

益气养阴汤治疗糖尿病肾病气阴两虚夹瘀证的疗效及对尿 KIM-1、IGF-1、IGF-2 指标的影响

洪 艳,张晋锋*

(荆门市中医医院 内分泌科,湖北 荆门 448000)

摘要:目的:探讨益气养阴汤治疗糖尿病肾病气阴两虚夹瘀证的疗效及对尿 KIM-1、IGF-1、IGF-2 指标的影响。方法:选取糖尿病肾病气阴两虚夹瘀证患者 82 例作为研究对象,按随机数表法分为观察组和对照组各 41 例。对照组在基础治疗上加用常规治疗药物还原型谷胱甘肽注射液进行治疗,观察组在对照组基础上给予益气养阴汤治疗。比较两组患者的疗效及血糖、胰岛素、肾功能、KIM-1、IGF-1、IGF-2 水平,并分析用药安全性。结果:治疗后,观察组总有效率为 90.24%,显著高于对照组(73.17%), $P < 0.05$;观察组血糖指标中 HbA1c、FPG、2hPG 水平均显著低于对照组($P < 0.05$);观察组胰岛素指标 FINS、HOMA-IR 水平低于对照组,HOMA- β 水平高于对照组(均 $P < 0.05$);观察组肾功能指标中 24 h 尿蛋白、尿 β 2-MG 水平低于对照组,肾小球滤过率高于对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者 KIM-1、IGF-1、IGF-2 水平均低于对照组($P < 0.05$);两组不良反应发生率分别为 7.32%、9.76%,无统计学差异($P > 0.05$)。结论:益气养阴汤治疗糖尿病肾病气阴两虚夹瘀证,对患者血糖、胰岛素功能及肾功能均具有改善作用,同时对机体 KIM-1、IGF-1、IGF-2 水平具有调节作用,疗效确切。

关键词:益气养阴汤;糖尿病肾病;气阴两虚夹瘀证;尿 KIM-1;IGF

中图分类号:R255.4 文献标识码:A 文章编号:1673-2197(2020)10-0162-04

DOI:10.11954/ytctyy.202010050

湿、泻火解毒,苦降以除热,干姜温中散寒、回阳通脉,半夏燥湿化痰、降逆止呕,二者配伍辛温开结以散其寒;佐以党参补中益气,健脾生津;使以大枣益气兼以补虚;全方共奏补脾益气、清热燥湿、泻火解毒之功。现代药理学研究显示,甘草、黄芩、黄连、干姜等具有抗炎、抗病毒、抗过敏、缓解疼痛、调节免疫机制等多种功效^[7]。本研究结果显示,治疗组临床治疗效果和中医证候积分减分率显著优于对照组($P < 0.05$),提示甘草泻心汤治疗艾滋病难治性口腔溃疡疗效确切。

口腔菌群与难治性口腔溃疡发病关系密切。口腔菌群处于动态平衡时,能够有效抵御外来细菌的侵袭,有效维持口腔微生态的稳定性。一旦口腔菌群失调,就会导致口腔微生态平衡破坏,导致口腔黏膜发生病理改变。链球菌、韦荣氏菌、奈瑟氏菌唾液菌群与口腔溃疡的发生关系密切^[8]。本研究显示,治疗后治疗组链球菌、韦荣氏菌水平显著提高($P < 0.05$),且显著高于对照组($P < 0.05$),提示甘草泻心汤能强化口腔菌群调节功能,改善口腔微生态。

综上所述,甘草泻心汤治疗艾滋病难治性口腔溃疡疗效显著,可能与其能够调节口腔菌群,改善微生态有关。

参考文献:

[1] 罗琳,罗文平,丁建辉,等. 醋酸地塞米松粘贴片联合清热降

火方对复发性口腔溃疡患者口腔菌群和细胞免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2018,27(24):2682-2685.

[2] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南(2011版)[J]. 中华临床感染病杂志,2011,4(6):321-330.

[3] 中华医学会. 临床诊疗指南-口腔医学分册[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:344.

[4] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 北京:中国医药科技出版社,2012:116-117.

[5] 蔺晓源,王瑾茜,胡国恒. 王行宽教授基于“虚、郁、热”治疗复发性口腔溃疡的临证思路[J]. 湖南中医药大学学报,2019,39(6):721-724.

[6] 孟鹏飞,马秀霞,丁雪,等. 甘草泻心汤对艾滋病复发性口腔溃疡脾胃湿热证患者的影响[J]. 中华中医药杂志,2019,34(8):3829-3831.

[7] 张保国,刘庆芳. 甘草泻心汤药理研究与临床应用[J]. 中成药,2014,36(5):1048-1050.

[8] 罗琳,罗文平,丁建辉,等. 醋酸地塞米松粘贴片联合清热降火方对复发性口腔溃疡患者口腔菌群和细胞免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2018,27(24):2682-2685.

(编辑:陈湧涛)

收稿日期:2020-01-06

作者简介:洪艳(1984-),女,硕士,湖北省荆门市中医医院主治医师,研究方向为中医治疗内分泌疾病。

通讯作者:张晋锋(1981-),男,湖北省荆门市中医医院副主任医师,研究方向为中医治疗内分泌疾病。E-mail:190366909@qq.com

糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN)又称为糖尿病性肾小球硬化症,是糖尿病慢性微血管并发症中最为严重的并发症。目前我国的糖尿病患者有20%~40%合并有糖尿病肾病,已成为终末期肾脏病的主要病因^[1-2]。DN病因主要包括遗传、肾脏血流动力学异常、血管活性物质代谢异常、高血压及高血糖造成的代谢异常五大因素,具体表现为水肿、高血压、蛋白尿、肾小球滤过率降低等,进而发展为肾衰竭毒症阶段,最终导致多系统损害,严重威胁患者的生命安全^[3]。有研究表明,IGF-1、IGF-2水平异常增高是导致DN的重要因素之一,而尿KIM-1属于急性肾小管损伤标记物,可有效反映肾脏的损伤情况^[4-5]。常规治疗中,多采用保守治疗,但效果欠佳。中医学将糖尿病肾病归于“消渴病肾病”范畴,认为其发病为饮食失调、情志失常、外感六淫所致,并以肾为中心,逐渐累及五脏六腑,发为气阴两虚、脉络瘀阻,故中医治疗糖尿病肾病气阴两虚夹瘀证时应采用活血通经、补气益肾的治则^[6]。近年来,荆门市中医医院结合以往经验,采用以黄芪、地龙、山药等制成的益气养阴汤对糖尿病肾病气阴两虚夹瘀证患者进行治疗,旨在探讨益气养阴汤治疗糖尿病肾病气阴两虚夹瘀证的疗效及对尿KIM-1、IGF-1、IGF-2水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2018年1月—2018年12月我院接诊的82例糖尿病肾病患者,均合并气阴两虚夹瘀证。按随机数字表法将其分为观察组和对照组各41例。其中观察组男29例、女12例,年龄(52.25±6.05)岁,体质指数(23.76±4.03),病程(76.31±18.06)个月;对照组男31例、女10例,年龄(51.97±6.11)岁,体质指数(23.95±4.01),病程(75.88±18.64)个月。两组基线资料无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准

①按照《2014年版中国糖尿病肾病防治专家共识》^[7],根据患者的疾病史、24h尿蛋白定量及蛋白排泄率进行确诊,患者属于糖尿病肾病微量白蛋白期,即Ⅲ期:尿微量白蛋白排泄率20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$,24h尿蛋白定量低于5g等;②经中医诊断符合《中药新药临床研究指导原则》中关于消渴病和气阴两虚夹瘀证的标准,气阴两虚即患者有倦怠乏力、气短懒言、五心烦热、渴不喜饮、溲赤便秘、舌质淡且显齿痕等症状,血瘀证即有胸胸闷痛、面色晦暗、肢体具有刺痛感、舌呈暗红、舌苔少苔或薄白等症状;③患者及家属均签署知情同意书^[8]。

1.3 排除标准

①糖尿病病程较短,肾功能在短时间内迅速恶化;②单纯出现蛋白尿伴血尿或者肾源性血尿;③患者处于哺乳期或妊娠期;④合并严重的心、脑血管疾病;⑤原发性心力衰竭、肾炎、肾衰竭等非糖尿病肾病引起的尿微量白蛋白增多的患者。

1.4 治疗方法

对照组患者在治疗前给予糖尿病健康宣教,实行饮食控

制,采取低盐低脂优质低蛋白糖尿病饮食餐,并给予口服药或应用胰岛素治疗。控制目标为:空腹血糖 $<7.2\text{mmol}/\text{L}$;餐后2h血糖 $<10\text{mmol}/\text{L}$;HbA1c $<7.0\%$;若合并高血压则给予盐酸贝那普利片进行降压治疗,血压控制在130/80mmHg,并控制稳定。

观察组在对照组治疗基础上采用益气养阴汤进行治疗,药方:桂枝6g,黄芪30g,地龙10g,山药30g,三七10g,枸杞15g,丹参15g,生地黄15g,当归15g,麦冬15g,葛根15g。用药期间,可根据具体症状进行加减用药,若阴虚内热严重,可增加黄柏和知母各15g;若发生盗汗,可增加麻黄根15g、浮小麦25g;若呈浮肿,则加泽兰、大腹皮各15g等。将处方药物1剂/d煎两次,直至药汁为150mL,将两煎混合,每日早晚餐后半小时服用,持续12周。

1.5 观察指标及疗效判定

治疗后,对两组患者的疗效按照《中药新药临床研究指导原则》的相关标准进行判定,分为显效、有效、无效^[7]。分别于治疗前后对患者血糖、胰岛素及肾功能进行测评,血糖测评指标主要为糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(2hPG),胰岛素检测指标为空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及 β 细胞胰岛素分泌功能(HOMA- β)水平,肾功能检测指标为24h尿蛋白、尿 β_2 微球蛋白(尿 β_2 -MG)及肾小球滤过率。所有患者分别于治疗前后抽取晨起空腹静脉血5mL、晨尿10mL,进行离心,取血清和尿标本的上清液待检测,均采用ELISA实验(试剂盒购于南京卡米洛生物工程有限公司),按操作要求对尿肾损伤分子-1(尿KIM-1)、尿中胰岛素生长因子-1(IGF-1)及尿中胰岛素生长因子-2(IGF-2)进行检测;观察记录两组患者治疗中及治疗后不良反应发生情况。

1.6 统计学分析

采用SPSS18.0软件包进行数据处理,计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,对于正态分布,组间比较使用独立样本 t 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较

经治疗,观察组患者总有效率为90.24%,显著高于对照组(73.17%), $P<0.05$ 。详见表1。

表1 两组患者疗效比较 [n(%)]

组别	例数(n)	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	41	20(48.78)	17(41.46)	4(9.76)	90.24
对照组	41	14(34.15)	16(39.02)	11(26.83)	73.17
χ^2 值					3.998
P 值					0.046

2.2 两组患者血糖水平比较

治疗后,观察组血糖指标HbA1c、FPG、2hPG水平均明显低于对照组($P<0.05$)。详见表2。

2.3 两组患者胰岛素功能比较

治疗后,观察组HOMA- β 水平高于对照组,FINS、HOMA-IR水平明显低于对照组($P<0.05$)。详见表3。

表2 两组患者血糖水平比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (n)	HbA1c(%)		FPG(mmol/L)		2hPG(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	41	9.65±0.72	6.09±0.36	10.62±1.16	5.71±1.02	17.62±3.05	8.92±0.74
对照组	41	9.93±0.74	7.04±0.51	10.75±1.09	7.56±1.25	16.94±3.31	9.79±1.25
t 值		1.736	9.744	0.523	7.342	0.967	3.835
P 值		0.086	0.000	0.602	0.000	0.336	0.000

表3 两组患者胰岛素功能比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (n)	FINS(miU/L)		HOMA-IR		HOMA-β(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	41	24.31±1.65	16.57±1.41	6.51±1.12	4.68±1.03	72.54±12.02	102.14±18.51
对照组	41	24.27±1.53	21.20±2.96	6.49±1.15	5.47±1.28	73.05±12.21	91.01±15.27
t 值		0.114	9.042	0.080	3.079	0.191	2.970
P 值		0.910	0.000	0.937	0.003	0.849	0.004

2.4 两组患者肾功能比较

治疗后,观察组肾小球滤过率高于对照组,24h尿蛋白、尿β2-MG水平均低于对照组($P < 0.05$)。详见表4。

2.5 两组患者KIM-1、IGF-1、IGF-2水平比较

治疗前,两组患者KIM-1、IGF-1、IGF-2水平差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者上述指标均显著降低,观察组均明显低于对照组($P < 0.05$)。详见表5。

表4 两组患者肾功能比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (n)	24h尿蛋白($g \cdot 24h^{-1}$)		尿β2-MG($\rho/mg \cdot L^{-1}$)		肾小球滤过率($v/mL \cdot min^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	41	1.51±0.51	0.64±0.19	26.49±2.84	6.58±0.54	32.08±9.21	86.08±11.54
对照组	41	1.50±0.54	1.03±0.27	26.55±2.79	13.01±1.05	31.94±9.18	75.03±10.46
t 值		0.086	7.564	0.097	34.870	0.069	4.543
P 值		0.932	0.000	0.923	0.000	0.945	0.000

表5 两组患者KIM-1、IGF-1、IGF-2水平比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (n)	KIM-1		IGF-1($\rho/\mu g \cdot L^{-1}$)		IGF-2($\rho/\mu g \cdot L^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	41	8.91±1.24	6.10±0.84	5.91±0.72	2.13±0.23	4.39±0.51	1.81±0.22
对照组	41	9.01±1.18	7.27±0.86	5.94±0.76	3.19±0.34	4.41±0.54	2.97±0.31
t 值		0.374	6.232	0.183	16.535	0.172	19.540
P 值		0.709	0.000	0.855	0.000	0.864	0.000

2.6 两组安全性比较

治疗期间,两组不良反应发生率分别为3/41(7.32%)、4/41(9.76%),无统计学差异($P > 0.05$),且两组患者症状均较轻微,无需给予特殊处理。

3 讨论

DN属于糖尿病微血管病变中最为严重的并发症,具有发病隐匿,慢性进行性发展等特点,其病理变化主要为肾小管、肾小球肥大,肾小球硬化,其基底膜增厚及系膜外基质发生堆积,最终导致肾衰竭,目前已成为导致终末期肾病的首要致病原因^[9]。目前,西医对于DN的治疗主要是通过药物对症状进行控制,以延缓疾病的发展,但有学者提出,西药治疗在改善胰岛功能、肾功能等方面效果仍然不佳,有待改善^[10-11]。

中医将DN归属于“消渴”“尿浊”“水肿”“关格”等范畴,《扁鹊心书》云:“消渴虽有上中下之分……盖肾为津液之原,脾为津液之本”,指出其病位在脾肾。病机以阴气两虚为发病关键,脉络瘀阻贯穿始终,具有本虚标实、虚实夹杂的特点,发病初期阴损气耗,肝肾阴虚,肾络郁结,进而发展迁延,阴阳双虚,伤脾肾;病至晚期,则肾阳衰败,浊毒内停,

进而亏损气血,五脏皆虚^[12],故治疗时宜以益气养阴活血为治疗原则,配合调整本证、脾肾双补。益气养阴汤是治疗气阴两虚、肾络瘀滞的经验方,方中以山药、黄芪为君药,其中山药甘平,有补脾益肺、补肾涩精之功;黄芪甘温,具有补气升阳、行滞通痹功效,正如《本草汇言》所言:“黄耆,补肺健脾,实卫敛汗,驱风运毒之药也。”两药相伍,益气健脾生津,固精补肾止漏,气阴兼顾^[13]。以枸杞、麦冬、三七、当归、葛根、丹参为臣药,其中枸杞可清热养阴、益气平肝;麦冬甘寒,有润肺清心、养阴生津之效;三七可活血散瘀、定痛止血;当归甘温,有补血活血、调经止痛之功;葛根能解肌退热、生津止渴;丹参具有活血调经、祛瘀止痛的功效^[14]。以桂枝、生地、地龙为佐药,其中桂枝如《本草备要》所言:“温经通脉,发汗解肌”,能温经通脉、化气助阳;生地能生津养阴;地龙可平喘、通络^[15]。诸药合用,活血化瘀、养阴益气。本研究通过给予糖尿病肾病气阴两虚夹瘀证患者益气养阴汤进行治疗,其疗效高达90.24%,患者血糖、胰岛素指标亦显著优于常规治疗方式的患者。经分析,在现代药理学中黄芪可对机体肾小球高滤过率、肾小球内具有缓解作用,而山药、当归可降低血糖,提高胰岛素敏感指数,三七可

改善肾脏病理变化,诸药连用,配伍合理,且阴阳兼顾,符合治疗消渴肾病的原则,利于病情控制。

相关研究表明, DN 的进程是由肾小球功能发生障碍所致,而尿 KIM-1 是具有高敏感性和高特异性的肾小管损伤诊断标志指标,在免疫应答的调节中也具有重要作用,该指标主要在受损的近曲小管上皮细胞中表达,内皮发生损伤时启动免疫应答,表达迅速上升,同时由于肾小管发生损伤后需借助上皮细胞中 KIM-1 吞噬受体而起到吞噬作用,故 KIM-1 也可对肾脏损伤、修复等产生快速反应,已作为检测早期肾损伤的标志物被广泛采用^[16]。IGF-1 及 IGF-2 均属于 IGFs 家族肽类激素,均参与到 DN 的发病及进展过程中^[17]。IGF-1 在血液中主要来源于肝脏,可通过对胰岛素、营养状况及生长激素等生物因素的调节而合成,同时该指标与胰岛素的结构具有高达 45% 的同源性,故具有胰岛素样活性,可对相应受体产生交叉反应,而肾脏属于生长激素 IGF-1 轴的靶器官,自身可产生 IGF-1, DN 患者胰岛素功能较低,血糖上升时,生长激素会因胰岛素拮抗作用而增加表达,从而导致 IGF-1 水平上升^[18]。IGF-2 的异常表达有分解肾内 IV 型胶原、影响迁移的作用,且对肾脏重构亦具有重要影响,该指标的水平异常升高与肾功能降低具有相关性^[19]。本研究中,采用益气养阴汤进行治疗的患者 KIM-1、IGF-1、IGF-2 水平均明显减低,且低于常规治疗患者,分析是由于黄芪配伍葛根、麦冬、丹参及当归等药物的作用,在药理学研究中,葛根、麦冬均有降低血糖、血红蛋白的作用,同时能降低胰岛素抵抗指数,增加敏感性,丹参、当归均可有效降低糖尿病肾病的尿蛋白,诸药连用,有效改善了 KIM-1、IGF-1、IGF-2 水平。本研究中,两组不良反应发生情况均较轻微,提示本研究所用药物安全性均较好,有利于长期用药。

综上所述,益气养阴汤治疗糖尿病肾病气阴两虚夹瘀证对患者血糖、胰岛素功能及肾功能均具有改善作用,同时对机体 KIM-1、IGF-1、IGF-2 水平具有调节作用,疗效确切。

参考文献:

- [1] 王永胜,杨丽霞,程涛,等. 糖尿病肾病的炎症致病机制与中药防治[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(2):200-207.
- [2] TU Q, LI Y, JIN J, et al. Curcumin alleviates diabetic nephropathy via inhibiting podocyte mesenchymal transdifferentiation and inducing autophagy in rats and MPC5 cells[J]. Pharm Biol,2019,57(1):778-786.
- [3] 李建平,张元丽,马艳华,等. 丹芪益肾方对糖尿病肾病气阴两虚夹瘀证患者血管内皮功能和尿胰岛素样生长因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(14):170-175.
- [4] GHASEMI H, EINOLLAHI B, KHEIRIPOUR N, et al. Protective effects of curcumin on diabetic nephropathy via attenuation of kidney injury molecule 1 (KIM-1) and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) expression and alleviation of oxidative stress in rats with type 1 diabetes[J]. Iran J Basic Med Sci,2019,22(4):376-383.
- [5] WANG L, WANG YH, ZHANG XH, et al. Effectiveness comparisons of traditional Chinese medicine on treating diabetic nephropathy proteinuria: A systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore),2019,98(43):e17495.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中国实用内科杂志,2018,38(4):292-344.
- [7] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:156-162,233-237,383-385.
- [8] 苏雁,李姗姗,张晓微,等. 津力达颗粒治疗对糖尿病肾病患者血清血管内皮生长因子和类胰岛素一号增长因子的影响[J]. 中国全科医学,2017,20(S3):377-379.
- [9] 杨柳,李爱平,张王宁,等. 黄芪及含黄芪经方在治疗肾病方面的药理作用及临床应用研究进展[J]. 中草药,2018,49(14):3419-3424.
- [10] 雷映红,陈辉,王帆,等. 真武汤加味对糖尿病肾病大鼠肾功能及其肾组织中 IGF-1 表达的影响[J]. 中医杂志,2018,59(20):1777-1782.
- [11] SEIBERT FS, SITZ M, PASSFALL J, et al. Prognostic Value of Urinary Calprotectin, NGAL and KIM-1 in Chronic Kidney Disease[J]. Kidney Blood Press Res,2018(4):1255-1262.
- [12] 于芳,李雅倩,党勇. 高糖环境下 HIF1 α -KIM1 信号通路对糖尿病肾病肾间质纤维化的影响[J]. 重庆医科大学学报,2017,42(12):1626-1630.
- [13] 白云,谢明映,黄波铃,等. 养生益肾汤对早期糖尿病肾病气阴两虚证的防治研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(2):169-174.
- [14] COLOMBO M, LOOKER HC, FARRAN B, et al. Serum kidney injury molecule 1 and β 2-microglobulin perform as well as larger biomarker panels for prediction of rapid decline in renal function in type 2 diabetes[J]. Diabetologia,2019,62(1):156-168.
- [15] 路菲菲,王元松,吕树泉,等. 三黄益肾胶囊对糖尿病肾病大鼠肾组织 IGF-1 表达的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2019,25(9):1218-1221,1240.
- [16] ainst diabetes-induced nephropathy in experimental animal: Role of KIM-1, NGAL, TGF- β 1, and collagen-1[J]. Ren Fail,2016,38(9):1483-1495.
- [17] 白宇,贺云,杨丽霞. 活血化痰类中药治疗糖尿病肾病机制的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(23):200-206.
- [18] 张雪辰,王镁. 中药药对治疗糖尿病肾病的药理作用及临床应用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(9):228-234.
- [19] 宇汶琴,陆智慧,李平. 益气养阴通络方治疗早期糖尿病肾病的临床研究[J]. 南京中医药大学学报,2017,33(1):101-103.

(编辑:陈湧涛)