

- 医院用药评价与分析, 2020, 20(2): 200-203.
- [5] 成玲, 孟根托娅, 梁俊国. 芪参益气滴丸对PCI术后患者心肌保护作用及不良心血管事件的防治[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(16): 78-84.
- [6] 中华中医药学会介入心脏病学专业委员会. 经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后胸痛中医诊疗专家共识[J]. 中医杂志, 2014, 55(13): 1167-1170.
- [7] 邹旭, 邓铁涛. 冠状动脉血管成形术后再狭窄的中医证候初探[J]. 广州中医药大学学报, 2001, 18(4): 294-294.
- [8] 聂志敏, 刘中勇, 于长振. 益气活血通脉颗粒治疗稳定性心绞痛临床疗效观察[J]. 中医临床研究, 2019, 11(6): 36-38.
- [9] 颜红兵. 临床冠心病诊断与治疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 17-55.
- [10] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(5): 382-400.
- [11] 郑筱萸. 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: 1-300.
- [12] 世界中医药学会联合会介入心脏病专业委员会. 经皮冠状动脉介入治疗围手术期心肌损伤中医诊疗专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(4): 389-393.
- [13] 周青, 吴校林, 润琦. hs-CRP/ALB对急性STEMI急诊PCI术后发生主要不良心血管事件的预测价值[J]. 山东医药, 2020, 60(7): 21-25.
- [14] 王琥, 汤建民. 替格瑞洛对经皮冠状动脉介入术后患者炎症因子的影响[J]. 慢性病学杂志, 2019, 20(7): 984-986, 990.
- [15] 葛牧亚, 睦红强, 洪迪迪, 等. 替格瑞洛对冠心病患者PCI术后凝血功能、氧化应激及炎症反应的影响[J]. 中国老年保健医学, 2019, 17(5): 54-56.

【责任编辑：陈建宏】

## 滋脾益肾汤对老年糖尿病肾病疗效及外周血NOD样受体蛋白3炎性小体和血管内皮生长因子的影响

张文吉, 赵瑛瑛, 张宛哲, 刘丁  
(郑州大学第二附属医院, 河南郑州 450014)

**摘要:**【目的】研究滋脾益肾汤对老年糖尿病肾病疗效及外周血NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎性小体和血管内皮生长因子(VEGF)水平的影响。【方法】将112例老年糖尿病肾病气阴两虚兼血瘀证患者随机分为研究组和对照组, 每组各56例。2组患者均给予降压、调脂、降糖、纠正电解质紊乱、应用肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂和补充优质蛋白质等基础治疗, 在此基础上, 研究组给予口服滋脾益肾汤治疗, 疗程为3个月。观察2组患者治疗前后糖代谢指标、肾功能指标、血液流变学指标及血清NLRP3、VEGF水平的变化情况, 评价2组患者的中医证候疗效及安全性。【结果】(1)中医证候疗效方面: 治疗3个月后, 研究组的总有效率为89.3%(50/56), 对照组为75.0%(42/56), 组间比较, 研究组的中医证候疗效明显优于对照组( $P < 0.05$ )。(2)糖代谢指标方面: 治疗后, 2组患者的空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)水平均较治疗前降低( $P < 0.05$ ), 且研究组的降低作用均明显优于对照组( $P < 0.05$ )。(3)肾功能指标方面: 治疗后, 2组患者的肌酐、尿素氮、24h尿蛋白量均较治疗前明显改善( $P < 0.05$ ), 且研究组的改善作用均明显优于对照组( $P < 0.05$ )。(4)血液流变学指标方面: 治疗后, 2组患者的全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度均较治疗前明显改善( $P < 0.05$ ), 且研究组的改善作用均明显优于对照组( $P < 0.05$ )。(5)血清NLRP3、VEGF水平方面: 治疗后, 2组患者血清NLRP3、VEGF水平均较治疗前明显下降( $P < 0.05$ ), 且研究组的下降作用均明显优于对照组( $P < 0.05$ )。(6)安全性方面: 治

收稿日期: 2021-02-03

作者简介: 张文吉(1976-), 女, 副主任医师; E-mail: tx5872aoyu080@163.com

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81473268)

疗期间, 2组患者均未发生严重不良反应, 也均无严重胃肠道不适及过敏反应等情况发生。【结论】滋脾益肾汤治疗老年糖尿病肾病气阴两虚兼血瘀证患者疗效确切, 能够有效降低患者FBG、2hPG、HbA1c水平, 改善肾功能, 减少24 h尿蛋白量, 降低血黏度和体内NLRP3、VEGF水平。

**关键词:** 滋脾益肾汤; 老年糖尿病肾病; 气阴两虚兼血瘀证; NOD样受体蛋白3(NLRP3); 血管内皮生长因子(VEGF)

中图分类号: R259.872

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)11-2329-07

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.11.006

## Curative Effect of *Zicui Yishen* Decoction on Senile Diabetic Nephropathy and Its Effect on NOD-like Receptor Protein 3 Inflammasome and Vascular Endothelial Growth Factor

ZHANG Wen-Ji, ZHAO Ying-Ying, ZHANG Wan-Zhe, LIU Ding

(The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014 Henan, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of *Zicui Yishen* Decoction for the treatment of senile diabetic nephropathy and to observe its effect on the peripheral blood level of NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome and vascular endothelial growth factor (VEGF). **Methods** A total of 112 cases of senile diabetic nephropathy differentiated as the syndrome of deficiency of both *qi* and *yin* complicated with blood stasis were randomly divided into the study group and the control group, 56 cases in each group. Both groups of patients were given fundamental treatment such as lowering blood pressure, regulating blood lipid, lowering glucose, correcting electrolyte disorder, applying renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitor and supplementing high-quality protein. And additionally, the study group was given oral use of *Zicui Yishen* Decoction, a herbal compound prescription mainly with the actions of activating spleen and nourishing kidney. The course of treatment lasted 3 months. The changes of glucose metabolism indexes, renal function indexes, hemorheology indexes, and serum NLRP3 and VEGF levels in the two groups were observed before and after treatment, and the efficacy for traditional Chinese medicine (TCM) syndrome and the clinical safety in the two groups were also evaluated. **Results** (1) The efficacy for TCM syndromes: after 3 months of treatment, the total effective rate of the study group was 89.3% (50/56), and that of the control group was 75.0% (42/56). The intergroup comparison showed that the efficacy for TCM syndromes in the study group was significantly superior to that in the control group ( $P < 0.05$ ). (2) Glucose metabolism indexes: after treatment, the levels of fasting blood glucose (FBG), 2-hour postprandial blood glucose (2hPG) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) in the two groups were lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the lowering effects in the study group were significantly superior to those in the control group ( $P < 0.05$ ). (3) Renal function indexes: after treatment, the serum creatinine, blood urea nitrogen and 24-hour urinary protein levels in the two groups were significantly improved compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the improvement in the study group was significantly superior to that in the control group ( $P < 0.05$ ). (4) Hemorheological indicators: after treatment, whole blood high-shear viscosity, whole blood low-shear viscosity and plasma viscosity in the two groups were significantly improved compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the improvement in the study group was significantly superior to that in the control group ( $P < 0.05$ ). (5) Serum NLRP3 and VEGF levels: after treatment, serum NLRP3 and VEGF levels in the two groups were significantly decreased compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the lowering effect in the study group was significantly superior to that in the control group ( $P < 0.05$ ). (6) Clinical safety: during the treatment, no severe adverse reactions occurred in the patients of the two groups, neither severe gastrointestinal discomforts or allergy occurred in the patients of the two groups. **Conclusion** *Zicui Yishen* Decoction has certain effect in treating senile diabetic nephropathy with the syndrome of deficiency of both *qi* and *yin* complicated with

blood stasis. It can effectively reduce the levels of FBG, 2hPG and HbA1c, improve renal function, reduce 24-hour urinary protein volume, and decrease blood viscosity and NLRP3 and VEGF levels.

**Keywords:** *Zicui Yishen* Decoction; senile diabetic nephropathy; syndrome of deficiency of both *qi* and *yin* complicated with blood stasis; NOD-like receptor protein 3 (NLRP3); vascular endothelial growth factor (VEGF)

糖尿病肾病是糖尿病微血管病变导致的肾脏小血管内皮细胞损伤、基膜增厚、血黏度增高、红细胞聚集、血小板黏附和聚集、微血栓形成或微血管闭塞<sup>[1]</sup>,主要病理表现为肾实质及肾间质纤维化,最终导致终末期肾病<sup>[2]</sup>。糖尿病肾病发病隐匿,故在老年患者中发病率较高,已成为糖尿病患者死亡的主要原因之一<sup>[3]</sup>。现阶段治疗糖尿病肾病方法有限,研究显示,中医药在治疗糖尿病肾病方面有一定疗效<sup>[4-6]</sup>。大多数学者认为,糖尿病肾病患者主要表现为气阴两虚、血脉瘀滞。而滋脾益肾汤有益气养阴、滋肾健脾、活血通络的作用,可用来治疗老年糖尿病肾病。NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎性小体介导体内炎症反应及调控细胞凋亡。有研究<sup>[7-8]</sup>显示,NLRP3炎性小体引起的炎症反应是糖尿病肾病患者肾组织损伤的重要原因。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)能够促进血管内皮细胞增生<sup>[9]</sup>,在糖尿病肾病患者中,VEGF水平增高,可使血管增生,血管通透性增加,从而使蛋白尿增加,进而加重病情进展<sup>[10]</sup>。本研究旨在探讨滋脾益肾汤对老年糖尿病肾病患者的疗效及外周血NLRP3炎性小体和VEGF的影响,从而为老年糖尿病肾病的中医临床诊疗工作提供指导,现将研究结果报道如下。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象及分组** 选取2019年9月至2020年10月期间郑州大学第二附属医院接诊的112例老年糖尿病肾病气阴两虚兼血瘀证患者为研究对象。采用随机数字表将患者随机分为研究组和对照组,每组各56例。本研究已获郑州大学第二附属医院伦理委员会的审核批准,同时所有患者及家属均对研究方案知情并签署知情同意书。

### 1.2 病例选择标准

**1.2.1 诊断标准** 糖尿病肾病诊断标准:参照2012年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南<sup>[11]</sup>。

中医辨证标准:参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[12]</sup>,中医证型属气阴两虚兼血瘀证。

**1.2.2 纳入标准** ①符合上述糖尿病肾病诊断标准;②年龄在60岁及以上;③中医证型为气阴两虚兼血瘀证;④本人及家属均愿意参加本研究,并签署知情同意书的患者。

**1.2.3 排除标准** ①非糖尿病(其他原因)引起的肾脏功能损伤患者;②合并有严重的肝功能损伤、心功能不全及恶性肿瘤等疾病患者;③治疗前1个月服用过其他治疗糖尿病肾病的中药或者中成药的患者;④患有严重的精神疾病,存在沟通困难的患者;⑤依从性差,不配合治疗,或自行加用其他治疗措施,从而影响疗效判定的患者。

**1.3 治疗方法** 2组患者均给予降压、调脂、纠正电解质紊乱、应用肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂、补充优质蛋白质等基础治疗。同时,2组患者均给予口服降糖药或胰岛素治疗,使空腹血糖(FBG) < 7.0 mmol/L,餐后2 h血糖(2hPG) < 10.0 mmol/L。在此基础上,研究组给予口服滋脾益肾汤治疗。方药组成:生黄芪30 g,芡实30 g,土茯苓30 g,葛根20 g,生地黄15 g,山茱萸15 g,山药15 g,玄参15 g,苍术15 g,泽泻15 g,红花6 g。上述中药均由郑州大学第二附属医院中药房提供和统一煎煮(每剂中药煎煮后分装为2袋,每袋100 mL)。每天2次,每次1袋,于餐后0.5 h服用,连续服用3个月。

### 1.4 观察指标及疗效评价标准

**1.4.1 中医证候疗效评价** 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[12]</sup>,根据治疗前后中医证候积分的变化情况评价疗效。采用尼莫地平法:疗效指数=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%。疗效评价标准:显效:临床症状明显好转,疗效指数≥70%;有效:临床症状有所减轻,30%≤疗效指数<70%;无效:临床症状无减轻甚至较前加重,疗效指数<30%。总有效率=(显效例

数+有效例数)/总病例数×100%。

1.4.2 糖代谢指标 使用罗氏活力血糖仪及配套试纸测定患者FBG和2hPG水平。分别于治疗前和治疗后,在清晨空腹状态下,采用EDTA抗凝管,抽取3 mL外周静脉血,以3 000 r/min离心10 min,取上层血清置于-20℃下保存待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测糖化血红蛋白(HbA1c),ELISA分析仪由江苏奥迪康医学科技股份有限公司提供,严格按照说明书操作。观察2组患者治疗前后FBG、2hPG和HbA1c的变化情况。

1.4.3 肾功能指标 分别于治疗前和治疗后,在清晨空腹状态下,采用EDTA抗凝管,抽取3 mL外周静脉血,以3 000 r/min离心10 min,取上层血清置于-20℃下保存待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测肌酐、尿素氮水平,检测仪器为山东博科再生医学有限公司生产的全自动生化分析仪,严格按照说明书操作。同时,于治疗前和治疗后,收集24 h尿液,使用上海信帆生物有限公司生产的尿蛋白定量检测试剂盒检测24 h尿蛋白,严格按照说明书操作。观察2组患者治疗前后肌酐、尿素氮和24 h尿蛋白水平的变化情况。

1.4.4 血液流变学指标 分别于治疗前和治疗后,在清晨空腹状态下,采用EDTA抗凝管,抽取3 mL外周静脉血,室温放置待测。应用山东淄博恒拓分析仪器有限公司生产的HT-100+自动血流变分析仪检测患者的全血高切黏度、全血低切黏度及血浆黏度等血液流变学指标,严格按照说明书操作。观察2组患者治疗前后全血高切黏度、全血低切黏度及血浆黏度的变化情况。

1.4.5 血清NLRP3、VEGF水平 分别于治疗前和治疗后,在清晨空腹状态下,采用EDTA抗凝管,抽取3 mL外周静脉血,以3 000 r/min离心10 min,取上层血清置于-20℃下保存待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中NLRP3、VEGF水平,试剂盒取自上海仁捷生物有限公司,严格按照说明书操作。观察2组患者治疗前后血清NLRP3、VEGF水平的变化情况。

1.4.6 安全性指标 治疗过程中,观察2组患者不良反应发生情况,评价2组用药的安全性。

1.5 统计方法 采用SPSS 18.0统计软件进行数据的统计分析。计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间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;计数资料用率或构成比表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2组患者基线资料比较 对照组56例患者中,男28例,女28例;平均年龄为(62.65±8.11)岁;平均糖尿病病程为(11.02±2.35)年;平均FBG值为(8.11±1.09) mmol/L。研究组56例患者中,男26例,女30例;平均年龄为(61.97±8.02)岁;平均糖尿病病程为(10.98±3.05)年;平均FBG值为(8.07±1.21) mmol/L。2组患者的性别、年龄、病程和平均FBG值等基线资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

2.2 2组患者中医证候疗效比较 表1结果显示:治疗3个月后,研究组的总有效率为89.3%(50/56),对照组为75.0%(42/56),组间比较,研究组的中医证候疗效明显优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表1 2组老年糖尿病肾病患者中医证候疗效比较  
Table 1 Comparison of efficacy for TCM syndromes between the two groups of patients with senile diabetic nephropathy

组别	例数(例)	[例(%)]			总有效
		显效	有效	无效	
对照组	56	18(32.1)	24(42.9)	14(25.0)	42(75.0)
研究组	56	23(41.1)	27(28.2)	6(10.7)	50(89.3) <sup>①</sup>
$\chi^2$ 值					3.895
$P$ 值					0.048

① $P < 0.05$ , 与对照组比较

2.3 2组患者治疗前后FBG、2hPG、HbA1c水平比较 表2结果显示:治疗前,2组患者的FBG、2hPG、HbA1c水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,2组患者的FBG、2hPG、HbA1c水平均较治疗前降低( $P < 0.05$ ),且研究组的降低作用均明显优于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

2.4 2组患者治疗前后肾功能指标比较 表3结果显示:治疗前,2组患者的肌酐、尿素氮和24 h尿蛋白等肾功能指标比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,2组患者的肌酐、尿素氮、24 h尿蛋白量等肾功能指标均较治疗前明显改善( $P < 0.05$ ),且研究组的改善作用均明显优于对照

表 2 2 组老年糖尿病肾病患者治疗前后空腹血糖 (FBG)、餐后 2 h 血糖 (2hPG)、糖化血红蛋白 (HbA1c) 比较

Table 2 Comparison of FBG, 2hPG and HbA1c between the two groups of patients with senile diabetic nephropathy before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数(例)	FBG(mmol·L <sup>-1</sup> )		2hPG(mmol·L <sup>-1</sup> )		HbA1c(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	56	8.05 ± 0.73	5.95 ± 0.61 <sup>①</sup>	11.51 ± 1.21	8.67 ± 0.79 <sup>①</sup>	7.21 ± 1.24	6.58 ± 0.98 <sup>①</sup>
研究组	56	8.11 ± 0.64	5.70 ± 0.52 <sup>①②</sup>	11.62 ± 1.30	8.38 ± 0.51 <sup>①②</sup>	7.19 ± 1.32	6.23 ± 0.74 <sup>①②</sup>

①P < 0.05, 与治疗前比较; ②P < 0.05, 与对照组治疗后比较

表 3 2 组老年糖尿病肾病患者治疗前后肾功能指标比较

Table 3 Comparison of renal function indexes between the two groups of patients with senile diabetic nephropathy before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数(例)	肌酐(μmol·L <sup>-1</sup> )		尿素氮(mmol·L <sup>-1</sup> )		24 h 尿蛋白(mg·24h <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	56	86.54 ± 25.76	75.32 ± 19.54 <sup>①</sup>	8.71 ± 2.51	7.52 ± 1.73 <sup>①</sup>	263.15 ± 79.24	182.54 ± 37.65 <sup>①</sup>
研究组	56	85.49 ± 27.43	68.02 ± 18.25 <sup>①②</sup>	8.64 ± 2.32	6.37 ± 1.88 <sup>①②</sup>	275.32 ± 68.82	155.62 ± 38.43 <sup>①②</sup>

①P < 0.05, 与治疗前比较; ②P < 0.05, 与对照组治疗后比较

组, 差异均有统计学意义(P < 0.05)。

2.5 2 组患者治疗前后血液流变学指标比较 表 4 结果显示: 治疗前, 2 组患者的全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度比较, 差异均无统计学意义(P > 0.05)。治疗后, 2 组患者的全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度均较治疗前明显改善(P < 0.05), 且研究组的改善作用均明显优于对照组, 差异均有统计学意义(P < 0.05)。

2.6 2 组患者治疗前后血清 NLRP3、VEGF 水平比较 表 5 结果显示: 治疗前, 2 组患者血清 NLRP3、VEGF 水平比较, 差异均无统计学意义(P > 0.05)。治疗后, 2 组患者血清 NLRP3、VEGF 水平均较治疗前明显下降(P < 0.05), 且研究组的下降作用均明显优于对照组, 差异均有统计学意义(P < 0.05)。

2.7 安全性评价 治疗期间, 2 组患者均未发生

表 4 2 组老年糖尿病肾病患者治疗前后血液流变学指标比较

Table 4 Comparison of hemorheology indexes between the two groups of patients with senile diabetic nephropathy before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ , mPa·s)

组别	例数(例)	全血高切黏度		全血低切黏度		血浆黏度	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	56	4.65 ± 0.48	4.27 ± 0.38 <sup>①</sup>	13.41 ± 1.84	12.65 ± 1.54 <sup>①</sup>	2.34 ± 0.58	2.11 ± 0.46 <sup>①</sup>
研究组	56	4.57 ± 0.56	4.11 ± 0.32 <sup>①②</sup>	13.33 ± 1.95	11.32 ± 1.47 <sup>①②</sup>	2.39 ± 0.47	1.94 ± 0.39 <sup>①②</sup>

①P < 0.05, 与治疗前比较; ②P < 0.05, 与对照组治疗后比较

表 5 2 组老年糖尿病肾病患者治疗前后血清 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3)、血管内皮生长因子 (VEGF) 水平比较

Table 5 Comparison of serum NLRP3 and VEGF levels between the two groups of patients with senile diabetic nephropathy before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ , pg·mL<sup>-1</sup>)

组别	例数(例)	NLRP3		VEGF	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	56	1.08 ± 0.33	0.96 ± 0.25 <sup>①</sup>	276.54 ± 34.2	156.33 ± 17.1 <sup>①</sup>
研究组	56	1.06 ± 0.29	0.87 ± 0.18 <sup>①②</sup>	267.62 ± 31.8	109.92 ± 16.8 <sup>①②</sup>

①P < 0.05, 与治疗前比较; ②P < 0.05, 与对照组治疗后比较

严重不良反应,也均无严重胃肠道不适及过敏反应等情况发生,安全性较好。

### 3 讨论

糖尿病肾病发病隐匿,是导致终末期肾病的主要原因之一<sup>[13]</sup>。其主要病理改变为肾间质纤维化,根本原因是肾小管间质的无菌性炎症。研究显示,NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎性小体基因表达增加参与了糖尿病肾病的发生发展<sup>[14]</sup>。糖尿病肾病患者因肾脏丢失蛋白过多,使体内与胆固醇合成的蛋白减少,从而使游离胆固醇增高,体内胆固醇增高会激活体内NLRP3炎性小体,从而加重机体内炎症反应<sup>[15]</sup>。同时,高糖也可激活NLRP3炎性小体,促进体内炎症因子产生,使炎症因子聚集在肾间质,长期引起肾间质纤维化<sup>[16]</sup>。糖尿病肾病患者肾脏局部炎症反应引起肾脏成纤维细胞分泌炎症因子增加并使肾小管上皮细胞分泌促炎因子,同时,成纤维细胞和上皮细胞还能分泌趋化因子,使单核-巨噬细胞和T细胞聚集在肾间质,并分泌一系列炎症因子。这些炎症因子引起级联反应,使成纤维细胞分泌血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素8(IL-8)等因子,导致上皮细胞增生、细胞外基质积聚。同时,高糖也会使肾脏足细胞VEGF表达增加,使血管通透性增加,蛋白尿增多<sup>[17]</sup>。

现阶段糖尿病肾病的治疗常采用降糖药、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂、调脂、降压等基础治疗<sup>[18]</sup>,尚无十分有效的治疗方案,而中药治疗糖尿病肾病有一定的效果。糖尿病病在中医学中又名“消渴症”,糖尿病肾病继发于消渴症,故又名“消渴病肾病”<sup>[19]</sup>。糖尿病肾病主要是因为阴虚燥热,津液亏虚,使气阴两虚,阴阳俱损,脾不固肾,精微渗漏,故常用益气养阴药物治疗;同时,气为血之帅,气滞则血瘀,故常用活血化瘀药物辅之。

滋脾益肾汤中,黄芪补气升阳、固表止汗、利水消肿,芡实补脾祛湿、益肾固精,土茯苓清热解毒、利水渗湿、消肿止痛,葛根升阳止泻,生地黄滋阴润燥、凉血止血,山茱萸补肝益肾、收涩固脱,山药益气健脾、补肾益精,玄参清热凉血、滋阴解毒,泽泻利水渗湿、化浊降脂,红花活血通经、化瘀止痛。诸药合用,共奏滋阴润

燥、益气补阳、健脾益肾、活血通络之功效。现代药理研究显示,黄芪中有效成分具有抗氧化、调节免疫、降糖等作用<sup>[20]</sup>;同时,黄芪还可改善糖尿病肾病的足细胞损伤,以减缓糖尿病肾病的进展<sup>[21]</sup>。土茯苓有调节机体免疫、降低血糖的作用<sup>[22]</sup>。中药治疗糖尿病肾病机制复杂,研究其有效成分非常困难,但因其治疗糖尿病肾病的毒性小,不易产生耐药性,并可从多个环节发挥治疗作用,故有较好的应用前景。

本研究结果显示,应用滋脾益肾汤治疗后,研究组患者的FBG、2hPG、HbA1c水平均较对照组明显下降,这可能与方中的黄芪、土茯苓等中药有较好的降血糖作用有关;同时,经滋脾益肾汤治疗后,研究组患者的肾功能及24h尿蛋白均较对照组明显好转,这可能与方中的生地黄、山茱萸、山药等中药有较好的益肾固精作用,以及黄芪有较好的改善足细胞损伤、减少尿蛋白作用等有关。肾功能损伤患者常因低蛋白血症,导致与凝血因子结合的蛋白减少,凝血功能异常,导致血液黏度增高,低蛋白血症导致的血脂紊乱也可导致动脉粥样硬化,血液流变学异常。本研究中,应用滋脾益肾汤治疗后,研究组患者的血液流变学指标均较对照组明显降低,可能与方中玄参、红花的凉血活血和泽泻的降脂作用等有关。而研究组患者的NLRP3、VEGF水平较对照组明显降低,可能与方中的黄芪、土茯苓等能调节免疫、减轻炎症反应有关。此外,应用滋脾益肾汤治疗后,研究组的中医证候疗效明显优于对照组,可能与方中的中药成分协同作用,共同发挥补气养阴、活血化瘀作用,调节机体内环境,减轻肾组织炎症有关。而应用滋脾益肾汤治疗后患者均无严重不良反应,说明安全性较好。

综上所述,滋脾益肾汤治疗老年糖尿病肾病气阴两虚兼血瘀证患者疗效确切,能够有效降低患者FBG、2hPG、HbA1c水平,改善肾功能,减少24h尿蛋白量,降低血液黏度和体内NLRP3、VEGF水平,值得临床上进一步推广应用。

### 参考文献:

- [1] 郭卫. 糖尿病微血管病变及治疗药物的研究进展[J]. 实用糖尿病杂志, 2018, 14(1): 72-76.
- [2] CARAMORIM LA, ROSSING P, MAUER M. Diabetic nephropathy [J]. Endocrinology (Sixth Edition), 2010, 2010: 999-1030.

- [3] 中国微循环学会糖尿病与微循环专业委员会, 孙子林. 基层糖尿病微血管病变筛查与防治专家共识[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2018, 10(2): 17-25.
- [4] 杨浠. 六味地黄丸治疗糖尿病肾病的机理研究进展[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(4): 22.
- [5] 徐喆, 赵凯, 李志军. 冬虫夏草对糖尿病肾病大鼠肾小管细胞中AMPK/mTOR信号传导途径的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(3): 1-5.
- [6] 林雨, 武曦嵩, 李平. 中医辨证治疗糖尿病肾病的回顾性队列研究[A]//中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会2018年学术年会论文摘要汇编[C]. 中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会, 2018.
- [7] 朱艳, 梁子辉, 任韞卓, 等. NLRP3炎症小体介导的炎症反应参与糖尿病导致的肾损伤和脂代谢异常[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(1): 53-58.
- [8] LUPING Z, WEI H, YOUHUA X, et al. Sweet taste receptors mediated ROS- NLRP3 inflammasome signaling activation: implications for diabetic nephropathy [J]. J Diabetes Res, 2018, 2018: 1-15.
- [9] STEVENS M, OLTEAN S. Modulation of VEGF-A alternative splicing as a novel treatment in chronic kidney disease [J]. Genes, 2018, 9(2): 98-105.
- [10] 沈宁阳, 郭红伟, 赵萍. 血清IGF-1、VEGF、MCP-1水平与老年糖尿病肾病患者肾微血管病变的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(6): 58-61.
- [11] KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease [J]. Kidney Int Suppl, 2013, 3: 1-150.
- [12] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 233.
- [13] JANG Y J, CHOY Y S, NAM C M, et al. The effect of continuity of care on the incidence of end-stage renal disease in patients with newly detected type 2 diabetic nephropathy: a retrospective cohort study [J]. BMC Nephrol, 2018, 19(1): 127.
- [14] HAN Y, XU X, TANG C, et al. Reactive oxygen species promote tubular injury in diabetic nephropathy: the role of the mitochondrial ros- txnip- nlrp3 biological axis [J]. Redox Biology, 2018, 16: 32-46.
- [15] CASTRO-ALVES V C, SHIGA T M, DO-NASCIMENTO J R O. Polysaccharides from chayote enhance lipid efflux and regulate NLRP3 inflammasome priming in macrophage-like THP-1 cells exposed to cholesterol crystals [J]. Int J Biol Macromol, 2019, 127: 502-510.
- [16] 洪宝建, 苏丽韞, 朱月霞, 等. NLRP3炎症小体在糖尿病肾病肾间质炎症反应中的作用[J]. 中华全科医学, 2017, 15(1): 72-75.
- [17] ONIONS K L, GAMEZ M, BUCKNER N R, et al. VEGFC reduces glomerular albumin permeability and protects against alterations in VEGF receptor expression in diabetic nephropathy [J]. Diabetes, 2019, 68(1): 172-187.
- [18] UMANATH K, LEWIS J B. Update on diabetic nephropathy: core curriculum 2018 [J]. Am J Kidney Dis, 2018, 71(6): 884-895.
- [19] 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.
- [20] 段炼, 李会军, 闻晓东, 等. 黄芪治疗糖尿病研究进展[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(7): 776-781.
- [21] LI Z, DENG W, CAO A, et al. Huangqi decoction inhibits hyperglycemia-induced podocyte apoptosis by down-regulated Nox4/p53/Bax signaling in vitro and in vivo [J]. Am J Transl Res, 2019, 11(5): 3195-3212.
- [22] XIA J, ZHANG L, ZHANG X, et al. Effect of large dosage of Fuling on urinary protein of diabetic nephropathy: a protocol of systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. Medicine(Baltimore), 2020, 99(40): e22377.

【责任编辑: 陈建宏】