

[26]Lam P,Soroka CJ,Boyer JL.The bile salt export pump: clinical and experimental aspects of genetic and acquired cholestatic liver disease [J].Semin Liver Dis,2010,30(2):125-133

[27]Stieger B,Meier Y,Meier PJ.The bile salt export pump [J].Pflugers Arch,2007,453(5):611-620

[28]Davitt-Spraul A,Fabre M,Branchereau S,et al.ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history [J].Hepatology,2010,51(5):1645-1655

[29]Kagawa T,Watanabe N,Mochizuki K,et al.Phenotypic differences in

PFIC2 and BRIC2 correlate with protein stability of mutant Bsep an in MDCK II cells [J].Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2008,294(1):G58-G67

[30]Hermeziu B,Sanlaville D,Girard M,et al.Heterozygous bile salt export pump deficiency: a possible genetic predisposition to transient neonatal cholestasis [J].J Pediatr Gastroenterol Nutr,2006,42 (1): 114-116

[31]Ho RH,Leake BF,Kilkenny DM,et al.Polymorphic variants in the human bile salt export pump (BSEP/ABCB11): functional characterization and interindividual variability [J].Pharmacogenet Genomics,2010,20(1):45-57

(收稿日期: 2016-01-23)

## 糖尿病肾病中医药研究近况

徐斌权<sup>1</sup> 喻慧<sup>2</sup> 饶克瑛<sup>3#</sup>

(1 江西中医药大学 2013 级硕士研究生 南昌 330006; 2 江西中医药大学 2015 级硕士研究生 南昌 330006; 3 江西中医药大学附属医院 南昌 330006)

关键词: 糖尿病肾病; 中医验方; 单味药现代研究; 中医外治法

中图分类号: R259

文献标识码: A

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2016.04.046

糖尿病肾病 (Diabetic Nephropathy, DN) 是由糖尿病引起的一种严重的慢性并发症之一。近年来, 糖尿病在我国的发病率逐年上升, 现已进入了快速增长期, 如今, 每小时都有约 667 人成为糖尿病患者, 相对的, DN 发病人数也在增加。由于 DN 存在复杂的代谢紊乱, 一旦发展到终末期肾脏病, 便会引起各种全身的并发症, 这使糖尿病肾病的治疗更加棘手。因此, 及时防治对于防止糖尿病肾病的进一步恶化, 同时延缓肾功能衰竭具有重大意义。而西医对于 DN 晚期出现的肾功能不全除了替代治疗, 目前并没有其他有效的治疗手段。因此, 运用中医药治疗 DN 伴肾功能不全具有重大意义。目前中医药对糖尿病肾病的治疗研究取得了一系列成就。本文就糖尿病肾病的中医药研究进展概述如下:

### 1 中医对糖尿病肾病的了解

糖尿病肾病属于现代医学病名, 古代文献中并无此病名, 但在中医学中“水肿、尿浊、胀满、水病、关格”等病名与其相似度颇高。张蕾等<sup>[1]</sup>对糖尿病肾病的中医病名来源进行摸索。经摸索后认为糖尿病肾病应该为此 5 个古代中医学病名: “下消、消肾、内消、肾消、肾渴”, 其中“肾消、下消”与糖尿病肾病的吻合度较高, “肾渴”和“内消”的吻合度则相对较低, 而“消肾”与糖尿病肾病是否吻合, 专家之间还存在较大争议。虽然“糖尿病肾病”这个医学病名从未出现在古代文献中, 但是古代文献中出现了本病相关

的临床表现记录, 《圣济总录》有这么一句: “消渴病久, 肾气受伤, 肾主水, 肾气虚衰, 气化失常, 开合不利, 水液凝聚体内而出现水肿。”从《圣济总录》的描述中我们可以发现, 消渴病发展至后期, 肾脏会被累及, 肾乃先天之本, 主水液代谢, 消渴后期肾脏水液代谢功能减退, 病名相对的转变为“水肿”及“胀满”。《证治要诀》则提出: “三消久而小便不臭, 反作臊气, 在溺中滚涌, 更有浮在溺面如猪脂, 此精不禁, 真元竭矣。”从《证治要诀》中我们发现, 消渴后期也会有“尿浊”的症状。

### 2 糖尿病肾病的病因病机

2.1 气阴两虚 栗德林教授认为“奇恒柔弱, 内热薰蒸, 伤津耗气, 血稠液浓, 蓄浊失精”乃为本病的病因病机。耿乃志等<sup>[2]</sup>在自己临床经验的基础上总结栗德林教授关于 DN 的学术思想后认为: DN 属于本虚标实之证, 气阴两虚应当为其基本病机。

2.2 脏腑虚损、血瘀阻络 吕仁和<sup>[3]</sup>教授认为 DN 与其论述之“消瘴”一致, 其认为该病发病与正气亏损、血瘀阻络、气血阴阳俱虚密切相关。而其中最主要的病机为血瘀阻络, 并由此提出了“微型癥瘕”的病理假说。

2.3 脾肾亏虚 朱成英等<sup>[4]</sup>认为脾气亏虚为诱发本病必不可少的因素, 而肾虚为导致本病发生及发展的最为重要的因素, 同时, 燥热、湿热、瘀热也是 DN 的诱发因素。随着病情的发展, 会产生湿毒痰瘀以

# 通讯作者: 饶克瑛, E-mail: jzrkl@163.com

及水液等病理产物。因此,她认为贯穿本病病程的重要病机为血瘀、阴虚及气虚。

**2.4 毒损肾络** 南征教授认为,若热、痰、浊、瘀等生理及病理产物未及时排泄出体外,积聚于体内则会导致气滞、水停、湿阻、痰凝、血瘀等。如病情再进一步发展,则会因邪盛而化生热毒、湿毒、浊毒、瘀毒等病理产物。而外感的风寒湿热邪、瘟疫等邪气会与这些病理产物一同随足太阳膀胱经和足少阴肾经而入肾。病久,肾络被伤而发为本病。“毒损肾络”学说<sup>[9]</sup>便是依据这个观点提出的。

### 3 糖尿病肾病方药治疗

糖尿病肾病的中医治疗初期应当以滋阴为重,随着疾病发展,进一步伤及气阴、精血和元气,从而导致阳虚水泛,此时治疗应当予益气养阴、肝肾双补、补脾健肾、温阳行水之法;疾病后期阴虚血瘀,故治疗宜活血化瘀通络。王凤丽等<sup>[9]</sup>在临床治疗中观察早期 DN 患者 78 例,对照组予基础治疗(节制饮食、降血糖、降血压、降血脂等),治疗组在对照组的基础上服用益气养阴消癥通络方(药物组成:黄芪、积雪草、丹参、茯苓、生地黄、地龙、水蛭、鳖甲、大黄、砂仁),每日 1 剂,服用 1 年。治疗结果显示:治疗组总有效率达到 83.8%,对照组总有效率则为 60.5%,即使用益气养阴消癥通络方患者的治疗效果远远高于基础治疗的患者。在 1 年内的随诊中治疗组较对照组的生活指标也有优势。故其认为该方不仅可明显改善早期 DN 患者的临床症状,且能降低尿蛋白、提高生活质量,并防止肾功能进一步恶化。傅晓辉<sup>[7]</sup>观察 50 例 DN 患者,随机分为对照组及治疗组,对照组给予基础治疗,治疗组在对照组基础上给予平糖固肾方(药物组成:人参、生地黄、麦冬、枸杞子、丹参、山萸肉、川芎,若有浮肿则加用茯苓、泽泻;若有头晕则加用杭菊花、决明子;若有挟湿热则加用白花蛇舌草、土茯苓;若有腰酸则加用杜仲、怀牛膝),连续使用 8 周。通过对比观察结果得出,两组血脂水平及蛋白尿均显著降低,治疗组改善更明显 ( $P < 0.05$ )。其认为 DN 治疗应兼顾益气养阴与活血化瘀,从而调整全身血液循环,增加肾血流量,减缓肾小球基底膜的增厚,促进肾小球修复。早期糖尿病肾病应用平糖固肾方结合基础治疗,能够明显降低血脂水平及蛋白尿,延缓肾功能进一步恶化,临床使用方便实惠,建议临床进一步验证疗效,推广使用。

### 4 单味药的现代研究

**4.1 大黄** 郭啸华等<sup>[8]</sup>在实验研究中发现,转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ 1) 诱导的肾小管上皮细胞肥大和

细胞外基质 (ECM) 的合成能够被大黄酸抑制。大黄酸可以帮助预防或改善 DN 小管间质病变,减慢糖尿病肾病的进一步发展。郭俊等<sup>[9]</sup>在大黄为主的中药灌肠治疗 DN 的临床观察中发现,每天使用以大黄为主的中药熬制汤剂,分 2 次灌肠,使用 1 个月,其疗效比常规治疗组更为出色,且差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。其认为在基础治疗上增加运用大黄为主的汤剂灌肠,能够显著的降低血肌酐、尿素氮,减慢肾损害的发展,提高 DN 患者的生活质量。李春庆等<sup>[10]</sup>报道在西药降糖联合替米沙坦片治疗的基础上,使用大黄治疗 DN 患者 40 例,观察到使用大黄为主的汤剂口服或灌肠,联合 ACEI 或 ARB 治疗,能够明显降低 DN 患者的蛋白尿,改善血液黏稠度、降低血脂,延缓功能损坏。

**4.2 黄芪** 肖敏等<sup>[11]</sup>认为黄芪能够通过抗过氧化、改善肾小球滤过屏障、调节免疫来抑制纤维连接蛋白及 I 型胶原累积,稳定血糖及降低蛋白尿,从而减慢肾功能损害。王收宝等<sup>[12]</sup>通过黄芪注射液治疗糖尿病大鼠的实验研究得出结论,黄芪注射液(内含黄芪甙、黄芪多糖、多种氨基酸、微量元素的灭菌水溶液)能够降低血糖,改善脂质代谢,减少 DN 患者血肌酐、尿素氮及尿蛋白,保护肾功能。其认为该保护功能应当与黄芪抑制转化生长因子- $\beta$  表达,并通过增加骨形态产生蛋白-7 表达拮抗转化生长因子- $\beta$  的纤维化功能相关,为黄芪注射液对 DN 的治疗作用提供了宝贵的实验数据。邓文超等<sup>[13]</sup>在对 DN 小鼠的实验研究中发现,黄芪和科素亚联合应用会产生协同从而增进其对抗纤维化的作用,其机理可能部分通过下调 Wnt4、 $\beta$ -catenin 及 TGF- $\beta$ 1 表达来实现的。

**4.3 玉米须** 温宪春等<sup>[14]</sup>在对 DN 大鼠实验研究中观察到,玉米须所含成分具有减少 Scr、BUN、血糖、和 24 h 尿蛋白定量的作用,拮抗 DN 大鼠转化生长因子- $\beta$  和纤维黏连蛋白的表达,调整细胞外基质的降解和合成,因而能够缓解肾功能的进一步损害,保护肾功能。

**4.4 三七** 赵玲等<sup>[15]</sup>在对 DN 小鼠实验研究中发现,予三七粉灌胃 8 周后,能够降低血糖、调节脂质代谢、减少 24 h 尿蛋白定量并且能够拮抗血管内皮生长因子 (VEGF) 的表达,而重量及高密度脂蛋白 (HDL-C) 都有不同程度增加,其认为三七能够改善 DN 小鼠有关代谢及提高机体供血,值得在临床使用。

### 5 中医外治法综合治疗

随着众多学者对古代经典书籍的挖掘及发展,运用中医外治法治疗 DN 越发引起专家们的重视。认为在口服药物治疗 DN 的同时,还应当配合针灸疗法、穴位贴敷、中药足浴及中药灌肠等外治方法,可显著提高治疗效果。

**5.1 针灸疗法** 何泽等<sup>[16]</sup>总结临床经验,提倡在 DN 临床基础治疗上增加体针或耳针等外治法。其举例说明:(1)体针法:脾肾两虚 DN 患者,当使用中脘、脾俞、肾俞、足三里和三阴交 5 穴;肝肾阴虚 DN 者,当应用风池、曲池、太冲、阳陵泉、侠溪和三阴交 6 穴。(2)耳针法:表现为肾病综合征 DN 患者,应取交感、肾、膀胱、神门及腹水 5 穴;表现为肾性高血压者,当取肾、神门及皮质下 3 穴。以上治疗能够显著的改善临床症状及指标。邢晓梅等<sup>[17]</sup>在 DN 临床实验中也运用了针药合用的方法,对照组给予相应的基础治疗,治疗组予针刺治疗联合补阳还五汤合五苓散治疗,采用风池、脾俞、胃俞、肾俞、胰俞等穴,共治疗 30 例,治疗组的总有效率达 93.3%,西药组的总有效率为 73.3%,且随诊观察可得治疗组患者症状的生活质量改善更为明显,推荐临床广泛运用。

**5.2 穴位敷贴疗法** 余海源等<sup>[18]</sup>在对 DN 患者的临床研究中,对照组采用基础治疗,治疗组在对照组基础上运用口服方益肾汤及外用方活肾散(药物组成:防风、麻黄、桂枝、艾叶、细辛、川椒、红花、制没药、制乳香、冰片)。外用方研磨为末以醋调糊外敷于肾俞穴。连续使用 8 周,结果显示:治疗组的临床症状及临床指标均优于对照组。

**5.3 中药足浴疗法** 中药足浴法能够刺激足底穴位,并使药物渗入穴位,能够活血化瘀,调和阴阳。黄菊等<sup>[19]</sup>在对 DN 患者的临床研究中,对照组使用常规治疗,治疗组在对照组基础上予自拟方(药物组成:麻黄、桂枝、羌活、细辛、黄芪、白术、茯苓、川芎、当归、苦参、黄柏、地肤子),煎熬至 0.5 L,加温水 2.5 L,每天进行 1 次足浴治疗,连续 20 d,治疗后治疗组的临床症状明显改善,且 BUN、SCr 和 24 h 尿蛋白定量明显低于对照组( $P < 0.01$ )。其认为根据临床证型配制中药足浴方,能够明显改善早期 DN 患者的临床症状,并且能够延缓肾功能进一步恶化。此法方便快捷舒适,非常值得推广应用。

**5.4 中药灌肠疗法** 许海燕等<sup>[20]</sup>认为中药灌肠是一种具有历史意义且有效的中医外治法,其作用主要为通过肠道吸收药物成分,增加肠道蠕动,促进肠道排出毒素,可称为“肠道透析”。并且可以根据患

者个体化,能够更为对症的治疗。杨琼玉等<sup>[21]</sup>在 100 例早期 DN 临床治疗中,对照组使用西医基础治疗,观察组在对照组基础上给予益气利湿降浊汤联合自拟中药灌肠方[药物组成:牡蛎(先煎)、大黄、丹参、生蒲公英]治疗,每天 1 次,连续使用 30 d,灌肠组的总有效率达 90%,西医基础治疗的总有效率为 66%。其认为益气利湿降浊合用中药灌肠治疗早期 DN 效果明显,能够有效减少血液黏稠度,改善脂质代谢,并且能降低蛋白尿,值得临床进一步实验研究,并推广应用。

## 6 展望

综上所述,中医药对 DN 的治疗效果确切。各经验方、单味中药及各种外用疗法,经过两千余年不断的应用和进一步的研究,都证实了中医药防治 DN 的有效性,并得到全世界医学界的肯定。但是中医药对 DN 的治疗也有很大的局限性,如 DN 晚期的多器官多系统损害,酸碱平衡失调,水电解质紊乱时则需要采用维持性透析和肾移植治疗。所以要抛开中医西医之间的偏见,在 DN 早期积极采用中医药进行预防、治疗,在晚期要采取中西结合的方式取长补短。运用先进的实验研究手段结合取之不尽的中医古籍,发扬中医学,才能使出现在世界人民的面前不仅只有“青蒿素”。

### 参考文献

- [1]张蕾,刘旭生.糖尿病肾病中医病名源流探索性研究[J].辽宁中医杂志,2012,39(1):52-54
- [2]耿乃志,郝娅妮,初云海,等.对糖尿病肾病病因病机的再探讨—栗德林教授辨治糖尿病肾病的学术经验总结[J].中医药信息,2012,29(1):68-69
- [3]肖永华,王世东,李靖,等.吕仁和辨治糖尿病医案病因、病机和病位解析[J].北京中医药大学学报,2010,33(8):524-528
- [4]朱成英,李鸣,莫燕新.糖尿病肾病病因病机探讨[J].河南中医,2010,30(11):1050-1051
- [5]于敏,张波,史耀勋,等.南征教授“毒损肾络”理论学说探析及临床运用[J].中华中医药学刊,2010,28(2):243-246
- [6]王凤丽,陈志强,王月华,等.益气养阴消癥通络方治疗早期糖尿病肾病临床观察[J].中国中西医结合杂志,2012,32(1):35-38
- [7]傅晓辉.平糖固肾方治疗早期糖尿病肾病临床研究[J].中医学报,2015,30(9):1261-1263
- [8]郭啸华,刘志红.大黄酸抑制 TGF- $\beta$ 1 诱导的肾小管上皮细胞肥大及细胞外基质产生[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2001,10(2):101-105
- [9]郭俊,陈莉明,常宝成,等.大黄为主中药灌肠治疗 2 型糖尿病肾病的研究[J].临床荟萃,2011,26(18):1595-1598
- [10]李春庆,杜浩昌,王济东,等.大黄联合替米沙坦片治疗 2 型糖尿病肾病蛋白尿疗效观察[J].中国中医急症,2011,20(3):347-349
- [11]肖敏,樊均明.黄芪在肾脏疾病治疗中的作用机制[J].西部医学,2009,21(3):474-475
- [12]王收宝,田林红,孙洁,等.黄芪注射液对糖尿病大鼠肾脏 BMP-7

- 和 CTGF 表达的影响[J].现代中西医结合杂志,2011,20(4):410-414
- [13]邓文超,方敬爱,黄氏对糖尿病肾病大鼠肾间质 Wnt/ $\beta$ -catenin 及 TGF- $\beta$ 1 信号通路表达的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2012,13(7):571-574
- [14]温宪春,徐磊,夏美莹,等.玉米须水提取物对 2 型糖尿病肾病大鼠转化生长因子- $\beta$ 1 和纤维连接蛋白表达的影响[J].中国现代医学杂志,2015,25(13):8-12
- [15]赵玲,柯享羽,彭嘉睿,等.三七对糖尿病肾病大鼠保护作用的观察[J].中国糖尿病杂志,2013,21(10):931-934
- [16]何泽,南征,朴春丽,等.糖尿病肾病中医规范化治疗方案研究[J].长春中医药大学学报,2010,26(3):367-368

- [17]邢晓梅,王明利,冯胜奎.针药结合治疗早期糖尿病肾病疗效观察[J].内蒙古中医药,2010,29(16):36-37
- [18]余海源,王卫平,张颖,等.益肾汤口服联合活肾散外敷治疗糖尿病肾病的临床研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2010,11(5):424-426
- [19]黄菊,陈风和.中药足浴辅助治疗糖尿病肾病的疗效观察[J].中南医学科学杂志,2013,41(6):647-649
- [20]许海燕,王旭.中药灌肠治疗糖尿病肾病的有效性及其安全性系统评价[J].南京中医药大学学报,2015,31(4):392-396
- [21]杨琼玉,刘春华,吴有琴,等.益气利湿降浊汤联合中药灌肠治疗早期糖尿病肾病临床研究[J].中医学报,2015,30(2):180-182

(收稿日期: 2015-11-13)

## 骨质疏松症的中医诊疗进展

朱莎莎

(江苏省连云港市中医院 连云港 222004)

关键词: 骨质疏松症; 中医药; 研究进展

中图分类号: R259

文献标识码: A

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2016.04.047

骨质疏松症(OP)是一种以骨量低下,骨微结构损坏,骨脆性增加,易发生骨折为特征的全身性骨病。骨质疏松症包括原发性和继发性两大类。原发性骨质疏松症又分为绝经后骨质疏松症(I型)、老年性骨质疏松症(II型)和特发性骨质疏松(包括青少年型)三种。绝经后骨质疏松症一般发生在妇女绝经后 5~10 年内;老年性骨质疏松症一般指老人 70 岁后发生的骨质疏松;而特发性骨质疏松主要发生在青少年。继发性骨质疏松症指由任何影响骨代谢的疾病和(或)药物导致的骨质疏松<sup>[1]</sup>。疼痛、脊柱变形和发生脆性骨折是骨质疏松症最典型的临床表现。西药治疗多有严重毒副作用,运用中医药治疗有广阔的前景。现将近年中医药治疗骨质疏松症的有关研究整理归纳综述如下:

### 1 中医病因病机

骨质疏松症根据其临床表现,属于“骨痹、骨痿、骨缩病、骨极、骨枯”等范畴。《素问·痿论》记载:“肾气热,则腰脊不举,骨枯而髓减,发为骨痿。”《内经》中有三处有关“骨痹”的记载。《素问·四时刺逆从论》云:“太阳有余,病骨痹身重。”《素问·长刺节论》曰:“病在骨,骨重不可举,骨髓酸痛,寒气至,名曰骨痹。”《灵枢·寒热病》云:“骨痹,举节不用而痛,汗注烦心。取三阳之经,补之。”本病基本病机是本虚,病位在骨,证属本虚标实,以肝、脾、肾三脏虚弱,尤以肾虚为本,寒湿、血瘀为标。

1.1 肾虚 中医学理论认为,肾主藏精,精生髓,髓居于骨中,骨骼有赖髓以充养。故陈士铎《辨证录·痿证门》云:“胃气一生,而津液自润,自能灌注肾经,

分养骨髓矣。”《素问·宣明五气》提出“肾主骨”;《素问·阴阳应象大论》云:“肾生骨髓”,“肾之合,骨也”。《医经精义·脏腑所合》提出:“肾藏精,精生髓,髓生骨,故骨者肾之合也。髓者,肾精所生,精足则髓足,髓在骨中,髓足则骨强。”《丹溪心法》亦云:“肾虚受之,腿膝枯细,骨节酸疼,精走髓空。”《中藏经·论骨痹》记载:“骨痹者,乃嗜欲不节,伤于肾也。”《景岳全书·痿证》曰:“肾者,水脏也,今水不胜火,则骨枯而髓虚,故足不任身,发为骨痿。”《寿世保元》也云“年高之人,筋骨柔弱无力,多因肾气久虚。”陈湘君认为,肾虚是骨质疏松症的根本病机,骨的功能是否正常与肾的精气盛衰密切相关,与年龄增长相关或药物攻伐,肾精亏虚,致骨失所养,从而发生骨质疏松<sup>[2]</sup>。

1.2 脾虚 脾主运化水谷和精微,《素问·五脏生成》提出:“肾之合骨也,其荣发也,其主脾也。”刘完素《素问玄机原病式》曰:“五脏六腑,四肢百骸,受气皆于脾胃”。李杲《脾胃论》中所载:“脾病则下流乘肾,土克水,则骨乏无力,是为骨蚀,令人骨髓空虚。”脾主后天,生化之源,脾病则精微不布,四肢、肌肉、筋骨、百骸皆极,形乃大伤。故脾气健,肾之精气得以充盈,则髓充骨健。若脾虚失运,先天之精无以充养,精亏髓空而百骸痿废,故骨质疏松症的发生与脾虚密切相关。

1.3 肝郁 肝主疏泄,肝具有疏通、调畅全身气机,使之通而不滞、散而不郁的作用。《素问·五脏生成》曰:“肝之合筋也,其荣爪也。”肝在体合筋,筋骨相连,筋衰骨亦衰,肝气衰,筋血得不到滋养,发为骨