

# 养生益肾汤对早期糖尿病肾病气阴两虚证的防治研究

白云<sup>\*</sup>, 谢明映, 黄波铃, 邓政  
(贺州市中医医院, 广西贺州 542899)

**[摘要]** **目的:**探讨养生益肾汤对早期糖尿病肾病(DN)气阴两虚证病情延缓作用及对血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ), 转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ ), 血小板源生长因子(PDGF)和血管内皮生长因子(VEGF)水平的影响。**方法:**170例患者区组随机化按数字表法分为西医组和中西医结合组各85例。西医组给予生活方式指导;控制血糖和降压,纠正脂质代谢紊乱;厄贝沙坦片,1片/d,内服。中西医结合组在西医组治疗的基础上加用养生益肾汤,1剂/d。两组疗程均为6个月,并进行18个月随访。记录24个月内由DNⅢ期发展为DNⅣ期和肌酐(SCr)升高1倍等终点事件的发生情况;检测尿白蛋白排泄率(UAER), 肌酐(SCr),空腹血糖(FBG),糖化血红蛋白(HbA1c),血脂包括胆固醇(TC),甘油三酯(TG),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)检测和尿微量白蛋白与肌酐的比值(ACR)等指标,进行气阴两虚证评分,检测治疗前后TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ ,PDGF和VEGF水平。**结果:**经Ridit分析,中西医结合组患者的临床疗效优于西医组( $P < 0.05$ );中西医结合组终点事件的发生率为7.41%,低于西医组的19.51%( $\chi^2 = 5.113, P < 0.05$ );在治疗后3个月时,中西医结合组ACR较治疗前下降,并低于同期西医组水平( $P < 0.05$ );在治疗后6个月时,中西医结合组UAER,SCr,ACR,HbA1c,LDL-C均低于同期西医组水平( $P < 0.05$ ),HDL-C则高于同期西医组水平( $P < 0.05$ );中西医结合组在治疗后3个月和6个月时气阴两虚证评分均低于西医组( $P < 0.05$ );治疗后中西医结合组后TNF- $\alpha$ ,TGF- $\beta$ ,PDGF和VEGF水平均低于西医组( $P < 0.01$ )。**结论:**采用养生益肾汤配合西医常规干预方法对早期DN进行防治,能保护患者的肾功能,对DN病情起到延缓作用,降低终点事件的发生率,其作用机制可能与下调TNF- $\alpha$ ,TGF- $\beta$ ,PDGF和VEGF等细胞炎症因子水平有关。

**[关键词]** 早期糖尿病肾病; 气阴两虚证; 养生益肾汤; 终点事件; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 转化生长因子- $\beta$ ; 血小板源生长因子; 血管内皮生长因子

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)02-0169-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017020169

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20161107.1508.036.html>

**[网络出版时间]** 2016-11-07 15:08

## Preventive and Therapeutic Effect of Yangsheng Yishen Decoction on Early Staged Diabetic Nephropathy (DN) with Deficiency of Both Qi and Yin

BAI Yun<sup>\*</sup>, XIE Ming-ying, HUANG Bo-ling, DENG Zheng  
(Hezhou Hospital of Traditional Chinese Medicine of Guangxi, Hezhou 542899, China)

**[Abstract]** **Objective:** To discuss the clinical efficacy of Yangsheng Yishen decoction on delaying the disease for early staged diabetic nephropathy (DN) with deficiency of both Qi and Yin and observe its effects on levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), platelet derived growth factor (PDGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF). **Method:** One hundred and seventy patients were randomly divided into western medicine group (85 cases) and integrated Chinese and western medicine group (85 cases) by random number table. Patients in western medicine group received lifestyle guidance; controlled their blood glucose and blood pressure, corrected lipid metabolism disorders; took Irbesartan tablets, 1 tablet/day. Based on the treatment in western medicine group, patients in integrated Chinese and western medicine group

**[收稿日期]** 20160516(115)

**[基金项目]** 广西壮族自治区中医药管理局科技计划项目(WS201303)

**[通讯作者]** <sup>\*</sup>白云, 硕士, 副主任医师, 从事中西医结合治疗糖尿病临床工作, Tel:13978407367, E-mail:1834912015@qq.com

added Yangsheng Yishen decoction, 1 dose/day. The treatment course was 6 months for both groups, and the patients were followed up for 18 months. Outcome events during 24 months were recorded, such as development of DN stage III into DN stage IV, and increase of creatinine (SCr) by 1 fold. Levels of urinary albumin excretion rate (UAER), serum creatinine (SCr), fasting blood-glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), serum creatinine (SCr), fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), blood lipids Include cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and urinary albumin / creatinine ratio (ACR) were detected. Scores of deficiency of both Qi and Yin were graded; the levels of TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , PDGF and VEGF were detected. **Result:** Redit analysis showed that the clinical efficacy in integrated Chinese and western medicine group was superior to that in western medicine group ( $P < 0.05$ ). Occurrence rate of outcome events in integrated Chinese and western medicine group was 7.41%, lower than 19.51% in western medicine group ( $\chi^2 = 5.113, P < 0.05$ ). At the 3<sup>th</sup> month after treatment, ACR in integrated Chinese and western medicine group was decreased and was lower than that in control group at the same period ( $P < 0.05$ ). At the 6<sup>th</sup> month after treatment, levels of UAER, SCr, ACR, HbA1c and LDL-C in integrated Chinese and western medicine group were all lower than those in western medicine group ( $P < 0.05$ ), but the level of HDL-C was higher than that in western medicine group ( $P < 0.05$ ). Scores of deficiency of both Qi and Yin in integrated Chinese and western medicine group were lower than those in western medicine group at the 3<sup>th</sup> and 6<sup>th</sup> month after treatment ( $P < 0.05$ ). Levels of TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , PDGF and VEGF were lower than those in western medicine group after treatment. **Conclusion:** Yangsheng Yishen decoction combined with conventional western medicine treatment can protect renal function and delay state of an illness, and reduce the incidence of outcome events in early staged DN, and its mechanism of action may be associated with reducing levels of TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , PDGF and VEGF.

**[Key words]** early staged diabetic nephropathy; deficiency of both Qi and Yin; Yangsheng Yishen decoction; outcome event; tumor necrosis factor- $\alpha$ ; transforming growth factor- $\beta$ ; platelet derived growth factor; vascular endothelial growth factor

糖尿病患者中肾脏病 (diabetic nephropathy, DN) 的发病率为 6.5% ~ 42%。DN 是最主要的微血管并发症之一,也是导致终末期肾病 (end stage renal disease, ESRD) 的主要病因<sup>[1]</sup>。早期 DN 肾损伤具有可逆性,一旦进入显性蛋白尿,则肾损害具有不可逆性,因此应早期筛选 DN,采取积极有效的措施,以减少或延缓大量蛋白尿的发生,延缓 DN 的进展。现代医学在治疗糖尿病上取得了巨大成就,但在控制 DN 的发生发展上并无特效方法,临床上主要采取控制血糖、积极治疗高血压、减少尿白蛋白、调节血脂等措施,可延缓 DN 的进展,但不能逆转这一病变<sup>[2]</sup>。

中医学重视治病求本,近年来中医药在 DN 的防治作用越来越受到医学研究者的重视,中药活性成分、中成药等对降低尿白蛋白及改善肾功能有一定的疗效,已经写进了糖尿病肾病防治专家共识<sup>[3]</sup>。近年来中医药单独使用或联合西医治疗早期 DN 显示了独特的疗效与优势,积累了较丰富的经验。中医认为本病因消渴日久则气阴两虚,脾肾

两伤,脾气虚弱,运化失职,水谷精微不能输布,肾阴亏损,固摄封藏失职,导致精微下注而成为本病<sup>[4]</sup>。养生益肾汤是笔者根据早期 DN 的病机特点,由六味地黄丸为基础加减而成的临床验方,具有滋补肝肾,益气养阴,化湿活血等功效,笔者从“治未病”的思想出发,采用随机、对照、前瞻性的研究方法,评价了养生益肾汤配合西医常规疗法对早期 DN 的防治作用,并从细胞因子方面探讨了其可能的作用机制。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究共选取 2012 年 1 月—2013 年 12 月在广西贺州市中医医院肾内科门诊及住院的早期 DN 患者 170 例,区组随机化按数字表法分为养生益肾汤联合西医药组 (中西医结合组) 和西药厄贝沙坦组 (西医组) 各 85 例。方案获得广西贺州市中医医院伦理委员会批准并全程跟踪。在观察期间西医组有 1 例患者未按规定服用药物,1 例患者服用其他中药,1 例患者罹患肿瘤退出研究,实际完成 82 例。中西医结合组有 4 例未按规定服用药物,完成 81 例。中西医结合组中男 47 例,女 34 例;

年龄41~72岁,平均(57.7±12.6)岁;DN病程3~21个月,平均(9.4±7.2)个月;西医组中男48例,女34例;年龄40~72岁,平均(57.5±13.1)岁;DN病程3~19个月,平均(8.9±7.0)个月。两组患者年龄、性别、病程等基线资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** 参照《中国糖尿病防治指南》<sup>[5]</sup>制定标准。有明确的糖尿病病史,早期DN即DNⅢ期:6个月内连续2次尿白蛋白排泄率(UAER) $>20\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ 或 $30\sim 300\text{mg}\cdot(24\text{h})^{-1}$ 。

**1.2.2 气阴两虚证辨证标准** 参照《糖尿病肾病诊断·辨证分型及疗效评定标准(试行方案)》<sup>[6]</sup>制定标准。主证为倦怠乏力,心悸气短,头晕耳鸣,自汗、盗汗;次证为面色晄白,心烦失眠,遗精早泄,口渴喜饮;舌脉:舌淡红、少苔或花剥,脉濡细或细数无力。主证3项结合次证2项即可确诊。

**1.3 纳入标准** ①符合DNⅢ期的诊断;②符合气阴两虚证辨证者;③年龄18~75岁,男女不限;④本研究经本院医学伦理委员会批准;⑤患者同意接受随访,并签署知情同意书。

**1.4 排除标准** ①I型糖尿病患者;②其他原因如高血压导致的继发性肾损害者;③糖尿病合并急性并发症者;④身体及心理状态(婴幼儿、未成年人、高龄人、精神病、病情危笃或疾病晚期)不适合参加本研究者;⑤妊娠或哺乳期及近期有妊娠计划的妇女;⑥同期采用其他中药治疗,影响疗效判断者。

**1.5 治疗方法** 西医组治疗方案<sup>[3]</sup>,进行生活方式指导(包括饮食治疗、运动、戒酒、戒烟、控制体重等);控制血糖和降压,纠正脂质代谢紊乱。厄贝沙坦片(江苏恒瑞制药有限公司,国药准字H20000513),150mg/片,1片/d,口服。

中西医结合组在西医组干预的基础上加用养生益肾汤,药物组成:黄芪30g,山药15g,当归10g,熟地黄20g,巴戟天12g,补骨脂12g,枸杞子20g,墨旱莲20g,牛膝15g,泽泻12g,山茱萸10g,灵芝10g,萆薢15g。饮片统一由贺州市中医医院中药房提供并煎煮,将上药先加水约1200mL浸泡30min,武火煎煮10min,文火煎煮20min,每剂煎煮2次,取药液约300mL,分早晚2次温服,1剂/d。每2周进1次随访问。两组均连续治疗6个月,并进行18个月的随访。

**1.6 观察指标** ①病情进展情况记录24个月内患者由DNⅢ期发展为DNⅣ期[UAER $>300\text{mg}\cdot(24$

$\text{h})^{-1}$ 或尿蛋白定量 $>0.5\text{g}\cdot(24\text{h})^{-1}$ ]的例数,肌酐(SCr)升高1倍的患者。并以此为终点事件,计算终点事件的发生率。②气阴两虚证评分,参照《中药新药临床研究指导原则》,采取症状积分法,按轻重分4个等级,无症状0分,轻度1分,中度2分,重度3分。于治疗前、治疗后3个月和6个月各评价1次。③生化指标测定,UAER,血肌酐(SCr),空腹血糖(FBG),糖化血红蛋白(HbA1c),血脂[胆固醇(TC),甘油三酯(TG),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]和尿微量白蛋白与肌酐的比值(ACR),采用全自动生化分析仪测定(AU640型奥林巴斯公司),于治疗前、治疗后3个月和6个月各评价1次。④细胞炎症因子检测,包括肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ ),血小板源生长因子(PDGF)和血管内皮生长因子(VEGF),采用酶联免疫吸附法进行检测,试剂盒(南京建成生物科技公司,批号20150916),于治疗前和治疗结束时各检测1次。

**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(试行方案)》制定<sup>[6]</sup>。①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,血糖、糖化血红蛋白下降1/3或恢复正常,24h尿蛋白定量下降1/2以上;肾功能正常。②有效:临床症状较治疗前好转;尿白蛋白排泄率、血糖、糖化血红蛋白有所下降,但不足显效标准,24h尿蛋白定量较治疗前下降不到1/2;肾功能指标正常。③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** 数据分析采用SPSS 17.0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 $\chi^2$ 检验,等级资料采用Ridit分析,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** 经Ridit分析,中西医结合组患者的临床疗效优于西医组,比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),结果见图1。

**2.2 两组患者终点事件发生情况比较** 中西医结合组终点事件的发生率为7.41%,低于西医组的19.51%,经组间比较,差异亦有统计学意义( $\chi^2=5.113, P<0.05$ ),结果见表1。

**2.3 两组患者不同时点生化指标变化情况比较** 与治疗前相比较,西医组治疗后3个月时UAER, SCr, ACR, FBG有下降趋势,但经统计学处理,差异无统计学意义;治疗后3个月时,西医组

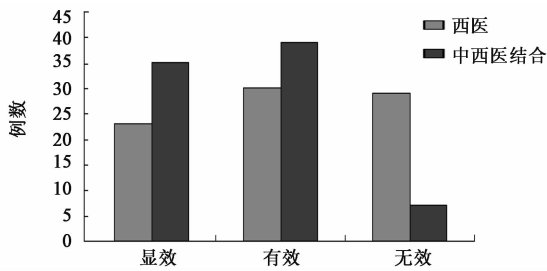


图 1 两组患者临床疗效比较

Fig. 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

表 1 两组患者终点事件发生情况比较

Table 1 Comparison of outcome events between two groups

组别	例数	进展为 DNIV 期 / 例	SCr 翻倍 / 例	发生率 / %
西医	82	11	5	19.51
中西医结合	81	5	1	7.41 <sup>1)</sup>

注:与西医组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ 。

HbA1c, TC, TG, LDL-C 均有下降, HDL-C 水平升高 ( $P < 0.05$ ); 治疗后 6 个月时, 西医组 UAER, SCr, ACR 均较治疗前升高, HbA1c, TC, TG 和 LDL-C 4 个指标继续下降, HDL-C 水平上升 ( $P < 0.05$ ), FBG 变

表 2 两组不同时点生化指标变化情况和中医证候评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of biochemical indexes and scores of traditional Chinese medicine syndrome in two groups at different time point ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	UAER / $\text{mg} \cdot (24 \text{ h})^{-1}$	SCr / $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	ACR / $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$	FBG / $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	HbA1c / %
西医	82	治疗前	158.7 ± 42.5	92.1 ± 27.8	121.8 ± 26.4	6.45 ± 0.86	8.15 ± 0.89
		疗后 3 个月	146.2 ± 34.6	103.5 ± 30.2	112.2 ± 31.7	6.20 ± 0.81	7.63 ± 0.76 <sup>1)</sup>
		疗后 6 个月	189.6 ± 55.3 <sup>1)</sup>	115.6 ± 33.4 <sup>1)</sup>	145.2 ± 45.8 <sup>1)</sup>	6.37 ± 0.75	7.68 ± 0.82 <sup>1)</sup>
中西医结合	81	治疗前	160.1 ± 47.3	90.6 ± 28.4	120.6 ± 30.5	6.39 ± 0.90	8.20 ± 1.01
		疗后 3 个月	137.5 ± 36.8 <sup>1)</sup>	86.5 ± 24.3	99.6 ± 25.3 <sup>1,2)</sup>	6.14 ± 0.78	7.42 ± 0.88 <sup>1)</sup>
		疗后 6 个月	168.6 ± 42.4 <sup>2)</sup>	95.3 ± 29.0 <sup>2)</sup>	124.6 ± 35.2 <sup>2)</sup>	6.22 ± 0.73	7.19 ± 0.84 <sup>1,2)</sup>

组别	例数	时间	TC / $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	TG / $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	HDL-C / $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	LDL-C / $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	中医证候评分 / 分
西医	82	治疗前	6.32 ± 0.97	2.57 ± 0.48	1.05 ± 0.29	4.51 ± 0.93	19.42 ± 2.76
		疗后 3 个月	5.83 ± 0.82 <sup>1)</sup>	2.25 ± 0.32 <sup>1)</sup>	1.22 ± 0.35 <sup>1)</sup>	3.76 ± 0.75 <sup>1)</sup>	15.36 ± 2.28 <sup>1)</sup>
		疗后 6 个月	5.49 ± 0.65 <sup>1)</sup>	1.92 ± 0.27 <sup>1)</sup>	1.28 ± 0.30 <sup>1)</sup>	3.38 ± 0.64 <sup>1)</sup>	11.12 ± 1.84 <sup>1)</sup>
中西医结合	81	治疗前	6.36 ± 1.02	2.61 ± 0.54	1.01 ± 0.36	4.57 ± 1.02	20.17 ± 2.95
		疗后 3 个月	5.72 ± 0.80 <sup>1)</sup>	2.18 ± 0.35 <sup>1)</sup>	1.29 ± 0.35 <sup>1)</sup>	3.57 ± 0.72 <sup>1)</sup>	10.65 ± 1.53 <sup>1,2)</sup>
		疗后 6 个月	5.23 ± 0.59 <sup>1)</sup>	1.85 ± 0.24 <sup>1)</sup>	1.46 ± 0.41 <sup>1,2)</sup>	2.92 ± 0.54 <sup>1,2)</sup>	4.92 ± 0.83 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与同期西医组比较<sup>2)</sup> $P < 0.05$ 。

2.5 两组患者治疗前后 TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , PDGF 和 VEGF 水平比较 与治疗前比较, 治疗后两组患者 TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , PDGF 和 VEGF 水平均明显下降

化无统计学意义。

在治疗后 3 个月时, 中西医结合组 UAER 较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ), 但与同期西医组比较, 差异无统计学意义; SCr 和 FPG 变化均无统计学意义; ACR 较治疗前下降, 并低于同期西医组水平 ( $P < 0.05$ ); HbA1c, TC, TG, LDL-C 均有下降, HDL-C 水平升高 ( $P < 0.05$ ), 但与同期西医组比较, 差异无统计学意义。治疗后 6 个月时, 中西医结合组 UAER, SCr 和 ACR 与治疗前相比较均有上升, 差异无统计学意义, 但均低于同期西医组水平 ( $P < 0.05$ ); HbA1c, LDL-C 水平继续下降, 并低于同期西医组水平 ( $P < 0.05$ ), HDL-C 则高于同期西医组水平, 差异亦有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); TC, TG 和 FBG 组间比较, 差异无统计学意义, 结果见表 2。

2.4 两组患者治疗前后中医证候评分比较 与治疗前比较, 治疗后 3 个月和 6 个月时, 两组患者气阴两虚证评分均持续下降 ( $P < 0.05$ ), 中西医结合组在治疗后 3 个月和 6 个月时, 气阴两虚证评分均低于西医组, 比较差异亦有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 结果见表 2。

( $P < 0.01$ ), 治疗后中西医结合组 TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , PDGF 和 VEGF 水平均低于西医组, 比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 结果见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , PDGF 和 VEGF 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	TNF- $\alpha$	TGF- $\beta$	PDGF	VEGF
西医	82	治疗前	171.7 $\pm$ 31.6	84.6 $\pm$ 9.7	987.3 $\pm$ 137.6	351.4 $\pm$ 40.2
		治疗后	138.4 $\pm$ 21.5 <sup>1)</sup>	51.3 $\pm$ 8.2 <sup>1)</sup>	746.4 $\pm$ 83.5 <sup>1)</sup>	301.2 $\pm$ 35.7
中西医结合	81	治疗前	169.1 $\pm$ 34.7	83.7 $\pm$ 9.2	1 021.8 $\pm$ 143.4	346.9 $\pm$ 42.2
		治疗后	106.2 $\pm$ 28.6 <sup>1,2)</sup>	43.5 $\pm$ 7.6 <sup>1,2)</sup>	665.3 $\pm$ 81.7 <sup>1,2)</sup>	250.4 $\pm$ 37.8 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ;与西医组治疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ 。

### 3 讨论

糖尿病肾病(DN)的确切发病机制至今尚未阐明,一般认为,它是有一定遗传背景以及在一些相关的获得性危险因子的参与下,在长期高血糖状态下通过启动许多细胞因子网络,最终造成肾脏及其他一些重要脏器的损害<sup>[7]</sup>。早期 DN 期以肾小球结节样病变和小动脉玻璃样变为病理特征,UAER 持续升高至 20 ~ 200  $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$  [30 ~ 300  $\text{mg} \cdot (24 \text{ h})^{-1}$ ] 范围,又称“持续微量白蛋白尿期”。由于 DN 患者机体存在非常复杂的代谢紊乱,发病机制尚未阐明,可能包括了糖、脂代谢紊乱,氧化应激,血流动力学改变,血管活性物质,细胞因子及遗传基因易感性等众多因素参与<sup>[8]</sup>,患者一旦出现持续性大量蛋白尿,病情往往不可逆转,直至终末期肾衰竭。

中医学中 DN 依据不同的临床症状,归属于“消渴”、“尿浊”、“水肿”、“消肾”、“虚劳”甚至“关格”等病症范畴。中医认为消渴日久,缠绵不愈,随着糖尿病发展至糖尿病肾病,其基本病机也从阴虚燥热发展为气阴两虚,且贯穿于疾病的始终,并逐渐出现阴损及阳的表现。病位主要在肾,病久损伤肾络,虚损脏腑以脾肾为主,形成瘀、痰、湿、毒病理因素等同时与虚并存的特点<sup>[9]</sup>。《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。”《圣济总录》曰:“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。”消渴日久,导致脾肾虚衰,脾虚则运化无权,不能运化水湿,肾虚则封藏和蒸腾气化不足,使水湿内停,水液代谢障碍而致水肿、蛋白尿等。

养生益肾汤由六味地黄丸为基础加减而成。方中黄芪味甘,性微温,补气升阳,益卫固表,利水消肿,为补气之要药,使气旺以促血行;熟地黄善滋补肾阴,填精益髓,为补肾阴之要药。古人谓之“大补五脏真阴”,“大补真水”。山茱萸补养肝肾,并能涩精,取“肝肾同源”之意;山药补脾益气、亦能固肾;墨旱莲补益肝肾、滋阴止血;枸杞子养肝滋肾;灵芝

补气化痰、滋肝健脾、养心安神;巴戟天、补骨脂补肾助阳、祛风除湿;当归补血、活血,润燥滑肠;牛膝补肝肾,活血逐瘀;草薢利湿分清去浊;泽泻利湿而泄肾浊。全方标本兼顾,阴阳同调,共奏滋补肝肾,益气养阴,补肾助阳,化湿活血之功。

厄贝沙坦片是血管紧张素 2 受体拮抗剂(ACR)的代表药物,能降低 DN 患者的血压,可降低肾小球内高压、高滤过、高灌注状态,改善肾小球滤过膜选择通透性,有助于减少蛋白尿;还能抑制系膜细胞增殖和基底蛋白产生,防止肾间质纤维化,有利于延缓 DN 病情的进展<sup>[10]</sup>。ACR 药物是目前西医防治 DN 的最主要药物。

本研究显示,在常规西医综合干预的基础上,加用养生益肾汤内服治疗后 3 个月,ACR 和气阴两虚证评分均低于西医组,提示了养生益肾汤的使用减轻了患者临床症状,减轻了早期肾功能的损伤。在治疗后 6 个月,中西医结合组 UAER, SCr, ACR, HbA1c, LDL-C 和气阴两虚证评分均低于西医组, HDL-C 则高于同期西医组水平,提示了养生益肾汤的使用能调节糖、脂代谢,减轻 DN 患者尿蛋白,减轻肾损伤,有利于延缓 DN 进展,起到了稳定病情的作用。

在 24 个月的观察随访期间中西医结合组终点事件的发生率为 7.41%, 低于西医组的 19.51%, 提示了养生益肾汤的使用保护了肾功能,对 DN 病情起到延缓了作用,具有重要的临床意义,但限于本研究只是单个中心研究,样本量小,需要多中心、大样本的数据进一步的证实。

DN 的发病机制反复,其中细胞炎症因子是研究和关注的热点之一。TNF- $\alpha$  参与与 DN 的发生和发展,能抑制血管内皮依赖性的舒张作用,引起肾小球细胞时间和剂量依赖性收缩作用,这些均导致肾小球血管收缩,使肾脏中血液动力学发生变化,肾小球滤过率下降<sup>[11]</sup>。同时研究还发现 TNF- $\alpha$  能够刺激趋化因子和 TGF- $\beta$  的释放<sup>[12]</sup>,而后者是肾纤维化

促动因子。TGF- $\beta$  是肾小球间质纤维化和肾小球硬化中的最关键细胞因子,在早期 DN 患者血清中显著升高,能过度调节肾小球内皮细胞、脏层上皮细胞和近曲小管上皮细胞的分化增殖,诱导细胞增生肥大;能破坏肾小球滤过屏障,使滤过膜通透性增加,造成尿清蛋白的排泄增多<sup>[13-14]</sup>。PDGF 可诱使单核巨噬细胞在肾脏组织的浸润,诱导肾小球系膜细胞和系膜基质过度增生,促进 ECM 积聚系膜外,致肾小球基底膜厚度增加,与 DN 病情程度密切相关<sup>[13]</sup>。VEGF 在早期 DN 患者血清中水平明显升高,且随着病程的进展逐渐升高,VEGF 可强烈地刺激内皮细胞分裂与增殖,增加内皮细胞通透性,促进细胞外基质堆积、内皮细胞增殖、迁移,在 DN 的病理过程中起着重要作用<sup>[15]</sup>。本研究显示治疗后中西医结合组 TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , PDGF 和 VEGF 水平均低于西医组,提示了养生益肾汤能下调这些细胞炎症因子水平,从而起到减轻或延缓 DN 病情。

综上,采用养生益肾汤配合西医常规干预方法对早期 DN 进行防治,能保护患者的肾功能,对 DN 病情起到延缓作用,降低终点事件的发生率,其作用机制可能与下调 TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , PDGF 和 VEGF 等细胞炎症因子水平有关。

#### [参考文献]

[ 1 ] Collins A J, Foley R N, Herzog C, et al. Us renal data system 2010 annual data report[J]. Am J Kidney Dis, 2011,57(S1):A8, e1-526.

[ 2 ] 李青,张惠敏,费宇彤,等. 中西医结合治疗糖尿病肾病多中心前瞻性队列研究[J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(3):317-321.

[ 3 ] 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.

[ 4 ] 胡钢. 早期糖尿病肾病的中医药治疗进展[J]. 湖北中医杂志,2015,37(5):77-78.

[ 5 ] 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南[M]. 北京:北京大学出版社,2005:10.

[ 6 ] 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):7-10.

[ 7 ] Kanwar Y S, SUN L, XIE P, et al. A glimpse of various pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy [J]. Annu Rev Pathol,2011,6(1):395-423.

[ 8 ] Osterholm A M, HE B, Pitkaniemi J, et al. Genome-wide scan for type 1 diabetic nephropathy in the finnish population reveals suggestive linkage to a single locus on chromosome 3q [J]. Kidney Int, 2007, 71 ( 2 ): 140-145.

[ 9 ] 苏克雷,朱垚,贾晓玮,等. 糖尿病肾病病名探源及病机述评[J]. 辽宁中医药大学学报,2012,14(1):88-90.

[ 10 ] 饶高峰,陈恩福,林海洋,等. 厄贝沙坦与苦碟子联合治疗早期糖尿病肾病的研究观察[J]. 中国临床药理学杂志,2013,29(10):739-741.

[ 11 ] 马海建,巫冠中. 糖尿病肾病发病分子机制[J]. 现代生物医学进展,2014,14(16):3184-3187.

[ 12 ] 陈攀,黄涛. 沙格列汀联合小剂量厄贝沙坦对 50 例早期糖尿病肾病患者血中 TNF- $\alpha$ , CRP, IL-6 及 TGF- $\beta_1$  水平的影响[J]. 华西药学杂志,2013,28(4):439-440.

[ 13 ] 陈栋,段文若,刘建滨,等. 2 型糖尿病肾病病人血清 TGF- $\beta_1$  和 PDGF-BB 水平与尿清蛋白排泄率相关性[J]. 青岛大学医学院学报,2011,47(5):450-452.

[ 14 ] 包慧兰,叶赏和,楼时先,等. 早期糖尿病肾病血清 HGF, Cys C 和 TGF- $\beta_1$  水平及平肾汤干预的影响[J]. 中国中药杂志,2014,39(6):1128-1131.

[ 15 ] 高从茱,周汝元. 血管内皮功能障碍与肺动脉高压[J]. 中国心血管病研究杂志,2006,4(12):947-949.

[责任编辑 何希荣]