

· 最新中医药 ·

基于益气活血法治疗糖尿病肾病

耿华杰¹, 蒋博¹, 邓海潮¹, 李圃松^{2*}

(1. 山西中医药大学, 山西 太原 030000; 2. 山西白求恩医院, 山西 太原 030000)

摘要: 糖尿病肾病是糖尿病患者最常见的并发症之一, 西医对此病的治疗尚无特效疗法, 但中医治疗可有效改善临床症状, 提高生活质量。中医认为气血同源, 强调气血同治, 益气活血法作为本病常用的中医治法, 各医家对此法的具体应用观点不一, 尚无统一的基本组方。本文基于对益气活血药物及益气活血法治疗糖尿病肾病的研究进展进行梳理, 结合老师临床用药经验, 以期为该法治疗糖尿病肾病的临床研究提供组方思路。

关键词: 糖尿病肾病; 益气活血法; 气虚血瘀

中图分类号: R692

文献标识码: B

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2022.045.028

本文引用格式: 耿华杰, 蒋博, 邓海潮, 等. 基于益气活血法治疗糖尿病肾病 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2022, 22(045): 120-124.

Treatment of Diabetic Nephropathy Based on Invigorating Qi and Promoting Blood Circulation

GENG Hua-jie¹, JIANG Bo¹, DNEG Hai-chao¹, LI You-song^{2*}

(1. Shanxi University of traditional Chinese medicine, Taiyuan Shanxi 030000; 2. Shanxi Bethune hospital, Taiyuan Shanxi 030000)

ABSTRACT: Diabetic nephropathy is one of the most common complications in patients with diabetes. Western medicine has no specific treatment for this disease, but Chinese medicine treatment can effectively improve the clinical symptoms and improve the quality of life. TCM believes that qi and blood have the same origin, emphasizes the treatment of qi and blood together, and invigorates qi and promotes blood circulation as the common TCM treatment methods of this disease. In this paper, based on the research progress of drugs supplementing qi and activating blood circulation in the treatment of diabetic nephropathy, combined with the clinical experience of teachers, in order to provide prescription ideas for the clinical study of this method in the treatment of diabetic nephropathy.

KEY WORDS: diabetic nephropathy; Invigorating qi and Promoting blood circulation; Qi deficiency and blood stasis

0 引言

糖尿病是世界上增长最快的疾病之一, 流行病学调查预计到 2045 年将影响 6.93 亿成年人, 较 2017 年增长了 50%^[1], 而其中大约有 1/3 患有糖尿病肾病^[2]。我国是糖尿病大国, 且近 30 年来我国的糖尿病发病率明显增加^[3-4]。糖尿病肾病是糖尿病患者最常见的一种微血管并发症, 是由于体内糖代谢异常引起肾脏结构和功能异常的一种疾病。糖尿病肾病发病隐匿, 极易发展成终末期肾病, 不仅影响患者的生活质量, 也给家庭及社会带来了沉重的负担。目前西医还没有办法彻底治愈此病, 而

中医药治疗此病的优势愈发明显, 其中益气活血法治疗糖尿病肾病疗效明显, 现做如下概述:

1 糖尿病肾病之基本病机

糖尿病肾病临床表现为水肿、乏力、腰酸、夜尿增多、尿中泡沫增多、尿液浑浊等, 按其临床表现可归属于中医学“水肿”“尿浊”“肾消”等范畴。中医认为糖尿病肾病的核心病机是本虚标实, 尤其强调气虚血瘀的重要性。在《圣济总录》中载:“消渴日久肾气被伤, 肾主水, 肾气虚衰, 水谷不藏, 精微不固而致小便至甜, 有膏。”其中还言:“消渴病久,

作者简介: 第一作者: 耿华杰, 女, 2020 级在读硕士研究生, 山西中医药大学, 研究方向: 内分泌及代谢疾病的临床研究。

通信作者*: 李圃松, 女, 博士, 副主任医师, 硕士生导师, 山西白求恩医院, 研究方向: 肾脏疾病的临床研究。

肾气受伤,肾主水,肾气虚衰,气化失常。开阖不利,能为水肿。”此外,在《诸病源候论》述:“水病无不由脾肾虚所为,脾肾虚则水妄行,盈溢皮肤而全身肿满”,综上可知,糖尿病肾病是消渴日久肾气受损而成,因此以“虚”证为先,肾主水,脾主运化,肾气虚,无以统摄,故水液泛滥肌肤;脾气虚,土不制水,津液输布障碍,出现水肿;《医方类聚·消渴门》中也指出:“肾消者,消渴日深,久病及肾,水谷精微与湿浊混杂而下”,五脏藏精气而不泄,肾为先天之本,肾主封藏,肾气虚损,精气不藏,且脾为后天之本,脾主升清,脾气亏虚,清气不升反降,机体精微物质失于统摄,下泄而出现蛋白尿。另《临证指南医案》中指出“初为气结在经,久则血伤入络”,久病入络,久病必瘀,瘀血贯穿于疾病始终,而瘀血阻滞气机,水湿内停则发为水肿,正如《血证论》言:“瘀血化水,亦发水肿,是血病兼水病也”。《糖尿病肾病病证结合诊疗指南》提出糖尿病肾病的病机:早期肝肾阴虚、脾肾气虚,渐至气阴两虚、脾肾阳虚,终至肾阳衰微、阴阳两虚、浊毒瘀阻^[5]。但消渴究其根本为气血津液病证,“人之所有者,血与气耳”,消渴病日久而成消渴肾病,因此可将气虚血瘀视为该病之基本病机。

2 益气活血药物之机理

气虚血瘀是糖尿病肾病的基本病机,故益气活血是治疗此病的基本方法。有实验数据表明,常用益气药物如黄芪、炙甘草、人参等,具有抗炎、延缓肾纤维化进展、改善肾功能等作用。黄芪是中医组方应用中最常用的益气中药之一,黄芪可以抑制内质网应激,抗炎、减少细胞凋亡,抑制肾纤维化进展,维持血糖水平和脂质稳态,提高胰岛素敏感性^[6];黄芪甲苷可延缓肾间质纤维化发展,缓解糖尿病肾病大鼠的氧化损伤而保护肾脏^[7];炙甘草醇提物通过抑制阻断 Akt 和抑制 TGF- β 信号传导延缓肾脏纤维化^[8];红芪多糖可以保护胰腺 β 细胞,能减轻糖尿病肾病小鼠的肾脏肥大,减少尿蛋白,改善肾功能,延缓糖尿病肾病进展^[9];人参皂苷通过减少细胞外基质延缓肾纤维化进展而起到保护肾脏的作用^[10]。常用活血中药如姜黄、丹参、红花、当归等,也都有调节代谢紊乱、保护肾脏的作用,姜黄素可降低糖尿病肾病大鼠的血糖、血清肌酐和尿素氮,可以有效改善模型大鼠的肾脏病理损伤,对肾脏有一定保护作用^[11];丹参能调节糖尿病肾病模

型小鼠体内的肠道菌群紊乱,且有效改善模型小鼠体内血糖和血脂水平紊乱及肾脏损伤^[12];红花黄色素可以降低蛋白尿排泄、调节代谢紊乱状态、改善肾脏组织的病理改变,还可以通过抑制肾素-血管紧张素系统发挥对肾脏的保护作用^[13];当归多糖有一定的降糖作用,它能通过抗氧化保护肾组织的氧化损伤^[14]。

3 糖尿病肾病之益气活血法

3.1 益气活血法之临床研究

3.1.1 改善肾功能

国馨月^[15]通过自拟方予益气滋阴、活血化瘀治疗 3 个月后,发现治疗组的 24 h 尿微量蛋白、血肌酐显著降低,肌酐清除率高于对照组。薛屿^[16]以益气养阴活血汤(黄芪、生地黄、山药等)对糖尿病肾病患者治疗,研究结果表明连续治疗 2 个月,患者的尿素氮、血肌酐及尿白蛋白排泄率均优于治疗前。周林^[17]研究益气活血汤(当归、白术、黄芪等)对糖尿病肾病患者疗效,治疗组患者的 24 小时尿蛋白总量低于治疗前,提示该方可有效改善肾功能。冯定华^[18]以益气活血化瘀汤治疗糖尿病肾病患者,发现患者的肾功能指标(血肌酐、尿素氮),24h 尿量计算尿白蛋白排泄率及 24 h 尿蛋白定量均有降低。

3.1.2 抗氧化应激,降低炎症反应

王福英^[19]基于“肾虚络瘀”病机自拟益气养阴活血方(太子参、白术、黄芪等)与常规西医治疗组相比较,可以有效降低氧化应激,提高临床疗效。赵长松^[20]研究益气滋阴活血化瘀法对糖尿病肾病的影响,治疗组在使用缬沙坦的基础上加用益气滋阴活血化瘀中药,治疗后可减轻氧化应激反应,且有明显的临床效果。印红爱^[21]观察健脾益气解毒活血法对糖尿病肾病患者疗效,治疗组根据不同分期给予不同的方剂,对照组仅用常规基础治疗,3 个月后,治疗组的炎症因子明显低于对照组。赵晓燕^[22]研究益气养阴活血对糖尿病肾病的应用价值,发现相对于基础的西医治疗,联合益肾活血方(黄芪、当归、桃仁等)可有效调节机体微炎症状态,单核细胞去化因子 1 较治疗前明显下降。

3.1.3 调节脂代谢

张娜娜^[23]应用益气养阴补肾活血方,对照组予降压、降糖、调脂等基础治疗,治疗组后发现加用益气养阴补肾活血方的患者总胆固醇、甘油三酯相

比于治疗前显著降低。何振生^[24]采用益气滋阴活血泄浊法,治疗组在常规治疗基础上采用益气滋阴活血泄浊法,1个月后治疗组的血脂指标均明显低于对照组。

3.1.4 抑制肾纤维化

李征锋等^[25]观察益气活血方治疗糖尿病肾病的疗效,发现加用益气活血方可显著改善临床症状,进一步降低 VEGF、TGF- β 1 水平,延缓肾纤维化进展,抑制肾功能的继续下降。

刘卫娟^[26]运用二甲双胍联合益气养阴活血中药糖尿病肾病患者,发现联合益气养阴活血中药可以抑制肾间质纤维形成,且临床症状有明显改善。

3.2 益气活血法之基础研究

3.2.1 抑制足细胞凋亡

肾小球上皮细胞又称足细胞,足细胞丢失正成为糖尿病肾损害的一个中枢病理机制,而足细胞凋亡是导致其丢失的主要原因之一,也是引起糖尿病肾损害的细胞病变之一^[27]。JAK/STAT 信号通路参与了糖尿病肾病进展,而 JAK2/STAT3 信号通路扮演着重要角色^[28]。杨凤文探讨益气养阴活血通络方对糖尿病肾病大鼠的作用机制,实验数据表明,中药组大鼠肾组织中 p-JAK2/JAK2 和 p-STAT3/STAT3 值明显下降,相对应,细胞凋亡均有不同程度的减轻,提示该中药对糖尿病肾病大鼠肾功能的保护作用与减轻足细胞损伤有关^[29]。应帅兵等^[30]观察观察益气养阴活血方对糖尿病肾病大鼠肾功能的影响,发现益气养阴活血方能减轻足细胞损伤程度从而延缓肾脏病变进程。

3.2.2 抑制肾纤维化

肾纤维化是糖尿病肾病进展至终末期肾病主要病理机制,糖尿病肾病的主要特征是细胞外基质的大量累积,使肾小球和小管基底膜增厚和系膜扩张,最终引起肾小球硬化和肾小管间质纤维化。有学者研究表明,miRNAs 参与了肾纤维化的进展,且在其中发挥特定的作用^[31],且还有数据表明细胞外基质层连蛋白(FN)、胶原蛋白(Col)等组成^[32],因此可通过这些指标变化判断肾纤维化程度。转化生长因子(TGF- β)是纤维化形成的关键细胞因子,是大多数糖尿病肾病的主要驱动因素^[33]。吕嘉苇等^[34]研究益气活血固肾颗粒改善糖尿病肾病的作用机制时发现,治疗组的小鼠肾脏组织中的 COL I、COL III 和 α -SMA 表达明显降低,小鼠的一般状况也有好转。黄为钧等^[35]研究表明益气

活血散结法能有效抑制 TGF- β 的表达而改善肾功能、延缓肾小球纤维化。

3.2.3 改善肾功能

(1) 降低肾组织内 CD34、CD144 的水平

糖尿病肾病的进展与血管内皮损伤有关^[36],周雪梅等^[37]在观察益气养阴活血药治疗糖尿病肾病的作用机制时,以 CD34、CD144 为检测指标,实验结果发现,中药组可以明显降低肾组织中 CD34 和 CD144 的表达,证实丹蛭降糖胶囊可以改善糖尿病肾病患者的肾功能。

(2) 调控糖脂代谢

糖尿病肾病发生时存在糖脂代谢异常,顾超^[38]观察益气养阴活血方(黄芪、女贞子、葛根、丹参、制大黄)可通过调整糖脂代谢紊乱而改善肾功能。方文明^[39]通过研究表明益气活血方可以改善大鼠的肾脏病变,且可调节糖脂水平。

4 验案举隅

杨某,男,56岁。

初诊:2020年10月15日,患者主因“血糖升高5年,双下肢轻度水肿1月”就诊。患者于2015年经当地人民医院确诊为“2型糖尿病”,口服“二甲双胍、阿卡波糖”等多种口服降糖药物维持治疗,血糖控制可。但平素未规律监测血糖。2020年9月14日因双下肢轻度水肿,尿中有泡沫就诊于某三甲医院,门诊查尿常规:尿蛋白(++),尿糖(++),肾功能:血肌酐 77.5 μ mol/L,24小时尿蛋白定量 3955mg,眼底检查:糖尿病视网膜膜病变,诊断为:糖尿病肾病。为求中药治疗,就诊于我科,刻诊:双下肢轻度水肿,尿中有泡沫,倦怠乏力,偶有头晕,口干乏味,纳眠可,大便调。舌暗,苔白,脉细。既往糖尿病病史。考虑诊断:中医诊断:消渴病肾病;证型:气虚血瘀证;治以益气活血,中药处方:生黄芪 30g、山药 20g、人参 5g、当归 15g、茯苓 15g、地龙 10g、川芎 10g、桃仁 10g、赤芍 10g、熟地黄 10g、玄参 10g、山茱萸 10g、陈皮 10g、甘草 6g,7剂,日1剂,水煎早晚分温服,并嘱患者低盐低脂优质蛋白饮食,适当运动以控制血糖。

二诊:2020年10月24日,患者双下肢水肿较前减轻,倦怠乏力明显改善,口干乏味较前改善,舌暗苔薄,脉象细。续用前方,14剂,日1剂,水煎早晚分温服。

三诊:2020年11月10日,患者双下肢水肿基

本消退,小便泡沫较前减少,舌暗,苔薄脉细。前方去茯苓,14剂,日1剂,水煎早晚分服。患者病情稳定,嘱继续服药,观察病变化,定期复查。

按:患者中老年男性,双下肢轻度水肿,尿中有泡沫,提示消渴病久出现兼证,久病耗气则倦怠乏力,偶有头晕;脾虚水湿不化,精微不升而成泡沫尿;气虚无力推动血行,血液阻滞肾络,水湿运化不利,泛溢肌肤而成水肿,舌暗,脉细为气虚血瘀之象,治疗当以补气活血、祛瘀通络为主。方中以补阳还五汤为底方,王清任云:“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,血液在血管中运行势必迟缓乃致瘀阻。”方中重用黄芪、人参大补元气使周身之气通而不滞,当归补血活血,为血中之气药,亦血中之圣药,祛瘀而不伤正,川芎、桃仁、赤芍配伍以助当归活血祛瘀,山药、熟地、山茱萸三药取六味地黄方义,共奏养阴益精、滋补肝肾之效,再配以玄参滋补肾水以润燥生津,茯苓甘平,禀土气而益五脏,为利水渗湿之要药,伍陈皮以运脾化湿,且陈皮使诸药补而不滞,地龙善行散走窜、通经活络,能引诸药直达病所,甘草调和诸药。诸药合而用之,气血条达,诸症自愈。

5 小结

益气活血法作为中医治疗糖尿病肾病的常用方法,可降糖调脂,改善肾功能,延缓糖尿病肾病向终末期肾病的进展。该法主要通过抑制足细胞凋亡、抑制肾纤维化、调控糖脂代谢等发挥作用。但目前关于此法对糖尿病肾病的研究仍有不足,临床研究方面,由于辨证论治较灵活,各医家对益气活血法组方不尽相同,尚无统一的基本组方,本文通过临床用药经验,以期对益气活血法组方标准提供思路。

参考文献

- [1] Kwak S H , Jang H C , Park K S . Genetics of Gestational Diabetes Mellitus[J]. Jpma the Journal of the Pakistan Medical Association,2012,2(9):S11.
- [2] Pugliese G . Updating the natural history of diabetic nephropathy[J]. Acta Diabetologica,2014,51:905-915.
- [3] International Diabetes Federation.IDF Diabetes Atlas,10th edn[J]. Brussels,Belgium,2021.
- [4] 中华医学会儿科学分会.中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J].中华糖尿病杂志,2021,13(04):315-409.
- [5] 倪慧明,董哲毅,陈香美.黄芪主要活性成分对糖尿病肾病的疗效机制研究进展[J].解放军医学杂

- 志,2021,46(03):294-299.
- [6] 余江毅,倪青,刘苏.糖尿病肾病病证结合诊疗指南[J].中医杂志,2022,63(02):190-197.
- [7] 李忠,张培华.黄芪甲苷经TGF-β/Smad信号通路对糖尿病肾病大鼠肾脏的影响[J].广东医学,2016,37(11):1623-1628.
- [8] Li J, Lee YS, Choi JS, et al. Roasted licorice extracts dampen high glucose-induced mesangial hyperplasia and matrix deposition through blocking Akt activation and TGF-β signaling[J]. Phytomedicine,2010,17(10):800-810.
- [9] 魏玉娇,金智生,朱真灵,等.红芪多糖对糖尿病肾病db/db小鼠肾脏保护作用及其对肾组织PKCα与VEGF表达的影响[J].北京中医药大学学报,2014,37(02):116-120.
- [10] 倪海祥,杨雪辉,朱峰,等.人参皂苷对糖尿病大鼠肾组织基质金属蛋白酶2表达的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2009,10(03):211-213.
- [11] 程玥,陈淑娴,张雪,等.姜黄素对2型糖尿病肾病大鼠肾脏的保护作用[J].陕西中医,2015,36(01):115-117.
- [12] 徐卓,项想,尚尔鑫,等.丹参茎叶总酚酸对2型糖尿病肾病小鼠肠道菌群和短链脂肪酸的调节作用[J].药理学报,2021,56(04):1035-1048.
- [13] 高燕,袁鲁亮,张海松.红花黄色素对糖尿病肾病模型大鼠肾脏细胞血管紧张素II 1型受体的影响[J].中国组织工程研究,2016,20(18):2677-2683.
- [14] 佟双喜,郭蔚莹.当归多糖对糖尿病大鼠肾脏抗氧化能力及NOS、NO水平的影响[J].中国老年学杂志,2015,35(24):7001-7002.
- [15] 国馨月,刘晓丽.益气滋阴、活血化瘀中药治疗糖尿病肾病患者的效果[J].中国药物经济学,2022,17(03):108-110+114.
- [16] 薛屿.益气养阴活血汤联合氯沙坦钾片治疗糖尿病肾病临床观察[J].中国中医药现代远程教育,2022,20(02):126-127.
- [17] 周林.益气活血汤对气阴两虚型早期糖尿病肾病患者的疗效[J].河南医学研究,2020,29(12):2242-2243.
- [18] 冯定华,林建军.益气活血化瘀汤联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的临床疗效及对血糖代谢、肾功能指标的影响[J].辽宁中医杂志,2019,46(05):1016-1018.
- [19] 王福英,王静敏,丁震环,等.“肾虚络瘀”病机分期辨治思想下益气养阴活血法对G3A2期糖尿病肾病的影响[J].医学理论与实践,2022,35(05):799-801.
- [20] 赵长松,何振生,钱庆增.益气滋阴活血化瘀法对糖尿病肾病的疗效分析[J].中国现代医学杂志,2019,29(10):109-112.
- [21] 印红爱,吴开辟.健脾益气解毒活血法对糖尿病肾病微量白蛋白及相关炎症因子的影响[J].内蒙古中医药,2021,40(12):36-38.

- [22] 赵晓燕,行廷霞,高继宁,等.益气养阴活血法治疗糖尿病肾病的临床观察[J].山西医药杂志,2021,50(20):2928-2930.
- [23] 张娜娜.益气养阴补肾活血方剂治疗早期糖尿病肾病的价值[J].中国卫生标准管理,2022,13(01):121-125.
- [24] 何振生,王兰玉,王丽丽,等.益气滋阴活血泄浊法治疗糖尿病肾病慢性肾衰竭疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2019,28(17):1843-1846.
- [25] 李征锋,黄艳丽,张峰,等.益气活血方治疗气阴两虚夹瘀型糖尿病肾病Ⅲ期疗效及对VEGF、TGF- β 1的影响[J].海南医学院学报,2020,26(15):1173-1178.
- [26] 刘卫娟.益气养阴活血中药联合降糖药治疗早期糖尿病肾病的随机对照研究[J].中国医学创新,2021,18(29):87-91.
- [27] Liu WT, Peng FF, Li HY, et al. Metadherin facilitates podocyte apoptosis in diabetic nephropathy[J]. Cell Death Dis,2016,7(11):e2477.
- [28] Wang Hong-Yue. Hepatocyte growth factor inhibits tubular epithelial-myofibroblast transdifferentiation by suppression of angiotensin II via the JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Molecular medicine reports,2017,15(5):2737-2743.
- [29] 杨凤文,高飞,陈素枝,等.益气养阴活血通络方抑制JAK2/STAT3信号通路减轻糖尿病肾病大鼠肾组织细胞凋亡[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(11):89-97.
- [30] 应帅兵,张伊娜,邱华锋,等.益气养阴活血方对糖尿病肾病大鼠肾功能及足细胞的影响[J].浙江中医药大学学报,2019,43(04):354-359+367.
- [31] Suppression of microRNA-29 expression by TGF- β 1 promotes collagen expression and renal fibrosis[J]. Journal of the American Society of Nephrology : JASN,2012.
- [32] Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology,2014:786-801.
- [33] Meng X M, Nikolic-Paterson D J, Lan H Y. TGF- β : the master regulator of fibrosis[J]. Nature Reviews Nephrology,2016.
- [34] 吕嘉苇,庄楷,蒋希羽,等.益气活血固肾颗粒对db/db小鼠肾脏的保护作用及对smad3介导miRNA-21、miRNA-29s表达的影响[J].中成药,2021,43(05):1170-1179.
- [35] 黄为钧,王世东,赵进喜,等.益气活血散结法对糖尿病肾病大鼠肾组织中MCP-1、TGF- β 的影响[J].世界中医药,2017,12(01):16-20.
- [36] 向义桂,杨庚秀,冯家银.2型糖尿病合并冠心病患者PCI后预后不良的危险因素分析[J].心脑血管病防治,2019,19(06):568-569+585.
- [37] 周雪梅,徐从书,王凯,等.益气养阴活血中药对糖尿病肾病大鼠Notch/Hes1通路与血管内皮CD34、CD144的影响[J].南方医科大学学报,2019,39(07):855-860.
- [38] 顾超,王磊,杜月光,等.益气养阴活血方对2型糖尿病肾病大鼠肾功能的影响[J].浙江中医杂志,2018,53(04):251-253.
- [39] 方文明,胡张捷,戴灵豪,等.益气活血方改善血糖波动型GK大鼠肾损伤的机制[J].中成药,2021,43(07):1726-1733.