

活血化瘀法在糖尿病肾病中的研究进展

熊斯璐¹ 喻慧² 詹越² 贺支支³ 宋卫国³

(1 江西中医药大学 2014 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贺支支名医工作室 南昌 330006)

关键词:糖尿病肾病;血瘀;活血化瘀法;研究进展

中图分类号:R587.2

文献标识码:A

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2016.05.047

糖尿病肾病(DN)是糖尿病代谢异常引发的肾小球硬化症,也是全身微血管病的组成部分。随着我国生活水平提高,人口逐步趋于老龄化,糖尿病患者逐年增长,据统计约 30%~40%糖尿病患者发展为 DN^[1],DN 初期主要表现为微量白蛋白尿,后期逐渐表现为大量蛋白尿,伴有血压升高及肾功能衰退,最终导致终末期肾衰(ERSD)的发生。在我国古代中医病名里,糖尿病肾病并无相对应的病名,而是根据不同阶段的不同表现将糖尿病肾病归纳于“消渴、肾消、水肿、虚劳、关格”等范畴。

1 病因病机

中医学认为 DN 病因为先天禀赋不足、情志失遂、饮食不调、劳逸过度等。就病机而言,糖尿病肾病主要为阴亏燥热,病变脏腑以肾为关键,涉及肺、脾、胃,脏腑之间往往可相互影响。《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。”DN 属于慢性疾患,日久可致两种病变,一是早期阴亏燥热,易伤津耗气致气阴两虚,随着病程发展,则可致阴损及阳,到晚期甚至出现阴阳俱衰,虚阳外浮,阴竭阳亡之危象。二是久病至络脉,血液瘀滞脉道不得畅行。病久气虚不能鼓动血运成为瘀血,燥热偏胜,津液煎灼,津亏液少,不能畅载血液运行亦致蓄血^[2]。故血瘀为糖尿病肾病的重要病机。

2 DN 血瘀的现代研究

现代临床研究,糖尿病肾病患者几乎均存在血瘀状态,且其贯穿于糖尿病肾病各个阶段。血瘀状态下产生的瘀血既是糖尿病肾病的致病因素,又是其发展过程中重要的病理产物,导致糖尿病肾病不断进展甚至恶化。刘越等^[3]认为糖尿病患者因血糖控制不佳致高糖利尿而使血液浓缩,血流缓慢、瘀滞成为瘀血。血液粘稠度高致肾脏微循环障碍,血流灌注不足使升清降浊失调,湿浊、溺毒内停,进一步加重糖尿病肾病恶化。戴军有等^[4]通过对 DN 血瘀组与非血瘀组比较发现,在血流变学方面,两组间血浆黏度、纤维蛋白原、全血低切黏度及红细胞变形指数有明显统计学差异。血糖、血脂增高可增加全

血粘度,且后者易致血栓形成,导致肾小球、小动脉硬化等病理改变。而在纤溶及血管内皮系统方面,通过对比发现血瘀组 ET、t-PA 升高,NO 和 PAI-1 降低,致舒缩血管功能失衡、组织细胞缺氧、自由基增多而造成循环障碍,这亦是血瘀证的病理基础。故得出相关结论:血糖、血脂、血液流变学、纤溶及血管内皮系统异常、血管活性因子为糖尿病肾病血瘀证的生物学特征,也是其微观机制之一。刘思远等^[5]认为早期 DN 中血流动力学变化、肾小球囊内压增高、血流灌注增多、滤过率增加所致肾小球硬化、肥大,肾血管血栓,微血管瘤形成,小动脉血管壁增厚,各类促纤维细胞因子过度激活,系膜区细胞外基质(ECM)堆积等一系列病理状态,均与血瘀关系密切。徐艳秋等^[6]则认为糖尿病中气虚摄血无权、阴虚内热、阳虚寒凝、血虚脉道失充等因素皆可使血行不畅,出现血瘀,血瘀是构成糖尿病肾病肾小球硬化的病理基础,与肾小球基底膜增厚、系膜区基质增多及硬化、K-W 结节形成等密切相关。

3 活血化瘀法复方治疗 DN 临床研究

康洁等^[7]在西医一般治疗基础上,联合血府逐瘀汤(当归 15 g,生地 15 g,红花、桃仁、赤芍、川芎、柴胡、枳壳、怀牛膝各 12 g,桔梗、甘草各 6 g)随证加减治疗 DN 患者 200 例。联合组能够有效抑制结缔组织生长因子(CTGF)表达,提高表达骨形态蛋白-7(BMP-7)水平,并有着明显统计学意义($P<0.05$)。此方能有效减少炎症因子分泌,对缓解肾小管-间质上皮细胞水肿,抗肾纤维化方面有重要作用。谭晴心^[8]在四物汤基础上加用补气益阴类药物(玄参、枸杞、苍术、菟丝子、熟地、赤芍、生黄芪、麦冬、丹参、芡实、川芎、怀牛膝、山茱萸、牡蛎)治疗 DN III、IV 期患者 74 例,结果示临床控制 14 例(36.8%),显效 13 例(34.2%),有效 7 例(18.4%),无效 4 例(10.5%),总有效率为 89.5%。在减少糖尿病患者尿蛋白排泄及炎症反应方面有显著效果,具有修复肾脏损伤、延缓 DN 进展的作用。高菁等^[9]在吕仁和教授证治 DN 经验的基础上,运用益气养阴、活血化瘀、消癥散结

法,选用气阴双补药物黄芪、生地黄,加用夏枯草、鬼箭羽合以三七共奏活血化瘀散结之功效,并取制大黄泄热之力,山茱萸补益肝肾之效,枳壳行气消滞之用拟方治疗 2 型糖尿病肾病Ⅲ~Ⅳ期患者 40 例,12 周后,总有效率达到 81.48%,与对照组相比较具有明显优势,且Ⅳ期患者尿蛋白均值水平降低显著,有统计学差异($P<0.01$)。运用此法可以有效改善早期 DN 气阴两虚型兼瘀证患者的临床症状,对降低尿蛋白有较好的治疗效用,并可以达到控制 DN 初期病情发展的目的。周晖等^[10]运用滋水分清饮(黄芪、熟地黄、山药、太子参、葛根、山茱萸、茯苓、丹参、牛蒡子、三七)通过改善脂代谢紊乱及血液流变性,减少 DN 患者肾小球基底膜高滤过、重吸收,以逆转 DN 早期病理变化。

4 单味活血化瘀中药的现代研究

4.1 丹参 丹参功善活血祛瘀生新,以通补为用,因药力性缓而不伤正气。其药物有效成分能够起到如下作用:改善组织缺血、缺氧,提高组织耐缺氧能力,保护组织器官,改善血流微循环,扩张血管;改善血液流变性,降低血液黏度,抑制血小板聚集和凝血功能,激活纤溶,对抗血栓形成,抗纤维化等。胡波等^[11]在链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病肾病大鼠模型的实验研究中,观察肾脏水通道蛋白-2(AQP-2)在肾组织中的表达水平及 DN 水代谢异常作用机制。结果显示丹参治疗组能显著降低 AQP-2 在 DN 大鼠肾脏中表达,并且能改善肾小管浓缩-稀释功能障碍。其可能机制有,一方面丹参可将肾脏集合管中 AQP-2 重新分布,使 AQP-1 在肺脏中表达活跃,改变微血管通透性,而保护肾功能,减轻 DN 患者水肿状态;另一方面其可减少 ECM 沉积,修复肾小球滤过屏障,减少 24 h 尿蛋白排泄率,从而达到延缓肾小球硬化作用。袁军等^[12]认为丹参能够明显抑制血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)刺激系膜细胞 PAI-1 mRNA 与蛋白表达及 TGF- β_1 分泌的增加,发挥抗肾小球硬化的作用。

4.2 川芎 川芎活血化瘀、行气止痛。《本草汇言》记载其味辛性阳,气善走窜而无阴凝黏滞之态,为“血中之气药”,具有通达气血之功效。其主要成分为川芎嗪、阿魏酸等。研究发现其具有增加肾血流量,降低肾细胞缺血再灌注损伤的凋亡数量,减轻肾组织损伤的作用,并可抗凝、抗血栓、抗脂质氧化。颜建军等^[13]通过阿魏酸钠干预早期 DN 患者内皮素(ET)的临床研究发现,阿魏酸钠能降低 ET 水平,减少出球小动脉收缩频率,降低肾小球毛细血管压力及阻力,可用于防治 DN。罗冬冬等^[14]观察川芎嗪干

预高糖状态下大鼠肾小球系膜细胞产生的影响,发现其具有增加细胞抗氧化能力,减少促纤维化因子 TGF- β_1 分泌,抗肾小管及间质纤维化及肾小球硬化的作用。

4.3 桃仁 桃仁善泄血滞,祛瘀力强,被用于治疗各种瘀血阻滞病证。临床研究发现活血化瘀的作用主要表现为扩张血管、减少血管阻力、增加器官灌注血流,增强纤溶系统活性、抗血小板聚集、抗凝及血栓形成。因 DN 患者血液流变学指标中的血粘度、血球压积,纤维蛋白原均增高,这可导致流经肾血管血流减少,肾动脉血管壁弥漫性增厚、硬化。且体内高糖环境下导致纤溶系统降低,出现肾微循环障碍,甚至高凝状态。故桃仁其活血化瘀作用可增加肾脏血流灌注,改善肾脏微循环,达到抗肾小球基底膜增厚,血管硬化的目的。李小波等^[15]采用 UUO 大鼠动物模型,予以桃仁水冲剂灌胃,观察肾组织病理改变。研究显示桃仁能抑制 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)和纤维黏连蛋白(FN)的增殖,促进上皮细胞细胞钙黏蛋白的表达,减少肌成纤维细胞过度沉积于肾间质中,抑制肾小管上皮细胞的转分化,保护肾小管结构与功能的完整性。

4.4 红花 红花为活血化瘀、通经止痛之要药,红花黄色素、黄色素、红花醌苷、红花素、新红花苷等为主要有效成分,具有扩张血管、抗氧化损伤、抗肿瘤等作用。郭登洲等^[16]通过观察红花黄色素对 DN 大鼠模型肾组织的影响,发现红花黄色素能够减轻肾脏病理损害、保护肾功能。这一作用主要通过降低肾组织中 AngⅡ含量,维持 ACE、ACE2 平衡,调节循环、舒缩血管平衡及维持肾血流灌注和水盐代谢稳定等途径实现。曹译心等^[17]通过研究红花提取物对肾缺血再灌注(IRI)动物模型进行干预。研究结果表明红花提取物能够增加肾组织超氧化物歧化酶(SOD)活性,清除因肾缺血再灌注损伤产生的脂质过氧化自由基,减轻此类自由基对肾细胞组织产生的毒性损害,对保护肾脏结构及功能、改善微循环障碍、稳定细胞结构与功能及减少氮质血症有着重要的影响。

4.5 泽兰 泽兰具有活血调经、利水消肿之功效,《素问·调经论》云:“瘀血不去,其水乃成。”《血证论》云:“瘀血化水,亦发水肿,是血病兼水病也。”泽兰在活血祛瘀的同时也能对水肿病的治疗有较好的疗效。而现代药理学研究结果显示^[18],其有效成分有保护胃黏膜、抗动脉粥样硬化、调节凝血因子及保护肾功能等作用。宋佰慧等^[19]采用 STZ 诱导的糖尿病小鼠模型,分别予以不同剂量泽兰乙醇提取物与无菌

蒸馏水灌胃,对照观察小鼠肾组织情况。研究表明高剂量泽兰乙醇提取物可以修复肾小球滤过膜,抑制肾小球纤维组织重建,其作用机制主要通过以下途径实现:一是泽兰能减少晚期糖基化终末产物(AGEs)含量。减少肾组织细胞单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)表达,进而降低内皮细胞、系膜细胞TGF-β1分泌量;二能改变AGEs结构,使其不能与相应受体结合,进而减少MCP-1、TGF-β₁等促纤维化细胞因子的产生。

4.6 当归 当归养血活血、调经止痛、润肠通便,且具有多种药理学效应,如抑制平滑肌收缩、抗凝、抗炎、调节免疫、抗肿瘤、保护肝肾功能等作用。黄岩杰等^[20]采用单侧输尿管梗阻大鼠作为观察对象,研究当归对肾组织和细胞中黏附分子P-选择素(P-selectin)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、转化生长因子-β₁(TGF-β₁)等促纤维化细胞因子表达及抑制免疫炎症反应的影响。结果显示,当归能显著下调P-selectin、ICAM-1、TGF-β₁等细胞因子表达水平,并且能避免单核-巨噬细胞CD68等炎性细胞向肾组织浸润,减少肾小管上皮细胞水肿、变性、坏死的不良后果,起到抗肾小管间质纤维化、抗肾小球硬化、抑制炎症反应扩大化的作用,从而达到延缓甚至逆转早期肾功能损害的目的。

5 结语及展望

综上所述,瘀血存在于糖尿病肾病中,并贯彻其病程始终,因此采用活血化瘀方药来延缓糖尿病肾病发展,防治并发症有着极其重要的作用,已在临床上取得显著疗效。并且实验室研究表明,活血化瘀药不是通过单一途径来发挥效用,而是通过分子细胞生物学水平等途径揭示其本质,多靶点、多层次、多途径地综合发挥其药理学效用,在抗肾小球基底膜增厚、细胞外基质蓄积,延缓肾小球硬化等一系列引起DN肾脏病理变化方面具有独特治疗优势,可延缓病情进展至ERSD阶段。但是目前,活血化瘀

方面治疗尚缺乏针对糖尿病肾病患者肾脏病理活检组织形态学的动态观察,对活血化瘀类中草药具体作用机制尚缺乏深入、广泛研究。此类研究的完善,能为改善糖尿病肾病预后,提高患者生存质量带来新曙光。

参考文献

[1]王海燕.肾脏病学概论[M].北京:北京大学医学出版社,2014.292
[2]李秀华,李凤婷,李梦,等.糖尿病肾病中医病名及病因病机浅述[J].安徽中医药大学学报,2010,29(6):7-9
[3]刘越,柴可夫.从痰、瘀、毒论治糖尿病肾病[J].浙江中医药大学学报,2011,35(6):824-826
[4]戴军有,赵颖超,毕力夫,等.基于生物学指标的糖尿病肾病血瘀证研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2013,14(8):692-695
[5]刘思远,李敬林.活血祛瘀法治疗糖尿病肾病[J].湖北中医药大学学报,2014,16(1):68-69
[6]徐艳秋,黄芳,王怡.因虚致瘀理论与糖尿病肾病[J].中医药学报,2014,42(1):7-8
[7]康洁.血府逐瘀汤对人肾小管上皮细胞CTGF、BMP-7表达的影响[J].医学信息,2014,8(27):109
[8]谭晴心.益气滋阴活血化瘀方治疗糖尿病肾病的临床疗效观察[J].中医临床研究,2011,3(2):91-92
[9]高菁,李靖,莫士安,等.益气养阴、活血化瘀散结法治疗2型糖尿病肾病Ⅲ、Ⅳ期气阴两虚夹瘀型40例临床研究[J].世界中医药,2013,8(5):530-534
[10]周晖,莫伟,古继红,等.益气养阴、活血化瘀法治疗早期糖尿病肾病的临床研究[J].新中医,2011,43(3):25-26
[11]胡波,范红伟,鲍军强,等.丹参对糖尿病肾损伤大鼠水液代谢异常与水通道蛋白调节机制探讨[J].时珍国医国药,2011,22(2):356-358
[12]袁军,王小琴,王长江.丹参注射液对血管紧张素Ⅱ致肾小球硬化的干预作用[J].湖北中医药大学学报,2010,12(5):10-12
[13]颜建军,李印杰,陈向红,等.阿魏酸钠治疗早期糖尿病肾病的初步临床研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2010,11(2):156-157
[14]罗冬冬,汪大望,倪连松,等.川芎嗪对高糖状态下大鼠肾小球系膜细胞氧化应激及TGF-β₁表达的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2013,14(5):434-435
[15]李小波,边壮,兰萍,等.桃仁对单侧输尿管梗阻大鼠肾小管上皮细胞转分化的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(13):189-191
[16]郭登洲,王月华,边东,等.红花黄色素对糖尿病肾病大鼠血管紧张素系统的影响[J].中成药,2009,31(12):1832-1836
[17]曹译心,张旭,张翠薇,等.红花提取物对肾缺血再灌注损伤的影响[J].中国医药导报,2011,8(25):26-28
[18]张静,彭海燕.泽兰药理作用研究进展[J].河北中医,2015,37(3):460-463
[19]宋佰慧,崔昊震,张默函.泽兰乙醇提取物对STZ诱导糖尿病小鼠肾脏的保护作用[J].中国生化药物杂志,2015,35(5):14-17
[20]黄岩杰,马宁宁,杨晓青,等.当归对单侧输尿管梗阻大鼠肾组织中黏附分子ICAM-1表达的影响[J].中华中医药杂志,2011,26(1):167-170
(收稿日期:2016-04-19)

(上接第81页)的护理干预,文中详细探究了两种护理方法,即常规护理和综合呼吸训练护理。其中后一种护理,效果显著,具体是从术前和术后两阶段进行,不仅使肺部功能改善,而且对生活质量的提高有保障作用^[2]。结合统计学研究结果显示:观察组呼吸频率(9.56±3.21)次/min、FEV₁(2.78±0.52)V/L、VCmax(1.49±0.42)V/L,观察组显著优于对照组,差异具有统计学意义(P<0.05)。综上所述,为了减少术后并发症的发生率,加快患者肺功能恢复,

在手术治疗的同时,建议对中老年肺癌患者实施综合呼吸训练护理。

参考文献

[1]韩洁.综合呼吸功能训练在肺癌患者术后康复中的效果[J].中国卫生标准管理,2015,6(26):35-36
[2]邓攀,袁慧.肺癌患者围术期进行呼吸功能综合训练的效果观察[J].实用临床医药杂志,2014,18(8):38-40
[3]刘萍,袁慧.气管圈活动在肺癌患者围术期呼吸功能训练中的应用[J].实用临床医药杂志,2014,18(22):160-162
[4]邓攀,袁慧.术前呼吸功能综合训练对肺癌患者肺功能的影响[J].江苏医药,2014,40(19):2374-2376
[5]肖开阳,古群英,洪滔,等.围术期综合呼吸功能训练对肺癌术后恢复的影响[J].南昌大学学报(医学版),2014,54(5):72-74
(收稿日期:2016-04-29)