糖肾通络汤对早期糖尿病肾病的临床观察

高 巍 武 忠 李敏州 张瑞霞²

(1 内蒙古医科大学,呼和浩特,010010; 2 内蒙古自治区人民医院中医科,呼和浩特,010017)

摘要 目的:观察糖肾通络汤对早期糖尿病肾病的治疗效果。方法:选取2013年6月至2015年6月内蒙古自治区人民医院中医科收治的糖尿病肾病患者80例,按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组40例,观察组采用糖肾通络汤治疗,对照组给予缬沙坦治疗,经3个月治疗后,观察疗效、中医症候积分、尿微量白蛋白(ALB)、血清肌酐(SCr)、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HBA1C)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、转化生长因子(TGF- β 1)和色素上皮衍生因子(PEDF)等。结果:观察组总有效率为92.5%(37/40),对照组75/100(30/40),2组比较差异有统计学意义(P<0.05);观察组治疗后中医证候积分较本组治疗前和对观察组后明显下降(P<0.05,P<0.01)。观察组 ALB、SCr、FBG、HbA1C、TC、TG、LDL、TGF- β 1和PEDF治疗后均显著低于治疗前;HDL治疗后显著高于治疗前。对照组治疗后,上述指标亦有改善(P<0.05,P<0.01)。观察组治疗后转对照组 TG、HDL降低更明显(P<0.01,P<0.05)。结论:糖肾通络汤结合西医基础治疗早期糖尿病肾病有较好的疗效。

关键词 糖肾通络汤;糖尿病;肾病;早期;TGF-β1;PEDF;缬沙坦

Clinical Observation on Tangshen Tongluo Decoction on Early Diabetic Nephropathy and Its Effects on Serum TGF- β 1 and PEDF

Gao Wei¹, Wu Zhong², Li Minzhou², Zhang Ruixia²

(1 Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010010, China; 2 Department of Traditional Chinese Medicine, People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010017, China)

Abstract Objective: To observe the therapeutic effects of Tangshen Tongluo Decoction on early diabetic nephropathy. Methods: A total of 80 patients with diabetic nephropathy admitted to the Department of Traditional Chinese Medicine, People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region from June 2013 to June 2015 were selected and divided into observation group and control group according to the random number table method. There were 40 cases in each group. The observation group was treated with Tangshen Tongluo Decoction. The control group was treated with valsartan. After 3 months of treatment, the efficacy, TCM symptom scores, urinary microalbumin (ALB), serum creatinine (SCr), fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HBA1C), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), transforming growth factor (TGF-\(\text{B1}\)), pigment epithelium-derived factor (Pigment epithelium-derived factor, PEDF) were observed. Results: The total effective rate was 92.5% (37/40) in the observation group and 75/100 (30/40) in the control group. The difference between the two groups was statistically significant (P < 0.05); The scores of syndromes were significantly lower than those before treatment and after treatment in the observation group (P < 0.05, P < 0.01). The ALB, SCr, FBG, HbA1C, TC, TG, LDL, TGF-B1 and PEDF in the observation group were (17.87 ±4.20) μg/mL, (88.75 ±5.60) μmol/L, (7.04 ±0.45) mmol/L, (7.19 ±0.20) mmol/ $L, (3.74 \pm 0.45) \text{ mmol/L}, (1.39 \pm 0.32) \text{ mmol/L}, (2.10 \pm 0.24) \text{ mmol/L}, (17.54 \pm 3.14) \text{ ng/L}, (10.96 \pm 2.19) \mu\text{g/mL}, \text{all properties}$ significantly lower than before treatment (25.56 ± 3.24) µg/mL, (102.33 ± 9.82) µmol/L, (7.36 ± 0.28) mmol/L, (7.32 ± 0.14) mmol/L, (4.32 ± 0.64) mmol/L, (1.39 ± 0.33) mmol/L, (2.43 ± 0.40) mmol/L, (17.54 ± 3.14) ng/L, (13.36 ± 0.40) 2.58) μ g/mL, (P < 0.05, P < 0.01); after HDL treatment (1.72 ± 0.28) mmol/L, significantly higher than before treatment (1.42 ± 0.39) mmol/L (P < 0.05, P < 0.01). After treatment in the control group, the above indicators also improved (P < 0.05, P < 0.01). 0.05, P<0.01). After treatment, TG and HDL (1.21 ± 0.24) mmol/L and (1.66 ± 0.34) mmol/L decreased more significantly in the observation group than in the control group (P < 0.01, P < 0.05). Conclusion: Tangshen Tongluo Decoction combined with basic western medicine has a good curative effect on early diabetic nephropathy.

Key Words Tangshen Tongluo Decoction; Diabetes mellitus; Nephropathy; Early stage; TGF-β1; PEDF; Valsartan 中图分类号; R259 文献标识码; A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.12.012

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)是糖尿病患者人群中常见的一种微血管并发症,也是促使肾脏纤维化及导致终末期肾病发生的主要原因。因

此,及时诊断和防治,是 DN 治疗的关键。一旦患者 在临床中进入蛋白尿期,则会发生难以逆转的肾损 害^[1]。目前其发病机制尚未完全阐明。当前研究普

基金项目:内蒙古科技计划项目(20130404)

作者简介:高巍(1989.11—),男,硕士研究生,医师,研究方向:中医药防治糖尿病肾病,E-mail;362609128@ qq. com

通信作者:武忠(1963.09—),男,本科,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中医药防治糖尿病肾病,E-mail:nmg13644887796@126.com

遍认为,DN 的发病基础应是持续性的高血糖改变了肾脏的血流动力学,并促使糖、脂肪和蛋白质发生异常代谢,从而促使 DN 患者出现肾脏纤维化现象。目前,相关研究显示,DN 发病的主要机制是别激活的众多细胞因子促使氧化应激反应的发生^[2]。TGF-β1 在 DN 的发病过程中起着关键作用,据相关研究发现,色素上皮衍生因子(Pigment Epithelium-Derived Factor, PEDF)能够通过抑制转化生长因子(Transforming Growth Factor, TGF-β1)表达其功能的作用,从而控制糖尿病肾病的发生发展。血清 TGF-β1 与 PEDF 在糖尿病肾病的发生发展中起着非常重要的作用,二者之间可相互制约,二者之间的平衡会影响糖尿病肾病的发展以及转归。因此,使用血清 TGF-β1 与 PEDF 联合检测,可以提高糖尿病肾病早期诊断的特异性与敏感性^[3-8]。

近年来,中医药在 DN 的防治中正逐渐的发挥重要的作用,并且相关研究也取得了一定的进展^[9]。内蒙古自治区人民医院中医科制剂糖肾通络汤在 DN 初期患者的临床治疗中也取得了比较好的疗效。本研究通过对中医辨证属于气阴两虚,肾络瘀滞的早期 DN 患者,在给予基础治疗的同时,分别给予糖肾通络汤和缬沙坦胶囊 2 种治法,通过检测尿白蛋白、肾功能等指标以及血清中 TGF-β1 与 PEDF 的水平,比较 2 种方法治疗早期 DN 的作用差异,为临床治疗方案的选择提供支撑,并探讨糖肾通络汤用于防治早期糖尿病肾病的可能作用机制。鉴于此,本研究以缬沙坦为对照,观察本方剂对早期 DN 患者的治疗效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 6 月至 2015 年 6 月 内蒙古自治区人民医院中医科收治的糖尿病肾病患者 80 例,按照随机数字表法分为观察组和对照组, 每组 40 例,观察组中男 23 例,女 17 例,年龄 36~70 岁,平均年龄(57.33±9.89)岁。对照组中男 21 例, 女 19 例,年龄 36~70岁,平均年龄(59.30±10.45) 岁。2 组患者在性别、年龄方面比较,差异无统计学 意义(P>0.05),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 按 1999 年指定的 WHO 诊断分类标准确诊的 2 型糖尿病,并符合《中国 2 型糖尿病防治指南》制定的 DN III 期诊断^[10],即早期 DN,又称隐性肾病期。即糖尿病患者持续出现微量尿白蛋白以和尿白蛋白排泄率(UAER)在 20~200 μg/min^[11]。

1.2.2 中医辨证标准和中医证候评分标准 符合 1992 年中华中医药学会糖尿病分会制定的《消渴病中医分期辨证与疗效评定标准——消渴病辨证参考标准》气阴两虚、血瘀证标准[12]。主症:神疲乏力,口干咽燥;次症:腰膝酸软,少气懒言,自汗或盗汗,五心烦热,口唇紫黯;舌体:舌胖齿痕或瘦红裂;舌质:淡暗,或暗红,或紫黯,或瘀点瘀斑,或舌下静脉子安怒张;舌苔:白腻或薄黄,少苔或无苔;脉象:脉沉细,或沉细数,或沉细无力。具备主症2项,次症2项,符合以上舌脉表现着,即可诊断。证候评分标准参照《中药新药临床研究指导原则》(试行)[13],主症无症状0分,轻度2分,中度4分,重度6分;次症无症状0分,轻度1分,中度2分,重度3分。

1.3 纳入标准 1)符合西医 DN III 期诊断;2)符合中医辨证标准;3)年龄 18~70岁;4)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%;5)血压≤130/80 mmHg;6)血肌酐正常;7)曾用 ACEI 或 ARB 类药物者停用 4 周以上;8)受试者同意,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)1个月内患者有糖尿病酮症酸中毒、泌尿系感染等糖尿病急性并发症;2)合并心、脑、肝、肾、血液等系统严重原发性疾病;3)肾动脉彩超显示肾动脉硬化和双侧肾动脉狭窄;4)过敏体质或对于本制剂中任一组成药物过敏;5)妊娠期,或哺乳期,或准备妊娠;6)1个月内参加过其他临床试验;7)精神病不能合作。

1.5 脱落与剔除标准 入组病例符合以下任一情况:1)误诊、误纳;2)不配合随机入组;3)未曾服用试验药物;4)随机化后无任何数据;5)由于使用某种禁用药物,以及无法评价药效;6)已签署知情同意并筛选合格进入试验的受试者,未完成本方案所规定的疗程或观察周期,因过敏,或治疗过程中安全性指标出现异常,或出现不良反应,治疗无效而退出试验的病例。

1.6 治疗方法 在开展研究前,所有患者均接受 1 个月的调整治疗,选用降糖药物或胰岛素控制血糖,使 PBG ≤ 7.8 mmol/L, 2 h PBG ≤ 11.1 mmol/L, HbA1C < 7.5%;合并高血压患者选用除 ACEI 和 ARB 类以外的降压药,使 BP≤130/80 mmHg;血脂异常患者继续服用原有降脂药物。对照组患者给予缬沙坦胶囊(北京诺华制药有限公司,国药准字H20040217),口服,1 粒/次,1 次/d。分别于治疗前与治疗后 3 个月各观察疗效 1 次。观察组患者给予口服糖肾通络汤(药物组成:黄芪 20 g、生地黄 20 g、

芡实 10 g、山茱萸 20 g、大黄 3 g、炒山栀 10 g、川芎 10 g、丹参 10 g,内蒙古自治区人民医院中药房提供),1 剂/d,水煎至约 200 mL,早晚分服。分别于治疗前与治疗后 3 个月各观察疗效 1 次。

1.7 观察指标

1.7.1 安全性指标 血、尿、便常规,肝肾功能,心 电图,以及可能出现的任何不良反应。

1.7.2 疗效性指标 1)24 h 尿微量白蛋白: 上海奥 普生物医药有限责任公司生产的金标斑点定量读数 仪(沪食药监械(准)字2009第2401499号)及尿微 量白蛋白液体快速定量试剂盒[沪食药监械(准)字 2009 第 2400944 号, 胶体金法], 治疗前后各检查 1 次。2)中医症候积分:症状分无、轻、中、重4级,分 别记分,以症状积分减少的百分比评价疗效,治疗前 后个评价1次症状积分(症状轻重分级标准参照《糖 尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方 案)》[14]制定)。3)血肌酐:血肌酐采用自动生化仪 测定,治疗前后各观察记录1次。4)血清中 TGF-β1 与 PEDF 水平:采用人 TGF-β1 检测试剂盒(国药准 字 S56109559)、人色素上皮衍生因子(PEDF) 试剂 盒(国药准字 S56109559)均由百奥莱博生物科技有 限公司提供,使用酶联免疫吸附实验(ELISA)方法, 治疗前后各检测1次。

1.7.3 监测性指标 1)血糖:采用罗氏乐康全-2 血糖仪,每2 周检查1次 FBG;2)HbA1C:采用由广州市贝立医学科技有限公司提供的糖化血红蛋白检测仪及糖化血红蛋白检测试剂盒[高液压相免疫荧光色谱法,国食药监械(进)字2011第2400602号],治疗前后各检查检测1次;3)血脂:总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL),采用自动生化仪测定,治疗前后各检测1次。上述所有检查均于内蒙古自治区人民医院检验科进行。

1.8 疗效判定标准 显效:临床症状明显减轻,临床症状积分下降70%以上,24 h 尿微量白蛋白减少50%以上,肌酐清除率正常;2)有效:症状体征有所

减轻,临床症状积分下降30%以上,24h尿微量白蛋白下降20%以上,肌酐清除率正常;3)无效:临床症状未改善或好转,实验室指标无变化或恶化。参照《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)》^[12]的疗效评定标准,莫尼地平法计算。症状分为无、轻、中、重4级,主证分别记0、2、4、6分,次证则记0、1、2、3分。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行分析,计量资料用均数 \pm 标准差(\bar{x} \pm s)表示,采用 t 检验,计数资料用率(%)表示,采用 χ^2 检验,以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不良反应情况 2组治疗前后血、尿、便常规, 肝肾功能,心电图均未出现异常,服药后均未出现不 良反应。

2.2 2组临床疗效比较 观察组 40 例中显效 11 例,有效 26 例,无效 3 例,总有效率 92.5%;对照组 40 例中显效 3 例,有效 27 例,无效 10 例,总有效率 75%。观察组有效率明显高于对照组(*P* < 0.05)。

2.3 2组治疗前后中医证候积分比较 2组治疗前各项症状比较,差异无统计学意义(P>0.05)。观察组各项症状治疗后均有所改善,与治疗前比较,差异均有统计学意义(P<0.05,P<0.01);对照组治疗后仅神疲乏力、腰脊酸痛症状有明显改善(P<0.05);2组治疗后各症状比较,差异均有统计学意义(P<0.05,P<0.01),观察组优于对照组。见表1。

2.4 2 组治疗后 ALB、SCr、FBG、TC、TG、HDL 和 LDL 的比较 2 组各项指标治疗前比较,差异无统计学意义(P>0.05);2 组治疗后各项指标水平均治疗前显著降低(P<0.05, P<0.01);观察组治疗后血脂较对照组明显下降(P<0.05),2 组其余各项指标后比较,差异无统计学意义(P>0.05)。在完成观察的80 例患者中,安全性指标未见明显异常。见表2。

2.5 2组治疗后,TGF-β1与 PEDF 比较 2组治疗前 比较,差异无统计学意义(P>0.05);2组治疗后,

表 1 2 组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	神疲乏力	口干咽燥	腰膝酸软	少气懒言	自汗盗汗	五心烦热	口唇色暗
对照组(n=40)							
治疗前	2.55 ± 0.90	2.50 ± 0.88	0.85 ± 0.66	0.83 ± 0.64	0.98 ± 0.58	0.98 ± 0.58	0.83 ± 0.55
治疗后	2.20 ± 0.93	2. 25 ±0. 81 *	0.83 ± 0.59	0.90 ± 0.59	1.00 ± 0.53	1.00 ± 0.56	0. 58 \pm 0. 55 *
观察组(n=40)							
治疗前	2.55 ± 1.11	2.35 ± 1.00	1.08 ± 0.66	0.98 ± 0.58	1.03 ± 0.53	0.98 ± 0.48	0.75 ± 0.63
治疗后	0. 41 ± 0. 81 * * △ △	0. 45 ± 0. 85 * * $^{\triangle}$	0. 20 ± 0. 41 * * $^{\triangle}$	0. 23 ± 0. 40 * * \triangle	0. 28 ± 0. 45 * * $^{\triangle}$	0. 38 \pm 0. 49 * * \triangle \triangle	0. 33 \pm 0. 53 * * \triangle

组别	ALB(μg/mL)	SCr(µmol/L)	FBG(mmol/L)	HbA1C(mmol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL(mmol/L)	LDL(mmol/L)
对照组(n=40)								
治疗前	24.92 ± 6.83	96. 85 ± 9. 31	7. 20 ± 0.37	7. 33 \pm 0. 13	4.20 ± 0.73	1. 53 ± 0.39	1.40 ± 0.39	2.34 ± 0.29
治疗后	19. 57 ± 6. 15	* * 85. 70 ± 9. 36 *	* 6.87 ± 0.46 * *	7. 19 ± 0. 13 * *	3. 93 \pm 0. 71 * *	1. 21 ± 0. 24 * *	1. 66 ± 0. 34 * *	1. 98 ±0. 27 * *
观察组(n=40)								
治疗前	25.56 ± 3.24	102.33 ± 9.82	7. 36 ± 0.28	7.32 ± 0.14	4.32 ± 0.64	1. 39 ± 0.33	1.42 ± 0.39	2.43 ± 0.40
治疗后	17. 87 ±4. 20 °	* * 97. 75 ± 9. 35 *	* 7.04 ± 0.45 * *	7. 19 ± 0. 20 * *	3. 74 ± 0. 45 * *	1. 39 ± 0. 32 * * 4	△△1. 72 ± 0. 28 * * △	2. 10 ± 0. 24 * *

表 2 2 组治疗前后血中 ALB、SCr、FBG、HbA1C、TC、TG、HDL 和 LDL 比较(x ± s)

注:与本组治疗前比较,*P<0.05, **P<0.01;与对照组治疗后比较, $^{\triangle}P$ <0.05, $^{\triangle}P$ <0.01

TGF-β1、PEDF 较治疗前有所降低(P < 0.01);治疗后比较差异无统计学意义(P > 0.05)。见表 3。

表 3 2 组治疗前后 TGF- β 1 与 PEDF 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	TGF- β 1 (ng/L)	$PEDF(\mu g\!/mL)$
对照组(n=40)		
治疗前	18.05 ± 4.82	12. 31 \pm 1. 76
治疗后	12. 63 ± 2. 92 * *	10. 52 ± 1. 36 * *
观察组(n=40)		
治疗前	17. $54 \pm 3. 14$	13. 36 \pm 2. 58
治疗后	11. 51 ± 2. 86 * *	10. 97 ± 2. 20 * *

注:与本组治疗前比较,**P<0.01

3 讨论

目前早期的糖尿病肾病患者,没有明显的临床症状,故往往被失治或误治,造成病情延误。若患者没有采取任何对早期 DN 的防治措施,那么 5~10年后,该病患发展成为肾功能衰竭的风险会明显增加。因此,目前对早期 DN 的防治已备受关注。

糖肾通络汤是传统的中药汤剂,每剂 200 mL, 其组成有:黄芪、生地黄、芡实、山茱萸、大黄、炒山 栀、川芎、丹参等药物组成。方中黄芪为君药,以益 气健脾,利水消肿,升举阳气,而促进血行;生地黄、 芡实、山茱萸入肾经,功用清热凉血,养阴生津;川 芎、丹参活血行气,用以消癥通络,使邪有出路;大 黄、炒山栀清热泻火,凉血解毒,逐瘀通经,用以下瘀 血,通利水谷。诸药相伍,攻补兼施,标本兼顾,切中 糖尿病肾病的病机。

目前,ARB 类药物因其能够降低肾小球率过滤、减少尿蛋白排除、改善肾脏内的血流动力等药理作用而成为 DN 患者的首选药物。此外,ARB 类药物也可以通过减慢肾小球率过滤下降的速度以达到延缓 DN 患者肾衰竭的发生的目的。缬沙坦属于ARB 类药物,也是目前临床上使用率较高的抗高血压药,且相关临床研究显示,缬沙坦可以有效地保护糖尿病患者的肾脏。

本研究结果表明,当 DN 患者控制饮食、降压、降糖、降脂等治疗的基础上,糖肾通络汤可以明显的改善患者的临床症状,减少尿蛋白,保护肾功能,提

高患者生命质量,并且其对中医证候功效优于缬沙坦,但由于样本量及时间的局限,其疗效特点还有待于进一步的研究去证实。

参考文献

- [1] 周希静. 糖尿病肾病的治疗进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2003,4(10):559-560.
- [2] Evans J L, Goldfine D, Maddux B A, et al. Oxidative stress and stress actived signaling pathways: a unifying hypothe-sis of type 2 diabetes [J]. Endocr Rev, 2012, 23(5):599-622.
- [3] Ishibashi Y, Matsui T, Ohta K, et al. PEDF inhibits AGE-induced podocyte apoptosis via PPAR-gamma activation [J]. Microvasc Res, 2013,85:54-58.
- [4] Wang SH, Liang CJ, Wu JC, et al. Pigment epithelium-derived factor reduces the PDGF-induced migration and proliferation of human aortic smooth muscle cells through PPARγ activation [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2012, 44(2):280-289.
- [5] Maeda S, Matsui T, Takeuehi M. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) inhibits proximal tubular cell injury in early diabetic Nephropathy by suppressing advanced glycation end products (AGEs)receptor(RAGE) axis[J]. Diabetes Care, 2000, 23; S69-S72.
- [6] Ishibashi Y, Mtsui T, Ohta K, et al. PEDF inhibits AGE-induced Podocyte apoptosis via PPAR-gamma activation [J]. Microvasc Res, 2013,87:100-101.
- [7] Mao T, Chen H, Hong L, et al. Pigment epithelium-derived factor Inhibits high glucose-induced JAK/STAT signalling pathway activation in human glomerular mesangial cells [J]. Saudi med, 2013, 34:793-800.
- [8] 赖雄,余岸松. TGF-β1 测定在 2 型糖尿病肾病早期诊断中的应用价值[J]. 中国热带医学,2007,7(4):543-544.
- [9]任永昊,李伟. 浅谈中医药治疗早期糖尿病肾病的研究进展[J]. 中国现代药物应用,2015,9(15):275-276.
- [10]中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2014,6(7):447-498.
- [11]钱荣立. 糖尿病临床指南[M]. 北京:北京医科大学出版社, 2000:214-218.
- [12] 王兰英. 消渴病中医分期辨证与疗效评定标准[J]. 东方食疗与保健,2015,13(8):206-206.
- [13]邓铁涛. 中医证候规范[M]. 广州:广东科学技术出版社,1990; 57-59.
- [14]中华中医药学会肾病分会. 糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)[J]. 上海中医药杂志,2007,41(7):7-8.

(2016-07-18 收稿 责任编辑:王明)