

参芪地黄汤联合氯沙坦钾片治疗早期糖尿病肾病临床研究

朱明瑜

德清县中医院内科, 浙江 德清 313200

【摘要】目的：观察参芪地黄汤联合氯沙坦钾片治疗早期糖尿病肾病（DKD）的临床疗效。**方法：**选取120例早期DKD患者为研究对象，按随机数字表法分为治疗组与对照组各60例。2组均给予控制血糖、控制饮食及有氧运动等基础治疗；对照组加用氯沙坦钾片口服治疗，治疗组在对照组基础上联合参芪地黄汤治疗。治疗8周后，比较2组临床疗效、血糖[空腹血糖（FBG）、餐后2h血糖（P2hBG）及糖化血红蛋白（HbA1c）]、炎症因子[超敏C-反应蛋白（hs-CRP）、降钙素原（PCT）]及肾功能[血肌酐（SCr）、血尿素氮（BUN）、胱抑素C（CysC）]水平。**结果：**治疗后，治疗组总有效率为95.00%，对照组为83.33%，2组比较，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。治疗后，2组FBG、P2hBG、HbA1c水平均较治疗前降低（ $P < 0.05$ ），且治疗组FBG、P2hBG、HbA1c水平均低于对照组（ $P < 0.05$ ）。治疗后，2组血清hs-CRP、PCT水平均较治疗前降低（ $P < 0.05$ ），且治疗组血清hs-CRP、PCT水平均低于对照组（ $P < 0.05$ ）。治疗后，2组BUN、SCr、CysC水平均较治疗前降低（ $P < 0.05$ ），且治疗组上述3项指标水平均低于对照组（ $P < 0.05$ ）。**结论：**参芪地黄汤联合氯沙坦钾片治疗早期DKD有利于降低血糖水平，减轻机体炎症反应，改善肾功能，临床疗效显著。

【关键词】糖尿病肾病；参芪地黄汤；氯沙坦钾片；糖化血红蛋白；炎症因子；肾功能

【中图分类号】 R587.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 0256-7415 (2024) 10-0025-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2024.10.005

Clinical Study on Shenqi Dihuang Decoction Combined with Losartan Potassium Tablets for Early Diabetic Kidney Disease

ZHU Mingyu

Deqing County Hospital of Chinese Medicine, Deqing Zhejiang 313200, China

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of Shenqi Dihuang Decoction combined with Losartan Potassium Tablets for early diabetic kidney disease (DKD). **Methods:** A total of 120 cases of early DKD patients were selected as study subjects and divided into the treatment group and the control group according to the random number table method, with 60 cases in each group. The two groups were given basic treatments such as controlling blood glucose, a strict diet, and aerobic exercise; the control group was treated with oral administration of Losartan Potassium Tablets, and the treatment group was additionally treated with Shenqi Dihuang Decoction on the basis of the control group. After 8 weeks of treatment, clinical effects and the levels of blood glucose [fasting blood glucose (FBG), 2-hour postprandial blood glucose (P2hBG) and glycated hemoglobin (HbA1c)], inflammatory factors [hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), and procalcitonin (PCT)], and kidney function [creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), and cystatin C (CysC)] were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the total effective rate was 95.00% in the treatment group and 83.33% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of FBG, P2hBG, and HbA1c

【收稿日期】 2023-05-22

【修回日期】 2024-01-18

【作者简介】 朱明瑜（1988-），女，主治中医师，E-mail: werg4556@163.com。

in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of FBG, P2hBG, and HbA1c in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of hs-CRP and PCT in serum in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of hs-CRP and PCT in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of BUN, SCr, and CysC in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the above three indicators in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Shenqi Dihuang Decoction combined with Losartan Potassium Tablets for early DKD is beneficial for reducing blood glucose levels, alleviating inflammatory reactions, and improving kidney function, with significant clinical effects.

Keywords: Diabetic kidney disease; Shenqi Dihuang Decoction; Losartan Potassium Tablets; Glycated hemoglobin; Inflammatory factors; Kidney function

糖尿病肾病(DKD)为糖尿病常见并发症之一,多因血糖持续处于高水平状态而导致蛋白尿以及肾小球滤过率(GFR)进行性降低,诱发肾小球硬化而变生DKD,患者多以水肿、蛋白尿、肾功能进行性损害及高血压为主要临床表现。早期DKD多表现为间歇性蛋白尿,随疾病加重逐渐发展为持续性蛋白尿;糖尿病及蛋白尿长期相互影响致蛋白质代谢失调,引发低蛋白血症,发展为肾病综合征;若患者未及时接受治疗,病情持续发展则引发尿毒症,严重威胁患者生命健康^[1]。现代医学临床多以控制血糖、降低尿蛋白、护肾等为主,以期有效控制肾病发展,但并未取得满意疗效^[2]。随着中医药在DKD中的广泛应用,其疗效已获得临床肯定。中医学认为,DKD归属于消渴肾病范畴,属本虚标实之证,因消渴日久,耗气伤阴,脏腑功能损伤,痰、瘀、热互结于肾之脉络,损伤肾体,肾用失司所致,治疗以益气养阴为主。参芪地黄汤出自《沈氏尊生书》(卷三),具有健脾益肾、益气养阴功效,与早期DN气阴两虚证病机契合,疗效确切。本研究观察参芪地黄汤治疗气阴两虚证早期DKD的临床疗效,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照《糖尿病肾病防治专家共识(2014年版)》^[3]中DKD的诊断标准。空腹血糖(FBG) ≤ 7.0 mmol/L,餐后2h血糖(P2hBG) ≤ 10.0 mmol/L,糖化血红蛋白(HbA1c) $< 7.0\%$;尿白蛋白排泄率持续增加,维持于30~300 mg/24 h;

GFR ≥ 60 mL/min 且 ≤ 90 mL/min; 血压 $\geq 90/60$ mm Hg (1 mm Hg ≈ 0.133 kPa), 且 $\leq 130/85$ mm Hg。

1.2 辨证标准 参照《糖尿病肾病中医防治指南》^[4]中糖尿病肾病的诊断标准,辨证为气阴两虚证。症见倦怠乏力,心悸气短,自汗盗汗,头晕耳鸣,心烦失眠,口渴喜饮,遗精早泄,舌淡红、少苔,脉细数无力。

1.3 纳入标准 符合DKD诊断及气阴两虚证的辨证标准;年龄 ≥ 40 岁,且 < 80 岁,性别不限;加入此研究前1个月内未接受其他药物治疗;患者知情同意。

1.4 排除标准 因其他原因如慢性肾小球肾炎及肾衰竭等致肾功能损伤者;因泌尿系感染、剧烈运动、充血性心力衰竭等致尿白蛋白增加者;过敏体质或对研究所用药物过敏者;伴有精神疾病、造血系统功能障碍、免疫系统疾病者;伴严重营养不良者。

1.5 剔除标准 非疗效原因无法坚持完成治疗,主动退出研究;未按试验方案完成治疗;治疗期间出现严重并发症需转其他方式治疗;治疗期间使用其他影响疗效及安全性的药物。

1.6 一般资料 选取2020年8月—2021年8月德清县中医院收治的DKD患者120例,按随机数字表法分为治疗组与对照组各60例。治疗组男36例,女24例,年龄40~73岁,平均(60.84 $\pm$ 7.39)岁;糖尿病病程4~13年,平均(9.75 $\pm$ 1.76)年;DKD病程1~5年,平均(2.95 $\pm$ 0.46)年;体质指数18~35,平均27.68 $\pm$ 3.26。对照组男32例,女28例,年龄43~

79岁,平均(61.23±8.27)岁;糖尿病病程6~15年,平均(10.17±1.93)年;DKD病程2~5年,平均(3.06±0.41)年;体质量指数20~37,平均28.45±3.15。2组一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经德清县中医院医学伦理委员会审批通过后执行(编号:LL2020-LW-03-036)。

2 治疗方法

根据血糖水平选择适合的降糖药口服,若FBG水平持续 >11.1 mmol/L,则给予胰岛素治疗;指导患者进食低蛋白、低盐、低脂类食物,并根据自身状况进行适量的有氧运动。

2.1 对照组 给予氯沙坦钾片(科素亚)(英国 Merck Sharp & Dohme Limited, 国药准字 J20180054)口服,每天1次,每次50 mg。

2.2 治疗组 在对照组基础上给予参芪地黄汤治疗。处方:黄芪、党参、生地黄、茯苓、泽泻各15 g,山药、山茱萸、牡丹皮各9 g,制附子8 g,桂枝6 g。每天1剂,加水1 200 mL常规煎煮30 min,取汁400 mL,每天2次,每次200 mL,分早晚温服。

2组均以1周为1个疗程,连续治疗8个疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②血糖水平。治疗前后以艾科血糖仪检测FBG、P2hBG及HbA1c水平。③炎症因子。治疗前后以酶联免疫散射比浊法(试剂盒由深圳普门科技股份有限公司提供)检测血清超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、降钙素原(PCT)。④肾功能。治疗前后以颐贝兰AS-280全自动生化仪(仪器由南京颐贝兰生物科技有限公司提供)检测血肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)及胱抑素C(CysC)含量。

3.2 统计学方法 采用SPSS24.0统计学软件对所有数据进行分析。计量资料符合正态分布者以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间两两比较采用两独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 以《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)》^[5]相关标准拟定。显效:临床症状消失,血糖、肾功能指标水平恢复正常或降低50%以上;有效:临床症状好转,血糖、肾功能指标水平降低20%~50%;无效:患者临床症状无

改善或加重,血糖、肾功能指标水平降低不足20%。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗后,治疗组总有效率为95.00%,对照组为83.33%,2组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较					例(%)
组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	60	36(60.00)	21(35.00)	3(5.00)	57(95.00)
对照组	60	24(40.00)	26(31.67)	10(16.67)	50(83.33)
χ^2 值					4.227
P 值					0.040

4.3 2组治疗前后血糖水平比较 见表2。治疗前,2组FBG、P2hBG、HbA1c水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组FBG、P2hBG、HbA1c水平均较治疗前降低($P<0.05$),且治疗组FBG、P2hBG、HbA1c水平均低于对照组($P<0.05$)。

表2 2组治疗前后血糖水平比较($\bar{x} \pm s$)					
组 别	时 间	例数	FBG(mmol/L)	P2hBG(mmol/L)	HbA1c(%)
治疗组	治疗前	60	7.34±1.62	10.14±1.74	7.63±1.68
	治疗后	60	5.26±1.36 ^{①②}	7.32±1.42 ^{①②}	5.94±1.45 ^{①②}
对照组	治疗前	60	7.58±1.49	9.87±1.63	7.82±1.61
	治疗后	60	6.72±1.57 ^①	8.49±1.56 ^①	6.46±1.51 ^①

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$;②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

4.4 2组治疗前后炎症因子水平比较 见表3。治疗前,2组血清hs-CRP、PCT水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组血清hs-CRP、PCT水平均较治疗前降低($P<0.05$),且治疗组hs-CRP、PCT水平均低于对照组($P<0.05$)。

表3 2组治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	时间	例数	hs-CRP(mg/L)	PCT(μ g/L)
治疗组	治疗前	60	24.85±3.81	1.08±0.19
	治疗后	60	8.72±2.64 ^{①②}	0.33±0.06 ^{①②}
对照组	治疗前	60	23.96±3.56	1.06±0.20
	治疗后	60	16.61±3.04 ^①	0.48±0.08 ^①

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$;②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

4.5 2组治疗前后肾功能指标比较 见表4。治疗前,2组血清BUN、SCr、CysC水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组BUN、SCr、CysC水平均较治疗前降低($P<0.05$),且治疗组上述

3项指标水平均低于对照组($P < 0.05$)。

表4 2组治疗前后肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	BUN(mmol/L)	SCr(μ mol/L)	CysC(mg/L)
治疗组	治疗前	60	8.14 $\pm$ 0.57	131.79 $\pm$ 0.68	4.05 $\pm$ 0.48
	治疗后	60	5.06 $\pm$ 0.45 ^②	84.23 $\pm$ 0.53 ^②	1.12 $\pm$ 0.36 ^②
对照组	治疗前	60	8.57 $\pm$ 0.62	132.56 $\pm$ 0.72	3.84 $\pm$ 0.42
	治疗后	60	6.72 $\pm$ 0.51 ^①	107.15 $\pm$ 0.61 ^①	2.57 $\pm$ 0.39 ^①

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

5 讨论

现代医学研究表明, DKD的发病机制复杂, 多数学者认为其发生与长期高血糖状态、遗传易感性、肾小管上皮细胞转分化、细胞自噬及细胞因子等因素有关^[6]。因DKD早期发病隐匿, 不易被发现, 而一旦病情进展至终末期, 则难以逆转, 故早期诊断及尽早采取治疗措施至关重要。DKD临床特征主要表现为蛋白尿和肾小球滤过率逐渐降低, 因此减少蛋白尿是延缓肾脏病进展的关键^[7]。氯沙坦钾为血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂, 对入球与出球小动脉压力均有显著调节效果, 但扩张出球小动脉较入球小动脉作用更大; 扩张出球小动脉可降低肾小球囊内压, 调节肾脏血流动力学, 以降低尿蛋白, 恢复患者肾脏功能^[8]。由于本病发病机制较复杂, 仅使用西药治疗效果存在局限性, 难以逆转早期DKD肾损害。

DKD归属于中医学消渴肾病范畴, 消渴病损耗气阴, 脏腑功能失司, 气血运行无力, 痰瘀湿热等邪气入侵; 早期DKD呈动态演变, 发病初期多为气阴两虚, 气虚则血运无力, 阴虚则损阳, 随病情发展, 脾肾俱亏, 气血津液运行阻滞, 致肾脉络瘀阻, 精微渗漏, 为本虚标实之证, 以肾为主要病变部位, 治疗应以益气养阴、健脾益肾为主。本研究所用参芪地黄汤在六味地黄汤基础上配伍黄芪、人参而成, 方中黄芪补中益气、升阳利水, 助脾气上升, 使运化的水谷精微上行至心、肺, 为君药。党参补中益气, 助君药益气健脾; 生地黄养阴生津; 茯苓健脾利水; 泽泻利水渗湿; 山药补脾益气, 共为臣药。山茱萸、牡丹皮为佐药, 山茱萸补益肝肾; 牡丹皮化瘀, 与生地黄合用, 以加强养阴活血之力。桂枝为使药, 可温通经脉、协调群药。全方合用, 共奏健脾补肾、益气养阴、化瘀通络之效。药理学研究

结果表明, 黄芪所含总黄酮、大黄酸可修复因早期DKD所致的肾小球滤过屏障及改善肾小管重吸收, 有效减少蛋白尿^[9]; 党参多糖可增加小鼠巨噬细胞系RAW264.7细胞中的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)与白细胞介素-6(IL-6)的分泌, 参与机体免疫调节^[10]; 生地黄中含有的天然成分可降低血糖, 促进胰岛素分泌, 改善胰腺功能, 调节血糖水平^[11]; 泽泻水提醇沉物可降低血糖与血脂, 避免胰岛组织受损^[12]; 山茱萸的活性成分正丁醇提取物可调节正常小鼠血糖水平, 同时其多糖粗提物还可抑制小鼠炎症反应^[13]; 茯苓所含茯苓多糖可降低非胰岛素依赖性糖尿病小鼠血糖^[14]; 山药所含多糖成分及大量粗蛋白氨基酸可降低血糖水平^[15]; 牡丹皮所含丹皮酚可抑制小胶质细胞炎症反应, 抑制脂多糖在巨噬细胞中诱导的炎性细胞因子表达^[16]; 附子可通过改善局部血液循环, 修复受损的炎症组织^[17]。以上研究表明, 参芪地黄汤可通过多组分、多途径治疗DKD, 通过降低血糖, 改善胰岛功能, 抑制机体炎症反应而阻止DKD病情进展。本研究结果显示, 治疗后治疗组总有效率高于对照组, 血清FBG、P2hBG、HbA1c水平均低于对照组, 提示参芪地黄汤联合氯沙坦钾片有助于降低血糖水平, 进一步提高临床疗效。

DKD患者肾小管间质易出现炎症反应。而血清hs-CRP为非特异性标志物, 机体发生炎症反应时, 其水平急剧上升^[18]。本研究结果显示, 治疗后治疗组血清hs-CRP、PCT水平均低于对照组, 提示联合用药治疗更能降低DKD患者体内的炎症水平。分析原因可能为, 党参与黄芪可抑制内质网应激, 改善纤维化与炎症反应^[19]。在DKD发生发展过程中, 肾小球高压及高灌注易致肾脏发生病理损害, 故临床多以BUN、SCr及CysC等肾功能指标作为早期DKD的主要诊断指标。其中CysC敏感性与实用性均较强, 其敏感度为40%, 特异性为100%, 定期监测CysC水平变化可尽早发现肾功能损伤。本研究结果显示, 治疗后治疗组BUN、SCr、CysC水平均低于对照组, 结果提示参芪地黄汤联合氯沙坦钾片治疗早期DKD可改善患者肾功能, 减轻肾损伤。

综上所述, 参芪地黄汤联合氯沙坦钾片治疗早期DKD的疗效显著, 在改善血糖水平、炎症反应及肾功能方面均发挥着重要的作用, 值得临床推广应用。

[参考文献]

- [1] 韩雅纯, 孙林. 糖尿病肾病诊疗进展[J]. 华西医学, 2019, 34(7): 813-822.
- [2] 张晓燕, 杨朝清. 参芪地黄汤对气阴两虚型早期糖尿病肾病血清炎症因子、肾功能及微循环的影响[J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(3): 60-63.
- [3] 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(1): 792-801.
- [4] 中华中医药学会. 糖尿病肾病中医防治指南[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(4): 151-153.
- [5] 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.
- [6] 刘怀智, 周海娟, 陈刚, 等. 参麦地黄汤联合常规治疗对气阴两虚证早期糖尿病肾病患者的临床疗效[J]. 中成药, 2021, 43(7): 1759-1763.
- [7] 徐欢, 王伟铭. 正常白蛋白尿糖尿病肾脏疾病临床特征及机制研究进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(11): 872-876.
- [8] 郭正勇, 赵观进, 张宇, 等. 羟苯磺酸钙联合氯沙坦钾片治疗早期糖尿病肾病的临床研究[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(1): 94-97.
- [9] 胡妮娜, 张晓娟. 黄芪的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2021, 38(1): 76-82.
- [10] 帖晓燕, 张云鹤, 辛国雄, 等. 党参米炒炮制及其药理作用研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(4): 140-144.
- [11] 黄传君, 赵方正, 张才擎. 生地黄有效成分梓醇药理作用机制研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(2): 93-97.
- [12] 张维君, 韩东卫, 李冀. 泽泻的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2021, 49(12): 98-102.
- [13] 周迎春, 张廉洁, 张燕丽. 山茱萸化学成分及药理作用研究新进展[J]. 中医药信息, 2020, 37(1): 114-120.
- [14] 方潇, 丁晓萍, 咎俊峰, 等. 茯苓皮化学成分及药理作用研究进展[J]. 亚太传统医药, 2019, 15(1): 187-191.
- [15] 范晓阳, 侯彦婕, 贾世艳, 等. 山药化学成分及皂苷类成分药理作用的研究进展[J]. 中医药信息, 2021, 38(9): 79-84.
- [16] 伍琳琳, 李志鹏, 曹世杰, 等. 牡丹皮活性成分改善糖尿病及其并发症的研究进展[J]. 中草药, 2022, 53(13): 4162-4169.
- [17] 舒朋华, 柏湘豫, 娄月月, 等. 禹白附的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国药房, 2019, 30(10): 1432-1436.
- [18] 金哲, 江红, 王永, 等. 前列地尔联合丹芪汤治疗糖尿病肾病的效果及对血糖、肾功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(31): 3482-3485.
- [19] 吕翠岩, 贾晓蕾, 郑爽, 等. 参芪地黄汤化裁方对Ⅲ期糖尿病肾病尿蛋白及临床进展的影响[J]. 吉林中医药, 2020, 40(4): 480-484.

(责任编辑: 冯天保, 邓乔丹)