

2.4 对微循环的影响 取体重 18 ± 22 克小鼠 60 只，随机分为 5 组，即空白对照组、正骨水阳性药物组、红花牡丹膏低、中、高剂量组。将各组动物实验前用 20% 乌拉坦 1.4 g/kg 腹腔注射麻醉后，用医用橡皮膏贴在耳廓上去毛，将小鼠腹向下固定在小鼠观察台

上，耳廓表面滴加少许液体石蜡。将观察台置于解剖显微镜载物台上，在透射光下，用 15 ± 5 倍镜观察耳廓涂抹红花牡丹膏前后同一部位耳廓微循环毛细管口径的变化。结果见表 7。

表 7 红花牡丹膏对小鼠耳廓静脉毛细管口径的影响 ($\bar{X} \pm \text{SD}$, μm)

组 别	剂 量 (g 生药/kg)	动物数 (只)	给 药 前		给 药 后		差值
				5min		15min	
空白对照	—	12	17.2 ± 1.3	17.7 ± 1.3	0.50 ± 0.52	17.6 ± 1.3	0.40 ± 0.51
正骨水	10ml	12	17.3 ± 1.3	20.0 ± 1.8	$2.70 \pm 1.16^{**\Delta}$	20.4 ± 2.1	$3.10 \pm 1.70^{**\Delta}$
红花牡丹膏	1.08	12	16.9 ± 1.2	19.3 ± 1.2	$2.40 \pm 1.17^{**\Delta}$	19.8 ± 0.9	$2.90 \pm 1.20^{**\Delta}$
红花牡丹膏	2.16	12	17.2 ± 1.0	19.8 ± 1.2	$2.60 \pm 0.70^{**\Delta}$	20.3 ± 2.1	$3.10 \pm 1.40^{**\Delta}$
红花牡丹膏	4.32	12	17.2 ± 0.9	20.3 ± 0.8	$3.10 \pm 1.20^{**\Delta}$	20.8 ± 1.3	$3.60 \pm 1.43^{**\Delta}$

注:与空白对照组比较: * * $P < 0.01$;与阳性对照组比较: $\Delta P < 0.05$ 。

2.5 统计方法 计量资料的组间差别采用 t 检验，用上海医科大学 POMS 医用统计软件进行统计。

3 讨 论

红花牡丹膏方融汇了活血散瘀、温通行气、疏经活络诸法于一方之中，以“通”为主，使寒湿散、经络通、气血行而达到“通则不痛”。因此可用于治疗软组织损伤及骨关节病引起的肿胀疼痛等症。以消肿止痛、疏经通络、活血化瘀法为指导创立的红花牡丹膏的药理实验。通过以上药理实验表明：红花牡丹膏能促进小鼠皮下血斑吸收，显著减少血斑面积并缩短血斑消失时间，并能缩短大鼠创伤性瘀斑消退时间。可降低血瘀模型大鼠全血比粘度和血浆比粘度；且能明显扩张小鼠耳廓静脉血管口径，具有改善微循环作用；对小鼠耐缺氧和游泳时间无影响，但可明显减少

小鼠从棒上跌落次数，结果也显示红花牡丹膏有一定的抗疲劳作用。红花牡丹膏以上的药理作用为其临床用于软组织损伤及大骨节病引起的肿胀疼痛、腰肌劳损提供了实验依据。

参考文献

[1] 中华人民共和国卫生部药政管理局. 中药新药研究指南 [S]. 1994.
 [2] 陈奇主编. 中药药理研究方法论 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993.
 [3] 徐叔云, 卞如濂, 陈 修主编. 药理实验方法学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1991.
 [4] 许振朝, 覃君良, 陈邦树, 骨刺灵膏药效学研究 [J]. 中草药. 1997, 28 (5): 287.
 [5] 尹宝光. 水蛭对实验性脑水肿及皮下水肿的影响. 中西医结合杂志 [J]. 1986, 6 (7): 407.

《中国中医急症》杂志 2006 年征订启事

《中国中医急症》杂志由中华中医药学会主办、国家中医药管理局主管，为中华中医药学会系列期刊、中国科技核心期刊、中国科技论文统计源期刊、中国中医药优秀期刊，国内外公开发行。本刊以推动中国急症学术进步为宗旨，报道中医、中西医结合治疗急症的新进展、新技术、新成果，适于中医及中西医结合医疗、教育、科研人员阅读。杂志设有专家论坛、临床研究、必备中成药、证治探讨、理论研讨、文献研习、名医精粹、实验研究、药剂研究、专题研讨、急诊工作、急诊教研、述评、综述、临床报道、临证经验、护理等栏目。

《中国中医急症》杂志为月刊，每月 15 日出版，国际大 16 开本，96 页，定价 6 元，全年定价 72 元，邮局订阅代号：78-98，也可直接汇款至编辑部订阅。联系人：安浚；地址：重庆市渝中区北区路 1 号；邮编：400013；电话：023-63521390，63534375；传真：023-63521390。

中西医抗 DN 肾小球硬化研究概述

□ 冯天保* 谢桂权

(广州中医药大学 广东 广州 510405)

摘要 从中西医对 DN 肾小球硬化的认识、DN 肾小球硬化相关指标的研究、抗 DN 肾小球硬化的实验研究、抗 DN 肾小球硬化的临床研究等 4 个方面,综述了近 10 年来 DN 肾小球硬化的中西医研究概况;认为目前抗 DN 肾小球硬化的临床治疗滞后于实验研究,临床防治 DN 肾小球硬化缺乏有效药物,若能通过有效方药筛选,研制出抗 DN 肾小球硬化的中药复方,将为治疗 DN 及相关慢性肾脏病带来广阔前景。

关键词 糖尿病肾病 肾小球硬化 文献综述

糖尿病肾病(DN)作为终末期肾衰的主要病因之一,约有 10%~15% 的糖尿病患者死于肾衰,并且随生活水平提高而有上升趋势。DN 肾脏损害的病理改变主要表现为肾脏细胞外基质堆积致肾小球硬化,持续发展终致肾功能衰竭。延缓及阻止肾小球硬化的进程,在 DN 治疗中具有重要意义。近 10 年来,中西医在抗 DN 肾小球硬化作了许多有益研究,现将其研究概况综述如下。

1 对 DN 肾小球硬化的认识

1.1 西医学对 DN 肾小球硬化的认识 DN 的肾脏病理改变为肾小球细胞外基质(ECM)的增多,其形成的病因复杂,由于各种因素的综合作用,造成肾脏细胞的损伤,进而激活相关途径及细胞因子,使 ECM 在肾小球系膜区过度积聚,最后形成肾小球硬化。西医学认为, DN 肾小球硬化的形成一般与多种变化有关^[1]: ①糖代谢

异常:主要通过多元醇代谢通路的激活、蛋白激酶 C(PKC)的激活、糖基化终末产物(AGEs)形成增多、葡萄糖转运蛋白-1(GLUT1)的过度表达等途径的作用,使肾小球细胞外基质堆积,终致肾小球硬化。②血液动力学改变:肾小球高压、高灌注、高滤过的形成,造成肾小球损害,最终发展为肾小球硬化。③细胞因子的作用:在 DN 诸多因素协同作用,激活各种相关细胞因子,启动并参与 DN 肾小球硬化的形成。④基因背景:DN 的发生与遗传因素有关,提示 DN 肾小球硬化与基因关

* 作者简介 冯天保,男,医学硕士,主要从事中医肾脏病临床与研究工作。

系密切,如血管紧张素转换酶(ACE)基因 DD、GLUT-1 基因 Xba-I 等位基因与肾小球硬化发生明显相关。

1.2 中医对 DN 肾小球硬化的认识 中医学没有 DN 的病名,更没有关于 DN 肾小球硬化的专门论述。其相关病症可归属于中医学消渴、水肿、虚劳等范畴。近年研究认为饮食不节、情志失调、房劳伤肾、先天禀赋不足或失治误治是 DN 发生的重要原因,而其病理机制多为正虚邪实。正虚以气阴两虚、脾肾两虚、阴阳俱虚为主;邪实以瘀血、痰浊、水湿、浊毒为主^[2]。因 DN 是承糖尿病阴燥热虚的基础上发展而来,日久伤津耗气,形成气阴两虚之证,病情发展则形成(气)阴虚-阳虚-阴阳(脾肾)两虚的演变规律,且病情发展中产生瘀血、痰浊、水湿等病理产物,使病情更错综复杂。如倪青^[3]认为 DN 以脾肾亏虚为本,痰瘀互结为标;刘冰等^[4]指出气阴虚损贯穿疾病的始终;屠伯言^[5]则认为无论 DN 哪种证型,均夹有瘀血证。综合众多学者观点,一般认为,气阴两虚、阴阳两虚、脾肾两虚终能演变成痰瘀内盛,而痰瘀阻络是肾小球硬化的主要病理变化,其肾小球毛细血管基底膜增厚、细胞外基质积聚、肾脏微血管瘤形成、肾小球硬化等改变均与中医痰瘀证甚为吻合。

2 DN 肾小球硬化相关指标的研究

2.1 肾小球细胞外基质 (ECM) 成分 ECM 由胶原(I、III、IV、

VI型胶原等)、纤维连接素(FN、LN)及其他一些糖蛋白组成,ECM 成分的多少,可直接反映肾小球硬化程度。Ziyaden^[6]认为 ECM 成分的合成增加和降解的减少均是糖尿病肾病 ECM 增多的原因,肾小球硬化早期以合成增多为主,晚期以降解减少为主。一些因素可通过影响 ECM 成分的变化,影响肾小球硬化形成与否,如 I 型纤溶酶原激活物抑制因子(PAI-1)可抑制 ECM 降解,从而使肾小球硬化^[7]。基质金属蛋白酶(MMPs)与金属蛋白酶抑制因子(TIMPs)的表达亦影响 ECM,如 DN 患者肾小球 MMP-3mRNA 表达下调与肾小球系膜扩展程度相关^[8];而 TIMP-1 浓度与肾小球损伤呈正相关^[9]。

2.2 转化生长因子(TGF-β)

TGF-β 主要作用是调节细胞外基质的形成及参与细胞肥大,其与 DN 肾小球硬化关系密切成为公认,高血糖时细胞内 TGF-βmRNA 表达及 TGF-β 水平明显增加,同时肾小球肥大和 ECM 增多。Tatsuo^[10]证实以 ECM 积聚为特征的 DN 患者 TGF-βmRNA 水平显著增高,其 TGF-β1/βactin mRNA 可有效地反映肾小球硬化程度;而用抗 TGF-β 单克隆抗体治疗 DM 大鼠可使升高的 TGF-β 水平下降,缓解肾小球增生^[11]。

2.3 内皮素(ET-1)与一氧化氮(NO) ET-1 具有强烈血管收缩作用,在 DN 患者血浆中 ET-1 水平显著升高^[12]。ET-1 可加重肾组织缺血、缺氧,且能直接刺激血管平滑肌细胞、肾小球系膜细

胞增生、肥大和胶原合成,促进肾脏硬化^[13]。NO 为血管舒张因子,一般认为 NO 能抑制系膜细胞增殖和 ECM 的产生,但持续的增高维持了肾小球的高灌注,促进肾小球的硬化。故在 DN 形成之后,NO 是介导肾损伤的因素还是一种保护因子,尚存在争论。

2.4 胰岛素样生长因子(IGF-1) 参与改变肾小球血动力学,参与细胞肥大。张咏言等^[14]研究证实 DN 患者 IGF-1 水平高于 DM 患者,认为 IGF-1 参与 DN 的发生发展。

2.5 血小板源生长因子(PDGF) 主要参与 DN 肾细胞增殖,PDGF 可刺激系膜细胞和内皮细胞的增殖,还通过影响 TGF-β 参与 ECM 的产生及肾小球硬化^[15]。

2.6 肿瘤坏死因子(TNF-α)

TNF-α 可刺激肾小球系膜细胞及成纤维细胞增生,参与细胞凋亡从而促进肾小球硬化。如江晓津等^[16]发现早期及临床期 DN 的 TNF 水平均明显高于 DM 患者、健康人,认为 TNF 在 DN 发生发展中起重要作用。

2.7 成纤维细胞生长因子(FGF) 申海鹰等^[17]研究发现,过度表达的碱性成纤维细胞生长因子 bFGF 参与肾小球细胞增殖及 ECM 的积聚,从而影响肾小球硬化的进程。

2.8 白细胞介素 1(IL-1)

IL-1 能促进 ECM 沉积,在体外可刺激从纤维化肾脏分离出的纤维细胞的增殖;且可增加金属蛋白酶、TNF-α 等引起纤维化反应^[18]。

3 抗 DN 肾小球硬化的实验研究

近年来,抗 DN 肾小球硬化的实验研究开展较深入,较多学者采用单剂量注射或多剂量大鼠注射链脲佐菌素诱导造模。也有学者^[19]采用大鼠一侧肾切除术+单剂量注射链脲佐菌素造模,认为该模型肾脏病变发展较快,也符合 DN 早期肾脏病变。另外,更有学者^[20]采用 C57BL/KsJ 雌雄杂合子小鼠,繁育获得先天自发肥胖性 2 型糖尿病模型 db/db 小鼠,其 DN 的进程及病理改变与人极为相似。在研究手法上,主要从肾脏形态学的改变或肾脏细胞的增殖、调亡,或从肾脏外基质的成分变化以及研究影响肾小球硬化各种细胞因子及其受体的含量、蛋白表达、基因表达,来探讨药物抗 DN 肾小球硬化的疗效和机理,以寻找抗肾小球硬化的药物。

西医方面,如醛糖还原酶抑制剂 sorbinil 可使 DM 大鼠肾小球基底膜厚度及系膜基质堆积明显减少,使醛糖还原酶抑制剂成为防治 DM 的一条有希望的新路^[21]。苯那普利^[22]、米贝地尔^[23]、贝那普利^[24]等亦用于实验性治疗 DN,证实各种药物可通过不同机理而起到抗肾小球硬化的作用。一些拮抗剂也用于抗 DN 肾小球硬化的治疗,如血管紧张素受体拮抗剂缬沙坦^[25]、特异性 ETA 拮抗剂 - FR13913^[26]对 DM 大鼠肾小球硬化均有防治作用。

中医方面,单味药及其提取物的研究较多。如黄芩^[27]通过减轻自由基代谢紊乱,抑制脂加氧酶,阻断

Ang II 的作用及抑制醛糖还原酶而阻止肾小球硬化。姜黄素^[28]可抑制糖尿病大鼠肾皮质 TGF- β 1 蛋白过度表达、抑制花生四烯酸途径 - COX 而保护肾小球的功能与结构。阿魏酸钠^[29]可通过抑制肾脏糖基化终产物 (RAGE mRNA) 的表达,减轻糖基化终产物 (AGFs) - RAGE 之间的相互作用,从而对 DM 大鼠肾脏产生保护作用。大黄酸^[30]能显著延缓糖尿病大鼠的肾脏损害,减少糖尿病大鼠肾脏 ET 的生成。在中药复方上,作用机理研究较少,如有学者对糖肾康^[31]、糖微康胶囊^[32]等作防治 DN 的研究,发现中药复方可从不同途径多靶点改善肾小球硬化的进程。

4 抗 DN 肾小球硬化的临床治疗

基于种种原因,临床抗 DN 肾小球硬化的研究处于尝试阶段。西医一般通过控制血糖、血压、血脂及限制蛋白质摄入防治 DN 肾小球硬化。普伐他汀、开搏通、苯那普利等试用于临床,有一定疗效,但针对性不强。

中医治疗多通过辨证用药、专方专药或单味药治疗 DN,取得一定疗效,直接针对抗肾小球硬化的治疗少见报道。这类药多为健脾益肾、益气活血药,与 DN 肾小球硬化的病机基本吻合。如大黄、黄芪、川芎、冬虫夏草胶囊、银杏叶胶囊、地奥黄芪注射液、川芎嗪注射液、脉络宁、黄芪注射液、复方丹参注射液等,估计有防治肾小球硬化的作用,但少见有较系统的抗肾小球硬化机理研究。也有学者临

床应用中西药物如黄芪注射液、灯盏花注射液、与开搏通联用防治 DN,以期取得更好的协同效果^[33]。

5 展望

综上所述, DN 肾小球硬化形成机理复杂,中西医研究取得一定进展,但病因尚未完全明了。目前抗 DN 肾小球硬化的实验研究开展较为深入,临床研究滞后,特别临床治疗 DN 的药物尚未取得突破。通过延缓 DN 肾小球硬化来阻止 DN 病情进展的研究方兴未艾,若能进一步探究 DN 肾小球硬化的病因病机,从整体辨证与微观辨病出发,筛选出抗肾小球硬化有效中药复方,将会为 DN 及其相关慢性肾脏病的治疗带来广阔前景。

参考文献

- [1] 刘志红,黎磊石. 糖尿病肾病发病机理 [J]. 中华肾脏病杂志, 1999, 15 (2): 120-123.
- [2] 杨霓芝,黄春林. 泌尿科专病中医临床诊治 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2000. 130-131.
- [3] 倪青. 糖尿病肾病辨证论治体会 [J]. 中医函授通讯, 1997, 16 (1): 12.
- [4] 刘冰,李书香,杨小欣. 益气养阴调中法治疗糖尿病肾病 24 例 [J]. 中医药研究, 1992, (2): 37.
- [5] 屠伯言,俞中康,郑敏宇,等. 糖尿病肾病用补肾活血法治疗的临床与实验研究 [J]. 上海中医药杂志, 1991, (1): 1.
- [6] Ziyaden FN. Renal tubular basement membrane and collagen type IV in diabetes mellitus [J]. Kidney Int, 1993, 43: 114.
- [7] 罗竞春. PAI-1 与肾小球疾病 [J]. 国外医学·生理、病理科学与临床分册, 1996, 16 (1): 50-52.