

辛凉活血方对糖尿病肾病尿蛋白及相关因素的影响

刘旭峰 王述进 左红 黎国红 冯佳 杨华 马磊

(西安市第九医院,西安,710054)

摘要 目的:观察辛凉活血方对糖尿病肾病蛋白尿及血压、肾素影响。方法:选取2015—2017年西安交通大学附属西安市第九医院内分泌科符合糖尿病肾病Ⅳ期患者60例,随机分为观察组与对照组,每组30例,2组在入组前血糖无统计学意义的基础上,对照组给予同一ARB类降压药,观察组在此基础上加用辛凉活血方,治疗20 d后查尿蛋白定量及血压,并于治疗前后比较2组患者肾素、醛固酮水平。结果:治疗前2组患者尿蛋白定量差异无统计学意义,观察组较对照组,24 h尿蛋白定量减少更明显($P < 0.05$),差异有统计学意义;肾素:观察组较对照组治疗前差异无统计学意义,治疗后,观察组与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者的临床疗效93.33% (28/30),高于对照组患者的46.67% (14/30),差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:活血化瘀药与辛凉药配伍(辛凉活血方)能明显降低糖尿病肾病尿蛋白及血压,这可能与该方明显降低患者血压有关,而血压的降低考虑与RAAS系统肾素、血管紧张素的变化有直接关系。

关键词 辛凉活血;尿蛋白;血压;肾素

Effects of Xin Xue Huoxue Recipe on Urinary Protein and Related Factors in Diabetic Nephropathy

Liu Xufeng, Wang Shujin, Zuo Hong, Li Guohong, Feng Jia, Yang Hua, Ma Lei

(The 9th Hospital of Xi'an, Xi'an 710054, China)

Abstract Objective: to observe the xinliang huoxue fang for the improvement of diabetic nephropathy proteinuria and blood pressure, renin. **Methods:** Xi'an hospital endocrinology IV stage of diabetic nephropathy patients with 60 cases were chosen with 30 cases of treatment group and control group. two groups in the group blood sugar before there was no significant difference on the basis of the control group given the same ARB kind of blood pressure medication, treatment group on the basis of the total xinliang huoxue fang, treatment in 20 days review quantitative urine protein and blood pressure. two groups of 24 hours urinary protein quantitative and blood pressure changes before and after the treatment were observed. **Results:** the treatment group than the control group 24 hours urinary protein quantitative there was no significant difference before treatment, the treatment group than the control group after treatment, 24 hours urinary protein quantitative decreased significantly ($P < 0.05$), statistically significant; Blood pressure: the treatment group than the control group systolic blood pressure, diastolic blood pressure, no significant difference before treatment, the treatment group than the control group after treatment, lower systolic and diastolic blood pressure have significant difference ($P < 0.05$), statistically significant. The clinical efficacy of the observation group was 73.33% (22/30), which was higher than that of the control group (96.67%, 29/30), the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** the medicine for activating blood circulation and medicine of xing Liang compatibility (xinliang huoxue fang) can significantly reduce the urine protein of diabetic nephropathy, and this is obviously reduce blood pressure in patients with the party, and the blood pressure lowering consideration and RAAS renin, angiotensin system changes have a direct relationship, studies have shown that the treatment group renin made a big difference than the control group renin.

Key Words Xinliang Huoxue; Urine protein; Blood pressure; Renin

中图分类号: R285.6; R259 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.06.031

糖尿病肾病是糖尿病的微血管并发症之一,发病率较高。而尿蛋白的升高是糖尿病肾病发生发展的重要标志^[1-3]。糖尿病肾病Ⅳ期之后,即大量蛋白尿阶段,肾小球及肾小球毛细血管遭到一定程度损害,尿蛋白的降低难度较大。经过长期的临床探索,发现活血化瘀药物联合辛凉药物组成方子,可以对尿蛋白有明显减少的作用。该方法针对糖尿病肾病

发生机制确立,我们经过理论探索发现,辛凉解表药归肺经,肺主治节,有通调水道的作用,而此作用又与现代医学的肾脏功能有关,糖尿病肾病大量蛋白尿患者存在小便量减少的情况,考虑在活血化瘀药物中加入辛凉药物有助于改善肾血流变化。以下是针对辛凉活血方对糖尿病肾病尿蛋白、血压、肾素的影响的相关研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年至 2017 年之间西安交通大学附属西安市第九医院内分泌科 2 型糖尿病肾病Ⅳ期患者 60 例,年龄 47 ~ 70 岁,病程 7 ~ 17 年,随机分为对照组和观察组,每组 30 例,其中观察组男 18 例,女 12 例,平均年龄(58 ± 11)岁,2 型糖尿病平均病史(9.8 ± 4.7)年,对照组男 19 例,女 11 例,平均年龄(56 ± 12)岁,2 型糖尿病平均病史(10 ± 4.1)年,2 组在年龄、病程上差异无统计学意义。治疗前 2 组患者肾功能无异常(肌酐、尿素氮水平均正常),入组前给予降糖治疗,达到空腹血糖 < 7.2 mmol/L,餐后 2 h 血 < 10.0 mmol/L 的基线状态。2 组患者治疗前均使用厄贝沙坦 300 mg/d,4 周以上测血压作为基线水平,入组前 2 组血压差异无统计学意义。

1.2 诊断标准 入选患者符合 Mogensen 关于糖尿病肾病分期标准:应用免疫比浊法检测尿微量白蛋白、24 h 尿总蛋白,用葡萄糖氧化酶法检测血糖浓度。参考范围:空腹血糖水平为 3.9 ~ 6.1 mmol/L,尿微量白蛋白水平 < 2 260 mg/mol 肌酐,而 24 h 尿蛋白水平 < 150 mg/24 h。

1.3 纳入标准 自愿参加本临床试验的患者,糖尿病肾病Ⅳ期:24 h 尿蛋白 > 500 mg。所有患者肝功能、肾功能均正常,计算肾小球滤过虑差异无统计学意义。

1.4 排除标准 原发高血压肾病、继发性高血压(原发性醛固酮增多症、嗜铬细胞瘤等)肾病或其他如肾小球肾炎、药物性肾病患者;合并严重心脏疾病(心功能不全),严重肝脏疾病(肝功能异常),伴有感染、酸中毒,或精神疾病,妊娠及哺乳等患者。

1.5 脱落与剔除标准 试验过程中受试者发生其他并发症,特殊不适患者,及依从性差患者。

1.6 治疗方法

1.6.1 对照组 常规降糖使血糖达到基线状态(空腹血糖 < 7.2 mmol/L,餐后 2 h 血 < 10.0 mmol/L)以尽量减少血糖对尿蛋白的影响,给予厄贝沙坦 300 mg/d 口服。

1.6.2 观察组 在对照组治疗方法基础上,加用辛凉活血方(连翘 10 mg、生杜仲 10 mg、枸杞子 15 mg、泽兰 15 mg、生甘草 10 mg、赤芍 8 mg、茯苓 15 mg),使用中药煎药机煎药,2 次/d,1 包/次。治疗 20 d 后复查。

1.7 观察指标 观察治疗前后收缩压,舒张压变化,血压于当日晨起安静状态下监测,24 h 尿蛋白定

量及高血压 4 项(肾素、血管紧张素、醛固酮)。

1.8 疗效判定标准 以 24 h 尿白蛋白定量 UAER 减少量为评价标准。UAER 减少 > 70% 为治愈;UAER 减少在 50% ~ 70% 为显效;UAER 减少在 30% ~ 50% 之间为好转;UAER 减少 < 30% 或无任何变化为无效。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件对所有数据进行分析,所有数据采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血压及 24 h 尿蛋白 收缩压降低观察组比对照组降低更显著,差异有统计学意义(*P* < 0.05);舒张压观察组治疗后较对照组治疗后有显著降低,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。治疗后观察组 24 h 尿蛋白减少更明显,较对照组差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 2 组患者 24 h 尿蛋白定量及平均血压($\bar{x} \pm s$)

组别	24 h 尿蛋白定量 (mg/d)	SBP	DBP
观察组 (<i>n</i> = 30)			
治疗前	1644.50 ± 628.55	167.40 ± 19.47	97.34 ± 6.80
治疗后	1030.60 ± 520.14 *	142.00 ± 12.47 *	87.63 ± 7.20 *
对照组 (<i>n</i> = 30)			
治疗前	1456.30 ± 723.33	165.60 ± 16.48	97.79 ± 6.91
治疗后	1640.30 ± 601.35	167.32 ± 16.08	90.80 ± 4.99

注:与对照组治疗后比较, **P* < 0.05

2.2 肾素水平观察组与对照组比较 肾素水平观察组较对照组变化更显著(*P* = 0.048),这种情况与血压变化情况一致。2 组患者治疗前后醛固酮变化差异无统计学意义。见表 2。

表 2 2 组糖尿病肾病Ⅳ期患者治疗前后肾素、醛固酮水平变化($\bar{x} \pm s$)

组别	肾素 (pg/mL)	醛固酮 (pg/mL)
观察组 (<i>n</i> = 30)		
治疗前	40.22 ± 3.92	81.03 ± 17.08
治疗后	37.87 ± 3.17 *	79.57 ± 17.75
对照组 (<i>n</i> = 30)		
治疗前	39.39 ± 5.01	82.03 ± 14.64
治疗后	40.31 ± 5.47	79.56 ± 17.02

注:与对照组治疗后比较, **P* < 0.05

2.3 疗效比较 观察组患者的临床疗效 96.67% (29/30),高于对照组患者的 73.33% (22/30),差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 2 组治疗效果比较[例(%)]

组别	治愈	显效	好转	无效	总有效
对照组 (<i>n</i> = 30)	0(0)	2(6.67)	12(40.00)	16(40)	14(46.67)
观察组 (<i>n</i> = 30)	2(6.67)	24(23.33)	3(10.00)	1(3.33)	28(93.33) *

注:与对照组比较, **P* < 0.05

3 讨论

糖尿病肾病主要临床表现及标志是大量蛋白尿的出现。蛋白尿的出现与高血糖、高血糖所致肾小球滤过率增加,肾小球囊内高灌注,继而引起肾基底膜增厚,电荷屏障破坏等有关。蛋白尿是糖尿病肾病发生的重要标志,同时大量蛋白质的流失进一步加重了肾脏的损害,蛋白尿是重要的与肾脏疾病紧密相关的危险因素。糖尿病肾病患者长期的高血糖致高灌注状态,后期的氧化应激致肾小球毛细血管内皮细胞损伤^[4-5],进而使其合成分泌的血浆内皮素增加,引起肾血管剧烈收缩,进而引起肾血流的变化。肾血流变化之后又出现了 RASS 系统的变化,进而血压、肾素、醛固酮不断变化,加速糖尿病肾病发病过程。

糖尿病肾病发生之后,治疗难度较大,尤其是大量蛋白尿期,通过降糖,ACEI 或 ARB 类降压药物降压作用,疗效不佳,这与长期使用 ACEI 或 ARB 类药物之后出现的醛固酮逃逸现象及肾脏结构的变化有关^[6-7]。我们观察到使用辛凉活血方后,除尿蛋白明显减少外,相较于对照组,患者血压的降低作用更明显,与对照组比较,糖尿病肾病患者肾素水平也有统计学意义,考虑可能与改善了肾血流量,进而抑制了 RAAS 系统的激活有关。考虑辛凉活血中药可使肾内分支血管血液流速增加,灌注增加,阻力减少,对糖尿病肾病患者肾血流有一定影响。研究已经表明肾素-血管紧张素-醛固酮系统在糖尿病肾病中发挥着重要作用。糖尿病肾病患者肾动脉及其分支血流速度变慢,其特征为高阻力,低流速^[8]。而肾内血液流速的减低,会导致肾小球入球小动脉灌注不足^[9],当灌注不足时肾素分泌便会增加。

活血化瘀法是目前治疗糖尿病肾病的重要方法,通过活血化瘀改善肾血流变化可能是其作用机制,如何使活血化瘀药能够起到改善肾血流变化的作用? 配伍辛凉解表类药物可以起到引经作用。糖尿病肾病Ⅳ期之后,患者往往有水肿,关于水肿性疾病,中医学有“玄府理论”“开鬼门,洁净府”等理论,所谓玄府通则气化、水液通,辛凉类药物多归肺经,可以起到通玄府,助气化的作用。辛凉类药物气味芳香,归肺经,能起到宣通而助气化的作用^[10],治疗水肿性疾病中医学有“开鬼门,洁净府”的理论,通过开通玄府的治法可以起到宣通气液的作用,疏风类药物治疗肾脏相关疾病效果显著^[11-12]。辛凉解表类药物很多有发汗利尿的作用,既然具有发汗利尿作用,表明这些药物可以作用于肾脏,考虑此类药物

可能通过发汗作用形成负反馈调剂,从而起到利尿的作用。如连翘,现代医学研究表明连翘具有抗氧化作用,具有降低炎症反应作用,具有抗血小板聚集及降低毛细血管通透性作用^[13-14],肾脏有大量的毛细血管,连翘可能通过这些作用,发挥其对糖尿病肾病患者氧化应激等损伤因素所造成的肾脏损伤的保护作用。无独有偶,安益国等研究表明牛蒡子能明显降低 STZ 大鼠尿白蛋白排泄率,减少肾重/体重比值,减轻肾脏病理损伤。

糖尿病肾病发病机制复杂,涉及到肾脏血流动力学改变、氧化应激、细胞因子等多种因素。而肾血流动力学变化是糖尿病肾病发生发展的重要因素,可以说既是糖尿病肾病发生的始动因素又是糖尿病肾病发展的结果,中医药治疗糖尿病肾病有着广阔的空间。目前中医药治疗糖尿病肾病方面有很多治疗方法,而活血化瘀的治疗方法几乎贯穿于每种治法之中。活血化瘀药有着不同的归经,哪些药物趋向于作用于肾脏,与何种药物配伍可以更好的作用于肾脏值得思考。因此选择能够改善肾血流变化的药物作为引经药进行配伍显得非常重要。辛凉解表药作为引经药对于活血化瘀类药物作用于肾脏至为关键。通过研究证明该方对糖尿病肾病大量蛋白尿期患者尿蛋白具有明显的减少作用,同时血压也有明显降低,肾素水平较对照组也有减少,其内在机制,需要进一步研究发掘:如研究该方对肾血流参数的影响,研究该方对黏附分子、炎症因子等的影响及其与肾血流参数变化的关系等等。

参考文献

- [1] 李玉凤,王涛,杨栋民,等. 24 h 尿微量蛋白联合胱抑素 C 及 β_2 -微球蛋白在老年早期肾损伤筛查中价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2016,30(2):187-189.
- [2] 韩爽,徐弘昭,许钟锦. 胰岛素抵抗在糖尿病及糖尿病肾病进展中的作用[J]. 中国实验诊断学,2017,21(2):368-371.
- [3] 苗艳,阎磊,朱清. 血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平对糖尿病肾病患者尿白蛋白排泄率和肌酐的影响[J]. 新乡医学院学报,2015,32(6):522-525.
- [4] 陈小永,宋军营等. 炎症和氧化应激在糖尿病肾病中的作用[J]. 中国老年学杂志,2017,37(12):6254-6255.
- [5] 周雷,安晓飞. 中医药干预氧化应激诱导糖尿病肾病的研究进展[J]. 中医药导报,2017,23(20):112-114.
- [6] 陈常云,陈君,李荣华,等. 中西医结合治疗糖尿病肾病Ⅲ期临床研究[J]. 世界中医药,2016,11(5):807-809.
- [7] 胡勤锦,闫振成. 尿毒清联合 ARB/ACEI 治疗糖尿病肾病大量蛋白尿的疗效观察[J]. 重庆医学,2014,43(26):3436-3438.
- [8] 周阳春,李云霞,唐彦,等. 血清 C-反应蛋白和胱抑素 C 联合检测对痛风患者早期肾功能损伤的诊断价值[J]. 重庆医学,2013,42(22):2619-2620,2623.

(下接第 1443 页)

上治疗冠心病的又一新途径。

柏东等通过文献梳理,探讨了痰瘀互结型冠心病与炎性反应相关生物学指标的相关性,认为痰瘀互结型冠心病较其他证型患者炎性反应损害程度更大。因此我们对炎性反应递质做了进一步的研究,发现稳斑汤联合体外反搏能更加显著降低 TNF- α 和 MCP-1 的水平。TNF- α 和 MCP-1 等炎性反应递质在冠心病心绞痛的发生、发展中发挥重要作用^[12]。TNF- α 能够导致促进动脉粥样硬化形成和斑块不稳定。它由巨噬细胞和平滑肌细胞等产生,是炎性反应和免疫反应的重要介质,可直接损伤血管内皮细胞,使组织因子生成增多,导致血管损伤和血栓形成。MCP-1 在冠状动脉粥样硬化的病理过程中,促进单核细胞黏附浸润于血管内皮细胞,转变成巨噬细胞,进而吞噬脂质,形成泡沫细胞,可促进血管平滑肌细胞增殖,促进组织因子和炎性反应递质的生成,引起血栓形成和趋化其他炎性反应细胞^[13]。TXA₂/PGI₂ 均为花生四烯酸的代谢产物,是前列腺素中活性最强的一对,在正常情况下,两者在体内保持平衡,相互协调,相互拮抗,共同维持血液循环畅通,与心血管疾病密切相关^[14]。PGI₂ 和 TXA₂ 的水平和比例发生改变是动脉粥样硬化发生的重要条件^[15]。

本研究结果表明,稳斑汤联合体外反搏更能降低血清中 TXA₂ 水平,升高血清中 PGI₂ 水平,降低血清 MCP-1 水平和血清 TNF- α 水平,从而更为有效地改善冠心病 PCI 术后的心绞痛症状,这可能是其疗效机制之一。稳斑汤联合体外反搏是一种经济、有效、无创的新疗法。

参考文献

[1] 阳维德,郑萍,朱汉华. 冠状动脉介入术后胸痛再发和冠状动脉再狭窄因素分析[J]. 广西医学,2013,35(9):1171-1173.

- [2] 郭秋影. 宫丽鸿教授从风痰理论论治不稳定型心绞痛的经验总结[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2012.
- [3] 沈艳,周端,曹敏. 虫类药治疗心血管疾病临床应用[J]. 吉林中医药,2014,34(7):681-684.
- [4] 刘文雅,王曙东. 地龙药理作用研究进展[J]. 中国中西医结合杂志,2013,33(2):282-285.
- [5] 苏斌,王志斌,宋程程,等. 水蛭抗凝血作用实验研究[J]. 山东中医杂志,2014,33(11):920-923.
- [6] 倪小鸥,宫丽鸿,张湜,等. 搜风祛痰中药对 ApoE 基因敲除小鼠动脉粥样硬化不稳定斑块自噬相关蛋白 beclin1 和 LC3 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(5):488-491.
- [7] 程修平,宫丽鸿,李楠等. 稳斑汤辅助治疗对急性冠状动脉综合征痰浊血瘀证患者血浆血栓调节蛋白基因启动子甲基化的影响[J]. 中医杂志,2016,57(2):140-143.
- [8] 潘萌,张新霞. 体外反搏在心脏康复中的应用进展[J]. 中国心血管杂志,2016,21(2):158-161.
- [9] 王秋艳,黄金林,侯海生,等. EECF 对于改善高血压病伴 IGT 患者血管内皮功能以及 PWV 的影响[J]. 心脏杂志,2014,26(6):673-675.
- [10] May O, Lynggaard V, Mortensen JC, et al. Enhanced external counterpulsation-effect on angina pectoris, QoL and exercise capacity after 1 year[J]. Scand Cardiovasc J,2015,49(1):1-6.
- [11] 周殷,高振军,孙久滨,等. 新型体外反搏对冠心病患者血清 PGI₂, t-PA, TXB₂, Ang II 的影响[J]. 航空航天医学杂志,2014,25(8):1063-1065.
- [12] 冯乐,刘丽军,信栓力,等. 冠心病患者血浆肿瘤坏死因子- α 和单核细胞趋化蛋白-1 含量的变化及其意义[J]. 心血管康复医学杂志,2015,24(2):153-155.
- [13] 张如卉,李志樑,付强,等. 冠心病患者血浆中单核细胞趋化蛋白-1 的意义[J]. 临床心血管病杂志,2012,28(5):367-370.
- [14] 陈春,杨天伦. TXA₂/PGI₂ 与心血管疾病[J]. 现代生物医学进展,2008,8(11):2166-2168,2172.
- [15] Babaev VR, Ding L, Reese J, et al. Cyclooxygenase-1 deficiency in bone marrow cells increases early atherosclerosis in apolipoprotein E- and low-density lipoprotein receptor-null mice [J]. Circulation, 2006,113(1):108-117.

(2017-09-11 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第 1438 页)

- [9] 瞿力. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统与糖尿病肾病研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志,2014,34(6):939-944.
- [10] De Boer IH, Rue TC, Cleary PA, et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort [J]. Arch Intern Med, 2011,171(5):412-420.
- [11] 韩世盛,卢嫣,王怡. 基于肾玄府理论浅议辛以通玄在肾病蛋白

尿治疗中的应用[J]. 上海中医药杂志,2015,19(1):22-23.

- [12] 周杨,朱红梅. 辛味药研究现状与思考[J]. 中华中医药杂志,2013,28(6):1647-1650.
- [13] 李玉凤,王涛,杨栋民,等. 24 小时尿微量蛋白在老年人高血压糖尿病早期肾损伤中的诊断价值[J]. 山西医药杂志,2015,44(21):2512-2513.
- [14] 秦宇,张文丽,林媛媛,等. 连翘化学成分与抗氧化活性研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(10):127-130.

(2017-09-15 收稿 责任编辑:徐颖)