

益气利湿降浊汤加减治疗糖尿病肾病的研究

仇 平 田少江 王 伟

(湖北医药学院附属人民医院肾病内科 1 病区, 武汉, 442000)

摘要 目的:观察益气利湿降浊汤加减治疗糖尿病肾病的疗效及其对肾功能、血管内皮功能、血液流变学及血清炎症反应因子的影响。方法:选取 2016 年 7 月至 2018 年 12 月湖北医药学院附属人民医院收治的糖尿病肾病患者 164 例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组 82 例。对照组给予前列地尔联合贝那普利治疗,观察组在对照组治疗的基础上加用益气利湿降浊汤,观察 2 组患者的临床疗效及治疗前后血液流变学指标、血管内皮功能、肾功能及血清炎症反应因子变化情况。结果:治疗后,2 组患者红细胞比积、血胆固醇、三酰甘油、蛋白尿、血浆纤维蛋白原、全血黏度高切、全血黏度低切、血浆黏度、血尿素氮、肌酐、TNF- α 、IL-6、CRP、ET-1 水平明显降低,血白蛋白、NO 水平明显升高,观察组上述指标变化更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组治疗后的总有效率(90.24%)明显高于对照组(78.05%),差异有统计学意义。结论:益气利湿降浊汤可通过降低血清炎症反应因子,改善血管内皮功能,纠正血流动力学异常,从而提高糖尿病肾病的临床治疗效果。

关键词 益气利湿降浊汤;糖尿病肾病;肾功能;血管内皮功能;临床疗效;血液流变学;血清炎症反应因子;前列地尔

Study on the Treatment of Diabetic Nephropathy with Yiqi Lishui Jiangzhuo Decoction

Qiu Ping, Tian Shaojiang, Wang Wei

(Department of Nephrology, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China)

Abstract Objective: To observe the the clinical effect of Yiqi Lishi Jiangzhuo Soup in the treatment of diabetic nephropathy and the influence on renal function, the vascular endothelial function, the serum inflammatory factors and the blood rheology. **Methods:** A total of 164 cases with diabetic nephropathy were divided into the control group and the observational group, 82 cases of each group. The control group was given alprostadil and benazepril. The observational group was given Yiqi Lishi Jiangzhuo Soup based on the treatment of the control group. The clinical effect, the renal function, the vascular endothelial function, the serum inflammatory factors and the blood rheology were observed of two groups. **Results:** After treatment, the red blood corpuscle, blood cholesterol, triglyceride, proteinuria, plasma fibrinogen, whole blood high shear viscosity, whole blood low shear viscosity, plasma viscosity, blood urea nitrogen, creatinine, TNF- α , IL-6, CRP, ET-1 were decreased of two groups. The level of NO, blood albumin increased significantly. The above indexes of the observational group changed more obvious, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The total effective rate of the observational group (90.24%) was higher than the control group (78.05%), the difference was statistically significant. **Conclusion:** Yiqi Lishi Jiangzhuo Soup can reduce the serum level of the inflammatory cytokines, improve endothelial function, adjust hemodynamic abnormalities, so as to improve the clinical therapeutic effect of diabetic nephropathy.

Key Words Yiqi Lishi Jiangzhuo Soup; Diabetic nephropathy; Renal function; Vascular endothelial function; The clinical effect; The blood rheology; Inflammatory cytokines; Alprostadil

中图分类号: R256.5; R255.4 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.09.037

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)是糖尿病的常见并发症,是由于糖尿病患者出现微血管病变,导致肾小球硬化、肾乳头坏死及肾盂肾炎等病变^[1]。研究^[2-3]发现,血液流变学异常、脂代谢紊乱、血管内皮功能受损及血清炎症反应因子升高是 DN 发生和发展的病理学基础,高血糖和高血压是促进 DN 发展的高危因素。临床上治疗 DN 的方法主要有降低血压,控制血糖等处理,目前尚无有效治疗方

法可延缓 DN 的进展。早期发现和治疗 DN 可显著降低糖尿病病死率。近年来,中药治疗糖尿病肾病取得了一定的进展, DN 属于“消渴”“水肿”范畴,多表现为湿热体质,本研究拟探究益气利湿降浊汤治疗糖尿病肾病的疗效及其对 DN 患者血液流变学、血清炎症反应因子及血管内皮功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 7 月至 2018 年 12 月

基金项目: 2015 年湖北省自然科学基金项目(2015CFB660)

作者简介:仇平(1982.07—),女,硕士,主治医师,研究方向:中西医结合肾病、全科专业, E-mail: s177316609@hotmail.com

通信作者:王伟(1980.02—),男,硕士研究生,主治医师,研究方向:慢性肾脏病的防治, E-mail: 382309721@qq.com

湖北医药学院附属人民医院收治的糖尿病肾病患者 164 例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组 82 例。对照组中男 45 例,女 37 例;年龄 39 ~ 76 岁,平均年龄(54.7 ± 3.8)岁;病程 7 ~ 19 年,平均病程(11.9 ± 2.8)年。观察组中男 43 例,女 39 例;年龄 38 ~ 79 岁,平均年龄(55.6 ± 3.6)岁;病程 8 ~ 18 年,平均病程(12.1 ± 2.6)年。2 组患者在性别、年龄、病程等一般资料方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 所有患者均符合世界卫生组织糖尿病的诊断标准^[4],即口服葡萄糖耐量 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L 或空腹血糖 ≥ 7.8 mmol/L。糖尿病肾病的诊断标准^[5]参照第 8 版内科学,1)早期糖尿病肾病期:毛细血管基底膜增厚及系膜基质增宽,出现持续微量白蛋白尿,尿白蛋白排泄率为 20 ~ 200 $\mu\text{g}/\text{min}$,肾小球滤过率正常或高于正常;2)临床糖尿病肾病期:肾小球病变加重,肾小球硬化,肾小管萎缩或间质纤维化,尿白蛋白排泄率 > 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ 。

1.3 纳入标准 1)符合上述诊断标准;2)受试者自愿参加;3)患者知情同意,符合医学伦理学要求,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)排除非糖尿病导致的肾功能受损者;2)合并心、肝、肺、脑严重疾病者;3)糖尿病合并严重急性并发症者;4)合并恶性肿瘤者;5)对益气利湿降浊汤过敏者;6)妊娠或哺乳期妇女。

1.5 脱落与剔除标准 1)正在参加其他药物试验的患者;2)获得随机号,但因治疗依从性差或不能按医嘱完成药物疗程者;3)用药过程中出现严重并发症或病情恶化,需进行紧急停药者;4)不符合纳入标准者。

1.6 治疗方法 2 组患者均低糖饮食及常规降低血糖(口服降血糖药物或皮下注射胰岛素)治疗,调节血脂,维持电解质平衡等基础治疗,使所有患者空腹血糖 < 7 mmol/L,饭后 2 h 血糖 < 10 mmol/L。对照组给予前列地尔注射液(凯时)(北京泰德制药股份有限公司,国药准字 H10980024)20 μg 加入 250 mL 0.9% 生理盐水,静脉滴注,1 次/d;并给予贝那普利(福建汇天生物药业有限公司,国药准字 H20083059)10 mg,1 次/d,口服,连续治疗 4 周。观察组在对照组治疗的基础上加用益气利湿降浊汤方剂,方药组成:黄芪 20 g、白术 15 g、生地黄 15 g、芡实 20 g、土茯苓 30 g、当归 15 g、山药 20 g、牛膝 25 g、赤芍 15 g、杜仲 20 g、红花 15 g、泽兰 12 g、丹参 15 g、五味子 15 g、大黄 5 g、葛根 20 g。气虚明显者重用

黄芪,加党参;烦躁不寐、盗汗者加用知母、龙骨;血虚明显者加制首乌;水肿明显者加用冬瓜皮;恶心、呕吐者加砂仁、木香;气虚困倦者加党参、黄精;纳差加生薏苡仁、焦麦芽、神曲;将上述药物水煎浓缩,取药 400 mL,分早、晚服用,每日 1 剂,4 周为 1 个疗程。

1.7 观察指标 1)观察 2 组患者治疗前后红细胞比积、血胆固醇、血白蛋白、三酰甘油和蛋白尿的变化情况;2)观察 2 组患者治疗前后血液流变学指标(血浆纤维蛋白原、全血黏度高切、全血黏度低切、血浆黏度)及肾功能(血尿素氮、血肌酐)变化情况;3)观察 2 组患者治疗前后血清炎症反应因子(TNF- α 、IL-6、CRP)、血管内皮功能(ET-1、NO)变化情况;4)观察 2 组患者治疗后临床疗效。

1.8 疗效判定标准 根据 2007 年中华中医药学会肾病分会制定的 DN 诊断辨证分型判断疗效。显效:血尿素氮、肌酐恢复正常,微量蛋白排泄率 $\geq 50\%$,血液流变学指标恢复正常;有效:血尿素氮、肌酐轻度升高,微量蛋白排泄率 $\geq 20\%$,血液流变学指标轻度异常;无效:未达到上述标准者^[6]。总有效率 = (显效 + 有效) / 总患者数 $\times 100\%$ 。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析,计量数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料用例(%)表示,进行 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后各项指标比较 2 组患者治疗前红细胞比积、血胆固醇、血白蛋白、三酰甘油和蛋白尿比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);2 组患者治疗后红细胞比积、血胆固醇、三酰甘油和蛋白尿水平明显降低,血白蛋白水平明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组上述指标变化更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组患者治疗前后血液流变学指标及肾功能比较 2 组患者治疗前血浆纤维蛋白原、全血黏度高切、全血黏度低切、血浆黏度、血尿素氮、肌酐水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2 组患者血浆纤维蛋白原、全血黏度高切、全血黏度低切、血浆黏度、血尿素氮、肌酐水平明显降低,观察组上述指标变化更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组患者治疗前后 TNF- α 、IL-6、CRP、ET-1、NO 水平比较 2 组患者治疗前 TNF- α 、IL-6、CRP、ET-1、NO 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治

表 1 2 组患者治疗前后各项指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	红细胞比积(%)	胆固醇(mmol/L)	白蛋白(g/L)	三酰甘油(mmol/L)	蛋白尿(g/24 h)
对照组($n=82$)					
治疗前	61.2 $\pm$ 7.3	5.89 $\pm$ 1.73	24.5 $\pm$ 4.2	2.45 $\pm$ 0.62	3.76 $\pm$ 0.62
治疗后	56.2 $\pm$ 5.8 [*]	5.28 $\pm$ 1.47 [*]	28.9 $\pm$ 4.7 [*]	2.01 $\pm$ 0.53 [*]	2.56 $\pm$ 0.41 [*]
观察组($n=82$)					
治疗前	61.4 $\pm$ 7.5	5.84 $\pm$ 1.82	24.6 $\pm$ 4.5	2.47 $\pm$ 0.58	3.72 $\pm$ 0.69
治疗后	52.1 $\pm$ 4.9 ^{*△}	4.82 $\pm$ 1.22 ^{*△}	31.7 $\pm$ 5.2 ^{*△}	1.72 $\pm$ 0.28 ^{*△}	1.89 $\pm$ 0.26 ^{*△}

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$

表 2 2 组患者治疗前后血液流变学指标及肾功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	血浆纤维蛋白原(g/L)	全血黏度高切(mPa·s)	全血黏度低切(mPa·s)	血浆黏度(mPa·s)	血尿素氮(mmol/L)	肌酐(μmol/L)
对照组($n=82$)						
治疗前	3.85 $\pm$ 1.26	5.88 $\pm$ 0.73	19.74 $\pm$ 3.63	1.99 $\pm$ 0.35	16.7 $\pm$ 3.9	287.8 $\pm$ 28.9
治疗后	3.07 $\pm$ 1.64 [*]	4.27 $\pm$ 0.94 [*]	16.84 $\pm$ 2.91 [*]	1.49 $\pm$ 0.26 [*]	13.2 $\pm$ 3.7 [*]	183.2 $\pm$ 16.7 [*]
观察组($n=82$)						
治疗前	3.86 $\pm$ 1.38	5.91 $\pm$ 0.83	19.82 $\pm$ 3.83	1.92 $\pm$ 0.41	16.8 $\pm$ 3.8	286.9 $\pm$ 27.3
治疗后	2.26 $\pm$ 1.08 ^{*△}	3.26 $\pm$ 0.63 ^{*△}	12.08 $\pm$ 2.12 ^{*△}	1.02 $\pm$ 0.17 ^{*△}	10.9 $\pm$ 2.6 ^{*△}	126.5 $\pm$ 9.5 ^{*△}

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$

表 3 2 组患者治疗前后 TNF-α、IL-6、CRP、ET-1、NO 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	TNF-α(ng/L)	IL-6(ng/L)	CRP(ng/L)	ET-1(ng/L)	NO(ng/L)
对照组($n=82$)					
治疗前	68.5 $\pm$ 9.4	25.7 $\pm$ 4.1	9.5 $\pm$ 2.1	189.2 $\pm$ 13.7	43.7 $\pm$ 4.9
治疗后	52.7 $\pm$ 5.8 [*]	20.6 $\pm$ 3.7 [*]	7.3 $\pm$ 1.8 [*]	142.7 $\pm$ 12.8 [*]	52.0 $\pm$ 5.4 [*]
观察组($n=82$)					
治疗前	68.6 $\pm$ 8.9	25.9 $\pm$ 4.5	9.6 $\pm$ 2.4	190.3 $\pm$ 17.4	43.9 $\pm$ 4.7
治疗后	41.2 $\pm$ 4.8 ^{*△}	17.8 $\pm$ 2.8 ^{*△}	4.6 $\pm$ 1.4 ^{*△}	99.8 $\pm$ 9.4 ^{*△}	67.8 $\pm$ 5.6 ^{*△}

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$

表 4 2 组患者治疗后临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率	χ ² 值	P 值
对照组($n=82$)	20(24.39)	44(53.66)	18(21.95)	64(78.05)	4.570	0.032
观察组($n=82$)	28(34.15)	46(56.10)	8(9.76)	74(90.24)		

疗后,2 组患者 TNF-α、IL-6、CRP、ET-1 水平明显降低,NO 水平明显升高,观察组上述指标变化更明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 2 组患者治疗后临床疗效比较 观察组治疗后的总有效率(90.24%)明显高于对照组(78.05%),差异有统计学意义。见表 4。

3 讨论

糖尿病肾病早期表现为血管内皮受损,ET-1 和 NO 是由血管内皮细胞合成的细胞因子,ET-1 是体内作用最强的缩血管活性多肽,NO 可拮抗 ET-1 的缩血管作用,二者平衡存在可调节血管收缩舒张功能^[7]。研究^[8]发现,糖尿病患者血中 ET-1 与尿中 ET-1 显著升高可引起糖尿病肾病的发生。糖尿病肾病大鼠血中 NO 合成酶的活性下降,NO 含量降

低^[9]。ET-1 和 NO 相互制约,共同维系血管舒缩功能,若 NO 合成不足,ET-1 合成增加,则血管处于持续收缩状态,肾血流动力学发生紊乱,促进糖尿病肾病的发生和发展^[10]。

炎症反应机制在糖尿病肾病发生发展的作用得到越来越多的重视。有研究认为,糖尿病肾病是一种因代谢紊乱导致的炎性反应性疾病。肾脏固有细胞在受到损伤后可以产生 TNF-α、IFN-γ、IL-6、IL-8 等一系列炎性反应因子,这些炎性反应因子通过级联反应,产生大量的炎性反应因子,促进单核-巨噬细胞浸润,使肾小球系膜细胞增生,加快肾小球硬化进程,促进糖尿病肾病的发生发展^[11]。目前西医针对糖尿病肾病的治疗方法主要是通过降低血糖、血压来延缓肾小球的硬化速度,尚没有有效的药物可

以逆转肾脏的本身病变,随着疾病的进展,肾脏进入终末衰竭期,只能行血液透析和肾脏移植。前列地尔是广泛存在于体内的活性物质,具有改善肾小球微循环、扩张肾血管的作用^[12]。研究^[13]发现,前列地尔可明显降低 DN 患者的尿蛋白量。贝那普利是一种血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI),具有降低血压,降低肾小球灌注压,改善肾功能的作用^[14]。

糖尿病肾病属于“血瘀气虚”范畴,气阴两虚、痰水互结、阳虚水泛是该病的主要表现。中医认为糖尿病肾病的发病机制是本虚标实,标实表现为水湿、湿浊及瘀血内阻,本虚为五脏发生虚损。采用益气利湿降浊汤可化瘀活血、利湿降浊,标本兼治,达到“尿自利,肿自消”的功效。方中黄芪甘温,具有利湿降浊升阳的功效;白术、茯苓具有活血化瘀、固本健脾的功效;牛膝益肾活血升阳;山药利水止渴养阴;生地黄、葛根升阳养阴敛气;丹参活血化瘀,通经散络;大黄味苦,可活血降浊,补肾利水;诸药合用,具有充盈肾精,活血健脾,扶正固本之功效。现代药理学研究^[15]表明,黄芪、白术具有增加血流量,抑制血小板聚集,改善肾功能的作用;丹参具有降低红细胞聚集性,降血脂,抑制血管平滑肌细胞钙内流的作用^[16];当归可促进气血运行,延缓肾功能衰竭;川芎具有增加红细胞变形能力,增加冠脉流量,降低脂质沉积量的作用^[17];大黄利湿清热,具有降低血糖、血脂,改善肾小球高灌注压的作用^[18];诸药合用,可维持机体的内环境平衡,增强机体的免疫功能,改善肾功能。

本研究结果表明,观察组红细胞比积、血胆固醇、三酰甘油和蛋白尿水平明显低于对照组,血白蛋白水平高于对照组,表明益气利湿降浊汤具有降低血脂,降低尿蛋白量,提高血白蛋白水平,从而提高糖尿病肾病患者临床疗效。观察组血浆纤维蛋白原、全血黏度高切、全血黏度低切、血浆黏度、血尿素氮、肌酐水平低于对照组,表明益气利湿降浊汤具有改善 DN 患者血液流变学的作用,并可改善肾功能。观察组 TNF- α 、IL-6、CRP、ET-1 水平低于对照组,NO 水平高于对照组,表明益气利湿降浊汤可降低炎症反应因子水平,改善血管内皮功能。

综上所述,益气利湿降浊汤可通过降低血清炎症反应因子,改善肾功能,改善血管内皮功能,纠正血流动力学异常,降低血脂,降低尿蛋白量,从而提高糖尿病肾病的临床治疗效果。

参考文献

- [1] Mudaliar H, Pollock C, Panchapakesan U. Role of Toll-like receptors in diabetic nephropathy[J]. Clin Sci (Lond), 2014, 126(10): 685-694.
- [2] Bjornstad P, Cherney D, Maahs DM. Early diabetic nephropathy in type 1 diabetes: new insights[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2014, 21(4): 279-286.
- [3] Huang WJ, Yang T, Liu CJ, et al. Traditional Chinese Medicine Based on Zheng Differentiation versus Angiotensin Receptor Blocker/Angiotensin converting Enzyme Antagonist in Efficacy of Treating Diabetic Kidney Disease: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials[J]. World J Tradit Chin Med, 2019, 5(1): 18-28.
- [4] 徐向进, 潘长玉, 田慧, 等. WHO 及美国糖尿病学会糖尿病诊断标准在老年人群中应用的分析和评估[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2002, 18(5): 357-361.
- [5] 余翠, 熊钱颖, 王李卓, 等. 糖尿病肾病的发病机制及治疗进展[J]. 医学综述, 2015, 21(21): 3944-3947.
- [6] 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.
- [7] 罗静, 王韶军, 舒惠荃. 益气养阴活血通络方对糖尿病肾病大鼠肾组织 ET-1 表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(11): 994-995.
- [8] 李嘉. ET-1 与 IL-8 的水平变化与 2 型糖尿病肾病的相关性研究[D]. 长春: 吉林大学, 2012.
- [9] 邹建琴. 益肾汤对糖尿病肾病大鼠肾组织 ET-1 和 TGF β 1 表达的影响[D]. 济南: 山东中医药大学, 2013.
- [10] Gou W, Liu NM, Wang CL, et al. Tonifying Shen-Yin and-Yang principles in treating osteoporosis: All roads lead to Rome[J]. World J Tradit Chin Med, 2016, 2(4): 38-48.
- [11] 潘洪权. 芪丹饮对糖尿病肾病患者炎症反应因子的影响[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [12] 祁佳, 唐跃年, 张宇峰, 等. 肾康注射液联合前列地尔治疗糖尿病肾病的临床效果系统评价[J]. 山东医药, 2015, 55(25): 12-15.
- [13] 张浩, 罗丹. 前列地尔序贯疗法治疗老年临床期糖尿病肾病患者的临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(19): 5356-5358.
- [14] 汤行建, 蒋鹏志. 前列地尔加贝那普利联合丹芪汤加中药灌肠治疗糖尿病肾病蛋白尿的临床观察[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(8): 149-151.
- [15] 汪小莉, 刘晓, 夏春燕, 等. 防己黄芪汤药理作用及各单味药化学成分研究进展[J]. 中草药, 2016, 47(19): 3527-3534.
- [16] 张珊. 丹参酮 II A 通过调节中性粒细胞活性治疗类风湿关节炎的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [17] 汪刚, 刘莹, 侯雪峰, 等. 川芎提取物通过激活 Nr2 通路对抗心肌缺血大鼠氧化应激损伤[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(24): 4834-4840.
- [18] 刘红. 大黄复方及其有效成分治疗慢性肾衰竭的临床和机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.

(2019-05-22 收稿 责任编辑: 王明)