

[临 床]

降糖益肾方联合常规治疗对糖尿病肾病患者的临床疗效

李献华
(亳州市华佗中医院内科, 安徽 亳州 236800)

摘要: **目的** 观察降糖益肾方联合常规治疗对糖尿病肾病患者的临床疗效。**方法** 60 例患者随机分为对照组和观察组, 每组 30 例, 对照组给予常规治疗, 观察组在对照组基础上加用降糖益肾方, 疗程 12 周。然后, 检测临床疗效、临床症状评分、血糖指标 [空腹血糖 (FBG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)]、血脂指标 [甘油三酯 (TG)]、肾功能指标 [尿白蛋白排泄率 (UAER)、血肌酐 (Scr)、血尿素氮 (BUN)]、凝血功能相关指标 [血小板 (PLT)、凝血酶原时间 (PT)、纤维蛋白原 (FIB)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)]、炎症因子 [转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、白细胞介素-18 (IL-18)] 变化。**结果** 观察组总有效率显著高于对照组 ($P<0.01$)。治疗后, 2 组临床症状评分、血糖指标、血脂指标、肾功能指标、PLT、FIB、炎症因子显著降低 ($P<0.05$), PT、APTT 显著升高 ($P<0.05$), 以观察组更明显 ($P<0.05$)。**结论** 降糖益肾方联合常规治疗可改善糖尿病肾病患者临床症状和糖脂代谢功能, 降低尿蛋白水平, 提高生活质量。

关键词: 降糖益肾方; 常规治疗; 糖尿病肾病

中图分类号: R287 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2019)10-2366-04

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2019.10.016

Clinical effects of Jiangtang Yishen Decoction combined with routine treatment

on patients with diabetic nephropathy

LI Xian-hua
(Department of Internal Medicine, Bozhou Huatuo Hospital of Traditional Chinese Medicine, Bozhou 236800, China)

ABSTRACT: **AIM** To observe the clinical effects of Jiangtang Yishen Decoction combined with routine treatment on patients with diabetic nephropathy. **METHODS** Sixty patients were randomly assigned into control group (30 cases) for 12-week intervention of routine treatment, and observation group (30 cases) for 12-week intervention of Jiangtang Yishen Decoction and routine treatment. Subsequently, the changes in clinical efficacy, clinical symptom score, blood glucose indices [fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c)], blood lipid index [triglyceride (TG)], renal function indices [urinary protein excretion rate (UAER), serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN)], coagulation function-related indices [platelet (PLT), prothrombin time (PT), fibrinogen (FIB), activated partial thromboplastin time (APTT)] and inflammatory factors [transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1), tumor necrosis factor- α (TNF- α), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), interleukin-6 (IL-18)] were detected. **RESULTS** The observation group demonstrated significantly higher total effective rate than the control group ($P<0.01$). After the treatment, the two groups displayed markedly decreased clinical symptom score, blood glucose indices, blood lipid index, renal function indices, PLT, FIB and inflammatory factors ($P<0.05$), as well as obviously increased PT and APTT ($P<0.05$), and the observation group took the lead ($P<0.05$). **CONCLUSION** For the patients with diabetic nephropathy, Jiangtang Yishen Decoction combined with routine treatment can improve clinical symptoms, glucose and lipid metabolism functions, and enhance life quality.

KEY WORDS: Jiangtang Yishen Decoction; routine treatment; diabetic nephropathy

收稿日期: 2018-12-15
基金项目: 国家中医药管理局项目 (国中函 [2013] 47); 亳州市组织部科研项目 (亳组字 [2015] 34)
作者简介: 李献华 (1969—), 男, 副主任中医师, 从事糖尿病方面研究。Tel: 15956721199, E-mail: 1226446786@qq.com

糖尿病是一种以高血糖为特征的代谢性疾病^[1]，近年来其发病率呈逐年攀升的趋势^[2]，它所引起的心、眼、肾、足等多部位并发症具有极高的致残率，严重威胁人类生命，并带来沉重心理和经济负担^[3]。其中，糖尿病肾病是由糖尿病引起的微血管病变而导致肾小球硬化，患者表现出微量或显性蛋白尿，随着病情进一步发展可导致肾功能衰竭，甚至死亡^[4]。最近研究发现，糖尿病肾病不仅是1-型糖尿病的专利，2-型糖尿病也有发展可能^[5-6]，故如何预防、延缓其发生发展已成为当前医学界研究的热点问题。

中医认为，糖尿病肾病病因是“脾气亏虚，升降失调，津液下流”，糖尿病久治不愈，以致“肾气亏虚，开合失司，精微下注”，产生蛋白尿，进而加重肾脏损害，“脾肾同病，清浊不分、开合失司，气化失功；日久浊邪内蕴，伤及五脏六腑则气血失畅”，故治疗时应当“健脾益肾，活血泄浊”^[7]。降糖益肾方由黄芪、党参、大黄等6味药材组成，具有健脾益肾、活血泄浊之功效，本研究观察该方联合常规治疗对糖尿病肾病患者的临床疗效，现报道如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料 2015年7月至2017年7月于亳州市华佗中医院肾内科门诊及住院部收治的60例糖尿病肾病患者，按随机数字表法分为对照组和观察组，其中对照组30例，男16例，女14例；年龄30~57岁，平均年龄(41.8±5.2)岁；病程(8.9±2.5)年，而观察组30例，男15例，女15例；年龄28~56岁，平均年龄(43.8±6.7)岁；病程(8.5±2.3)年。2组临床资料无显著性差异(P>0.05)，具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医^[8] 参照《中国糖尿病防治指南》诊断标准：(1)具有糖尿病“三多一少”的典型症状，即多食、多饮、多尿、消瘦；(2)随机血浆葡萄糖水平≥11.1 mmol/L，空腹血浆葡萄糖水平≥7.0 mmol/L，2 h 血浆葡萄糖水平≥11.1 mmol/L。

1.2.2 中医^[9] 参照中华中医药学会糖尿病分会《糖尿病肾病诊断、分型及疗效评定标准》中糖尿病肾病属气阴两虚，湿浊瘀阻者，主症腰膝酸软，尿浊，神疲乏力，气短懒言，口咽干燥；次症头晕多梦，手足心热，心悸失眠；舌体瘦薄，暗红或嫩紫，苔少而干，脉沉细。

1.3 纳入标准 (1)符合“1.2”项下诊断标

准；(2)年龄18~70岁；(3)符合国家级肾内科质控标准；(4)患者及其家属签署知情同意书。

1.4 排除标准 (1)不符合“1.2”项下诊断标准；(2)合并心、脑、肝等重大器官或血液系统病变；(3)患有原发性肾脏疾病；(4)孕妇及哺乳期妇女；(5)对药物有过敏史；(6)有精神病史；(7)未签署知情同意书。

1.5 给药 对照组给予常规治疗及营养、护理措施，包括戒烟、戒酒、体质量控制、饮食控制、血糖、血压控制、运动指导；观察组在对照组基础上加用降糖益肾方，药材组成为黄芪30 g、党参10 g、山茱萸10 g、制大黄10 g、土茯苓15 g、葫芦巴10 g，由医院中药房代煎，每天1剂，水煎2次后混合，分早晚2次服用，150 mL/次，疗程12周。

1.6 临床疗效评价^[10] 依据《中药新药临床研究指导原则》。治愈，临床症状趋于正常，空腹血糖<7.3 mmol/L，血尿素氮、血肌酐水平基本正常；显效，临床症状明显改善，空腹血糖<7.3 mmol/L，血尿素氮、血肌酐下降>30%；有效，临床症状有所减轻，空腹血糖<7.3 mmol/L，血尿素氮、血肌酐下降≤30%；无效，临床症状无改善甚至有加重现象，空腹血糖、血尿素氮、血肌酐水平无改善甚至更差。总有效率=[(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数]×100%。

1.7 指标检测 全自动生化仪检测空腹血糖(FBG)、尿白蛋白排泄率(UAER)、血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、糖化血红蛋白(HbA1c)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、甘油三酯(TG)，以及凝血功能相关指标，即血小板(PLT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)、活化部分凝血活酶时间(APTT)；酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清转化生长因子-β1(TGF-β₁)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、白细胞介素-18(IL-18)。

1.8 统计学分析 通过SPSS 17.0软件进行处理，数据以($\bar{x} \pm s$)表示，组内比较采用t检验，组间比较采用独立样本t检验或独立样本非参数检验，样本率比较采用卡方检验、校正卡方检验。以P<0.05、P<0.01为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组总有效率(80.00%)显著高于对照组(56.67%)(P<0.01)，见表1。

表 1 2 组临床疗效比较 [例 (%), n=30]

Tab.1 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), n=30]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效率/%
对照组	6(20.00)	6(20.00)	5(16.67)	13(43.33)	56.67
观察组	11(36.67)	8(26.67)	5(16.67)	6(23.33)	80.00**

注:与对照组比较,**P<0.01

2.2 临床症状评分比较 治疗后,2 组临床症状评分显著降低 (P<0.05),以观察组更明显 (P<0.05),见表 2。

表 2 2 组临床症状评分比较 ($\bar{x}\pm s$, n=30)

Tab.2 Comparison of clinical symptom scores between the two groups ($\bar{x}\pm s$, n=30)

组别	治疗前	治疗后
对照组	2.53±0.34	1.91±0.11*
观察组	2.55±0.31	1.31±0.13*#

注:与同组治疗前比较,*P<0.05;与对照组治疗后比较,#P<0.05

2.3 血糖、血脂、肾功能指标 治疗后,2 组 FBG、UAER、Scr、BUN、HbA1c、TG 水平显著改善 (P<0.05),以观察组更明显 (P<0.05),见表 3。

表 3 2 组血糖、血脂、肾功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$, n=30)

Tab.3 Comparison of blood glucose, blood lipid and renal function indices between the two groups ($\bar{x}\pm s$, n=30)

组别	时间	FBG/ (mmol·L ⁻¹)	UAER/ (pg·min ⁻¹)	Scr/ (μmol·L ⁻¹)	BUN/ (μmol·L ⁻¹)	HbA1c/%	TG/ (mmol·L ⁻¹)
对照组	治疗前	14.54±2.79	114.19±21.54	456.21±256.52	17.41±7.23	12.01±1.67	7.96±3.09
	治疗后	9.76±4.07*	73.58±22.49*	156.09±69.21*	6.24±2.07*	8.12±1.79*	4.23±0.87*
观察组	治疗前	14.35±2.20	112.98±23.95	450.10±241.23	17.06±6.77	11.66±1.31	7.88±3.01
	治疗后	6.25±1.94*#	56.26±17.48*#	106.34±47.28*#	4.01±1.57*#	6.41±1.21*#	2.96±1.55*#

注:与同组治疗前比较,*P<0.05;与对照组治疗后比较,#P<0.05

2.4 凝血功能相关指标 治疗后,2 组 PLT、PT、APTT、FIB 水平显著改善 (P<0.05),以观察组

更明显 (P<0.05),见表 4。

表 4 2 组凝血功能相关指标比较 ($\bar{x}\pm s$, n=30)

Tab.4 Comparison of coagulation function-related indices between the two groups ($\bar{x}\pm s$, n=30)

组别	时间	PLT(×10 ⁹)/L	PT/s	FIB/(g·L ⁻¹)	APTT/s
对照组	治疗前	203.2±36.2	10.2±0.5	5.1±1.1	25.6±2.4
	治疗后	143.2±22.4*	14.2±0.4*	3.4±0.9*	38.9±1.8*
观察组	治疗前	205.1±34.7	10.5±0.5	5.0±1.2	24.6±2.5
	治疗后	112.7±19.8*#	17.2±0.6*#	2.6±1.1*#	46.1±2.2*#

注:与同组治疗前比较,*P<0.05;与对照组治疗后比较,#P<0.05

2.5 炎症因子比较 治疗后,2 组 TGF-β₁、TNF-α、MCP-1、IL-18 水平显著降低性 (P<0.05),以

观察组更明显 (P<0.05),见表 5。

表 5 2 组炎症因子比较 ($\bar{x}\pm s$, n=30)

Tab.5 Comparison of inflammatory factors between the two groups ($\bar{x}\pm s$, n=30)

组别	时间	TGF-β ₁ /(μg·L ⁻¹)	TNF-α/(μg·L ⁻¹)	MCP-1/(μg·L ⁻¹)	IL-18/(μg·L ⁻¹)
对照组	治疗前	67.25±16.46	79.34±19.08	152.78±62.34	128.64±31.37
	治疗后	36.11±8.78*	54.84±14.83*	92.43±34.24*	64.15±15.78*
观察组	治疗前	66.90±16.29	75.38±17.68	163.81±74.23	122.47±27.86
	治疗后	27.45±7.98*#	37.06±11.21*#	75.66±25.84*#	34.56±12.64*#

注:与同组治疗前比较,*P<0.05;与对照组治疗后比较,#P<0.05

2.6 不良反应 2 组均无肾功能衰竭、肝功能异常,对照组胃肠道反应 2 例,头晕 1 例,不良反应发生率为 10.00%;观察组胃肠道反应 1 例,头晕 1 例,头痛 1 例,不良反应发生率也为 10.00%,2 组比较无显著差异 (P>0.05)。

3 讨论

糖尿病肾病属于中医“消渴病”的范畴,我国古代对其已经有了深刻的认识,并积累了丰富的临床经验^[11]。降糖益肾方中黄芪具有调节血压、

保护肾功能、降低尿蛋白等作用,在防治糖尿病肾病方面取得了良好的疗效^[12];党参能增加机体免疫功能,减少尿蛋白排出;山茱萸具有降血糖的作用;葫芦巴温肾阳,利水祛邪,以扶正益气养阴血温肾利水;土茯苓入肝胃经,能健脾胃,祛风湿,脾胃健则营卫从,风湿去则筋骨利,佐以制大黄活血清热解毒泄浊,全方攻补兼施,扶正祛邪,共奏益气养阴、活血化瘀之功效,使脏腑气血调和,湿瘀去,肾络通,上述药材均具有降低血糖、保护肾

功能的作用，可为该方治疗糖尿病肾病提供现代药理学支持^[13-14]。本研究发现，给予降糖益肾方后患者血糖、血脂、凝血功能均有明显改善，而且尿白蛋白排泄率、血肌酐也明显降低。

糖尿病肾病为糖尿病中最严重的慢性并发症之一，是糖尿病引起的微血管病变而导致肾小球硬化^[15]，炎症反应和免疫调节在其发病中起到关键作用^[16]。炎症主要是通过损伤肾小球内皮细胞，使得患者体内炎症细胞因子释放量增加，从而引起炎症蛋白、炎症因子在全身循环中轻度升高^[17]，诸多炎症因子参与糖尿病肾病发生发展，包括转化生长因子-β1（TGF-β1）^[18]、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）^[19]、白细胞介素-18（IL-18）^[20]等，其中TGF-β1是病情发生发展过程中不可或缺的因子，具有双向作用，少量表达可减轻炎症反应，但过度表达反而会促进炎症反应，使肾组织纤维化；单核细胞趋化蛋白-1（MCP-1）过度分泌可刺激肾小球系膜细胞，从而上调TGF-β1的表达，加速糖尿病肾纤维化发展；TNF-α可引起肾小球上皮细胞和系膜细胞毒性，可能引起肾损害，在患者血清中其水平普遍升高，而且与尿蛋白水平具有相关性；IL-18是一种多效促炎因子，与尿微量白蛋白水平相关，在患者血清和尿中其水平明显升高^[21]。本研究发现，降糖益肾方可有效改善患者临床症状，降低血清炎症因子TNF-α、IL-18、TGF-β₁、MCP-1水平。

综上所述，降糖益肾方联合常规治疗能较好地改善糖尿病肾病患者临床症状，提高其生活质量，还能降低尿蛋白水平，改善糖脂代谢功能，从而在一定程度上延缓病情发展，值得临床推广应用。

参考文献：

[1] Lu B, Gong W, Yang Z, *et al.* An evaluation of the diabetic kidney disease definition in Chinese patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Int Med Res*, 2009, 37 (5) : 1493-1500.

[2] Loeffler I, Wolf G. Epithelial-to-mesenchymal transition in diabetic nephropathy: fact or fiction? [J]. *Cells*, 2015, 4 (4) : 631-652.

[3] Kashiwara N, Haruna Y, Kondeti V K, *et al.* Oxidative stress in diabetic nephropathy [J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17 (34) : 4256-4269.

[4] Cellesi F, Li M, Rastaldi M P. Podocyte injury and repair mechanisms [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2015, 24 (3) : 239-244.

[5] Adamczak D M, Nowak J K, Frydrychowicz M, *et al.* The role

of Toll-like receptors and vitamin D in diabetes mellitus type 1—a review [J]. *Scand J Immunol*, 2014, 80 (2) : 75-84.

[6] Siddiqui S, Ahsan H, Khan M R, *et al.* Protective effects of tocotrienols against lipid-induced nephropathy in experimental type-2 diabetic rats by modulation in TGF-β expression [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 273 (2) : 314-324.

[7] 孔繁婧. 糖尿病肾病中医证治规律探究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.

[8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. 中国实用内科学杂志, 2018, 38 (4) : 292-344.

[9] 杨霓芝, 刘旭生. 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.

[10] 李晓东. 黄芪注射液联合依那普利治疗糖尿病肾病的临床效果 [J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9 (21) : 95-96.

[11] 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.

[12] 白 静, 郑曙琴. 以黄芪为主中药复方治疗糖尿病肾病有效性及安全性 Meta 分析 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19 (1) : 179-182.

[13] 段 煜, 裴 科, 蔡 皓, 等. 以黄芪-山茱萸治疗糖尿病肾病为例探究药对研究的新策略 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41 (21) : 3919-3926.

[14] 董晓光, 赵旭涛. 复方大黄制剂在糖尿病肾病患者中的应用观察 [J]. 中医临床研究, 2016, 8 (32) : 62-64.

[15] Yokozawa T, Nakagawa T, Wakaki K, *et al.* Animal model of diabetic nephropathy [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2001, 53 (5) : 359-363.

[16] El-Mesallamy H O, Ahmed H H, Bassyouni A A, *et al.* Clinical significance of inflammatory and fibrogenic cytokines in diabetic nephropathy [J]. *Clin Biochem*, 2012, 45 (9) : 646-650.

[17] Sarafidis P A, Lasaridis A N. Diabetic nephropathy: Endothelin antagonism for diabetic nephropathy [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2010, 6 (8) : 447-449.

[18] Al-Onazi A S, Al-Rasheed N M, Attia H A, *et al.* Ruboxistaurin attenuates diabetic nephropathy via modulation of TGF-β1/Smad and GRAP pathways [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2016, 68 (2) : 219-232.

[19] Omote K, Gohda T, Murakoshi M, *et al.* Role of the TNF pathway in the progression of diabetic nephropathy in KK-Ay mice [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 306 (11) : F1335-F1347.

[20] Elsherbiny N M, Al-Gayyar M M. The role of IL-18 in type 1 diabetic nephropathy: The problem and future treatment [J]. *Cytokine*, 2016, 81 : 15-22.

[21] 张传富, 路建饶, 王新华, 等. 糖肾方联合贝前列素钠影响糖尿病肾病患者炎症因子及安全性的临床观察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23 (21) : 173-178.