

健脾固肾化瘀组方联合雷公藤多苷片 对临床期糖尿病肾病临床疗效 及肾脏纤维化指标的影响

吕树泉^{1,2} 宋慧丽¹ 韩中千¹ 张淑芳¹ 苏秀海^{1,2} 王元松¹ 于文霞^{1,2} 刘爱茹¹

(1 河北省沧州中西医结合医院内分泌糖尿病科, 沧州, 061001; 2 苏秀海名中医传承工作室, 沧州, 061001)

摘要 目的:观察健脾固肾化瘀组方治疗临床期糖尿病肾病患者的临床疗效以及其对肾脏纤维化相关指标的影响。方法:选取2015年12月至2016年12月沧州中西医结合医院门诊及病房的临床期糖尿病肾病患者100例,随机平均分为2组,对照组50例患者在常规治疗的基础上加用雷公藤多苷片(20 mg/次,口服,3次/d)治疗,观察组50例患者在对照组治疗的基础上加用健脾固肾化瘀组方,1次/d,2组患者均以4周为1疗程,治疗3个疗程后统计2组患者的尿蛋白定量、肌酐(Scr)、胱抑素C(CysC)、基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、IV型胶原(CIV)指标以及临床疗效与不良反应。结果:观察组患者治疗后的尿蛋白、Scr、CysC、TIMP-1、TGF- β_1 、CIV明显低于治疗前与对照组治疗后($P < 0.05$)。观察组患者治疗总有效率明显高于对照组($P < 0.05$)。结论:健脾固肾组方联合雷公藤多苷片治疗临床期糖尿病肾病,能够有效降低尿蛋白,还可以有效改善血清肾功能指标与肾脏纤维化指标,具有良好的临床效果。

关键词 健脾固肾化瘀组方;临床期糖尿病肾病;雷公藤多苷片;尿蛋白;肾脏纤维化;名老中医;经验

Study on the Clinical Effects of Jianpi Gushen Huayu Formula Combined with Tripterygium Glycosides

Tablets on Clinical Diabetic Nephropathy Treated and Influences on Renal Fibrosis Indexes

Lyu Shuquan^{1,2}, Song Huili¹, Han Zhongqian¹, Zhang Shufang¹, Su Xiuhai^{1,2}, Wang Yuansong¹, Yu Wenxia^{1,2}, Liu Airu¹

(1 Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Cangzhou 061001, China;

2 Su Xiuhai Chinese Medicine Studio, Cangzhou 061001, China)

Abstract Objective: To observe clinical effects of Jianpi Gushen Huayu Formula on diabetic nephropathy in clinical stage and renal fibrosis related indexes. **Methods:** A total of 100 cases with clinical stage of diabetic nephropathy in outpatient department and ward from December 2015 to December 2016 were randomly divided into 2 groups, with 50 cases in each group. Control group treated with Tripterygium Glucosides dispersible tablets on the basis of routine treatment (oral administration, 20 mg each time, 3 times a day), while the treatment group was additionally treated with Jianpi Gushen Huayu Formula (1 time a day), with 4 weeks as 1 course of treatment. Urinary protein, serum creatinine (Scr), Cystatin C (CysC), tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) and transforming growth factor β_1 (TGF- β_1), type IV collagen (C IV) index, clinical curative effects and adverse reactions of 2 groups after treatment of 3 courses were calculated. **Results:** After treatment, urinary protein, Scr, CysC, TIMP-1, TGF- β_1 and C IV in the treatment group were significantly lower than those before treatment and that of control group ($P < 0.05$). The total effective rate of treatment group was significantly higher than that of control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Jianpi Gushen formula combined with tripterygium glycosides tablets in the treatment of clinical stage of diabetic nephropathy, can effectively reduce the urinary protein, but also can effectively improve the serum indexes of renal function and renal fibrosis index, which has good clinical effects.

Key Words Jianpi Gushen Huayu formula; Clinical diabetic nephropathy; Tripterygium glycosides tablet; Urinary protein; Renal fibrosis; Old Chinese medicine practitioners; Experience; Summary

中图分类号: R289.5 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.01.036

糖尿病肾病(Diabetic Peripheral Neuropathy, DN)属糖尿病的微血管并发症之一,我国18岁以上成人糖尿病患病率已达11.6%,而糖尿病肾病的发病率可达25%~40%,为我国血液透析患者第2位病因^[1-3]。本病目前尚无有效的治疗措施,为糖尿病

患者的主要死因之一。河北省沧州中西医结合医院内分泌糖尿病科经过多年临床实践,同时根据学科带头人苏秀海主任医师的临床经验,形成了DN的中西医结合诊疗方案,采用健脾固肾化瘀组方联合雷公藤多苷片治疗临床期糖尿病肾病,取得了良好

的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年10月至2016年10月就诊于我院门诊及病房的临床期糖尿病肾病患者100例,以简单化随机分组方法将患者平均分为观察组和对照组,每组50例。观察组中男29例,女21例,年龄35~75岁,平均年龄(56.60±12.00)岁,病程5.2~15.8年,平均病程(10.56±2.17)年。对照组中男30例,女20例,年龄34~73岁,平均年龄(58.50±11.21)岁,病程6.2~16.3年,平均病程(10.58±3.24)年。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有患者在入组前均已签署知情同意书。本研究经医院伦理委员会批准(伦理委员会批号:2016020)

1.2 诊断标准 符合WHO1999年制定的糖尿病临床诊断标准^[3];临床期糖尿病肾病的诊断标准选择丹麦学者Mogensen的糖尿病肾病分期方法^[4],糖尿病患者3个月内连续2次尿白蛋白大于300 mg,同时排除合并心力衰竭、原发性高血压、酮症酸中毒、泌尿系统感染等影响尿检白蛋白水平的患者。

1.3 纳入标准 符合糖尿病及临床期糖尿病肾病诊断者;符合《中药新药临床研究指导原则》中脾肾两虚夹瘀的诊断标准;签署知情同意书者。

1.4 排除标准 合并心力衰竭、原发性高血压、酮症酸中毒、泌尿系统感染等影响尿检白蛋白水平的患者;半年内合并脑血管意外、心肌梗死、糖尿病酮症酸中毒等重症的患者;妊娠期以及哺乳期的患者,存在药物过敏的患者。

1.5 脱落与剔除标准 不能遵守本试验治疗方案者。

1.6 治疗方法 2组患者均进行基础治疗,包括血糖水平控制、血压稳定、肾功能改善等,同时进行饮食控制。对照组患者在常规治疗的基础上加用雷公藤多苷片(湖南千金协力药业有限公司,国药准字Z43020138),20 mg/次,3次/d,口服。观察组在对照组治疗基础上加用健脾固肾化瘀组方(黄芪30 g、西洋参10 g、白术12 g、茯苓15 g、山药15 g、芡实15 g、金樱子15 g、山茱萸12 g、熟地黄15 g、当归12 g、丹参30 g、五味子12 g、水蛭6 g、酒大黄10 g),3剂/d,口服。中药饮片采用北京康仁堂药业有限公司提供的颗粒剂。2组患者均以4周为1个疗程,在治疗3个疗程后观察临床疗效。

1.7 观察指标 在2组患者入组时与疗程结束后检测:肾功能血清指标包括肌酐(Scr)、胱抑素C(CysC)、血尿素(BUN),肾脏纤维化指标包括基质

金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、IV型胶原(CIV),各项指标均选择酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测。

1.8 疗效判定标准 根据《中药新药临床研究指导原则》中的相关标准^[5],将糖尿病肾病临床期的近期疗效评价标准制定为3级,中医证候积分包括神疲乏力、口干咽燥、懒言少气、腰膝酸软、肢体麻木、五心烦热,轻度症状为2分,中度症状为4分,重度症状为6分,积分改善为治疗前积分与治疗后积分的差与治疗前积分的百分比比值。

1.9 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件包进行数据处理。计数资料以率表示,比较采用 χ^2 检验;计量资料采用($\bar{x} \pm s$)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 2组总有效率及主要症状证候积分比较 2组患者治疗后,对照组总有效率低于观察组,总有效率($P<0.05$);2组患者治疗后,观察组对于水肿、倦怠乏力、尿浊、腰膝酸软及夜尿频多的证候积分改善较对照组显著($P<0.05$)。见表1、2。

表1 2组治疗有效率比较

组别	显效(例)	有效(例)	无效(例)	总有效(%)
对照组($n=50$)	5	17	28	24.00
观察组($n=50$)	10	34	6	88.00*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

2.2 2组血糖、血脂比较 治疗后2组患者的空腹血糖、餐后2 h血糖、总胆固醇、三酰甘油均明显降低,差异有统计学意义($P<0.01$),2组TC比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

2.3 2组收缩压、舒张压及24 h尿微量白蛋白比较 治疗后2组收缩压及舒张压均明显降低($P<0.05$),组间差异无统计学意义($P>0.05$);2组治疗后24 h尿微量白蛋白均明显降低($P<0.05$),观察组降低更为显著($P<0.05$)。见表4。

2.4 2组肾功能比较 治疗后2组尿素、肌酐、胱抑素C及eGFR均明显降低($P<0.05$),观察组对尿素、肌酐、胱抑素C及eGFR的改善更为显著,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

2.5 2组肾脏纤维化比较 2组患者治疗前的血清TIMP-1、TGF- β_1 、CIV水平差异无统计学意义($P>0.05$),在治疗12周后2组患者的血清TIMP-1、TGF- β_1 、CIV水平均明显降低($P<0.05$);观察组患者治疗后的血清TIMP-1、TGF- β_1 、CIV水平明显低于对照组($P<0.05$)。见表6。

表 2 2 组主要症状证候积分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	水肿	倦怠乏力	尿浊	腰膝酸软	夜尿频多
对照组 ($n=50$)					
治疗前	2.21 ± 0.58	2.50 ± 0.52	2.07 ± 0.47	2.34 ± 0.50	2.43 ± 0.51
治疗后	1.33 ± 0.49*	1.33 ± 0.62*	1.40 ± 0.51*	1.33 ± 0.49*	1.47 ± 0.52*
观察组 ($n=50$)					
治疗前	2.38 ± 0.50	2.50 ± 0.52	2.06 ± 0.44	2.44 ± 0.51	2.44 ± 0.51
治疗后	0.81 ± 0.54* [△]	0.88 ± 0.62* [△]	0.94 ± 0.57*	0.94 ± 0.57*	0.75 ± 0.58* [△]

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 3 2 组 FPG、2 hPG、TC、TG 比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	FPG	2 hPG	TC	TG
对照组 ($n=50$)				
治疗前	10.12 ± 2.14	16.25 ± 2.88	6.54 ± 0.78	2.09 ± 0.61
治疗后	7.64 ± 1.28*	9.30 ± 1.32*	5.32 ± 0.62*	1.42 ± 0.32*
观察组 ($n=50$)				
治疗前	10.08 ± 2.21	16.42 ± 3.02	6.70 ± 0.82	2.12 ± 0.70
治疗后	7.70 ± 1.31*	9.21 ± 1.22*	5.29 ± 0.70*	1.41 ± 0.31*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$

表 4 2 组 SBP、DBP、24 h 尿微量白蛋白比较($\bar{x} \pm s$)

组别	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	24 h 尿微量白蛋白 (mg/24 h)
对照组 ($n=50$)			
治疗前	156.80 ± 10.20	94.78 ± 4.66	1614.63 ± 207.77
治疗后	130.63 ± 6.86*	81.20 ± 3.78*	1132.27 ± 129.81*
观察组 ($n=50$)			
治疗前	157.68 ± 11.24	94.63 ± 5.01	1709.27 ± 191.66
治疗后	129.82 ± 6.76*	79.86 ± 3.62*	909.50 ± 71.58* [△]

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 5 2 组尿素、肌酐、胱抑素 C 及 eGFR 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	尿素 (mmol/L)	肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	胱抑素 C (mmol/L)	eGFR [$\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]
对照组 ($n=50$)				
治疗前	5.02 ± 0.81	62.53 ± 16.50	1.16 ± 0.16	148.13 ± 32.31
治疗后	4.24 ± 0.87*	49.93 ± 9.83*	0.85 ± 0.07*	127.73 ± 9.53*
观察组 ($n=50$)				
治疗前	5.25 ± 0.96	63.19 ± 15.44	1.09 ± 0.15	150.38 ± 28.73
治疗后	3.54 ± 0.49* [△]	39.63 ± 6.14* [△]	0.71 ± 0.11* [△]	109.94 ± 14.60* [△]

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 6 2 组尿素、肌酐、胱抑素 C 及 eGFR 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	TIMP-1 (ng/mL)	TGF- β_1 (ng/mL)	CIV ($\mu\text{g/L}$)
对照组 ($n=50$)			
治疗前	2458.56 ± 312.54	212.11 ± 16.58	156.82 ± 10.82
治疗后	1258.69 ± 187.65*	152. ± 15.32*	82.53 ± 7.88*
观察组 ($n=50$)			
治疗前	2562.28 ± 325.55	231.21 ± 22.8	168.72 ± 11.03
治疗后	987.41 ± 162.54* [△]	123.41 ± 12.38* [△]	54.32 ± 4.58* [△]

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

2.6 安全性检测 2 组治疗过程中未出现明显不良反应,治疗后复查血常规、尿常规、肝功能均正常。

3 讨论

目前研究显示 DN 是由多种病因导致,包括基因、肾小球血流动力学变化、糖毒性、细胞因子、炎性

反应等多种因素^[6]。目前广泛应用 ACEI、ARB 类降压药治疗糖尿病肾病,降低肾小球内压,减少尿蛋白丢失,临床取得了一定疗效,但并没有阻断本病的发展^[7]。有研究证实,血清 CysC、TIMP-1、TGF- β_1 、CIV 都是肾脏纤维化的有效指标,其中 TIMP-1 与肾脏纤维化中血管重塑的过程有明显的关系^[8-9]。

中医虽无糖尿病肾病的病名,但对其的认识有着悠久的历史,其属消渴病变证,可将其归为“水肿、尿浊、关格”等范畴,目前其中医规范病名为“消渴病肾病”。消渴病肾病(糖尿病肾病)继发于消渴病,多由于消渴病迁延日久,耗气伤阴,肝脾肾气血阴阳俱虚所致,常兼夹有气滞、血瘀及浊毒等致病,临床上可见有倦怠乏力、腰膝酸软、水肿、恶心呕吐、心悸气短等证候。脾肾两虚为本病的病机关键^[10]。我科经过多年来的临床实践,发现本病的病机变化为:阴虚→气虚→气阴两虚→气血阴阳俱虚,同时兼夹瘀血、痰湿、浊毒。本病病证早中期为本虚为主,终末期虚实夹杂。本病治疗早期侧重于脾,中期为脾肾,晚期则为心肾。既往研究提示临床期糖尿病肾病的主要证型为脾肾两虚(夹瘀),采用“平秘补肾汤”以健脾固肾、活血化瘀,临床疗效确切。

苏秀海主任中医师为科室学科带头人,第 6 批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师,多年来从事糖尿病肾病的临床诊疗,经验丰富,通过总结期近年诊治临床期糖尿病肾病的临床经验,发现临床期糖尿病肾病在本虚的同时存在标实的因素,“瘀血”“热毒”是尿蛋白增加的重要因素,故对“平秘补肾汤”组方进一步优化,加入了“酒大黄、西洋参、水蛭”以清热化瘀通络,形成苏师诊治临床期糖尿病肾病的新的经验方健脾固肾化瘀组方,本方由黄芪、西洋参、熟地黄、山茱萸、山药、芡实、金樱子、白术、当归、丹参、水蛭、酒大黄等药组成。方中重用黄芪,黄芪味甘,性微温,入肺脾经。有益气健脾,利尿消肿,固表利水之功。补诸虚不足,补气力强又能升阳,为治内伤气虚之圣药,肺、脾、肾三脏俱补;

西洋参补气养阴;熟地黄、山萸肉,山药益肾填精,补虚;芡实、金樱子、五味子益肾固精;佐以白术健脾益气,燥湿利水,茯苓淡渗利水,泽兰活血利水渗湿泄浊,三药合用,共利水湿从小便而去;当归养血活血,丹参、酒大黄、水蛭化瘀通络。全方共奏健脾固肾、化瘀通络之功,标本兼顾。

现代药理学研究亦发现本方的组分具有减少尿蛋白、改善肾功能的作用,大黄酸具有上调糖尿病大鼠肾皮质 PPAR γ mRNA 表达,下调转化生长因子- β_1 mRNA 表达的作用^[11]。西洋参二醇组皂苷可降低糖尿病肾病大鼠肾葡萄糖转运蛋白-1 的表达^[12]。黄芪甲苷可降低糖尿病肾病大鼠血丙二醛(MDA)水平,升高血超氧化物歧化酶(SOD)水平,升高肾组织中的谷胱甘肽过氧化物酶(GXH-P $_x$)活性^[13]。芡实可增加糖尿病肾病大鼠肾组织中细胞因子信号抑制因子-3(Suppressor of Cytokine Signaling-3, SOCS-3)的表达,下调胰岛素样生长因子-1(Insulin Like Growth Factor-1, IGF-1)表达^[14]。

本研究中,健脾固肾化瘀组方联合雷公藤多苷片治疗后,糖尿病肾病患者的血清 CysC、TIMP-1、TGF- β_1 、CIV 指标均明显改善,与单纯西药治疗比较,改善更明显。证明健脾固肾化瘀组方对于糖尿病肾病肾脏纤维化的改善有良好的作用,可以有效提高西药改善肾脏纤维化的效果。

参考文献

- [1] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-959.
- [2] Macisaac RJ, Ekinci EI, Jerums G. Markers of and risk factors for the

development and progression of diabetic kidney disease[J]. Am J Kidney Dis, 2014, 63(2 Suppl 2): S39-62.

- [3] 董哲毅. 2型糖尿病肾病与非糖尿病肾病鉴别诊断的临床方法学研究[M]. 北京:解放军医学院, 2015: 7.
- [4] 黎磊石, 刘志红. 中国肾脏病学[M]. 北京:人民军医出版社, 2008: 640-645.
- [5] 中华中医药学会糖尿病分会. 糖尿病肾脏疾病中医诊疗标准[J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(6): 548-552.
- [6] 吕树泉, 张淑芳, 苏秀海. 糖尿病肾病的中医药研究近况[J]. 国际中医中药杂志, 2016, 38(9): 862-864.
- [7] 陈江华, 程军. 糖尿病肾病的治疗进展[J]. 现代实用医学, 2014, 26(8): 923-925.
- [8] 王海燕. 阿托伐他汀治疗对2型糖尿病肾病患者肾纤维化程度及肾功能的影响[J]. 海军医学杂志, 2016, 37(6): 563-565.
- [9] 陈顺仪, 陈慧谊, 朱丽梨, 等. 联合检测血清胱抑素 C、 β_2 微球蛋白和尿微量白蛋白对早期糖尿病肾病的诊断价值[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(9): 1678-1680.
- [10] 鲁剑梅. 文建华治疗糖尿病肾病气阴两虚型临床经验[J]. 湖北中医杂志, 2013, 35(10): 34-34.
- [11] 陈才铭, 张苗苗, 胡利明. 大黄酸对肥胖糖尿病大鼠肾皮质 PPAR γ 和 TGF- β_1 表达的影响[J]. 中药材, 2015, 38(4): 810-812.
- [12] 臧晓峰, 谢湘林, 吴铁川, 等. 西洋参二醇组皂苷对糖尿病肾病大鼠肾脏葡萄糖转运蛋白、尿 β_2 -微球蛋白的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2008, 24(6): 1237-1239.
- [13] 黄晓东, 沈楠, 路倩, 等. 黄芪甲苷对糖尿病肾病大鼠氧自由基代谢和转化生长因子 β_1 mRNA 表达的影响[J]. 吉林大学学报:医学版, 2016, 42(1): 48-53.
- [14] 韩利梅, 方敬爱, 孙艳艳, 等. 芡实对糖尿病肾病大鼠肾组织中 SOCS-3 及 IGF-1 表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(9): 767-769.

(2017-11-19 收稿 责任编辑:杨觉雄)

世界中联中医药博物馆开工仪式隆重举行

世界中医药学会联合会中医药博物馆开工仪式于 2018 年 12 月 15 日在岷山集团隆重举行。来自政府部门及科研教学机构的领导、专家学者及社会各界人士 600 余人出席仪式。

世界中医药学会联合会副主席兼秘书长桑滨生在致辞中指出:“近年来,我会在支持和推动健康旅游与中医药融合发展领域,做出了积极的努力,并取得了一定的成效。我会与岷山集团携手共建的“世界中联中医药博物馆”就是一个具有开拓性和示范性的典范之作,不仅顺应中华民族伟大复兴的时代潮流,适应社会经济和医学发展的需求,也符合世

界中医药学会联合会的宗旨与使命。”

岷山集团董事长孙正在致辞中表示,弘扬中医药文化、构建现代化医疗城,实现由小康向健康迈进,是岷山集团转型发展的理念和追求。今日开工的世界中联中医药博物馆是岷山集团推进新旧动能转换、实现战略转型的又一力作,项目由岷山集团与世界中医药学会联合会携手共建,占地面积 2.5 万平米,建筑面积 3.7 万平米,总投资 5.8 亿元,集中医药展示、观摩、体验、培训于一体,采用实物、文字、铜像、图画、模型等多样化手段,再现中医药文化的发展轨迹与辉煌成果。