

固本逐瘀汤联合西药治疗早期糖尿病肾病临床研究

赵明刚, 赵来法, 丁世芹

濮阳市中医院糖尿病科, 河南 濮阳 457001

[摘要] 目的: 观察固本逐瘀汤联合西药治疗早期糖尿病肾病的临床疗效。方法: 采用随机数字表法将148例早期糖尿病肾病患者分为对照组、观察组各74例。对照组给予常规西药治疗, 观察组在对照组基础上加用固本逐瘀汤治疗。比较2组治疗前后中医证候积分, 尿N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶(NAG)、尿微量白蛋白排泄率(UAER)及血清胱抑素C(Cys-C)、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平, 并评估2组临床疗效及不良反应发生情况。结果: 治疗后, 观察组总有效率为93.24%, 高于对照组78.38% ($P < 0.05$)。治疗后, 2组中医证候积分、NAG、UAER、Cys-C、hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$), 且观察组治疗后中医证候积分、NAG、UAER、Cys-C、hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。2组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 固本逐瘀汤联合西药治疗早期糖尿病肾病疗效确切, 能有效降低患者炎症因子水平, 保护肾功能, 安全性较高。

[关键词] 糖尿病肾病; 固本逐瘀汤; 炎症因子; 肾功能

[中图分类号] R587.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 13-0090-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.13.016

Clinical Study on Guben Zhuyu Decoction Combined with Western Medicine for Early Diabetic Nephropathy

ZHAO Minggang, ZHAO Laifa, DING Shiqin

Department of Diabetes, Chinese Medicine Hospital of Puyang, Puyang Henan 457001, China

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Guben Zhuyu Decoction combined with western medicine for early diabetic nephropathy. **Methods:** A total of 148 cases of patients with early diabetic nephropathy were divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 74 cases in each group. The control group was treated with routine western medicine, and the observation group was additionally treated with Guben Zhuyu Decoction based on the treatment of the control group. Traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, urine N-acetyl- β -glucosaminidase (NAG), urinary microalbumin excretion rates (UAER), and the levels of serum cystatin C (Cys-C), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were compared before and after treatment between the two groups. Clinical effects and the occurrence of adverse reactions were evaluated in the two groups. **Results:** The total effective rate was 93.24% in the observation group, higher than that of 78.38% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, TCM syndrome scores, NAG, UAER, and the levels of Cys-C, hs-CRP, IL-6, and TNF- α in the two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the above indexes in the observation group were lower than those in the

[收稿日期] 2022-07-10

[修回日期] 2023-04-22

[基金项目] 全国名老中医专家传承工作室建设项目(国中医药人教发[2019]41号); 河南省中医药科学研究专项课题(20-21ZY2294); 濮阳市科技攻关计划项目(1805061)

[作者简介] 赵明刚(1982-), 男, 硕士, 副主任医师, E-mail: xzhxinxiang@163.com。

control group ($P < 0.05$). There was no significant difference being found in the comparison of the incidence of adverse reactions ($P > 0.05$). **Conclusion:** Guben Zhuyu Decoction combined with western medicine has a definite curative effect in the treatment of early diabetic nephropathy and can effectively reduce the levels of inflammatory factors and protect kidney function with relatively high safety.

Keywords: Diabetic nephropathy; Guben Zhuyu Decoction; Inflammatory factors; Kidney function

糖尿病肾病是糖尿病常见的并发症之一,如不及时治疗,使肾功能渐进性损伤,可出现水肿,尿素氮、肌酐升高,甚至肾功能衰竭,严重威胁患者生命健康^[1]。临床主要通过改变生活方式、饮食指导、降糖、调脂、控压、改善微循环等来干预糖尿病肾病,但临床疗效不理想。近年临床研究发现,中西医结合治疗早期糖尿病肾病具有明显优势^[2-4]。中医认为糖尿病肾病多由消渴日久迁延不愈,燥热伤阴,阴损及阳,累及脾肾,导致脾肾阳气两虚,其中血瘀贯穿发病始终,治疗主张益气温阳、化瘀利水。本研究采用固本逐瘀汤联合西药治疗早期糖尿病肾病,取得满意疗效,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》^[5]拟定。有确切的糖尿病史;3个月内连续检查3次尿微量白蛋白排泄率(UAER)范围为20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$ 或30~300 $\text{mg}/24\text{ h}$;排除其他原因引起UAER升高者。

1.2 辨证标准 参照《糖尿病中医防治指南》^[6]中脾肾阳虚兼血瘀证的辨证标准拟定。主症:口干欲饮,神疲乏力,畏寒肢冷,面色㿔白,自汗气短,腰膝酸痛;次症:宫冷或阳痿早泄,小便清冷或如膏脂,或伴水肿,或有胸中刺痛,肢体疼痛麻木;舌脉:舌质暗或有瘀斑,脉沉弱或沉涩。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准;Mogensen分期3期;年龄18~75岁;糖化血红蛋白 $<9\%$;近期末接受过中药治疗;患者或家属知情研究内容,均签署知情同意书。

1.4 排除标准 高血压肾病、肾病综合征等非糖尿病引起的肾病;伴有自身免疫性疾病或其他内分泌疾病;合并有急性、慢性感染或近1个月内有过激素药物治疗史;妊娠或哺乳期妇女;精神性疾病患者或年高体质较差,生活不能自理者;有严重心、

肝、肺功能不全及对本研究药物过敏者。

1.5 一般资料 选择2020年6月—2021年7月濮阳市中医医院收治的148例早期糖尿病肾病患者作为研究对象,采用随机数字表法分为对照组、观察组各74例。对照组男50例,女24例;年龄35~75岁,平均 (64.84 ± 9.74) 岁;病程6个月~13年,平均 (5.01 ± 2.31) 年。观察组男48例,女26例;年龄36~75岁,平均 (64.12 ± 10.86) 岁;病程1~12年,平均 (5.19 ± 2.16) 年。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经濮阳市中医医院医学伦理委员会批准(伦理批号:202001)。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予甘精胰岛素注射液(甘李药业股份有限公司,国药准字S20050051)睡前皮下注射,起始剂量为每天0.2 U/kg,之后根据血糖调整剂量;阿卡波糖片(湖南千金湘江药业股份有限公司,国药准字H20213032)口服,起始剂量每次50 mg,每天3次,随餐嚼服,根据血糖调整剂量,最大剂量不超过每次150 mg,每天3次,使血糖控制稳定[空腹血糖(FBG) $<7.8\text{ mmol/L}$,餐后2 h血糖(P2hBG) $<11\text{ mmol/L}$];厄贝沙坦片(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20000513)口服,每次150 mg,每天1次。

2.2 观察组 在对照组治疗基础上加用固本逐瘀汤治疗。处方:黄芪30 g,冬瓜皮20 g,山药、泽泻、淫羊藿、炒白术各15 g,生姜皮、赤芍、红花各12 g,桃仁、制附子(先煎)、土鳖虫各10 g,炙甘草6 g,三七3 g(冲服)。每天1剂,水煎400 mL,分早晚2次温服。

2组均治疗12周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①中医证候积分。采用症状分级量化表评估2组治疗前后中医证候,该量表包含主

症(口干欲饮、神疲乏力、气短懒言、畏寒肢冷、腰膝酸痛)与次症(宫冷、阳痿早泄、小便清冷或如膏脂、水肿、胸中刺痛、肢体疼痛麻木)内容,根据症状的无、轻、中、重程度,主症计0、2、4、6分,次症计0、1、2、3分,分值越高症状越重^[7]。②血清指标。抽取患者晨起空腹肘静脉血,离心取血清,采用免疫比浊法测定2组治疗前后血清胱抑素C(Cys-C)、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)水平,采用酶联免疫法测定2组治疗前后血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。③尿指标。留取晨尿中段尿5 mL,应用酶底物法测定2组治疗前后尿N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶(NAG)水平;取患者24 h尿液,应用免疫比浊法测定2组治疗前后UAER水平。④不良反应。

3.2 统计学方法 数据采用SPSS18.0统计学软件处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,行 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照文献[8]拟定。显效:中医证候积分较治疗前减少 $\geq 50\%$,UAER降至正常或下降 $\geq 50\%$ 。有效:中医证候积分减少 $\geq 30\%$,但未达到显效标准,UAER较治疗前下降 $\geq 30\%$,但未达到显效标准。无效:未达到上述标准。总有效率=(显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。观察组总有效率93.24%,高于对照组78.38%($P < 0.05$)。

表1 2组临床疗效比较					例(%)
组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	74	19(25.68)	39(52.70)	16(21.62)	58(78.38)
观察组	74	32(43.24)	37(50.00)	5(6.76)	69(93.24) ^①

注:①与对照组比较, $P < 0.05$

4.3 2组治疗前后中医证候积分、尿NAG、UAER比较 见表2。2组治疗前中医证候积分、尿NAG、UAER比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。2组治疗后中医证候积分、尿NAG、UAER均较治疗前降低($P < 0.05$),且观察组治疗后尿指标、中医证候积分低于对照组($P < 0.05$)。

4.4 2组治疗前后hs-CRP、IL-6、TNF- α 、Cys-C水平比较 见表3。2组治疗前hs-CRP、IL-6、

TNF- α 、Cys-C水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。2组治疗后hs-CRP、IL-6、TNF- α 、Cys-C水平均较治疗前降低($P < 0.05$),且观察组治疗后上述指标低于对照组($P < 0.05$)。

表2 2组治疗前后中医证候积分、尿NAG、UAER比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	中医证候积分(分)	NAG(U/L)	UAER(μ g/min)
对照组	治疗前	74	25.95 $\pm$ 4.19	63.74 $\pm$ 10.53	182.52 $\pm$ 48.14
	治疗后	74	16.62 $\pm$ 3.17 ^①	35.80 $\pm$ 6.40 ^①	110.24 $\pm$ 23.65 ^①
观察组	治疗前	74	26.20 $\pm$ 3.85	64.18 $\pm$ 9.32	186.33 $\pm$ 42.95
	治疗后	74	11.47 $\pm$ 2.02 ^{①②}	24.08 $\pm$ 4.27 ^{①②}	84.60 $\pm$ 18.85 ^{①②}

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$;②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

表3 2组治疗前后hs-CRP、IL-6、TNF- α 、Cys-C水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	hs-CRP(mg/L)	IL-6(ng/L)	TNF- α (ng/L)	Cys-C(mg/L)
对照组	治疗前	74	11.79 $\pm$ 1.68	28.32 $\pm$ 4.93	52.43 $\pm$ 6.78	5.69 $\pm$ 1.40
	治疗后	74	7.22 $\pm$ 1.40 ^①	19.34 $\pm$ 3.65 ^①	40.99 $\pm$ 5.24 ^①	3.75 $\pm$ 1.04 ^①
观察组	治疗前	74	12.16 $\pm$ 1.45	27.88 $\pm$ 4.17	53.35 $\pm$ 7.47	5.73 $\pm$ 1.31
	治疗后	74	5.60 $\pm$ 1.29 ^{①②}	12.90 $\pm$ 2.81 ^{①②}	31.03 $\pm$ 3.50 ^{①②}	2.26 $\pm$ 0.93 ^{①②}

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$;②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.5 2组不良反应发生率比较 见表4。对照组不良反应发生率为6.76%,观察组不良反应发生率为8.11%,2组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表4 2组不良反应发生率比较					例(%)
组别	例数	头痛/眩晕	恶心呕吐	皮疹	总发生
对照组	74	3(4.05)	2(2.70)	0	5(6.76)
观察组	74	2(2.70)	3(4.05)	1(1.35)	6(8.11)

5 讨论

近年来,随着糖尿病发病率逐年升高,糖尿病肾病的发病率也逐年升高,糖尿病肾病已成为终末期肾病的最主要因素^[8-9]。研究发现糖尿病肾病的发病机制与长期糖脂代谢紊乱、血管内皮功能异常、微循环异常、炎症反应及氧化应激等多因素有关^[10]。临床发现脾肾阳虚兼血瘀是糖尿病肾病重要的发病机制之一,以脾肾阳虚为本,血瘀为标,治疗以益气温阳、化瘀利水为主。本研究采用固本逐瘀汤治疗,方中黄芪补气升阳、利水消肿,制附子补火助阳,二者共为君药。山药、炒白术健脾补中益气,赤芍、土鳖虫、桃仁、红花、三七活血化瘀,生姜

皮行水消肿,淫羊藿温肾助阳,共为臣药;冬瓜皮、泽泻利水消肿,防温药过燥而伤阴,共为佐药;炙甘草健脾和中、调和诸药,为使药。诸药共用,有温补脾肾、逐瘀利水消肿之功。本研究结果显示,观察组总有效率高于对照组,中医证候积分低于对照组,提示联合固本逐瘀汤治疗能够提高临床疗效,改善患者中医症状。

糖尿病肾病早期以微量白蛋白尿为主要特征,微量白蛋白尿既是糖尿病肾病的临床表现,又是促进肾脏损害的独立危险因素。NAG是一种细胞内溶酶体酶,是糖尿病肾病早期诊断和病情评估的重要指标之一。Cys-C是一种低分子非糖基化蛋白质,当肾脏肾小球出现损伤时,Cys-C浓度可迅速升高,其浓度与肾功能呈负相关,并且不受性别、年龄、饮食、炎症等因素的影响,对于早期肾功能损伤具有较高的敏感性和特异性^[11-12]。研究结果显示,观察组尿NAG、UAER、Cys-C水平均低于对照组,提示联用固本逐瘀汤能降低患者尿微量白蛋白水平,延缓肾脏损伤。药理研究发现黄芪中的黄芪甲苷能够抑制肾小管细胞凋亡及肾间质纤维化,发挥保护肾脏的作用^[13];三七中的三七总皂苷可通过下调纤维连接蛋白水平,延缓肾组织的纤维化进程,减轻肾脏病理损伤,保护肾脏^[14]。

研究发现hs-CRP、IL-6、TNF- α 等炎症因子是糖尿病肾病发病的基础,并参与糖尿病肾病的病理过程^[15]。体内hs-CRP、IL-6的升高可降低胰岛 β 细胞功能,导致胰岛素分泌功能障碍,出现胰岛素抵抗,加速糖尿病肾病的进程^[15]。TNF- α 是糖尿病患者肾脏微炎症的主要诱导和驱动因子,炎症因子的释放会导致肾小球硬化速度加快^[16-17]。本研究结果显示,观察组hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平均低于对照组,提示联用固本逐瘀汤可有效降低患者炎症因子水平,改善炎症状态。研究发现附子有抗炎、减少肾小管细胞凋亡的作用^[18];淫羊藿及其提取物不仅具有抗氧化作用,还可通过影响巨噬细胞因子的分泌对TNF- α 及白细胞介素发挥双向调节作用^[19]。此外,2组不良反应发生率比较,差异无统计学意义,提示联用固本逐瘀汤治疗安全性较高。

综上所述,固本逐瘀汤联合西药治疗早期糖尿病肾病疗效确切,能有效改善机体炎症状态,降低

肾损伤,安全性较高。

[参考文献]

- [1] 黄聪丽,王治新.益气滋肾活血通络方治疗早中期糖尿病肾病临床研究[J].陕西中医,2019,40(10):1390-1393.
- [2] 苏虹霞,宋宗良,吕继宏,等.“益气固本汤”联合胰岛素预防老年2型糖尿病肾病43例临床研究[J].江苏中医药,2019,51(11):33-35.
- [3] 刘建吉,慧艳妮,高政涛.降糖益肾汤联合前列地尔治疗糖尿病肾病临床研究[J].新中医,2021,53(6):55-58.
- [4] 石立鹏,刘明怀,赵凤林,等.中医药治疗高血压病早期肾损害的研究进展[J].湖南中医杂志,2017,33(2):155-156.
- [5] 中华医学会糖尿病分会.中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J].中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67.
- [6] 中华中医药学会.糖尿病中医防治指南[M].北京:中国中医药出版社,2007:14.
- [7] 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,2002:233-237.
- [8] 吕仁和,赵进喜.糖尿病及其并发症中西医结合诊治学[M].北京:中国医药科技出版社,2002:606.
- [9] 邓婷婷,张红.低密度脂蛋白与2型糖尿病肾损害的相关性分析[J].中国中西医结合肾病杂志,2018,19(10):897-899.
- [10] 付旭彦.降糖益肾汤治疗早期糖尿病肾病40例疗效观察[J].成都中医药大学学报,2016,39(1):84-86.
- [11] 刘玲,王东,魏玲,等.糖肾康颗粒对糖尿病肾病气阴两虚、瘀血阻络证患者血清胱抑素C及尿纤维连接蛋白的干预作用[J].安徽中医药大学学报,2014,33(2):29-32.
- [12] 毕连宝,于笑艳.黄龙养肾汤治疗早期糖尿病肾病临床疗效及对患者血清肝细胞生长因子、胱抑素C、转化生长因子 β 1的影响[J].河北中医,2018,40(8):1186-1189.
- [13] 戈娜,林韦翰,黄婧婷,等.黄芪甲苷调控氨基酸代谢抗糖尿病肾损害分子网络机制研究[J].新中医,2022,54(5):22-28.
- [14] 李娜,王风云,郑雁,等.三七总皂苷对糖尿病肾病大鼠肾纤维化的改善作用[J].中成药,2022,44(9):2995-2999.
- [15] 高大红.血府逐瘀胶囊对糖尿病肾病蛋白尿患者临床疗效与炎症因子水平的影响[J].陕西中医,2018,39(3):361-364.
- [16] 王军媛,赵建红,刘颖,等.芪明颗粒对早期糖尿病肾病炎症因子及尿微量白蛋白的影响[J].天津中医药大学学报,2017,36(2):113-116.
- [17] 刘东伟,潘少康,刘章锁.糖尿病肾病的临床危险因素[J].中国实用内科杂志,2017,37(3):189-191.
- [18] 林路洁,刘绍瑛,彭希,等.基于网络药理学探析大黄-附子药对治疗慢性肾衰竭的作用机制[J].中药与临床,2021,12(4):40-46.
- [19] 赵锦,陈玮,魏杰,等.淫羊藿苷对糖尿病肾病大鼠肾功能的保护作用及相关机制[J].免疫学杂志,2020,36(1):74-79.

(责任编辑:冯天保,沈崇坤)