· 综述 ·

鬼箭羽治疗糖尿病肾病药理机制的研究进展

杨鑫¹, 刘春莹^{2*}

(¹ 陕西中医药大学第一临床医学院中西医结合医学系, 陕西 咸阳 712046; ² 陕西中医药大学附属医院肾病二科, 陕西 咸阳 710077)

【摘要】 糖尿病肾病是糖尿病最常见的微血管并发症,也是全球终末期肾功能衰竭的最主要原因,严重影响患者的生存质量。糖尿病肾病发病机制复杂,目前主要有糖脂代谢紊乱、氧化应激、炎症反应等。通过古籍、文献查阅,结合吕仁和、赵进喜、黄文政等全国名老中医的用药经验,发现鬼箭羽在治疗消渴病(糖尿病)上运用较多。现代药理研究发现鬼箭羽有保护肾脏及延缓糖尿病肾病进展的作用。本文对鬼箭羽治疗糖尿病肾病的作用机制及近期的研究进展进行综述,以期为临床研究提供新的思路。

【关键词】 糖尿病肾病;鬼箭羽;肾纤维化

【中图分类号】 R259

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.07.117

Research progress on pharmacological mechanism of *Euonymus alatus* in treatment of diabetic nephropathy

Yang Xin¹, Liu Chunying^{2*}

(¹Department of Integrative Traditional Chinese and Western Medicine, First Clinical College, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi Province, China; ²Department of Nephrology, Affiliated Hospital, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 710077, Shaanxi Province, China)

【Abstract】 Diabetic nephropathy, as the most common microvascular complication of mellitus diabetes, is the most important cause of end-stage renal failure worldwide and seriously affects the life quality of patients. The pathogenesis of diabetic nephropathy is complex, and currently are mainly known as glucolipid metabolic disorder, oxidative stress, and inflammatory response. Through searching ancient books and literature review, in combination with the experience of medication of national famous veteran Chinese medicine practitioners, such as Lyu Renhe, Zhao Jinxi and Huang Wenzheng, it was found that *Euonymus alatus* (*Ramulus Euonymi*) was widely used in wasting-thirst (diabetes). Modern pharmacological studies have found that this herb play a role in protecting the kidneys and slowing the progression of diabetic nephropathy. In this article, we review the mechanism and recent researches of *Euonymus alatus* in the treatment of diabetic nephropathy in order to provide new ideas for clinical research.

【Key words】 diabetic nephropathy; *Euonymus alatus* (*Ramulus Euonymi*); renal fibrosis

Corresponding author: Liu Chunying, E-mail: liuchy28@163.com

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)作为全世界范围内最常见的慢性肾脏病,是终末期肾功能衰竭的主要原因,随着糖尿病的发病率不断上升,糖尿病肾病的患病率与死亡率也逐年升高。DN早期表现为微量蛋白尿,随着病情进展,逐渐发展为大量蛋白尿和进行性肾功能下降,最终导致终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)^[1]。目前认为氧化应激、炎症、自噬等机制可能是引起糖尿病肾病发病的主要原因。通过总结吕仁和、赵进喜、黄文政等全

国名老中医治疗DN的用药规律,发现鬼箭羽是最常用的活血化瘀药之一^[2]。本研究通过探究DN的发病机制及鬼箭羽的药理作用,对鬼箭羽治疗DN的机制进行综述,为DN的临床治疗提供参考。

1 鬼箭羽研究概况

鬼箭羽为卫矛科植物卫矛的翅状物枝条或翅状附属物。《神农本草经》中认为鬼箭羽“味苦,寒”。《本草撮要》认为其归经为“入足厥阴经。”《证类本

草》曰：“主女子崩中下血……去白虫，消皮肤风毒肿，令阴中解”。《本草品汇精要》曰：“去瘀血。”从古至今，众多医家在治疗糖尿病肾病时，多会加入活血化瘀药物，而鬼箭羽具有较强的破血散结之效，常被应用。现代药理学研究发现，鬼箭羽含有 230 多种化学成分，主要具有降糖、降脂、抗氧化应激、抗肿瘤、抗肾小球硬化等药理作用^[3]，本文综合其有效成分及现代药理研究，探究鬼箭羽治疗 DN 的药理机制。

2 鬼箭羽治疗糖尿病肾病的现代医学机制

2.1 降低血糖和改善胰岛素抵抗

高糖状态下，醛糖还原酶(aldose reductase, AR)被激活利用，还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)将葡萄糖还原为山梨醇，进一步转化为果糖。山梨醇在细胞内易蓄积，导致细胞内渗透压升高，细胞外液过度进入细胞内，导致细胞肿胀至破裂，造成肾脏损伤^[4]。李友宾等^[5]在乙酸乙酯和正丁醇溶液中提取的鬼箭羽有效成分对于 AR 的抑制作用均超过其他阳性对照组，表明其通过调控多元醇通路的限速酶达到延缓和防治糖尿病肾病微血管病变的作用。陈云华等^[6]在鬼箭羽中分离提取到 6 种化合物，其中黄酮类化合物的含量最高，降血糖活性最强。综上所述，鬼箭羽可以提高胰岛素的亲和力，刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素，提高胰岛素的耐受性，降低胰岛素抵抗，从而减少高糖环境对肾脏结构及功能的损伤。

2.2 调节脂代谢紊乱

胰岛素抵抗导致脂肪组织功能障碍，引起血浆非酯化脂肪酸(non-esterified fatty acid, NEFA)浓度上升，造成脂肪组织信号传导失调及非脂肪细胞中 NEFA 沉积，从而导致 DN^[7]。另一方面，DN 患者通常有白蛋白尿，除了直接的毒性作用外，白蛋白作为尿液中脂肪酸的载体，加重肾小管损伤。Moller 等^[8]提出鬼箭羽可提高过氧化物酶体增殖物激活受体-γ(Peroxisome proliferator-activated receptor-γ, PPAR-γ)的 mRNA 表达，从而降低甘油三酯和游离脂肪酸的水平，抑制肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)的表达，改善脂代谢紊乱。鬼箭羽中提取的正丁醇和多糖提取物具有降低血清肌酐和低密度脂蛋白胆固醇的作用^[9]。尚文斌等^[10]发现经鬼箭羽治疗的糖尿病小鼠在高、低切变率下

全血黏度均明显下降，表明鬼箭羽可有效调节脂质代谢，同时起到防治糖尿病及其慢性并发症的作用。综上所述，鬼箭羽通过改善 DN 的脂代谢紊乱，保持内环境的稳态，减轻对肾脏的损伤，延缓肾功能的进展。

2.3 氧化应激反应

氧化应激反应可使细胞外基质沉积，使肾小球基底膜增厚、系膜基质增生，导致蛋白尿的产生及肾小管间质纤维化^[11]。抑制活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成或消除过多的 ROS 可有效缓解氧化应激反应。核转录因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/血红素加氧酶-1(heme oxygenase 1, HO-1)作为经典的抗氧化通路之一，激活内源性 HO-1 表达，可以达到抗氧化的作用^[12]。鬼箭羽中含有槲皮素可以清除 ROS，减轻氧化应激反应；同时调节抗氧化酶介导的抗氧化防御系统，起到抗氧化的作用。朱伟等^[13]发现，鬼箭羽可显著减少 1, 1-二苯-2-苦基苯肼(1, 1-diphenyl-2-picryl-hydrazyl, DPPH)等自由基含量，其抗氧化活性与其黄酮类化合物含量呈正相关。姬瑞芳等^[14]在鬼箭羽提取物的乙酸乙酯部分中提取出山奈酚、槲皮素、原儿茶酸，这 3 种成分对于 DPPH 表现出很强的抗氧化活性。山奈酚可以增加 Nrf2、HO-1、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)的表达，减少半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶-3(caspase-3)表达，减轻氧化应激反应^[15]。以上研究均可证实鬼箭羽可通过减少 ROS 的生成或调节抗氧化通路起到抗氧化应激的作用，从而减轻氧化应激对肾脏造成的损伤，抑制糖尿病肾病的发生与进展。

2.4 炎症反应

在糖尿病肾病的进展中单核吞噬细胞系统被激活，巨噬细胞浸润肾脏，炎症因子释放、巨噬细胞循环引起炎症相关性结构改变；促炎症细胞因子、趋化因子和黏附分子的转录，导致肾脏结构改变和功能异常。有研究表明，p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)激活核因子-κB(nuclear factor kappa-B, NFκB)，NFκB 进入细胞核，与 DNA 上 κB 点位结合，介导炎症及细胞凋亡的过程^[16]。鬼箭羽乙醇提取物通过抑制 p38MAPK 信号通路的激活与传导，抑制炎症反应，以降低血清中促炎症细胞因子的水平^[17]。此外在糖尿病肾病早期，TNF-α mRNA 在肾小球、肾小管细

胞中的表达增多,引起肾小球内部血流动力学变化和血管内皮通透性增加^[18]。鬼箭羽的乙醇提取物通过降低白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和TNF- α 的水平,抑制核转录因子 κ B抑制蛋白 α (inhibitor kappa B- α , I κ B- α)、NF- κ B和caspase-3蛋白的表达而具有抗炎作用^[19]。

2.5 肾小球纤维化

肾小球纤维化导致器官正常结构破坏和功能丧失,转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF- β)通过典型(Smad)和非典型(非Smad)信号通路诱导肾小球纤维化的发生,同时TGF- β 1可以诱导细胞外基质(extracellular matrix, ECM)累积,造成肾小球硬化。研究表明,调节TGF- β 1/Smad2信号通路可以减轻系膜细胞增殖和ECM沉积,同时TGF- β 1中和抗体和TGF- β 1信号抑制剂可延缓DN肾小球纤维化进程^[20]。TGF- β 上调结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)的表达,促进ECM在系膜细胞沉积,造成DN中肾小球基底膜增厚和大量蛋白尿^[21]。鬼箭羽中含有槲皮素,可直接减少CTGF的表达,或阻断TGF- β 途径,间接抑制CTGF的表达,从而起到延缓DN肾小球纤维化的作用^[22]。鬼箭羽通过抑制TGF- β 1、金属蛋白酶组织抑制剂-1及纤溶酶原激活物抑制物-1的表达,减少层黏连蛋白的聚集,促进ECM的降解,延缓肾小球纤维化^[23]。

3 传统中医学中鬼箭羽的应用

3.1 糖尿病肾病的中医病机

糖尿病在中医上属“消渴”范畴,而糖尿病肾病由糖尿病发展而来。消渴病久,累及肾脏,肾失所用,则出现夜尿频多、尿中泡沫、水肿、腰膝酸软等病症,故可将糖尿病肾病称为“消渴病肾病”。消渴病机以阴虚为本,燥热为标,消渴日久,气阴两虚,气虚无力推动气血津液运行,郁久化瘀生热,胶结不散,瘀血癥瘕积聚于肾络,损伤肾体;此外气虚血瘀,肾络不通,气血不能到达肾脏,肾脏失于濡养,加重损伤。疾病进一步进展,肾元亏虚,气血阴阳俱损,诸症皆起。因而治疗消渴病肾病之时,除补气养阴之外,活血化瘀应贯穿治疗的始终。

3.2 鬼箭羽对于糖尿病肾病的作用

鬼箭羽性味苦寒,可清热坚阴,又可破血散瘀。鬼箭羽归肝经,有助于肝主疏泄等生理功能正常发

挥,使脾升胃降,气机畅达。历代医书中记载鬼箭羽治疗病症以腰腹疼痛及妇科病症为主,其病位多为下焦肝肾;说明鬼箭羽对于下焦之瘀血疗效显著。赵进喜教授善将鬼箭羽与牛蒡子相配伍,内外同治,起到散血破血的功效,防止邪毒损伤肾元,起到治疗DN的作用^[24]。吕仁和教授认为“微型癥瘕”的形成贯穿于糖尿病肾病发病的始终,故常用鬼箭羽,取其活血行血的作用,减少肾脏中“微型癥瘕”的形成^[25]。综上可知,鬼箭羽在治疗消渴病肾病上疗效显著,有助于体内气机调达,延缓疾病的进展。临床应用时,应根据患者的实际情况加减配伍,辨证应用,从而达到最佳治疗效果。

4 小结

鬼箭羽具有降糖、调节脂代谢紊乱、抗炎、抗氧化、抗肾纤维化等作用。近年来鬼箭羽治疗糖尿病的研究较多,但也存在一些不足:(1)针对鬼箭羽降糖作用的研究偏多,但治疗DN的研究偏少,且时间较为久远;(2)关于鬼箭羽治疗DN的机制研究多在动物实验和细胞实验阶段,缺乏临床试验数据;(3)对于鬼箭羽的研究多停留在其有效成分上,对于单味药的研究较少,且治疗成分的研究多为黄酮类化合物,对鬼箭羽所含有的特殊成分及机制的研究较缺乏;(4)鬼箭羽干预DN的机制非常复杂,多条信号通路相互串扰、多种药理机制协同与拮抗,需要进一步研究明确。因此,未来在进一步探究DN发展机制的同时,可进一步探索鬼箭羽特有的有效成分及药理机制,同时应进行更多的临床研究,明确鬼箭羽在临床上治疗DN的疗效,以制定合理的用药方案。

【参考文献】

- [1] Valencia WM, Florez H. How to prevent the microvascular complications of type 2 diabetes beyond glucose control [J]. *BMJ*, 2017, 356: i6505. DOI: 10.1136/bmj. i6505.
- [2] 田淑梅, 王耀光, 黄文政. 基于数据挖掘法探讨黄文政教授治疗糖尿病肾病方药规律研究 [J]. *天津中医药大学学报*, 2021, 40 (6): 691-697. DOI: 10.11656/j. issn. 1673-9043. 2021. 06. 03.
- [3] Fan L, Zhang C, Ai L, *et al.* Traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology, separation and analysis technologies of *Euonymus alatus* (Thunb.) Siebold: a comprehensive review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 259: 112942. DOI: 10.1016/j. jep. 2020. 112942.
- [4] Rabbani N, Thornalley PJ. Advanced glycation end products in

- the pathogenesis of chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2018, 93(4): 803-813. DOI: 10.1016/j.kint.2017.11.034.
- [5] 李友宾, 常海涛, 李萍, 等. 21种中药不同提取部位对人醛糖还原酶的抑制作用[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2004, 36(1): 107-108. DOI: 10.3321/j.issn:1671-167X.2004.01.026.
- [6] 陈云华, 龚慕辛, 卢旭然, 等. 鬼箭羽的降糖有效部位的化学成分研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(7): 42-43. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9903.2010.07.014.
- [7] Opazo-Ríos L, Mas S, Marín-Royo G, *et al.* Lipotoxicity and diabetic nephropathy: novel mechanistic insights and therapeutic opportunities[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7): 2632. DOI: 10.3390/ijms21072632.
- [8] Moller DE. New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome[J]. *Nature*, 2001, 414(6865): 821-827. DOI: 10.1038/414821a.
- [9] 李玉杰, 龚慕辛, 来媛媛, 等. 鬼箭羽不同提取部位对糖尿病大鼠药理作用的研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2010, 33(3): 179-182.
- [10] 尚文斌, 程海波, 唐含艳. 鬼箭羽对糖尿病小鼠血糖及全血黏度的影响[J]. *南京中医药大学学报(自然科学版)*, 2000, 16(3): 166-167.
- [11] Yacoub R, Campbell KN. Inhibition of RAS in diabetic nephropathy[J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2015, 8: 29-40. DOI: 10.2147/IJNRD.S3789.
- [12] Mohan T, Narasimhan KKS, Ravi DB, *et al.* Role of Nrf2 dysfunction in the pathogenesis of diabetic nephropathy: therapeutic prospect of epigallocatechin-3-gallate[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160: 227-238. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.037.
- [13] 朱伟, 胡梦梅, 熊小晶, 等. 卫矛提取物不同组分总黄酮含量及抗氧化抗炎活性评价[J]. *时珍国医国药*, 2015, 26(3): 543-546. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2015.03.011.
- [14] 姬瑞芳, 全庆华, 郭晓宇, 等. 鬼箭羽化学成分及体外抗氧化活性研究[J]. *现代中药研究与实践*, 2019, 33(2): 26-29. DOI: 10.13728/j.1673-6427.2019.02.007.
- [15] Alkhalidy H, Moore W, Wang Y, *et al.* The flavonoid kaempferol ameliorates streptozotocin-induced diabetes by suppressing hepatic glucose production[J]. *Molecules*, 2018, 23(9): 2338. DOI: 10.3390/molecules23092338.
- [16] 卢奇奇, 余超, 汪志平. p38MAPK 信号通路诱发糖尿病肾病的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(8): 2011-2016. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.08.063.
- [17] 杜万雪. 鬼箭羽醇提物对盆腔炎症性疾病后遗症大鼠的影响及机制[D]. 恩施: 湖北民族大学, 2019: 34-36.
- [18] Pérez-Morales RE, Del Pino MD, Valdivielso JM, *et al.* Inflammation in diabetic kidney disease[J]. *Nephron*, 2019, 143(1): 12-16. DOI: 10.1159/000493278.
- [19] 徐娅丽. 基于 NF- κ B 信号通路探究鬼箭羽醇提物对 AD 大鼠模型学习记忆影响的机制[D]. 恩施: 湖北民族大学, 2019: 41-43.
- [20] Dong ZH, Sun YY, Wei GW, *et al.* Ergosterol ameliorates diabetic nephropathy by attenuating mesangial cell proliferation and extracellular matrix deposition *via* the TGF- β 1/Smad2 signaling pathway[J]. *Nutrients*, 2019, 11(2): 483-500. DOI: 10.3390/nu11020483.
- [21] Xing X, Li Z, Yu Z, *et al.* Effects of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) on condylar chondrocyte proliferation, migration, maturation, differentiation and signalling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1): 1447-1453. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.11.190.
- [22] 郝惠惠, 邵珠民, 杜倩, 等. 槲皮素对糖尿病大鼠氧化应激及 TGF- β 1/CTGF 的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2012, 32(13): 1012-1016. DOI: 10.13286/j.cnki.chinpharm.2012.13.005.
- [23] 陈正涛, 高泓, 张愿, 等. 足细胞自噬与糖尿病肾病的关系及中医药调控研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(7): 227-238. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20220791.
- [24] 刘轶凡, 朱荔炜, 倪博然, 等. 赵进喜“从风论治”糖尿病肾脏病学术思想及应用经验[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(5): 2615-2618.
- [25] 魏金艳, 王世东, 赵进喜, 等. 国医大师吕仁和传承团队治疗糖尿病肾脏病常用药对配伍探析[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2022, 24(7): 54-57. DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.

(编辑: 郑真真)