

芡实治疗糖尿病肾病的探究

李旭 田舒蕾 王惠玲*

陕西省咸阳市秦都区陕西中医药大学附属医院第一临床医学院

DOI:10.12238/ffcr.v3i4.15426

[摘要] 糖尿病肾病 (diabetes kidney disease, DKD) 是糖尿病最常见的微血管并发症之一, 是慢性肾脏病和终末期肾衰竭的重要原因。糖尿病肾病属于中医水肿、消渴、癃闭等范畴, 中医认为其与六淫邪毒、饮食不节、劳倦、思虑过度及病后、年迈体虚等因素密切相关。芡实作为临床治疗糖尿病肾病的常用中药, 具有益肾固精, 补脾止泻, 除湿止带的功效。笔者翻阅、总结各位医家治疗糖尿病肾病的用药规律, 发现芡实在治疗糖尿病肾病中应用频率极高。此外, 现代药理学研究发现, 芡实中含有的主要化学以及活性成分如 β -胡萝卜素及维生素 E, 具有一定的抗氧化作用, 从而保护肾脏功能。本篇文章围绕芡实治疗糖尿病肾病的药理学、作用原理等方面进行归纳总结, 为临床使用芡实提供有力依据。

[关键词] 芡实; 糖尿病肾病; 药理机制; 中医配伍; 探究

中图分类号: R259 文献标识码: A

Exploration on the Treatment of Diabetic Nephropathy with Euryale Ferox

Xu Li, Shulei Tian, Huiling Wang*

The First Clinical Medical College, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine

Abstract: Diabetes nephropathy (DKD) is one of the most common microvascular complications of diabetes, and an important cause of chronic kidney disease and end-stage renal failure. Diabetes nephropathy belongs to the category of edema, thirst elimination, and closure of the urinary tract in traditional Chinese medicine. Traditional Chinese medicine believes that it is closely related to six evils and poisons, improper diet, fatigue, excessive thinking, and post disease, old age and physical deficiency. As a common Chinese medicine for clinical treatment of diabetes nephropathy, Euryale ferox has the effects of tonifying the kidney, consolidating essence, reinforcing the spleen, stopping diarrhea, dehumidifying and stopping bleeding. The author reviewed and summarized the medication rules of doctors in treating diabetes nephropathy, and found that Euryale Euryale was used very frequently in treating diabetes nephropathy. In addition, modern pharmacological research has found that the main chemical and active ingredients contained in Euryale ferox, such as β -carotene and vitamin E, have certain antioxidant effects, thereby protecting kidney function. This article summarized the pharmacology and principle of action of Euryale Euryale in the treatment of diabetes nephropathy, providing a strong basis for clinical use of Euryale Euryale.

Keywords: water chestnut; Diabetes nephropathy; Pharmacological mechanism; Traditional Chinese Medicine Compatibility; Exploration

1 糖尿病肾病

1.1 糖尿病肾病的发病机制

糖尿病肾病是糖尿病最常见的微血管并发症之一, 是慢性肾脏病和终末期肾衰竭的重要原因^[1]。其发病主要与糖代谢异常、肾脏血流动力学的改变、氧化应激、免疫炎症因素以及遗传因素有关^[2]。

1.2 糖尿病肾病的流行病学

糖尿病肾病占糖尿病患者的 20%~40%^[3], 目前根据国际糖尿病组织报告可知, 中国现已成为世界第二大糖尿病国

家, 预计至 2030 年全球的糖尿病肾病患者可能会超过 5.53 亿^[4], 且目前我国糖尿病肾病患者的人数已达到 9000 万左右。糖尿病肾病作为终末期肾衰竭的一个主要原因, 严重的影响了人们的健康。

1.3 糖尿病肾病的诊断

DKD 早期发病症状不是很明显, 一般是有长期明确的糖尿病病史; 其次可能会在实验室检查中发现轻微蛋白尿, 在随着疾病的进展之后, 有可能会发展为显性蛋白尿; 活体组织检查是诊断糖尿病肾病的金标准^[5], 在肾脏的病理标本

当中能够观察到典型的糖尿病肾病的变化。其主要表现为不同程度蛋白尿及肾功能的减退。目前根据临床表现及过程可分为四期^[6]。I期：无临床表现，生化检验可发现肾小球滤过率（GFR）升高，肾脏体积变大，肾小球和肾小管肥大。在特殊运动、极度情绪波动下可能会产生一过性微量蛋白尿；II期：持续性微量白蛋白，GFR正常/升高，肾小球基底膜增厚；III期：蛋白尿明显增加，轻度高血压，GFR下降，但血肌酐正常；IV期：大量蛋白尿，甚至发生肾病综合征；V期：肾功能持续性减退直至终末期肾病。

2 中医对糖尿病肾病的认识

在中医看来，糖尿病肾病没有特定的病名，可根据不同症状及体征将其归属于“消渴”“水肿”“尿浊”等范畴，主要表现为口干、多饮、多食、多尿、乏力、身体消瘦、下肢或眼睑浮肿、小便频数或浑浊、腰酸背痛等。糖尿病肾病病位主要以脾肾为主，消渴病久消耗阴液，逐渐出现气阴两虚，随着疾病可进展为气血、阴阳两虚。其总体病机为本虚标实，标实多为燥热、瘀血、痰浊、水湿等。

3 芡实的研究概况

芡实，芡实又名鸡头实^[7]，最早以“鸡头实”为名记录于《神农本草经》，睡莲科植物芡的成熟干燥果仁，主要生产于江苏、山东等地。主要在秋季采收成熟果实，除去果皮，洗净，再除去硬壳，晒干。本品气微，味淡。以颗粒饱满，断面色白，粉性足者为佳。本品性甘、涩、平，中医将其归于脾、肾经。芡实益肾固精，补脾止泻，除湿止带。《本草纲目》中记载：“止渴益肾。治小便不禁，遗精，白浊，带下。”常用于治疗肾虚不固腰膝酸软，遗精滑精，遗尿尿频者，常与金樱子作为要药对伍使用；也可治脾虚湿盛，久泄不止者；亦可治脾肾两虚之白浊、带下。

4 芡实治疗糖尿病肾病的机制

芡实治疗糖尿病肾病的主要机制如下：

①调节 MMPs/TIMPs 平衡，减少 ECM 聚集：蛋白质非酶糖基化终末产物（AGEs）属于长时间血糖较高状态下，体内多种蛋白质非酶糖基化反应的产物。当糖代谢出现混乱时，这些反应会发生改变，从而影响肾小球基底膜（GBM）的主要结构，损害滤过膜的功能，并可能导致 ECM 增生、蛋白尿和肾小球硬化等不良现象的出现。ECM 的合成和降解过程中的动态代谢不平衡，是导致肾小球组织结构受损甚至肾小球硬化的核心因素。而 MMPs 是 ECM 降解的主要酶系之一，MMPs 的活化被认为是 ECM 降解的限速环节。TIMPs 是 MMPs 内源性特异性抑制剂。Selman 及其团队指出，MMPs/TIMPs 的平衡失衡导致 ECM 的累积，这是肾纤维化发病的核心原因。平棧通过构建 DKD 的动物实验模型，观察 MMP-9、TIMP-1 和 Collagen IV 在肾脏组织中的表达情

况。同时，还通过改变不同剂量芡实的给药时间来研究其对大鼠肾功能影响的差异。表明，在芡实的治疗干预下，大鼠肾脏组织中的 MMP-9 表达有所上升，而 TIMP-1 的表达则呈现下降趋势。说明芡实能促进细胞增殖并抑制凋亡，并且通过调节免疫反应来调控机体的生理状态，因此可以起到预防或减轻肾衰竭发生的作用。除此之外，MMP-9 与 TIMP-1 的比率也呈上升趋势，这一变化有助于减缓 DKD 肾组织中 ECM 的沉积，进一步证实了芡实对 DN 大鼠肾脏有着显著的保护作用^[8]。

②抑制细胞因子信号抑制-因子3（suppressor of cytokine signaling-3, SOCS-3）的表达，抑制胰岛素样因子-1（insulin like growth factor-1, IGF-1），减少 ECM 的合成：SOCS-3 是一种胞内细胞因子信号通路的负调节蛋白，也是 JAK/STAT 信号转导途径的负调控蛋白，其中 SOCS-3 可以维持 JAK/STAT 通路的平衡和稳定。有动物实验证实，JAK/STAT/SoC 系统参与了肾间质纤维化，具体表现为在肾间质纤维化的小鼠中 SOCS-3 的表达明显受到抑制。IGF-1 能显著增加系膜细胞对葡萄糖的摄取；并且参与 DKD 纤维化的过程；IGF-1 可促进细胞增殖与分化，刺激肾小球系膜细胞增生，引起肾脏体积增大，刺激肾脏局部血流量增加、肾小球滤过率增加，加速 DKD 的发展。

③降低 MDA 含量，改善肾脏功能：芡实的叶柄和花梗中提取的多糖（EFPP），EFPP 通过增加超氧化物歧化酶（SOD）、过氧化氢酶（CAT）、谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-Px）的活性，可以降低小鼠肝脏和肾脏中的 MDA 含量，对四氧嘧啶引起的小鼠氧化损伤具有保护作用，EFPP 还改善了胰腺、肾脏和肝脏组织的损伤。表明 EFPP 具有降血糖和抗氧化活性。

④减少 Urotensin II 及胶原 I、III 在肾间质的过度表达，改善肾功能，保护肾脏：Urotensin II (U II) 是近年来在哺乳动物体内发现的一种“生长抑素类”血管活性肽，最早起源于虾虎鱼（goby fish）尾部下垂体。它被认为是继血管紧张素 II 和醛固酮和心房肽之后作用于肾脏的又一重要血管活性肽。其主要表达于肾小管及间质内，这表明 U II 可能通过促进胶原 I、III 合成而参与了 DKD 大鼠肾间质纤维化的病理生理过程。

5 芡实治疗糖尿病肾病的临床配伍应用

①黄芪-芡实：尿蛋白的减少与肺和肾气的虚弱有着紧密的联系，当气虚导致无法固涩时，细微的物质会随着尿液的流失而流失。肾主纳气，脾为后天之本，因此，补脾补肾是治疗肾病蛋白尿的大法之一。黄芪被认为有助于益气、固表和行水，现代药学研究指出，黄芪可以增强身体的免疫功能并降低尿蛋白；芡实具备收敛和固涩的特性，当黄芪与芡

实共同使用时,它们可以相辅相成,成为治疗蛋白尿的常用药物组合,研究已经证明这种组合可以显著降低尿蛋白含量。

②金樱子-芡实:金樱子性平,味酸涩,归肾经、膀胱经和大肠经,具有固精缩尿止带、涩肠止泻的功效。金樱子在治疗如慢性肾炎、IgA 肾病、糖尿病肾病等多种肾疾时,与其他药物结合使用,可以有效地降低肾性蛋白尿的排放,进而减缓肾脏疾病的进展,并有助于保护肾功能,防止其进一步恶化。现代研究表明,芡实有效成分含有大量抗氧化活性的物质,适用于肾病蛋白尿的治疗。孙教授在临床实践中经常将这两种药物结合使用,既有涩味又有补益作用,同时还增强了其固涩效果。

③蝉蜕-芡实:DKD 如果持续时间过长,会导致体内的燥热损伤气阴,长时间的疾病可能会影响到肾脏,导致肾脏功能下降,从而使风邪乘虚而入,使得正气不足,抵抗邪气的能力减弱,最终风邪潜藏在肾脏中。风邪的来源有两种:一种是由外部的风侵入,另一种是由内部的风引发。由于DKD 的热损伤了气阴,长时间下去可能会导致阴虚生风,极端的热会生风,气虚导致血虚,从而引发血虚生风。肾脏内外风合并,而风性开泄,故出现大量蛋白尿,尿中大量泡沫。所以可认为肾脏伏风是糖尿病肾病的一个重要发病环节。蝉蜕可以祛除外风,平息内风,治疗表邪,并且着重于上部,尤其在驱除邪气这一方面,蝉蜕与芡实同用能够增强其祛风止痒的疗效,且二者合用时可产生协同作用。芡实不仅有助于健脾、固肾,治疗里症,还具有治疗下行的效果。两者都有平肝熄风之功。这两种功效互为补充,共同实现了祛风除邪、内外同治以及上下同治的多重功效。近年来,随着对该药的进一步深入研究,其临床应用越来越广泛。

④芡实-莲子:针对脾肾气虚型肾病综合征中大量蛋白尿的情况,建议采用芡实益肾固精和健脾益气的治疗策略,并建议配合莲子以补充脾肾营养和固肾涩精的成分。

⑤芡实-菟丝子:治疗糖尿病微量蛋白尿,菟丝子性平,不温不燥,也不滋腻,既能补阴,又能益阳,并有固精之功,芡实益肾固精,配伍菟丝子增强补肾涩精之功。

6 小结与展望

芡实在治疗糖尿病肾病方面有着显著的疗效,本研究通过对芡实治疗糖尿病肾病的药理机制和临床应用进行归纳总结,可以得出芡实具有抗氧化、调节血脂、降低血糖等多种药理活性,为芡实对于本病的临床治疗提供科学依据。虽然芡实在临床上被广泛应用且功效明确,但对于其作用机制和通路在动物层面的研究还存在缺失。因此,在未来的研究方面,应该进一步深入探索芡实中的有效成分作用机制,以及不同用量下芡实所发挥的不同作用,从而为临床实践提供更准确的用药建议,促进芡实在临床中更广泛的应用。

【参考文献】

- [1] 李潇然,王雪莹,张华,等. 基于网络药理学的芡实-金樱子药对治疗糖尿病肾病的分子机制研究[J]. 中国医药导报, 2021, 18(36): 34-39,198.
- [2] 李彩蓉. EGCG 对糖尿病肾病的保护作用及其机制探讨[D]. 华中科技大学, 2006.
- [3] 张祖洪,黄柳莺,陈雅希. 参芪地黄汤加减治疗早期糖尿病肾病的临床效果[J]. 中国卫生标准管理, 2024, 15(2): 165-168.
- [4] 李苏雯. 基于人工智能眼象仪探索糖尿病肾脏病患者中医证型分布规律及相关性因素分析[D]. 成都中医药大学, 2023.
- [5] 万昊昕. 早期生化检验对糖尿病肾病的诊断效果分析[J]. 中国实用医药, 2024, 19(1): 86-88.
- [6] 秦立伟. 养阴肾康汤治疗糖尿病肾病Ⅲ期(气阴两虚夹瘀型)的临床疗效观察[D]. 山东中医药大学, 2023.
- [7] 黄璐,李阳,周珂. 刘新祥基于“阴火拂郁玄府”理论治疗糖尿病肾病经验[J]. 湖南中医杂志, 2024, 40(3): 59-61.
- [8] 邓秋童,齐英,王秋红. 芡实的炮制沿革及现代研究进展[J]. 中国药房, 2022, 33 (15): 1911-1915.

作者简介:

李旭(1998.10-),女,汉族,陕西榆林人,硕士研究生,执业医师,研究方向为中西医结合内分泌。