健脾益肾泄浊汤治疗早期2型糖尿病肾病临床研究

曲文一

唐河县中医院肾内科，河南 唐河 473499

［摘要］**目的：**观察健脾益肾泄浊汤治疗早期2型糖尿病肾病的临床疗效及对患者免疫功能的影响。**方法：**选择120例早期2型糖尿病肾病患者，按随机数字表法分为对照组及健脾组各60例。对照组采用控制血糖、血压、服用西药等常规治疗，健脾组在对照组基础上加用健脾益肾泄浊汤治疗，连续治疗60 d。比较2组临床疗效，并比较2组治疗前后肾功能指标[血清胱抑素C（Cys-C）、C-反应蛋白（CRP）、尿白蛋白排出率（UAER）、内生肌酐清除率（CCr）]、血清免疫功能指标（$CD4^+$、$CD8^+$）、血清炎症因子[肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、白细胞介素-6（IL-6）]和血管内皮生长因子（VEGF）水平。**结果：**治疗后，健脾组总有效率88.33%，高于对照组71.67%（$P<0.05$）。治疗后，2组Cys-C、CRP、UAER均下降（$P<0.05$），CCr均升高（$P<0.05$）；且健脾组Cys-C、UAER低于对照组（$P<0.05$），CCr高于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平均下降（$P<0.05$），$CD8^+$水平升高（$P<0.05$），且健脾组$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组VEGF、TNF-α、IL-6水平均降低（$P<0.05$），且健脾组VEGF、TNF-α水平低于对照组（$P<0.05$）。**结论：**健脾益肾泄浊汤在治疗2型糖尿病肾病方面有较明显的疗效，能够有效改善患者肾功能指标和免疫功能指标，抑制机体炎症反应，延缓肾损害的进一步发展。

［关键词］糖尿病肾病；健脾益肾泄浊汤；内生肌酐清除率；免疫功能；肾功能
［中图分类号］R587.2；R692.9 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）21-0055-05
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.21.011

Clinical Study on Jianpi Yishen Xiezhuo Decoction for Early Type 2 Diabetic Kidney Disease

QU Wenyi

Department of Nephrology，Tanghe County Hospital of Chinese Medicine，Nanyang Tanghe 473499，China

Abstract：Objective： To observe the clinical effect of Jianpi Yishen Xiezhuo Decoction on early type 2 diabetic kidney disease (T2DKD) and its effect on the immunologic function of patients. **Methods：** A total of 120 patients with early T2DKD were selected and divided into the control group and the Jianpi group according to the random number table method，with 60 cases in each group. The control group was given the routine treatment，including blood glucose and blood pressure control and administration of western medicine，and the Jianpi group was additionally treated with Jianpi Yishen Xiezhuo Decoction based on the treatment of the control group. Both groups were treated for 60 days. The clinical effects，and the levels of kidney function indexes，including cystatin C (Cys-C)，C-reactive protein (CRP)，urinary albumin excretion rate (UAER) and creatinine clearance rate (CCr)，serum immunologic function indexes，including $CD4^+$ and $CD8^+$，serum inflammatory factors，including tumor necrosis factor-α (TNF-α) and interleukin-6 (IL-6) and vascular endothelial growth factor (VEGF) were compared before and after

［收稿日期］2022-12-09
［修回日期］2023-08-15
［作者简介］曲文一（1980-），女，副主任中医师，E-mail：1406495084@qq.com。

treatment between the two groups. **Results**: After treatment, the total effective rate was 88.33% in the Jianpi group, higher than that of 71.67% in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of Cys-C, CRP and UAER in both groups were decreased ($P<0.05$), and the CCr levels were increased ($P<0.05$); the levels of Cys-C and UAER in the Jianpi group were lower than those in the control group ($P<0.05$), and the CCr level was higher than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in both groups were decreased ($P<0.05$), and the $CD8^+$ levels were increased ($P<0.05$); the levels of $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in the Jianpi group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of VEGF, TNF-α and IL-6 in both groups were decreased ($P<0.05$), and the levels of VEGF and TNF-α in the Jianpi group were lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion**: Jianpi Yishen Xiezhuo Decoction has a significant curative effect on early T2DKD disease, which can effectively improve the kidney function indexes and immunologic function of patients, inhibit the inflammatory responses of the body and delay the further progress of renal damage.

Keywords: Diabetic kidney disease; Jianpi Yishen Xiezhuo Decoction; Creatinine clearance rate; Immunologic function; Kidney function

糖尿病肾病(DKD)是糖尿病严重的微血管并发症，而早期DKD无明显症状和体征，易被忽视[1]。炎症因子分泌、氧化应激反应、内分泌紊乱等因素与其发生关系密切。随着DKD病情发展，尿蛋白持续阳性，肾小球滤过率(GFR)逐渐降低，最终导致晚期肾功能衰竭，肾脏的病理损伤已不可逆转[2]。因此，早期发现、早期诊断是治疗该病的关键，可以有效的保护肾功能，预防肾功能衰竭。中医学对于慢性代谢类疾病具有丰富的治疗方法及干预手段。DKD可归属于中医学消渴症、消瘅等范畴。其病因为过食肥甘，五脏虚弱，情志失调；主要病机为阴虚内热。致血糖血脂代谢紊乱，从而导致胰腺功能受损，脏腑功能失调。根据其病因病机，笔者在临床中辨证使用健脾益肾泄浊汤联合西药治疗早期DKD患者，观察其临床疗效，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照《糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南》[3]中的诊断标准。2型糖尿病病史6～10年以上；6个月内连续2次出现蛋白尿，尿蛋白排泄率(UAER)≥30 mg/24 h或随机尿白蛋白/肌酐比值(UACR)≥30 mg/g，同时排除其他原因导致的间歇或持续性临床蛋白尿；持续3个月以上肾小球滤过率(eGFR)＜60 mL/(min·1.73 m^2)，同时排除其他原因导致的肾脏损害。

1.2 辨证标准 参照《糖尿病肾病中医防治指南》[4]中肾虚湿浊证的辨证标准。主症：尿浊，神疲乏力，纳呆，口中黏腻。次症：精神萎靡，身重困倦，脘胀或腹胀。舌脉：舌质暗，苔厚腻，脉细涩。符合主症2项和次症2项，结合舌脉即可辨证。

1.3 纳入标准 符合诊断及辨证标准；血糖控制平稳者；根据国际通用的Mogensen分期标准[5]，早期DKD属于Ⅲ期；所有患者受试前均签署知情同意书，自愿参加本研究。

1.4 排除标准 无酮症酸中毒及糖尿病高渗昏迷；对本研究相关治疗不耐受；伴有严重感染或代谢紊乱；精神疾病或严重心、肝功能不良；合并免疫性疾病、肿瘤、感染。

1.5 一般资料 选择2021年1月—2022年2月唐河县中医院肾内科收治的早期DKD患者120例为研究对象，按随机数字表法分为健脾组和对照组各60例。对照组男38例，女22例；年龄31～75岁，平均(54.2±13.1)岁；病程4～27年，平均(14±3.5)年；平均体质量指数(BMI) 24.20±3.40；平均血肌酐(SCr)(839.27±172.45)μmol/L。健脾组男37例，女23例；年龄34～78岁，平均(57.6±11.7)岁；病程4～29年，平均(12.9±5.7)年；平均BMI 24.93±3.55；平均SCr(820.95±156.66)μmol/L。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比

性。本研究经唐河县中医院伦理委员会审核批准(20210126)。

2 治疗方法

2.1 对照组 常规予饮食控制、运动、降糖、降压等基础治疗，实施包括皮下注射胰岛素、口服阿卡波糖、二甲双胍等降糖药物对症治疗。

2.2 健脾组 在对照组基础上口服健脾益肾泄浊汤。处方：党参20 g，茯苓、柴胡、丹参、焦山楂、桂枝、煅龙骨(先煎)、煅牡蛎(先煎)、大枣各15 g，姜半夏、制大黄各10 g，苍术、草决明、枸杞子、白芍各12 g，黄芩6 g。每天1剂，水煎取汁400 mL，分早晚2次温服。

2组均治疗60 d。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①肾功能指标。治疗前后准确留取2组患者24 h尿液(苯甲酸10 mL防腐)计算尿量，混匀后留取3 mL标本送检24 h尿蛋白定量，计算UAER，UAER=尿白蛋白总量/时间。禁食10 h后空腹抽取静脉血3 mL，在3 h内进行离心分离血清，采用全自动生化分析仪测定胱抑素C(Cys-C)、C-反应蛋白(CRP)、SCr水平。计算内生肌酐清除率(CCr)。采用Cockcroft-Gault公式：CCr(mL/min)=(140-年龄)×体质量×(0.85女性)/0.818×SCr(μmol/L)。采用OLYMPUS AU640全自动生化分析仪用免疫比浊法测定Cys-C、CRP，严格按照试剂盒、仪器说明书要求操作。②免疫、炎症相关指标。治疗前后收集2组空腹静脉血5 mL，静置后以3 000×g离心10 min获取上清。应用酶联免疫吸附法测定血管内皮生长因子(VEGF)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)水平，同时运用流式细胞仪检测2组$CD4^+$、$CD8^+$水平，并计算$CD4^+/CD8^+$。③临床疗效。治疗60 d后，评价2组临床疗效。

3.2 统计学方法 采用SPSS20.0软件分析数据。计量资料符合正态分布以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，2组间比较采用成组t检验，同组治疗前后比较采用配对样本t检验；计数资料以百分比(%)表示，采用χ^2检验。$P<0.05$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《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)》[6]拟定。显效：临床症状消失；UAER降至正常或下降1/2以上，血糖、糖化血红蛋白下降1/3或恢复正常，24 h尿蛋白定量下降1/2以上；肾功能正常。有效：临床症状较治疗前好转；UAER、血糖、糖化血红蛋白有所下降，但不足显效标准，24 h尿蛋白定量较治疗前下降不到1/2；肾功能指标正常。无效：临床症状未改善或恶化；实验室指标无变化或升高。总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗后，健脾组总有效率88.33%，高于对照组71.67%($P<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较 例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
健脾组	60	28(46.67)	25(41.67)	7(11.67)	53(88.33)
对照组	60	13(21.67)	30(50.00)	17(28.33)	43(71.67)
χ^2值					5.208
P值					0.022

4.3 2组治疗前后Cys-C、CRP、UAER、CCr比较 见表2。治疗前，2组Cys-C、CRP、UAER、CCr比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，2组Cys-C、CRP、UAER均下降($P<0.05$)，CCr均升高($P<0.05$)，且健脾组Cys-C、UAER均低于对照组($P<0.05$)，CCr高于对照组($P<0.05$)。

表2 2组治疗前后Cys-C、CRP、UAER、CCr比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	Cys-C(mg/L)	CRP(mg/L)	UAER(μg/min)	CCr(mL/min)
健脾组	治疗前	60	2.25±0.12	6.65±4.15	126.48±49.80	40.2±10.8
	治疗后	60	2.05±0.10①	4.05±2.32①	85.63±17.63①	55.5±7.9①
对照组	治疗前	60	2.24±0.13	6.81±4.23	128.33±49.25	37.8±11.5
	治疗后	60	2.16±0.07①	4.62±2.09①	97.76±10.97①	46.2±7.3①
t值			6.980	1.414	4.525	6.670
P值			<0.001	0.160	<0.001	<0.001

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$

4.4 2组治疗前后$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$水平比较 见表3。治疗前，2组$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$水平比较，差异无统计学意义($P<0.05$)。治疗后，2组$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平均降低($P<0.05$)，$CD8^+$水平升高，且健脾组$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平低于对照组($P<0.05$)。

4.5 2组治疗前后VEGF、TNF-α、IL-6水平比较 见表4。治疗前，2组VEGF、TNF-α、IL-6水平比较，差异无统计学意义($P<0.05$)。治疗后，2组VEGF、TNF-α、IL-6水平均降低($P<0.05$)，

且健脾组 VEGF、TNF-α 水平低于对照组（$P<0.05$），2 组 IL-6 水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

表 3 2 组治疗前后 $CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	例数	$CD4^+$（%）	$CD8^+$（%）	$CD4^+/CD8^+$
健脾组	治疗前	60	47.46 ± 4.21	17.64 ± 2.69	2.71 ± 1.56
	治疗后	60	33.25 ± 3.31①	19.04 ± 3.17①	1.74 ± 1.04①
对照组	治疗前	60	47.52 ± 4.18	17.58 ± 2.85	2.70 ± 1.46
	治疗后	60	42.36 ± 3.54①	18.96 ± 3.21①	2.23 ± 1.10①
t 值			14.560	0.137	2.507
P 值			< 0.001	0.891	0.014

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$

表 4 2 组治疗前后 VEGF、TNF-α、IL-6 水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	例数	VEGF（pg/mL）	TNF-α（ng/mL）	IL-6（pg/mL）
健脾组	治疗前	60	322.01 ± 11.38	2.29 ± 0.43	66.28 ± 7.17
	治疗后	60	264.05 ± 7.28①	1.02 ± 0.31①	51.68 ± 5.37①
对照组	治疗前	60	321.56 ± 11.42	2.31 ± 0.40	66.32 ± 7.14
	治疗后	60	284.69 ± 9.61①	1.34 ± 0.36①	52.21 ± 5.65①
t 值			13.261	5.217	0.527
P 值			< 0.001	< 0.001	0.599

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$

5 讨论

DKD 早期在临床上主要表现为肾小球高滤过状态，继之出现尿中白蛋白排泄量轻度增加，逐步进展至大量白蛋白尿和 SCr 水平升高，最终导致肾衰竭，需要透析或肾移植[7]。早期诊断、早期治疗是改善患者预后的关键。尿素氮（BUN）、SCr 是临床上常用的评价肾功能的指标，但通常当肾小球滤过功能损伤至一半以下时，BUN 的水平才会显著升高，所以早期 DKD 患者的 BUN、SCr 仍可处于正常水平[8-9]。Cys-C 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂的家族成员，属于一种低分子量蛋白质，广泛分布于机体的有核细胞及体液中，无组织特异性，在体内含量稳定，能自由通过肾小球。体循环中的胱抑素经肾小球滤过后几乎被全部清除，GFR 决定了 Cys-C 在血液中的浓度，血清 Cys-C 可作为反映早期 DKD 的灵敏标志物[10]。通过 Cys-C 检测能大大提高 DKD 早期诊断的准确率，这对于病情监测、疗效观察及预后判断等均具有重要的临床意义。因此，笔者通过观察血清 Cys-C、CRP、SCr 等指标的变化来了解健脾益肾泄浊汤治疗早期 DKD 的疗效。

DKD 可归属于中医学消渴、水肿、尿浊等范畴。《灵枢》云：“五脏皆柔弱者，善病消瘅。”精微物质由脾化生，由肾封藏。脾虚不能化生，肾虚封藏失司，导致大量的精微物质持续丢失，酿生水湿痰浊，故见水肿、高血压、高脂血症、低蛋白血症等[11]。《医贯·消渴论》曰：“久病不愈，非痰即瘀，水能病血，血能病水。”《素问》中又云“水液混浊，皆属于热”，水湿痰浊久蕴，致内生湿热[12]。因此，笔者认为 DKD 属本虚标实之证，以脾肾虚损为本，痰浊、瘀血、湿热为标，故治疗当健脾益肾、化痰泻浊，兼活血祛瘀。健脾益肾泄浊汤中党参健脾益气为君药。臣以茯苓利水渗湿。姜半夏、苍术燥湿化痰；柴胡、黄芩一升一降，疏散少阳湿热；桂枝、芍药一收一散，调和营卫；制大黄内泄阳明湿浊，兼有活血化滞之能；丹参活血祛瘀；草决明清肝润肠；枸杞子补益肝肾；煅龙骨合煅牡蛎平抑肝气，上药均为佐药。大枣补中，合白芍柔肝护胃、滋养营阴，兼能调和诸药，为使药。纵观全方，共奏健脾益肾、化痰泻浊、活血祛瘀之功。DKD 发病机制尚未完全明确，近年来研究认为 CRP、IL-6、TNF-α 等炎症因子与 DKD 的发生及病情进展有密切的关系[13-14]。

本研究结果显示，治疗后健脾组总有效率高于对照组，说明健脾益肾泄浊汤联合西药治疗可提高临床总有效率。在肾功能方面，治疗后健脾组 Cys-C、UAER 低于对照组，CCr 高于对照组，说明健脾益肾泄浊汤在 DKD 早期可干预疾病，保护肾功能。经临床研究证实，VEGF 为一种可刺激内皮细胞分裂与增殖的细胞内皮生长因子，可促使内皮细胞增殖以及细胞外基质堆积，在 DKD 病理生理中具有重要作用[15-16]。治疗后健脾组 $CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$、TNF-α、VEGF 水平均低于对照组，提示健脾益肾泄浊汤可改善患者机体免疫功能，降低炎症反应水平，纠正患者机体功能的紊乱，进而保护患者血管内皮功能，促进患者肾功能损伤得以有效缓解。

综上所述，健脾益肾泄浊汤在治疗早期 DKD 方面有较明显的疗效，能够有效改善患者肾功能指标和免疫功能指标，抑制机体炎症反应，延缓肾损害的进一步发展。

[参考文献]

[1] TUNG C W, HSU Y C, SHIH Y H, et al. Glomerular mesangial

cell and podocyte injuries in diabetic nephropathy[J]. Nephrology (Carlton), 2018, 23 Suppl 4: 32-37.

[2] THOMAS H Y, FORD VERSYPT A N. Pathophysiology of mesangial expansion in diabetic nephropathy: mesangial structure, glomerular biomechanics, and biochemical signaling and regulation[J]. J Biol Eng, 2022, 16(1): 19.

[3] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(3): 255-304.

[4] 中华中医药学会. 糖尿病肾病中医防治指南[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(4): 151-153.

[5] 高云霞, 张宁. 对2型糖尿病肾病分期标准的评价[J]. 中国社区医师(医学专业), 2010, 12(4): 8-9.

[6] 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.

[7] EFTEKHARI A, VAHED S Z, KAVETSKYY T, et al. Cell junction proteins: Crossing the glomerular filtration barrier in diabetic nephropathy[J]. Int J Biol Macromol, 2020, 148: 475-482.

[8] 朱栋良, 田晓玲, 陈莉, 等. 肾康栓联合前列地尔治疗糖尿病肾病的疗效及对24 h尿蛋白定量、SCr、BUN水平影响[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(12): 254-258.

[9] 聂振勇, 赵晶, 孙璇君, 等. 糖尿病肾病患者肾脏巨噬细胞Bruton酪氨酸激酶激活与肾功能的相关性研究[J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(12): 1897-1903.

[10] 魏晶, 周冬梅, 李培培, 等. 甘油三酯/胱抑素C比值联合3项指标对糖尿病肾病的诊断价值[J]. 中华检验医学杂志, 2022, 45(1): 58-64.

[11] 董美玲. 实脾饮合真武汤加减治疗慢性肾炎水肿脾肾阳虚证临床研究[J]. 河南中医, 2022, 42(10): 1552-1556.

[12] 刘华明, 刘丽梅. 糖尿病肾病别于其他慢性肾脏病的中医认识发微[J]. 中医学报, 2017, 32(11): 2088-2090.

[13] DONATE-CORREA J, LUIS-RODRIGUEZ D, MARTÍN-NÚÑEZ E, et al. Inflammatory targets in diabetic nephropathy[J]. J Clin Med, 2020, 9(2): 458.

[14] RAYEGO-MATEOS S, MORGADO-PASCUAL J L, LUCAS OPAZO-RÍOS L, et al. Pathogenic pathways and therapeutic approaches targeting inflammation in diabetic nephropathy[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (11): 3798.

[15] ZHANG A, FANG H, CHEN J, et al. Role of VEGF-A and LRG1 in abnormal angiogenesis associated with diabetic nephropathy[J]. Front Physiol, 2020, 11: 1064.

[16] TAN H, CHEN J, LI Y, et al. Glabridin, a bioactive component of licorice, ameliorates diabetic nephropathy by regulating ferroptosis and the VEGF/Akt/ERK pathways[J]. Mol Med, 2022, 28(1): 58.

(责任编辑：钟志敏)