

补肾活血方对气阴两虚兼血瘀型 DN 患者血清胰岛素样生长因子-1、超敏 C 反应蛋白及血液流变学的影响

赵伟杰 王苗苗

(安阳市中医院, 安阳, 455000)

摘要 目的:探讨补肾活血方对气阴两虚兼血瘀型糖尿病肾病(DN)患者血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)及血液流变学的影响。方法:选取 2015 年 5 月至 2016 年 9 月安阳市中医院收治的早期 DN 患者 86 例,根据治疗方法,分为对照组和观察组,每组 43 例。对照组给予常规治疗,并口服贝纳普利,在对照组的基础上,观察组给予补肾活血方治疗。治疗 12 周后,观察 2 组的疗效,并对比治疗前后空腹血糖(FBG)、餐后血糖(PBG)、糖化血清蛋白(GSP)、血清 IGF-1、血清 hs-CRP 及血液流变学指标。结果:2 组的总有效率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);与治疗前比较,2 组治疗后的 FBG、PBG、UAER 及 GSP 均显著性下降($P < 0.05$),且观察组下降程度更大($P < 0.05$);与治疗前比较,2 组治疗后的血清 IGF-1、hs-CRP 均下降($P < 0.05$),且观察组下降程度更大($P < 0.05$);与治疗前比较,对照组治疗后的血液流变学指标差异无统计学意义($P > 0.05$),观察组治疗后的血液流变学指标显著降低($P < 0.05$),2 组差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:补肾活血方治疗气阴两虚兼血瘀型糖尿病肾病患者的临床疗效较好,有效控制血糖,降低血清 IGF-1、hs-CRP 含量,抑制炎症反应,促进血液循环。

关键词 补肾活血方;糖尿病肾病;胰岛素样生长因子-1;超敏 C 反应蛋白;血液流变学;血糖;糖化血清蛋白;炎症反应

Effects of Bushen Huoxue Decoction on the Level of IGF-1, hs-CRP and Blood Rheology of Patients with Diabetic Nephropathy of Deficiencies of Qi and Yin and Blood Stasis Syndrome

Zhao Weijie, Wang Miaomiao

(Anyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Anyang 455000, China)

Abstract Objective: To investigate the effect of Bushen Huoxue decoction on the level of IGF-1, hs-CRP and blood rheology in patients with deficiencies of qi and yin and blood stasis type of diabetic nephropathy. **Methods:** The clinical data of 90 cases of patients with deficiencies of qi and yin and blood stasis type of diabetic nephropathy were retrospectively analyzed during May 2015 to September 2016, and according to treatment method, they were divided into control group and research group. All patients were given hypoglycemic, control of blood pressure and blood fat, anti-inflammatory and other conventional treatment. On the basis of conventional treatment, the control group were given oral boehner simplex, and research group were given Bushen Huoxue decoction on the basis of control group. After treatment of 12 weeks, the curative effect of two groups was observed before and after treatment. Fasting blood glucose, postprandial blood glucose, glycosylated serum protein, IGF-1, hs-CRP and blood rheology indexes were compared. **Results:** 1) After treatment, total effective rate of research group was 88.37%; total effective rate of control group was 69.77%; with significant difference ($\chi^2 = 10.024$, $P = 0.007 < 0.05$); 2) FBG, PBG, UAER and GSP after treatment in two groups was decreased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). And FBG, PBG, UAER and GSP after treatment in research group were lower than control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$); 3) After treatment, IGF-1, hs-CRP in two groups was decreased with statistically significant difference ($P < 0.05$), and IGF-1, hs-CRP after treatment in research group were more lower than control group with statistical significance ($P < 0.05$); 4) There was no obvious difference for blood rheology indexes in control group between after treatment and before treatment ($P > 0.05$), and hemorheology indexes after treatment in research group was reduced. The difference was statistically significant ($P < 0.05$); hemorheology index after treatment in research group was lower than control group with statistically significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion:** The effect of Bushen Huoxue decoction in treatment of patients with deficiency of qi and yin and blood stasis type of diabetic nephropathy is significant, which can significantly reduce the blood sugar and serum IGF-1, hs-CRP, as well as improve blood rheology.

Key Words Bushen Huoxue decoction; Diabetic nephropathy; Insulin-like growth factor 1; Allergic C-reactive protein; Hemorheology; Blood sugar; Glycosylated serum protein; Inflammatory response

中图分类号: R289.5 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.09.013

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)是糖尿病患者最重要的并发症之一,其发病的根本原因是机体持续性的糖尿病证会引起高糖血症,并诱导大量终末糖基化产物的产生,刺激肾小球基质和底膜,导致炎症反应^[1-3]。DN 我国的发病率亦呈上升趋势,目前已成为终末期肾脏病的第 2 位原因^[4]。血清超敏 C 反应蛋白(High Sensitivity C-reactive Protein, hs-CRP)、类胰岛素生长因子-1 (Insulin-like Growth Factors-1, IGF-1)及血液流变学是导致 DN 的重要因素之一^[5-6]。中医药在 DN 的治疗具有一定的优势,有较好的疗效。《伤科大成》中的补肾活血汤由熟地黄等 11 味中药组成,主要治疗肾受外伤等,本研究依据补肾活血汤的基础上,拟定补肾活血方,对气阴两虚兼血瘀型 DN 患者进行治疗,为临床治疗提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 5 月至 2014 年 9 月在我院治疗的早期 DN 患者 86 例,根据治疗方法,分为对照组和观察组,每组 43 例。2 组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 2 组一般临床资料比较

项目	对照组($n=43$)	观察组($n=43$)	t/χ^2	P
性别(例,男/女)	24/19	26/17	0.191	0.662
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	59.7 $\pm$ 7.4	61.2 $\pm$ 8.2	0.880	0.191
糖尿病病程($\bar{x} \pm s$, 年)	7.6 $\pm$ 5.5	7.7 $\pm$ 6.1	0.079	0.469
并发症[例(%)]				
高血压	18(41.86)	21(48.84)	0.422	0.516
脂代谢紊乱	16(37.21)	15(34.88)	0.050	0.822
冠心病	6(13.95)	5(11.63)	0.104	0.747
其他	3(6.98)	2(4.65)	0.212	0.645

1.2 诊断标准 符合 DN 的诊断标准^[7]:空腹血浆血糖持续 ≥ 7.8 mmol/L,尿白蛋白排出率持续 ≥ 30 mg/24 h;气阴两虚兼血瘀符合《中药新药临床研究指导原则(试行)》的辨证分型^[8](主症:神疲乏力,咽干口渴,腰膝酸软,或手足畏寒,夜尿频多。次症:头晕眼花,心悸失眠,自汗易感,气短懒言,颜面肢体浮肿,尿多浊沫,或小便量少,男子阳痿,女子性欲淡漠,大便干稀不调。舌脉:舌质暗、有瘀斑,脉沉细无力)。

1.3 纳入标准 1)符合 DN 的诊断标准;2)糖尿病发展过程中,尿微量白蛋白显著增高;3)患者及家属签署了知情同意书,并获得本院医学伦理委员会批准。

1.4 排除标准 1)排除有药物过敏史、自身免疫学

疾病、泌尿系感染;2)排除原发性肾脏、心力衰竭、泌尿系统感染及肾炎等所引起的非糖尿病性尿微量白蛋白增多患者;3)排除患严重心、肝、肾功能异常者。

1.5 脱落与剔除标准 1)中途退出治疗者;2)不按治疗方案进行治疗者。

1.6 治疗方法 所有患者均给予降糖、控制血压和血脂、抗炎等基础治疗,如胰岛素、硝苯地平、阿昔莫司、阿司匹林等药物。在基础治疗的基础上,对照组给予贝纳普利片(北京诺华制药有限公司,国药准字 20030514),口服,10 mg/d;观察组在对照组的基础上给予补肾活血方治疗,药物组成:黄芪 15 g、生地黄 15 g、益智仁 15 g、党参 12 g、山药 12 g、山萸肉 12 g、没药 12 g、川芎 12 g、淫羊藿 9 g、茯苓 9 g、泽泻 9 g、肉桂 3 g,2 次/剂,1 剂/d。2 组均治疗 12 周。

1.7 观察指标 1)治疗后,观察 2 组的疗效;2)于治疗前后,采用日立 7600 全自动生活分析仪(上海生物制药研究所)检测尿白蛋白排泄率(UAER)、空腹血糖(FBG)、餐后血糖(PBG)、糖化血清蛋白(GSP)、血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP);3)血液流变学指标:全血黏度(DV-S 型黏度计检测);血浆黏度(DV-S 型黏度计检测);血细胞比容(HCT,用微量毛细管法测定);红细胞沉降率(ESR,采用 Wintrobe 法测定);红细胞电泳(EEP,WDY-C 型红细胞电泳仪测定);纤维蛋白原(Fib,采用微量热沉法测定);全血还原黏度($RV = HCT \times \eta_b$);红细胞沉降率方程 K 值 = HCT/RV 。

1.8 疗效判定标准 依据《中药新药临床研究指导原则(试行)》制定标准^[9]:1)显效:临床症状、体征明显改善,证候积分下降率 $\geq 70\%$;UAER 减少 $\geq 50\%$,或恢复正常(24 h 尿微量白蛋白持续 < 30 mg/24 h),血糖水平恢复正常(空腹血浆血糖 < 7.8 mmol/L);2)有效:临床症状、体征有好转,证候积分下降率 $\geq 30\%$;UAER 减少 30% ~ 50%,UAE < 50 mg/24 h 接近于正常,血糖水平基本恢复正常;3)无效:临床症状、体征无明显改善,证候积分下降率 $< 30\%$;UAER 减少 $< 30\%$,肾功能障碍严重,甚至出现肾衰竭,空腹血浆血糖持续 ≥ 7.8 mmol/L。积分下降率 = (治疗前积分 - 治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,用 t 检验,计数资料以率表示,用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 治疗后, 观察组总有效率大于对照组总有效率, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 10.024, P = 0.007$)。见表 2。

表 2 2 组疗效比较

组别	显效(例)	有效(例)	无效(例)	总有效率(%)
观察组(<i>n</i> = 43)	21	17	5	88.37*
对照组(<i>n</i> = 43)	8	22	13	69.77

注:与对照组比较,**P* < 0.05

2.2 2 组 FBG、PBG、UAER 和 GSP 比较 2 组治疗前的 FBG、PBG、UAER 和 GSP 比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 与治疗前比较, 2 组治疗后的 FBG、PBG、UAER 及 GSP 均下降, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 且观察组治疗后的 FBG、PBG、UAER 及 GSP 较对照组更低, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 2 组 FBG、PBG、UAER 及 GA 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	FBG (mmol/L)	PBG (mmol/L)	UAER (μg/min)	GSP (%)
观察组(<i>n</i> = 43)				
治疗前	10.25 ± 3.76	12.86 ± 4.26	114.92 ± 5.25	7.92 ± 3.73
治疗后	7.17 ± 2.63*△	7.33 ± 1.36*△	61.74 ± 4.93*△	6.26 ± 0.76*△
对照组(<i>n</i> = 43)				
治疗前	9.95 ± 2.56	13.14 ± 4.61	116.36 ± 5.03	8.02 ± 4.01
治疗后	7.93 ± 2.24*	8.52 ± 2.61*	83.59 ± 5.72*	6.97 ± 0.69*

注:与本组治疗前比较,**P* < 0.05;与对照组治疗后比较,△*P* < 0.05

表 4 2 组 IGF-1、hs-CRP 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	IGF-1 (ng/mL)	hs-CRP (mg/L)
观察组(<i>n</i> = 43)		
治疗前	280.37 ± 53.16	5.86 ± 1.22
治疗后	199.23 ± 34.36*△	2.33 ± 1.06*△
对照组(<i>n</i> = 43)		
治疗前	284.26 ± 47.29	6.14 ± 1.15
治疗后	237.61 ± 37.43*	3.82 ± 0.91*

注:与本组治疗前比较,**P* < 0.05;与对照组治疗后比较,△*P* < 0.05

2.4 2 组血清 IGF-1、hs-CRP 比较 2 组治疗前的血清 IGF-1、hs-CRP 比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 与治疗前比较, 2 组治疗后的血清 IGF-1、hs-

CRP 均下降, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 且观察组治疗后的血清 IGF-1、hs-CRP 较对照组低, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 4。

2.5 2 组血液流变学比较 治疗前, 2 组血液流变学指标差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 与治疗前比较, 对照组治疗后的血液流变学指标差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 而观察组治疗后的血液流变学指标降低, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05); 观察组治疗后的血液流变学指标低于对照组 (*P* < 0.05)。见表 5。

3 讨论

DN 是一种严重的糖尿病并发症, 其发病呈慢性进行性发展, 起病隐匿, 最终导致患者肾功能衰竭, 严重影响患者身心健康, 是糖尿病死亡的重要原因之一^[10-11]。目前, DN 的发病机制及病因尚未被现代医学完全阐明。研究表明, DN 的发病的主要原因有细胞及血管活性因子、氧化应激反应、蛋白质非酶糖化、细胞粘附分子等因素^[12-13], 其病理变化主要包括肾小管及肾小球肥大, 肾小球硬化, 肾小球基底膜增厚和系膜外基质堆积^[14]。

中医辨证认为, DN 属于中医“劳淋”“消渴”“水肿”等范畴, 其发病病机为消渴病日久, 肾阴亏损, 阴损则气耗, 致肾气虚损, 肾络瘀滞, 病变后期阴损及阳, 致阴阳双虚, 阴虚则脉道失于润泽, 气虚则帅血无力运行, 血行滞涩, 导致血瘀^[15]。补肾活血方为治疗气阴两虚兼血瘀型糖尿病肾病的经验方, 方中重用黄芪益气补虚, 生地黄滋阴补肾, 为君药; 山萸肉补养肝肾, 山药补益脾阴, 川芎活血化瘀、行气, 大黄活血祛瘀, 益智仁温补固摄, 没药活血止痛, 消肿生肌, 淫羊藿补肾壮阳, 祛风除湿, 茯苓、泽泻利水渗湿, 肉桂补火助阳, 温通经脉。全方共奏益气养阴、清热生津、活血化瘀、利水之功, 切中糖尿病肾病的基本病机。本研究采用中药汤剂补肾活血方, 其能清热解毒、扶正化瘀、燥湿祛浊, 其方中黄芪、大黄、党参能抑制肾小球上皮细胞及系膜细胞增殖, 降低血糖; 丹参能降低肾小球血管通透性, 增加肾血流

表 5 2 组血液流变学指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	HCT (%)	ESR (mm/h)	EEP (S)	ηb (mp · s)	p (mp · s)	K 值	RV (Mp · s)	Fig (g/L)
观察组(<i>n</i> = 43)								
治疗前	47.20 ± 5.57	24.41 ± 5.36	359.8 ± 42.6	5.79 ± 0.59	2.05 ± 0.36	25.84 ± 0.96	101.66 ± 12.43	10.50 ± 0.82
治疗后	36.97 ± 6.68*△	16.60 ± 4.71*△	297.3 ± 18.6*△	4.51 ± 0.29*△	1.13 ± 0.39*△	18.41 ± 0.94*△	64.75 ± 20.14*△	7.77 ± 0.65*△
对照组(<i>n</i> = 43)								
治疗前	47.84 ± 7.48	24.89 ± 7.26	355.7 ± 50.9	5.97 ± 0.56	1.96 ± 0.38	26.04 ± 1.08	103.67 ± 16.51	10.57 ± 0.98
治疗后	45.19 ± 9.82	23.86 ± 4.08	346.7 ± 21.5	5.88 ± 0.17	1.89 ± 0.32	25.87 ± 1.49	99.33 ± 15.51	9.99 ± 0.91

注:与本组治疗前比较,**P* < 0.05;与对照组治疗后比较,△*P* < 0.05

量,改善微循环^[16]。本研究结果显示,观察组总有效率高于对照组总有效率,提示补肾活血方治疗气阴两虚兼血瘀型糖尿病肾病患者的疗效果显著。2组治疗后的FBG、PBG、UAER及GSP均较治疗前下降,且观察组治疗后的FBG、PBG、UAER及GSP较对照组低,提示补肾活血方降低血糖,改善糖化血清蛋白。

IGF-1是一种在分子结构上与胰岛素类似的多肽蛋白质^[17]。IGF-1与糖尿病肾病存在着一定的关系,随着IGF-1水平升高,糖尿病肾病逐渐加重^[18]。于学斌^[19]将120例2型糖尿病患者分为单纯糖尿病组、早期2型糖尿病肾病组和临床2型糖尿病肾病组,比较观察3组血清中的IGF-1水平,结果发现随着2型糖尿病肾病的逐渐加重,患者血清IGF-1水平逐渐上升。本研究2组治疗后的IGF-1水平下降,且观察组治疗后的IGF-1降低更多,提示补肾活血方治疗气阴两虚兼血瘀型糖尿病肾病患者能显著降低IGF-1水平。

hs-CRP是一种炎症反应的时相蛋白,参与局部或全身炎症反应,是机体组织损伤时炎症反应及修复的因子^[20]。孙根妹和赵碎娟^[21]将临床糖尿病肾病患者、早期糖尿病肾病患者、单纯性糖尿病肾病患者和正常人的血清hs-CRP比较,发现随着2型糖尿病肾病的逐渐加重,患者血清IGF-1水平逐渐上升。本研究2组治疗后的血清hs-CRP均较治疗前下降,且观察组治疗后的血清hs-CRP较对照组更低,提示补肾活血方治疗气阴两虚兼血瘀型糖尿病肾病患者能显著地降低血清hs-CRP水平。

此外,观察组治疗后的血液流变学各指标较治疗前降低,且较对照组低,提示补肾活血方能改善气阴两虚兼血瘀型糖尿病肾病患者血液流变学各指标,降低患者血液高凝状态,减少微血管病变。

综上所述,补肾活血方治疗气阴两虚兼血瘀型DN患者的效果较好,能显著降低血糖和血清IGF-1、hs-CRP水平,改善血液流变学情况。

参考文献

- [1]李敏州,高彦彬,马鸣飞,等.糖尿病肾病发病机制研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(22):344-349.
- [2]熊莉华,曾建勋,李瑞明.益气养阴活血法治疗糖尿病肾病5期

的临床观察[J].中药材,2013,36(7):1201-1202.

- [3]蔡然.益气养阴活血法治疗糖尿病肾病研究概况[J].实用中医内科杂志,2015,29(1):183-185.
- [4]饶容丽.益气养阴活血法治疗糖尿病肾病大鼠的疗效观察[D].石家庄:河北医科大学,2010.
- [5]林子桐,张超,沈雪梅,等.糖尿病肾病发病机制研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2014,28(5):765-773.
- [6]刘蔚,唐继海,李峥嵘,等.Cys-c、hs-CRP和尿微量白蛋白在糖尿病患者肾功能早期损伤中的诊断价值[J].中国实验诊断学,2012,16(12):2260-2262.
- [7]孙立娟,岳小静,吴淑梅,等.血清IGF-1水平与2型糖尿病肾病的相关性[J].中国老年学杂志,2013,33(11):2493-2494.
- [8]王海燕.肾脏病学[M].北京:人民卫生出版社,1996:949-966.
- [9]国家食品药品监督管理局.中药新药临床研究指导原则(试行)[S].北京:中国医药科技出版社,2002:156-162,233-237,383-385.
- [10]朱志标,肖阳娥.糖尿病肾病治疗新进展[J].医学综述,2014,20(21):3938-3940.
- [11]惠晓丹,朱虹.中医药治疗糖尿病肾病的研究进展[J].世界中医药,2016,11(10):2200-2203.
- [12]Han X, Patters AB, Ito T, et al. Knockout of the TauT gene predisposes C57BL/6 mice to streptozotocin-induced diabetic nephropathy[J]. PLoS One, 2015, 10(1):e0117718.
- [13]Okada H, Senmaru T, Fukui M, et al. Senescence marker protein-30/gluconolactonase deficiency exacerbates diabetic nephropathy through tubular injury in a mouse model of type 1 diabetes[J]. J Diabetes Investig, 2015, 6(1):35-43.
- [14]常保超,陈卫东,张燕,等.白芍总苷对2型糖尿病大鼠肾组织Wnt/ β -catenin信号通路表达的影响[J].中国中药杂志,2014,39(19):3829-3835.
- [15]韩雪华.糖尿病肾病中医药治疗近况[J].长春中医药大学学报,2013,29(4):742-743.
- [16]冯彦.丹参的现代药理研究及临床应用[J].中医临床研究,2017,9(30):46-47.
- [17]吴国柱,郭跃先,杨士杰.胰岛素样生长因子-1(IGF-1)的临床应用进展[J].河北医药,2015,37(9):1398-1400.
- [18]孙立娟,岳小静,吴淑梅,等.血清IGF-1水平与2型糖尿病肾病的相关性[J].中国老年学杂志,2013,33(11):2493-2494.
- [19]于学斌.血清IGF-1与2型糖尿病肾病的相关性分析[J].中国老年保健医学,2014,12(2):19-20.
- [20]杨浩,姜涛,宋秀霞.CRP、IL-6和TNF- α 与糖尿病肾病关系的研究[J].北京医学,2011,33(4):289-291.
- [21]孙根妹,赵碎娟.2型糖尿病肾病患者血IL-6、hs-CRP检测及临床意义[J].中国卫生检验杂志,2010,20(2):358-360.

(2017-07-04 收稿 责任编辑:杨觉雄)