

固元汤对糖尿病肾病微循环障碍的影响

杜文森¹ 王玉玲²

(1 河南省中医药研究院附属医院糖尿病科, 郑州, 450004; 2 河南省第二人民医院神经内科, 郑州, 451191)

摘要 观察固元汤对糖尿病肾病微循环障碍的影响。方法: 选取 2015 年 7 月 1 日至 2016 年 10 月 1 日间就诊的 60 例 2 型糖尿病患者, 随机分为观察组和对照组, 每组 30 例。对照组口服依那普利(1 片/d)和皮下注射胰岛素(诺和灵 30 R) 1.0 IU/kg; 观察组在此基础上加用固元汤。疗程为 6 周。治疗前后测空腹血糖、尿蛋白排泄率(UAER); 血尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)、肾小球滤过率(GFR); 全血黏度和血小板源生长因子(PDGF)的水平。结果: 2 组治疗后空腹血糖和 UAER 均低于治疗前($P < 0.05$); 与对照组比较, 观察组治疗后空腹血糖和 UAER 下降幅度较多($P < 0.05$)。2 组患者治疗后 BUN 和 Scr 均降低($P < 0.05$), GFR 升高($P < 0.05$); 观察组优于对照组($P < 0.05$)。固元汤能降低全血黏度和下调 PDGF 表达水平, 且抑制程度高于对照组($P < 0.05$)。结论: 固元汤可以改善糖尿病肾病患者微循环状态。

关键词 固元汤; 糖尿病肾病; 微循环

Guyuan Decoction on Microcirculation Disorder of Diabetic Nephropathy

Du Wensen¹, Wang Yuling²

(1 Henan institute of traditional Chinese medicine affiliated hospital of diabetes, Zhengzhou 450004, China;

2 The second people's hospital neurology department of henan province, Zhengzhou 451191, China)

Abstract Objective: To observe the effect of Guyuan Decoction on microcirculation disturbance of diabetic nephropathy. **Methods:** Sixty cases of type 2 diabetes were randomly divided into an observation group and a control group, who came to our department from July 1st, 2015 to October 1st, 2016, each group of 30 cases. The control group was treated with 1 tablet of enalapril per day and subcutaneous injection of insulin (Novolin R 30) 1 international units per kg; the observation group with extra use of Guyuan decoction. The duration was 6 weeks. Fasting blood glucose, urine protein excretion rate (UAER), blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Scr), glomerular filtration rate (GFR), whole blood viscosity and platelet derived growth factor (PDGF) levels were tested before and after treatment. **Results:** After the treatment, fasting blood glucose and UAER level of the two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$); comparing with the control group, after treatment, fasting blood glucose and UAER of the observation group decreased significantly ($P < 0.05$). After treatment, BUN and Scr of the two groups of patients were decreased ($P < 0.05$), GFR increased ($P < 0.05$); the observation group was better ($P < 0.05$). The decoction can reduce the whole blood viscosity and down regulate the expression level of PDGF, and the inhibition degree of the treatment group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The Guyuan Decoction can improve microcirculation of diabetic patients with diabetic nephropathy, which may be one of the possible mechanisms of the therapeutic effect.

Key Words Guyuan Decoction; Diabetic Nephropathy; Microcirculation

中图分类号: R285.5 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.07.027

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)是糖尿病常见的微血管病变之一,其因极具隐匿性而临床上较难发现^[1]。DN 核心发病机制主要是生长血流动力学的紊乱,其中以肾小球的肥大及滤过率增加导致蛋白尿为首要特征,随着疾病发展甚至可导致肾小球硬化。持续的血流动力学紊乱最终引起肾脏微血管结构破坏,直至终末期肾病^[2],因此,修复肾脏微血管,改善其微循环是逆转肾损害的重要手段。大量临床证据显示中草药以其不良反应少、疗效显著被广泛运用于治疗各类疾病,中医学认为消渴病久而继发成 DN,因脏气虚衰,运化失职,最终出现水

湿内停、瘀血内阻等实邪阻滞之征象,因此本虚标实是 DN 的病机特征,因此扶正祛邪乃 DN 的主要治则。固元汤始载《医宗己任编》,具有补虚固本之功效,我们在长期临床治疗中证实该方对 DN 有理想的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象来自 2015 年 7 月 1 日至 2016 年 10 月 1 日间来我院内分泌科和内科住院部和门诊部就诊的 60 例 2 型糖尿病患者,随机分为观察组和对照组,每组 30 例。观察组平均年龄(54.89 ± 8.75)岁,男 15 例,女 15 例,平均体重指数(21.97

±4.62) kg/m²。对照组平均年龄(56.43 ± 7.71)岁,男13例,女17例,平均体重指数(23.25 ± 5.22) kg/m²。2组患者在年龄、性别比例、体重指数(BMI)等方面差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 所有纳入的受试者诊断标准,西医均参照世界卫生组织糖尿病的诊断标准^[3],中医诊断标准均参照《中医病证诊断疗效标准》^[4]中符合“消渴”的病证。

1.3 纳入标准 1)符合上述诊断标准,且需为2型糖尿病患者;2)2型糖尿病合并2高血压患者,须血压控制平稳半年以上,餐后2 h血糖>11.1 mmol/L;3)受试者自愿并签署知情同意书的患者;4)对临床实验研究意义有正确认识,对研究人员的观察和评价有良好的依从性。

1.4 排除标准 1)不符合上述诊断标准和纳入标准的患者;2)肾脏实质性病变和尿路感染所引起尿蛋白阳性患者;3)近期(1个月)内应用抗血小板药物、非甾体消炎药、激素或免疫抑制剂等;4)2型糖尿病合并急性并发症、严重冠心病、脑梗死等;5)在测定血清胱抑素C(CysC)及血清肌酐(Scr)前曾行肾脏替代治疗的患者。

1.5 治疗方法

1.5.1 对照组 参照《ADA 糖尿病指南》中的基础药物治疗^[5],口服依那普利1片/d(国药准字H20066383,湖南千金湘江药业股份有限公司),皮下注射胰岛素(诺和灵30 R)1.0 IU/kg,遵医嘱(诺和诺德(中国)制药有限公司生产,国药准字J20100040),疗程为6周。

1.5.2 观察组 在对照组基础上予以固元汤加减进行治疗。固元汤由熟地黄、女贞子、桑葚、淫羊藿、枸杞子、泽泻、茯苓、猪苓、黄芪、石韦组成,除黄芪和熟地黄25 g外,其余药物均为15 g,水煎服,2次/d。疗程6周。

1.6 观察指标

1.6.1 糖尿病肾病空腹血糖和尿蛋白排泄率测定 治疗前后测量受试者的空腹血糖;受试者入院后叮嘱患者早晨7点将小便排空1次,在至第2天早晨7点的24 h内每次小便均保留,并在标本中添加防腐剂二甲苯,24 h后准确称量并记录尿液总量,将标本混匀送入检验科,采用邻苯三酚红比色法测定尿微量白蛋白浓度,详细步骤根据尿总蛋白测定试剂盒(邻苯三酚红钼比色法),最终计算尿蛋白排泄率(UAER)。

1.6.2 肾功能评定 治疗受试者入院后次日清晨空腹真空管采集静脉血,37℃恒温水浴箱孵育,分离获得血清,严格按照血尿素氮(BUN)试剂盒和肌酐(Scr)试剂盒操作,采用东芝全自动生化分析仪检测血BUN和Scr;采用Cockcroft-Gault公式计算,以此作为肾小球滤过率(GFR)的估计值。 $GFR(\text{男性})=[140-\text{年龄}(\text{岁})]\times\text{体重}(\text{kg})/72\times\text{Scr}(\text{mg/dL})$; $GFR(\text{女性})=[140-\text{年龄}(\text{岁})]\times\text{体重}(\text{kg})\times0.85/72\times\text{Scr}(\text{mg/dL})$ 。

1.6.3 微循环病变检查 于安静清醒状态下、上午8—9时取血测定,应用全自动生化分析仪(日立7180型)取待测血液测定全血黏度,采用酶联免疫吸附试验(ELISA),根据购自上海谷研实业有限公司ELISA试剂盒说明进行操作,检测外周血血小板源生长因子(PDGF)。

1.7 统计学方法 采用SPSS 17.0统计软件进行数据处理,计量资料以平均值±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较当方差齐时采用方差分析或 t 检验,不齐采用秩和检验;组内用配对 t 检验进行组间分析。计数资料采用非参数 χ^2 等检验。相关性分析采用Pearson检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 糖尿病肾病空腹血糖和尿蛋白排泄率变化 2组治疗后空腹血糖和尿蛋白排泄率均低于治疗前($P<0.05$);与对照组比较,观察组治疗后空腹血糖和UAER下降幅度较多($P<0.05$)。见表1。

表1 2组治疗前后糖尿病肾病空腹血糖和尿蛋白排泄率比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	空腹血糖(mmol/L)	尿蛋白排泄率(mg/24 h)
观察组	30	治疗前	9.13 ± 3.21
		治疗后	7.72 ± 1.58 * [△]
对照组	30	治疗前	9.44 ± 2.52
		治疗后	8.56 ± 2.47 *

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,[△] $P<0.05$ 。

2.2 2组患者治疗前后肾功能变化 2组患者治疗后BUN和Scr均降低($P<0.05$),GFR升高($P<0.05$);观察组优于对照组($P<0.05$)。见表2。

表2 2组患者治疗前后肾功能变化($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	GFR(mL/min)	BUN(mol/L)	Scr(μmol/L)
观察组	30	治疗前	45.50 ± 7.68	9.39 ± 1.73
		治疗后	66.25 ± 7.25 * [△]	5.42 ± 1.21 * [△]
对照组	30	治疗前	46.09 ± 6.35	10.07 ± 1.63
		治疗后	57.51 ± 9.19 *	7.32 ± 1.32 *

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,[△] $P<0.05$ 。

2.3 固元汤对微循环障碍的影响 固元汤能降低全血黏度和下调 PDGF 浓度表达水平,且抑制程度高于对照组($P < 0.05$)。见图 1。

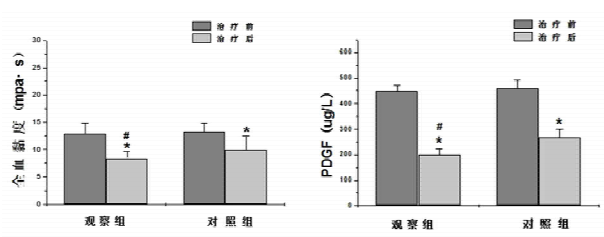


图 1 固元汤对微循环障碍的影响

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

3 讨论

进展性是糖尿病肾病的临床特征,随着疾病的发展肾脏体积逐渐增大,随之逐渐增加的肾小球滤过率导致尿蛋白的出现,进而发展至肾功能不全、尿毒症,直至夺取患者生命。超过 30% 的 2 型糖尿病患者继发 DN^[6-8],其中近 50% 患者早期介入干预措施可逆转病情,因此我们认为早期干预糖尿病肾病患者具有重要临床意义。随着对 DN 发病机制的不断研究,我们得知肾脏血流动力学是其发生发展的主要机制,机体长期处于高浓度血糖环境,进而破坏肾脏微血管,诱发肾脏微循环障碍^[9-10],因此临床上如若改善肾脏的血流动力学或者微循环以达到改善 DN 肾功能,这对提高 DN 患者生命质量甚至生存率有重要临床意义。

不断有临床报道西药治疗 DN 存在不同程度不良反应,而 DN 患者耐受力较差,从而影响患者的临床依从性,因此中草药的介入逐渐受到青睐。糖尿病肾病属于中医学“消渴“水肿”等范畴,多数 DN 因久病而成,必然元气受损,气虚则血滞,水湿内停,血行艰涩而伤及肾脏,久病入络入血,因此机体往往表现为实邪阻滞之征象,本虚标实是该病临证特征,因此扶正固本以祛邪是该病之治则,而脾肾乃机体先后天之本,因此健脾益肾是关键,固元汤中黄芪为君药,有大补元气之功效,党参可助黄芪益气之功,熟地黄、山茱萸、桑寄生、枸杞及杜仲有温肾补阳固摄之疗效,女贞子可益精填髓,茯苓、白术则可健脾生血,考虑瘀阻乃本病重要征象,方中加桃仁、红花、路路通以化瘀通络^[11]。

测定 24 h 尿或者过夜时段 UAER 是公认的诊断糖尿病早期肾病的标准方法^[12]。而采集 24 h 尿或过夜时段 8 h 尿液标本留取麻烦、费时、患者依从性差,标本不同储存温度和时间影响检测结果、部分

尿样容易丢失、同时又依赖于患者的依从性。因此,限制了 24 h 或过夜时段 UAER 的应用。Scr,BUN 是早期检测 DN 的肾小球滤过率变化的常用的指标^[13-14],Scr 是生物体肌肉组织中储能物质肌酸的代谢产物,可自由通过肾小球,可被肾小管排泄,其具有监测方便经济,但是 Scr 在血中的浓度直到 GFR 下降 30% 以上才会明显升高,并不能早期反映 DN 肾脏损害,BUN 是蛋白质代谢产生的氨在肝脏经鸟氨酸循环生成的代谢产物,经肾小球滤过,并且 40%~60% 被肾小管重吸收入血^[15]。因此本研通过检测这些特异性指标观察治疗前后糖尿病肾病的疗效。糖尿病肾病微循环主要物质是血液,血液、血糖均为人体水谷精微,微循环障碍则全血黏度增高^[16],本研究结果显示,固元汤可以降低糖尿病肾病患者全血黏度,助肾气复元,血流顺畅,瘀血散尽。然而全血黏度并非特异性针对肾脏的指标^[17],目前研究表明,血小板源生长因子(PDGF)是肾小球血流动力学相关的主要细胞因子,特异性强,可以反映肾脏内的微循环状态^[18-19]。PDGF 可促进系膜细胞的有丝分裂,增加内皮细胞和血管平滑肌细胞的增殖,加重微循环障碍^[20-21]。本研究结果显示,固元汤下调 PDGF 表达水平,改善糖尿病肾病微循环障碍。

由此,我们认为改善微循环障碍使改善糖尿病肾病预后的重要手段,本研究通过检测肾功能指标、全血黏度和 PDGF 的表达水平变化证实固元汤可一定程度改善糖尿病肾病患者微循环障碍,其可能是该方发挥临床疗效的可能机制之一。

参考文献

- [1] 林杏娟. 2 型糖尿病合并早期糖尿病肾病的相关危险因素分析[J]. 当代医学,2013,19(20):5-6.
- [2] 柴霞,苏文弟,秦莉,等. 薏理糖肾颗粒对 2 型糖尿病肾病大鼠高黏高脂微循环障碍的实验研究[J]. 天津中医药,2016,33(1):26-30.
- [3] 徐向进,潘长玉,田慧,等. WHO 及美国糖尿病学会糖尿病诊断标准在老年人群中应用的分析和评估[J]. 中华内分泌代谢杂志,2002,18(5):27-31.
- [4] 国家中医药管理局医政司. 中医病证诊断疗效标准[J]. 湖北中医杂志,2002,24(2):封三页.
- [5] 美国糖尿病协会,徐赫男. 2013 年 ADA 糖尿病指南摘要[J]. 糖尿病临床,2013,7(5):204-208.
- [6] 霍瑞婷,关小宏. 糖尿病足患者糖尿病肾病与糖尿病视网膜病变的微循环障碍特点分析[J]. 医学综述,2016,22(13):2593-2596.
- [7] 李淑珍,何云. 改善微循环为主配合控制血糖治疗 36 例早期糖尿病肾病的疗效观察[J]. 中国医药指南,2016,14(16):128-129.
- [8] 霍瑞婷,朱潇潇,关小宏. 从甲襞微循环探讨糖尿病视网膜病变与糖尿病肾病的对应关系[J]. 微循环学杂志,2016,26(1):30-33.

(下接第 1593 页)

- 473.
- [3] El OA, Minehira K. Nonalcoholic Fatty liver disease; its mechanisms and complications[J]. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013:969748.
- [4] 刘维明, 刘相花, 王玉娟, 等. 清脂颗粒干预酒精性脂肪肝形成的实验研究及对大鼠血清 TNF- α 、Leptin 水平的影响[J]. *世界中医药*, 2015, 10(8):1231-1234.
- [5] 罗云, 卢珊, 周平, 等. 木犀草素改善高脂诱导的 ApoE $^{-/-}$ 小鼠非酒精性脂肪肝及动脉粥样硬化作用研究[J]. *世界中医药*, 2015, 10(8):1144-1147, 1151.
- [6] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2010, 18(3):163-166.
- [7] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 非酒精性脂肪性肝病的中西医结合诊疗共识意见[J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(2):155-158.
- [8] 银浩强, 彭欣, 肖沪生, 等. 超声诊断非乙醇性脂肪肝在中医证型量化中的应用[J]. *中国中西医结合影像学杂志*, 2009, 7(6):401-403.
- [9] Ratzl V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference[J]. *J Hepatol*, 2010, 53(2):372-384.
- [10] Smith BW, Adams LA. Non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2011, 48(3):97-113.
- [11] Ahmed M. Non-alcoholic fatty liver disease in 2015 [J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(11):1450-1459.
- [12] Wong VW. Nonalcoholic fatty liver disease in Asia: a story of growth [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(1):18-23.
- [13] Alisi A, Nobili V. Non-alcoholic fatty liver disease in children now: lifestyle changes and pharmacologic treatments [J]. *Nutrition*, 2012, 28(7-8):722-726.
- [14] Souza MR, Diniz MF, Medeiros-Filho JE, et al. Metabolic syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Arq Gastroenterol*, 2012, 49(1):89-96.
- [15] Chuthan SA, Pagadala MR, Kirwan JP. Management of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2013, 59(1):69-87.
- [16] 中华中医药学会脾胃病分会. 非酒精性脂肪性肝病中医诊疗共识意见[J]. *北京中医药*, 2011, 30(2):83-86.
- [17] Song HY, Zhang L, Pan JL, et al. Bioactivity of five components of Chinese herbal formula Jiangzhi granules against hepatocellular steatosis [J]. *J Integr Med*, 2013, 11(4):262-8.
- [18] 王森, 柳涛, 魏华凤, 等. 双轻颗粒联合行为干预治疗痰瘀互结型非酒精性脂肪性肝病的临床研究[J]. *上海中医药杂志*, 2010, 44(4):11-13.
- [19] 张莉, 柳涛, 王森, 等. 降脂颗粒对非酒精性脂肪肝大鼠下丘脑瘦素及瘦素受体的影响[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2009, 19(2):88-91.
- [20] Wang M, Sun S, Wu T, et al. Inhibition of LXR α /SREBP-1c-Mediated Hepatic Steatosis by Jiang-Zhi Granule [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013:584634.

(2016-03-31 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 1589 页)

- [9] 唐丽琴, 吕飞, 刘圣, 等. 小檗碱对糖尿病肾病大鼠肾小球系膜细胞 TGF- β 1 与 IV 型胶原蛋白表达的影响[J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(24):3494-3497.
- [10] 何泽, 朴春丽, 陈曦, 等. 解毒通络保肾法治疗 35 例糖尿病肾病临床研究[J]. *中国实用医药*, 2011, 6(6):165-167.
- [11] 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.
- [12] 石格, 毛志敏, 万毅刚, 等. 糖尿病肾病足细胞损伤的病理机制及中药的干预作用[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(13):2416-2421.
- [13] 杨浩. 血清胱抑素 c 检测糖尿病肾病功能的临床意义[J]. *中国实用医药*, 2013, 8(4):70-71.
- [14] 孙士鹤, 刘尚清. 糖尿病肾病发病机制研究概况[J]. *中国医药*, 2012, 7(1):118-120.
- [15] 张昆. 三焦分消饮治疗 IV 期糖尿病肾病的临床疗效观察[D]. 济南:山东中医药大学, 2015.
- [16] 唐爱华, 周卫惠, 李双蕾, 等. 肾康宁方治疗早期糖尿病肾病 60 例临床研究[J]. *河北中医*, 2013, 35(12):1783-1785.
- [17] Zhang X. Therapeutic effects of calcium dobesilate on diabetic nephropathy mediated through reduction of expression of PAI-1 [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(1):295-299.
- [18] 杨帆, 蒋晓岚, 王佳, 等. 西格列汀对糖尿病肾病患者转化生长因子- β 1、血小板源性生长因子 BB 的影响[J]. *成都医学院学报*, 2016, 11(2):160-163.
- [19] 聂杰明. 丹参注射液联合替米沙坦对 IV 期糖尿病肾病患者 IV 型胶原及纤维连接蛋白水平的影响[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2016, 26(8):24-25.
- [20] Hamza AH, Al-Bishri WM, Damiati LA, et al. Mesenchymal stem cells: a future experimental exploration for recession of diabetic nephropathy [J]. *Ren Fail*, 2017, 39(1):67-76.
- [21] Kitsunai H, Makino Y, Sakagami H, et al. High glucose induces platelet-derived growth factor-C via carbohydrate response element-binding protein in glomerular mesangial cells [J]. *Physiol Rep*, 2016, 4(6):34-35.

(2016-11-21 收稿 责任编辑:杨觉雄)