

· 临床 ·

扶元散加减联合耳穴压豆治疗Ⅱ,Ⅲ期糖尿病肾病的疗效及对血清JAK/STAT信号通路的影响

姚玉红¹, 张华¹, 李健², 张君普³, 孙新宇^{1*}

(1. 河南省中医院, 郑州 450002;
2. 河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450008;
3. 河南中医药大学第三附属医院, 郑州 450003)

[摘要] 目的:观察扶元散加减联合耳穴压豆治疗Ⅱ,Ⅲ期糖尿病肾病的疗效及对血清酪氨酸激酶/信号转导子及转录激活因子(JAK/STAT)信号通路的影响。方法:180例患者随机分为对照组和观察组,各90例。两组分别给予氯沙坦钾,扶元散加减联合耳穴压豆,疗程均为12周。治疗前后分别观察两组肾功能指标血尿素氮(BUN),肌酐(SCr),尿白蛋白排泄率(UAER),24h尿蛋白定量(24hUpor);肠道菌群(疣微菌门菌、硬壁菌门菌、脱铁杆菌门菌、变形菌门菌)相对丰度;氧化应激指标晚期蛋白氧化产物(AOPPs),活性氧(ROS),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),总超氧化物歧化酶(TSOD);肾血流指标舒张末期的血流速度(EDV),肾段动脉的收缩期峰值(PSV),搏动指数(PI),血流阻力指数(RI);JAK/STAT信号通路JAK,磷酸化JAK(p-JAK),STAT,磷酸化STAT(p-STAT)水平。观察两组安全性,治疗后及随访1年,2年临床疗效。结果:治疗后及随访1年,2年,观察组总有效率分别为97.8%(87/89),81.6%(71/87),59.8%(49/82),明显高于同期对照组的79.3%(69/87),57.8%(48/83),37.2%(29/78)($\chi^2=4.016, \chi^2=4.503, \chi^2=4.769, P<0.05$)。治疗后与对照组比较,观察组BUN,SCr,UAER,24hUpor,硬壁菌门菌,脱铁杆菌门菌,变形菌门菌,AOPPs,ROS,PI,RI,p-JAK,p-STAT3明显降低($P<0.05, P<0.01$),疣微菌门菌,GSH-Px,TSOD,JAK,STAT3明显升高($P<0.05, P<0.01$),EDV,PSV明显加快($P<0.05, P<0.01$)。观察组不良反应发生率1.1%(1/89),低于对照组的13.8%(12/87)($\chi^2=5.127, P<0.05$)。结论:扶元散加减联合耳穴压豆可明显改善Ⅱ,Ⅲ期糖尿病肾病的临床疗效,其作用机制可能与调节血清JAK/STAT信号通路有关。

[关键词] 扶元散加减;耳穴压豆;糖尿病肾病;肠道菌群相对丰度;酪氨酸激酶/信号转导子及转录激活因子(JAK/STAT)信号通路

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2021)18-0080-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210226

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20201118.1600.001.html>

[网络出版日期] 2020-11-18 17:28

Effect of Modified Fuyuanwan Combined with Auricular Acupressure Bean on Stage II, III Diabetic Nephropathy and Its Effect on Serum JAK/STAT Signaling Pathway

YAO Yu-hong¹, ZHANG Hua¹, LI Jian², ZHANG Jun-pu³, SUN Xin-yu^{1*}

(1. Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China;
2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China;
3. The Third Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the therapeutic effect of modified Fuyuanwan combined with auricular acupressure bean on stage II, III diabetic nephropathy and its effect on serum janus kinase (JAK)/

[收稿日期] 20201021(008)

[基金项目] 河南省中医药科学研究专项(2019JDZY090)

[基金项目] 姚玉红,副教授,从事中医内分泌相关疾病的研究,E-mail:zhanglingmin6666@163.com

[通信作者] *孙新宇,博士,副主任医师,从事内分泌代谢临床研究,Tel:0371-60905531,E-mail:chen9999zy@163.com

signal transducer and activator of tranions (STAT) signaling pathway. **Method:** A total of 180 cases were randomly divided into control group and observation group, 90 cases in each group. Losartan potassium, modified Fuyuanwan combined with auricular acupressure bean were given respectively for 12 weeks. Renal function indexes [blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), urinary albumin excretion rate (UAER), 24 h urinary protein quantitative (24 h Upor)], relative abundance of intestinal flora (verruca microflora, scleribacteriae, deferribacter, proteobacteria), oxidative stress indicators [advanced oxidation protein products (AOPPs), reactive oxygen species (ROS), glutathione peroxidase (GSH-Px), total superoxide dismutase (TSOD)], renal blood flow index [end-diastolic blood flow velocity (EDV), peak systolic value (PSV), pulse index (PI), blood flow resistance index (RI)], JAK/STAT signaling pathway [JAK, phosphorylated JAK (p-JAK), STAT, phosphorylated STAT (p-STAT)] were observed before and after treatment. The safety indexes of two groups were evaluated after treatment. The efficacy was observed after treatment and followed up for 1 years and 2 years. **Result:** After treatment and follow-up for 1, 2 years, the total effective rates of patients in observation group were 97.8% (87/89), 81.6% (71/87), 59.8% (49/82), respectively, observation group which were significantly higher than those in control group of 79.3% (69/87), 57.8% (48/83), 37.2% (29/78) ($\chi^2=4.016$, $\chi^2=4.503$, $\chi^2=4.769$, $P<0.05$). Compared with control group after treatment, UAER, BUN, SCr, 24 h Upor, firmicutes, actinobacillus, proteobacteria, AOPPs, ROS, PI, RI, p-JAK, p-STAT3 in observation group were significantly decreased ($P<0.05$, $P<0.01$), microflora verruca, GSH-PX, TSOD, JAK, STAT3 were significantly increased ($P<0.05$, $P<0.01$), EDV and PSV were significantly accelerated ($P<0.05$, $P<0.01$). The incidence of adverse reactions was 1.1% (1/89) in observation group, lower than 13.8% (12/87) in control group ($\chi^2=5.127$, $P<0.05$). **Conclusion:** Modified Fuyuanwan combined with auricular acupressure bean can significantly improve the curative effect of stage II, III diabetic nephropathy, and its mechanism of action may be related to the serum JAK/STAT signaling pathway.

[Keywords] modified Fuyuanwan; auricular point pressing with bean; losartan potassium; relative abundance of intestinal flora; janus kinase (JAK)/ signal transducer and activator of tranions (STAT) signaling pathway

世界卫生组织统计显示全球糖尿病患者4.19亿^[1],预计2040年将达到6亿,糖尿病及其引起的并发症已成为公共卫生问题。糖尿病肾病(DN)为糖尿病常见的严重并发症之一,在糖尿病患者中发病率为35.4%,为终末期肾功能衰竭的首位病因,致死率极高^[2]。DN早期无明显临床表现,病理筛查可见肾小球肥大、微量蛋白尿、系膜基质扩张、小动脉壁玻璃样改变、血流动力学改变、微血管病变、基底膜增厚。中晚期可见结节性肾小球硬化、肾小球滤过率下降、系膜溶解、大量蛋白尿、肾小管间质纤维化,最终发展为终末期肾功能衰竭^[3]。给予DN患者及时有效的治疗,对控制病情进展,改善预后至关重要。目前西医虽然针对DN的发病机制做了较多的动物实验且结果满意,但验之临床,并未取得良好效果。西医治疗DN仍然以常规方法为主,包括生活方式的指导,控制血糖、血脂、血压,血管紧张素II受体拮抗剂(如氯沙坦钾),终末期的肾脏替代等^[4]。随着近年来中医技术的不断发展,DN有了

更多较好的治疗选择,中药汤剂内服和耳穴压豆作为中医传统治疗方法,在改善DN中疗效明显。本研究采用扶元散(出自清·吴谦等的《医宗金鉴》)加减联合耳穴压豆治疗II,III期DN,探讨其临床疗效及机制。

1 资料和方法

1.1 一般资料 本研究经河南省中医院医学伦理委员会批准(HNZYEFY201610008-05),河南中医药大学第一附属医院医学伦理委员会批准(HNZYFY201613104-09),河南中医药大学第三附属医院医学伦理委员会批准(HNZYSFY20160807-02)。DN患者来自2016年3月至2018年5月在河南省中医院80例,河南中医药大学第一附属医院60例,河南中医药大学第三附属医院40例。按随机数字表法分为对照组和观察组,各90例。对照组男57例,女33例;年龄45~75岁,平均(59.7±6.2)岁;糖尿病病程5~29年,平均(9.64±2.51)年;DN阶段Mogensen分期^[5],II期51

例,Ⅲ期39例。观察组男54例,女36例;年龄46~75岁,平均(60.3±6.5)岁;糖尿病病程5~30年,平均(9.79±2.48)年;DN阶段Mogensen分期,Ⅱ期49例,Ⅲ期41例。研究期间对照组脱落3例(2例依从性差,1例资料不全);观察组脱落1例(依从性差)。两组患者一般资料差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断及分期标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《糖尿病肾病防治专家共识(2014年版)》^[6]。①有确切糖尿病病史。②持续白蛋白尿,24 h尿蛋白定量>0.5 g或尿白蛋白/肌酐>300 mg·g⁻¹或尿白蛋白排泄率>200 μg·min⁻¹或尿白蛋白定量>300 μg·d⁻¹。早期可表现为微量白蛋白尿。③临床和实验室检查排除其他肾脏或尿路疾病。④可疑患者需做肾活检确诊。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中医内科常见病诊疗指南》^[7]“消肾”气阴两虚兼痰瘀证。主证为口渴喜饮,气短懒言,肢体麻木,疲乏无力。次证为多食易饥,心悸不宁,小便清长,咽干口渴,气短懒言,五心烦热,肢体疼痛,手足麻木,肌肤甲错。舌脉象为舌体胖大,舌质紫暗,或舌红少津,苔薄或花剥,脉细涩或沉细。具备所有主证和2项次证,或3项主证和4项次证,结合舌脉即可诊断。

1.2.3 分期标准 参照Mogensen分期^[5]分为5期。I期,肾小球肥大,呈高滤过状态,基底膜和系膜正常,无肾脏病理组织学改变;Ⅱ期,间歇性微量白蛋白尿,尿蛋白排泄率正常或运动后增高,肾脏病理可有肾小球基底膜增厚和系膜增加;Ⅲ期,持续性微量白蛋白尿,基底膜和系膜明显增厚,出现结带型和弥漫型肾小球病变;Ⅳ期,持续性大量蛋白尿,有明显典型的弥漫性肾小球硬化改变,荒废肾小球增加,残余肾小球代偿性肥大;Ⅴ期,肾功能衰竭期,肾小球广泛硬化,荒废,肾小管萎缩及肾间质纤维化。

1.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准,Mogensen分期为Ⅱ期,Ⅲ期;②年龄45~75岁;③患者签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并严重尿路感染,血栓性疾病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病患者;②合并严重心肺功能不全、原发性肾病患者;③近1个月有糖尿病急性并发症患者;④过敏体质或对本研究已知药品过敏患者;⑤研究期间使用其他中药的患者。

1.5 脱落标准 ①依从性差,未按研究方案规定治疗患者;②出现严重不良反应事件,并发症不宜继续接受试验的患者;③资料不全者,无法判定疗效

的患者。

1.6 治疗方法 所有患者均合理控制饮食,空腹血糖控制在<7.0 mmol·L⁻¹,血压控制在140/90 mmHg(1 mmHg≈0.133 kPa)以下。

1.6.1 对照组 口服氯沙坦钾片(扬子江药业集团四川海蓉药业有限公司生产,国药准字H20080371),每次50 mg,每日1次。4周为1个疗程,连续治疗3个疗程。

1.6.2 观察组 ①口服扶元散加减,药物组成:黄芪、白术、白芍、熟地黄各20 g,山药、人参、石斛、黄精各15 g,石菖蒲、茯苓、茯神、川芎、甘草各10 g。以上中药饮片均来源于河南仲景中药饮片有限公司,由河南省中医院赵旭教授鉴定均为正品。采用DX8Y-20-3型全自动煎药机(广州市创意机械有限公司)统一水煎,浓缩至400 mL,每次200 mL,每日2次。②给予耳穴压豆。参照文献^[8]采用王不留行籽耳穴贴压,选穴为胰胆、脾、肾、内分泌、膀胱,常规消毒后用镊子将沾有王不留行籽的0.5 cm×0.5 cm胶布对准耳穴,贴紧后用拇指、食指分别置于患者的耳廓正面、背面进行对压按揉,力度由轻到重,以患者耳廓发热、按压部位有酸麻发胀感为宜,每次贴压单侧耳穴,每日按压埋豆3次,每次持续3 min,每3日换胶布1次,换为对侧耳穴。连续治疗12周。

1.7 观察指标

1.7.1 肾功能指标 治疗前后分别抽取空腹肘静脉血5 mL,2 500 r·min⁻¹离心10 min(离心半径60 cm),分离血清,采用KQL120型全自动生化分析仪(德国Knauer公司)检测血清血尿素氮(BUN),肌酐(SCr),试剂批号分别为20151203,20160109。收集患者尿液,采用放射免疫法检测尿白蛋白排泄率(UAER),24 h尿蛋白定量(24 h Upor),试剂盒由英国Poymer Laboratories公司生产,批号分别为20160104,20160107。

1.7.2 肠道菌群 治疗前后分别收集患者粪便标本0.2 g,通过粪便DNA基因组提取试剂盒提取粪便标本中细菌DNA,试剂盒由德国Qiagen公司生产,批号20151019,20150903。然后对细菌DNA进行高通量测序,采用Q II ME软件^[9]分析肠道菌群(疣微菌门、硬壁菌门、脱铁杆菌门、变形菌门)相对丰度。

1.7.3 氧化应激指标 治疗前后分别采用酶联免疫吸附测定检测氧化应激指标[晚期蛋白氧化产物(AOPPs),活性氧(ROS),谷胱甘肽过氧化物酶

(GSH-Px),总超氧化物歧化酶(TSOD)],试剂盒由上海一研生物科技有限公司生产,批号分别为20160102,20151114,20151209,20151108,严格按照试剂盒操作说明操作。

1.7.4 肾血流指标 治疗前后分别采用RPD1100K型彩色多普勒超声诊断仪(韩国Alpinion公司)检测患者肾舒张末期的血流速度(EDV),肾段动脉的收缩期峰值(PSV),搏动指数(PI),血流阻力指数(RI)。

1.7.5 酪氨酸激酶(JAK)/信号转导子及转录激活因子(STAT)信号通路 治疗前后分别采用酶联免疫吸附测定检测血清JAK/STAT信号通路[JAK,磷酸化JAK(p-JAK),STAT,磷酸化STAT(p-STAT)],试剂盒由日本Shodex公司生产,试剂盒批号分别为20151104,20151206,20151005,20151109。

1.7.6 临床疗效 观察治疗后及随访1年,2年临床疗效。

1.7.7 安全性评价 治疗期间监测患者体温、脉搏、血压、呼吸,治疗前后分别检测肝肾功能、心电

图、血常规、粪便常规、尿常规,参照药品不良反应监测管理办法,观察研究期间出现的不良反应。

1.8 疗效判定 参照《中医内科常见病诊疗指南》^[7]。显效,临床症状基本消失,24 h尿蛋白定量减少 $\geq 50\%$ 或正常,肾功能正常。有效,临床症状减轻,24 h尿蛋白定量减少 $\geq 30\%$,但不足 $>50\%$,肾功能改善。无效,未达到有效标准。

1.9 统计学方法 采用SPSS 22.0软件处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据符合正态分布采用t检验,不符正态分布采用非参数检验。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗后及随访1年,2年,观察组总有效率分别为97.8%(87/89),81.6%(71/87),59.8%(49/82),明显高于同期对照组的79.3%(69/87),57.8%(48/83),37.2%(29/78),差异有统计学意义($\chi^2=4.016, \chi^2=4.503, \chi^2=4.769, P < 0.05$)。见表1。

表1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	时间	例数	显效/例	有效/例	无效/例	总有效/例(%)
对照	治疗后	87	27	42	18	69(79.3)
	随访1年	83	14	34	35	48(57.8)
	随访2年	78	2	27	49	29(37.2)
观察	治疗后	89	56	31	2	87(97.8) ¹⁾
	随访1年	87	32	39	16	71(81.6) ¹⁾
	随访2年	82	15	34	33	49(59.8) ¹⁾

注:与对照组同期比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者肾功能指标比较 与本组治疗前比较,对照组SCr,UAER,24 h Upor明显降低($P < 0.05, P < 0.01$);观察组BUN,SCr,UAER,24 h Upor

显著降低($P < 0.01$)。治疗后与对照组比较,观察组BUN,SCr,UAER,24 h Upor明显降低($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患者肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of renal function index between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	BUN/mmol·L ⁻¹	SCr/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	UAER/ $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$	24 h Upor/mg·(24 h) ⁻¹
对照	治疗前	87	18.42 \pm 2.37	367.42 \pm 32.46	150.24 \pm 19.82	147.38 \pm 19.21
	治疗后		17.91 \pm 2.25	274.94 \pm 26.84 ¹⁾	102.34 \pm 17.64 ²⁾	104.67 \pm 17.40 ²⁾
观察	治疗前	89	19.08 \pm 2.41	368.15 \pm 33.81	151.29 \pm 20.34	146.94 \pm 18.34
	治疗后		13.27 \pm 1.87 ^{2,3)}	218.48 \pm 23.84 ^{2,3)}	75.64 \pm 12.84 ^{2,3)}	67.43 \pm 11.58 ^{2,3)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05, ^2)$ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较³⁾ $P < 0.05, ^4)$ $P < 0.01$ (表3~6同)。

2.3 两组患者肠道菌群比较 与本组治疗前比较,观察组疣微菌门菌显著升高($P < 0.01$),硬壁菌门菌、脱铁杆菌门菌、变形菌门菌明显降低($P < 0.05$)。治疗后与对照组比较,观察组疣微菌门菌显著升高

($P < 0.01$),硬壁菌门菌、脱铁杆菌门菌、变形菌门菌明显降低($P < 0.05$)。见表3。

2.4 两组患者氧化应激指标比较 与本组治疗前比较,对照组ROS明显降低($P < 0.05$);观察组

表 3 两组患者肠道菌群相对丰度比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of intestinal flora between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	疣微菌门	硬壁菌门	脱铁杆菌门	变形菌门
对照	治疗前	87	2.31±0.30	41.03±3.29	2.01±0.17	7.52±1.82
	治疗后		2.33±0.32	40.81±3.31	1.95±0.18	7.49±1.77
观察	治疗前	89	2.35±0.31	40.74±3.35	2.03±0.19	7.53±1.79
	治疗后		5.61±0.37 ^{2,4)}	29.34±2.76 ^{1,3)}	0.13±0.04 ^{1,3)}	6.61±1.52 ^{1,3)}

AOPPs, ROS 显著降低 ($P<0.01$), GSH-Px, TSOD 显著升高 ($P<0.01$)。治疗后与对照组比较, 观察组

AOPPs, ROS 显著降低 ($P<0.01$), GSH-Px, TSOD 显著升高 ($P<0.01$)。见表 4。

表 4 两组患者氧化应激指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of oxidative stress index between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	AOPPs/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	ROS/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	GSH-Px/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	TSOD/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$
对照	治疗前	87	66.29±7.28	819.27±63.48	89.03±9.28	36.74±5.39
	治疗后		65.47±7.27	513.37±51.26 ¹⁾	90.38±9.53	38.26±5.61
观察	治疗前	89	65.81±7.31	820.54±64.27	87.92±9.17	35.07±5.43
	治疗后		30.15±5.17 ^{2,4)}	257.38±35.94 ^{2,4)}	127.94±11.28 ^{2,4)}	72.68±6.76 ^{2,4)}

2.5 两组患者肾血流指标比较 与本组治疗前比较, 观察组患者治疗后 EDV, PSV 明显加快 ($P<0.05, P<0.01$), PI, RI 明显降低 ($P<0.05$)。治疗后与

对照组比较, 观察组患者 EDV, PSV 明显加快 ($P<0.05$), PI, RI 明显降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者后肾血流指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of renal blood flow indexes between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	EDV/ $\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$	PSV/ $\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$	PI/%	RI/($\text{kPa}\cdot\text{s}$) $\cdot\text{L}^{-1}$
对照	治疗前	87	9.07±1.76	28.37±3.61	1.74±0.25	0.77±0.06
	治疗后		9.13±1.81	29.15±3.65	1.68±0.23	0.75±0.05
观察	治疗前	89	9.11±1.79	28.40±3.59	1.76±0.26	0.79±0.07
	治疗后		14.82±2.03 ^{2,4)}	37.82±3.72 ^{1,3)}	1.27±0.19 ^{1,3)}	0.53±0.04 ^{1,3)}

2.6 两组患者 JAK/STAT 信号通路比较 与本组治疗前比较, 观察组 JAK, STAT3 明显升高 ($P<0.05$); p-JAK, p-STAT3 明显降低 ($P<0.05, P<0.01$)。治疗

后与对照组比较, 观察组 JAK, STAT3 明显升高 ($P<0.05$); p-JAK, p-STAT3 明显降低 ($P<0.05, P<0.01$)。见表 6。

表 6 两组患者 JAK/STAT 信号通路比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 6 Comparison of JAK/STAT signaling pathway between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	JAK	p-JAK	STAT3	p-STAT3
对照	治疗前	87	1.09±0.24	0.53±0.07	0.93±0.14	0.82±0.15
	治疗后		1.10±0.26	0.52±0.08	0.94±0.15	0.81±0.14
观察	治疗前	89	1.08±0.24	0.54±0.09	0.92±0.12	0.83±0.13
	治疗后		1.39±0.31 ^{1,3)}	0.35±0.04 ^{1,3)}	1.16±0.19 ^{1,3)}	0.49±0.07 ^{2,4)}

2.7 安全性指标 治疗期间未见肝肾功能、心电图、血常规、粪便常规、尿常规等异常改变。对照组出现头晕 5 例, 恶心 3 例, 面部肿胀 2 例, 皮疹 2 例; 观察组出现食欲减退 1 例。上述不良反应症状轻微, 未影响治疗。观察组不良反应发生率为 1.1%

(1/89), 低于对照组的 13.8% (12/87), 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.127, P<0.05$)。

3 讨论

DN 为糖尿病主要的严重并发症之一, 近年来随着糖尿病患病率增加, DN 已发展为终末期肾病

的第二大病因^[10]。高血糖导致肾局部组织中的肾素-血管紧张素-醛固酮系统活化,肾小球小动脉收缩,肾小球毛细血管压力增大^[11]。其病机较为复杂,一般认为与肾脏血流动力学改变、氧化应激反应、肠道菌群紊乱、炎症反应、内皮细胞功能损伤、遗传因素有关。氯沙坦钾为血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂,具有调控血压、改善肾功能,拮抗血管紧张素分泌,扩张肾小球动脉血管,缓解肾小球毛细血管压力,减少白蛋白渗出,可一定程度的缓解患者临床症状,但仍有一部分患者采用氯沙坦钾治疗后未能控制病情进展^[12]。

中医学无DN的病名记载,根据其大量蛋白尿的症状,与“消肾,小便白浊如凝脂(出自《黄帝内经·素问·奇病论》)”描述非常相似。《圣济总录》:“消渴病久,肾气受伤,肾主水,肾气虚衰,气化失常,开阖不利,水液聚于体内而现水肿。”消肾属本虚标实之证,病位在肾,与脾、肝、肺有关,其病理特点为气阴两虚、痰湿、浊毒。消渴日久,耗气伤阴,脏腑亏虚,津液枯竭,气血润泽不足,精微及水湿痰液运化失调,血瘀痰凝,瘀滞脉络,日久引起消肾。

扶元散由人参、黄芪、白术、白芍、熟地黄、山药、茯苓、茯神、石菖蒲、甘草、川芎、当归组成,具有补脾肾气,滋阴养血的功效。方中人参、黄芪、白术补气,其中人参大补元阳之气,生津以除消渴,复脉以治虚衰;黄芪补气升举阳气,益卫以固表消肿;托毒以化瘀生新;白术补脾气益中气,利湿以促水液代谢,健脾以消痰饮水肿。白芍、熟地黄益阴,其中白芍敛阴养血,通顺血脉;熟地黄滋阴补血,益精填髓。山药性凉而润,健脾补肺、固肾益精,为平补三焦之良药。茯苓、茯神渗湿健脾以利水湿、化痰浊。石菖蒲豁痰化湿理气。川芎调畅气机、通利血脉、透达表里,使补而不滞。祛当归,加石斛、黄精滋养阴液,其中石斛兼具生津清热,滋养阴液,以防热伤阴经;黄精健脾益肾,助阴液化生,以制阳亢。炙甘草补脾益气,祛痰解毒,调和诸药。合用补气养阴,健脾益肾,化痰利水。药理作用表明方中多种补气类中药具有抗炎、抗病毒、抗衰老、解毒、调节机体免疫、对多种原因导致的肾损伤具有防治作用^[13]。

当机体发生病理性改变时,会在其对应的耳穴出现反射点,按压耳穴反射点会使敏感性增加,皮肤颜色改变等。耳穴压豆是通过按压耳穴上的王不留行籽,产生局部刺激,不需破皮针刺,就可将信号传递到相应脏腑组织,使之气血畅通,脏腑调和。现代医学研究发现耳穴压豆具有调节外周神经、中

枢神经递质、血管内皮细胞活性、肾素-血管紧张素-醛固酮系统、外周血管阻力等作用,安全有效,经济,无痛苦^[14]。本研究耳穴压豆选肾、内分泌、膀胱、胰胆、脾穴。肾耳穴具有益精气,壮肾阳,育精穴,强肌肉,渗水湿,纳肾气等功效;内分泌耳穴具有配精血,益肾气,通经络,祛风湿,止疼痛,涩精气,利清窍,疏肝理气,清热消痰等功效;膀胱耳穴具有清热利水,行气固脬,疏经解表等功效;胰胆耳穴具有健中和胃,消食止呕,理气疏郁,清热利胆等功效;脾耳穴具有调养阴血,宣肺健脾,益气助正,和胃通络,除湿固脬等功效。以上诸穴配伍,补而不滞,清而不寒,利湿活血,化痰通络,祛邪而不伤正,扶正而不留邪,刚柔相济,动静开合,共奏益气养阴、化痰祛瘀、解毒通络之功效,为治疗消渴肾病的有效配穴。

肾功能对DN的诊断及疗效判断具有指导意义^[15]。其中BUN和SCr为临床判断肾小球滤过功能的常用指标,BUN和SCr经肾小球滤过而排出体外,当肾功能不全,肾小球滤过障碍,BUN和SCr排出量增加^[16]。UACR在正常人尿液中含量极微,当肾小球滤过功能降低,UACR会迅速增加。UACR为早期筛查及诊断DN的金标准,灵敏度高^[17]。24 h Upor是通过收集24 h的患者全部尿液,检测蛋白质的含量,从而计算出患者24 h的蛋白总量,是肾病诊断中不可缺少的检查指标。UAER,BUN,SCr,24 h Upor检测有助于DN的早期诊断,四者联合检测可较为全面的反应患者的肾小球滤过率功能,也可作为治疗效果的评价。正常人体的肠道菌体质量1.0~1.6 kg,肠道菌群定植于肠道,通过菌体蛋白及其活力产物影响人体的代谢及免疫平衡。DN患者血液长期处于高黏度状态,肠道菌群组成改变,导致代谢失衡。研究表明糖尿病肾病患者疣微菌门菌等有益菌数量减少,硬壁菌门菌、脱铁杆菌门菌、变形菌门菌数量增加^[18]。氧化应激反应参与糖尿病肾病的发病及病情进展的整个过程,为糖尿病肾病的主要发病机制之一。机体在正常生理状态下,氧自由基与抗氧化调节系统处于动态平衡状态,DN患者体内血糖异常,不断刺激肾小球系膜及肾小管表皮细胞膜分泌氧化自由基,使TSOD,GSH-Px等抗氧化物活性降低,AOPPs,ROS等自由基活性增强,导致机体氧自由基与抗氧化平衡被打破,出现氧化应激反应状态^[19]。ROS含量升高可引起肾小球基底膜组织和内皮功能过氧化损伤,另外ROS可激活级联放大的炎症反应,导致机体炎性损

伤^[20]。AOPPs可诱导纤维母细胞产生,从而引起肾纤维化,导致基底膜破坏^[21]。TSOD和GSH-Px与相应受体结合,可直接参与抗氧化反应,其含量和机体氧化应激能力呈正相关。血糖升高,使血液流速减慢,血液灌注不足,容易形成微血栓,微血栓又反作用于肾脏,导致肾脏缺血性功能受损。肾血流能力主要取决于肾血管阻力,其可通过自身调节机制保持恒定。糖尿病肾病长期处于高血糖状态,不断刺激肾素-血管紧张素-醛固酮系统使肾小球通透性增加,肾小管表皮硬化,肾间质成纤维细胞增生,从而导致肾血流动力学改变^[22]。JAK为介导细胞因子产生的信号,在收到上游受体传递的信息,会与其相应受体结合,催化受体发生酪氨酸磷酸化,产生p-JAK,p-JAK为信号递质STAT的识别与结合介质,促进STAT与其受体结合,发生酪氨酸的磷酸化,形成p-STAT,并进入胞核,参与机体信号通路调节,直接影响相关基因的转录因子表达,改变靶细胞的增殖与分化状态^[23]。

本研究显示观察组治疗后患者UAER,BUN,SCr,24hUpor明显降低,提示扶元散加减联合耳穴压豆可能具有改善肾功能,修复肾小球滤过屏障的作用。观察组治疗后患者AOPPs,ROS,硬壁菌门菌,脱铁杆菌门菌,变形菌门菌降低,疣微菌门菌,GSH-Px,TSOD升高,提示扶元散加减联合耳穴压豆可能具有改善体内菌群组成和氧化应激状态的作用。观察组治疗后患者EDV,PSV明显加快,PI,RI明显降低,提示扶元散加减联合耳穴压豆可能具有提高肾输送血液的能力,增加肾远端组织血液灌注,降低肾动脉血流阻力的作用。观察组治疗后患者血清JAK,STAT升高,p-JAK,p-STAT降低。提示扶元散加减联合耳穴压豆可能通过具有调节JAK/STAT信号通路蛋白,以影响相关基因的转录因子表达,增强细胞外基质代谢,修复受损肾脏组织的作用。

综上所述,扶元散加减联合耳穴压豆可以明显提高Ⅱ,Ⅲ期糖尿病肾病患者的临床疗效,其作用机制可能与调节血清JAK/STAT信号通路有关。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] XU W C, QIAN G, LIU A Q, et al. Urinary extracellular vesicle: a potential source of early diagnostic and therapeutic biomarker in diabetic kidney disease [J]. Chinese Med J, 2018, 131(11):

1357-1364.

- [2] CHIU P F, SU S L, TSAI C C, et al. Cyclophilin A and CD147 associate with progression of diabetic nephropathy [J]. Free Radic Res, 2018, 52(11/12): 1456-1463.
- [3] CHEN H, LI H. Clinical implication of cystatin C and β_2 -microglobulin in early detection of diabetic nephropathy [J]. Clin Lab, 2017, 63(2): 241-247.
- [4] RAN J, ZHU P P, ZHONG J, et al. LncRNA KCNQ10T1 affects cell proliferation, apoptosis and fibrosis through regulating miR-18b-5p/SORBS2 axis and NF- κ B pathway in diabetic nephropathy [J]. Diab Metab Syndr, 2020, 12(1): 2549-2550.
- [5] MOGENSEN C E, SCHMITZ A, CHRISTENSEN C K. Comparative renal pathophysiology relevant to IDDM and NIDDM patients [J]. Diab Metab Rev, 1988, 4(5): 453-456.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(11): 792-801.
- [7] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 93-94.
- [8] 杜红玲. 耳穴压豆配合中药灌肠治疗糖尿病肾病的护理干预[J]. 糖尿病新世界, 2019, 22(5): 123-124.
- [9] 许祯, 倪雅丽, 肖曼, 等. 缬沙坦灌胃糖尿病肾病小鼠肠道菌群多样性观察[J]. 山东医药, 2019, 59(6): 42-45.
- [10] KERI K C, SAMJI N S, BLUMENTHAL S. Diabetic nephropathy: newer therapeutic perspectives [J]. J Commun Hosp Intern Med Perspect, 2018, 8(4): 200-207.
- [11] DAMILOLA A O, KAYODE O K, TEMITOPE C A, et al. Bridelia ferruginea benth leaves attenuates diabetes nephropathy in STZ-induced rats via targeting NGAL/KIM-1/cystatin c gene [J]. Clin Phytos, 2020, 6(1): 20-26.
- [12] HALA E Z, RASHA A G, MAHMOUD S, et al. Synchronized stability indicating RP-LC methods for determination of metolazone with losartan potassium or spironolactone in presence of their degradation products [J]. J Liq Chrom Relat Techn, 2020, 43(13/14): 474-481.
- [13] 赵维, 吴广礼. 补气类单味中药及其提取物防治急性肾损伤研究进展[J]. 解放军医药杂志, 2016, 28(4): 109-113.
- [14] 黄佳颖, 蔡忠云, 史静卉. 耳穴治疗糖尿病的临床研究进展[J]. 糖尿病新世界, 2017, 20(23): 188-190.

- [15] YU D, SHANG J, CAI Y, et al. A low-cost laboratory-based method for predicting newly diagnosed biopsyproven diabetic nephropathy in people with type 2 diabetes[J]. *Diab Med*, 2020, 37(10): 1728-1736.
- [16] ZHANG S F, LI X, LIANG R F, et al. Baicalin suppresses renal fibrosis through microRNA-124/TLR4/NF- κ B axis in streptozotocin-induced diabetic nephropathy mice and high glucose-treated human proximal tubule epithelial cells [J]. *J Phys Biochem*, 2020, 76(3): 407-416.
- [17] XIONGY C, ZHU W, XU Q, et al. Sleeve gastrectomy attenuates diabetic nephropathy by upregulating nephrin expressions in diabetic obese rats [J]. *Obesit Surg*, 2020, 30(4): 2893-2904.
- [18] 许祯, 倪雅丽, 肖曼, 等. 缬沙坦灌胃糖尿病肾病小鼠肠道菌群多样性观察[J]. *山东医药*, 2019, 59(6): 42-45.
- [19] MOHAN T, KISHORE K N, DIVYA B R, et al. Role of Nrf2 dysfunction in the pathogenesis of diabetic nephropathy: therapeutic prospect of epigallocatechin-3-gallate [J]. *Free Rad Biol Med*, 2020, 160(7): 227-238.
- [20] DU L, WANG J, CHEN Y B, et al. Novel biphenyl diester derivative AB-38b inhibits NLRP3 inflammasome through Nrf2 activation in diabetic nephropathy [J]. *Cell Biolo Toxico*, 2020, 36(2): 243-260.
- [21] LI X, ZHANG T, GENG J, et al. Advanced oxidation protein products promote lipotoxicity and tubulointerstitial fibrosis via CD36/ β -catenin pathway in diabetic nephropathy [J]. *Antiox Redo Sign*, 2019, 31(7): 521-538.
- [22] WANG L, LI X Y, DONG Y Y, et al. Effects of cytotoxic t lymphocyte-associated antigen 4 immunoglobulin combined with microbubble-mediated irradiation on hemodynamics of the renal artery in rats with diabetic nephropathy [J]. *Ultras Med Biolo*, 2020, 46(3): 703-711.
- [23] IBRAHIM S A, SALAMA M A, SELIMA E, et al. Sitagliptin and tofacitinib ameliorate adjuvant induced arthritis via modulating the cross talk between JAK/STAT and TLR-4/NF- κ B signaling pathways[J]. *Life Sci*, 2020, 260(8): 118261.

[责任编辑 张丰丰]