

含雷公藤甲素的3种中成药治疗糖尿病肾病的机制及临床应用进展

谭莹^{1,2}, 李楠¹, 严倩华¹, 周希乔¹, 余江毅^{1,2*}

(1. 南京中医药大学附属医院, 江苏南京 210004; 2. 南京中医药大学, 江苏南京 210023)

摘要: 糖尿病肾病是糖尿病的慢性并发症之一, 是全球范围内引起终末期肾脏病的主要原因, 严重威胁着人们的健康和生命。雷公藤甲素作为中药雷公藤的主要活性成分, 具有抗炎、免疫抑制等药理活性, 多项研究证实其具有降低蛋白尿、延缓肾功能恶化等作用。本文检索近10年国内外相关文献, 对含有雷公藤甲素的雷公藤多苷片、火把花根片和昆仙胶囊治疗糖尿病肾病的临床疗效、毒副作用和机制研究进行综述, 发现雷公藤甲素含量最多的昆仙胶囊降尿蛋白效果最强, 雷公藤多苷片临床研究最丰富, 疗效最确切, 雷公藤甲素含量最少的火把花根片安全性最高且可调节脂代谢。3种中成药临床疗效的差异可能与各自活性成分的组成、含量和作用途径的不同有关, 归纳分析它们应用于糖尿病肾病的利弊及前景, 以期临床研究与治疗提供参考。

关键词: 雷公藤甲素; 雷公藤多苷片; 火把花根片; 昆仙胶囊; 糖尿病肾病

中图分类号: R287

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2023)12-4049-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.12.032

糖尿病肾病是糖尿病最严重的微血管并发症之一, 发病率逐年上升, 其早期症状较隐匿, 待临床检测出尿蛋白时, 大多已进入大量蛋白尿期, 此阶段糖尿病肾病患者进展为终末期肾脏病的风险大约是其他肾脏疾病的14倍^[1]。由于代谢性因素和不良代谢记忆效应等影响, 糖尿病肾病较其他类型肾脏病更难治疗。目前西医指南倡导多重危险因素综合干预, 使用肾素-血管紧张素-醛固酮系统阻滞剂和钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂等药物治疗, 然而临床疗效不尽如人意, 仅能延缓部分糖尿病肾病进展, 如何逆转糖尿病肾病仍然是该病的难点和瓶颈问题。近10年, 中药凭借其多形式、多靶点、多通路的优势和良好的临床疗效, 逐渐成为糖尿病肾病领域的研究热点。

雷公藤甲素是一种天然二萜三环氧化物, 是中药雷公藤的主要活性成分^[2], 已有研究证实雷公藤甲素可通过抗炎、抗纤维化等途径改善糖尿病肾病^[3-5]。然而雷公藤甲素存在低溶解度、治疗窗口窄、对多器官毒性大等不足^[6], 限制了其单成分的临床应用。雷公藤多苷片、火把花根片和昆仙胶囊是临床常用的3种含有不同剂量雷公藤甲素的中成药, 本文将综述三者治疗糖尿病肾病的临床疗效、毒副作用及相关机制, 以期临床医师提供新的参考思路。

1 雷公藤多苷片

雷公藤多苷片是20世纪80年代研发的一种单方制剂, 由雷公藤根部提取、分离得到的雷公藤多苷为原料, 加入

辅料精制而成^[7]。现代研究证实雷公藤多苷片主要成分包括二萜类(雷公藤甲素)、三萜类(雷公藤红素)、雷公藤内酯甲、倍半萜生物碱类(雷公藤晋碱、雷公藤次碱、雷公藤春碱、对酞B)等^[8]。现行国家药品监督管理局颁布标准(WS3-B-3350-98-2011)规定每片雷公藤多苷片中的含量测定项雷公藤内酯甲不得少于10 μg, 检查项雷公藤甲素不得超过10 μg, 而对其他成分未做明确规定^[9]。其标准用法用量^[10]为每天1~1.5 mg/kg, 分3次饭后口服。雷公藤多苷片具有祛风解毒、除湿消肿、舒筋通络等功效, 多被用于治疗IgA肾病、肾病综合征、类风湿性关节炎、银屑病等疾病, 对糖尿病肾病亦有确切疗效。

1.1 临床疗效 目前, 尿蛋白和血肌酐水平仍是判断糖尿病肾病临床疗效的重要指标。雷公藤多苷片用于治疗糖尿病肾病已有多年历史, 截至目前, 多项国内外荟萃分析证实其临床疗效(表1)。2021年一项荟萃分析结果显示, 与常规对症治疗组患者相比, 雷公藤多苷联合常规治疗组患者的24 h尿蛋白定量和血肌酐水平均有降低, 证实雷公藤多苷片治疗糖尿病肾病的临床有效性^[11]。另一篇荟萃分析发现雷公藤多苷片治疗糖尿病肾病在临床有效率、降低24 h尿蛋白定量和尿素氮方面均优于肾素-血管紧张素-醛固酮系统阻滞剂组, 证实了雷公藤多苷片改善尿蛋白的优越性^[12]。同时, 亦有荟萃分析证明雷公藤多苷片联合血管紧张素II受体拮抗剂治疗比单用血管紧张素II受体拮抗剂治疗, 更有效降低24 h尿蛋白定量、尿白蛋白排泄率、血

收稿日期: 2022-11-04

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82174293); 国家自然科学基金青年项目(82004286, 82104751); 江苏省研究生实践创新项目(SJCX220718)

作者简介: 谭莹(1997—), 女, 博士生, 研究方向为中西医结合防治糖尿病肾病。Tel: 13805172081, E-mail: 981841631@qq.com

*通信作者: 余江毅(1961—), 男, 硕士, 教授, 主任医师, 研究方向为中西医结合防治糖尿病肾病。Tel: 13951704703, E-mail: yjy202105@njucm.edu.cn

肌酐和提高白蛋白水平，表明雷公藤多苷片联合血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂治疗可更有效减少糖尿病肾病患者的尿蛋白，且对肾功能有一定的修复作用^[13]。另一项针对Ⅳ期糖尿病肾病患者的荟萃分析证实雷公藤多苷片联合血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂比单用血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂提高临床疗效约4倍，且在Ⅳ期仍可有效降低24h尿蛋白定量和血肌酐，提示雷公藤多苷片联合血管紧张素转化酶抑制剂或

血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂逆转临床期糖尿病肾病的可行性及优效性^[14]。后续有临床研究观察在相同的安全性条件下，低剂量雷公藤多苷片组（30 mg/d）和双倍剂量组（60 mg/d）都能明显降低糖尿病肾病患者的尿蛋白和肿瘤坏死因子α水平，且双倍剂量组下降幅度更大，无明显副作用^[15]。由此可见，在治疗安全窗内，雷公藤多苷片降尿蛋白的作用可能呈剂量依赖性，对于糖尿病肾病大量蛋白尿患者可使用每次20 mg，每天3次。

表1 雷公藤多苷治疗糖尿病肾病的荟萃分析

RCT量/例	纳入人数/个	干预措施		疗程	主要指标	文献
		试验组	对照组			
31	2 764	雷公藤多苷+基础治疗	基础治疗	12~24周	24 h UTP, Ser	[11]
14	826	雷公藤多苷片	RASS 阻滞剂	4~24周	24 h UTP、BUN、Ser 总有效率	[12]
23	1 810	雷公藤多苷片+ARB	ARB	2~48周	24 h UTP、UAER、Ser、Alb、BUN、HbA1c	[13]
14	992	雷公藤多苷+ACEI/ARB	ACEI/ARB	4~24周	24 h UTP、Ser、总有效率	[14]

注：ACEI/ARB为血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂，RASS为肾素-血管紧张素-醛固酮系统，24h UTP为24h尿蛋白定量，Ser为血清肌酐，BUN为尿素氮，UAER为尿白蛋白排泄率，Alb为白蛋白，HbA1c为糖化血红蛋白。

1.2 毒副作用 雷公藤多苷片引起毒副作用的主要成分为雷公藤甲素，在临床应用过程中可观察到系统性的、器官特异性的不良反应^[16]，包括肠道毒性、生殖毒性、肝肾毒性、血液毒性、皮肤毒性等，其毒性反应与药物剂量、使用疗程、联合用药、个人的机体状态等存在相关性，但大多数毒副作用在停药后可逆，很少发生重度不良反应，因此其使用相对安全。从剂量上分析，一项纳入46项临床研究，包含2 437名使用雷公藤多苷片治疗的患者的荟萃分析^[16]显示，当使用剂量为每天1~1.5 mg/kg时，其不良反应发生率明显低于其他剂量组，所谓“中病及止”。从使用疗程分析，官方推荐疗程为3个月，研究证实雷公藤多苷片治疗3个月（64/574，11.1%）和6个月（47/517，9.1%）后不良反应的发生率非常相似，但用药6个月后重度不良反应的比例是用药3个月后的1.39倍，因此临床可嘱患者连续使用3个月后复查相关安全性指标以减少重度不良反应发生^[15]。从联合干预分析，多药联合疗法目前广泛应用于临床，中医擅用“君臣佐使”配伍以达增效解毒目的，其对比单一疗法往往具有更好的临床效果。例如雷公藤多苷片可与含有水飞蓟素^[17]、槲皮素^[18]、牛蒡子苷^[19]的药物合用，或与药对“三七-熟地黄”^[20]搭配使用，以缓解其引起的肝肾功能损伤；与黄体酮^[21]合用，可降低卵巢细胞凋亡率，缓解生殖毒性；与含有白细胞增殖剂的草本提取物（如冬虫夏草、灵芝）^[13]合用可减少其引起的白细胞减少症等，大多数配伍药物在保护靶器官的同时，本身也可助雷公藤多苷片提高临床疗效。亦有回顾性分析显示雷公藤多苷片联用药物的数量与不良反应发生率密切相关，考虑治疗糖尿病肾病往往联用多种降糖、降压和降脂药物，具有潜在的代谢相互作用，当联用6~10种时副反应大约占10%^[22]。张琴等^[23]通过基础研究证实雷公藤提取物虽然对肾功能损伤状态有保护作用，但会损伤正常大鼠的肾功能，可见临床诊断正确是前提，并且需要“因人制宜”才可“有故无殒”。同时需注意女性较男性更易出

现雷公藤多苷相关的不良反应^[16]。目前迫切需要更全面及高质量的不良反应临床研究，明确使用雷公藤多苷片发生毒副作用的人群特征，利于临床决策。

1.3 机制 研究表明，糖尿病肾病的病理生理学以严重的代谢损伤为特征，长期高血糖的上游影响可以导致细胞内代谢失调、炎症损害、细胞凋亡过程增加和组织纤维化^[24]。糖尿病肾病的病机本质为遗传和代谢因素引发的炎症诱导的纤维化自我修复过度，最终导致肾脏实质性损害、肾功能下降。雷公藤多苷片具有抗炎，改善氧化应激，抑制肾小球硬化和肾小管间质纤维化等作用，对糖尿病肾病全程，尤其是后期纤维化阶段有积极影响。

雷公藤多苷片的主要活性成分为雷公藤甲素，其可通过调节Th1/Th2细胞平衡、抑制巨噬细胞浸润与活化、降低炎症细胞因子水平、抑制p38MAPK和NF-κB信号传导活性等减轻炎症反应，降低早期糖尿病肾病肾小球硬化风险。体内研究证实雷公藤甲素通过提高体内主要抗氧化剂超氧化物歧化酶水平，下调糖尿病肾病大鼠肾皮质肾丙二醛、氧化羰基蛋白、基酪氨酸以减轻氧化应激^[25]。高糖刺激下，系膜基质扩张、足细胞损伤、内皮细胞功能失调均参与糖尿病肾病肾小球硬化，雷公藤多苷片可从调节系膜细胞、足细胞、内皮细胞3个方面发挥抗肾小球硬化、减少蛋白尿的作用。系膜细胞方面，雷公藤甲素可通过抑制PDK1/AKT/mTOR通路抑制肾小球系膜细胞增殖^[26]；足细胞方面，雷公藤甲素可上调nephrin、podocin^[4]、synaptopodin^[27]蛋白表达保护足细胞，通过抑制糖尿病大鼠Wnt3α/β-catenin信号通路过表达^[28]、抑制NLRP3炎症小体活化^[29]及改变足细胞裂隙隔膜的2个主要标志物“NEPH1、nephrin”启动子中CpG密度区的某些特定位点的甲基化状态，从而上调TET2介导的DNA去甲基化^[30]等多种途径改善足细胞上皮-间质转化；内皮细胞方面，周瑞琴等^[31]临床研究证实糖尿病肾病患者外周血的血管内皮生长因子浓度明显升高，而雷公藤多苷可下调血管内皮生长

因子水平,保护肾小球内皮细胞功能。研究表明,雷公藤多苷片可通过下调炎症介质表达,抑制TLR4/NF- κ B信号通路,呈剂量依赖性地减轻肾小管间质纤维化,提示雷公藤多苷片可能是一种通过抗炎作用改善糖尿病肾小管间质纤维化的有效药物^[32]。越来越多的临床和实验证据表明,炎症和免疫反应在糖尿病肾病肾小管间质纤维化的发生和发展中起着重要作用^[33]。众多中成药中,雷公藤多苷片在抑制免疫炎症方面有确切的优势,可有效预防纤维化,但相比受代谢因素影响更大的糖尿病肾病,对其余免疫性肾脏病(如IgA肾病、肾病综合征等)疗效可能更显著。

2 火把花根片

火把花又称昆明山海棠,为卫矛科雷公藤属植物昆明山海棠的根或去根皮的木心,其分布较广,主要分布于我国长江以南的安徽、浙江、四川、重庆等地区^[34]。中成药火把花根片与昆明山海棠片原料取材于干燥根的不同部位,是以火把花去皮的干燥根芯制备而成,根据2020年版《中国药典》,火把花根片相较于昆明山海棠片具有起效更快、有效成分稳定、毒性更低的优势,可祛风除湿、活血止血、清热解暑。药理学研究结果显示,火把花根的活性成分主要包含雷公藤碱、次碱、晋碱、春碱及卫矛碱等生物碱类;雷公藤甲素、山海棠酸、齐墩果酸等二萜类化合物;雷公藤红素、山海棠素、黑萹酮酯甲等三萜类化合物;另外,还含有L-表儿茶素等黄酮类化合物^[35]。目前国家食品药品监督管理局国家药品标准(WS-11372(ZD-1372)-2002-2013Z)规定每片火把花根片应含有大于0.1mg表儿茶素、

4 μ g雷公藤甲素(检测)。临床研究证实火把花根片是一种高效低毒的中成药,具有抗炎、免疫抑制等类激素样作用,却无激素的不良反应。目前国内常用其治疗IgA肾病、慢性肾小球肾炎等肾脏疾病,类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等风湿性疾病和银屑病、慢性荨麻疹等皮肤疾病。

2.1 临床疗效及毒副作用 火把花根片可显著改善糖尿病肾病患者临床症状,降低蛋白尿,延缓肾功能衰竭和调节血脂代谢,见表2。杨小红等^[36]首次使用火把花根片结合中医辨证治疗糖尿病肾病,发现火把花根片可改善中医证候、抑制炎症因子、调节血脂、降低纤维蛋白原、减少蛋白尿和延缓肾功能进展。近年来相关临床报道逐渐增多,李旻瑶^[37]纳入70例大量蛋白尿的糖尿病肾病患者,发现火把花根片相较于西药对照组厄贝沙坦可明显减少尿蛋白,显著改善临床期糖尿病肾病患者的中医证候和血脂代谢。周静波等^[38]再次临床验证火把花根片较厄贝沙坦降低尿蛋白的作用更强,治疗糖尿病肾病有较好的近期疗效。王丽娟等^[39]通过对60例中医辨证为“气阴两虚,湿瘀阻络”证的糖尿病肾病患者进行为期3月的随机对照研究,证实厄贝沙坦胶囊基础上加服火把花根片(每次4片,每天3次),可改善糖尿病肾病的临床症状,并调节血压血脂,降低尿微量白蛋白/尿肌酐、24h尿蛋白定量及尿转化生长因子- β 1水平,提高血清肝细胞生长因子水平,且未见明显不良反应。王秀琴等^[40]纳入184例糖尿病肾病患者,验证火把花根片联合缬沙坦可有效改善患者肾功能和脂代谢指标。

表2 火把花根片治疗糖尿病肾病的临床研究

样本总量/个		干预措施		疗程/月	观察指标	文献
试验组	对照组	试验组	对照组			
30	1组30 2组30	火把花根片*(5片/次,3次/d)+对照1组治疗	1组:基础治疗+中医辨证治疗; 2组:基础治疗+科素亚(50mg/d)	3	中医临床症状积分、总有效率、24h UTP、Scr、血BUN、Fib、ET-1、IL-6、TC、TG、HDL-C、LDL-C	[36]
35	35	火把花根片*(2~6片/次,3次/d)+基础治疗	厄贝沙坦胶囊(150mg/d)+基础治疗	3	总有效率、UACR、24h UTP、Scr、BUN、TC、TG、HDL-C、LDL-C	[37]
40	40	火把花根片*(4片/次,3次/d)+基础治疗	厄贝沙坦片(150mg/d)+基础治疗	3	总有效率、UACR、24h UTP、Scr、TC、TG、LDL-C	[38]
30	30	火把花根片*(4片/次,3次/d)+对照组治疗	厄贝沙坦胶囊(150mg/d)+基础治疗	3	中医临床症状积分、UACR、24h UTP、HGF、尿TGF- β 1	[39]
92	92	火把花根片*(2-6片/次,3次/d)+对照组治疗	缬沙坦胶囊(80mg/d)+基础治疗	2	总有效率、24h UTP、UAER、Scr、TC、TG、HDL-C、LDL-C	[40]

注:*为重庆市中药研究院制药厂、0.18g/片、国药准字Z20027411,24hUTP为24h尿蛋白定量,Scr为血清肌酐,BUN为尿素氮,Fib为纤维蛋白原,ET-1为内皮素-1,IL-6为白介素-6,TC为总胆固醇,TG为甘油三酯,HDL-C为高密度脂蛋白,LDL-C为低密度脂蛋白,UACR为尿微量白蛋白/尿肌酐,UAER为尿蛋白排泄率,HGF为血清肝细胞生长因子,TGF- β 1为转化生长因子- β 1。

综上所述,火把花根片可显著改善糖尿病肾病患者的临床症状,在降低蛋白尿、调节脂代谢及缓解肾功能衰竭有确切疗效,与血管紧张素II受体拮抗剂类药物联用效果更佳。现代社会营养过剩的现象越来越普遍,肥胖型糖尿病患者与日俱增,血糖增高的同时伴随着高血压、高血脂等代谢性指标的异常。火把花根片可显著调节血脂代谢,减轻脂毒性对肾脏的损害,对代谢性相关的糖尿病肾病疗效

显著。但目前临床研究疗程局限在3月以内,鲜有其远期疗效及安全性观察,未来需要开展更严谨规范的大样本、多中心、高质量的随机对照研究,并建立治疗后的随访机制,证实远期疗效。

火把花根片毒副作用以消化道反应和生殖系统影响最常见,但无药积毒性,安全范围大,可能与其雷公藤甲素、雷公藤乙素含量少有关。舒尚义^[41]研究结果表明雷公藤的

药物毒性不低于昆明山海棠 10 倍，王楠楠等^[42]通过大鼠实验研究证实雷公藤多苷片的急性肝肾损伤较昆明山海棠严重。火把花根抗炎作用不依靠垂体-肾上腺轴，不会产生许多抗炎药物的停药反弹现象，长时间使用对免疫系统伤害较轻^[43]，临床增加剂量无明显不良反应，利于慢性病（如糖尿病肾病）患者长期服用。

2.2 机制 火把花根发挥功效的主要活性成分为表儿茶素、雷公藤甲素和雷公藤乙素。已有大量研究证实萜类化合物雷公藤甲素及雷公藤乙素的抗炎、免疫抑制、缓解内质网应激等作用。Guo 等^[44]通过 RRLC-ESI-MS 的多组分定量分析技术测定火把花中丰富的黄酮类化合物儿茶素（包括没食子儿茶素、表没食子儿茶素、儿茶素和表儿茶素），总含量在 245.38~3 828.24 μg/g 之间，平均值为 1 011.22 μg/g；二萜类化合物（包含雷公藤甲素）的含量很低，甚至有一些活性成分在一些样品中不能被定量或检测到；8 种三萜类化合物的含量范围为 41.91~1 148.76 μg/g，平均值为 327.18 μg/g，其中雷公藤红素（一种对肾脏有保护作用的三萜类化合物）含量较高，平均含量为 245.46 μg/g，可见火把花根的活性成分以儿茶素类化合物含量最多。目前临床使用的每片火把花根片中表儿茶素含量也明显多于雷公藤甲素，表儿茶素作为火把花根中含量最丰富的天然黄酮类化合物，既可通过与自由基反应、增强细胞中抗氧化酶的活性或表达从而直接减少氧化损伤，也可通过调控 Nrf2 通路、NF-κB 通路、PI3K/Akt 通路等间接减少氧化应激引起的慢性炎症的发生^[45]。从表观遗传学角度看，表儿茶素可通过调节内脏脂肪中组蛋白乙酰转移酶与组蛋白去乙酰酶 4 水平，缓解组蛋白过度乙酰化，进而下调 TGF-β 信号通路，减少细胞外基质过量分泌，有利于减轻肾脏炎症与纤维化病变，逆转不良“代谢记忆”效应，在糖尿病肾病发生发展中起到重要作用^[45-47]。表儿茶素抑制体内氧化应激和炎症的途径详见图 1。

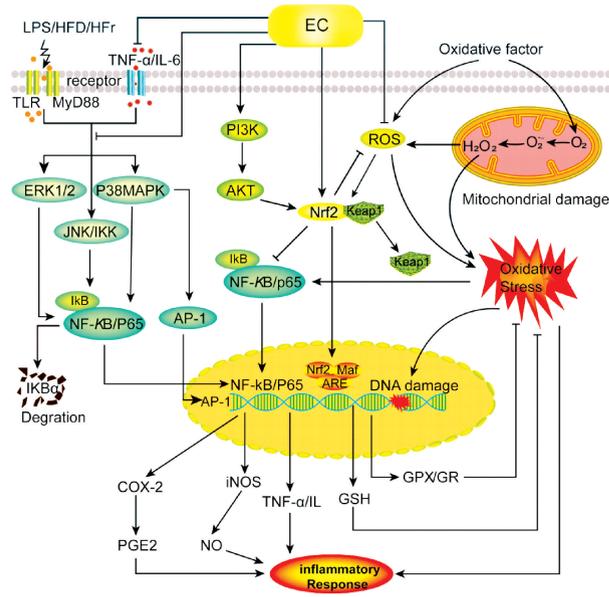


图 1 表儿茶素抑制体内氧化应激和炎症的途径

3 昆仙胶囊

昆仙胶囊是国家“九五”科技攻关项目成果转化中的中药 6 类新药，为雷公藤属中药复方制剂，由 4 味中药组成。君药昆明山海棠，性微温，归肝、脾、肾经，使用大孔树脂纯化技术除去药材中 95% 以上的无效有毒成分，保留大量有效成分（如黄酮类成分，以及雷公藤甲素、雷公藤吉碱、雷公藤红素等生物碱及萜类成分），并严格控制雷公藤甲素（25±5）μg，具有调节免疫、抗炎、抗纤维化等作用。臣药淫羊藿味辛、甘，性温，归肝肾经，具有补肾阳、强筋骨、祛风湿之功效，药理研究表明具有抗炎、调节免疫、抗骨质疏松、保护性腺等作用。佐以菟丝子、枸杞子，可平补肝肾，具有保肝、提高生殖能力等功效。臣药佐药共同减少君药昆明山海棠对性腺及肝肾的毒副作用，诸药合用，药简力专，目前临床广泛应用于类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、慢性肾病、肾病综合征等疾病。

3.1 临床疗效及毒副作用 昆仙胶囊在肾脏疾病中主要应用于肾病综合征、狼疮性肾炎、过敏性紫癜性肾炎等，治疗糖尿病肾病的临床研究截至目前仅 4 篇（见表 3）。其中 2 篇文章^[48-49]发现对于糖尿病肾病 IV 期患者，相比于单用缬沙坦，昆仙胶囊联合缬沙坦的治疗方案可显著降低患者 24 h 尿蛋白定量，升高白蛋白，而无明显副作用。但在改善肾功能方面，2 篇文章的统计学结果存在差异，考虑和观察周期及入组例数不同有关。2021 年一项回顾性观察慢性肾脏病患者的临床研究表明，昆仙胶囊组（2 粒/次，每天 3 次）相较于雷公藤多苷片组（20 mg/次，每天 3 次），24 h 尿蛋白定量下降更多，起效更快，且安全性相似，其中昆仙胶囊组 24 h 尿蛋白定量在治疗 3 个月后较基线下降约 1.2 g，较治疗 1 个月后下降近 0.45 g^[50]。赵倩等^[51]通过对 500 例糖尿病肾病患者进行为期 3 个月的观察，发现昆仙胶囊相较于雷公藤片能明显改善 24 h 尿蛋白定量、肾功能及肾间质纤维化指标（转化生长因子 β1、血清肝细胞生长因子和血清同型半胱氨酸），主张临床推广昆仙胶囊治疗糖尿病肾病。综上所述，在降 24 h 尿蛋白定量方面，昆仙胶囊常规用量的疗效优于雷公藤多苷片每天 60 mg 的疗效，可能是因其含有更多剂量的雷公藤甲素，且配伍淫羊藿、菟丝子和枸杞子增效减毒，拓宽治疗窗。然而目前尚无临床证据支持其能改善糖尿病肾病特征性的尿微量白蛋白，且用药疗程短，能否有效改善肾功能仍需进一步临床研究证实。

昆仙胶囊的毒副作用主要表现为昆明山海棠的副作用，体现在性腺抑制、肝功能损伤、低蛋白血症和胃肠道反应等^[52]。①针对性腺抑制，王强等^[53]基于网络药理学方法发现昆明山海棠的 10 个有效成分可靶向通过 16 个闭经相关靶点，影响性激素导致卵巢性闭经；男性则体现在精子产生和成熟障碍，精子畸形率增加。昆仙胶囊性腺抑制临床发生率较低，可能是枸杞子、菟丝子、淫羊藿具有保护生殖细胞免受凋亡的作用，且其生殖毒性在停药或减量后可恢复，具有可逆性^[52]。②肝功能损伤临床较少见，可能

表3 昆仙胶囊治疗糖尿病肾病的临床研究

样本总量/个		干预措施		疗程/月	观察指标	文献
试验组	对照组	试验组	对照组			
31	30	昆仙胶囊*(0.6 g/次,3次/d)+ 对照组治疗	代谢控制+缬沙坦(80~160 mg/d)	3	24 h UTP、Scr、血 BUN、Ccr、Alb、 ALT、AST、WBC、不良反应发生率	[48]
35	35	昆仙胶囊*(0.6 g/次,3次/d)+ 对照组治疗	代谢控制+缬沙坦(80 mg/d)	2	总有效率、UAER、24 h UTP、Scr、 BUN、Cys-C、Alb、不良反应发生率	[49]
40	40	昆仙胶囊*(0.6 g/次,3次/d)+ ARB/ACEI	ARB/ACEI + 雷公藤多苷片 (0.2 g/次,3次/d)	3	24 h UTP	[50]
30	30	昆仙胶囊*(0.3~0.6 g/次, 3次/d)+代谢控制	代谢控制+雷公藤片(1~2 片/次,2~3次/d)	3	总有效率、24 h UTP、Scr、血 BUN、 Cys-C、HGF、血 β 2-MG、TGF- β 1、Hcy	[51]

注:*广州白云山陈李济药厂有限公司、国药准字 Z20060267、规格 0.3 g/粒,24 h UTP 为 24 h 尿蛋白定量,Scr 为血清肌酐,BUN 为尿素氮,Ccr 为内生肌酐清除率,Alb 为血浆白蛋白,ALT 为谷丙转氨酶,AST 为谷草转氨酶,WBC 为外周血白细胞,UAER 为尿白蛋白排泄率,Cys-C 为胱抑素-C,HGF 为血清肝细胞生长因子, β 2-MG 为 β 2 微球蛋白,TGF- β 1 为转化生长因子 β 1,Hcy 为血清同型半胱氨酸。

与组方中菟丝子与枸杞子能有效抑制氧自由基形成^[54]、促进肝细胞再生^[55],从而减轻肝损有关。③低蛋白血症的发生与其抑制肝脏合成白蛋白有关,但临床研究也有治疗后白蛋白升高或随着用药时间延长,白蛋白逐渐恢复如初的报道,有待进一步研究证实。④消化道的不良反应可通过调整用药时间至餐中而改善^[56]。⑤昆仙胶囊中温性药物居多,患者长期服用更易出现口腔溃疡、烦躁寐差等热象表现,且价格昂贵,给患者带来一定经济负担。

3.2 机制 昆明山海棠和火把花根因为产地差异,成分也有差异,昆仙胶囊含有包括雷公藤甲素在内的萜类化合物及 10 种黄酮类成分等^[57],治疗糖尿病肾病的相关机制已于雷公藤多苷片和火把花根片机制探讨中叙述。另有研究证实臣药淫羊藿的活性成分——“淫羊藿苷”^[58]可通过其抗炎及抗纤维化的特性改善肾小管间质纤维化,修复肾脏病理损伤。基于 UHPLC-Q-Orbitrap HRMS 技术平台,荆自伟等^[59]从昆仙胶囊中鉴定出 51 种化学成分,并分析得出 12 个治疗蛋白尿的核心活性成分为淫羊藿苷、朝藿定 B、淫羊藿素、雷公藤红素、儿茶酚、表儿茶素、儿茶素、槲皮素、山柰酚、木犀草素、异鼠李素、甘氨酸。活性成分通过作用于 KT1、VEGFA、TNF、IL6、TP53、CASP3 等关键靶点以及调控 PI3K-AKT、TNF、HIF-1、FoxO、MAPK、TLR 等信号通路,产生抗炎、免疫抑制、抗氧化等作用,从而减少蛋白尿,保护肾脏。在此基础上,刘毓东等^[60]着眼于“免疫-炎症”失衡网络,通过体内外实验证实昆仙胶囊可靶向抑制 PI3K/Akt/NF- κ B/TNF- α /IL-1 β 信号通路的活性,改善糖尿病肾病大鼠的糖脂代谢,抑制肾脏炎症和细胞外基质生成,调节肾功能损伤及逆转糖尿病肾病大鼠肾脏的形态学损伤。其通过网络药理学分析得出昆仙胶囊还可能通过改善肾脏血液流变学异常、缓解肾脏基底膜病变、调节机体能量代谢和各类激素代谢的方式治疗糖尿病肾病,但目前尚无体内外实验验证。综上所述,昆仙胶囊治疗糖尿病肾病体现了中医药多成分、多靶点、多途径的特点,但目前仍缺少相关基础研究验证。

4 结语及展望

4.1 作者综述的特点及意义 在西医临床无法有效治疗大量蛋白尿期或肾功能中重度下降的糖尿病肾病患者的背景下,

本文首次检索 10 年来常用的 3 种含雷公藤甲素的中成药在肾病领域的相关文献,重点分析此 3 种中成药治疗临床期糖尿病肾病患者的利弊,并总结相关机制。选择此 3 种中成药是因为其核心中药皆为雷公藤属植物(雷公藤、火把花根、昆明山海棠),活性成分的组成、含量也各有异同。本文发现在临床推荐剂量下,雷公藤甲素含量从高到低依次为昆仙胶囊(0.6 g/次,每天 3 次)、雷公藤多苷片(20 mg/次,每天 3 次)、火把花根片(4 片/次,每天 3 次),其中昆仙胶囊降尿蛋白效果最强,但对于其能否有效改善肾功能或延缓进入终末期肾脏病尚存争议,考虑可能与昆仙胶囊减少的尿蛋白是以牺牲估算的肾小球滤过率为代价。本文发现火把花根片的安全性为三者中最高,可能是因其雷公藤甲素含量低,但其黄酮类化合物含量最多,降蛋白尿及保护肾功能疗效仍可观。未来需进行火把花根片的量效研究,探索大剂量火把花根片的使用能否在提高疗效的同时保证安全性,从而依据尿蛋白及肾功能建立给药剂量方面的糖尿病肾病全病程分期管理模式。糖尿病肾病患者发病年龄越小,其基因因素影响更大,发病年龄越大则环境因素起更主要作用,而沟通基因与环境的“桥梁”则为表观遗传学。根据三者不同作用机制,发现火把花根片及雷公藤多苷片皆能通过影响基因或组蛋白表达而减轻肾脏炎症与纤维化,逆转不良“代谢记忆”效应,同时火把花根片还可调节脂代谢,更利于糖尿病肾病治疗。而昆仙胶囊及雷公藤多苷片治疗糖尿病肾病仍以调节免疫及抗炎为主,降低 24 h 尿蛋白定量疗效确切,因此两者在治疗免疫相关性肾病的疗效会更为突出。我国大力发展中医药事业,3 种可用于治疗糖尿病肾病大量蛋白尿期的中成药,其有效成分的提纯提取、临床疗效和毒副作用的远期观察及相关机制的实验验证都值得进一步探究。

4.2 局限与展望 目前 3 种中成药都缺少大样本、多中心、高质量的临床研究,缺少各中成药之间“头对头”比较的原始研究,缺少 3 种中成药在不同阶段糖尿病肾病的使用疗效对比,因此难以科学评估最佳启动治疗时间,难以确定 3 种中成药适合的人群特征。且治疗及随访时间短,多为 1 年以内的临床研究,远期疗效及安全性评估尚不明确。在临床治疗中,常忽略代谢因素的合理控制,片面追

求双降（降蛋白、降肌酐），反而加速终末期肾脏病发生，提醒了“反向因果关系”导致的临床疗效误差，例如低血糖会影响肌酐及肾功能水平，是加重急性肾衰的重要风险因素，所以在追求双降的同时必须保证血糖的稳态及达标。同时，目前评价肾功能的指标存在局限性，如蛋白排泄率、肌酐等都易受发热、运动、肌肉量等多种个人及外界因素影响，估算的肾小球滤过率也仅为功能评判，无法准确反应肾脏受损的性质，且与肾脏复合终点事件呈非线性相关，均不能反应肾脏纤维化程度及变化。而目前肾纤维化诊断的标准——肾脏穿刺，为有创操作，临床推广率差，尿液肾纤维化 mRNA 靶向基因芯片虽为无创检测，但仍难以筛选出敏感且特异性高的肾脏纤维化诊断性生物标志物。最新研究发现糖尿病肾病纤维化至少部分是发生在蛋白尿出现之前，启动于肾脏局部，通过构建纤维性微环境启动肾纤维化，此“纤维化生态位”概念的提出也给未来诊断肾脏纤维化及靶向和干扰“纤维化生态位”形成的治疗方法提供依据^[61]。目前在不同的体内模型中已证实雷公藤甲素可以与小配体（如葡萄糖-雷公藤甲素结合物）和大环配体（如抗体-雷公藤甲素结合物）结合，靶向肿瘤或病变细胞及组织。推测雷公藤甲素是一种可以针对 MEX3C（一种负责 PTEN 多泛素化的 E3 连接酶）的小分子的上皮-间质转化抑制剂，这给未来实现雷公藤甲素直接靶向肾脏抑制上皮-间质转化提供依据^[62]。同时，需要持续优化中医药防治糖尿病肾病诊疗方案，建立中医药治疗糖尿病肾病的临床路径。

参考文献:

[1] Pugliese G. Updating the natural history of diabetic nephropathy [J]. *Acta Diabetol*, 2014, 51(6): 905-915.

[2] Tong L, Zhao Q F, Datan E, et al. Triptolide: reflections on two decades of research and prospects for the future[J]. *Nat Prod Rep*, 2021, 38(4): 843-860.

[3] Gao Q, Shen W W, Qin W S, et al. Treatment of db/db diabetic mice with triptolide: a novel therapy for diabetic nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(11): 3539-3547.

[4] Ma R X, Liu L Q, Liu X M, et al. Triptolide markedly attenuates albuminuria and podocyte injury in an animal model of diabetic nephropathy [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(3): 649-656.

[5] 王碧娟, 宋李桃, 吕祎琪, 等. 雷公藤甲素对局灶节段性肾小球硬化足细胞损伤的调控机制[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(3): 1722-1726.

[6] 潘祥, 王均伟, 胡立宏. 雷公藤甲素前药的研究进展[J]. *南京中医药大学学报*, 2020, 36(5): 684-689.

[7] 王亚丹, 汪祺, 何风艳, 等. 基于国家药品评价抽检探讨雷公藤多苷片的质量现状[J]. *中国现代中药*, 2021, 23(8): 1326-1330.

[8] Qu L, Xiao Y, Jia Z X, et al. Comprehensive two-dimensional liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight

mass spectrometry for chemical constituents analysis of tripterygium glycosides tablets [J]. *J Chromatogr A*, 2015, 1400: 65-73.

[9] WS3-B-3350-98-2011, 国家食品药品监督管理局药品标准[S].

[10] 林娜, 姜泉, 刘维, 等. 雷公藤多苷/雷公藤片治疗类风湿关节炎用药指南[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(17): 4149-4153.

[11] Li Y, Miao R, Liu Y, et al. Efficacy and safety of tripterygium glycoside in the treatment of diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis based on the duration of medication [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 656-621.

[12] 朱国双, 王岚, 龙清华, 等. 雷公藤多苷对比 RAAS 阻滞剂治疗糖尿病肾病病有效性和安全性的 Meta 分析[J]. *临床肾脏病杂志*, 2019, 19(10): 727-733.

[13] Wu X, Huang Y Y, Zhang Y, et al. Efficacy of tripterygium glycosides combined with ARB on diabetic nephropathy: a meta-analysis[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(11): BSR20202391.

[14] Hong Y, Gui Z H, Cai X P, et al. Clinical efficacy and safety of tripterygium glycosides in treatment of stage IV diabetic nephropathy: a meta-analysis[J]. *Open Med (Wars)*, 2016, 11(1): 611-617.

[15] Wang W. Different doses of tripterygium glycosides in the treatment of diabetic nephropathy: effects on blood lipids[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43(3): 931-937.

[16] Ru Y, Luo Y, Zhou Y Q, et al. Adverse events associated with treatment of *Tripterygium wilfordii* Hook F: a quantitative evidence synthesis[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1250.

[17] Wang L, Huang Q H, Li Y X, et al. Protective effects of silymarin on triptolide-induced acute hepatotoxicity in rats[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 789-800.

[18] Pingili R B, Challa S R, Pawar A K, et al. A systematic review on hepatoprotective activity of quercetin against various drugs and toxic agents: evidence from preclinical studies [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(1): 5-32.

[19] Zhou Y Y, Xia L, Yao W Q, et al. Arctiin antagonizes triptolide-induced hepatotoxicity via activation of Nrf2 pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 2508952.

[20] Zhang Q C, Li Y Q, Liu M Z, et al. Compatibility with *Panax notoginseng* and *Rehmannia glutinosa* alleviates the hepatotoxicity and nephrotoxicity of *Tripterygium wilfordii* via modulating the pharmacokinetics of triptolide[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(1): 305.

[21] 刘宴娟, 祁爱蓉, 路遥, 等. 雷公藤甲素对中国仓鼠卵巢细胞凋亡的影响及黄体酮的干预效果[J]. *广西医学*, 2019, 41(3): 341-343; 365.

[22] 康冰亚, 李春晓, 董鹏永, 等. 雷公藤多苷片临床用药合理性分析[J]. *中成药*, 2021, 43(9): 2597-2599.

[23] 张琴, 李健和. 基于“有故无殒”思想的雷公藤对肾小管 S1 和 S2 段保护与损伤的“双向作用”[J]. *中国医药导报*, 2016, 13(36): 53-57; 194.

[24] Gembillo G, Ingrassiotta Y, Crisafulli S, et al. Kidney disease

- in diabetic patients: from pathophysiology to pharmacological aspects with a focus on therapeutic inertia[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4824.
- [25] Dong X G, An Z M, Guo Y, et al. Effect of triptolide on expression of oxidative carbonyl protein in renal cortex of rats with diabetic nephropathy[J]. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2017, 37(1): 25-29.
- [26] Han F, Xue M, Chang Y P, et al. Triptolide suppresses glomerular mesangial cell proliferation in diabetic nephropathy is associated with inhibition of PDK1/Akt/mTOR pathway[J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13(10): 1266-1275.
- [27] 李亚好, 宋李桃, 郑洁, 等. 雷公藤甲素对FSGS大鼠临床疗效及肾组织Synaptopodin表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(11): 5104-5108.
- [28] 石格, 吴薇, 万毅刚, 等. 低剂量雷公藤甲素抑制Wnt3 α / β -catenin信号通路活性改善高剂量D-葡萄糖诱导的足细胞转分化[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(1): 139-146.
- [29] 吴薇, 刘不悔, 万毅刚, 等. 雷公藤甲素抑制NLRP3炎症小体活化改善高糖诱导的足细胞上皮-间充质转分化[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(24): 5457-5464.
- [30] Wan F, Tang Y W, Tang X L, et al. TET2 mediated demethylation is involved in the protective effect of triptolide on podocytes[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(3): 1233-1244.
- [31] 周瑞琴, 李小巧, 杨艳琴. 雷公藤多苷对早期糖尿病肾病患者的血管内皮功能及T淋巴细胞亚群的影响[J]. *世界中医药*, 2017, 12(8): 1840-1843.
- [32] Ma Z J, Zhang X N, Li L, et al. Tripterygium glycosides tablet ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis via the Toll-like receptor 4/Nuclear factor kappa B signaling pathway in high-fat diet fed and streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015: 390428.
- [33] Barutta F, Bruno G, Grimaldi S, et al. Inflammation in diabetic nephropathy: moving toward clinical biomarkers and targets for treatment[J]. *Endocrine*, 2015, 48(3): 730-742.
- [34] 余永富, 余志彪, 谢镇国, 等. 雷公山药用植物昆明山海棠生态学特性初步调查[J]. *凯里学院学报*, 2010, 28(6): 65-67.
- [35] 钟颖, 赵潇, 赵建权, 等. 火把花根片药理作用及临床应用研究进展[J]. *药物评价研究*, 2021, 44(9): 2020-2027.
- [36] 杨小红, 林凯, 陈香, 等. 火把花根片治疗糖尿病肾病30例临床研究[J]. *新中医*, 2007(11): 75-77; 8.
- [37] 李旻瑶. 火把花根片治疗糖尿病肾病大量蛋白尿70例临床疗效观察[J]. *中国医院药学杂志*, 2014, 34(20): 1762-1764.
- [38] 周静波, 王丽娟, 孙心怡, 等. 火把花根片与厄贝沙坦片治疗糖尿病肾病的效果比较[J]. *西南国防医药*, 2016, 26(9): 961-963.
- [39] 王丽娟, 范丽萍, 殷美琦, 等. 火把花根片治疗2型糖尿病肾病的疗效及对血清HGF、尿TGF- β 1水平的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, 24(19): 2057-2059; 2082.
- [40] 王秀琴, 潘兆宝, 高瑞灏, 等. 火把花根片联合缬沙坦对糖尿病肾病患者肾功能和脂代谢指标的影响[J]. *中华全科医学*, 2016, 14(11): 1860-1862.
- [41] 舒尚义. 昆明山海棠毒性及毒性成份的研究[J]. *云南中医杂志*, 1983(6): 43-44; 36.
- [42] 王楠楠, 王爱武, 林晓燕. 3种雷公藤制剂对大鼠急性毒性损伤的比较[J]. *中国药物警戒*, 2012, 9(8): 453-456.
- [43] Zhong J Q, Xian D H, Xu Y, et al. Efficacy of *Tripterygium hypoglaucum* Hutch in adults with chronic urticaria[J]. *J Altern Complement Med*, 2011, 17(5): 459-464.
- [44] Guo L, Duan L, Liu K, et al. Chemical comparison of *Tripterygium wilfordii* and *Tripterygium hypoglaucum* based on quantitative analysis and chemometrics methods[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2014, 95: 220-228.
- [45] Qu Z H, Liu A L, Li P H, et al. Advances in physiological functions and mechanisms of (-)-epicatechin[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2021, 61(2): 211-233.
- [46] Kato M, Natarajan R. Epigenetics and epigenomics in diabetic kidney disease and metabolic memory[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(6): 327-345.
- [47] Yuan H, Reddy M A, Sun G D, et al. Involvement of p300/CBP and epigenetic histone acetylation in TGF- β 1-mediated gene transcription in mesangial cells[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 304(5): F601-F613.
- [48] 王慧敏, 吴毅伟, 陈祉娴. 昆仙胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病IV期蛋白尿的临床效果[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(16): 156-159.
- [49] 孙婷婷. 昆仙胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病IV期临床观察[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2021, 19(23): 32-34.
- [50] 涂晓, 杨梦蝶, 李亚好, 等. 昆仙胶囊与雷公藤多苷片治疗慢性肾脏病的疗效及安全性比较[J]. *浙江中医药大学学报*, 2021, 45(6): 582-587; 602.
- [51] 赵倩, 马骁龙, 张吉艳. 对比雷公藤片与昆仙胶囊对糖尿病肾病患者的临床疗效及对肾功能、肾间质纤维化指标的影响[J]. *医学食疗与健康*, 2021, 19(18): 77-78.
- [52] 邢海燕, 李小艳, 任永朋, 等. 昆仙胶囊治疗特发性膜性肾病的思考与体会[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2020, 21(5): 436-437.
- [53] 王强, 韩隆胤, 钱凯, 等. 基于网络药理学探讨昆明山海棠致闭经的生殖毒性研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2021, 48(2): 150-154; 224.
- [54] Sun X M, Lv Y, Huang L, et al. Pro-inflammatory cytokines serve as communicating molecules between the liver and brain for hepatic encephalopathy pathogenesis and *Lycium barbarum* polysaccharides protection[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 248: 112357.
- [55] 夏卉芳, 王毓, 姜河, 等. 菟丝子水提液对环磷酰胺致小鼠肝脏损伤的保护作用[J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2017(3): 187-189; 295-296.
- [56] 徐强, 魏赓权, 谢晗, 等. 昆仙胶囊不同服药方法对类风湿关节炎患者胃肠道安全性的影响[J]. *广州中医药大学学报*, 2018, 35(3): 411-414.

- [57] 张雪, 彭富全, 何风雷. 一测多评法测定昆仙胶囊中10种黄酮类成分[J]. 中草药, 2018, 49(24): 5823-5829.
- [58] Chen H A, Chen C M, Guan S S, et al. The antifibrotic and anti-inflammatory effects of icariin on the kidney in a unilateral ureteral obstruction mouse model [J]. *Phytomedicine*, 2019, 59: 152917.
- [59] 荆自伟, 马真真, 张丁丁, 等. 昆仙胶囊治疗蛋白尿的“成分-靶点-通路”研究[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(23): 2396-2405.
- [60] 刘毓东, 马兆臣, 李聪翀, 等. 昆仙胶囊通过矫正“免疫-炎症”失衡网络有效干预糖尿病肾病的潜能及其分子机制研究[J]. 药学报, 2022, 57(2): 375-384.
- [61] Li L, Fu H Y, Liu Y H. The fibrogenic niche in kidney fibrosis: components and mechanisms [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(9): 545-557.
- [62] Lovisa S. Epithelial-to-mesenchymal transition in fibrosis: concepts and targeting strategies [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 737570.

叶氏肾康方在肾脏病中的开发及研究进展

吴玲, 赵良斌, 吕李泽宇, 蒋廷, 刘昱, 李明权*
(成都中医药大学附属医院肾病二科, 四川成都 610072)

摘要: 叶氏肾康方由生黄芪、酒大黄、丹参、红花4味药组成, 是叶传蕙教授基于肾脏疾病“虚、瘀、湿、毒”的基本病机及长期的临床实践创制而成。但有时急慢性肾衰竭患者不适合传统口服剂型, 经过多年的研究, 叶氏肾康方已被开发3种新剂型: 注射液、栓剂和灌肠液, 广泛应用于急慢性肾衰竭, 并取得了良好的疗效。本文就叶氏肾康方3种剂型的临床应用及研究进展进行综述, 以期为其合理用药、扩大临床治疗范围及开发更多剂型提供参考依据。

关键词: 肾康方; 慢性肾脏病; 肾康注射液; 肾康栓; 肾衰灌肠液; 叶传蕙

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2023)12-4056-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.12.033

叶传蕙教授是全国知名中西医结合肾病专家, 从医近六十年, 长期带领团队从事肾脏病研究, 逐渐形成独特的中医肾病理论体系。叶传蕙教授认为“虚、瘀、湿、毒”是急慢性肾衰竭的基本病机, 当以“益气活血、祛湿排毒”为基本治法, 以肾康方为基础方, 多获良效。该方由生黄芪、酒大黄、丹参、红花组成, 大黄为君, 性苦寒, 功在逐瘀泄浊、祛湿排毒, 使湿毒可出、瘀滞得通, 正所谓“邪去则正自安”; 配以黄芪、丹参和红花为臣, 黄芪甘温, 意在益气扶正, 增强君药祛邪之功, 正所谓“正安则邪不扰”“正盛则邪易去”。丹参苦、微寒, 红花辛温寒温并用, 活血祛瘀, 助大黄以祛瘀。诸药配伍, 紧扣肾衰“虚、瘀、湿、毒”病机, 邪正兼顾, 虚实并重, 达到标本兼治、邪去正安的作用。

在长期的实践中, 叶老发现急慢性肾衰竭患者多伴恶心呕吐等消化道症状, 影响口服药物吸收; 且多数患者因容量负荷需限制液体入量, 尤其是急性肾衰竭(ARF)患者不便于使用口服汤药。基于此, 叶老提出应改变传统口服剂型的观点, 以肾康方为基础方进行新药开发, 研制了

3种剂型, 分别为注射液、栓剂、灌肠剂。2019年, 中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会颁布了《肾康制剂治疗慢性肾脏病合理应用专家共识》, 提出肾康制剂临床适应症, (1)适用于按照国际慢性肾脏病(CKD)诊断标准CKD 2~5期非透析患者; (2)中医临床表现为身重困倦、恶心呕吐、食欲减退、腹胀、肢体麻木、舌质紫暗等湿浊血瘀证^[1]。

1 肾康注射液

肾康注射液是叶老以肾康方为基础研制的代表性中成药静脉注射剂, 已被国家药品监督管理局批准用于治疗慢性肾功能衰竭(CRF)。注射剂可直接进入血循环, 不受消化液及食物影响, 起效迅速, 可有效保证血药浓度; 临床使用剂量为每天60~100 mL, 按1:1~1:3比例稀释, 静脉滴注, 2~4周为1个疗程。

1.1 临床研究 肾康注射液可用于多种肾脏疾病, 以CRF为主, 多项研究显示, 肾康注射液具有改善肾功能、改善临床症状、提高生活质量等多方面作用。

1.1.1 慢性肾衰竭 肾康注射液是目前用于治疗CRF应

收稿日期: 2022-01-26

基金项目: 四川省科技创新苗子工程项目(2021050); 四川省中医药管理局科学技术研究专项课题(2021MS123); 成都中医药大学“杏林学者”学科人才科研提升计划项目(CCZD2021003)

作者简介: 吴玲(1992—), 女, 博士生, 住院医师, 从事中西医结合防治肾脏疾病研究。Tel: 18942533261, E-mail: wulingxia50@126.com

* **通信作者:** 李明权(1963—), 男, 主任医师, 博士研究生导师, 从事中西医结合防治肾脏疾病研究。E-mail: lmq863@126.com