益肾化湿颗粒联合达格列净治疗糖尿病肾病脾肾气虚证临床研究

张瑞霞，左来孟，宋琼

新乡市第一人民医院肾病风湿免疫科，河南 新乡 453000

［摘要］**目的：**观察益肾化湿颗粒联合达格列净治疗糖尿病肾病（DN）脾肾气虚证的临床疗效及对血小板反应蛋白1（TSP-1）、可溶性Axl受体酪氨酸激酶（sAxl）水平的影响。**方法：**采用随机数字表法将88例DN脾肾气虚证患者分为对照组与观察组各44例。对照组给予单纯达格列净治疗，观察组给予益肾化湿颗粒联合达格列净治疗。比较2组治疗前后中医证候积分、肾脏功能指标、血糖指标、TSP-1、sAxl水平，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93.18%，高于对照组77.27%（$P<0.05$）。治疗后，2组中医证候积分、尿白蛋白/肌酐比值（UACR）、尿白蛋白排泄率（UAER）、空腹血糖（FBG）、餐后2 h血糖（P2hBG）、糖化血红蛋白（HbA1c）、TSP-1、sAxl水平均低于治疗前（$P<0.05$），肾小球滤过率（eGFR）水平高于治疗前（$P<0.05$），且观察组治疗后UACR、UAER、TSP-1、sAxl水平及血糖指标均低于对照组（$P<0.05$），eGFR水平高于对照组（$P<0.05$）。2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论：**益肾化湿颗粒联合达格列净治疗DN脾肾气虚证疗效显著，能有效改善患者肾脏功能，控制血糖，降低TSP-1、sAxl水平，安全性较高。

［关键词］糖尿病肾病；益肾化湿颗粒；达格列净；血小板反应蛋白1；可溶性Axl受体酪氨酸激酶
［中图分类号］R587.2　［文献标志码］A　［文章编号］0256-7415（2024）05-0090-05
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2024.05.018

Clinical Study on Yishen Huashi Granules Combined with Dapagliflozin for Diabetic Nephropathy with Spleen-Kidney Qi Deficiency Syndrome

ZHANG Ruixia, ZUO Laimeng, SONG Qiong

Department of Nephrology and Rheumatology, Xinxiang First People's Hospital, Xinxiang Henan 453000, China

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of the therapy of Yishen Huashi Granules combined with Dapagliflozin on diabetic nephropathy (DN) with spleen-kidney qi deficiency syndrome and its effects on the levels of thrombospondin-1 (TSP-1) and soluble Axl receptor tyrosine kinase (sAxl). **Methods:** A total of 88 DN patients with spleen-kidney qi deficiency syndrome were divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 44 cases in each group. The control group was given Dapagliflozin for treatment, and the observation group was treated with Yishen Huashi Granules combined with Dapagliflozin. The traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, levels of kidney function indexes, blood sugar indexes, and levels of TSP-1 and sAxl were compared between the two groups; the clinical effects and the incidence of adverse reactions in the two groups were evaluated. **Results:** After treatment, the total effective rate was 93.18% in the observation group, higher than that of 77.27% in the control group ($P<0.05$). After treatment, the TCM syndrome scores, and the levels of urine albumin creatinine ratio (UACR), urinary albumin excretion rate (UAER), fasting blood

［收稿日期］2023-10-18
［修回日期］2023-12-21
［作者简介］张瑞霞（1982-），女，硕士，副主任医师，E-mail：13757033589@163.com。

glucose (FBG), 2-hour postprandial glucose (P2hBG) and hemoglobin A1c (HbA1c), TSP-1 and sAxl in the two groups were lower than those before treatment ($P<0.05$), and the estimated glomerular filtration rate (eGFR) levels were higher than those before treatment ($P<0.05$); the levels of UACR, UAER, TSP-1, sAxl and blood sugar indexes in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$), and the eGFR level was higher than that in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference being found in the comparison of incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion**: The therapy of Yishen Huashi Granules combined with Dapagliflozin has a significant curative effect on DN with spleen-kidney qi deficiency syndrome, which can effectively improve the kidney function of patients, control the blood sugar and decrease the levels of TSP-1 and sAxl with great safety.

Keywords: Diabetic nephropathy; Yishen Huashi Granules; Dapagliflozin; Thrombospondin-1; Soluble Axl receptor tyrosine kinase

糖尿病肾病(DN)为糖尿病常见的微血管并发症，治疗难度较大，若不及时控制病情将可能导致慢性肾脏病或终末期肾病[1-2]。达格列净为新型抗糖尿病药物，具有降糖、肾脏保护等多重功效，但单用疗效欠佳，且长期使用可能会诱发低血糖等不良反应[3]。中医将DN归属于肾消、水肿等范畴，病机为脾肾气虚，脾主运化水谷精微，外感水湿、困遏脾阳，脾不升清，则谷气下流，外泛为肿；肾主藏精，肾虚则封藏失司，精微下注则出现蛋白尿，临床治疗以健脾益肾、升阳除湿为主[4-5]。益肾化湿颗粒是以李东垣《脾胃论》升阳益胃汤为底方研制而成的中成药，具有升阳补脾、益肾化湿、利水消肿的功效，临床被广泛用于肾脏疾病治疗[6-7]。本研究观察益肾化湿颗粒联合达格列净治疗脾肾气虚证DN的临床疗效及对血小板反应蛋白1(TSP-1)、可溶性Axl受体酪氨酸激酶(sAxl)水平的影响。结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合文献[8]中DN诊断标准。在3个月内患者2次检测均满足尿白蛋白/肌酐比值(UACR)≥30 mg/g或尿白蛋白排泄率(UAER)≥30 mg/24 h；肾小球滤过率(eGFR)<60 mL/(min·1.73 m^2)，持续超过3个月。符合上述任意1项即可确诊。

1.2 辨证标准 符合脾肾气虚证辨证标准[9]。主症：腰脊酸痛，大便溏薄，面足水肿；次症：小便清长，纳呆脘满，疲倦乏力。舌脉：舌质淡红有齿痕，苔薄白，脉细。

1.3 纳入标准 符合诊断、辨证标准；血糖控制平稳，糖化血红蛋白(HbA1c)<8.0%；患者签署知情同意书。

1.4 排除标准 合并全身性感染、恶性肿瘤、肺功能不全、糖尿病其他并发症；高血压肾病及其他类型肾脏疾病；既往有酗酒史、药物滥用史或过敏史；近1周内服用降糖药物或接受相关治疗方案。

1.5 一般资料 选取2022年3月—2023年7月在新乡市第一人民医院就诊的DN脾肾气虚证患者88例，采用随机数字表法分为观察组与对照组各44例。观察组男23例，女21例；年龄43~69岁，平均(51.26±4.78)岁；糖尿病病程2~12年，平均(5.67±1.25)年。对照组男25例，女19例；年龄42~70岁，平均(51.22±4.73)岁；糖尿病病程2~13年，平均(5.58±1.29)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。本研究方案经新乡市第一人民医院医学伦理委员会审批通过(2023060202)。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予达格列净片(北京福元医药股份有限公司，国药准字H20213836)治疗，每天1次，每次10 mg，早晨服用。

2.2 观察组 在对照组基础上给予益肾化湿颗粒(广州康臣药业有限公司，国药准字Z20090250)冲服，每次1袋，每天3次。

2组均连续治疗60 d。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①中医证候积分。参考文献[10]拟定中医证候积分量表标准，量表内容包括水肿、气短乏力、腰膝酸软、咽干口渴等，每个症状根据症状的无(0分)、轻(1分)、中(2分)、重度(3分)4级计分，分数越高症状越严重。②肾脏功能指标。采集患者清晨中段新鲜尿液及24 h尿液，采用博士泰全自动特定蛋白分析仪BA400检测2组治疗前后尿液UACR、UAER、eGFR水平。③血糖指标。采集患者静脉血5 mL，离心取血清，采用日立7600型全自动生化分析仪检测2组治疗前后空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(P2hBG)及HbA1c。④TSP-1、sAxl水平。采集患者静脉血5 mL，离心取血清，采用酶联免疫吸附法试剂盒(上海晶风生物科技有限公司、武汉菲恩生物科技有限公司)检测2组治疗前后血清TSP-1、sAxl水平，步骤按照试剂盒说明书严格操作。⑤临床疗效。⑥不良反应。记录2组低血糖、白细胞减少、转氨酶升高等不良反应发生情况。

3.2 统计学方法 所有数据均采用SPSS23.0软件进行分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较采用独立样本t检验，组内比较采用配对样本t检验；计数资料以百分比(%)表示，采用χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 显效：治疗后，患者临床症状基本消失，血糖、HbA1c下降1/3或恢复正常，UAER下降到正常或较治疗前减少≥1/2，UACR较治疗前减少≥1/2，肾功能基本恢复正常；有效：治疗后，患者临床症状较治疗前好转，UAER、血糖、HbA1c有所下降但未达到显效标准，UACR较治疗前下降＜1/2；无效：治疗后，患者临床症状未改善或恶化，实验室指标无变化或升高[11]。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。观察组总有效率93.18%，高于对照组77.27%($P<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较 例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
观察组	44	35(79.55)	6(13.64)	3(6.82)	41(93.18)①
对照组	44	32(72.73)	2(4.55)	10(22.73)	34(77.27)

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及血清TSP-1、sAxl水平比较 见表2。2组治疗前中医证候积分及血清TSP-1、sAxl水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组中医证候积分及血清TSP-1、sAxl水平低于治疗前($P<0.05$)，且观察组上述中医证候积分及血清指标低于对照组($P<0.05$)。

表2 2组治疗前后中医证候积分及血清TSP-1、sAxl水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	中医证候积分(分)	TSP-1(ng/mL)	sAxl(ng/mL)
观察组	治疗前	44	10.95±2.34	310.53±46.27	45.34±5.18
	治疗后	44	2.57±0.13①②	245.37±23.14①②	26.47±4.15①②
对照组	治疗前	44	10.89±2.41	311.25±45.13	45.40±5.11
	治疗后	44	3.13±0.16①	268.52±26.58①	29.32±4.26①

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

4.4 2组治疗前后UACR、UAER、eGFR水平比较 见表3。2组治疗前UACR、UAER、eGFR水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组UACR、UAER水平均低于治疗前($P<0.05$)，eGFR水平高于治疗前($P<0.05$)；且观察组UACR、UAER水平低于对照组($P<0.05$)，eGFR水平高于对照组($P<0.05$)。

表3 2组治疗前后UACR、UAER、eGFR水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	UACR(mg/g)	UAER(mg/24 h)	eGFR[mL/(min·1.73 m²)]
观察组	治疗前	44	74.85±7.54	89.45±6.37	64.32±4.26
	治疗后	44	38.43±4.65①②	41.23±5.64①②	76.84±4.73①②
对照组	治疗前	44	75.23±7.38	89.54±6.22	64.58±4.14
	治疗后	44	51.22±4.73①	48.64±5.31①	72.53±4.51①

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组治疗前后HbA1c、FBG、P2hBG水平比较 见表4。2组治疗前HbA1c、FBG、P2hBG水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组HbA1c、FBG、P2hBG水平均低于治疗前($P<0.05$)，且观察组上述3项指标低于对照组($P<0.05$)。

4.6 2组不良反应发生率比较 见表5。2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。

5 讨论

DN病因复杂多变，其与遗传、缺血缺氧、氧化应激等多种因素有关，一旦发病不仅会加重糖尿病

表4　2组治疗前后HbA1c、FBG、P2hBG水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	HbA1c(%)	FBG(mmol/L)	P2hBG(mmol/L)
观察组	治疗前	44	7.39±0.35	8.16±0.47	12.35±0.58
	治疗后	44	6.14±0.51①②	6.13±0.48①②	9.11±0.43①②
对照组	治疗前	44	7.36±0.43	8.12±0.56	12.14±0.49
	治疗后	44	6.92±0.53①	6.74±0.29①	9.70±0.32①

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5　2组不良反应发生率比较　例(%)

组别	例数	低血糖	白细胞减少	转氨酶升高	总发生
观察组	44	2(4.55)	1(2.27)	1(2.27)	4(9.09)
对照组	44	1(2.27)	0	1(2.27)	2(4.55)

病情，还可能导致肾功能衰竭等不良预后结局[12]。达格列净属钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(SGLT2i)，较传统降糖药物，该药物能够直接作用于肾小管，通过有效抑制肾小管对葡萄糖重吸收，促使尿糖排泄，达到降血糖的目的，故选择其作为本研究的阳性对照药[13]。益肾化湿颗粒为肾病常用治疗中成药，方中黄芪、人参补中益气、升阳益胃，共为君药。清半夏燥湿降逆，白术补脾化湿，茯苓、泽泻渗湿利水，共为臣药；羌活、独活、防风祛风除湿，柴胡升阳祛风，黄连、陈皮清热除湿，共为佐药；炙甘草调和诸药，为使药。诸药共奏益气升阳、健脾益胃、化湿清热之效。本研究中观察组总有效率高于对照组，中医证候积分低于对照组，提示益肾化湿颗粒联合达格列净治疗的疗效更显著，有助于减轻患者临床症状。

DN主要表现为eGFR的下降和蛋白尿的出现，其中UACR、UAER能够有效反映微量的尿蛋白异常，与病情发展存在密切关系。FBG、P2hBG、HbA1c为临床血糖常见检测指标，与DN原发疾病病情进展关系密切，当肾功能损伤得到显著控制时，对于原发糖尿病病情缓解也有着一定疗效。本研究发现，观察组eGFR高于对照组，UACR、UAER、FBG、P2hBG、HbA1c水平低于对照组，提示益肾化湿颗粒联合达格列净治疗能够改善患者肾功能，控制血糖水平。傅奕等[14]研究发现益肾化湿颗粒辅助治疗可以调节患者尿微量蛋白尿水平，保护肾功能。现代研究发现达格列净除了具有降低血糖及改善血糖代谢作用外，还可通过抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3/胱天蛋白酶-1信号通路活化以起到保护肾脏作用[15-16]。现代药理研究发现黄芪主要成分黄芪多糖和黄芪苷等成分具有调节免疫功能、抗氧化、抗炎等作用，能够减轻DN小鼠肾组织血管内皮损伤，改善肾功能和减轻肾脏病变[17]；人参的有效成分皂苷具有显著代谢调控作用，对于控糖效果较为理想[18-19]；白术有调节免疫功能、抗氧化的作用，能够减轻氧化应激对肾脏的损害[20]。

TSP-1为细胞外基质蛋白，广泛存在于人的组织中，参与细胞黏附、增殖和凋亡的调控过程[21-22]；sAxl是一种细胞表面受体酪氨酸激酶，与肾脏功能减退存在密切关系[23-24]。研究发现TSP-1、sAxl在DN肾损伤中呈现高表达，能够通过激活转化生长因子-β1(TGF-β1)信号通路参与疾病发病过程[25]。本研究结果显示，观察组TSP-1、sAxl水平低于对照组，说明益肾化湿颗粒能够下调TSP-1、sAxl表达，抑制患者肾损伤，发挥肾功能保护作用。益肾化湿颗粒可以通过下调TSP-1和sAxl的表达水平，调节肾小球病变、纤维化和炎症反应，保护肾脏功能[26]。2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义，提示益肾化湿颗粒联合达格列净治疗安全性较高。

综上所述，益肾化湿颗粒联合达格列净治疗DN脾肾气虚证，能够改善患者肾脏功能，控制患者血糖，降低TSP-1、sAxl水平，安全性较高。

[参考文献]

[1] THIPSAWAT S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature[J]. Diab Vasc Dis Res, 2021, 18(6): 14791641211058856.
[2] 刘华玉，王艳，郭晓燕，等. 2008—2019年宁夏地区肾脏疾病谱演变特征的单中心分析[J]. 中华肾脏病杂志，2022，38(11)：945-952.
[3] 王玉容，冷晓晖. 达格列净治疗糖尿病肾病的临床疗效及安全性观察[J]. 山东医药，2023，63(2)：47-49.
[4] 刘艳艳，牟授菡，尹燕志，等. 雷公藤多苷联合达格列净治疗糖尿病肾病的疗效分析[J]. 药学研究，2023，42(6)：413-416.
[5] 陈海超，佟成成，丛中英，等. 基于清热利湿益气补肾法的中西医结合治疗糖尿病肾病患者的疗效研究[J]. 河北中医药学报，2023，38(4)：34-38.
[6] 张玥. 益肾化湿颗粒联合缬沙坦治疗慢性肾小球肾炎的临床研究[J]. 世界中医药，2017，12(1)：68-70，75.
[7] 刘翠兰，杨文，刘圣君，等. 益肾化湿颗粒联合骨化三醇对糖尿病肾病患者的临床疗效[J]. 中成药，2023，45(1)：86-89.
[8] 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.
[9] 中国医师协会中西医结合医师分会内分泌与代谢病学专业委员会. 糖尿病肾病病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志，2022，63(2)：190-197.
[10] 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，2002：361-386.
[11] 中华中医药学会肾病分会. 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.
[12] 王艳，王德琴，缪娴静，等. 糖尿病肾病危险因素病例对照研究[J]. 实用预防医学，2023，30(3)：342-344.
[13] 张沥，陈海滨，谢环，等. 达格列净与利拉鲁肽治疗成人2型糖尿病早期肾病的疗效比较[J]. 中华生物医学工程杂志，2023，29(3)：286-291.
[14] 傅奕，朱莹，陈帮明，等. 益肾化湿颗粒与盐酸川芎嗪联合用药对糖尿病肾病患者血脂及肾功能的影响[J]. 时珍国医国药，2021，32(4)：911-913.
[15] 王玉容，冷晓晖. 达格列净治疗糖尿病肾病的临床疗效及安全性观察[J]. 山东医药，2023，63(2)：47-49.
[16] 王莹，殷豆豆，巢楠. 达格列净通过Caspase-1介导的细胞焦亡对糖尿病肾病小鼠肾损伤的影响[J]. 中国医药导报，2023，20(8)：34-37.
[17] 魏瑞贤，杨丽霞，崔阳阳，等. 黄芪多糖对糖尿病肾病小鼠肾组织血管内皮损伤的影响[J]. 中国临床药理学杂志，2023，39(21)：3130-3133.
[18] 王海南. 人参皂苷药理研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学，2006，11(11)：1201-1206.
[19] 江红，张瞳，张俊红，等. 基于代谢组学和网络药理学探究人参固本口服液治疗肾纤维化的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志，2023，29(12)：142-148.
[20] 郑舒文，王柏森，李志明，等. 基于网络药理学及分子对接探讨参苓白术散对慢性肾小球肾炎和抑郁症异病同治的作用机制[J]. 中国医科大学学报，2022，51(9)：804-809.
[21] DPRABHU Y，BHATI M，VELLINGIRI B，et al. The effect of γ-linolenic acid on Polycystic Ovary Syndrome associated Focal Segmental Glomerulosclerosis via TGF-β pathway[J]. Life Sci，2021，276：119456.
[22] 边志颖，孙倩，王君，等. 糖尿病肾病患者血清血小板反应蛋白-1水平变化及与相关指标的关系[J]. 微循环学杂志，2017，27(2)：55-58，66.
[23] PAN C，ZHOU C，SHAN A，et al. Expression and clinical significance of thrombospondin-1 and plasminogen activator inhibitor-1 in patients with mesangial proliferative glomerulonephritis[J]. Ann Palliat Med，2020，9(5)：3187-3193.
[24] GONG S，XU Z，LIU Y，et al. Plasma sMer，sAxl and GAS6 levels correlate with disease activity and severity in lupus nephritis[J]. Eur J Clin Invest，2019，49(3)：e13064.
[25] 白璐，陈志强，霍贝贝，等. TSP-1活化TGF-β1在糖尿病痰血阻络证大鼠的表达及化瘀通络中药的干预作用[J]. 时珍国医国药，2016，27(12)：3047-3049.
[26] 万红波，郑永丽，郑栓，等. 益肾化湿颗粒对2型糖尿病肾病大鼠肾功能的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志，2022，23(2)：130-132，后插3.

(责任编辑：冯天保，沈崇坤)