

# “芪葵颗粒”联合西医常规疗法治疗早期糖尿病肾病 31例临床研究

黄莉吉<sup>1</sup> 余江毅<sup>1</sup> 朱博钰<sup>1</sup> 王丽娟<sup>1</sup> 曹雯<sup>2</sup> 胡咏新<sup>2</sup> 谢绍锋<sup>2</sup>

(1.南京中医药大学附属医院,江苏南京 210029; 2.南京中医药大学附属中西医结合医院,江苏南京 210028)

**摘要** 目的:观察在西医常规疗法基础上加用中药芪葵颗粒对早期糖尿病肾病(DN)患者血糖、血压、血脂、尿蛋白及尿单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的影响。方法:采用随机、平行对照方法,将符合纳入标准的早期DN患者随机分为治疗组和对照组。2组均给予西医常规疗法治疗,治疗组加用芪葵颗粒口服,治疗12周。观察2组患者治疗前后血糖、血压、血脂、尿白蛋白肌酐比值(UACR)、尿白蛋白排泄率(UAER)以及尿单核细胞趋化蛋白-1/肌酐比值(uMCP-1/Cr)的变化。结果:治疗后2组患者血糖、血压、血脂指标均明显低于治疗前( $P<0.05$ ),组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );UACR、UAER、uMCP-1/Cr均较治疗前显著降低( $P<0.05$ ),治疗组疗效优于对照组( $P<0.05$ )。结论:中药芪葵颗粒可显著降低早期DN脾肾亏虚、湿瘀阻络证患者尿白蛋白水平,其机制可能为通过降低MCP-1,改善肾小球炎症状态而发挥肾脏保护作用。

**关键词** 糖尿病肾病 芪葵颗粒 蛋白尿 单核细胞趋化蛋白 健脾益肾 利湿活络

**中图分类号** R587.205 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2017)04-0029-03

糖尿病肾病(DN)是糖尿病最主要的慢性并发症之一,已成为终末期肾病最主要的原因<sup>[1]</sup>。研究发现,DN患者肾小球系膜细胞表达单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)显著增加,促进单核-巨噬细胞在肾组织中聚集,导致肾脏损伤<sup>[2]</sup>。前期研究表明,中药芪葵颗粒可有效降低DN患者尿蛋白水平,但作用机制并不明确<sup>[3]</sup>。本研究观察了在西医常规治疗基础上加用中药芪葵颗粒对早期DN患者的血糖、血压、血脂、尿白蛋白肌酐比值(UACR)、尿白蛋白排泄率(UAER)以及尿单核细胞趋化蛋白-1/肌酐比值(uMCP-1/Cr)的影响,并与单纯采用西医常规疗法作对照,现将结果报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 2013年4月至2014年4月江苏省中医院内分泌科、江苏省中西医结合医院内分泌科门诊和住院确诊的早期DN患者,共纳入72例,随机分为治疗组和对照组,每组36例。研究过程中,治疗组剔除和脱落5例,最终完成有效病例31例;对照组剔除和脱落4例,最终完成有效病例32例。治疗组:男19例,女12例;年龄40~68岁,平均年龄(54.4±6.2)岁;BMI(24.2±1.9)kg/m<sup>2</sup>;糖尿病病程6~216月,平均病程(68.4±9.3)月;合并高血压10例(占32.3%);糖化血红蛋白(HbA1c)(8.14±

0.66)%。对照组:男18例,女14例;年龄41~69岁,平均年龄(55.5±6.6)岁;BMI(24.7±2.3)kg/m<sup>2</sup>;糖尿病病程12~240月,平均病程(71.3±6.5)月;合并高血压13例(占40.6%);HbA1c(8.36±0.75)%。2组患者性别、年龄、病程等一般资料比较无统计学差异( $P>0.05$ ),具有可比性。

**1.2 诊断标准** 符合1999年世界卫生组织(WHO)2型糖尿病诊断标准和糖尿病肾病分期标准<sup>[4]</sup>;至少2次尿白蛋白排泄率(UAER)维持在20~200μg/min;中医辨证符合脾肾亏虚、湿瘀阻络证<sup>[5]</sup>。

**1.3 纳入标准** 符合上述早期糖尿病肾病西医诊断标准和中医辨证标准;性别不限,年龄40~69岁;自愿参加,并签署知情同意书。

**1.4 排除标准** 血肌酐升高,男性大于104μmol/L,女性大于84μmol/L,或UAER>200mg/min;原发性肾脏病和其他继发性肾脏疾病;合并呼吸道感染、尿道感染等感染性疾病;糖尿病酮症酸中毒等急性并发症;妊娠期、哺乳期妇女;患有严重的心、肝、肺、肾、血液或影响其生存的严重疾病。

## 2 治疗方法

**2.1 对照组** ①糖尿病教育,加强运动,指导膳食,优质低蛋白质饮食(每日1.0g/kg以下)。②根据患者血糖水平,选择降血糖药物治疗,包括磺脲类、双胍

基金项目:江苏省中医药局科技项目(LZ11047);江苏省卫生计生委预防医学科研项目(Y2015053)

类、格列奈类、 $\alpha$ 糖苷酶抑制剂、胰岛素等,但不包括噻唑烷二酮类药物,如吡格列酮。血糖控制目标为:空腹血糖(FBG)4.4~7.0mmol/L,餐后2h血糖(PBG)4.4~10.0mmol/L。③合并高血压者降血压治疗:首选血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)类降血压药物厄贝沙坦150mg/d,或氯沙坦50mg/d,晨起顿服。血压控制目标为130/85mmHg以下,未达标者可加用钙拮抗剂、 $\beta$ 受体阻滞剂和/或利尿剂。④合并高脂血症者予降脂治疗。

2.2 治疗组 在对照组治疗基础上,加用芪葵颗粒(江苏省中医院制备,苏药制字Z20130002,10g/袋),餐后1h温开水150~200mL冲服,每次1袋,每日3次。

2组均治疗12周。

### 3 疗效观察

3.1 观察指标 所有患者于治疗前和治疗12周结束时,晨起空腹接受常规体检,包括测量身高、体重,计算BMI,静坐休息5min后采用欧姆龙电子血压计测量收缩压和舒张压,取2次测量平均值。抽取静脉血,采用Olympus AU2700全自动生化仪检测血糖、血脂4项和HbA1c等。静脉血糖检测采用葡萄糖氧化酶法,HbA1c采用高效液相色谱法检测。患者抽取静脉血后,留取过夜8h尿液,测定尿白蛋白肌酐比值(UACR)和尿白蛋白排泄率(UAER),尿白蛋白测定用免疫比浊法,尿肌酐(Cr)测定用酶法。收集患者尿液,离心后取上清2mL,-70℃冰箱保存。采用ELISA法测定尿液MCP-1浓度,同时测定尿肌酐浓度,采用尿MCP-1/Cr比值进行分析,以排除受试者不同尿排量对随机尿液MCP-1浓度的影响。

3.2 统计学方法 采用SPSS 17.0软件进行统计分析。计量指标以( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用独立样本的t检验,计数资料采用 $\chi^2$ 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

### 3.3 治疗结果

3.3.1 2组患者治疗前后血糖、血压、血脂比较 2组患者治疗12周后FBG、HbA1c、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、总胆固醇(CHO)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)均降低,与同组治疗前比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),治疗后组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

3.3.2 2组患者治疗前后尿白蛋白、uMCP-1/Cr比较 2组患者治疗12周后UACR、UAER、

uMCP-1/Cr均降低,与同组治疗前比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且治疗组治疗后UACR、UAER、uMCP-1/Cr均低于对照组( $P<0.05$ )。见表2。

### 4 讨论

DN是糖尿病患者常见的慢性微血管并发症之一,其病因和发病机制复杂。近年来研究表明,在代谢紊乱与血流动力学改变的基础上,多种细胞因子及炎症介质介导的炎症反应是DN发生和发展的重要途径<sup>[6]</sup>。MCP-1是炎症趋化因子超家族中C-C亚族的成员之一,具有趋化和激活单核/巨噬细胞的功效,在炎症反应中发挥核心作用<sup>[2]</sup>。高血糖、血脂代谢紊乱、糖基化终末产物(AGEs)以及血管紧张素II增加均能刺激肾系膜细胞表达MCP-1,促进炎症细胞如单核-巨噬细胞在肾组织聚集、浸润,导致细胞外基质堆积、基底膜增厚和肾小球硬化<sup>[7-8]</sup>。

中医古代文献并无糖尿病肾病专篇论述,依据其病机、症状描述可归于“水肿”“肾消”等范畴。《圣济总录》云:“消渴日久,肾气受伤,肾主水,肾气衰疲,气化失常,开阖不利,水流聚于体内而出现水肿。”在多年临床实践和实验研究基础上,我们认为DN早中期的基本病机以禀赋不足、脾肾亏虚为本,湿热内蕴、瘀血互结为标,治当健脾益肾、利湿活络。芪葵颗粒由生黄芪、制首乌和黄蜀葵花3味中药组成,方中黄芪、制首乌二药配用,益气健脾、养精固肾、利水消肿,配以黄蜀葵花利水活血、通淋消肿,补泻同施,标本兼顾。现代药理研究证实,芪葵颗粒主要有效成分为黄芪甲苷、金丝桃苷和二苯乙烯苷等<sup>[9]</sup>,其含药血清能够抑制糖基化终产物诱导的人肾小球系膜细胞增殖,降低结缔组织生长因子表达,具有抗肾纤维化作用<sup>[10]</sup>。

本研究结果显示,早期DN患者经芪葵颗粒联合西药常规疗法治疗12周后,患者的UACR、UAER、

表1 治疗组与对照组治疗前后血糖、血压、血脂比较

组别	时间	FBG (mmol/L)	HbA1c (%)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	CHO (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
治疗组	治疗前	7.75±0.84	8.14±0.66	145.2±13.1	85.8±8.5	5.68±1.24	2.95±1.10	3.24±0.56	1.12±0.30
	治疗后	6.87±0.75 <sup>△</sup>	6.86±0.67 <sup>△</sup>	137.6±10.2 <sup>△</sup>	80.1±7.3 <sup>△</sup>	4.72±0.71 <sup>△</sup>	2.18±0.77 <sup>△</sup>	2.92±0.41 <sup>△</sup>	1.30±0.35
对照组	治疗前	7.62±0.92	8.36±0.75	144.6±13.5	84.6±8.2	5.83±1.35	2.87±1.07	3.35±0.61	1.03±0.26
	治疗后	6.98±0.64 <sup>△</sup>	7.03±0.69 <sup>△</sup>	135.9±9.8 <sup>△</sup>	79.6±7.5 <sup>△</sup>	5.08±0.87 <sup>△</sup>	2.04±0.63 <sup>△</sup>	3.05±0.55 <sup>△</sup>	1.16±0.22

注:与本组治疗前比较, $\Delta P<0.05$ 。

表2 治疗组与对照组治疗前后尿白蛋白、尿MCP-1/Cr比较

组别	例数	时间	UACR(mg/g)	UAER( $\mu$ g/min)	uMCP-1/Cr(ng/mg)
治疗组	31	治疗前	86.3±20.4	89.2±23.8	84.6±20.7
	31	治疗后	42.6±12.1 <sup>△*</sup>	54.8±13.3 <sup>△*</sup>	52.7±12.6 <sup>△*</sup>
对照组	32	治疗前	89.2±22.9	82.6±25.2	79.3±19.5
	32	治疗后	57.2±14.1 <sup>△</sup>	69.7±20.6 <sup>△</sup>	67.2±16.4 <sup>△</sup>

注:与本组治疗前比较, $\Delta P<0.05$ ;与对照组治疗后比较,\* $P<0.05$ 。

uMCP-1/Cr 均较治疗前明显降低,疗效优于单纯西药对照组。结果提示,中药芪葵颗粒可以有效减少 DN 患者尿白蛋白,其机制可能是通过降低 DN 患者体内 MCP-1 水平,减轻肾小球炎症反应而发挥肾脏保护作用。芪葵颗粒能否影响其他炎症因子以及其确切信号通路机制,尚需进一步临床及实验研究。

参考文献

[1] GUEUTIN V, GAUTHIER M, CAZENAVE M, et al. Diabetic nephropathy: emerging treatments[J]. Nephrol Ther, 2014, 10(4): 210.  
 [2] MELGAREJO E, MEDINA M A, SÁNCHEZ-JIMÉNEZ F, et al. Monocyte chemoattractant protein-1: a key mediator in inflammatory processes[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2009, 41(5): 998.  
 [3] 陈璇, 余江毅. “玉葵清”干预治疗早期 2 型糖尿病肾病的临床研究[J]. 江苏中医药, 2008, 40(7): 48.  
 [4] 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]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7): 451.  
 [5] 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.  
 [6] BARUTTA F, BRUNO G, GRIMALDI S, et al. Inflammation in diabetic nephropathy: moving toward clinical

biomarkers and targets for treatment[J]. Endocrine, 2015, 48(3): 730.

[7] SASAI Y, IWAKAWA K, YANAGIDA K, et al. Advanced glycation endproducts stimulate renal epithelial cells to release chemokines that recruit macrophages, leading to renal fibrosis[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2012, 76(9): 1741.  
 [8] SHAKER OG, SADIK NA. Transforming growth factor beta 1 and monocyte chemoattractant protein-1 as prognostic markers of diabetic nephropathy[J]. Hum Exp Toxicol, 2013, 32(10): 1089.  
 [9] 李爽, 贾媛, 范玲, 等. 芪葵颗粒定性定量方法研究[J]. 药物分析杂志, 2012, 32(9): 1564.  
 [10] 杨兵全, 孙子林, 余江毅, 等. 玉葵清对 AGEs 干预的人肾小球系膜细胞 CTGF 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(7): 1102.

第一作者: 黄莉吉 (1978—), 女, 医学博士, 副主任医师, 主要研究方向为糖尿病慢性并发症中西医结合防治。

通讯作者: 谢绍锋, 医学博士, 副主任医师。  
 xiesf3562@sina.com

收稿日期: 2016-12-04

编辑: 王沁凯 强雨叶(助理)

(上接第 28 页)

本研究结果表明, 交通心肾方药治疗肾阴亏虚型 VD 患者, 可显著改善患者的认知功能水平及日常生活能力, 临床疗效确切。本研究发挥了中医药治疗 VD 的特色, 不仅为 VD 患者寻找更有效的给药途径以提高临床疗效提供了参考依据, 还为今后更深入开展相关研究及开发新药治疗 VD 提供了临床依据。

参考文献

[1] LI H, LIU Y, LIN L T, et al. Acupuncture reversed hippocampal mitochondrial dysfunction in vascular dementia rats[J]. Neurochem Int, 2016, 92: 35.  
 [2] 吴江. 神经病学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 190.  
 [3] BLACK S E. Vascular cognitive impairment: epidemiology, subtypes, diagnosis and management [J]. J R Coll Physicians Edinb, 2011, 41(1): 49.  
 [4] THAL D R, GRINBERG L T, ATTEMS J. Vascular dementia: different forms of vessel disorders contribute to the development of dementia in the elderly brain[J]. Exp Gerontol, 2012, 47(11): 816.  
 [5] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.)[C]. American Psychiatric Association Washington. 1994: 143.  
 [6] 中华医学会神经病学分会. 血管性痴呆诊断标准草案[J]. 中华神经科杂志, 2002, 35(4): 246.

[7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 中国医药科技出版社, 2002: 91.  
 [8] 田金洲, 韩明向, 涂晋文, 等. 血管性痴呆的诊断、辨证及疗效判定标准[J]. 北京中医药大学学报, 2000, 23(5): 16.  
 [9] 马琳. 论老年性痴呆与心肾不交[J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(9): 739.  
 [10] 胡玉英, 刘泰, 张青萍, 等. 交泰丸对血管性痴呆模型大鼠学习记忆能力及脑组织胆碱能机制的影响[J]. 重庆医学, 2012, 41(3): 209.  
 [11] 胡玉英, 胡跃强, 张青萍, 等. 交泰丸对血管性痴呆模型大鼠单胺氧化酶及单胺类神经递质的影响[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(20): 5028.  
 [12] 胡玉英, 胡跃强, 张青萍, 等. 交泰丸联合盐酸多奈哌齐治疗血管性痴呆 45 例临床研究[J]. 中国医药导报, 2013, 10(4): 101.  
 [13] 高树明, 李沛纯, 杨帅, 等. 试从心肾不交论交泰丸临床辨治[J]. 天津中医药大学学报, 2016, 35(2): 73.

第一作者: 胡玉英 (1970—), 女, 医学硕士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事中西医结合防治帕金森病、老年期痴呆等研究。13878847908@163.com

收稿日期: 2016-12-01

编辑: 王沁凯 岐 轩