

益肾活血泄浊方联合陆氏针灸治疗糖尿病肾病中炎症细胞因子水平

胡 静 路建饶 张冰冰 陈 杰 廖 琳 何立群 金 珠

(上海中医药大学附属第七人民医院肾内科,上海,200137)

摘要 目的:分析糖尿病肾病Ⅲ期患者在经过益肾活血泄浊方联合陆氏针灸治疗前后,患者外周血中炎症细胞因子的变化。方法:选取2017年1月至2018年12月上海中医药大学附属第七人民医院收治的血糖控制稳定的糖尿病肾病Ⅲ期(CKD1~3期;脾肾气虚、湿浊瘀阻型)患者90例作为研究对象,按照随机对照的原则分为A、B、C3组,每组30例。A组给予西药常规治疗;B组在西药治疗基础上加益气活血泄浊方口服;C组在中西药治疗的基础上加上针灸治疗。3组都以2个月为1个疗程,共治疗3个疗程,分别跟踪测量3组对象外周血中的血糖FBG、2 hPG以及糖化血红蛋白HbA1c等血糖指标和炎症细胞因子(MCP-1、TGF- β 1、TNF- α)。结果:治疗后3个疗程后,3组患者的血糖FBG、2 h PG以及糖化血红蛋白HbA1c等血糖指标均有所改善,炎症细胞因子(MCP-1、TGF- β 1、TNF- α)表达水平均有所降低。C组的改善效果较其他2组差异有统计学意义($P < 0.05$),A组与B、C组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论:3组患者在治疗前后炎症细胞因子表达水平均有一定程度降低,C组患者的炎症细胞因子表达水平降低最多,体内炎症反应改善最为明显。

关键词 糖尿病肾病;益肾活血泄浊方;陆氏针灸;血糖;糖化血红蛋白;炎症细胞因子;辨证分型

Treatment of Inflammatory Cytokine levels in Diabetic Nephropathy with Yishen Huoxue Xiezhuo Decoction Combined with Lu's Acupuncture and Moxibustion

Hu Jing, Lu Jianrao, Zhang Bingbing, Chen Jie, Liao Lin, He Liqun, Jin Zhu

(Department of Nephropathy, the Seventh People's Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 2000137, China)

Abstract Objective: To analyze the changes of inflammatory cytokines in the peripheral blood of patients with phase III diabetic nephropathy before and after the treatment of Yishen Huoxue Xiezhuo decoction combined with Lu's acupuncture and moxibustion.

Methods: A total of 90 patients of phase III diabetic nephropathy(CKD1-3 phase; spleen and kidney Qi deficiency and dampness turbid stasis type) admitted to the Seventh People's Hospital of Chinese medicine from January 2017 to December 2018 were selected as subjects. According to the principle of randomized control, they were divided into group A: western medicine control group was given conventional western medicine, group B: Chinese and western medicine treatment group was given Yishen Huoxue Xiezhuo decoction on the basis of western medicine treatment, group C: Chinese and western medicine combined with Lu's acupuncture and moxibustion treatment group on the basis of Chinese and western medicine. All of the 3 groups were treated with 2 months as a course of treatment, a total of 3 courses were treated. The blood glucose FBG, 2 hPG, glycosylated hemoglobin HbA1c and other blood glucose indexes and the inflammatory cytokines(MCP-1, TGF- β 1, TNF- α) were measured in peripheral blood of 3 groups of subjects. **Results:** After 3 course of treatment, the blood glucose levels of FBG, 2 hPG, glycosylated hemoglobin HbA1c in all 3 groups were improved, and the expression levels of inflammatory cytokines(MCP-1, TGF- β 1, TNF- α) were decreased. Compared with the other 2 groups, the improvement effect in group C was statistically significant($P < 0.05$), and there was significant difference between group A and group B and group C($P < 0.05$). **Conclusion:** The expression levels of inflammatory cytokines in the 3 groups are decreased before and after treatment. The expression level of inflammatory cytokines in the Chinese and Western medicine combined with Lu's acupuncture and moxibustion treatment group are the most decreased, and the inflammatory reaction in the body is most obvious.

Key Words Diabetic nephropathy; Yishen Huoxue Xiezhuo decoction; Lu's acupuncture; blood glucose; Glycosylated hemoglobin HbA1c; Inflammatory cytokine; Syndrome differentiation and types

中图分类号:R256.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.05.046

基金项目:上海市浦东新区科技和经济委员会科技发展基金民生科研专项资金项目(PKJ2017-Y15)

作者简介:胡静(1972.01—),女,本科,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:肾脏系统疾病,E-mail:6264570@qq.com

通信作者:何立群(1959.08—),男,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:中医药防治慢性肾脏疾病,Tel:(021)53821650,E-mail:heliqun59@163.com;金珠(1983.05—),女,硕士,副主任医师,研究方向:针药综合治疗慢性病,E-mail:112706196@qq.com

“糖尿病肾病”是由遗传因素、免疫功能紊乱、微生物感染及其毒素、精神因素等等各种致病因子作用于机体导致胰岛功能减退、胰岛素抵抗等而引发的糖、蛋白质、脂肪、水和电解质等一系列代谢紊乱综合征。叶景华专家认为,糖尿病肾病发病及其病理机转的内在原因是脾肾亏虚,同时,由于该病病程长且迁延难愈,必然导致瘀血阻滞。上不奉心肝则燥热,下不滋肝肾则阴虚,阴虚燥热,复而损及脾阴故不能化生津液,早期就表现出多饮而不止渴,大便干燥等特点^[1-2]。糖尿病久治不愈,会对肾脏和脾脏产生非常严重的损害;时间久了会伤及体内五脏六腑。糖尿病患者处于高糖利尿状态,血液浓缩,血流缓慢,瘀滞而成瘀血;由于血液黏度增高,血液循环速度变慢会导致肾脏供血不足,肾脏在缺血缺氧的情况下不能将内的毒素消除干净,进而伤及五脏六腑^[1-3]。

糖尿病肾病是糖尿病作为最常见的微血管并发症之一,一旦蛋白尿大量持续出现,几乎无例外地发展为终末期肾病^[4-7]。国内外研究表明,糖尿病肾病早期肾损伤是可实现逆转的^[8-10]。我们在长期的临床治疗过程中,发现益气活血泄浊方对糖尿病肾病早中期有明显的疗效。

诸如 MCP-1、TGF- β 1、TNF- α 等炎性细胞因子参与糖尿病肾病致病过程,炎性细胞因子的降低有助于缓解糖尿病肾病的病情,改善恢复肾功能,对于糖尿病肾病的治疗意义颇大。在此项临床实验研究中,我们通过分析各组患者在治疗前后的外周血血糖 FBG、2 h PG 以及糖化血红蛋白 HbA1c 等血糖指标和炎性细胞因子如 MCP-1、TGF- β 1、TNF- α ,来进一步评价我们的益肾活血泄浊方联合陆氏针灸方在治疗糖尿病肾病方面的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2018 年 12 月上海中医药大学附属第七人民医院收治的血糖控制稳定的糖尿病肾病Ⅲ期(CKD1~3 期;脾肾气虚、湿浊瘀阻型)患者 90 例作为研究对象,按照随机分组为 A 组、B 组和 C 组,每组 30 例。数据显示,所有患者平均年龄(50.37 ± 6.55)岁,平均病程(9.83 ± 4.12)年。其中糖尿病平均病程为(7.22 ± 2.36)年,糖尿病肾病平均病程为(2.62 ± 3.39)年,症状表现依次为脾肾气虚、湿浊瘀阻、多饮、消瘦,符合早期糖尿病肾病(CKD1-3 期)的认定。研究中此 3 组对象治疗前的一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经上海市第七人民医院医学伦理委员会批准(伦理审批号:2017-IRBQYYS-001)。

1.2 诊断标准 根据 1999 年世界卫生组织(WHO)的糖尿病肾病的诊断标准。

1.3 纳入标准 1)年龄在 18~70 岁之间;2)符合 WHO(1999 年)糖尿病诊断标准;3)符合 Mogensen Ⅲ期(CKD1-3 期);4)中医辨证符合脾肾气虚、湿浊瘀阻型;5)理解并签署了知情同意书的自愿受试者。

1.4 排除标准 1)排除 1 型糖尿病;2)严重内科疾病患者,如:重度心肺功能不全、肝、肾功能衰竭等疾病者;3)肾功能衰竭已行替代治疗者;4)妊娠、癌症等患者;5)资料不全影响疗效和安全性的判断;6)严重过敏体质;7)观察中患者依从性差;8)中途终止治疗或出现不良反应而中途停药者。

1.5 脱落与剔除标准 1)不符合入选标准者;2)资料不全影响疗效和安全性的判断;3)观察中患者依从性有问题;4)中途终止治疗或出现不良反应而中途停药者。

1.6 治疗方法

1.6.1 A 组患者采用西药基础治疗 1)降糖:通过使用胰岛素诺和锐 30 笔芯(门冬胰岛素 30 注射液,诺和诺德中国制药有限公司,国药准字 J20100037),起始剂量早晚各 6 U 皮下注射(餐前),使患者空腹血糖控制在 $5.6 \sim 7.0$ mmol/L,糖化血红蛋白控制在 $6.0 \sim 7.5$ mmol/L。如果不达标,可根据患者具体情况调整胰岛素用量,直到达标。2)降压治疗:起始剂量选用苯磺酸氨氯地平片(辉瑞制药有限公司,国药准字 H10950224),5 mg,1 次/d,口服。缬沙坦胶囊(北京诺华制药有限公司,国药准字 H20040217)80 mg,1 次/d,口服。控制患者的血压在 130/80 mmHg 以下。如果血压不能达标,可以单药剂量加倍,直到达标。

1.6.2 B 组患者采用西药基础治疗 + 中药汤剂口服治疗 所有饮片采购自上海万仕诚国药制品有限公司,批号 170701,统一由医院中药房代煎,糖尿病肾病早中期(微量白蛋白尿期、临床蛋白尿期肾功能正常即 CKD1~3 期),益肾活血泄浊方(葛根 30 g、鬼箭羽 30 g、生黄芪 30 g、蝉花 10 g、荔枝核 20 g、地锦草 30 g)加減,具体煎法如下:上方头煎加水 250 mL,大火煮开后用文火煎 30 min,取汁 100 mL,2 煎加水 200 mL,煎 15 min 后取汁 100 mL,2 煎相混,分早晚 2 次服用。口服用药剂量为 1 袋/次,2 次/d。

1.6.3 C 组患者采用西药基础治疗 + 中药汤剂口服治疗 + 中医外治治疗 根据陆氏针灸疗法整体治疗原则;重视对脾、肾的调养;以陆氏治疗糖尿病的经验为指导,拟以益肾养阴、培补中土、活血化痰为

治则,以灸法进行治疗。艾绒选用(北京同仁堂亳州有限责任公司,生产许可证号:皖 20160274),基本穴处方:第 1 组选穴(肝俞 2+、脾俞 2+、三焦俞 2、肾俞 2+);第 2 组选穴(腹哀 2、腹结 2、关元、章门 2、足三里 2),以上 2 组穴,轮换灸,每次每穴非化脓麦粒灸 5~7 壮。穴位加减:阴虚热盛证:加大陵、复溜;气阴两虚证:加气海、关元;阴阳两虚证:加关元、命门;血瘀气滞证:加血海、阳陵泉。3 次/周,每次均选取 1 组穴位。9 次为 1 个疗程,1 个疗程结束后,休息 1 周,再进行第 2 个疗程。共治疗 3 个疗程。

1.7 观察指标 主要实验室指标:分别于治疗前、治疗后 2、4、6 个月检测如下指标:外周血中血糖 FBG、餐后 2 h 血糖 2 h PG 以及糖化血红蛋白 HbA1c 等血糖指标及炎性细胞因子(MCP-1、TGF-β1、TNF-α)。分别测量各组患者在治疗前和治疗后 2 个月,4 个月,6 个月外周血中血糖 FBG、餐后 2 h 血糖 2 h PG 以及糖化血红蛋白 HbA1c 等血糖指标及炎性细胞因子(MCP-1、TGF-β1、TNF-α)。入选对象分别在空腹 8~12 h 之后抽取肘静脉血 5 mL,标本静置 20 min 后离心,15~20 min 后分离出血清,并保存于低温冰箱(-70 ℃)内,批量待检。相关炎性细胞因子采用双抗体夹心 ELISA 方法,放免试剂盒使用美国 Enzyme 公司生产,由上海生物制品研究所分装产品,按使用说明书操作。

1.8 疗效判定标准 显效:中医临床症状、体征明显改善,证候积分减少>70%;有效:中医临床症状、体征均有好转,证候积分减少>30%;无效:中医临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分

减少不足 30%。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计软件对数据进行分析。计资料采用构成比描述,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,非正态分布资料采用中位数、百分位数描述。计数资料各组比较采用 pearson 卡方检验或 Fisher 检验;正态分布的计量资料采用成组方差检验;非正态分布的计量资料用非参数分析检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗前后 3 组患者尿蛋白和生化指标比较:治疗前和治疗后,血糖 FBG、餐后 2 h 血糖 2 h PG 以及糖化血红蛋白 HbA1c 等血糖指标均有了显著性改善($P < 0.05$),3 组患者治疗后,血糖关键指标下降明显,症状明显减轻,C 组治疗效果最好。A、B、C 组在治疗前后的疗效呈现逐渐递增的态势,MCP-1 的含量水平在逐渐降低,而且 C 组的下降幅度最高,效果最好($P < 0.05$)。C 组相对于 A 组和 B 组效果最为明显,其转化生长因子 β1[TGF-β1(μg/L)]在治疗前后下降幅度达到了 58%,接近正常的水平,患者症状也明显的改善($P < 0.05$)。A、B、C 3 组的患者体内外周血的 TNF-α 水平显示,治疗后,TNF-α 均有一定程度的降低,而且 C 组效果最为明显,下降幅度达到 32%,症状改善比较明显($P < 0.05$)。B 组、C 组和 A 组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

3 讨论

本课题组在全国名老中医叶景华教授的带领下,老中青三代传承,长期从事各种慢性肾脏疾病的诊治研究,特别对糖尿病肾病,重视宏观与微观的结

表 1 3 组患者尿蛋白和生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	FBG (mmol/L)	2 hPG (mmol/L)	HbA1c (%)	MCP-1 (ng/L)	TGF-β1 (μg/L)	TNF-α (ng/L)
A 组(n=30)						
治疗前	6.78±0.43	8.16±0.34	7.19±0.13	312.12±36.43	18.65±5.31	4.13±1.22
治疗 2 个月后	6.44±0.91	7.85±0.18	6.85±0.18	275.44±30.91	15.92±4.19	4.03±0.91
治疗 4 个月后	5.69±0.03	7.56±0.76	6.71±0.65	261.69±21.03	13.69±5.44	3.96±1.03
治疗 6 个月后	5.35±0.47	6.53±0.75	6.64±0.57	254.87±29.47	11.73±4.36	3.78±0.74
B 组(n=30)						
治疗前	7.17±0.50	8.95±0.09	7.95±0.18	314.57±31.50	19.53±4.72	4.25±1.05
治疗 2 个月后	6.75±0.76	8.69±0.12	7.58±0.22	263.75±28.76	13.77±4.56	3.77±0.67
治疗 4 个月后	5.79±28.19	7.18±0.92	6.98±0.27	253.79±28.19	12.16±4.97	3.67±0.89
治疗 6 个月后	5.65±0.41*	6.57±0.14*	6.58±0.07*	241.65±22.41*	10.37±3.97*	3.36±0.59*
C 组(n=30)						
治疗前	7.70±0.59	8.70±0.95	7.71±0.59	313.70±27.59	19.57±5.71	4.22±0.85
治疗 2 个月后	6.93±1.12	7.89±0.21	6.79±0.13	249.93±31.01	11.93±4.09	3.59±1.10
治疗 4 个月后	5.73±0.74	6.38±0.46	6.68±0.54	239.73±27.74	9.07±4.76	3.47±0.47
治疗 6 个月后	5.38±0.33*	6.29±0.45*	6.39±0.17*	227.38±28.33*	8.37±4.90*	2.91±0.27*

注:与 A 组同期比较,* $P < 0.05$

合,重视早期诊断及治疗。叶老经过多年临床探索,总结临床用药经验制定糖尿病肾病治疗的主要原则是:1)平补优于峻补,缓泻优于峻泻;2)活血化瘀贯穿治疗始终;3)重用活血不忘健脾;4)辨病分期与辨证分型相结合;5)内服外敷一体化治疗。同时,结合中医体质辨识特色,指导饮食与运动,从而形成一套行之有效的中西医结合综合治疗方案用以全程干预糖尿病肾病,以期早期减少蛋白尿的排泄,逆转进入终末期肾衰的趋势;晚期则能尽量延缓进入终末期肾衰的进程^[11-14]。

益气活血泄浊方正是总结了科室同仁和作者几十年临床实践的经验积累,前期的实验显示其对早期糖尿病肾病(脾肾气虚、湿浊瘀阻型)治疗方面有较好的疗效,具有独创性。方中黄芪能降低血糖,改善糖、脂代谢、改善微循环、增加肾血流,提高血浆白蛋白水平,减少尿蛋白排出,对改善糖尿病的临床症状,尤其对DN有较好的防治作用,金蝉花:性味甘;寒;无毒,归经肺、肝经,具有和虫草相近的医疗保健功效。医学研究表明,蝉花具有显著的免疫调节、抗疲劳、抗肿瘤和改善肾功能的作用,对肿瘤、慢性肾病、肾衰等疾病在临床应用中取得了较好疗效。两者相配伍健脾益气,降低蛋白尿达到事半功倍的疗效。葛根:性味甘、辛,性凉;归肺、胃经。功效解肌退热,透疹,生津止渴,升阳止泻。鬼箭羽:味苦、辛,性寒;归肝、脾经。功能主治:破血通经;解毒消肿。荔枝核:甘、微苦,温。归肝、肾经。行气散结,祛寒止痛。三者相搭配起到行气活血化瘀的疗效,有效的改善控制血糖以及血黏度的情况。地锦草:味辛,性平。归肝、大肠经。清热解毒,凉血止血。诸药结合使得益肾活血泄浊方对慢性肾脏病(CKD)患者血清的影响,经检测能降低血尿中MIF水平,改善蛋白尿指标、提高肾功能等,有效的降低了肾功能进展的进程,临床证明安全有效^[16]。

我们现在的临床实验数据显示,3组患者在分别接受西药常规治疗,B组在西药治疗基础上加益气活血泄浊方加减口服,C组在中西药治疗的基础上加上针灸治疗后,血糖FBG、餐后2h血糖2hPG以及糖化血红蛋白HbA1c等血糖指标均有了显著性改善;外周血的细胞炎性因子如(MCP-1、TGF- β 1、TNF- α 等)均有了比较明显的下降,其中与A组比较,B、C 2组更为显著($P < 0.05$),其中,C组C组患者在经过治疗后外周血的炎性细胞因子(MCP-1、TGF- β 1、TNF- α 等)含量下降最多,接近正常水平,说明患者在治疗后体内的炎性反应已经有了较

大程度的减轻。糖尿病肾病症状也有了比较明显的改善。

由此实验结果我们可以确定在此治疗过程中中药和“陆氏针灸”发挥了比较大的作用。通过此次临床研究,我们得到了以下结论:中西药联合陆氏针灸治疗糖尿病肾病效果最好,不但能使各类生理指标接近正常,而且能够降低患者体内的炎性反应,值得进一步研究和推广。

参考文献

- [1]张彤.叶景华治疗糖尿病肾病经验[J].中医杂志,2003,44(10):734-735.
- [2]Isakova T,Gutiérrez OM,Patel NM,et al. Vitamin D deficiency, inflammation, and albuminuria in chronic kidney disease: complex interactions[J]. J Ren Nutr,2011,21(4):295-302.
- [3]Lane JT. Microalbuminuria as a marker of cardiovascular and renal risk in type 2 diabetes mellitus: a temporal perspective[J]. Am J Physiol Renal Physiol,2004,286(3):F442-450.
- [4]Samaropoulos XF,Light L,Ambrosius WT,et al. The effect of intensive risk factor management in type 2 diabetes on inflammatory biomarkers[J]. Diabetes Res Clin Pract,2012,95(3):389-398.
- [5]Abdul-Ghani M,Nawaf G,Nawaf F,et al. Increased prevalence of microvascular complications in type 2 diabetes patients with the metabolic syndrome[J]. Isr Med Assoc J,2006,8(6):378-382.
- [6]Parvanova AI,Trevisan R,Iliev IP,et al. Insulin resistance and microalbuminuria: a cross-sectional, case-control study of 158 patients with type 2 diabetes and different degrees of urinary albumin excretion[J]. Diabetes,2006,55(5):1456-1462.
- [7]Suzuki M,Kanazawa A,Shiba M,Kojima H,Harano Y. Insulin resistance in diabetic microangiopathies[J]. J Diabetes Complicat 2000,14:40-45.
- [8]Chan JC,Tomlinson B,Nicholls MG,et al. Albuminuria, insulin resistance and dyslipidaemia in Chinese patients with non-insulin-dependent diabetes (NIDDM)[J]. Diabet Med,1996,13(2):150-155.
- [9]Tseng KH. Standards of medical care in diabetes--2006; response to the American Diabetes Association[J]. Diabetes Care,2006,29(11):2563-2564.
- [10]Wu CC,Chert JS,Lu KC,et al. Aberrant cytokines/chemokines production correlate with proteinuria in patients with overt diabetic nephropathy[J]. Clinica Acta,2010,411(9/10):700-704.
- [11]耿乃志,郝娅妮,初云海,等. 对糖尿病肾病病因病机的再探讨——栗德林教授辨治糖尿病肾病的学术经验总结[J]. 中医药信息,2012,29(1):68-69.
- [12]景婧,庞博,王颖辉,等. 糖尿病肾病Ⅲ-V期中医证候演变规律研究[J]. 北京中医药,2011,30(12):888-890.
- [13]何冰,韩萍,吕先科. 2型糖尿病患者急性时相蛋白与糖尿病肾病的关系[J]. 中华内分泌代谢杂志,2003,19(4):260-262.
- [14]钱玉润,胡春,周令芳. 糖尿病肾病血TNF- α 浓度的探讨[J]. 上海第二医科大学学报,2004,25(2):206-207.
- [15]张硕,朱玲萍,高继宁. 益肾泄浊活血方治疗早中期慢性肾功能衰竭的临床观察[J]. 山西医药杂志,2018,47(1):83-84.
- [16]周亚芬. 益肾活血泄浊方对慢性肾脏病患者血清/尿巨噬细胞移动抑制因子的影响[D]. 苏州:苏州大学,2017.