

益肾泄浊法治疗中晚期糖尿病肾病患者的临床效果

于 艳 赵万超 许 烨 远 方

(辽宁中医药大学附属医院肾脏病科, 沈阳, 110032)

摘要 目的:探讨益肾泄浊法治疗中晚期糖尿病肾病(DN)患者的临床效果。方法:选取2015年6月至2018年6月辽宁中医药大学附属医院收治的中晚期DN患者120例作为研究对象,按照随机数字表法将其分为对照组和观察组,每组60例。对照组给予西医常规对症治疗,观察组在此基础上给予益肾泄浊法治疗。记录2组患者治疗前后肾功能变化、炎症反应变化、氧化应激变化;观察2组患者治疗后临床疗效。结果:治疗后观察组患者24 h尿蛋白定量(UTP)、尿 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、血肌酐(SCr)、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、丙二醛(MDA)、蛋白氧化产物(AOPPs)水平均显著低于治疗前与对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),SOD水平显著高于治疗前和对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组的临床治疗有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:益肾泄浊方可显著降低中晚期DN患者炎症反应及氧化应激产物的生成,增强机体抗氧化应激能力,改善机体肾功能,缓解临床症状,提高临床治疗有效率。

关键词 益肾泄浊法;糖尿病肾病;氧化应激;调控;中晚期;肾功能;临床疗效

Clinical Study on Yishen Xiezhuo Method in the Treatment of Middle and Advanced Diabetic Nephropathy through the Regulation of Oxidative Stress

Yu Yan, Zhao Wanchao, Xu Ye, Yuan Fang

(Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China)

Abstract Objective: To explore the clinical study on Yishen Xiezhuo Method in the treatment of advanced diabetic nephropathy (DN) through the regulation of oxidative stress. **Methods:** A total of 120 patients with advanced diabetic nephropathy admitted to Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine from June 2015 to June 2018 were selected. They were divided into a control group ($n = 60$) and an observation group ($n = 60$) according to random number table method. The control group was given routine symptomatic treatment of western medicine, while the observation group was given the treatment of Yishen Xiezhuo Method on this basis. The changes of renal function, inflammatory reaction and oxidative stress were recorded before and after treatment, and the clinical efficacy of the 2 groups was observed. **Results:** After treatment, the levels of UTP, β_2 -MG, SCr, CRP, TNF- α , IL-6, MDA and AOPPs in the observation group were significantly lower than those before treatment and in the control group ($P < 0.01$), while the levels of SOD were significantly higher than those before treatment and in the control group ($P < 0.01$), and the total clinical effective rate in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Yishen Xiezhuo Method can significantly reduce the inflammatory reaction and the production of oxidative stress products in patients with advanced DN, enhance the ability of anti-oxidative stress, improve renal function, alleviate clinical symptoms, and improve the clinical total effective rate.

Key Words Yishen Xiezhuo Method; Diabetic nephropathy; Oxidative stress; Regulation; Middle-Advanced Stage; Renal function; Clinical efficacy

中图分类号: R289.5; R587.2 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.09.050

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)是以损害微血管为主的慢性肾小球病变,是糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)最常见的微血管病变之一,已经成为导致糖尿病患者终末期肾脏衰竭的最主要原因^[1-2]。其发病机制目前尚未明确,临床多倾向于其可能与血流动力学异常、高血压、炎症反应等导致的

细胞因子代谢异常、氧化应激等有关。而近年来,探究氧化应激产生的活性氧簇(ROS)在DN发病机制中发挥的作用成为了各医学界人士重点关注的话题^[3-4]。有研究表明,西药治疗在延缓DN及治疗肾功能不全等方面有一定的作用,但疗效欠佳^[5-6]。中医治疗应用于DN及肾功能不全的改善作用及延长

生命方面取得了良好的疗效,也因此受到了各界人士的关注。本研究探讨益肾泄浊法通过氧化应激的调控治疗中晚期 DN 的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 6 月至 2018 年 6 月辽宁中医药大学附属医院收治的中晚期 DN 患者 120 例为研究对象进行前瞻性研究,随机分为对照组和观察组,每组 60 例。观察组中男 28 例,女 32 例;年龄 62~81 岁,平均年龄(71.65±9.54)岁;糖尿病病程 6~18 年,平均病程(12.35±6.23)年;血液透析时间 2~8 年,平均时间(5.24±3.61)年;对照组中男 26 例,女 34 例,年龄 63~82 岁,平均年龄(72.35±9.65)岁;糖尿病病程 7~19 年,平均病程(13.12±6.45)年;血液透析时间 2~8 年,平均时间(5.61±3.54)年。2 组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。具有可比性。辽宁中医药大学附属医院医学伦理委员会批准本研究。

1.2 诊断标准 西医参照《美国糖尿病学会 2017 年版糖尿病医学诊疗标准的解读》,且经相关检验学检查确诊^[7];中医参照《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准》确诊,辨证分型为气阴两虚、肾络瘀阻证^[8]。

1.3 纳入标准 1)所有患者均符合上述诊断标准者;2)病情稳定的 III~IV 期 DN 患者;3)年龄 62~82 岁;4)患者及其家属签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)1 型糖尿病、非 DN、原发肾脏疾病者;2)近期 1 个月内合并有严重心血管事件、感染及糖尿病酮症酸中毒等导致的急性代谢紊乱者;3)伴有严重的心、肝、肺功能不全者;4)对研究所用药物存在严重过敏反应者等。

1.5 脱落与剔除标准 1)治疗中发生严重不良反应需中断治疗者;2)有精神疾病者;3)治疗中途加入其他临床研究或自行使用影响疗效判定药物者;4)研究资料不全影响研究者。

1.6 治疗方法 对照组给予常规西医对症治疗;观察组在此基础上给予益肾泄浊法内服治疗。方药组成:丹参 30 g,生黄芪、泽泻、益母草各 20 g,太子参、知母、淫羊藿、黄柏、菟丝子、熟地黄各 15 g,女贞子 12 g,山萸肉、天花粉各 10 g,陈皮 8 g,三七末、甘草各 6 g,水蛭 2 g。随证加减:若有气虚者,加入山药 15 g、炒白术 12 g;若有蛋白尿者,加入芡实 15 g、金樱子 12 g;若有阴虚者加入麦冬 20 g、玄参 15 g;若有胸闷者加入枳壳 15 g。加水煎至 200 mL,每日 1 剂,早晚分服,2 周为 1 个疗程,连续治疗 12 周。

1.7 观察指标 1)记录肾功能变化:24 h 尿蛋白定量(UTP)、尿 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、血肌酐(SCr)水平治疗前后变化采用全自动血液细胞分析仪(维昌洋行;型号:LH750)监测;2)比较 2 组患者治疗前后氧化应激指标:采集 2 组患者治疗前后晨起空腹外周静脉血,超氧化物歧化酶(SOD)采用羟胺法检测、丙二醛(MDA)采用硫代巴比妥酸比色法测定、采用酶联免疫吸附试验法检测血清晚期蛋白氧化产物(AOPPs);3)比较 2 组患者治疗前后炎症指标变化:于治疗前后采集 2 组患者晨起空腹外周静脉血,对 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)采取酶联免疫试验法检测;4)统计 2 组患者治疗后临床治疗有效率。

1.8 疗效判定标准 参照相关文献^[9]判定标准:症状、体征明显改善,肾功能正常,糖代谢指标降低 $>1/3$ 为显效;症状、体征、肾功能、糖代谢指标均有好转为有效;各方面情况无改善,甚至加重,为无效。临床治疗有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验、计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者肾功能指标比较 治疗后 2 组患者 UTP、 β_2 -MG、SCr 水平均显著降低,且观察组显著低于对照,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者治疗前后 UTP、 β_2 -MG、SCr 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	UTP(g/24 h)	β_2 -MG(mg/L)	SCr(mmol/L)
观察组($n=60$)			
治疗前	2.41±0.31	0.64±0.26	88.51±12.73
治疗后	1.15±0.12* Δ	0.34±0.15* Δ	77.89±10.26* Δ
对照组($n=60$)			
治疗前	2.42±0.35	0.61±0.24	88.49±12.54
治疗后	1.82±0.16*	0.51±0.16*	83.35±11.54*

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

2.2 2 组患者氧化应激指标 SOD、MDA、AOPPs 比较 与治疗前比较,治疗后 2 组患者 MDA、AOPPs 水平均显著降低,且观察组显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后 2 组患者 SOD 水平显著增高,且观察组显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 2 组患者 CRP、TNF- α 、IL-6 比较 与治疗前比较,治疗后 2 组患者 CRP、TNF- α 、IL-6 水平均显著降

低,且观察组显著低于对照,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 2 组患者 SOD、MDA、AOPPs 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	SOD (mmol/L)	MDA (U/mL)	AOPPs ($\mu\text{mol/L}$)
观察组 ($n = 60$)			
治疗前	80.65 \pm 9.32	4.89 \pm 0.45	71.64 \pm 8.56
治疗后	87.65 \pm 8.56 * Δ	3.23 \pm 1.12 * Δ	60.89 \pm 4.68 * Δ
对照组 ($n = 60$)			
治疗前	80.63 \pm 9.42	4.85 \pm 0.52	71.58 \pm 8.79
治疗后	82.32 \pm 7.98 *	4.20 \pm 0.69 *	68.57 \pm 5.23 *

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 CRP、TNF- α 、IL-6 比较 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

组别	CRP	TNF- α	IL-6
观察组 ($n = 60$)			
治疗前	15.32 \pm 2.85	841.25 \pm 70.65	165.62 \pm 35.62
治疗后	11.21 \pm 1.85 * Δ	692.62 \pm 59.51 * Δ	120.58 \pm 31.62 * Δ
对照组 ($n = 60$)			
治疗前	15.36 \pm 3.14	841.36 \pm 70.35	165.54 \pm 35.38
治疗后	13.65 \pm 2.62 *	786.32 \pm 57.31 *	141.57 \pm 39.26 *

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

2.4 治疗后临床疗效比较 观察组临床治疗有效率明显高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 2 组患者临床疗效比较

组别	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	治疗有效率 (%)
观察组 ($n = 60$)	33	22	5	91.67
对照组 ($n = 60$)	20	23	17	71.67
χ^2 值				8.015
P 值				0.005

3 讨论

中医学认为, DN 属“消渴”“水肿”“尿浊”“肾劳”“精微下泄”等范畴,多因消渴病迁延日久,阴虚燥热耗伤气阴,导致气阴两虚。叶景华教授曾指出^[10]: DN 是由五脏阴液虚极所致的经络血行滞涩,特别是肾气、肾阴的亏虚是 DN 发生发展的主要矛盾和内在基础。结合中医“久病入络”理论认为:气虚则行血无权,阴虚则火旺伤津,肾之气阴两虚,致脉络空虚、脉道不充,内生之痰瘀郁热,血行瘀滞、瘀滞于肾络,诸证丛生。《圣济总录》曾曰:“消渴病久,肾气受伤,肾主水,肾气虚衰,气化失常,开阖不利,能为水肿”。由此可见,气虚阴伤是其关键病机,而瘀阻肾络是贯穿始终的病理因素^[11-13]。对此临床多以调理脏腑、益肾固本,蠲痰化饮,扶正祛邪、利湿消肿,补气养阴、益肾泄浊、化瘀通络为其主要治疗

方式^[14-15]。故著名糖尿病专家吕仁和教授认为,早期的治疗应以益气养阴,益肾健脾为主;而后期因瘀血内阻,则应以化瘀通络、活血化瘀为主^[16]。

现代研究表明,氧化应激损伤和炎症反应在 DN 的发生发展中起着重要作用^[17-18]。长时间的高血糖状态可以使 DM 患者自身氧化作用增强和 SOD 等抗氧化酶糖基化,氧自由基清除系统受损从而导致糖基化终末产物合成增加、蛋白激酶 C 激活、降低机体抗氧化清除能力,产生大量 ROS,导致机体内氧化/抗氧化状态失衡。大量 ROS 可致脂质过氧化,生成过量的 MDA 和 AOPPs,还可介导 Ang II 的大量生成。MDA 可反映氧自由基的活性;AOPPs 是氧化应激产生的血清白蛋白被氧化生产的蛋白交联物,在终末期 DN 患者血清中的含量显著升高;Ang II 可导致肾小球内高压,促进硫酸肝素糖蛋白转运,降低基底膜滤过屏障导致尿蛋白排出。SOD 可减少机体氧化应激损伤的发生,协调患者氧化与抗氧化平衡。由此发现,MDA、AOPPs 的增加可能会加重中晚期 DN 患者病情,SOD 水平的升高则可以增强机体抗氧化应激的能力,改善体内氧化-抗氧化失衡状态。ROS 还可激活炎症反应,造成肾小球内皮细胞损伤,导致 CRP、TNF- α 、IL-6 等炎症反应递质生成,引发微炎症反应发生,加重血管损伤和纤维化,促进 ROS 生成。由此,氧化应激导致微炎症反应,炎症反应递质生成增加又可加强氧化应激反应,形成恶性循环。

本研究中,我们采用自拟益肾泄浊方:太子参、生黄芪、菟丝子、淫羊藿、熟地黄、益母草、女贞子、山萸肉、天花粉、丹参、三七末、泽泻、水蛭、知母、黄柏、陈皮、甘草。全方具有扶正祛邪、标本兼顾、泄浊坚阴、固本培元、化瘀通络、益气补肾、脉络通畅之功效。其中太子参、生黄芪具有健脾益气、养阴生津之功效;淫羊藿、菟丝子主入肾经,具有温补肾阳之功效;丹参主入血分,具有行散化瘀,祛瘀生新之功效;天花粉具有养阴生津、除烦止渴之功效;熟地黄、女贞子、山萸肉主入肾阴,具有滋肾养阴、填精益髓之功效,辅以淫羊藿、菟丝子,具有精气双补,固本培元之功效;益母草具有消水行血,去瘀生新之功效;三七具有散瘀止血,消肿定痛之功效;水蛭为血肉有情之品,具有破瘀通经、散积利水之功效;泽泻主入肾经,具有利水渗湿、祛热除湿之功效;知母主入肺肾二经,具有润肾滋阴、清肺泄火之功效;黄柏为苦寒之品,具有泻火补阴之功效,辅以知母,可强化滋阴降火之功效;知母、泽泻、黄柏配伍,重在清热泄浊,润肾补阴;陈皮具有健脾行气、燥湿化痰之功效。甘

草调和诸药^[19-20]。现代药理表明,淫羊藿可能通过降低血糖、抗氧化损伤等作用来降低尿蛋白,保护肾脏功能;丹参可抑制内皮细胞参与的炎性反应,从而改善 DN 患者的微炎性反应;三七总皂苷可能通过抗氧化,减少氧化应激产物生成、改善微循环等保护肾脏功能;益母草、水蛭可通过改善微循环、抑制凝血、增加肾血流量、抗血栓形成、抗增殖及纤维化、改善缺氧、抗炎、保护血管内皮细胞等作用从而减少蛋白尿生成,同时还能清除氧自由基,达到抗纤维化,延缓肾脏病进展等作用^[21-22]。本研究结果显示:治疗后观察组患者 UTP、 β_2 -MG、SCr、CRP、TNF- α 、IL-6、MDA、AOPPs 水平均显著低于治疗前与对照组, SOD 水平显著高于治疗前和对照组;观察组临床治疗有效率明显高于对照组。表明益肾泄浊方可有效改善 DN 患者炎性反应、降低氧化应激产物的生成,增强机体抗氧化应激能力,改善机体肾功能,缓解临床症状,提高临床治疗有效率。

综上所述,益肾泄浊方可显著降低中晚期 DN 患者炎性反应及氧化应激产物的生成,增强机体抗氧化应激能力,改善机体肾功能,缓解临床症状,提高临床治疗有效率。

参考文献

- [1] 石桂珍,和彩铃,王东旭,等. 金智生教授治疗糖尿病肾病的临床经验[J]. 光明中医,2017,32(3):327-329.
- [2] 聂丽华,曾昭良,潘东. 白细胞介素因子与不同分型糖尿病肾病之间的关系探讨[J]. 贵州医药,2017,41(8):830-832.
- [3] 王利民,池文婕,王玮,等. 2型糖尿病患者空腹血糖、血脂、APN及 VEGF 与氧化应激的相关性[J]. 贵州医科大学学报,2018,43(1):61-66.
- [4] 班遵浦. 高通量血液透析对糖尿病肾病患者氧化应激及微炎症状态的影响[J]. 中国地方病防治杂志,2017,32(6):715-715.
- [5] 邹冬梅,任建功. 糖尿病肾脏疾病的炎性因子及相应抗炎药物治疗进展[J]. 医学综述,2017,23(4):728-732.
- [6] 张新辉,焦剑,孙亚南,等. 新肾康宁胶囊联合西药治疗对糖尿病

- 肾病患者肾功能及肾小管损伤的影响[J]. 山东医药,2017,57(30):1-4.
- [7] 田勃,洪天配. 美国糖尿病学会 2017 年版糖尿病医学诊疗标准的解读[J]. 中国糖尿病杂志,2017,25(7):577-581.
- [8] 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.
- [9] 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:54-58.
- [10] 路建饶,王新华,张彤,等. 叶景华教授对糖尿病肾病的认识及用药经验[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2012,13(11):944-945.
- [11] 张向伟,柳红芳,张先慧. 糖尿病肾病病机层次分析与辨治[J]. 中医杂志,2017,58(5):390-393.
- [12] 吕楚风,方成. 糖尿病及糖尿病肾病的自身免疫[J]. 中国糖尿病杂志,2017,25(3):281-284.
- [13] 孙迎春,解汝娟. 糖尿病肾病发病机制的研究进展[J]. 医学综述,2017,23(16):3286-3290.
- [14] 蒋松,刘志红. 糖尿病肾病的防治:任重而道远[J]. 中国实用内科杂志,2017,37(3):185-188.
- [15] 王琳琳,冯佳莉,刘俊芬,等. 丹参多酚酸盐在糖尿病肾病治疗中的临床研究[J]. 中国医院药学杂志,2018,38(6):654-656,661.
- [16] 王锐锋,李靖,贾冕,等. 吕仁和教授运用对药治疗糖尿病经验举隅[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2016,17(11):947-949.
- [17] 朱开梅,唐丽霞,赵文鹏,等. 槲皮素脂质体对糖尿病肾病氧化应激和 TGF- β 1/Smad7 通路的影响[J]. 安徽医科大学学报,2017,52(3):319-323.
- [18] 奚敏慧,赵歆辉,朱爱国,等. α -硫辛酸对糖尿病肾病患者氧化应激,Hey, CysC 的影响[J]. 现代生物医学进展,2017,17(8):1457-1460.
- [19] 柯鹏翔,何灵芝,张培培. 消痰泄浊饮对糖尿病肾病肾衰竭患者血清瘦素的影响[J]. 中国现代医学杂志,2018,28(24):53-56.
- [20] 薛青. 益肾泄浊方治疗糖尿病肾病气阴两虚、肾络瘀阻证临床研究[J]. 中医学报,2017,32(2):213-217.
- [21] 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.
- [22] 黄萍,刘晓静,苏佩清,等. 补虚泄浊活血方对慢性肾脏病 3、4 期患者肾功能及微炎症状态的影响[J]. 实用临床医药杂志,2018,22(21):95-97.

(2019-05-22 收稿 责任编辑:杨觉雄)