

引用:王吉磊,刘世宾,宿晶,郑汝吏,司廷林,高建东. 糖肾康颗粒治疗糖尿病肾病气阴两虚兼血瘀证 30 例临床观察[J]. 湖南中医杂志,2024,40(4):14-17.

糖肾康颗粒治疗 糖尿病肾病气阴两虚兼血瘀证 30 例临床观察

王吉磊,刘世宾,宿晶,郑汝吏,司廷林,高建东
(山东中医药大学第二附属医院,山东 济南,250001)

[摘要] 目的:探讨糖肾康颗粒治疗糖尿病肾病(DKD)Ⅲ期气阴两虚兼血瘀证的临床疗效。方法:收集糖尿病肾病Ⅲ期气阴两虚兼血瘀证患者 60 例,随机分为治疗组和对照组,每组各 30 例。对照组采用西医常规治疗,治疗组在对照组的基础上加服糖肾康颗粒,2 组均治疗 8 周。观察 2 组治疗前后中医证候积分、空腹血糖(FPG)、餐后 2h 血糖(2hPBG)、尿微量白蛋白/肌酐比值(ACR)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、胱抑素 C(Cys-C)水平以及不良反应发生情况。结果:总有效率治疗组为 86.67%(26/30),明显高于对照组的 53.33%(16/30);且治疗组尿 ACR、hs-CRP、IL-6、Cys-C 水平均低于对照组($P<0.05$);2 组不良发生率均为 9.99%(3/30)。结论:糖肾康颗粒治疗 DKD 气阴两虚兼血瘀证的疗效颇佳,可有效减轻蛋白尿,改善肾功能,降低炎症因子水平。

[关键词] 糖尿病肾病;Ⅲ期;气阴两虚兼血瘀证;糖肾康颗粒

[中图分类号] R259.872 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2024.04.004

Clinical effect of Tangshenkang granules in treatment of diabetic kidney disease with deficiency of both Qi and Yin and blood stasis syndrome: An analysis of 30 cases

WANG Jilei, LIU Shibin, SU Jing, ZHENG Ruli, SI Tinglin, GAO Jiandong

(The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional

Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong, China)

[Abstract] Objective: To investigate the clinical effect of Tangshenkang granules in the treatment of diabetic kidney with stage III disease (DKD) with deficiency of both Qi and Yin and blood stasis syndrome. Methods: A total of 60 patients with stage III DKD with deficiency of both Qi and Yin and blood stasis syndrome were collected and randomly divided into treatment group and control group, with 30 patients in each group. The patients in the control group received conventional Western medicine treatment, and those in the treatment group received Tangshenkang granules in addition to the treatment in the control group; the course of treatment was 8 weeks for both groups. The two groups were compared in terms of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, fasting plasma glucose, 2-hour postprandial blood glucose, urinary microalbumin/creatinine ratio (ACR), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6), cystatin C (Cys-C), and adverse reactions. Results: The treatment group had a significantly higher overall response rate than the control group [86.67% (26/30) vs 53.33% (16/30), $P<0.05$]. Compared with the control group, the treatment group had a significantly lower levels of ACR, hs-CRP, IL-6, and Cys-C ($P<0.05$). The adverse reaction rates in both groups were 9.99% (3/30). Conclusion: Tangshenkang granules have a marked clinical effect in the treatment of DKD with deficiency of both Qi and Yin and blood stasis syndrome and can effectively alleviate proteinuria, improve renal function, and reduce the levels of inflammatory factors.

[Keywords] diabetic kidney disease; stage III; deficiency of both Qi and Yin and blood stasis syndrome; Tangshenkang granules

糖尿病肾病(diabetic kidney disease,DKD)是糖尿病的常见并发症,主要的病理改变为肾小球硬化、肾小管-间质纤维化,早期表现为微量白蛋白尿,随着蛋白尿程度加重,可逐渐发展至肾功能衰竭,如不积极治疗,其发展到终末期肾病(ESRD)的平均时间为7~10年^[1],DKD的早期积极干预,可以逆转或延缓病情进展。西医治疗DKD的主要药物有肾素-血管紧张素系统(RAS)抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT-2)抑制剂、第3代盐皮质激素受体拮抗剂等。

糖肾康颗粒为我院高建东教授的经验方,高教授是全国名老中医药专家传承工作室指导老师、山东省名中医药专家。其认为糖尿病肾病Ⅲ期多属正虚邪实,正虚以脾肾气阴两虚为主,邪实以瘀血、湿热常见,临床以补阳还五汤合六味地黄汤加减化裁,创立糖肾康颗粒,疗效颇佳。本研究观察在西医常规治疗的基础上加用糖肾康颗粒对DKDⅢ期患者血糖、尿微量白蛋白/肌酐比值(ACR)、胱抑素C(Cys-C)以及炎症因子的影响,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择2021年11月1日至2023年6月30日于山东中医药大学第二附属医院住院及门诊就诊的60例DKDⅢ期患者为研究对象,将其随机分为治疗组和对照组,每组各30例。治疗组中,男15例,女15例;年龄34~65岁,平均 (52.3 ± 2.81) 岁;病程6~19年,平均 (11.2 ± 2.29) 年。对照组中,男16例,女14例;年龄32~65岁,平均 (51.8 ± 3.12) 岁;病程5~16年,平均 (10.6 ± 2.13) 年。2组性别、年龄、病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 1)符合《中国糖尿病肾病防治指南(2021年版)》^[2]中的相关诊断标准。糖尿病患者出现微量白蛋白尿($30 \text{ mg/g} < \text{ACR} < 300 \text{ mg/g}$)或大量白蛋白尿($\text{ACR} > 300 \text{ mg/g}$),且1~6个月连续多次检测尿标本中,2次检查异常,或3次以上检测的平均值异常;排除引起蛋白尿的原发性肾脏疾病或其他继发性肾病方可诊断;合并糖尿病视网膜病变,或1型糖尿病病程超过10年且出现微量白蛋白尿是可作为DKD的诊断线索。2)符合丹麦学者 Mogensen 提出的DKD分期中的Ⅲ期^[3]分期标准:隐性糖尿

病肾病期,尿白蛋白排泄率(UAER)持续在30~300 mg/24 h、或随意尿ACR 30~300 mg/g,6个月内的不同时间测定3次,至少2次达到上述标准,病理表现为肾小球基底膜增厚和系膜基质增多,GFR轻度升高或在正常范围。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[4]拟定DKD气阴两虚兼血瘀证的辨证标准。主症:咽干口燥,倦怠乏力,肢体麻木,腰痛固定或刺痛,疼痛夜甚。次症:多食易饥,口渴喜饮,气短懒言,五心烦热,溲赤便秘,心悸失眠,肌肤甲错,口唇紫暗。舌脉:舌红少津或者舌淡暗,有瘀斑或瘀点,苔薄或花剥,舌下络脉青紫迂曲,脉细数无力或者沉弦、沉涩。具备上述主症3项及以上,和(或)次症3项及以上者,结合舌苔脉象,即可明确辨证。

1.3 纳入标准 1)符合上述西医诊断和中医辨证标准,以及DKDⅢ期的分期标准;2)年龄30~70岁;3)自愿参加本研究,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)合并原发性及其他继发性肾脏病;2)合并严重心脏疾病或肝功能异常;3)合并神经系统疾病或智力障碍等精神疾病;4)有全身感染性疾病;5)对本研究涉及药物过敏;6)近2个月内服用过可能影响本研究结果的药物;7)妊娠或哺乳期妇女。

2 治疗方法

2.1 对照组 采用西医常规治疗。包括生活方式干预、降糖(不包括SGLT-2抑制剂)、抗栓、调脂、降压(不包括RAS抑制剂)等治疗。控制空腹血糖(FPG) $< 8.0 \text{ mmol/L}$,餐后2 h血糖(2 h PBG) $< 13.0 \text{ mmol/L}$,血压 $< 140/90 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} \approx 0.133 \text{ kPa}$)。

2.2 治疗组 在对照组基础上加用糖肾康颗粒治疗。药物组成:生黄芪30 g,山茱萸15 g,太子参15 g,茯苓20 g,生山药20 g,生地黄15 g,当归15 g,丹参15 g,牡丹皮12 g,白花蛇舌草20 g,莲子肉15 g,石韦20 g,水蛭3 g,桑寄生15 g。颗粒由山东中医药大学第二附属医院中药房提供。1剂/d,用400 ml开水冲泡,早晚餐后30 min服用。

2组均治疗8周。

3 疗效观察

3.1 观察指标 1)中医证候积分。参照《中药新药临床研究指导原则》^[4]中相关症状及体征,根据

无、轻、中、重程度,分别计 0、1、2、3 分,舌、脉象按无、有症状分别计 0、2 分。2) 实验室指标。观察 2 组治疗前后 FPG、2 h PBG、尿 ACR、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、胱抑素 C(Cys-C)。4) 不良反应。治疗期间出现的乏力、胃肠道不适、皮疹等药物不良反应。

3.2 疗效标准 参考《中药新药临床研究指导原则》^[4]中相关标准拟定。中医证候积分下降率=(治疗前中医证候积分-治疗后中医证候积分)/治疗前中医证候积分×100%。尿 ACR 下降率=(治疗前尿 ACR 值-治疗后尿 ACR 值)/治疗前尿 ACR 值×100%。显效:中医证候积分下降率≥70%;尿 ACR 下降率≥50%或恢复正常。有效:中医证候积分下降率≥30%,且<70%;尿 ACR 下降率<50%。无效:中医证候积分下降率<30%,或增加;尿 ACR 未见改善。

3.3 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件分析数据。计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2 组综合疗效比较 总有效率治疗组为 86.67%,优于对照组的 53.33%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。(见表 1)

表 1 2 组综合疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	30	10(33.33)	16(53.33)	4(13.33)	26(86.67)
对照组	30	5(16.67)	11(36.67)	14(46.67)	16(53.33)
χ^2 值					4.72
P 值					0.03

3.4.2 2 组血糖以及尿 ACR 比较 2 组治疗前 FPG、2hPBG、尿 ACR 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 2 组尿 ACR 水平较治疗前下降,且治疗组低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。(见表 2)

表 2 2 组血糖以及尿 ACR 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间节点	FPG/mm $\cdot$ L $^{-1}$	2 h PBG/mm $\cdot$ L $^{-1}$	尿 ACR/mg $\cdot$ g $^{-1}$
治疗组	30	治疗前	7.83±0.81	12.81±1.12	193.02±20.35
		治疗后	7.85±0.72	12.63±1.04	109.74±11.63 ^{ab}
对照组	30	治疗前	7.86±0.76	12.73±1.06	186.81±19.06
		治疗后	7.82±0.68	12.80±0.97	152.30±13.72 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

3.4.3 2 组炎症因子及 Cys-C 水平比较 2 组治疗前 hs-CRP、IL-6、Cys-C 水平差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后治疗组 hs-CRP、IL-6、Cys-C 水平均较治疗前下降($P < 0.05$),且其下降幅度均大于对照组($P < 0.05$);对照组仅 Cys-C 水平较治疗前下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。(见表 3)

表 3 2 组炎症因子及 Cys-C 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间节点	hs-CRP/mg $\cdot$ L $^{-1}$	IL-6/ng $\cdot$ L $^{-1}$	Cys-C/mg $\cdot$ L $^{-1}$
治疗组	30	治疗前	8.18±0.84	20.68±3.70	1.65±0.20
		治疗后	4.26±0.48 ^{ab}	11.55±2.28 ^{ab}	0.83±0.11 ^{ab}
对照组	30	治疗前	8.13±0.82	20.82±3.73	1.63±0.23
		治疗后	8.20±0.87	19.60±3.68	1.29±0.16

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

3.4.4 2 组不良反应发生情况比较 不良反应总发生率治疗组和对照组均为 9.99%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。(见表 4)

表 4 2 组不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	例数	乏力	胃肠道不适	皮疹	总发生
治疗组	30	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	3(9.99)
对照组	30	2(6.66)	1(3.33)	0	3(9.99)
χ^2 值					0.12
P 值					0.75

4 讨 论

目前,DKD 的发病机制尚未明确,认为主要与遗传、高血压病、糖尿病、血流动力学异常、氧化应激、炎症反应、血管活性物质代谢紊乱等有关^[5]。诸多证据表明,免疫细胞介导慢性炎症参与了 DKD 的发生和发展^[6]。

中医学认为 DKD 多为本虚标实之证,本虚为气阴两虚,以脾肾两脏的气阴两虚最为常见,标实多为瘀血、湿浊阻滞^[7-9]。《灵枢·本脏》载:“脾脆则善病消瘵易伤”,《灵枢·五变》载:“血气逆留,腠皮充肌,血脉不行,转而为热,热则消肌肤,故为消瘵”。《圣济总录》载:“消渴病久,肾气受伤,肾主水,肾气虚衰,气化失常,开阖不利,能为水肿。”脾气亏虚是消渴病主要病因之一,也是 DKD 的病理基础。脾气亏虚,湿浊内蕴,郁而化热,进而耗气伤阴,气机不利,脉络不畅,而致水湿、痰浊、瘀血内生,脾失运化、肾失开阖,困遏脏腑,肾体内伤,蛋白从尿中流失,病程日久故见肌酐升高。

糖肾康方中黄芪、太子参益气活血养阴,气旺则血行,瘀去则络通,共为君药。山茱萸、山药、茯

苓、莲子肉、桑寄生健脾补中、涩精固肾、健脾运、资化源,使肾有所藏,补益先后天之本共为臣药。生地黄、牡丹皮、丹参、当归、水蛭活血化瘀通络,白花蛇舌草、石韦清热解毒、利湿祛浊兼具佐使之用,使留着于肾脉的瘀血、湿浊去除,而生新血。全方配伍,共奏益气养阴、健脾益肾、活血通络、清热利湿之效。现代药理研究证实黄芪提取物具有抗氧化应激、改善微炎症系统及抑制肾小球系膜的增生、抗肾纤维化的作用^[10]。山茱萸可通过调节糖脂代谢、改善氧化应激、抑制炎症反应和调节足细胞来改善DKD的病理改变^[11]。生地黄有抗氧化与脂质过氧化损害,改善血液流变性,降低hs-CRP、IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平并抑制炎症通路表达而具抗炎效应^[12]。牡丹皮多糖组分能降低DKD大鼠的血糖、血肌酐以及尿蛋白水平,并可以减轻氧化应激损伤^[13]。桑寄生中的槲皮素能通过多种信号通路缓解DKD的症状,延缓DKD的进程^[14]。石韦中的黄酮组分能改善DKD病理及减轻IL-6、TNF- α 、白细胞介素-1 β (IL-1 β)的蛋白表达水平,从而减轻炎症反应^[15]。水蛭及其提取物可通过抑制凝血酶活性,减少足细胞损伤,并可以抑制IL-6等多种炎症因子的表达,减轻炎症反应,从而减缓肾脏纤维化^[16]。白花蛇舌草可通过多靶点影响TNF等信号通路,其抗炎机制可能与抑制TNF- α 和IL-6这2种炎症介质的生成有关^[17]。早期临床研究证实,经糖肾康颗粒口服干预后,DKD气阴两虚兼血瘀证患者的DKD相关损伤指标会明显降低,如降低了患者尿微量白蛋白、血肌酐(Scr),升高了尿渗透压,改善肾脏血流,明显减轻了其临床症状^[18-20]。

本研究结果显示,总有效率治疗组为86.67%,高于对照组的53.33%,尿ACR、hs-CRP、IL-6、Cys-C水平均低于对照组($P<0.05$)。在用药安全性方面,治疗组与对照组差异无统计学意义,提示糖肾康颗粒不增加用药风险。

综上所述,糖肾康颗粒治疗DKDⅢ期气阴两虚兼血瘀证的疗效颇佳,能显著减轻蛋白尿、降低炎症因子水平、保护肾功能,且安全可靠。

参考文献

[1] 路建饶,易扬,刘文瑞,等.益肾泄浊方内服外用治疗Ⅳ期糖尿病肾病的前瞻性多中心临床研究[J].时珍国医国药,2018,29(5):1137-1140.

[2] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组.中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)[J].国际内分泌代谢杂志,2021,41(4):388-410.

[3] MOGENSEN CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes[J]. N Engl J Med, 1984, 310(6):356-360.

[4] 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,2002:156-162,233-237.

[5] 田冬琴,刘开翔,谢席胜.糖尿病肾病发病机制、诊断与治疗的研究新进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2018,19(10):931-934.

[6] 王珍,王梦迪,刘笑慈,等.王耀献教授从热邪论治糖尿病肾病经验[J].中国中西医结合肾病杂志,2014,15(5):79-380.

[7] 张勉之,张大宁.张大宁治疗糖尿病肾病的临床经验[J].中华中医药杂志,2016,31(8):3141-3143.

[8] 孙富萌,李林,张宗礼.张宗礼教授治疗糖尿病肾病临床经验[J].亚太传统医药,2016,12(9):96-97.

[9] 吕景霞,王德惠,刘文峰.刘文峰治疗早中期糖尿病肾病经验[J].湖南中医杂志,2017,33(2):23-25.

[10] 宋建波,廖晖,李元平.基于网络药理学探讨黄芪治疗糖尿病肾病作用机制[J].中草药,2020,51(11):2988-2996.

[11] 柳洋,王丽.山茱萸治疗糖尿病肾病研究概况[J].中医临床杂志,2022,34(9):1778-1782.

[12] 张璇,姜睿斌,薛松研,等.生地黄及其配伍防治糖尿病肾病微炎症状态的药效机制分析[J].现代中西医结合杂志,2021,30(35):3975-3977,3982.

[13] 张萌,杨立诚,陈娟,等.牡丹皮多糖组分对糖尿病肾病大鼠肾脏损伤的保护作用研究[J].中国中药杂志,2022,47(3):713-720.

[14] 李旦,江洲远,黄晨曦,等.基于网络药理学和生物信息学探究桑叶-桑寄生治疗糖尿病肾病的机制[J].中国医院用药评价与分析,2023,23(1):1-8.

[15] 刘绪林,刘文萍,王丽丽,等.石韦黄酮组分改善糖尿病肾病病理及减轻炎症反应作用研究[J].中国中药杂志,2018,43(11):2352-2357.

[16] 唐冠兰,王振刚,滕晓洁,等.水蛭在糖尿病肾病中的研究与应用[J].实用中医内科杂志,2023,37(4):57-59.

[17] 李曼,张露蓉,金顺琪,等.白花蛇舌草抗炎机制的网络药理学分析及实验研究[J].世界中医药,2022,17(18):2535-2540.

[18] 王吉磊.糖肾康颗粒对糖尿病肾病肾血流动力学的临床研究[D].济南:山东中医药大学,2012.

[19] 吴越.糖肾康颗粒对糖尿病肾病尿渗透压影响的临床研究[D].济南:山东中医药大学,2012.

[20] 宿晶,高建东.糖肾康颗粒治疗糖尿病肾病30例疗效观察[J].山东中医杂志,2010,29(6):372-373.

(收稿日期:2023-11-19)

[编辑:王红梅]