·综 述·

中药防治糖尿病肾病研究进展

王竞挺，尹沁怡，陆 灏*
（上海中医药大学附属曙光医院内分泌科，上海 201203）

摘要：糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）是糖尿病（diabetes mellitus）常见的微血管并发症之一，亦是导致终末期肾病（end-stage renal disease）的主要原因。近年来，中药在降低 DN 患者蛋白尿、保护肾功能及延缓疾病进展方面有一定优势。临床上多通过辨证分型论治、经方验方及中成药等治疗 DN，效果显著。现综述近年来中药治疗 DN 中符合循证医学要求的随机对照研究进展，以期为其防治提供一定参考。

关键词：糖尿病肾病；中药；随机对照研究
中图分类号：R587.1；R932 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2023)09-0904-04
DOI：10.13683/j.wph.2023.09.003

Research progress on prevention and treatment of diabetic nephropathy with traditional Chinese medicine

WANG Jingting, YIN Qinyi, LU Hao*
(*Department of Endocrinology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China*)

Abstract: Diabetic nephropathy (DN) is one of the common microvascular complications of diabetes mellitus and the main cause of end-stage renal disease. In recent years, traditional Chinese medicine has certain advantages in reducing proteinuria, protecting renal function and delaying the progression of DN. Clinically, DN is usually treated by syndrome differentiation and type treatment, traditional prescription and Chinese patent medicine, and the effect is remarkable. This article reviewed the recent progress of randomized controlled studies in the treatment of DN with traditional Chinese medicine in accordance with the requirements of evidence-based medicine, in order to provide some reference for its prevention and treatment.

Key words: diabetic nephropathy; traditional Chinese medicine; randomized controlled study

糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）是糖尿病（diabetes mellitus，DM）常见微血管并发症之一，病变可累及全肾，以持续性蛋白尿和（或）肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR）进行性下降为主要特征[1]。若 DN 早期不加以干预，患者微量蛋白尿（microalbuminuria，MA）可进展至大量蛋白尿，肾功能恶化，最终导致终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD），预后不良，加重社会和家庭经济负担。研究表明，合并蛋白尿及肾功能下降的 DN 患者全因死亡风险是普通 DM 患者的 2.08 倍[2]。

目前，DN 的治疗主要集中于控制血糖、降低肾小球内高压、降低血压、限制蛋白质摄入及纠正高脂血症（hyperlipemia）等[3]。肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system，RAAS）抑制剂[4—5]、盐皮质激素受体拮抗剂[6]及钠 -

收稿日期：2023-06-18
作者简介：王竞挺，主治医师，研究方向：中医药治疗糖尿病临床与实验。
通信作者：陆灏，主任医师，博士生导师，研究方向：中医药治疗糖尿病临床与实验。
基金项目：长三角中医内分泌代谢病专科联盟[ZY(2021-2023)-0302]；上海市科委科研计划项目(21S21900700)；上海市临床重点专科(shslczdzk05401)；上海市中医临床重点实验室(20DZ2272200)

葡萄糖耦联转运体 2 抑制剂（sodium-glucose linked transporter-2 inhibitor，SGLT-2i）[7] 均具有肾脏保护作用，但可能增加高钾血症（hyperpotassaemia）、低血压及急性肾损伤（acute kidney injury）等发生风险 [8—9]。近年来，中药因其多靶点治疗优势，在改善 DN 患者蛋白尿、保护肾功能及延缓疾病进展中显示出一定疗效，且可减少其他药物引起的不良反应。

1 中药对 MA 的影响

MA 是 DN 早期特征性改变，通过积极干预可能逆转。研究显示，中药单药、中成药及中药复方对存在 MA 的 DN 患者疗效较佳。该期患者最常见的中医证型为气阴两虚型，多兼血瘀、湿热等，故益气养阴、清热活血是常用治则。研究显示，中药联合 RAAS 抑制剂或 SGLT-2i 较单用西药在改善 MA 方面疗效差异显著。

张颖等 [10] 纳入符合《中药新药临床研究指导原则》[11] 及《糖尿病肾脏疾病中医诊疗标准》[12] 中气阴两虚兼血瘀证的 DN 患者，中西医结合组在控血糖、血压及血脂的基础治疗上加用益肾康汤，结果示中西医结合组较对照组疗效更佳。池杨峰等 [13] 指出，加用黄芪汤的治疗组较对照组尿蛋白与肌酐比值（urinary protein-creatinine ratio，UACR）、尿微量白蛋白（urinary albumin，UALB）及 24 h 尿蛋白定量降低效果更显著。邱君飞等 [14] 观察肾衰宁片联合卡格列净（canagliflozin）对早期气阴两虚兼痰瘀证 DN 患者的疗效 [15]，结果证实，中西药联合干预较单用西药能更好地改善患者的 UACR。严倩华等 [16] 发现，厄贝沙坦（irbesartan）组及芪葵颗粒组较治疗前 UACR 均下降，且芪葵颗粒组下降幅度大于厄贝沙坦组，且芪葵颗粒可显著减少早期 DN 患者 MA，延缓病情进展。另外对于早期 DN 患者，安慰剂组较六味地黄丸联合银杏叶片组的 UACR 无显著差异。进一步亚组分析显示，基线 UACR ≥ 30 mg/g 者接受中药联合治疗 UACR 显著降低；基线 UACR ＜ 30 mg/g 者，MA 发生率无显著差异 [17]，提示中药可改善 MA。

2 中药对大量蛋白尿的影响

符杨浠等 [18] 纳入 88 例临床伴蛋白尿、气阴两虚血瘀证 DN 患者，结果显示，参芪地黄汤组 UALB、24 h UALB 及 UACR 下降幅度大于对照组。庞欣欣等 [19] 研究显示，通络地龟汤联合组治疗总有效率高于对照组（86.12% *vs* 67.65%），证实通络地龟汤联合西医可减少 DN 患者蛋白尿。有学者纳入 124 例大量蛋白尿但 GFR 正常的 DN 患者，分别接受缬沙坦（valsartan）和雷公藤多苷（tripterygium glycosides）联合缬沙坦治疗，结果显示，联合组较单药组蛋白尿减少更显著，但联合组不良事件发生率高于单药组 [20—21]。提示雷公藤制剂对 DN 伴大量蛋白尿较缬沙坦单药更有效，但需警惕不良反应。黄葵胶囊在抗肾纤维化、降低尿蛋白方面效果较佳 [22]。Zhao 等 [23] 研究提示，黄葵胶囊联合厄贝沙坦对于大量蛋白尿 DN 患者是一种有效疗法。

3 中药对肾功能的影响

韦秀芳等 [24] 研究显示，联合尿毒清颗粒组治疗总有效率明显高于单用奥美沙坦酯（olmesartan medoxomil）组（95.56% *vs* 77.78%），且内生肌酐清除率水平高于单药组，说明尿毒清颗粒联合奥美沙坦可一定程度改善早期 DN 患者肾功能。一项纳入 59 例晚期 DN 患者的研究，对照组予西医基础治疗，试验组在基础治疗上联合泄浊消癥法，结果显示，试验组 GFR 水平高于对照组，血肌酐（serum creatinine，Scr）和血尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）水平明显低于对照组（$P < 0.05$）[25]。提示在晚期 DN 治疗中，中药联合西医常规治疗较单纯西医治疗在延缓 GFR 降低、提升 Scr 和 BUN 水平及保护肾功能方面具有一定优势。

4 中药对患者生活质量的影响

中医强调辨证论治，改善临床症状、提高生活质量是中医治疗的优势。有研究针对气阴两虚、络脉癥积瘀结证的DN患者，进行了为期24个月的干预随访，采用健康调查简表评估生活质量。结果显示，益气养阴消癥通络方联合厄贝沙坦在躯体疼痛、情感功能和

精神健康评分方面均明显高于对照组[26—27]。吴胜元等[28]纳入90例脾肾气虚证DN患者，联合芪地固肾汤组及对照组DM生存质量特异性量表各项评分均显著降低，且联合组较对照组降低更明显。

随着病情迁延，血清白蛋白水平较高时DN患者即可发生全身性水肿（anasarca），低钠饮食、补充血清白蛋白或使用利尿剂等难以持续、显著减轻水肿情况。曾又佳等[29]纳入45例Ⅲ、Ⅳ期DN水肿患者，结果显示，联合黄龙颗粒组身体总水分减少幅度及全身相位角增加幅度均明显高于安慰剂组（$P < 0.05$）。提示中药能有效改善细胞营养状况和细胞内外水肿情况，减轻水肿，显著改善患者生活质量。

5 小结与展望

目前，中医药防治DN的临床大样本、多中心研究报道仍较少，在突出中医辨证论治、个体化治疗特色的同时，仍需针对初步被证实有效的中药复方、中成药开展更多大规模、设计良好、前瞻性随机对照研究。真实世界研究可能更符合中医药辨证论治实践，但需建立患者正确用药信息、相关实验室指标及疾病预后相关数据库。

参考文献：

[1] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南（2021年版）[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(8): 762-784.

[2] Penno G, Solini A, Orsi E, *et al*. Non-albuminuric renal impairment is a strong predictor of mortality in individuals with type 2 diabetes: the renal insufficiency and cardiovascular events (RIACE) Italian multicentre study[J]. Diabetologia, 2018, 61(11): 2277-2289.

[3] 刘玉宁. 糖尿病肾脏病从中医络积辨治的思路[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(9): 753-756.

[4] Quiroga B, Arroyo D, de Arriba G. Present and future in the treatment of diabetic kidney disease[J]. J Diabetes Res, 2015, 2015: 801348.

[5] Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, *et al*. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2001, 345(12): 851-860.

[6] Williams B, MacDonald TM, Morant S, *et al*. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial[J]. Lancet, 2015, 386(10008): 2059-2068.

[7] Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, *et al*. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease[J]. N Engl J Med, 2020, 383(15): 1436-1446.

[8] Fitchett D. A safety update on sodium glucose co-transporter 2 inhibitors[J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(Suppl 2): 34-42.

[9] Lu Z, Zhong Y, Liu W, *et al*. The efficacy and mechanism of Chinese herbal medicine on diabetic kidney disease[J]. J Diabetes Res, 2019, 2019: 2697672.

[10] 张颖, 黄鼻, 张兰. 中药复方益肾康加减治疗气阴两虚兼血瘀证早期糖尿病肾病疗效观察及对炎症因子影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(1): 188-192.

[11] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则（试行）[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 124-129.

[12] 高彦彬, 刘铜华, 南征, 等. 糖尿病肾脏疾病中医诊疗标准[J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(6): 548-552.

[13] 池杨峰, 刘爽, 王浩, 等. 黄芪汤对糖尿病肾病Ⅲ期患者蛋白尿及相关炎症因子的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(4): 305-308.

[14] 邱君飞, 苏震. 肾衰宁片联合卡格列净片治疗早期糖尿病肾病临床研究[J]. 新中医, 2020, 52(21): 38-40.

[15] 杨霓芝, 刘旭生. 糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准（试行方案）[J]. 上海中医药杂志, 2007, 41(7): 7-8.

[16] 严倩华, 盛梅笑, 余江毅, 等. 芪葵颗粒对早期糖尿病肾病患者微量白蛋白尿及病情进展的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(4): 430-434.

[17] Shi R, Wang Y, An X, *et al*. Efficacy of co-administration of Liuwei Dihuang pills and Ginkgo Biloba tablets on albuminuria in type 2 diabetes: a 24-month, multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10: 100.

[18] 符杨浠, 邱晓堂, 杨文奎. 参芪地黄汤加减治疗气阴两虚血瘀证糖尿病肾病Ⅳ期临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(12): 3026-3029.

[19] 庞欣欣, 石秀杰, 张雅歌, 等. 通络地龟汤对2型糖尿病肾病Ⅳ期患者临床疗效及肾小管损伤的影响[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(10): 2335-2338.

[20] 曹艳, 运乃茹. 雷公藤多苷治疗伴中重度白蛋白尿糖尿病肾

病的研究进展[J]. 天津药学, 2022, 34(1): 67-71.

[21] Xiong C, Li L, Bo W, *et al*. Evaluation of the efficacy and safety of TWHF in diabetic nephropathy patients with overt proteinuria and normal eGFR[J]. J Formos Med Assoc, 2020, 119(3): 685-692.

[22] Li N, Tang H, Wu L, *et al*. Chemical constituents, clinical efficacy and molecular mechanisms of the ethanol extract of *Abelmoschus manihot* flowers in treatment of kidney diseases[J]. Phytother Res, 2021, 35(1): 198-206.

[23] Zhao J, Tostivint I, Xu L, *et al*. Efficacy of combined abelmoschus manihot and irbesartan for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes and diabetic kidney disease: a multicenter randomized double-blind parallel controlled clinical trial[J]. Diabetes Care, 2022, 45(7): e113-e115.

[24] 韦秀芳, 阮素莲. 尿毒清颗粒联合奥美沙坦治疗早期糖尿病肾病的疗效及对肝肾功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(4): 874-876.

[25] 杨涵雯, 王耀献, 吴巧茹, 等. 泄浊消癥法治疗晚期糖尿病肾脏病的临床研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(26): 3252-3257.

[26] 郭帅, 王月华, 郭登州, 等. 益气养阴消癥通络方联合西药治疗Ⅲ、Ⅳ期糖尿病肾病气阴两虚、络脉癥积瘀结证163例多中心随机对照试验[J]. 中医杂志, 2021, 62(18): 1606-1611.

[27] 吕仁和, 张洁荣, 高彦彬. 消渴病(糖尿病)中医分期辨证与疗效评定标准[J]. 中国医药学报, 1993, 8(3): 54-56.

[28] 吴胜元, 张文红, 张磊. 芪地补肾方对糖尿病肾病患者肾功能及血清IL-6、TNF-α、SFRP-4的影响[J]. 环球中医药, 2023, 16(4): 773-776.

[29] 曾又佳, 徐缘钊, 邓茜, 等. 中药黄龙颗粒治疗Ⅲ、Ⅳ期糖尿病肾病水肿的临床疗效及对身体成分影响的研究[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(3): 404-408.

(编辑：虞　瑛)