

glucose index is associated with symptomatic coronary artery disease in patients in secondary care[J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1):89. DOI: 10. 1186/s12933-019-0893-2.

- [33] Jin JL, Cao YX, Wu LG, et al. Triglyceride glucose index for predicting cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(11): 6137-6146. DOI: 10. 21037/jtd. 2018. 10. 79.
- [34] Okamura T, Hashimoto Y, Hamaguchi M, et al. Triglyceride-glucose index is a predictor of incident chronic kidney disease; a population-based longitudinal study[J]. Clin Exp Nephrol, 2019, 23(7):948-955. DOI: 10. 1007/s10157-019-01729-2.
- [35] Yan ZC, Yu DH, Cai YM, et al. Triglyceride glucose index predicting cardiovascular mortality in Chinese initiating peritoneal dialysis; a cohort study[J]. Kidney Blood Press Res, 2019, 44(4):669-678. DOI: 10. 1159/000500979.

- [36] Kitabchi AE, Tempresa M, Knowler WC, et al. Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the diabetes prevention program; effects of lifestyle intervention and metformin[J]. Diabetes, 2005, 54(8): 2404-2414. DOI: 10. 2337/diabetes. 54. 8. 2404.
- [37] Campbell JM, Bellman SM, Stephenson MD, et al. Metformin reduces all-cause mortality and diseases of ageing independent of its effect on diabetes control; a systematic review and meta-analysis[J]. Ageing Res Rev, 2017, 40:31-44. DOI: 10. 1016/j. arr. 2017. 08. 003.
- [38] Jasim S, Smith SA. Review: Metformin is linked to reduced mortality in type 2 diabetes with comorbid CKD and CHF[J]. Ann Intern Med, 2017, 166(8): JC46. DOI: 10. 7326/ACPJC-2017-166-8-046.

(收稿日期:2020-06-19)

中医药防治糖尿病肾病肾脏纤维化的研究进展

曹留洋¹ 余海源²

¹ 山东中医药大学第一临床医学院, 济南 250000; ² 山东中医药大学第一附属医院烟台市中医医院 264000

通信作者: 余海源, Email: wwb18134049954@163. com



开放科学
(资源服务)
标识码(OSID)

【摘要】 肾脏纤维化是糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)、肾小球肾炎、高血压肾病等多种肾脏疾病发生发展乃至进展到终末期肾病的一个主要病理改变,也是引发肾功能不全的重要原因之一。肾脏疾病的进展过程中激活多种细胞因子及信号通路,导致肾小球、肾小管间质的损伤,最终导致肾脏的纤维化。该病发病机制复杂,目前西医尚无有效的治疗措施,近年来中医药对于DN治疗的介入,在延缓DN肾脏纤维化的进程中做出了诸多贡献,本文主要就中西医对于本病的认识、临床治疗DN的一些常用中药的抗肾脏纤维化的药理机制及中药复方制剂在延缓DN肾脏纤维化的治疗机制方面展开综述。

【关键词】 肾脏纤维化; 中药; 中药复方

基金项目: 山东省中医药科技发展计划项目(2017-386)

DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-2390. y20-095

Research advances of Chinese medicine in preventing and treating diabetic nephropathy and renal fibrosis

Cao Liu-yang¹, Yu Hai-yuan²

¹ First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000, China; ² First Affiliated Hospital, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Yantai 264000, China

Corresponding author: Yu Hai-yuan, Email: wwb18134049954@163. com

【Abstract】 Renal fibrosis is a major pathological change in the development and progression of various diseases such as diabetic nephropathy(DN), glomerulonephritis, hypertensive nephropathy and end-stage renal disease. It is also one of the important causes of renal insufficiency. During the progression of renal disease, a variety of cytokines and signal pathways are activated, leading to the injuries of glomerulus and tubulointerstitium and ultimately renal fibrosis. The pathogenesis of renal diseases has remained rather complicated. Currently there is no effective treatment in Western medicine. In recent years, the intervention of traditional Chinese medicine for DN

has made headways to delay the process of DN renal fibrosis. This review focused upon the latest understandings of renal diseases in Chinese and Western medicine. Also discussed were the pharmacological mechanisms of some commonly used Chinese medicines for DN-associated renal fibrosis and the therapeutic principles of Chinese herbal compound preparations in delaying renal fibrosis of DN.

【Key words】 Renal fibrosis; Traditional Chinese medicine; Traditional Chinese medicine compound

Fund program: Shandong Province Traditional Chinese Medicine Science & Technology Development Plan(2017-386)

DOI:10.3969/j.issn.1671-2390.y20-095

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病进展过程中常见的并发症之一,肾脏是常见受损的靶器官之一,造成这一损伤的病因机制可能与体内高糖环境下引发的脂肪代谢紊乱、氧化应激反应增强而加重肾小球的损伤、大量促炎因子被激活、血流动力学改变及遗传等因素相关^[1-2],该病进展的最终结果是导致肾脏纤维化,肾功能受损而进入终末期肾病。

一、中西医对于本病的认识

1. 现代医学对于 DN 肾脏纤维化的认识 肾脏的纤维化是在慢性肾脏疾病进展过程中或泌尿系梗阻性疾病引起正常肾脏细胞受损而引发的肾间质细胞的炎症浸润等一系列复杂的病理变化从而形成肾小管间质的纤维化,这一过程是一种不可逆的、进行性发展的病理变化和最终途径,并最终会导致肾功能的异常^[3-6],现代研究发现肾脏纤维化的主要特征为炎症细胞浸润、肌成纤维细胞激活和大量细胞外基质沉积,并最终破坏正常的肾脏结构,这一过程中涉及多种信号通路及细胞因子的激活和激化,促进炎症因子、生长因子等促纤维化细胞因子的释放,形成肾脏纤维化的局部微环境^[7],糖尿病机体的高糖环境会引起体内转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)等多种促纤维化因子的表达,从而导致肾脏细胞外基质的堆积,刺激肾脏纤维化的改变^[8-9],另外还有众多研究表明,DNA 的甲基化可以推动 DN 肾脏纤维化过程中多种因子表达,如 TGF- β 1 等,与肾脏的纤维化密切相关^[10-11]。还有研究证明上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)在 DN 肾脏纤维化过程中有重要的影响,而 ARAP1-AS2/ARAP1 基因可能通过上调细胞分裂周期蛋白-42-GTP(酶)水平而影响人肾小管上皮细胞的细胞骨架重排和 EMT 过程而影响 DN 肾脏的纤维化^[12]。DN 肾脏纤维化机制复杂,现代医学认为肾脏纤维化是一个不可逆转但是可以延缓的病变过程,该病变过程的快慢与否与原发疾病及继发因素的控制情况相关,目前糖尿病已经成为影响该病发展的重要继发因素之一,现代医学对于 DN 主要采取抗纤维化药物的治疗,同时控制血糖,减少继发因素的损伤,但目前长期治疗效果并不理想^[1]。

2. 中医学对于本病的认识 肾脏纤维化的发生在中医认为是导致肾络癥瘕的形成过程,吕仁和教授提出肾络的功能从某种意义上与肾脏的排泄功能相关,同时提出肾脏病的

根本病机为外感内伤、情志失调、饮食起居失常等相关因素造成人体气血阴阳的失衡,或正气亏虚,或实邪内阻血脉,导致血脉瘀滞,气滞毒留,淤积于肾络而形成微型癥瘕,对肾脏本身造成一定的损伤,进而影响肾功能^[13]。王耀献教授则在吕氏“肾络微型癥瘕”理论的基础上进一步提出“肾络癥瘕聚散”的病因病机理论^[14]。谢程程等^[15]认为三焦气化与三焦相火失常,也会导致肾络痹阻,从而形成肾脏纤维化。关于 DN 肾脏纤维化的形成,李敬林教授在肾络癥瘕的基础上,进一步提出 DN 肾脏纤维化的形成机制与久病毒邪内生,加重肾络损伤相关,毒损肾络是导致 DN 的重要发病机制,同时也是发展至肾脏纤维化的重要机制^[16]。刘玉宁教授则以络病学说为理论基础,将 DN 的病机发展规律总结为“络胀”“络痹”“络积”三个发展阶段,“络积”则相当于 DN 晚期,此时肾脏病理表现为肾小球大面积硬化,并伴有不同程度的肾间质纤维化^[17]。

当代中医临床在肾络癥瘕理论的发展与完善的基础上,不断深入对 DN 肾脏纤维化的认识,对防治 DN 肾脏纤维化的研究不断深入,逐步总结出实用的临床治法理论,遣方用药,在该领域取得了诸多令人满意的临床效果。

二、关于防治 DN 肾脏纤维化的中医治法理论

肾脏纤维化是多种原发与继发性肾脏疾病迁延不愈的最终共同的病理变化, DN 作为临床常见的继发性肾脏疾病,病程缠绵漫长,肾脏纤维化是该病后期重要的病理改变,基于中医理论的深入研究,近年来中医在 DN 肾脏纤维化的临床治疗中提出了较多的治法理论,如刘玉宁教授以“络胀”“络痹”“络积”的“肾态三络理论”为病机规律,总结为 DN 的早、中、晚三期的发展阶段,并提出早期应以滋养阴液,清解内热为主要治法;中期则治以补养气阴,化痰解毒,通瘀散结,除痹通络;晚期应以补肾积为主,配以化痰散瘀,解毒散结,通络除痹,以该理论为指导,确保精准用药,缓解甚至扭转肾脏纤维化态势^[17]。王耀献教授提出 DN 的病机为“内热致癥”,并将该病分为“早、中、晚”三期,早期应以透热消癥为主,中期应以清热消癥为主,晚期因癥瘕的大量形成,此期应以泻浊(热)消癥为主。另外王教授在肾络癥瘕聚散理论基础上提出的和解聚散法在 DN 的分期治疗中也收到了显著的临床疗效,可以有效延缓 DN 肾脏纤维化的进程^[14,18-19]。吕仁和教授^[20]提出的“六对”理论将消渴病肾病

的治疗原则进一步细化,在临床应用中取得了明显的治疗效果,对于防治 DN 肾脏纤维化大有裨益。

众多国医前辈对肾络癥瘕学说不断完善,并提出宝贵的治法理论,为我们在临床上更好地发挥中医防治 DN 肾脏纤维化的作用提供了借鉴经验,同时也为西医临床实验研究的展开提供了指导方向。现代药理学在传统中医治疗思路的基础上对中药及中药复方制剂进行现代药理及临床实验研究,证实了其对纤维化过程中产生的炎症因子、肌成纤维细胞和大量沉积的细胞外基质有明显的抑制作用,从而证实了中医药对于防治 DN 肾脏纤维化所起到的确切疗效。

三、部分单味中药防治 DN 肾脏纤维化的药理研究

根据现代药理学研究显示,临床用于 DN 治疗的多种中药均可通过不同的作用机制对延缓甚至阻断肾脏纤维化的进程起到一定的积极作用,本部分将对临床中治疗 DN 的一些常用中药的抗肾脏纤维化的药理机制进行分类叙述。

1. 补益药 黄芪味甘、性偏温,具有行气利水、托毒排脓、补中益气、升阳举陷等作用,是中医治疗肾脏疾病中常用的补气药,张建军等^[21]通过临床试验研究发现,黄芪注射液对于 DN 患者肾脏状态及纤维化的指标有明显的改善作用。王雅宁^[22]通过动物及细胞实验研究发现,黄芪皂苷的单体成分黄芪甲苷对于抑制 DN 肾间质纤维化具有明显的作用,其作用机制为黄芪甲苷抑制高糖诱导的细胞 α -SMA 的表达及 TGF- β 1/Sma 和 Mad 相关蛋白(drosophila mothers against decapentaplegic protein, Smad)的信号通路活性,从而减轻 EMT,延缓肾间质纤维化。多种实验研究表明黄芪的诸多有效成分均可对肾脏起到保护作用,可以有效地防治 DN 肾脏纤维化。

山茱萸、味酸、性微温,有补益肝肾、收敛固涩等功效,李晨等^[23]通过实验研究发现山茱萸可以通过调节糖尿病大鼠体内骨形态发生蛋白-7Smad3/Smad7/TGF- β 等信号转导通路,下调活性氧、单核细胞趋化蛋白-1、核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)表达和蛋白激酶 B 磷酸化,上调谷胱甘肽表达,降低血肌酐、尿素氮等的含量,从而减轻大鼠模型的肾小管间质损伤,起到逆转肾脏的炎症反应和纤维化的进程。

2. 清热药 葛根味甘、性平,功可升阳止泻、解肌退热,生津止渴,是糖尿病治疗中常用的中药。有实验研究证明葛根提取物葛根素可以在一定程度上降低 DN 大鼠的血糖,可通过降低 24 h 尿蛋白定量、尿素氮、肌酐等指标,保护肾脏功能,同时还可以减轻肾脏病理损伤,通过提高基质金属蛋白酶 9 的表达,抑制细胞外基质的聚集,防治肾脏纤维化,保护肾脏结构^[24]。另外,葛根异黄酮对 DN 患者血清中基质金属蛋白酶家族谱中的蛋白均有下调作用,而且能够抑制 TGF- β 1/Smads 信号通路,达到改善 DN 患者血液流变学的异常情况,以抑制肾脏的纤维化进程^[25]。

桑叶性甘寒、味苦,有疏散风热、清肝明目等功效,有研究证实其主要提取物桑叶多糖对 DN 大鼠的肾脏有明显保护作用,可以抑制肾脏纤维化,其作用机制可能与桑叶多糖

上调 DN 大鼠肾脏组织中的 IRS-1(胰岛素受体底物-1) mRNA 的表达及下调 TGF- β 1 蛋白表达相关,并且桑叶多糖也可以调节体内高糖环境,对于高糖带来的肾损伤也有一定的保护作用^[26]。另外有研究证实桑叶总黄酮防治 1 型糖尿病小鼠肾脏纤维化的机制可能与减少 IV 型胶原蛋白的沉积及抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的激活,进一步阻断 EMT 进程相关,从而防治肾脏纤维化^[27]。

车前草味甘、性寒,有清热、利尿、明目等功用^[28],现代药理学通过对车前草水提取物的研究发现,其对于 DN 模型大鼠的肾脏纤维化的防治机制可能与 p38MAPK 通路受到抑制及 PPAR- γ 通路受到激活有关^[29]。

黄连味苦、性寒,具有清热燥湿、泻火解毒的功效,有研究证明其主要提取物黄连素防治 DN 肾脏纤维化的作用机制之一可能与减少 S1P2 受体表达,抑制以 ERK1/2 和 p38MAPK 为主的 S1P2-MAPK 通路介导的纤维连接蛋白的表达相关^[30]。另外还有研究证明黄连素减轻 2 型 DN 大鼠模型的肾脏纤维化的机制可能与抑制 NF- κ B 的炎症信号通路及调节 TGF- β 与 Smad 信号通路相关^[31]。

土茯苓味甘、淡,性平,有清热解毒、通利关节等功效,王德军等^[32]通过实验研究发现,土茯苓对于 DN 大鼠模型的肾脏病理状态有一定的改善作用,有抑制肾脏 TGF- β 1 的表达和舒张血管的功能,从而减轻肾小球的硬化,防治肾脏纤维化。

大黄味苦、性寒,有泻下逐瘀、清热凉血解毒的功效,现代药理学研究其提取物大黄素对于 DN 小鼠的肾脏保护机制,可能与上调 AMP 依赖的蛋白激酶 α 1 活性,抑制 TLR4/p65 信号通路,从而降低白细胞介素-6(interleukin, IL-6)、IL-18 等促炎因子表达,减少下游促炎因子的释放相关,而抑制肾脏纤维化的进程^[33]。

3. 活血化痰药 姜黄、丹参、鬼箭羽、红花等活血化瘀药在防治 DN 肾脏纤维化的进程中也发挥着重要的作用,姜黄味苦辛,性温,破血力量较强,姜黄素为姜黄的主要提取物,郝洁等^[34]通过研究证明姜黄素抑制 DN 肾脏纤维化的进程可能与抑制肾脏 SphK1-S1P 信号通路相关。还有研究证明姜黄素类似物同样对 DN 小鼠的肾脏纤维化有一定的抑制作用,其作用机制可能为抑制 Twsit 蛋白的表达,从而抑制纤维蛋白的过度表达,以延缓肾脏纤维化进程^[35]。

丹参味苦,性微寒,有活血祛瘀、凉血消痈、养心安神的功效,自古有“一味丹参,功同四物”之说,近年来对于丹参在治疗 DN 方面的药理机制的作用研究中有诸多有价值的发现,如王钦汶等^[36]在实验研究中发现,丹参中的丹参酚酸和丹参酮对 DN 肾脏纤维化进程有明显的抑制作用,其中丹参酚酸可以通过调控 Act-A 蛋白的表达,调节 TGF- β 1 和 MCP-1 炎症因子的水平,同时还可以通过抑制 MAPK 信号通路,减少细胞外基质产生,从而减缓肾脏纤维化进程。丹参酮则可以通过抑制肾脏中另外两种信号通路 TGF- β /Smad 和 NF- κ B 的表达,起到抑制肾脏纤维化和炎症的作用,此外还可以通过下调 Wnt/ β -catenin 信号通路的活性抑

制肾小管上皮细胞向间充质干细胞转化的过程,发挥对肾脏功能的保护作用。

鬼箭羽,古籍《神农本草经》中记载该药性寒,味苦,有活血通经,解毒杀虫之功,现代药理学研究发现其可以降低糖尿病小鼠模型的血糖,抑制 TGF- β 1 的 mRNA 水平,减少细胞外基质的合成,并促进其降解,达到防治肾小球硬化的作用,减轻 DN 肾脏的纤维化程度,防治糖尿病造成的肾损伤^[37]。

红花味辛、性温,具有活血通经,祛瘀止痛的功效,红花黄色素为红花提取液的主要成分之一,其中羟基红花黄色素为红花黄色素发挥活血化瘀功效的主要成分^[38-39],尹梅兰^[40]在临床研究发现加用以红花黄色素为主要成分的红花黄色素注射液的 DN 早期患者观察组中,空腹血糖、空腹胰岛素、尿素氮、血肌酐、超敏 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 、IL-6 和 IL-10 等指标的水平明显低于单纯西药治疗的对照组,研究表明联合应用红花黄色素注射液可显著改善早期 DN 患者的糖代谢和胰岛素代谢的异常情况,降低机体的炎症反应和减轻肾脏氧化应激损伤,防治 DN 肾脏纤维化。

4. 祛风药 地龙性寒、味咸,具有清热定惊、通络、平喘、利尿的功效^[41],戈娜^[42]在地龙煎剂及粗提取物蚓激酶对于 DN 肾脏保护机制的研究中发现,这种保护机制可能与其提供纤溶酶原激活物(e-PA)激活纤溶酶,推动金属基质蛋白酶 2、基质金属蛋白酶 9 活化,促进胞外基质的降解相关,从而延缓 DN 患者的肾小球硬化,肾小管间质纤维化的进程,对肾脏起到保护作用。

青风藤性平、味苦、辛、有祛风湿、通经络等作用,项红秀等^[43]通过实验研究发现青风藤提取物能够降低肾脏组织中 AN-GPTL-4 的表达水平,对 DN 大鼠的肾脏具有一定的保护作用,减轻肾脏炎症反应,从而起到防治肾脏纤维化的作用。

本部分仅涉及部分常用中药的作用机制,虽未能彻底全面详述,但我们仍能看出现代药理对于中药的研究日益深入,一方面有利于临床精准提取中药中防治 DN 肾脏纤维化的有效成分,研究中成药制剂,但是中医遣方用药讲究的是药物与药物之间的君臣佐使的相互配合,协同增效,合理组方才可以使每味药发挥其应有的功效,而不是单纯的应用某一种有效成分,因此我们应将药理机制的研究建立在临床组方用药的思路基础之上。

四、中药复方制剂防治 DN 肾脏纤维化研究

临床在对单味中药药理机制深入研究的同时,也创制了诸多中药复方制剂防治 DN 纤维化,以发挥中药的协同作用,增强治疗效果。近年来随着临床治疗不断深入,对于成方延缓 DN 肾脏纤维化进程的作用机制也进行了深入研究,本部分将对临床中药复方制剂治疗机制的研究进展予以叙述。

TGF- β 1 是参与 DN 肾脏纤维化的主要信号通路之一,由于该信号通路的大量激活,导致胞外基质的堆积,从而加重肾脏纤维化,谌祖江^[44]在研究中药复方芪丹地黄汤改善

DN 肾脏纤维化的作用中发现,该成方不仅可以下调 α -SMA、COL-1(I 型胶原)、TGF- β 1 的表达,降低肿瘤坏死因子- α 等炎症因子的表达,还可以通过作用于 RAS(肾素血管紧张系统)信号通路减少高糖对肾脏纤维化的影响,从而抑制肾脏纤维化,何其英^[45]在研究以“填精通络法”指导组方的芪地糖肾颗粒防治 DN 肾脏纤维化的临床研究发现,由酒黄肉、黄芪、熟地、水蛭等组成的芪地糖肾颗粒可以通过调节 TGF- β 1-Smad2/3 通路,下调 TGF- β 1 水平,从而防治 DN 肾脏纤维化。另外有研究显示六味地黄丸减轻 DN 炎症损伤及防治肾脏纤维化的机制可能与调控 NF- κ B 及 TGF- β /Smad 双信号通路相关^[46]。张素英等^[47]在研究中发现消渴 II 号方可以降低 DN 早期患者血清中 TGF- β 1 水平,防治肾脏纤维化,延缓 DN 进程。梁丽嫦^[48]在临床研究发现合理应用理中汤,对于部分 2 型糖尿病属脾肾阳虚证的患者的肾脏纤维化有较为明显的延缓作用,其作用机制可能与调节 TGF- β 1/miR-200b/VEGFA 信号通路相关。王丽丹^[49]通过临床研究发现,协定处方芪术颗粒治疗早期 2 型 DN 气阴两虚、湿浊血瘀证患者,可以降低肾脏的炎症及氧化应激反应,从而延缓肾脏纤维化进程。庞朝勋^[50]通过临床治疗观察发现,脾肾两虚型的 DN 患者观察组在应用强肾健脾汤联合雷公藤多苷片治疗后,其血清 TGF- β 1、IV 型胶原等水平均低于对照组,可以延缓 DN 患者肾脏纤维化进程,改善临床症状。冷伟等^[51]通过临床观察发现,使用常规西药联合补阳还五汤治疗的早期 DN 患者的血清肾脏纤维化指标明显优于单纯西药治疗的对照组,在一定程度上证实了补阳还五汤辅助西药对于 DN 肾脏纤维化有一定的抑制作用。

众多的中药复方制剂在防治 DN 肾脏纤维化中起到了重要的作用,对于其作用机制的深入研究,有利于进一步明确其临床作用机制,增强治疗效果的说服力。DN 是糖尿病进展过程中常见的并发症之一,临床治疗过程较长,起效较慢,由于其继发因素人体高糖环境的存在,在一定程度上增加了治疗的难度,且病情需要长期服用药物,一些患者存在依从性较差的现象,不利于药物治疗的可持续性,将传统的中药方开发成便于携带的复方制剂,方便患者携带和服用,有利于方便患者的临床治疗,提高治疗效果。

五、问题与展望

目前中医药对于防治 DN 肾脏纤维化具有众多成效显著的治疗药物和方法,但是也存在一些问题,如中药研究方面,首先,多数的实验研究采用动物模型,与真正临床试验尚有一定的距离,在患者当中是否可以达到同样的治疗效果,需要我们进一步的临床应用观察;其次,多数的中药药理试验对于中药的毒理涉及较少,今后的试验应将中药的功效与不良反应的研究同时开展,以助于临床更好地明确中药的不良反应,从而采取有效的应对措施;最后,现代药理学研究与传统的遣方用药有一定的区别,如何将二者更好地结合,需要我们进一步的探索。临床可以通过单味中药的研究,优化处方组合,根据患者治疗过程中证型的变化,及时调整药物

及剂量,研制复方制剂改善肾脏微环境,但是中医治疗周期长,治疗过程中可能会因为多种原因导致病情出现一些急性的变化,或者一些患者就诊时病情较重,一些客观指标需要及时控制,中医难免鞭长莫及,此时我们应当灵活调整治疗方法,运用西医对症治疗,控制病情,再运用中医调治整体机能。鉴于此不足之处,我们在今后的发展中应注意挖掘中医应对突发状况的潜力,同时加强中西医的结合,为患者保驾护航。

利益冲突 所有作者均声明没有利益冲突

参 考 文 献

- [1] Ha M, Choi SY, Kim M, et al. Diabetic nephropathy in type 2 diabetic retinopathy requiring panretinal photocoagulation[J]. Korean J Ophthalmol, 2019, 33(1): 46-53. DOI: 10. 3341/kjo. 2018. 0034.
- [2] Ma R, Ren JM, Li P, et al. Activated YAP causes renal damage of type 2 diabetic nephropathy[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(2): 755-763. DOI: 10. 26355/eurev_201901_16890.
- [3] 李旷怡, 张琼. 浅谈肾脏纤维化的中西医发病机理及治疗研究进展[J]. 社区医学杂志, 2016, 14(23): 78-80.
Li KY, Zhang Q. Talking about the pathogenesis and treatment of renal fibrosis in traditional Chinese and western medicine [J]. J Community Med, 2016, 14(23): 78-80.
- [4] 尹欣, 何泽云. Klotho 蛋白抗肾纤维化机制及中医药干预 Klotho 蛋白研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(4): 216-220. DOI: 10. 13194/j. issn. 1673-842x. 2020. 04. 054.
Yin X, He ZY. Research progress on the mechanism of klotho protein against renal fibrosis and the intervention of klotho protein by traditional Chinese medicine [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2020, 22(4): 216-220. DOI: 10. 13194/j. issn. 1673-842x. 2020. 04. 054.
- [5] 孙阳, 赵艳红, 卢永新, 等. 肾脏纤维化的发病机制及治疗进展[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(9): 173-176.
Sun Y, Zhao YH, Lu YX, et al. Pathogenesis and treatment progress of renal fibrosis [J]. J Clin Med Pract, 2015, 19(9): 173-176.
- [6] Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. Inflammatory processes in renal fibrosis [J]. Nat Rev Nephrol, 2014, 10(9): 493-503. DOI: 10. 1038/nrneph. 2014. 114.
- [7] 袁倩, 刘友华. 肾脏纤维化的细胞和分子机制研究进展[J]. 安徽大学学报(自然科学版), 2018, 42(5): 115-124.
Yuan Q, Liu YH. Recent advances on understanding of the cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis [J]. J Anhui Univ Nat Sci Ed, 2018, 42(5): 115-124.
- [8] 刘洪凤, 韩智学, 聂影, 等. 桑叶多糖对糖尿病肾病大鼠肾脏纤维化的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(14): 3959-3960.
Liu HF, Han ZX, Nie Y, et al. Effect of Mulberry Leaf Polysaccharide on Renal Fibrosis in Rats with Diabetic Nephropathy [J]. Chin J Gerontol, 2014, 34(14): 3959-3960.
- [9] Lu AL, Pallero MA, Owusu BY, et al. Calreticulin is important for the development of renal fibrosis and dysfunction in diabetic nephropathy [J]. Matrix Biol Plus, 2020, 8: 100034. DOI: 10. 1016/j. mbplus. 2020. 100034.
- [10] Ko YA, Mohtat D, Suzuki M, et al. Cytosine methylation changes in enhancer regions of core pro-fibrotic genes characterize kidney fibrosis development [J]. Genome Biol, 2013, 14(10): R108. DOI: 10. 1186/gb-2013-14-10-r108.
- [11] 张倩. 糖尿病肾病患者 TGF- β 1 基因表达调控区甲基化水平变化及意义的研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2016.
Zhang Q. Transformation of DNA demethylation in the regulatory region of TGF- β 1 gene in patients with diabetic nephropathy [D]. Chongqing: Third Military Medical University, 2016.
- [12] Li L, Xu L, Wen S, et al. The effect of lncRNA-ARAP1-AS2/ARAP1 on high glucose-induced cytoskeleton rearrangement and epithelial-mesenchymal transition in human renal tubular epithelial cells [J]. J Cell Physiol, 2020, 235(7/8): 5787-5795. DOI: 10. 1002/jcp. 29512.
- [13] 刘尚建, 刘玉宁, 沈存, 等. 肾络癥瘕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.
Liu SJ, Liu YN, Shen C, et al. A Preliminary Study on the Three States and Four Stages of the Theory of Shenlu-ozhengjiajusan [J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2015, 16(4): 350-351.
- [14] 周静威, 王晓娜, 王玉洁, 等. 和解聚散方临床与实验研究综述 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(3): 273-274.
Zhou JW, Wang XN, Wang YJ, et al. Summary of Clinical and Experimental Research on Hejiejufang [J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2016, 17(3): 273-274.
- [15] 谢程程, 李祥瑞, 陈姝, 等. 基于三焦理论探讨肾纤维化病机 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(6): 2542-2544.
Xie CC, Li XY, Chen S, et al. Discussion on the pathogenesis of renal fibrosis based on Sanjiao theory [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2019, 34(6): 2542-2544.
- [16] 生生, 李敬林, 依秋霞, 等. 毒损肾络致糖尿病肾病的发病机制浅析 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(5): 957-958. DOI: 10. 13192/j. issn. 1000-1719. 2015. 05. 018.
Sheng S, Li JL, Yi QX, et al. Pathogenesis of diabetic nephropathy caused by toxic damage to kidney collateral [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2015, 42(5): 957-958. DOI: 10. 13192/j. issn. 1000-1719. 2015. 05. 018.
- [17] 黄一珊, 符馨文, 王旭, 等. 从“肾络三态论”探讨糖尿病肾病的临床辨治 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(6): 559-561.
Huang YS, Fu XW, Wang X, et al. Clinical diagnosis and treatment of diabetic nephropathy from “three states theory of kidney collateral” [J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2019, 20(6): 559-561.
- [18] 高亚斌, 郭敬, 苗润培, 等. 王耀献清热消癥法治糖尿病肾病经验 [J]. 北京中医药, 2020, 39(2): 152-154. DOI: 10. 16025/j. 1674-1307. 2020. 02. 014.
Gao YB, Guo J, Miao RP, et al. WANG Yao-xian's experience in treating diabetic nephropathy by clearing heat and eliminating symptoms [J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2020, 39(2): 152-154. DOI: 10. 16025/j. 1674-1307. 2020. 02. 014.
- [19] 姚洁琼, 高艳霞, 王耀献, 等. 肾络癥瘕理论分期治疗糖尿病肾病验案 [J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(1): 121-123.
Yao JQ, Gao YX, Wang YX, et al. Treatment of diabetic nephropathy by theory of kidney collateral syndrome [J]. Chin J Clin, 2019, 47(1): 121-123.
- [20] 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.

- Wen LL. Analysis of Professor Lv Renhe's medical cases of diabetes nephropathy based on "six pairs of treatment"[D]. Beijing; Beijing University of Chinese Medicine, 2016.
- [21] 张建军, 黄辉传, 吕伟权, 等. 黄芪注射液对糖尿病肾病肾组织状态及纤维化指标的影响研究[J]. 海南医学院学报, 2013, 19(7): 938-940. DOI: 10. 13210/j. cnki. jhmu. 2013. 07. 003.
- Zhang JJ, Huang HC, Lu WQ, et al. Study on the influence of Astragalus injection for the kidney status and fibrosis indexes of patients with diabetic nephropathy[J]. J Hainan Med Univ, 2013, 19(7): 938-940. DOI: 10. 13210/j. cnki. jhmu. 2013. 07. 003.
- [22] 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.
- Wang YN. Effects of astragaloside IV on inhibiting renal tubulointerstitial fibrosis in diabetic kidney disease[D]. Jinan; Shandong University, 2017.
- [23] 李晨, 马文杰, 王文汇. 山茱萸通过抑制氧化应激改善大鼠糖尿病肾病的作用及机制[J]. 实用糖尿病杂志, 2015, 11(4): 41-43.
- Li C, Ma WJ, Wang WH. The effect and mechanism of Cornus officinalis by inhibiting oxidative stress in improving diabetic nephropathy in rats[J]. J Pract Diabetol, 2015, 11(4): 41-43.
- [24] 潘彩飞. 葛根素对糖尿病肾病大鼠肾脏保护作用及机制研究[D]. 唐山: 华北理工大学, 2018.
- Pan CF. Study on the Protective Effect and Mechanism of Puerarin on the Kidney of Diabetic Nephropathy Rats[D]. Tangshan, China; North China University of Science and Technology, 2018.
- [25] 钟广芝, 胡鹏飞. 葛根异黄酮对糖尿病肾病患者血液流变学及 TGF β -Smad 通路蛋白影响的研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(13): 1288-1291.
- Zhong GZ, Hu PF. The effect of Pueraria isoflavone on hemorheology in diabetic nephropathy patients and its influences on TGF β -Smad signaling pathway[J]. J Clin Exp Med, 2016, 15(13): 1288-1291.
- [26] 张雨薇, 薛继婷, 李齐, 等. 桑叶多糖对 DN 大鼠的保护作用及机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(6): 1381-1383. DOI: 10. 13193/j. issn. 1673-7717. 2016. 06. 028.
- Zhang YW, Xue JT, Li Q, et al. Protective effects and mechanism of mulberry leaf polysaccharide on diabetic nephropathy rats[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2016, 34(6): 1381-1383. DOI: 10. 13193/j. issn. 1673-7717. 2016. 06. 028.
- [27] 王文文, 张赛, 朱晓卉, 等. 桑叶总黄酮对 1 型糖尿病小鼠肾间质纤维化的防治作用及机制[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(9): 1278-1285.
- Wang WW, Zhang S, Zhu XH, et al. Protective effects of total flavonoid from Mori folium on renal fibrosis in type 1 diabetic mice and specific mechanisms of these effects[J]. Chin Pharmacol Bull, 2017, 33(9): 1278-1284.
- [28] 陈启鑫. 中药车前草的研究进展[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(25): 151-152.
- [29] 李新旗, 王超, 杨寒, 等. 基于 p38 MAPK/PPAR- γ 通路研究车前草水提物对糖尿病肾病大鼠纤维化的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(10): 885-887, 945.
- Li XQ, Wang C, Yang H, et al. Study on the effect of plantain water extract on fibrosis in rats with diabetic nephropathy based on p38 MAPK/PPAR- γ pathway[J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2018, 19(10): 885-887, 945.
- [30] 刘慰华, 刘世明, 林双峰, 等. 黄连素通过 S1P2-MAPK 信号通路抗糖尿病肾纤维化作用机制研究[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(5): 723-728. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-1978. 2013. 05. 029.
- Liu WH, Liu SM, Lin SF, et al. Role of berberine in fibronectin expression via S1P2-MAPK signaling pathway in diabetic nephropathy[J]. Chin Pharmacol Bull, 2013, 29(5): 723-728. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-1978. 2013. 05. 029.
- [31] 孙斯凡. 黄连素对 2 型糖尿病肾病大鼠及 QDPR 基因启动子的作用及机制研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2015.
- Sun SF. Study on the effect and mechanism of berberine on type 2 diabetic nephropathy rats and QDPR gene promoter [D]. Beijing; Peking Union Medical College, 2015.
- [32] 王德军, 寿旗扬, 陈方明, 等. 土茯苓对糖尿病肾病大鼠肾组织形态学及相关因子 ET、NO、TGF- β 1 的影响[J]. 中国中医药科技, 2010, 17(4): 320-322. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-7072. 2010. 04. 029.
- Wang DJ, Shou QY, Chen FM, et al. Effects of Smilax glabra rhizoma on renal histomorphology changes and ET, NO and TGF- β 1 of rats with diabetic nephropathy[J]. Chin J Tradit Med Sci Technol, 2010, 17(4): 320-322. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-7072. 2010. 04. 029.
- [33] 张正菊, 张承承, 白华, 等. 大黄素对糖尿病肾病小鼠 AMPK α 1/TLR4/p65 信号通路的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(12): 1685-1690, 1694. DOI: 10. 13935/j. cnki. sjzx. 191214.
- Zhang ZJ, Zhang CC, Bai H, et al. Effect of emodin on AMPK α 1/TLR4/p65 signaling pathway in diabetic nephropathy mice[J]. World J Integr Tradit West Med, 2019, 14(12): 1685-1690, 1694. DOI: 10. 13935/j. cnki. sjzx. 191214.
- [34] 郝洁, 黄娟, 陈诚, 等. 姜黄素通过鞘氨醇激酶-1—磷酸鞘氨醇信号通路抗糖尿病大鼠肾脏纤维化的研究[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(6): 10-14. DOI: 10. 13412/j. cnki. zyyj. 2013. 06. 004.
- Hao J, Huang J, Chen C, et al. Curcumin ameliorated diabetic rat renal fibrosis through inhibition of SphK1-S1P signaling pathway[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2013, 29(6): 10-14. DOI: 10. 13412/j. cnki. zyyj. 2013. 06. 004.
- [35] 刘瑾, 沈婷婷, 蒋洁莹, 等. 姜黄素类似物对糖尿病肾病小鼠肾纤维化的影响及机制探讨[J]. 世界中医药, 2020, 15(4): 559-562. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-7202. 2020. 04. 017.
- Liu J, Shen TT, Jiang JY, et al. Exploration on effects of curcumin analogs on renal fibrosis in diabetic nephropathy mice and its mechanism[J]. World Chin Med, 2020, 15(4): 559-562. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-7202. 2020. 04. 017.
- [36] 王钦汶, 戴新新, 项想, 等. 丹酚酸和丹参酮干预糖尿病肾病的分子机制研究进展[J]. 药学报, 2019, 54(8): 1356-1363. DOI: 10. 16438/j. 0513-4870. 2018-1044.
- Wang QW, Dai XX, Xiang X, et al. Advances in the molecular mechanism of salvianolic acid and tanshinone for intervention of diabetic kidney disease[J]. Acta Pharm Sin, 2019, 54(8): 1356-1363. DOI: 10. 16438/j. 0513-4870. 2018-1044.
- [37] 孙响波, 于妮娜. 鬼箭羽治疗肾脏疾病作用机制研究[J]. 中医学报, 2016, 31(7): 1030-1032. DOI: 10. 16368/j. issn. 1674-8999. 2016. 07. 288.
- Sun XB, Yu NN. Mechanism studies of Euonymus alatus in

- treatment of kidney disease[J]. *Acta Chin Med*, 2016, 31(7): 1030-1032. DOI: 10. 16368/j. issn. 1674-8999. 2016. 07. 288.
- [38] 王凯, 雷露, 曹金一, 等. 中药红花和黄芪对脑缺血损伤保护作用的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(3): 22-25. Wang K, Lei L, Cao JY, et al. Research progress on protective mechanism of *Flos Carthami* and *Astragali Radix* on cerebral ischemia injury[J]. *China Med Her*, 2020, 17(3): 22-25.
- [39] 高海珣, 杨秀芬. 羟基红花黄色素 A 药理作用研究进展[J]. *亚太传统医药*, 2015, 11(19): 41-44. DOI: 10. 11954/ytctyy. 201519017. Gao HX, Yang XF. Research progress on the pharmacological effects of hydroxysafflor yellow A[J]. *Asia-Pac Tradit Med*, 2015, 11(19): 41-44. DOI: 10. 11954/ytctyy. 201519017.
- [40] 尹梅兰. 红花黄色素注射液对早期糖尿病肾病患者氧化应激指标及炎症因子的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2018, 22(23): 51-54. Yin ML. Influence of carthamin yellow pigment injection on oxidative stress indexes and inflammatory factors of patients with early diabetic nephropathy[J]. *J Clin Med Pract*, 2018, 22(23): 51-54.
- [41] 关水清, 周改莲, 周文良, 等. 地龙的本草考证及现代研究概况[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(10): 205-212. DOI: 10. 13422/j. cnki. syfjx. 20200452. Guan SQ, Zhou GL, Zhou WL, et al. Herbal textual research and modern analysis of *Pheretima*[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2020, 26(10): 205-212. DOI: 10. 13422/j. cnki. syfjx. 20200452.
- [42] 戈娜. 地龙、蚓激酶对糖尿病肾脏的保护作用及机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2010. Ge N. Protection and mechanism research of earthworm and lumbrokinase on diabetic kidney disease [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2010.
- [43] 项红秀, 石明. 青风藤提取物对糖尿病肾病大鼠的保护作用及对 ANGPTL-4 表达的影响[J]. *四川中医*, 2019, 37(1): 37-41. Xiang HX, Shi M. Protective effect of *caulis sinomenii* extract for diabetic nephropathy rats and its influence on the expression of ANGPTL-4 [J]. *J Sichuan Tradit Chin Med*, 2019, 37(1): 37-41.
- [44] 湛祖江. 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. Chen ZJ. Inhibitory effect and mechanism of qidan Dihuang decoction to renal fibrosis of diabetic nephropathy [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2018.
- [45] 何其英. 基于 TGF- β_1 -Smad2/3 探讨芪地糖肾颗粒防治糖尿病肾病肾脏纤维化的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018. He QY. Based on TGF- β_1 -Smad2/3 to explore the study of Qiditangshen granule in preventing and treating diabetic nephropathy and renal fibrosis [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2018.
- [46] 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. DOI: 10. 13359/j. cnki. gzxbtcm. 2019. 02. 020. Tao PY, Zhang Y. Liuwei Dihuang pills alleviating renal inflammation and fibrosis of diabetic nephropathy through regulating and controlling NF- κ B and TGF- β /smad double signaling pathways [J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med*, 2019, 36(2): 245-250. DOI: 10. 13359/j. cnki. gzxbtcm. 2019. 02. 020.
- [47] 张素英, 田伟伟, 张书芬, 等. 消渴 II 号方治疗早期糖尿病肾病临床疗效及对患者肾纤维化相关因子的影响[J]. *河北中医*, 2019, 41(11): 1648-1652. Zhang SY, Tian WW, Zhang SF, et al. Clinical efficacy of Xiaoke No. 2 prescription on renal fibrosis related factors in patients with early diabetic nephropathy [J]. *Hebei J Tradit Chin Med*, 2019, 41(11): 1648-1652.
- [48] 梁丽嫦. 理中汤抑制 2 型糖尿病大鼠肾脏纤维化的作用和机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019. Liang LC. Study on the effect and mechanism of Lizhong decoction on inhibiting renal fibrosis in type 2 diabetic rats [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2019.
- [49] 王丽丹. 芪术颗粒治疗早期 2 型糖尿病肾脏病的临床初步探索性研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2019. Wang LD. The preliminary clinical exploratory study of qi Zhu granules in treatment of early type 2 diabetic kidney disease [D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 2019.
- [50] 庞朝勋. 强肾健脾汤联合雷公藤多苷片治疗脾肾两虚型糖尿病肾病对肾脏纤维化的影响[J]. *中医药临床杂志*, 2019, 31(5): 938-940. DOI: 10. 16448/j. cjctm. 2019. 0273. Pang CX. Effect of Qiangshen jianpi decoction combined with Tripterygium glycosides on diabetic nephropathy of spleen and kidney deficiency and the influence on renal fibrosis [J]. *Clin J Tradit Chin Med*, 2019, 31(5): 938-940. DOI: 10. 16448/j. cjctm. 2019. 0273.
- [51] 冷伟, 刘春莹, 冯露夷, 等. 补阳还五汤辅治早期糖尿病肾病的疗效及对肾纤维化、氧化应激反应的影响[J]. *疑难病杂志*, 2019, 18(2): 155-158. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 02. 012. Leng W, Liu CY, Feng LY, et al. Effect of Buyanghuanwu decoction on early diabetic nephropathy and its effect on renal fibrosis and oxidative stress response [J]. *Chin J Difficult Complicat Cases*, 2019, 18(2): 155-158. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 02. 012.

(收稿日期: 2020-05-12)