

糖肾方对痰瘀型Ⅳ期2型糖尿病肾病 APN、PAI-1 的影响及临床疗效观察*

张传富, 路建饶**, 陈秀锋, 胡 静, 曹子丰

(上海中医药大学附属第七人民医院 上海 200137)

摘要:目的 观察糖肾方治疗Ⅳ期2型糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)痰瘀证患者的临床疗效及对 APN、PAI-1 表达的影响。方法 将 135 例临床患者随机分为对照组、治疗组和中药组, 每组 45 例, 3 组均予西医基础治疗, 治疗组加用非诺贝特胶囊治疗, 中药组加用糖肾方治疗。3 个月后观察 3 组临床有效率, 痰瘀型中医症状积分及血肌酐(Scr)、尿白蛋白排泄率(UAER)、餐后 2 h 血糖(2h-PG)、甘油三酯(TG)、血清总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、脂联素(APN)、PAI-1, 血液流变学指标的改变。结果 治疗后与对照组相比, 中药组痰瘀型中医症状积分均显著降低($P < 0.01$), 治疗组心胸室闷、头晕目眩、苔浊腻的中医症状积分降低($P < 0.05, P < 0.01$); 除去 HDL-C, 治疗后相比较对照组, 治疗组、中药组各生化指标水平显著降低($P < 0.01$); 治疗后相比较治疗组, 中药组各生化指标水平显著降低($P < 0.01$); 治疗后相比较对照组, 治疗组、中药组 APN、PAI-1 表达显著下降($P < 0.01$); 治疗后相比较治疗组, 中药组 APN、PAI-1 表达显著下降($P < 0.01$)。结论 糖肾方治疗 DKD 可改善患者心胸室闷、头晕目眩、苔浊腻等痰瘀型中医症状, 控制高血脂, 缓解血浆高凝状态, 降低患者尿蛋白排泄, 降低 APN、PAI-1 在血清中的表达, 控制肾损伤, 对治疗 DKD 有较好的临床疗效。

关键词:糖肾方 痰瘀证 糖尿病肾病 APN PAI-1

doi: 10.11842/wst.20200225003 中图分类号: R94 文献标识码: A

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)作为糖尿病的严重并发症是终末期肾病发作的主要因素。现代报道显示, DKD 虽由本虚发展来, 但医家相比“虚”开始将更多的目光投向“浊^[1]”“络痹^[2]”“伏邪^[3]”等痰瘀证范畴病机。DKD 的中医辨证中, 痰瘀证与脂代谢和机体血液流变学指标变化关联^[4,16], Ⅳ期 2 型 DKD 患者拥有明显的脂代谢异常和肾脏微循环高凝状态, 这二者又是炎症因子异常表达, 加重足细胞损伤及肾纤维化的重要影响因素。因此针对痰瘀证的辩证治疗, 有可能成为控制本期病情的关键。APN、PAI-1 是连接 DKD 微循环与肾损伤的关键指标, 对其进行检测

具有临床意义。

本文中糖肾方为上海著名中医肾病专家叶景华教授为Ⅳ期 2 型糖尿病肾病者而设, 在治疗当中可取得良好效果^[5,6]。糖肾方立方颇具特色, 组方中攻补兼施, 而当归、王不留行、制大黄等均有行经化痰浊之功。笔者在前期研究的基础上, 应用西医常规治疗, 并设在常规治疗基础上联合非诺贝特与糖肾方治疗为对照, 观察各组治疗后 DKD 痰瘀症状的改善, 各生化指标及血清内 APN、PAI-1 的表达水平变化, 探索痰瘀证与血液流变学调节的相关性及可能的分子机制。

收稿日期: 2020-12-11

修回日期: 2021-01-11

* 上海市浦东新区卫计委优秀青年医学人才培养计划任务(PWRq201710): 从益肾泄浊角度应用叶氏糖肾方联合灌肠法治疗Ⅳ期糖尿病肾病的临床研究, 负责人: 张传富; 上海市浦东新区卫计委临床中医高峰学科建设(PDZY-2018-0601), 负责人: 路建饶。

** 通讯作者: 路建饶, 博士, 主任医师, 主要研究方向: 中医药干预慢性肾脏疾病的临床与实验研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2016年9月1日-2018年12月30日于我科住院收治的IV期2型糖尿病肾病患者142例,中途因患者个人原因共脱落7例,其他135名患者均按时完成整个疗程。使用Excel软件随机数函数生成1-135的随机数字,按病例收治顺序分配,将分配的随机数字除以3,余数为1者,归入西药常规治疗组(对照组),余数为2者,归入常规+力平之组(治疗组),余数为0者,归入常规+糖肾方组(中药组)。3组分别为:对照组45例,男性21例,女性24例,平均年龄(50.58 ± 7.41)岁,病程(7.36 ± 4.72)年;治疗组45例,男性24例,女性21例,平均年龄(48.52 ± 7.94)岁,病程(8.67 ± 4.02)年;中药组45例,男性25例,女性20例,平均年龄(49.63 ± 8.29)岁,病程(8.74 ± 4.13)年。3组病例治疗前的年龄、性别、病程,经统计学分析差别均无统计学意义($P < 0.05$),具有可比性。

1.2 病例选择

1.2.1 西医诊断标准

参照《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》^[7],凡具备多饮、多尿、多食、体重下降的糖尿病症状,同时随机血糖检测 $\geq 11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,或加上空腹血糖检测 $\geq 7.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,或葡萄糖负荷后2 h血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

1.2.2 中医证型诊断标准

参照《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)》^[8]符合本病本阶段痰瘀证者。主症:①心胸室闷;②头晕目眩;③肢沉体胖;次症:①嗜睡;②痰多口黏,胸闷气短;③肢体酸痛;④舌暗边有齿痕,苔浊腻,脉弦滑。痰瘀证入组病例需具备主症2项或主症1项,次症2项或次证、兼症各1项。

1.3 纳入标准

①年龄18-70岁,符合上海市肾内科质控标准;②2型糖尿病肾IV期:糖化血红蛋白 $< 7.5\%$;肾小球滤过率[eGFR $30-59 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m})^{-2}$],血肌酐 $106-265 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$;24 h尿蛋白定量 $0.5-2.0 \text{ g}$,连续测定2次以上,取平均值;血色素 $100-110 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$;收缩压 $\leq 140 \text{ mmHg}$,舒张压 $\leq 90 \text{ mmHg}$ (包含正在或未服用降压药者);③入选前6个月曾使用降脂药物、胰岛素增敏剂治疗;④患者或其家属签署知情同意书。

1.4 排除标准

①1型糖尿病,非糖尿病肾病,肾动脉狭窄者;②近6个月内合并有心、脑、肝和造血系统等严重原发性疾病者;③妊娠或哺乳期妇女等病患;④近1月内发生过糖尿病酮症酸中毒等急性代谢紊乱及感染、心衰等并发症者。

1.5 给药方法

西药常规治疗予糖尿病常规护理,进行糖尿病教育,维持患者原口服降糖药及降压药等基础治疗。降脂药使用非诺贝特胶囊(力平之,RECIPHARM FONTAINE,国药准字H20160155)每日160 mg,每晚1次口服;降脂安慰剂以淀粉为原料,外观、大小、颜色、味道等尽可能与力平之相同。糖肾方组成为:黄芪30 g,当归10 g,制大黄30 g,灵芝30 g,胡芦巴10 g,黄连5 g,土茯苓30 g,王不留行30 g,皂角刺30 g,徐长卿15 g。糖肾方中饮片煎取药液200 mL,日1剂,早晚2次服;中药安慰剂为200 mL5%糖肾方,用0.9%氯化钠注射液(安徽双鹤,国药准字H34023607)配制。3组病例观察3个月。

1.6 分组方法

表法将患者分配为3组,每组45例,对照组予每日西药常规治疗,降脂药安慰剂,中药安慰剂内服;治疗组予每日西药常规治疗,非诺贝特胶囊,中药安慰剂内服;中药组予每日西药常规治疗,降脂药安慰剂,糖肾方内服。

1.7 疗效观察

1.7.1 观察指标

治疗前后3组Scr、UAER、2h PG, TG, TC, HDL-C, LDL-C采用全自动生化分析仪检测;WBLC、PV、FIB分别使用IBY-B6A自清洗旋转式血液黏度仪(北京普利生)及德国BE-XRM凝血检测仪检测;血清APN(Abcam公司,批号ab133347)、PAI-1(Abcam公司,批号ab184863)水平采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测。安全性观察。

1.7.2 临床疗效指标

参照《慢性肾衰竭的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)》^[9]制定。①显效:临床症状积分下降 $\geq 50\%$,UAER减少 $\geq 50\%$;②有效: $30\% \leq$ 临床症状积分下降 $\leq 50\%$, $30\% \leq$ UAER减少 $\leq 50\%$;③无效:临床症状未改善或恶化,实验室指标升高或无变化。

1.8 统计学方法

采用SPSS22.0软件进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。临床有效率计数资料采用卡方检验。临床症状积分间比较采用单因素方差分析或配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者临床有效率比较

治疗后与对照组相比,中药组总有效率显著升高($P < 0.01$),治疗组总有效率升高($P < 0.05$)。治疗后与治疗组相比,中药组显效率、有效率显著升高($P < 0.01$)(表1)。

2.2 3组患者痰瘀证临床症状积分治疗前后比较

3组患者治疗前心胸室闷、头晕目眩、苔浊腻、肢体麻木、舌紫暗症状积分无统计学差异。3组症状治疗后相比较治疗前,对照组心胸室闷、舌紫暗症状积分降低($P < 0.05$),治疗组中心胸室闷、头晕目眩、苔

浊腻症状积分降低($P < 0.05, P < 0.01$),中药组各症状积分降低($P < 0.05, P < 0.01$);治疗后与对照组相比较,除去治疗组中的肢体麻木、舌紫暗症状,治疗组与中药组各症状积分降低($P < 0.05, P < 0.01$);与治疗组相比较,中药组各症状积分降低($P < 0.01$)(表2)。

2.3 3组患者Scr、UAER、2h PG、TG、TC、HDL-C、LDL-C、血液流变学指标治疗前后比较

3组患者治疗前各项指标表达水平无统计学差异。除去HDL-C,治疗后相比较治疗前,治疗组、中药组各指标均降低($P < 0.05, P < 0.01$);治疗后相比较对照组,治疗组、中药组各指标水平显著降低($P < 0.01$);治疗后相比较治疗组,中药组各指标水平显著降低($P < 0.01$)。治疗后相比较治疗前,治疗组、中药组HDL-C水平显著升高($P < 0.01$);治疗后相比较对照组,治疗组、中药组HDL-C水平显著升高($P < 0.01$);治疗后相比较治疗组,中药组HDL-C水平显著升高($P < 0.01$)(表3、表4)。

2.4 3组患者血清内APN、PAI-1水平比较

3组患者治疗前APN、PAI-1水平表达无统计学差异。3组患者治疗后相比较治疗前APN、PAI-1表达均下降($P < 0.05, P < 0.01$)。治疗后相比较对照组,治疗组、中药组APN、PAI-1表达显著下降($P < 0.01$);治疗后相比较治疗组中中药组APN、PAI-1表达显著下降($P < 0.01$)(表5)。

表1 三组患者治疗后临床疗效比较

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	7(17.5%)	26(57.5%)	12(26.7%)	33(73.3%)
治疗组	10*(25.0%)	26(65.0%)	9*(20.0%)	36*(80.0%)
中药组	20** $\Delta\Delta$ (40.0%)	22** $\Delta\Delta$ (52.5%)	3** $\Delta\Delta$ (6.7%)	42** $\Delta\Delta$ (93.3%)

注:*与对照组相比较 $P < 0.05$,**与对照组相比较 $P < 0.01$; $\Delta\Delta$ 与治疗组相比较 $P < 0.01$ 。

表2 三组患者治疗后临床疗效比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	心胸室闷	头晕目眩	苔浊腻	肢体麻木	舌紫暗
对照组	治疗前	2.42 \pm 0.78	2.27 \pm 0.97	3.23 \pm 0.72	3.21 \pm 0.82	3.61 \pm 0.87
	治疗后	1.76 \pm 0.73*	2.26 \pm 0.77	3.12 \pm 0.85	3.17 \pm 0.86	3.30 \pm 0.81*
治疗组	治疗前	2.54 \pm 0.84	2.39 \pm 0.83	3.65 \pm 0.68	3.38 \pm 0.94	3.32 \pm 0.75
	治疗后	1.67 \pm 0.72** Δ	1.72 \pm 0.93** $\Delta\Delta$	3.83 \pm 0.84* Δ	3.27 \pm 0.72	3.52 \pm 0.73
中药组	治疗前	2.53 \pm 0.94	2.59 \pm 0.72	3.47 \pm 0.88	3.63 \pm 0.69	3.53 \pm 0.97
	治疗后	1.37 \pm 0.86** $\Delta\Delta$ ##	1.36 \pm 0.82** $\Delta\Delta$ ##	1.07 \pm 0.57** $\Delta\Delta$ ##	1.02 \pm 0.78** $\Delta\Delta$ ##	1.52 \pm 0.85** $\Delta\Delta$ ##

注:*与本组治疗前比较 $P < 0.05$,**与本组治疗前比较 $P < 0.01$; Δ 与对照组治疗后比较 $P < 0.05$, $\Delta\Delta$ 与对照组治疗后比较 $P < 0.01$;##与治疗组治疗后比较 $P < 0.01$ 。

表3 三组患者Scr、UAER、2h PG水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	Scr/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	UAER/ $\text{pg}\cdot\text{min}^{-1}$	2h PG/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$
对照组	治疗前	232.23 \pm 21.72	127.95 \pm 25.26	12.34 \pm 0.74
	治疗后	228.64 \pm 20.19	132.77 \pm 23.37**	11.72 \pm 1.34
治疗组	治疗前	237.57 \pm 20.85	131.59 \pm 24.34	12.37 \pm 0.72
	治疗后	192.52 \pm 19.82** $\Delta\Delta$	116.23 \pm 22.73** $\Delta\Delta$	10.56 \pm 0.69** $\Delta\Delta$
中药组	治疗前	231.47 \pm 20.82	129.64 \pm 24.67	12.18 \pm 0.56
	治疗后	106.76 \pm 17.57** $\Delta\Delta$ ##	58.81 \pm 18.73** $\Delta\Delta$ ##	9.67 \pm 0.71** $\Delta\Delta$ ##

注:**与本组治疗前比较 $P < 0.01$; $\Delta\Delta$ 与对照组治疗后比较 $P < 0.01$;##与治疗组治疗后比较 $P < 0.01$ 。

表4 三组患者TG、TC、HDL-C、LDL-C、WBHC、WBLC、PV、FIB水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	TG/mm \cdot L $^{-1}$	TC/mm \cdot L $^{-1}$	HDL-C/mm \cdot L $^{-1}$	LDL-C/mm \cdot L $^{-1}$	WBHC/mPa \cdot s	WBLC/mPa \cdot s	PV/mPa \cdot s	FIB/g \cdot L $^{-1}$
对照组	治疗前	5.38 \pm 2.72	4.95 \pm 2.26	1.14 \pm 0.34	6.46 \pm 1.74	9.87 \pm 0.69	16.26 \pm 2.21	1.93 \pm 0.42	4.46 \pm 0.87
	治疗后	5.64 \pm 2.19*	4.77 \pm 2.37	1.02 \pm 0.27	6.65 \pm 1.64*	9.89 \pm 0.71	16.96 \pm 2.53*	1.89 \pm 0.49	4.37 \pm 0.82*
治疗组	治疗前	5.57 \pm 2.85	4.59 \pm 2.34	1.17 \pm 0.42	6.51 \pm 1.72	9.97 \pm 0.82	16.37 \pm 2.14	1.85 \pm 0.56	4.62 \pm 0.84
	治疗后	2.52 \pm 1.57** $\Delta\Delta$	2.23 \pm 2.73** $\Delta\Delta$	1.56 \pm 0.69** $\Delta\Delta$	4.38 \pm 1.86** $\Delta\Delta$	5.46 \pm 1.78** $\Delta\Delta$	14.85 \pm 3.83** $\Delta\Delta$	1.67 \pm 0.48** $\Delta\Delta$	4.58 \pm 0.73** $\Delta\Delta$
中药组	治疗前	5.47 \pm 2.82	4.64 \pm 2.67	1.08 \pm 0.56	6.40 \pm 1.79	9.92 \pm 0.88	16.26 \pm 2.76	2.07 \pm 0.53	4.24 \pm 0.89
	治疗后	1.76 \pm 1.68** $\Delta\Delta$ ##	1.81 \pm 1.73** $\Delta\Delta$ ##	2.27 \pm 0.71** $\Delta\Delta$ ##	3.18 \pm 0.84** $\Delta\Delta$ ##	4.63 \pm 0.85** $\Delta\Delta$ ##	14.03 \pm 2.89** $\Delta\Delta$ ##	1.51 \pm 0.37** $\Delta\Delta$ ##	3.17 \pm 0.54** $\Delta\Delta$ ##

注:*与本组治疗前比较 $P < 0.05$,**与本组治疗前比较 $P < 0.01$; $\Delta\Delta$ 与对照组治疗后比较 $P < 0.01$;##与治疗组治疗后比较 $P < 0.01$ 。

表5 三组患者血清内APN、PAI-1水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	APN	PAI-1
对照组	治疗前	15.47 \pm 3.57	113.87 \pm 17.83
	治疗后	13.89 \pm 3.81*	85.74 \pm 12.78**
治疗组	治疗前	14.93 \pm 3.65	109.89 \pm 19.06
	治疗后	12.83 \pm 3.14** $\Delta\Delta$	76.28 \pm 15.49** $\Delta\Delta$
中药组	治疗前	15.36 \pm 3.73	124.35 \pm 18.84
	治疗后	9.37 \pm 2.26** $\Delta\Delta$ ##	50.23 \pm 11.31** $\Delta\Delta$ ##

注:*与本组治疗前比较 $P < 0.05$,**与本组治疗前比较 $P < 0.01$; $\Delta\Delta$ 与对照组治疗后比较 $P < 0.01$;##与治疗组治疗后比较 $P < 0.01$ 。

3 讨论

DKD与糖尿病可能引发的视网膜病变同属于微血管损害并发症,近年随着人民生活水平的提高,DKD变得年轻化及城市化。根据2008年至2013年的调查显示,II型糖尿病引发肾损伤的比例已渐超过I型糖尿病^[10]并呈现逐年上升趋势。DKD中肾损伤的加重与患体血脂状态及血液流变学联系紧密^[11,12],而TG、LSR、HSR、Fib等的升高与中医痰瘀证型相符^[1-3]。

糖尿病肾病在中医里属于“肾消”“尿浊”等范畴,近现代研究多认为本病的辩证以“气阴”,“脾肾”虚损为本,“痰瘀”为标。中医治病多病之“本”重点入手,而近众多学者认为标证“痰瘀”贯穿了DKD疾病全程^[13],为另一形式的病“本”。《内经·调经论》中曰“孙络水溢,则经有留血”,DKD病变早期肾小球高灌注,肾小体里的毛细血管迂曲纵横,这种特点正恰如经言,极易成血停之势。本研究在对患者中医辩证的筛选入组阶段,经检测血脂和血液流变学指标时既发现,痰瘀型患者两者指标普遍高于非痰瘀分型。宫成军^[14]认为气阴两虚兼血瘀是DKD早期病变,提出益气养阴活血是治疗之要。李改仙^[15]对搜集的院内糖尿病肾病III、IV、V期患者进行证候分析时发现,不同时期患者脏腑虚损由气阴两虚递进至阴阳两虚,而湿浊、血瘀是3期皆有的兼证,且对患体水肿发生和阴虚症状加

剧有诱发作用。赵雯红等^[16]亦发现,搜集的DKD患者中以血瘀证者占到66.8%为最多,湿浊次之。诸多学者的研究结果同时也提出了一个问题,那就是DKD全程大比率存在“痰瘀”病机,血脂高及血浆高凝状态也同时比例地存在,肾内血循环系统又相对敏感,那么是否针对“痰瘀”的化痰化瘀治疗可跨越中医辨证,贯穿DKD治疗,以达到控制病情的目的。本次治疗后,治疗组和中药组Scr,UAER,2hPG指标均有改善,血脂和血液流变学指标也有一定改善,说明血脂、血浆高凝状态的控制可能与肾功能改善相关联,其中中药组的疗效更明显,痰瘀症状积分改善相比加用非诺贝特更显著,说明本次治疗中中药的疗效具有优势。

糖尿病引起的脂代谢异常是DKD病程当中不可忽视的影响因素,是体内呈现高凝状态的重要因素之一^[17],在临床当中以血中TG升高及高密度脂蛋白降低为常见,所以在临床常采用非诺贝特而非他汀类药物。1936年,在一项研究^[18]中发现,DKD患者肾管状上皮细胞存在大量脂质堆积,与肾脏损伤相联系,之后脂代谢对DKD的影响研究便不绝于耳。现代有研究表明,脂类在肾内堆积是通过如固醇调节元件结合蛋白(SREBPs)^[19]、PPARs^[20]等多种通路诱发级联反应,进而诱导肾内足细胞损伤及肾纤维化关联因子如TGF- β_1 的表达升高。Uttarwar^[19]研究显示在高血脂环境中,通过EGFR-PIK-AKT轴激活SREBP-1, SREBP-1再与启动子结合,大量转录TGF- β_1 mRNA,致使TGF- β_1 表达上升。PPAR α 是脂代谢的关键受体,PPAR α 基因缺陷小鼠DKD发生概率会显著增加。非诺贝特属于PPAR α 激动剂类,对TG有显著的控制作用,它对肾功能的保护体现在加强AMPK磷酸化及PGC-1 α 的激活^[21]。Karin^[22]的实验中通过降低低密度脂蛋白受体,使实验小鼠肾小球及肾间质内LDL升高,诱导CCL-2表达上升引发巨噬细胞聚集,局部炎

症反映增剧。

APN是由脂肪细胞分泌的脂肪因子,由于它的分子量较小,其单体和二聚体都可穿过肾小球,所以在血液及尿液中都被检测出^[23]。APN在糖脂代谢中占重要地位,通过与其受体结合后诱导AMPK磷酸化,增加PPAR α 受体表达调节脂代谢。PAI-1是一种丝氨酸蛋白酶,它作为血栓形成和纤维蛋白溶解的重要因子,在糖尿病并发症研究当中与动脉粥样硬化的发展也具有一定意义,这表明它对血液流变学具有影响。在DKD中,PAI-1的过量表达可源于糖脂代谢异常,晚期糖基化终末产物(AGEs)激活PKC^[24]所引发的炎症反应。PAI-1活化后会引致肾内纤维连接蛋白、I、IV型胶原蛋白及细胞外基质的大量沉积,巨噬细胞趋化聚集,TGF- β 上升加剧肾脏纤维化进程^[25]。

糖肾方是叶景华教授治疗中后期DKD的基础方^[26],叶老总结本病本阶段病机脾肾虚损为本,“湿浊瘀毒”为标,而“湿浊瘀毒”应予突出重视,灌肠方^[26]既是通过肠道排除“湿浊瘀毒”令肾脏炎症及病情得以缓解。“湿”“瘀”为邪其性皆为重浊,滞阻难除之物,邪生本于气血虚滞不行,艰涩停络,邪成又蕴毒煎熬精血,潜滋暗长,而IV期DKD局部炎症因子大量表达可能成为“湿浊瘀毒”的微观机制解释。糖肾方组方中黄芪最常用来治疗消渴,名家DKD方中均见黄芪^[27],

临床使用大剂量黄芪可改善肾内血流,减轻肾脏氧化应激损伤^[28]。胡芦巴^[29]性温散肾寒,可降脂及通过RAS系统调节肾内血流状态。方中黄连、制大黄^[30]、土茯苓属清热药类,可通过改善DKD血管内皮功能,降低AGEs含量^[31],降低肾纤维化相关炎症因子表达。王不留行、当归^[32]、灵芝^[33]可行经通络,通过调节CD4⁺/CD8⁺水平及IL-6等免疫功能,改善局部血管状态。

本项研究参考前期成果^[5,6],观察糖肾方和非诺贝特在治疗痰瘀证DKD患者时的疗效差异。观察结果显示,两种治疗方案在改善临床症状以及对血脂升高,血液黏度增加所致的高凝状态调节上存在差异。在痰瘀症状改善方面,治疗后中药组各症状积分改善明显,治疗组仅有少部分改善。中药组与治疗组治疗后相比治疗前APN、PAI-1显著下降,以中药组更显著。本次实验结果提示,糖肾方和非诺贝特在治疗DKD中都具有一定疗效,其中糖肾方相比较非诺贝特可更明显地控制血浆高凝状态,降低APN、PAI-1表达,保护肾脏功能,减少蛋白尿,而非诺贝特在改善痰瘀症状积分方面显得非常乏力。糖肾方应用治疗DKD相比单纯降脂具有优势,其治疗效果发挥可能因涉及更多因子调控机制引起,仍需继续实验发掘与验证。糖肾方在DKD不同中医证型中的疗效及对DKD治疗的意义也亟待发掘。

参考文献

- 王素芹,盛梅笑,张翠平等. 通络降浊益肾法治疗糖尿病肾病早中期患者的疗效评价及对血清炎症因子的影响. 中药材, 2019, 42(4): 920-923.
- 胡济源,柳红芳,张向伟. 糖尿病肾病“精损络痹”病机探讨. 北京中医药大学学报, 2019, 42(1): 8-11.
- 刘晓可,谢春光,方偃鹤,等. 基于伏邪理论治疗糖尿病肾病. 中医学报, 2019, 34(3): 468-470.
- 张茂根,张兆琨,刘丽,等. 血府逐瘀汤加味对糖尿病肾病血流变的影响. 中医临床杂志, 2015, 27(4): 503-505.
- 路建饶,张传富,陈秀峰,等. 叶氏糖肾方治疗临床期糖尿病肾病的临床研究. 时珍国医国药, 2017, 28(1): 138-140.
- 张传富,路建饶,王新华,等. 糖肾方联合贝前列素钠影响糖尿病肾病患者炎症因子及安全性的临床观察. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(21): 173-178.
- 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). 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(10): 26-89.
- 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). 上海中医药杂志, 2007, 41(7): 7-8.
- 何立群. 慢性肾衰竭的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案). 上海中医药杂志, 2006, 40(8): 8-9.
- Hu C, Jia W P. Diabetes in China: epidemiology and genetic risk factors and their clinical utility in personalized medication. Diabetes, 2018, 67(1): 3-11.
- Chuang S, Shih H, Chien M, et al. Risk factors in metabolic syndrome predict the progression of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Prac, 2019, 153(1): 6-13.
- Bonnin S, Dupas B, Lavia C, et al. Anti-vascular endothelial growth factor therapy can improve diabetic retinopathy score without change in retinal perfusion. Retina, 2019, 39(3): 426-434.
- 陈雅燕,黄柳莺. 浅述消渴病肾病从“痰瘀”论治的进展. 临床合理用药杂志, 2018, 11(19): 178-179.
- 宫成军,马晓燕,车骥. 肾衰饮治疗2型糖尿病肾病早期气阴两虚兼血瘀型临床研究. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(3): 31-33.
- 李改仙,王皓,刘萍,等. 糖尿病肾病患者III、IV、V期中医证候及分布规律. 河北医药, 2019, 41(7): 1054-1057.
- 赵雯红,张江华,孙姗姗,等. IV期糖尿病肾病患者中医辨证分型与

- “血瘀”状态相关实验室指标的规律性研究. 河北中医, 2019, 41(3): 337-341, 371.
- 17 Hirano T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(9): 771-782.
 - 18 Kimmelstiel P, Wilson C. Intercapillary lesions in the glomeruli of the kidney. *Am J Pathol*, 1936, 12(1): 83-98.
 - 19 Uttarwar L L, Gao B B, Ingram A J A, *et al.* SREBP-1 activation by glucose mediates TGF- β upregulation in mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 302(3): 329.
 - 20 Park C W, Zhang Y, Zhang X, *et al.* PPAR α agonist fenofibrate improves diabetic nephropathy in db/db mice. *Kidney INT*, 2006, 69(9): 1511-1517.
 - 21 Ah H Y, Hee L J, Young K M, *et al.* Fenofibrate improves renal lipotoxicity through activation of AMPK-PGC-1 α in db/db mice. *PLoS One*, 2014, 9(5): e96147.
 - 22 Bornfeldt K E, Kramer F, Batorsky A, *et al.* A novel type 2 diabetes mouse model of combined diabetic kidney disease and atherosclerosis. *Am J Pathol*, 2017, 188(2): 343.
 - 23 Kim Y, Park C W. Mechanisms of adiponectin action: implication of adiponectin receptor agonism in diabetic kidney disease. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7): 1782.
 - 24 Barrett E J, Liu Z, Khamaisi M, *et al.* Diabetic microvascular disease: an endocrine society scientific statement. *J Clin Endocr Metab*, 2017, 102(12): 4343-4410.
 - 25 Amorim R G, Guedes G S, Vasconcelos S M L, *et al.* Kidney disease in diabetes mellitus: cross-linking between hyperglycemia, redox imbalance and inflammation. *Arq bras cardiol*, 2019, 112(5): 577-587.
 - 26 张传富, 路建饶, 陈秀锋, 等. 糖肾方联合灌肠方对IV期2型糖尿病肾病炎症因子的影响及临床疗效观察. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(23): 177-182.
 - 27 罗彪, 陈思华, 陈兰, 等. 中医药防治糖尿病肾病的研究进展. 湖南中医杂志, 2019, 35(7): 162-164.
 - 28 尚国涛, 任利. 大剂量黄芪及银杏达莫治疗糖尿病肾病III-IV期的临床效果. 临床医学研究与实践, 2019, 4(12): 111-113.
 - 29 Pradeep S R, Srinivasan K. Alleviation of oxidative stress-mediated nephropathy by dietary fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) seeds and onion (*Allium cepa*) in streptozotocin-induced diabetic rats. *Food Funct*, 2018, 9: 279-286.
 - 30 Guo J, Gao Y, Wang Y, *et al.* Application of herbal medicines with heat-clearing property to anti-microinflammation in the treatment of diabetic kidney disease. *Evid Based Compl Alt Med*, 2019: e6174350.
 - 31 范晓琳, 韩晓骏, 苏如婷. 黄连素对早期糖尿病肾病患者血管内皮功能的影响. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(12): 1707-1710, 1714.
 - 32 侯治强, 周琳. 加味当归补血汤治疗糖尿病肾病的临床效果及其对血清免疫因子水平的影响. 临床医学研究与实践, 2019, 4(20): 110-112.
 - 33 马静, 芮海波, 陈全战, 等. 灵芝多糖对链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病小鼠抗炎活性及疗效研究. 南京医科大学学报(自然科学版), 2019, 39(3): 326-331, 337.

Effect and Clinical Research of Tangshen Prescription on APN and PAI-1 of Phlegm-Stasis Type of Type 2 IV-stage Diabetic Kidney Disease

Zhang Chuanfu, Lu Jianrao, Chen Xiufeng, Hu Jing, Cao Zifeng

(Seventh People's Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200137, China)

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy and effect of Tangshen prescription in patients with type 2 IV-stage diabetic kidney disease, and its effects on the expression of APN and PAI-1. Methods A total of 135 clinical patients were randomly divided into 3 groups: a control group, a treatment group and a traditional Chinese medicine (TCM) group, each group had 45 cases. After 3 months, the clinical efficiency, phlegm-stasis TCM symptom score and changes in blood creatinine (Scr), urinary albumin excretion rate (UAER), 2-hour postprandial glucose (2h-PG), triglycerides (TG), serum total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), lipocalin (APN), PAI-1, and blood rheological indexes were observed in the three groups. Results Compared with the control group, the symptom scores of the TCM group decreased ($P < 0.01$), the symptom scores of chest tightness dizziness and turbid tongue fur in the treatment group decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and the biochemical indexes of the treatment group and the TCM group decreased significantly ($P < 0.01$) after treatment, except HDL-C. Compared with the control group, the level of APN and PAI-1 in the treatment group and the TCM group decreased significantly ($P <$

0.01). Compared with the treatment group the level of APN and PAI-1 in the TCM group decreased significantly ($P < 0.01$). Conclusion The use of Tangshen prescription treating DKD can improve the symptoms of DKD patients, reduce urinary protein excretion and protect renal function, decrease the expression of APN and PAI-1 in serum. Tangshen prescription has a better effect in treatment of DKD at the clinical stage.

Keywords: Tangshen prescription, Phlegm and blood stasis syndrome, Diabetic kidney disease, Adiponectin, PAI-1

(责任编辑: 张巍瀚, 责任译审: 周阿剑)