

虎杖干预糖尿病肾病作用与研究思路探讨

王 辉^{1,2*}, 张 冰², 苗明三¹

(1. 河南中医学院药学院, 河南 郑州 450008; 2. 北京中医药大学中药学院, 北京 101012)

[摘要] 虎杖对糖尿病肾病干预作用可能与其清热解毒, 利湿, 活血化瘀等功效有关。其作用机制可能较为复杂, 改善微循环、降低血脂等可能是其重要作用途径。根据虎杖作用特点, 选用血瘀、痰湿等糖尿病肾病模型来研究虎杖对糖尿病肾病的干预作用较好。

[关键词] 虎杖; 糖尿病肾病; 机制

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2009)01-0081-03

Intervention of Rhizoma Polygoni Cuspidati on Diabetic Nephropathy

WANG Hui^{1,2*}, ZHANG Bing², MIAO Ming-san¹

(1. Department of Chinese Materia Medica, Pharmacy College, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China;

2. Pharmacy College, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 101012, China)

[Abstract] The intervention of Rhizoma Polygoni Cuspidati on diabetic nephropathy might be relevant to its actions of Qingrejiedu, Lishi and Huoxiehuayu. Its mechanism is complicated, and its actions such as improving hemorheological disorders, lowering serum glucose level etc might be the main approaches relevant to the intervention on diabetic nephropathy. In terms of the acting characteristics of Rhizoma Polygoni Cuspidati, for studying the intervention of Rhizoma Polygoni Cuspidati on diabetic nephropathy it is appropriate to choose mouse models of Xieyu and Tanshi.

[Key words] Rhizoma Polygoni Cuspidati; diabetic nephropathy; mechanism

虎杖为蓼科植物虎杖 *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc. 的干燥根茎和根。其性味苦寒, 归肝、肺、胆经。具有清热解毒, 活血化瘀, 利湿等功效。近年来临床报道可用于治疗糖尿病、高脂血症等疾病。治疗糖尿病时, 虎杖常为主药运用, 并获得较好疗效。本文拟对虎杖干预糖尿病肾病作用与研究思路进行探讨。

1 中医药理论依据

糖尿病属于中医“消渴病”范畴。中医学对糖尿病基本病机的认识多持阴虚为本, 燥热为标的观点, 治疗则多以清热润燥、养阴生津为大法。随着临床对糖尿病认识的深入, 血瘀、痰湿、毒邪对糖尿病及其肾病并发症发生、发展及转归的影响已逐渐为人们所接受。

1.1 血瘀贯穿于糖尿病始终 中医学对血瘀与糖尿病关系很早就有认识, 如《灵枢·五变》曰: “怒则气上逆, 胸中蓄积, 血气逆留……血脉不行, 转而为热, 热则消肌肤, 故名消瘿”。首次提出怒而气逆, 进而导致血瘀, 瘀久化热, 耗伤气阴, 津液亏虚, 敷布无能, 则为消渴。唐容川《血证论》谓: “瘀血在里则口渴, 所以然者: 血与气本不相离因有瘀血, 故气不得通, 不能载水上升, 是以发渴, 名曰血渴。瘀血去则不渴矣”。首次明确提出瘀血与消渴密切相关。历代尚无运用活血化瘀法治疗消渴的记载。从祝谌予等创立糖尿病血瘀学说之后, 许多学者对血瘀病机进行较为深入研究。现代多认为气虚、阴虚、阳虚与血瘀互为因果, 同时并存, 瘀血既是糖尿病的病理产物, 又是糖尿病发展的动因, 是糖尿病各种并发症发生的主要因素^[1,2]。

消渴发展至水肿, 为慢性久病过程。《圣济总录》曰: “消渴病多转变……久病不愈……能为水肿”。《儒门事亲》曰: “其状多饮而数溲, 或不数溲变为水病”。《杂病源流犀浊·三

[收稿日期] 2008-02-22

[通讯作者] * 王 辉, Tel: 13838187697; E-mail: whui3697@126.com

消源流》曰：“有消渴后身肿者，有消渴面目足膝肿小便少者”。这些描述与临床糖尿病肾病症状极为相似。久病必有血瘀，近年来国内医家运用活血化瘀法防治糖尿病肾病取得满意效果。由此可见，糖尿病肾病发病与血瘀密切相关。

1.2 痰湿为糖尿病肾病发病重要因素 痰湿是糖尿病发病重要环节，产生慢性并发症后尤其如此^[3]。中医学认为，人体内精、气、血、津液的新陈代谢及其相互转化与气的升降出入运动密切相关。脾胃是气机升降出入之枢纽，在物质代谢中具有重要作用。素体肥胖之人或过食辛辣炙燥、膏粱厚味等原因，在一定条件下，可致痰湿内生，阻滞气机，则脾胃气化失常，导致水谷精微代谢失调而发为消渴。故《内经·奇病论》云：“五味入口藏于胃，为之行其精气，津液在脾，故令人口甘也……其气上溢转为消渴”。明确指出脾不为胃行其精气，以致“津液在脾”，湿遏中焦，水谷精微不能布散，为消渴重要发病机制。糖尿病病程长，缠绵难愈，原因之一为痰湿粘腻浊滞，易阻遏气机，影响脏腑功能。或壅于心肺，或留于肝胆，或阻于脾，或碍于肾，或滞于目，或闭阻血脉等，皆可进一步阻碍津液敷布，加重津亏气虚，燥热，瘀血等病理变化，痰瘀下阻肾脏则可引起肾气衰。可见，痰湿是导致或加重糖尿病的病理环节，其致病的病机较复杂^[3,4]，也是糖尿病肾病发病重要因素。

1.3 毒损肾络为糖尿病肾病主要病机 王永炎院士认为以“毒邪”和“络病”为深入研究切入点，是提高中医药治疗脑血管疾病疗效的突破^[5]。这种基于络病病变的基本观点，对糖尿病慢性并发症研究及防治也具有指导意义。冯建华^[6]等认为，毒损络脉是糖尿病慢性并发症主要病机。毒邪易损肾络有其生理基础。肾为先天之本，通过十二经络与其它脏腑相连，又受脏腑之精而藏之。奇经八脉均与肾相关。冲、任、督皆起于胞中，即“同源而三歧”。其上行者，冲脉分支与足少阴之大络同起于肾，任脉多次与手足三阴交会，督脉属肾。阴跷为肾经之别，阳跷入脑。阴维发于肾经，阳维联系于带脉。带脉根于肾经之别，出属于肾。可见肾脏与络脉有密切关系。久治不愈之病多有络病存在。《临证指南医案》指出：“百同久恙，血络必伤，……经年宿病，病必在络，……初为气结在经，久则血伤入络”。糖尿病病程漫长，缠绵难愈，“久病入络”是其重要病理转机。络脉瘀滞是其病理基础，邪客络脉、营卫功能失常是其基本的病理环节，络脉失养、血行不畅、气滞血瘀、痰瘀凝结是络病的基本演变过程^[7-12]。毒邪易深滞于肾络之浮络、孙络，影响肾脏的气血运行及津液的输布，致使肾之血络瘀结肿胀，损伤肾体，耗伤肾气，而致肾脏虚损。因此，毒损肾络、肾元亏虚是糖尿病肾病迁延难愈的根本病因^[13]。

总之，毒邪在糖尿病肾病发病中亦起重要作用。血瘀、痰湿等病理产物可以蕴结成毒，日久毒损肾络，而致糖尿病肾病形成^[13]。这些观点均有中医理论及临床支持，具有一定的合理性。因此，重视血瘀、痰湿、毒邪在发病过程中的作用，有助于我们对糖尿病肾病防治的研究。

1.4 虎杖相关作用及应用 历代本草对虎杖功用有较多认识。《名医别录》曰：“主通利月水，破留血瘀结。”；《本草经集注》：“主暴瘕，酒渍根服之。”；《药性论》：“治大热烦躁，止渴、利小便、压一切热毒。”；《本草纲目》：“治男妇诸般淋疾。”；《本草拾遗》：“主风在骨节间及血瘀。煮汁作酒服之。”；《日华子本草》：“治产后恶血不下，心腹胀满，排脓，主疮疖痈毒，妇人血晕，扑损瘀血，破风毒结气。”；《滇南本草》：“攻诸肿毒，止咽喉疼痛，利小便，走经络。治五淋白浊，痔漏，疮痈，妇人赤白带下。”，综观本草记载，可见虎杖具有清热解毒，活血化瘀，利湿等功效，临床应用较为广泛。

虎杖作为主要药物常用于糖尿病肾病的治疗。陈芳等^[16]选择早期糖尿病肾病 44 例，按中医辨证分成气阴两虚组 18 例和湿热内蕴组 16 例，并设对照组 10 例。气阴两虚组和湿热内蕴组分别采用丁学屏老师多年的临床经验方治疗，疗程 2 个月。其中湿热内蕴组用鹿衔白术泽泻汤、清热渗湿汤复合方（其中鹿衔草、虎杖等药物各 30 g）。观察 3 组患者血糖、血压、尿微量蛋白排泄率和临床证候改善情况。结果中药组蛋白尿明显减轻，临床证候改善，血糖下降，但血压变化与对照组比较无差异。韩彬等^[17]总结旷惠桃教授经验认为糖尿病肾病早期以热、瘀、湿等为主，在治疗中多选用黄连、知母等药物，祛湿浊毒邪多选用虎杖、生大黄等。

综上所述，虎杖对糖尿病肾病干预作用具有中医药理论根据和临床应用基础。其对糖尿病肾病干预作用可能与其清热解毒，利湿，活血化瘀等功效有关。文献大多强调虎杖清热解毒，利湿作用与其防治糖尿病肾病密切相关。根据消渴血瘀理论，我们认为虎杖活血化瘀作用在糖尿病肾病防治过程中可能具有重要地位。

2 现代相关研究分析

糖尿病肾病发生、发展是多因素综合作用的结果，其中糖代谢紊乱、微循环障碍、多种细胞因子及遗传等因素有重要作用。研究发现虎杖活性成分具有如下相关作用。

2.1 改善血液循环 血液流变性改变是糖尿病时微循环障碍主要表现，在糖尿病微血管并发症发展过程中起重要作用，甚至在微血管并发症出现之前就已存在并促进并发症的形成。糖尿病时血液流变性改变主要表现为血液呈高凝状态、血液流速减慢和微血栓形成。研究发现虎杖甙能抑制家兔血栓形成、减轻血栓湿重，还可以显著降低家兔血小板聚集率和血小板聚集时间，大鼠肠系膜毛细血管管径和毛细血管流速均显著性增加。表明虎杖甙具有一定的溶血栓、抑制血小板凝集和改善血液循环作用^[14]。因此，虎杖可能通过改善微循环发挥对糖尿病肾病肾脏的保护作用。

2.2 降血脂 糖尿病除有糖代谢紊乱外，常存在脂质代谢异常。血清脂质及脂蛋白量与质的改变是导致糖尿病血管并发症的重要因素之一。糖尿病脂代谢紊乱表现为血胆固醇(CHO)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)等升高，高密度脂蛋白(HDL)和载脂蛋白 A1 水平降低或正常，伴糖尿病肾病时，上述变化更加明显。虎杖与其有效成分虎杖苷、大

黄素相比,有更全面的抑制血脂增高作用。研究提示虎杖降脂作用可能是多种成分作用的结果。表明虎杖可能具有综合降脂效果^[15]。因此,降低血脂可能是虎杖干预糖尿病肾病重要途径之一。

总之,虎杖可能通过多种作用途径发挥其对糖尿病肾病肾脏的保护作用。

3 研究思路探讨

综上所述,血瘀、痰湿、毒邪与糖尿病及其肾病并发症发生、发展密切相关。因此,积极运用活血化瘀、利湿化痰、解毒等方法对防治糖尿病及其肾病并发症具有重要积极意义。糖尿病肾病发病因素较为复杂,主要包括糖代谢紊乱、微循环障碍、蛋白激酶 C、激肽系统、氧化应激、生长因子、组织缺氧因素等方面。因此,在研究虎杖对糖尿病肾病干预作用时,应该首先从中医古代文献记载及相关临床报道入手,选择虎杖可能的作用环节,对其进行全面深入研究。如该药物具有改善微循环作用,因此我们认为可以将血流动力学及血液流变学改变、微血管病变等作为糖尿病肾病模型下观察的基本指标之一。在此基础上对其它作用环节如调节机体代谢、抗氧化等方面进行观察。根据实验结果,对确切作用途径进一步深入研究。运用现代较为先进的实验方法手段从细胞、分子水平揭示其作用本质。最后,对该药物干预糖尿病肾病作用特点进行归纳总结,探讨其作用规律。根据中医药理论,可以推测虎杖较适宜于糖尿病肾病痰湿、血瘀及热毒亢盛为主证型。因此,我们认为选用符合上述证型糖尿病肾病模型来研究虎杖对糖尿病肾病的干预作用较好。

[参考文献]

- [1] 许龙泉. 浅谈从瘀论治糖尿病并发症[J]. 陕西中医, 2006, 27(2): 251.
- [2] 陈剑秋,施竞珠. 糖尿病血瘀证的临床特点及易患因

素探讨[J]. 中医杂志, 1994, 35(2): 106.

- [3] 曾庆明,张炜宁,周 晓. 略论痰湿是糖尿病的重要病机[J]. 湖南中医药导报, 2004, 10(12): 1-4.
- [4] 程汉桥. 糖尿病从痰湿论治的理论探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 1999, 5(4): 49-50.
- [5] 王永炎. 关于提高脑血管疾病疗效难点的思考[J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(2): 195-196.
- [6] 冯建华,焦素杰. 糖尿病慢性并发症“毒损络脉”病机探微[J]. 甘肃中医学院学报, 2006, 23(1): 9-10.
- [7] 杨万里. 浅谈“久病入络”的病机及临床意义[J]. 长治医学院学报, 2003, 17(1): 45.
- [8] 冯建华,焦素杰. 糖尿病慢性并发症“毒损络脉”病机探微[J]. 甘肃中医学院学报, 2006, 23(1): 8-10.
- [9] 吴以岭. 络病病因探析[J]. 疑难病杂志, 2004, 3(4): 215.
- [10] 吴以岭. 络病病机特点与病机变化[J]. 疑难病杂志, 2004, 3(5): 282.
- [11] 刘绍能,刘为民. 络脉病证治探讨[J]. 中医药研究, 2002, 18(4): 2.
- [12] 王永炎,杨宝琴,黄启福. 络络病与病络[J]. 北京中医药大学学报, 2003, 26(4): 1.
- [13] 孙新宇,南 征. 毒损肾络与糖尿病肾病机理探微[J]. 国医论坛, 2007, 22(3): 15-16.
- [14] 王 瑜,孙晓东,于小江,等. 虎杖甙抗血栓形成及改善微循环的研究[J]. 陕西中医, 2003, 24(7): 663-665.
- [15] 马 渝,史若飞,文玉明,等. 虎杖抗动脉粥样硬化作用的实验研究[J]. 中国中医急症, 2005, 14(6): 564-566.
- [16] 陈 芳,尤传一,丁学屏. 2型糖尿病早期肾病的中西医结合治疗[J]. 中华医学研究杂志, 2003, 3(9): 828-831.
- [17] 韩 彬,兰红勤. 旷惠桃教授论治糖尿病肾病经验[J]. 中医药导报, 2007, 13(7): 16-17.