

肾康宁胶囊对显性糖尿病肾病脾肾 气虚证病情进展的延缓作用

陈司汉¹, 柳尧^{2*}, 曾炎³, 阮凤¹

(1. 乐山职业技术学院, 四川 乐山 614000; 2. 云南省中医院, 昆明 650011;
3. 西南医科大学 附属中医医院, 四川 泸州 646000)

[摘要] **目的:**探讨肾康宁胶囊对显性糖尿病肾病(DKD)脾肾气虚证患者的临床疗效及对血清核转录因子- κ B(NF- κ B), 转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)和血小板源性生长因子(PDGF)水平的影响。**方法:**将138例患者采用区组随机,按数字表法分为对照组和观察组各69例。对照组口服替米沙坦片,1片/d,和口服阿托伐他汀钙片,10 mg·d⁻¹。观察组西药使用同对照组,并服用肾康宁胶囊,4粒/次,3次/d。两组疗程均为连续治疗24周或至V期,并进行24周随访。记录治疗期和随访期病情进展至V期的患者数量,或肌酐(SCr)翻倍等终点事件发生情况;检测治疗前后空腹血糖(FBG),糖化血红蛋白(HbA1c),尿素氮(BUN),血肌酐(SCr),血红蛋白(Hb),血浆白蛋白(ALB),24 h尿蛋白定量(24 h Upr),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;进行治疗前后脾肾气虚证评分;检测治疗前后TGF- β_1 , NF- κ B和PDGF水平。**结果:**观察组临床疗效有效率为78.26%,对照组为57.97%,观察组高于对照组($\chi^2 = 6.539, P < 0.05$);观察组中医证候评分有效率为85.51%,对照组为65.22%,观察组中医证候评分高于对照组($\chi^2 = 7.649, P < 0.01$);观察组终点事件发生率为15.94%,对照组为33.33%,观察组终点事件发生率低于对照组($\chi^2 = 5.619, P < 0.05$);治疗后观察组HbA1c,24 h Upr,BUN和SCr水平均低于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组Hb,ALB和HDL-C水平均高于对照组($P < 0.01$),LDL-C水平低于对照组($P < 0.01$),TC和TG组间比较差异无统计学意义;治疗后观察组TGF- β_1 ,NF- κ B和PDGF水平均低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**在西医常规治疗的基础上,采用肾康宁胶囊内服治疗DKD IV期患者,能改善脾肾气虚证症状、减轻蛋白尿,能调节糖、脂代谢,改善患者营养状况,从而降低终点事件的发生率,对DKD病情起到延缓作用,其作用机制可能通过下调血清TGF- β_1 ,PDGF,NF- κ B等细胞因子来实现的。

[关键词] 糖尿病肾病IV期; 肾康宁胶囊; 终点事件; 核转录因子; 转化生长因子- β_1 ; 血小板源性生长因子

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)10-0183-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017100183

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170307.1620.020.html>

[网络出版时间] 2017-03-07 16:20

Delayed Action of Shenkangning Capsules for Disease Progression of Diabetic Nephropathy with Qi Deficiency of Spleen and Kidney

CHEN Si-han¹, LIU Yao^{2*}, ZENG Yan³, RUAN Feng¹

(1. Leshan Vocational Technical Institute, Leshan 614000, China;

2. Yunnan Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM), Kunming 650011, China;

3. TCM Hospital Affiliated to Southwest Medical University, Luzhou 646000, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the clinical efficacy of Shenkangning capsules in treating diabetic nephropathy (Qi deficiency of spleen and kidney) and investigate their effects on levels of transforming growth

[收稿日期] 20160922(131)

[基金项目] 四川省教育厅科研基金项目(2014SC-04606);乐山职业技术学院2013年科研基金项目(KY2013002)

[第一作者] 陈司汉, 硕士, 讲师, 从事生物化学教学及科研工作, Tel:18990621509, E-mail:30661641@qq.com

[通讯作者] * 柳尧, 主治医师, 从事中西医结合治疗糖尿病的临床工作, Tel:13987157000, E-mail: 437654416@qq.com

factor- β_1 (TGF- β_1), nuclear transcription factor- κ B (NF- κ B) and platelet-derived growth factor (PDGF). **Method:** Altogether one hundred and thirty-eight patients were randomly divided into control group (69 cases) and observation group (69 cases) by random number table. Patients in control group orally took telmisartan tablets, 1 tablet/day, atorvastatin calcium tablets, 10 mg/day. Based on the treatment in control group, patients in observation group added Shengkangning capsules, 4 capsules/time, 3 times/day. The treatment course was 24 weeks for both groups, with a follow-up of 24 weeks. The number of patients entering Stage V, or the endpoint events such as serum creatinine (SCr) doubling were recorded during treatment period and follow-up period. The levels of fasting blood-glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), hemoglobin (Hb), plasma-albumin (ALB), urine protein quantitation at 24 hours (24 h Upr), cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were detected before and after treatment. The scores of qi deficiency of spleen and kidney were graded. And levels of TGF- β_1 , NF- κ B and PDGF were detected both before and after treatment. **Result:** The total effective rate of clinical efficacy was 78.26% in observation group, higher than 57.97% in control group ($\chi^2 = 6.539$, $P < 0.05$). The effective rate of traditional Chinese medicine (TCM) symptoms was 85.51% in observation group, higher than 65.22% in control group ($\chi^2 = 7.649$, $P < 0.01$). The incidence of endpoint events was 15.94% in observation group, lower than 33.33% in control group ($\chi^2 = 5.619$, $P < 0.05$). Levels of HbA1c, 24 h Upr, BUN, Scr and LDL-C in observation group were lower than those in control group after treatment ($P < 0.01$). Levels of Hb, ALB and HDL-C were higher than those in control group ($P < 0.01$). Levels of TC and TG had no statistically significant difference between two groups. Levels of TGF- β_1 , NF- κ B and PDG in observation group were lower than those in control group after treatment ($P < 0.01$). **Conclusion:** Based on the conventional western medicine therapy, Shengkangning capsules can ameliorate symptoms of Qi deficiency of spleen and kidney, decrease albuminuria, regulate glucose and lipid metabolism, ameliorate patients' nutritional status, and reduce the incidence of endpoints events to delay the disease development on patients at DKD IV, and the mechanism of action may be associated with down-regulating the levels of TGF- β_1 , PDGF and NF- κ B.

[Key words] diabetic nephropathy IV; Shengkangning capsules; endpoint events; transcription factor; transforming growth factor- β_1 ; platelet-derived growth factor

糖尿病肾病(diabetic kidney disease,DKD)是糖尿病最主要的微血管并发症之一,病情呈缓慢进行性进展,最终发展至终末期肾病(end stage renal disease,ESRD)。根据病程 DKD 包括肾小球高滤过期(I期),正常白蛋白尿期(II期)、早期糖尿病肾病期(III期),临床糖尿病肾病期或显性糖尿病肾病期(IV期)和肾功能衰竭期(V期)5个阶段,一旦进入显性糖尿病肾病期,则肾损害具有不可逆性,并逐渐进展至V期即ESRD。DKD是导致ESRD的最主要原因,ESRD的治疗手段限于肾移植、肾脏替代治疗,给社会和家庭造成巨大的经济负担^[1-2]。显性糖尿病肾病期主要表现为持续性白蛋白尿、高血压、进行性肾功能受损,现代医学在生活方式干预及控制血糖的基础上,采用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)以控制临床表现,减轻肾损害^[3]。

根据其临床表现,中医学将DKD IV期患者归为

水肿、尿浊范畴,DKD的基本病机为虚、瘀、浊,而虚为基本条件,瘀是核心病机,浊是最终结局,在中后期以虚为主,以脾肾阳气亏虚,湿、浊、瘀、毒滞留体内的病机特点^[4]。中医药防治DKD期的研究以早期为主,可通过多途径、多靶点改善肾功能,延缓甚至逆转肾损害,减轻尿蛋白,改善症状、体征,提高生活质量等。肾康宁胶囊为上市中成药,具有温肾、益气、活血、渗湿之功,用于慢性肾衰诸症的治疗,能降低患者肌酐、尿素氮,改善临床症状,对肾功能有较好的保护作用^[5]。本研究观察了肾康宁胶囊对DKD IV期病情进展的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组共纳入2013年6月—2015年6月云南省中医院内分泌科及西南医科大学附属中医医院肾病科的DKD IV期患者138例,采用区组随机,按数字表法将患者分为对照组和观察组各69例。对照组男性38例,女性31例;年龄44~70岁,

平均(58.3 ± 12.4)岁;糖尿病病程4~15年,平均(9.9 ± 3.6)年;观察组男性40例,女性29例;年龄42~70岁,平均(57.9 ± 13.5)岁;糖尿病病程6~17年,平均(10.4 ± 3.9)年。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,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照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)》^[1]中提出的标准。有II型糖尿病病史,出现以下任何1项即可诊断为DKD。①大量白蛋白尿;②糖尿病视网膜病变伴有微量白蛋白尿;任何一期慢性肾脏病或在10年以上糖尿病病程的糖尿病中出现微量白蛋白尿。③IV期,尿蛋白出现,而且逐渐增多,UAER > 200 μg·min⁻¹或0.3 g·(24 h)⁻¹,即尿蛋白含量超过0.5 g·(24 h)⁻¹,肾小球滤过率(eGFR) 15~29 mL·min⁻¹。

1.2.2 脾肾气虚证辨证标准 依据糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)^[6]。主证:小便频数或清长,或浑浊如脂膏,纳呆,疲乏;次证:面色苍白,腰膝酸软,或少尿,肢体浮肿;舌脉:舌淡胖,苔簿白,脉细带滑。主证具备2项,结合次证2项即可确诊。

1.3 纳入标准 ①符合显性糖尿病肾病即DKD IV期的西医诊断标准;②符合脾肾气虚证辨证标准;③年龄18~70岁,男女不限;④研究经本院医学伦理委员会批准,均取得患者及家属的同意,并签署知情同意书者。

1.4 排除标准 ①原发性肾小球肾、高血压、肾结石、红斑狼疮等导致的肾损害;②近1个月出现过糖尿病酮症酸中毒者;③合并心、脑、肺、肝等系统严重疾病者,精神病、肿瘤患者;④妊娠或哺乳期及近期有妊娠计划的妇女;⑤合并其他中药治疗,影响疗效判断者;⑥近2个月内参加过其他临床试验者。

1.5 治疗方法 对照组参照《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》^[7]进行治疗,给予生活方式指导,控制血糖(<7.0 mmol·L⁻¹)。口服替米沙坦片(上海勃林格殷格翰药业有限公司,国药准字J20150084),40 mg·d⁻¹。血脂异常口服阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,H20140431),10 mg·d⁻¹。观察组西医治疗同对照组,加服肾康宁胶囊(江苏黄河药业股份有限公司,国药准字Z20090877),4粒/次,3次/d。两组疗程均为连续治疗24周或至V期(eGFR < 15 mL·min⁻¹);并进行24周。

1.6 观察指标

1.6.1 主要疗效指标 终点事件发生情况,包括病情进展至V期或肌酐(SCr)翻倍2种情况,记录终点事件发生的例数。

1.6.2 次要疗效指标 ①理化指标检测项目,检测空腹血糖(FBG),糖化血红蛋白(HbA1c),尿素氮(BUN),SCr,血红蛋白(Hb),血浆白蛋白(ALB),24 h尿蛋白定量(24 h Upr),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),于治疗前后各检测1次。②中医证候评分,参照《中药新药临床研究指导原则》,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;治疗前后各评价1次。③细胞因子检测,血清转化生长因子-β₁(TGF-β₁),核转录因子-κB(NF-κB)和血小板源性生长因子(PDGF),采用酶联免疫吸附法进行检测,试剂盒(上海酶联生物科技有限公司,批号20150303);于治疗前后各检测1次。

1.6.3 安全性评价 记录两组治疗期间所有不良事件,进行药物相关性判断。

1.7 疗效标准 依据《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)》操作^[6]。①临床疗效,显效为临床症状消失;血糖、糖化血红蛋白下降1/3或恢复正常,24 h Upr定量下降1/2以上。有效为临床症状较治疗前好转;血糖、糖化血红蛋白有所下降,但不足显效标准,24 h Upr定量下降不到1/2。无效为临床症状未改善或恶化;实验室指标无变化或升高。②中医证候疗效,显效为临床症状明显好转或消失,临床症状积分减轻≥50%。有效,临床症状积分减轻≥30%,但不足≥50%。无效,临床症状积分减轻<30%,或症状无改善甚至加重。采用尼莫地平法。

计算疗效指数 = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分 × 100%

1.8 统计学处理 数据分析采用SPSS 18.0统计分析软件,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 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者试验完成情况 本研究共筛选了308例患者,共纳入符合要求患者150例,按1:1分成对照组和观察组各75例,其中对照组有4例患者剔除,2例患者脱落;观察组有3例患者剔除,3例患者脱落,各组最终均完成69例。两组患者均无严重不良事件发生,未发现明显与药物相关不

良反应。

2.2 两组患者临床疗效比较 观察组临床疗效有效率为 78.26%，对照组有效率为 57.97%，观察组临床有效率高于对照组，比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.539, P < 0.05$)，结果见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 ($n = 69$)

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups ($n = 69$)

组别	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	8	32	29	57.97
观察	14	40	15	78.26 ¹⁾

注：与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 3 同)。

2.3 两组患者中医证候疗效比较 观察组中医证候有效率为 85.51%，对照组有效率为 65.22%，观察组中医证候疗效高于对照组，比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.649, P < 0.01$)，结果见表 2。

2.4 两组患者终点事件发生率比较 治疗后，观察组终点事件发生率为 15.94%，对照组 33.33%，观察组终点事件发生率低于对照组，比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.619, P < 0.05$)，结果见表 3。

表 4 两组患者治疗前后 FBG, HbA1c, 24 h Upr, BUN 和 SCr 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 69$)

Table 4 Comparison of levels of FBG, HbA1c, 24 h Upr, BUN and SCr in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 69$)

组别	时间	FPG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	HbA1c/%	24 h Upr/mg	BUN/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	SCr/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	治疗前	6.48 ± 0.71	8.82 ± 0.99	908.74 ± 172.51	14.88 ± 2.46	202.13 ± 57.28
	治疗后	6.34 ± 0.65	7.74 ± 0.76 ¹⁾	1 424.53 ± 271.84 ¹⁾	18.24 ± 2.92 ¹⁾	335.65 ± 63.24 ¹⁾
观察	治疗前	6.52 ± 0.69	8.91 ± 1.16	915.36 ± 167.92	14.79 ± 2.27	194.87 ± 48.94
	治疗后	6.23 ± 0.62	7.15 ± 0.68 ^{1,2)}	1 264.23 ± 246.74 ^{1,2)}	16.08 ± 2.58 ^{1,2)}	285.53 ± 59.74 ^{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 6 同)。

2.6 两组患者治疗前后 Hb, ALB, TC, TG, HDL-C 和 LDL-C 水平变化情况比较 与治疗前比较，治疗后对照组 Hb, TC, TG, LDL-C 水平均下降 ($P < 0.05, P < 0.01$)，HDL-C 水平升高 ($P < 0.01$)，ALB 水平变化不明显；治疗后观察组 Hb, ALB 和 HDL-C 均有

表 2 两组患者中医证候疗效比较 ($n = 69$)

Table 2 Comparison of efficacy for traditional Chinese medicine (TCM) symptoms between two groups ($n = 69$)

组别	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	12	33	24	65.22
观察	22	37	10	85.51 ¹⁾

注：与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

表 3 两组患者终点事件发生率比较 ($n = 69$)

Table 3 Comparison of incidence of endpoint events between two groups ($n = 69$)

组别	进展至 V 期/例	SCr 翻倍/例	终点事件发生率/%
对照	9	14	33.33
观察	6	5	15.94 ¹⁾

2.5 两组患者治疗前后 FBG, HbA1c, 24 h Upr, BUN 和 SCr 水平变化情况比较 治疗后两组患者 FBG 水平均变化不明显，比较差异无统计学意义；两组患者 HbA1c 水平均较治疗前下降 ($P < 0.01$)，两组患者 24 h Upr, BUN 和 SCr 水平均较治疗前升高，比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)；治疗后观察组 HbA1c, 24 h Upr, BUN 和 SCr 水平均低于对照组，比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)，结果见表 4。

所升高，TC, TG, LDL-C 水平均有下降 ($P < 0.05, P < 0.01$)；与对照组比较，治疗后观察组 Hb, ALB 和 HDL-C 水平均高于对照组 ($P < 0.01$)，LDL-C 水平低于对照组 ($P < 0.01$)；TC 和 TG 组间比较差异无统计学意义，结果见表 5。

表 5 两组患者治疗前后 Hb, ALB, TC, TG, HDL-C 和 LDL-C 水平变化情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 69$)

Table 5 Comparison of levels of Hb, ALB, TC, TG, HDL-C and LDL-C in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 69$)

组别	时间	Hb/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	ALB/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	TC/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	TG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	HDL-C/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	LDL-C/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	治疗前	106.17 ± 10.16	34.51 ± 4.13	6.51 ± 1.04	2.45 ± 0.51	0.99 ± 0.32	4.63 ± 0.97
	治疗后	99.82 ± 8.94 ¹⁾	33.08 ± 4.26	5.35 ± 0.73 ²⁾	1.86 ± 0.32 ²⁾	1.22 ± 0.26 ²⁾	3.27 ± 0.59 ²⁾
观察	治疗前	105.49 ± 9.93	34.28 ± 4.09	6.46 ± 0.98	2.51 ± 0.54	1.04 ± 0.38	4.65 ± 0.99
	治疗后	109.72 ± 10.47 ^{1,3)}	36.69 ± 4.88 ^{1,3)}	5.28 ± 0.55 ²⁾	1.79 ± 0.26 ²⁾	1.48 ± 0.34 ^{2,3)}	2.83 ± 0.41 ^{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⁾ $P < 0.01$ 。

2.7 两组患者治疗前后 TGF- β_1 , NF- κ B 和 PDGF 水平变化情况比较 与治疗前相比较，治疗后两组患者 TGF- β_1 , NF- κ B 和 PDGF 水平均明显下降，比较差

异有统计学意义 ($P < 0.01$)；与对照组比较，治疗后观察组 TGF- β_1 , NF- κ B 和 PDGF 水平均低于对照组，比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)，结果见表 6。

表 6 两组患者治疗前后 TGF-β₁, NF-κB 和 PDGF 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 69$)

Table 6 Comparison of levels of TGF-β₁, NF-κB and PDGF in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 69$)

组别	时间	TGF-β ₁ /ng·L ⁻¹	NF-κB/μg·L ⁻¹	PDGF/ng·L ⁻¹
对照	治疗前	86.73 ± 11.25	56.73 ± 10.64	924.18 ± 150.24
	治疗后	52.64 ± 8.93 ¹⁾	41.49 ± 7.38 ¹⁾	719.80 ± 92.47 ¹⁾
观察	治疗前	85.26 ± 12.41	57.81 ± 10.93	962.25 ± 162.73
	治疗后	44.07 ± 7.82 ^{1,2)}	32.47 ± 7.08 ^{1,2)}	625.42 ± 86.32 ^{1,2)}

3 讨论

根据国际糖尿病联盟的统计,糖尿病是最常见的慢性非传染性疾病之一。随着病程的进展糖尿病患者出现慢性微血管并发症,DKD 是常见微血管并发症之一,发生率达 20% ~ 40%。导致慢性微血管并发症原因与病程、血糖控制状态、血压水平等密切相关^[7]。DKD 的发病机制复杂,至今为止尚未完全明了,与糖基化终产物的增多、己糖通路及戊二醇通路的激活、氧化应激、纤维化和炎症反应、血液动力学通路如肾素-血管紧张素-醛固酮系统和尿紧张素等相关^[8-9]。

DKD IV 期治疗是延缓肾功能不全的发生或进展,防治并发症,其治疗措施包括改变生活方式、低蛋白饮食、控制血压、纠正血脂异常、控制血糖、减少尿蛋白等。ACEI 类药物能抵制血浆及组织中的血管紧张素转换酶(ACE),抑制血管紧张素 I(Ang I)向血管紧张素 II(Ang II)转化,降低血浆中 Ang II 的含量,还能减少血管收缩和醛固酮的分泌;ARB 类药物一方面能阻断 Ang II 与其 I 型受体结合,直接或间接抑制血管收缩,减少血管加压素和醛固酮释放,减少肾脏水钠重吸收;还能促使 Ang II 与其 II 型受体结合,使血管舒张,抑制细胞分化生长,抑制钠水重吸收和交感神经活性。这两类药物是目前经证实可以降低 DKD 血压,减少尿蛋白的有效药物^[1,7]。但现有药物均无法阻止 DKD 病情的进展,积极有效的措施延缓其病情进展具有重要的意义。

中医认为本病因消渴日久,气阴两虚,阴虚液少,至血液运行凝滞而缓行,又气虚不摄血,而血行脉外,血不归经,络脉损伤,气虚无以固涩精微则精微外漏。气虚日久累及阳气不足,脾失健运,肾不主水,水湿内停,致水湿泛滥;又气不运浊,阳不散浊,导致浊毒内蕴;脾气下陷,肾虚封藏失职致精微漏出^[4]。《圣济总录》云:“消肾者,由少服石药,房室过度,精血虚竭,石势孤立,肾水燥涸,渴引水浆,下输膀胱,小便利多,腿胫消瘦,骨节痠疼”^[10]。学者的调查显示 DKD 存在从气阴两虚到阴阳两虚最终发展到气血阴阳俱虚的过程,IV 期患者以阴虚、阳虚

为主,血瘀证贯穿疾病始终,并有加重的趋势^[11]。

肾康宁胶囊中黄芪益气升阳、利水消种,黑附片温补脾肾、助阳化湿,锁阳补肾壮阳,丹参活血祛瘀通络,益母草活血祛瘀消水,泽泻、茯苓利湿消肿,山药补脾养胃、补肾涩精。全方正投 DKD IV 期患者的脾肾气虚,湿瘀内阻的病机特点,共奏温肾、益气、活血、渗湿之功。研究显示肾康宁胶囊治疗慢性肾功能衰竭患者能调节脂代谢,降低 BUN,SCr 和尿酸,改善肾功能,并能升高血清白蛋白,起到调节代谢紊乱、延缓 CRF 的进展的作用^[12]。黑附片能调节 Ang II,降钙素基因相关肽和一氧化氮等活性物质,起到改善血管微循环,减少肾小球凋亡,对肾脏起到保护作用^[13]。黑附片能降低阿霉素肾病大鼠尿蛋白、降低 BUN,SCr,调节脂代谢,升高血清总蛋白、白蛋白水平,从而减轻肾脏损害^[14]。丹参多酚酸盐可通过提高残余肾组织的肾血流量、降低残余肾内氧耗、改善残余肾组织能量代谢以改善肾功能、延缓慢性肾脏疾病的进展^[15]。益母草可纠正 CRF 大鼠的贫血和钙磷失衡现象,改善氮质血症,改善肾功能,提高机体的抗氧化能力,抑制脂质过氧化作用,减轻氧自由基对肾脏的损伤^[16]。黄芪甲苷能通过抑制肾组织 TGF-β₁,CTGF mRNA 的表达,降低血清 Cr, BUN 水平,从而延缓 CRF 肾功能衰竭的恶化^[17]。

本组资料显示治疗后观察组 HbA1c, 24 h Upr, BUN, SCr, LDL-C 水平均低于对照组, Hb, ALB 和 HDL-C 水平均高于对照组,观察组临床疗效有效率为 78.26%, 高于对照组的 57.97%, 中医证候有效率为 85.51%, 高于对照组的 65.22%, 以上结果提示了在西医常规治疗的基础上,加服肾康宁胶囊能改善临床症状、减轻蛋白尿,能调节糖、脂代谢,其疾病疗效和中医证候疗效均好于单纯西医治疗。观察组患者 Hb 和 ALB 的稳定或升高,还提示了肾康宁胶囊的使用还可能改善了患者营养状况。本研究还观察到在 48 周的治疗期和随访期内,观察组终点事件发生率为 15.94%, 低于对照组的 33.33%, 提示了肾康宁胶囊对于 DKD IV 期的肾功能有稳定作用,延缓其向 V 期的进展,具有重要临床意义。

慢性肾功能衰竭重要机制就是肾纤维化,肾间质细胞外基质沉积为主要表现的肾间质纤维化过程是影响肾脏功能的重要因素。TGF- β_1 是导致肾纤维化的最主要因子,能使肾组织细胞外基质聚集,能增加胶原组织合成;还可上调蛋白酶抑制因子,如金属蛋白酶抑制剂,从而抑制细胞外基质的降解,细胞外基质不断积聚于肾间质,导致肾小球硬化^[8,18-19]。NF- κ B 是一种重要的转录因子,对炎症启动、调节起着重要作用,高糖能诱导 NF- κ B 在 DKD 肾脏中过多堆积,进而导致炎症因子如趋化分子、黏附分子在肾组织的大量积聚,引起肾小球、肾小管的纤维化进而导致肾损伤^[20-21]。PDGF 是一种重要的促细胞生长因子,能通过多种信号通路发挥促进细胞增生迁移和细胞外基质增生作用,在 DKD 肾纤维化进程中起到了促进作用^[22]。本组资料显示治疗后观察组 TGF- β_1 、NF- κ B 和 PDGF 水平均低于对照组,提示了肾康宁胶囊可以减少促炎因子 NF- κ B 的生成,抑制了 TGF- β_1 和 PDGF 促纤维化因子表达,从而对 DKD 病情起到延缓作用,其作用机制可能是通过下调 TGF- β_1 、PDGF、NF- κ B 等细胞因子来实现的。

【参考文献】

[1] 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.

[2] 张舒媛, 时晓娟, 徐瞰海, 等. 糖尿病肾病不同分期防治研究进展[J]. 中医药导报, 2016, 22(2): 104-106.

[3] 顾金金, 韩丽娜, 刘强, 等. ACEI 与 ARB 联合治疗临床糖尿病肾病的疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 中南大学学报: 医学版, 2013, 38(6): 623-630.

[4] 仝小林, 周强, 赵林华, 等. 糖尿病肾病的中医辨治经验[J]. 中华中医药杂志, 2014(1): 144-146.

[5] 刘如品, 宋敏, 刘玉琴, 等. 肾康宁胶囊治疗慢性肾功能衰竭的临床观察[J]. 中国药业, 2005, 14(11): 73-74.

[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] 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]. 中国糖尿病杂志, 2015, 22(8): 26-89.

[8] 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.

[9] 琚婉君, 吴家胜. 糖尿病肾病炎症分子机制研究进展

[J]. 广西医学, 2015, 37(1): 82-85.

[10] 苏克雷, 朱焱, 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.

[11] 杨丽平, 李平, 杜金行, 等. 350 例 2 型糖尿病肾病患者中医证候分布及其与实验室指标的相关分析[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(5): 686-689.

[12] 颜季华, 王宜媛. 肾康宁胶囊联合金水宝胶囊治疗慢性肾功能衰竭早、中期 58 例临床观察[J]. 新中医, 2007, 39(11): 78-79.

[13] 陈荣昌, 孙桂波, 张强, 等. 附子及其复方中药的药理作用研究进展[J]. 中草药, 2014, 45(6): 883-888.

[14] 杨金凤, 王长松. 附子对阿霉素肾病大鼠的影响[J]. 山西中医, 2010, 26(2): 39-41.

[15] 邵命海, 王琛, 杨婧, 等. 丹参多酚酸盐对慢性肾功能衰竭大鼠肾功能和肾内氧耗的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2012, 26(3): 66-69.

[16] 周静, 弓艳君, 李兰城, 等. 益母草防治慢性肾功能衰竭的实验研究[J]. 内蒙古医科大学学报, 2009, 31(3): 195-197.

[17] 唐英, 朱祎, 王东, 等. 黄芪、丹参有效单体对慢性肾功能衰竭大鼠肾组织转化生长因子 β_1 和结缔组织生长因子 mRNA 的影响[J]. 中医杂志, 2014, 55(2): 144-147.

[18] 刘勋华. 尿毒清胶囊对慢性肾功能衰竭患者血清 CTGF、TGF- β_1 的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(15): 44-47.

[19] 刘圣, 陈象青, 唐丽琴, 等. 复方黄连胶囊对早期糖尿病肾病大鼠肾组织 TGF- β_1 /BMP-7 表达失衡及其 Smad 信号通路的调控作用[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(5): 938-945.

[20] 王统彩, 陈思娇, 宋今丹. sumo 化及 sumo 化修饰酶对糖尿病肾病 NF- κ B 信号通路的调控[J]. 医学研究生学报, 2013, 26(1): 85-89.

[21] Ka S M, Yeh Y C, HUANG X R, et al. Kidney-targeting Smad 7 gene transfer inhibits renal TGF- β /MAD homologue (SMAD) and nuclear factor κ B (NF- κ B) signalling pathways and improves diabetic nephropathy in mice [J]. Diabetologia, 2011, 55(2): 509-19.

[22] 刘迎新, 邹大威, 耿建国, 等. 糖肾宁对自发性 2 型糖尿病 KK-Ay 小鼠肾组织血小板衍生生长因子及受体表达的影响[J]. 环球中医药, 2015, 8(8): 897-900.

【责任编辑 何希荣】