

中西医结合治疗糖尿病肾病Ⅲ期气虚血瘀证 32例临床研究

俞仲贤 张文军 周丽娜 安金龙 金仲达 张雪峰

(苏州大学附属常熟医院,常熟市第一人民医院中医科,江苏常熟215500)

摘要 目的:观察西医基础治疗联合中药圣愈汤合抵当汤加减方对糖尿病肾病Ⅲ期气虚血瘀证患者的临床疗效及其对血肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6 (IL-6)等炎症因子的影响。方法:64例糖尿病肾病Ⅲ期气虚血瘀证患者随机分为治疗组与对照组,每组32例。对照组予降糖、降压治疗及缬沙坦胶囊80mg每日1次口服,治疗组在对照组治疗的基础上加用中药圣愈汤合抵当汤加减方。12周后观察并比较2组患者临床疗效、尿微量白蛋白(mAlb)、血胱抑素C(Cys-C)、TNF- α 、IL-6、血C反应蛋白(CRP)、血肌酐(Scr)及中医证候积分的变化。结果:治疗后2组患者mAlb、Cys-C、TNF- α 、IL-6、CRP及中医证候积分均明显低于治疗前($P<0.05$),治疗组上述指标明显低于对照组($P<0.05$)。2组患者肾功能均保持稳定。治疗组总有效率为90.6%,明显高于对照组的75.0%($P<0.05$)。结论:西医基础治疗联合中药圣愈汤合抵当汤加减方治疗糖尿病肾病Ⅲ期气虚血瘀证患者能够有效降低mAlb,降低血清炎症因子,稳定肾功能,改善临床症状,延缓糖尿病肾病进程,提高生活质量。

关键词 圣愈汤;抵当汤;糖尿病肾病;TNF- α ;IL-6;气虚血瘀;中西医结合疗法

中图分类号 R587.205 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2019)03-0030-03

基金项目 江苏省中医药科技项目(YB2015109);常熟市医药科技项目青年项目(csWSQ201706)

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)是糖尿病慢性并发症之一,在我国18岁以上人群中发病率逐年上升,目前是我国终末期肾病的主要病因^[1]。2017版《中国2型糖尿病防治指南》对于糖尿病肾病的治疗仅推荐了生活方式干预、控制血糖、控制血压及纠正血脂异常等基础治疗,未推荐其他特殊治疗手段。指南推荐血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)为首选降压药物,原因在于此类药物能够减少微量白蛋白尿,存在独立于血压控制的肾脏保护作用^[2],因而在临床应用广泛。近年来我科以中医药治疗糖尿病肾病为主要研究方向,金仲达主任医师以经典方药结合30余年临床经验精炼而成的圣愈汤合抵当汤加减方治疗糖尿病肾病各期患者取得理想疗效。本研究从炎症因子角度探讨圣愈汤合抵当汤加减方治疗糖尿病肾病Ⅲ期气虚血瘀证患者的临床疗效,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2016年1月至2017年6月我院中医科门诊确诊为糖尿病肾病Ⅲ期气虚血瘀证的患者共64例,按随机数字表法分为治疗组与对照组,每组32例。治疗组男17例,女15例;平均年龄

(55.7 \pm 7.6)岁;平均病程(8.6 \pm 2.7)年。对照组男18例,女14例;平均年龄(56.5 \pm 6.8)岁;平均病程(8.9 \pm 2.9)年。2组患者年龄、性别、平均病程等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经过医院伦理委员会讨论并通过。

1.2 诊断标准 糖尿病肾病诊断标准参照《中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识》^[3]拟定。糖尿病肾病分期参照Mogensen分期^[4]。气虚血瘀证中医辨证标准参照《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)》^[5]拟定。

1.3 纳入标准 性别不限,年龄范围在30~65岁;符合糖尿病肾病诊断标准,按照Mogensen分期归属于Ⅲ期;中医辨证符合气虚血瘀证;自愿签署知情同意书。

1.4 排除标准 近1个月内出现过感染状态、痛风发作状态者;存在肾动脉狭窄或难以控制的高血压者;存在严重心脑血管病变者;有恶性肿瘤、活动性结核病等消耗性疾病的患者,乙肝检查提示e抗原阳性者,或肾移植术后者;不能配合治疗者。

2 治疗方法

2.1 对照组 进行糖尿病基础治疗,包括生活方式干预及控制血糖治疗,控制空腹血糖 <7 mmol/L,

餐后血糖 $<10\text{mmol/L}$,糖化血红蛋白 $<7\%$ 。进行为期2周的洗脱期,期间禁用ACEI及ARB类降压药物,降压药物首先选用二氢吡啶类钙离子拮抗剂,控制欠佳者加用 α 、 β 受体阻滞剂和(或)利尿剂,入组时血压均需控制在 $140/90\text{mmHg}$ 以下。开始治疗时予缬沙坦胶囊(代文,诺华,国药准字H20040217)80mg晨起空腹口服,每日1次。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上加用圣愈汤合抵当汤加减方(生黄芪45g、炒党参15g、当归15g、生白芍15g、川芎15g、桃仁10g、红花10g、水蛭10g、制大黄5g、积雪草30g),每日1剂,水煎2次,取汁400mL,分早晚饭后温服。

2组均治疗12周后评价疗效。

3 疗效观察

3.1 观察指标 检测2组患者治疗前后尿微量白蛋白(mALB,免疫比浊法测定)、血胱抑素C(Cys-C,免疫比浊法测定)、血肌酐(Scr)、血肿瘤坏死因子 α (TNF- α ,电化学发光法测定)、血白细胞介素6(IL-6,电化学发光法测定)、血C反应蛋白(CRP,免疫比浊法测定)及中医症候积分。

3.2 中医症候积分评分标准 参照《消渴病肾病(糖尿病肾病)中医诊疗方案(2017年版)》^[6]中气虚血瘀证临床症状:气短乏力、腰膝酸软、肢体麻木、水肿制定中医症候积分评价体系,将症状分级4级,按无、轻、中、重分别计0、2、4、6分。

3.3 疗效评价标准 参照《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)》^[5]制定。显效:临床症状明显好转,尿mALB降至正常或下降 $\geq 50\%$;有效:临床症状有所好转,尿mALB下降 $<50\%$;无效:临床症状无好转,尿mALB无变化甚至升高。

3.4 统计学方法 使用SPSS 19.0统计软件进行数据分析。计量资料采用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示, t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

3.5 治疗结果

3.5.1 2组患者临床疗效比较 结果见表1。

表1 治疗组与对照组临床疗效比较 例

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	32	17	12	3	90.6% [#]
对照组	32	13	11	8	75.0%

注:与对照组比较,[#] $P<0.05$ 。

3.5.2 2组患者治疗前后尿微量白蛋白、胱抑素C及血肌酐比较 结果见表2。

3.5.3 2组患者治疗前后炎症因子比较 结果见表3。

3.5.4 2组患者治疗前后中医症候积分比较 见表4。

表2 治疗组与对照组患者治疗前后尿微量白蛋白、胱抑素C及血肌酐比较 $(\bar{x}\pm s)$

组别	例数	时间	mALB (mg/L)	Cys-C (mg/L)	Scr ($\mu\text{mol/L}$)
治疗组	32	治疗前	301.8 \pm 130.9	3.15 \pm 1.57	76.81 \pm 22.99
		治疗后	158.2 \pm 70.5 [#]	1.44 \pm 0.34 [#]	68.50 \pm 12.81 [#]
对照组	32	治疗前	303.4 \pm 120.9	3.12 \pm 1.10	80.09 \pm 16.69
		治疗后	186.5 \pm 67.3 [*]	1.77 \pm 0.63 [*]	75.03 \pm 10.84 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$ 。

表3 治疗组与对照组患者治疗前后炎症因子比较 $(\bar{x}\pm s)$

组别	例数	时间	TNF- α (ng/L)	IL-6 ($\mu\text{g/L}$)	CRP (mg/L)
治疗组	32	治疗前	18.05 \pm 5.79	9.03 \pm 2.86	8.03 \pm 3.49
		治疗后	13.72 \pm 4.73 [#]	6.18 \pm 2.29 [#]	5.43 \pm 1.48 [#]
对照组	32	治疗前	19.56 \pm 7.52	9.19 \pm 1.84	7.98 \pm 3.62
		治疗后	17.30 \pm 6.27 [*]	6.92 \pm 2.45 [*]	6.30 \pm 2.37 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$ 。

表4 治疗组与对照组患者治疗前后中医症候积分比较 $(\bar{x}\pm s)$ 分

组别	例数	时间	气短乏力	腰膝酸软	肢体麻木	水肿	总积分
治疗组	32	治疗前	4.06 \pm 1.65	3.94 \pm 1.65	3.69 \pm 1.53	3.31 \pm 1.20	15.00 \pm 2.96
		治疗后	1.94 \pm 1.19 [#]	2.00 \pm 1.24 [#]	1.94 \pm 1.19 [#]	1.69 \pm 1.03 [#]	7.44 \pm 2.69 [#]
对照组	32	治疗前	3.94 \pm 1.48	4.13 \pm 1.43	4.06 \pm 1.56	4.06 \pm 1.39	16.06 \pm 2.56
		治疗后	2.56 \pm 1.05 [*]	2.75 \pm 1.11 [*]	2.56 \pm 1.16 [*]	2.50 \pm 1.24 [*]	10.38 \pm 1.64 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$ 。

4 讨论

现代研究发现,炎症反应在糖尿病肾病发生发展中起着核心作用,炎症因子的高表达导致了肾实质的纤维化,最终导致终末期肾病,因而早期干预炎症反应延缓纤维化进程至关重要^[7]。现代研究认为,TNF- α 是由炎症反应激活的单核巨噬细胞产生,在肾小球及肾小管细胞中也能够分泌和表达,是糖尿病肾病早期诊断和治疗的新靶点^[8]。IL-6具有激活细胞免疫、参与机体免疫应答的功能,体内IL-6升高会损伤糖尿病患者胰岛 β 细胞的功能,加重内分泌功能紊乱,加速代谢综合征的发生,最终导致糖尿病肾病的出现,是一个预测肾脏受损程度的指

标^[9]。CRP直接参与炎症过程,能够敏感地反映炎症状态。研究发现糖尿病患者体内CRP水平与尿蛋白升高存在正相关,导致糖尿病肾病的发生^[10]。由此可见TNF- α 、IL-6和CRP有成为评判疗效及预测预后的早期检测指标的可能性。我们前期针对蛋白尿及炎症因子开展了动物实验研究,结果显示中药治疗可降低糖尿病模型大鼠mALb,抑制炎症因子的合成^[11],因此我们开展临床研究,以炎症因子为研究对象进一步探索圣愈汤合抵当汤加减方在糖尿病肾病Ⅲ期中的治疗作用。

圣愈汤出自《兰室秘藏》,主治气血两虚证,有研究显示加味圣愈汤能够显著改善气虚证症状,提高免疫功能^[12]。抵当汤出自《伤寒论》,具有活血通络、逐瘀攻下之功效,是张仲景治疗瘀热互结下焦的代表方,研究显示抵当汤能够改善微循环,减轻血瘀证症状,能够通过降低体内TNF- α 、IL-6来提高机体免疫功能,减少糖尿病肾病患者尿微量白蛋白水平^[13]。本研究使用的中药方取圣愈汤补气为主,抵当汤祛瘀为辅。方中重用生黄芪,辅以炒党参,以补气健脾、益卫固表,共为君药;当归养血活血而不伤血,与黄芪为伍则气血双生,气旺则血行,生白芍养血敛阴以制补气药之温燥,调和气血阴阳,共为臣药;川芎、桃仁、红花为佐药,以活血化瘀行气,避免气血壅滞;水蛭取其走窜善行之性,破血络脉逐瘀,制大黄清热通腑泄浊,积雪草清热利湿,共为使药,引导诸药直达病所。两方合用补而不滞,通而不伤。

本研究结果显示,治疗组临床疗效优于对照组,尿微量白蛋白、炎症因子指标及中医证候积分均明显低于对照组,说明在西医一线基础治疗上加用圣愈汤合抵当汤加减方治疗糖尿病肾病Ⅲ期气虚血瘀证可获得较好的疗效。我们发现,随着尿微量白蛋白的下降、治疗效果的出现,血清TNF- α 、IL-6、CRP水平均明显下降,与前者变化趋势呈正相关,与本研究团队既往动物实验结果一致^[11]。由此我们推断,运用圣愈汤合抵当汤加减方治疗能够通过降低糖尿病肾病Ⅲ期气虚血瘀证患者血清炎症因子来减少尿微量白蛋白,而炎症因子能够作为糖尿病肾病评判疗效及预测预后的早期检测指标。在下一步的研究中我们将扩大研究范围,针对糖尿病肾病其他各期开展,通过增加样本量、分层亚组分析等进一步探索。在研究过程中Cys-C作为提示早期肾损伤的指标较治疗前显著下降,可见本方药能够保护早期肾脏损伤,延缓糖尿病肾病自然病程。血肌酐作为本研究次要指标同样取得了阳性结果,虽说在正常值范围探讨血肌酐变化意义不大,但治疗后正常高

值的下降是否也存在临床意义,能否提示本方药在血肌酐异常的糖尿病肾病人中也存在降低血肌酐的作用也是值得我们进行更深一步研究的方向。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39.UK Prospective Diabetes Study Group[J].BMJ,1998,317(7160):713.
- [3] 中华医学会内分泌学分会.中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识[J].中华内分泌代谢杂志,2015,31(5):379.
- [4] MOGENSEN C E, KEANE W F, BENNETT P H, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria[J].Lancet,1995,346(8982):1080.
- [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] 北京中医药大学东直门医院.消渴病肾病(糖尿病肾病)中医诊疗方案(2017年版)[J].中国实用乡村医生杂志,2017(8):66.
- [7] JUN W D, MAKINO H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy[J].Clin Sci,2013,124(3):139.
- [8] NAVARRO-GONZÁLEZ J F, JARQUE A, MUROS M, et al. Tumor necrosis factor- α as a therapeutic target for diabetic nephropathy[J].Cytokine Growth Factor Rev,2009,20(2):165.
- [9] MORA C, NAVARRO J F. Inflammation and diabetic nephropathy[J].Curr Diab Rep,2006,6(6):463.
- [10] ABRAHAMIAN H, ENDLER G, EXNER M, et al. Association of low-grade inflammation with nephropathy in type 2 diabetic patients: Role of elevated CRP-levels and 2 different gene-polymorphisms of proinflammatory cytokines[J].Exp Clin Endocrinol Diabetes,2007,115(1):38.
- [11] 安全龙,张文军,金仲达,等.中药干预对糖尿病肾病大鼠蛋白尿及炎症细胞因子表达的影响[J].国际中医中药杂志,2017,39(12):1103.
- [12] 谢晓芳,彭成,赵小梅,等.加味圣愈汤对小鼠血虚、气虚模型的影响[J].中药药理与临床,2012,28(2):21.
- [13] 田佳星,赵林华,周强,等.抵当汤加减治疗糖尿病肾病微量蛋白尿的回顾性分析[J].北京中医药大学学报(中临床版),2012,19(6):7.

第一作者:俞仲贤(1985—),男,医学硕士,主治中医师,从事慢性肾脏病的中医治疗工作。

通讯作者:张文军,本科学历,主任中医师。178929887@qq.com

修回日期:2018-10-24

编辑:吴宁