

健脾益肾祛瘀汤治疗早期糖尿病肾病 40 例

魏海霞^{1*}, 荆长军¹, 刘天易²

(1. 桓台市中医院, 山东 桓台 256400; 2. 山东中医药大学附属医院, 济南 250000)

[摘要] **目的:**探讨健脾益肾祛瘀汤治疗早期糖尿病肾病(DN)的疗效及对血清炎症因子的影响。**方法:**将符合研究条件的 80 例患者,随机按数字表法分为对照组和研究组各 40 例。对照组服用替米沙坦片,40 mg/次,1 次/d。研究组在对照组治疗的基础上加用健脾益肾祛瘀汤,1 剂/d。两组疗程均为 3 个月。记录治疗前治疗后 24 h 尿微量白蛋白排泄率(UAER),血清肌酐(SCr),尿素氮(BUN),24 h 尿蛋白定量(24 h UPQ),尿微量白蛋白与肌酐的比值(ACR)和胱抑素 C(CysC);进行脾肾不足,血瘀阻络证评分;检测治疗前后高敏 C-反应蛋白(hs-CRP),白介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子(TNF- α)水平。**结果:**研究组临床疗效总有效率为 75%,对照组为 52.5%,研究组高于对照组($P < 0.05$);治疗后研究组 SCr,BUN,24 h UPQ,UAER,ACR 和 CysC 均低于对照组($P < 0.01$);研究组在治疗后第 1,2,3 个月脾肾不足,血瘀阻络证评分均逐渐下降,并低于同期对照组($P < 0.01$);治疗后研究组脾肾不足,血瘀阻络证评分下降幅度多于对照组($P < 0.01$);研究组治疗后血清 hs-CRP,IL-6,TNF- α 均低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**在西医常规治疗的基础上,加用健脾益肾祛瘀汤能改善早期 DN 肾功能,减轻蛋白尿,降低肾小球滤过率,减轻临床症状,减轻炎症反应,临床疗效优于单纯的西医综合治疗措施。

[关键词] 糖尿病肾病;健脾益肾祛瘀汤;肾功能

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)18-0183-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015180183

Effect of Jianpi Yishen Quyu Decoction in Treating 40 Cases with Diabetic Nephropathy WEI Hai-xia^{1*}, JING Chang-jun¹, LIU Tian-yi² (1. Huantai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Huantai 256400, China; 2. The Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250000, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the clinical efficacy of Jianpi Yishen Quyu decoction in treating diabetic nephropathy (DN) and its effect on serum levels of inflammatory factors. **Method:** Eighty patients were randomly divided into control group (40 cases) and research group (40 cases) by random number table. Patients in control group took telmisartan tablets, 40 mg/time, 1 time/day. In addition to the therapy of control group, patients in research group were given Jianpi Yishen Quyu decoction, 1 dose/day. Treatment courses in two groups lasted for 3 months. Before and after treatment, 24-hour urine protein quantitation (24 h UPQ), ratio of microalbuminuria and creatinine (ACR) and cystatin C (CysC) were recorded. And spleen and kidney deficiency and blood stasis blocking collaterals were scored. Levels of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were detected. **Result:** Total effective rate in research group was 75%, which was superior to 52.5% of control group ($P < 0.05$). After the treatment, the SCr, BUN, 24 h UPQ, UAER, ACR and CysC in the research group were inferior to these in control group ($P < 0.01$). The scores of spleen and kidney deficiency and blood stasis and collateral blocking symptoms in research group reduced to below these in control group at the first, second and third months after the treatment ($P < 0.01$). The scores of spleen and kidney deficiency and blood stasis and collateral blocking in research group decreased faster than that in control group after treatment ($P < 0.01$). Levels of serum hs-CRP, IL-6, TNF- α in research group were lower than these standards in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** In addition to the conventional western medicine therapy, Jianpi Yishen Quyu decoction can be administered to improve DN renal function at early stage, reduce albuminuria and glomerular filtration rate, relieve the clinical symptoms and inflammation reaction. Its clinical

[收稿日期] 20150126(129)

[基金项目] 山东省科技发展计划项目(20130616)

[通讯作者] * 魏海霞,副主任中医师,从事肾内科临床工作,Tel:13589578022,E-mail:sdhtwhx@163.com

curative effect is superior to that of simple western medicine treatment measures.

[Key words] diabetic nephropathy; Jianpi Yishen Quyu decoction; renal function

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是临床常见的糖尿病微血管合并症,具有发病率高,病情进展迅速,预后不良等特点,病情不断进展致终末期肾病(ESRD),是造成糖尿病患者死亡的重要危险因素^[1]。研究认为 DN 患者一旦进入临床蛋白尿期,其肾损害难以逆转,直至发展为 ESRD,目前,临床尚无特效西药可有效阻止 DN 的进展^[2]。

中医学者将 DN 归为“消肾”范畴,认为其初期病机为气阴两虚,肾络瘀阻,精微渗漏,病情进展致脾肾阳虚,水湿潴留,后期则肾体劳衰,肾用失司,浊毒内停^[3]。近年来的研究显示中医药在逆转早期肾损害等方面有独特优势,是近年来研究的热点。健脾益肾祛瘀汤是笔者临床治疗早期 DN 的经验方,具有益气健脾,化瘀通络之功。DN 的发生、发展与肾血流动力学改变、氧化应激、葡萄糖代谢紊乱、慢性炎症反应等多种因素相关,其中慢性炎症反应,如白细胞介素、肿瘤坏死因子(TNF- α)等炎症因子在肾间质纤维化和肾小球硬化中起着关键作用^[4]。本研究笔者观察了健脾益肾祛瘀汤对早期糖尿病肾病(即 CKD 2~3 期)防治作用,并从炎症反应方面探讨了其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 6 月—2014 年 6 月桓台市中医院和山东中医药大学附属医院肾病科收治的符合研究条件的患者共 87 例,其中完成研究者共计 80 例。所有患者随机按数字表法分为对照组和研究组各 40 例。对照组男 24 例,女 16 例,年龄 40~68 岁,平均(46.5 \pm 8.9)岁;糖尿病病程 5~10 年,平均(6.6 \pm 2.7)年;CKD 分期 II 期 28 例,III 期 12 例。研究组男 22 例,女 18 例,年龄 44~70 岁,平均(47.1 \pm 10.2)岁;糖尿病病程 5~12 年,平均(6.9 \pm 2.5)年;CKD 分期 II 期 25 例,III 期 15 例。两组患者在性别、年龄、病程等方面比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 糖尿病肾病诊断标准依据 WHO 诊断分类标准(1999)及中国 2 型糖尿病防治指南^[6]。II 期:间断出现微量白蛋白尿(UAER < 20 $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ 或 30 $\text{mg}\cdot 24\text{h}^{-1}$),病检肾小球基底膜轻度增厚及系膜基质轻度增宽;III 期:早期糖尿病肾病期,持续微量白蛋白尿(UAER 为 20~200 $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ 或 30~300 $\text{mg}\cdot 24\text{h}^{-1}$),病检肾小球基底膜增厚及

系膜基质增宽明显。脾肾不足,血瘀阻络辨证参照《中国新药临床研究指导原则》进行。

1.3 纳入标准 ①符合糖尿病肾病诊断标准,临床分期为 II 期和 III 期者;②符合脾肾不足,血瘀阻络辨证者;③年龄 40~70 岁;④取得患者知情同意者。

1.4 排除标准 ①合并严重心、脑、肺等重要器官功能不全者;②合并心脑血管及神经系统疾病者;③合并严重感染及影响肾功能因素不能纠正者;④ I 型糖尿病所致早期肾损害;高血压性肾损害、急性慢性肾小球肾炎、尿路感染及其他原发和继发性肾脏疾病;⑤妊娠或哺乳期妇女。

1.5 治疗方法 对照组采用西医综合干预方案,胰岛素或口服降糖药物控制;控制患者饮食低盐(2~3) $\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$,低蛋白饮食(0.6~0.8) $\text{kg}\cdot\text{d}^{-1}$,依据患者个人情况,注意控制钾、磷饮食及热量的补充,CDK 3 期患者加用复方 α -酮酸(北京费森尤斯卡比医药有限公司,国药准字 H20111442),2.52 $\text{g}/\text{次}$,3 次/d;替米沙坦片(上海现代制药股份有限公司,国药准字 H20061199),40 $\text{mg}/\text{次}$,1 次/d。研究组在对照组治疗的基础上采用健脾益肾祛瘀汤内服,基本药物组成:黄芪 30 g ,党参 15 g ,淫羊藿 15 g ,补骨脂 15 g ,苍术 15 g ,酒大黄 15 g ,水蛭 3 g ,川芎 10 g ,桃仁 15 g ,芡实 20 g ,金樱子 20 g ,益母草 20 g 。1 剂/d,常规水煎煮,分 2 次服用。两组疗程均为 3 个月。

1.6 观察指标 ①检测肾功能指标,记录患者治疗前、治疗后 24 h 尿微量白蛋白排泄率(UAER),血清肌酐(SCr),尿素氮(BUN),24 h 尿蛋白定量(24 h UPQ),尿微量白蛋白与肌酐的比值(ACR)和胱抑素 C(CysC)。②脾肾不足,血瘀阻络证评分,包括小便频数或清长,或浑浊如脂膏,腰膝酸软、面色苍白或晦暗、疲倦乏力、嗜卧懒动、纳差等证,其评分标准参照《中药新药临床研究指导原则》,根据无、轻、中、重 4 级,分别记录 0,2,4,6 分,治疗前、治疗后 1,2,3 月各进行 1 次评价。③炎症因子的检测,高敏 C-反应的(hs-CRP),白介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子(TNF- α)采用及酶联免疫吸附法检测,试剂盒由上海深科科技生物公司提供。

1.7 疗效标准 参照“糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准”^[7]。显效:临床症状消失;尿白蛋白排泄率降至正常或下降 1/2 以上,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;尿白蛋白排泄率下降,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。

1.8 统计学处理 采用 SPSS 15.0 统计分析软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 研究组临床疗效总有效率为 75%,对照组为 52.5%,研究组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者治疗前后理化指标变化情况比较 治疗后两组 SCr, BUN, 24 h UPQ, UAER, ACR 和 CysC

表 2 两组患者治疗前后理化指标变化情况比较($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 2 Comparison of change of physical and chemical indicators in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	时间	BUN	SCr	24 h UPQ	UAER	ACR	CysC
		/mmol·L ⁻¹	/μmol·L ⁻¹	/mg·24 h ⁻¹	/mg·24 h ⁻¹		/mg·L ⁻¹
对照	治疗前	8.25 ± 1.33	128.1 ± 27.1	378.4 ± 67.3	215.7 ± 54.6	187.2 ± 50.1	2.25 ± 0.38
	治疗后	7.71 ± 0.89 ¹⁾	102.5 ± 18.3 ¹⁾	291.3 ± 58.2 ¹⁾	147.3 ± 40.2 ¹⁾	141.6 ± 43.8 ¹⁾	1.76 ± 0.31 ¹⁾
研究	治疗前	8.43 ± 1.27	124.9 ± 24.8	383.6 ± 72.1	208.9 ± 48.7	190.8 ± 47.7	2.23 ± 0.41
	治疗后	7.10 ± 0.98 ^{1,2)}	88.3 ± 17.4 ^{1,2)}	245.4 ± 66.4 ^{1,2)}	103.6 ± 39.2 ^{1,2)}	109.1 ± 35.8 ^{1,2)}	1.30 ± 0.33 ^{1,2)}

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

表 3 两组不同时点脾肾不足,血瘀阻络证评分比较($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 3 Comparison of scores of spleen and kidney deficiency and blood stasis blocking collaterals in two groups at different point of time ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	治疗前	治疗后			治疗前后差值
		1 月	2 月	3 月	
对照	24.63 ± 5.17	23.18 ± 5.25	18.59 ± 4.72 ¹⁾	13.86 ± 3.95 ¹⁾	11.63 ± 4.76
研究	25.37 ± 5.65	21.46 ± 5.06 ¹⁾	14.63 ± 4.51 ^{1,2)}	8.76 ± 3.07 ^{1,2)}	17.49 ± 4.86 ²⁾

注:与前一时点比较¹⁾ $P < 0.01$;与同期对照组比较²⁾ $P < 0.01$ 。

2.4 两组治疗前后血清 hs-CRP, IL-6, TNF-α 水平比较 治疗后两组血清 hs-CRP, IL-6, TNF-α 水平均比治疗前明显下降($P < 0.01$),研究组治疗后血清均低于对照组($P < 0.01$),见表 4。

3 讨论

近年来国外研究显示 DN 已成为终末期肾病的首要病因,患者病情进展迅速,一旦进入 IV 期便无可逆转,致死率高^[8]。其病理特点以肾小球系膜区为主的细胞外基质(ECM)在肾小球、肾小管内沉积,使肾小球基底膜弥漫增厚、肾小球肥大及系膜增生等,最终可造成肾小球硬化。目前,在 DN 发病早中期,西医常采用控制血压、血糖,纠正糖尿病早期的肾小球“三高”状态等对症治疗方案,但疗效一般,

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical effect in two groups

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	6	15	19	52.5
研究	15	15	10	75.0 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

均比治疗前明显降低($P < 0.01$),治疗后研究组均低于对照组($P < 0.01$),见表 2。

2.3 两组不同时点脾肾不足,血瘀阻络证评分比较

治疗后第 2,3 个月,对照组脾肾不足,血瘀阻络证评分较治疗前下降($P < 0.01$),研究组在治疗后第 1,2,3 个月评分均逐渐下降,并低于同期对照组($P < 0.01$);治疗后研究组脾肾不足,血瘀阻络证评分下降幅度多于对照组($P < 0.01$),见表 3。

表 4 两组治疗前后血清 hs-CRP, IL-6, TNF-α 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 4 Comparison of levels of hs-CRP, IL-6, TNF-α in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	时间	hs-CRP	IL-6	TNF-α
		/mg·L ⁻¹	/μg·L ⁻¹	/μg·L ⁻¹
对照	治疗前	9.47 ± 1.82	51.24 ± 6.71	2.51 ± 0.46
	治疗后	8.08 ± 1.45 ¹⁾	42.53 ± 5.69 ¹⁾	2.07 ± 0.39 ¹⁾
研究	治疗前	9.38 ± 1.77	49.86 ± 6.59	2.47 ± 0.44
	治疗后	7.14 ± 0.96 ^{1,2)}	34.75 ± 4.63 ^{1,2)}	1.67 ± 0.37 ^{1,2)}

不能有效抑制病情发生及发展^[9]。

中医学认为消渴病机是阴虚燥热,日久则燥热之邪耗气伤津,渐及脾肾,脾失健运,肾失纳藏,痰

浊、瘀血内生,痰瘀互结,湿浊毒邪内侵,阻滞肾络,因虚致实;痰瘀邪毒阻滞脉络,耗伤正气,因实致虚,虚实错杂,病情迁延难愈。瘀和痰是消渴日久的病理产生,更是消渴肾加重的病理因素^[3,10]。研究显示中药能改善肾脏血液动力学缓解肾小球的超滤状态,保护肾小球内皮细胞改善肾小球滤过性,改善肾小球滤过屏障,干预足细胞病变,对肾小球系膜细胞的保护作用等等,从而对肾功能具有一定的保护作用^[11]。中医药治疗对预防和延缓DN的发展有显著且确切的疗效,因此积极研究早期DN病因病机,寻求延缓、逆转早期DN的有效中医治疗方法,具有重要意义^[12]。

本组健脾益肾祛瘀汤以黄芪、党参补脾益气,运脾化湿,淫羊藿、补骨脂补肾助阳,温脾化浊,苍术燥湿健脾化浊,酒制大黄缓泻浊积、活血化瘀,水蛭活血通络,川芎、桃仁活血散瘀,益母草活血利水消肿,芡实、金樱子益肾固精。全方标本兼顾,共奏健脾益肾,补气助阳,化湿散瘀,固精之功。本研究显示,在西医常规综合干预措施的基础上,采用健脾益肾祛瘀汤内服治疗早期DN后,患者SCr, BUN, 24 h UPQ, UAER, CysC 和 ACR 均低于对照组,患者在治疗后第1,2,3个月脾肾不足,血瘀阻络证评分均逐渐下降,并低于同期对照组,提示了健脾益肾祛瘀汤的使用改善了肾功能,减轻了蛋白尿,降低肾小球滤过率减轻了临床症状,提高了临床疗效。

炎症反应在糖尿病肾病的发展中起到重要作用,炎症信号通路在糖尿病肾病中起着主要作用, TNF- α 能促进活性氧产生、诱导细胞损伤以及提高内皮细胞通透,与尿蛋白排泄率密切相关,其过度表达参与了肾小球局部微血管通透性改变,促进了白蛋白尿的产生,与DN关系密切。在糖尿病微血管病变中hs-CRP直接与了血管内膜损伤,可导致内皮细胞缺血缺氧、毛细血管痉挛、微循环发生障碍,在有蛋白尿的糖尿病患者,其hs-CRP水平明显升高,且随蛋白尿量的增加而增加^[13]。IL-6能促进系膜增殖、肾小球肥大、纤连蛋白产生以及提高内皮细胞通透性,在DN组患者IL-6显著升高,且与蛋白尿相关^[5,14]。本研究显示健脾益肾祛瘀汤能降低早期DN患者血清hs-CRP,IL-6和TNF- α 水平,提示了健脾益肾祛瘀汤能抑制患者早期炎症反应,从而延缓DN的进展。

综上,在西医常规治疗的基础上,加用健脾益肾

祛瘀汤能改善早期DN肾功能,减轻蛋白尿,降低肾小球滤过率,减轻临床症状,减轻炎症反应,临床疗效优于单纯的西医综合治疗措施。

[参考文献]

- [1] 欧娇英, 高建东. 健脾益肾化浊祛瘀方治疗糖尿病肾病CKD2~3期的临床观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014(11): 973-975.
- [2] Anand G, Vasanthakumar R, Mohan V, et al. Increased IL-12 and decreased IL-33 serum levels are associated with increased Th1 and suppressed Th2 cytokine profile in patients with diabetic nephropathy (CURES-134) [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(11): 8008-8015.
- [3] 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] 张巍, 于为民, 任小军, 等. 糖尿病肾病的炎症反应[J]. 中国现代医生, 2014, 52(9): 157-160.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2010: 37-48.
- [7] 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.
- [8] Maheshwari R A, Balaraman R, Sen A K, et al. Effect of coenzyme Q10 alone and its combination with metformin on streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic nephropathy in rats [J]. Indian J Pharmacol, 2014, 46(6): 627-632.
- [9] Li H, Feng S, Zhang G, et al. Correlation of lower concentrations of hydrogen sulfide with atherosclerosis in chronic hemodialysis patients with diabetic nephropathy [J]. Blood Purif, 2014, 38(3,4): 188-194.
- [10] 张宝珍, 张凯, 李巍, 等. 中医药治疗糖尿病肾病的临床研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2014(7): 793-796.
- [11] 陈曦, 汪永忠, 段贤春, 等. 中药有效成分防治糖尿病肾病的实验研究进展[J]. 安徽医药, 2013, 17(9): 1461-1463.
- [12] 毛志敏, 黄燕如, 万毅刚, 等. 糖尿病肾病肾组织氧化应激的调控机制及中药的干预作用[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(19): 3707-3712.
- [13] 彭涛, 彭利, 滕青枚, 等. 滋肾活血方对气阴两虚兼血瘀型糖尿病肾病III期患者TNF- α 、hs-CRP的影响[J]. 中医学报, 2015, 30(1): 32-34.
- [14] 梁艳玲, 祝开思, 赵蕾, 等. 不同阶段糖尿病肾病患者血清超敏C反应蛋白、白细胞介素-6水平的研究[J]. 中国民康医学, 2015, 27(2): 1-3.

[责任编辑 何希荣]