

# 黄连在糖尿病及相关肾脏疾病治疗中的效用机制研究

吴芳莹<sup>1</sup>, 魏军平<sup>2</sup>

(1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 中国中医科学院广安门医院)

**[摘要]** 目的 糖尿病肾病作为糖尿病的并发症, 严重影响到糖尿病患者预后和生存质量。中医扶正祛邪的思想在糖尿病相关肾脏疾病的治疗中有一定优势, 因此关于糖尿病肾病中医病因病机、辨证论治的文献颇多。而古今运用中药黄连治疗糖尿病的经验非常丰富, 为中医药干预糖尿病肾病提供了新的思路。本文通过网络药理学, 预测中药黄连针对糖尿病及糖尿病肾病的潜在效用机制, 以探讨中药黄连在糖尿病及相关肾脏疾病治疗中的有效性。

**[关键词]** 糖尿病肾病; 黄连属; 药理学现象; 扶正祛邪

DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2020.03.035

## Study on the utility mechanism of *Coptidis Rhizoma* in the treatment of diabetes and related kidney diseases

Wu Fangying\*, Wei Junping(\* Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Corresponding author: Wei Junping, Email: weijunping@126.com

**[Abstract]** Diabetic nephropathy is one of the most prevalent complications of diabetes, which severely affects the prognosis and quality of life of patients with diabetes. Traditional Chinese Medicine possesses certain advantages in the treatment of diabetic nephropathy. Therefore, there are many literatures on the etiology and pathogenesis of diabetic nephropathy. Treating diabetes with *Coptidis Rhizoma* is very experienced. It provides a new idea for the intervention of traditional Chinese medicine in diabetic nephropathy. This article predicts the effectiveness and potential mechanism of Chinese medicine *Coptidis Rhizoma* in the diabetes and related kidney disease on the basis of network pharmacology.

**[Keywords]** Diabetic nephropathies; *Coptis*; Pharmacological phenomena; Strength Resist Eliminate Pathog

全球共有超过4亿的糖尿病(DM)患者, 而我国20到79岁人群中约有1.16亿糖尿病患者<sup>[1]</sup>。糖尿病对国家医疗支出及患者个人生活质量造成很大负担, 如果发生糖尿病相关肾病(DKD), 负担会剧增。欧美发达国家25%~36%的患者罹患DKD, 并且发病率仍在不断上升<sup>[1]</sup>。DKD病名源于糖尿病肾病(DN)。随着人们对于疾病认知的不断深入, 将DN等同于需要病理确诊的糖尿病肾小球病(DG)。同时, 大量病理活检发现8%~81%的DN患者的病理诊断为非糖尿病肾病(NDRD)<sup>[2]</sup>。因此, 提出了DKD的概念, 假设患者的肾脏病源于糖尿病<sup>[3]</sup>, 但糖尿病合并慢性肾脏病者不一定是DKD<sup>[2]</sup>。我国糖尿病发病率全球最高, 据评估约有超过2000万DKD患者, 其中60.5%的患者维持在尿蛋白轻度升高的状态<sup>[4]</sup>, 中医药在改善患者生存质量上优势明显, 中西并重、积极干预对DKD患者的生存预

期与生活质量均有重要意义。

## 1 糖尿病及相关肾脏疾病中医认识

糖尿病肾病的中医疗效有大量临床报告, 有肾脏病专科医生如戴氏分期论治, 早期以“健脾益气、养阴固肾”为主法, 中后期以“益气活血、利湿降浊”为主法, 晚期以“调理脾胃、舒畅气机”为主法, 并且提出明辨成因及兼而论治<sup>[5]</sup>; 饶氏从“燥火桀骜, 灼脾伤肾”和“伤阴耗气, 络瘀浊生”两种大体病因病机论治早期DKD, 提出“控制血糖、血压、蛋白尿等指标不是唯一目的”, 应避免“DKD孤岛式管理”, 避免因中焦浊毒等原因导致的心脑血管并发症而影响患者预期寿命及生活质量<sup>[6]</sup>。而从内分泌专科角度而言, 也颇有临床经验值得借鉴, 全氏<sup>[7]</sup>认为DKD有“脾瘵肾病”和“消渴肾病”之不同, 病因病机分为“郁热、虚”和“气阴两虚”。同时其认为自古至今中医运用黄连治糖尿病(消渴)颇多, 以清热燥

作者简介: 吴芳莹, 硕士研究生, Email: 646032767@qq.com

通信作者: 魏军平, 主任医师, 博士研究生导师, Email: weijunping@126.com

湿见长之黄连为主药的经方,针对糖尿病的中满内热核心病机及郁热虚损各阶段病理特点,以大黄黄连泻心汤、葛根苓连汤、小陷胸汤运用于糖尿病的初期热的阶段,干姜黄芩黄连人参汤、半夏泻心汤、乌梅丸运用于糖尿病的中期虚实夹杂阶段,均取得较好疗效<sup>[8]</sup>。

## 2 从网络药理学角度探讨黄连的治疗效用机制

然而,中药黄连对 DM 和 DKD 治疗作用的分子机制及信号通路的阐述较为缺乏,本研究运用网络药理学(Network pharmacology)<sup>[9]</sup>提出预测性结论,为临床及药物研发提供可靠思路。研究中,具体运用 TCMSp 数据库、GeneCards 数据库进行中药有效成分、中药靶点、疾病靶点的获取;运用 Cytoscape 进行调控网络构建;利用 String 数据库进行 PPI 网络构建;并进行 GO 功能、KEGG 通路分析。以上述方法,构建黄连与作用靶点和疾病等之间的相互作用网络,从而来探讨药物黄连对糖尿病以及 DKD 的潜在可能效用机制。

通过 TCMSp 数据库对黄连(Coptidis Rhizoma)进行有效成分及对应作用靶点筛选,有效成分筛选标准为口服生物利用度(OB)≥30%且类药性(DL)≥0.18;后者按照上述条件下有效成分筛选相关的作用靶点<sup>[10]</sup>,分别得到 14 个有效成分和 129 个作用靶点。通过 GeneCards 数据库以关键词“Diabetes”“Diabetic Kidney Disease”“Diabetic Nephropathy”“Diabetic Glomerulopathy”“non-diabetic renal diseases”检索,共得到 12 046 个疾病靶点。

得到以上资料后,运用 R 语言对作用靶点和疾病基因靶点取交集,结果表示黄连对于糖尿病及相关肾脏疾病的作用靶点共有 87 个。

绘制“黄连-有效成分-靶点-糖尿病及相关肾脏疾病”关系,得到 71 个作用靶点与中药黄连 9 种有效成分的关系(图 1)。图中各节点之间的连接线段表示其联系,“黄连有效成分”与“疾病基因靶点”之间的连线密集程度提示有效成分与疾病靶点之间的关联性,图 1 表明槲皮素(quercetin)是黄连中与疾病治疗靶点关联最密切的有效成分。槲皮素作为黄酮类化合物,其本身具备的保护血管内皮、抗氧化、抗炎等药理作用<sup>[11-13]</sup>,对糖尿病及相关肾脏疾病的治疗价值明显。而在流行病学研究中,也证实了槲皮素的摄入量与 2 型糖尿病患病率存在显著负相关关系,提示槲皮素对某些糖尿病患者可能存在保护作用<sup>[14]</sup>。通过网络关系图预测的这一结论

获得诸多研究证实,网络药理学的预测结果具有现实意义。关系图中其他有效成分对于此类疾病同样具有确切的药理作用,并且被多个研究证实,在此不加以赘述。

中药黄连有效成分作用于 DM 及 DKD 等类疾病的作用靶点关系进一步可以运用于 STRING 数据库分析,以人类蛋白组为条件,可得到黄连作用靶点与疾病靶点的蛋白互相作用关系图(关联置信度 0.900,如图 2)。图中表明了 87 个相关疾病靶点基因蛋白产物的相互作用,其中:节点表明某种蛋白产物;连线表明可互相作用;线条颜色表明证实此互相作用的证据类型(文本挖掘、实验、数据库等来源)。这揭示了中药黄连治疗糖尿病及相关肾脏疾病的分子作用机制,为进一步分析其作用通路提供数据,同时也为药物研发提供发现新靶点的可能性。

根据图 2 的蛋白产物互相作用数据,预测出黄连治疗糖尿病及相关肾脏疾病发挥治疗作用的基因靶点;进一步通过 GO 和 KEGG 基因组学数据库分析,发现黄连通过调整晚期糖基化终末产物及其受体系统(AGEs-RAGE 通路)产物的表达,从而发挥对 DM 及相关肾脏疾病的治疗作用。检索、对比不同靶点在各个信号通路的作用后得知,黄连对于糖尿病及相关肾脏疾病的治疗作用,其影响体现在以下几方面:①肾小球系膜扩张,②血管形成,③炎症,④血管内皮事件(血栓形成及动脉粥样硬化),⑤细胞凋亡,⑥肾体积增大。总体而言,中药黄连对于糖尿病及相关肾脏疾病的治疗作用不仅仅体现在已被广泛证实的降糖作用上。其中部分结论已经得到动物实验支持,研究证实了黄连的有效成分可以保护肾脏的结构和功能,并且抑制系膜细胞的增生以保护足细胞——即通过对这一信号通路的调节,中药黄连不仅可以减少动物模型的肾脏损伤,也可以对其肾脏的形态学损害起到修复作用<sup>[15]</sup>。

## 3 讨论

糖尿病自古就可见于中医药文献中,古文献中“消渴”并不完全等同于“糖尿病”。魏军平也曾撰文提出观点,认为消渴阴虚燥热证可能与现代 1 型糖尿病(T1DM)类似,而 2 型糖尿病(T2DM)病机复杂,临床不应受制于阴虚为本、燥热为标的局限认识,消渴不能反映现代糖尿病的全部<sup>[16]</sup>——因此遣方用药、研究探索时不必完全拘泥于古法。古代文献中无 DKD 相似症状及证候记载,然而日益增多的糖尿病相关肾脏疾病患者寻求中医药干预,提示中

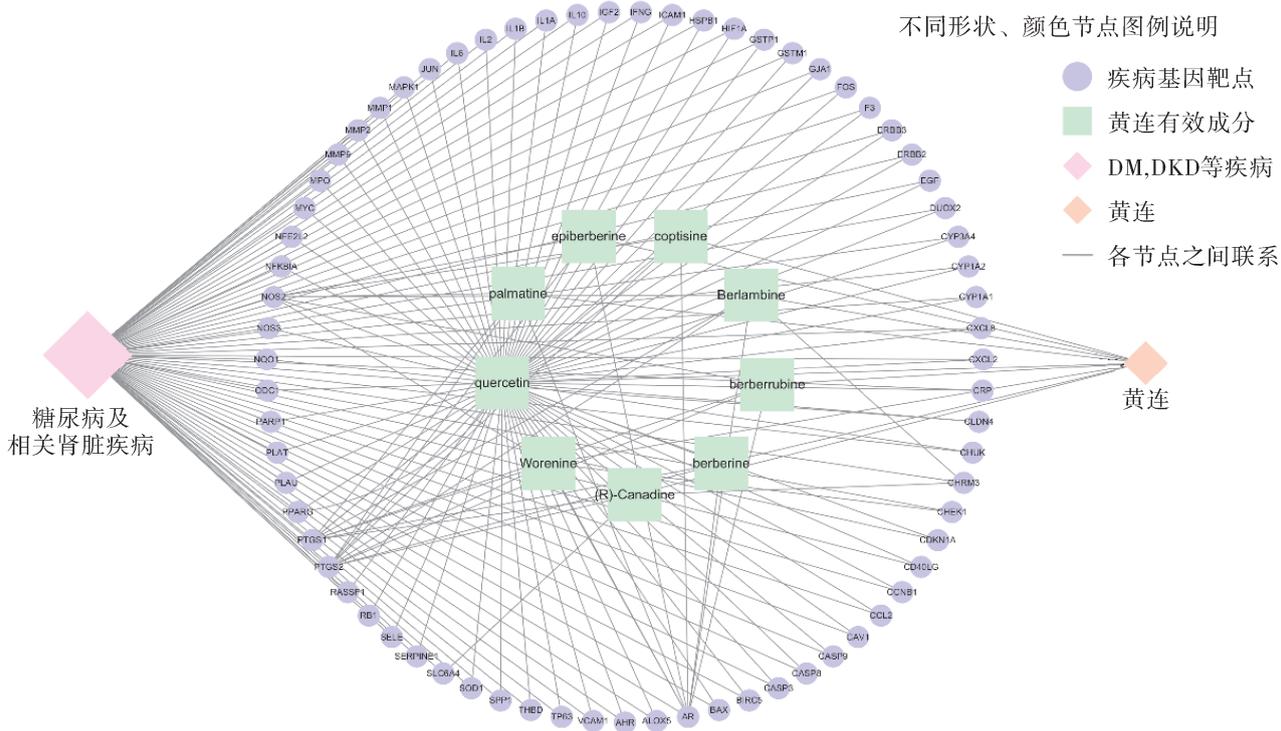


图1 黄连-有效成分-靶点-糖尿病及相关肾脏疾病关系图

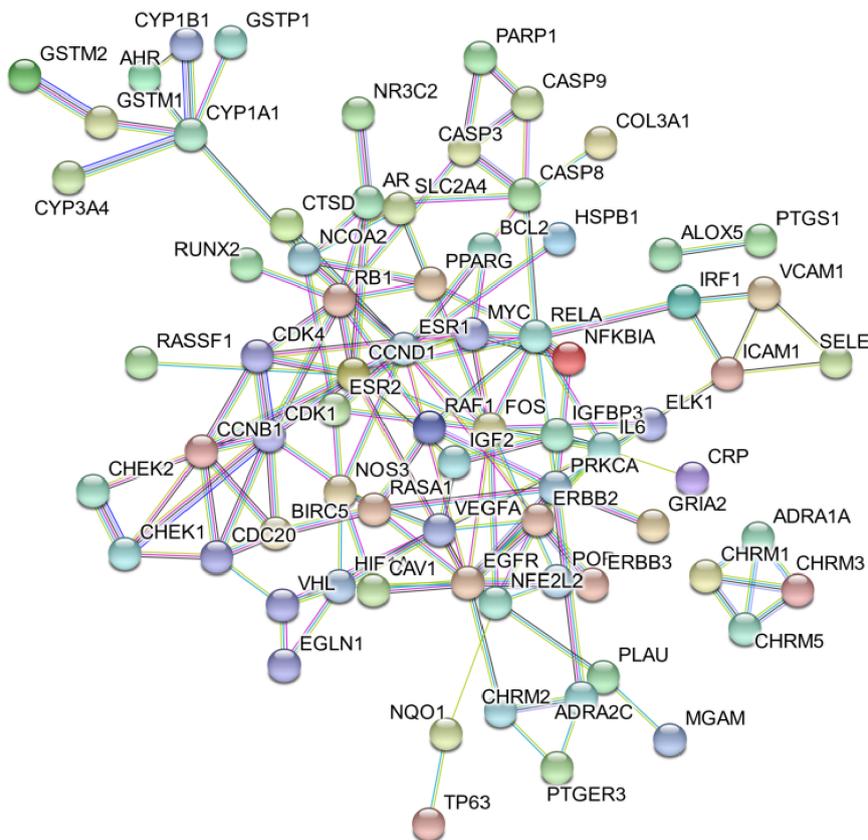


图2 糖尿病及相关肾脏疾病基因蛋白产物与黄连互作用关系图

医应当从临床出发,谨慎钻研探索。虽然目前已经有一定数量的文献,报道中医药在糖尿病相关肾脏疾病治疗中的效果,但是仍然需要高质量的临床试验,作为有说服力的临床证据以阐述中医药的诊疗地位并且证明有效性及安全性。目前的文献中,仍存在 DKD、DN、DG 等基础概念混淆,需要进一步厘清,逻辑梳理顺畅后方可以在理论上追求进步。此外,随着时代发展,患者的生活方式改变巨大,医生的诊疗目标也随之有所改变。因此,中医药对于糖尿病及相关肾脏疾病的治疗思路应该着重于中西医配合;致力于阻止疾病进展和提高患者生活质量;精研于临床以求总结出有确切疗效的经验。本研究预测出的分子作用机制,提示了中药黄连治疗糖尿病的关键药理作用是影响晚期糖化终产物(AGEs)-晚期糖化终产物受体(RAGE)受体系统的表达。AGEs 是在复杂病理生理情况下产生的复合物,其过度合成和积累可以导致机体组织、器官发生病理变化<sup>[17]</sup>;RAGE 是 AGEs 一种重要的受体,其表达过量会加重糖尿病相关肾脏疾病的程度并加快其发生速度<sup>[18]</sup>,RAGE 分布于肾脏足细胞、系膜细胞和近曲小管等细胞内<sup>[15]</sup>,而 AGEs 和 RAGE 过度结合会使细胞内氧化应激反应过度发生,从而对细胞、组织及器官的损害更大。因此,AGEs-RAGE 受体系统介导的信号通路在慢性肾脏疾病病理过程中,起到调控肾组织炎症的作用<sup>[19]</sup>。动物体内实验证实,高血糖水平可以诱导 AGEs 产生,而 RAGE 的表达也会随之提升。中药黄连的有效成分可以间接降低 AGEs 的表达,从而降低 RAGE 的表达,进一步减少 AGEs 与 RAGE 的过度结合。然而,中药黄连的有效成分并不能降低已经存在于组织内的 AGEs,这提示中药黄连干预糖尿病相关肾脏疾病的时机越早,其治疗意义就更大——证明了中医药适合尽早干预糖尿病治疗,以预防并发症尤其是相关肾脏疾病的发生和进展。

### 参考文献

[1] INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas[EB/OL]. 9th edition. Brussels: International Diabetes Federation, 2019: 86, 152-153. [2020-03-21]. <https://www.diabetesatlas.org>.

[2] 王丽,饶向荣. 对糖尿病肾脏病的认识及中医药临床研究现状的思考[J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(1):102-106.

[3] KDOQI. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney

disease[J]. Am J Kidney Dis, 2007, 49(2 Suppl 2): S152-S154.

[4] ZHANG L, LONG J, JIANG W, et al. Trends in chronic kidney disease in China[J]. N Engl J Med, 2016, 375(9):905-906.

[5] 潘满立,饶向荣. 戴希文治疗糖尿病肾病临证经验[J]. 中国中医药信息杂志,2009,16(5):85-86.

[6] 袁博,陈贤家,饶向荣. 饶向荣治疗早期糖尿病肾病经验[J]. 中国中医药信息杂志,2018,25(11):109-111.

[7] 仝小林,周强,赵林华,等. 糖尿病肾病的中医辨治经验[J]. 中华中医药杂志,2014,29(1):144-146.

[8] 仝小林. 黄连为主药系列经方在糖尿病辨治中的运用[J]. 中医杂志,2013,54(3):209-211.

[9] HOPKINS A L. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery[J]. Nat Chem Biol, 2008, 4(11):682-690.

[10] RU J L, LI P, WANG J N, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. J Cheminformatics, 2014, 6(1):13.

[11] 林蓉,刘俊田,李旭,等. 槲皮素对血管内皮细胞损伤的保护作用[J]. 中国循环杂志,2000,15(5):304-305.

[12] 黄慧,王昌明,阳耀忠,等. 槲皮素对血小板衍生生长因子诱导的血管平滑肌细胞酪氨酸磷酸化蛋白表达的影响[J]. 中国循环杂志,1999,14(1):55-56.

[13] 王崇道,强亦忠,劳动华,等. 槲皮素抗氧化和清除自由基的作用[J]. 苏州医学院学报,1999,19(7):767-768.

[14] 姚站馨. 膳食槲皮素摄入量与 2 型糖尿病患病率的关联分析[D]. 北京:军事科学院,2018.

[15] 邱原野. 小檗碱对糖尿病肾病大鼠的肾脏保护作用以及对大鼠肾脏 AGEs-RAGE 信号通路的影响[D]. 合肥:安徽医科大学,2017.

[16] 魏军平,柏力荀,魏璠. 浅论“消渴”与糖尿病名候疏义[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2019,21(0):54-58.

[17] NIWA T. Dialysis-related amyloidosis: pathogenesis focusing on AGE modification[J]. Semin Dialysis, 2001, 14(2):123-126.

[18] YAMAMOTO Y, KATO I, DOI T, et al. Development and prevention of advanced diabetic nephropathy in RAGE-overexpressing mice[J]. J Clin Invest, 2001, 108(2):261-268.

[19] QING Z, YIGANG W, CHAOJUN W, et al. Regulatory mechanism of p38MAPK signaling pathway on renal tissue inflammation in chronic kidney disease and interventional effect of traditional Chinese medicine[J]. China J Chin Mater Med, 2012, 37(12):1700-1744.