

济生肾气丸联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的临床研究

常俊昭, 李元春, 鞠梅*

成都市新都区中医医院, 肾病风湿科, 四川 成都 610500

摘要: **目的** 探讨济生肾气丸联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的临床疗效。**方法** 选择 2021 年 1 月—2023 年 5 月成都市新都区中医医院收治的糖尿病肾病患者 100 例, 依据随机数表法分为对照组 (50 例) 和治疗组 (50 例)。对照组患者口服厄贝沙坦片, 150 mg/d, 1 次/d。治疗组患者在对照组基础上口服济生肾气丸, 6 g/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中医症状改善时间, 尿素氮、视黄醇结合蛋白 (RBP)、肌酐、白细胞介素-6 (IL-6)、C 反应蛋白 (CRP) 和白细胞介素-10 (IL-10) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组患者总有效率为 94.00%, 比对照组的 80.00% 明显升高 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组肢体水肿、小便浑浊、腰膝酸软的改善时间明显短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组尿素氮、RBP、肌酐、IL-6 和 CRP 水平均明显降低, 而 IL-10 水平明显升高 ($P < 0.05$), 且与对照组比较, 治疗组尿素氮、RBP、肌酐、IL-6、CRP 和 IL-10 水平明显好于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 济生肾气丸联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病可获得较为理想的治疗效果, 能改善患者的中医症状和肾功能, 减轻体内炎症反应。

关键词: 济生肾气丸; 厄贝沙坦片; 糖尿病肾病; 尿素氮; 视黄醇结合蛋白; 肌酐; C 反应蛋白

中图分类号: R983 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)06-1571-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.06.033

Clinical study on Jisheng Shenqi Pills combined with irbesartan in treatment of diabetes nephropathy

CHANG Junzhao, LI Yuanchun, JU Mei

Department of Nephropathy and Rheumatism, Xindu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610500, China

Abstract: Objective To explore the therapeutic effect of Jisheng Shenqi Pills combined with irbesartan in treatment of diabetes nephropathy. **Methods** Patients (100 cases) with diabetes nephropathy in Xindu Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2021 to May 2023 were divided into control (50 cases) and treatment (50 cases) group according to random number table method. Patients in the control group were *po* administered with Irbesartan Tablets, 150 mg/d, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Jisheng Shenqi Pills on the basis of the control group, 6 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical evaluations were evaluated, the improvement time of TCM symptoms, the levels of urea nitrogen, RBP, creatinine, IL-6, CRP, and IL-10 in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 94.00%, which was significantly higher than that of the control group (80.00%, $P < 0.05$). After treatment, the improvement time of TCM symptoms such as limb edema, turbid urine, sore waist, and knees in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of blood urea nitrogen, RBP, creatinine, IL-6, and CRP were significantly decreased, while the level of IL-10 was significantly increased in two groups ($P < 0.05$). Compared with the control group, the levels of blood urea nitrogen, RBP, creatinine, IL-6, CRP, and IL-10 in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Jisheng Shenqi Pills combined with irbesartan in treatment of diabetes nephropathy can obtain ideal therapeutic effect, improve the TCM symptoms and renal function of patients, and reduce the inflammatory reaction *in vivo*.

Key words: Jisheng Shenqi Pills; Irbesartan Tablets; diabetes nephropathy; urea nitrogen; RBP; creatinine; CRP

收稿日期: 2023-12-16

基金项目: 四川省中医药管理局科学技术研究专项课题 (2021MS316)

作者简介: 常俊昭, 女, 主治医师, 博士, 研究方向为肾病风湿科相关疾病治疗。E-mail: changjunz025642@163.com

*通信作者: 鞠梅, 女, 主任医师, 研究方向为肾病风湿科相关疾病治疗。E-mail: Jumei58612@163.com

糖尿病肾病是糖尿病患者长期病程中出现的以持续性肾功能损伤为主要特点的慢性并发症，患者主要病理性改变为肾小球系膜增生、基底膜增厚等，临床主要通过肾小球滤过率、尿白蛋白等进行初步诊断^[1]。随着近年来糖尿病的持续流行，导致糖尿病肾病超越慢性肾小球肾炎，成为我国慢性肾脏病的首位病因^[2]。糖尿病肾病患者的肾功能呈进展性损害，若未在早期得到有效控制，将会导致终末期肾脏病的发生，严重威胁患者生命，因此对患者进行及时有效的治疗意义重大^[3]。糖尿病肾病的治疗主要以降糖、减少尿蛋白和控制血压等为主，厄贝沙坦是一种血管紧张素Ⅱ受体抑制剂，该药物是临床治疗原发性高血压的常用药，同时也具有肾保护功能，可缓解蛋白尿症状，因此也常用于糖尿病肾病的治疗^[4]。研究显示，辅以中药治疗糖尿病肾病可提升疗效，改善肾功能损伤^[5-6]。济生肾气丸常用于治疗脾肾阳虚导致的肾功能损伤，对肾虚水肿、腰膝酸软、小便浑浊等症状有较好的改善作用^[7]。本研究通过对照研究的方式分析了济生肾气丸联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择 2021 年 1 月—2023 年 5 月成都市新都区中医医院收治的 100 例糖尿病肾病患者为研究对象，年龄 48~67 岁，平均年龄 (57.12 ± 6.38) 岁，男 58 例，女 42 例，糖尿病肾病病程 1.0~4.5 年，平均糖尿病肾病病程 (2.42 ± 0.83) 年，身体质量指数 $20.15 \sim 26.98 \text{ kg/m}^2$ ，平均身体质量指数 $(23.26 \pm 2.15) \text{ kg/m}^2$ 。成都市新都区中医医院伦理委员会已对本研究进行审批（批号 20201223002），并获得批准。

纳入标准：（1）依据相关指南诊断患有糖尿病肾病^[8]；（2）中医证型为脾肾阳虚证^[9]；（3）已告知患者及其家属本研究目的及内容，自愿参与本研究。

排除标准：（1）1 型糖尿病患者；（2）合并糖尿病足、糖尿病视网膜病变等其他糖尿病并发症；（3）合并肾炎、肾结石、免疫球蛋白 A 肾病等其他类型的肾脏疾病；（4）心、肝、肺、脑等重要脏器功能障碍者；（5）合并恶性肿瘤、骨折、感染性疾病、免疫功能障碍、血液系统疾病、精神疾病者；（6）对济生肾气丸或厄贝沙坦过敏者；（7）肾功能衰竭者。

1.2 药物

厄贝沙坦片由修正药业集团股份有限公司生产，规格 0.15 g/片，产品批号 0000005920、

0000022378、0000029182、0000047665。济生肾气丸由华润三九（黄石）药业有限公司生产，规格水蜜丸 6 g/粒，产品批号 20201016、20210304、20220804、20230108。

1.3 分组及治疗方法

依据随机数表法将 100 例糖尿病肾病患者分为对照组（50 例）和治疗组（50 例）。对照组男 28 例，女 22 例；年龄 49~67 岁，平均年龄 (56.99 ± 6.36) 岁；病程 1.0~4.5 年，平均病程 (2.38 ± 0.81) 年，身体质量指数 $20.54 \sim 26.98 \text{ kg/m}^2$ ，平均身体质量指数 $(23.51 \pm 2.18) \text{ kg/m}^2$ 。治疗组男 30 例，女 20 例；年龄 48~65 岁，平均年龄 (57.25 ± 6.39) 岁；病程 1.0~4.5 年，平均病程 (2.46 ± 0.84) 年，身体质量指数 $20.15 \sim 26.73 \text{ kg/m}^2$ ，平均身体质量指数 $(23.01 \pm 2.12) \text{ kg/m}^2$ 。两组资料比较差异无统计学意义，具有可比性。

指导所有患者科学饮食、合理运动，同时戒烟酒。对照组患者口服厄贝沙坦片，150 mg/d，1 次/d。治疗组在对照组的基础上口服济生肾气丸，6 g/次，3 次/d。两组患者连续治疗 3 个月。

1.4 疗效评价标准^[10]

显效：治疗后尿蛋白定量以及中医症状积分降低 50%及以上，或尿蛋白定量结果正常；有效：治疗后尿蛋白定量以及中医症状积分降低 30%及以上，但不足 50%；无效：治疗后尿蛋白定量以及中医症状积分降低程度达不到显效或有效水准。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 中医症状改善时间 记录所有患者肢体水肿、小便浑浊、腰膝酸软的改善时间。

1.5.2 肾功能指标 收集所有患者治疗前后的空腹静脉血 5 mL 以及中段尿 10 mL。血液标本离心后提取血清，采用全自动生化分析仪（日立公司，型号 7600）检测尿素氮、肌酐的水平。尿液标本离心后提取上清液，采用免疫比浊法检测尿视黄醇结合蛋白（RBP）的水平。

1.5.3 炎症指标 收集所有患者治疗前后的空腹静脉血 6 mL，血液标本离心后提取血清。采用酶联免疫吸附法检测白细胞介素-6（IL-6）、白细胞介素-10（IL-10）、C 反应蛋白（CRP）的水平。

1.6 不良反应观察

记录所有患者的不良反应，主要观察眩晕、潮红、恶心、消化不良、腹泻和呕吐等。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 软件（版本 23.0）分析数据，计数资料以率描述，采用 χ^2 检验。肾功能指标、炎症指标等计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 形式描述，采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较

治疗后，治疗组总有效率为 94.00%，比对照组的 80.00% 明显升高（ $P < 0.05$ ），见表 1。

2.2 两组中医症状改善时间比较

治疗后，治疗组患者肢体水肿、小便浑浊、腰膝酸软的改善时间均明显短于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 2。

2.3 两组肾功能指标比较

治疗后，两组尿素氮、RBP、肌酐水平均明显降低（ $P < 0.05$ ），且与对照组比较，治疗组尿素氮、RBP、肌酐水平的降低幅度更大（ $P < 0.05$ ），见表 3。

2.4 两组炎症指标比较

治疗后，两组患者 IL-6、CRP 水平均明显降低，而 IL-10 水平明显升高（ $P < 0.05$ ），且与对照组比较，治疗组 IL-6、CRP 和 IL-10 水平明显好于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗后，对照组呕吐 1 例，治疗组眩晕 1 例，两组不良反应发生率均为 2.00%，差异无统计学意义。

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	50	18	22	10	80.00
治疗	50	20	27	3	94.00*

与对照组比较：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组中医症状改善时间比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 2 Comparison on improvement time of TCM symptoms between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n/例	肢体水肿改善时间/d	小便浑浊改善时间/d	腰膝酸软改善时间/d
对照	50	20.36±5.28	22.57±6.84	18.62±5.39
治疗	50	15.18±4.69*	18.36±5.97*	16.33±5.03*

与对照组比较：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 3 两组肾功能指标比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 3 Comparison on renal function indicators between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n/例	观察时间	尿素氮/(mmol·L ⁻¹)	RBP/(mg·L ⁻¹)	肌酐/(μmol·L ⁻¹)
对照	50	治疗前	10.64±1.28	0.45±0.12	139.37±16.58
		治疗后	8.57±1.05*	0.27±0.09*	116.87±9.69*
治疗	50	治疗前	10.71±1.42	0.43±0.15	140.21±17.54
		治疗后	7.01±1.01*▲	0.22±0.08*▲	102.35±9.48*▲

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 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	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	IL-10/(ng·L ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)
对照	50	治疗前	33.52±7.69	83.61±15.96	11.36±3.51
		治疗后	23.58±6.28*	98.67±18.64*	8.94±2.57*
治疗	50	治疗前	33.69±8.51	83.28±13.58	11.48±3.37
		治疗后	17.56±5.94*▲	107.49±15.37*▲	6.26±1.53*▲

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.

3 讨论

在糖尿病的漫长病程中, 血糖长期处于过高水平可导致糖基化终末产物沉积, 损伤血管内皮功能, 此外糖尿病患者体内存在慢性低度炎症, 可介导炎症性血管内皮功能损伤, 长此以往将导致微循环障碍, 出现糖尿病肾病等微血管并发症^[11]。当糖尿病肾病患者进入临床蛋白尿期后, 肾功能受损较难得到有效控制, 肾衰竭期的患者更是只能通过透析治疗或肾移植治疗来延续生命, 因此在治疗难度较低的疾病早期进行有效的干预意义重大^[12]。目前临床治疗糖尿病肾病的主要目的为控制血糖水平、减少尿蛋白、防止其他糖尿病并发症的发生, 肾素-血管紧张素系统阻断剂、利尿剂、双胍类、二肽基肽酶 4 抑制剂等均是常用的药物, 但单一化学药治疗较难控制肾功能损伤进展, 整体疗效有待提高^[13]。在中医领域糖尿病肾病属于“消渴病肾病”的范畴, 脾肾阳虚是该病常见的证型, 患者因消渴日久, 耗损脾肾之阳气, 肾气能化气行水, 脾为后天之本, 与肾相辅相成运化水湿, 脾肾两阳皆虚则蛋白外泄发为泡沫尿、水湿内停引发水肿, 其治疗的主要思路为健脾温肾、利水消肿^[14]。

本研究结果显示, 治疗组的治疗效果优于对照组, 且肢体水肿、小便浑浊、腰膝酸软等中医症状的改善时间均短于对照组, 这提示采用济生肾气丸联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病可获得较为理想的疗效, 可快速改善患者的中医症状。血管紧张素 II 是一种强力的促血管收缩因子, 可导致血压升高、肾小球滤过膜屏障受损, 厄贝沙坦可有效抑制血管紧张素 II 的活性, 减轻血管收缩程度和肾小球损伤, 进而起到降低血压和减少尿蛋白的作用^[15]。济生肾气丸的组方中主要包含牛膝、肉桂、山茱萸、山药、熟地黄、制附子、牡丹皮、车前子、茯苓、泽泻等药材, 诸药共用具有利水消肿、温肾化气的作用, 与脾肾阳虚证糖尿病肾病的中医治疗思路相符, 因此可获得较为理想的治疗效果^[16]。尿素氮和肌酐均是临床常用于评估肾功能受损程度的指标, 当机体肾小球滤过率明显降低时, 两指标会异常升高^[17]。RBP 是一种可敏感反映肾小管上皮细胞的重吸收能力的肾损伤标志物, 在正常情况下近端肾小管上皮细胞会将游离的 RBP 重吸收、分解, 当肾功能受损时较多的游离 RBP 则会进入尿液中^[18]。本研究结果显示, 治疗后两组尿素氮、RBP、肌酐水平均降低, 且与对照组比较, 治疗后治疗组的尿素氮、

RBP、肌酐水平的降低幅度更大, 这提示采用济生肾气丸联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病可较好的改善患者的肾功能。IL-6 是一种促炎因子, 随着糖尿病肾病患者临床分期的增加, 血清 IL-6 水平也逐渐递增^[19]。IL-10 具有抗炎和调节免疫功能的作用, 在糖尿病肾病患者血清中呈异常低表达^[20]。CRP 是经典的炎症标志物, 其水平升高可促进肾脏微循环障碍, 加快糖尿病肾病进展^[21]。本研究结果显示, 治疗后两组的 IL-6、CRP 水平均降低, IL-10 水平均升高, 且与对照组比较, 治疗后治疗组的 IL-6、CRP 水平降低幅度以及 IL-10 水平升高幅度更大, 这提示采用济生肾气丸联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病可较好的改善患者的炎症反应。此外, 两组患者均只有个别病例发生眩晕或呕吐等不良反应, 且症状较为轻微, 提示济生肾气丸联合厄贝沙坦这个中西医结合方案的安全性较高。

综上所述, 济生肾气丸联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病可获得较为理想的治疗效果, 能改善患者的中医症状和肾功能, 减轻体内炎症反应, 且不良反应较少, 可作为临床治疗糖尿病肾病的治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Gupta S, Dominguez M, Golestaneh L. Diabetic kidney disease: An update [J]. *Med Clin North Am*, 2023, 107(4): 689-705.
- [2] 王宓, 左力. 糖尿病肾病诊治专家共识解读 [J]. *临床内科杂志*, 2020, 37(9): 675-678.
- [3] 刘东伟, 李征永, 刘章锁. 糖尿病肾病治疗: 立足基点、突破靶点焦点 [J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(10): 683-686.
- [4] 雷雨燕, 颜羽, 卢俊丽, 等. 厄贝沙坦片在中国健康人体内的生物等效性研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(21): 2946-2950.
- [5] 韩盼盼. 中西医结合治疗早期糖尿病肾病的研究进展 [J]. *内蒙古中医药*, 2021, 40(8): 167-168.
- [6] 赵迪, 伊桐凝. 糖尿病肾病中西医结合治疗研究进展 [J]. *实用中医内科杂志*, 2021, 35(4): 49-51.
- [7] 黄玲珑, 王冠东, 张捷平, 等. 济生肾气丸用于糖尿病肾病临床疗效的系统评价 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2020, 20(5): 586-592.
- [8] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2021, 37(3): 255-304.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Kriz W, Löwen J, Grüne H J. The complex pathology of diabetic nephropathy in humans [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2023, 38(10): 2109-2119.
- [12] 张广, 董必成, 卢愿. 糖尿病肾病分期辨治的研究进展 [J]. 中医药通报, 2023, 22(8): 67-70.
- [13] 张玮, 汪年松. 糖尿病肾脏疾病的治疗进展 [J]. 临床内科杂志, 2023, 40(6): 366-369.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 周颂东. 济生肾气丸的现代药理与临床应用 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2008, 6(9): 1138-1139.
- [17] 刘刘, 丁洪成. 血清胱抑素 C、 β_2 微球蛋白、尿素氮及肌酐值对糖尿病肾病早期预测的临床价值 [J]. 中国医学工程, 2023, 31(9): 37-41.
- [18] 萨如拉, 闫朝丽, 何欣. 血清 25 羟维生素 D 和视黄醇结合蛋白 4 在 2 型糖尿病肾病中的临床研究 [J]. 中华临床营养杂志, 2021, 29(2): 82-89.
- [19] 王丹阳, 和悦, 杨涵雯, 等. 8-OHdG、IL-6 与糖尿病肾脏病相关性临床研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(7): 589-592.
- [20] 岳芳芳, 倪文娟, 冷小敏, 等. 人白介素 10 荧光定量 PCR 检测方法的建立及其在糖尿病肾病中的表达研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(4): 11-14.
- [21] 宋全超, 刁欣晨, 王思宏, 等. 老年糖尿病肾病患者肠道菌群状态与血清 CRP、IL-6、Hcy 水平的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(7): 1610-1613.

[责任编辑 金玉洁]