

糖肾方联合贝前列素钠影响糖尿病肾病患者炎症因子及安全性的临床观察

张传富, 路建饶*, 王新华, 陈秀锋, 陈晔
(上海中医药大学附属第七人民医院, 上海 200137)

[摘要] **目的:**观察糖肾方联合贝前列素钠对糖尿病肾病患者(DKD)炎症因子的影响及安全性。**方法:**单纯应用糖肾方(中药组)、贝前列素钠(西药组)与两者联合应用(合用组)进行随机平行对照研究,观察各组患者给药前后临床疗效、中医证候积分、空腹血糖(FBG)、尿蛋白排泄率(UAER)及相关炎症细胞因子转化生长因子(TGF)- β_1 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 及白细胞介素(IL)-18等的变化。**结果:**与治疗前比较,各组治疗后各项指标均降低;与西药组比较,中药组患者FBG水平明显降低($P < 0.05$);与中药组比较,西药组患者IL-18水平明显降低($P < 0.05$);与中药组、西药组比较,合用组患者临床总有效率升高($P < 0.05$),合用组患者的肾气虚相关症状(腰膝酸软、口干不欲饮)积分,FBG水平,UAER水平以及炎症因子水平均明显降低($P < 0.05$);与西药组比较,合用组患者脾气虚相关症状(纳差乏力、肢体浮肿)积分明显降低($P < 0.05$)。3组患者研究过程中均未发现严重不良反应。**结论:**糖肾方与贝前列素钠联用,可提高降低患者尿蛋白,改善炎症状态的作用,对临床期DKD有较好的治疗效果。

[关键词] 糖肾方; 贝前列素钠; 糖尿病肾病; 炎症因子; 证候积分; 临床观察

[中图分类号] R287;R587 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)21-0173-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017210173

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170809.1412.076.html>

[网络出版时间] 2017-08-09 14:12

Clinical Effect of Tangshen Prescription Combined with Beraprost Sodium on Inflammatory Factors and Safety of Treatment of Diabetic Kidney Disease

ZHANG Chuan-fu, LU Jian-rao*, WANG Xin-hua, CHEN Xiu-feng, CHEN Xian
(Seventh People's Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200137, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Tangshen prescription combined with beraprost sodium on inflammatory factors and safety of patients with diabetic kidney disease (DKD). **Method:** The randomized parallel control study was carried on among three groups, which were the traditional Chinese medicine (TCM) group (Tangshen prescription), the western medicine group (beraprost sodium) and the combined group (combination of the two medicines). Clinical curative effect, symptom score, fasting blood glucose (FBG), urinary albumin excretion rate (UAER), and relevant inflammatory factors, such as interleukin (IL)-18, tumor necrosis factor (TNF)- α and transforming growth factor (TGF)- β_1 were observed before and after the administration. **Result:** After treatment, all of the indexes in each group were significantly reduced, compared with before treatment.

[收稿日期] 20170107(007)

[基金项目] 上海市卫生和计划生育委员会中医药科研基金项目(2014LP032A);上海市卫生和计划生育委员会科研计划项目(201440543);上海市科学技术委员会科研计划项目(15401930600)

[第一作者] 张传富, 硕士, 主治医师, 从事中西医结合治疗慢性肾脏病的临床与实验研究, Tel: 18601776626, E-mail: drzhangchuanfu@163.com

[通讯作者] *路建饶, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 从事中医药干预慢性肾脏疾病的临床与实验研究, Tel: 18930837769, E-mail: jianraolu@aliyun.com

Compared with western medicine group, the level of FBG in TCM group was significantly lower, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The level of IL-18 in western medicine group was lower than that of traditional Chinese medicine group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Compared with group, the total clinical efficiency of combined group increased, with statistically significant differences ($P < 0.05$); and it was also increased in combined group, compared with western medicine group, with statistically significant differences ($P < 0.01$). In improving the deficiency of spleen Qi (soreness and weakness of waist and knees and thirst without desire to drink), and reducing the levels of FBG, UAER and inflammatory factors, the combined group was superior to both group and western medicine group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). In releasing the deficiency of spleen Qi (fatigue, anorexia and swollen limbs), combined group was superior to western medicine group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). No serious adverse reaction was found in three groups. **Conclusion:** Tangshen prescription combined with beraprost sodium could enhance the effect of reducing proteinuria and inflammation, with a better effect in treatment of DKD at the clinical stage.

[Key words] Tangshen prescription; beraprost sodium; diabetic kidney disease; inflammatory factor; syndrome score; clinical observation

糖尿病肾病(diabetic kidney disease,DKD)是糖尿病主要的微血管并发症,也是导致肾功能衰竭甚至死亡的主要原因之一。患者早期多表现为微量白蛋白尿,若不及时有效控制,常会表现出显性蛋白尿,一旦出现尿白蛋白持续 $> 200 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$,或尿蛋白定量 $> 0.5 \text{g} \cdot (24 \text{h})^{-1}$,病情往往进行性发展,导致肾功能损伤,甚至引起肾功能衰竭。近年来研究显示,炎性反应和免疫调节在 DKD 发病中具有关键作用。DKD 亦被认为是一种炎症性疾病^[1]。代谢紊乱和糖基化终末产物是 DKD 炎症机制的始动因素,通过刺激肾小球系膜细胞活化、诱导单核细胞对血管内皮黏附和浸润等途径,损伤肾小球内皮细胞,使炎性细胞因子释放增加,表现为炎性蛋白及炎症因子等在全身循环中轻度升高^[2-3]。因此,在 DKD 发生发展过程中,有诸多炎症因子参与,包括转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)^[4],肿瘤坏死因子- α (TNF- α)^[5],白细胞介素-18(IL-18)^[6]等。

前列腺类似物贝前列素钠能够扩张肾血管,增加肾血流量,防止肾小球内血栓形成,有减少蛋白尿的作用^[7];还可以抑制肾小球膜细胞增殖,可逆地改善早期 DKD 症状,从而防止 DKD 的恶化^[8]。糖肾方是上海市名中医、中医肾病专家叶景华多年的临床总结,常用于减少 DKD 中晚期患者蛋白尿、改善临床症状。本课题组前期采用叶氏糖肾方为主的中西医结合内服外用的综合治疗方法,对临床期 DKD 患者进行治疗,取得了明显的效果^[9]。但糖肾方与前列腺素钠合用治疗 DKD 则鲜有报道,因此,笔者以前期研究为基础,重点观察糖肾方、贝前列素钠单用及两者合用对 DKD 患者临床疗效(包括基础

生化指标、中医证候积分)及安全性的影响,并通过观察对 DKD 患者炎症因子的影响,进一步探讨其保护肾脏可能的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 12 月至 2015 年 7 月在上海中医药大学附属第七人民医院肾内科门诊及住院的 DKD 患者 120 例,按随机数字表法将患者分为 3 组,即糖肾方组(中药组)40 例,男性 22 例,女性 18 例,平均年龄 (48.90 ± 7.56) 岁,病程 (8.19 ± 3.57) 年;贝前列素钠组(西药组)40 例,男性 23 例,女性 17 例,平均年龄 (47.60 ± 8.78) 岁,病程 (7.96 ± 3.09) 年;糖肾方 + 贝前列素钠组(合用组),40 例,男性 22 例,女性 18 例,平均年龄 (48.23 ± 7.31) 岁,病程 (8.19 ± 4.01) 年。3 组病例均按时完成整个疗程,无脱落病例。3 组患者发病年龄、性别、病程及临床症状比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 现代医学诊断标准 参照《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》^[10] 提出的糖尿病诊断标准,典型糖尿病症状(多饮、多尿、多食、体重下降),加上随机血糖检测 $\geq 11.1 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,或加上空腹血糖(FBG)检测 $\geq 7.0 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,或加上葡萄糖负荷后 2 h 血糖 $\geq 11.1 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。无糖尿病症状者需改日重复检查。

1.2.2 中医诊断标准 参照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)》^[11],符合脾肾气虚、湿浊瘀阻证,即症状表现为腰膝酸软,尿频或尿浊,乏力纳差,口干不

欲饮,或肢体浮肿,舌暗红或紫嫩,苔浊腻,脉沉细或弦滑等。

1.3 纳入标准 符合上述西医诊断标准和中医辨证分型的患者,性别不限,年龄 18~70 岁,符合上海市肾内科质控标准,糖尿病肾 IV 期:糖尿病肾病晚期,肾功能进行性下降,终末期肾病;糖化血红蛋白(HbA1c) < 7.5%;肾小球滤过率[eGFR 30~59 mL·min⁻¹·(1.73 m)⁻²],肌酐(SCr) 88~265 μmol·L⁻¹;24 h 尿蛋白排泄量 0.5~2.0 g,至少连续测定 2 次,记平均值;血色素 100~110 g·L⁻¹;收缩压 ≤ 140 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),舒张压 ≤ 90 mmHg(正在服用或未服用降压药者均可)。

1.4 排除标准 1 型糖尿病、非糖尿病肾病、肾动脉狭窄者;近半年内合并有心、脑、肝和造血系统等严重原发性疾病者;近 1 个月内发生过感染、心衰等并发症者;妊娠或哺乳期妇女;精神病患者;对试验药物过敏或出现已知副作用不能耐受者。

凡符合上述所有纳入标准、没有排除标准中任何一项并同意签署知情同意书者,可纳入观察病例。

1.5 研究方法 本研究患者入组后均参照《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》^[10] 均给予西医常规治疗,包括合理控制体重、糖尿病饮食、戒烟、适当运动,盐酸二甲双胍片(格华止,中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字 H20023371) 每日 0.5~2.0 g,分 2~3 次口服,必要时配合阿卡波糖片、胰岛素治疗;奥美沙坦酯片(南京正大天晴制药有限公司,国药准字 H51204004) 20 mg,每日 1~2 次口服;使患者 FBG 控制在 6.0~7.0 mmol·L⁻¹,HbA1c < 7%,血压控制在 130/80 mmHg 以下。中药组在常规治疗的基础上加用糖肾方,药物组成:黄芪 30 g,葫芦巴 10 g,当归 10 g,灵芝 30 g,黄连 5 g,制大黄 30 g,土茯苓 30 g,皂角刺 30 g,王不留行 30 g,徐长卿 15 g 等,方中所有中药饮片均经上海中医药大学附属第七人民医院药剂科楼冰主管中药师鉴定为正品,由本院中药房代煎,每日 1 剂,水煎服,分早晚两次服用,每次 150 mL;西药组在常规治疗的基础上口服贝前列素钠片[德纳,安斯泰来制药(中国)有限公司,国药准字 J20130165] 120 μg·d⁻¹;合用组在常规治疗的基础上同时服用糖肾方和贝前列素钠片,用法用量同前,治疗 3 个月。

1.6 检测指标 分别于治疗前后采用全自动生化分析仪检测 FBG,尿蛋白排泄率(UAER);采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清炎性细胞因子 TGF-β₁, TNF-α, IL-18 水平。

1.7 疗效评定

1.7.1 临床疗效评定 疾病疗效判定标准参照中华中医药学会肾病分会《慢性肾衰竭的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)》^[12] 制定。显效,临床症状积分降低 ≥ 50%,UAER 减少 ≥ 50%,或恢复正常。有效,临床症状积分降低 ≥ 30%,但未达 50%,UAER 减少 ≥ 30%,但不足 50%。无效,临床症状未改善或恶化;实验室指标无变化或升高。

1.7.2 临床证候积分评定 将纳入病例的症状表现大致分为 3 种证型,即肾气虚证、脾气虚证及湿浊瘀阻证,将每一证候类型下的所有症状均分为重、中、轻、零 4 级,分别记为 3,2,1,0 分,总分数为症状积分,并按照证候类型对积分结果进行分析讨论。

1.8 安全性评价 包括一般情况、血尿常规、肝肾功能指标、心电图和不良反应事件发生率等。

1.9 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述。各组临床症状积分、治疗后比较、治疗前后差值的组间比较均采用单因素方差分析,组内前后比较采用配对 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者临床有效率比较 治疗后中药组总有效率 67.5%;西药组总有效率 75%;合用组总有效率 95%;与中药组、西药组比较,合用组总有效率明显升高(*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 3 组患者有效率比较

组别	显效	有效	无效	总有效
中药	7(17.5)	20(50.0)	13(32.5)	27(67.5)
西药	9(22.5)	21(52.5)	10(25.0)	30(75.0)
合用	14(35.0)	24(60.0)	2(5.0)	38(95.0) ^{1,2)}

注:与中药组比较¹⁾ *P* < 0.01;与西药组比较²⁾ *P* < 0.05。

2.2 3 组患者临床症状积分比较 3 组患者治疗前临床症状积分差异无统计学意义。与治疗前比较,治疗后各组症状积分均显著降低(*P* < 0.01);治疗后分别与中药组、西药组比较,合用组肾气虚证相关症状(腰膝酸软、口干不欲饮)积分均降低(*P* < 0.05);与西药组比较,合用组脾气虚证相关症状(纳差乏力、肢体浮肿)积分降低(*P* < 0.05, *P* < 0.01)。见表 2。

2.3 3 组患者 FBG,UAER 水平比较 3 组患者治疗前 FBG,UAER 水平差异无统计学意义。与治疗

表 2 3 组患者临床症状积分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 2 Comparison of clinical symptom scores in three groups ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

分

组别	时间	肾虚证相关症状积分			脾气虚证相关症状积分		湿浊瘀阻证相关症状积分		
		腰膝酸软	尿频或尿浊	口干不欲饮	乏力纳差	肢体浮肿	舌暗红或紫嫩	苔浊腻	脉沉细或弦滑
中药	治疗前	2.35 ± 0.77	1.98 ± 0.69	2.48 ± 0.64	2.50 ± 0.68	2.15 ± 0.62	1.58 ± 0.66	1.98 ± 0.83	2.23 ± 0.80
	治疗后	1.48 ± 0.64 ¹⁾	1.07 ± 0.62 ¹⁾	1.30 ± 0.61 ¹⁾	1.05 ± 0.50 ¹⁾	1.05 ± 0.55 ¹⁾	0.85 ± 0.43 ¹⁾	1.03 ± 0.58 ¹⁾	1.07 ± 0.53 ¹⁾
西药	治疗前	2.40 ± 0.78	1.90 ± 0.67	2.43 ± 0.64	2.65 ± 0.58	2.15 ± 0.58	1.55 ± 0.71	2.08 ± 0.80	2.38 ± 0.74
	治疗后	1.45 ± 0.71 ¹⁾	1.13 ± 0.65 ¹⁾	1.33 ± 0.66 ¹⁾	1.12 ± 0.52 ¹⁾	1.20 ± 0.61 ¹⁾	0.80 ± 0.46 ¹⁾	0.88 ± 0.52 ¹⁾	1.13 ± 0.56 ¹⁾
合用	治疗前	2.45 ± 0.71	2.00 ± 0.72	2.35 ± 0.58	2.45 ± 0.71	2.00 ± 0.64	1.63 ± 0.67	2.05 ± 1.71	2.18 ± 0.71
	治疗后	1.10 ± 0.67 ^{1,2,3)}	0.90 ± 0.59 ¹⁾	1.03 ± 0.53 ^{1,2,3)}	0.87 ± 0.40 ^{1,3)}	0.88 ± 0.46 ^{1,4)}	0.78 ± 0.42 ¹⁾	0.83 ± 0.38 ¹⁾	0.95 ± 0.45 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$; 治疗后与中药组比较²⁾ $P < 0.05$; 治疗后与西药组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ 。

前比较, 治疗后各组指标均显著降低 ($P < 0.01$); 治疗后与西药组比较, 中药组 FBG 水平明显降低 ($P < 0.05$); 治疗后与中药组、西药组比较, 合用组 FBG, UAER 水平均显著降低 ($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 3 组患者 FBG, UAER 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 3 Comparison of FBG and UAER in three groups ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	时间	FBG/mmol·L ⁻¹	UAER/μg·min ⁻¹
中药	治疗前	14.35 ± 4.07	110.23 ± 23.95
	治疗后	8.45 ± 2.04 ¹⁾	72.45 ± 22.29 ¹⁾
西药	治疗前	13.26 ± 3.39	115.47 ± 27.19
	治疗后	9.52 ± 2.20 ^{1,2)}	73.51 ± 21.46 ¹⁾
合用	治疗前	13.37 ± 3.74	113.23 ± 26.85
	治疗后	6.49 ± 1.83 ^{1,3,4)}	58.64 ± 16.64 ^{1,3,4)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$; 治疗后与中药组比较²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$; 治疗后与西药组比较⁴⁾ $P < 0.01$ (表 4 同)。

2.4 3 组患者血清炎症指标 TGF-β₁, TNF-α 及 IL-

表 4 3 组患者血清炎症指标 TGF-β₁, TNF-α 及 IL-18 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 4 Comparison of serum TGF-β₁, TNF-α and IL-18 in three groups ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

μg·L⁻¹

组别	时间	TGF-β ₁	TNF-α	IL-18
中药	治疗前	63.05 ± 16.46	77.34 ± 17.96	122.52 ± 31.37
	治疗后	35.75 ± 8.91 ¹⁾	55.84 ± 15.31 ¹⁾	61.15 ± 16.22 ¹⁾
西药	治疗前	65.33 ± 16.19	75.50 ± 19.06	126.12 ± 29.81
	治疗后	34.17 ± 9.60 ¹⁾	53.48 ± 14.93 ¹⁾	53.37 ± 16.34 ^{1,2)}
合用	治疗前	66.57 ± 15.42	78.06 ± 17.53	121.33 ± 27.92
	治疗后	28.46 ± 8.00 ^{1,3,4)}	34.75 ± 12.11 ^{1,3,4)}	30.21 ± 13.84 ^{1,3,4)}

TGF-β₁ 主要由淋巴细胞和单核细胞产生, 目前被认为是最重要的促纤维化因子。TGF-β₁ 是 DKD 的发生、发展中不可或缺的一个重要因子, 具有双向作用, 少量表达会减轻炎症反应, 过度表达则会促进炎症反应, 使肾组织纤维化^[14]。研究表明, 单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 以自分泌或旁分泌的方式

18 水平比较 3 组患者治疗前血清炎症指标 TGF-β₁, TNF-α 及 IL-18 差异无统计学意义。与本组治疗前比较, 治疗后各组指标均显著降低 ($P < 0.01$); 治疗后与中药组比较, 西药组 IL-18 水平明显降低 ($P < 0.05$); 与中药组、西药组比较, 合用组 TGF-β₁, TNF-α 及 IL-18 水平均显著降低 ($P < 0.01$)。见表 4。

2.5 3 组患者不良反应比较 中药组胃肠道反应 4 例; 西药组上腹部胀满不适 3 例, 白细胞减少 1 例; 合用组胃肠道反应 3 例, 给予对症处理后均好转。3 组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

近年来研究认为, DKD 是一种慢性的免疫系统介导的血管炎症反应, 炎症反应在糖尿病患者大血管、微血管动脉硬化的恶性循环中起着核心作用。在 DKD 发生发展过程中, 纤维化是最基本和最重要的特点, 炎性反应又是肾脏纤维化发生发展的中心环节^[13]。

直接刺激肾小球系膜细胞上调 TGF-β₁ 表达, 加速糖尿病肾纤维化的发展^[15]。TGF-β₁ 可促使肾小球肥大, 刺激细胞外基质合成, 从而介导足细胞损伤致肾小球硬化, 导致蛋白尿形成^[4]。TGF-β₁ 的表达水平可随 DKD 病情进展逐渐升高, 并与高糖环境密切相关, 这可能与高糖环境造成肾小球内皮损伤、受损处

炎症介质释放有关^[16]。

TNF- α 主要由单核-吞噬细胞产生,参与多种炎症反应的过程。TNF- α 在诱发炎症反应中,有中性粒细胞和单核细胞趋化作用,并使之活化和脱颗粒,释放炎症介质。研究显示,TNF- α 可引起肾小球上皮细胞和系膜细胞毒性,可能引起肾损害^[5]。TNF- α 水平随着 DKD 进展而升高,TNF- α 水平升高亦提示 DKD 发生概率增大^[17]。在 DKD 患者血清中,TNF- α 水平普遍升高^[18],且表达水平与尿蛋白水平具有相关性^[19]。

IL-18 是一种多效促炎因子,与尿微量白蛋白水平相关^[20]。IL-18 可促进肾小球系膜细胞分泌炎症细胞因子和趋化因子,激活足细胞和肾小管上皮细胞,最终导致间质免疫细胞浸润,肾小管损伤和纤维化^[6]。研究发现,IL-18 可以促进 2 型糖尿病 (T2DM) 肾病微血管病变的发展,通过活化巨噬细胞加重肾小球的损伤,MAPK 途径也可由 IL-18 通过核转录因子- κ B (NF- κ B) 激活^[21],eGFR 随着血清 IL-18 水平的增加而下降,其浓度升高提示并促进 DKD 的进展^[22]。在 DKD 小鼠肾组织及肾小球内皮细胞中,IL-18 蛋白和 mRNA 水平均显著升高^[23]。在糖尿病患者中,血清和尿 IL-18 浓度明显升高且与尿蛋白排泄和 β_2 微球蛋白相关,与肾小球和肾小管间质损害的临床指标相关,在 DKD 发生、发展起重要作用^[24-25]。黄建芳等^[26] 研究认为,血清 IL-18 水平在 DKD 早期阶段已经开始升高并预示着 DKD 的进展。

贝前列素钠作为一种前列环素类似物,临床常用来降低患者蛋白尿,改善肾功能。研究表明,贝前列素钠可通过抑制肾 p38 MAPK 信号通路,抑制 T2DM 氧化应激损伤状态下引起的炎症因子的生成,减少 T2DM 大鼠尿蛋白排泄量,改善其肾功能,发挥对肾脏的保护作用^[27-28]。全国名老中医叶景华教授在诊治 DKD 方面有独特的理论和丰富的临床经验,认为在治疗 DKD 时应当重视脾与肾的关系,提倡从脾肾论治 DKD。糖尿病的发生本于“脾虚”,脾失健运,水谷运化失权,导致“精流浊留”,化为湿浊之邪,久积体内,流注脉道,成痰成瘀;久病及肾,肾亏湿阻,水湿交织日久,浊邪不得正常排泄,蕴而成毒,形成“湿浊瘀毒”交织的状态。病机上属“虚实夹杂,本虚标实,血瘀日久成积”。根据“虚则补之,实则泄之,结者散之”的法则,以“益气扶正,解毒泄浊,软坚散结”立法,运用益肾泄浊之糖肾方对 DKD 患者进行治疗,以降低其尿蛋白水平。方中

黄芪益气健脾、灵芝益气安神为君;葫芦巴温阳补肾、当归养血活血通经为臣,脾肾同补,补而不滞;皂角刺、王不留行化痰散结,黄连、土茯苓清热除湿,徐长卿祛风化湿,制大黄行瘀解毒共为佐药,诸药配合,益气温阳,解毒泄浊,扶正与祛邪同施,本虚与标实兼顾。研究发现,该方中黄芪^[29]、灵芝^[30]、大黄^[31]、黄连^[32]及土茯苓^[33]等中药或其有效成分均有降低血糖、减轻肾组织的炎症症状,保护肾功能的作用,为糖肾方治疗 DKD 提供了现代药理学的支持。前期研究亦发现,糖肾方用于治疗临床期 DKD 时,其临床疗效、降低蛋白尿和延缓肾功能衰竭作用显著,联合脐疗后,其恶心、呕吐、腹胀等消化道症状亦明显缓解^[9]。

本研究将该方与前列环素类似物贝前列素钠联合应用,通过对患者临床证候积分,FBG,UAER 及 TGF- β_1 ,TNF- α 和 IL-18 等指标改善及安全性进行观察,从抑制炎症细胞因子、改善肾脏功能等角度探讨其可能的作用机制,发现中药糖肾方和西药贝前列素钠均能安全、有效地改善患者临床症状,降低血清 TGF- β_1 ,TNF- α 和 IL-18 等炎症因子水平,在改善患者的临床症状方面中药糖肾方组略有优势,但总体而言,两者治疗效果差别不大;两者合用后,其疗效则大为增强,能显著改善患者以“虚损”为主要表现的临床症状,其原因可能与两者在降低蛋白尿、改善肾功能方面存在某种共同的作用机制有关;两者联合应用后,下调炎症因子的作用亦较单独应用显著增强,提示其保护肾脏的作用可能是通过下调炎症细胞因子,降低尿蛋白排泄率,进而减轻糖尿病肾损害、改善肾功能实现,具体机制有待于进一步研究。

[参考文献]

- [1] Barutta F, Bruno G, Grimaldi S, et al. Inflammation in diabetic nephropathy: moving toward clinical biomarkers and targets for treatment[J]. *Endocrine*, 2014, 48(3): 730-742.
- [2] 张桂菊. 糖尿病肾病患者血清炎症因子检测的临床意义[J]. *中国民康医学*, 2013, 25(17): 24-26.
- [3] El-Mesallamy H O, Ahmed H H, Bassyouni A A, et al. Clinical significance of inflammatory and fibrogenic cytokines in diabetic nephropathy[J]. *Clin Biochem*, 2012, 45(9): 646-650.
- [4] Al-Onazi A S, Al-Rasheed N M, Attia H A, et al. Ruboxistaurin attenuates diabetic nephropathy via modulation of TGF- β_1 / Smad and GRAP pathways [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2016, 68(2): 219-232.
- [5] Omote K, Gohda T, Murakoshi M, et al. Role of the TNF

- pathway in the progression of diabetic nephropathy in KK-A(y) mice[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 306(11):1335-1347.
- [6] Elsherbinya N M, Al-Gayyar M M. The role of IL-18 in type 1 diabetic nephropathy: the problem and future treatment[J]. *Cytokine*, 2016, 81:15-22.
- [7] Gryglewski R J. Prostacyclin among prostanoids [J]. *Pharmacol Rep*, 2008, 60(1):3-11.
- [8] 黎伟, 廖蕴华, 杨桢华, 等. 贝前列素钠治疗早期糖尿病肾病 42 例的疗效观察[J]. *广西医学*, 2013, 35(7):865-866.
- [9] 路建饶, 张传富, 陈秀峰, 等. 叶氏糖肾方治疗临床期糖尿病肾病的临床研究[J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(1):138-140.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 22(8):2-41.
- [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] 何立群. 慢性肾衰竭的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)[J]. *上海中医药杂志*, 2006, 40(8):8-9.
- [13] Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. *Clinical Science*, 2013, 124(3):139-152.
- [14] 车丽双, 黄荣桂. TGF- β_1 与 CTGF 在肾间质纤维化中的作用[J]. *医学综述*, 2013(4):624-626.
- [15] 谭力, 缪洪明, 卢忠燕. 单核细胞趋化蛋白-1 在糖尿病肾病中的作用[J]. *生命的化学*, 2008, 28(6):744-747.
- [16] 毕逢辰, 保莉, 罗红艳, 等. 2 型糖尿病肾病患者 TGF- β_1 水平与蛋白尿的关系[J]. *宁夏医学杂志*, 2016, 38(3):199-201.
- [17] Rakitianskaia I A, Riabov S I, Azanchevskaia S V, et al. Role of intrarenal product TNF- α in the development of glomerular and tubulointerstitial tissues changes in elderly patients with diabetic nephropathy [J]. *Adv Gerontol*, 2013, 26(4):658-665.
- [18] Nakamura A, Shikata K, Hiramatsu M, et al. Serum interleukin-18 levels are associated with nephropathy and atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(11):2890-2895.
- [19] Navarro J F, Carmen M, Marina G, et al. Influence of renal involvement on peripheral blood mononuclear cell expression behavior of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in type 2 diabetic patients [J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2008, 23(3):919-926.
- [20] LIANG D, LIU H F, YAO C W, et al. Effects of interleukin-18 on injury and activation of human proximal tubular epithelial cells [J]. *Nephrology*, 2007, 12(1):53-61.
- [21] Araki S, Haneda M, Koya D, et al. Predictive impact of elevated serum level of IL-18 for early renal dysfunction in type 2 diabetes: an observational follow-up study[J]. *Diabetol*, 2007, 50(4):867-873.
- [22] 刘妍妍, 周家俊. 炎症因子在糖尿病肾病中的作用及中医药治疗研究进展[J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, 24(11):1248-1251.
- [23] LUO C, LI T, ZHANG C, et al. Therapeutic effect of alprostadil in diabetic nephropathy: possible roles of angiotensin-2 and IL-18 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 34(3):916-928.
- [24] Kim S S, SONG S H, Kim I L, et al. Clinical implication of urinary tubular markers in the early stage of nephropathy with type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 97(2):251-257.
- [25] Elsherbiny N M, Al-Gayyar M M, Abd K H. Nephroprotective role of dipyridamole in diabetic nephropathy: effect on inflammation and apoptosis [J]. *Life Sci*, 2015, doi: 10.1016/j.lfs.2015.10.026.
- [26] 黄建芳, 黄全海, 张爱敏. 检测 2 型糖尿病肾病患者血清 IL-18、ADPN、hs-CRP 和 Cys-C 的意义[J]. *中国卫生检验杂志*, 2015, 25(10):1574-1576.
- [27] 彭丽, 王扬天, 李洁, 等. 贝前列素钠对 2 型糖尿病大鼠肾 p38 丝裂原蛋白激酶信号通路的影响[J]. *医学研究生学报*, 2012, 25(5):481-484.
- [28] 彭丽, 王扬天, 李洁, 等. 贝前列素钠对 2 型糖尿病大鼠肾功能及氧化应激水平的影响[J]. *实用老年医学*, 2012, 26(3):200-202, 206.
- [29] ZHANG Y W, WU C Y, CHENG J T. Merit of astragalus polysaccharide in the improvement of early diabetic nephropathy with an effect on mRNA expressions of NF- κ B and IkappaB in renal cortex of streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 114(3):387-392.
- [30] 王艳梅. 灵芝多糖对高糖环境下大鼠肾小球系膜细胞转化生长因子- β_1 和 IV 型胶原的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 10(31):2126-2127.
- [31] 熊智慧. 大黄对糖尿病肾病患者血脂及 TGF- β_1 水平的影响研究[J]. *海南医学院学报*, 2012, 18(8):1066-1068.
- [32] 晋霞, 姚先梅, 汪琛媛, 等. 黄连总生物碱对糖尿病肾病大鼠的保护作用 [J]. *中药药理与临床*, 2013, 29(3):82-85.
- [33] 王德军, 寿旗扬, 陈方明, 等. 土茯苓对糖尿病肾病大鼠肾组织形态学及相关因子 ET、NO、TGF- β_1 的影响[J]. *中国中医药科技*, 2010, 17(4):320-322.

[责任编辑 张丰丰]