

益气化瘀利水方对 HIV/AIDS 合并糖尿病肾病患者 血管内皮生长因子及尿蛋白排泄率的影响

张佩江¹, 郭建中^{2*}

(1. 河南中医学院, 郑州 450000; 2. 河南省中医药研究院附属医院, 郑州 450004)

[摘要] 目的:探讨益气化瘀利水复方对 HIV/AIDS 合并糖尿病肾病患者血管内皮生长因子(VEGF)及尿蛋白排泄率(UAER)的影响。方法:56 例 HIV/AIDS 合并糖尿病肾病患者随机按数字排列法分为治疗组和对照组各 28 例,两组均进行抗病毒、降糖等西药常规治疗,治疗组给益气化瘀利水复方(当归芍药散合防己黄芪汤),口服,1 剂/d,疗程 3 个月。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 VEGF 水平;放射免疫法检测尿白蛋白,计算 UAER。结果:治疗组血清 VEGF 水平较治疗前明显下降($P < 0.01$), UAER 较治疗前明显下降($P < 0.01$),且治疗组优于对照组($P < 0.01$)。结论:益气化瘀利水复方可降低 HIV/AIDS 合并糖尿病肾病患者血清 VEGF 水平,同时降低 UAER,是其保护肾功能的可能作用机制之一。

[关键词] 益气化瘀利水方; HIV/AIDS 并糖尿病肾病; 血管内皮生长因子; 尿蛋白排泄率

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)14-0314-04

[doi] 10.11653/syjf2013140314

Effect of Yiqi Huayu Lishui Decoction on Vascular Endothelial Growth Factor and Urinary Albumin Excretion Rate in Patents of Early Diabetic Nephropathy Combined with HIV/AIDS

ZHANG Pei-jiang¹, GUO Jiang-zhong^{2*}

(1. Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China;

2. Affiliated Hospital, Henan Academy of Chinese Medicine Zhengzhou 450004, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effect of Yiqi Huayu Lishui decoction (YQHYLSD) on vascular endothelial growth factor (VEGF) and urinary albumin excretion rate (UAER) in patents of early diabetic nephropathy combined with HIV/AIDS. **Method:** Fifty six cases of early diabetic nephropathy combined with HIV/AIDS were randomly divided into two groups. Two groups were received routine western medicine treatment and antiviral. The treatment group was treated with YQHYLSD one dose daily for 3 months. The levels of plasma VEGF in the two groups were measured by immunohistochemistry and enzyme linked immunosorbent assay. The urinary albumin excretion was measured to calculate UAER. **Result:** The plasma levels of VEGF and UAER in treatment group were significantly lower than those of control group, and the outcome in treatment group was more effective than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** VEGF and UAER play an important role in the pathogenesis of early diabetic nephropathy patients combined with HIV/AIDS. YQHYLSD can degrade VEGF and UAER levels of early diabetic nephropathy patients, which is one of possible mechanism of YQHYLSD protecting

[收稿日期] 20121218(655)

[基金项目] 河南省医学科技攻关计划省部共建项目(2011010016)

[第一作者] 张佩江,副教授,从事中医药对内分泌、消化、免疫系统疾病的临床与研究, Tel:0371-65680168, 13676997023, E-mail: hnzyzpj@163.com

[通讯作者] *郭建中,主治医师,硕士,从事中医药对代谢性疾病的防治及研究工作, Tel:13938531026, E-mail: jianzhongguo2009@sina.com

the renal function.

[Key words] Yiqi Huayu Lishui decoction; diabetes nephrology combined with HIV/AIDS; VEGF; UAER

随着中国艾滋病(AIDS)流行形势的加重,临床就诊的 AIDS 病人也越来越多,在 HIV/AIDS 中合并有糖尿病肾病的患者逐渐增加,在抗病毒,提高免疫功能的同时,要积极治疗糖尿病肾病的发生发展,以降低 HIV/AIDS 的致残率和死亡率。

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)最常见的并发症和致残致死的主要原因,是糖尿病本身引起的肾脏损害^[1]。糖尿病肾病是糖尿病的最常见、最严重的慢性微血管并发症之一^[2]。中医无此病名记载,多归于“消渴”、“水肿”等范畴,近年来,逐步发现糖尿病患者肾脏血管增生病变与其糖尿病肾病密切相关。在尿毒症病因谱中, DN 仅次于慢性肾炎,列居第 2 位^[3]。DN 经恰当处理可以减缓甚至逆转肾脏病变的进展。血管内皮细胞生长因子(VEGF)是内皮细胞的特异性丝裂原,能促进内皮细胞增生、迁移而促进血管形成。VEGF 是一个主要的血管生长调节剂,对于保护内皮生存和维持微循环系统有重要作用。在 DN 患者中血浆 VEGF 增高,在动物模型中阻断 VEGF 可以改善 DN^[4]。降低血浆 VEGF 水平可加快损伤组织的修复和再生^[5]。长期临床实践表明,气虚血瘀贯穿于糖尿病的整个过程中,是 DN 发病的主要原因,益气化瘀利水方为张仲景《金匮要略》中当归芍药散和防己黄芪汤加减而成,可以显著减轻 DN 患者的症状体征、降低蛋白尿、改善肾功能。本研究旨在通过观察益气化瘀利水方对尿微量白蛋白及 VEGF 的影响,以探讨其对 HIV/AIDS 合并糖尿病肾病的作用机制,为临床及研究提供参考,为中医药临床治疗 HIV/AIDS 合并糖尿病肾病开辟新的途径。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 3 月至 2012 年 5 月在河南省尉氏县、上蔡县筛选出的 56 例 HIV/AIDS 合并糖尿病肾病患者为研究对象,男 31 例,女 25 例;患者按随机数字法分为治疗组和对照组,每组 28 例,治疗组男 15 例,女 13 例,年龄 38~76 岁,平均(55.1±9.22)岁;病程 3~23 年,平均(13.00±4.99)年;对照组男 16 例,女 12 例,年龄 39~76 岁,平均(57.5±10.94)岁;病程 4~21 年,平均(13.85±4.99)年。两组性别、年龄、病情程度、病

程等方面比较,无统计学差异,具有可比性。研究前 3 个月停止使用血管紧张素转换酶抑制剂或 ARB 类药物,所有患者均停止使用肾毒性药物。

1.2 诊断和纳入标准 所有患者均符合卫生部 HIV/AIDS 诊断标准^[6],同时均符合 1999 年 WHO 制定的糖尿病诊断标准以及糖尿病肾病的诊断标准^[7],早期 DN 尿白蛋白排泄率(UAER)持续在 20~200 μg·min⁻¹或 30~300 mg·24 h⁻¹。

1.3 排除标准 伴有急慢性感染性疾病、严重心脑血管病变、肾功能不全、其他系统性疾病以及有严重糖尿病酮症酸中毒和非酮症高渗性昏迷等急性代谢并发症者;2 周内使用过肝素、阿司匹林和双嘧达莫(潘生丁)等对血小板功能有影响的药物;1 周内使用过利尿药和血管活性药物。

1.4 治疗方法 两组均给予 HIV/AIDS 常规治疗,即鸡尾酒疗法[(齐多夫啉片,上海迪赛诺生物制药有限公司,批号 040202,300 mg,2 次/d;拉米夫啉,葛兰素史克制药(苏州)有限公司生产,300 mg,1 次/d,依非韦伦片,[由默沙东(澳大利亚)有限公司提供,600 mg,1 次/d],同时开展糖尿病教育,改变生活方式,控制饮食,给予低盐、低脂、优质蛋白糖尿病饮食,皮下注射胰岛素以控制血糖,剂量依血糖水平而定,血压高者给予硝苯地平缓释片(扬子江药业集团江苏制药股份有限公司,批号 H32026198)20 mg,1 次/d,口服。治疗组在以上治疗基础上给予益气化瘀利水复方治疗,药物组成:当归 12 g,川芎 10 g,茯苓 20 g,白术 12 g,泽泻 15 g,黄芪 50 g,白芍 12 g,紫苏叶 12 g,木瓜 12 g,大腹皮 20 g。煎汁 400 mL,1 剂/d,分早晚 2 次饭后温服。连续服用 3 个月。

1.5 观察指标

1.5.1 尿白蛋白排泄率(UAER) 留取清晨 7 时起止的 24 h 尿液,用二甲苯做为防腐剂,测量 24 h 尿量,混匀后取标本用放射免疫法检测尿白蛋白(尿 Alb)。根据尿液容积和尿 Alb 浓度,计算出 UAER。嘱患者在留尿前 24 h 和留尿过程中不进高蛋白饮食,不做剧烈运动,由本院化验室检测。

1.5.2 VEGF 清晨采集患者肘前静脉血,采血后 1 h 内 1 500 r·min⁻¹离心 15 min,血浆在 -20 ℃下保存,4 周内完成检测。血浆 VEGF 浓度采用固相

夹心法酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测, 试剂盒由洛阳华美生物工程公司 (批号 990 520) 提供。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析, 采用双侧检验; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验; $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 UAER 比较 治疗后治疗组 UAER 得到显著改善 ($P < 0.01$), 两组治疗后比较有显著差异 ($P < 0.01$), 治疗组优于对照组。表明益气化瘀利水复方可明显减少糖尿病肾病患者 VAER, 具有阻止早期 DN 进展的作用。见表 1。

表 1 两组治疗前后 UAER 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 28$) $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$

组别	治疗前	治疗后
治疗	146.7 ± 30.7	64.5 ± 16.3 ^{1,2)}
对照	138.9 ± 45.1	120.6 ± 49.0

注: 与同组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$; 与对照组比较²⁾ $P < 0.01$ (表 2 同)。**2.2 两组血浆 VEGF 水平的比较** 治疗后治疗组血浆 VEGF 水平显著下降 ($P < 0.01$), 两组治疗后有显著差异 ($P < 0.01$), 提示益气化瘀利水方可延缓糖尿病肾病患者新生血管形成, 干预糖尿病微血管病变的病理生理过程。见表 2。

表 2 两组血浆 VEGF 水平的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 28$) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	治疗前	治疗后
治疗	358.42 ± 23.9	213.29 ± 43.1 ^{1,2)}
对照	362.05 ± 25.9	353.95 ± 26.7

3 讨论

近年来, 随着 DM 发病率的迅速增加, DN 的发生率亦明显提高, 30% ~ 50% 的 DM 患者可发生 DN^[8]。DN 的发病机制较复杂, 大量研究支持该病为多因素所致, 但最根本原因仍然还是 DM 引起的肾脏的微循环改变。其血流动力学改变如高滤过、肾小球毛细血管跨膜压升高又是尿白蛋白产生增多的一个因素。

DN 的主要病理表现为肾小球毛细血管基底膜增厚, 肾小球系膜区细胞外基质积聚引起的微血管病变以及肾小球毛细血管通透性增高, 其发生过程中肾小球内皮细胞受损、功能异常 (通透性、黏附性、血管再生) 非常重要^[9]。

在 HIV/AIDS 的基础上合并糖尿病肾病患者, 在临床上属于中医所谓的水肿、消渴、虚劳等范畴, 患者长期感染 HIV 病毒, 日久伤正, 本病在气虚的基础上, 瘀血阻于肾络, 水饮内停, 气虚贯穿整个糖尿病肾病始终。临床表现多以气虚血瘀水停为主, 病机特点为本虚标实, 虚实夹杂。

本研究所选中药出自张仲景《金匱要略》中当

归芍药散和防己黄芪汤组成, 方中重用黄芪具有双向调节血糖作用, 补脾胃之元气, 使气旺以助血行, 祛瘀而不伤正, 并可降脂消除尿蛋白提高免疫功能。在基因转录水平促进蛋白质合成, 调节脂质代谢, 并减轻肾脏 TGF- β 1 的表达, 减少免疫复合物沉积, 且能通过肾组织单核巨噬细胞的浸润, 能减轻肾小管间质损伤, 从而对肾功能起到保护作用^[10]。赤芍、当归、川芎养血活血、化瘀散结, 行血中之气。当归具有降低血黏度、改善微循环、扩张肾血管、改善肾脏血液流变学、抗血栓形成和抗氧自由基等作用, 从而保护肾功能, 延缓 DN 发展进程^[11]。茯苓、白术、泽泻健脾益气、利水渗湿, 全方共奏益气健脾、化瘀利水功效。本研究结果表明, 在早期 DN 患者血清 VEGF 与 VAER 呈正相关。提示 VEGF 作为重要的血管活性因子, 参与了微血管的病变, 其异常的表达可能加重了微血管的渗漏和尿蛋白的漏出从而导致肾的损伤。本研究发现, 益气化瘀利水方能明显降低早期 DN 患者 24 h VAER 及血浆 VEGF 水平。其功效明显优于对照组。提示益气化瘀利水复方可能通过抑制 VEGF 这一非血流动力学保护机制, 在早期延缓 DN 的发展。

本研究资料表明, HIV/AIDS 糖尿病患者血浆血管内皮生长因子显著升高, 给予益气化瘀利水复方治疗后治疗组 VEGF 水平显著下降, 从而延迟疾病进展, 治疗组指标改善优于对照组, 表明益气化瘀利水复方在治疗糖尿病肾病过程中发挥重要作用, 具有延缓糖尿病肾病发生发展的作用, 中医药在防治糖尿病并发症肾病方面具有显著优势。但相关的基础和临床研究尚较欠缺, 有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] Jacobsen P K. Preventing end stage renal disease in 77 diabeti catients-genetic aspect (part I) [J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2005, 6(1): 1.
- [2] 刘俊伏, 赵勇军, 李军伟, 等. 早期糖尿病肾病预防及治疗研究进展 [J]. 医学研究与教育, 2010, 27(2): 83.
- [3] 杜艺, 李宓, 李杰, 等. 中山大学附属第五医院血液净化调查结果与广东省的结果分析比较 [J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2008, 29(4s): 123.
- [4] Doi K, Noiri E, Fuita T. Role of vascular endothelial growth factor in kidney disease [J]. Curr Vase Pharmacol, 2010, 1 [Epub ahead of print].
- [5] 彭小静, 朱虹, 徐道亮, 等. 加味栝楼瞿麦汤对糖尿病肾病大鼠肾组织 HGF, IGF-1 及 VEGF 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(17): 215.

温中止痛方治疗儿童功能性腹痛临床观察

陈永辉^{1*}, 凌科¹, 高晓林¹, 王霞¹, 麻建辉²

(1. 首都儿科研究所附属儿童医院, 北京 100020; 2. 北京首儿李桥儿童医院, 北京 101304)

[摘要] **目的:**观察温中止痛方治疗小儿功能性腹痛的临床疗效。**方法:**将 92 例功能性腹痛患儿随机按单盲法分为治疗组 58 例和对照组 34 例, 治疗组口服温中止痛方, 对照组口服山莨菪碱(654-2), 连续治疗 2 周后对两组患儿治疗前后的主要症状、体征及疗效进行对比分析。**结果:**治疗组总有效率(94.83%)明显高于对照组(82.35%), 在改善腹痛症状、减少腹痛发作次数以及减轻腹痛程度方面均优于对照组, 有显著性差异($P < 0.05$); 在复发率方面, 治疗组复发率明显低于对照组, 两组间比较有极显著性差异($P < 0.01$)。**结论:**温中止痛方治疗小儿功能性腹痛安全有效, 值得推广应用。

[关键词] 功能性腹痛; 中医药疗法; 温中止痛方; 儿童

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)14-0317-03

[doi] 10.11653/syfy2013140317

Clinical Observation on Efficacy of Wenzhong Analgesic Prescription in Treating Functional Abdominal Pain in Children

CHEN Yong-hui^{1*}, LING Ke¹, GAO Xiao-lin¹, WANG Xia¹, MA Jian-hui²

(1. Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China;

2. Beijing Shouer Liqiao Children's Hospital, Beijing 101304, China)

[Abstract] **Objective:** To observed the efficacy of Wenzhong Zhitong prescription in treating functional abdominal pain (FAP) in children. **Method:** Ninety-two Cases of FAP in children were randomly divided into treatment group (58 cases) and control group (34 cases). Patients in treatment group were given Wenzhong Zhitong prescription, and those in control group were given Anisodamine (654-2). The clinical curative effects, main symptoms and signs were recorded for comparative analysis before and after 2 weeks-treatment. **Result:** The total effective rate of treatment group (94.83%) was obviously higher than that of the control group (82.35%), there were significant difference between the two groups ($P < 0.05$). Compared to the control group, the treatment group showed better effects, as respect to the alleviation in symptoms of abdominal pain, reduction in frequency of abdominal pain, and relief of abdominal pain. The reoccurrence rate in the treatment group is obviously lower than

[收稿日期] 20130319(105)

[通讯作者] * 陈永辉, 医学博士, 主任医师, 从事儿科中医、中西医结合临床及科研工作, Tel: 13601359351, E-mail: gaoxiaolin1013@sina.com

- [6] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南[J]. 中华传染病杂志, 2006, 24(2):137.
- [7] 刘志红. 糖尿病肾病[J]. 中华肾脏病杂志, 2000, 16(2):126.
- [8] Molitch M E, DeFronzo R A, Franz M J, et al. Diabetic nephropathy [J]. Diabetes Care, 2003, 26 (Suppl 1):S94.
- [9] Flyvbjerg A. Putative pathophysiological role of growth factors and cytokines in experimental diabetic kidney disease [J]. Diabetologia, 2000, 43:1205.
- [10] 马洪, 汪晓霞, 施守勤, 等. 黄芪对糖尿病肾病血浆蛋白及尿蛋白作用的观察[J]. 中国中西医结合杂志, 1998, 18(11):647.
- [11] 从莉萍, 刘庆彦, 赵凯华. 当归对糖尿病肾病的保护作用[J]. 现代医药卫生, 2004, 20(14):1351.

[责任编辑 何伟]