

· 综 述 ·

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.14.037

雷公藤制剂治疗糖尿病肾病的研究进展*

朱奕陶¹综述,刘芳^{1,2△}审校

(四川大学华西医院:1.肾脏内科;2.糖尿病肾病研究室,成都 610041)

[摘要] 糖尿病肾病是 2 型糖尿病患者常见的微血管并发症,以进展性的白蛋白尿和(或)肾小球滤过率下降为主要临床特征,其中蛋白尿是加速肾功能恶化的独立危险因素。雷公藤制剂作为一类祛风药,在临床上用于糖尿病肾病的治疗,通过多种机制降低尿蛋白水平,能有效地延缓糖尿病肾病的进展。本文就雷公藤制剂治疗糖尿病肾病的药理作用、疗效观察及毒副作用做一综述,以期能为糖尿病肾病的治疗提供新的方向。

[关键词] 雷公藤;糖尿病肾病;疗效;毒副作用

[中图法分类号] R587.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2022)14-2510-05

Effects and risks of different tripterygium preparations in treatment of diabetic nephropathy*

ZHU Yitao¹, LIU Fang^{1,2△}

(1. Department of Nephrology; 2. Diabetic Nephropathy Laboratory, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

[Abstract] Diabetic nephropathy is a common microvascular complication in the patients with type 2 diabetes mellitus, with the progressive albuminuria and / or the glomerular filtration rate decrease as the main clinical characteristics. Proteinuria is an independent risk factor for accelerating the deterioration of renal function. Tripterygium preparations as a kind of dispelling wind drugs have applied in the treatment of diabetic nephropathy in clinic. It reduces the level of urine protein through various of mechanisms, and can effectively delay the progression of diabetic nephropathy. This article reviews the pharmacologic action, efficacy observation and toxic and side effects of tripterygium preparations in the treatment of diabetic nephropathy in order to provide a new direction for the treatment of diabetic nephropathy.

[Key words] tripterygium; diabetic nephropathy; efficacy; toxic and side effects

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是指由糖尿病(diabetes mellitus, DM)所致的慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD),已是我国终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD)的首要病因^[1],主要表现为尿白蛋白/肌酐比值(urinary albumin to creatinine ratio, UACR) ≥ 30 mg/g 和(或)估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) < 60 mL $\cdot$ min⁻¹ $\cdot$ 1.73 m⁻²,且持续超过 3 个月^[2]。DM 的患病率显著增长, DN 的患病率亦成比例增长,大大增加了 ESRD 的患病风险,国家、社会、家庭也面临着糖尿病带来的巨大经济负担。DN 复杂的发病机制、协同的危险因素,以及多种肾外心脑血管的合并症,使得 DN 的预后不佳,迄今为止缺乏行

之有效的治疗方法。雷公藤制剂(Tripterygium)是一种传统中药,通过抗炎、调节代谢及免疫来发挥其药理作用,目前广泛应用于各种免疫相关性肾病,但对雷公藤制剂治疗糖尿病肾病的确切机制及疗效的认识仍然有限。本文针对雷公藤制剂在治疗糖尿病肾病的研究进展予以综述。

1 DN 治疗的发展现状

目前 DN 的治疗包括调整生活方式在内的多种危险因素(高血压、高血糖、脂代谢紊乱等)的综合管理。血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors / angiotensin receptor blockers, ACEI/ARBs)在 RENAAL 和 IDNT 临床试验中已被证明可降低 2 型糖尿病患

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81970626)。 作者简介:朱奕陶(1994—),住院医师,硕士,主要从事糖尿病肾病的研究。 △ 通信作者, E-mail: liufangfh@163.com。

者因终末期肾脏病(End-stage renal disease, ESRD)和心力衰竭的住院率,但对于已有明显肾功能损伤的 DN 患者的适应证及肾脏保护作用仍存在争议^[3],且用药疗效和安全性不是十分理想。葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(sodium glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT-2i)是一种新型降糖药物,目前在临床上广泛应用的有达格列净、恩格列净、卡格列净等。卡格列净具有降糖以外的肾脏保护作用^[4];达格列净可使包括 eGFR 持续下降至少 50%、ESRD 或肾脏相关死亡在内的肾脏主要终点事件的发生风险降低 36%^[5]。2020 年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南推荐将 SGLT-2i 升级为治疗 2 型糖尿病合并慢性肾脏病的一线用药^[6-10]。然而,仍有部分患者对 SGLT-2i 反应不佳,肾脏残余风险仍然存在^[11]。再者,ACEI/ARBs 和 SGLT-2i 都有相应的不良反应,其使用也对患者的 eGFR 有要求,这些都在一定程度上限制了它们的临床应用。ACEI/ARBs 使用后出现干咳、口干、皮肤过敏、高钾血症、胃肠道反应、低血压、失眠、肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)下降等均有文献报道^[12-13]。同样, SGLT-2i 也可能带来一些不良反应,比如泌尿系感染、急性肾损伤、糖尿病酮症酸中毒、截肢等^[14-16]风险可能增加。近年来,非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonist, MRA)引起了学者们的广泛关注,第三代 MRA(如 finerenone, apararenone)相较于类固醇 MRA(包括螺内酯和依普利酮),前者具有更好的选择性和更高的抑制盐皮质激素受体效力。一项大型 3 期临床试验显示^[17],与对照组相比, finerenone 治疗组 DN 患者进展到 ESRD 的主要肾脏终点事件发生率更低;但 finerenone 组高钾血症的发生率更高。此外,内皮素-1 受体 A 拮抗剂(Endothelin-1 receptor A antagonists)也是科研人员的焦点,目前的代表药物是 atrasentan。在全球进行 atrasentan 3 期临床试验(SONAR)^[18]随访中, atrasentan 降低了主要肾脏终点(包括血清肌酐加倍和 ESKD 事件)的发生率。不过, atrasentan 组受试者因心衰住院的比例更大。虽然临床上能够改善 DN 肾脏结局的药物不断问世,但 DN 的残余风险、DN 患者的不良预后仍然存在。

2 雷公藤制剂及其作用机制

雷公藤(Tripterygium)具有祛风除湿、活血通络等功效,其提取物已被制成各种制剂。传统制剂以雷公藤多甙为代表,用于急、慢性肾小球肾炎和糖尿病肾病,但其肝肾及生殖系统毒性、血液系统损害等限制其在临床上的广泛使用。雷公藤制剂的成分提取

物中分离出萜类化合物,具有抗炎、免疫调节、减轻胰岛素抵抗等药理活性^[19],这些药理作用与糖尿病肾病的发病机制相契合,可通过调节免疫、代谢等多途径保护肾脏。在糖尿病肾病的治疗过程中,雷公藤制剂通过介导补体系统、抑制细胞氧化应激、调节 PI3K/Akt, p38 MAPK 等多条信号通路,发挥抗炎^[20-24]、抗氧化^[24-28]、抗纤维化^[29-31]、保护足细胞^[32]等药理作用。

3 不同雷公藤制剂的疗效分析

筛选关于雷公藤多甙、雷公藤总苷、昆仙胶囊治疗糖尿病肾病,发表时间 2018—2020 年均采用随机对照方法进行的临床观察性研究。

3.1 雷公藤多甙

检索相关文献共计 6 篇^[33-36],治疗方案均为在原有药物基础上加用雷公藤多甙治疗。观察指标主要包括:血压、血脂、24 小时尿蛋白定量、血清白蛋白、血肌酐、尿素氮、三酰甘油、尿白蛋白排泄率、辅助性 T 细胞 17(Th17) 细胞比率。陆伟光^[33]纳入 100 例糖尿病肾病患者治疗半个月观察,总体有效率达 98%。同样,蒋佳伟等^[34]、王艳锋^[35]、何菊美^[36]的临床研究观察组的有效率均超过 90%。

3.2 雷公藤总苷

屠伟平^[37]研究发现,使用雷公藤总苷治疗后,糖尿病肾病Ⅲ~Ⅳ期患者 24 h 尿微量白蛋白较前明显下降,且差异有统计学意义,但血糖、肝功能变化不大,实现了糖尿病肾病患者的有效预后。

3.3 昆仙胶囊

王慧敏等^[38]使用昆仙胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病Ⅳ期患者,可有效降低患者尿蛋白,从而更好地延缓肾功能的进展。

4 雷公藤制剂的不良反应

雷公藤多甙作为传统的雷公藤制剂,其毒性作用主要表现在肝、肾、生殖系统、血液系统和心血管系统毒性,如影响生精功能^[39]及引起卵巢早衰^[32]、骨髓造血功能异常^[40]和心电图出现鱼钩样改变伴血压降低^[41]。对多项雷公藤多甙的临床研究进行 meta 分析^[42],在治疗 DN 随访 1~6 个月时观察其不良反应为肝酶升高(3.32%~5.43%)、消化道反应(1.73%~2.32%)、高钾血症(0.43%~3.32%)、白细胞减少(0.66%),这些不良反应大部分都是可逆的,在药物减停或对症治疗症状消失。本文统计的 8 篇文献中观察组出现的不良反应见表 1。

5 不同雷公藤制剂的异同

在糖尿病肾病的治疗中,雷公藤制剂用以解血瘀证,在我国糖尿病肾病中医辨证指南^[43]中有据可循。以往不少学者已证实雷公藤中药系列可用于治

疗原发性及继发性肾小球疾病,能有效降低尿白蛋白水平,保护肾脏功能。贾晓菲等^[44]观察早期糖尿病肾病 87 例和临床期糖尿病肾病 69 例队列,结果显示氯沙坦联合雷公藤多苷片组较单用氯沙坦组,尿蛋白下降明显,对血肌酐和尿素氮水平影响并不明显。对国内发表的 22 篇文献 1 414 例进行 meta 分析^[45]结果表明,雷公藤多甙可降低 DNⅣ期患者 24h 尿蛋白、升高血清白蛋白水平。但因雷公藤属传统制剂的不良反应限制了它在临床上的广泛应用。黄为钧等^[46]研究表明,对雷公藤治疗效果不佳的肾病患者,换用昆仙胶囊后仍能获益。

昆仙胶囊作为第三代的复方雷公藤制剂,增加了菟丝子、淫羊藿和枸杞子作为辅药配伍,拮抗了雷公藤的肝肾及生殖毒性,对心脏、血液、消化系统不会产生严重影响,患者可以耐受。与传统雷公藤制剂相比,这些不良反应发生概率较低、严重程度更轻微。

表 1 纳入文献中观察组出现的不良反应

临床表现	雷公藤多甙	雷公藤总苷	昆仙胶囊	小计	构成比(%)
消化系统					
胃肠道反应	5	—	5	10	23.80
肝功能异常	6	2	5	13	30.95
血液系统					
贫血	1	—	—	1	2.39
白细胞减少	5	2	—	7	16.67
生殖系统					
月经紊乱	1	—	1	2	4.76
性腺抑制	5	—	—	5	11.90
皮肤损害	—	—	1	1	2.39
其他	3	—	—	3	7.14
合计	26	4	12	42	100

—:无数据。

6 结 语

迄今为止,DN 是最具挑战性的肾脏疾病之一,在 2021 年《糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南》^[47]推荐,对于 2 型糖尿病肾脏疾病患者的治疗策略中,首选 ACEI/ARB 和 SGLT-2 抑制剂控制白蛋白尿。依据中医理论,DN 患者尿白蛋白的产生机制与肾络内的致病风密切相关^[46]。雷公藤制剂的核心成分属于祛风药,能有效地降低尿白蛋白、减轻足细胞损伤和保护肾功能。然而因雷公藤制剂的许多不良反应,临床工作中被谨慎使用,其疗效和安全性证据仍不充分,有待于开展高质量、大样本、多中心的临床对照研究;同样也需要更多的药理和毒理学实验来阐明雷公藤制剂的剂量-效应关系和毒性,以达到安全有效地控

制糖尿病肾病病情、减少并发症、提高患者生活质量和改善预后的目的。

参考文献

[1] DUAN J, WANG C, LIU D, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease and diabetic kidney disease in Chinese rural residents: a cross-sectional survey [J]. Sci Rep, 2019,9(1):10408.

[2] American Diabetes Association. 2. classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2021 [J]. Diabetes Care, 2021, 44(Suppl 1):S15-S33.

[3] REMUZZI G, RUGGENENTI P, PERNA A, et al. Continuum of renoprotection with losartan at all stages of type 2 diabetic nephropathy: a post hoc analysis of the RENAAL trial results [J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15 (12): 3117-3125.

[4] PERKOVIC V, JARDINE M J, NEAL B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy [J]. N Engl J Med, 2019, 380(24):2295-2306.

[5] WHEELER D C, STEFÁNSSON B V, JONGS N, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2021,9(1):22-31.

[6] KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease [J]. Kidney Int, 2020,98(4S):S1-S115.

[7] PERKOVIC V, DE ZEEUW D, MAHAFFEY K W, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018,6(9):691-704.

[8] WANNER C, INZUCCHI S E, LACHIN J M, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2016, 375(4):323-334.

- [9] HEERSPINK H, KARASIK A, THURESSON M, et al. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(1): 27-35.
- [10] VASILAKOU D, KARAGIANNIS T, ATHANASIADOU E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 159(4): 262-274.
- [11] HEERSPINK H, CHERNEY D. Clinical implications of an acute Dip in eGFR after SGLT2 inhibitor initiation[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2021, 16(8): 1278-1280.
- [12] MANN J F, SCHMIEDER R E, MCQUEEN M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in People at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial[J]. *Lancet*, 2008, 372(9638): 547-553.
- [13] FRIED L F, EMANUELE N, ZHANG J H, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(20): 1892-1903.
- [14] FADINI G P, BONORA B M, AVOGARO A. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA Adverse Event Reporting System[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(8): 1385-1389.
- [15] WIVIOTT S D, RAZ I, BONACA M P, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(4): 347-357.
- [16] NEAL B, PERKOVIC V, MAHAFFEY K W, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7): 644-657.
- [17] BAKRIS G L, AGARWAL R, ANKER S D, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23): 2219-2229.
- [18] HEERSPINK H, PARVING H H, ANDRESS D L, et al. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10184): 1937-1947.
- [19] LIU J, LEE J, SALAZAR H M, et al. Treatment of obesity with celastrol[J]. *Cell*, 2015, 161(5): 999-1011.
- [20] HAN F, WANG S, CHANG Y, et al. Triptolide prevents extracellular matrix accumulation in experimental diabetic kidney disease by targeting microRNA-137/Notch1 pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(3): 2225-2237.
- [21] 赵瑞萍, 陈卫东, 常保超, 等. 雷公藤总甙抑制糖尿病大鼠肾组织 MBL 及 MASP2 的表达并减轻肾损伤[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2017, 33(11): 1498-1503.
- [22] MA R, LIU L, LIU X, 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.
- [23] CHEN P, SHI Q, XU X, et al. Quercetin suppresses NF- κ B and MCP-1 expression in a high glucose-induced human mesangial cell proliferation model[J]. *Int J Mol Med*, 2012, 30(1): 119-125.
- [24] FARIA A, PERSAUD S J. Cardiac oxidative stress in diabetes: Mechanisms and therapeutic potential[J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 172: 50-62.
- [25] MEIGS J B, LARSON M G, FOX C S, et al. Association of oxidative stress, insulin resistance, and diabetes risk phenotypes - The framingham offspring study[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(10): 2529-2535.
- [26] FAKHRUDDIN S, ALANAZI W, JACKSON K E. Diabetes-Induced reactive Oxygen species: mechanism of their Generation and role in renal injury[J]. *J Diabetes Res*, 2017: 8379327.
- [27] SINGH D K, WINOCOUR P, FARRINGTON K. Oxidative stress in early diabetic nephropathy: fueling the fire[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7(3): 176-184.
- [28] MIYATA T, DE S C. Diabetic nephropathy: a disorder of Oxygen metabolism[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2010, 6(2): 83-95.
- [29] 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(01):139-146.
- [30] RUI D, LIN X, NING X X, et al. Hypoxia-induced Bmi1 promotes renal tubular epithelial cell - mesenchymal transition and renal fibrosis via PI3K/Akt signal[J]. Mol Biol Cell, 2014,25(17):2650-2659.
- [31] YANG W, LI X, QI S, et al. lncRNA H19 is involved in TGF- β 1-induced epithelial to mesenchymal transition in bovine epithelial cells through PI3K/AKT Signaling Pathway [J]. Peer J, 2017,5:e3950.
- [32] MA M, CHEN X Y, LI B, et al. Melatonin protects premature ovarian insufficiency induced by tripterygium glycosides: role of SIRT1[J]. Am J Transl Res, 2017,9(4):1580-1602.
- [33] 陆伟光. 应用雷公藤多甙治疗糖尿病肾病的观察与临床评价[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019,19(88):24-25.
- [34] 蒋佳伟, 吴戈青. 观察雷公藤多甙治疗糖尿病肾病患者的长期疗效[J]. 系统医学, 2020,5(17):59-61.
- [35] 王艳锋. 雷公藤多甙联合前列地尔治疗糖尿病肾病患者的疗效分析[J]. 实用临床医药杂志, 2021,25(16):65-69.
- [36] 何菊美. 雷公藤多甙片联合贝那普利治疗糖尿病肾病蛋白尿的效果[J]. 广东医学, 2016,37(z2):212-213.
- [37] 屠伟平. 雷公藤总苷联合前列地尔治疗Ⅲ、Ⅳ期糖尿病肾病临床观察[J]. 中国乡村医药, 2013,20(22):8-10.
- [38] 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.
- [39] 郭健敏, 黄远铿, 雷夏凌, 等. 雷公藤多苷对雄性 SD 大鼠生殖系统损伤的动态变化及其可能机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2018,32(6):469-476.
- [40] 徐志, 虞飞燕, 范贤斌, 等. 雷公藤多苷致再生障碍性贫血 2 例报道[J]. 浙江中西医结合杂志, 2005(11):47-48.
- [41] 李华, 汤纳平, 马璟, 等. 雷公藤多甙对 Beagle 犬心脏毒性初探[J]. 世界临床药物, 2011,32(4):219-223.
- [42] 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脏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.
- [43] 刘倩, 尹智炜, 段姝伟, 等. 糖尿病肾病中医辨证指南发展及应用[J/CD]. 中华肾病研究电子杂志, 2018,7(2):91-93.
- [44] 贾晓菲, 吴睿. 氯沙坦联合雷公藤多苷片治疗糖尿病肾病的临床观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018,18(86):168.
- [45] REN D, ZUO C, XU G. Clinical efficacy and safety of Tripterygium wilfordii Hook in the treatment of diabetic kidney disease stage IV: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Medicine (Baltimore), 2019,98(11):e14604.
- [46] 黄为钧, 赵进喜, 王世东, 等. 基于“伏邪学说”试论糖尿病肾病的发病机制[J]. 中华中医药杂志, 2016,31(11):4428-4430.
- [47] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. 中华肾脏病杂志, 2021,37(3):255-304.

(收稿日期:2021-10-22 修回日期:2022-02-11)