

- (6):297-299.
- [16] 郑国灿,李智英. 丹参酮 I 抗肿瘤作用及其作用机制的实验研究[J]. 实用肿瘤杂志,2005,20(1):33-35.
- [17] Yoon Y, Kim YO, Jeon WK, et al. Tanshinone II A isolated from *Salvia miltiorrhiza* BUNGE induced apoptosis in HL60 human promyelocytic leukemia cell line J. *J Ethnopharmacology*, 1999,68(1-3):121-127.
- [18] Qiao JP, Hou PL, Li YW, et al. Concentration and pharmacokinetics study of tanshinone II A in rats plasma by Rp-HPLC[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2003,38(5):368-370.
- [19] 傅乃武. 丹参对实验肿瘤的生长和转移的影响及其作用原理的初步探讨[J]. 中华肿瘤杂志,1981,3(3):165.
- [20] 丁泗. 丹参、赤芍对大鼠 Walker256 癌肝转移影响机制的研究[J]. 中国癌症杂志,2001,11(4):364.
- [21] 丁泗. 川芎嗪和丹参对小鼠 Lewis 肺癌生长的抑制作用与抑制血管生成的关系[J]. 中草药,2004,35(3):296.
- [22] 张培彤. 活血药对人肺癌细胞黏附和侵袭的影响[J]. 中国中西医结合杂志,1999,19(2):103.
- [23] 王彦刘. 复方丹参对高转移性人肺癌细胞与血管内皮细胞黏附及黏附分子表达的影响[J]. 中国现代应用药学杂志,2003,20(5):343.
- [24] 陈玺华. 抗黏附药物对结肠癌术后肝转移的干预作用[J]. 中华胃肠外科杂志,2003,6(6):409.
- [25] Liu NZ, Huang YS, Xiao WQ. No pronoting effects of tanshinone II A sulfonate on growth and metastasis of Lewis carcinoma(J). [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 1991,12(6):534-537.
- [26] 骆和生, 罗鼎辉. 中药免疫药理与临床[J]. 北京, 中国协和医科大学、北京医科大学联合出版社, 1999:40-44.
- [27] Song Y, Yuan SL, Huang GQ. et al. Effect of tanshinone II A on Lung cancer cell line treated by HSV-TK/GCV(J). [J]. *Sichuan University (med edit)*, 2004,35(3):429-431.
- [28] A. Soemarno. Long term survived rates after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) and Percutaneous ethanol injection (PEI) combined with tanshinone for unrescetable hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis patients (J), *Journal of Hepatology*, 2002,36(1):220.
- [29] Halestra p AP, Doran E, Gillesple, et al. Mitochondria and cell death J. *Biochem Soc Trans*, 2000,28(2):170.
- [30] ZHAO Gang, HE Shuixiang, FU Han, et al. Effect of Tanshinone on SMMC-7221 gene expression of TGF- β 1 (J), *Chin J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 15(4):396-398.
- [31] 黄光倚, 袁淑兰, 周弘远, 等. 丹参酮诱导人宫颈癌 ME180 细胞的分化[J]. 中华药理学和毒理学杂志, 1996,10(4):285.
- [32] 秦萍, 羊裔明, 邓呈棋, 等. 丹参酮诱导白血病细胞分化前后端粒酶活性变化[J]. 华西医科大学学报, 2002,33(3):397-400.
- [33] 赵玉娟, 吴胜群, 徐新女. 血瘀症患者血浆组织型纤溶酶原激活因子与组织型纤溶酶原激活抑制因子活性改变的观察[J]. 中西医结合实用临床急救, 1996,3(9):392-394.

糖尿病肾病中西医诊治进展

★ 陈方胜¹ 郑景涛² (1. 福建中医学院中西医结合医院 福州 350003; 2. 福建省福州市第四医院 福州 350008)

关键词: 糖尿病肾病; 诊断; 治疗; 中医药疗法

糖尿病肾病(DN)是糖尿病最重要的微血管慢性并发症之一,在美国,DN已成为终末期肾功能衰竭的首要原因,在我国,随着糖尿病发病率的逐年增高,DN人数也越来越多,成为糖尿病致死的重要原因。DN一旦发现临床蛋白尿,则已进入难以治愈的中晚期。因此,对DN的早期诊断和治疗非常重要。现就近年来中西医对本病的诊治概况综述如下:

1 诊断

1.1 微量白蛋白尿 2007年美国糖尿病学会指南^[1]仍以微量白蛋白尿在20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$ 或30~300 $\text{mg}/24\text{h}$ 作为糖尿病肾病早期诊断的标准,并建议对于1型糖尿病病程 ≥ 5 年者及所有2型糖尿病患者,应该每年检查有无微量白蛋白尿,在确定糖尿病诊断时和妊娠期间也应检查有无微量白蛋白。筛查微量白蛋白尿的方法有3种:(1)随意时点收集尿,测定白蛋白/肌酐的比值;(2)收集24h尿评估每分钟白蛋白排泄率,同时测定肌酐估算肌酐清除率;(3)收集4h或过夜的尿筛查每分钟白蛋白排泄率。多数专家推荐收集随意时点的尿,测定白蛋白/肌酐的比值即可,认为收集24h尿、收集4h或过夜尿的必要性不大。此外,由于24h内运动、感染、发热、慢性心衰、明显高血糖和明显高血压均可使尿白蛋白排泄增高,因此3~6个月内3次尿样本检查有2次异常,并排除其他可能引起尿白蛋白排泄率增加的原因后才能诊断早期糖尿病肾病。

1.2 nephrin nephrin是定位于肾小球上皮细胞即足突细胞

之间裂隙隔膜的一种特异性表达于肾小球足突细胞的跨膜蛋白,它在维持肾小球滤过屏障完整性中起关键作用。正常情况下尿液中无nephrin,早期DN时该蛋白表达即显著减少^[2-3],可从尿液中排出,破坏了肾小球足突细胞裂隙隔膜结构与其屏障功能的完整性,白蛋白从肾小球滤出增多,引起蛋白尿,但其他裂孔隔膜分子蛋白如CD2相关蛋白(CD2AP)、Podocin无明显变化^[3],因此nephrin的减少可视为DN早期的特殊标记。

1.3 半胱氨酸蛋白酶抑制剂C(Cystatin C) Cystatin C是一个分子量约为13kD带正电荷的小分子物质,可由人体中所有的有核细胞产生,其生成速度稳定,不受炎症、胆红素、溶血、甘油三酯等影响,

且与性别、年龄、肌肉量无关。它从肾小球自由滤过,并在近曲小管上皮细胞内分解代谢,肾小管无分泌,因此,肾小管功能受损对Cys—C排泄分泌影响不大。而肾脏是清除循环中Cystatin C的唯一器官,其血浓度主要由肾小球滤过率(GFR)决定,Cystatin C的这些特性决定了其可作为测定GFR的一种理想的内源性指标,对于临床上早期发现肾脏受损和肾功能改变具有指导意义^[4],并且在糖尿病微量白蛋白尿患者中,其敏感性较血肌酐(Ser)更高^[5,6]。

1.4 转化生长因子 β 1(TGF- β 1) 目前许多研究表明,TGF- β 1为DN时表达及合成的众多细胞因子网络中的核心因子,对DN的发病起重要作用。高糖可刺激肾小球系膜细胞分

泌 TGF- β 1 明显增加,而 TGF- β 1 可促进细胞外基质 (ECM) 沉积和肾小球基底膜 (GBM) 增厚,可能促进足细胞凋亡和肾小球硬化。罗群等^[7]认为糖尿病正常蛋白尿时 ECM 已开始积聚,而 GBM 功能损害轻或未受损,故血、尿 TGF- β 1 升高,而尿微量白蛋白排泄率 (UAER) 正常,且尿 TGF- β 1 与 UAER、Scr 呈正相关,因此 TGF- β 1 变化可能更早显示 GBM 成份和结构变化,可作为较白蛋白更敏感的 DN 早期诊断的一个指标。

1.5 肾活检 肾活检可以发现 II 期 DN,但因其为创伤检查不易为患者接受而难以广泛开展。当糖尿病出现蛋白尿时,下列情况可以考虑此项检查^[8]:(1)没有发现泌尿系或血管性疾病;(2)没有禁忌症存在(固缩肾、凝血障碍、未控制的高血压);(3)没有糖尿病肾病;(4)肾性(如镜下血尿)、系统性(如皮肤)或免疫性(如低补体血症或异常球蛋白血症)的症状或体征存在。当患者有典型的糖尿病视网膜病变,提示有肾小球硬化症,可以不做肾活检,但如果病史、临床、生理或影像学方面的信息提示某些异常情况,则需要考虑。

2 西医治疗

2.1 控制血糖 出现临床 DN 后均应用胰岛素,研究表明^[9]胰岛素不仅有利于严格控制血糖,还可通过改善肾脏血流动力学,预防和延缓 DN 的发展,但肾功能不全时胰岛素灭活减慢,应适当减量,并尽量选用短效、超短效制剂。二甲双胍及大部分磺脲类降糖药主要由肾脏排泄,一般不宜使用,糖适平(格列喹酮)主要从胆道排泄,仅 5% 由肾脏代谢,在 GFR > 30 ml/min 时可用。 α 糖苷酶抑制剂及非磺脲类促泌剂可用早期 DN,尤其适用于餐后血糖高者,但当肾功能不全伴胃肠道瘀血时, α 糖苷酶抑制剂可加重胃肠道症状,宜慎用。噻唑烷二酮类 (TZD) 降糖药在治疗 DN 中的作用近年来受到重视,TZD 不仅能增加胰岛素敏感性,还可能通过抗炎、调节脂质紊乱、改善内皮功能等多种途径防治糖尿病肾病^[10]。Katavetin^[11]等研究了 40 例 2 型 DN 病人,所有病人的尿蛋白排出量均 > 500 mg/日,对照组 16 例服用安慰剂,实验组 24 例服用吡格列酮,共 12 周,结果实验组病人的尿蛋白从 1.64 g/日降至 0.98 g/日,而对照组病人的尿蛋白由 1.72 g/天升至 1.80 g/日,结论:吡格列酮除了可以有效地控制血糖外,还有利于降低尿蛋白。此外,临床随机双盲对照试验也证实^[12]罗格列酮能改善 2 型糖尿病患者初期糖尿病肾病的肾小球高滤过,减少尿蛋白排泄。

2.2 抗高血压治疗 ACEI 和 ARB 作为 DN 患者首选的降压药得到公认。血管紧张素 II (AngII) 主要作用于肾小球出球小动脉,使之收缩,导致肾小球毛细血管压增加,而 ACEI 可抑制肾素-血管紧张素系统 (RAS),减少 AngII 的形成,舒张出球小动脉,降低滤过压,减少蛋白质的滤出。ARB 能在受体水平上更直接、彻底地阻断 AngII 的作用,与 ACEI 比较,由于阻断了非 ACE 来源的 AngII,避免了 ACEI 因非特异性抑制造成的副作用^[13],但单独使用 ACEI 和 ARB 并比较二者的疗效无明显差异^[14],DN 进入临床蛋白尿期,ARB 为首选药,根据病情可与 ACEI 联合应用,其疗效优于任意一种单独使用^[15]。对于不能耐受 ACEI 和 (或) ARBs 的患者,应该考虑应用非二氢吡啶钙通道阻滞剂 (non-DCCBs)、 β -阻滞剂、利尿剂。non-DCCBs 能够降低糖尿病患者 (包括妊娠期间) 的白蛋白尿,但二氢吡啶钙通道阻滞剂 (DCCBs) 作为起始治疗在延缓肾病的进展方面与安慰剂疗效无显著差异,因

此对于已经应用 ACEI 或 ARBs 者,DCCBs 仅仅用为进一步降低血压的附加治疗^[1]。血压控制目标应 < 130/80 mmHg,当蛋白尿 > 1.0 g/24h,血压宜 < 125/75 mmHg。

2.3 低蛋白饮食 应选用鸡蛋、牛奶、瘦肉等富含必需氨基酸的动物蛋白,尽量少用植物蛋白,蛋白摄入量一般为:微量蛋白尿期 < 1.0 g/kg · d,临床蛋白尿期 < 0.8 g/kg · d,有肾功能损害 < 0.6 g/kg · d。在实施低蛋白饮食治疗方案时,需注意防止营养不良发生。有条件患者可应用 α -酮酸制剂,有利于尿素氮的再利用。

2.4 终末期治疗 以血液或腹膜透析为主,亦可选用醛氧化淀粉、降钾树脂、尿毒清等药物吸附血液和肠道中的代谢毒物,有条件者可行肾移植或胰肾联合移植术。

2.5 其它 前列地尔主要成分是前列腺素 E_1 (PGE₁),临床研究^[16]表明,PGE₁ 可通过扩张血管、抑制肾素-醛固酮系统活性、抑制血小板凝聚、抑制免疫反应等作用机制减少 DN 患者尿蛋白的排出,肾功能得以改善。氨基胍可抑制 AGEs 的形成,醛糖还原酶抑制剂 sorbinil 能阻滞山梨醇在细胞内蓄积,减少尿蛋白,但二者均停留在动物实验阶段,其临床疗效还有待证实。

3 中医治疗

3.1 辨证论治 糖尿病肾病属于中医学“水肿”、“尿浊”、“虚劳”、“癃闭”等范畴,现代医家多认为该病是一个动态演变过程。高氏^[17]认为:本病发病之初,为气阴两虚,肾络瘀滞,病位在肝肾,治宜滋补肝肾、益气养阴、化瘀通络,药用太子参、生黄芪、生地、山茱萸、枸杞子、何首乌、丹参、川芎、谷精草等;病程迁延,阴损及阳,脾肾虚衰,肾络瘀阻,治以温肾健脾、益气活血,药多用仙茅、淫羊藿、白术、猪苓、茯苓、芡实、金樱子、生黄芪、当归、川芎、丹参、熟地黄等;病变晚期,气血阴阳俱虚、肾络瘀结、浊毒内停,治以益气养血、化瘀散结、通腑泻浊,药用生黄芪、当归、莪术、瓜蒌、大黄等。南氏^[18]认为 DN 的发生是疾病迁延,气阴两伤,阴损及阳,渐致血脉瘀阻,积聚日久,毒随邪生,毒损肾络而成,毒损肾络为本病核心,毒邪主要包括瘀毒、湿毒、痰毒、热(燥)毒等,治以益肾、解毒、通络、保肾为法,并潜心研制了中药复方解毒通络保肾方。魏氏^[19]主张以中医辨证为纲、西医分期辨病为目,将中医辨证与西医 Mogensen 分期结合。高滤过期多见肺胃气阴两虚证,治宜益气养阴,补益肺胃,方以补肺汤、益胃汤加减。静息期多属脾气阴两虚证,治宜补益心脾,方以人参归脾汤加减。隐性期多属脾肾气阴两虚证,治宜补益脾肾为主,方以六君子汤合六味地黄汤加减。临床期多属肝肾阴虚证,治宜补益肝肾,滋阴潜阳,方以杞菊地黄汤加减。终末肾期多属阳虚水泛浊毒上逆证,治宜温阳利水,逐毒降逆,方以大黄附子汤加味;张氏^[20]对 DN 分为 3 个主型、三个兼证进行辨证治疗,早期多属气阴两虚,治以益气养阴为主,方用归芍六君子汤加减。临床期多属脾肾两虚,治宜脾肾双补,方用八味肾气丸加味。晚期多属脾肾虚衰,治宜健脾补肾,方用参芪地黄汤加味。且 DN 常夹瘀血、湿浊,晚期常见湿浊瘀血壅结;叶氏^[21]分五型论治:(1)阴虚燥热:治宜滋阴清热、益气生津止渴,药用白虎加人参汤加减。(2)气阴两虚:治宜益气养阴,药用大补元煎加减。(3)肝肾阴虚:治宜滋肝补肾、养阴润燥,药用六味地黄丸加减。(4)脾肾阳虚:治宜温肾助阳、健脾利水,药用真武汤合五皮饮加减。(5)阴阳两虚:治宜滋阴益气、温阳利水,药用金匱肾气丸加

减;刘氏^[22]则分 4 期治疗 DN:早期即糖尿病初期和隐匿期,治宜滋养肝肾、清热明目,药多用生地、玄参、麦冬、山茱萸、山药、枸杞子、野菊花、决明子等。临床出现持续微量白蛋白尿时,治宜益气养阴,药多用黄芪、太子参、生地、山茱萸、麦冬、山药、葛根、五味子等。临床肾病期,治需培补脾肾、益气活血,药多用黄芪、党参、黄精、生地、山茱萸、葛根、当归、广木香、桂枝、车前子等;晚期糖尿病肾病,需做透析治疗。

3.2 专方治疗 张氏^[23]用滋肾固精汤联合西药胰岛素、糖适平、拜糖平治疗老年性 DN 30 例,药用:生地、枸杞、黄柏、淮山、金樱子、覆盆子、芡实、益智仁、丹参、红花、水蛭、黄芪,并设对照组 30 例,只用上述西药,观察两组疗效,治疗前后尿白蛋白排泄率、24 h 尿蛋白定量、血肌酐、血浆白蛋白指标,结果结果总有效率治疗组(93.33%)优于对照组(56.67%)($P < 0.01$),治疗组在改善尿白蛋白排泄率、24 h 尿蛋白定量、血肌酐、血浆白蛋白指标方面均优于对照组。王氏^[24]治疗早期 DN 62 例,治疗组、对照组均予糖尿病常规治疗,治疗组加服芪地归芍汤,结果治疗组血浆内皮素-1、血液流变性、肾功能、空腹血糖、脂质代谢及 24 h 尿白蛋白排泄率较治疗前有明显改善,对照组则改善不明显。赵氏^[25]等治疗本病肾功能不全代偿期、辨证为气阴两虚型患者 66 例,对照组 33 例采用常规降糖、降压治疗,治疗组 33 例加用中药止消通脉宁颗粒,结果治疗组有效率 81.81%,与对照组 81.81% 比较有显著差异,治疗组在改善症状、血脂水平、肾功能等方面均优于对照组。宋氏^[26]等采用益肾活血汤治疗早期 DN 48 例,药用:黄芪、山药、丹参、葛根、苍术、玄参、山萸肉、生地、川断、怀牛膝、益母草、赤芍、川芎等,并合用口服降糖药或皮下注射胰岛素,给予 ACEI 和(或) CCB 类等控制血压及力平之降脂等治疗,有效率 95.83%,优于对照组 84.62%($P < 0.05$)。

4 结语

经过多年的研究,中西医在防治糖尿病肾病方面取得了可喜的成绩,提高了糖尿病患者的生存质量,但仍有许多方面不够完善,如尿微量白蛋白虽然能发现早期 DN,但许多糖尿病正常白蛋白尿者已存在 GFR 增高、GBM 增厚等肾脏形态学改变,肾活检及 GFR 测定虽然能更早检测出 DN,但由于条件所限,多数医疗单位未能普及,不利于大部分糖尿病人筛查,因此要加强早期 DN 其它更加敏感标志物长期的大样本研究。中医药存在的主要问题有:(1)对本病的辨证分型和疗效判断缺乏统一标准,导致分型过多,不利于经验总结和理论升华;(2)科研设计欠严密,缺乏大样本的随机对照、双盲研究,低水平重复研究多;(3)临床观察多,缺乏相应的动物实验方面的研究,需临床与实验结合,并利用现代科技手段阐明中医药防治 DN 的机理;(4)临床报道治疗有效的专方专药品种繁多,需进一步筛选,开发出真正有效的药物。

参考文献

- [1] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2007[J]. Diabetes Care, 2007, 30(Suppl 1): S19—S20.
- [2] Doublier S, Salvidio G, Lupia E, et al. [J]. Diabetes, 2003, 52(4): 1023—1030.
- [3] Benigni A, Gagliardini E, Tomasoni S, et al. [J]. Kidney Int, 2004, 65(6): 2193—2200.

- [4] 王亚平,姜宇海,余伟,等. 血胱抑素 C 在糖尿病肾病早期诊断中的应用[J]. 临床检验杂志, 2006, 24(3): 240.
- [5] Wasen E, Isoaho R, Mattila K, et al. Renal impairment associated with diabetes in the elderly[J]. Diabetes Care, 2004, 27: 2648—2653.
- [6] Bicik Z, Bahcebasi T, Kulaksizoglu S, et al. The efficacy of cystatin C assay in the prediction of glomerular filtration rate. Is it a more reliable marker for renal failure [J]. Clin Chem Lab Med, 2005, 43: 855—861.
- [7] 罗群,刘东海,陈玉冲. 糖尿病肾病患者血、尿转化生长因子- $\beta 1$ 水平变化及其临床意义[J]. 临床内科杂志, 2006, 23(1): 49—50.
- [8] 李保春,王林辉,梅小斌,等. 糖尿病性肾病[M]. 上海:第二军医大学出版社, 2005. 67.
- [9] Melin J, Hellberg O, Larsson E, et al. Protective effect of insulin on ischemic renal injury in diabetes mellitus[J]. Kidney Int, 2002 APR, 61(4): 1383—1392.
- [10] 郑茂,叶山东. 噻唑烷二酮类药物与糖尿病肾病关系的研究进展[J]. 国际内科学杂志, 2008, 35(1): 19—21.
- [11] Katavetin P, Eiam-Ong S, Suwanwalaikorn S. Pioglitazone reduces urinary protein and urinary transforming growth factor- β excretion in patients with type 2 diabetes and overt nephropathy[J]. J Med Assoc Thai, 2006, Feb, 89(2): 170—177.
- [12] Frank Pistoroch, Kay Herbrig, Beate Kindel, et al. Rosiglitazone Improves Glomerular Hyperfiltration Renal Endothelial Dysfunction, and Microalbuminuria of Incipient Diabetic Nephropathy in Patients Diabetes, 2005, 54: 2206—2211.
- [13] 阮昱. 糖尿病肾病的治疗进展[J]. 中国实用内科杂志, 2003, 23(1): 58.
- [14] Hollenberg NK. ACE inhibitors, AT1 receptor blockers, and kidney. Nephrol Dial Transplant, 1997, 12: 381.
- [15] 周希静. 糖尿病肾病的治疗进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2003, 4(10): 559—560.
- [16] 陈洁颖,傅强,江晨. 前列腺素 E_1 治疗糖尿病肾病疗效床观察[J]. 现代医药卫生, 2008, 24(4): 546—547.
- [17] 赵迪. 高彦彬教授治疗糖尿病肾病学术思想和经验[J]. 中医研究, 2007, 20(1): 42—44.
- [18] 王雪威,南红梅. 南征教授治疗糖尿病肾病经验介绍[J]. 新中医, 2005, 37(5): 14—15.
- [19] 魏军平,林兰. 糖尿病肾病的辨治经验[J]. 国际中医中药杂志, 2007, 29(3): 175—176.
- [20] 王晓光,王亚丽,张配清. 张琪教授辨治糖尿病肾病经验介绍[J]. 新中医, 2005, 37(3): 20—21.
- [21] 赵宗江. 叶传蕙教授治疗糖尿病肾病的思路与方法[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2006, 7(3): 129.
- [22] 薛国忠,戴恩来. 刘宝厚教授治疗糖尿病肾病经验[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2007, 8(6): 314.
- [23] 张绪生. 滋肾固精汤治疗老年性糖尿病肾病 30 例[J]. 湖南中医杂志, 2004, 20(3): 52.
- [24] 王培红. 芪地归芍汤对早期糖尿病肾病血液流变性及肾功能的影响[J]. 中国中医急诊, 2008, 17(1): 41—42.
- [25] 赵进喜,牟新,王世东等. 止消通脉宁颗粒治疗糖尿病肾病肾功能不全代偿期 33 例疗效观察[J]. 河南中医, 2004, 24(8): 20—22.
- [26] 宋宗良,姜菊娥,刘丽秀. 中西医结合治疗早期糖尿病肾病 48 例临床研究[J]. 四川中医, 2007, 25(2): 76—77.