左归丸加减联合培哚普利叔丁胺片治疗气阴两虚夹瘀证早期糖尿病肾病临床观察

庞健丽，钟润芬*
（广西中医药大学 附属瑞康医院，南宁 530011）

［摘要］ **目的：**观察左归丸加减联合培哚普利叔丁胺片治疗早期糖尿病肾病气阴两虚夹瘀证的疗效。**方法：**选择2020年9月至2021年11月广西中医药大学附属瑞康医院收治的气阴两虚夹瘀证早期糖尿病肾病患者77例，随机分为观察组（39例）和对照组（38例）。所有患者均接受基础治疗，对照组在此基础加用培哚普利叔丁胺片治疗，观察组在对照组的基础上加用左归丸加减治疗，疗程为3个月，观察治疗前后两组症状评分、血糖［空腹血糖（FBG）、餐后2 h血糖（2 h PBG）、糖化血红蛋白（HbA1c）、葡萄糖在目标范围内时间（TIR）］、肌酐（SCr）、尿素、预估肾小球率过滤（eGFR）、血清胱抑素-C（Cys-C）、血β_2-微球蛋白（Sβ_2-MB）、尿系列微量蛋白［24 h尿蛋白定量（24 h UmAlb）、24 h尿微量白蛋白定量（24 h MTP）及尿β_2-微球蛋白（Uβ_2-MB）］。**结果：**两组治疗前各项指标差异无统计学意义。治疗后，对照组总有效率为84.2%（32/38），观察组总有效率为94.9%（37/39），观察组疗效优于对照组（Z=6.03，P<0.05）。与本组治疗前比较，两组患者的症状评分均显著降低（P<0.01）；治疗后与对照组比较，观察组患者症状评分显著降低（P<0.01）。与本组治疗前比较，两组患者治疗后的TIR水平均有明显升高（P<0.05）；两组患者FBG、2 h PBG和HbA1c水平均显著降低（P<0.01）；治疗后与对照组比较，观察组患者TIR水平显著升高（P<0.01）。与本组治疗前比较，两组患者治疗后的Cys-C含量均显著降低（P<0.01）；观察组Sβ_2-MB水平明显降低（P<0.05）；对照组Sβ_2-MB水平有所下降，但差异无统计学意义；治疗后与对照组比较，观察组患者Cys-C水平显著降低（P<0.01）；观察组患者Sβ_2-MB水平明显降低（P<0.05）。与本组治疗前比较，两组患者治疗后24 h UmAlb、Uβ_2-MB均明显降低（P<0.05）；观察组24 h MTP水平明显降低（P<0.05）；对照组24 h MTP水平有所下降，差异无统计学意义；治疗后与对照组比较，观察组患者24 h UmAlb、24 h MTP、Uβ_2-MB水平显著降低（P<0.01）；SCr及eGFR变化不明显。**结论：**左归丸加减联合培哚普利叔丁胺片可降低早期糖尿病肾病气阴两虚夹瘀证患者的血糖波动和尿白蛋白排泄，临床疗效优于西药基础治疗。

［关键词］ 早期糖尿病肾病；气阴两虚夹瘀证；左归丸加减；培哚普利叔丁胺片；中西医结合；临床疗效
［中图分类号］ R22；R242；R2-031；R287 ［文献标识码］ A ［文章编号］ 1005-9903（2023）01-0105-08
［doi］ 10.13422/j.cnki.syfjx.2022002025
［网络出版地址］ https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220825.1622.003.html
［网络出版日期］ 2022-08-25 16:51

Efficacy of Modified Zuoguiwan Combined with Perindopril Tert-butylamine Tablets on Early Diabetic Kidney Disease Patients of Qi-Yin Deficiency with Blood Stasis Syndrome

PANG Jianli，ZHONG Runfen*
（*Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine*， *Nanning* 530011， *China*）

［**Abstract**］ **Objective：** To observe the effect of modified Zuoguiwan combined with perindopril tert-butylamine tablets on early diabetic kidney disease（DKD）of Qi-Yin deficiency with blood stasis syndrome. **Method：** A total of 77 patients with early DKD of Qi-Yin deficiency with blood stasis syndrome，who were treated in the Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine from september 2020 to november 2021，were randomized into the control group（38 cases）and observation group（39 cases）. The

［收稿日期］ 2022-02-17
［基金项目］ 全国中医药创新骨干人才培养项目（国中医药人教函［2019］128号）；广西中医药管理局自筹课题（GXZYZ20210559）
［第一作者］ 庞健丽，博士，副主任医师，从事中西医结合治疗内分泌及代谢性疾病研究，E-mail：445001372@qq. com
［通信作者］ * 钟润芬，副主任医师，从事中西医结合治疗内分泌及代谢性疾病研究，E-mail：gxzrf@126. com

control group received basic treatment and perindopril tert-butylamine tablets, and the observation group was treated with modified Zuoguiwan and perindopril tert-butylamine tablets in addition to the basic treatment. The treatment lasted 3 months for both groups. The symptom scores, blood glucose [fasting blood glucose (FBG), 2 h postprandial blood glucose (2 h PBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), time in range (TIR)], serum creatinine (SCr), urea, estimated glomerular filtration rate (eGFR), cystatin-C (Cys-C), serum beta 2-microglobulin (Sβ_2-MB), and urinary microproteins [24 h urinary microalbumin (24 h UmAlb), 24 h micrototal protein (24 h MTP), urine beta 2-microglobulin (Uβ_2-MB)] were observed in two groups. **Result:** The two groups showed no significant difference in the various indexes before treatment. After treatment, the total effective rate of the control group was 84.2% (32/38), as compared with the 94.9% (37/39) in the observation group (Z=6.03, P<0.05). After treatment, the symptom scores were lower than those before treatment in both groups (P<0.01) and lower in the observation group than in the control group (P<0.01). TIR level was higher (P<0.05) and levels of FBG, 2 h PBG, and HbA1c (P<0.01) were lower than those before treatment in both groups. After treatment, the TIR level in the observation group was significantly increased as compared with that in the control group (P<0.01). After treatment, the level of Cys-C was lower than that before treatment in both group (P<0.01) and lower in the observation group than in control group (P<0.01). The level of Sβ_2-MB in both the observation group (P<0.05) and control group decreased as compared with that before treatment. The 24 h UmAlb and Uβ_2-MB of two groups were decreased after treatment as compared with those before treatment (P<0.05). Moreover, 24 h MTP in observation group (P<0.05) was lower than that before treatment. After treatment, the levels of 24 h UmAlb, 24 h MTP and Uβ_2-MB in observation group were lower than those in control group (P<0.01), and levels of SCr and eGFR in observation group did not change significantly as compared with those in the control group. **Conclusion:** Modified Zuoguiwan combined with perindopril tert-butylamine tablets can reduce blood glucose fluctuations and urinary albumin excretion in early DKD patients of Qi-Yin deficiency with blood stasis syndrome. The efficacy is better than that of basic western medicine.

[**Keywords**] early diabetic kidney disease; Qi-Yin deficiency with blood stasis syndrome; modified Zuoguiwan; perindopril tert-butylamine tablets; combination of traditional Chinese and western medicine; clinical efficacy

糖尿病肾病(DKD)是糖尿病最常见的微血管并发症之一,也是造成终末期肾脏疾病以及慢性肾脏疾病的主要原因,主要临床特征是以持续性白蛋白尿和(或)肾小球率过滤(GFR)进行性下降,可发展为终末期肾病[1]。DKD的发生与高龄、长病程、高血糖、高血压、肥胖、高脂血症、高钠饮食等危险因素相关[2-4]。临床研究表明,我国2型糖尿病患者中合并DKD占10%~40%[5]。DKD的早期临床症状隐匿,无典型临床表现,一但患者出现水肿、多尿或少尿、甚至尿闭等典型症状,说明患者已进入DKD中晚期,病情已不可逆转,因此早期诊断和早期综合治疗DKD尤为重要。目前尚无特效的西药治疗DKD,对DKD的基本综合治疗仍然是生活方式干预(如运动、减轻体质量、戒烟、限盐摄入等)、控制血糖及血压、纠正代谢紊乱等[1]。现在已经有相关的临床研究表明益气养阴、活血化瘀的中药在预防DKD可以起到积极作用[6-7]。因此发挥中药的优势,中西医结合治疗DKD具有良好的前景。中医认为DKD发病与先天禀赋不足、久病消渴、劳欲过度等因素有关[8],病性属本虚标实,本虚以气阴两虚(尤以肝肾气阴两虚多见)为主,标实以瘀血阻滞为主[9]。左归丸出自明代名医张景岳《景岳全书》,为滋补肝肾代表方剂,多用于肝肾阴虚引起的病证。本研究针对早期DKD气阴两虚,瘀血阻滞的病机特点,运用益气养阴、活血化瘀之法,选用左归丸化裁进行治疗。临床研究表明,左归丸联合氯沙坦治疗DKD可明显增加临床疗效,减少尿微量白蛋白排出,空腹血糖水平明显优于对照组[10]。前期临床研究发现早期DKD患者中以气阴两虚夹瘀证候多见。研究表明,血糖波动更能引起氧化应激,导致肾脏损伤[11],葡萄糖目标范围内时间(TIR)与尿微量白蛋白呈负相关[12]。本研究通过观察左归丸加减

治疗早期DKD气阴两虚夹瘀证的临床疗效及其对TIR的影响，为左归丸加减治疗早期DKD提供可靠的证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究已经通过了广西中医药大学附属瑞康医院伦理委员会审核批准（批件号KY2020-102）。以尿微量白蛋白为疗效评价指标进行计算样本量。基于以往的临床研究和文献的结果，中西药结合治疗有效率为92.5%（37/40）[13]，西药治疗有效率为63.3%（19/30）[14]，选择α=0.05水平，检验效能是0.9，得到β=1－0.9=0.1。在本试验中，作两样本率的差异性检验，根据公式计算，每组所需样本量为35.2，按1∶1对照原则，考虑不超过15%的脱落率，确定病例总数为40对，共80例。本研究选择了80例在2020年9月到2021年11月于广西中医药大学附属瑞康医院进行医治的早期DKD患者，采用统计学软件SPSS 26.0产生80个随机数字，随机分为观察组和对照组，各40例，并制成卡片放入信封内，在临床试验时将符合纳入标准的患者按纳入时间的先后顺序随机抽取信封，按照信封内的卡片分组情况进行治疗。对照组中男、女性患者分别为24例、16例，病程在0.5~21年，平均（7.2±5.5）年，患者年龄在42~77岁，平均年龄（61±9.1）岁，其中26例患者合并高脂血症、14例患者合并高血压、6例患者合并冠心病。观察组中男女性患者分别为23例、17例，病程在0.5~21年，平均病程（7.5±5.4）年，患者年龄在43~77岁，平均年龄（62±9.0）岁，其中25例患者合并高脂血症、12例患者合并高血压、5例患者合并冠心病；两组病患一般资料（如性别、年龄、病程等）比较差异无统计学意义，具有可比性。在临床观察治疗过程中，观察组有1例因依从性差脱落，最终纳入39例有效病例；对照组有1例因自行更换药物剔除，1例依从性差脱落，最终纳入38例有效病例。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《中国2型糖尿病防治指南（2017年版）》[5]和美国肾脏病协会2007年提出的糖尿病肾脏疾病诊断标准[15]以及丹麦学者Mogensen对DKD的诊断分期方法中早期DKD相关诊断标准[16]。具有确定的2型糖尿病病史。DKD早期，以持续性微量白蛋白尿为标志：3个月之内重复检查24 h尿微量白蛋白（24 h UmAlb），3次中有2次24 h UmAlb达到30～300 mg。排除非DKD：糖尿病病程短；肾小球率过滤（GFR）迅速下降；蛋白尿迅速增加或发生肾病综合征；尿沉渣中白细胞、红细胞与细胞管型等出现活动性增加；难治性高血压；合并其他全身性疾病的症状表现或者体征。

1.2.2 中医诊断标准 气阴两虚证根据《中药新药临床研究指导原则》[17]中消渴病（糖尿病）临床研究指导原则气阴两虚证辨证标准，结合早期DKD的具体特点。主证为①咽干口干；②倦怠乏力。次证为①气短懒言；②五心烦热；③自汗盗汗；④心慌失眠；⑤溲赤便秘。舌脉：舌红少苔，脉细或弱。主证倦怠乏力必备，次证符合2项以上，结合舌脉即辨证为气阴两虚证。瘀血证满足《中药新药临床研究指导原则》[17]中消渴病（糖尿病）临床研究指导原则瘀血证的辨证标准。主证为①胸闷痛；②腰痛；③四肢麻木；④四肢刺痛。次证为①面色晦暗；②口唇紫暗；③肌肤甲错；④健忘心悸。舌脉：舌暗，有瘀斑或舌下脉络青紫纡曲，脉弦细或弦涩。主证符合1项以上，次证符合2项以上，结合舌脉即辨证为瘀血证。症状分级评分标准参照《中药新药临床研究指导原则》[17]的相关内容及DKD的具体特点制定：重度（卌）评级6分，中度（卄）评级4分，轻度（+）评级2分，无症状评级0分。

1.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准的2型糖尿病患者；②年龄18～80岁；③空腹血糖（FPG）≤8 mmol·L^{-1}，糖化血红蛋白（HbA1c）≤9%；④eGFR≥60 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}）；⑤无严重认知障碍、精神疾病，可以对医生的医治要求作出回应；⑥签署知情同意书者。

1.4 排除标准 ①1型糖尿病或其他特殊类型糖尿病患者；②年龄<18岁或>80岁；③2型糖尿病出现急性并发症者如糖尿病酮症酸中毒或高渗高血糖综合征等者；④合并严重心脑疾病、肝肾功能异常疾病或肿瘤者；⑤严重的认知障碍或精神疾病者；⑥怀孕或哺乳期妇女，或备孕的妇女。

1.5 剔除标准、脱落标准和中止标准

1.5.1 剔除标准 不符合纳入标准而被错误纳入者；治疗过程中未遵循治疗方案者，如自行更换药物或加用治疗DKD的相关药物；由于其他原因对治疗要求不能配合者；医治过程失访者。

1.5.2 脱落标准 治疗过程中受试者依从性差；有过敏反应或严重不良事件者；受试者主动要求退出。

1.5.3 中止标准 受试者主动要求退出；治疗过程中出现严重不良反应者；治疗过程中肾小球率过滤

急剧下降者。

1.6 治疗方法 两组均给予糖尿病饮食，每日0.8 g·kg^{-1}的优质低蛋白饮食，合并高血压给予低盐饮食；适当运动，禁止剧烈运动；控制血糖，根据血糖水平，使用除钠-葡萄糖共转运蛋白-2（SGLT-2）抑制剂外的口服降糖药或胰岛素治疗，服用剂量根据患者的血糖而定。

对照组给予培哚普利叔丁胺片4 mg（雅施达，天津施维雅公司，国药准字H20103382，8 mg/片），每日口服1次。若血压仍控制不达标，则不增加培哚普利叔丁胺片的剂量或加用其他血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）和血管紧张素转换酶受体抑制剂（ARB）药物，可加用钙离子拮抗剂，将血压控制在120~140/80~90 mmHg（1 mmHg≈0.133 kPa）。1个月为1个疗程，一共需要服用3个疗程。

观察组在对照组的基础上加用左归丸加减内服，方药组成：黄芪（批号20191125）20 g、太子参（批号20200621）15 g、地黄（批号20200706）15 g、山茱萸（批号20200607）10 g、牛膝（批号20200215）20 g、枸杞子（批号20191123）15 g、菟丝子（批号20200426）15 g、丹参（批号20200221）20 g、土鳖虫（批号20200301）10 g、姜黄（批号20191124）15 g、大黄（批号20200615）6 g、猫须草（批号20191214）30 g，以上中药饮片均来源于广西南宁景昌中药饮片有限公司，由广西中医药大学附属瑞康医院中药房提供，经该院容丽萍中药师鉴定为正品。将上药常规水煎2次，每次取药汁200 mL，2次药汁混匀后分早晚2次温服，每次200 mL，每日1剂。1个月为1个疗程，一共需要服用3个疗程。

1.7 观察指标 通过问诊了解影响患者血糖变化的因素，如患者的饮食及运动、糖尿病知识、心理及应激状态等，观察患者症状和体征的变化。

1.7.1 血糖检测 空腹血糖（FBG）、餐后2 h血糖（2 h PBG）分别于开始治疗时和治疗3个月结束后采集所有患者静脉血样本，检测方法采用葡萄糖氧化酶法，采用C16000型全自动生化分析仪（美国雅培公司）进行检测。试剂盒由（雅培）中生北控生物科技股份有限公司提供，批号92613097。糖化血红蛋白（HbA1c），分别于开始治疗时和治疗3个月结束后采集所有患者空腹静脉血样本，用HA-1860型糖化血红蛋白分析仪（日本爱科莱公司）检测。试剂盒由日本爱科莱公司提供，批号1D412。TIR、血糖由患者自我血糖监测获得。TIR是通过患者自我血糖监测的8次指尖血糖值（三餐前和三餐后2 h、睡前、上午3 am）是否在3.9~10.0 mmol·L^{-1}计算的，TIR=8次血糖中在3.9~10.0 mmol·L^{-1}的次数/8×100%[18]。分别与开始治疗时和治疗3个月结束后，采用1816型血糖仪（德国拜耳公司），连续监测8次血糖。

1.7.2 肾脏功能相关指标检测 肾功能，血肌酐（SCr）、尿素（Urea）、预估肾小球率过滤（eGFR）。在开始治疗时及治疗1、2、3个月结束后均采集所有患者空腹静脉血样本，检测仪器为BS2000型全自动生化分析仪（深圳迈瑞生物医疗股份有限公司），检测方法采用肌氨酸氧化酶法检测SCr、采用尿素酶-谷氨酸脱氢酶法检测Urea，由（雅培）中生北控生物科技股份有限公司提供检测试剂盒，批号分别为92645096、92618092。eGFR引入简化的MDRD方程进行计算，eGFR［mL·min^{-1}·（1.73 m）$^{-2}$］=186×SCr−1.154×年龄（岁）−0.023×女性×0.742。血清胱抑素-C（Cys-C）和血β_2-微球蛋白（Sβ_2-MB）。在开始治疗时和治疗3个月结束后均采集所有患者空腹静脉血样本，采用BS2000全自动生化分析仪（深圳迈瑞生物医疗股份有限公司），应用胶乳免疫比浊法检测Cys-C，应用免疫比浊法检测Sβ_2-MB。Cys-C的试剂盒由美康生物科技股份有限公司提供，批号210802101；Sβ_2-MB试剂盒由深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司提供，批号147321004。尿系列微量蛋白检测，24 h尿蛋白定量（MTP）、24 h UmAlb及尿β_2-微球蛋白（Uβ_2-MB）。在开始治疗时和治疗3个月结束后收集患者24 h尿液并进行测量，取尿液5 mL作为标本，采用BS2000型全自动生化分析仪（深圳迈瑞生物医疗股份有限公司），应用邻苯三酚红钼法测定24 h MTP，应用免疫透射比浊法测定24 h UmAlb，应用免疫透射比浊法测定Uβ_2-MB。24 h MTP试剂盒由深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司提供，批号147921004；24 h UmAlb试剂盒由深圳普门科技股份有限公司提供，批号805A210700；Uβ_2-MB的试剂盒由深圳迈瑞生物医疗股份有限公司提供，批号147321004。

1.7.3 安全性指标 在开始治疗时和治疗3个月结束后检查血、尿常规，肝功能［包括丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（AST）］、电解质、心电图等安全性指标。

1.8 疗效判定标准 参考《中药新药临床研究指导原则》[17]中消渴病（糖尿病）的临床研究指导原则与慢性肾炎的临床研究指导原则[19]中疾病疗效判定标准相关内容进行制定。显效：中医临床症状及

体征显著改善，证候评分降低≥70%，24 h UmAlb降低≥40%；有效：中医临床症状及体征都有改善，证候评分降低≥30%，但<70%，24 h UmAlb降低≥20%，但<40%；无效：中医临床症状及体征都无明显改善，更甚者会加重，证候评分降低<30%，24 h UmAlb降低<20%。运用尼莫地平方法，疗效评分=（治疗前评分-治疗后评分）/治疗前评分×100%。

1.9 统计学处理 使用SPSS 26.0统计软件进行统计学处理。计量资料符合正态分布用$\bar{x} \pm s$表示，用t检验；不符合正态分布用中位数和四分位数表示，用秩和检验。计数资料用χ^2检验。$P<0.05$表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组总有效率优于对照组（Z=6.03，$P<0.05$）。见表1。

表1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	例数	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
观察组	39	12	25	2	94.9[1)]
对照组	38	4	28	6	84.2

注：与对照组比较[1)] $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后症状改善情况比较 治疗前，两组患者症状评分比较差异无统计学意义，具有可比性。与本组治疗前比较，治疗后两组患者的症状评分均显著降低（$P<0.01$）。治疗后与对照组比较，观察组患者症状评分显著降低（$P<0.01$）。见表2。

表2 两组患者治疗前后症状评分比较（$\bar{x}\pm s$）

Tabel 2 Comparison of symptom score before and after treatment in two groups（$\bar{x}\pm s$） 分

组别	例数	治疗前	治疗后
观察组	39	40.9±11.4	13.9±6.4[1,2)]
对照组	38	41.2±11.5	24.5±7.6[1)]

注：与本组治疗前比较[1)] $P<0.01$；与对照组治疗后比较[2)] $P<0.01$

2.3 两组患者治疗前后TIR、FBG、2 h PBG、HbA1c变化比较 治疗前，将两组TIR、FBG、2 h PBG、HbA1c比较差异无统计学意义，具有可比性。与本组治疗前比较，治疗后两组患者TIR水平均明显升高（$P<0.05$）；两组患者FBG、2 h PBG和HbA1c水平均显著降低（$P<0.01$）。治疗后与对照组比较，观察组患者TIR水平显著升高（$P<0.01$）。两组治疗后FBG、2 h PBG和HbA1c水平相当。见表3。

表3 两组患者治疗前后FBG、2 h PBG、HbA1c、TIR变化（$\bar{x}\pm s$）

Table 3 Comparison of levels of FBG, 2 h PBG, HbA1c and TIR between two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	时间	FBS/mmol·L^{-1}	2 h PBG/mmol·L^{-1}	HbA1c/%	TIR/%
观察组	39	治疗前	7.33±0.40	11.71±0.91	7.98±0.65	57.41±7.43
		治疗后	6.71±0.36[2)]	8.22±1.07[2)]	6.65±0.39[2)]	74.40±4.86[2,4)]
对照组	38	治疗前	7.35±0.44	11.74±0.92	7.97±0.62	57.53±7.49
		治疗后	6.87±0.38[2)]	8.70±0.97[2)]	6.72±0.44[2)]	63.02±11.05[1)]

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)] $P<0.05$，[4)] $P<0.01$（表5、表6同）

2.4 两组患者治疗前后肾功能变化比较 两组治疗前SCr、Urea、eGFR差异无统计学意义，具有可比性。与本组治疗前比较，两组患者治疗后（1月、2月、3月）SCr、Urea、eGFR水平相当，差异无统计学意义。治疗3月后与对照组比较，观察组患者SCr、Urea、eGFR水平相当，差异无统计学意义。见表4。

2.5 两组患者治疗前后Cys-C、Sβ_2-MB的变化比较 两组治疗前Cys-C、Sβ_2-MB差异无统计学意义，具有可比性。与本组治疗前比较，治疗后两组患者Cys-C均显著降低（$P<0.01$）；观察组Sβ_2-MB水平明显降低（$P<0.05$）；对照组Sβ_2-MB水平虽有所下降，但差异无统计学意义。治疗后与对照组比较，观察组患者Cys-C水平显著降低（$P<0.01$）；观察组患者Sβ_2-MB水平明显降低（$P<0.05$）。见表5。

2.6 两组患者治疗前后尿系列微量蛋白变化比较 治疗前，两组患者24 h UmAlb、24 h MTP、Uβ_2-MB比较，差异无统计学意义，具有可比性。与本组治疗前比较，治疗后两组患者24 h UmAlb、Uβ_2-MB均明显降低（$P<0.05$）；观察组24 h MTP水平明显降低（$P<0.05$）；对照组Sβ_2-MB水平虽有所下降，但差异无统计学意义。治疗后与对照组比较，观察组患者24 h UmAlb、24 h MTP、Uβ_2-MB水平显著降低（$P<0.01$）。见表6。

2.7 安全性检测 两组治疗前后血尿常规、肝功能、电解质、血压比较，差异无统计学意义。观察组在整个观察过程中，有3例患者出现大便溏，每日大便2~3次，经对症处理后恢复。无不良事件发生。

表4 两组患者治疗前后肾功能的变化比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 4 Comparison of levels of renal function between two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	时间	SCr/μmol·L^{-1}	Urea/mmol·L^{-1}	eGFR/mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}
观察组	39	治疗前	59.00±7.00	5.15±1.52	100.55±8.19
		治疗1月	57.85±5.64	4.95±1.44	101.35±9.29
		治疗2月	57.97±6.02	5.16±1.46	101.29±8.72
		治疗3月	57.13±6.17	4.99±1.43	101.89±8.97
对照组	38	治疗前	59.56±8.31	4.94±1.68	101.26±10.09
		治疗1月	58.97±7.93	4.97±1.67	101.74±9.95
		治疗2月	58.92±8.15	4.82±1.72	101.69±10.01
		治疗3月	58.63±8.12	4.83±1.62	101.87±9.85

表5 两组患者治疗前后Cys-C、Sβ_2-MB变化比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 5 Comparison of levels of Cys-C and Sβ_2-MB between two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	时间	Cys-C/mg·L^{-1}	Sβ_2-MB/μg·L^{-1}
观察组	39	治疗前	1.17±0.29	2.11 ±0.95
		治疗后	0.77±0.16$^{2,4)}$	1.72±0.62$^{1,3)}$
对照组	38	治疗前	1.16±0.30	2.11±0.96
		治疗后	0.87±0.18$^{2)}$	2.05±0.79

表6 两组患者治疗前后尿系列微量蛋白变化比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 6 Comparison of levels of urinary microproteinseries urinaryalbuminex cretionrate between two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	时间	24 h UmAlb /mg	24 h MTP /g	Uβ_2-MB /mg·L^{-1}
观察组	39	治疗前	139.12±59.96	0.25±0.14	0.78 ±0.39
		治疗后	62.44±47.46$^{1,4)}$	0.07±0.09$^{1,4)}$	0.44±0.28$^{1,4)}$
对照组	38	治疗前	138.75±59.07	0.25±0.14	0.81±0.38
		治疗后	98.90±39.59$^{1)}$	0.18±0.11	0.69±0.32$^{1)}$

说明左归丸加减不良反应小，使用安全。

3 讨论

DKD的发生与慢性高血糖引起的糖代谢异常、肾血流动力学改变、脂质代谢紊乱、血管活性因子、生长因子和细胞因子、氧化应激及遗传等因素有关[20]。目前现代医学对DKD的治疗仍然是以生活方式干预、降糖及降压、纠正代谢紊乱等为主，但治疗效果受多种因素限制，如使用SGLT-2抑制剂可能增加尿路或生殖道感染风险、使用ACEI或ARB类药物易导致高钾血症等。临床研究表明中医药在延缓DKD进展取得较好的疗效。因此，在临床中采用中西医结合治疗DKD具有良好的前景。

中医无相关病名，由于早期DKD尿检存在微量白蛋白异常，无水肿和高血压，患者常表现出倦怠无力、腰膝酸软、口干咽燥、尿频等症状，现代医家认为早期DKD属于“消渴”[21]“虚劳”[9]等范畴。本病的病机特点是在气阴两虚（尤以肝肾气阴两虚多见）基础上，内热痰浊瘀血阻滞肾络。气阴两虚、内热痰浊瘀血贯穿于整个DKD始终。本病病理特征为“因虚致瘀”，本病病性属本虚标实，本虚多为气阴两虚，标实多为血瘀脉络。

根据早期DKD的病机特点——气阴两虚夹瘀，方以左归丸加减治疗。左归丸加减方由黄芪、太子参、地黄、山茱萸、川牛膝、枸杞子、菟丝子、丹参、土鳖虫、姜黄、大黄、猫须草等药组成，以益气养阴、补益肝肾、活血祛瘀为主要治疗原则。方中黄芪、地黄、丹参为君药，黄芪滋补脾胃元气，地黄滋阴补肾，丹参活血化瘀，三药合用健脾补肾，活血化瘀；太子参、山茱萸为臣药，太子参益气生津，助黄芪益气健脾而无温燥之弊，山茱萸补益肝肾，助地黄滋补肝肾之功；枸杞子、土鳖虫、姜黄为佐药，枸杞子补益肝肾，助君药生地滋阴补肾，土鳖虫破血逐瘀，姜黄破血行气通经，土鳖虫及姜黄助君药丹参以活血化瘀，破血通经；牛膝、菟丝子、大黄、猫须草为使药，川牛膝补益肝肾、活血化瘀，引血下行直达病所，大黄凉血清热，逐瘀通经，猫须草清热祛湿，泄肾脏之湿浊，菟丝子温肾助阳。以上诸药合用，共奏益气养阴、补益肝肾、活血祛瘀之功，特点为补而不滞、阴阳互生、祛邪而不伤正。现代研究表明，黄芪具有降低尿蛋白、改善肾功能的作用，能有效控制DKD的进展[22]，其有效成分黄芪多糖、黄芪甲苷、黄芪总黄酮等提高肾脏血流变的速度、抑制炎性因子、抑制内质网应激、改善肾小球硬化、抑制氧化应激，改善糖尿病肾损伤[23-26]；丹参的主要成分丹参酮可减轻微血管痉挛、加速血液流速、抑制血小板聚集、改善微循环[27]，丹参多酚酸能抑制氧化应激，减轻肾脏纤维化[28]；大黄有效成分为蒽醌衍生

物，包括大黄素等，研究表明大黄素能改善血糖、血脂及肾功能[29]，有效延缓慢性肾纤维化的进展[30]；猫须草又称肾茶，可抗炎、抑制肾脏皮质系膜细胞增生[31]，其有效成分黄酮可降低氧化应激反应[32]。本研究发现，观察组经左归丸加减联合培哚普利叔丁胺片治疗后临床疗效优于对照组，气阴两虚夹瘀症状评分显著低于对照组，说明本方案治疗早期DKD气阴两虚夹瘀证临床疗效显著，值得临床推广使用。

TIR是指24 h内血糖水平处于目标范围之内（通常为3.9～10.0 mmol·L^{-1}）的时间，用%表示，一般将TIR>70%作为控制目标[5]。研究表明，2型糖尿病合并微量白蛋白尿者血糖变异性更大，TIR比例更低，日均血糖波动、动态血糖监测参数变异系数及TIR可作为临床评估DKD的敏感指标；达到国际共识推荐的TIR 70~180 mg·dL^{-1}与时间高于范围（TAR）>180 mg·dL^{-1}和TAR>250 mg·dL^{-1}目标的受试者比较，蛋白尿的患病率较低[33-34]。经多元Logistic回归分析，在调整包括血糖变化在内的多种因素后，血糖在70~180 mg·dL^{-1}的TIR每增加10%，蛋白尿的优势比为0.94[35]。本研究发现，观察组TIR水平优于对照组，观察组血糖变异率较低；观察组降低尿系列微量白蛋白疗效优于对照组，说明在HbA1c相当时，TIR水平越高，血糖变异率越低，更有利于降低尿微量白蛋白。

Cys-C是由CST3基因编码的蛋白质，分泌和表达稳定，不受年龄、性别、体质量、血脂、炎症、蛋白摄入等其他因素的影响。Cys-C可自由地通过肾小球，在近端肾小管内被吸收和降解，可灵敏地反映肾小球滤过功能。β_2-MG是一种小分子球蛋白，其产生与多形核白细胞、血小板以及淋巴细胞有关。β_2-MG的结构和表达稳定，在近端肾小管吸收约99.9%，在肾小管上皮中分解。Sβ_2-MB升高表明肾小球滤过功能受到损伤，或出现过负荷，Uβ_2-MB升高表明肾小管损伤或滤过负荷可能增加[36-37]。Cys-C和β_2-MG在早期肾脏损伤评估中具有较高的敏感性[38]。通过此次研究，得到的结果显示，治疗后观察组Cys-C、Uβ_2-MB和对照组比较差异具有统计学意义；治疗后两组患者Sβ_2-MB比较差异具有统计学意义。

综上所述，本研究采用益气养阴活血之左归丸加减与ACEI药物培哚普利叔丁胺片联合治疗早期DKD发挥协同作用，可有效改善症状，提高血糖TIR水平，降低Cys-C和Sβ_2-MB水平，降低UmAlb和Uβ_2-MB，经济可行，不良反应小，可广泛应用于临床早期DKD患者。但本研究仅从临床症状及实验室检查进行中西医结合治疗早期DKD研究，并未进行作用机制的深入研究其作用机制，本课题组将在作用机制等方面进一步研究。

［利益冲突］ 本文不存在任何利益冲突。

［参考文献］

［1］ 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J]. 中华糖尿病杂志，2019，11(1)：15-28.

［2］ ALICIC R Z, ROONEY M T, TUTTLE K R. Diabetic kidney disease: Hallenges, progress, and possibilities[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(12)：2032-2045.

［3］ HU J, YANG S, ZHANG A, et al. Abdominal obesity is more closely associated with diabetic kidney disease than general obesity[J]. Diabetes Care, 2016, 39(10)：e179-180.

［4］ SACKS F M, HERMANS M P, FIORETTO P, et al. Association between plasma triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol and microvascular kidney disease and retinopathy in type 2 diabetes mellitus: A global case-control study in 13 countries[J]. Circulation, 2014, 129(9)：999-1008.

［5］ 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中华糖尿病杂志，2018，10(1)：4-67.

［6］ 孙晔，张嘉莹，李靖，等. 益气养阴、活血化瘀法治疗老年2型糖尿病肾病(Ⅲ、Ⅳ期)36例疗效观察[J]. 北京中医药，2019，38(6)：596-599.

［7］ 王晶，刘阳. 益气养阴活血化瘀方治疗糖尿病肾病Ⅳ期临床疗效[J]. 辽宁中医杂志，2019，46(10)：2124-2126

［8］ 张伯礼，吴勉华. 中医内科学[M]. 4版. 北京：中国中医药出版社，2017：317.

［9］ 倪青. 病机以气阴两虚为主，治疗当益气养阴为先——治疗糖尿病肾病的经验[J]. 辽宁中医杂志，2000，27(4)：145-146.

［10］ 范晨，李颖，李健林. 左归丸联合氯沙坦治疗糖尿病肾病临床观察[J]. 深圳中西医结合杂志，2016，26(19)：28-29.

［11］ MONNIER L, MAS E, GINET C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes[J]. Jama, 2006, 295(14)：1681-1687.

［12］ LU J, MA X, ZhOU J, et al. Association of time in

range, as assessed by continuous glucose monitoring, With diabetic retinopathy in type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2018, 41(11): 2370-2376.

[13] 蒋丽君. 养阴益气活血方对早期糖尿病肾病患者病情进展及微炎症状态的影响[J]. 光明中医, 2019, 36(19): 2949-3951.

[14] 张琪芳, 冯伟华. 培哚普利辅助治疗早期糖尿病肾病的效果及对患者血清超敏C-反应蛋白水平的影响[J]. 糖尿病新世界, 2021, 24(16): 174-177.

[15] NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease[J]. Am J Kidney Dis, 2007, 49: S1-S180.

[16] MOGENSEN C E. Management of early nephropathy in diabetic patients[J]. Annu Rev Med, 1995, 46: 79.

[17] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 232-234.

[18] BECK R W, BERGENSTAL R M, RIDDLESWORTH T D, et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials [J]. Diabetes Care, 2019, 42(3): 400-405.

[19] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 156-162.

[20] 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.

[21] 张梦婷, 李昱颖, 张兰. 中医药调控线粒体质量控制治疗糖尿病肾病研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, doi: 10. 13422/j. cnki. syfjx. 202201723.

[22] 刘敏, 何清湖, 莫小书. 糖肾康胶囊治疗气阴两虚夹瘀型早期糖尿病肾病临床疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(10): 4316-5319.

[23] 王晓男. 中药黄芪治疗糖尿病肾病临床疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(6): 182-184.

[24] 张熙, 郑俊威, 潘雪莲, 等. 黄芪多糖通过抑制炎性因子改善糖尿病大鼠肾损伤[J]. 湖北医药学院学报, 2020, 39(5): 438-442.

[25] 刘红, 王增四, 高文, 等. 黄芪甲苷对STZ诱导的糖尿病大鼠肾组织内质网应激及CHOP信号通道的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(13): 1318-1322.

[26] 刘文, 章尹岗, 别志霞, 等. 黄芪甲苷对肥胖糖尿病大鼠肾脏氧化应激、Nrf2蛋白表达和胰岛β细胞的影响[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(1): 67-71.

[27] 肖洪彬. 丹参酮II_A磺酸钠对阿霉素肾病大鼠肾损伤的干预机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(10): 2470-2472.

[28] 杨冰, 高飞, 刘令今, 等. 丹参多酚酸盐减轻糖尿病肾病小鼠肾纤维化的机制研究[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(5): 1018-1024.

[29] 乔进, 陈敏, 窦志华, 等. 转化生长因子-β_1/Smad信号转导途径在大黄酸保护糖尿病大鼠肾脏中的机制探讨[J]. 药学实践杂志, 2017, 35(5): 402-406, 426.

[30] 吉晶, 何立群. 大黄素对TGF-β_1诱导的NRK-49F细胞增殖的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(5): 1093-1097.

[31] 刘广建, 黄荣桂, 郑兴中肾茶对糖尿病大鼠肾脏的保护作用及其机制研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2007, 8(1): 32-34.

[32] 郭银雪, 葛平玉, 詹继红. 大肾茶黄酮预防急性肾缺血模型大鼠再灌注损伤作用及其机制[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40: 4399-4402.

[33] 白倩, 陈琰, 代闪, 等. 2型糖尿病患者血糖波动指标与MAU的相关性[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(8): 1698-1704.

[34] 宋丹, 左秀玲, 刘爽. 血糖波动在评估2型糖尿病微血管并发症中的临床价值[J]. 高校保健医学研究与实践, 2021, 18(5): 102-106.

[35] YOO J H, CHOI M S, AHN J, et al. Association between continuous glucose monitoring derived time in range, other core metrics, and albuminuria in type 2 diabetes [J]. Diabetes Technol Ther, 2020, 22(10): 768-776.

[36] 高娇, 肖敏, 李丹, 等. 尿肾功能指标在糖尿病肾病早期肾损伤中的评估价值[J]. 医学临床研究, 2019, 36(5): 843-845.

[37] 陈妍妍, 吴大琴. 早期糖尿病肾病患者血清胱抑素C和β_2-微球蛋白水平的变化与意义[J]. 现代医学与健康, 2021, 5(15): 26-28.

[38] CHEN H, LI H. Clinical implication of cystatin C and β_2 - microglobulin in early detection of diabetic nephropathy[J]. Clin Lab, 2017, 63(2): 241-247.

[责任编辑 张丰丰]