

# 丹芪益肾方对糖尿病肾病气阴两虚夹瘀证患者 血管内皮功能和尿胰岛素样生长因子的影响

李建平<sup>1\*</sup>, 张元丽<sup>1</sup>, 马艳华<sup>2</sup>, 朱德礼<sup>1</sup>, 张宇<sup>1</sup>, 梁浩<sup>1</sup>

(1. 三亚市中医院, 海南 三亚 572000; 2. 海南省第三人民医院, 海南 三亚 572000)

**[摘要]** **目的:**观察丹芪益肾方对气阴两虚夹瘀型糖尿病肾病(DN)患者的疗效及对血清凝血酶调节蛋白(TM),血管性假性血友病因子(vWF),内皮素(ET)及尿中胰岛素样生长因子(IGF)-1和IGF-2水平的影响。**方法:**筛选收治的DN患者150例,按数字表法随机分为对照组和治疗组各75例。两组患者参照《糖尿病肾病防治专家共识(2014年版)》给予常规治疗。对照组采用还原型谷胱甘肽静脉滴注,1次/d。治疗组注射西药同对照组,并加服丹芪益肾方,1剂/d,常规水煎煮2次内服。两组患者均连续治疗3个月。比较两组患者血糖和血脂水平、气阴两虚夹瘀证症状评分、肾功能及临床疗效。检测两组患者血清凝血酶调节蛋白(TM),血管性假性血友病因子(vWF),内皮素(ET)及尿中胰岛素样生长因子(IGF)-1和IGF-2水平。**结果:**治疗后,治疗组患者空腹血糖(FPG),餐后2h血糖(PPG),总胆固醇(TC),甘油三酯(TG)水平及气阴两虚夹瘀证症状评分均明显低于对照组( $P < 0.01$ )。治疗后,治疗组患者的肾功能指标血清肌酐(SCr),血尿素氮(BUN),24h尿总蛋白,24h尿清蛋白及尿 $\beta_2$ 微球蛋白( $\beta_2$ -MG)水平均明显低于对照组( $P < 0.01$ )。治疗组患者临床总有效率为88%,优于对照组有效率73.33%( $P < 0.05$ )。治疗后,治疗组患者血清TM,vWF,ET水平及尿中IGF-1,IGF-2水平均明显低于对照组( $P < 0.01$ )。**结论:**丹芪益肾方配合还原型谷胱甘肽静脉滴注治疗糖尿病肾病,可促进气阴两虚夹瘀证症状及肾功能的改善,提高临床疗效,且可调节患者体内血清和肾功能指标水平,其机制可能是通过抑制TM,vWF,ET,IGF-1和IGF-2释放有关。

**[关键词]** 丹芪益肾方; 糖尿病肾病; 气阴两虚夹瘀证; 血管内皮功能; 胰岛素样生长因子

**[中图分类号]** R24;R25;R58;R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)14-0170-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.20181429

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180425.1859.021.html>

**[网络出版时间]** 2018-04-27 15:00

## Effect of Danqi Yishen Prescription on Vascular Endothelial Function and Urinary Insulin-Like Growth Factor of Diabetic Neuropathy with Qi Yin Deficiency and Blood-Stasis Syndrome

LI Jian-ping<sup>1\*</sup>, ZHANG Yuan-li<sup>1</sup>, MA Yan-hua<sup>2</sup>, ZHU De-li<sup>1</sup>, ZHANG Yu<sup>1</sup>, LIANG Hao<sup>1</sup>

(1. Sanya Traditional Chinese Medicine Hospital, Sanya 572000, China;

2. The Third People's Hospital of Hainan Province, Sanya 572000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the efficacy of Danqi Yishen prescription on diabetic nephropathy with Qi Yin deficiency and blood-stasis syndrome and the effect on serum levels of thrombin regulating protein (TM), vascular pseudothrombophilia factor (vWF), endothelin (ET) and urine levels of insulin-like growth factor (IGF) -1 and IGF-2. **Method:** One hundred fifty cases of diabetic nephropathy were randomly divided into control group (75 cases) and treatment group (75 cases). Both groups received routine treatment by reference to the expert consensus on prevention and control of diabetic nephropathy (2014 edition). Control group was treated with reduced glutathione intravenous drip, *qd*. In addition of the therapy of control group, treatment group was given

**[收稿日期]** 20171026(139)

**[基金项目]** 海南省自然科学基金项目(817399)

**[通信作者]** \*李建平,医学博士,副主任医师,从事肾内科的临床与科研工作,E-mail:522439168@qq.com

Danqi Yishen prescription 1 dose/day. Both groups were treated for 2 months. Blood sugar and lipid levels, symptoms of Qi Yin deficiency and blood-stasis syndrome, kidney function and efficacy were compared between the two groups. Serum levels of TM, vWF, ET and urine levels of IGF-1 and IGF-2 were detected in both groups. **Result:** After treatment, levels of fasting blood glucose (FPG), 2 h blood glucose (PPG), total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and scores of symptoms of Qi Yin deficiency and blood-stasis syndrome of treatment group were obviously lower than those of control group ( $P < 0.01$ ). After treatment, kidney function indexes serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), 24 h urinary total protein, 24 h urinary albumin and urine  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -MG) were remarkably lower than those of control group ( $P < 0.01$ ). Total effective rate of treatment group was 88%, which was higher than 73.33% of control group ( $P < 0.05$ ). Serum levels of TM, vWF, ET and urine levels of IGF-1 and IGF-2 of treatment group were evidently lower than those of control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Danqi Yishen prescription combined with reduced glutathione intravenous drip can alleviate symptoms of Qi Yin deficiency and blood-stasis syndrome, improve clinical efficacy, and regulate kidney function indexes in treating diabetic neuropathy. Its mechanism may be correlated with the release of TM, vWF, ET, IGF-1 and IGF-2.

[Key words] Danqi Yishen prescription; diabetic nephropathy; Qi Yin deficiency and blood-stasis syndrome; vascular endothelial function; insulin-like growth factor

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)为糖尿病严重并发症,临床主要表现为视网膜病变和肾功能减退,是糖尿病患者致死的主因之一。糖尿病肾病患者在早期主要采取药物治疗,在晚期则以透析为主,由于透析治疗费用昂贵,且目前基层医院开展该疗法存在困难,因此延缓糖尿病肾病进展、恶化,保护肾功能,对糖尿病肾患者的生存有重要意义<sup>[1]</sup>。在临床实践中,目前西医主要采取运动营养干预、注射胰岛素、扩张肾脏入球小动脉等来改善糖脂代谢,由于患者同时伴肾脏血管狭窄、局部炎症及内皮功能损害等,单纯西医干预的效果并不理想<sup>[2]</sup>。

DN 在中医学属“消渴肾”范畴,认为气阴两虚、络脉瘀阻是其基本病机,脾肾亏损可引起水湿、痰浊、瘀毒等在体内滞留<sup>[3]</sup>。丹芪益肾方是以明代张介宾倡导的阴阳互济法为依据,在《景岳全书》中的“大补元煎”基础上,针对早期 DN 气阴两虚、瘀血阻滞的基本病机而设<sup>[3]</sup>。研究证实丹芪益肾方可改善糖尿病肾患者的糖代谢水平、肾功能,提高临床疗效<sup>[4-5]</sup>。既往研究发现,丹芪益肾方联合贝那普利治疗早期糖尿病肾病,可显著改善患者的总胆固醇(TC),甘油三酯(TG)及纤维蛋白原(Fbg),降低尿白蛋白排泄率,提高临床疗效<sup>[3]</sup>。文献报道微血管内皮细胞或内皮功能损伤是糖尿病微血管病变的主要病理变化,凝血酶调节蛋白(TM),血管性假性血友病因子(vWF)及内皮素(ET)表达上调均与 DN 的血管内皮损伤有关<sup>[6]</sup>。胰岛素样生长因子(IGF)-1 和 IGF-2 是 IGF 家族的两个肽类激素,在 DN 的形成、病情进展中发挥重要条件作用,其中

IGF-1 的结构与胰岛素相似,其内分泌及自分泌、旁分泌异常是引起糖尿病患者出现微血管病变的主要因素<sup>[7-8]</sup>。基于此,本研究观察了丹芪益肾方对 DN 气阴两虚夹瘀证患者的糖脂代谢、肾功能及中医证候改善的作用,且探讨其对血管内皮功能指标 TM, vWF, ET 及尿中 IGF-1 和 IGF-2 水平的影响,为临床辨证用药提供了依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 筛选三亚市中医院肾内科 2016 年 1 月至 2017 年 8 月期间收治的 DN 患者 150 例,按数字表法随机分为对照组和治疗组各 75 例。对照组男性 50 例,女性 25 例;年龄 51 ~ 72 岁,平均(59.96 ± 6.67)岁;糖尿病病程为 5 ~ 9 年,平均(7.12 ± 0.98)年;DN 病程 7 ~ 29 个月,平均(15.19 ± 2.03)个月;DN 分期<sup>[9]</sup>,Ⅲ期 60 例,Ⅳ期 15 例。治疗组男性 52 例,女性 23 例;年龄 52 ~ 75 岁,平均(59.81 ± 6.71)岁;糖尿病病程为 5.5 ~ 9 年,平均(7.18 ± 0.92)年;DN 病程 8 ~ 27 个月,平均(15.28 ± 2.05)个月;DN 分期,Ⅲ期 58 例,Ⅳ期 17 例。两组患者上述基本临床资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 糖尿病诊断标准** 根据《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》<sup>[10]</sup>标准制定。符合以下标准之一者,①糖化血红蛋白(HbA1c) ≥ 6.5%。②空腹血糖(FPG) ≥ 7.0 mmol·L<sup>-1</sup>。空腹定义为至少 8 h 内无热量摄入。③口服糖耐量试验时 2 h 餐后血糖 ≥ 11.1 mmol·L<sup>-1</sup>。④伴典型高血糖或高血糖危

象症状患者,随机血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

**1.2.2 DN诊断及分期诊断标准** 按照丹麦Mogensen标准分期<sup>[9]</sup>。I期为肾体积增大,肾小球高滤过。II期表现为间断出现微量白蛋白尿(UAER) $< 20 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ 或 $30 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ,肾小球基底膜轻度增厚和系膜基质轻度增宽。III期为早期DN期,出现持续微量蛋白尿(UAER)为 $20 \sim 200 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ 或 $30 \sim 300 \text{ mg}\cdot 24 \text{ h}^{-1}$ ,肾小球基底膜增厚和系膜基质明显增宽;IV期为临床DN期,显性白蛋白尿,肾小管间质纤维化,肾小球硬化;V期为肾衰竭期。

**1.2.3 气阴两虚夹瘀证诊断标准** 根据《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)》<sup>[11]</sup>标准制定。主证包括倦怠乏力,头晕耳鸣,心悸气短,自汗、盗汗;次证包括面色白,口渴喜饮,心烦失眠,遗精早泄。舌脉包括舌紫暗、少苔或花剥,脉细涩或细数无力。诊断条件以主证3项+次证2项,结合舌脉可以确诊。

**1.3 纳入标准** ①符合DN期及中医气阴两虚夹瘀证诊断标准。②30岁 $\leq$ 年龄 $\leq$ 70岁,男女不限。③DN分期为III,IV期者。④无心、肺、肝及内分泌系统等严重障碍者。⑤停用其他相关药物治疗至少1个月。⑥研究经三亚市中医医院医学伦理委员会审查批准,患者自愿加入本治疗方案,取得患者或其家属签署的知情同意书。

**1.4 排除标准** ①糖尿病合并急性并发症患者。②继发性肾损害者。③伴有肾毒性药物服用史患者。④伴有急慢性肾炎等疾病者。⑤同期服用其他中药治疗者。⑥不能按规定参与治疗者。⑦伴泌尿系统感染、或有结石等患者。

**1.5 治疗方法** 两组患者基础治疗,均参照《糖尿病肾病防治专家共识(2014年版)》<sup>[12]</sup>给予常规治疗;包括健康宣教,严格遵从糖尿病饮食,予以控制血糖、血压、血脂等,根据患者病情口服降糖药或注射胰岛素控制血糖。

对照组采用还原型谷胱甘肽注射液(重庆药友制药有限责任公司,国药准字H19991067,0.6g/支)1.8g,用0.9%氯化钠注射液250mL稀释后静脉滴注,1次/d。治疗组西药静脉滴注同对照组,并加服丹芪益肾方。药物组成为丹参20g,黄芪20g,太子参20g,熟地黄15g,山茱萸6g,玄参15g,枸杞子10g,泽泻10g,黄连6g,杜仲10g,牛膝10g,桃仁10g,玉米须10g;饮片均由三亚市中医医院药房提供,并由煎药室采用智控煎药机统一煎

煮2次,混合药液至350mL,分早、晚2次饭后温服,1剂/d。两组疗程均为连续治疗3个月。

**1.6 观察指标** ①检测两组患者血糖、血脂水平,分别于治疗前后各测定患者的空腹血糖(FPG),餐后2h血糖(PPG),总胆固醇(TC),甘油三酯(TG)水平。②两组气阴两虚夹瘀证症状评分,参照《中药新药临床研究指导原则》制定,对患者的头晕耳鸣、心悸、气短、口渴喜饮、心烦、失眠按症状分级评分,无症状为0分,轻度为1分,中度为2分,重度为4分,分别于治疗前后评定。③两组患者肾功能指标测定,采取生化分析仪,于治疗前后分别检测患者的血清肌酐(SCr),血尿素氮(BUN),24h尿总蛋白,24h尿清蛋白及尿 $\beta_2$ 微球蛋白( $\beta_2$ -MG)水平。④两组患者血管内皮功能,采取测定两组患者血清TM,vWF及ET水平,血清采集于清晨空腹下经肘静脉取血4mL,以4℃常规离心10min,分离血清,置于-20℃冰箱内保存,待检测;采取酶联免疫吸附法(ELISA),在酶联免疫检测仪(型号Bio-550)上,由本院实验中心于治疗前后检测;TM试剂盒[赫澎(上海)生物科技有限公司,货号HPBIO-JC1047];vWF试剂盒(上海信裕生物科技有限公司,货号xy-0586R);ET(上海宸功生物技术有限公司,货号CGE-1879)。⑤检测两组患者尿中IGF-1和IGF-2水平,尿液标本采集,留取就诊次日采集晨起第一次尿的中段尿5mL左右,置于-20℃冰箱内备测,分别于治疗前后应用ELISA法测定,IGF-1试剂盒(上海晶抗生物工程有限公司,货号JK-(a)-6272);IGF-2试剂盒(上海远慕生物科技有限公司,货号YM-Y10162)。

**1.7 疗效标准** 根据《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)》<sup>[11]</sup>制定。显效为临床症状消失,气阴两虚夹瘀证症状积分减少 $\geq 70\%$ ,血糖下降1/3或恢复正常,尿白蛋白排泄率降至正常或下降1/2以上,24h尿蛋白定量下降1/2以上,肾功能正常。有效为临床症状好转,气阴两虚夹瘀证症状积分减少 $\geq 30\%$ ,血糖、尿白蛋白排泄率有所下降,但不足显效标准,24h尿蛋白定量下降不到1/2,肾功能指标正常。无效为临床症状无明显好转或甚至加重,气阴两虚夹瘀证症状积分减少 $< 30\%$ ,实验室指标无变化或升高。

**1.8 统计学方法** 数据采用SPSS 18.0统计软件分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用t检验,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,以 $P < 0.05$ 为比较差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者血糖和血脂水平比较** 与治疗前相比较,治疗后两组患者 FPG,PPG,TC,TG 水平均

明显降低 ( $P < 0.01$ ),与对照组比较,治疗组治疗后 FPG,PPG,TC,TG 下降更加明显,比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),见表 1。

表 1 两组患者血糖和血脂水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 75$ )

**Table 1 Comparison of blood sugar and fat in two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 75$ )** mmol·L<sup>-1</sup>

组别	时间	FPG	PPG	TC	TG
对照	治疗前	9.03 ± 1.12	18.72 ± 2.01	7.66 ± 0.85	2.82 ± 0.33
	治疗后	7.17 ± 0.86 <sup>1)</sup>	10.81 ± 1.27 <sup>1)</sup>	5.81 ± 0.68	2.26 ± 0.26
治疗	治疗前	8.96 ± 1.04	18.65 ± 2.15	7.59 ± 0.89	2.76 ± 0.34
	治疗后	5.96 ± 0.67 <sup>1,2)</sup>	8.82 ± 0.98 <sup>1,2)</sup>	4.03 ± 0.44 <sup>1,2)</sup>	1.79 ± 0.19 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P < 0.01$ (表 2,3,5,6 同)。

**2.2 两组患者气阴两虚夹瘀证症状评分比较** 与治疗前相比较,治疗后两组患者气阴两虚夹瘀证(倦怠乏力、头晕耳鸣、心悸、气短、失眠、口渴喜饮、

心烦)症状评分明显降低 ( $P < 0.01$ );与对照组比较,治疗组治疗后气阴两虚夹瘀证症状评分降低更加明显,比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),见表 2。

表 2 两组患者气阴两虚夹瘀证症状评分比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 75$ )

**Table 2 Comparison of symptoms of syndrome of deficiency of both Qi and Yin in both groups ( $\bar{x} \pm s, n = 75$ )** 分

组别	时间	倦怠乏力	头晕耳鸣	心悸	气短	失眠	口渴喜饮	心烦
对照	治疗前	3.04 ± 0.33	3.13 ± 0.35	2.99 ± 0.33	3.13 ± 0.36	3.15 ± 0.35	3.08 ± 0.32	2.97 ± 0.32
	治疗后	2.26 ± 0.27 <sup>1)</sup>	2.21 ± 0.26 <sup>1)</sup>	2.30 ± 0.25 <sup>1)</sup>	2.17 ± 0.28 <sup>1)</sup>	2.15 ± 0.24 <sup>1)</sup>	2.04 ± 0.23 <sup>1)</sup>	2.12 ± 0.25 <sup>1)</sup>
治疗	治疗前	3.01 ± 0.35	3.06 ± 0.34	3.03 ± 0.34	3.09 ± 0.35	3.08 ± 0.33	3.05 ± 0.33	3.01 ± 0.33
	治疗后	1.30 ± 0.16 <sup>1,2)</sup>	1.33 ± 0.17 <sup>1,2)</sup>	1.28 ± 0.15 <sup>1,2)</sup>	1.17 ± 0.14 <sup>1,2)</sup>	1.22 ± 0.15 <sup>1,2)</sup>	1.06 ± 0.13 <sup>1,2)</sup>	1.02 ± 0.12 <sup>1,2)</sup>

**2.3 两组患者肾功能各项指标比较** 与治疗前相比较,治疗后两组患者肾功能指标 SCr, BUN, 24 h 尿总蛋白, 24 h 尿清蛋白及尿  $\beta_2$ -MG 水平均明显降

低 ( $P < 0.01$ );与对照组比较,治疗组治疗后上述肾功能指标降低更加明显,组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),见表 3。

表 3 两组患者肾功能各项指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 75$ )

**Table 3 Comparison of indexes of kidney function in both groups ( $\bar{x} \pm s, n = 75$ )**

组别	时间	SCr/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	BUN/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	24 h 尿总蛋白/ $\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$	24h 尿清蛋白/ $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$	尿 $\beta_2$ -MG/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	治疗前	292.16 ± 33.01	13.69 ± 1.68	2.04 ± 0.25	1.38 ± 0.15	26.69 ± 3.30
	治疗后	185.76 ± 20.56 <sup>1)</sup>	9.17 ± 1.26 <sup>1)</sup>	1.67 ± 0.18 <sup>1)</sup>	1.04 ± 0.12 <sup>1)</sup>	12.78 ± 1.52 <sup>1)</sup>
治疗	治疗前	291.12 ± 34.03	13.40 ± 1.77	2.01 ± 0.23	1.35 ± 0.16	26.55 ± 3.25
	治疗后	155.09 ± 17.88 <sup>1,2)</sup>	7.12 ± 0.86 <sup>1,2)</sup>	1.45 ± 0.16 <sup>1,2)</sup>	0.86 ± 0.10 <sup>1,2)</sup>	6.26 ± 0.72 <sup>1,2)</sup>

**2.4 两组患者临床疗效比较** 治疗组患者临床总有效率为 88%,对照组总有效率为 73.33%,治疗组总有效率高于对照组 ( $P < 0.05$ ),见表 4。

表 4 两组患者临床疗效比较

**Table 4 Comparison of efficacy in both groups**

组别	显效 /例 (%)	有效 /例 (%)	无效 /例 (%)	总有效率 /%
对照	12 (16.00)	43 (57.33)	20 (26.67)	73.33
治疗	19 (25.33)	47 (62.67)	9 (12.00)	88.00 <sup>1)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ 。

**2.5 两组患者血清 TM, vWF 和 ET 水平比较** 与治疗前相比较,治疗后两者患者血清 TM, vWF 及 ET 水平均明显下降 ( $P < 0.01$ );与对照组比较,治疗组患者治疗后血清 TM, vWF 和 ET 水平均低于对照组,比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),见表 5。

表 5 两组患者血清 TM, vWF 及 ET 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 75$ )

Table 5 Comparison of serum levels of TM, vWF and ET in both groups ( $\bar{x} \pm s, n = 75$ )

组别	时间	TM/mg·L <sup>-1</sup>	vWF/%	ET/ng·L <sup>-1</sup>
对照	治疗前	15.72 ± 1.87	103.69 ± 12.21	77.43 ± 8.59
	治疗后	10.15 ± 1.44 <sup>1)</sup>	71.86 ± 8.26 <sup>1)</sup>	66.18 ± 7.75 <sup>1)</sup>
治疗	治疗前	15.58 ± 1.96	104.15 ± 12.89	77.68 ± 8.40
	治疗后	8.21 ± 0.97 <sup>1,2)</sup>	56.06 ± 6.76 <sup>1,2)</sup>	61.03 ± 7.56 <sup>1,2)</sup>

2.6 两组患者尿中 IGF-1 和 IGF-2 水平比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者尿中 IGF-1 和 IGF-2 水平均明显下降( $P < 0.01$ );与对照组比较,治疗组患者治疗后尿中 IGF-1 和 IGF-2 水平均低于对照组,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 6。

表 6 两组患者尿中 IGF-1 和 IGF-2 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 75$ )

Table 6 Comparison of urine levels of IGF-1 and IGF-2 in two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 75$ )

组别	时间	IGF-1	IGF-2
对照	治疗前	5.97 ± 0.68	4.40 ± 0.52
	治疗后	3.22 ± 0.41 <sup>1)</sup>	3.03 ± 0.34 <sup>1)</sup>
治疗	治疗前	5.91 ± 0.65	4.44 ± 0.56
	治疗后	2.03 ± 0.25 <sup>1,2)</sup>	1.86 ± 0.22 <sup>1,2)</sup>

### 3 讨论

DN 病位主在肾,病久损及肾络,虚损以脾肾为主,同时与痰、湿、瘀、毒等形成并存。《黄帝内经·素问·经脉别论》记载:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精上归于肺,通调水道,下输膀胱,水精四布,五经并行。”《黄帝内经·素问·六节藏象论篇》云:“肾者,主蛰,封藏之本,精之处也。故《诸病源候论》曰:“水病无不由脾肾虚所为,脾肾虚,则水妄行,盈溢肌肤而令身体肿满。”消渴病日久,肾阴亏损,阴损气耗则肾气虚损,致气阴两虚,阴虚则脉道失于润泽,气虚则帅血无力运行,引起血行滞涩,导致肾络瘀滞,同时肾虚则封藏失司,尿中精微物质漏出形成蛋白尿<sup>[13]</sup>。《圣济总录》云:“消渴病久,肾气受伤,肾主水,肾虚衰,气化失常,开阖不利,水液聚体内而出现水肿。”脾虚则运化无权,脾气不升,谷气下流,精微下注。因此,临床治疗宜气阴同补、脾肾双顾、兼祛除病理产物。

丹芪益肾方中熟地黄补血滋润,益精填髓;黄芪、太子参合用发挥健脾温中,益气升阳,生津止渴,固摄精微之效;枸杞子可补肾益精,补血生津;玄参滋阴降火,清热解毒;山茱萸滋补肝肾,并能涩精,取

“肝肾同源”之意;杜仲益气助阳,于阳中求阴之意;丹参活血化瘀,疏通肾络;玉米须利湿除浊;黄连清除燥热;桃仁、泽泻活血化瘀利水;牛膝既能益肾活血,也可引诸药下行直达病所;诸药合用,共奏益气养阴、补肾健脾、活血化湿之功。

本组观察显示,治疗组患者治疗后血糖和血脂水平均低于对照组,提示丹芪益肾方可能具有促进糖 DN 患者糖脂代谢水平改善的作用。治疗组患者治疗后的气阴两虚夹瘀证症状评分均低于对照组,说明了丹芪益肾方可改善 DN 患者的中医症状。治疗后治疗组患者的肾功能指标血清 SCr, BUN, 24 h 尿中总蛋白, 24 h 尿清蛋白及尿  $\beta_2$ -MG 水平均明显低于对照组,提示了丹芪益肾方对 DN 患者的肾功能起到显著效果。治疗组临床总有效率为 88%, 优于对照组总有效率 73.33%, 提示了在还原型谷胱甘肽注射治疗的同时加服丹芪益肾方,对糖尿病肾病患者能起到更好的疗效。

DN 以微血管病变主要病理变化, TM 是血管内皮细胞表层糖蛋白, 通过与凝血酶结合促进蛋白 C 表达上调, 发挥抗凝效应, 是血管内皮细胞的关键保护蛋白, DN 患者的血管内皮细胞受损, 可溶性 TM 含量上调, 蛋白 C 活性下降, 其抗凝效应减弱, 抑制了机体的抗凝作用, 使血液处于高凝状态, 加重患者的内皮细胞损伤<sup>[14]</sup>。vWF 是由血管内皮细胞产生的糖蛋白, 通过介导血小板黏附于血管受损部位, 对血管内皮功能起到保护效应, 体内 vWF 含量提高可说明微血管病变发生<sup>[15]</sup>。ET 是机体内的缩血管肽物质, 组织缺氧或微循环障碍会加重血管内皮细胞损伤, ET 产生增加, 血管痉挛加重, 血管内皮功能进一步受损, 肾小球血管通透性增加<sup>[16]</sup>。文献报道 DN 患者体内的 TM, vWF 及 ET 水平升高, 提示 DN 患者血管内皮功能受损相对严重<sup>[6]</sup>。本组结果显示, 治疗后治疗组患者血清 TM, vWF, ET 水平均明显低于对照组, 说明了丹芪益肾方可改善糖尿病肾病患者的血管内皮功能。

IGF-1 和 IGF-2 为 IGFs 家族肽类激素, 两者均参与了 DN 的发病过程。研究发现, DN 患者体内的胰岛素样生长因子结合蛋白-1 增加, 可抑制 IGF-1 的活性, 作为一种代偿机制可增强胰岛素样生长因子结合蛋白-3 蛋白的水解效应, 为机体产生更多的 IGF-1<sup>[7]</sup>。此外, IGF-1 的结构与胰岛素相似, 具有促进细胞葡萄糖转运、促细胞分裂增殖等作用, 在人体内 IGF-1 的内分泌、旁分泌及自分泌异常是导致糖尿病患者微血管病变形成的主因<sup>[17]</sup>。IGF-2 参与

人体的血管重构、细胞增殖的作用,IGF-2 通过介导机体的肾内基质金属蛋白酶及其组织抑制物的异常变化,促进IV型胶原的分解、迁移,加重肾脏重构<sup>[18]</sup>。文献报道IGF-2与DN患者的24h尿蛋白,BUN等肾功能指标呈明显正相关,是反映DN患者病理损伤的重要有效指标<sup>[19]</sup>。本组检测显示,治疗后治疗组患者尿中IGF-1,IGF-2水平均明显低于对照组,说明了丹芪益肾方可能通过改善DN患者的IGF-1和IGF-2水平,从而发挥其治疗作用。

综上所述,在常规治疗基础上加用丹芪益肾方可促进DN患者气阴两虚夹瘀证症状及肾功能改善,提高临床疗效,抑制患者体内IGF-1和IGF-2水平,从而调节患者体内TM,vWF,ET即改善血管内皮功能,发挥相应治疗效果。

#### [参考文献]

[1] 胡俊华,杨朔,王亚娟,等.加味地黄汤联合缬沙坦片治疗早期糖尿病肾病的临床疗效观察[J].中华全科医师杂志,2017,16(7):545-547.

[2] 李明初,廖长琦,谢守勇.血栓通对早、中期糖尿病肾病患者ACR,肝功能及血脂代谢的影响[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(19):178-181.

[3] 李建平,马艳华,武宁,等.丹芪益肾方联合贝那普利治疗早期糖尿病肾病临床研究[J].中国中医药信息杂志,2008,15(10):66-67.

[4] 王莉.丹芪益肾汤治疗糖尿病肾病蛋白尿的疗效观察[J].糖尿病新世界,2015,3(20):10-11.

[5] 胡建萍.丹芪益肾汤治疗糖尿病性肾病疗效观察[J].北京中医药,2001,20(5):16-17.

[6] 陈士卉,陈光艳,纪书成.血必净注射液对糖尿病肾病患者凝血纤溶系统及血管内皮功能的影响[J].重庆医学,2017,46(19):2707-2710.

[7] LI X, WU T T, CHEN J, et al. Elevated expression levels of serum insulin-like growth factor-1, tumor necrosis factor- $\alpha$  and vascular endothelial growth factor 165 might exacerbate type 2 diabetic nephropathy[J]. J Diabetes Investig, 2017, 8(1):108-114.

[8] 刘海波.血管内皮生长因子在糖尿病眼部并发症发生、发展中的作用及其与血清胰岛素样生长因子之间的关系分析[J].中华临床医师杂志:电子版, 2015, 9(16):3130-3132.

[9] 黎磊石,刘志红.中国肾脏病学[M].北京:人民军医出版社,2008:640.

[10] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J].中华内分泌代谢杂志,2014,30(10):899-907.

[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] 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.

[13] 韩晶晶,陈霞波,龚文波,等.参芪地黄汤联合缬沙坦治疗早期气阴两虚型糖尿病肾病的临床疗效观察[J].中华中医药学刊,2015,33(4):986-990.

[14] Bijkerk R, Duijs J M, Khairoun M, et al. Circulating microRNAs associate with diabetic nephropathy and systemic microvascular damage and normalize after simultaneous pancreas-kidney transplantation[J]. Am J Transplant, 2015, 15(4):1081-1090.

[15] Dhanesha N, Doddapattar P, Chorawala M R, et al. ADAMTS13 retards progression of diabetic nephropathy by inhibiting intrarenal thrombosis in mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37(7):1332-1338.

[16] Gagliardini E, Zoja C, Benigni A. Et and diabetic nephropathy: preclinical and clinical studies[J]. Semin Nephrol, 2015, 35(2):188-196.

[17] Kumar P A, Brosius F C, Menon R K. The glomerular podocyte as a target of growth hormone action: implications for the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. Curr Diabetes Rev, 2011, 7(1):50-55.

[18] Hiden U, Lassance L, Tabrizi N G, et al. Fetal insulin and IGF-II contribute to gestational diabetes mellitus (GDM)-associated up-regulation of membrane-type matrix metalloproteinase 1 (MT1-MMP) in the human fetoplacental endothelium[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(10):3613-3621.

[19] 贾朋伟,王阿静.血清IGF-2及IGFBP-2与糖尿病肾病进展指标的相关性[J].昆明医科大学学报,2015,36(5):82-84.

[责任编辑 何希荣]