

芪参益气滴丸对糖尿病早期肾病患者血 SSA、IL-6 及 TNF- α 的影响

卿照前¹ 王松涛¹ 张国强² 谭秦湘³

(1 长沙市中医医院中医内科,长沙,410100; 2 广州医科大学附属乐从医院麻醉科,广州,528315;

3 深圳龙岗区中医院肾内科,深圳,518000)

摘要 目的:探讨芪参益气滴丸对糖尿病早期肾病患者血清淀粉样蛋白(SSA)、白介素-6(IL-6)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平的影响。方法:回顾性分析2012年9月至2015年12月期间长沙市中医医院确诊治疗的糖尿病早期肾病患者100例,依据治疗方法分为滴丸组和基础组,每组50例,基础组患者给予常规饮食控制、胰岛素降糖等基础治疗,滴丸组患者在此基础上给予500 mg 芪参益气滴丸治疗,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 SSA、IL-6 及 TNF- α 水平,随访6个月,统计分析所有患者治疗前后上述指标水平、治疗前、治疗后1、3、6个月尿 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、尿白蛋白排泄率(UAER)和不良反应发生情况。结果:滴丸组患者治疗后血清 SSA、IL-6 及 TNF- α 水平明显低于基础组,差异有统计学意义($P < 0.05$);滴丸组患者治疗后1、3、6个月 β_2 -MG、UAER水平低于基础组,差异有统计学意义($P < 0.05$);滴丸组和基础组患者均无不良反应发生。结论:芪参益气滴丸可有效改善糖尿病早期肾病患者炎症反应状态,减少患者尿蛋白的排出,且具有良好的安全性,值得临床作进一步推广。

关键词 芪参益气滴丸;糖尿病;早期肾病

Effect of Ginseng and Astragalus Qi-Replenishing Drop Pill on Early Diabetic Nephropathy Patients' SSA, IL-6 and TNF- α levels

Qing Zhaoqian¹, Wang Songtao¹, Zhang Guoqiang², Tan Qinxiang³

(1 Changsha Hospital of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410100, China; 2 Affiliated Lecong Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 528315, China; 3 Nephrology of Longgang Central Hospital in Shenzhen, Shenzhen 518000, China)

Abstract Objective: To discuss the effect of Ginseng and Astragalus Qi-Replenishing Drop Pill on early diabetic nephropathy patients' serum amyloid protein(SSA), interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels. **Methods:** Early diabetic nephropathy 100 patients were retrospectively analyzed from September 2012 to December 2015 in our Hospitals. According to the treatment, all patients were divided into pill group and control group, 50 cases in each group, control group patients were given regular diet control, insulin hypoglycemic therapy. On its basis, the pill group were given 500 mg of Ginseng and Astragalus Qi-Replenishing Drop Pill. The enzyme-linked immunosorbent (ELISA) was used to detect serum SSA, IL-6 and TNF- α level, followed up for 6 months. All patients' index levels, before and after treatment 1, 3, 6 months' urine beta 2 microglobulin (β_2 -MG), urinary albumin excretion rate (UAER) and adverse reactions were observed. **Results:** After the treatment, the pill group's serum SSA, IL-6 and TNF- α level were significantly lower than the control group ($P < 0.05$); Pill group patients' 1, 3, 6 months β_2 -MG, UAER levels were significantly lower than the control group ($P < 0.05$); Pill group and control group had no adverse reactions. **Conclusion:** Ginseng and Astragalus Qi-Replenishing Drop Pill can effectively improve the inflammatory state in patients with early diabetic nephropathy, reduce the excretion of urine albumin of patients with safety, which is worthy of further clinical promotion.

Key Words Ginseng and Astragalus Qi-Replenishing Drop Pill; Diabetes; Early stage Nephropathy

中图分类号:R255.4 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.12.035

2型糖尿病是一组以高血糖为特征的代谢性疾病,导致眼、肾、心脏、血管、神经等组织的慢性损害、功能障碍,其中糖尿病肾病是其最常见的并发症之一,由于其存在复杂的代谢紊乱,一旦发展到终末期肾脏病,可显著增加其治疗难度,严重影响患者的健

康和预后^[1]。目前,糖尿病早期肾病采用药物(如厄贝沙坦等)、饮食疗法等方式进行治疗,可有效控制血糖和缓解机体内的组织损伤,但临床上尚未有统一的用药标准,不同药物间疗效存在差异,故选择合理有效的治疗方案具有重要的临床意义^[2-3]。对此,

基金项目:长沙市科技局资助项目(编号:K0902133-31)

作者简介:卿照前(1961.11—),男,本科,主任医师,研究方向:中医内科,Tel:(0731)85259145,E-mail:hfang@csu.edu.cn

通信作者:谭秦湘(1975.05—),女,医学博士,副主任医师,研究方向:中医肾内科,E-mail:3546643@qq.com

本研究通过给予患者芪参益气滴丸治疗,探讨其对患者疗效、血清 SSA、IL-6 及 TNF- α 等影响,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2012 年 9 月至 2015 年 12 月期间长沙市中医医院确诊治疗的糖尿病早期肾病患者 100 例,依据治疗方法分为滴丸组和基础组,每组 50 例,滴丸组中男 32 例,女 18 例,年龄 42~76 岁,平均年龄(57.96 \pm 11.47)岁,病程 4~14 年,平均病程(7.58 \pm 2.73)年,基础组中男 30 例,女 20 例,年龄 43~76 岁,平均年龄(58.36 \pm 11.71)岁,病程 4~15 年,平均病程(7.82 \pm 2.81)年,2 组患者在性别、年龄、病程等资料上比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:1)经临床症状、病史、血尿常规、CT 或超声检查等证实 2 型糖尿病且有早期肾病^[4];2)治疗前 3 个月内无糖皮质激素、抗感染、抗菌、抗炎等药物治疗史;3)患者或其家属签署知情同意书。排除标准:1)伴有脑、胃、肺等重要器官严重性疾病;2)有血液系统严重性疾病;3)本次治疗药物过敏史。

1.3 治疗方法 基础组患者给予常规疾病知识宣教、运动指导、饮食控制指导、胰岛素(江苏万邦生化医药股份有限公司生产,国药准字 H20033636,规格:3 mL:300 单位)降糖等基础治疗,其中胰岛素通过皮下注射方式进行给药,把血糖控制在空腹血糖<7.8 mmol/L,餐后 2 h 血糖<11.1 mmol/L,糖化血红蛋白<7.5%,厄贝沙坦(扬子江药业集团北京海燕药业有限公司生产,国药准字 H20100164,规格:75 mg)口服,150 mg/次,1 次/d,持续 3 个月,滴丸组

患者在此基础上给予芪参益气滴丸(天士力制药集团股份有限公司生产,国药准字 Z20113048,规格:每 38 丸重 1 g:0.52 g/袋)治疗,口服,500 mg/次,3 次/d,持续 3 个月。

1.4 指标观察和检测^[5] 所有患者均采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 SSA、IL-6 及 TNF- α 水平,即患者治疗前、治疗 6 个月后给予早晨空腹处理,抽取左上臂静脉血 6 mL 置入无菌抗凝试管中,常规棉签止血后将血液样本离心(3 000 r/min,持续 10 min)分离血清,取上清液平均分别置入无菌试管 A(用于 SSA 检测)、B(用于 IL-6 检测)、C(用于 TNF- α 检测)并通过 ELISA 法进行检测,试剂盒均购自上海润裕生物科技有限公司,所有操作均依据说明书相关规定进行,同时通过电话、复诊等方式进行为 6 个月期的随访,统计分析所有患者治疗前后上述指标水平、治疗前、治疗后 1、3、6 个月 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、尿白蛋白排泄率(UAER)和不良反应发生情况,其中不良反应主要包括头痛、眩晕、心悸、咳嗽等, β_2 -MG、UAER 检测方法为患者留 24 h 尿,采用放射免疫法测定尿微量白蛋白和 β_2 -MG,试剂盒均购自上海拜力生物科技有限公司,并计算 UAER。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件处理数据,计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后血清 SSA、IL-6 及 TNF- α 水平比较 滴丸组患者治疗后血清 SSA、IL-6 及 TNF- α 水平明显低于基础组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者治疗前后血清 SSA、IL-6 及 TNF- α 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	SSA(μ g/L)		IL-6(pg/mL)		TNF- α (ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
基础组	50	17.58 \pm 3.24	12.18 \pm 2.81	330.47 \pm 46.21	243.16 \pm 36.17	4.15 \pm 0.87	3.52 \pm 0.72
滴丸组	50	17.25 \pm 3.20	9.03 \pm 2.54	326.41 \pm 44.87	197.55 \pm 30.24	4.12 \pm 0.85	2.88 \pm 0.66
t		0.628	3.244	0.261	2.673	0.724	3.867
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.2 2 组患者治疗前后各时段 β_2 -MG、UAER 水平比较 治疗前,滴丸组和基础组患者 β_2 -MG、UAER 水平基本相同,差异无统计学意义($P<0.05$),滴丸组患者治疗后 1、3、6 个月 β_2 -MG、UAER 水平低于基础组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2、表 3。

2.3 不良反应发生情况 滴丸组和基础组患者均

无不良反应发生。

表 2 2 组患者治疗前后各时段 β_2 -MG 水平比较(μ g/L)

组别	例数	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
基础组	50	376.46 \pm 84.13	285.12 \pm 72.46	274.46 \pm 68.24	265.47 \pm 62.74
滴丸组	50	379.48 \pm 85.76	234.16 \pm 63.48	203.65 \pm 59.15	187.82 \pm 56.27
t		0.416	3.281	3.512	4.273
P		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表3 2组患者治疗前后各时段 UAER 水平比较($\mu\text{g}/\text{min}$)

组别	例数	治疗前	治疗后1个月	治疗后3个月	治疗后6个月
基础组	50	168.45 ± 46.82	146.13 ± 38.13	126.24 ± 35.47	102.16 ± 27.49
滴丸组	50	165.23 ± 45.21	123.57 ± 32.47	92.14 ± 26.42	63.18 ± 22.04
<i>t</i>		0.465	3.362	4.172	5.634
<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

糖尿病是临床上常见的慢性内分泌疾病,长期存在的高血糖易导致心、肾等组织的损伤,其中糖尿病肾病是其最常见的并发症之一,其临床治疗多采用药物治疗,可有效控制患者的病情。近年来,随着人们生活、饮食、环境等发生变化,糖尿病的发生逐渐增加,其并发早期肾病的患者也随之上升,其临床治疗也逐渐受到人们的关注^[6-7]。

SSA、IL-6 及 TNF- α 是肾脏损伤中重要的参与因子,SSA 可刺激多种免疫活细胞,产生大量炎症细胞因子和其他多种细胞因子,如 IL-6 及 TNF- α ,前者可刺激系膜产生氧自由基,使过氧化脂质代谢产物增多,造成内皮细胞和组织细胞的损伤而引起蛋白尿,后者则可通过激活核转录因子 NF-KB 信号通路促进炎症反应信号放大,增强机体的氧化应激反应而损伤肾小球,使其滤过屏障受损,导致蛋白尿产生,最终导致糖尿病早期肾病的发生^[8-9]。而岳峥峰等^[10-11]研究表明,糖尿病肾病属于中医学“消渴”“尿浊”等范畴,由体内阴虚燥热、气阴两虚、消渴日久、阴损耗气致肾气虚损、血行不畅而瘀阻肾络、肾失封藏固涩而成,而芪参益气滴丸是一种中药制剂,具有益气通脉、活血止痛等功效,用于糖尿病肾病可达调理肾气、协调阴阳之功,从而达治疗患者的作用。对此,本研究通过给予患者芪参益气滴丸治疗,发现滴丸组患者治疗后血清 SSA、IL-6 及 TNF- α 、治疗后 1、3、6 个月 β 2-MG、UAER 水平明显低于基础组,表明该疗法可有效改善患者炎症反应状态,减少患者尿蛋白的排出。本研究结果提示在治疗过程中,饮食控制、胰岛素等基础治疗可有效控制患者的血糖水平,而糖尿病肾病早期,阴虚为本而涉及肝肾,消渴日久而阴损耗气,以致肾气虚损、气虚运血无力、血行不畅而瘀阻肾络、肾失封藏固涩而成,本病之特征为本虚标实、虚实夹杂、气虚血瘀,故对症以补气行气、活血化瘀、养阴通脉方可治愈之^[12-13]。芪参益气滴丸的成分为黄芪、丹参、三七、降香油,黄芪为补气要药,具有补中益气、止汗、利水消肿、除毒生肌之功效,益气以助血行,丹参和降香油共奏行气活血之效,前者具有活血祛瘀、通经止痛、清心除烦、

凉血消痈之功效,后者于《本经逢原》中表述:降真香色赤、入血分而下降,内服能行血破瘀,外涂可止血定痛,故其具有理气止痛、化瘀止血之功效,三七具活血化瘀、通络止痛之功,于《本草从新》中表述:散血定痛、治吐血衄血、血痢血崩、目赤痈肿,因而诸药共奏益气通脉、活血行气之功,全方阴阳互补、通补兼施之效^[14-17]。

因此,我们认为在芪参益气滴丸治疗过程中,基础治疗可有效缓解患者的临床症状,厄贝沙坦可有效改善患者肾脏内微血管环境,起保护肾组织的作用,而益气滴丸可能通过加强患者肾脏血液循环和调节机体代谢,降低血液黏度、扩张血管、抑制血小板聚集核释放、抗血栓形成和改善微循环,修复损伤的血管内皮细胞,消除尿蛋白、抗凝、抗血栓,进而改善血脂代谢及增强纤溶活性,继而降低 β 2-MG、UAER 水平,提高机体的适应性,增强了对糖尿病肾病相关炎症反应因子清除效率及其导致的肾脏损伤的抑制,继而降低血清 SSA、IL-6 及 TNF- α 水平,最终达改善肾脏供血、保护肾脏的功能和促进肾脏功能的恢复的作用,且本次研究中,所有患者均未发生不良反应,提示该治疗方案在遵从用法用量的条件下,无增加患者不良反应发生的风险,具有良好的安全性。

综上所述,芪参益气滴丸可有效改善糖尿病早期肾病患者炎症反应状态,减少患者尿蛋白的排出,且具有良好的安全性,值得临床进一步推广。

参考文献

- [1] Tachibana H, Ogawa D, Matsushita Y, et al. Activation of liver X receptor inhibits osteopontin and ameliorates diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(11): 1835-1846.
- [2] 孙亚茹, 李真, 符宇, 等. 复方丹参滴丸联合舒洛地特软胶囊治疗糖尿病肾病IV期的临床观察[J]. 中国医药科学, 2016, 6(7): 102-104.
- [3] Jha JC, Gray SP, Barit D, et al. Genetic targeting or pharmacologic inhibition of NADPH oxidase nox4 provides renoprotection in long-term diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2014, 25(6): 1237-1254.
- [4] 易建, 万幼云, 徐晓晴. 两种透析方法治疗终末期糖尿病肾病前后患者血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶-9 水平变化[J]. 微循环学杂志, 2016, 26(2): 49-52.
- [5] Tak E, Ridyard D, Kim JH, et al. CD73-dependent generation of adenosine and endothelial Adora2b signaling attenuate diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2014, 25(3): 547-563.
- [6] 岳玉和, 王丽, 刘文军. 平糖益肾汤联合厄贝沙坦治疗早期糖尿病肾病患者疗效研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(5): 195-197.

(下接第 2664 页)

[6] Briggs R, O' Neill D. Chronic stroke disease [J]. Br J Hosp Med (Lond), 2016, 77(5) : C66-C69.

[7] Schur P, Luft A. Stroke from the Perspective of Neurologists (Part 1) : Update in the Acute Diagnosis [J]. Praxis (Bern 1994), 2016, 105(9) : 499-503.

[8] Dadjou Y, Kermani-Alghoraishi M, Sadeghi M, et al. The impact of health-related quality of life on the incidence of ischaemic heart disease and stroke; a cohort study in an Iranian population [J]. Acta Cardiol, 2016, 71(2) : 221-226.

[9] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 [S]. 中国全科医学, 2011, 14(35) : 4013-4017.

[10] 湖北中医杂志社. 中医内科病证诊断疗效标准(一) [S]. 湖北中医杂志, 2002, 24(2) : 封三.

[11] 国家中医药管理局脑病急症协作组. 中风病诊断与疗效评定标准(试行) [S]. 北京中医药大学学报, 1996, 19(1) : 55-56.

[12] Chen X, Fang J, Shang Y, et al. Acupuncture combined with western medication for mild cognitive disorder after stroke; a randomized controlled trial [J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion, 2016, 36(4) : 337-341.

[13] Sahara N, Kuwashiro T, Okada Y. Cerebral infarction and transient ischemic attack [J]. Nihon Rinsho, 2016, 74(4) : 666-670.

[14] Feng S, Cao S, Du S, et al. Acupuncture combined with swallowing

training for post-stroke dysphagia; a randomized controlled trial [J]. Chinese Acupuncture and Moxibustion, 2016, 36(4) : 347-350.

[15] 郑曼琳. 半夏白术天麻汤联合依达拉奉治疗风痰阻络型急性缺血性脑卒中临床研究 [J]. 亚太传统医药, 2016, 12(10) : 136-137.

[16] 刘丽宏, 陈岩. 瓜蒌皮注射液对急性心肌梗死患者住院期间心脏不良事件影响 [J]. 中医药临床杂志, 2016, 28(8) : 1126-1128.

[17] 周广怡, 聂岁锋, 戴良, 等. 瓜蒌皮注射液对脑梗死患者血流动力学的影响 [J]. 现代预防医学, 2012, 39(9) : 2307-2309.

[18] 刘艳艳, 聂本津, 张志明. 瓜蒌皮注射液治疗急性脑梗死的临床疗效 [J]. 中国医药指南, 2010, 8(30) : 286-288.

[19] Zhang S, Hou S, Chen H. Protective effect of novel edaravone and danshensu conjugate on focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats and its underlying mechanism [J]. Journal of Central South University: Medical Sciences, 2015, 40(6) : 612-616.

[20] 丁荣椿, 罗亮, 刘向红, 等. 阿替普酶联合丁苯酞治疗超急性期脑梗死效果观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(25) : 9-11.

[21] Shang H, Cui D, Yang D, et al. The radical scavenger edaravone improves neurologic function and perihematomal glucose metabolism after acute intracerebral hemorrhage [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24(1) : 215-222.

(2016-08-14 收稿 责任编辑: 王明)

(上接第 2660 页)

[7] 张坤, 任巧华, 吴韬, 等. 西格列汀单用或联合厄贝沙坦对早期糖尿病肾病白介素 18 等指标的影响 [J]. 空军医学杂志, 2016, 32(1) : 56-58.

[8] 李剑, 闫双通, 龚燕平, 等. 厄贝沙坦和阿托伐他汀联合治疗对老年早期糖尿病肾病患者内皮素和血清胱抑素 C 的影响 [J]. 实用药物与临床, 2016, 19(4) : 458-460.

[9] 何思强, 郑育喜, 钟美群. 丹红注射液联合缬沙坦对早期糖尿病肾病患者血清 Cys-C 及 β 2-MG 水平的影响效果观察 [J]. 中国实用医药, 2016, 11(30) : 227-228.

[10] 岳峥峰. 芪参益气滴丸联合前列地尔治疗糖尿病肾病疗效观察 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2013, 16(6) : 938-939.

[11] 徐国园, 魏迎凤, 卢学超, 等. 厄贝沙坦联合骨化三醇对糖尿病肾病大鼠肾功能及 TGF- β 1、CTGF 表达的影响 [J]. 山东医药, 2016, 56(14) : 33-35.

[12] 蒋文高, 洪兵. 芪参益气滴丸联合替米沙坦治疗糖尿病早期肾病的效果观察及对血清 SSA、IL-6 及 TNF- α 水平的影响 [J]. 中

成药, 2014, 36(9) : 1822-1826.

[13] 张敏, 唐荣珍, 张维, 等. II 型糖尿病合并脂肪肝患者血清淀粉样蛋白 A 水平的临床研究 [J]. 西部医学, 2011, 23(7) : 1248-1250.

[14] 蒋文高, 洪兵. 芪参益气滴丸联合替米沙坦治疗早期糖尿病肾病疗效及其对氧化应激指标的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(11) : 33-36.

[15] 曹玉梅, 曹秀娟, 黄瑞华, 等. 黄芪注射液联合阿托伐他汀治疗早期糖尿病肾病的临床效果 [J]. 中国医药, 2016, 11(4) : 543-546.

[16] 陈盛业, 杨凯, 董佳妮, 等. 益气养阴中药对糖尿病肾病炎症因子及血管内皮因子的影响 [J]. 中医药信息, 2016, 33(1) : 46-49.

[17] 杨广. 百令胶囊辅助治疗早期糖尿病肾病的可行性分析 [J]. 中医临床研究, 2016, 8(16) : 15-16.

(2016-08-17 收稿 责任编辑: 王明)