

芪明颗粒对早期糖尿病肾病炎症因子及尿微量白蛋白的影响*

王军媛¹, 赵建红¹, 刘颖¹, 张军¹, 李振¹, 臧乐红¹, 王玉红²

(1.唐山市中医医院内分泌科, 唐山 063000; 2.唐山市二十二冶医院内二科, 唐山 063000)

摘要: [目的] 通过观察芪明颗粒对早期糖尿病肾病炎症因子及尿微量白蛋白的影响, 探索其治疗早期糖尿病肾病作用机制。 [方法] 入选符合纳入标准的早期糖尿病肾病患者 120 例, 采用简单数字表的随机方法分为治疗组 60 例和对照组 60 例, 两组均接受常规的治疗及护理, 治疗组给予口服芪明颗粒, 每次 1 袋, 每日 3 次, 对照组给予口服缬沙坦胶囊, 每次 80 mg, 每日 1 次, 治疗 16 周后观察两组患者高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白介素-6(IL-6)、白介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及 24 h 尿微量白蛋白(24 h UmAlb)的变化。 [结果] 治疗组与对照组临床疗效总有效率分别为 91.67%、76.67%, 比较有统计学差异($P < 0.05$)。治疗前后两组患者在炎症因子方面均有所改善, 但是对照组在 hs-CRP、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 方面改善无统计学意义($P > 0.05$), 治疗后治疗组在 hs-CRP、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 方面与对照组比较有统计学差异($P < 0.05$), 两组在 24 h UmAlb 方面比较, 各组治疗前后有统计学意义($P < 0.05$), 治疗后比较无统计学意义($P > 0.05$)。 [结论] 芪明颗粒在改善早期糖尿病肾病中医证候、炎症因子方面优于对照组, 同时也能明显改善尿微量白蛋白, 能够延缓糖尿病肾病的发展。芪明颗粒治疗早期糖尿病肾病安全有效。

关键词: 芪明颗粒; 糖尿病肾病; 炎症因子; 尿微量白蛋白

中图分类号: R587.1

文献标志码: A

文章编号: 1673-9043(2017)02-0113-04

糖尿病肾病(DN)是以肾小球基底膜增厚, 细胞外基质增多导致肾小球毛细血管狭窄及微血管瘤形成为主要病理特征的糖尿病微血管病变之一, 临床表现为多尿、水肿、恶心、食欲不振等^[1]。随着糖尿病的发病率逐年升高, DN 发病率也随之升高, 现代研究表明在糖尿病患者中 30%~40%会发展 DN, 而且病情严重, 病死率高达 50%~60%^[2]。现代研究表明高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白介素-6(IL-6)、白介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子与 DN 的发病机制密切相关^[3]。芪明颗粒由黄芪、葛根、熟地黄、枸杞子、决明子、茺蔚子、蒲黄、水蛭组成, 具有益气生津、滋养肝肾、活血通络的作用。本课题组曾经报道芪明颗粒具有明显改善视网膜病变的作用^[4], 同时在临床中应用益气生津、滋养肝肾、活血通络药物治疗 DN 取得了明显的效果^[5], 芪明颗粒是否其对 DN 有保护作用还有待进一步证

实。本研究通过以缬沙坦治疗 60 例早期 DN 患者为对照组, 研究芪明颗粒对 60 例早期 DN 患者的炎症因子及尿微量白蛋白的变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择于 2015 年 1 月—2016 年 5 月在唐山市中医医院内分泌科住院及门诊患者, 选取 120 例符合纳入标准的早期 DN 患者, 按照就诊顺序, 采用简单数字表的随机方法将 120 例患者随机分为治疗组与对照组, 每组 60 例。治疗组男 34 例、女 26 例, 年龄 37~68 岁, 平均(56.23 \pm 9.25)岁, 病程 2~5 a, 平均(2.98 \pm 0.95) a; 对照组男 36 例、女 24 例, 年龄 35~69 岁, 平均(55.58 \pm 8.91)岁, 病程 2~4 a, 平均(3.05 \pm 0.97) a。两组患者在一般资料方法比较无统计学差异($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断及病例纳入标准

1.2.1 西医诊断标准 糖尿病诊断标准采用 1999 年世界卫生组织(WHO)糖尿病专家委员会制定的糖尿病标准^[6]: 空腹血浆葡萄糖水平(FPG) ≥ 7 mmol/L, 或糖耐量试验(OGTT 试验) ≥ 11.1 mmol/L。早期 DN 诊断标准: 参照 Mogensen 根据肾功能、病理改变及临

* 基金项目: 2014 年度河北省中医药管理局科学技术课题(2014101)。

作者简介: 王军媛(1975-), 女, 副主任医师, 主要从事糖尿病的中西医治疗。

床表现将 DN 分为 5 期选择其中的 III 期(尿微量白蛋白排泄率为 20~200 mg/min 或 30~300 mg/24 h, 血肌酐、尿素氮在正常范围)^[7]。

1.2.2 中医辨证诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]所制定的气阴两虚、瘀血阻络证诊断标准。表现为口渴、倦怠乏力、小便频多、腰背痛、肢体麻木,舌质暗红,脉细。

1.2.3 纳入标准 1)符合糖尿病诊断标准及 DN (III 期)诊断标准。2)符合中医气阴两虚、瘀血阻络证诊断标准。3)年龄在 18~70 岁。4)签署知情同意书。

1.2.4 排除标准 1)DN(IV~V 期)的患者。2)非因糖尿病导致的肾病(风湿免疫性疾病、药物性、感染等)。3)合并严重心功能不全、呼吸衰竭、肝功能不全患者。4)有严重精神疾病、妊娠及哺乳期妇女。

1.3 治疗方法

1.3.1 基础治疗 两组均接受内分泌科基础治疗及护理,口服药物控制血糖,糖尿病及肾病的饮食护理。

1.3.2 治疗组 在基础治疗的基础上给予芪明颗粒口服(浙江万晟药业有限公司,国药准字 Z20090036),用法:每次 1 袋,每日 3 次。疗程为 16 周。

1.3.3 对照组 在基础治疗的基础上给予缬沙坦胶囊口服(北京诺华制药有限公司,国药准字 H20040217),用法:每次 80 mg,每日 1 次。疗程为 16 周。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 进行数据整理和分析应用,两组患者治疗前后中医证候积分、各炎症指标水平、24 h 尿微量白蛋白(24 h UmAlb)水平等计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。组内治疗前后比较采用配对 *t* 检验,组间比较采用两独立样本 *t* 检验,计数资料采用构成比和率表示,组间率的比较采用卡方检验。以 $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 观察指标及疗效标准

2.1 指标 1)采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定治疗前后两组患者血清 hs-CRP、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平。2)采用放射免疫(电发光法)测定治疗前后两组患者 24 h UmAlb 排泄量(UAE)。3)观察并记录两组患者治疗前后中医证候(口渴、倦怠乏力、小便频多、腰背痛、肢体麻木)的变化。中医证候积分根据病变程度(无、轻度、中度、重度),分别记 0、2、4、6 分。4)安全性指标 血、尿、便常规,FPG、OGTT 试验及肝肾功能,心电图,可能出现的不良反应症状(头痛、头晕、咳嗽、恶心、腹泻)。

2.2 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》所制定糖尿病、慢性肾炎的疗效判定标准。显效:中医证候消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 70\%$;FPG 及餐后 2 h 血糖下降到正常范围,或者下降超过治疗前的 40%;尿微量白蛋白小于 200 mg/L,或者下降 1/2。有效:中医证候明显改善,证候积分减少 $\geq 30\%$;FPG 及餐后 2 h 血糖下降超过治疗前的 20%;尿微量白蛋白在 200~300 mg/L 之间,或者下降 1/3。无效:中医证候无好转或者加重,证候积分减少 $<30\%$;FPG 及餐后 2 h 血糖无下降,或者下降未达到有效标准;尿微量白蛋白未达到有效标准。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较 治疗组临床疗效总有效率为 91.67%,对照组临床疗效总有效率为 76.67%,两组患者临床疗效总有效率比较有统计学差异($P<0.05$),见表 1。

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	60	18(30.00)	37(61.67)	5(8.33)	55(91.67)*
对照组	60	5(8.33)	41(68.33)	14(23.33)	46(76.67)

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

3.2 两组患者治疗前后中医证候积分比较 两组治疗前中医证候各项积分比较无统计学差异($P>0.05$),两组治疗前后中医证候各项积分均有所改善,但是治疗组治疗前后中医证候各项积分比较有统计学意义($P<0.05$),而对照组治疗前后中医证候各项积分比较无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组中医证候各项积分比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

3.3 两组患者治疗前后各炎症指标及 UAE 水平比较 两组治疗前各炎症指标及 UAE 水平比较无统计学差异($P>0.05$),治疗前后两组患者在炎症因子方面均有所改善,但是对照组在 hs-CRP、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 方面改善无统计学意义($P>0.05$),治疗后治疗组在 hs-CRP、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 方面与对照组比较有统计学差异($P<0.05$),两组在 24 h UmAlb 方面比较,各组治疗前后有统计学意义($P<0.05$),治疗后比较无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

3.4 两组患者治疗后不良事件情况比较 治疗组与对照组患者在头晕、头痛、恶心、腹泻、咳嗽症状出现的发生率分别为 0%、3.33%、0%、3.33%、1.67%、8.33%、0%、5.00%、0%、8.33%。比较有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表2 两组患者治疗前后中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	口渴	倦怠乏力	小便频多	腰背痛	肢体麻木
治疗组	治疗前	60	5.64±0.88	5.45±0.82	5.27±0.59	5.33±0.47	5.47±0.48
	治疗后		1.78±0.25*#	1.81±0.27*#	1.69±0.24*#	1.73±0.26*#	1.56±0.19*#
对照组	治疗前	60	5.55±0.93	5.52±0.85	5.19±0.55	5.20±0.43	5.33±0.44
	治疗后		4.14±0.57	4.08±0.60	4.22±0.51	4.03±0.49	4.11±0.58

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,* $P<0.05$ 。

表3 两组患者治疗前后各炎症指标及UAE水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	hs-CRP(mg/L)	IL-6(ng/L)	IL-1 β (ng/L)	TNF- α (ng/L)	UAE(mg/24 h)
治疗组	治疗前	60	8.11±1.07	22.01±2.42	15.93±1.69	36.21±8.37	233.34±20.27
	治疗后		5.01±0.97*#	14.05±1.16*#	11.13±0.95*#	21.76±5.09*#	131.34±15.87*#
对照组	治疗前	60	8.20±1.12	21.97±2.39	16.01±1.71	35.91±7.99	235.21±22.26
	治疗后		6.87±0.78	18.04±1.67	14.21±1.21	29.11±6.56	135.28±18.90*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,* $P<0.05$ 。

表4 两组患者治疗后不良事件情况比较 例(%)

组别	例数	头晕	头痛	恶心	腹泻	咳嗽
治疗组	60	0(0.00)*	0(0.00)*	1(1.67)*	0(0.00)*	0(0.00)*
对照组	60	2(3.33)	2(3.33)	5(8.33)	3(5.00)	5(8.33)

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

4 讨论

在糖尿病导致的微血管病变中, DN 是最常见, 而且预后差。在终末期肾病中因糖尿病导致的肾脏损伤也是最常见的。早期诊断 DN 及预防其进一步发展在糖尿病患者的治疗中至关重要, 也是国内外研究的热点及重点^[9]。治疗只是针对某一机制的临床药物, 不能兼顾所有机制, 临床应用受到限制。目前中医认为 DN 属于中医学“消渴”、“水肿”、“尿浊”等范畴^[10]。中医学认为 DN 是虚实夹杂病证, 其虚为脾肾气阴亏虚, 逐步可以发展成阴阳两虚, 实为痰湿内阻、瘀血阻络, 逐步可以发展成水、血、气互结^[11]。其治疗需要兼顾本虚标实的特点进行调补气血, 祛湿活血通络^[12]。

芪明颗粒由黄芪、葛根、熟地黄、枸杞子、决明子、菟蔚子、蒲黄、水蛭组成, 具有益气生津、滋养肝肾、活血通络的作用^[13]。其配伍具有阴阳互补, 补通结合的特点。黄芪补肺、脾之气, 具有补益上中焦的作用^[14], 枸杞子、熟地黄滋阴生津, 补益三焦的津液及阴血, 枸杞子、熟地黄与黄芪互根互用^[15]。葛根归脾胃经, 能升举中焦之气, 而菟蔚子活血利水, 其气主降, 能疏通气血, 一升一降, 能恢复失调的气机^[16]。蒲黄、水蛭活血通络, 使病态的络脉畅达, 恢复脉络经气的气机^[17]。《本草求真》云:“决明子苦能泻

热, 咸能软坚, 甘能补血, 力薄气浮, 又能升散风邪。”使侵入人体之虚风贼邪外出有路。现代临床研究提示芪明颗粒可以改善肾小管和肾小球的功能状态, 减少微量蛋白食物滤过^[18]。本课题研究显示芪明颗粒在改善早期 DN 中医证候、炎症因子方面优于对照组, 同时也能明显改善尿微量白蛋白, 能够延缓 DN 的发展。芪明颗粒治疗早期 DN 安全有效。治疗组与对照组临床疗效总有效率分别为 91.67%、76.67%, 比较有统计学差异($P<0.05$)。治疗前后两组患者在炎症因子方面均有所改善, 但是对照组在 hs-CRP、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 方面改善无统计学意义 ($P>0.05$), 现代研究表明 hs-CRP、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子是 DN 的基础^[19], 检测尿微量白蛋白(UmAlb)是检测 DN 发展变化的关键^[20]。

综上所述, 芪明颗粒在改善早期 DN 中医证候、炎症因子方面优于对照组, 同时也能明显改善尿微量白蛋白, 能够延缓 DN 的发展。芪明颗粒治疗早期 DN 安全有效, 为临床广泛应用芪明颗粒提供实验基础。

参考文献:

- [1] 王颖辉, 庞博, 李景, 等. 糖尿病肾病病机当代研究述评[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(3): 327-331.
- [2] 郭志红. 糖尿病肾病的早期诊断研究进展[J]. 糖尿病新世界, 2015, 18(10): 73-74.
- [3] 杨浩, 姜涛, 宋秀霞. CRP、IL-6 和 TNF- α 与糖尿病肾病关系的研究[J]. 北京医学, 2011, 33(4): 289-291.
- [4] 赵建红. 芪明颗粒与复方丹参滴丸配合西药治疗糖尿病视网膜病变疗效观察[J]. 陕西中医, 2011, 32(12): 1594-1595.
- [5] 申屠进军, 胡少敏, 范海聆. 益气活血化痰通络中药治疗

- 糖尿病肾病IV期患者的临床观察[J].白求恩医学杂志, 2016,14(3):323-325.
- [6] 叶任高.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2006:918.
- [7] 林兰.糖尿病中西医结合诊疗规范[M].北京:军事医学科学出版社,2010:28-37
- [8] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则(试行)[S].北京:中国医药科技出版社,2002:234-237,162.
- [9] 康继宏,宁光,吴家睿,等.中国糖尿病防治研究的现状和挑战[J].转化医学杂志:电子版,2012,2(3):1-24.
- [10] 李秀华,李凤婷,李梦,等.糖尿病肾病中医病名及病因病机浅述[J].安徽中医学院学报,2010,29(6):7-9.
- [11] 王之琳,赵宗江.赵宗江教授治疗糖尿病肾病的学术思想及临床经验撷英[J].世界科学技术:中医药现代化,2015,17(10):2162-2166.
- [12] 于晓辉,檀金川.从浊毒论糖尿病肾病[J].天津中医药大学学报,2013,32(3):183-185.
- [13] 李科军,赵智华,樊芳,等.芪明颗粒对糖尿病患者脉络循环的影响[J].国际眼科杂志,2016,16(3):499-501.
- [14] 梁正宇,苏文弟,闫威,等.张柏林治疗糖尿病肾病常用对药介绍[J].天津中医药,2011,28(5):361-363.
- [15] 庞博,赵进喜,王世东,等.祝谌予诊疗糖尿病学术思想与临证经验[J].世界中医药,2013,8(2):174-178.
- [16] 袁红霞,曹丽霞.补脾升阳法的思想渊源及临床运用举隅[J].天津中医药大学学报,2008,27(3):220-222.
- [17] 周强,仝小林.经方在糖尿病肾脏疾病治疗中的运用[J].中医杂志,2011,52(17):1459-1462.
- [18] 李晨,栾健,李长贵.芪明颗粒治疗早期糖尿病肾病效果[J].青岛大学医学院学报,2014,50(6):522-524.
- [19] 陈滢,林莉,袁海波,等.炎症因子与2型糖尿病血管病变研究概述[J].当代医学,2009,15(7):9-10.
- [20] 时瑛,向阳,李巍.糖化血红蛋白、尿微量白蛋白检测在糖尿病肾损害中的应用价值[J].新疆医科大学学报,2014,37(2):180-182.

(收稿日期:2016-12-04)

Effect of Qiming Granule on inflammatory factors and urinary micro albumin in early diabetic nephropathy

WANG Jun-yuan¹, ZHAO Jian-hong¹, LIU Ying¹, ZHANG Jun¹, LI Zhen¹, ZANG Le-hong¹, WANG Yu-hong²
(1. Tangshan City Chinese Medicine Hospital Department, Endocrinology Ward, Tangshan 063000; 2. The 22th Tangshan City Hospital, Medical Ward, Tangshan 063000)

Abstract: [Objective] To explore the mechanism of early diabetic nephropathy by observing the effect of Qiming Granule on the inflammatory factors and urinary albumin in early diabetic nephropathy. [Methods] Selected in accordance with the inclusion criteria of patients with early diabetic nephropathy in 120 cases, using the random number table method 60 patients were divided into treatment group and control group of 60 cases, 2 groups were treated with routine treatment and care, the treatment group to the Qiming Granule 1 bag each time, 3 times a day, the control group was given time a day Valsartan capsules 80 mg on the changes of the two groups were observed in patients with hs-CRP, IL-6, IL-1 β , TNF- α , and alpha beta 24 h UmAlb after 16 weeks of treatment. [Results] The total effective rate of the treatment group and the control group were 91.67% and 76.67%, and there were significant differences ($P < 0.05$). The two groups before and after treatment in patients with inflammatory factors have improved, but the control group had no statistical significance in hs-CRP, IL-6, IL-1 β , TNF- α aspect ($P > 0.05$), the treatment group in hs-CRP, IL-6, IL-1 β and TNF- α comparison with the control group there were significant differences ($P < 0.05$) in 24 h UmAlb group, the groups were statistically significant ($P < 0.05$) before and after treatment, after treatment was not statistically significant ($P > 0.05$). [Conclusion] Qiming Granule in improving early diabetic nephropathy TCM symptoms, inflammatory factors is better than the control group, but also can significantly improve the urinary albumin, can delay the development of diabetic nephropathy. Qiming Granule is safe and effective in the treatment of early diabetic nephropathy, which provides the experimental basis for the clinical application of Qi Ming Granule.

Key words: Qiming Granule; diabetic nephropathy; inflammatory factor; urinary albumin