

补肾法治疗早期糖尿病肾病炎症病变临床观察

陈辉¹, 孙锋², 邵跃斌¹, 徐刚¹

1. 广州市红十字会医院, 广东 广州 510220; 2. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405

[摘要] 目的: 观察补肾法对早期糖尿病肾病炎症病变的临床疗效。方法: 纳入 2 型糖尿病患者 90 例中无蛋白尿者 30 例设为 DM 组, 有蛋白尿者 60 例设为 DN 组; DN 组再随机分为治疗组和对照组各 30 例, 治疗组给予西医常规治疗联合补肾中药治疗, 对照组给予西医常规治疗, 2 组疗程均为 3 月。观察比较各组 24 h 尿蛋白定量、超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、尿单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 水平的变化。结果: DN 组血浆 TGF- β_1 和尿 MCP-1 均高于 DM 组 ($P < 0.05$)。治疗后治疗组 hs-CRP、TGF- β_1 、24 h 尿蛋白定量及尿 MCP-1 均较治疗前明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗组 TGF- β_1 、24 h 尿蛋白定量及尿 MCP-1 下降均较对照组显著 ($P < 0.05$)。结论: 补肾法可有效减轻早期糖尿病肾病患者的炎症病变。

[关键词] 糖尿病肾病; 中西医结合疗法; 补肾法; 炎症因子

[中图分类号] R587.2; R692 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2015) 07-0095-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2015.07.043

糖尿病肾病(DN)是糖尿病(DM)患者主要的微血管并发症之一,被认为是一种炎症性疾病^[1],其发病率为 20%~40%,病变主要累及肾脏小血管和肾小球,引起蛋白尿排泄和滤过异常,是引发终末期肾脏病的主要原因。微量白蛋白尿的出现一般是诊断 DN 的标志,临床早期干预可以阻止或延缓其发展。糖尿病在中医中归为消渴病范畴,消渴病上消在肺,中消在脾,下消在肾,发展到糖尿病肾病时,临床上脾肾亏虚较为多见。笔者在西医常规治疗的基础上,拟用补肾法治疗早期 DN,取得了较好疗效,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 本研究收集 2013 年 8 月—2014 年 4 月本院门诊诊治的 2 型糖尿病患者 90 例,根据 Mogensen 对 DN 分期法^[2]将 DN 分为 5 期。所有患者分为 2 组,无蛋白尿组(DM 组)和早期 DN 组:其中正常白蛋白尿的患者纳入 DM 组,24h 尿蛋白为 30~300 mg 的早期糖尿病肾病患者纳入早期 DN 组。DM 组 30 例,男 18 例,女 12 例;年龄(55 ± 5.9)岁;体质指数 23.4 ± 3.7 ;空腹血糖(FBG) (6.1 ± 1.4) mmol/L;餐后 2h 血糖(9.4 ± 0.8) mmol/L。早期 DN 组(24h 尿蛋白为 30~300 mg)60 例,男 37 例,女 23 例;年龄(56 ± 5.7)岁;体质指数 22.9 ± 4.2 ;FBG(6.2 ± 1.2) mmol/L;餐后 2h 血糖(9.3 ± 0.9) mmol/L。将 DN 组按性别、年龄配对再随机分为治疗组和对照组各 30 例。其中治疗组男 18 例,女 12 例;年龄(57 ± 4.9)岁;体质指数 22.6 ± 4.9 ;FBG(6.1 ± 1.6)

mmol/L;餐后 2h 血糖(9.2 ± 0.6) mmol/L。对照组男 19 例,女 11 例;年龄(56 ± 6.3)岁;体质指数 21.9 ± 5.2 ;FBG (6.2 ± 1.1) mmol/L;餐后 2h 血糖(9.3 ± 0.8) mmol/L。DM 组和早期 DN 组的性别、年龄、体质指数、FBG 和餐后 2h 血糖比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。早期 DN 组中治疗组和对照组的性别、年龄、体质指数、FBG 和餐后 2h 血糖比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 排除标准 ①合并急、慢性炎症性疾病,非糖尿病肾损害者;②有尿路阻塞病史者;③血压 $> 140/90$ mmHg 者;④合并肾功能衰竭者;⑤合并心、脑血管疾病者;⑥2 周内应用过维生素、阿司匹林、调脂药、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体阻滞剂类药物及抗氧化剂药物者。

2 治疗方法

3 组患者均给予糖尿病常规治疗,包括糖尿病教育、糖尿病饮食、低盐低脂饮食、口服降糖药,使 FBG ≤ 7 mmol/L,餐后 2h 血糖 ≤ 10 mmol/L,若口服降糖药血糖未达到上述要求,则退出研究。患者血糖、血压稳定 1 周后, DN 组给予干预治疗,治疗疗程为 3 月。

2.1 DM 组 给予糖尿病常规治疗。

2.2 对照组 给予糖尿病常规治疗 + ACEI 类或 AT1RA 类口服药物。

2.3 治疗组 给予糖尿病常规治疗加 ACEI 类或 AT1RA 类口服药物加补肾法中药治疗。处方:熟地黄、菟丝子各 20 g,

[收稿日期] 2014-12-24

[基金项目] 广州市中医药科技项目 (20142A011016)

[作者简介] 陈辉 (1977-), 女, 主治医师, 研究方向: 中医内科学肾脏病。

山萸肉、山药、桑寄生、杜仲、茯苓、白术、鸡内金各 15 g，炙甘草 5 g。每天 1 剂，水煎取汁 150 mL，口服。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 比较 DM 组与早期 DN 组治疗前及早期 DN 治疗组与对照组治疗前、后 24h 尿蛋白定量、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、尿单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)水平的变化。24h 尿蛋白定量采用生化法检测；hs-CRP 检测采用免疫荧光法；TGF- β_1 和尿 MCP-1 检测采用 ELISA 法。

3.2 统计学方法 应用 SPSS17.0 软件进行统计学分析，计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，治疗前、后比较采用配对 t 检验，组间比较采用单因素方差分析。

4 治疗结果

4.1 DM 组与治疗前 DN 组各指标水平比较 见表 1。治疗前 DN 组 hs-CRP、TGF- β_1 及尿 MCP-1 水平均高于 DM 组，差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 DM 组与治疗前 DN 组各指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	hs-CRP(mg/L)	TGF- β_1 (pg/mL)	尿 MCP-1(pg/mL)
DM组	30	4.5 \pm 1.3	13.8 \pm 5.9	29.38 \pm 6.15
DN组	60	6.9 \pm 2.8 ^①	72.1 \pm 7.2 ^①	41.46 \pm 8.92 ^①

与 DM 组比较，① $P < 0.05$

4.2 治疗组与对照组治疗前后各指标水平比较 见表 2。治疗组患者治疗后 hs-CRP、TGF- β_1 、24h 尿蛋白定量及尿 MCP-1 均较治疗前下降($P < 0.05$)。对照组治疗后 hs-CRP 和 24h 尿蛋白定量均较治疗前下降($P < 0.05$)；TGF- β_1 和尿 MCP-1 治疗后较治疗前下降，但差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后治疗组 TGF- β_1 、24h 尿蛋白定量及尿 MCP-1 均较对照组下降，差异有统计学意义($P < 0.05$)；hs-CRP 较对照组有下降，但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 治疗组及对照组治疗前后各指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	hs-CRP (ng/L)	TGF- β_1 (pg/mL)	尿 MCP-1 (pg/mL)	24h 尿蛋白定量 (mg)
对照组	治疗前	6.8 \pm 2.6	72.5 \pm 7.5	40.35 \pm 8.13	210.6 \pm 48.3
	治疗后	5.9 \pm 2.8 ^①	60.3 \pm 8.8	36.84 \pm 8.36	150.5 \pm 56.3 ^①
治疗组	治疗前	7.0 \pm 2.9	73.6 \pm 8.1	42.15 \pm 8.93	215.2 \pm 56.9
	治疗后	5.3 \pm 2.0 ^②	50.7 \pm 6.5 ^{②③}	32.79 \pm 6.38 ^{②③}	116.9 \pm 44.2 ^{②③}

与同组治疗前比较，① $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，② $P < 0.05$

5 讨论

大量研究表明，肾脏的炎症在 DN 的进程中起重要作用^④。在 DN 患者肾活检标本中，巨噬细胞的积聚及细胞间黏附因子的表达显著增加^⑤，而 DN 肾脏中巨噬细胞与肾间质成纤维母细胞的积聚及纤维化、蛋白尿、肾功能的下降显著正相关^⑥，

而通过基因敲除巨噬细胞清除受体 A 及抑制细胞间黏附因子 1 能抑制 DN 小鼠肾脏的炎症反应^⑦。因此，DN 被认为是以巨噬细胞浸润及炎症细胞因子产生为特征的肾脏炎症过程。TGF- β 是一个多潜能的生长因子，是由多种细胞分泌的具有多重生物学效应的细胞因子。其中 TGF- β_1 主要分布于肾脏^⑧，参与炎症反应、组织修复等过程，在正常情况下能调节组织的损伤修复，而过量生成则与慢性纤维化有关。hs-CRP 作为一种敏感的炎症标记物表示机体的炎症反应^⑨，血清 hs-CRP 通过影响血管内皮细胞和系膜细胞的损伤使肾脏功能受损。MCP-1 属于趋化因子 C-C 亚家族，MCP-1 在生理状态下呈低表达，可通过 TGF- β 途径促进肾小球纤维化，导致肾脏的病变^{⑩-10}。本研究结果表明，使用补肾法治疗后患者血清中 TGF- β_1 和尿液中 MCP-1 水平均明显降低，因此推测补肾法中药可能通过调节 TGF- β_1 和 MCP-1 水平发挥对 DN 患者肾脏的保护作用。

中医中并无 DN 的名称，多将其归属于消渴兼证水肿、虚劳等相关疾病。如《圣济总录》云：“消渴病久，肾气受伤，肾主水，肾气虚衰，气化失常，开阖不利，发为水肿。”临床上 DN 发病与肾关系最为密切，宋代《太平圣惠方》明确指出：“三消者，本起肾虚，或食肥美之所发也。”纵观本病，正虚贯穿疾病始末，故扶助正气、补益肾脏是延缓和阻止 DN 进程的重要方法。本研究中补肾法中药由熟地黄、山萸肉、山药、菟丝子、桑寄生、杜仲、茯苓、白术、鸡内金、炙甘草等组成，方中熟地黄、山萸肉、山药、菟丝子、桑寄生滋肾阴补血；杜仲温肾助阳；茯苓、白术、鸡内金、炙甘草健脾和胃，有助于气血水谷精微的充养，诸药合用，滋肾健脾补虚，对肾脏有一定的保护作用。

本研究结果显示，DN 患者使用补肾法中药后，患者炎症因子水平明显下降，且 24h 尿蛋白定量也有所改善，表明补肾法中药保护肾脏损伤的机制可能与抗炎反应有关，值得临床进一步观察。

[参考文献]

- [1] Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(1): 26-34.
- [2] 王海燕. 肾脏病学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1423-1424.
- [3] Nelson CL, Karschimkus CS, Dragicevic G, et al. Systemic and vascular inflammation is elevated in early IgA and type 1 diabetic nephropathies and relates to vascular disease risk factors and renal function [J]. Nephrol Dial Transplant, 2005, 20(11): 2420-2426.
- [4] Hirata K, Shikata K, Matsuda M, et al. Increased expression of selectins in kidneys of patients with diabetic nephropathy[J]. Diabetologia, 1998, 41(2): 185-192.

- [5] Nguyen D, Ping F, Mu W, et al. Macrophage accumulation in human progressive diabetic nephropathy[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2006, 11(3): 226-231.
- [6] Usui HK, Shikata K, Sasaki M, et al. Macrophage scavenger receptor-A-deficient mice are resistant against diabetic nephropathy through amelioration of microinflammation [J]. *Diabetes*, 2007, 56 (2): 363-372.
- [7] 冷锦红, 于世家. 糖尿病慢性并发症与细胞凋亡及相关基因关系的述评[J]. *中华中医药学刊*, 2008, 26(3): 612-613.
- [8] 王宏, 王永志. 尿微量白蛋白、 β_2 -微球蛋白与血清高敏 C 反应蛋白联合检测 2 型糖尿病早期肾损害价值[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2011, 25(9): 865-869.
- [9] Tesch GH. MCP-1/CCL2: a new diagnostic marker and therapeutic target for progressive renal injury in diabetic nephropathy [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 4 (294): F697-F701.
- [10] 陈辉, 周道远, 覃丹平, 等. 醛固酮受体拮抗剂治疗糖尿病肾病的临床研究[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(1): 127-129.

(责任编辑: 冯天保)

补阳还五汤治疗糖尿病下肢血管病变 32 例疗效分析

吴燕¹, 杨俊杰¹, 叶澄健¹, 吴芳¹, 陈伯均²

1. 广州市黄埔区红十字会医院, 广东 广州 510760; 2. 广东省中医院大学城医院, 广东 广州 510006

[摘要] 目的: 观察补阳还五汤治疗糖尿病下肢血管病变的临床疗效。方法: 将糖尿病下肢血管病变患者 64 例随机分为 2 组各 32 例, 2 组均在糖尿病常规治疗基础上, 对照组给予辛伐他汀片治疗, 治疗组给予补阳还五汤加减方, 15 天为 1 疗程, 治疗 3 疗程后观察 2 组治疗前后外周血内皮祖细胞 (EPCs)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 以及下肢动脉血管管壁、血流变化情况。结果: 治疗后 2 组患者血浆 EPCs 水平升高, MMP-9 水平明显降低, 与治疗前比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 且治疗后治疗组上述指标改善均优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后 2 组下肢动脉彩超各项指标均较治疗前有明显改善 ($P < 0.01$); 且治疗组各指标改善明显优于对照组 ($P < 0.05$)。结论: 补阳还五汤配合糖尿病常规治疗可改善糖尿病下肢血管病变患者外周血中 EPCs、MMP-9 水平及下肢血管管壁和血流状况, 值得临床推广应用。

[关键词] 糖尿病下肢血管病变; 补阳还五汤; 内皮祖细胞; 基质金属蛋白酶-9

[中图分类号] R587.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2015) 07-0097-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2015.07.044

糖尿病下肢血管病变(DLEAD)是 2 型糖尿病(T2DM)最严重的并发症之一, 其致残率、死亡率均较高。其发病机制复杂, 目前研究认为, 糖尿病(DM)患者体内胰岛素抵抗导致代谢紊乱, 机体长期持续处于高血糖与蛋白质的非酶糖化状态, 脂代谢异常、内皮细胞损伤和功能障碍、血小板功能异常、最终致动脉粥样硬化(AS)以及血液流变学改变。而内皮损伤是 AS 发生的始动步骤, 内皮细胞在受到高糖、高脂、低氧、炎症、等外界刺激时, 内皮细胞的正常功能受损, 发生内皮间质

转化, 随后在损伤部位出现脂质沉积、血小板黏附聚集、释放生长因子, 引起血管壁增厚, 动脉粥样硬化, 管腔狭窄, 发生形态学改变。内皮祖细胞(EPCs)是血管内皮细胞的前体细胞, 目前国内外研究发现它参与血管内皮修复和出生后的血管新生; 而基质金属蛋白酶-9(MMP-9)通过过度降解血管基底膜主要结构成分-IV型胶原在 AS 的发生、发展中起关键性的作用^[1]。本研究采用益气活血化瘀中药制剂补阳还五汤治疗糖尿病外周血管病变, 通过观察患者外周血清内皮祖细胞(EPCs)、

[收稿日期] 2015-03-05

[基金项目] 广州市黄埔区科技计划项目 (1042)

[作者简介] 吴燕 (1961-), 女, 主治医师, 主要从事内分泌内科的临床诊治工作。