

肾络安方治疗肥胖型早期糖尿病肾病临床观察

王 兴¹, 田力铭², 郝玉杰², 王桂英³, 李春香^{1,4*}

1. 河北医科大学, 河北 石家庄 050017

2. 迁安市人民医院 肾内科, 河北 迁安 064400

3. 迁安市中医医院 内科, 河北 迁安 064400

4. 河北中医学院, 河北 石家庄 050017

摘要: **目的** 观察肾络安方对肥胖型早期糖尿病肾病(DN)的治疗效果并探讨其可能的机制。**方法** 将106例肥胖型早期DN患者随机分为对照组及治疗组, 对照组53例患者采用常规治疗及厄贝沙坦口服, 治疗组53例患者在此基础上加用肾络安方。治疗6个月后, 比较两组治疗前后症状、腰围、血清肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、空腹血糖(FBG)、足细胞标记蛋白(PCX)、尿肾病蛋白(nephrin)、尿白蛋白、尿肌酐(UCr)。结果 102例患者完成实验, 治疗组总有效率(90.00%)明显高于对照组(67.31%)($P < 0.05$)。两组患者腰围治疗前后无差异($P > 0.05$)。治疗组治疗后SCr、TC、TG较本组治疗前及对照组治疗后明显降低($P < 0.05$)。治疗组治疗后UPCX/UCr、UNephrin/UCr、尿白蛋白/SCr(UACR)显著低于本组治疗前及对照组治疗后($P < 0.05$)。UPCX/UCr、UNephrin/UCr、UACR两两呈正相关。**结论** 肾络安方结合西医基础治疗肥胖型DN有较好疗效, 其机制可能与保护肾脏, 减少足细胞PCX、Nephrin排泄有关。

关键词: 肾络安方; 肥胖; 早期糖尿病肾病; 足细胞标记蛋白; 肾病蛋白

中图分类号: R587.2; 285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2015)02-0245-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.02.018

Clinical observation of Shenluoan Decoction for treating obese patients with early diabetic nephropathy

WANG Xing¹, TIAN Li-ming², HAO Yu-jie², WANG Gui-ying³, LI Chun-xiang^{1,4}

1. Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

2. Department of Nephrology, Qian'an People's Hospital, Qian'an 064400, China

3. Department of Internal Medicine, Qian'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qian'an 064400, China

4. Hebei College of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050017, China

Abstract: Objective To observe the therapeutic effects and possible mechanism of Shenluoan Decoction on the obese patients with early diabetic nephropathy. **Methods** Obese patients with early diabetic nephropathy (106 cases) were randomly assigned into control group ($n = 53$, treated by Irbesartan) and treatment group ($n = 53$, treated by Shenluoan Decoction combined with Irbesartan), and the conventional Western therapy was given to all the patients in both groups. The changes of therapeutic efficacy, Chinese medicine syndrome, such as waistline, serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), fasting blood glucose (FBG), urinary podocalyxin (PCX), urinary nephrin, urinary albumin, and urine creatinine were detected before and after 6 months treatment. **Results** The experiment was completed with 102 cases. The total effective rate in the treatment group (90.00%) was significantly higher than that of control group (67.31%) ($P < 0.05$). There was no statistical significance in waistline between the two groups ($P > 0.05$). After the treatment, the levels of SCr, TC, and TG were reduced significantly in the treatment group ($P < 0.05$), and showed significant difference compared with those in the control group ($P < 0.05$). The levels of UPCX/UCr, UNephrin/UCr, and UACR were decreased with significant differences compared with those before treatment and in the control group, respectively ($P < 0.05$). UPCX/UCr, UNephrin/UCr, and UACR showed positive correlation. **Conclusion** The combination of Shenluoan

收稿日期: 2014-10-11

基金项目: 河北省中医药管理局课题(2014280); 河北省科技厅科研立项课题(12277789)

作者简介: 王 兴(1983—), 女, 河北医科大学博士在读, 研究方向为中药在内分泌失调性疾病中的作用。

Tel: 15931937493 E-mail: wangxing8304@163.com

*通信作者 李春香, 女, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事中药在内分泌失调性疾病中的作用研究。Tel: 15931937495 E-mail: tianliming8201@163.com

Decoction and Irbesartan has a better effect than the single use of Irbesartan on the obese patients with early diabetic nephropathy. Its mechanism may be related to providing some renal protection and reducing the PCX and nephrin excretion.

Key words: Shenluoan Decoction; obese; early diabetic nephropathy; podocalyxin; nephrin

肥胖是2型糖尿病独立危险因素^[1],我国2型糖尿病的发病率明显增多,导致糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)已成为慢性肾功能衰竭的重要原因。目前西医尚无有效方法治疗早期DN,中医药却发挥出独特的优势。肾络安方是以“肾络瘀阻”理论为基础,为医院治疗糖尿病肾病的协定处方,已在临床应用多年。本课题组应用肾络安方治疗肥胖型早期DN取得了较好的疗效。

1 材料与方法

1.1 研究对象

病例选自2012年1月—2014年9月在迁安市中医医院代谢病科及肾病科、迁安市人民医院内分泌科及肾内科门诊及住院的肥胖型早期DN患者106例,按照随机数字表法分为对照组及肾络安方治疗组。对照组53例,其中男性25例,女性28例,年龄51~70岁,平均 (60.85 ± 4.15) 岁,病程5~11年,平均 (7.42 ± 1.82) 年;治疗组53例,其中男性26例,女性27例,年龄52~70岁,平均 (61.26 ± 5.14) 岁;病程5~13年,平均 (7.43 ± 1.89) 年;两组在性别、年龄、病程方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 病例选择标准

1.2.1 诊断标准 西医诊断标准参照1999年WHO推荐的糖尿病诊断标准^[2]和2007NKF-KDOQI指南^[3],同时身体质量指数(BMI) ≥ 28.0 ^[4]。

1.2.2 中医辨证标准及中医证候评分标准 参照2002年制定的《中药新药临床研究指导原则》(试行)^[5]中的“中药新药治疗糖尿病的临床研究指导原则”及2007年中华中医药学会肾病分会制定的《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)》^[6],辨证为气阴两虚,痰瘀内阻证,证见倦怠乏力、肢沉体胖、头晕目眩、口渴喜饮,舌淡苔白或舌红少苔或舌暗边有齿痕,脉濡细或细数无力等症。证候评分标准参照《中药新药临床研究指导原则》(试行)^[5],采取症状积分法,按轻重分4个等级,无症状0分,轻度1分,中度2分,重度3分。

1.2.3 病例纳入标准 符合上述西医诊断标准和中医诊断标准者,年龄18~80岁;明确的糖尿病病史,且病史5年以上;3~6个月内连续2次晨尿标本检

测尿蛋白/尿肌酐(UACR)波动于30~300 mg/g内;同时BMI ≥ 28.0 ^[4];签署知情同意书者。

1.2.4 病例排除标准 原发性肾脏疾病、原发性高血压、心力衰竭、酮症酸中毒、泌尿系感染等引起尿蛋白增加的疾病;孕妇及哺乳期妇女;肿瘤患者;对肾络安方中药物过敏者。

1.2.5 剔除标准 治疗期间服用非本观察用药的血管活性药、抗凝药或改善血液流变性的中西药者;服药时间不满疗程或不能按照规定服用药物,无法判定疗效或资料不全等,影响疗效或安全性判断者。

2 方法

2.1 治疗方法

两组均予糖尿病教育,采用低盐、低脂、优质蛋白饮食,原有降糖治疗方案不变,对照组给予厄贝沙坦片150 mg(法国赛诺菲 WINTHROP 公司,商品名:安博维),每天1次,早饭前口服。治疗组在对照组基础上同时服用协定处方肾络安方[组成:黄芪30 g、生地黄10 g、水蛭粉3 g(冲服)、地龙10 g、鬼箭羽10 g、山萸肉6 g、川芎6 g、蒲公英10 g、丹参15 g、芡实10 g、泽泻6 g],将上述中药煎煮浓缩药液至400 mL,分早晚2次温服,每日1剂。两组患者共治疗24周。每3个月随访1次,24周后检测各项指标,评价疗效。

2.2 观察指标及检测方法

2.2.1 大体观察 观察两组治疗前后患者症状、体征,测量腰围。

2.2.2 指标检测 ①足细胞标记蛋白(podocalyxin, PCX)、尿肾病蛋白(Nephrin)采用酶联免疫分析(ELISA)法(试剂盒由上海江莱生物科技有限公司提供),尿白蛋白测定采用放射免疫法,尿肌酐(UCr)采用苦味酸法,为了消除尿量收集导致的差异,尿PCX(UPCX)、尿Nephrin(UNephrin)结果均以除以尿肌酐的相应结果表示;血肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、空腹血糖(FBG)采用日本奥林帕斯 AU-640 型生化分析仪检测,试剂盒均由上海科华生物公司提供。

2.3 安全性指标

观察血、尿、便常规加隐血检查、肝功能、心

电图检查、肝胆胰脾 B 超，以上各项于观察前和观察结束各检查 1 次。

2.4 疗效判定标准

采用《中药新药临床研究指导原则》(试行)^[5]中有关治疗慢性肾炎和治疗消渴病(糖尿病)的有关内容，制定 DN 疗效评定标准。显效：临床症状基本消失，证候积分减少 $\geq 90\%$ ，尿白蛋白/尿肌酐(UACR)正常或下降 50%以上，血糖、血脂水平下降 30%或恢复正常；有效：临床症状较前好转，证候积分减少 30%~89%，UACR、血糖、血脂水平有所改善，但不足显效标准；无效：临床症状无改善或加重，实验室指标无变化或升高。

2.5 统计学方法

数据采用 SPSS 17.0 统计软件处理。计量与计数资料的数据处理采用 t 检验与 χ^2 检验。

3 结果

3.1 两组临床疗效比较

观察期间 3 例患者依从性差，未按规定服用药物，另 1 例患者服用了影响疗效判定的药物，予以

排除，其余病例均完成实验。治疗组 50 例，显效 18 例，有效 27 例，无效 5 例，总有效率为 90.00%；对照组 52 例，显效 14 例，有效 21 例，无效 17 例，总有效率为 67.31%。治疗组总有效率明显高于对照组($\chi^2=7.76$, $P<0.05$)。

3.2 两组腰围比较

治疗组治疗前腰围(94.62 ± 10.42) cm，治疗后腰围(95.67 ± 10.94) cm；对照组治疗前腰围(92.94 ± 10.87) cm，治疗后腰围(93.04 ± 9.50) cm。两组治疗前后腰围均无统计学差异($P>0.05$)。

3.3 两组治疗前后血生化指标比较

两组患者生化指标治疗前比较无统计学差异($P>0.05$)；治疗组治疗后各项指标均有改善($P<0.05$)，其中 SCr、TC、TG 较对照组治疗后明显降低($P<0.05$)，见表 1。

3.4 两组患者治疗前后尿相关指标比较

对照组及治疗组治疗后 UPCX/UCr、UNephrin/UCr、UACR 均较治疗前降低($P<0.05$)，治疗组治疗后较对照组治疗后降低更明显($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者治疗前后血生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on blood biochemical indexes between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SCr/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	BUN/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	TC/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	TG/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	FBG/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	52	104.45 ± 17.09	7.24 ± 1.54	6.68 ± 3.29	3.27 ± 1.78
	治疗后		$90.12 \pm 13.44^\Delta$	$5.82 \pm 1.38^\Delta$	$5.17 \pm 0.75^\Delta$	3.11 ± 1.46
治疗	治疗前	50	106.03 ± 18.80	7.03 ± 1.32	6.65 ± 3.75	3.19 ± 1.66
	治疗后		$79.42 \pm 10.56^{*\Delta}$	$5.43 \pm 1.47^\Delta$	$4.05 \pm 0.97^{*\Delta}$	$1.90 \pm 0.63^{*\Delta}$

与本组治疗前比较： $^\Delta P<0.05$ ；与对照组治疗后比较： $^* P<0.05$ ，下同

$^\Delta P<0.05$ vs pre-treatment of same group; $^* P<0.05$ vs post-treatment of control group, same as below

表 2 两组患者治疗前后 UPCX/UCr、UNephrin/UCr、UACR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on UPCX/UCr, UNephrin/UCr, and UACR between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	(UPCX/UCr)/($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)	(UNephrin/UCr)/($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)	UACR/($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)
对照	治疗前	52	93.77 ± 31.13	71.88 ± 24.86
	治疗后		$79.46 \pm 26.29^\Delta$	$61.25 \pm 17.08^\Delta$
治疗	治疗前	50	93.06 ± 30.03	72.58 ± 28.05
	治疗后		$65.32 \pm 20.69^{*\Delta}$	$54.26 \pm 15.03^{*\Delta}$

3.5 相关性分析

UPCX/UCr、UNephrin/UCr 呈正相关($r=0.55$, $P<0.01$)，UNephrin/UCr、UACR 呈正相关($r=0.59$, $P<0.01$)，UPCX/UCr、UACR 呈正相关($r=0.55$, $P<0.01$)，见图 1。

3.6 不良反应

本观察中纳入统计的 102 名受试者治疗前后血

常规、便常规、肝功能(ALT、AST)、心电图等安全性指标检测均未发现明显异常改变。

4 讨论

DN 属于中医“水肿”“尿浊”“肾消病”等范畴。肥胖病人以痰湿为主，消渴日久，肝肾阴虚，阴伤及气，致气阴两虚，经脉失养，血行无力，出现瘀血。痰湿、瘀血阻滞肾络，“病久必瘀”“久

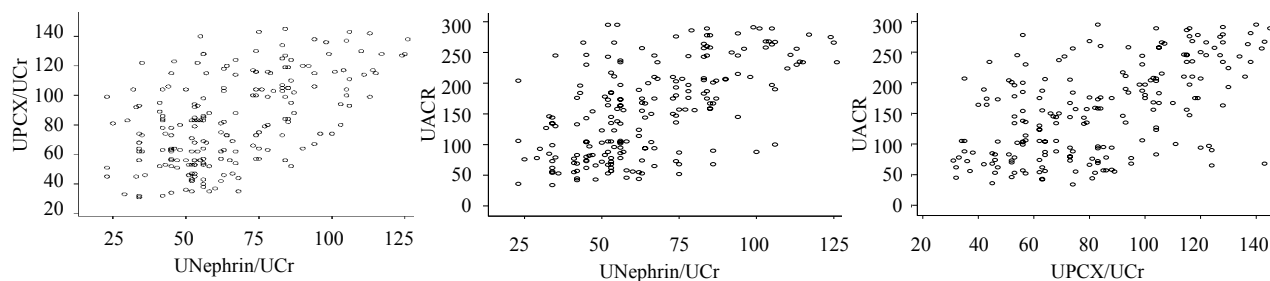


图1 UPCX/UCr 与 UNephrin/UCr、UNephrin/UCr 与 UACR、UPCX/UCr 与 UACR 直线相关散点图

Fig. 1 Linear correlation scatterplots of UPCX/UCr and UNephrin/UCr, UNephrin/UCr and UACR, and UPCX/UCr and UACR

病入络”，肾脏开始衰败。此时多相当于西医早期 DN 期。可见肾络瘀阻是贯穿早期 DN 的基本病机，也是导致早期 DN 发展和加重的根本病机。因此益气养阴、活血化瘀、利湿降浊以通络为治疗大法。

肾络安方中以黄芪为君药，《本草求真》记载“黄耆，入肺补气，入表实卫，为补气诸药之最，是以有耆之称”。气行则水行，水行则诸湿肿满得以消散，气行则血行，血行则活血通络，推陈出新，瘀滞以化。芡实淡香，不伤脾湿；质黏味涩，滑泽肥润，不伤肾燥，配伍山萸肉以温阳补气通肾络。生地黄滋阴生津，水蛭、地龙虫类搜剔通肾络。鬼箭羽苦寒能坚阴清热，入血分而行血通经，散瘀通络，配伍丹参、川芎以活血化瘀，配伍蒲公英以清热解毒。泽泻利水渗湿而不伤阴。全方温、清、补、消并用，使补益而不助邪，祛邪而不伤正，正气得升，浊气得降，共奏健脾益气、祛瘀泄浊、滋阴润燥之功。

对于早期 DN（微量白蛋白尿期），干预治疗能逆转白蛋白尿和阻止、延缓肾病进展，一旦进入大量蛋白尿期，干预治疗能延缓但不能逆转肾衰竭的进展。因此，对于早期 DN 的治疗尤为重要。近年足细胞在 DN 的发病机制中的作用日益重视。足细胞在 DN 早期即出现丢失与损伤，而足细胞损伤又加速了蛋白尿的进展，启动肾小球硬化。PCX 是足细胞膜表面 I 型跨膜糖蛋白，是足细胞中最特异的标志蛋白，是肾小球滤过膜负电荷屏障的主要组成部分。PCX 基因敲除后的大鼠模型中，足突无法形成，肾小球滤过率明显下降，蛋白尿形成^[7]。近年发现，尿液 PCX 比尿白蛋白在检测肾小球损伤方面更敏感^[8]。Nephrin 是肾小球裂孔膜上的跨膜蛋白，是细胞黏附分子中 Ig 超家族成员，参与肾脏滤过屏障的正常发育，并维持裂孔隔膜结构的完整，

阻止蛋白滤出。近年研究显示其作为诊断早期 DN 生物标志物的潜能^[9]。高糖引起足细胞 nephrin 表达下调，使裂孔膜蛋白质复合体的组成发生改变，足突间的分子连接减少或中断，最终导致足突形态改变和产生蛋白尿^[10]。为了消除尿量收集导致的差异，PCX、nephrin 的浓度以 UPCX/UCr、UNephrin/UCr 来表示。本研究结果提示，早期 DN 患者尿 PCX、nephrin 排泄增加与尿白蛋白排泄有关，而肾络安方能明显减少足细胞 PCX、nephrin 的丢失。

厄贝沙坦能有效降低血压，并通过降低肾小球内高跨膜压、高灌注以及高滤过，改善肾小球滤过膜通透性，从而减少蛋白尿，延缓肾脏损害，是目前西医治疗 DN 的主要药物。

本研究表明，在西药常规治疗基础上配合益气养阴、活血化瘀、利湿降浊中药治疗肥胖型早期糖尿病肾病，可改善患者症状，保护肾功能，减少尿 PCX、nephrin 排泄，减少蛋白尿，延缓 DN 病程进展，对于治疗糖尿病肾损害具有积极意义，但具体作用机制有待于进一步研究。

参考文献

- [1] Du T, Sun X, Yin P, *et al.* Secular trends in the prevalence of low risk factor burden for cardiovascular disease according to obesity status among Chinese adults, 1993-2009 [J]. *BMC Public Health*, 2014, 14(1): 961.
- [2] World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation [R]. Geneva: World Health Organization, 1999.
- [3] Levin A, Rocco M. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease [J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49(S2): 12-154.
- [4] 中国肥胖问题工作组. 中国成人超重和肥胖症预防与

- 控制指南 (节录) [J]. 营养学报, 2004, 26(1): 1-4.
- [5] 中药新药临床研究指导原则 (试行) [S]. 2002.
- [6] 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.
- [7] Vitureira N, Andrés R, Pérez-Martínez E, *et al.* Podocalyxin is a novel polysialylated neural adhesion protein with multiple roles in neural development and synapse formation [J]. *PLoS One*, 2010, doi:10.1371/journal.pone.0012003.
- [8] Ye H, Bai X, Gao H, *et al.* Urinary podocalyxin positive-element occurs in the early stage of diabetic nephropathy and is correlated with a clinical diagnosis of diabetic nephropathy [J]. *J Diabetes Complications*, 2014, 28(1): 96-100.
- [9] Jim B, Ghanta M, Qipo A, *et al.* Dysregulated nephrin in diabetic nephropathy of type 2 diabetes: a cross sectional study [J]. *PLoS One*, 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0036041.
- [10] 陈延芳, 肖文珍, 桂定坤, 等. 足细胞转分化过程中整合素连接激酶的表达及黄芪甲苷的干预效应 [J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(9): 707-709.