doi：10.3969/j.issn.1672-397X.2019.01.031

# 六味地黄丸治疗糖尿病肾病研究进展

王　泽　王秋虹　李晓文　孙丰卉　林　兰
（中国中医科学院广安门医院，北京100053）

**摘　要**　糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）是糖尿病的严重微血管并发症之一，是导致终末期肾脏病的首要原因。六味地黄丸作为经典的补肾名方，广泛应用于DN的治疗。临床上，六味地黄丸可降低DN患者血糖和糖化血红蛋白，控制血压，调节血脂，改善肾功能，减少药物不良反应，疗效确切。药理机制研究表明，六味地黄丸可减轻炎症反应，延缓肾纤维化，改善足细胞损伤，抗氧化应激，调节多元醇通路，降低同型半胱氨酸水平，抑制蛋白激酶C活性等。目前部分临床研究忽略了对DN患者的辨证治疗，对六味地黄丸药理机制的探索尚局限在单一或几个指标，缺乏综合效应机制的研究。因此，以辨证论治的理念为指导，着力开展高质量的对照实验，积极探索针对多靶点的作用机制将是今后研究的重要方向。

**关键词**　六味地黄丸；糖尿病肾病；综述
**中图分类号**　R259.872　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1672-397X（2019）01-0086-04
**基金项目**　国家自然科学基金面上资助项目（81573792）

糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）是指糖尿病自身微血管病变引起的肾脏损害，临床以糖尿病患者出现持续尿蛋白为主要标志[1]。本病是导致终末期肾损害的首要因素，并显著增加心血管疾病的风险[2]，严重危害患者健康。DN发病机制复杂，迄今尚未明确，普遍认为与遗传、糖脂代谢异常、氧化应激增强、多元醇通路活性增强、蛋白激酶C及各种细胞因子的激活等因素有关[3-4]。西医治疗DN主要以控制血糖和血压、降低尿蛋白、纠正电解质紊乱等对症处理为主。中医药治疗本病在缓解临床症状、改善肾功能、提高患者生存质量等方面具有明显优势，且安全性高。六味地黄丸是传统中医理论指导下的经典补肾名方，广泛应用于DN的治疗，效果确切。现将六味地黄丸治疗DN的研究进展概述如下。

## 1　理论基础研究

1.1　*理法*　中医古医籍中并无糖尿病肾病的病名记载，根据其临床表现可归属“肾消”，或消渴病合并“水肿”“尿浊”“关格”“虚劳”等范畴。本病多发生于消渴病的中后期，是在消渴病基础上久治不愈，迁延及肾，肾络受损转化而来。历代医家将本病的病因概括为先天禀赋虚弱、饮食失宜、情志内伤、劳欲过度、失治误治等。消渴病以阴津亏损，燥热偏盛为主要病机。病程日久，穷必及肾，阴损及阳，变证蜂起。病位主要在肾，与肺、脾等脏腑密切相关。病理变化总属本虚标实，以肾虚为本，水湿、瘀血、浊毒为标，二者互为因果。各医家临床治疗本病多以补肾为主，兼顾益气、养血、健脾等法治其本，活血化瘀、利水除湿、泄浊解毒等法治其标[5]。

1.2　*方药*　六味地黄丸出自宋代钱乙的《小儿药证直诀》，由熟地黄、山萸肉、干山药、泽泻、牡丹皮、白茯苓组成。方中重用熟地黄为君，滋补肾阴，填精益髓，培元阴之不足；山茱萸味酸性温，主入肝肾经，收敛固涩，取“肝肾同源”之意；山药味甘性平，主入脾经，健脾养胃，亦可固肾。三者配合，肾肝脾同补，是为“三补”，总以补肾为主。泽泻利湿泄浊，防熟地黄之滋腻；丹皮味苦性寒，清泄相火；茯苓甘淡性平，健脾渗湿，同为“三泻”。六药合用，以补为主，补中寓泻，使滋补而不留邪，标本兼顾。

本方原为治疗小儿发育不良而设，因其疗效卓著，临床治疗范围不断扩大，广泛运用于治疗辨证为肝肾阴虚的各类疾病，临床主要表现为腰膝酸软、耳鸣头晕、咽干口燥、遗精盗汗、骨蒸潮热、小便短赤、舌红少苔、脉细数等。大量现代研究表明六味地黄丸具有显著的降血糖、降血压、降血脂、调节免疫、抗衰老、改善肾功能等多种药理作用[6-7]，临床在各种慢性肾脏病的治疗中多有应用。

## 2　临床疗效研究

2.1　降低血糖和糖化血红蛋白　血糖和糖化血红蛋白是诊断和评价糖尿病病情的最常用指标。冯蕾等[8]将120例2型糖尿病肾阴亏虚患者分为对照组和观察组，对照组口服二甲双胍片，观察组在此基础上口服六味地黄丸，治疗4周后发现2组空腹血糖和餐后2h血糖水平均下降，且观察组空腹血糖、餐后2h血糖均低于对照组。赵美云等[9]将80例DN患者分为对照组和观察组，对照组使用羟苯磺酸钙胶囊，观察组在此基础上联合六味地黄汤治疗。治疗56d后观察组空腹血糖、餐后2h血糖、糖化血红蛋白均显著低于对照组。

2.2　控制血压　高血压能明显加快糖尿病肾病患者的肾损害[10]。降低血压可减少肾小球硬化的发生，延缓蛋白尿的进展。楼建梅[11]将120例合并高血压糖尿病肾病患者分为对照组和观察组，对照组单独口服替米沙坦，观察组在此基础上口服六味地黄丸，治疗6个月后发现观察组脉压下降程度优于对照组。王久香[12]和马亚萍[13]研究了六味地黄丸对早期DN患者血压的影响，发现六味地黄丸组DN患者治疗后收缩压、舒张压、平均动脉压较治疗前显著降低，且平均动脉压较对照组下降更明显。

2.3　调节血脂　DN患者存在明显血脂异常，且血脂异常是糖尿病发生及发展的重要因素，两者交互影响，降脂治疗可延缓DN患者肾功能下降速度[14]。李东海[15]使用六味地黄汤加味治疗82例DN患者，2个月后检测发现患者血胆固醇和甘油三酯较治疗前明显降低。赵美云等[9]将80例DN患者分为对照组和观察组，观察组在对照组治疗基础上联合六味地黄汤治疗，治疗后2组患者总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇均得到改善，且观察组改善效果优于对照组。

2.4　改善肾功能　肾功能检查主要指标有血肌酐、血尿素氮、血尿酸、内生肌酐清除率、$\beta_2$微球蛋白等，直接反映肾脏滤过、排泄及维持电解质平衡的能力。吕勇等[16]将86例DN患者分为治疗组和对照组，治疗组口服降糖西药加服六味地黄丸，对照组单服降糖西药，治疗16周后发现治疗组尿微白蛋白排泄率、尿α1-微球蛋白、血β2-微球蛋白、血肌酐均较本组治疗前和对照组治疗后明显下降，肌酐清除率明显上升。崔冰等[17]将66例肝肾阴虚证DN患者分为治疗组和对照组，治疗组加用六味地黄丸，治疗后2组24h尿蛋白、尿蛋白排泄率均显著改善，且优于对照组。李业永[18]将88例DN肾阴虚证患者分为对照组和观察组，观察组在对照组治疗基础上使用六味地黄丸，治疗后观察组尿蛋白排泄率显著低于对照组。

2.5　减少药物不良反应　中医药在改善病情的同时具有毒副作用相对较小，能减少不良反应发生的优势。丘志峰[19]将96例DN患者分为对照组和实验组，对照组使用西药常规治疗，实验组加用六味地黄丸。治疗8周后，对照组48例患者中，发生不良反应的患者共9例，不良反应的发生率为18.75%；实验组48例患者中，发生不良反应的患者共2例，不良反应的发生率为4.17%，实验组患者的不良反应发生率明显低于对照组患者。

## 3　药理机制研究

3.1　减轻炎症反应　DN的发生发展主要是由炎症反应介导的，二者关系密切[20-21]。有研究显示由炎性细胞因子、黏附分子等所致的微炎症状态是DN的危险因素之一[22]。刘卿等[23]研究发现六味地黄丸干预DN大鼠后，能显著抑制核因子-κB（NF-κB）、细胞间黏附分子-1（ICAM-1）的表达，减少尿蛋白排泄量，降低血清尿素氮、肌酐。杜静静等[24]研究发现六味地黄丸干预DN大鼠后，能下调大鼠肾脏肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、白介素-6（IL-6）的表达，从而抑制炎症反应。谭颖颖等[25]采用血清药理学和肾小球系膜细胞体外培养方法研究六味地黄丸含药血清对高糖环境下大鼠单核细胞趋化蛋白-1（MCP-1）和ICAM-1表达的影响，发现六味地黄丸可减少炎症因子MCP-1和ICAM-1分泌，下调MCP-1mRNA和ICAM-1mRNA的表达，从而延缓肾小球硬化。

3.2　延缓肾纤维化　肾间质纤维化是DN的主要病理改变之一，而转化生长因子β1（TGF-β1）是促纤维化的核心因子，其表达水平与DN的发生密切相关[26]。李志杰等[27]研究了六味地黄丸对DN大鼠肾组织TGF-β1-smad通路的影响，发现六味地黄丸可下调DN大鼠肾组织TGF-β1-smad通路相关蛋白TβR-Ⅰ、p-smad2、p-smad3、α-SMA的表达，从而减轻肾间质纤维化。何思森等[28]研究发现六味地黄丸干预糖尿病模型大鼠后，大鼠肾组织微小RNA192（microRNA192）、Ⅰ型胶原（collagenⅠ）和TGF-β1 mRNA表达下调，肾功能得到改善。

3.3　改善足细胞损伤　足细胞损伤导致的肾小球滤过屏障异常在DN发生发展中起到关键作用[29]。李志杰等[30]研究了六味地黄丸对DN大鼠足细胞裂孔隔膜蛋白nephrin和podocin的影响，发现六味

地黄丸可减轻DN大鼠肾脏病理改变，增加足细胞nephrin和podocin的表达量，维持足细胞结构和功能的完整。

3.4　抗氧化应激　氧化应激是指机体在受到有害刺激时活性氧基团产生过多，超出体内抗氧化系统的清除能力，使氧化系统与抗氧化系统平衡失调，导致组织细胞损伤[31]。氧化应激水平的增加是糖尿病肾病发生的重要环节，又可加快糖尿病进展至终末期肾脏病[32]。常用的氧化应激检测指标包括超氧化物歧化酶（SOD）、丙二醛（MDA）等。陈炳等[33]研究了六味地黄丸配合达美康与氯沙坦联合治疗DN的临床疗效，发现治疗后血清SOD含量明显升高，认为六味地黄丸配合达美康与氯沙坦治疗DN可能与其提高SOD的含量，减少自由基损伤有关。

3.5　调节多元醇通路　由醛糖还原酶（AR）参与的多元醇通路是机体葡萄糖代谢途径之一，与DN的发生发展密切相关。高糖环境下，AR的活性显著增强，激活多元醇通路，导致肾小球与肾小管病理性改变[34]。宋晓燕等[35]研究了六味地黄丸对早期DN患者红细胞AR的抑制作用，将72例气阴两虚证DN患者分为对照组（常规治疗）和治疗组（常规治疗加六味地黄丸），治疗3个月后治疗组红细胞AR活性受到抑制，明显低于对照组。孟凡胜等[36]将45例DN患者分成实验组和对照组，实验组在常规治疗基础上应用六味地黄丸，3个月后检测发现2组患者AR值均有所降低，但实验组低于对照组。

3.6　降低同型半胱氨酸（Hcy）水平　高Hcy是糖尿病患者大血管和微血管并发症的独立危险因素，在DN患者中，其升高程度与病情的严重程度相关[37]。董滟等[38]采用荧光偏振免疫法测定糖尿病大鼠Hcy，发现六味地黄丸能降低大鼠Hcy水平，改善和减轻肾血管损伤程度。

3.7　抑制蛋白激酶C（PKC）活性　PKC激活可通过多种途径影响肾血流动力学及促使肾小球及系膜增厚和通透性增加，从而导致DN[39]。唐庆等[40]研究了六味地黄加味胶囊对DN大鼠肾脏PKC活性的影响，结果发现六味地黄汤加味胶囊干预DN大鼠后，能提高肾皮质细胞胞液PKC活性，降低胞膜PKC活性，使胞液PKC活性与胞膜PKC活性之比提高。

## 4　结语

综上，六味地黄丸在DN的临床治疗中发挥多重调节作用，可从降低血糖和糖化血红蛋白、控制血压、调节血脂、改善肾功能、减少药物不良反应等多方面改善患者病情。在与单纯西药治疗的对比中，充分体现出中医药或中西医结合治疗的优势。同时，随着现代技术的发展和应用，六味地黄丸保护肾脏的机制研究也取得长足进步。现有研究表明六味地黄丸主要通过减轻炎症反应、延缓肾纤维化、改善足细胞损伤、抗氧化应激、调节多元醇通路、降低Hcy水平、抑制PKC活性等机制发挥治疗DN的作用，对于从现代科学角度揭示经典古方治疗疾病的机理起到很好的示范作用。

同时，研究中尚存在一些问题。首先，多数临床研究忽略了对DN的辨证治疗。辨证论治是中医的精髓和灵魂，强调在确定证型的基础上遣方用药，即“有是证用是方”。尽管现代药理研究显示六味地黄丸针对DN患者症状和指标具有普遍的调节作用，但并不意味六味地黄丸适用于所有DN，而是针对存在肝肾阴虚证的DN患者。其次，六味地黄丸疗效的发挥涉及多靶点多层次调节的综合效应，而目前药理机制研究多局限于某一机制或几种机制，难以明确具体的作用靶点。另外，部分研究样本量不足，研究过程受主观因素干扰较大，致使论证强度不够。因此，今后临床研究中要坚持以辨证论治的理念为指导，着力开展高质量的大样本随机双盲对照实验，以便更好地评价疗效；实验方面需进一步探索针对多靶点机制的研究思路和方法，从代谢组学、基因组学、蛋白组学等多个方面入手研究六味地黄丸治疗DN的作用机制将是今后研究的重要方向。

## 参考文献


[1]　迟家敏.实用糖尿病学[M].4版.北京：人民卫生出版社，2015：578.

[2]　MARSHALL S M.Recent advances in diabetic nephropathy[J].Clinical Medicine，2004，4（3）：277.

[3]　ARORA M K，SINGH U K.Molecular mechanisms in the pathogenesis of diabetic nephropathy：An update [J].Vascular Pharmacology，2013，58（4）：259.

[4]　林子桐，张超，沈雪梅.糖尿病肾病发病机制研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志，2014（5）：765.

[5]　张婷，高彦彬.中医药治疗糖尿病肾病研究进展[J].世界中医药，2014，9（5）：679.

[6]　刘妍，王蕾.六味地黄及金匮肾气方的现代药理研究进展[J].中华中医药杂志，2008，23（11）：996.

[7]　吴梅艳，李平.六味地黄丸的药理作用及临床运用综述[J].世界中西医结合杂志，2014，9（9）：1023.

[8]　冯蕾，李兴波.六味地黄丸联合二甲双胍治疗2型糖尿病肾阴亏虚的疗效研究[J].药物评价研究，2017，40（8）：1130.

[9] 赵美云，雷雯，季艳丹.六味地黄汤联合羟苯磺酸钙胶囊对糖尿病肾病患者血脂与肾功能的影响[J].中医学报，2018，33（5）：746.

[10] GROSS J L，DE AZEVEDO M J，SILVEIRO S P，et al.Diabetic nephropathy：diagnosis，prevention，and treatment[J].Diabetes Care，2005，28（1）：164.

[11] 楼建梅.替米沙坦联合六味地黄丸对合并高血压糖尿病肾病脉压及蛋白尿的作用[J].临床合理用药杂志，2014，7（9）：141.

[12] 王久香.六味地黄丸联合氯沙坦钾治疗早期糖尿病肾病的临床研究[J].现代药物与临床，2015（6）：674.

[13] 马亚萍.氯沙坦钾联合六味地黄丸治疗早期糖尿病肾病的临床研究[J].现代中西医结合杂志，2015，24（31）：3478.

[14] 李军辉，程东生，王锋，等.糖尿病肾病患者血脂异常与尿蛋白关系[J].上海交通大学学报，2016，50（3）：478.

[15] 李东海.六味地黄汤加味治疗糖尿病肾病82例临床观察[J].四川中医，2003，21（8）：51.

[16] 吕勇，王亿平.六味地黄丸对糖尿病肾病肾损害实验指标的影响[J].世界科学技术-中医药现代化，2006，8（2）：109.

[17] 崔冰，马继伟.六味地黄丸方治疗早期糖尿病肾病33例[J].中国中医急症，2011，20（5）：804.

[18] 李业永.六味地黄丸辅助治疗糖尿病肾阴虚证的临床疗效分析[J].环球中医药，2015，8（S1）：11.

[19] 丘志峰.使用六味地黄丸治疗2型糖尿病肾病的疗效分析[J].当代医药论丛，2015（7）：45.

[20] CHANG Y H，LEI C C，LIN K C，et al.Serum uric acid level as an indicator for CKD regression and progression in patients with type 2 diabetes mellitus-a 4.6-year cohort study[J].Diabetes Metab Res Rev，2016，32（6）：557.

[21] 王永胜，杨丽霞，程涛，等.糖尿病肾病的炎症致病机制与中药防治[J].中国实验方剂学杂志，2018，24（2）：200.

[22] KAJITANI N，SHIKATA K，NAKAMURA A，et al.Microinflammation is a common risk factor for progression of nephropathy and atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes[J].Diabetes Res Clin Pract，2010，88（2）：171.

[23] 刘卿，周于禄，裴奇，等.六味地黄丸对糖尿病肾病大鼠肾脏保护作用的研究[J].湖南中医药大学学报，2007，27（6）：40.

[24] 杜静静，黄平.六味地黄丸对TNF-α、IL-6表达水平的影响及糖尿病肾病大鼠肾脏的保护机制研究[J].现代中医药，2014，34（1）：74.

[25] 谭颖颖，张楠，张琪.六味地黄丸含药血清减弱高糖环境下肾系膜细胞的增殖和炎性因子表达[J].中国实验方剂学杂志，2016，22（1）：103.

[26] HATHAWAY C K，GASIM A M H，GRANT R，et al. Low TGFβ1 expression prevents and high expression exacerbates diabetic nephropathy in mice[J].Proc Natl Acad Sci USA，2015，112（18）：5815.

[27] 李志杰，张悦，陆海英，等.六味地黄丸对糖尿病肾病大鼠肾组织TGF-β1-smad通路的影响[J].时珍国医国药，2017，28（8）：1811.

[28] 何思森，李桢，张红亚，等.六味地黄汤对糖尿病大鼠肾脏microRNA192表达的影响[J].中国医院药学杂志，2010，30（18）：1531.

[29] SHANKLAND S J.The podocyte's response to injury：role in proteinuria and glomerulosclerosis[J].Kidney Int，2006，69（12）：2131.

[30] 李志杰，张悦，刘煜敏，等.六味地黄丸防治大鼠糖尿病肾病的实验研究[J].中华中医药学刊，2011，29（8）：1728.

[31] FORBES J M，COUGHLAN M T，COOPER M E. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes[J].Diabetes，2008，57（6）：1446.

[32] WU J，MEI C L，VLASSARA H，et al.Oxidative stress-induced JNK activation contributes to proinflammatory phenotype of aging diabetic mesangial cells[J].Am J Physiol Renal Physiol，2009，297（6）：F1622.

[33] 陈炳，刘晓萍，吴晓峰.六味地黄丸辅助治疗糖尿病肾病的临床研究[J].中国实用医药，2009，4（20）：6.

[34] 夏城东，丁学屏，叶伟成.糖尿病肾病与多元醇通路[J].中国中西医结合肾病杂志，2001，2（11）：680.

[35] 宋晓燕，陈蔷，齐晓燕.六味地黄丸对早期糖尿病肾病患者红细胞醛糖还原酶活性的影响[J].中国中西医结合杂志，2004，24（12）：1087.

[36] 孟凡胜，黄宝群.六味地黄丸对早期糖尿病肾病患者AR活性的影响[J].糖尿病新世界，2014（4）：14.

[37] HUANG T，REN J J，HUANG J Y，et al.Association of homocysteine with type 2 diabetes：a meta-analysis implementing Mendelian randomization approach[J]. BMC Genomics，2013，14：867.

[38] 董滟，董慧君，卢小龙，等.六味地黄丸对糖尿病大鼠高同型半胱氨酸血症肾血管损伤影响的实验研究[J].四川中医，2008，26（3）：12.

[39] 易兰兰，徐静.蛋白激酶C和糖尿病肾病[J].医学综述，2006，12（3）：154.

[40] 唐庆，胡慧，王全胜，等.六味地黄加味胶囊对糖尿病肾病大鼠肾脏蛋白激酶C活性及结缔组织生长因子的影响[J].中草药，2010，41（1）：77.

**第一作者**：王泽（1991—），男，博士研究生，研究方向为中医药治疗糖尿病及其并发症。

**通讯作者**：林兰，本科学历，主任医师，博士研究生导师。linlan05@163.com

收稿日期：2018-09-27

编辑：傅如海