健脾益肾方联合非奈利酮治疗2型糖尿病肾病早中期阶段临床研究

王友芳, 徐杰, 谢旦红, 杨鑫, 梁婕

台州市中医院, 浙江 台州 318000

[摘要] 目的: 观察健脾益肾方联合非奈利酮治疗2型糖尿病肾病早中期阶段的临床效果。方法: 选取60例2型糖尿病肾病早中期阶段的患者作为研究对象, 采取随机数字表法分为对照组和观察组各30例。2组均给予常规治疗控制血糖、血压, 并告知患者适当运动, 合理膳食。对照组在常规治疗基础上给予非奈利酮片口服, 观察组在对照组基础上给予健脾益肾方治疗。比较2组糖化血红蛋白(HbA1c)、尿素氮(BUN)、估算的肾小球滤过率(eGFR)、尿微量白蛋白/尿肌酐比值(UACR)以及血钾(K)水平。结果: 治疗后, 2组HbA1c、BUN、eGFR、K比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 2组UACR水平低于治疗前($P<0.05$), 且观察组UACR水平低于对照组($P<0.05$)。结论: 健脾益肾方联合非奈利酮治疗糖尿病肾病早中期阶段可以通过减少尿蛋白, 以减轻肾脏损伤, 保护肾功能, 延缓疾病的进一步发展。

[关键词] 2型糖尿病肾病; 早中期阶段; 健脾益肾方; 非奈利酮; 肾功能; 肾小球滤过率

[中图分类号] R587.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2024) 17-0049-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2024.17.010

Clinical Study on Jianpi Yishen Prescription Combined with Fenalidone for Type 2 Diabetes Kidney Disease in Early and Middle Stages

WANG Youfang, XU Jie, XIE Danhong, YANG Xin, LIANG Jie

Taizhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Taizhou Zhejiang 318000, China

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Jianpi Yishen Prescription combined with Fenalidone on type 2 diabetes kidney disease in the early and middle stages. **Methods:** A total of 60 cases of patients with type 2 diabetes kidney disease in the early and middle stages were selected as the study subjects and divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 30 cases in each group. The two groups were given conventional treatment to control blood glucose and blood pressure, and all patients were informed to exercise appropriately and have a reasonable diet. The control group was given the oral administration of Fenalidone Tablets based on conventional treatment, and the observation group was additionally treated with Jianpi Yishen Prescription based on the treatment of the control group. The detection results of glycated hemoglobin (HbA1c), urea nitrogen (BUN), estimated glomerular filtration rate (eGFR), urinary microalbumin-to-creatinine ratio (UACR), and blood potassium (K) were compared between the two groups. **Results:** After treatment, there was no significant difference being found in HbA1c, BUN, eGFR, and K between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the UACR levels in the two groups were lower than those before treatment ($P<0.05$), and the UACR levels in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Jianpi Yishen Prescription combined with Fenalidone can reduce urinary protein to alleviate kidney damage in the

[收稿日期] 2023-12-21

[修回日期] 2024-06-05

[作者简介] 王友芳 (1993-), 女, 主治中医师, E-mail: m15757125281@163.com。

treatment of type 2 diabetes kidney disease in the early and middle stages, protect kidney function, and delay further disease progression.

Keywords: Type 2 diabetes kidney disease; Early and middle stage; Jianpi Yishen Prescription; Feneridone; Kidney function; Glomerular filtration rates

糖尿病肾病(DKD)以持续超过3个月的蛋白尿或肾小球滤过率进行性下降为主要特征,是糖尿病常见并发症之一。随着疾病的进展,逐渐演变成成为肾病综合征或终末期肾病。另外,DKD的患者未来也易出现心血管事件。据统计,合并慢性肾脏病(CKD)的糖尿病患者心血管死亡风险较未合并CKD的糖尿病患者至少高3倍^[1]。非奈利酮是一种新型非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂(MRA),治疗CKD伴2型糖尿病患者疗效较好。健脾益肾方是治疗蛋白尿的常用方,通过健脾补肾、化浊收涩以减少尿蛋白。本研究运用健脾益肾方联合非奈利酮治疗2型DKD早中期阶段患者,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参考《中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)》^[2]制定关于2型DKD早中期阶段的诊断标准。尿微量白蛋白/尿肌酐比值(UACR)≥30 mg/g,且持续超过3个月;肾小球滤过率(eGFR)≥30 mL/(min·1.73 m²)。

1.2 纳入标准 符合诊断标准;年龄18~70岁;患者对本研究内容知情并签署知情同意书。

1.3 排除标准 合并心、脑、肺等重要器官严重衰竭;存在急性感染性疾病或糖尿病急性并发症患者;妊娠及哺乳期妇女;有精神方面疾病,无法配合研究治疗者。

1.4 一般资料 选取2023年3—8月于台州市中医院就诊的60例2型DKD早中期阶段患者,按随机数字法分为对照组和观察组各30例。对照组男16例,女14例;年龄39~66岁,平均(53.66±8.35)岁;病程3~15年,平均(8.53±3.25)年。观察组男15例,女15例;年龄40~66岁,平均(53.73±8.30)岁;病程3~15年,平均(8.43±2.84)年。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究通过台州市中医院伦理委员会审批。

2 治疗方法

2组均给予常规治疗控制血糖、血压,并告知患者适当运动,合理膳食。

2.1 对照组 在常规治疗基础上给予非奈利酮片(拜耳医药保健有限公司,国药准字HJ20220057、HJ20220058)口服,每次10~20 mg,每天1次。

2.2 观察组 在对照组基础上给予健脾益肾方治疗。处方:太子参、山药、覆盆子、芡实各20 g,土茯苓、生黄芪、积雪草各30 g,生地黄、山萸肉、牡丹皮、泽泻、五味子、金樱子、桑螵蛸、片姜黄各10 g。服法:每天1剂,水煎早晚分服。

2组均治疗3个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①糖化血红蛋白(HbA1c)。于治疗前后清晨采集患者空腹外周静脉血5 mL,检测患者血清中HbA1c水平。②肾功能指标。于治疗前后清晨采集患者空腹外周静脉血5 mL,检验患者血清中血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)含量。结合SCr,根据CKD-EPI公式,计算估算的eGFR。③血钾(K)。于治疗前后清晨采集患者空腹外周静脉血5 mL,检测患者血清中K水平。④UACR。于治疗前后清晨空腹采集患者尿液,计算UACR。

3.2 统计学方法 采用SPSS27.0统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 治疗结果

4.1 2组治疗前后HbA1c、eGFR、BUN水平比较 见表1。治疗前,2组HbA1c、eGFR、BUN水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组HbA1c无明显变化,eGFR结果高于治疗前,BUN结果低于治疗前,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

4.2 2组治疗前后UACR、K水平比较 见表2。治

疗前, 2组UACR、K水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 2组UACR水平低于治疗

前($P<0.05$), 且观察组UACR水平低于对照组($P<0.05$)。

表1 2组治疗前后HbA1c、eGFR、BUN水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	HbA1c(%)		eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]		BUN(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	6.99 ± 0.50	7.07 ± 0.50	73.83 ± 19.08	76.10 ± 17.36	6.95 ± 1.53	6.49 ± 1.28
对照组	30	7.09 ± 0.52	7.09 ± 0.51	75.13 ± 19.74	77.87 ± 18.08	6.87 ± 1.59	6.59 ± 1.37
t值		0.762	0.128	0.259	0.386	0.190	0.295
P值		0.449	0.899	0.796	0.701	0.850	0.769

表2 2组治疗前后UACR、K水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	UACR(mg/g)		K(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	501.61 ± 142.78	380.30 ± 117.33 ^①	4.50 ± 0.27	4.52 ± 0.24
对照组	30	553.73 ± 196.83	478.85 ± 169.69 ^①	4.52 ± 0.23	4.54 ± 0.21
t值		0.991	2.380	0.262	0.442
P值		0.322	0.017	0.794	0.819

注: ①与本组治疗前比较, $P<0.05$

5 讨论

DKD是由慢性高血糖所致的肾损害, 其病变范围可累及全肾如肾小球、肾小管、肾间质等, 临床上以持续尿蛋白漏出或eGFR进行性下降为主要特征, 随着病程的进展, 可演变成为终末期肾病。研究表明, UACR的升高或eGFR下降与心血管事件及死亡风险增加密切相关^[3-4]。盐皮质激素受体(MR)主要分布在肾脏、心脏、血管等组织器官中, 当MR过度活化时, 产生促炎和促纤维化等病理过程, 因此成为推动慢性肾脏病、心力衰竭、糖尿病、高血压等疾病进一步发展的重要环节, 最终导致心肌肥大、心室重构等心脏病变^[5]。因此, 阻断MR过度的激活, 是目前研究的治疗靶点。非奈利酮作为第三代MRA, 通过对数百种化合物进行筛选、结构修饰, 最终形成了具有高选择性、高活性且安全性较高的MRA。同时有循证医学证实其可为CKD伴2型糖尿病患者带来心、肾双重获益^[6]。因此在《盐皮质激素受体拮抗剂临床应用多学科中国专家共识(2022)》中, 推荐使用非奈利酮治疗CKD伴2型糖尿病, 以降低尿蛋白, 延缓肾功能持续下降, 降低终末期肾病、心血管死亡、非致死性心肌梗死以及因心力衰竭住院的风险。

DKD属于中医学消瘵范畴^[7]。消瘵患者初期仅表

现为血糖异常, 但长期慢性高血糖的病理状态, 会不断侵蚀、损害脏腑, 导致脏腑损伤。DKD多以尿浊为起始症状, 尿液检查中有白蛋白漏出, 伴或不伴有肾功能的下降。本病以本虚为主, 标实为辅, 治疗以扶正固本为主, 以增强机体自我损伤的修复能力, 同时祛除实邪。本病病位主要在脾、肾两脏, 责之脾气虚弱, 肾气不足。脾主统血, 脾气虚弱, 血之精微白蛋白溢出脉管, 漏于尿中。肾主固摄, 固摄肾精、二便, 肾气不足, 膀胱气化功能低下, 无法摄取尿中精微物质形成尿蛋白。

健脾益肾方是治疗蛋白尿的常用方, 以健脾益阴、补肾固精为核心, 方中太子参、黄芪、山药、生地黄健脾益阴, 山萸肉、桑螵蛸、覆盆子、五味子补肾固精, 辅以泽泻、土茯苓化浊利湿, 金樱子、芡实收敛固涩, 牡丹皮、积雪草、片姜黄活血解毒, 牡丹皮同时兼清肾浊郁久所化之热。诸药配伍, 共奏健脾补肾、化浊收涩之功效。该方以培补中土、滋养先天为治疗基础, 结合利湿活血解毒之法, 使正得助, 邪得祛, 终令机体气机恢复周流运转。现代医学研究证实, 黄芪中的有效成分有抗炎、抗氧化、免疫调节等作用, 能降低尿蛋白水平, 改善肾功能^[8]。生地黄亦有降血糖、改善肾功能的作用^[9]。山药的活性成分有抗炎、抗氧化应激、降血糖血脂的作用, 能保护肾功能^[10]。积雪草有抗氧化应激、改善微循环、抗炎等作用, 对糖尿病微血管病变有治疗作用^[11]。姜黄有抗氧化、降血糖血脂的作用, 常用于治疗2型糖尿病及相关并发症^[12]。牡丹皮有降血糖血脂、保护血管、抗氧化等作用^[13]。本研究显示, 治疗后2组HbA1c、eGFR、BUN、K水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 但观察组UACR水平低于对

照组($P < 0.05$)。说明健脾益肾方联合非奈利酮有更强的降低尿蛋白的作用,且不会对血糖、K水平带来不利影响。

综上所述,非奈利酮作为目前降尿蛋白的新药,联合健脾益肾方治疗DKD早中期阶段可以通过减少尿蛋白,以减轻肾脏损伤,保护肾功能,延缓疾病的进一步发展。

[参考文献]

- [1] AFKARIAN M, SACHS M C, KESTENBAUM B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes[J]. J Am Soc Nephrol, 2013, 24: 302-308.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(8): 762-784.
- [3] JUN M, OHKUMA T, ZOUNGAS S, et al. Changes in albuminuria and the risk of major clinical outcomes in diabetes: results from ADVANCE-ON[J]. Diabetes Care, 2018, 41(1): 163-170.
- [4] OHKUMA T, JUN M, CHALMERS J, et al. Combination of changes in estimated GFR and albuminuria and the risk of major clinical outcomes[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2019, 14(6): 862-872.
- [5] BAUERSACHS J, JAISSE F, TOTO R. Mineralocorticoid receptor activation and mineralocorticoid receptor antagonist treatment in cardiac and renal diseases[J]. Hypertension, 2015, 65(2): 257-263.
- [6] BAKRIS G L, AGARWAL R, ANKER S D, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2020, 383(23): 2219-2229.
- [7] 张蕾, 刘旭生. 糖尿病肾病中医病名源流探索性研究[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(1): 52-54.
- [8] 陆麟, 凌怡, 储泉泉, 等. 中药黄芪在糖尿病肾病治疗中的作用研究进展[J]. 抗感染药学, 2022, 19(7): 943-945.
- [9] 李莉. 生地黄治疗糖尿病的药理研究[J]. 长春中医药大学学报, 2011, 27(4): 670-672.
- [10] 杨雁, 孙羽灵, 孙建梅, 等. 山药活性成分药理作用研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2022, 41(12): 55-60.
- [11] 李季, 崔兵兵, 曲远均. 积雪草药理活性及新制剂研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(12): 200-204.
- [12] 孙林林, 乔利, 田振华, 等. 姜黄化学成分及药理作用研究进展[J]. 山东中医药大学学报, 2019, 43(2): 207-212.
- [13] 翟春梅, 孟祥瑛, 付敬菊, 等. 牡丹皮的现代药理学研究进展[J]. 中医信息, 2020, 37(1): 109-114.

(责任编辑: 郑锋玲)