

益气养阴散聚方治疗早期糖尿病肾病临床研究

杨强¹, 赵燕俐², 杨明¹

1. 河南省人民医院, 河南 郑州 450002; 2. 武警河南省总队医院, 河南 郑州 450052

[摘要] 目的: 观察益气养阴散聚方治疗早期糖尿病肾病(DKD)的临床疗效。方法: 将78例早期DKD患者随机分为4组, 每组患者在常规治疗基础上分别用替米沙坦片(A组, $n=20$)、阿托伐他汀钙片(B组, $n=20$)、替米沙坦片联合阿托伐他汀钙片(C组, $n=19$)及益气养阴散聚方(D组, $n=19$)进行治疗。比较4组治疗前后体质量指数(BMI)、血压[收缩压(SBP)、舒张压(DBP)]、血糖[空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(P2hBG)]、血脂[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]及血清胱抑素C(CysC)水平, 以及24h尿微量白蛋白排泄率(UAER)和尿Nephrin排泄情况。结果: 与治疗前比较, C组和D组的TG、CysC、24h UAER和尿Nephrin水平均降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, C组和D组的TC、TG、LDL-C、CysC和尿Nephrin水平均低于A组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); C组和D组24h UAER和尿Nephrin水平均低于B组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论: 益气养阴散聚方治疗早期DKD临床疗效显著, 可有效改善患者的肾功能, 调节血脂及尿微量白蛋白(MAU), 延缓DKD进展。

[关键词] 糖尿病肾病(DKD); 早期; 益气养阴散聚方; 血脂; 肾功能; 血清胱抑素C(CysC); 尿微量白蛋白(MAU)

[中图分类号] R587.2; R692 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 10-0090-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.10.025

Clinical Study on Yiqi Yangyin Sanju Prescription for Early Diabetic Kidney Disease

YANG Qiang, ZHAO Yanli, YANG Ming

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Yiqi Yangyin Sanju prescription for early diabetic kidney disease (DKD). **Methods:** Divided 78 cases of patients with early DKD into four groups randomly, and each group respectively was treated with telmisartan tablets (Group A, $n=20$), atorvastatin tablets (Group B, $n=20$), telmisartan tablets combined with atorvastatin tablets (Group C, $n=19$), and Yiqi Yangyin Sanju prescription (Group D, $n=19$) based on the routine treatment. Compared body mass index (BMI), levels of blood pressure including systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), blood glucose including fasting blood glucose (FBG) and postprandial 2 h blood glucose (P2hBG), blood lipid including total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and serum cystatin C (CysC), compared 24 h urinary albumin excretion rate (UAER) and urinary Nephrin excretion in the four groups before and after treatment. **Results:** Compared with those before treatment, levels of TG, CysC, 24 h UAER and urinary Nephrin in Group C and Group D were decreased, differences being significant ($P < 0.05$). After treatment, levels of TC, TG, LDL-C, CysC and urinary Nephrin in Group C and Group D were lower than those in Group A, differences being significant ($P < 0.05$). Levels of 24 h UAER and urinary Nephrin in Group C and Group D were lower than those in Group B, differences being significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** The therapy of Yiqi Yangyin Sanju prescription for early DKD has significant clinical effect, which can effectively improve the kidney function of patients, regulate blood lipid and microalbuminuria (MAU), and delay the development of DKD.

Keywords: Diabetic kidney disease (DKD); Early stage; Yiqi Yangyin Sanju prescription; Blood lipid; Kidney function; Serum cystatin C (CysC); Microalbuminuria (MAU)

糖尿病肾病(DKD)是糖尿病常见的慢性微血管并发症之一, 也是导致终末期肾病(ESRD)的主要原因。我国透析患者中

DKD所致ESRD占第2位^[1], 可见加强对DKD的防治尤为迫切。早期DKD的敏感诊断指标是微量白蛋白尿(MAU), DKD

[收稿日期] 2018-01-18

[基金项目] 河南省医学科技攻关计划项目 (201602189)

[作者简介] 杨强 (1980-), 男, 医学博士, 主治医师, 研究方向: 中西医结合治疗内分泌代谢疾病。

[通信作者] 杨明, E-mail: 742778872@qq.com。

一旦进展至临床蛋白尿期,肾损害将难以逆转,对早期 DKD 实施有效治疗可明显延缓 DKD 进入 ESRD 的时间。有研究表明,足细胞结构和功能异常不仅是 DKD 发病机制的中心环节,也是 DKD 病变早期的关键环节^[2]。因此,寻找有效可行的干预足细胞损伤的方法对于减轻蛋白尿,延缓 DKD 发展至 ESRD 具有十分重要的现实意义。目前,中药对糖尿病并发症的治疗发挥了显著优势,临床应用中发现中药在稳定血糖的同时,能明显改善患者的肾功能,减轻蛋白尿,有利于患者的预后。本研究以 2016 年 7 月—2017 年 9 月河南省人民医院门诊和住院治疗的 80 例早期 DKD 患者为研究对象,观察益气养阴散聚方的治疗效果,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取 2016 年 7 月—2017 年 9 月河南省人民医院门诊和住院治疗的 80 例早期 DKD 患者,根据随机对照原则分为 4 组,每组 20 例。研究期间因失访、违背方案等原因 C 组和 D 组各脱落 1 例,最终可进入统计的患者 78 例。A 组 20 例,男 8 例,女 12 例;年龄 41~62 岁,平均(51.75±5.93)岁;平均病程(5.08±0.85)年。B 组 20 例,男 8 例,女 12 例;年龄 40~63 岁,平均(54.00±6.55)岁;平均病程(5.16±0.77)年。C 组 19 例,男 9 例,女 10 例;年龄 43~62 岁,平均(53.21±6.07)岁;病程(5.49±0.82)年。D 组 19 例,男 7 例,女 12 例;年龄 41~61 岁,平均(53.53±6.44)岁;平均病程(5.17±0.85)年。4 组基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准 ①符合 2016 年美国糖尿病学会关于糖尿病的诊断标准:空腹血糖(FBG)(空腹至少 8 h)≥7.0 mmol/L,或餐后 2 h 血糖(P2hBG)≥11.10 mmol/L,或糖化血红蛋白(HbA1c)≥6.5%,或有典型高血糖症状或危象且任意时刻血浆葡萄糖≥11.10 mmol/L。②根据 2007 年肾脏病预后质量倡议(KDOQI)中的诊断及分期标准判定为 DKD III 期:24 h 尿微量白蛋白排泄率(UAER)持续升高至 20~200 μg/min。③参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]中消渴气阴两虚证的辨证标准。主症:咽干口渴、倦怠乏力;次症:多食易饥、口渴喜饮、气短懒言、五心烦热、心悸失眠、溲赤便秘;舌脉:舌红少津、苔薄或花剥,脉细数无力或细弦。④入选病例均为血糖、血压控制良好,2 周内未使用阿司匹林、调脂药、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体阻断剂(ARB)类药物、胰岛素、胰岛素增敏剂及抗氧化药物等。⑤年龄 18~70 岁。

1.3 排除标准 ①对本研究所用药物过敏;②妊娠或哺乳期妇女;③近 1 月内有酮症酸中毒、感染及其他应激情况;④严重心脑血管疾病、肿瘤、外伤、发热、风湿性疾病以及其他可能的肾脏疾病患者。

2 治疗方法

入选患者均给予糖尿病教育、饮食控制、适当运动、常规药物及皮下注射胰岛素等方法,使患者血糖稳定维持在

FBG<8 mmol/L, P2hBG<12 mmol/L。研究期间可加减其他非 ACEI 或 ARB 类降压药物(β 受体阻滞剂、利尿剂、钙通道阻滞剂等),使患者血压稳定维持在靶目标(<130/80 mmHg),以排除血糖、血压对研究结果的干扰。

2.1 A 组 口服替米沙坦片(上海勃林格殷格翰药业有限公司),每天 1 次,每次 80 mg。

2.2 B 组 口服阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司),每天 1 次,每次 10 mg。

2.3 C 组 口服替米沙坦片联合阿托伐他汀钙片,用法用量同 A 组和 B 组。

2.4 D 组 口服益气养阴散聚方,处方:生黄芪、生鳖甲、熟地黄、生蒲黄、玉米须各 15 g,枸杞子 12 g,黄连、制大黄各 3 g,根据患者症状进行加减,药味增减不超过 5 味,每天 1 剂,水煎取汁 400 mL,早晚饭后 0.5 h 各服 200 mL。

4 组均治疗 3 月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①治疗前后进行相关指标检测:体质量指数(BMI)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)。②抽取静脉血,使用全自动生化分析仪测定血糖指标(FBG、P2hBG)、血脂指标[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]及血清胱抑素 C(CysC)。③治疗前后患者休息状态下留 24 h 尿,加 10 mL 苯甲酸防腐,准确记录尿量,采用放射免疫法测定 MAU、尿肌酐(UCr),计算 24 h UAER。尿 Nephryn 水平检测采用 ELISA 法,检测结果采用 UCr 校正。

3.2 统计学方法 采用 SPSS18.0 统计学软件分析数据。计量数据用($\bar{x} \pm s$)表示,进行多组间单因素方差分析,方差齐时用 LSD 检验,方差不齐时用 Games-Howell 检验,组内前后比较采用配对 t 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 治疗结果

4.1 4 组治疗前后 BMI 和血压情况比较 见表 1。治疗前后 4 组 BMI 和 SBP、DBP 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 4 组治疗前后 BMI 和血压情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时 间	BMI	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)
A 组	20	治疗前	26.77±3.09	128.80±2.33	73.45±2.67
		治疗后	26.54±2.86	127.55±2.04	72.55±2.16
B 组	20	治疗前	26.78±2.95	127.35±3.44	74.75±3.82
		治疗后	26.29±2.68	127.25±2.10	72.65±2.43
C 组	19	治疗前	27.11±3.27	128.26±2.64	75.26±3.80
		治疗后	26.45±3.04	126.79±2.23	73.26±2.54
D 组	19	治疗前	26.96±1.15	128.48±2.37	74.68±3.20
		治疗后	26.22±1.25	126.95±1.39	73.47±2.25

4.2 4 组治疗前后血糖及血脂指标比较 见表 2。治疗前后 4 组 FBG、P2hBG 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, A 组和 B 组 TC、TG 及 LDL-C 水平均较治疗前降低,

但差异均无统计学意义($P>0.05$); C 组和 D 组的 TG 水平均较治疗前降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, C 组和

D 组 TC、TG、LDL-C 水平低于 A 组($P<0.05$), C 组 TG 水平低于 B 组($P<0.05$)。

表 2 4 组治疗前后血糖及血脂指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时 间	FBG	P2hBG	TC	TG	LDL-C
A 组	20	治疗前	6.88±0.39	10.56±0.49	5.36±0.27	1.61±0.15	3.13±0.16
		治疗后	6.81±0.37	10.49±0.43	5.31±0.28	1.53±0.13	3.09±0.15
B 组	20	治疗前	6.90±0.29	10.54±0.54	5.37±0.36	1.60±0.12	3.14±0.19
		治疗后	6.85±0.27	10.32±0.56	5.23±0.33	1.48±0.10	3.06±0.21
C 组	19	治疗前	6.87±0.31	10.50±0.48	5.37±0.26	1.62±0.11	3.14±0.25
		治疗后	6.80±0.31	10.45±0.44	5.07±0.25 ^②	1.41±0.06 ^{①②③}	2.93±0.29 ^②
D 组	19	治疗前	6.90±0.20	10.52±0.36	5.36±0.28	1.62±0.09	3.13±0.20
		治疗后	6.83±0.23	10.41±0.35	5.08±0.24 ^②	1.42±0.03 ^{①②}	2.94±0.22 ^②

与同组治疗前比较, ① $P<0.05$; 与 A 组治疗后比较, ② $P<0.05$; 与 B 组治疗后比较, ③ $P<0.05$

4.3 4 组治疗前后血清 CysC、24 h UAER 和尿 Nephlin 水平比较 见表 3。治疗后, A 组和 B 组血清 CysC、24 h UAER 和尿 Nephlin 水平均较治疗前降低, 但差异无统计学意义($P>0.05$); C 组和 D 组血清 CysC、24 h UAER 和尿 Nephlin 水平均较治疗前降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$); C 组和 D 组血清 CysC 和尿 Nephlin 水平低于 A 组($P<0.05$), 差异均有统计学意义($P<0.05$); C 组和 D 组的 24 h UAER 和尿 Nephlin 水平低于 B 组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 4 组治疗前后血清 CysC、24 h UAER 和尿 Nephlin 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时 间	CysC(mg/L)	24 h UAER(μ g/min)	尿 Nephlin(μ g/mg)
A 组	20	治疗前	2.12±0.33	117.29±12.05	34.81±6.75
		治疗后	2.07±0.32	104.42±9.53	33.42±6.10
B 组	20	治疗前	2.10±0.39	114.26±10.47	35.24±4.56
		治疗后	2.02±0.41	107.86±8.69	32.78±3.98
C 组	19	治疗前	2.11±0.39	118.53±7.60	36.04±6.14
		治疗后	1.78±0.24 ^{①②}	101.29±5.35 ^{①③}	28.67±4.07 ^{①②③}
D 组	19	治疗前	2.13±0.23	117.92±10.02	33.66±5.70
		治疗后	1.79±0.32 ^{①②}	100.23±5.64 ^{①③}	27.06±4.47 ^{①②③}

与同组治疗前比较, ① $P<0.05$; 与 A 组治疗后比较, ② $P<0.05$; 与 B 组治疗后比较, ③ $P<0.05$

4.4 不良反应 4 组患者均未见不良反应。

5 讨论

MAU 是 DKD 最早期、最敏感的指标, 临床上 DKD 早期起病比较隐匿, 常无明显症状体征, 多数患者于体检时发现尿 MAU 增加, 或伴有血清 CysC 升高。此期肾损害进展缓慢, 或可逆转, 而一旦出现显性蛋白尿, 肾损害便渐发展, 且不可逆转。近年研究发现, DKD 早期 MAU 所对应的肾小球病理变化主要表现为足细胞数目减少、足突融合及足细胞相关蛋白异常等。Nephlin 是第一个被确定且研究较多的足细胞相关蛋

白, 这种蛋白仅分布于足细胞足突之间的裂孔隔膜部位, 是裂孔隔膜的主要组成成分。Nephlin 既能维持裂孔隔膜完整性, 又在裂孔隔膜信号传导中起重要作用, 影响着足细胞的存活, Nephlin 表达异常与蛋白尿有密切关系^[4]。目前, DKD 早期治疗方法主要是控制血压、控制血糖及降脂治疗。ACEI 及 ARB 类降压药能在控制血压的同时减少蛋白尿^[5], 他汀类降脂药在降脂、抗炎的同时能改善胰岛素抵抗, 减少细胞外基质的沉积^[6]。有研究发现, 在 DKD 早期运用中医“治未病”的理论, 用中药进行干预, 能有效延缓 DKD 的进展^[7]。

中医学无 DKD 病名, 根据其不同的临床表现, 归属于肾消、水肿、关格等范畴, 病理性质为本虚标实、虚实夹杂。齐铮等^[8]对 CNKI 近 10 年已发表的相关文献进行研究, 发现 DKD 本虚以气阴两虚为主, 标实中血瘀普遍存在, 湿热、湿浊、痰浊也较多见。气虚不能运化水谷精微, 进而导致邪热、湿浊、瘀血乘虚留驻, 因虚而聚。本研究以王文健教授“聚证学说”为理论基础^[9], 结合 DKD “本虚标实”和“本虚以气阴两虚为主, 标实以湿热瘀血为重”的病机特点, 在一般聚证益气散聚方治疗基础上加用滋阴补肾药, 即选用生黄芪、生鳖甲、熟地黄、枸杞子、生蒲黄、黄连、制大黄、玉米须等药物, 化裁出益气养阴散聚方。方中生黄芪甘温补气, 推动中焦枢机, 促进气化, 助脾散聚布精; 生鳖甲甘咸寒, 入肝肾经, 功专滋阴退热, 且长于软坚散结化聚; 熟地黄甘温补肾, 滋阴养血, 填精益髓; 枸杞子甘平, 滋肾补肝, 生津润肺。以上四味药益气养阴, 从本补虚。生蒲黄甘微寒, 血分药而兼行气, 上者可清, 下者可利, 滞者可行; 黄连苦寒, 清热、泻火、燥湿, 去湿热之邪; 制大黄助黄连清热泻火的同时, 活血作用增强, 助生蒲黄化瘀散聚; 玉米须甘淡、性平, 清热、利水、渗湿, 消肥甘。以上四味药清热利湿, 活血散聚。诸药合用, 有攻有补, 既推动气化功能, 又消散留驻病邪, 使气血精微得以正常布散运化, 从而达到虚实兼顾、标本同治的目的。现代医学研究表明, 黄芪能有效降低血糖、尿素氮、血肌酐, 改善蛋白尿, 其

主要成分黄芩多糖、黄酮类化合物、黄芩多苷等,能在不同机制上改善肾功能,延缓 DKD 的进展^[10]。黄连小檗碱能够调控 miR-122 介导的 HNF-4 α 信号通路,通过肝脏糖异生途径降低血糖^[11]。同时,黄连小檗碱能抑制高糖诱导的肾脏细胞增生肥大,减少细胞外基质的沉积,从而改善肾小球硬化及萎缩,延缓 DKD 进展^[12]。

本研究结果显示, A 组和 B 组治疗前后各项指标比较无统计学意义($P > 0.05$),而 C 组和 D 组的 TG、CysC、24 h UAER 和尿 Nephlin 水平均较治疗前降低($P < 0.05$)。治疗后, C 组和 D 组的 TC、TG、LDL-C、CysC 和尿 Nephlin 较 A 组有明显降低($P < 0.05$), C 组和 D 组 24 h UAER 和尿 Nephlin 较 B 组也均有明显降低($P < 0.05$); C 组和 D 组相关指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。说明替米沙坦片联合阿托伐他汀钙片治疗早期 DKD 患者,效果优于单独应用替米沙坦片或阿托伐他汀钙片,而益气养阴散聚方能调节早期 DKD 患者的血脂,改善肾功能和 MAU,效果与替米沙坦片联合阿托伐他汀钙片相当,值得临床推广。

[参考文献]

- [1] 王海燕. 肾脏病学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 36.
- [2] 臧赢君, 王利, 曹爱丽, 等. 糖尿病肾病足细胞损伤机制及中药干预研究进展[J]. 天津中医药, 2017, 34(11): 785-788.
- [3] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 233-234.
- [4] Li X, Chuang PY, D'Aqati VD, et al. Nephlin Preserves Podocyte Viability and Glomerular Structure and Function in Adult Kidneys[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(10): 2361-2377.
- [5] 李红微, 刘胜阳, 刘云霞, 等. 替米沙坦片治疗早期糖尿病肾病的效果观察[J]. 中国当代医药, 2016, 23(4): 73-75.
- [6] 张瑶, 汪力, 高芳, 等. 阿托伐他汀对糖尿病肾病微炎症状态的影响[J]. 西部医学, 2016, 28(2): 215-217, 220.
- [7] 张曼玲, 张莹雯. 从糖尿病肾病病机论中医药对糖尿病肾病治疗的研究进展[J]. 天津中医药, 2017, 34(9): 640-644.
- [8] 齐铮, 赵进喜, 王硕仁, 等. 糖尿病肾病中医证候分布规律的文献研究[J]. 环球中医药, 2012, 5(12): 914-917.
- [9] 袁旻健, 章伟, 汪天湛, 等. 益气化浊颗粒治疗早期糖尿病肾病微量白蛋白尿临床研究[J]. 上海中医药杂志, 2013, 47(5): 37-39.
- [10] 陈腾, 简桂花, 汪年松. 黄芪治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(5): 462-464.
- [11] Ni WJ, Ding HH, Tang LQ. Berberine as a promising anti-diabetic nephropathy drug: an analysis of its effects and mechanisms[J]. Eur J Pharmacol, 2015, 760: 103-112.
- [12] Wei S, Zhang M, Yu Y, et al. Berberine attenuates development of the hepatic gluconeogenesis and lipid metabolism disorder in type 2 diabetic mice and in palmitate-incubated HepG2 cells through suppression of the HNF-4 α miR122 pathway[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0152097.

(责任编辑: 吴凌, 刘迪成)