

# 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

张雪辰<sup>1</sup>, 王镁<sup>2\*</sup>

(1. 辽宁中医药大学, 沈阳 110032; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 沈阳 110032)

**[摘要]** 中药药对是中医临证方剂配伍中画龙点睛之所在,目前关于中药治疗糖尿病肾病的相关研究较多,但主要聚焦在疗效观察和处方总结等方面,缺乏对中药作用机制的深入研究和归纳总结。中药药对与方剂相比化学成分少、组方形式单一、作用机制简单、干扰因素较少等。近年来中医在应用药对治疗糖尿病肾病方面积累了丰富的临床实践经验,不少研究者十分注重组方配伍时药对的应用及其作用规律,通过药对配伍实现多方面的优化组合,进一步提高中药复方的治疗效果。为了明确中药药对治疗糖尿病肾病的作用途径及靶点,本文通过系统地查阅和整理国内外相关文献资料,拟对近10年来经临床观察与动物实验证实对糖尿病肾病确有疗效的,以中医临证分型具有“调补脾肾”“利水渗湿”“活血化瘀”和“收敛固涩”功效的四类药对的组成规律及现代实验研究现状进行整理分析,总结其配伍原则与药物的化学成分、药代动力学变化及药对各中药不同配伍比例时化学成分的变化规律,以期为进一步的应用、研究及开发提供参考。

**[关键词]** 糖尿病肾病; 药对; 作用机制; 研究进展

**[中图分类号]** R2-0;R22;R285.5;R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)09-0228-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20190709

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181217.0955.005.html>

**[网络出版时间]** 2018-12-18 10:29

## Research Progress on Pharmacological Effect and Clinical Application of Traditional Chinese Medicinal Pair in Treatment of Diabetic Nephropathy

ZHANG Xue-chen<sup>1</sup>, WANG Mei<sup>2\*</sup>

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shenyang 110032, China;

2. The Affiliated Hospital of Liaoning University of TCM, Shenyang 110032, China)

**[Abstract]** Medicinal pair is the cornerstone in compatibility of traditional Chinese medicine prescriptions in clinical application. At present, there are many related studies on Chinese medicine for diabetic nephropathy, but they mainly focus on efficacy observation and prescription summary, lacking in-depth study and summary of the mechanism of action of traditional Chinese medicine (TCM). As compared with prescriptions, Chinese medicinal pair has fewer chemical components, a single form, simple mechanism of action, and fewer interference factors. In recent years, TCM has accumulated rich clinical practice experience in the treatment of diabetic nephropathy. Many researchers pay great attention to the application of medicinal pairs in the compatibility of prescriptions and their action rules. Through the compatibility of medicinal pairs, the optimized combinations can be achieved from various aspects to further improve the therapeutic effect of TCM compound. In order to clarify the ways and targets of Chinese medicinal pairs in treatment of diabetic nephropathy, relevant articles at home and abroad were

**[收稿日期]** 20180907(009)

**[基金项目]** 辽宁省自然科学基金项目(201602493)

**[第一作者]** 张雪辰,在读硕士,从事中西医结合治疗内分泌代谢疾病的应用基础与临床研究, Tel: 024-31961191, E-mail: zhang\_xc@foxmail.com

**[通信作者]** \*王镁,博士,主任医师,从事中西医治疗内分泌代谢疾病的应用基础与临床研究, Tel: 024-31961191, E-mail: wm896464@163.com

systemically reviewed in this paper. For the clinical observation and animal experiments of the past 10 years, four types of medicines with "invigorating the spleen and the kidney", "clearing damp and promoting diuresis" "activating blood and removing stasis" and "securing and astringing" with curative effect for diabetic nephropathy, were mentioned in this article. The composition rules and the progress of experimental researches of these medicinal pairs were analyzed, while the compatibility principles, chemical compositions, and pharmacokinetic changes of the medicinal pairs were summarized to provide some references for their further application, researches and development.

[Key words] diabetic nephropathy; medicinal pair; mechanism of action; research progress

糖尿病肾病中医虽无本病病名,但对其的认识历史悠久,《圣济总录》云“消渴病久,肾气受伤,肾主水,肾气虚衰,气化失常,开阖不利,能为水肿”。糖尿病肾病属消渴病变证,可归为“水肿”“虚劳”“尿浊”等范畴<sup>[1]</sup>。《扁鹊心书》言“消渴虽有上中下之分……盖肾为津液之原,脾为津液之本,本原亏而消渴之证从此致矣”,指出脾肾亏虚与消渴病发病之间的因果关系。而《太平圣惠方》中“饮水随饮随小便,味甘而白浊,腰腿消瘦者消肾也,皆五脏精液枯竭,经络血涩,荣卫不行,热气留滞遂成斯疾也”,亦指出瘀血是消渴病肾病重要的病理产物及致病因素。故而调整阴阳,补脾益肾兼活血利水是糖尿病肾病的主要治法。

中药药对又称对药、姐妹药,即相对固定的两味药的配伍形式,两药相互依赖、相互制约,合理应用能够起到协同作用,或可减弱不良反应加强疗效<sup>[2-3]</sup>。《千金方》提到:“凡欲为大医者,必须谙《素问》……《本草》《药对》”,强调了药对在临证中的重要性<sup>[4]</sup>。药对组成虽然简单,但具备中药配伍的基本特点,被誉为是沟通单味药与复方药的桥梁。药对的应用历史可以追溯至春秋战国时期,《黄帝内经》中已有半夏、秫米药对的记载。明确收载药对临床应用的古籍众多,如《伤寒论》《太平圣惠方》《普济局方》等<sup>[4-5]</sup>。目前临床上有很多的经典案例都已证明药对具有较好的疗效,并且大量现代研究证实药对具有多靶点、多层面,多途径调控相关信号通道等作用<sup>[6-8]</sup>,为药对的使用提供了有力的理论和现代科学依据。目前经统计学分析归纳出能够治疗糖尿病肾病的药对近 30 对<sup>[9]</sup>,本文列举出当前中医临床常用于治疗糖尿病肾病的,具代表性的调补脾肾、利水渗湿、活血化瘀以及收敛固涩 4 类共 9 种药对,以期为临床应用药对治疗糖尿病肾病提供新的思路,为促进上述药对的临床应用及进一步开发提供参考。

## 1 调补脾肾药对研究

“消渴病久,肾气受伤……气化失常,开阖不利,能为水肿”,且《诸病源候论》中提出:“水病无不由脾肾虚所为,脾肾虚,则水妄行,盈溢肌肤而令身体肿满”,表明脾肾在消渴病中具有重要地位。消渴日久导致脾肾虚衰,脾虚则运化无权,土不制水,肾虚则蒸腾气化失司,致水湿内停,水液代谢障碍而出现水肿、蛋白尿等。常用药对一般有山药-黄芪,黄芪-山茱萸等。

**1.1 山药-黄芪** 施今墨云:“治疗糖尿病,除滋阴清热外,健脾补气实为关键一环……黄芪甘温,入手足太阴气分,补气止消渴,前世医家用之较多。”山药性微涩,为滋阴固肾之良药<sup>[10]</sup>。张锡纯独创玉液汤以黄芪、山药为君,补脾固肾,益气生津,二者一阴一阳,相互促进,一则使脾气升,散精达肺,输布津液以止渴,二则使肾气固,封藏精微以缩尿。临床上用治气不布津,肾虚胃燥之消渴肾病,或者消渴肾虚胃燥、气虚胃燥津伤而症见困倦气短,舌嫩红而干,脉虚细无力等症<sup>[11-12]</sup>。现代研究表明,黄芪山药配伍微粉具有降低肾重/体质量、血糖和血清尿素氮、肌酐水平的作用,并且能够改善肾脏病理学改变,其作用机制可能与提高某些抗氧化酶的活性,发挥抗氧化作用有关<sup>[13-14]</sup>。临床上,张锡纯、施今墨等善用山药-黄芪药对治疗糖尿病肾病疗效显著<sup>[11,15]</sup>。常用剂量为山药煎服 15~30 g,黄芪 9~30 g。

**1.2 黄芪-山茱萸** 黄芪性善动,行于表里内外上下,可补一身之气<sup>[16]</sup>。山茱萸酸涩,《药性论》言其“止月水不定,补肾气,兴阴道,添精髓……止老人尿不节”。张锡纯善用黄芪-山茱萸药对治疗糖尿病肾病<sup>[17]</sup>,现代研究表明,黄芪多糖能下调 JAK/STAT 信号通路,可促进高糖诱导的肾小管上皮细胞增殖,抑制细胞凋亡及转分化<sup>[18-19]</sup>。山茱萸能抑制糖尿病肾病大鼠肾脏中转换生长因子- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ )/Smads 信号传导通路的激活,抑制肾小球硬化、肾间质纤维化及肾细胞的凋亡,减少肾脏损伤<sup>[20-21]</sup>。

另有研究显示,黄芪-山茱萸药对能够减少肾炎小鼠尿蛋白种类尤其是大分子蛋白,使尿蛋白谱趋近于正常对照组的图谱<sup>[22]</sup>。张敏等<sup>[23]</sup>应用黄芪-山茱萸药对为基础的组方,治疗气阴两虚型糖尿病肾病,收效颇佳。常用剂量为黄芪煎服 9~50 g<sup>[24]</sup>,山茱萸煎服 15~30 g。

## 2 利水渗湿药对研究

中医对消渴病易导致水肿的发生早有认识,《圣济总录》云:“消渴病多转变”,而《外台秘要》中指出:“其久病变或发痈疽或为水肿。”消渴病水湿内停临床可表现为水肿、小便不利、泄泻、脘痞腹胀、胸闷气短等症。利水渗湿药物有茯苓、泽泻、猪苓、白术、白扁豆、车前子等;其中茯苓-泽泻、白术-白扁豆为典型的治疗水饮内停的消渴肾病药对。

**2.1 茯苓-泽泻** 茯苓归脾、肾、心经,《本草衍义》称其“行水之功多,益心脾不可阙也”。泽泻据《本草纲目》记载:“气平,味甘而淡,淡能渗泄,气味俱薄,所以利水而泻下”,《药品正义》称其为“利水第一良品”。现代研究表明,茯苓素具有和醛固酮相似的化学结构,抑制了肾小管对 Na<sup>+</sup> 的重吸收和 K<sup>+</sup> 的排泄,提高尿中 Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> 值,具有利尿作用,并且能够降低血糖水平<sup>[25]</sup>,且茯苓多糖具有还原性的半缩醛羟基,该基团与活性氧自由基发生氧化还原作用,与 OH 氢原子结合成水有关,能够抑制慢性肾脏间质纤维化,延缓肾衰进展<sup>[26-27]</sup>。另有研究显示泽泻多糖具有显著调节糖尿病大鼠糖脂代谢的作用,其机制与提高肝脏 Adipo R2,过氧化物酶体增殖激活受体 α(PPARα) mRNA 和蛋白表达水平相关,并对糖尿病并发症和肝脏组织脂肪积累具有一定的防治作用<sup>[28-29]</sup>。以茯苓-泽泻药对为基础的五苓散<sup>[30]</sup>为临床所常用。敬仁芝等<sup>[30]</sup>运用五苓散联合罗格列酮治疗糖尿病肾病患者 34 例,总有效率 94.1%;刘晓翔等<sup>[31]</sup>运用五苓散合五皮饮治疗糖尿病肾病患者 27 例,总有效率 92.6%。常用剂量为茯苓煎服 10~15 g,泽泻煎服 6~10 g。

**2.2 白术-白扁豆** 白术-白扁豆药对是参苓白术散中的经典药对。《医学启源》云白术“除湿益燥,和中益气”。白扁豆有健脾化湿,和中消暑,解毒的功效。另有文献指出白扁豆多糖对超氧阴离子自由基和羟基自由基有不同程度的清除作用,并可使超氧化物歧化酶(SOD),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等的活力提高,提高小鼠抗氧化能力<sup>[32-33]</sup>。二药合用,对脾虚湿盛,运化失常之食少便溏或泄泻,水肿小便不利,头重身倦一类的糖尿病肾病具有

良好的疗效。临床上糖尿病肾病水肿的发病特点常为脾肾不足,水湿内停,白术-白扁豆药对的健脾利湿功用常配合黄芪、党参片、金樱子、芡实等益气补肾涩精来加强疗效,目前为该证所常用<sup>[34]</sup>。常用剂量为白术煎服 6~12 g,白扁豆煎服 9~15 g。

## 3 活血化瘀药对研究

中医认为瘀血始终贯穿糖尿病肾病病程始终,《临证指南医案·三消》云:“三消之证,虽有上中下之分,其实不越阴亏阳亢,津枯血竭,致血液循环受阻而成血瘀”,而《血证论》中提出:“血病不离乎水”“血积既久,其水乃成”,故临床上活血和络法在糖尿病肾病治疗中具有极其重要的地位。消渴后期,阴损及阳,出现阴阳俱虚之变化,因虚而致瘀,瘀血又可致病,日久化毒,毒伤肾络,加重病情<sup>[35]</sup>。常用药物一般有桃仁、红花、当归、赤芍、丹参、三七粉、牛膝、川芎、鸡血藤等。

**3.1 桃仁-红花** 桃仁-红花药对是中药治疗活血化瘀类疾病的经典配伍,最早出自《医宗金鉴》中的桃红四物汤,其代表方剂还有血府逐瘀汤、桃仁红花煎等。中医认为,桃仁善苦泄破瘀,为多种瘀血症所必须,又能润燥滑肠,止咳平喘。红花善活血调经,祛瘀止痛,为治癥瘕积聚、跌打损伤、心腹瘀阻疼痛之常品。二药合用,活血通经,去瘀生新,消肿止痛之力增强。现代研究显示,桃仁红花药对能降低整合素连接激酶(ILK),纤维连接蛋白(FN),α-平滑肌激动蛋白(α-SMA)的表达,升高钙黏附蛋白 E(E-cadherin)的表达,进而延缓肾间质纤维化进展<sup>[36]</sup>。临床上,于笑艳等<sup>[37]</sup>对应用血府逐瘀片的糖尿病肾病患者治疗后尿蛋白及相关炎症因子变化情况进行了分析,结果显示患者 24 h 尿蛋白定量(UPQ)和血清 BUG 水平均较治疗前明显降低,且肿瘤坏死因子-α(TNF-α),单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)等相关炎症因子水平也有所下降。刘彦晶<sup>[38]</sup>针对糖尿病肾病“因虚致瘀,久病致瘀”的病理特征,应用桃仁红花煎治疗早期糖尿病肾病以达到益气养阴,活血化瘀,改善和恢复肾小球功能的目的。戴林<sup>[39]</sup>运用以桃仁-红花药对组成的益肾活血汤,治疗脾肾亏虚,络脉瘀阻型糖尿病肾病,疗效颇佳。现代动物实验研究表明,桃仁与红花按照 4:3 是其最佳配比<sup>[40]</sup>。常用剂量为桃仁宜捣碎入煎 5~10 g,红花煎服 3~10 g。

**3.2 丹参-川芎** 丹参能活血止痛,去瘀生新,其作用平和,活血而不伤正,前人有“一味丹参散,功同四物汤”之说。川芎,上行头目,下行血海,中开

郁结,旁通脉络,善治血瘀气滞诸证。现代研究表明丹参多酚酸盐能有效改善早期糖尿病肾病患者肾血管内皮功能,降低机体炎症反应<sup>[41-42]</sup>。吕仁和善用两者配伍治疗糖尿病肾脏病及肾病综合症<sup>[43]</sup>。潘险峰等<sup>[44]</sup>以丹参川芎嗪注射液联合黄芪注射液治疗早期糖尿病肾病,证明其能够有效改善患者中医症候,改善肾脏功能,降低尿微量白蛋白排泄率(UAER),尿白蛋白/肌酐比值(UACR), $\beta_2$ -微球蛋白( $\beta_2$ -MG)水平与血清白介素(IL)-6, IL-18, TNF- $\alpha$ 等炎症因子水平,临床治疗效果明显。谈晓琴等<sup>[45]</sup>以丹参-川芎药对为基础自拟“益气养阴活血通络方”治疗38例糖尿病肾病患者,总有效率为86.8%。常用剂量,丹参煎服10~15g,川芎煎服3~10g。

**3.3 当归-赤芍** 中医认为,当归能补血活血,乃血中圣药,主治血虚诸证。《本草经疏》言:“赤芍药,主破散,主通利,专入肝家血分。”祝谌予认为糖尿病慢性并发症乃本虚标实之证,气阴两伤、脾肾阳虚、阴阳两虚为本,瘀血阻络、痰浊水湿等为标,辨证为气滞血瘀者应加当归-赤芍以行气活血化瘀<sup>[46]</sup>。吕仁和在此基础上提出“微型癥瘕”理论,认为消渴病日久,耗气伤阴,复加以痰、热、郁、瘀互结于肾之络脉,逐步使肾体受损,肾用失司,终致肾元虚衰,其中血瘀贯穿于病程始终,治疗上在应用益气养阴药的同时,更加注重应用当归-赤芍等清热活血之品,体现“通、清”的基本思路<sup>[47]</sup>。以当归-赤芍药对为经典的经典方剂有补阳还五汤、血府逐瘀汤等。王涓涓等<sup>[48]</sup>运用补阳还五汤合小陷胸汤治疗43例糖尿病肾病患者,总有效率为87.8%。当归-赤芍药对为临床所常用,有待进一步细化药理实验研究。常用剂量为当归煎服6~12g,酒炒可增强活血通经之力<sup>[49]</sup>,赤芍煎服6~12g。

#### 4 收敛固涩药对研究

收敛固涩药物为临床治疗糖尿病肾病的常用药对,此类疾病多久治不愈,最终导致脾虚失于升清,肾虚失于固摄而出现水肿、蛋白尿、纳差腹泻、夜尿频多等一派气虚失固的表现。针对此症,固涩之药必不可少,取其平和之性、酸涩之味,行于五脏六腑,收敛正气,增加机体的约束力,防止精、气、血、津液肆意耗散、流失<sup>[50]</sup>。常用代表性药对有金樱子-芡实、乌梅-五味子等。

**4.1 金樱子-芡实** 金樱子-芡实的配伍始见于《洪氏集验方》,水陆二仙丹为该药对临床应用制剂。“水陆”指两药生长环境,金樱子长于山上,主人

肾经,能固精缩尿,涩肠止泻;芡实生于水中,主人脾、肾经,擅健脾止泻,益肾固精。两药相合,酸以收之,甘以缓之,酸甘化阴,养阴收涩,有益肾滋阴、收敛固摄之功。临床上以水陆二仙丹化裁的加减方常用于治疗脾不摄精和肾不藏精致精微下泄出现蛋白尿等症,疗效显著<sup>[51-52]</sup>。现代实验研究表明,金樱子-芡实药对对肾脏有良好的保护作用,金樱子、芡实中含有丰富的多糖,具有降低血糖及糖化血红蛋白水平、改善血脂紊乱、抗氧化应激等功能<sup>[53-54]</sup>。对阿霉素致肾病大鼠药效研究显示,水陆二仙丹水提取液能够降低24hUPQ,尿免疫球蛋白G(IgG),白蛋白(ALB)和 $\beta_2$ -MG定量,减轻肾小球基底膜增厚、局部系膜细胞增生及改善肾小管细胞结构紊乱<sup>[55]</sup>。《医方论》云其“能涩精固气,但力量甚薄,尚需加味”,故该药对常配合益气补肾等中药来加强疗效。用量方面,根据《洪氏集验方》记载金樱子与芡实常按1:1配伍。常用剂量为金樱子煎服6~12g,芡实煎服6~12g。

**4.2 五味子-乌梅** 《本草求真》云:“乌梅,酸涩而温……入肺则收,入肠则涩……无不因其收敛之性”,有敛肺涩肠、生津止渴、驱虫止痢之效。而《本草备要》言五味子“性温,五味俱全,酸咸为多,故专收敛肺气而滋肾水,益气生津……强阴涩精”。现代研究表明五味子提取物对链脲佐菌素(STZ)诱导的实验性糖尿病大鼠有肾脏保护作用,其机制可能与抗氧化应激、提高基质金属蛋白酶-2(MMP-2)活性、抑制基质金属蛋白酶抑制因子-2(TIMP-2)表达从而改善基质降解有关<sup>[56-57]</sup>。《伤寒论》中记载着乌梅制剂用于改善消渴病患者水肿、口渴、疲乏无力等症<sup>[58]</sup>。高天舒以五味子-乌梅药对为基础自拟方治疗气阴两虚兼血瘀型糖尿病肾病取得了肯定的疗效<sup>[59]</sup>。目前针对该药对提取物的动物实验尚未见报道,或可进行下一步药理学研究。常用剂量为五味子煎服10~20g,乌梅煎服10~20g。

#### 5 小结

过去人们对中药药对的研究仅是基于宏观层面,随着现代分子生物技术、基因组学及蛋白组学等手段的进步,为中药药对研究提供了广阔的前景<sup>[60]</sup>。目前,中药的研究多集中在单味药及其有效成分,而对复方中药作用机制的研究,特别是在细胞、分子水平上的阐释较少,这可能与中药复方成分复杂多样性有关。中药药对药少力专,搭配灵活,具有复方配伍的最基本特点。中药药对及其有效成分通过多种作用途径用于治疗糖尿病肾病有良好

疗效,药对及其有效成分协同作用可通过调控相关信号通路,拮抗氧化应激,减轻炎症级联反应,抑制肾小球硬化、肾间质纤维化及肾细胞的凋亡,从而实现改善糖尿病肾病的作用。中药药对及其有效成分

的多靶点、多层面、多途径、多环节抗糖尿病所致肾损伤的作用机制,为糖尿病肾病防治的深入研究提供了新的思路与方法。4 类药对其治疗糖尿病肾病的作用机制及常用剂量总结见表 1。

表 1 四类药对治疗糖尿病肾病作用机制及常用剂量

Table 1 Mechanism and dosage of four types of medicinal pair in treatment of diabetic nephropathy

功效	药对组成	作用机制	常用剂量	参考文献
调补脾胃	山药-黄芪	提高抗氧化酶的活性,降低肾重/体质量、血糖和血清尿素氮、肌酐水平的作用,改善肾脏病理学改变	山药煎服 15 ~ 30 g, 黄芪 9 ~ 30 g	[13-14]
	黄芪-山茱萸	下调 JAK/STAT 信号通路,可促进高糖诱导的肾小管上皮细胞增殖,抑制细胞凋亡及转分化。抑制肾脏中 TGF- $\beta_1$ /Smads 信号传导通路的激活,抑制肾小球硬化、肾间质纤维化及肾细胞的凋亡,减少肾脏损伤	黄芪煎服 9 ~ 50 g, 山茱萸煎服 15 ~ 30 g	[18-21, 24]
利水渗湿	茯苓-泽泻	提高肝脏 Adipo R2, PPAR $\alpha$ mRNA 和蛋白表达水平,抑制肾小管对 Na <sup>+</sup> 的重吸收和 K <sup>+</sup> 的排泄,提高尿中 Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> 值。与活性氧自由基发生氧化还原作用,与 OH 氢原子结合成水,抑制慢性肾脏间质纤维化,延缓肾衰进展	茯苓煎服 10 ~ 15 g, 泽泻煎服 6 ~ 10 g	[25-29]
	白术-白扁豆	清除超氧阴离子自由基和羟基自由基,提高 SOD, GSH-Px 等的活力,提高抗氧化能力	白术煎服 6 ~ 12 g, 白扁豆煎服 9 ~ 15 g	[32-33]
活血化痰	桃仁-红花	降低 ILK, FN, $\alpha$ -SMA 的表达,升高 E-cadherin 的表达,降低 TNF- $\alpha$ , MCP-1 等相关炎症因子水平,延缓肾间质纤维化进展	桃仁宜捣碎入煎 5 ~ 10 g, 红花煎服 3 ~ 10 g	[36]
	丹参-川芎	降低尿 UAER, UACR, $\beta_2$ -MG 水平与血清 IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$ 等炎症因子水平,改善肾血管内皮功能,降低机体炎症反应	丹参煎服 10 ~ 15 g, 川芎煎服 3 ~ 10 g	[41-42]
	当归-赤芍	有待进一步细化药理实验研究	当归煎服 6 ~ 12 g, 酒炒可增强活血通经之力, 赤芍煎服 6 ~ 12 g	[49]
收敛固涩	金樱子-芡实	降低 24 hUPQ, 尿 IgG, ALB 和 $\beta_2$ -MG 定量,减轻肾小球基底膜增厚,局部系膜细胞增生及改善肾小管细胞结构紊乱	金樱子煎服 6 ~ 12 g, 芡实煎服 6 ~ 12 g	[55]
	五味子-乌梅	抗氧化应激,提高 MMP-2 活性,抑制 TIMP-2 表达,改善基质降解	五味子煎服 10 ~ 20 g, 乌梅煎服 10 ~ 20 g	[56-57]

综上所述,中药药对用于治疗糖尿病肾病的研究可通过多种途径调控,为中医药研究工作者在探索中药药对调控作用靶点研究提供基础理论支撑。为发现中药药对剂量范围及不同配比达到的增效减毒作用及调节的新靶点、新的信号通路提供研究基础,同时开拓药对在分子机制方面治疗糖尿病肾病的探索、为中医药的精细化治疗提供了研究方向,同时新靶点、新通路的发现也将对中药药对靶向治疗及现代化产生重要的影响<sup>[8,61]</sup>。尽管目前关于中药药对治疗糖尿病肾病的研究已经渗透到了分子、蛋白组学等层面,但尚缺乏大样本,大数据的研究。随着各项新技术的应用以及微观辨证的发展,应从多角度、多层次综合研究中药药对微观变化实质,并不断创新与发展研究思路和方法。今后应加强对药对的研究从细胞、分子基因及蛋白水平深入开展,广泛探索其治疗糖尿病肾病的作用机制,开展对药对

更好的评价方法,为临床实践提供参考依据,以及以药对为基础挖掘更好的新药,这些都是亟待解决的新问题。

[参考文献]

[1] 牟新,周迪夷,庄爱文,等. 2 型糖尿病和糖尿病肾病人群的中医证候演变规律[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(9): 3707-3710.

[2] 刘松涛. 药对临床应用浅析[J]. 中医药信息, 2017, 34(1): 46-48.

[3] 宋佳,高晓霞,田俊生,等. 中药药对配伍机制的现代研究[J]. 中草药, 2017, 48(21): 4367-4374.

[4] 徐浩,汪洋鹏,楼招欢,等. 中医治疗失眠病症常用中药药对研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(2): 693-696.

[5] 段煜,裴科,蔡皓,等. 以黄芪-山茱萸治疗糖尿病肾病为例探究药对研究的新策略[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(21): 3919-3926.

- [ 6 ] 杨鸿珠, 龚雨萍. 中药药对的研究进展与思考[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(2): 218-220.
- [ 7 ] 毛冬雪, 祝美珍, 齐景馨, 等. 中药药对及其有效成分抗脑缺血损伤的研究进展[J]. 中草药, 2018, 49(13): 3162-3165.
- [ 8 ] 庞婷, 麦蓝尹, 陈勇, 等. 中药药对配伍的化学成分变化研究进展[J]. 中药材, 2015, 38(11): 2429-2434.
- [ 9 ] 苏镜旭, 蔡寸, 张蕾, 等. 基于中医传承辅助系统治疗糖尿病肾病方剂用药规律分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(1): 34-37.
- [ 10 ] 周滢, 舒承倩, 唐欣, 等. 山药和黄芪的临床配伍意义分析及应用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(9): 1332-1333.
- [ 11 ] 秦铮然, 张瑞冬, 王东. 张锡纯论治消渴特色探析[J]. 浙江中西医结合杂志, 2017, 27(8): 718-719.
- [ 12 ] 张焕, 王玉龙, 刘秋燕, 等. 黄芪药对在方剂配伍中的应用分析[J]. 中医药导报, 2016, 22(16): 52-54.
- [ 13 ] 李晓晶, 刘瑾, 隋在云. 黄芪和山药配伍微粉对糖尿病肾病大鼠的保护作用[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(1): 46-48.
- [ 14 ] 苏维娜, 李晓晶, 隋在云, 等. 黄芪和山药配伍微粉对糖尿病肾病大鼠抗氧化能力的影响[J]. 河南中医, 2017, 37(10): 1735-1737.
- [ 15 ] 史丽伟, 倪青. 当代名医辨治糖尿病用药经验举隅[J]. 河北中医, 2018, 40(2): 165-169, 186.
- [ 16 ] 杜成昊, 万浩芳, 张宇燕, 等. 黄芪古今应用规律探析[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(5): 1102-1105.
- [ 17 ] 刘健. 张锡纯对药[M]. 北京: 人民军医出版社, 2009.
- [ 18 ] 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.
- [ 19 ] 李承德, 王煜, 曲敬蓉, 等. 黄芪多糖对糖尿病大鼠肾脏 TGF- $\beta_1$ /Smads 信号通路的影响[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(4): 512-516.
- [ 20 ] 陈丹, 黄平, 华健, 等. 山茱萸颗粒对糖尿病肾病大鼠 TGF- $\beta_1$ /Smad3 通路的影响[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(5): 1173-1175, 1223.
- [ 21 ] 黄平, 陈丹, 华健, 等. 山茱萸颗粒对糖尿病肾病大鼠 TGF- $\beta_1$ /Smad7 通路的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(9): 762-764, 847.
- [ 22 ] 黄黎明, 石晓强, 梁恒. 黄芪、山茱萸对肾炎小鼠尿蛋白谱的影响[J]. 中国中药杂志, 2007, 31(13): 1324-1328.
- [ 23 ] 张敏, 林碧莹, 林小堃. 参芪地黄汤联合缬沙坦治疗早期糖尿病肾病(气阴两虚型)临床观察[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(7): 3206-3208.
- [ 24 ] 张林, 林轶群, 傅延龄. 历代黄芪临床用量分析[J]. 中医杂志, 2015, 56(6): 518-521.
- [ 25 ] 田婷, 陈华, 殷璐, 等. 茯苓和茯苓皮水和乙醇提取物的利尿作用及其活性成分的分离鉴定[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2014, 28(1): 57-62.
- [ 26 ] 张慧儒, 吕会新, 康希, 等. 茯苓多糖抗 2 型糖尿病肾病大鼠肾间质纤维化作用研究[J]. 当代医学, 2016, 22(8): 1-2.
- [ 27 ] 黄聪亮, 郑佳俐, 李凤林, 等. 茯苓多糖对 2 型糖尿病小鼠肾组织抗氧化能力及 Bax, Bcl-2 蛋白表达影响[J]. 食品与生物技术学报, 2016, 35(1): 82-88.
- [ 28 ] 钱增堃, 崔凡, 凌云熹, 等. 泽泻多糖对糖尿病大鼠肝脏糖脂代谢的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(11): 117-125.
- [ 29 ] 张明丽, 陈吉全, 周新强. 泽泻多糖对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗及脂代谢紊乱的改善作用及机制研究[J]. 中国药房, 2018, 29(1): 42-45.
- [ 30 ] 敬仁芝, 冯静, 郭文利, 等. 五苓散辅助罗格列酮治疗糖尿病肾病的临床疗效观察[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(4): 176-178.
- [ 31 ] 刘晓翔, 王晖, 赵凯声, 等. 五苓散合五皮饮加味治疗糖尿病肾病水肿 27 例[J]. 河南中医, 2015, 35(12): 2899-2901.
- [ 32 ] 卢金清, 蔡君龙, 戴艺, 等. 白扁豆的研究进展[J]. 湖北中医杂志, 2013, 35(12): 77-79.
- [ 33 ] 姚于飞, 胡国柱, 高幼奇, 等. 白扁豆多糖抗神经细胞缺氧性坏死与凋亡[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(3): 58-62.
- [ 34 ] 王志高. 加味参苓白术散治疗脾肾气虚兼瘀型早期糖尿病肾病 25 例疗效观察[J]. 河北中医, 2012, 34(9): 1339-1341.
- [ 35 ] 卢洪梅, 吕雄. 糖尿病肾病中医证型研究及其“气虚血瘀”机理探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(4): 388-389.
- [ 36 ] 李小波, 彭榜亚, 杨江权, 等. 桃仁、红花对 UUO 大鼠肾组织 ILK、E-cad、FN 和  $\alpha$ -SMA 表达的影响[J]. 遵义医学院学报, 2017, 40(2): 134-138.
- [ 37 ] 于笑艳, 毕连宝. 血府逐瘀片对糖尿病肾病患者尿蛋白及相关炎症因子的影响[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(1): 199-201.
- [ 38 ] 刘彦晶. 桃仁红花煎加减治疗早期糖尿病肾病 30 例临床观察[J]. 中国中医药科技, 2007, 14(3): 208-209.
- [ 39 ] 戴林. 戴林·益肾活血汤[J]. 江苏中医药, 2014, 46(5): 23.
- [ 40 ] 彭放, 邢杨波, 唐伟良, 等. 桃仁、红花不同配比的血府逐瘀汤后处理对缺血再灌注心肌保护的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(4): 783-785.
- [ 41 ] 王琳琳, 冯佳莉, 刘俊芬, 等. 丹参多酚酸盐在糖尿病

- 肾病治疗中的临床研究[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(6): 654-656, 661.
- [42] 陈军, 周海舟, 王育林, 等. 丹参多酚酸盐联合氯沙坦钾对老年糖尿病肾病相关因素的影响[J]. 西部医学, 2018, 30(10): 1451-1455, 1461.
- [43] 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.
- [44] 潘险峰, 袁仲飞, 黄国威, 等. 丹参川芎嗪注射液联合黄芪注射液对早期糖尿病肾病患者尿 UAER、UACR、 $\beta_2$ -MG 及血清 IL-6、IL-18、TNF- $\alpha$  的影响研究[J]. 陕西中医, 2018, 39(7): 910-912.
- [45] 谈晓琴, 张玉福, 孙斌, 等. 益气养阴活血通络方治疗早期糖尿病肾病临床研究[J]. 陕西中医, 2017, 38(12): 1711-1713.
- [46] 史丽伟, 倪青. 当代名医辨治糖尿病用药经验举隅[J]. 河北中医, 2018, 40(2): 165-169, 186.
- [47] 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.
- [48] 王涓涓, 邵岩, 韩向莉, 等. 小陷胸汤合补阳还五汤治疗早期糖尿病肾病临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(21): 152-156.
- [49] 李硕, 李敏. 炮制对当归质量影响的研究概述[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(12): 2986-2989.
- [50] 席崇程, 张杰, 高先阔, 等. 从《新方八阵·固阵》浅窥张景岳固涩之道[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(3): 942-944.
- [51] 郭慧玲, 陈秋, 杨鸿雁, 等. 水陆二仙丹加减治疗糖尿病肾病医案 1 则[J]. 黑龙江中医药, 2014, 43(6): 12-13.
- [52] 陈龙. 水陆二仙丹加减方治疗早期糖尿病肾病临床观察[J]. 中国医学创新, 2017, 14(34): 111-114.
- [53] 周钰娟, 廖前进, 罗玉平, 等. 金樱子提取液对糖尿病肾病大鼠的肾脏保护作用[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(36): 7019-7024.
- [54] 邓翀, 张化为, 姜祎, 等. 五味子、金樱子、山茱萸抗 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢的比较[J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(4): 568-574.
- [55] 金劲松, 盛磊, 姜楠, 等. 水陆二仙丹对阿霉素肾病大鼠蛋白尿影响的实验研究[J]. 湖北中医药大学学报, 2013, 15(1): 14-17.
- [56] 杨江辉, 孙成博, 耿嘉男, 等. 五味子提取物对糖尿病大鼠肾脏组织中基质金属蛋白酶表达的影响及其肾脏保护作用[J]. 吉林大学学报: 医学版, 2017, 43(3): 512-517, 667.
- [57] 皮子凤, 门丽慧, 张静, 等. 五味子治疗大鼠糖尿病肾病作用机制的血清代谢组学研究[J]. 分析化学, 2015, 43(2): 169-175.
- [58] 阮泓莅, 邹欣蓉, 刘琼, 等. 乌梅制剂对 2 型糖尿病作用的研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(9): 1145-1148.
- [59] 王彤瑞. 高天舒教授治疗气阴两虚兼痰瘀型糖尿病肾病的用药规律[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2017.
- [60] 李欢, 苗明三. 自噬及中医药调控自噬在治疗和防治疾病中的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(20): 200-207.
- [61] 王嘉俊, 李双蕾, 李梦瑶. 中药药对的现代认识与研究[J]. 中医杂志, 2016, 57(8): 701-704.

[责任编辑 周冰冰]