

益气养阴祛瘀化浊法对糖尿病肾病患者肾功能及氧化应激的影响

郑颖来¹, 杨斌¹, 梁辑¹, 王华¹, 王雁¹, 王红²

(1. 海南海口市第三人民医院肾内科, 571100; 2. 海南医学院附属医院肾内科)

[摘要] **目的** 探讨益气养阴祛瘀化浊法对糖尿病肾病(DN)患者肾功能及氧化应激的影响。**方法** 选取2018年1月至2020年1月期间海口市第三人民医院收治的DN患者80例,按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组各40例。对照组给予缬沙坦胶囊、阿托伐他汀钙片治疗,观察组在此基础上,给予益气养阴祛瘀化浊法治疗,两组均连续治疗2个月。比较两组治疗前后肾功能、氧化应激及血糖指标变化,中医证候评分变化及治疗疗效。**结果** 治疗后,与对照组相比,观察组尿素氮、肌酐(Cr)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)等肾功能指标显著较低($P < 0.05$),超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平显著较高,丙二醛(MDA)水平显著较低($P < 0.05$),糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹血糖(FPG)和餐后2h血糖(2hPG)等血糖指标显著较低($P < 0.05$),肢体麻木、食少纳差、疲倦乏力、夜尿频多等中医证候评分均显著较低($P < 0.05$),治疗总有效率显著较高($P < 0.05$)。**结论** 益气养阴祛瘀化浊法治疗DN能有效改善肾功能,减轻氧化应激,降低血糖及中医证候评分,提高治疗效果。

[关键词] 糖尿病肾病;肾功能不全;血糖;氧化性应激;证候;中草药

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2020.04.017

Effect of Replenishing Qi, Nourishing Yin, Removing Blood Stasis and Turbidity on renal function and oxidative stress in patients with diabetic nephropathy Zheng Yinglai^{*}, Yang Bin, Liang Ji, Wang Hua, Wang Yan, Wang Hong(^{*} Department of Nephrology, Haikou Third People's Hospital, Haikou 571100, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of replenishing qi, nourishing yin, removing blood stasis and removing turbid on renal function and oxidative stress in patients with diabetic nephropathy (DN). **Methods** 80 patients with DN treated in our hospital from January 2018 to January 2020 were randomly divided into observation group ($n = 40$) and control group ($n = 40$). The control group was treated with valsartan capsule and Atto vastatin calcium tablet. On this basis, the observation group was treated with the method of replenishing qi, nourishing yin, removing blood stasis and removing turbid. Both groups were treated continuously for 2 months. The changes of renal function index, oxidative stress index and blood glucose index, TCM syndrome score and therapeutic effect were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, compared with the control group, the renal function indexes such as blood urea nitrogen, creatinine (Cr) and β_2 -microglobulin (β_2 -MG) in the observation group were significantly lowered ($P < 0.05$), and the levels of superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) were significantly higher, the level of malondialdehyde (MDA) was significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), fasting blood glucose (FBP) and 2-hour postprandial blood glucose (2hPG) were significantly lower, TCM syndrome scores such as limb numbness, poor appetite, fatigue and frequent nocturnal urination were significantly lower ($P < 0.05$), and the total effective rate was significantly higher ($P < 0.05$). **Conclusion** The replenishing qi, nourishing yin, removing blood stasis and removing turbidity can effectively improve renal function, reduce oxidative stress, reduce blood glucose and TCM syndrome score, and improve the therapeutic effect of DN patients.

[Keywords] Diabetic nephropathies; Renal insufficiency; Blood glucose; Oxidative stress; Symptom Complex; Drugs, Chinese Herbal

基金项目:海南省自然科学基金(818MS165)

作者简介:郑颖来,主治医师,Email:1343252371@qq.com

糖尿病肾病(DN)是糖尿病重要合并症之一,以蛋白尿、慢性高血糖为主要特征,严重者会出现肾衰竭,对患者生命安全造成严重影响^[1-2]。西医治疗主要通过控制血糖血脂,稳定肾小球血流动力学,延缓疾病恶化,缺乏特效疗法^[3]。我国中医学则在DN病因病机、治则治法方面经验丰富,DN这一病名虽然未记载在中医古籍上,但根据其临床症状将其划分到“水肿”“尿浊”“腰痛”等范畴。气阴两虚为本病中医病机,瘀浊内阻则贯穿本病始终,与气阴两虚互为因果,共同促进疾病发展,所以治则应为养阴益气,祛浊通络^[4]。益气养阴祛瘀化浊中药复方在DN小鼠模型上应用,发现具有较好的DN防治作用^[5]。本研究则选取80例DN患者为研究对象,给予益气养阴祛瘀化浊法治疗,旨在探讨益气养阴祛瘀化浊法对DN患者肾功能、氧化应激、糖代谢等指标的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2018年1月至2020年1月海口市第三人民医院收治的DN患者80例,按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组各40例。观察组中男性25例,女性15例;年龄范围43~76岁,年龄(60.28 ± 7.38)岁;糖尿病病程范围3~18年,病程(10.18 ± 3.72)年;DN病程范围1~4年,病程(2.08 ± 0.56)年;合并疾病:冠心病10例,视网膜病变5例,周围神经病变6例。对照组中男性23例,女性17例;年龄范围42~77岁,年龄(60.81 ± 7.44)岁;糖尿病病程范围3~16年,病程(10.01 ± 3.66)年;DN病程范围1~4年,病程(2.13 ± 0.60)年;合并疾病:冠心病9例,视网膜病变6例,周围神经病变5例。两组基线资料相似($P > 0.05$),可比性强。本研究获得海口市第三人民医院伦理委员会批准。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合DN诊断标准^[6];(2)符合中医相关诊断标准^[7],中医证型为气阴两虚,血脉瘀阻;(3)DN早中期;(4)患者均知晓本研究。排除标准:(1)合并心力衰竭、免疫性疾病、肿瘤者;(2)伴有低血糖或高渗性昏迷、酮症酸中毒等急性并发症者;(3)入组前4周内使用过糖皮质激素、肾毒性药物、降血压药物等;(4)对本研究所涉及药物过敏者;(5)依从性较差者。

1.3 治疗方法 对照组:给予常规治疗。口服缬沙坦胶囊治疗,起始剂量为80 mg,1次/d,然后根据具体情况可增大剂量至160 mg。口服阿托伐他汀钙

片治疗,起始剂量为10 mg,1次/d,然后根据具体情况可增大剂量至80 mg,连续治疗2个月。观察组:在常规治疗基础上,给予益气养阴祛瘀化浊法治疗。益气养阴祛瘀化浊的中药颗粒剂主要成分为黄芪、积雪草各30 g,玄参、生地、川芎、玉米须各20 g,女贞子15 g,大黄6 g。颗粒剂用温水溶解稀释后服用,2次/d。结合辨证加减,尿少者加泽泻、车前子、猪苓,夹湿热者加二妙散,浮肿者加泽兰、大腹皮、猪苓,口干渴者加知母、玉竹。连续治疗2个月。

1.4 观察指标

1.4.1 实验室指标检测 于治疗前后,采集患者空腹静脉血4~5 mL,检测患者肾功能指标、氧化应激指标及血糖指标。肾功能指标包括尿素氮、肌酐(Cr)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG),以上指标均采用酶法检测,全自动生化分析仪购自日本日立公司。氧化应激指标包括超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),SOD和GSH-Px采用比色法检测,MDA采用硫代巴比妥酸比色法检测。血糖指标包括糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹血糖(FPG)和餐后2h血糖(2hPG),HbA_{1c}采用高效液相色谱法检测,FPG采用氧化酶法检测,2hPG采用血糖仪(瑞士罗氏)检测。

1.4.2 中医证候评分及疗效评价 于治疗前后,观察患者临床症状,对肢体麻痛、食少纳差、疲倦乏力、夜尿频多等主要症候进行评分,根据各项症候严重程度计为0分(无症状)、2分(轻症)、4分(中症)、6分(重症)。

治疗结束后,根据肾功能改善情况及中医证候评分评价治疗疗效。显效:Cr水平降低20%以上,中医证候总分降低60%以上;好转:Cr水平降低10%~20%,中医证候总分降低30%~60%;有效:Cr水平降低0%~10%,中医证候总分降低10%~30%;无效:Cr水平升高或无降低,中医证候总分降低不足10%。

1.5 统计学处理 采用SPSS 22.0分析数据。观测资料中的计量数据,均通过正态性检验,以 $\bar{x} \pm s$ 描述。两组间的比较为成组 t 检验或校正 t 检验(统计量为 t),同组内前后比较为配对 t 检验。计数资料以例数及率描述。两组间比较为 χ^2 检验或校正 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后肾功能指标比较 治疗前,两组肾功能指标差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗

后,观察组尿素氮、Cr、 β_2 -MG 水平显著较低($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组治疗前后 SOD、MDA、GSH-Px 指标比较

治疗前,两组氧化应激指标差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后,观察组 SOD、GSH-Px 水平显著较高($P < 0.05$),MDA 水平显著较低($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组治疗前后血糖指标比较 治疗前,两组血糖指标差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后,观察

组 HbA_{1c}、FPG、2hPG 水平显著较低($P < 0.05$)。见表3。

2.4 两组治疗中医证候评分比较 治疗前,两组肢体麻痛、食少纳差、疲倦乏力、夜尿频多评分差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,观察组肢体麻痛、食少纳差、疲倦乏力、夜尿频多评分均显著较低($P < 0.05$)。见表4。

2.5 两组治疗疗效比较 与对照组相比,观察组治疗总有效率(90%)明显较高($P < 0.05$)。见表5。

表1 两组糖尿病肾病患者治疗前后肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	尿素氮 (mmol/L)	Cr (μ mol/L)	β_2 -MG (mg/L)
对照组	治疗前	40	8.52 \pm 2.93	97.10 \pm 17.43	0.73 \pm 0.20
	治疗后	40	6.94 \pm 2.28	83.07 \pm 13.21	0.49 \pm 0.15
配对 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值			2.052, 0.047	2.605, 0.013	7.228, <0.001
观察组	治疗前	40	8.41 \pm 2.87	94.83 \pm 16.39	0.71 \pm 0.18
	治疗后	40	5.47 \pm 1.92	71.28 \pm 12.17	0.41 \pm 0.13
配对 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值			3.834, <0.001	6.124, <0.001	4.993, <0.001
两组比较 (成组 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值)	治疗前		0.170, 0.865	0.600, 0.550	0.470, 0.640
	治疗后		3.119, 0.003	4.151, <0.001	2.549, 0.013

注:Cr 为肌酐; β_2 -MG 为 β_2 -微球蛋白

表2 两组糖尿病肾病患者治疗前后 SOD、MDA、GSH-Px 指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	SOD (u/mL)	MDA (μ mol/L)	GSH-Px (u)
对照组	治疗前	40	51.94 \pm 10.98	7.25 \pm 2.05	343.57 \pm 47.14
	治疗后	40	71.82 \pm 16.03	5.87 \pm 1.40	406.74 \pm 57.09
配对 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值			11.729, <0.001	2.198, 0.034	3.379, 0.002
观察组	治疗前	40	53.28 \pm 11.24	7.11 \pm 1.93	349.92 \pm 45.37
	治疗后	40	82.56 \pm 17.68	5.16 \pm 1.24	452.91 \pm 60.34
配对 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值			8.387, <0.001	3.289, 0.002	6.051, <0.001
两组比较 (成组 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值)	治疗前		0.539, 0.591	0.314, 0.754	0.614, 0.541
	治疗后		2.846, 0.006	2.401, 0.019	3.515, 0.001

注:SOD 为超氧化物歧化酶;MDA 为丙二醛;GSH-Px 为谷胱甘肽过氧化物酶

表3 两组糖尿病肾病患者治疗前后血糖指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	HbA _{1c} (%)	FPG (mmol/L)	2hPG (mmol/L)
对照组	治疗前	40	9.05 \pm 2.14	9.23 \pm 2.37	13.65 \pm 3.48
	治疗后	40	7.76 \pm 1.94	8.08 \pm 1.83	12.55 \pm 2.16
配对 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值			1.707, 0.096	2.765, 0.009	1.574, 0.124
观察组	治疗前	40	9.38 \pm 2.31	9.17 \pm 2.42	13.89 \pm 3.65
	治疗后	40	6.88 \pm 1.75	7.20 \pm 1.67	11.07 \pm 2.08
配对 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值			3.350, 0.002	2.781, 0.008	3.946, <0.001
两组比较 (成组 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值)	治疗前		0.663, 0.509	0.112, 0.911	0.301, 0.764
	治疗后		2.130, 0.036	2.246, 0.028	3.122, 0.003

注:HbA_{1c} 为糖化血红蛋白;FPG 为空腹血糖;2hPG 为餐后 2h 血糖

表4 两组糖尿病肾病患者治疗前后中医证候评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	时间	例数	肢体麻痛	食少纳差	疲倦乏力	夜尿频多
对照组	治疗前	40	2.05 ± 0.61	3.81 ± 0.75	5.21 ± 0.35	3.98 ± 0.88
	治疗后	40	1.47 ± 0.43	2.45 ± 0.54	2.36 ± 0.61	3.11 ± 0.63
配对 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值			4.168, <0.001	5.851, <0.001	15.021, <0.001	3.769, 0.001
观察组	治疗前	40	2.14 ± 0.66	3.76 ± 0.73	5.26 ± 0.33	3.93 ± 0.87
	治疗后	40	1.18 ± 0.30	1.71 ± 0.35	1.62 ± 0.49	2.58 ± 0.56
配对 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值			7.228, <0.001	12.117, <0.001	67.710, <0.001	7.236, <0.001
两组比较 (成组 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值)	治疗前		0.633, 0.529	0.302, 0.763	0.657, 0.513	0.256, 0.799
	治疗后		3.498, 0.001	7.273, <0.001	5.982, <0.001	3.977, <0.001

表5 两组糖尿病肾病患者治疗效果比较[例(%)]

组别	例数	显效	好转	有效	无效	总有效
对照组	40	8(20.00)	10(25.00)	11(27.50)	11(27.50)	29(72.50)
观察组	40	10(25.00)	15(37.50)	11(27.50)	4(10.00)	36(90.00)

注:两组总有效率比较, $\chi^2 = 4.021, P = 0.045$

3 讨论

DN 是糖尿病最为常见的并发症之一^[8]。DN 发病机制尚未完全明确,可能与遗传、高血压、纤维蛋白尿、高血糖等多种因素相关^[9-10]。目前西医常采用降糖、降脂等措施治疗 DN,但对患者肾功能改善作用有限。中医治疗能通过多途径、多环节、多靶点达到治疗疾病目的,所以中医药成为当前 DN 治疗的研究热点^[11-12]。

我国古代医学家对 DN 已有丰富认知,虽然各医家对 DN 认知不完全统一,但总体来说都与虚、热、痰、瘀、浊阻络有关^[13-14]。笔者根据多年来的 DN 诊疗经验,认为 DN 病机根本是气阴两虚,且整个病程由血瘀络阻贯穿。DN 病程长,久病则正气不足,气阴损伤,另外, DN 患者一般多具有饮食不节史,导致脾胃受损,影响运化,湿热蕴酿于中焦脾胃及肝胆,化为燥热从而伤阴,使气阴两虚加重。机体虚热,所以表现为多饮。胃热则消谷能力增强,所以表现为多食,摄入食物一旦超过脾胃运化能力,则损伤加重,使运化能力进一步减弱,气血生化功能衰退,肌肉无法得到足够营养支持,所以表现为形体消瘦。气虚则津液固摄能力不足,所有表现为多尿,随着津液大量外泄,阴虚也进一步加重。气虚则无力行血,内热则耗津,故久则成瘀,阻于脉络。血瘀气阻反过来又会加重气虚,两者互为因果,共同促进疾病发展。

基于以上病机理论,本研究采用益气养阴祛瘀化浊法治疗 DN,结果显示,治疗后,观察组相对于对照组,各项中医证候评分均明显降低,治疗疗效明显提高,提示益气养阴祛瘀化浊法能有效改善 DN 患者中医证候表现,获得较好的临床疗效。分析原因,益气养阴祛瘀化浊法的中药颗粒里包含成分有黄芪、积雪草、玄参、生地、川芎、玉米、女贞子和大黄。其中黄芪补肾气,积雪草清热利湿,玄参滋阴降火,生地滋阴清热生津,川芎祛风燥湿,行气活血,玉米健脾开胃,女贞子滋补肝肾,大黄清湿热祛瘀,诸药合用共奏滋阴补虚、祛瘀通络作用,所以可从中医学病机上改善患者临床症状,同时施以辨证加减,根据病情灵活调整处方,从而提高临床治疗疗效提高治疗疗效。

尿素氮为蛋白质代谢终末产物, Cr 为肌肉代谢产物,两者主要排泄器官均为肾脏,尿素氮和 Cr 水平高低可反映肾小球滤过功能,是评价肾功能损伤的常用指标。 β_2 -MG 是一种小分子球蛋白,来源于血小板、淋巴细胞,可自由滤过肾小球,其水平升高可反映肾小球滤过功能是否受损,评估早期肾功能损伤的敏感性高于尿素氮和 Cr^[15]。本研究结果显示,治疗后,与对照组相比,观察组尿素氮、Cr、 β_2 -MG 均明显降低,提示益气养阴祛瘀化浊法对 DN 患者肾功能具有保护作用。DN 疾病发生与氧化应激也密切相关,机体在长期高糖状态下,氧化应激发

生风险明显增加,从而引起器官组织的过氧化损伤。有研究显示,活性氧会损伤线粒体结构,影响其生理功能,导致SOD、GSH-Px抗氧化酶合成量下降,氧自由基清除能力减弱^[16]。MDA是脂质发生氧化反应的终产物,其水平高低可用于评价膜脂过氧化程度^[17]。本研究结果显示,治疗后,观察组SOD、GSH-Px水平显著高于对照组,MDA水平显著低于对照组,提示益气养阴祛瘀化浊法能有效减轻DN患者氧化应激反应,降低组织损伤。另外,治疗后,观察组HbA_{1c}、FPG、2hPG水平显著低于对照组,提示益气养阴祛瘀化浊法能有效降低患者血糖,减少氧化应激反应发生风险。分析原因,可能与益气养阴祛瘀化浊法中部分中药成分具有抗氧化应激、降糖作用有关,如黄芪可抑制纤维化因子,抗氧化,减少细胞外基质聚集,减轻肾小球硬化症状;积雪草可抗纤维化、降血糖、抗氧化应激、抗炎。

综上所述,益气养阴祛瘀化浊法具有肾功能保护、抗氧化应激、降血糖等作用,治疗DN患者疗效显著。

参考文献

[1] 王宇铎. 二仙地黄汤对改善2型糖尿病肾病患者胰岛素抵抗及肾功能代谢指标的作用研究[J]. 陕西中医, 2016, 37(5): 564-566.

[2] 袁江红. 腹膜透析与血液透析治疗终末期糖尿病肾病患者疗效比较[J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(10): 1365-1367.

[3] 王莉, 金明, 黄俊波, 等. 饮食指导配合支持性心理干预治疗对糖尿病肾病腹膜透析患者血糖代谢、肾功能指标及心理健康状态的影响[J]. 中国健康心理学杂志, 2019, 27(8): 1170-1174.

[4] 吕树泉, 张淑芳, 苏秀海, 等. 健脾固肾、化痰通络论治糖尿病肾病IV期经验[J]. 中医药导报, 2018, 24(1): 121-123.

[5] 贾荣荣, 赵印涛, 王焯, 等. 益气养阴、祛瘀化浊中药复方对糖尿病肾病大鼠NO、TGF- β 1的影响[J]. 中华中

医药学刊, 2019, 37(6): 1377-1380.

- [6] HEILING C W, DED D K, ABDUL A, et al. GLUT 1regulation of the pro-sclerotic mediators of diabetic nephropathy [J]. Am J Nephrol, 2013, 38(1): 39-49.
- [7] 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.
- [8] 传小文. 活血化瘀散结中药治疗III期糖尿病肾病气阴两虚夹瘀证效果及降低尿微量白蛋白缓解肾衰竭价值分析[J]. 山西医药杂志, 2019, 48(16): 2000-2002.
- [9] 宁鲁蓉, 孙少俐, 戚加永. 联合用药治疗糖尿病肾病的疗效观察[J]. 中国临床保健杂志, 2004, 7(4): 262-263.
- [10] 胡静, 路建饶, 张冰冰, 等. 益肾活血泄浊方联合陆氏针灸治疗糖尿病肾病中炎症细胞因子水平[J]. 世界中医药, 2019, 14(5): 1274-1277.
- [11] 侯建威, 王野, 杨硕, 等. 中药离子导入治疗糖尿病肾病的效果分析[J]. 中国临床保健杂志, 2018, 21(4): 538-540.
- [12] 周文均, 陈翠兰. 补肾活血法治疗糖尿病肾病G3a期临床疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 26(1): 31-33.
- [13] 范诗浪, 范邦慧. 自拟三甲肾消汤治疗糖尿病肾病疗效及对肾功能、血液粘度和MMP-9/TIMP-1比值的影响[J]. 四川中医, 2018, 36(7): 126-128.
- [14] 周波, 马艳春, 宋立群, 等. 糖尿病肾病的中医治疗[J]. 中国临床保健杂志, 2010, 13(6): 658-660.
- [15] 王永军, 贺延法, 石良静, 等. 益气养阴通络方联合常规西药治疗对早期糖尿病肾病患者肾功能和炎症因子的影响[J]. 河北中医, 2019, 41(6): 874-879.
- [16] 刘文, 章尹岗. 依帕司他对糖尿病肾病患者氧化应激及肾功能的影响[J]. 西北药学杂志, 2018, 33(4): 539-542.
- [17] 郑韬, 李霞. 参芪地黄汤合猪苓散对早期糖尿病肾病患者血清SOD、MDA及ET-1的影响[J]. 中国医师杂志, 2018, 20(1): 126-128.

(收稿日期: 2020-06-02)