

桂附地黄丸联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的临床研究

林珍, 郭露薇, 季利芬, 杜江涛, 李扬, 欧阳山丹*

中国人民解放军陆军第七十三集团军医院, 福建 厦门 361000

摘要: **目的** 探讨桂附地黄丸联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的临床疗效。**方法** 选取 2021 年 1 月—2023 年 4 月在中国人民解放军陆军第七十三集团军医院治疗的糖尿病肾病患者 104 例, 采用随机数表法患者分为对照组 (52 例) 和治疗组 (52 例)。对照组患者口服厄贝沙坦片, 150 mg/d。治疗组在对照组基础上口服桂附地黄丸, 8 丸/次, 3 次/d。两组患者治疗 3 个月。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者肌酐、尿白蛋白与肌酐的比值 (UACR)、尿素氮、中性粒细胞与淋巴细胞计数比值 (NLR)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 和白细胞介素-1 β (IL-1 β) 水平及中医症状积分。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为 94.23%, 明显高于对照组的 80.77% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组肌酐、UACR、尿素氮、hs-CRP、NLR、IL-1 β 水平平均明显低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组肾功能和炎症指标均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组肢体浮肿、畏寒肢冷、腰膝酸软积分均低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组的中医症状积分均低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 桂附地黄丸联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病具有较好的临床疗效, 可显著改善患者的肾功能, 降低体内的炎症反应, 且安全性较高。

关键词: 桂附地黄丸; 厄贝沙坦片; 糖尿病肾病; 肾功能; 肌酐; 尿素氮; 超敏 C 反应蛋白; 中医症状积分

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)03-0690-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.03.026

Clinical study on Guifu Dihuang Pills combined with irbesartan in the treatment of diabetes nephropathy

LIN Zhen, GUO Luwei, JI Lifan, DU Jiangtao, LI Yang, OUYANG Shandan

The 73rd Group Army Hospital of the PLA, Xiamen 361000, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of Guifu Dihuang Pills combined with irbesartan in the treatment of diabetes nephropathy. **Methods** Patients (104 cases) with diabetes nephropathy in the 73rd Group Army Hospital of the PLA from January 2021 to April 2023 were divided into control (52 cases) and treatment (52 cases) group by random number table method. Patients in the control group were *po* administered with Irbesartan Tablets, 150 mg/d. Patients in the treatment group were *po* administered with Guifu Dihuang Pills on the basis of the control group, 8 pills/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical evaluations were evaluated, the levels of creatinine, UACR, urea nitrogen, hs-CRP, NLR and IL-1 β , and TCM symptom scores in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 94.23%, which was significantly higher than that of the control group (80.77%, $P < 0.05$). After treatment, the levels of creatinine, UACR, urea nitrogen, hs-CRP, NLR and IL-1 β in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the renal function and inflammatory indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of limb edema, cold limbs and waist and knee tenderness in both groups were lower than before treatment ($P < 0.05$), and the scores of TCM symptoms in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Guifu Dihuang Pills combined with Irbesartan has good clinical efficacy in the treatment of diabetes nephropathy, can significantly improve the renal function and inflammatory reaction of patients, and has high safety.

Key words: Guifu Dihuang Pills; Irbesartan Tablets; diabetes nephropathy; renal function; creatinine; urea nitrogen; hs-CRP; TCM symptom scores

收稿日期: 2023-10-15

基金项目: 福建省卫生健康青年科研课题资助计划 (2021QNA051)

作者简介: 林珍, 女, 硕士, 药师, 研究方向为临床药学。E-mail: linzhen8366@126.com

*通信作者: 欧阳山丹, 女, 本科, 主管药师, 研究方向为药理学管理。E-mail: ouyangxmaa@163.com

糖尿病肾病是以糖代谢紊乱和肾功能损伤为主要特征的糖尿病微血管并发症,我国糖尿病群体基数庞大,导致糖尿病肾病患者数量居高不下,目前糖尿病肾病已成为终末期肾病的第 2 位原因^[1-2]。糖尿病肾病患者的肾功能会进行性减退,进入大量蛋白尿期后,糖尿病肾病进展至终末期肾病的速度较其他肾脏疾病更快,进入到终末期后患者的肾损伤已难以逆转,但在疾病早期进行科学的治疗可有效控制病情,因此探究有效的治疗方案具有重要的意义^[3]。目前临床主要是通过调节生活方式、控制血糖等方式改善糖代谢紊乱,另外常用厄贝沙坦等血管紧张素 II 受体抑制剂类药物进行治疗,该类药物具有降压、肾保护等作用^[4]。中医治疗糖尿病及其并发症有疗效好、不良反应少等优势,糖尿病肾病属于中医领域中消渴病继发的“虚劳”“水肿”“关格”等范畴,目前临床多称为“消渴病肾病”,本虚标实是其主要的特点^[5]。桂附地黄丸是以肉桂、制附子、熟地黄、制山茱萸、牡丹皮、山药、茯苓、泽泻等药材为主要组分的中成药,对糖尿病肾病患者肾阳不足、畏寒肢冷、肢体浮肿等证候有较好的治疗效果^[6]。本研究分析了桂附地黄丸联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2021 年 1 月—2023 年 4 月在中国人民解放军陆军第七十三集团军医院接受治疗的糖尿病肾病患者 104 例,其中男性 60 例,女性 44 例,平均年龄(56.36 ± 5.67)岁,平均病程(2.16 ± 0.72)年,平均身体质量指数(23.15 ± 3.06) kg/m²,吸烟史 42 例。本研究通过了中国人民解放军陆军第七十三集团军医院伦理委员会审批(批件号 20210105)。

纳入标准:(1)参考《糖尿病肾病防治专家共识(2014 年版)》进行诊断^[7];(2)参考《糖尿病肾病病证结合诊疗指南》中的相关标准^[8],属于中医分期的中期,证型为脾肾阳虚证,主要症状为尿浊、肢体浮肿、畏寒肢冷、腰膝酸软等,舌脉相为舌淡胖、苔白滑、脉沉迟无力;(3)均为 2 型糖尿病;(4)患者及其家属对本研究知情同意。

排除标准:(1)对桂附地黄丸、厄贝沙坦过敏者;(2)合并肾结石、肾炎等及其他肾脏类疾病;(3)合并恶性肿瘤、感染性疾病、免疫功能障碍、精神疾病者;(4)心、肺、脑等重要脏器功能障碍者;(5)合并有其他糖尿病并发症;(6)近 3 个月

有大型外科手术史者;(7)治疗依从性欠佳者。

1.2 药物

桂附地黄丸由甘肃扶正药业科技股份有限公司生产,每 8 丸相当于原生药 3 g,产品批号 201008、210506、220807、230104;厄贝沙坦片由通化万通药业股份有限公司生产,规格 0.15 g/片,产品批号 200917、210832、220417、230209。

1.3 分组及治疗方法

采用随机数表法将患者分为对照组(52 例)和治疗组(52 例)。对照组男 32 例,女 20 例,平均年龄(56.56 ± 5.71)岁,平均病程(2.21 ± 0.73)年,平均身体质量指数(23.22 ± 3.09) kg/m²,吸烟史 20 例。治疗组男 28 例,女 24 例,平均年龄(56.16 ± 5.43)岁,平均病程(2.11 ± 0.69)年,平均身体质量指数(23.08 ± 3.03) kg/m²,吸烟史 22 例。两组患者的资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服厄贝沙坦片,150 mg/d。治疗组在对照组基础上口服桂附地黄丸,8 丸/次,3 次/d。两组患者均治疗 3 个月。

1.4 疗效评价标准

在治疗 3 个月后进行疗效分析^[9]。显效:若治疗后主要中医症状积分较治疗前降低幅度 $\geq 50\%$,且尿蛋白定量较治疗前降低幅度 $\geq 50\%$,或恢复至正常范围;有效:若治疗后较治疗前 $30\% \leq$ 主要中医症状积分降低 $< 50\%$,且 $30\% \leq$ 尿蛋白定量较治疗前降低 $< 50\%$;无效:若达不到以上标准。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 肾功能指标 在治疗前后抽取两组患者静脉血 5 mL,离心(3 000 r/min, 12 min)提取血清, AU5800 全自动生化分析仪检测血肌酐、尿素氮的水平。在治疗前后留取中段尿 10 mL,采用免疫比浊法检测尿微量白蛋白,计算尿蛋白与肌酐的比值(UACR)。

1.5.2 中医症状积分 统计两组患者治疗前后的肢体浮肿、畏寒肢冷、腰膝酸软等中医症状积分,每个中医症状根据无、轻、中、重分别给予 0、2、4、6 分。

1.5.3 炎症指标 在治疗前后抽取两组患者空腹静脉血 5 mL,收集血常规中的中性粒细胞与淋巴细胞计数比值(NLR)。部分血液标本离心(3 000 r/min, 12 min)提取血清,采用酶联免疫实验检测超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平。

1.6 不良反应观察

记录两组患者的不良反应。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 20.0 分析数据。采用 χ^2 检验分析计数资料间的差异，采用 t 检验分析肾功能、中医症状积分等计量资料间的差异。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组总有效率为 94.23%，明显高于对照组 80.77% ($P<0.05$)，见表 1。

2.2 两组肾功能指标比较

治疗后，两组患者肌酐、UACR 和尿素氮水平均明显低于同组治疗前 ($P<0.05$)，且治疗后，治疗组肌酐、UACR、尿素氮水平均低于对照组 ($P<0.05$)，见表 2。

2.3 两组中医症状积分比较

治疗后，两组肢体浮肿、畏寒肢冷、腰膝酸软

积分均低于治疗前 ($P<0.05$)，且治疗组的中医症状积分均低于对照组 ($P<0.05$)，见表 3。

2.4 两组炎症指标比较

治疗后，两组 hs-CRP、NLR、IL-1 β 水平均低于治疗前 ($P<0.05$)，且治疗组 hs-CRP、NLR、IL-1 β 水平均低于对照组 ($P<0.05$)，见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗组不良反应总发生率为 7.69%，与对照组 5.77% 比较差异无统计学意义，见表 5。

3 讨论

我国约有 1.3 亿糖尿病患者，数量为全球的 1/4 左右，且随着社会老龄化、肥胖率升高等糖尿病风险因素的持续性加重，糖尿病的患病率进一步增加，给社会带来了沉重的疾病负担^[10]。糖尿病为慢性糖代谢异常性疾病，随着病程的延长易出现糖尿病肾病等并发症，对患者的身心健康造成了较大影响，若未合理控制糖尿病肾病患者的肾损伤，将导致肾

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	52	15	27	10	80.77
治疗	52	19	30	3	94.23*

与对照组比较：* $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs control group.

表 2 两组肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on renal function indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	肌酐/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	UACR/($\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$)	尿素氮/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	52	治疗前	147.82 $\pm$ 11.93	296.35 $\pm$ 43.26	10.48 $\pm$ 1.45
		治疗后	119.31 $\pm$ 10.84*	186.24 $\pm$ 33.16*	8.33 $\pm$ 1.26*
治疗	52	治疗前	148.34 $\pm$ 12.88	294.65 $\pm$ 37.91	10.93 $\pm$ 1.82
		治疗后	108.29 $\pm$ 10.78* $\blacktriangle$	148.97 $\pm$ 31.64* $\blacktriangle$	7.16 $\pm$ 1.04* $\blacktriangle$

与同组治疗前比较：* $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较： $\blacktriangle P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P<0.05$ vs control group after treatment.

表 3 两组中医症状积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on TCM symptom scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	肢体浮肿积分	畏寒肢冷积分	腰膝酸软积分
对照	52	治疗前	4.86 $\pm$ 1.02	4.76 $\pm$ 1.05	4.62 $\pm$ 1.01
		治疗后	2.61 $\pm$ 1.04*	2.42 $\pm$ 1.01*	2.33 $\pm$ 1.06*
治疗	52	治疗前	4.91 $\pm$ 1.23	4.82 $\pm$ 1.13	4.75 $\pm$ 1.08
		治疗后	1.28 $\pm$ 0.78* $\blacktriangle$	1.21 $\pm$ 0.73* $\blacktriangle$	1.08 $\pm$ 0.64* $\blacktriangle$

与同组治疗前比较：* $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较： $\blacktriangle P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P<0.05$ vs control group after treatment.

表 4 两组炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on inflammatory indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	NLR	IL-1β/(ng·mL ⁻¹)
对照	52	治疗前	10.15±2.86	2.82±0.87	11.32±2.51
		治疗后	7.36±1.41*	1.91±0.62*	7.33±1.24*
治疗	52	治疗前	10.97±2.26	2.76±0.94	11.51±1.96
		治疗后	5.75±1.28*▲	1.42±0.53*▲	4.89±1.31*▲

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment.

表 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	头晕/例	恶心/例	潮红/例	总发生率/%
对照	52	2	1	0	5.77
治疗	52	1	2	1	7.69

衰竭发生,此时患者的生命将受到巨大威胁^[11]。目前西医在治疗糖尿病肾病时主要以血管紧张素Ⅱ受体抑制剂、β受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂等药物为主,可在控制血压的同时降低尿蛋白水平,但这类药物的整体治疗效果还有待提高^[12]。近年来,中西医结合治疗糖尿病肾病取得了较为出彩的成绩,中医通过合理的辨证治疗,可有效延缓患者的肾损害进展^[13]。

本研究结果显示,治疗组患者治疗后的临床疗效、中医症状积分及肾功能指标的改善情况均优于对照组,这提示桂附地黄丸联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病具有较好的临床疗效,且对患者的肾功能以及中医症状均有较好的改善作用。厄贝沙坦可抑制血管紧张素Ⅱ与其受体 AT1 结合,进而抑制血管紧张素Ⅱ的生物学功能,改善血管收缩程度以及血压水平,同时可减轻血管紧张素Ⅱ对肾小球滤过膜屏障的破坏作用,进而减少尿蛋白的排出^[14]。相关基础研究显示^[15],厄贝沙坦能有效抑制糖尿病肾病模型大鼠肾纤维化,降低尿白蛋白水平,具有肾保护作用。中医认为,糖尿病肾病患者因消渴病久,加上五脏柔弱,致使糖毒、脂毒伤及先天之本,由以脾、肾两脏腑之伤最甚,导致脾肾两虚,脾肾阳虚水湿不化,导致水湿内停、肢体浮肿,其治疗应以健脾温肾、利水消肿为主^[16]。桂附地黄丸组分中的制山茱萸、熟地黄滋补肝肾,茯苓、山药健脾渗湿,肉桂、制附子补益肾阳,牡丹皮清热凉血,泽泻利水渗湿,诸药合用共奏温补肾阳、健脾渗湿之效,切中本病的中医病机,能有较好的治疗效果^[17]。

糖尿病肾病患者处于微炎症状态,hs-CRP 是可敏感反映机体是否存在炎症的急性时相蛋白,其在糖尿病肾病患者血清中呈异常高表达^[18]。中性粒细胞、淋巴细胞均对炎症有一定的调节作用,NLR 综合考量了中性粒细胞、淋巴细胞计数的情况,可较好的评估机体的炎症反应^[19]。IL-1β 是白介素家族中具有代表性的炎症因子,主要由单核巨噬细胞分泌,在糖尿病肾病患者血清中表达升高,且其表达水平与临床分期有关^[20]。本研究结果显示,治疗 3 个月后,治疗组在炎症因子改善方面的情况明显优于对照组,这提示桂附地黄丸联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病可有效降低机体的炎症水平。此外,两组患者均只有少数病例发生头晕、恶心等轻微不良反应,且无需干预症状可自行消除,提示桂附地黄丸联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病具有较好的安全性。

综上所述,桂附地黄丸联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病具有较好的临床疗效,且对患者的肾功能有较高的改善作用,可降低体内炎症反应,且安全性较高,可在临床推广此治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Tuttle K R, Agarwal R, Alpers C E, et al. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2022, 102(2): 248-260.
[2] Yamazaki T, Mimura I, Tanaka T, et al. Treatment of diabetic kidney disease: Current and future [J]. *Diabetes Metab J*, 2021, 45(1): 11-26.

- [3] Oshima M, Shimizu M, Yamanouchi M, *et al.* Trajectories of kidney function in diabetes: A clinicopathological update [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17(11): 740-750.
- [4] 梅花. 厄贝沙坦/氢氯噻嗪复方片剂治疗原发性高血压的安全性及药理研究 [J]. 北方药学, 2017, 14(11): 156-157.
- [5] 姚敏琪, 傅晓骏, 熊荣兵. 糖尿病肾病的中医治则治法研究进展 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(3): 272-273.
- [6] 王加锋, 展照双. 金匱肾气丸与桂附地黄丸不同补肾机制研究 [J]. 山东中医杂志, 2011, 30(6): 375-376.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(11): 792-801.
- [8] 中国医师协会中西医结合医师分会内分泌与代谢病学专业委员会. 糖尿病肾病病证结合诊疗指南 [J]. 中医杂志, 2022, 63(2): 190-197.
- [9] 赵进喜, 王世东, 李靖, 等. 糖尿病肾脏病分期辨证规范与疗效评定方案及其研究 [J]. 世界中医药, 2017, 12(1): 1-4.
- [10] Luo Z, Fabre G, Rodwin V G. Meeting the challenge of diabetes in China [J]. *Int J Health Policy Manag*, 2020, 9(2): 47-52.
- [11] Naaman S C, Bakris G L. Diabetic nephropathy: Update on Pillars of therapy slowing progression [J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(9): 1574-1586.
- [12] Gupta S, Dominguez M, Golestaneh L. Diabetic kidney disease: An update [J]. *Med Clin North Am*, 2023, 107(4): 689-705.
- [13] 高裕闻, 邱昌龙. 中医药治疗糖尿病肾病的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2022, 19(12): 38-41.
- [14] 史丽. 厄贝沙坦的药理及临床应用 [J]. 中国社区医师, 2016, 32(30): 13.
- [15] 侯智敏, 刘菊香, 张娅, 等. 厄贝沙坦对糖尿病肾脏疾病大鼠肾脏 miR-93 及其相关蛋白表达的影响 [J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(5): 384-389.
- [16] 马锋锋, 范增慧. 糖尿病肾病中医病因病机研究进展 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(8): 1373-1377.
- [17] 杨超茅, 杨志新, 程雯. 桂附地黄丸联合氯沙坦钾治疗阳虚血瘀型Ⅲ期糖尿病肾病患者的临床效果观察 [J]. 世界临床药物, 2022, 43(3): 264-270.
- [18] 陶璐, 初楠, 王丽华, 等. 血清超敏 C 反应蛋白、白细胞介素 27 检测对糖尿病肾病的早期诊断价值 [J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(10): 65-69.
- [19] 任莉, 王小艳. 糖尿病肾病患者中性粒细胞与淋巴细胞比值与尿白蛋白排泄率的相关性 [J]. 医学临床研究, 2023, 40(2): 258-260.
- [20] 刘卫, 喻红兵. 2 型糖尿病患者血浆 IL-1 β 、PGE₂ 水平与其糖尿病肾病的相关性分析 [J]. 中外医学研究, 2021, 19(9): 54-56.

〔责任编辑 金玉洁〕