

· 临床 ·

益气活血汤对糖尿病肾病患者血清 CRP, IL-8 的影响

孙玉霞, 李屹, 李林, 黄迪, 马家怡, 曹和欣*
(上海中医药大学附属曙光医院, 上海 200021)

[摘要] 目的:观察益气活血汤治疗气阴两虚兼血瘀型糖尿病肾病患者的临床疗效,从微炎症角度探讨其作用机制。方法:筛选气阴两虚兼血瘀型糖尿病肾病患者70例,采用随机、平行对照的研究方法,根据患者就诊的先后顺序编号,对应随机数字表随机分为对照组(34例)、治疗组(36例)。两组患者均给予基础方案(饮食控制、降糖、降压、降脂等)配合中药汤剂治疗,对照组予以糖尿病(diabetes mellitus, DM)120方,治疗组予以益气活血汤,疗程为12周。治疗前及治疗后分别检测并比较两组患者的血肌酐、尿素氮、血清白蛋白、肾小球滤过率、尿微量白蛋白/肌酐、血清C反应蛋白(CRP)及白细胞介素-8(IL-8)水平。结果:与治疗前比较,治疗第12周,治疗组患者的血肌酐降低($P < 0.05$),血清白蛋白升高($P < 0.01$),肾小球滤过率升高($P < 0.01$),尿微量白蛋白/肌酐降低($P < 0.01$),血清CRP和IL-8水平亦降低($P < 0.05$);同时,治疗组在降低尿微量白蛋白/肌酐,升高血清白蛋白,下调血CRP,IL-8水平方面均优于对照组($P < 0.05$)。结论:益气活血汤能改善早期糖尿病肾病(DKD)患者的肾功能,降低尿蛋白,具有早期干预糖尿病肾病进展的作用,其机制可能与抑制血CRP,IL-8等炎症因子水平,从而改善DKD机体的微炎症状态有关。

[关键词] 糖尿病肾病;微炎症;益气活血汤;C反应蛋白;白细胞介素-8;蛋白尿

[中图分类号] R287;R277.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)13-0164-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2017130164

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170420.1128.064.html>

[网络出版时间] 2017-04-20 11:28

Effect of Yiqi Huoxue Decoction on Serum CRP and IL-8 in Patients with Diabetic Nephropathy

SUN Yu-xia, LI Yi, LI Lin, HUANG Di, MA Jia-yi, CAO He-xin*

(Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of Yiqi Huoxue decoction on patients with diabetic kidney disease with Qi and Yin deficiency and blood stasis syndrome, in order to explore its mechanism from the perspective of micro-inflammatory. **Method:** A randomized, parallel-controlled clinical trial was conducted. A total of 70 patients of diabetic nephropathy with Qi and Yin deficiency and blood stasis syndrome were randomly divided into control group (34 cases) and treatment group (36 cases) according to the random number table. The two groups of patients were given basic treatment (including control diet, blood glucose, blood pressure, lipids) and traditional Chinese medicine. The treatment group was given Yiqi Huoxue decoction for 12 weeks, while the control group was given DM120 formula. Before and after treatment, the patients' serum creatinine, urea nitrogen, serum albumin, urinary albumin/creatinine ratio, serum C-reactive protein (CRP) and interleukin-8 (IL-8) were detected. **Result:** In treatment group, patients' serum creatinine, urinary albumin/creatinine ratio, serum CRP and IL-8 decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$); serum albumin and glomerular filtration rate obviously increased ($P < 0.01$) after 12 weeks. At the same time, treatment group was superior to control group in decrease of the urinary

[收稿日期] 20160805(001)

[基金项目] 国家自然科学基金青年项目(81302923,81102566);上海市中医药事业发展三年行动计划项目(ZYSNXD-CC-ZDYJ046)

[第一作者] 孙玉霞, 硕士, 从事中医药治疗慢性肾脏病的研究, Tel:18717795826, E-mail:sun_yuxia@sina.com

[通讯作者] *曹和欣, 博士, 副主任医师, 从事糖尿病肾病的实验和临床研究, Tel:13166265179, E-mail:caohexin1803@sina.com

albumin/creatinine ratio, increase of serum albumin and inhibition of serum CRP and IL-8 ($P < 0.05$).
Conclusion: Yiqi Huoxue decoction can protect the renal function of diabetic kidney disease (DKD) patients, decrease proteinuria, and delay the progress of DKD in the early stage. And its mechanism may be related to inhibition of the levels of inflammatory cytokines, such as CRP and IL-8, which can improve the micro-inflammatory state of DKD.

[**Key words**] diabetic kidney disease; micro-inflammatory; Yiqi Huoxue decoction; C-reactive protein (CRP); interleukin-8 (IL-8); proteinuria

糖尿病肾病(DKD)是糖尿病高糖代谢继发的微血管病变之一。近些年来,西医学的快速发展使得人们对 DKD 复杂的病因病机有了相对深入和系统的认识。但是,在临床治疗的指导上却始终未能有突破性进展。有研究发现,DKD 患者的机体内存在着有别于病原菌感染的微炎症状态,主要表现为全身循环低水平、持续性炎症因子的升高,其与 DKD 病程的进展、肾实质的损害以及肾功能的减退关系密切^[1]。因此,调节和控制这种微炎症状态可能是治疗 DKD 的一条新思路^[2]。

糖尿病肾病归属于中医学“消渴”、“水肿”、“尿浊”等病证范畴,病机演变遵循“阴虚-气阴两虚-阴阳两虚”的规律,瘀浊内阻贯穿病程始终^[3],以“益气养阴,活血化瘀”为基本治法。益气活血汤和 DM120 方是上海中医药大学附属曙光医院的临证经验方,以往研究表明两组方药对 DKD 病患或模型大鼠的尿蛋白、肾功能有显著改善作用^[4-11]。本研究中,作为对照组的“DM120 方”由葛根、黄芪、地黄(生)、丹参组成,四药相互为用,治法上侧重于活血化瘀、养阴清热。益气活血汤由太子参、黄芪(生)、地黄(生)、鹿茸、泽兰、黄连组成,在益气活血之余,兼有温补肾阳之力:方中黄芪益气补虚,地黄滋阴补肾,两药升降相合、阴阳同用;太子参补肺健脾,以助黄芪补中益气;黄连用量少,清热泻火,与地黄配伍,降心火滋肾水,水火相济而津液自生;鹿茸为“血肉有情”之品,入肝、肾经,肾中“真阳”得以升发,使阴精生化有源,取之“阳中求阴”之意,还可防治既病传变至“阴阳两虚”;泽兰活血利水,鹿茸行血消肿,两药相合,增强化瘀功效。故本研究借鉴中医“同病异治”的方法,通过比较两组方药对 DKD 患者血肌酐(SCr),尿素氮(BUN),血清白蛋白(Alb),尿微量白蛋白/肌酐(UACR),血 C 反应蛋白(CRP)及白细胞介素-8(IL-8)的影响,从微炎症的角度探讨益气活血汤治疗早期 DKD 的临床疗效及作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 总入组患者 83 例均来自上海中医

药大学附属曙光医院肾内科、内分泌科门诊及住院的患者。其中对照组 41 例,失访 7 例;治疗组 42 例,失访 6 例。共计脱落 13 例,脱落率为 15.66%。最终完成临床观察的病例有 70 例,其中对照组 34 例,治疗组 36 例。所有符合入组标准患者签署知情同意书后,按照就诊的先后次序编号,根据 SPSS 统计软件生成的随机数字分配患者入组。入组患者中男性 36 例,女性 34 例;年龄 36 ~ 70 岁,平均(58.88 ± 8.65)岁;病程从确诊为 DKD 起 13 ~ 76 个月,平均(31.45 ± 16.61)月。两组患者在性别、年龄、病程方面比较均无统计学意义,具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者的一般资料比较

Table 1 Demographic data for two groups of patients

组别	例数	性别/男/女	年龄($\bar{x} \pm s$)/岁	病程($\bar{x} \pm s$)/月
对照	34	18/16	59.97 ± 7.42	32.25 ± 17.27
治疗	36	18/18	57.75 ± 9.75	30.56 ± 16.31

1.2 诊断标准

1.2.1 DKD 临床诊断标准 参照 2012 年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南推荐标准^[12],①按 1999 年 WHO 修订的糖尿病诊断标准确诊为 2 型糖尿病;②3 ~ 6 个月内至少 2 次尿白蛋白/肌酐(ACR) > 30 mg · g⁻¹,排除感染、发热、妊娠、明显高血糖等影响因素;③排除原发性肾小球疾病、原发性高血压病、原发性高尿酸血症、泌尿系感染及结缔组织病等其他疾病继发的蛋白尿;④合并糖尿病视网膜病变或者糖尿病病程达 10 年以上。

1.2.2 中医辨证分型 参照《中药新药临床研究指导原则》^[13],①气阴两虚证,主证,倦怠乏力,气短懒言,口干,腰酸;次证,自汗,肢寒、脉细弱;舌淡苔薄。②血瘀证,主证,腰痛;次证,肢体麻木,脉涩;舌有瘀点或瘀斑。

1.3 纳入标准 ①符合 DKD 西医诊断标准,根据 K/DOQI 推荐的肾损害的分期标准属 CKD1 ~ 3 期,即肾小球滤过率(GFR) ≥ 30 mL · min⁻¹ ·

(1.73 m)⁻²;②中医辨证为气阴两虚兼有血瘀,具有气阴两虚证 3 项主证兼有 1 项以上次证,及血瘀证症状或舌脉支持者;③24 h 尿蛋白定量 ≤ 3.0 g;④高血压、严重感染、水、电解质及酸碱平衡紊乱等得到有效控制,其中血 K⁺ 在正常范围内;⑤正在参加其他药物临床试验者或 3 个月内参加过其他临床试验者,如用过血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)类药物,需洗脱 2 周后才可入选;⑥年龄 18 ~ 70 岁;⑦患者经过上海中医药大学附属曙光医院伦理委员会批准,所有患者知情并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①不符合病例纳入标准者;②急性、亚急性或隐性感染性疾病及肿瘤、风湿性疾病、结缔组织病、急性损伤等潜在的炎症相关因素及已确诊发生大血管并发症者;③合并有心血管严重疾病及肝脏、造血系统疾病或精神病患者;④急性肾功能衰竭患者;⑤妊娠或哺乳期妇女;⑥已知对所用药物过敏的患者;⑦年龄在 18 岁以下或 70 岁以上者;⑧血压 ≤ 90/60 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)。

1.5 治疗方法 两组患者均予以基础治疗,包括糖尿病健康教育、饮食控制、调整血糖(口服药或胰岛素)、控制血压(钙离子拮抗剂或中枢降压药)、控制血脂,目标血压控制在 130/80 mmHg 或

更低。在上述治疗的基础上,对照组另予 DM120 方[葛根 30 g,丹参 30 g,黄芪 30 g,地黄(生)30 g],治疗组给予益气活血汤[太子参 30 g,黄芪(生)30 g,地黄(生)15 g,鹿茸 12 g,泽兰 12 g,黄连 6 g],中药饮片均来自上海中医药大学附属曙光医院中药房。每日 1 剂,水煎,分早晚 2 次口服,疗程为 12 周。

1.6 检测指标 ①治疗前、第 12 周,检测 SCr, BUN, Alb, CRP 及 IL-8 水平。②治疗前、第 4 周、第 12 周,分别各检测 1 次尿 UACR。所有尿尿指标检测均于上海中医药大学附属曙光医院检验科完成,采用 BECKMAN COULTER AU580 全自动生化分析仪测定。

1.7 统计学方法 数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件进行,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 LSD-*t* 检验,计数资料用 χ^2 检验或秩和检验。设定检验水准 $\alpha = 0.05, P < 0.05$ 为所检验的数据有统计学差异。

2 结果

2.1 两组患者 SCr, BUN 水平比较 与本组治疗前比较,治疗后治疗组 SCr 水平明显降低($P < 0.05$)。与对照组治疗后比较,治疗组的 BUN 水平明显降低($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前、第 12 周 SCr, BUN 比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum creatinine and urea nitrogen of two groups before treatment and at 12th week($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SCr/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$			BUN/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$		
		治疗前	第 12 周	差值	治疗前	第 12 周	差值
对照	34	70.98 ± 27.41	65.91 ± 17.77	5.02 ± 38.24	8.22 ± 3.76	8.15 ± 3.68	0.07 ± 3.55
治疗	36	72.87 ± 22.86	62.35 ± 14.67 ¹⁾	15.67 ± 23.38	6.80 ± 2.71	6.33 ± 2.76 ³⁾	0.47 ± 2.27

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⁾ $P < 0.05$ 。差值 = 治疗前 - 治疗后(表 3 ~ 7 同)。

2.2 两组患者 Alb 水平比较 与本组治疗前比较,治疗后治疗组的 Alb 显著升高($P < 0.01$)。与对照组治疗后比较,治疗组 Alb 明显升高($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前、第 12 周 Alb 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum albumin of two groups before treatment and at 12th week($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	第 12 周	差值
对照	34	41.53 ± 4.52	42.99 ± 3.96	-1.46 ± 3.42
治疗	36	41.76 ± 4.58	44.90 ± 3.61 ^{2,3)}	-3.13 ± 3.99

0.05), 治疗组的肾小球滤过率显著升高($P < 0.01$)。见表 4。

表 4 两组患者治疗前、第 12 周肾小球滤过率比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of glomerular filtration rate of two groups before treatment and at 12th week($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	第 12 周	差值
对照	34	82.71 ± 38.68	102.01 ± 31.02 ¹⁾	-19.30 ± 27.12
治疗	36	80.66 ± 27.75	109.02 ± 26.25 ²⁾	-28.37 ± 30.72

2.4 两组患者 UACR 水平比较 与本组治疗前比较,治疗后对照组的 UACR 明显降低($P < 0.05$),治疗组的 UACR 显著降低($P < 0.01$)。与对照组治疗后比较,治疗组的 UACR 明显降低($P < 0.05$)。见

表 5。两组患者 UACR 随着时间的推移逐渐下降,即治疗前 > 第 4 周 > 第 12 周,且治疗组的下降幅度明显大于对照组。见图 1。

表 5 两组患者治疗前、第 4、12 周 UACR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of urinary albumin/creatinine of two groups before treatment and at 4th and 12th weeks ($\bar{x} \pm s$) $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$

组别	例数	治疗前	第 4 周	第 12 周
对照	34	754.32 ± 240.61	725.47 ± 267.10	664.26 ± 211.57 ¹⁾
治疗	36	762.57 ± 252.01	614.30 ± 256.06	437.27 ± 209.86 ^{2,3)}

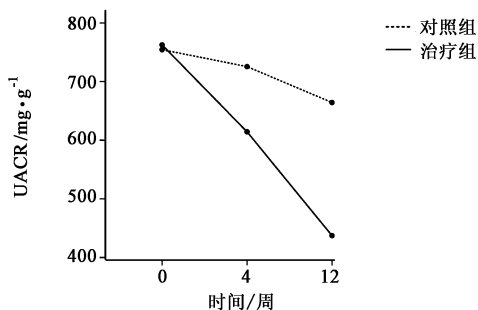


图 1 两组患者 UACR 随时间的变化

Fig. 1 Changes in UACR for two groups of patients over time

2.5 两组患者血 CRP 水平比较 与本组治疗前比较,治疗后治疗组的血 CRP 明显降低 ($P < 0.05$)。与对照组治疗后比较,治疗组的血 CRP 明显降低 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 两组患者治疗前、第 12 周血 CRP 比较

Table 6 Comparison of CRP of two groups before treatment and at 12th weeks

组别	例数	治疗前			第 12 周		
		正常 / 例	偏高 / 例	平均秩	正常 / 例	偏高 / 例	平均秩
对照	30	25	5	31.17	26	4	33.63
治疗	32	26	6	31.81	32 ^{1,3)}	0	29.50

2.6 两组患者血清 IL-8 水平比较 与本组治疗前比较,治疗组血清 IL-8 水平明显降低 ($P < 0.05$)。与对照组治疗后比较,治疗组血清 IL-8 水平明显降低 ($P < 0.05$)。见表 7。

表 7 两组患者治疗前、第 12 周 IL-8 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 7 Comparison of IL-8 of two groups before treatment and at 12th weeks ($\bar{x} \pm s, n = 30$) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	治疗前	第 12 周	差值
对照	16.97 ± 11.81	11.64 ± 7.89	4.26 ± 8.65
治疗	16.27 ± 15.46	7.44 ± 3.10 ^{1,3)}	8.05 ± 15.37

2.7 安全性及不良反应 两组患者治疗前与第 12 周的心电图等一般安全性资料未见与临床试验相关的异常变化。无不良反应事件发生。

3 讨论

DKD 是一种因糖尿病代谢紊乱导致的慢性炎症性疾病^[14]。研究发现,2 型糖尿病并发的 DKD 机体内存存在着有别于病原微生物感染的微炎症反应状态^[1],这种微炎症状态的存在,是造成 DKD 进展恶化的重要机制之一,不仅促进心血管病变、营养不良、神经变性等多种并发症的发生,还是影响糖尿病患者预后的主要因素,与 DKD 病程的进展、蛋白尿的发生、肾实质的损害以及肾功能的减退关系密切^[15]。

DKD 的微炎症状态主要表现为全身循环低水平、持续性炎症因子的升高,目前研究较多的炎症因子包括急性时相蛋白、趋化因子、黏附因子、白细胞介素家族、肿瘤坏死因子等。CRP 是一种由肝脏产生和分泌的敏感性急性时相反应蛋白,通过激活补体、与单核细胞受体结合、分泌淋巴因子等参与炎症反应。CRP 水平与糖尿病肾病疾病进展阶段具有很高的相关性,比肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和 IL-6 更为敏感,是评价糖尿病肾病微炎症状态的一项客观、敏感的指标^[2,16]。IL-8 由 Th1 细胞分泌的白细胞介素家族成员之一,具有促进炎症细胞趋化和诱导细胞增殖的作用,在急慢性炎症疾病的发生和发展过程中发挥重要的作用。有研究发现,DKD 患者的血清 IL-8 水平与 DKD 病程的进展程度相关,IL-8 水平的升高在一定程度上反映出 DKD 患者蛋白尿的严重程度^[17-18]。检测血清 CRP,IL-8 等炎症因子水平能够预判 DKD 机体微炎症状态,抑制这些炎症因子可能是治疗 DKD 的一项有效措施。

本研究显示,治疗 12 周后,治疗组患者的血清 CRP,IL-8 水平均较治疗前降低,且均低于对照组。提示益气活血汤能够下调早期 DKD 患者炎症因子血 CRP,IL-8 的水平,改善 DKD 患者的微炎症状态,而且这种改善作用较对照组有更为显著的趋势。结合两组方药的临床疗效指标发现,第 12 周,治疗组的血肌酐降低、血清白蛋白升高、肾小球滤过率升高。两组病例符合 CKD1 ~ 3 期的入组标准,因此血清白蛋白、血肌酐的总体水平在正常范围内。肾小球滤过率 (eGFR) 由血清白蛋白、血肌酐、尿素氮及患者年龄、性别、人种等数据估算而来,是综合评价肾脏功能的标志性指标。从 eGFR 角度出发,两组患者治疗 12 周后的肾小球滤过率总体由 CKD2 期上升至 CKD1 期,表明两组方药对早期 DKD 患者的

肾功能有改善作用,今后可加大样本量和延长观察时间进一步研究证实。此外,治疗组的尿微量白蛋白/肌酐较治疗前亦降低,且低于同期对照组。两组患者治疗12周后的蛋白尿程度与血CRP,IL-8水平同步,炎症因子水平相对偏高的对照组,蛋白尿程度相对较为严重。综上所述,益气活血汤改善DKD患者的炎症因子水平,可能与其保护患者的肾功能、减少蛋白尿排泄、改善肾小球滤过率等作用有一定的联系,同时佐证了炎症反应可能是DKD发病的影响因素之一。

[参考文献]

[1] Kajitani N, Shikata K, Nakamura A, et al. Microinflammation is a common risk factor for progression of nephropathy and atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*,2010,88(2):171-176.

[2] 许敏玲,袁帅,丁德良. 糖尿病肾病不同进展阶段的微炎症状态及其干预治疗研究[J]. *解剖学研究*,2010,32(2):121-125.

[3] 赵玲,李磊,唐巍,等. 益气养阴、温阳固肾、祛瘀化浊法治疗糖尿病肾病的临床研究[J]. *中医药信息*,2002,19(5):38-39.

[4] 何立群,曹和欣,沈雅静. 糖肾宁对早期糖尿病肾病大鼠微量白蛋白尿的作用及其机制研究[J]. *中西医结合学报*,2003,1(2):119-121.

[5] 符强,何立群,曹和欣. 糖肾宁对糖尿病肾病大鼠脂质代谢及氧自由基的影响[J]. *上海中医药大学学报*,2005,19(3):52-54.

[6] 李屹,曹和欣,张新志,等. 糖肾宁对糖尿病肾病大鼠肾组织AT1R及细胞因子表达的影响[J]. *上海中医药杂志*,2014,48(6):83-85.

[7] 曹和欣,何立群,侯卫国,等. 糖肾宁对早中期糖尿病肾病患者蛋白尿的作用[J]. *中华国际医学杂志*,2003,3(3):207-209.

[8] 曹和欣,何立群,黄迪. 糖肾宁结合西医常规疗治

疗气阴两虚型早期糖尿病肾病35例[J]. *上海中医药杂志*,2010,44(6):65-67.

[9] 杨雪蓉,姚政,陶枫,等. DM120方为主治疗2型糖尿病30例临床观察[J]. *上海中医药杂志*,2012,46(10):43-45.

[10] 杨雪蓉,姚政,陶枫,等. DM120方对糖尿病大鼠肾组织转化生长因子 β_1 表达的影响[J]. *中国中医急症*,2012,21(7):1090-1114.

[11] 杨雪蓉,姚政,陶枫,等. DM120方对糖尿病大鼠肾组织氧化应激水平的影响[J]. *上海中医药大学学报*,2014,28(1):61-63.

[12] National Kidney Foundation. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*,2013,3(S):1-163.

[13] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,1995:233-236.

[14] Tuttle K R. Linking metabolism and immunology: diabetic nephropathy is an inflammatory disease[J]. *J Am Soc Nephrol*,2005,16(6):1537-1538.

[15] Mora C, Navarro J F. Inflammation and diabetic nephropathy[J]. *Curr Diab Rep*,2006,6(6):463-468.

[16] Abrahamian H,Endler G,Exner M, et al. Association of low-grade inflammation with nephropathy in type 2 diabetic patients: role of elevated CRP-levels and 2 different gene-polymorphisms of proinflammatory cytokines[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*,2007,115(1):38-41.

[17] 咸伟,郑航,王素娟,等. 血清IL-8、IL-10及IL-18水平与不同分期2型糖尿病肾病的关系[J]. *实用医学杂志*,2013,29(13):2158.

[18] 侯斌,石峻. 2型糖尿病肾病患者血清hs-CRP、Hcy、TNF- α 、IL-6和IL-8的水平检测及临床意义[J]. *中国煤炭工业医学杂志*,2015,18(3):383-385.

[责任编辑 张丰丰]