

当归治疗糖尿病肾病的作用机制及其研究进展

张忠绅, 张娜*

黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年1月14日; 录用日期: 2023年2月8日; 发布日期: 2023年2月15日

摘要

糖尿病肾病是糖尿病的一种持续性进展的常见并发症, 中药可通过多途径、多靶点减缓肾功能的衰弱, 延缓疾病进展。当归是一种具有补血、活血作用的中草药, 临床常用来治疗月经异常等其他女性疾病, 以其造血、抗氧化与调节人体免疫等作用而闻名。根据最近的动物研究和临床试验可知, 当归已被用于治疗糖尿病肾病及其他多种并发症, 可减轻患者肾脏组织损伤, 进而延缓糖尿病肾病病情进展。本文综述了近年来当归的药理学作用与临床研究进展, 并进行系统梳理和归纳分析, 以期当归治疗糖尿病肾病的进一步机制研究和临床应用提供参考。

关键词

当归, 糖尿病肾病, 研究进展

Mechanism and Research Progress of *Angelica sinensis* in Treating Diabetic Nephropathy

Zhongshen Zhang, Na Zhang*

Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Jan. 14th, 2023; accepted: Feb. 8th, 2023; published: Feb. 15th, 2023

Abstract

Diabetic nephropathy is a common complication of persistent progression of diabetes. Traditional Chinese medicine can slow down the loss of renal function and prevent the progression of the disease through multiple approaches and multiple targets. *Angelica sinensis* is a kind of Chinese her-

*通讯作者。

bal medicine with the function of tonifying and promoting blood circulation. It is commonly used to treat menstrual abnormalities and other female diseases in clinic. It is famous for its hemato-poietic, antioxidant and immune regulation effects. According to recent animal studies and clinical trials, angelica has been used in the treatment of diabetic nephropathy and its complications, which can reduce the damage of kidney tissue in patients and thus delay the progression of diabetic nephropathy. In this paper, pharmacological effects and clinical research progress of *Angelica sinensis* in recent years were reviewed, and systematic analysis and induction were carried out in order to provide reference for further mechanism research and clinical application of *Angelica sinensis* in the treatment of diabetic nephropathy.

Keywords

Angelica sinensis, Diabetic Nephropathy, Research Progress

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病肾病(Diabetic nephropathy)是由于糖尿病引起的肾脏结构、功能变化的一种严重并发症,见于30%~40%的糖尿病患者[1]。尽管通过严格控制血糖、血压可对糖尿病肾病的病情进展以及并发症的防治产生一定积极影响[2],但这些干预措施不足以降低糖尿病引起的终末期肾损伤的高发生率。因此,开发能够预防和延缓糖尿病肾病的新疗法非常重要。当归是传统中药中广泛使用超过2000年的中药[3],具有调节糖脂代谢,改善机体免疫,抑制炎症反应等功效。且药理学发现当归提取物具有不同水平的抗氧化能力[4],可抑制肾纤维化进程,恢复肾脏功能。有研究发现,摄入当归可改善糖尿病肾病临床症状,控制血糖、血脂与尿微量白蛋白水平,并有助于减轻体重、改善糖尿病大鼠的肾功能[5]。本文将基于糖尿病肾病的病理机制,结合近年来当归防治DN的现代研究进展,阐述其作用机制,以期能为当归治疗本病的临床应用提供新的思路参考。

2. 糖尿病肾病病理机制

糖尿病(DM)是由遗传性、获得性胰岛素产生缺陷或不当利用引起的慢性疾病,其特征是血糖水平升高合并体内脂肪、蛋白质等化合物代谢紊乱。糖尿病常引起诸多显著的并发症,其中DN是最常见的病变之一[6]。DN在传统中医中被称为消渴,常表现为阴虚燥热,随着疾病的发展,阴虚损害气阴,导致阴阳两虚。DN的病理特征是高血糖引起肾小球细胞外基质过度积聚,伴有肾小球和肾小管基底膜增厚以及系膜基质增加,最终进展为肾小球硬化和肾小管间质纤维化[7]。所有肾单位细胞,包括肾小球内皮、系膜细胞、足细胞和肾小管上皮细胞等,都是高血糖损伤的目标。DN的病机主要包括代谢紊乱与血流动力学紊乱,氧化反应是各种途径的共同点,也是高血糖损伤导致DN发病的核心[8]。此外,肾小球内血流动力学的改变也呈现出高滤过特点,这与代谢紊乱一起加重高血糖诱导的肾脏损伤。

3. 当归防治糖尿病肾病的现代研究

3.1. 当归药理成分组成

当归为伞形科植物当归的干燥根,性温,味甘辛,最初记载于《神农本草经》,距今已有2000多年

的药用历史,有活血止痛、调经补虚、润肠通便的功效[9]。现代研究证实,当归中富含挥发油、多糖类、有机酸、氨基酸、黄酮类及其他化合物等化学成分,具有抗炎、抗肿瘤、促进造血功能、保肝护肾、增强机体免疫、调节代谢等多种药理作用[10]。当归挥发油中主要含有简单苯酐类、苯酐二聚体类以及 α -蒎烯(α -pinene)、 α -蒎二烯(α -acoradiene)、 β -月桂烯(β -myrcene)等萜类化合物[11];有机酸类主要包括阿魏酸(Ferulic acid)、咖啡酸(Caffeic acid)、绿原酸(Chlorogenic acid)、烟酸(Nicotinic acid)、邻苯二甲酸(Phthalic acid)等十余种,然而目前的研究主要集中在阿魏酸、咖啡酸和绿原酸,对于其他酸类研究较少[12]。当归多糖是当归的主要活性物质之一,具有抗氧化、调节代谢、保护肝肾功能等作用,临床常用的提取方法有水提醇沉法、超声提取法、酶提法等;此外当归中还含有氨基酸、核苷类等其他有效成分[13]。

3.2. 当归防治糖尿病肾病的机制

3.2.1. 调节糖脂代谢

糖尿病肾病患者往往合并存在糖分、脂质代谢的异常,易导致肾内微血管病变。研究表明当归治疗链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病肾病大鼠,注射8周后,大鼠空腹血糖、血尿素氮、血清肌酐、血清和尿液 β 2-微球蛋白以及IV型胶原蛋白水平显著降低。其作用机制可能是通过抑制AngII和TGF- β mRNA的表达来缓解血糖和脂质紊乱,防止糖尿病大鼠肾病的病情进展[14]。有研究发现两种来自当归的新型多糖成分在胰岛素抵抗细胞中表现出更好的葡萄糖吸收促进作用,且可显著改善高脂肪饮食和链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠的肝脏信号传导,表明当归可能是改善2型糖尿病胰岛素抵抗的潜在药物[15]。

3.2.2. 改善机体免疫

糖尿病肾病的病情进展与慢性炎症有关,多种细胞因子和炎症因子可导致肾脏细胞坏死与凋亡。陈泽涛等[16]研究证明当归多糖可减少小鼠线粒体外膜的损伤,提高小鼠线粒体膜的稳定性,同时纠正小鼠异常的氧化应激,调节线粒体相关凋亡蛋白的异常水平,通过抑制异常的T细胞免疫来阻止线粒体细胞凋亡,改善机体的免疫功能。研究表明由黄芪和当归制成的当归补血汤具有刺激免疫反应的功效,将当归补血汤应用于培养的T淋巴细胞和巨噬细胞,发现其可诱导细胞增殖、促进白细胞介素-2的分泌、调节细胞外信号调节激酶的磷酸化[17]。此外,当归补血汤中当归成分还可增加巨噬细胞的吞噬作用。

3.2.3. 抑制炎症反应

糖尿病肾病的病理特征包括炎症反应导致的进行性肾小球硬化与肾功能恶化。一项体外研究表明,肾小球系膜细胞暴露于高葡萄糖浓度后是氧自由基的主要来源[18],高血糖引起氧化应激,并导致许多补体、生长因子和细胞因子的过度产生和积累,这与DN的疾病发展密切相关。研究表明[19]当归可加速肾脏的组织学恢复,并延缓肾纤维化的进展,作用机制为当归抑制TGF- β 表达、缓解肾病大鼠模型中III型、IV型胶原蛋白,纤连蛋白和层粘连蛋白的异常上调表达。高血糖诱导活性氧的生成被认为是导致糖尿病肾病发病的主要因素,当归与其他草药组合具有显著的肾脏保护作用。实验表明[20],当归具有通过增加内源性BMP-7表达和降低肾脏氧化应激来改善STZ糖尿病大鼠肾功能的能力,并可用于改善糖尿病患者的肾功能。

3.2.4. 抑制肾纤维化进程

肾小球簇是缠结的毛细血管网络,由毛细血管内部的内皮细胞、毛细血管外部的足细胞和支持毛细血管环的肾小球系膜细胞三种细胞类型组成。肾小球系膜细胞在肾小球中占据中心位置,其增殖、肥大以及细胞外基质蛋白的进行性积累导致肾纤维化,在糖尿病肾病引发的进行性肾功能衰竭中起主要作用。有研究采用当归黄芪药对醇提取物和水提取物,分别干预腺嘌呤导致的肾间质纤维模型大鼠,并检测血尿素氮、肌酐、24h蛋白尿、TGF- β 1、CTGF及其mRNA表达。发现当归黄芪药对可通过抑制TGF- β 1/

CTGFmRNA 的表达抑制肾纤维化[19]。

3.2.5. 其他

糖尿病肾病是与基础代谢水平密切相关的慢性疾病, 患者的病情变化与机体的胰岛素抵抗以及生化糖脂代谢紊乱密切相关, 故控制患者胰岛素抵抗与血脂代谢十分重要。研究显示使用复方黄芪当归汤治疗胰岛素抵抗大鼠 8 周后, 预防组和中药治疗组的大鼠空腹血糖值、胆固醇和甘油三酯值、胰岛素抵抗水平较模型组显著降低。证明复方黄芪当归汤具有控制胰岛素抵抗大鼠空腹血糖、降低血清胰岛素水平、调节糖脂代谢等作用, 还可改善胰岛素抵抗大鼠的血脂代谢水平[21]。

4. 结语

随着临床对于糖尿病肾病治疗的不断发展, 当归因其抗氧化、抗炎、抗糖尿病、抗肥胖、心血管保护和抗肿瘤的特性而受到密切关注。新出现的证据表明, 当归已被用于改善糖尿病肾病及其并发症, 研究表明当归及其有效成分能显著降低糖尿病患者空腹血糖水平, 改善肾功能, 降低尿蛋白, 抑制肾组织中糖原沉积、粒细胞浸润和胶原纤维增殖, 抑制糖尿病肾病的进展。体内研究结合的方法为糖尿病肾病的发病机制和治疗思路提供了新的参考, 但现有文献对当归治疗糖尿病肾病的研究多停留在药理学评价, 对于其药理学的分子作用机制仍需进一步探究。尽管越来越多的证据表明当归在糖尿病肾病治疗中具有巨大潜力, 但仍需要进一步的临床研究来提高其治疗糖尿病肾病的疗效, 以便进一步地挖掘中医药治疗糖尿病肾病的临床应用。

参考文献

- [1] 安晓宁, 谭树凤, 桂定坤. 中西医结合防治老年糖尿病肾病的研究进展[J]. 老年医学与保健, 2022, 28(6): 1412-1416.
- [2] 肖康丽, 陈阳, 史宁杰, 崔振海, 黎慧清. 血糖及血压波动增加 2 型糖尿病患者发生微血管并发症风险[J]. 内科急危重症杂志, 2022, 28(6): 487-491.
- [3] 叶艳玲, 李启加, 李晓明, 刘欢, 邓孝红, 陈斯瑶. 基于文献数据挖掘的中药内服治疗糖尿病肾病用药规律探讨[J]. 医药论坛杂志, 2022, 43(3): 16-21.
- [4] 李胜硕, 李佳, 康淑荷, 郭金旺, 詹梦茹. 中国药用当归属植物研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中国生物工程杂志, 2022, 42(11): 27-42. <https://doi.org/10.13523/j.cb.2209008>
- [5] Sui, Y., Liu, W., Tian, W., et al. (2019) A Branched Arabinoglucan from *Angelica sinensis* Ameliorates Diabetic Renal Damage in Rats. *Phytotherapy Research*, **33**, 818-831. <https://doi.org/10.1002/ptr.6275>
- [6] 吴小梅, 石彩凤, 周阳, 杨俊伟, 何爱琴. 2 型糖尿病患者生存质量及其与糖尿病肾病发病的关系[J]. 山东医药, 2022, 62(27): 77-79.
- [7] Wada, J. and Makino, H. (2013) Inflammation and the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. *Clinical Science (London)*, **124**, 139-152. <https://doi.org/10.1042/CS20120198>
- [8] Qi, C., Mao, X., Zhang, Z. and Wu, H. (2017) Classification and Differential Diagnosis of Diabetic Nephropathy. *Journal of Diabetes Research*, **2017**, Article ID: 8637138. <https://doi.org/10.1155/2017/8637138>
- [9] 李伟霞, 泥文娟, 王晓艳, 刘现磊, 李琨, 张书琦, 陈小菲, 唐进法. 当归化学成分、药理作用及其质量标志物(Q-Marker)的预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(6): 40-47+274. <https://doi.org/10.13193/j.issn.1673-7717.2022.06.009>
- [10] 马艳春, 吴文轩, 胡建辉, 段莹, 范楚晨, 冯天甜, 王旭, 吴修红. 当归的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医学报, 2022, 50(1): 111-114. <https://doi.org/10.19664/j.cnki.1002-2392.220024>
- [11] 刘露丝, 彭成, 熊亮. 当归苯酞类化合物的研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2015, 17(5): 958-962.
- [12] 李曦, 张丽宏, 王晓晓, 杨雯, 金玉青, 吕光华. 当归化学成分及药理作用研究进展[J]. 中药材, 2013, 36(6): 1023-1028. <https://doi.org/10.13863/j.issn1001-4454.2013.06.049>
- [13] 吕成龙, 李会会, 史永洁, 毛雨洁, 高庆贺, 闫慧娟, 张来宾, 吕洁丽. 中药当归现代研究进展及其质量标志物的预测分析[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(19): 5140-5157. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20220225.203>

-
- [14] Ye, T.S., Zhang, Y.W. and Zhang, X.M. (2016) Protective Effects of DangguiBuxue Tang on Renal Function, Renal Glomerular Mesangium and Heparanase Expression in Rats with Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **11**, 2477-2483. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3218>
- [15] Liu, W., Li, Z., Feng, C., *et al.* (2022) The Structures of Two Polysaccharides from *Angelica sinensis* and Their Effects on Hepatic Insulin Resistance through Blocking RAGE. *Carbohydrate Polymers*, **280**, Article ID: 119001. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.119001>
- [16] Chen, Z., Cheng, L., Zhang, J. and Cui, X. (2020) *Angelica sinensis* Polysaccharide Prevents Mitochondrial Apoptosis by Regulating the Treg/Th17 Ratio in Aplastic Anemia. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, **20**, 192. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-02995-4>
- [17] Gao, Q.T., Cheung, J.K., Li, J., *et al.* (2006) A Chinese Herbal Decoction, DangguiBuxue Tang, Prepared from Radix Astragali and Radix *Angelicae sinensis* Stimulates the Immune Responses. *Planta Medica*, **72**, 1227-1231. <https://doi.org/10.1055/s-2006-947186>
- [18] Wu, Y., Zhao, Y., Yang, H.Z., *et al.* (2021) HMGB1 Regulates Ferroptosis through Nrf2 Pathway in Mesangial Cells in Response to High Glucose. *Bioscience Reports*, **41**, BSR20202924. <https://doi.org/10.1042/BSR20202924>
- [19] 叶太生, 姚琼, 张莹雯. “当归黄芪药对”调控 TGF- β_1 /CTGFmRNA 表达抗大鼠肾纤维化的实验研究[J]. 湖北中医杂志, 2016, 38(2): 1-4.
- [20] Yeh, C.H., Chang, C.K., Cheng, K.C., *et al.* (2011) Role of Bone Morphogenetic Proteins-7 (BMP-7) in the Renal Improvement Effect of DangGui (*Angelica sinensis*) in Type-1 Diabetic Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2011**, Article ID: 796723. <https://doi.org/10.1155/2011/796723>
- [21] 魏升, 蔡旭东, 钟光辉. 复方黄芪当归汤对 MS 大鼠胰岛素抵抗干预作用的研究[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(6): 1371-1374. <https://doi.org/10.13193/j.issn.1673-7717.2016.06.025>