

消渴方治疗糖尿病肾病患者的疗效及其部分机制

陈焕旭 李 锋 李智俐

(广东省中山市小榄人民医院中医科, 中山, 528415)

摘要 目的:探究消渴方治疗糖尿病肾病(DN)患者的疗效,对其沉默信息调节因子2相关酶1(SIRT1)/腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)通路作用机制进行研究。方法:选取2017年1月至2018年1月中山市小榄人民医院收治的糖尿病肾病患者122例作为研究对象,按照就诊顺序编号随机分为对照组和观察组,每组61例。对照组予常规治疗,观察组加用消渴方加减治疗,均治疗8周。观察2组治疗前、治疗后在糖化血红蛋白(HbA1c)、24 h尿蛋白定量(Upro)、血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、总胆固醇(TC)、载脂蛋白A(ApoA)、载脂蛋白B(ApoB)、三酰甘油(TG)水平变化并比较;观察2组治疗前、治疗后SIRT1、AMPK、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)水平变化并比较;观察治疗前、治疗后白细胞介素-6(IL-6)、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C反应蛋白(CRP)水平变化并比较;观察2组治疗前、治疗后症状积分倦怠乏力、心悸气短、头晕耳鸣、自汗变化并比较;治疗结束后进行安全性评定。结果:治疗前2组BUN、Scr、HbA1c、Upro、TC、ApoA、ApoB、TG比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后2组BUN、Scr、HbA1c、Upro、TC、ApoB、TG较治疗前均显著下降,ApoA较治疗前显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后观察组ApoA显著高于对照组,余均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前2组SIRT1/AMPK、MDA、SOD比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后2组MDA较治疗前均显著下降,SOD较治疗前均显著升高,而观察组在SIRT1、AMPK水平上显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而对照组SIRT1/AMPK治疗前、治疗后比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后观察组SIRT1、AMPK、SOD显著高于对照组,MDA显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前2组IL-6、IL-8、TNF- α 、CRP比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后2组IL-6、IL-8、TNF- α 、CRP较治疗前均显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后观察组以上指标均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前2组倦怠乏力、心悸气短、头晕耳鸣、自汗比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后2组以上指标较治疗前均显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后观察组各指标均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组安全性比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:消渴方能通过抑制DN患者氧化应激反应,降低DN氧自由基释放,改善SIRT1/AMPK通路,从而实现多环节治疗提高疗效。

关键词 消渴方;糖尿病肾病;炎症反应;疗效;SIRT1/AMPK通路;氧化应激;血糖;血脂;肾功能

Study on Efficacy and Partial Mechanism of Xiaoke Formula in Diabetic Nephropathy

Chen Huanxu, Li Feng, Li Zhili

(Department of Traditional Chinese Medicine, Zhongshan Xiaolan People's Hospital
in Guangdong Province, Zhongshan 528415, China)

Abstract Objective: To explore the efficacy of Xiaoke Formula in diabetic nephropathy (DN), and to study the mechanism of SIRT1/AMPK pathway in order to improve the efficacy. **Methods:** A total of 122 patients with DN admitted in the Zhongshan Xiaolan People's Hospital from January 2017 to January 2018 were selected as research subjects. They were randomly divided into control group (61 cases) and observation group (61 cases) according to the order of treatment. The control group was given routine treatment, while the observation group was treated with Xiaoke Formula, both for 8 weeks. Content changes of glycosylated hemoglobin (HbA1c), 24-hour urinary protein (Upro), serum creatinine (Scr), urea nitrogen (BUN), total cholesterol (CHOL), apolipoprotein A (ApoA), apolipoprotein B (ApoB) and triglyceride (TG) in the 2 groups before and after the treatment were observed and compared. Content changes of SIRT1, AMPK, MDA and SOD in the 2 groups before and after the treatment were observed and compared. Content changes of interleukin-6 (IL-6), IL-8, TNF- α , C-reactive protein (CRP) before and after the treatment were observed and compared. Changes on symptom scores of fatigue, palpitation and shortness of breath, dizziness and tinnitus, and spontaneous sweating in the 2 groups before and after the treatment were observed and compared. And safety was evaluated after the treatment. **Results:** 1) Before the treatment, the BUN, Scr, HbA1c, Upro, CHOL, ApoA, ApoB and TG in the 2 groups were comparable ($P > 0.05$). After the treatment, the BUN, Scr, HbA1c, Upro, CHOL, ApoB and TG in the 2 groups were significantly lower than those before the treatment, the ApoA was significantly higher than that before the treatment ($P < 0.05$). After the treatment, the ApoA in the observation group was significantly higher than that in the control group, while the rest were significantly lower than those in the

control group ($P < 0.05$). 2) The SIRT1/AMPK, MDA and SOD between the 2 groups before the treatment were comparable ($P > 0.05$). After the treatment in both groups, the MDA was decreased significantly and the SOD was increased significantly, while the SIRT1 and AMPK in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). However, the difference of the SIRT1/AMPK in the control group was not significant before and after the treatment ($P > 0.05$). After the treatment, the SIRT1, AMPK and SOD in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the MDA was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). 3) There were comparable differences in IL-6, IL-8, TNF- α and CRP between the 2 groups before the treatment ($P > 0.05$). After the treatment, the levels of IL-6, IL-8, TNF- α and CRP in the 2 groups were significantly lower than those before the treatment ($P < 0.05$), and the above indexes in the observation group after the treatment were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). 4) Before the treatment, there were comparable differences in fatigue, palpitation and shortness of breath, dizziness and tinnitus and spontaneous sweating between the 2 groups ($P > 0.05$). After the treatment, the above indexes of the 2 groups were significantly lower than those before the treatment ($P < 0.05$). After the treatment, the above indexes of the observation group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). 5) There was no significant difference in the safety ratio between the 2 groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Xiaoke Formula can improve the SIRT1/AMPK pathway by inhibiting oxidative stress reaction and reducing the release of DN oxygen free radicals, thus to achieve multi-stage treatment and improve the efficacy.

Key Words Xiaoke Formula; Diabetic nephropathy; Inflammatory response; Efficacy; SIRT1/AMPK pathway; Oxidative stress; Blood sugar; Blood lipid; Renal function

中图分类号: R289.5; R587 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.07.021

糖尿病是指由胰岛素分泌不足或靶组织细胞对胰岛素敏感性下降,引起糖类、脂肪和蛋白等代谢紊乱综合征,糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)是糖尿病最常见的微血管并发症,其病理改变表现为肾小球肥大,肾小球基底膜增厚,以肾小球系膜区的细胞外基质积聚,最终导致弥漫性或结节性肾小球硬化,出现蛋白尿和肾功能减退等。目前 DN 已死亡糖尿病死亡主要并发症, DN 演变和发病年龄、病程长短、代谢紊乱和病情控制程度等相关。在治疗上西医缺乏有效疗法,主要是严格控制血糖、降压和饮食疗法等,但这些方法仅能控制病情进展,一旦出现肾脏损害,出现持续性蛋白尿,则难以逆转,最终出现终末期肾功能衰竭,需要透析和肾移植^[1-2]。中医近些年对 DN 病因病机、辨证论治和治则治法均取得丰硕成果,其通过多途径、作用于多个环节或多靶点从而实现提高疗效。中医将此病归属为“肾消”“消渴病”范畴,认为其发生发展和脾肾紧密相关,肾中阳气不足、水湿困脾所致。目前多数医家认为 DN 乃肾虚致病,肾中阳气衰微致使蒸腾气化于上,阳无阴则不降,阴无阳则不升,上下不交,则五脏难以濡养,谷气尽下为小便,故治疗上以消渴

方主之。遵循“法随证立”“方从法出”原则,结合“热盛于内,阴虚于下”原则,采用温肾运脾、活血通络方治疗^[3]。本研究采用消渴方治疗 DN,取得较好疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2018 年 1 月中山市小榄人民医院收治符合纳入条件糖尿病肾病患者 122 例作为研究对象,按照就诊顺序编号随机分为对照组和观察组,每组 61 例。2 组患者性别、年龄、病程、DN 病程、空腹血糖、并发症等一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

1.2 诊断标准 糖尿病诊断标准参考 1999 年 WHO 颁布的糖尿病诊断标准进行, DN 诊断标准参考 Mogensen 诊断分期标准,即有确切糖尿病病史,排除其他原因引起的肾损害,尿蛋白排泄率 $> 200 \mu\text{g}/\text{min}$,蛋白尿 $> 0.5 \text{ g}/24 \text{ h}$ 。中医诊断标准参考《中医内科病证诊断疗效标准》中消渴病名,证型为气阴两虚证,主症为倦怠乏力、心悸气短、头晕耳鸣、自汗;次症为面色白、心烦失眠、遗精早泄、口渴喜饮,舌淡红,少苔,脉濡细^[4-5]。

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	性别(例)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	糖尿病病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	DN 病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	空腹血糖 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	并发症(例)			
	男	女					冠心病	高脂血症	视网膜病变	周围神经病变
对照组($n=61$)	33	28	59.57 \pm 3.78	10.45 \pm 3.24	2.12 \pm 0.95	8.12 \pm 1.04	13	10	7	8
观察组($n=61$)	31	31	60.11 \pm 3.73	10.43 \pm 3.22	2.11 \pm 0.93	8.14 \pm 1.06	14	9	8	7

1.3 纳入标准 1)符合以上诊断标准者;2)年龄30~80岁;3)DN早中期者;4)患者签署知情同意书;5)无其他系统严重基础疾病;6)获得医院伦理委员会批准;7)依从性好,对治疗药物不过敏。

1.4 排除标准 1)近4周有糖尿病酮症、酮症酸中毒、严重感染;2)合并心力衰竭、心脑肝肺等器官原发性疾病者;3)不符合以上纳入标准;4)精神疾病不能合作者;5)参与其他临床试验;6)对治疗药物过敏者;7)其他原因引起肾损害,如1型糖尿病、高血压性、尿路感染等引起的肾损害。

1.5 脱落与剔除标准 1)相关资料不全,影响疗效或安全性判断者;2)依从性差,无法判断疗效者。

1.6 治疗方法 2组均予常规西医治疗,如糖尿病知识教育,合理糖尿病饮食,适当运动,控制原发疾病如血压、血糖和血脂等,监测空腹血糖和餐后2h血糖,合并感染者选择敏感抗菌药物。如口服美托洛尔(上海信谊百路达药业有限公司,国药准字H31021417)12.5 mg,2次/d;波立维(赛诺菲(杭州)制药有限公司,国药准字J20130083)75 mg,1次口服。观察组在对照组基础上加用消渴方治疗,药物组成有天花粉30 g、黄连10 g、党参15 g、葛根15 g、麦冬6 g、黄芪30 g、女贞子10 g、五味子5 g。将以上药物混匀后取水800 mL,煎煮成汁400 mL,分早晚2次服完,连续治疗8周。另外随症加减:血压高加钩藤、天麻各10 g;水肿明显加车前子、苍术各10 g;纳呆加焦三仙10 g;血脂高加草决明10 g;烦渴不止加人参、乌梅各10 g;蛋白尿加益母草、鹿角霜各10 g;阳虚明显加淫羊藿、菟丝子、补骨脂各10 g。

1.7 观察指标 观察2组治疗前、治疗后在糖化血红蛋白(HbA1c)、24 h尿蛋白定量(Upro)、血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、总胆固醇(TC)、载脂蛋白A(ApoA)、载脂蛋白B(ApoB)、三酰甘油(TG)水平变化并比较;观察2组治疗前、治疗后SIRT1、AMPK、丙二醇(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)水平变化并比较;观察治疗前、治疗后白细胞介素-6(IL-6)、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C反应蛋白(CRP)水平变化并比较;观察2组治疗前、治疗后症状积分倦怠乏力、心悸气短、头晕耳鸣、自汗变化并比较;治疗结束后进行安全性评定^[6]。

血糖血脂和肾功能指标评价:观察治疗前、治疗后HbA1c、Upro、Scr、BUN、TC、ApoA、ApoB、TG水平变化并比较。清晨空腹抽取静脉血4 mL,离心后取上层血清,在-20℃冰箱下保存,应用全自动生化

检测仪器进行检测Upro、Scr、BUN、TC、ApoA、ApoB、TG,试剂盒严格按照说明书进行,检测方法为酶联免疫吸附法,色谱法检测HbA1c。

SIRT1/AMPK通路等指标评价:观察治疗前、治疗后SIRT1/AMPK、MDA、SOD水平变化并比较。取肾脏活检组织在碎冰中研磨,裂解后提取总蛋白,采用化学免疫印迹法检测SIRT1、AMPK蛋白定量表达情况^[7]。空腹抽取静脉血5 mL,3 000 r/min离心,提取血浆,采用分光光度计进行检测,全自动生化仪器由上海日立医疗器械有限公司提供。

氧化应激指标评价:观察治疗前、治疗后IL-6、IL-8、TNF- α 、CRP水平变化并比较。清晨空腹抽取静脉血4 mL,离心后取上层血清,在-20℃冰箱下保存,应用全自动生化检测仪器进行检测^[8],试剂盒严格按照说明书进行,检测方法为酶联免疫吸附法和免疫比浊法。

症状积分比较:观察2组治疗前、治疗后在症状积分倦怠乏力、心悸气短、头晕耳鸣、自汗变化并比较,按照症状无、轻度、中度、重度分别计为0分、2分、4分、6分,分数越高则症状越重,疗效越差。

药物不良反应监测:治疗过程中进行血液指标和心电图、胸片等安全性指标观察,将不良反应分成4个等级,分别为I级、II级、III级、IV级,级别越高则不良反应越重,II级以下无需干预^[9]。

1.8 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析,计数资料用百分率表示,行 χ^2 检验。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,本研究所有数据均符合正态分布,用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者血糖、血脂和肾功能指标比较 治疗前2组BUN、Scr、HbA1c、Upro、TC、ApoA、ApoB、TG比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后2组BUN、Scr、HbA1c、Upro、TC、ApoB、TG较治疗前均显著下降,ApoA较治疗前显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后观察组ApoA显著高于对照组,余均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.2 2组患者SIRT1/AMPK通路等指标比较 治疗前2组SIRT1/AMPK、MDA、SOD比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后2组MDA较治疗前均显著下降,SOD较治疗前均显著升高,而观察组在SIRT1、AMPK水平上显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而对照组SIRT1/AMPK治疗前、

治疗后比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后观察组 SIRT1、AMPK、SOD 显著高于对照组、MDA 显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 2 组患者氧化应激指标比较 治疗前 2 组 IL-6、IL-8、TNF- α 、CRP 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后 2 组 IL-6、IL-8、TNF- α 、CRP 较治疗前均显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后观察组以上指标均显著低于对照组,差异有统计学

意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 2 组患者症状积分比较治疗前 2 组倦怠乏力、心悸气短、头晕耳鸣、自汗比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后 2 组以上指标较治疗前均显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后观察组以上各指标均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 2 组患者不良反应比较 2 组患者不良反应比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 6。

表 2 2 组患者血糖、血脂和肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	HbA1c (%)	Upro (g/24 h)	Scr ($\mu\text{mol/L}$)	BUN (mmol/L)	TC (mmol/L)	ApoA (g/L)	ApoB (g/L)	TG (mmol/L)
对照组 (n = 61)								
治疗前	7.92 \pm 1.23	2.41 \pm 0.58	245.66 \pm 53.56	10.69 \pm 3.79	5.45 \pm 1.43	1.02 \pm 0.34	1.22 \pm 0.44	2.31 \pm 1.23
治疗后	6.92 \pm 0.89*	1.99 \pm 0.47*	185.78 \pm 40.24*	9.34 \pm 2.44*	4.56 \pm 1.12*	1.11 \pm 0.39*	0.99 \pm 0.35*	1.98 \pm 0.97*
观察组 (n = 61)								
治疗前	7.94 \pm 1.24	2.43 \pm 0.61	245.69 \pm 54.01	10.71 \pm 3.78	5.44 \pm 1.42	1.04 \pm 0.35	1.24 \pm 0.45	2.33 \pm 1.25
治疗后	6.34 \pm 0.73* Δ	1.56 \pm 0.42* Δ	156.45 \pm 34.46* Δ	6.78 \pm 2.11* Δ	4.01 \pm 0.97* Δ	1.69 \pm 0.42* Δ	0.76 \pm 0.32* Δ	1.34 \pm 0.67* Δ

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

表 3 2 组患者 SIRT1/AMPK 通路指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	SIRT1	AMPK	MDA (mol/L)	SOD (U/mL)
对照组 (n = 61)				
治疗前	0.12 \pm 0.07	0.23 \pm 0.11	5.34 \pm 1.45	104.77 \pm 16.84
治疗后	0.13 \pm 0.08	0.25 \pm 0.13	4.47 \pm 1.12*	134.52 \pm 17.87*
观察组 (n = 61)				
治疗前	0.13 \pm 0.08	0.24 \pm 0.10	5.35 \pm 1.44	104.78 \pm 16.86
治疗后	0.23 \pm 0.11* Δ	0.35 \pm 0.15* Δ	3.45 \pm 0.99* Δ	148.99 \pm 19.95* Δ

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

表 4 2 组患者氧化应激指标比较($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

组别	IL-6	IL-8	TNF- α	CRP
对照组 (n = 61)				
治疗前	19.95 \pm 4.44	56.87 \pm 12.45	45.35 \pm 10.45	16.75 \pm 2.41
治疗后	15.33 \pm 3.78*	45.34 \pm 10.34*	36.86 \pm 7.84*	12.55 \pm 2.14*
观察组 (n = 61)				
治疗前	19.94 \pm 4.42	56.88 \pm 12.37	45.33 \pm 10.43	16.73 \pm 2.43
治疗后	11.34 \pm 3.12* Δ	34.24 \pm 8.94* Δ	30.23 \pm 5.67* Δ	9.95 \pm 1.67* Δ

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

表 5 2 组患者症状积分比较($\bar{x} \pm s, \text{分}$)

组别	倦怠乏力	心悸气短	头晕耳鸣	自汗
对照组 (n = 61)				
治疗前	4.56 \pm 1.34	4.23 \pm 1.21	3.88 \pm 1.23	3.42 \pm 1.02
治疗后	3.43 \pm 1.21*	3.43 \pm 0.99*	3.02 \pm 0.78*	2.78 \pm 0.89*
观察组 (n = 61)				
治疗前	4.58 \pm 1.35	4.25 \pm 1.23	3.89 \pm 1.24	3.44 \pm 1.04
治疗后	2.45 \pm 0.97* Δ	2.56 \pm 0.78* Δ	2.41 \pm 0.56* Δ	2.01 \pm 0.67* Δ

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

表6 2组患者不良反应比较(例)

组别	I级	II级	III级	IV级
对照组(n=61)	54	6	1	0
观察组(n=61)	57	4	0	0

3 讨论

DN 归属为中医“消渴”“水肿”等范畴,其基本病机为气阴两虚,消渴日久燥热伤阴,阴损及阳为基本病机。而这牵连脏腑为肺脾肾,脾为后天之本,脾胃虚弱则运化乏源,生化乏源,清气不升,则头晕等不适;肾气亏虚封藏之本失权,则膀胱开合失司;阴损及阳,脾阳虚衰则水湿运化乏源,水湿内停肾阳虚衰则发为水肿;脾为生痰之源,脾虚无力则痰湿内生,气机不利,无力推动血行,则气虚血瘀。故在治疗上要益气养阴、活血化痰^[10-11]。

在本次消渴方中,以党参、黄芪为君药,党参补中益气、黄芪补气升阳。两者结合能补益肺脾之气,能达到生津养血,气阴双补;以天花粉、女贞子、黄连、葛根为臣药,天花粉清热生津,黄连清热解毒;葛根生津止渴、升阳止泻,女贞子补益肝肾真阴;以麦冬、五味子为佐药,麦冬养阴润肺、益胃生津、清心除烦,五味子酸甘敛阴,益气生津补肾。其配合黄连能酸苦共伍,泄热毒、敛气阴^[12-13];故全方能益气养阴、化痰活血作用。该方能体现酸苦以降糖,釜底抽薪以清热源,活血通络以防变,辛苦开以调畅气机^[14]。现代药理学认为,黄芪多糖能调节免疫、抗氧化、抑制致纤维化因子,能减缓细胞外基质积聚,改善 DN 肾小球硬化症^[15];党参能降低 DN 血糖血脂,减轻肾脏病理改变;地黄多糖能显著抑制 SIRT1 通路激活,抑制氧化应激,且地黄配伍黄芪能有效抑制糖基化产物积聚;五味子在提高免疫力同时也能减轻炎性物质堆积;天花粉能清除氧自由基释放,能抑制血小板聚集。改善微循环;麦冬能调节血管内皮细胞功能,能改善血液流变学,减轻肾小球硬化和间质纤维化^[16]。

AMPK 是细胞内能量感受器,能产生代谢反应产物从而维持表现生存,而 AMP 是一个反映细胞内能量指标,AMPK 激活后能维持细胞能量平衡,在开启分解代谢时关闭合成途径,其对 DN 主要是依赖钙调蛋白蛋白酶激酶 β 激活,其能减轻胰岛素抵抗和增加糖代谢,能被二甲双胍激活^[17]。报道称,SIRT1 编码蛋白质是一种依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的脱乙酰基酶,被 NAD^+ 激活后可使得蛋白去乙酰化^[18],该物质能通过炎性反应递质如白细胞介素

等蛋白表达从而对抗肾损害。SOD 为抗氧化酶,能敏感反映体内氧自由基清除力,其能通过降低体内超氧阴离子自由基量达到减轻组织损伤作用,维持体内平衡。而 MDA 和机体脂质过氧化有关,西医治疗 DN 关键是降低肾小球内压,提高基底膜屏障作用^[19]。结果显示,运用消渴方治疗 DN 后,在 SIRT1/AMPK 水平均升高,这可能和该通路能持续性氧化应激反应致使肾损伤代谢记忆效应,加上该方养阴活血能改善高糖经 SIRT1 对 AMPK 活性持续性抑制,从而降低氧化酶活性,减轻氧化应激,缓解代谢记忆,故能调整血糖和微循环^[20]。这点在本结果中得到充分体现,经治疗后在血糖、血脂和肾功能上均得到显著改善,炎性反应递质得到抑制,且安全性高,可见消渴方能多个环节着手,通过 AMPK/SIRT1 通路实现靶点治疗。

参考文献

- [1]刁良彪,李艳君,林萍清.消渴保肾汤联合贝前列素钠治疗糖尿病肾病的临床观察[J].福建中医药,2018,49(5):23-25.
- [2]李娟娟,梁艳.早期糖尿病肾病患者应用硫辛酸治疗对其氧化应激反应及微量白蛋白排泄机制的影响[J].中国病案,2018,19(9):104-106.
- [3]詹昊冰,林红坤,詹锐文.詹锐文教授经验方“早肾方”治疗糖尿病肾病临床效果及部分机制[J].世界中医药,2018,13(7):1629-1632.
- [4]曲波.中医辨治糖尿病肾病[J].中医学报,2012,27(8):1002-1003.
- [5]消渴的诊断依据、证候分类、疗效评定——中华人民共和国中医药行业标准《中医内科病证诊断疗效标准》(ZY/T001.1-94)[J].辽宁中医药大学学报,2016,18(11):189.
- [6]邓军杰.阿卡波糖联合芪药消渴胶囊治疗糖尿病疗效分析[J].中国社区医师,2018,34(21):82,84.
- [7]张婷.甘草酸通过 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路对糖尿病肾病保护作用的研究[D].银川:宁夏医科大学,2018.
- [8]钟柳娜.栗德林学术思想与临床经验总结及三甲肾消汤治疗气阴两虚瘀浊内阻糖尿病肾病(III~IV期)临床研究[D].北京:北京中医药大学,2017.
- [9]王艺萍,张丽艳,王意忠,等.黄连解毒汤对 2 型糖尿病肾病大鼠肾脏的保护作用及其机制探讨[J].现代生物医学进展,2018,18(5):858-862.
- [10]黄寅鑫,曾纪斌,许希雪,等.黄芪消渴方联合西药治疗糖尿病肾病的临床观察[J].中国民族民间医药,2017,26(1):81-82.
- [11]潘艳,曾纪斌,龚丽,等.黄芪消渴方治疗糖尿病肾病的临床研究[J].中医药导报,2016,22(13):56-58.
- [12]闫凯.王暴魁“清热凉血”法治疗糖尿病肾病用药规律分析及经验总结[D].北京:北京中医药大学,2016.
- [13]耿顺金.温肾活血运脾方治疗脾肾阳虚型 2 型糖尿病肾病疾病 III 期的临床研究[D].兰州:甘肃中医药大学,2016.

(下接第 1732 页)

理性血管新生,桂枝芍药知母汤能减少 VEGF 水平,能促使新生血管形成,阻断 RA 慢性增生性滑膜炎和血管翳形成。桂枝能抑制补体活性,白芍抗炎和免疫调节作用,促使胸腺细胞分裂素反应和白细胞介素,故 RF 得到控制^[17]。RA 发病时 CD4⁺ 细胞活性增殖,分泌多种细胞因子,继而巨噬细胞、B 细胞等被启动,启动 B 细胞可产生类风湿因子,内皮细胞产生黏附因子,诱导炎性细胞浸润关节,巨噬细胞迁移进入滑膜增生,诱导滑膜产生大量的细胞因子、炎性反应递质,促使软骨和骨破坏^[18-20]。

PD-L1 是一种免疫反应负性调控途径参与的自身免疫性物质,和配体产生直接作用从而传导下游信号,抑制细胞增殖和细胞因子生成,达到下调免疫反应,实现免疫耐受作用。PD-L1 和 RF 发生特异性反应,降低 PD-L1 受体,导致细胞负性调控信号而过度活化、增殖,引起自身组织免疫病理损伤^[19]。

综上所述,应用桂枝芍药知母汤后在关节压痛数、关节肿胀数、晨僵时间、VAS 评分、ESR、CRP、RF 上显著下降,同时在 PD-L1 上也得到很好抑制,同时在不良反应上明显减少,这和中医药不良反应相对低,对全身关节影响小相关,加上临床控制率得到大幅度提高,这说明中医药辅助治疗 RA 可作为该疾病的重要方案之一。

参考文献

[1] 陈震霖,张硕. 加减桂枝芍药知母汤合益肾除湿丸治疗类风湿性关节炎的疗效观察[J]. 中成药,2017,39(7):1539-1541.
 [2] 李同朝. 桂枝芍药知母汤治疗寒热错杂型类风湿性关节炎临床疗效观察[J]. 内蒙古中医药,2017,36(7):12-13.
 [3] 邢明祥. 加减桂枝芍药知母汤联合益肾除湿丸治疗类风湿性关节炎的效果分析[J]. 湖北民族学院学报:医学版,2018,35(2):68-69.
 [4] 张晨耀. 加减桂枝芍药知母汤治疗类风湿关节炎临床探讨[J]. 中外医疗,2016,35(36):169-171.
 [5] 谢洁辉. 桂枝芍药知母汤加减治疗类风湿性关节炎的疗效及

ESR、CCP 变化分析[J]. 深圳中西医结合杂志,2016,26(9):54-55.
 [6] 赵万辉,王泽筠,亓琳,等. 抗 CCP 抗体和抗 MCV 抗体等多种检测对类风湿性关节炎的诊断价值[J]. 检验医学,2017,32(11):975-978.
 [7] 徐丹,高明利,于静,等. 中西医结合治疗类风湿性关节炎的疗效[J]. 世界中医药,2018,13(1):83-87.
 [8] 杨英. 中医针刺联合中药综合治疗类风湿性关节炎的临床效果分析[J]. 中国实用医药,2015,10(23):183-184.
 [9] 李万光. 类风湿性关节炎的中医辨治体会[J]. 中医临床研究,2016,8(10):39-41.
 [10] 于万辉. 中西医结合治疗类风湿性关节炎的 216 例临床研究[J]. 养生保健指南,2017,8(38):87.
 [11] 李明哲. 羌活胜湿汤加减结合中医康复治疗类风湿性关节炎临床观察[J]. 现代养生(下半月版),2017,2(7):187-188.
 [12] 肖勇. 老年类风湿性关节炎继发性骨质疏松症患者中医治疗的临床效果研究[J]. 中国高等医学教育,2016,4(5):136-137.
 [13] 谷俭. 40 例类风湿性关节炎的辩证治疗疗效观察[J]. 中国保健营养,2018,28(16):276.
 [14] 张金钟. 桂枝芍药知母汤配合推拿在风湿性关节炎患者中的应用效果及安全性研究[J]. 中西医结合心血管病(连续型电子期刊),2017,5(25):151-152.
 [15] 周茂平. 桂枝芍药知母汤加减治疗类风湿性关节炎的疗效观察[J]. 双足与保健,2017,26(17):176-177.
 [16] 王延军. 桂枝芍药知母汤加减治疗类风湿关节炎 72 例疗效分析[J]. 大家健康(中旬版),2017,11(9):23-24.
 [17] 何友平. 桂枝芍药知母汤加减对痹证的治疗[J]. 中国保健营养,2017,27(31):259.
 [18] 庞玺振. 桂枝芍药知母汤加味治疗类风湿关节炎 70 例效果评价[J]. 双足与保健,2018,27(10):171-172.
 [19] 刘芳芳. NOD 小鼠中 B 细胞表面 PD-L1 的表达及对自身反应性 T 细胞抑制作用的研究[D]. 西安:第四军医大学,2016.
 [20] Ray A, Das DS, Song Y et al. Targeting PD1-PD1L immune checkpoint in plasmacytoid dendritic cell interactions with T cells, natural killer cells and multiple myeloma cells[J]. Leukemia,2015,29(6):1441-1444.
 (2018-08-24 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第 1727 页)

[14] 王琳. 补肾消渴汤联合西药治疗早期糖尿病肾病随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志,2015,29(8):108-110.
 [15] 郑镇雄,郑元裕,林春光,等. 松叶消渴方合真武汤治疗糖尿病肾病临床观察[J]. 中国医药科学,2015,5(15):61-63,73.
 [16] 陈德生,柴子琪. 糖尿病肾病采用消渴方和六味地黄汤治疗的效果分析[J]. 糖尿病新世界,2014,34(12):16.
 [17] 谷君辉. SIRT1 在糖尿病肾病足细胞凋亡中的作用及机制研究[D]. 上海:第二军医大学,2017.
 [18] 童楠,张宁. 中药益肾颗粒通过 PI3k/Akt/mTOR 和 LKB1/

AMPK/Sirt1 信号通路对糖尿病肾病大鼠的干预作用研究[J]. 中华中医药杂志,2018,33(5):1853-1857.
 [19] 周姣慧. 中西医结合治疗早期 2 型糖尿病肾病疗效及对血清超氧化物歧化酶、丙二醛水平的影响[J]. 检验医学与临床,2018,15(13):1945-1947,1951.
 [20] 马超. 基于 Sirt1/NF-κB 通路介导的炎症机制和脂代谢紊乱探究早期糖尿病肾病“气阴两虚、络脉瘀阻”病机的物质基础[D]. 杭州:浙江中医药大学,2016.
 (2018-12-29 收稿 责任编辑:杨觉雄)