

· 临床研究 ·

补肾活血去癖方对糖尿病肾病患者肾小管重吸收的影响

金淑霜

[摘要] 目的 探讨自拟补肾活血去癖方对糖尿病肾病患者肾小管重吸收的影响。方法 选择Ⅲ、Ⅳ期糖尿病肾病患者80例,按随机数字表法分为两组,每组40例,观察组给予补肾活血去癖方治疗,每天1剂,持续治疗3个月,对照组接受常规降糖、降压、调脂等治疗。比较两组治疗前、后的中医证候评分,以及肾小管功能、血清纤维化指标。结果 观察组治疗后中医证候积分有效率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.59, P<0.05$);观察组患者治疗后的 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、视黄醇结合蛋白(RBP)、N-乙酰- β -D葡萄糖苷酶(NAG),以及血清Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)、透明质酸(HA)、层黏连蛋白(LN)均低于对照组治疗后,差异均有统计学意义(t 分别=2.06、6.17、2.82、12.60、14.13、14.03、6.91, P 均 <0.05);但两组患者治疗后的血清肌酐(Scr)、24 h尿蛋白定量、 NH_4^+ 比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.00、0.40、0.02, P 均 >0.05)。结论 补肾活血去癖方可缓解糖尿病肾病患者临床症状,改善肾小管重吸收功能,并对肾纤维化有一定的抑制作用。

[关键词] 糖尿病肾病; 补肾活血去癖方; 肾小管; 重吸收

Effect of Bushen Huoxue Qupi rescription on renal tubule reabsorption in patients with diabetic nephropathy JIN

Shushuang. Department of Pharmacy, Wenzhou Hospital of TCM, Wenzhou 325000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of self-made Bushen Huoxue Qupi rescription on renal tubule reabsorption in patients with diabetic nephropathy. **Methods** Totally 80 patients with stage Ⅲ and Ⅳ DN were divided into two groups with 40 cases in each according to the random number table method. The observation group received Bushen Huoxue Qupi rescription, 1 dose per day. The course was 3 months. The control group received routine hypoglycemic, hypotensive and lipid-regulating treatment. The scores of TCM syndrome, renal tubular function and serum fibrosis indexes were compared between two groups before and after treatment. **Results** The effective rate of TCM syndrome score in the observation group was significantly higher than that in the control group ($\chi^2 = 4.59, P < 0.05$). After the treatment, the levels of β_2 -MG, RBP, NAG, PC Ⅲ, Ⅳ-C, HA, and LN of the observation group were significantly lower than those of the control group ($t = 2.06, 6.17, 2.82, 12.60, 14.13, 14.03, 6.91, P < 0.05$). But there was no significant difference in Scr, 24 hours urine protein quantitative and NH_4^+ between the two groups ($t = 0.00, 0.40, 0.02, P > 0.05$). **Conclusion** Bushen Huoxue Qupi rescription can relieve the clinical symptoms of DN patients, improve renal tubular reabsorption and have a certain inhibitory effect on renal fibrosis.

[Key words] diabetic nephropathy; Bushen Huoxue Qupi rescription; tubules; reabsorption

蛋白尿是糖尿病肾病的典型表现。以往临床对肾小球损伤引发蛋白尿的研究较多^[1]。近年研究发现,当肾小管受损时,尿中微量白蛋白明显增多^[2]。温州市中医院自拟补肾活血去癖方,其在各种慢性肾病治疗中取得明显成效,但其对于肾小管损伤是否具有调节作用尚未明确。本次研究对40例糖尿

病肾病患者给予补肾活血去癖方治疗,探讨其对肾小管重吸收的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年6月至2015年12月温州市中医院就治的糖尿病肾病患者100例作为研究对象,其中男性52例、女性28例;年龄40~68岁,平均(55.29±5.17)岁;糖尿病病程8~22年,平均(13.57±3.81)年。纳入标准:符合《中国2型糖尿病

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2018.04.009

作者单位:325000 浙江温州,温州市中医院中药房

防治指南(2017年版)》中有关糖尿病肾病诊断标准及Ⅲ、Ⅳ期标准^[3],并符合《中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分》中有关消渴病气阴两虚、阴虚热盛证型标准^[4];②经常规治疗后血糖、血压、血脂控制良好,且维持2周以上。排除标准:①合并严重心、肝、脑、血液系统疾病;②近1个月有糖尿病酮症酸中毒或其他严重糖尿病并发症;③近1周有感染性疾病;④原发性肾病或其他原因所致的尿蛋白、肾损害者;⑤有肾毒性药物使用史者;⑥妊娠或哺乳期妇女;⑦对本次研究使用药物过敏者。将80例患者按随机数字表法随机分为两组,每组40例,观察组中男性25例、女性15例;年龄40~65岁,平均(55.32±5.12)岁;糖尿病病程8~22年,平均(13.54±3.72)年。对照组中男性27例、女性13例;年龄40~68岁,平均(55.22±5.23)岁;糖尿病病程8~20年,平均(14.01±4.03)年。两组一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 对照组进行常规治疗,包括:①饮食调整及运动:严格执行糖尿病饮食,每日摄取优质低蛋白饮食0.3~0.8 g/kg;根据患者个人体质制定运动计划,每周运动3~4次。②血糖控制:于睡前给予诺和灵30R 0.1 U·kg⁻¹·h⁻¹皮下注射,每日一次。③血压控制:给予缬沙坦片80 mg口服,每日一次,盐酸贝那普利片10 mg口服,每日一次。④血脂调节:给予瑞舒伐他汀片20 mg口服,每日一次。⑤肾保护治疗:给予前列地尔注射液10 μg加入氯化钠溶液100 ml静脉滴注,每日一次。持续治疗6个月。观察组在常规治疗1个月后,加予自拟补肾活血去癖方治疗。方药组成:墨旱莲、黄芪、生地黄各30 g,巴戟天、淫羊藿、女贞子、茯苓各15 g,桃仁、杜仲、白术、丹参、当归各12 g,赤芍、泽泻、山茱萸各10 g,甘草6 g。每日1剂,水煎取汁500 ml,分早、晚2次服用,持续治疗3个月。

1.3 观察指标 ①中医证候积分疗效:治疗前、治疗6个月后参考《中药新药临床研究指导原则》进行中医证候评分,包括腰膝酸软、神疲体倦、肢体困重、夜尿频多、肢冷形寒,根据症状轻重分别计0~3分,无症状计0分、重度计3分。中医证候积分下降≥70%为显效,积分下降≥30%、<70%为有效,积分下降<30%为无效^[5]。有效率=(显效+有效)/总例数×100%。②肾小管功能指标变化:治疗前、治疗6个月检测尿β₂微球蛋白(β₂-microglobulin, β₂-MG)、视黄醇结合蛋白(retinol binding protein, RBP)、血清肌酐(serum creatinine, Scr)、24 h尿蛋白定量、N-乙酰-β-D葡萄糖苷酶(N-Acetyl-β-D glucosidase, NAG)、NH₄⁺;③血清纤维化指标变化:检测血清Ⅲ型前胶原(pre collagen Ⅲ, PCⅢ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ collagen, Ⅳ-C)、透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层黏连蛋白(laminin, LN)。

1.4 统计学方法 采用SPSS20.0软件包对数据进行统计学分析,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 中医证候积分疗效见表1

表1 两组中医证候积分疗效比较

组别	<i>n</i>	疗效/例			总有效率/例(%)
		显效	有效	无效	
观察组	40	20	15	5	35(87.50)*
对照组	40	12	15	13	27(67.50)

注:与对照组比较, $P<0.05$ 。

由表1可见,观察组治疗后中医证候积分有效率高,差异有统计学意义($\chi^2=4.59$, $P<0.05$)。

2.2 肾小管功能指标变化见表2

表2 两组肾小管功能指标变化比较

组别		Scr/μmol/L	24 h尿蛋白/g/24 h	β ₂ -MG/μg/L	RBP/μg·mmol ⁻¹ ·Cr ⁻¹	NAG/U·g ⁻¹ ·Cr ⁻¹	NH ₄ ⁺ /mmol/L
观察组	治疗前	75.89±12.40	3.55±0.33	1.16±0.50	361.78±66.31	50.03±15.06	24.47±10.17
	治疗后	70.83±10.42	0.59±0.29	0.97±0.38*	198.24±37.56*	36.45±10.48*	24.31±10.08
对照组	治疗前	76.83±12.25	3.53±0.35	1.18±0.47	358.78±66.57	49.64±14.57	24.65±10.21
	治疗后	70.82±11.07	0.62±0.31	1.15±0.40	250.72±38.52	43.58±12.05	24.26±10.32

注:与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

由表2可见,两组治疗前Scr、24 h尿蛋白定量、β₂-MG、RBP、NAG、NH₄⁺等比较,差异均无统计学意

义(t 分别=0.34、0.26、0.18、0.42、0.27、0.34, P 均>0.05);两组治疗后Scr、24 h尿蛋白定量、 NH_4^+ 比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.00、0.40、0.02, P 均>0.05),但观察组治疗后 $\beta_2\text{-MG}$ 、RBP、NAG均低于对

照组治疗后,差异均有统计学意义(t 分别=2.06、6.17、2.82, P 均<0.05)。

2.3 两组患者治疗前后血清纤维化指标变化结果见表3

表3 两组血清纤维化指标变化比较/ $\mu\text{g/L}$

组别		PCⅢ	Ⅳ-C	HA	LN
观察组	治疗前	161.71 ± 13.43	132.62 ± 13.25	253.67 ± 28.12	139.60 ± 14.16
	治疗后	119.24 ± 11.87*	89.82 ± 10.43*	129.62 ± 22.18*	109.62 ± 12.47*
对照组	治疗前	160.23 ± 12.53	130.65 ± 12.19	259.75 ± 32.10	136.71 ± 15.71
	治疗后	153.27 ± 12.29	125.68 ± 12.20	209.03 ± 22.17	128.65 ± 12.17

注:*,与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

由表3可见,治疗前两组血清PCⅢ、Ⅳ-C、HA、LN等纤维化指标比较差异均无统计学意义(t 分别=0.51、0.69、1.02、0.83, P 均>0.05);治疗后观察组PCⅢ、Ⅳ-C、HA、LN均低于对照组治疗后,差异均有统计学意义(t 分别=12.60、14.13、14.03、6.91, P 均<0.05)。

3 讨论

糖尿病肾病患者出现蛋白尿,即标志着肾功能的恶化。以往临床对于糖尿病肾病的研究主要针对肾小球病变探讨。近年研究发现,糖尿病肾病不仅会累及肾小球,还会累及肾小管,一旦进入Ⅲ、Ⅳ期,肾小管纤维化进展加快^[6]。因此,抑制肾小管纤维化,改善肾小管重吸收功能是当前糖尿病肾病研究的热点。

中医理论认为,糖尿病肾病的病机主要为脾肾亏虚、气化不行、癖血内阻。肾小管可吸收肾小球滤过的蛋白,转运至细胞、血液中重新利用,即为肾脏降浊之关键。温州市中医院自拟补肾活血去癖方由墨旱莲、黄芪、生地黄、淫羊藿、女贞子等16味中药组成。方中墨旱莲、巴戟天、淫羊藿、女贞子、杜仲、泽泻、山茱萸滋补肝肾、凉血止血。《本草述》载:“墨旱莲疗溺血及肾虚变为劳淋。”《本草经疏》载:“女贞子,气味俱阴,正入肾除热补精之要品。”《药性论》载:“泽泻主肾虚精自出,治五淋,利膀胱热,直通水道。”而《雷公炮炙论》:“山茱萸壮元气,秘精。”鲍玉晓等^[7]将墨旱莲、女贞子、泽泻同用治疗糖尿病肾病,具有保肝、解毒、降低转氨酶的作用。而现代药理学研究表明,淫羊藿富含淫羊藿甙,巴戟天富含植物甾醇、鞣质,杜仲富含维生素E,能兴奋性机能,缓解腰肢疲软、神疲体倦等症状^[8]。黄芪、丹参、白术、茯苓益气健脾、利水消肿。黄芪富

含皂甙、多糖及多种氨基酸,具有降低脂质过氧化物含量,提高超氧化物歧化酶活性,从而减轻氧自由基对肾脏微血管的损伤作用。而丹参富含棕榈酸、亚油酸,白术富含精氨酸、脯氨酸、门冬氨酸等14种氨基酸,茯苓富含茯苓多糖、茯苓聚糖、茯苓酸、脂肪酸、卵磷脂等物质,可增加肾血流量,改善糖脂代谢,减少尿蛋白^[8]。郑晓熠等^[9]采用黄芪生脉饮联合丹参片治疗Ⅲ期糖尿病肾病,用药后患者尿频、蛋白尿等明显缓解。本次研究中,治疗后观察组24 h尿蛋白明显下降,这可能与黄芪、丹参减少尿蛋白等有关。地黄、当归、赤芍、桃仁活血化瘀、去癖通脉。现代药理学研究表明,生地黄可改善胰岛区域和肾小管局部血液循环,化瘀生新。而红花含有多种红色、黄色色素等,可增加肾脏血流量,同时可保护内皮细胞,抑制炎症反应,消除水肿^[8]。本次研究结果显示,补肾活血去癖方有助于降低糖尿病病患中医证候积分($P<0.05$),这与鲍玉晓等^[7]、郑晓熠等^[9]等报道相符,这与补肾活血去癖方补肾健脾、化癖通脉等有关。

Mise等^[10]研究报道,Ⅰ、Ⅱ糖尿病肾病患者 $\beta_2\text{-MG}$ 、RBP、NAG明显高于正常水平,而Ⅲ、Ⅳ糖尿病肾病患者除了 $\beta_2\text{-MG}$ 、RBP、NAG水平升高外, NH_4^+ 也高于正常水平。张新辉等^[11]研究也得到相似结论,早期糖尿病肾病患者 $\beta_2\text{-MG}$ 、RBP、NAG水平明显升高,并与Alb水平呈正相关。 $\beta_2\text{-MG}$ 、RBP、NAG、 NH_4^+ 等水平升高提示肾小管重吸收功能受损,其中 $\beta_2\text{-MG}$ 、RBP、NAG主要反映近端肾小管吸收功能,而 NH_4^+ 反映远端肾小管吸收功能。糖尿病肾病患者存在明显的肾小管损伤,且以近端肾小管损伤为主。可能是因为大量蛋白尿进入肾小管管腔内,肾小管吸收增多,妨碍了肾小管的正常功能。

尹娟娟等^[12]在益气活血方中重用黄芪、丹参等,糖尿病肾病大鼠肾小管重吸收功能有所改善, β_2 -MG、RBP、NAG等指标也明显下降。墨旱莲、山茱萸、黄芪、丹参可抑制神内髓质ATP酶活性,从而减少肾小管对钠的重吸收,发挥利钠利水功能,这符合肾病“治本”的要求。本次研究结果显示,补肾活血去癖方有助于降低 β_2 -MG、RBP、NAG水平(P 均 <0.05),提示补肾活血去癖方对肾小管重吸收功能有所改善。

肾组织纤维化、肾小球硬化是糖尿病肾病的主要病理改变。潘永梅等^[13]在活血化癥通络方中重用黄芪、丹参、淫羊藿、山茱萸、桃仁、红花等药物,用药后影响糖尿病肾病大鼠肾组织P38MAPK信号通路,进而影响胶原、糖蛋白等致纤维化因子及白介素-6、肿瘤坏死因子等蛋白的表达水平,进而延缓肾纤维化。于绣红等^[14]研究报道,对糖尿病肾病患者给予由黄芪、丹参、山茱萸、桃仁、红花等组成的补肾健脾活血方治疗后,患者血清PCⅢ、Ⅳ-C、HA、LN等纤维化指标均明显下降。本次研究结果亦证实,补肾活血去癖方有助于降低PCⅢ、Ⅳ-C、HA、LN等纤维化指标(P 均 <0.05),提示补肾活血去癖方可延缓糖尿病肾病患者肾纤维化进程。

综上所述,补肾活血去癖方可缓解糖尿病肾病患者临床症状,改善肾小管重吸收功能,并对肾纤维化有一定的抑制作用。

参考文献

- 1 陈晔波.早期糖尿病肾病患者的多普勒超声诊断[J].全科医学临床与教育,2017,15(1):101-102.
- 2 Mori KP, Yokoi H, Kasahara M, et al. Increase of total nephron albumin filtration and reabsorption in diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(1): 278-289.
- 3 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)[M].北京:北京大学医学出版社,2018:3-4.
- 4 中华中医药学会.中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分[M].北京:中国中医药出版社,2008:8-13.
- 5 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].第2版.北京:中国医药科技出版社,2002:172-173.
- 6 Kurosaki Y, Imoto A, Kawakami F, et al. Oxidative stress increases megalin expression in the renal proximal tubules during the normoalbuminuric stage of diabetes mellitus[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2017, 29(12): 201-207.
- 7 鲍玉晓,周水平.补肾健脾活血方治疗糖尿病肾病临床研究[J].中医学报,2015,30(12):1741-1743.
- 8 杨宝峰.药理学[M].北京:人民卫生出版社,2013:236-297.
- 9 郑晓熠,华健,王春霞.黄芪生脉饮联合丹参片治疗Ⅲ期糖尿病肾病的临床研究[J].全科医学临床与教育,2016,14(6):633-636.
- 10 Mise K, Hoshino J, Ueno T, et al. Prognostic value of tubulointerstitial lesions, urinary N-Acetyl- β -d-Glucosaminidase, and Urinary β_2 -Microglobulin in patients with type 2 diabetes and biopsy-proven diabetic nephropathy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016, 11(4): 593-601.
- 11 张新辉.补肾活血法对糖尿病肾病肾小管损伤影响因素的初步研究[J].中医研究,2017,30(12):8-12.
- 12 尹娟娟,杨晔,王庆保,等.益气活血法改善糖尿病肾病大鼠肾小管重吸收功能的研究[J].中药材,2013,36(6):953-958.
- 13 潘永梅,陈志强,贾蕊,等.活血化癥通络中药对糖尿病肾病大鼠肾小管间质纤维化的影响[J].中华中医药学刊,2017,35(8):2105-2108.
- 14 于绣红.补肾健脾活血方治疗糖尿病肾病早期疗效观察及对肾功能和炎症因子的影响分析[J].四川中医,2017,35(2):78-80.

(收稿日期 2018-02-26)

(本文编辑 蔡华波)