

糖尿病肾病的中医药干预机制及辨证论治思考

李萍 韩阳

300120, 天津市中医药研究院附属医院

通信作者: 李萍, Email: pl13388032315@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.06.001

【摘要】 糖尿病肾病(DKD)是糖尿病的一种慢性并发症,临床表现为肾小球肥大、蛋白尿、肾小球滤过功能下降和肾纤维化导致肾功能丧失。虽然 DKD 的确切发病原因尚不清楚,但已经推测了几种机制,如高血糖诱导的肾脏高滤过和肾损伤,糖基化终末产物诱导的氧化应激增加,激活的蛋白激酶 C(PKC)诱导的细胞因子、趋化因子的产生增加,以及不同炎症和凋亡信号。在各种因素中,氧化应激已被认为在 DKD 的发病中起主要作用,它触发了 PKC 级联反应、Janus 激酶/信号转导和转录激活因子(JAK/STAT)、丝裂素活化蛋白激酶(MAPK)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)等参与糖尿病的多种信号通路。但无论是中药单药还是中药复方辨证治疗 DKD 均有较好的疗效,因此,如何更好地运用中医药治疗 DKD 给我们带来了更多的思考。

【关键词】 糖尿病肾病; 信号通路; 辨证论治

Discussion on traditional Chinese medicine intervention mechanism and syndrome differentiation of diabetic kidney disease

Li Ping, Han Yang

Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliate Hospital, Tianjin 300120, China

Corresponding author: Li Ping, Email: pl13388032315@163.com

【Abstract】 Diabetic kidney disease (DKD) is a chronic complication of diabetes mellitus. The clinical manifestations are glomerular hypertrophy, proteinuria, decreased glomerular filtration and renal fibrosis leading to loss of renal function. Although the exact cause of DKD is unclear, several mechanisms have been hypothesized, such as hyperglycemia-induced hyper-filtration of the kidney and kidney damage, increased oxidative stress induced by advanced glycation end products, activated protein kinase C (PKC) induced cytokines, increased production of chemokines, as well as different signals of inflammation and apoptosis. Among various factors, oxidative stress has been considered to play a major role in the pathogenesis and proliferation of DKD. It triggers several signaling pathways involved in DM, such as PKC cascade, Janus kinase/signal transduction and activating transcription factor (JAK/STAT) signaling, mitogen-activated protein kinase (MAPK), mammalian target of rapamycin (mTOR), etc. Clinical practice showed no matter it is Chinese single herbal medicine or compound Chinese medicine it has a good therapeutic effect. Therefore, how to use Chinese medicine more properly to treat DKD requires us to think over more seriously.

【Key words】 Diabetic kidney disease; Signal pathway; Syndrome differentiation

糖尿病肾病(DKD)是终末期肾病和透析的主要原因。开发用于阻止或预防 DKD 的新药及将这些疗法转化为临床实践,已成为 DKD 治疗的迫切需要。现将 DKD 的中医药干预机制进行归纳整理,并深入探讨 DKD 中医药辨证论治的规范化诊疗措施,为提高 DKD 的临床疗效提供思路。

1 DKD 的发病机制及中医药干预途径

1.1 蛋白激酶 C(PKC)途径: PKC 是脂质激活的丝氨酸苏氨酸激酶家族中的一种,由至少 12 种亚型组成。现有研究已证实在糖尿病大鼠的肾小球以及暴露于高葡萄糖浓度的系膜细胞中 PKC 家族被激活,PKC α 、 β 可通过高血糖诱导的肾小球系膜细胞血管内皮生长因子(VEGF)表达上调参与 DKD 并发症的发生^[1]。另外,PKC 是与 DKD 有关的各种内源性介质释放的增强剂^[2]。PKC 的激活,增加了转化生长因子- β 1(TGF- β 1)对肾小球膜细胞的敏感性,使还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸

(NADPH)氧化酶活性、活性氧生成和细胞外基质(ECM)合成增加,并导致肾小球扩张和 IV 型胶原(Col IV)沉积^[3]。因此 PKC 下调能减缓 DKD 的进展速度。

郑亚萍等^[4]研究发现,赤芍可抑制肾脏内皮素-1(ET-1)的表达,下调 PKC 及 TGF- β 1 水平,从而改善糖尿病早期肾功能。陈国超等^[5]采用复方黄连降糖散对 DKD 大鼠进行干预,结果表明复方黄连降糖散能降低肾皮质组织细胞膜中 PKC 活性,使肾皮质组织细胞液与细胞膜中的 PKC 活性比显著提高,并能调节肾脏组织中血糖含量,改善 DKD 大鼠蛋白尿、肾功能。祁雪艳等^[6]发现红芪多糖可通过抑制肾小球系膜细胞上 PKC 蛋白的表达,减缓 DKD 进展。赵碧玲等^[7]对链脲佐菌素(STZ)诱导的 DKD 模型大鼠采用黄芩苷胶囊进行干预,并与依那普利进行比较,结果表明黄芩苷胶囊能下调肾脏 PKC 表达,改善肾脏结构,且疗效优于依那普利。

1.2 丝裂素活化蛋白激酶(MAPKs)途径: MAPKs 是细胞外刺激介导的信号转导过程的重要组成部分。MAPKs 主要有 3 种类型,即细胞外信号调节激酶(ERKs)、c-Jun 氨基末端激酶(JNKs)和 p38MAPKs。ERKs 和 p38MAPK 在暴露于高糖的肾小球和肾小球系膜细胞以及糖尿病动物模型的肾小球中被激活,通过 PKC 激活 ERKs 是导致 TGF- β 过度产生的原因^[8-9]。而 p38MAPK 活性增加亦与 DKD 的发生有关,在 2 型糖尿病患者的肾活检中发现,肾小球和肾小球系膜细胞显示出高 p38MAPK 活性, p38MAPK 信号也可促炎和促纤维化反应,如单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、血管紧张素原、TGF- β 、VEGF、纤维连接蛋白和胶原蛋白等^[10]。JNKs 可导致 TGF- β 1 诱导成纤维细胞中的纤连蛋白和结缔组织生长因子(CTGF)的产生, JNK 激活与间质巨噬细胞聚集、肾损伤分子-1(KIM-1)表达、间质纤维化和肾功能丧失有关^[11]。

赵雯红^[12]研究发现益气养阴消癥通络中药能够抵抗糖尿病大鼠肾脏氧化应激反应,抑制 p38MAPK/ 信号转导及转录激活因子 3(STAT3)通路的活化,下调 Col IV 的表达,减少 ECM 的积聚,具有一定的肾保护作用。惠晓丹^[13]发现栝楼瞿麦汤可使 DKD 大鼠肾组织中磷酸化 p38MAPK (p-p38MAPK)、磷酸化环磷腺苷效应元件结合蛋白(p-CREB)、纤维连接蛋白表达水平均有不同程度下调,表明栝楼瞿麦汤可通过抑制 p38MAPK 炎症信号通路中关键信号分子的激活,修复损伤的 DKD 大鼠肾组织,延缓 DKD 的进展。岑国栋^[14]发现莲子心提取物可下调 DKD 大鼠肾组织 TGF- β 1、衔接蛋白 1、p38 MAPK 表达,上调肾组织 Smad7 的表达,提示可能通过 TGF- β 1/p38MAPK 信号通路的调控起到一定的肾保护作用。

1.3 多元醇途径: 多元醇途径是 DKD 发生的重要途径,其在醛糖还原酶(AR)的帮助下将葡萄糖转化为山梨醇,继而将山梨醇转化为果糖^[15]。当血糖升高时,AR 活性增强,由多元醇途径引起的葡萄糖摄取增加了晚期糖基化终末产物(AGEs)的生成,并且 AGEs 与其受体的结合产生了活性氧,活性氧的过量产生降低了超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶等内源性抗氧化酶的活性,导致氧化应激, DNA 损伤,最后出现细胞凋亡^[16]。因此糖尿病肾损伤的发生发展与肾组织 AR 活性增强关系密切。

兰博雅^[17]采用消渴痹通胶囊治疗糖尿病周围神经病变(DPN)患者(中医辨证为气虚血瘀证),结

果显示,消渴痹通胶囊可以抑制 DPN 患者 AR 活性,增加 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性、神经传导速度及糖代谢水平,改善血液流变学及相关临床症状。提示改善多元醇代谢可能是消渴痹通胶囊治疗 DPN 的作用靶点和发挥疗效的机制。徐慧媛等^[18]观察桂辛通对糖尿病大鼠晶体 AR 活性及山梨醇含量的影响,结果表明桂辛通可明显降低糖尿病大鼠晶体 AR 活性和山梨醇水平。提示桂辛通能改善糖尿病大鼠晶体多元醇代谢,防治糖尿病慢性并发症。陈婷等^[19]采用野菊花提取物对 DKD 大鼠进行干预治疗,结果表明给予野菊花提取物后,DKD 模型大鼠增高的肾组织 AR 活性,在治疗后降低,AR mRNA 表达水平也下调,表明野菊花提取物抑制多元醇代谢通路的激活,是通过下调 AR mRNA 表达水平、抑制 AR 活性实现的。

1.4 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)途径: 雷帕霉素(又名西罗莫司)是 1975 年从一株土壤细菌吸水链霉菌中发现并分离出的一种丝氨酸苏氨酸激酶。研究表明, mTOR 激活可导致 DKD 的典型病变,如肾小球硬化和肾肥大^[20]。还可通过成纤维细胞增殖、上皮间质转化和促纤维化细胞因子如 TGF- β 1、CTGF 的表达导致肾间质纤维化^[21]。另外, mTOR 复合物 1(mTORC1)过度激活与糖尿病动物模型中足细胞损伤和蛋白尿进展密切相关^[22]。

徐喆等^[23]研究发现,中药冬虫夏草可通过调节磷酸腺苷蛋白激酶(AMPK)/mTOR 信号通路的表达,降低 DKD 大鼠肾小管细胞自噬,减轻肾小管细胞损伤,延缓 DKD 进展。李伟等^[24]发现桂枝汤对 DKD 的肾保护作用是通过抑制 mTOR 的表达,平衡 AMPK/mTOR 通路实现的,一定程度上可减缓 DKD 的发生发展。丁英钧等^[25]研究通心络超微粉联合津力达颗粒对 DKD 大鼠蛋白激酶 B(Akt)/mTOR 信号转导通路的影响,结果表明联合治疗可抑制 DKD 大鼠 Akt/mTOR 信号转导通路的活化,降低 VEGF 表达,从而改善肾功能,减轻肾组织病理损害程度。

1.5 Janus 激酶/信号转导和转录激活因子(JAK/STAT)途径: JAK 和 STAT 是许多调节生长、存活、分化和病原体活性的细胞因子受体系统的关键组分。高血糖可诱导 JAK2、STAT1、STAT3、STAT5、TGF- β 的激活和肾小球系膜细胞中纤维连接蛋白合成,并通过磷酸化 JAK2 激酶和 STAT1、STAT3、STAT5a/b 引起血管紧张素 II 诱导的肾小球系膜细胞 JAK/STAT 信号级联反应激活^[26]。

张勉之等^[27]研究表明, JAK 参与高血糖诱导的人肾近曲小管上皮细胞株(HKC)转分化,并刺激 TGF- β 1 和 ECM 的分泌。JAK/STAT 通路在 DKD 的肾小球肥大和肾纤维化中起重要作用^[28]。因此, JAK 和 STAT 家族成员是早期及进展期 DKD 的重要介质,抑制这些 JAK/STAT 家族成员可能是预防 DKD 进展的可行方法。

周雪梅等^[29]以益气养阴方干预 DKD(中医辨证为气阴两虚证),结果表明益气养阴中药可调节 DKD 大鼠肾组织 JAK/STAT 信号表达,治疗早期肾脏损伤。研究表明,益肾胶囊可抑制 DKD 大鼠肾组织 JAK/STAT 信号通路的活化,延缓了 DKD 的进展^[30-31]。刘明等^[32]观察藕节对 DKD 大鼠肾组织 JAK/STAT 通路及 VEGF 表达的影响,结果表明藕节可部分抑制 DKD 大鼠肾组织 JAK/STAT 通路、下调 VEGF 表达,以发挥肾脏保护作用。

2 DKD 的中医药规范化诊疗

参考丹麦学者 Mogensen 提出的 DKD 分期方案,临床上将消渴病肾病分为早中晚三期。早期,即西医早期 DKD,相当于 Mogensen DKD III 期;中期,即西医临床期 DKD,显性蛋白尿期肾功能正常者,相当于 Mogensen DKD IV 期肾功能正常者;晚期,即临床期 DKD 存在肾功能损害者,相当于 Mogensen DKD IV 期肾功能不全和 V 期患者。由于 I 期、II 期的临床诊断困难,III 期又多因肾病表现较轻,未能及时诊断。当 DKD 患者一旦进入 DKD IV 期(临床蛋白尿期),随着肾功能的恶化,肾性贫血、高血压、营养不良等并发症将逐渐增多及加重,肾功能损害也已经很难逆转。与其他肾脏病相比,DKD 肾功能衰竭进入终末期肾衰竭的速度更快,若此期未能得到有效控制,将进展至 V 期(肾衰竭期)。针对 DKD 的临床特点,我科参考《糖尿病及其并发症中西医诊疗学(第 2 版)》及《糖尿病肾脏病及其分期辨证治疗方案》^[33]制定了早中期诊疗方案。

2.1 辨证选择口服中药、中成药

2.1.1 基本证候

2.1.1.1 气虚血瘀证:临床症见倦怠乏力、少气懒言、自汗、动则汗出、肢体麻痛、口唇紫暗、舌体胖嫩边有齿痕、舌质暗淡、脉沉细或沉涩。治法:益气化瘀。处方:补阳还五汤加减。药用:黄芪、丹参、当归、牡丹皮、赤芍、川芎、桃仁、红花、地龙等。

2.1.1.2 气阴两虚兼血瘀证:临床症见倦怠乏力、头晕耳鸣、面色苍白、气短懒言、手足心热、烦躁、夜寐不安、午后潮热、肢体麻痛、盗汗、口燥咽干、

口唇发紫、舌胖嫩边有齿痕、舌质淡暗、脉沉细或细涩或弦细。治法:益气养阴,活血化瘀。处方:参芪地黄汤、参麦地黄汤加减。药用:生黄芪、沙参、麦冬、生地黄、山茱萸、地骨皮、桑白皮、鬼箭羽、丹参、葛根、土茯苓等。中成药:六味地黄丸(水蜜丸、颗粒剂)、生脉胶囊、阿魏酸哌嗪等。

病案举隅:患者女性,64 岁,2013 年 4 月 15 日初诊。患者 2013 年 2 月无明显诱因出现倦怠乏力、气短懒言、小便泡沫多,就诊于天津某中医院,查 24 h 尿蛋白定量 5.36 g,肾功能正常,糖化血红蛋白(HbA1c)0.082,考虑诊断为 DKD,给予肾炎康复片、黄葵胶囊及中药汤剂治疗。2013 年 4 月复查 24 h 尿蛋白定量 4.98 g,遂来我院肾病科就诊。来诊时症见倦怠乏力、气短懒言、视物模糊、两目干涩、口干、手足心热、夜寐欠安、纳食尚可、小便量可、泡沫多,大便干、舌质淡暗、脉沉细涩。既往 2 型糖尿病病史 10 年,间断服用二甲双胍、瑞格列奈片,未系统治疗,少有监测血糖。否认其他慢性病史。查 24 h 尿蛋白定量 5.06 g,肾功能正常,眼科会诊示:糖尿病视网膜病变。双肾超声:双肾体积稍大。中医诊断:虚劳,证属气阴两虚血瘀;西医诊断:2 型糖尿病;DKD;糖尿病视网膜病变。治以益气养阴,活血化瘀。拟方参麦地黄汤加减,处方:党参 30 g、沙参 15 g、麦冬 15 g、生地黄 15 g、山茱萸 15 g、地骨皮 15 g、鬼箭羽 15 g、丹参 15 g、葛根 15 g、天花粉 15 g。水煎服,每日 1 剂,连用 14 剂。二诊(2013 年 4 月 29 日):倦怠乏力、气短懒言明显减轻,仍视物模糊、两目干涩,口干减轻,纳可,舌质淡、脉沉。查 24 h 尿蛋白定量 4.12 g,病情好转,故守方治疗,水煎服,每日 1 剂,连用 14 剂。三诊(2013 年 5 月 12 日):患者述仍视物模糊,未述其他明显不适,查 24 h 尿蛋白定量 2.26 g。患者诸症减轻,仍感视物模糊,故加女贞子 20 g、墨旱莲 20 g 益肝肾养精血。水煎服,每日 1 剂,连用 14 剂。

按:DKD 是糖尿病的常见并发症,属中医学“关格”“肾劳”“腰痛”“水肿”等多种病症的范畴。本例患者久病失治,累及肝、脾、肾,气血津液生化乏源,则倦怠乏力、视物模糊、气短懒言。脾肾亏虚,津液乏源不能上承故见口干。久病致瘀,久病入络,故见舌质淡暗、脉沉细涩之象。故以益气养阴,活血化瘀为治则拟方治疗。二诊时患者症状改善,化验指标下降,故守方再进。三诊时患者唯觉视物模糊,故以二至丸调理善后。

2.1.1.3 阳虚血瘀证:临床症见畏寒肢冷、腰膝酸

软、面浮肢肿、夜尿频多、肌肤甲错、或局部固定刺痛、舌淡胖或紫暗、瘀斑、脉沉迟而涩。治法：益气温阳，补肾化瘀。处方：参苓白术散、右归丸、胃苓汤、水陆二仙丹加减。药用：炙黄芪、人参、白术、山药、莲子、芡实、金樱子、砂仁、肉桂、川芎、炒薏苡仁、茯苓等。中成药：参苓白术丸(水丸)、右归丸、阿魏酸哌嗪等。

2.1.1.4 阴阳俱虚血瘀证：临床症见少气乏力、面黄消瘦、潮热骨蒸汗出、腹泻便溏、滑精、闭经、寡言少欲、心悸气短、纳呆、脉微细、细涩或虚大无力。治法：滋阴助阳，补肾化瘀。处方：桂附地黄丸、右归丸、五子衍宗丸加减。药用：生黄芪、太子参、山茱萸、山药、枸杞子、菟丝子、肉桂、姜黄、当归、川芎、薏苡仁、土茯苓等。中成药：金匱肾气丸、五子衍宗丸、阿魏酸哌嗪等。

病案举隅：患者男性，65岁，2015年8月2日初诊。患有2型糖尿病病史20余年，DKD病史8年余。2015年4月因运动后自觉乏力、腰痛，就诊于天津市某县医院，查尿常规：尿蛋白+++，24h尿蛋白定量4.35g，肾功能：血清肌酐(SCr)162.5 μmol/L，血尿素氮(BUN)8.45 mmol/L，HbA1c 0.086，考虑为DKD V期，给予金水宝、尿毒清、析清等药物治疗，但上述症状未见缓解，故慕名来我院。来诊时症见乏力、腰痛、面色萎黄消瘦、少气懒言、双下肢水肿、畏寒肢冷、纳食欠佳，夜寐欠安、小便量可、泡沫多、大便干结、舌淡暗、脉细涩无力。中医诊断：虚劳，证属阴阳俱虚血瘀证；西医诊断：2型糖尿病，DKD V期。治以滋阴助阳，活血化瘀，降浊排毒。拟桂附地黄丸加减，处方：黑顺片10g、肉桂10g、太子参15g、山茱萸15g、山药15g、枸杞子15g、丹参15g、川芎15g、三棱15g、土茯苓15g、熟大黄10g、车前子15g、冬瓜皮30g、炒枳壳15g。水煎服，每日1剂，连用14剂。二诊(2015年8月16日)：腰痛、乏力、畏寒肢冷、双下肢水肿症状好转，夜寐安，大便质软、日一行，复查尿常规：尿蛋白+++，SCr 124 μmol/L，BUN 7.27 mmol/L。症状及理化指标均有改善故守方治疗。三诊(2015年8月30日)：患者精神佳，乏力、腰痛不明显，无畏寒肢冷，纳食可，夜寐安，小便量可、尿中泡沫较前明显减少、舌淡暗苔薄，脉沉细。复查尿常规：尿蛋白++，24h尿蛋白定量2.02g，SCr 105 μmol/L，BUN 6.24 mmol/L。前方去黑顺片10g、肉桂10g、车前子15g、冬瓜皮30g，加生黄芪30g、茯苓15g、炒白术

15g健脾益气，补益后天之本。

按：肾功能衰竭期是DKD的终末期，可表现为水电解质和酸碱平衡紊乱以及SCr、BUN等代谢产物的蓄积。归为中医学“关格”“腰痛”“溺毒”“水肿”等病症的范畴。患者消渴病久，耗伤阴阳气血，致阴阳俱虚。脾为先天之本，肾为后天之本，先后天失调，气血生化乏源，机体失于温煦濡养，则乏力、腰痛、面色萎黄消瘦、少气懒言。肾失气化，脾失运化，水湿内停，故见肢体水肿。久病致虚，久病入络，脉络瘀阻，则舌淡暗、脉细涩无力。故首诊以桂附地黄丸为主方加减，阴阳双补，辅以活血化瘀之丹参、川芎、三棱，降浊排毒之大黄、炒枳壳，利水消肿之车前子、冬瓜皮。二诊时症状及理化指标改善，故效不更方。三诊时患者阳虚、水肿症状缓解，中病即止，故前方去黑顺片、肉桂、车前子、冬瓜皮，以参芪地黄汤调理脾肾，以巩固疗效。

2.1.2 兼夹证

2.1.2.1 兼气滞证：情志抑郁、胸胁胀满善太息、腹满难舒。治法：理气解郁。处方：可酌用香附、元胡、枳壳、陈皮、荔枝核等。中成药：柴胡疏肝散、逍遥丸、四磨汤口服液等。

2.1.2.2 兼痰阻证：咳吐痰涎、形肥体胖、肢体困重、舌苔白腻、脉滑。治法：化痰除湿。处方：可酌用陈皮、制半夏、竹茹、天竺黄、荷叶等。中成药：二陈丸、荷丹片等。

2.1.2.3 兼热结证：口渴多饮、多食善饥、贪凉喜冷、大便干结。治法：清泄结热。处方：可酌用大黄、黄连、黄芩、知母、桑白皮、夏枯草。中成药：新清宁片、功劳去火片等。

2.1.2.4 兼郁热证：胸胁满闷、口干口苦、头胀目眩、心烦寐差、纳呆不欲食、舌苔略黄、脉弦数。治法：清解郁热。处方：柴胡、半夏、黄芩、夏枯草、牡丹皮、焦栀子等。中成药：加味逍遥丸、小柴胡颗粒等。

2.1.2.5 兼湿热证：头晕头沉、脘腹满闷、肢体沉重、大便黏腻不爽、小便色赤。治法：清化湿热。处方：可酌用苍术、薏苡仁、制半夏、地肤子、石苇、萆薢等。中成药：二妙丸、四妙丸等。

2.1.2.6 兼水湿证：肢体及颜面水肿、小便量少、肢体沉重、舌体胖大、脉弦滑或沉滑。治法：利水渗湿。处方：可酌用猪苓、茯苓、陈皮、大腹皮、桑白皮、冬瓜皮、石苇、土茯苓等。中成药：五苓片(胶囊)等。

2.2 中药注射剂的辨证选择：根据病情，如气虚者可选用黄芪注射液、注射用益气复脉、参麦注射液等，血瘀者可选用疏血通注射液、舒血宁注射液、注

射用血塞通、丹红注射液、红花黄色素注射液等, 湿浊毒瘀并见者可选用肾康注射液。

2.3 其他疗法: 根据具体病情, 可选择针灸、推拿、红光照射、中药离子导入、中药穴位注射、穴位敷贴、药浴疗法、电脑中频药透、微针微刺、直线偏光红外线治疗等, 可根据临床表现应用经络导平治疗仪、腿浴治疗器、多功能艾灸仪治疗等。

3 思考与展望

DKD 目前仍是威胁人类健康的重大疾病之一, 早期干预延缓疾病的进展是目前的主要手段。其发病机制尚未完全清楚。但 PKC 级联反应、JAK/STAT、MAPK、mTOR 等通路的中医药研究已日臻完善成熟, 即为中医药治疗 DKD 提供了方向, 也为 DKD 的辨证论治提供了理论依据。

参考文献

[1] Song P, Yang S, Xiao L, et al. PKC δ promotes high glucose induced renal tubular oxidative damage via regulating activation and translocation of p66Shc [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 746531. DOI: 10.1155/2014/746531.

[2] Noh H, King GL. The role of protein kinase C activation in diabetic nephropathy [J]. *Kidney Int Suppl*, 2007, (106): S49–53. DOI: 10.1038/sj.ki.5002386.

[3] Das EN, King GL. The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes [J]. *Pharmacol Res*, 2007, 55 (6): 498–510. DOI: 10.1016/j.phrs.2007.04.016.

[4] 郑亚萍, 刘春杰. 赤芍对早期糖尿病肾病大鼠肾脏 Ang II、ET-1、PKC 及 TGF- β 1 的影响 [J]. *当代医学*, 2012, 18 (23): 20–22. DOI: 10.3969/j.issn.1009–4393.2012.23.013.

Zheng YP, Liu CJ. Effects of Chishao on AngII, ET-1, PKC and TGF- β 1 in kidney of rats with early diabetic nephropathy [J]. *Contemp Med*, 2012, 18 (23): 20–22. DOI: 10.3969/j.issn.1009–4393.2012.23.013.

[5] 陈国超, 刘静. 复方黄连降糖散对糖尿病大鼠肾脏蛋白激酶 C 信号通道的影响 [J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38 (18): 1936–1939. DOI: 10.13286/j.cnki.chinospj.2018.18.12.

Chen GC, Liu J. Effect of compound berberine tablets on the signal pathway of protein kinase C in diabetic rats [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2018, 38 (18): 1936–1939. DOI: 10.13286/j.cnki.chinospj.2018.18.12.

[6] 祁雪艳, 金智生, 陈长浩, 等. 红芪多糖对早期糖尿病肾病 db/db 小鼠肾脏保护作用及 PKC/TIMP-1 表达的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35 (18): 5053–5055, 5056. DOI: 10.3969/j.issn.1005–9202.2015.18.003.

Qi XY, Jin ZS, Chen CH, et al. Protection effect of Hedysarum polybotrys polysaccharide on early diabetic nephropathy db/db mice and its influence on expression PKC/TIMP-1 in renal tissue [J]. *Chin J Gerontol*, 2015, 35 (18): 5053–5055, 5056. DOI: 10.3969/j.issn.1005–9202.2015.18.003.

[7] 赵碧玲, 李先涛, 潘思敏, 等. 黄芩苷胶囊对糖尿病肾病大鼠肾脏病理形态学和蛋白激酶 C 的影响 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2016, 11 (4): 488–491. DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.160414.

Zhao BL, Li XT, Pan SM, et al. Effect of baicalin capsules on kidney pathological morphology and protein kinase C in the rats of diabetic nephropathy [J]. *World J Integr Tradit West Med*, 2016, 11 (4): 488–491. DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.160414.

[8] Toyoda M, Suzuki D, Honma M, et al. High expression of PKC-MAPK pathway mRNAs correlates with glomerular lesions in human diabetic nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2004, 66 (3): 1107–1114. DOI: 10.1111/j.1523–1755.2004.00798.x.

[9] Sakai N, Wada T, Furuichi K, et al. Involvement of extracellular signal-regulated kinase and p38 in human diabetic nephropathy [J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 45 (1): 54–65.

[10] Akhtar S, Al-Zaid B, El-Hashim AZ, et al. Impact of PAMAM delivery systems on signal transduction pathways *in vivo*: Modulation of ERK1/2 and p38 MAP kinase signaling in the normal and diabetic kidney [J]. *Int J Pharm*, 2016, 514 (2): 353–363. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.03.039.

[11] Xie F, Sun S, Xu A, et al. Advanced oxidation protein products induce intestine epithelial cell death through a redox-dependent, c-jun N-terminal kinase and poly (ADP-ribose) polymerase-1-mediated pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5 : e1006. DOI: 10.1038/cddis.2013.542.

[12] 赵雯红. 益气养阴消癥通络中药对糖尿病肾病的干预及其对氧化应激和 p38MAPK 信号转导通路的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2010.

Zhao WH. Intervention of yiqi yangyin xiaozheng tongluo traditional chinese medicine on diabetic nephropathy and its influence on oxidative stress and p38MAPK signal transduction pathway [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2010.

[13] 惠晓丹. 栝楼瞿麦汤干预糖尿病肾病大鼠炎症信号通路机制研究 [D]. 扬州: 扬州大学, 2017.

Hui XD. Study on the mechanism of inflammatory signaling pathway in rats with diabetic nephropathy treated by qilou shumai decoction [D]. Yangzhou: Yangzhou University, 2017.

[14] 岑国栋. 莲子心提取物对糖尿病肾病大鼠肾脏的保护作用及其机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2013.

Cen GD. Protective effect and mechanism of lotus seed extract on kidney in rats with diabetic nephropathy [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2013.

[15] Dunlop M. Aldose reductase and the role of the polyol pathway in diabetic nephropathy [J]. *Kidney Int Suppl*, 2000, 77: S3–12.

[16] Oates PJ. Polyol pathway and diabetic peripheral neuropathy [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2002, 50 : 325–392.

[17] 兰博雅. 消渴痹通胶囊对糖尿病周围神经病变患者多元醇代谢通路影响的临床研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2016.

Lan BY. Clinical study on the effect of xiaoke yutong capsule on polyol metabolic pathway in patients with diabetic peripheral neuropathy [D]. Changchun: Changchun University of Chinese Medicine, 2016.

[18] 徐慧媛, 郝炜欣, 贾力. 桂辛通对糖尿病鼠晶体醛糖还原酶与山梨醇的影响 [J]. *中医杂志*, 2000, 41 (7): 435. DOI: 10.3321/j.issn:1001–1668.2000.07.029.

Xu HY, Hao WX, Jia L. Effects of guixintong on crystal aldose reductase and sorbitol in diabetic rats [J]. *J Tradit Chin Med*, 2000, 41 (7): 435. DOI: 10.3321/j.issn:1001–1668.2000.07.029.

[19] 陈婷, 陈雁虹, 沈玮, 等. 野菊花提取物对糖尿病肾病大鼠的影响及作用机制 [J]. *中国现代应用药学*, 2015, 32 (7): 791–795. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007–7693.2015.07.004.

Chen T, Chen YH, Shen W, et al. Effects and mechanism of extracts of chrysanthemi indicis flos on rats with diabetic nephropathy [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2015, 32 (7): 791–795. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007–7693.2015.07.004.

[20] Kajiwaru M, Masuda S. Role of mTOR inhibitors in kidney disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17 (6): E975. DOI: 10.3390/ijms17060975.

[21] Macisaac RJ, Ekinci EI, Jerums G. Markers of and risk factors for the development and progression of diabetic kidney disease [J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63 (2 Suppl 2): S39–62. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.10.048.

[22] Fantus D, Rogers NM, Grahmmer F, et al. Roles of mTOR complexes in the kidney: implications for renal disease and transplantation [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12 (10): 587–609. DOI: 10.1038/nrneph.2016.108.

[23] 徐喆, 赵凯, 李志军. 冬虫夏草对糖尿病肾病大鼠肾小管细胞中 AMPK/mTOR 信号传导途径的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28 (3): 1–5. DOI: 10.3969/j.issn.1005–8982.2018.03.001.

Xu Z, Zhao K, Li ZJ. Cordyceps sinensis inhibits autophagy through AMPK/mTOR signaling pathway in rat renal tubular cell model [J]. *Chin J Mod Med*, 2018, 28 (3): 1–5. DOI: 10.3969/j.issn.1005–8982.2018.03.001.

[24] 李伟, 李晓, 姜月华, 等. 桂枝汤通过调节 AMPK/mTOR 的表达改善糖尿病大鼠肾脏损害的机制研究 [C]// 中国中西医结合学会肾脏病专业委员会. 中国中西医结合学会肾脏病专业委员会 2015 年学术年会论文集, 南宁, 2015. 北京: 中国中西医结合学会肾脏病专业委员会, 2015.

Li W, Li X, Jiang YH, et al. Mechanism of guizhi decoction in improving renal damage in diabetic rats by regulating the expression of AMPK/mTOR [C] // Renal Diseases Professional Committee of China Association of Integrative Medicine. Proceedings of the 2015 Annual Meeting of the Chinese Academy of Integrated Traditional and Western Medicine Society of Kidney Diseases. Nanning, 2015. Beijing: Renal Diseases Professional Committee of China Association of Integrative Medicine, 2015.

[25] 丁英钧, 陈亮, 王海蓉, 等. 通心络超微粉联合津力达颗粒对糖尿病肾病大鼠 Akt/mTOR 信号转导通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22 (5): 110-114. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2016050110.

Ding YJ, Chen L, Wang HR, et al. Effects of tongxinluo ultrafine powder combined with jinlida granule on akt/mtor signal transduction pathway in rats with diabetic nephropathy [J]. Chin J Exp Tradit Med Formul, 2016, 22 (5): 110-114. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2016050110.

[26] Berthier CC, Zhang H, Schin M, et al. Enhanced expression of Janus kinase-signal transducer and activator of transcription pathway members in human diabetic nephropathy [J]. Diabetes, 2009, 58 (2): 469-477. DOI: 10.2337/db08-1328.

[27] 张勉之, 赵松, 段建召, 等. JAK/STAT 信号转导途径在糖尿病肾病肾小管上皮细胞中的表达 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14 (5): 309-312. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2007.05.016.

Zhang MZ, Zhao S, Duan JZ, et al. Expression of JAK/STAT pathway in proximal tubular epithelial cells in hyperglycemia induced nephropathy [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2007, 14 (5): 309-312. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2007.05.016.

[28] Marrero MB, Banas-Bercliel AK, Stern DM, et al. Role of the JAK/STAT signaling pathway in diabetic nephropathy [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2006, 290 (4): F762-768. DOI: 10.1152/ajprenal.00181.2005.

[29] 周雪梅, 陈雪功, 程立, 等. 益气养阴方对糖尿病肾病气阴两虚大鼠肾组织 Janus 激酶 / 信号转导子和转录激活子通路的影响 [J]. 安徽中医学院学报, 2013, 32 (1): 70-72. DOI: 10.3969/j.issn.1000-2219.2013.01.024.

Zhou XM, Chen XG, Cheng L, et al. Effects of qi-supplementing and yin-nourishing prescription on jak/stat pathway in kidney tissue of diabetic nephropathy rats with deficiency of both qi and yin [J]. J Anhui Tradit Chin Med Coll, 2013, 32 (1): 70-72. DOI: 10.3969/j.issn.1000-2219.2013.01.024.

[30] 丁武杰, 方敬爱, 孙艳艳, 等. 益肾胶囊对糖尿病肾病大鼠肾组织 JAK/STAT 信号通路及 α -SMA、FN 的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14 (6): 484-487. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2013.06.005.

Ding WJ, Fang JA, Sun YY, et al. Effect of yishen capsule on JAK/STAT signaling pathway α -SMA, FN expression in rats with diabetic nephropathy [J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2013, 14 (6): 484-487. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2013.06.005.

[31] 芦文娟, 方敬爱, 孙艳艳, 等. 益肾胶囊对糖尿病肾病大鼠肾组织 JAK/STAT 信号通路的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12 (7): 574-577. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2011.07.004.

Lu WJ, Fang JA, Sun YY, et al. Effect of yishen capsule on activation of JAK/STAT signal transduction of renal tissue in the diabetic nephropathy rats [J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2011, 12 (7): 574-577. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2011.07.004.

[32] 刘明, 张晓东, 方敬爱, 等. 藕节对糖尿病肾病大鼠肾组织 JAK/STAT 途径及 VEGF 表达的影响 [C]// 中国医师学会. 中国医师学会 2014 年中西医结合医师大会论文集, 西安, 2014. 北京: 中国医师学会, 2014.

Liu M, Zhang XD, Fang JA, et al. Effects of sputum on JAK/STAT pathway and VEGF expression in renal tissue of rats with diabetic nephropathy [C]. Chinese Medical Doctor Association. Chinese Medical Doctor Association Proceedings of the 2014 Chinese and Western Medicine Doctors Conference, Xi'an, 2014. Beijing: Chinese Medical Doctor Association, 2014.

[33] 赵进喜, 王世东, 傅强, 等. 糖尿病肾脏病及其分期辨证治疗方案 [C]// 中华中医药学会. 2015 年糖尿病学术年会暨第十六次中医糖尿病大会论文集, 石家庄, 2015. 北京: 中华中医药学会, 2015.

Zhao JX, Wang SD, Fu Q, et al. Diabetes nephropathy and its phased syndrome treatment plan [C]// China Association of Chinese Medicine. 2015 Diabetes Academic Annual Meeting and the 16th Proceedings of the Chinese Medicine Diabetes Congress, Shijiazhuang, 2015. Beijing: China Association of Chinese Medicine, 2015.

(收稿日期: 2018-09-19)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊常用不需要标注中文的缩略语

黏多糖贮积症 (mucopolidosis, MPS)
 全身炎症反应综合征
 (systematic inflammatory response syndrome, SIRS)
 疾病诊断相关分组 (diagnosis-related groups, DRGs)
 1 秒用力呼气容积占用力肺活量的百分比
 (first second to forced vital capacity/forced expiratory volume, FEV1/FVC)
 呼气末正压 (positive end-expiratory pressure, PEEP)
 呼吸机相关性肺炎 (ventilator-associated pneumonia, VAP)
 机械通气 (mechanical ventilation, MV)
 急性呼吸窘迫综合征
 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)
 慢性阻塞性肺疾病
 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)
 自主呼吸试验 (spontaneous breathing trail, SBT)
 缺氧缺血性脑病 (hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)
 急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI)

急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS)
 创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI)
 格拉斯哥昏迷评分 (Glasgow coma scale, GCS)
 糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN)
 系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)
 日常生活活动能力 (ability of daily life, ADL)
 序贯器官衰竭评分
 (sequential organ failure assessment, SOFA)
 视觉模拟评分 (visual analogue score, VAS)
 受试者工作特征曲线
 (receiver operating characteristic curve, ROC)
 营养风险筛查评分 2002
 (nutrition risk screening 2002, NRS 2002)
 治疗干预评分系统
 (therapeutic intervention scoring system, TISS)
 抑郁自评量表 (self-related depression scale, SDS)
 焦虑自评量表 (self-rating anxiety scale, SAS)