞自噬,抑制EMT发展^[92]。二苯乙烯苷为多羟基酚类化合物,是蓼科蓼属植物何首乌的主要成分之一,其可通过干预肾组织中NO-ONOO-氧化应激反应,减少尿 α_1 -MG,对高血糖引起的肾小管损伤具有保护作用^[93];同时其可抑制FN、CTGF、TGF- β 和MCP-1的蛋白表达,逆转Neph-1、闭锁连接蛋白1(ZO-1)和FAT-1表达的下降,阻断肾素-血管紧张素系统(RAS),有效防治DKD的肾小管损伤^[94]。毛兰素是石斛中最重要的天然产物之一,属于双苄基型酚类化合物,其可抑制ROS/MAPK/NF- κ B信号通路,抑制ROS和MDA的产生,增加GSH浓度,下调Caspase-9和Caspase-3的表达,减少细胞色素C(Cyt C)的释放,平衡Bax/Bcl-2,从而抑制高糖诱导的肾小管上皮细胞(NRK-52E细胞)凋亡^[95]。

3.3.5 三萜皂苷类化合物 三萜皂苷是以三萜类为苷元,与糖、糖醛酸及其他有机酸集合形成的皂苷类化合物,以四环三萜和五环三萜两大类为主,主要存在于五加科、豆科、远志科及葫芦科等植物中,具有广泛的生物活性。黄芪甲苷是从中药黄芪中提取的一种四环三萜皂苷,是黄芪的质量标志物,具有抗炎、抗氧化、免疫调节、降血糖、降血脂、抗纤维化、抗肿瘤等药理作用。黄芪甲苷可促进HGF分泌,阻断p38 MAPK信号通路,进而抑制肾小管上皮细胞凋亡^[96];还可抑制TGF- β_1 /Smads信号通路活性,抑制 α -SMA表达,从而延缓肾小管上皮细胞转分化,减轻肾小管间质损伤^[97];同时可减轻其由PINK1/Parkin介导的线粒体自噬,抑制高糖诱

导的肾小管上皮细胞NRK-52E的凋亡^[98]。Akt通路及其下游级联反应(包括mTOR、NF- κ B和ERK1/2)的失调在DKD的发展中起关键作用;黄芪甲苷可通过抑制上述通路激活,减少db/db小鼠的尿NAG、NGAL和TGF- β_1 水平,减轻肾小管损伤^[99]。肾小管上皮细胞(RTEC)的凋亡导致肾功能丧失,SCr、BUN、尿总蛋白、尿Cr和尿mAlb的水平升高及Ccr降低,而内质网(ER)应激可能导致肾细胞凋亡;黄芪甲苷可下调磷酸化胰腺内质网激酶(p-PERK),转录激活因子4(ATF4)和CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(CHOP)的表达来抑制内质网应激诱导的肾小管上皮细胞凋亡^[100]。此外,黄芪甲苷可通过趋化因子Fractalkine(CX3CL1)-RAF/丝裂原活化蛋白激酶激酶(MEK)/Erk信号通路缓解肾小管上皮细胞间充质转化^[101]。人参皂苷Rg₁是四环三萜类皂苷,为中药人参的主要活性成分,其可降低TNF- α 和IL-1 β 含量,下调 α -SMA、FN、TGF- β_1 、Smad2和Smad3等纤维化相关蛋白表达,通过阻断TGF- β_1 /Smads信号通路抑制高糖诱导的肾小管上皮细胞炎症反应和纤维化进展^[102]。

3.3.6 大环内酯类化合物 大环内酯类化合物是以内酯环为基本结构特征结构复杂多样的化合物,其在感染性疾病、呼吸系统疾病、心血管系统等方面具有很好的疗效。麝香酮是从麝科动物林麝 *Moschus berezovskii* 或原麝 *Moschus moschiferus* 成熟雄体香囊中的干燥分泌物麝香经蒸馏提取得到的活性成分之一;其能抑制miR-191表达,浓度依赖性地降低高糖诱导的HK-2细胞中IL-6和TNF- α 水平,降低细胞凋亡率,下调剪切的(cleaved)Caspase-3、cleaved Caspase-9蛋白水平,抑制肾小管上皮的炎症损伤和细胞凋亡^[103]。

3.3.7 香豆素类化合物 香豆素类化合物是由顺式邻羟基桂皮酸分子内脱水环合而成的内酯化合物,其常以游离态或与糖苷形式存在于伞形科、豆科、芸香科、茄科和菊科等多种科属植物中,具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎、抑制氧化应激和降血脂等药理作用。秦皮乙素又名七叶内酯,为秦皮的主要有效成分,其能下调miR-486-5p表达,降低IL-6、TNF- α 水平,抑制高糖诱导的肾小管上皮细胞炎症损伤^[104]。

3.3.8 其他 萝卜硫素由硫代葡萄糖苷经植物体内黑芥子酶水解所得的一种异硫氰酸盐,其在西兰花、芥蓝、北方圆红萝卜等十字花科植物中含量丰富,是常见抗氧化剂,可上调p-AMPK表达,下调

p-mTOR、p-Akt、p-PI3K表达,促进高糖诱导肾小管上皮细胞增殖,抑制其凋亡^[105]。

4 讨论

DKD为糖尿病最常见的微血管并发症,治疗不及可引发慢性肾功能衰竭、尿毒症、骨质疏松、肾性骨营养不良、肾性贫血,还可导致心血管疾病危及患者生命,但尚缺乏有效手段遏制DKD的进展。既往研究认为DKD始发因素为肾小球损伤,然而,近年来越来越多的研究证实,肾小管损伤在DKD的发展过程中发挥了重要作用,在早期DKD的发病中充当了引发剂和驱动器的作用。中医药在DKD肾小管损伤的治疗上具有多有多途径、多靶点、多环节、疗效显著、不良反应少的优势。本文从临床实践和基础研究2个方面对中医药治疗DKD肾小管损伤进行了综述,在临床实践方面,各医家结合糖尿病肾病的病因病机,辨证分型论治,针对气阴两虚、脾肾阳虚、气虚血瘀、瘀浊内阻等不同证型,采用补肾益精、脾肾双补、清热利湿、补气养阴、活血通络等治法,疗效显著,可显著改善肾脏功能指标(如尿mAlb、UACR、24hUPQ等)和肾小管损伤相关指标(如尿NAG、 β_2 -MG、RBP等)。基础研究方面,本文就中药复方、中药有效部位及提取物、中药有效成分治疗DKD肾小管损伤的实验研究进行了综述。研究结果显示,中药复方治疗DKD肾小管损伤的实验研究多建立在补肾固本、益气养阴、活血通络、清热解毒等传统中医治法之上,集中于芪葵颗粒、六味地黄丸、黄芪六一汤、甘松饮等25首经典方剂和自拟方剂;有效部位及提取物则涉及白芍总苷、黄芪多糖、银杏叶提取物、藏红花素等10个;有效成分则主要包括黄酮类、萜类、生物碱类、三萜皂苷类、香豆素类、大环内酯类、酚类等8类22个单体化合物。在临床研究的基础之上,基础研究更侧重揭示中医药干预DKD肾小管损伤的机制;中药复方、有效部位和提取物、有效成分可调控TLR4/NF- κ B、Nrf2/ARE、SGLT2/GLUT2、TGF- β_1 /Smads、PI3K/Akt和RhoA/ROCK等信号通路,并调节细胞因子、黏附分子、转录因子、受体分子及酶分子等,显著改善NGAL、BG、FBG、UAER、BUN、Scr、尿Alb、尿Tr、尿 α_1 -MG、PAI-1、RBP等肾脏功能和肾小管损伤指标,从抗氧化应激、抑制肾小管上皮细胞凋亡、减轻炎症反应、促进细胞自噬和抑制EMT方面充分发挥治疗DKD肾小管损伤的作用。

中医药治疗DKD肾小管损伤仍面临诸多问题和挑战。其一,对于DKD肾小管损伤的病因病机、

临床分型、诊断依据和治疗方法等缺乏统一的认识。对于其病机临床研究认为归于“水”的范畴,其诊治多依DKD分型而治,以生化指标检测判明肾小管损伤及治疗情况,不能针对性的辨证论治。笔者认为应追本溯源,结合肾小管的生理功能和肾小管损伤的临床病理学表现,从中医药理论体系出发,对DKD肾小管损伤的中医学特征进行充分论证。其二,中医药治疗DKD肾小管损伤尚缺乏针对性的药物和制剂的开发。若在中医药理论指导下,基于“理法方药”统一与“证、方、剂”对应的药物制剂思想,结合现代药物研究方法,对治疗DKD肾小管损伤的中药复方、有效部位和提取物、有效组分进行开发,可扩大其临床应用,促进中医药治疗DKD肾小管损伤的发展。其三,中药治疗DKD肾小管损伤的机制研究上不够透彻。现在关于中药治疗DKD的机制,多着眼于氧化应激、炎症和纤维化3个方面,集中于TGF- β_1 /Smads、Nrf2/ARE、TLR4/NF- κ B等几个经典通路,对于糖脂代谢紊乱、糖基化终产物损伤、血流动力学改变等相关基因和通路及各通路之间的相互干扰研究较少。其四,缺乏对治疗DKD肾小管损伤中药的安全性监测。在研究药物药效的同时,应关注药物的安全性,对于一些有毒性的药物,如雷公藤甲素、长春新碱,应明确其毒性剂量和不良反应,考察其毒效关系,亦可采用现代药物化学技术对其进行适当地结构改造,使之起到防病治病而无害的作用。

未来在防治DKD肾小管损伤上,应将中医药临床实践与基础研究两个环节深度结合,立足于中医药思想体系,在临床治疗观察的基础之上,采用基础研究的方法对中药复方、有效部分和有效成分等的药效、作用机制、物质基础、安全性、剂型开发等进行深入研究,再将基础研究的结果反馈于临床,指导临床用药,以推动中医药治疗DKD肾小管损伤的发展。

[参考文献]

- [1] 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)(下)[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(9): 757-784.
- [2] 童国玉,朱大龙. 糖尿病肾病国内外临床指南和专家共识解读[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(3): 211-216.
- [3] 杨文英. 中国糖尿病的流行特点及变化趋势[J]. 中国科学:生命科学, 2018, 48(8): 812-819.
- [4] YANG W, LU J, WENG J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med,

- 2010,362(12):1090.
- [5] HWANG S, PARK J, KIM J, et al. Tissue expression of tubular injury markers is associated with renal function decline in diabetic nephropathy [J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(12):1704-1709.
- [6] 张雪辰, 王镁. 中药药对治疗糖尿病肾病的药理作用及临床应用研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(9):228-234.
- [7] 马艳春, 周波, 宋立群, 等. 糖尿病肾病的病因病机学说及分脏分法辨治探述[J]. *中医药信息*, 2010, 27(3):127-130.
- [8] 闫森, 陈锐. 糖尿病肾病中医病因病机的研究概述[J]. *吉林中医药*, 2021, 41(6):837-840.
- [9] 苏春燕, 张宁, 陈菲菲, 等. 糖尿病肾病Ⅲ期中医证候与肾小管损害指标的相关性研究[J]. *中国中医急症*, 2013, 22(9):1539-1540, 1571.
- [10] 于家伟, 王丽敏, 汪艳芳. 百令胶囊联合胰激肽原酶肠溶片对老年早期糖尿病肾病及肾小管功能指标的影响[J]. *河南医学高等专科学校学报*, 2021, 33(4):401-405.
- [11] 金劲松, 李勇, 施钰琳. 虫草制剂对糖尿病肾病肾小管间质损伤保护作用的临床研究[J]. *湖北中医杂志*, 2009, 31(12):9-10.
- [12] 施钰琳. 虫草制剂对糖尿病肾病肾小管间质损伤保护作用的临床研究[D]. 武汉:湖北中医学院, 2008.
- [13] 廖福照. 补脾肾活血法对早期糖尿病肾病肾小管保护作用的临床研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2017.
- [14] 马丽霞. 自拟补肾健脾方对早期糖尿病肾病脾肾气虚证的疗效研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2019.
- [15] 樊晓明. 真武汤治疗脾肾阳虚型糖尿病肾病70例[J]. *西部中医药*, 2018, 31(10):56-58.
- [16] 金淑霜. 补肾活血去癖方对糖尿病肾病患者肾小管重吸收的影响[J]. *全科医学临床与教育*, 2018, 16(4):392-395.
- [17] 张新辉. 补肾活血法对糖尿病肾病肾小管损伤影响因素的初步研究[J]. *中医研究*, 2017, 30(12):8-12.
- [18] 李惠, 刘建林, 牛聪, 等. 益肾化湿颗粒治疗糖尿病肾病的效果及对肾小管损伤的影响[J]. *罕少疾病杂志*, 2020, 27(3):51-54.
- [19] 翟英英, 李春阁. 黄葵胶囊辅助治疗糖尿病肾病的临床效果及对肾小管损伤、氧化应激的影响[J]. *临床医学研究与实践*, 2020, 5(33):143-145.
- [20] 李中, 云鹏. 黄葵胶囊联合厄贝沙坦治疗早期2型糖尿病肾脏病肾小管损伤30例[J]. *长江大学学报:自科版*, 2018, 15(24):15-18.
- [21] 李雪侠, 王锋, 陈刚, 等. 黄葵胶囊联合缬沙坦治疗临床期糖尿病肾病的疗效及机制[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(3):495-497.
- [22] 顾黎. 芪葵颗粒治疗早期DKD的作用及对肾小管损伤指标影响的临床研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2018.
- [23] 庞欣欣, 石秀杰, 张雅歌, 等. 通络地龟汤对2型糖尿病肾病IV期患者临床疗效及肾小管损伤的影响[J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(10):2335-2338.
- [24] 王培红, 陈晓丽, 郭燕. 芪地归芍汤对早期糖尿病肾病肾小管功能的影响[J]. *中国药物与临床*, 2008, 8(4):333-334.
- [25] 刘兴花. 二参益气补肾胶囊联合缬沙坦胶囊治疗早期糖尿病肾病气阴两虚证的临床观察[J]. *中国民间疗法*, 2020, 28(7):53-55.
- [26] 张承承, 宋越, 蔡雨孜, 等. 清热方改善糖尿病肾病大鼠肾小管自噬应激的实验研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2020, 21(4):330-332, 382.
- [27] 严倩华. 芪葵颗粒治疗早期糖尿病肾病疗效观察及其对肾小管上皮细胞EMT影响的机制研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2018.
- [28] 卢钊宇. 尿毒清颗粒对肾小管上皮细胞-间充质转化的抑制作用[D]. 广州:广州中医药大学, 2011.
- [29] 谭颖颖, 屈直, 张琪. 六味地黄丸含药血清减轻高糖诱导的肾小管上皮细胞的氧化损伤和凋亡的研究[J]. *时珍国医国药*, 2015, 26(7):1566-1569.
- [30] 涂玥. 经方“大黄附子汤”及其有效成分减轻肾小管损伤分子机制的研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2015.
- [31] 肖柯. 解聚复肾宁对糖尿病大鼠肾小管OPN、CD68表达及肾保护作用研究[D]. 重庆:重庆医科大学, 2009.
- [32] 许燕玲. 黄芪六一汤对糖尿病大鼠肾小管上皮葡萄糖重吸收的作用研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2017.
- [33] 李凤婷, 李梦, 耿建国. 固本通络汤对糖尿病肾病大鼠肾小管间质p38 MAPK表达的影响[J]. *首都医科大学学报*, 2011, 32(6):816-819.
- [34] 鲁玉梅. 甘松饮干预高糖诱导的小鼠肾足细胞和肾小管上皮细胞自噬-凋亡的分子机制研究[D]. 银川:宁夏医科大学, 2021.
- [35] 肖瑛, 石明隽, 桂华珍, 等. 丹芪合剂对糖尿病大鼠肾小管上皮细胞骨形态发生蛋白-7和蛋白激酶C α 表达的影响[J]. *中草药*, 2009, 40(S1):175-179.
- [36] 方朝晖, 赵进东. 苁归益肾胶囊对糖尿病大鼠肾小球及肾小管功能的影响[J]. *中药材*, 2013, 36(3):447-451.
- [37] 郭帅, 白璐, 潘利敏, 等. 补阳还五汤合参芪地黄汤化裁对糖尿病肾病小鼠肾小管间质纤维化的作用及机制研究[J]. *中草药*, 2022, 53(2):470-477.

- [38] 陈立,王小琴,袁军,等. 肾元颗粒含药血清对高糖诱导人肾小管上皮-间充质细胞转分化中 Klotho/FGFR1/FGF2 信号途径的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(10):1215-1221.
- [39] 赵晰,杨熙凯,王耀光,等. 糖肾方含药血清对高糖诱导肾小管上皮细胞增殖作用及对 TGF- β_1 、HO-1 干预作用的研究[J]. 天津中医药, 2018, 35(9):694-698.
- [40] 吴丽丽. 糖耐康干预糖尿病肾病肾小管上皮细胞转分化研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2012.
- [41] 张新志,曹和欣,吴锋,等. 糖肾宁保护糖尿病肾病大鼠肾小管功能的研究[J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(9):80-83.
- [42] 苗永辉,赵宗江,杨冠男,等. 糖肾平含药血清对高糖诱导肾小管上皮细胞增殖作用及 RhoA/ROCK 信号通路影响的研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2017, 19(6):1050-1056.
- [43] 高雪,安至超,何其英,等. 填精通络方对糖尿病肾病大鼠肾小管损伤的治疗作用[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(2):109-112.
- [44] 张雅歌. 通络地龟汤通过诱导自噬调控肾小管上皮细胞焦亡改善糖尿病肾脏疾病的机制研究[D]. 郑州:河南中医药大学, 2021.
- [45] 董正华,宋春光,应小平,等. 通络益肾汤对糖尿病肾病模型大鼠肾小管上皮细胞标志蛋白 CK-18 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(1):88-90.
- [46] 冯博. 益气活血降浊方对 TGF- β_1 诱导肾小管上皮细胞转分化的作用机制研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2012.
- [47] 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.
- [48] 董瀚天,方敬爱,张晓东,等. 高糖条件下益肾胶囊对肾小管上皮细胞 SOCS-3、TGF- β_1 表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(4):327-329.
- [49] 张甜甜. 益肾胶囊对高糖环境下大鼠肾小管上皮细胞自噬功能的影响[D]. 太原:山西医科大学, 2017.
- [50] 段兴旺,方敬爱,张晓东,等. 益肾胶囊对糖尿病肾病大鼠肾小管间质 sFRP-1 表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(4):295-298, 377.
- [51] 张晓东,方敬爱,李秀秀,等. 益肾胶囊对糖尿病肾病模型肾小管间质 TLR4 及 NF- κ B 表达的研究[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2013, 2(4):192-196.
- [52] 郭隽馥,杨宇峰,石岩. 益糖康对高糖诱导人肾小管上皮 HK-2 细胞增殖、凋亡的影响及其机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(7):17-20.
- [53] 郭晓媛. 滋肾丸干预糖尿病肾病肾小管上皮细胞焦亡作用及机制研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2021.
- [54] 王银娜. 骨桥蛋白与肾脏病[J]. 国外医学, 2003, 23(5):504-506.
- [55] 胡梅芬. 白芍总苷对糖尿病大鼠肾小管-间质细胞转分化的影响及机制[D]. 合肥:安徽医科大学, 2012.
- [56] 方芳,吴永贵,董婧,等. 白芍总苷对糖尿病大鼠肾小管-间质损伤的保护作用及机制[J]. 中国药理学通报, 2008, 24(3):369-373.
- [57] 赵晨光,于为民,任小军,等. 雷公藤多苷对糖尿病肾病大鼠肾小管间质激活素 A 表达及转分化的影响[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(18):1427-1432.
- [58] 马泽军. 雷公藤多苷对糖尿病肾小管间质病变的作用及机制研究[D]. 天津:天津医科大学, 2015.
- [59] 郭晓玲,康丽霞,任美芳,等. 黄芪多糖对糖尿病肾病肾小管上皮细胞凋亡、转分化及 ROS 含量的影响研究[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(3):388-392.
- [60] 鲍芳,宋杰,代喆,等. 黄芪多糖通过失活 Wnt 信号通路抑制高糖诱导下肾小管上皮细胞凋亡[J]. 中药材, 2019, 42(2):414-417.
- [61] 王岩岩,康白,李广宙,等. 黄芪多糖对糖尿病大鼠肾小管的保护作用[J]. 中医药临床杂志, 2009, 21(5):445-447.
- [62] 毛明锋,雷文晖,周丽美,等. 红芪多糖对糖尿病小鼠肾脏组织 α -SMA 表达及肾小管间质损伤的影响研究[J]. 浙江医学, 2019, 41(5):424-427.
- [63] 庞欣欣,石秀杰,张雅歌,等. 银杏叶提取物 EGB761 对糖尿病肾病小鼠肾小管损伤及内质网应激的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(8):879-886.
- [64] HAN J, PANG X, SHI X, et al. *Ginkgo Biloba* extract EGB761 ameliorates the extracellular matrix accumulation and mesenchymal transformation of renal tubules in diabetic kidney disease by inhibiting endoplasmic reticulum stress [J]. Biomed Res Int, 2021, 2021:6657206.
- [65] 成涛,王桂林,张秀容,等. 菊花提取物调控 lncRNA RMRP 基因对高糖诱导的人肾小管上皮细胞中炎性和纤维化成分的影响[J]. 临床肾脏病杂志, 2022, 22(2):133-138.
- [66] 张际晨. 藏红花素保护高浓度葡萄糖诱导的肾小管上皮细胞损伤研究[D]. 银川:宁夏医科大学, 2020.
- [67] 王强,吴永贵,吴国仲,等. 灯盏花素对糖尿病大鼠肾小管 ICAM-1、MCP-1 表达的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2006, doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2006.01.018.
- [68] 邓丽萍,武红梅,龙爱梅. 灯盏花素对糖尿病肾病大鼠肾组织肾小管超微结构的影响[J]. 中国热带医学, 2015, 15(7):789-791.
- [69] 潘晶,章科娜,柴可夫,等. 基于 SIRT1/TGF- β_1 /Smad 通路研究三七皂苷对高糖诱导的大鼠肾小管上皮细胞

- 胞 EMT 的影响[J]. 浙江中医药大学学报, 2018, 42(4):259-265, 282.
- [70] 王玲, 吴秋枫. 丹参多酚酸对 2 型糖尿病肾病大鼠肾小管间质激活素 A 表达的影响研究[J]. 环球中医药, 2017, 10(11):1312-1317.
- [71] 李文星. 大黄酸对糖尿病大鼠肾小管上皮细胞转分化与 MMP-9/TIMP-1 的影响[D]. 长沙:中南大学, 2008.
- [72] 阳嘉仪, 彭琳琳, 宁建平. 大黄酸对糖尿病肾病大鼠肾小管上皮细胞间充质转分化中 ILK/Snail 信号通路的影响[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(6):875-880, 885.
- [73] 涂玥. 经方“大黄附子汤”及其有效成分减轻肾小管损伤分子机制的研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2015.
- [74] 雷蕾. 汉黄芩素对糖尿病肾病肾小管损伤的保护作用及相关机制研究[D]. 合肥:安徽医科大学, 2021.
- [75] 尹青桥, 夏瑗瑜, 陈杰, 等. 黄芩苷对糖尿病肾病小鼠肾小管上皮细胞凋亡的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(5):8-13.
- [76] 肖文. 生松素对高糖诱导的肾小管上皮细胞炎症因子表达的影响及其机制研究[D]. 泸州:西南医科大学, 2019.
- [77] 张楠楠. 黄诺玛苷对高糖诱导的肾小管上皮细胞损伤的保护作用及机制[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学, 2019.
- [78] ZHANG J, ZHAO X, ZHU H, et al. Apigenin protects against renal tubular epithelial cell injury and oxidative stress by high glucose via regulation of NF-E₂-related factor 2 (Nrf2) pathway[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:5280-5288.
- [79] LIAO J, LIU B, CHEN K, et al. Galangin attenuates oxidative stress-mediated apoptosis in high glucose-induced renal tubular epithelial cells through modulating renin-angiotensin system and PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Toxicol Res (Camb)*, 2021, 10(3):551-560.
- [80] ZHANG M, HE L, LIU J, et al. Luteolin attenuates diabetic nephropathy through suppressing inflammatory response and oxidative stress by inhibiting STAT3 pathway [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2021, 129(10):729-739.
- [81] 王殿云, 卢聪聪, 范国霞. 桃叶珊瑚苷通过调控 miR-30a-5p 表达对高糖诱导的肾小管上皮细胞损伤的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(4):415-420.
- [82] 陈东, 蒋知新, 张洁, 等. 桃叶珊瑚苷对高糖诱导的肾小管上皮细胞炎症损伤的机制[J]. 西部医学, 2022, 34(2):173-177.
- [83] 薛梅. 雷公藤甲素通过 miR-188-5p/PTEN 通路改善糖尿病肾小管上皮-间质转化的研究[D]. 天津:天津医科大学, 2018.
- [84] LIU W, LIANG L, ZHANG Q, et al. Effects of andrographolide on renal tubulointerstitial injury and fibrosis. Evidence of its mechanism of action [J]. *Phytomedicine*, 2021, 91:153650.
- [85] 赵青. 青藤碱对糖尿病肾病大鼠肾脏组织 CTGF 和 ICAM-1 基因表达的影响[D]. 南昌:南昌大学, 2008.
- [86] ZHANG X, HE H, LIANG D, et al. Protective effects of berberine on renal injury in streptozotocin (STZ)-induced diabetic mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(8):1327.
- [87] 刘伟林, 朱昆. 长春新碱对糖尿病兔肾小管间质损伤的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2010, 20(10):52-54, 88.
- [88] 王学龄. 白藜芦醇通过调节 SIRT1 缓解高糖刺激的肾小管上皮细胞损伤[D]. 济南:山东大学, 2017.
- [89] 杨莎莎, 周利. 白藜芦醇通过激活 PI3K/Akt 通路抑制高糖致肾小管上皮细胞凋亡的研究[J]. 中国现代中药, 2019, 21(7):913-919.
- [90] 宋碧辉. 白藜芦醇对高糖诱导肾小管上皮细胞凋亡的保护作用及机制研究[D]. 衡阳:南华大学, 2019.
- [91] ZHANG J, DONG X J, DING M R, et al. Resveratrol decreases high glucose-induced apoptosis in renal tubular cells via suppressing endoplasmic reticulum stress[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(5):4367-4375.
- [92] 段玲弟. E2F1 调控的自噬对高糖诱导的肾小管上皮细胞 EMT 的抑制作用及白藜芦醇的干预研究[D]. 贵阳:贵州医科大学, 2019.
- [93] 苑天彤, 刘晓民. 何首乌提取物二苯乙烯苷对糖尿病肾小管损伤保护作用的实验研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(2):114-118, 191.
- [94] CHEN G T, YANG M, CHEN B B, et al. 2, 3, 5, 4'-Tetrahydroxystilbene-2-O-β-D-glucoside exerted protective effects on diabetic nephropathy in mice with hyperglycemia induced by streptozotocin [J]. *Food Funct*, 2016, 7(11):4628-4636.
- [95] CHEN M F, LIOU S S, KAO S T, et al. Erianin protects against high glucose-induced oxidative injury in renal tubular epithelial cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 126:97-105.
- [96] 徐维佳, 牟姗, 王琴, 等. 黄芪甲苷对高糖诱导的肾小管上皮细胞损伤的保护作用[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(9):765-769.
- [97] 王雅宁. 黄芪甲苷抑制糖尿病肾病肾间质纤维化的作用和机制[D]. 济南:山东大学, 2017.
- [98] 刘新辉. 黄芪甲苷对高糖诱导肾小管上皮细胞凋亡

- 及线粒体自噬相关蛋白表达的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(2): 251-255.
- [99] SUN H, WANG W, HAN P, et al. Astragaloside IV ameliorates renal injury in db/db mice [J]. Sci Rep, 2016, 6: 32545.
- [100] JU Y, SU Y, CHEN Q, et al. Protective effects of Astragaloside IV on endoplasmic reticulum stress-induced renal tubular epithelial cells apoptosis in type 2 diabetic nephropathy rats [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109: 84-92.
- [101] HU Y, TANG W, LIU W, et al. Astragaloside IV Alleviates renal tubular epithelial-mesenchymal transition via CX3CL1-RAF/MEK/ERK signaling pathway in diabetic kidney disease [J]. Drug Des Devel Ther, 2022, 16: 1605-1620.
- [102] 韩宇, 温玉玮, 杜美娟, 等. 人参皂苷 Rg₁ 对高糖诱导的肾小管上皮细胞损伤保护作用[J]. 现代中药研究与实践, 2021, 35(5): 38-42.
- [103] 张惠娜, 谷巍, 王菲. 麝香酮减轻高糖诱导的肾小管上皮细胞炎症损伤的机制研究[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(9): 1-5, 16.
- [104] 成涛, 王桂林, 张秀容, 等. 秦皮乙素调控 miR-486-5p 表达抑制高糖诱导的肾小管上皮细胞炎症损伤的机制研究[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(19): 83-87.
- [105] 周磊, 艾望, 陈小娟, 等. 萝卜硫素对高糖诱导人肾小管上皮细胞增殖和凋亡的影响及机制[J]. 中国药房, 2021, 32(24): 3000-3007.
- [责任编辑 孙丛丛]

·书讯·

消毒供应中心对外来器械精准管理模式的运用

——评《外来医疗器械管理实用手册》

消毒供应中心是向医院各科室提供各类消毒产品的供应站,其工作质量直接关系到医疗质量、患者生命安全和院内感染的发生。加强对消毒供应站的管理是非常必要的。准确的管理,有助于加强卫生服务中心的管理。该系统建立在量化管理的基础上,注重精确、量化、流程、格式化的管理模式。这对于改变医院理念、提升精准医疗服务起到了很大的作用,应加强手术管理确保手术安全,消毒供应中心工作人员充分认识到自身工作的重要性和严谨性。

《外来医疗器械管理实用手册》由彭飞,王世英,张流波主编,上海科学技术出版社2020年5月出版。此书的内容以发问和回答的形式写出,增加了可读性和趣味性,并解答了临床工作中经常遇到外来医疗器械相关的常见问题。涉及了器械的基本知识、管理、清洗、消毒、干燥、检查、取样、包装、存储、发放、转运,以及冲干清洗效果和质量监测的一系列知识,而且附有常用的工作表格和流程图,对文字进行了可视化处理,能够为消毒供应中心人员提供参考,进一步规范精细化管理的程序,与实际情况更加切合。在疫情时期,此书还说明了对于确诊或疑似新冠病毒感染者使用的外来医疗器械处理原则和流程。内容详细论述了对相关人员如何培训,外来器具的完整过程,如何对其进行处理,以及需要注意的问题。此外,还指出了消毒供应中心接收外来医疗器械存在的问题,外来器械清洗消毒灭菌的管理和医院消毒与灭菌的相关认识。外来器械是由器械供应商租借给医院的可重复使用的,主要用于植入物相关手术的器械。分为实心类、孔隙率类、管腔类、关节滑动类、锉刀类、钻头类、连接手柄类和试模类等。其特点体积过大,重量过重;增加了局部专项操作器械;多为租用或借用;在全省或全国流动,增加感染风险和医疗安全隐患。精准管理包含精准接收管理、精准清洗消毒管理、精准包装管理、精准消毒操作与检验管理、精准配送管理。清洁后的器具要在包装前进行消毒处理,保证操作人员和患者的安全。常用的消毒方法有物理消毒(利用物理因子杀灭或清除病原微生物)和化学消毒(对于不耐受湿热的器具)。有在灭菌过程中,精确灭菌和检测要有详尽具体的规定,清洗间人员戴一次性外科口罩(或N95防护口罩);先消毒后清洗,再灭菌;在高温、湿度、湿度、温度(55℃±10℃),相对湿度(60℃±10℃),灭菌时间120 min, 8×10⁵ Pa的环氧乙烷灭菌。通常情况下,使用预真空压力蒸汽灭菌器灭菌,在消毒之前要先检查包装是否完好、是否有气体泄漏,然后进行B-D试验,确认无误后才能使用灭菌机,在灭菌机工作温度为134℃时,进行消毒4 min,消毒时记录消毒过程中的温度、压力、时间,在消毒结束后,将消毒结果贴在记录簿上。再对其进行包装、灭菌,做好物理、化学、生物监测;按照储存要求进行贮存和发放,保障疫情防控期间的及时、安全供应。通过对进口医用设备进行精确的管理,可以有效提高进口设备的清洁和灭菌合格率,确保灭菌效果。该模式能够保证医疗机构的安全,保证进口器械的质量,降低手术感染率。由于采用了精确的管理模式,消毒供应中心拥有一套标准化的清洗、包装、消毒流程,以保证卫生设备的洁净与消毒,从某种意义上解决了因进口设备的大量使用而造成的卫生问题。通过这种模式,可以解决其长期“如此不堪”地周转,从而致使其情节不彻底,“劳累负重”没有得到养护的器械损坏现象。

《外来医疗器械管理实用手册》说明在医学的发展过程中,必须不断地更新护理观念和管理观念,把外国设备的使用频率提高,并把其纳入到消毒供应中心的管理之中,制定必要的管理体系,按照规范的程序进行外来清点和消毒,加强对卫生工作的管理。医疗器械的管理工作,可以有效地提高生产效率、效益、减少存货和其他原因造成的资源浪费、防止过期、降低医院耗材的费用,创造了无法估量的经济效益。

(作者王巧娣,绍兴市上虞人民医院,浙江 绍兴 312300)