

◆经方古方◆

参芪地黄汤加减联合西药治疗Ⅳ期糖尿病肾病 气阴两虚兼血瘀证临床研究

吴睿轩, 王婷婷, 刘张红

温州市中医院肾病科, 浙江 温州 325000

[摘要] 目的: 观察参芪地黄汤加减联合西药治疗Ⅳ期糖尿病肾病(DN)气阴两虚兼血瘀证的临床疗效。方法: 将62例Ⅳ期DN气阴两虚兼血瘀证患者以随机数字表法分为治疗组和对照组各31例。2组均给予降糖药物等基础治疗, 对照组予以盐酸贝那普利片、氯沙坦钾氢氯噻嗪片等西药治疗, 治疗组加予参芪地黄汤加减治疗, 2组均治疗2个月。比较2组临床疗效, 治疗前后24 h尿蛋白定量、血清超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、血糖[空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(P2hBG)]及氧化应激指标[丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)]水平。结果: 治疗后, 治疗组临床疗效总有效率93.55%, 高于对照组70.97%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。2组24 h尿蛋白定量、血清hs-CRP水平均较治疗前降低($P<0.05$); 治疗组24 h尿蛋白定量、血清hs-CRP水平均低于对照组($P<0.05$)。2组FBG、P2hBG水平均较治疗前降低($P<0.05$); 但组间比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。2组血清MDA水平均较治疗前降低($P<0.05$), 血清SOD水平均较治疗前升高($P<0.05$); 治疗组血清MDA水平低于对照组($P<0.05$), 血清SOD水平高于对照组($P<0.05$)。结论: 参芪地黄汤加减联合西药治疗Ⅳ期DN气阴两虚兼血瘀证可提高临床疗效, 减轻肾脏损伤和机体炎症反应, 控制血糖水平, 调节氧化防御机能。

[关键词] 糖尿病肾病; 气阴两虚证; 血瘀证; 参芪地黄汤; 24 h尿蛋白定量; 超敏C-反应蛋白; 血糖; 氧化应激

[中图分类号] R587.2 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2023) 06-0001-05
DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.06.001

Clinical Study on Modified Shenqi Dihuang Decoction Combined with Western Medicine for Stage IV Diabetic Nephropathy of Qi-Yin Deficiency and Blood Stasis Syndrome

WU Ruixuan, WANG Tingting, LIU Zhanghong

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of Modified Shenqi Dihuang Decoction combined with western medicine for stage IV diabetic nephropathy (DN) of qi-yin deficiency and blood stasis syndrome. **Methods:** A total of 62 cases of patients with DN in stage IV and the syndrome of qi-yin deficiency and blood stasis were divided into the treatment group and the control group according to the random number table method, with 31 cases in each group. Both groups were given basic treatment such as hypoglycemic medicine, the control group was additionally treated with western medicine including

[收稿日期] 2022-04-25
[修回日期] 2022-12-30
[基金项目] 温州市科研项目(Y20190550)
[作者简介] 吴睿轩(1987-), 女, 硕士, 主治医师, E-mail: wrx822@126.com。

Benazepril Hydrochloride Tablets, and Losartan Potassium Hydrochlorothiazide Tablets; the treatment group was additionally treated with Modified Shenqi Dihuang Decoction. Both groups were treated for 2 months. The levels of 24-hour urine protein, serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), blood glucose including fasting blood glucose (FBG) and postprandial 2-hour blood glucose (P2hBG), and oxidative stress indicators including malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) before and after treatment, as well as clinical effects, were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the total effective rate of clinical effect was 93.55% in the treatment group, higher than that of 70.97% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). The levels of 24-hour urine protein and hs-CRP in serum in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the two levels in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of FBG and P2hBG in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), but there were no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The levels of MDA in serum in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of SOD in serum were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$); the level of MDA in serum in the treatment group was lower than that in the control group ($P < 0.05$), and the level of SOD in serum in the treatment group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Modified Shenqi Dihuang Decoction combined with western medicine for patients with DN in stage IV and the syndrome of qi-yin deficiency and blood stasis can improve clinical effects, reduce kidney damage effectively, relieve inflammatory responses in the body, control the level of blood glucose, and regulate oxidative defense function.

Keywords: Diabetic nephropathy; Qi-yin deficiency syndrome; Blood stasis syndrome; Shenqi Dihuang Decoction; 24-hour urine protein; High-sensitivity C-reactive protein; Blood glucose; Oxidative stress

糖尿病肾病(DN)是肾功能衰竭的主要致病原因,病变可累及全肾,包括肾间质、肾小球及肾小管等^[1]。DN在临床中分为5期,其中IV期出现持续微量尿蛋白增高,尿蛋白是诊断DN的早期指标,在这一阶段积极进行有效治疗可以取得理想的效果。临床多选择血管紧张素转换酶抑制剂对IV期DN进行治疗,能在一定程度上改善肾功能。DN归属于中医学消渴范畴,中医学认为,消渴日久,耗气伤阴,气阴两虚,气虚则乏力,阴虚则津亏液少,推动、濡养无力,致血液运行不畅而成瘀。临床以气阴两虚兼血瘀型较为常见,故治疗应以益气养阴、活血化瘀为主要原则。参芪地黄汤是《沈氏尊生书》方,具有益气养阴、滋肾健脾、活血化瘀的功效。有研究指出,采用参芪地黄汤加减联合西药治疗气阴两虚兼血瘀型IV期DN的效果满意,且能调节血液流变学和脂质代谢^[2]。但上述研究对参芪地黄汤加减

在调节抗氧化防御机能方面的作用未进行报道。本研究观察参芪地黄汤加减联合西药治疗IV期DN气阴两虚兼血瘀证的临床疗效,以及对患者血糖及氧化应激指标的影响,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 DN的诊断标准参考《糖尿病肾病的诊断》^[3]制定。糖尿病病史确切;参与研究前6个月内尿白蛋白排泄率(UAER)连续2次超过 $20 \mu\text{g}/\text{min}$;存在肾病综合征或尿常规化验尿蛋白阳性;肾小球滤过率(GFR) $\geq 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$;眼底出现微血管瘤,伴高血压病。IV期判断标准:显性DN期或临床DN期,24 h尿蛋白定量 $> 0.5 \text{ g}$ 或 $\text{UAER} > 200 \mu\text{g}/\text{min}$, GFR 降低,平均每个月降低 $1 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$,伴蛋白尿、肾功能呈进行性下降及血压上升等症体征。

1.2 辨证标准 参考《糖尿病肾病诊断、辨证分型

及疗效评定标准(试行方案)》^[4]辨为气阴两虚兼血瘀证。主症:口渴喜饮,倦怠乏力,肢体麻木,气短懒言,胸胁刺痛,自汗盗汗,唇紫暗;次症:心悸,面色㿔白,手足紫暗,心烦失眠;舌脉象:舌淡红或紫暗,舌有瘀斑、苔少,脉细数无力。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准;年龄30~80岁;签署知情同意书。

1.4 排除标准 存在严重原发性疾病、恶性肿瘤;肝功能异常,谷丙转氨酶、谷草转氨酶超过正常值2倍以上者;急性肾炎患者;合并尿路感染、肺部感染及其他明显感染灶者;存在重大创伤及手术等应激情况者;伴血吸虫病、结核等传染性疾病者;伴高渗高糖非酮症昏迷、糖尿病酮症酸中毒者。

1.5 剔除标准 不能坚持完成本研究治疗方案者;治疗期间病情突然加重或出现严重并发症者;治疗期间突发其他疾病需接受其他专科治疗者。

1.6 一般资料 选取2019年1月—2020年12月在温州市中医院治疗的62例Ⅳ期DN气阴两虚兼血瘀证患者,以随机数字表法分为治疗组和对照组各31例。治疗组男18例,女13例;年龄33~72岁,平均(53.74±10.29)岁;病程3~11年,平均(7.25±2.16)年。对照组男21例,女10例;年龄35~75岁,平均(55.07±11.02)岁;病程5~13年,平均(8.62±2.71)年。2组一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2组入院后均给予基础治疗。根据患者的病情给予皮下注射胰岛素或口服阿卡波糖类、双胍类等降糖药以控制血糖;指导患者低脂、低盐、低糖饮食,每天蛋白质摄入量低于0.6 g/kg,给予复方 α -酮酸片治疗。

2.1 对照组 在上述治疗基础上予以西药治疗。盐酸贝那普利片(深圳信立泰药业股份有限公司,国药准字H20043648,规格:10 mg/片)口服,每次1片,每天1次;氯沙坦钾氢氯噻嗪片(津药达仁堂集团股份有限公司新新制药厂,国药准字H20123156,规格:每片含氯沙坦钾50 mg与氢氯噻嗪12.5 mg)口服,每次1片,每天1次;替米沙坦片(Boehringer Ingelheim Ellas A.E.,国药准字HJ20171003,规格:80 mg/片)口服,每次40 mg,每天1次。

2.2 治疗组 在对照组基础上予以参芪地黄汤加减

治疗。处方:泽泻、牡丹皮各10 g,熟地黄、生地黄、党参、茯苓、山萸肉各15 g,三七3 g,生黄芪、山药、太子参各30 g。上述药物加水1 200 mL浸泡20 min,大火烧沸后转小火煎煮30 min,取药汁300 mL,早晚各温服150 mL。

2组均治疗2个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②24 h尿蛋白定量及血清超敏C-反应蛋白(hs-CRP)水平。采用免疫比浊法检测24 h尿蛋白定量,试剂盒由上海邦景实业有限公司提供;血清hs-CRP水平应用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测,试剂盒由武汉赛培生物科技有限公司提供。③血糖指标。采用三诺GA-7型血糖仪检测空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(P2hBG)水平。④氧化应激指标。采用荧光分析法检测血清丙二醛(MDA)水平,采用比色法检测血清超氧化物歧化酶(SOD)水平,试剂盒由佛山朗风生物科技有限公司提供。

3.2 统计学方法 数据通过SPSS20.0统计学软件进行处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用配对 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 治疗2个月后,参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]制定疗效标准。显效:中医证候消失或显著改善,24 h尿蛋白定量较治疗前降低 $\geq 1/2$,血糖水平下降至正常范围或较治疗前降低 $\geq 40\%$;有效:与治疗前比较,中医证候有所好转,24 h尿蛋白定量下降 $< 1/2$,血糖水平较治疗前降低20%~39%;无效:不符合上述标准。总有效率=(显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗组临床疗效总有效率93.55%,高于对照组70.97%,差异有统计学意义($\chi^2=5.415$, $P=0.020<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较

组别	例数	例(%)		
		显效	有效	总有效
治疗组	31	19(61.29)	10(32.26)	29(93.55) ^①
对照组	31	8(25.81)	14(45.16)	22(70.97)

注:①与对照组比较, $P<0.05$

4.3 2组治疗前后24 h尿蛋白定量、血清hs-CRP水平比较 见表2。治疗前,2组24 h尿蛋白定量、血清hs-CRP水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组24 h尿蛋白定量、血清hs-CRP水平均较治疗前降低($P<0.05$),治疗组24 h尿蛋白定量、血清hs-CRP水平均低于对照组($P<0.05$)。

表2 2组治疗前后24 h尿蛋白定量、血清hs-CRP水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	24 h尿蛋白定量(g)	hs-CRP(mg/L)
治疗组	治疗前	31	1.57±0.09	4.46±0.10
	治疗后	31	0.18±0.06 ^{①②}	3.02±0.07 ^{①②}
对照组	治疗前	31	1.53±0.07	4.37±0.09
	治疗后	31	0.37±0.08 ^①	3.89±0.11 ^①

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$;②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

4.4 2组治疗前后血糖指标比较 见表3。治疗前,2组FBG、P2hBG水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组FBG、P2hBG水平均较治疗前降低($P<0.05$);组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表3 2组治疗前后血糖指标比较($\bar{x}\pm s$) mmol/L

组别	时间	例数	FBG	P2hBG
治疗组	治疗前	31	9.03±1.43	10.62±2.13
	治疗后	31	5.57±0.75 ^①	6.29±1.02 ^①
对照组	治疗前	31	9.96±1.35	10.37±2.04
	治疗后	31	5.84±0.92 ^①	6.48±1.86 ^①

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$

4.5 2组治疗前后氧化应激指标比较 见表4。治疗前,2组血清MDA、SOD水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组血清MDA水平均较治疗前降低($P<0.05$),血清SOD水平均较治疗前升高($P<0.05$);治疗组血清MDA水平低于对照组($P<0.05$),血清SOD水平高于对照组($P<0.05$)。

表4 2组治疗前后氧化应激指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	MDA(nmol/mL)	SOD(U/mL)
治疗组	治疗前	31	6.83±0.82	65.67±24.16
	治疗后	31	4.12±0.67 ^{①②}	152.26±25.81 ^{①②}
对照组	治疗前	31	6.92±0.78	70.19±23.85
	治疗后	31	5.51±0.73 ^①	126.57±24.73 ^①

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$;②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

5 讨论

蛋白尿为DN的主要临床特征,也是DN的独立危险因素,可增加肾小球硬化速度。有研究表明,遗传因素、血流动力学异常、内质网应激、炎症因子及糖代谢紊乱为DN的主要发病机制^[6]。Ⅳ期DN可出现大量蛋白尿,导致疾病进展,因此减少DN患者的蛋白尿是延缓病情发展的关键^[7]。临床多选择血管紧张素转换酶抑制剂治疗DN,其中盐酸贝那普利片可提高肾小球滤过膜的通透性,提高GFR,保护肾脏功能,有效减少尿蛋白排泄^[8];氯沙坦钾氢氯噻嗪片属于血管紧张素受体拮抗剂(ARB),可改善肾血流动力学,减少蛋白尿,有效阻止肾进一步损伤,保护肾脏功能^[9];替米沙坦片为一种强效、长效ARB,可抑制肾小球动脉收缩,缓解肾小球基底膜损伤,并能降低尿蛋白含量^[10]。上述药物合用能有效控制血糖和蛋白尿排泄,延缓疾病进展,但无法有效阻止胰岛β细胞功能衰退,根治疾病,还易降低患者的治疗依从性,影响预后。

DN归属于中医学消渴范畴。本病属本虚标实之证,消渴日久,耗气伤阴,无力推动血行,血行不畅而致血瘀。治应以益气养阴、活血化瘀为原则。参芪地黄汤加减方中生黄芪益气固表,减原方中大补元气的人参,加党参补中益气,达到补而不腻的效果,两者共为君药。生地黄养阴生津,山药益气养阴、固肾益精,熟地黄补血滋阴,山萸肉温补肾阳,太子参益气生津,五药共为臣药,有益气养阴、补肾益精之效。牡丹皮、三七活血化瘀,泽泻、茯苓利水消肿,四者共为佐使药。全方合用,共奏益气养阴、滋肾健脾、活血化瘀之功。药理学研究表明:茯苓中的三萜类成分可有效抑制炎症反应^[11];太子参提取物可抑制与免疫应答相关的细胞因子,以及炎症细胞浸润^[12];三七含皂苷类成分,可增强血清过氧化氢酶、SOD及还原型谷胱甘肽活性,有效清除氧自由基^[13];熟地黄含糖苷类及多种微量元素,可增强D-半乳糖所致的衰老大鼠脑组织内一氧化氮合酶等氧化应激相关因子活性,减少MDA含量^[14];黄芪含黄酮类、黄芪皂苷等成分,可有效改善微循环、扩张肾血管,提高血浆白蛋白水平,减轻血液高凝状态造成的肾小球损害,减少尿蛋白排泄^[15]。

本研究结果显示,治疗后,治疗组临床疗效总

有效率优于对照组,治疗组 24 h 尿蛋白定量低于对照组。提示参芪地黄汤加减联合西药治疗Ⅳ期 DN 气阴两虚兼血瘀证可提升临床治疗效果,降低 24 h 尿蛋白定量。张国艳等^[16]研究表明,炎症反应是 DN 致病的一种重要病理、生理机制。hs-CRP 为 DN 血管炎性反应的敏感指标,可对与炎症相关的内源性 & 外源性物质进行识别,以调节吞噬性细胞活性,激活补体系统。治疗后,治疗组血清 hs-CRP 水平低于对照组。提示参芪地黄汤加减与西药联用可有效抑制炎症反应。有研究表明, DN 患者血糖处于高水平状态时,易导致病情恶化,主要因糖代谢紊乱可增加过氧化应激反应,而体内大量累积的氧化应激产物会增加多种致纤维化细胞因子和炎症因子的表达,损伤肾脏固有细胞,加速肾纤维化,导致病情加重^[17]。本研究结果显示,治疗后,2 组 FBG、P2hBG 水平均较治疗前降低,但组间比较,差异无统计学意义。分析原因可能是 2 组患者均接受了皮下注射胰岛素或口服降糖药治疗,并低糖饮食,因而血糖均得到了有效控制。SOD、MDA 为常见的氧化应激指标,其中 SOD 为抗氧化酶,可反映机体的氧自由基清除能力,减少体内超氧阴离子自由基,减少组织细胞损伤,其水平与氧化应激水平异常呈正相关^[18]。氧自由基触发细胞膜上的多种不饱和脂肪酸,引发脂质过氧化反应,产生 MDA,随 MDA 水平上升氧自由基水平提高,对肾组织损伤也越重^[19]。治疗后,治疗组血清 MDA 水平低于对照组,血清 SOD 水平高于对照组。说明参芪地黄汤加减与西药联合应用,可有效减轻机体氧化应激反应,延缓 DN 的病情进展。

综上所述,参芪地黄汤加减与西药联合应用,可提高气阴两虚兼血瘀型Ⅳ期 DN 的临床疗效,减少肾脏损伤,减轻机体炎症反应,控制血糖水平,调节氧化防御机能,延缓病情进展。

[参考文献]

[1] 钟裕元,李会珍,张秋彬.补肾益气汤联合西药治疗Ⅳ期糖尿病肾病(气阴两虚)随机平行对照研究[J].实用中医内科杂志,2018,32(4):28-31.

- [2] 符杨滢,邱晓堂,杨文奎.参芪地黄汤加减治疗气阴两虚血瘀证糖尿病肾病Ⅳ期临床研究[J].中华中医药学刊,2019,37(12):3026-3029.
- [3] 高苹,吴小燕.糖尿病肾病的诊断[J].临床肾脏病杂志,2012,12(5):202-204.
- [4] 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.
- [5] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:233-237.
- [6] 周桃桃,郭兆安.糖尿病肾病发病机制研究进展[J].现代中西医结合杂志,2021,30(34):3872-3876.
- [7] 刘刚,王小强,刘保珠,等.益气养阴活血方联合雷公藤多甙治疗气阴两虚兼血瘀型糖尿病肾病Ⅳ期蛋白尿的疗效观察[J].河北中医,2017,39(10):1463-1467.
- [8] 张宏磊.前列地尔联合贝那普利治疗糖尿病肾病蛋白尿的临床效果评价[J].中国医药指南,2021,19(15):104-105.
- [9] 朱玉梅.氯沙坦钾片联合肾炎康复片对慢性肾小球肾炎蛋白尿的治疗效果[J].当代临床医刊,2019,32(4):356,360.
- [10] 王兵.沙格列汀片联合替米沙坦片治疗 2 型糖尿病早期糖尿病肾病的临床效果分析[J].中国现代药物应用,2021,15(15):164-166.
- [11] 马艳春,范楚晨,冯天甜,等.茯苓的化学成分和药理作用研究进展[J].中医药学报,2021,49(12):108-111.
- [12] 宋叶,林东,梅全喜,等.太子参化学成分及药理作用研究进展[J].中国药师,2019,22(8):1506-1510.
- [13] 谭亮,汤秋凯,王守章,等.三七皂苷 R1 药理作用的研究进展[J].中国药理学通报,2018,34(5):604-607.
- [14] 陈思琦,李佳欣,吴鑫宇,等.熟地黄的药理学研究进展[J].化学工程师,2019,33(11):46-50.
- [15] 胡妮娜,张晓娟.黄芪的化学成分及药理作用研究进展[J].中医药信息,2021,38(1):76-82.
- [16] 张国艳,张佳田,李彥,等.炎症细胞因子与糖尿病肾病[J].中国老年学杂志,2019,39(11):2819-2822.
- [17] 高欣彤,杨慧慧.肾衰宁颗粒联合贝那普利治疗糖尿病肾病对患者血糖及氧化应激指标的影响[J].海南医学,2020,31(23):3039-3042.
- [18] 周姣慧.中西医结合治疗早期 2 型糖尿病肾病疗效及对血清超氧化物歧化酶、丙二醛水平的影响[J].检验医学与临床,2018,15(13):1945-1947,1951.
- [19] 夏莉莉,汤瑜斌,邵侃.前列地尔对糖尿病肾病患者血液流变学、免疫功能及 MDA、SOD、ROS 的影响[J].海南医学院学报,2016,22(14):1528-1531.

(责任编辑:刘迪成,蒋维超)