

消渴益肾汤联合缬沙坦片治疗脾肾气虚夹瘀证2型糖尿病肾病临床研究

应瑶¹, 傅松维¹, 徐嫣苓¹, 胡蕾²

1. 舟山市中医院检验科, 浙江 舟山 316000; 2. 舟山市中医院肾病科, 浙江 舟山 316000

【摘要】目的: 观察消渴益肾汤联合缬沙坦片治疗脾肾气虚夹瘀证2型糖尿病肾病(DN)Ⅲ期患者的临床疗效及对血清白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)水平的影响。**方法:** 选择脾肾气虚夹瘀证2型DN(Ⅲ期)患者82例,按随机数字表法分为对照组与治疗组各41例。在DN常规治疗的基础上,对照组加用缬沙坦片治疗;治疗组在对照组基础上加用消渴益肾汤治疗。2组均治疗12周。比较2组临床疗效、肾功能、中医证候评分及炎症因子IL-6、TNF- α 、hs-CRP水平。**结果:** 治疗组总有效率为92.68%,对照组为68.30%,2组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,2组24h尿蛋白定量、尿白蛋白/肌酐比、血尿素氮、血肌酐水平均较治疗前降低($P<0.05$),且治疗组上述各项指标均低于对照组($P<0.05$)。治疗后,2组小便频数、纳呆、疲乏、肢体麻痛、胸痹心痛、唇紫暗、面色苍白、腰膝酸、肢体浮肿等中医证候评分均较治疗前降低($P<0.05$),且治疗组上述各项评分均低于对照组($P<0.05$)。治疗后,2组血清IL-6、TNF- α 、hs-CRP水平均较治疗前降低($P<0.05$),且治疗组上述各项指标均低于对照组($P<0.05$)。**结论:** 消渴益肾汤联合缬沙坦片治疗脾肾气虚夹瘀证2型DN(Ⅲ期)可提高临床疗效,有效抑制机体炎症反应,从而改善患者肾功能和中医证候。

【关键词】 糖尿病肾病; 肾气虚夹瘀证; 消渴益肾汤; 缬沙坦片; 炎症因子

【中图分类号】 R587.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 0256-7415 (2023) 12-0058-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.12.012

Clinical Study on Xiaoke Yishen Decoction Combined with Valsartan Tablets for Type 2 Diabetic Nephropathy with Syndrome of Spleen-Kidney Qi Deficiency Complicated with Stasis

YING Yao, FU Songwei, XU Yanling, HU Lei

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of the therapy of Xiaoke Yishen Decoction combined with Valsartan Tablets on the levels of serum interleukin (IL)-6, tumor necrosis factor (TNF)- α and hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) in patients with type 2 diabetic nephropathy (DN) stage Ⅲ with syndrome of spleen-kidney qi deficiency complicated with stasis. **Methods:** A total of 82 patients with type 2 DN (stage Ⅲ) with syndrome of spleen-kidney qi deficiency complicated with stasis were selected and divided into the control group and the treatment group according to random number table method, with 41 cases in each group. On the basis of routine treatment of DN, the control group was additionally treated with Valsartan Tablets; the treatment group was additionally treated with Xiaoke Yishen Decoction based on the treatment of the control group. Both groups were treated for 12 weeks. The clinical effects, kidney function, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores and levels of inflammatory factors (IL-6, TNF- α and hs-CRP) were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate was

【收稿日期】 2022-05-06

【修回日期】 2023-02-27

【作者简介】 应瑶 (1995-), 女, 检验技师, E-mail: yingyaozj@163.com。

92.68% in the treatment group and 68.30% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). After treatment, the 24-hour urinary protein quantity, urinary albumin/creatinine ratio, blood urea nitrogen and blood creatinine levels in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the above indexes in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the urination frequency, poor appetite and digestion, fatigue, limbs numbness and pain, chest impediment and pain, purple and dusky tongue, pale complexion, waist and knee soreness, limbs edema and other TCM syndrome scores in the two groups were all decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the above scores in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, serum levels of IL-6, TNF- α and hs-CRP in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the above indexes in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The therapy of Xiaoke Yishen Decoction combined with Valsartan Tablets can improve the clinical effect on DN (stage III) with syndrome of spleen-kidney qi deficiency complicated with stasis, effectively inhibit the inflammatory responses of the mechanism, so as to improve patients' kidney function and TCM syndromes.

Keywords: Diabetic nephropathy; Syndrome of spleen-kidney qi deficiency complicated with stasis; Xiaoke Yishen Decoction; Valsartan Tablets; Inflammatory factors

2型糖尿病肾病(DN)为糖尿病常见严重微血管并发症之一,如不及早进行有效干预将演变成终末期肾病,增大了临床治疗难度,也是2型糖尿病患者死亡的主要原因之一^[1]。目前,现代医学对2型DN多在合理控制饮食、适当运动的基础上,应用降糖药、他汀类药物进行治疗,但仍无法完全阻止病情向肾功能不全终末期进展^[2]。中医学从整体出发,辨证论治2型DN在减轻肾损伤以及保护残余肾功能方面效果明显^[3]。笔者自拟消渴益肾汤联合缬沙坦片治疗脾肾气虚夹瘀证2型DN(Ⅲ期)患者,取得满意疗效,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 2型DNⅢ期的诊断参照《糖尿病肾病防治专家共识》^[4]中相关标准。肾小球滤过率大致正常;尿白蛋白排出率维持在20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$ (或30~300 $\text{mg}/24\text{ h}$),初期尿白蛋白排出率20~70 $\mu\text{g}/\text{min}$ 时,肾小球滤过率开始下降至接近正常(130 mL/min);血压轻度升高,降低血压可减少尿微量白蛋白的排出。病理表现如下:基底膜增厚和系膜基质增加更明显,已有肾小球结带型和弥漫型病变以及小动脉玻璃样变,并开始出现肾小球坏死。

1.2 辨证标准 脾肾气虚夹瘀证参照《糖尿病肾病

诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)》^[5]相关标准。主症:小便频数或清长,或浑浊如脂膏,纳呆,疲乏,肢体麻木,胸痹心痛,唇紫暗;次症:面色苍白,腰膝酸软,肢体浮肿,手足紫暗;舌脉:舌淡胖、苔薄白,舌紫暗或有瘀斑,脉细涩不利。

1.3 纳入标准 符合以上诊断及辨证标准;30岁 $\leq$ 年龄 <70 岁;临床资料完整;签署知情同意书。

1.4 排除标准 妊娠或哺乳期妇女;合并肾功能不全者;伴有心、肝、肾系统严重功能障碍者;伴有2型糖尿病其他严重并发症者;对本组治疗药物过敏者;正接受其他临床试验者。

1.5 一般资料 选择在2019年9月—2021年12月舟山市中医院收治的脾肾气虚夹瘀证2型DN(Ⅲ期)患者82例,按随机数字表法分为对照组与治疗组各41例。对照组男25例,女16例;年龄33.9~68.4岁,平均(61.44 $\pm$ 7.13)岁;平均2型糖尿病病程(8.30 $\pm$ 0.94)年;平均2型DN病程(18.04 $\pm$ 2.81)个月;平均空腹血糖(FBG)(11.30 $\pm$ 2.20) mmol/L ;平均糖化血红蛋白(HbA1c)(8.04 $\pm$ 0.90)%。治疗组男23例,女18例;年龄34.3~69.1岁,平均(61.27 $\pm$ 7.12)岁;平均2型DN病程(8.19 $\pm$ 0.93)年;平均

2型糖尿病肾病病程(17.93 ± 2.79)个月;平均FBG(11.18 ± 2.19)mmol/L;平均HbA1c(8.11 ± 0.91)%。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2组均予DN常规干预措施,如戒烟酒、合理饮食(每天蛋白摄入量0.8 g/kg)以及适度运动(每周150 min,中等强度)等,应用降糖药或者胰岛素等控制血糖范围在6~7 mmol/L。

2.2 对照组 给予缬沙坦片(浙江华海药业股份有限公司,国药准字H20183128)口服,每天80 mg,每天1次。

2.3 治疗组 在对照组的基础上给予消渴益肾汤治疗。处方:黄芪30 g,太子参、川芎、莪术、青风藤、海风藤、徐长卿各15 g,牛蒡子、桑椹各10 g,五味子5 g。每天1剂,水煎2次,共取药液400 mL,于早晚饭后分服。

2组均连续治疗12周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①肾功能水平。采集患者24 h尿量(从当日8点排空小便后开始)3 mL,采取邻苯三酚红比色测定法测定24 h尿蛋白定量。于入院第2天留取患者晨起时的清洁空腹中段尿样,依次混匀、离心,留取上清液,采取免疫比浊法测定尿白蛋白;采取肌酐比色法测定尿肌酐,并计算尿白蛋白/肌酐比。采集晨起患者于空腹时的外周血3 mL,依次离心、冷藏,采取全自动分析仪测定血尿素氮、血肌酐。②中医证候评分。参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]中相关标准,对小便频数、纳呆、疲乏、肢体麻痛、胸痹心痛、唇紫暗、面色苍白、腰膝酸软、肢体浮肿等证候按4级(正

常、轻、中、重)对应计0、1、2、4分。③炎症因子水平。采取酶联免疫吸附法检测血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)水平。④血糖水平。抽取空腹静脉血,采用全自动生化仪检测FBG、HbA1c水平。

3.2 统计学方法 采用SPSS20.0统计学软件分析所有数据。计量资料符合正态分布者以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,同组治疗前后比较行配对 t 检验,组间比较行成组 t 检验。计数资料以百分比(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 提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 参考《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)》^[5]中相关标准拟定。显效:症状基本消失;FBG、HbA1c水平下降 $\geq 33\%$ 或恢复正常,24 h尿蛋白定量降低 $\geq 50\%$;肾功能正常。有效:症状较治疗前好转;FBG、HbA1c水平有所下降,24 h尿蛋白定量下降 $< 50\%$;肾功能基本正常。无效:症状、实验室指标均未见改善。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗组总有效率为92.68%,对照组为68.30%,2组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 2组临床疗效比较

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	41	13	15	13	68.30
治疗组	41	22	16	3	92.68 ^①

注:①与对照组比较, $P < 0.05$

4.3 2组治疗前后肾功能比较 见表2。治疗前,2组24 h尿蛋白定量、尿白蛋白/肌酐比、血尿素氮、血肌酐比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2组上述各项肾功能指标均较治疗前降低($P < 0.05$),且治疗组各项指标均低于对照组($P < 0.05$)。

表2 2组治疗前后肾功能比较($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组(例数=41)		治疗组(例数=41)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
24 h尿蛋白定量(mg)	282.93 ± 30.44	177.94 ± 19.13 ^①	282.71 ± 30.43	122.91 ± 14.09 ^{①②}
尿白蛋白/肌酐(mg/g)	143.16 ± 15.90	77.81 ± 8.73 ^①	143.30 ± 15.92	60.46 ± 7.04 ^{①②}
血尿素氮(mmol/L)	7.49 ± 0.85	6.53 ± 0.75 ^①	7.63 ± 0.86	5.94 ± 0.68 ^{①②}
血肌酐(μ mol/L)	95.04 ± 10.22	85.93 ± 9.74 ^①	95.10 ± 10.23	77.99 ± 8.94 ^{①②}

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组治疗前后脾肾气虚夹瘀证证候评分比较见表3。治疗前,2组小便频数、纳呆、疲乏、肢体麻木、胸痹心痛、唇紫暗、面色苍白、腰膝酸软、肢体浮肿等中医证候评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组上述各项证候评分均较治疗前降低($P<0.05$),且治疗组各项评分均低于对照组($P<0.05$)。

表3 2组治疗前后脾肾气虚夹瘀证证候评分比较($\bar{x}\pm s$) 分

中医证候	对照组(例数=41)		治疗组(例数=41)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
小便频数	3.19±0.43	1.62±0.27 ^①	3.14±0.42	1.14±0.22 ^{①②}
纳呆	3.04±0.41	1.33±0.23 ^①	3.01±0.40	1.03±0.21 ^{①②}
疲乏	3.06±0.41	1.35±0.23 ^①	3.03±0.40	1.05±0.21 ^{①②}
肢体麻木	2.95±0.39	1.21±0.22 ^①	2.98±0.39	0.98±0.19 ^{①②}
胸痹心痛	2.93±0.39	1.17±0.22 ^①	2.90±0.39	0.93±0.19 ^{①②}
唇紫暗	3.09±0.41	1.25±0.22 ^①	3.06±0.41	0.88±0.18 ^{①②}
面色苍白	3.07±0.41	1.40±0.24 ^①	3.09±0.41	1.09±0.21 ^{①②}
腰膝酸软	3.16±0.43	1.64±0.27 ^①	3.21±0.43	1.18±0.22 ^{①②}
肢体浮肿	3.14±0.41	1.31±0.23 ^①	3.11±0.41	1.01±0.20 ^{①②}

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

4.5 2组治疗前后血清炎症因子水平比较 见表4。治疗前,2组血清IL-6、TNF- α 、hs-CRP水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组IL-6、TNF- α 、hs-CRP水平均较治疗前降低($P<0.05$),且治疗组上述各项指标均低于对照组($P<0.05$)。

表4 2组治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	IL-6(mg/L)	TNF- α (ng/L)	hs-CRP(mg/L)
对照组	治疗前	41	28.49±3.91	30.44±4.03	8.04±0.90
	治疗后	41	14.87±2.51 ^①	18.41±2.85 ^①	4.30±0.52 ^①
治疗组	治疗前	41	28.33±3.90	30.51±4.04	8.09±0.91
	治疗后	41	9.83±0.19 ^{①②}	13.39±2.31 ^{①②}	2.92±0.39 ^{①②}

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

DN是糖尿病引起的慢性肾脏病,临床表现为持续性白蛋白尿和(或)估算肾小球滤过率低于60 mL/(min·1.73 m²)。DN发生发展主要是多因素综合作用的结果,包括肾脏血流动力学的改变,脂质代谢、糖代

谢的紊乱,肾素-血管紧张素系统及细胞因子的改变^[7-8]。临床上治疗主要以降糖药、他汀类药物为主,但疗效并不理想。而中医药在缓解本病临床症状、减少蛋白尿、保护肾功能、延缓疾病进展和提高患者生活质量等方面疗效突出,其优势逐渐得到临床广大医务工作者的认可。

2型DN病位在肾,与脾密切相关,脾肾气虚是其根本病机,患者消渴日久,饮食失宜,损伤脾胃,致脾气虚弱,脾虚失运,诸症丛生^[9-10]。诚如《脾胃论》中提到:“脾气不足,则津液不升,故口渴多饮。”脾虚不能为胃行其津液,为中消;脾虚升清失职,精微不固下漏,为下消;消渴日久,病久由脾及肾,肾气受伤,气化无权,蒸化水液功能失常^[11]。《圣济总录》曰:“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。”《辨证录》指出:“夫消渴之症,皆脾坏而肾败。”由此可见,2型DN患者的基础病机在于脾肾气虚,脾气虚不摄精,肾气虚不藏精,精微下泄,气血不行,瘀浊阻络,加速DN的发展^[12]。故治疗多以补益脾肾、化瘀通络为主。本研究治疗组选用消渴益肾汤治疗,方中黄芪甘温益气、健脾化浊、利尿托毒,为君药。太子参益气健脾、生津止渴;五味子补肾益气、固涩生津;桑椹益肾、生津、止渴;以上均为臣药。川芎行气活血;莪术行气破血、消癥止痛;青风藤、海风藤、徐长卿合用可祛风湿、通经络、止痹痛;以上均为佐药。牛蒡子解毒消肿,为使药。全方合用,共奏健脾补肾、益气化湿、活血通络之功效。本研究治疗结果显示,治疗后治疗组总有效率高于对照组,肾功能指标水平及中医证候评分均低于对照组。表明在缬沙坦片治疗的基础上,加用消渴益肾汤治疗2型DN可提高临床疗效,有效改善患者的肾功能和中医证候。

DN患者血糖长期处于高水平,从而诱发体内的微炎症反应,继发性引起炎症因子释放^[13]。hs-CRP是由肝细胞合成的急性相蛋白,能够有效反映机体的炎症反应,其水平升高亦可损伤血管内皮细胞,使血管壁增厚,血管弹性降低,导致相应并发症^[14]。IL-6、TNF- α 均为促炎因子,两者通过激活其他炎症介质,间接引起肾小球系膜细胞增殖、硬化,加重肾损伤^[15]。本研究治疗结果显示,治疗后2组血清

IL-6、TNF- α 、hs-CRP 水平均较治疗前显著降低,且治疗组较对照组降低更明显。结果表明加用消渴益肾汤可进一步抑制机体炎症反应,从而起到较好的治疗效果。

综上所述,消渴益肾汤联合缬沙坦片治疗脾肾气虚夹瘀证 2 型 DN(Ⅲ期)疗效显著,可有效抑制炎症反应,改善患者肾功能及中医证候,值得临床推广应用。

[参考文献]

- [1] 管陈安,陈德君,段学峰,等. 百令胶囊结合坎地沙坦酯对早期糖尿病肾病患者肾功能、炎症因子及血液流变学的影响[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(5): 247-250.
- [2] 梁家琦,王亚菲,高慧娟,等. 糖肾汤治疗糖尿病肾病早期(Ⅲ期)的临床疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(1): 566-569.
- [3] 刘可娜,孙景云,高会军. 益气地黄汤结合厄贝沙坦片对早期糖尿病肾病患者血清视黄醇结合蛋白水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(5): 225-228.
- [4] 中华医学会糖尿病分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(11): 792-801.
- [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): 7-8.
- [6] 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.
- [7] 王莹,周静威,王珍,等. 糖尿病肾病中西医治疗进展[J]. 中国全科医学, 2022, 25(12): 1411-1417.
- [8] 刘晴,解进,杜凯,等. 糖尿病肾病的中医药实验研究进展[J]. 天津中医药大学学报, 2022, 41(5): 675-680.
- [9] 方瑜,孟叶彩. 水火两补汤加减联合优质护理治疗脾肾气虚型糖尿病肾病临床研究[J]. 新中医, 2021, 53(11): 172-175.
- [10] 杨冰枫,熊维建. 熊维建主任医师治疗糖尿病肾病经验总结[J]. 中国民族民间医药, 2018, 27(24): 92-94.
- [11] 张园,张世超. 针刺联合中药治疗脾肾气虚型糖尿病肾病的临床研究[J]. 上海针灸杂志, 2021, 40(6): 686-691.
- [12] 陈司汉,柳尧,曾炎,等. 肾康宁胶囊对显性糖尿病肾病脾肾气虚证病情进展的延缓作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(10): 183-188.
- [13] 孙晓泽,谭高峰,刘爱华. 消渴方加减对气阴两虚夹瘀型糖尿病肾病的内皮损伤、氧化应激及生化指标的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(9): 43-48.
- [14] 王元真,赵汉儒,陈兴强. 贝那鲁肽治疗糖尿病肾病的近期疗效及对肾功能与炎症因子的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(10): 1095-1098.
- [15] 林叶,陈文,庄乙君,等. 20、40 mg 辛伐他汀与氯沙坦钾联合口服对腹膜透析患者氧化应激和炎症因子水平的影响[J]. 山东医药, 2017, 57(39): 79-81.

(责任编辑:冯天保,邓乔丹)