

# 消渴方加减对气阴两虚夹瘀型糖尿病肾病的内皮损伤、氧化应激及生化指标的影响

孙晓泽<sup>\*</sup>, 谭高峰, 刘爱华  
(河南省中医院, 郑州 450002)

**[摘要]** **目的:**探究消渴方加减对气阴两虚夹瘀型糖尿病肾病(DN)的内皮损伤、氧化应激及生化指标的影响。**方法:**随机将 2017 年 9 月至 2018 年 6 月河南省中医院收治的 94 例 DN 患者分为两组,各 47 例,对照组采用静脉滴注还原型谷胱甘肽注射液进行治疗,在对照组的基础上,观察组给予消渴方加减进行治疗。于治疗前后,观察两组的症状评分、空腹血糖(FBG),餐后 2 h 血糖(2 hPG),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA),白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ),IL-6,超敏 C 反应蛋白(hs-CRP),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),组织型血纤维蛋白溶酶原激活物(t-PA),1 型组织纤溶酶原激活物抑制物(PAI-1),血肌酐(Scr),血尿素氮(BUN),一氧化氮(NO),内皮素-1(ET-1),24 h 尿总蛋白水平,并观察两组的疗效。**结果:**治疗后,观察组治疗总有效率为 89.36%,高于对照组的 74.47% ( $Z = 3.949, P < 0.05$ );观察组治疗后的口渴喜饮、倦怠乏力、气短、心悸、心烦、失眠、头晕耳鸣等中医症状评分低于对照组 ( $P < 0.05$ );观察组治疗后的 FBG,2 hPG,Scr, BUN,24 h 尿总蛋白,ET-1,MDA,IL-1 $\beta$ ,IL-6,hs-CRP,TNF- $\alpha$ ,PAI-1 水平低于对照组 ( $P < 0.05$ ),NO,SOD,GSP-Px,t-PA 水平升高 ( $P < 0.05$ )。**结论:**消渴方加减治疗气阴两虚夹瘀型 DN 效果显著,促进临床症状的改善,促进机体凝血纤溶系统平衡的恢复,抑制炎症反应及氧化应激反应,保护内皮功能及肾功能。

**[关键词]** 消渴方加减;糖尿病肾病;内皮损伤;氧化应激

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)09-0043-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20190830

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190102.1123.014.html>

**[网络出版时间]** 2019-01-04 9:21

## Effect of Modified Xiaokefang on Endothelial Injury, Oxidative Stress and Biochemical Indices of Diabetic Nephropathy Patients of Qi-Yin Deficiency with Blood-stasis Syndrome

SUN Xiao-ze<sup>\*</sup>, TAN Gao-feng, LIU Ai-hua

(Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the effect of modified Xiaokefang on endothelial injury, oxidative stress and biochemical indices of diabetic nephropathy (DN) patients of Qi-Yin deficiency with blood-stasis syndrome. **Method:** Ninety-four patients with DN admitted to our hospital from September 2017 to June 2018 were randomly divided into two groups. The control group (47 cases) was injected with reduced glutathione by intravenous drip. In addition to the therapy of the control group, the observation group (47 cases) was treated with modified Xiaokefang. Before and after treatment, the symptom scores, fasting blood glucose (FBG), 2 h postprandial blood glucose (2 hPG), glutathione peroxidase (GSH-Px) and superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), IL-6, hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), tissue blood fibrin dissolve enzyme activation (t-PA), type 1 original organization fibrin lytic enzyme activators

**[收稿日期]** 20181001(003)

**[基金项目]** 河南省二〇一四年基础与前沿技术研究计划项目(142300410252)

**[通信作者]** \* 孙晓泽,博士,主治医师,从事内分泌和代谢疾病的机制研究,E-mail:869970078@qq.com

inhibitor (PAI-1), serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), nitric oxide (NO), endothelin-1 (ET-1), 24 h total urinary protein levels were observed, and the efficacy of the two groups were observed. **Result:** After treatment, the total effective rate of the observation group was 89.36%, which was higher than 74.47% of the control group ( $Z = 3.949, P < 0.05$ ). The scores of symptoms in the observation group after treatment were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, FBG, 2 hPG, SCr, BUN, 24 h total urine protein, ET-1, MDA, IL-1 $\beta$ , IL-6, hs-CRP, TNF- $\alpha$ , and PAI-1 levels in the observation group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ), while NO, SOD, GSH-Px, and t-PA levels were increased ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Modified Xiaokefang has a remarkable effect in treatment of diabetic nephropathy patients of Qi-Yin deficiency with blood-stasis syndrome by alleviating clinical symptoms, promoting the recovery of balance of coagulation and fibrinolysis system, inhibiting inflammation and oxidative stress, and protecting endothelial function and renal function.

**[Key words]** modified Xiaokefang; diabetic nephropathy; endothelial injury; oxidative stress

糖尿病肾病(DN)是临床上糖尿病(DM)最常见的、危害最严重的慢性并发症之一,属于糖尿病微血管并发症为主的病变,血糖长期处于高浓度水平,刺激机体内各种因素改变,导致多种肾脏细胞的功能失调和损伤,引起蛋白尿、渐进性肾功能损害、高血压、水肿,直至肾衰竭<sup>[1-3]</sup>。DN的发病机制尚不明了,有研究表明其与遗传因素、血流动力学、糖与脂质代谢紊乱、细胞因子、内皮损伤等因素长期综合作用有关<sup>[4-7]</sup>。目前,临床主要采用胰岛素或胰岛素类似物、扩张肾脏入球小动脉、运动营养干预、降压药物等措施进行治疗,但效果不佳<sup>[8-10]</sup>。从中医的角度分析,DN属于“消渴肾”范畴,同时,中医治疗DM、DN等慢性疾病的历史悠久,其中消渴方是治疗DM的经典名方,为著名医者朱震亨多年经验纂辑而成《丹溪心法》中的中药方剂,由黄连末、天花粉末、牛乳、藕汁、生地黄汁、姜汁、蜂蜜7味药组成,具有较好的治疗效

果,本文基于消渴方的基础上,根据DN的特点及临床症状,辨证论治,形成消渴方加减。因此,观察渴益肾方对气阴两虚夹瘀型DN的治疗效果,并探讨其对气阴两虚夹瘀型DN患者的内皮损伤、氧化应激及生化指标的影响,从而研究其作用机制。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 将2017年9月至2018年6月期间河南省中医院收治的DN患者纳入研究,符合纳入标准和排除标准,入选患者共94例,按随机数字表分为两组,各47例,本研究无病例脱落。观察组,男30例,女17例;对照组,男27例,女20例;两组患者在性别,年龄,DM病程,DN病程,空腹血糖(FBG),餐后2h血糖(2hPG),糖化血红蛋白(HbA1c),DN分期等指标比较中,差异无统计学意义,具有均衡可比性,并经河南省中医院伦理委员会批准,批号2017A-23,见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between two groups

组别	性别/例 (男/女)	年龄( $\bar{x} \pm s$ ) /岁	DM 病程( $\bar{x} \pm s$ ) /年	DN 病程( $\bar{x} \pm s$ ) /月	FBG( $\bar{x} \pm s$ ) /mmol·L <sup>-1</sup>	2 hPG( $\bar{x} \pm s$ ) /mmol·L <sup>-1</sup>	HbA1c( $\bar{x} \pm s$ ) /%	DN 分期/例 (Ⅲ期/Ⅳ期)
对照	27/20	60.75 ± 7.93	7.37 ± 1.42	14.29 ± 2.54	11.94 ± 2.05	18.05 ± 4.21	9.36 ± 1.47	37/10
观察	30/17	59.46 ± 8.14	7.65 ± 1.71	14.73 ± 2.07	11.85 ± 2.63	18.73 ± 4.58	9.29 ± 1.25	40/7

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准**<sup>[11-12]</sup> HbA1c  $\geq 6.5\%$ ; FPG  $\geq 7.0$  mmol·L<sup>-1</sup>, 2 hPG  $\geq 11.1$  mmol·L<sup>-1</sup>; 出现持续微量蛋白尿(UAER)  $\geq 20$   $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$ , 肾小球基底膜增厚,系膜基质明显增宽,或肾小管间质纤维化。

**1.2.2 中医诊断标准**<sup>[13]</sup> 主证为倦怠乏力、心悸、气短、头晕耳鸣、自汗、盗汗;次证为口渴喜饮、心烦、

失眠、头晕耳鸣、面色白;舌诊,舌紫暗、少苔;脉诊,细涩或细数无力。3项主证+2项次证+舌+脉可诊断为气阴两虚夹瘀型DN。

**1.3 纳入标准** ①符合西医诊断标准;②符合中医诊断标准;③DN分期为Ⅲ,Ⅳ期者;④年龄范围为40~70岁;⑤获得患者家属知情同意,并取得医学伦理委员会批准。

**1.4 排除标准** ①心、肺、肝等器官功能严重障碍

者;②合并其他糖尿病并发症者;③原发性肾脏疾病、肾毒性药物服用史者;④恶性肿瘤、急慢性感染及造血系统原发病者;⑤哺乳期、妊娠期妇女;⑥精神异常或不配合治疗者;⑦对本研究药物过敏者。

**1.5 治疗方法** 两组患者均给予临床常规治疗方法<sup>[14]</sup>,如健康宣教、控制血糖、控制血压、控制血脂、控制饮食等方法。在常规治疗方法的基础上,对照组给予还原型谷胱甘肽注射液(重庆药友制药有限公司,国药准字 H19991068,0.3 g/瓶),用 0.9%氯化钠注射液 250 mL 稀释静脉滴注,1.8 g/次,1 次/d;在对照组的基础上,观察组给予观察组给予消渴方加减(水煎部分:黄芪 30 g,丹参 15 g,白术 12 g,补骨脂 12 g,山药 9 g,川芎 12 g,熟地黄 15 g,石斛 9 g,枸杞子 9 g,山萸肉 12 g,怀牛膝 12 g,地龙 9 g;粉末部分:黄连片 15 g,天花粉 15 g;汁部分:牛乳、藕汁、姜汁、蜂蜜各 10 mL),所有饮片由河南省中医院中药房提供,并由该院赵旭教授鉴定均为正品,先将水煎部分水煎 2 次,合并水煎液,待水煎液冷却后,放入粉末和汁部分,搅拌均匀,一分为二,冲服,早晚各 1 次,1 剂/d。两组治疗周期为 4 周。

**1.6 观察指标** ①中医症状评分<sup>[15]</sup>,于治疗前后,分口渴喜饮、倦怠乏力、气短、心悸、心烦、失眠、头晕耳鸣等 7 个症状,均按 4 个等级计分,0~4 分,分值越高表示症状越严重;②治疗后,比较两组的疗效;③于治疗前后,取患者清晨外周静脉血,抗凝离心,取上清,采用罗氏活力血糖仪测定 FBG,2 hPG(餐后 2 h 取血);采用酶联免疫吸附法测定谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA),白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ),IL-6,超敏 C 反应蛋白(hs-CRP),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),组织型血纤维蛋白溶酶原激活物(t-PA)和 1 型组织纤溶酶原激活物抑制物(PAI-1),试剂盒均由武汉优尔生商贸有限公司提供,批号分别为 L170309174, L170309252, L170309247, L170309163, L170309280, L170309274, L170309171, L170309096, L170309255;采用生化分析仪测定血肌酐(SCr),血尿素氮(BUN);采用硝酸还原法检测一氧化氮(NO),试剂盒由武汉优尔生商贸有限公司提供,批号均为 L170309116;采用放射免疫法测定内皮素-1(ET-1),试剂盒由武汉优尔生商贸有限公司提供,批号均为 L170309103。④于治疗前后,收集 24 h 的所有小便全部收集在同一容器内,测定 24 h 尿总蛋白。

**1.7 疗效标准** 参考《中药新药临床研究指导原则》<sup>[15]</sup>制定疗效标准,显效,症状体征基本消失,

中医症状评分减少不小于 70%,血糖下降 1/3 以上,24 h 尿总蛋白及尿白蛋白排泄率下降 1/2 以上;有效,症状体征有所减少,中医症状评分减少不小于 30%,血糖下降不足 1/3,24 h 尿总蛋白及尿白蛋白排泄率下降不足 1/2;无效,症状体征无明显改善,甚至恶化,中医症状评分减少 < 30%,血糖,24 h 尿总蛋白及尿白蛋白排泄率无变化甚至升高。

**1.8 统计学方法** 采用 SPSS 18.0 软件统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用独立样本 *t* 检验,计数资料采用例(%)表示,采用  $\chi^2$  检验,等级资料采用 Mann-Whitney U 秩和检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床疗效的比较** 治疗后观察组治疗总有效率为 89.36%,高于对照组的 74.47%( $Z = 3.949, P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	显效/例(%)	有效/例(%)	无效/例(%)	总有效率/%
观察	15(31.91)	27(57.45)	5(10.64)	89.36 <sup>1)</sup>
对照	11(23.40)	24(51.06)	12(25.53)	74.47

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ 。

**2.2 两组患者治疗前后中医症状评分比较** 治疗前两组患者的口渴喜饮、倦怠乏力、气短、心悸、心烦、失眠、头晕耳鸣等中医症状评分无差异;治疗后,两组患者的口渴喜饮、倦怠乏力、气短、心悸、心烦、失眠、头晕耳鸣等中医症状评分下降( $P < 0.05$ );与对照组比较,观察组治疗后的口渴喜饮、倦怠乏力、气短、心悸、心烦、失眠、头晕耳鸣等中医症状评分降低( $P < 0.05$ ),见表 3。

**2.3 两组患者治疗前后血糖、肾功能比较** 治疗前,两组患者的 FBG,2 hPG,SCr,BUN,24 h 尿总蛋白水平无差异;治疗后两组患者的 FBG,2 hPG,SCr,BUN,24 h 尿总蛋白水平下降( $P < 0.05$ );与对照组比较,观察组治疗后的 FBG,2 hPG,SCr,BUN,24 h 尿总蛋白水平降低( $P < 0.05$ ),见表 4。

**2.4 两组患者治疗前后内皮损伤及氧化应激比较** 治疗前两组患者的 ET-1,NO,MDA,SOD,GSP-Px 水平差异无统计学意义;经过治疗后,两组 ET-1,MDA 水平降低( $P < 0.05$ ),两组 NO,SOD,GSP-Px 水平升高( $P < 0.05$ );与对照组比较,观察组治疗后的 ET-1,MDA 水平降低( $P < 0.05$ ),NO,SOD,GSP-Px 水平升高( $P < 0.05$ ),见表 5。

表 3 两组患者治疗前后的中医症状评分比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 47$ )

**Table 3 Comparison of traditional Chinese medicine symptom score before and after treatment between two group ( $\bar{x} \pm s, n = 47$ )** 分

组别	时间	口渴喜饮	倦怠乏力	气短	心悸	心烦	失眠	头晕耳鸣
对照	治疗前	3.25 ± 0.77	3.05 ± 0.78	3.09 ± 0.67	2.96 ± 0.74	2.86 ± 0.48	2.97 ± 0.64	2.83 ± 0.68
	治疗后	2.01 ± 0.49 <sup>1)</sup>	2.04 ± 0.67 <sup>1)</sup>	2.26 ± 0.56 <sup>1)</sup>	2.42 ± 0.42 <sup>1)</sup>	2.17 ± 0.35 <sup>1)</sup>	1.47 ± 0.53 <sup>1)</sup>	2.17 ± 0.47 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	3.17 ± 0.82	3.01 ± 0.94	3.11 ± 0.73	2.99 ± 0.65	2.90 ± 0.52	3.01 ± 0.78	2.79 ± 0.71
	治疗后	1.25 ± 0.44 <sup>1,2)</sup>	1.43 ± 0.59 <sup>1,2)</sup>	1.04 ± 0.47 <sup>1,2)</sup>	1.13 ± 0.37 <sup>1,2)</sup>	1.00 ± 0.31 <sup>1,2)</sup>	0.96 ± 0.33 <sup>1,2)</sup>	1.61 ± 0.51 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P < 0.05$ (表 4~6 同)。

表 4 两组患者治疗前后的血糖,肾功能相关指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 47$ )

**Table 4 Comparison of blood glucose and renal function related indicators before and after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 47$ )** 分

组别	时间	血糖相关指标		肾功能相关指标		
		FBG/mmol·L <sup>-1</sup>	2 hPG/mmol·L <sup>-1</sup>	SCr/ $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>	BUN/mmol·L <sup>-1</sup>	24 h 尿总蛋白/g·d <sup>-1</sup>
对照	治疗前	11.94 ± 2.05	18.05 ± 4.21	300.24 ± 46.89	12.87 ± 1.66	2.05 ± 0.31
	治疗后	7.41 ± 1.66 <sup>1)</sup>	13.57 ± 3.19 <sup>1)</sup>	200.51 ± 26.32 <sup>1)</sup>	9.22 ± 1.24 <sup>1)</sup>	1.63 ± 0.22 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	11.85 ± 2.63	18.73 ± 4.58	295.35 ± 37.16	13.19 ± 2.01	2.02 ± 0.35
	治疗后	5.80 ± 1.35 <sup>1,2)</sup>	10.86 ± 2.74 <sup>1,2)</sup>	164.15 ± 24.87 <sup>1,2)</sup>	7.42 ± 1.10 <sup>1,2)</sup>	1.41 ± 0.17 <sup>1,2)</sup>

表 5 两组患者治疗前后的内皮损伤及氧化应激相关指标水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 47$ )

**Table 5 Comparison of correlation indexes of endothelial injury and oxidative stress before and after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 47$ )**

组别	时间	内皮损伤相关指标			氧化应激相关指标	
		ET-1/ng·L <sup>-1</sup>	NO/ $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>	MDA/ $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>	SOD/U·mL <sup>-1</sup>	GSP-Px/g·L <sup>-1</sup>
对照	治疗前	90.54 ± 12.58	66.89 ± 9.04	19.65 ± 2.97	230.43 ± 27.35	6.63 ± 0.88
	治疗后	81.93 ± 9.24 <sup>1)</sup>	72.74 ± 10.42 <sup>1)</sup>	16.82 ± 2.51 <sup>1)</sup>	245.84 ± 33.73 <sup>1)</sup>	8.71 ± 1.12 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	91.47 ± 13.85	64.57 ± 8.45	20.03 ± 3.14	231.68 ± 31.82	6.55 ± 0.92
	治疗后	64.75 ± 8.20 <sup>1,2)</sup>	90.43 ± 13.58 <sup>1,2)</sup>	12.48 ± 2.26 <sup>1,2)</sup>	271.23 ± 36.17 <sup>1,2)</sup>	10.68 ± 1.55 <sup>1,2)</sup>

**2.5 两组患者治疗前后生化指标比较** 治疗前两组患者的 IL-1 $\beta$ , IL-6, hs-CRP, TNF- $\alpha$ , t-PA, PAI-1 水平差异无统计学意义;经过治疗后,两组 IL-1 $\beta$ , IL-6, hs-CRP, TNF- $\alpha$ , PAI-1 水平降低 ( $P < 0.05$ ),

t-PA 水平升高 ( $P < 0.05$ );与对照组比较,观察组治疗后的 IL-1 $\beta$ , IL-6, hs-CRP, TNF- $\alpha$ , PAI-1 水平降低 ( $P < 0.05$ ), t-PA 水平升高 ( $P < 0.05$ ), 见表 6。

表 6 两组患者治疗前后的生化指标水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 47$ )

**Table 6 Comparison of clinical efficacy and HP eradication rate between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 47$ )**

组别	时间	IL-1 $\beta$ /ng·L <sup>-1</sup>	IL-6/ng·L <sup>-1</sup>	hs-CRP/mg·L <sup>-1</sup>	TNF- $\alpha$ /ng·L <sup>-1</sup>	t-PA/kU·L <sup>-1</sup>	PAI-1/AU·mL <sup>-1</sup>
对照	治疗前	14.19 ± 1.59	14.16 ± 3.13	8.67 ± 0.97	18.69 ± 4.46	0.19 ± 0.08	2.60 ± 0.97
	治疗后	12.43 ± 1.26 <sup>1)</sup>	10.44 ± 2.97 <sup>1)</sup>	5.15 ± 0.98 <sup>1)</sup>	14.22 ± 3.68 <sup>1)</sup>	0.27 ± 0.11 <sup>1)</sup>	1.94 ± 0.36 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	14.42 ± 1.68	14.73 ± 3.11	8.56 ± 1.03	18.25 ± 5.09	0.18 ± 0.06	2.63 ± 1.04
	治疗后	10.25 ± 1.15 <sup>1,2)</sup>	8.07 ± 1.84 <sup>1,2)</sup>	3.42 ± 0.65 <sup>1,2)</sup>	10.14 ± 3.93 <sup>1,2)</sup>	0.41 ± 0.13 <sup>1,2)</sup>	1.41 ± 0.45 <sup>1,2)</sup>

注:1 kU = 0.3 U;AU. 主观单位。

**2.6 两组不良反应比较** 在治疗过程中,两组患者均未出现严重的不良反应。

### 3 讨论

现代医学认为 DN 的发生、发展是多因素综合

作用的结果,而临床根据其症状,采用降血糖和蛋白尿等对症支持治疗,并未从根本进行彻底治疗。DM 患者由于长期存在糖代谢异常,诱发微炎症状态,损伤内皮细胞功能,激活内源性凝血系统和血小板活性,凝血酶增加,血小板黏附聚集性增高,引起机体出现高凝状态和肾脏微循环障碍,加重肾功能损害和蛋白尿<sup>[16]</sup>。血管内皮损伤、氧化应激、炎性反应、纤维蛋白溶解系统平衡在 DN 发生的整个病理生理过程中具有重要意义。因此,本文消渴方加减对 DN 的内皮损伤、氧化应激及生化指标的影响研究意义重大。

中医认为 DN 属于“消渴肾”范畴,病久损及肾络,虚损以脾肾为主,同时与痰、湿、瘀、毒等形成并存。消渴病日久,肾阴亏损,阴损气耗则肾气虚损,致气阴两虚,阴虚则脉道失于润泽,气虚则帅血无力运行,引起血行滞涩,导致肾络瘀滞,同时肾虚,则封藏失司,尿中精微物质漏出形成蛋白尿<sup>[17]</sup>。脾虚则运化无权,脾气不升,谷气下流,精微下注。DN 以气阴虚为本,燥热为标,病情迁延,阴虚燥热耗气伤津,则出现气阴两虚、脉络瘀阻等血瘀病理变化。因此,要以宣气阴同补、补益脾肾、活血祛瘀为治疗手段。本文是在消渴方的基础上进行加味形成的方剂,方中以黄芪为主药,补中益气,助以山萸肉、牛膝补益肝肾,山药善治消渴,性甘平,益肾补脾阴,止小便频数,且润肺生津止渴,与甘温偏于补脾阳之黄芪配合,一阴一阳,气阴兼顾;熟地黄滋阴补血、益精填髓;枸杞子可补肾益精、补血生津;怀牛膝、丹参、地龙活血化瘀、疏通肾络;川芎为血中气药,既能活血化瘀,又能行气止痛;补骨脂补肾壮阳,白术健脾益气,石斛滋养胃肾之阴,三者使脾胃肾健旺,气血阴精生化旺盛;黄连片、天花粉清热泻火解毒;诸药合用,共奏益气养阴、清热解毒、补肾健脾、活血化湿之功。现代药理研究表明,黄芪具有较强的免疫激活、清除氧自由基作用,同时参与抗机体氧化应激的过程<sup>[18]</sup>;川芎能扩张冠状动脉,增加血流量,改善微循环,抑制血小板凝集,预防血栓的形成<sup>[19]</sup>;地龙中活性成分蚓激酶能抑制高凝状态,保护血管内皮细胞,具有显著的肾保护功能<sup>[20]</sup>。本文结果显示,观察组疗效明显高于对照组,并且从中医症状评分、血糖水平及肾功能水平均可以佐证,与对照组比较,观察组治疗后 FBG, 2 hPG, SCr, BUN, 24 h 尿总蛋白水平降低,提示消渴方加减可以缓解症状,降低血糖,保护肾功能,提高临床治疗效果。

氧化应激是氧化-抗氧化系统失去平衡时产生

大量氧化产物对机体产生损伤和破坏作用的过程,生理状态下机体氧化产物及抗氧化物质含量保持动态平衡。MDA, SOD 是最常见的氧化应激指标,分别表示氧化损伤的产物,清除氧化有害物质的能力, GSP-Px 则代表机体抗氧化能力。本文结果显示,经过治疗后,观察组治疗后的 MDA 水平低于对照组, GSP-Px, SOD 水平高于对照组,提示消渴方加减能降低氧化损伤的产物,提高对这些产物的清除能力,从而抑制氧化应激过程。由于 DN 患者体内长期处于高血糖状态,诱发机体出现微炎症状态,刺激机体免疫细胞大量聚集,进一步加重炎症反应。hs-CRP, TNF- $\alpha$  是一种全身性炎症反应急性期的炎症标志物, IL-1 $\beta$ , IL-6 均属于白细胞介素家族成员,与机体的炎症反应和免疫调节有关。本文结果显示,观察组治疗后的 IL-1 $\beta$ , IL-6, hs-CRP, TNF- $\alpha$  水平低于对照组,说明消渴方加减能够抑制 DN 患者的炎症因子表达,抑制血清炎症反应,避免机体组织进一步损伤。

DN 患者的凝血和血管内皮因子在葡萄糖、胰岛素水平的影响下,会随着血糖水平的变化而改变,机体的凝血功能和血管内皮功能亦发生改变。血管内皮功能是 DN 发生、发展中重要的过程之一,因此,内皮损伤情况能间接反映 DN 的病情发展情况。ET-1 是一种内源性长效血管收缩调节因子,与 DN 患者 HbA1c 的表达具有正相关性<sup>[21]</sup>。NO 是一种由血管内皮细胞、上皮细胞等细胞释放的血管活性物质,能调节肾脏血流动力学,参与维持正常肾血流量和肾小球滤过率,同时抑制肾小球内血栓形成<sup>[22]</sup>。本文显示与对照组比较,观察组治疗后的 ET-1 水平降低,而 NO 水平升高,说明消渴方加减不仅能抑制 ET-1 表达,也能促进 NO 分泌,改善血管内皮功能,避免机体进一步内皮损伤。纤维蛋白溶解系统是机体内保证血液有效循环的关键因素, t-PA, PAI-1 是纤维蛋白溶解系统中重要的因子, t-PA 可降解纤维蛋白,而 PAI-1 则会抑制 t-PA 表达,严重影响纤维蛋白溶解系统。有研究表明, DN 患者体内的 t-PA, PAI-1 均异常表达,二者的表达失衡,抑制纤维蛋白溶解<sup>[23]</sup>。本文显示与对照组比较,观察组治疗后的 PAI-1 水平降低, t-PA 水平升高,提示消渴方加减能抑制 PAI-1 表达,促进 t-PA 表达,促进两者间重新达到平衡的状态。

综上所述,消渴方加减治疗 DN 效果显著,促进临床症状的改善,促进机体凝血纤溶系统平衡的恢复,抑制炎症反应及氧化应激反应,保护内皮功能及

肾功能, 揽标本兼治之功效。

[参考文献]

- [1] FEI X, XING M, WO M, et al. Thyroid stimulating hormone and free triiodothyronine are valuable predictors for diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus [J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(15):305.
- [2] 杨晓丹, 巴应贵. 糖尿病肾病发病机制的研究进展 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(51):94-95.
- [3] 姜嫋嫋, 王悦芬, 李平. 糖尿病肾病中医药诊治进展 [J]. *世界中医药*, 2018, 13(6):1315-1319.
- [4] ZHAO Z. Correlation analysis of urine proteins and inflammatory cytokines with osteoporosis in patients with diabetic nephropathy [J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2018, 18(3):348-353.
- [5] 朱丽娜, 张建伟. 中医药治疗糖尿病肾病的进展 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2018, 16(17):154-156.
- [6] 郑小鹏, 辛华. 糖尿病肾病研究进展 [J]. *医学信息*, 2018, 31(16):26-29, 37.
- [7] 林子桐, 张超, 沈雪梅. 糖尿病肾病发病机制研究进展 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2014, 28(5):765-773.
- [8] 高超, 李荣山. 糖尿病肾病的药物治疗新进展 [J]. *临床医药实践*, 2018, 27(5):370-372.
- [9] 王琦, 李小会. 中医药治疗糖尿病肾病的研究进展 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(23):2619-2622.
- [10] 王倩, 严美花, 李平. 糖尿病肾病中医证候的现代研究 [J]. *世界中医药*, 2018, 13(6):1320-1324, 1331.
- [11] 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]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(10):899-907.
- [12] 黎磊石, 刘志红. *中国肾脏病学* [M]. 北京:人民军医出版社, 2008:640.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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, 2002:129-134, 181-182.
- [16] Agarwal S K, Saikia U K, Sarma D, et al. Assessment of glomerular and tubular function in the evaluation of diabetic nephropathy: a cross-sectional study [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2018, 22(4):451-456.
- [17] 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, 29(1):144-146.
- [18] 赵延龙. 中药黄芪的临床应用及药理作用分析 [J]. *中医临床研究*, 2018, 10(11):128-129.
- [19] 唐亚芳, 杨岸新. 中药川芎的有效成分及其药理作用研究 [J]. *中国现代药物应用*, 2018, 12(10):219-220.
- [20] 李娟, 吴永胜, 邱时秀, 等. 蚓激酶的最新研究进展 [J]. *四川畜牧兽医*, 2017, 44(8):34-35.
- [21] ZHANG S, HUANG Q, WANG Q, et al. Enhanced renal afferent arteriolar reactive oxygen species and contractility to endothelin-1 are associated with canonical wnt signaling in diabetic mice [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43(3):860-871.
- [22] Fawzy M S, Beladi F I A. Association of circulating Vitamin D, VDBP, and Vitamin D receptor expression with severity of diabetic nephropathy in a group of Saudi type 2 diabetes mellitus patients [J]. *Clin Lab*, 2018, 64(10):1623-1633.
- [23] 董静, 于桂娜. ET/NO、t-PA/PAI-1 及 TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> 与糖尿病肾病的关系 [J]. *山东医药*, 2006, 46(16):93-94.

[责任编辑 张丰丰]