

补肾泄浊方治疗糖尿病肾病血管内皮功能损伤保护作用研究

魏晓颖

(河南省商丘市第一人民医院肾病风湿科 商丘 476000)

摘要:目的:探究补肾泄浊方治疗糖尿病肾病(DN)对血管内皮功能损伤的保护作用。方法:选取 2018 年 1 月至 2019 年 3 月收治的 DN 患者 80 例为研究对象,随机分为观察组和对照组,每组 40 例。两组均予常规治疗,观察组同时加用补肾泄浊方治疗,持续治疗 12 周后比较两组中医症候积分、血管内皮功能、氧化应激状态、肾功能及肾损伤情况。结果:治疗后,观察组症状积分、舌脉积分、总积分均低于对照组($P<0.05$);治疗后,观察组内皮素-1(ET-1)、凝血酶调节蛋白(TM)、血管内皮生长因子(VEGF)水平均低于对照组($P<0.05$);治疗后,观察组超氧化物歧化酶(SOD)、一氧化氮(NO)水平均高于对照组,丙二醛(MDA)水平低于对照组($P<0.05$);治疗后,观察组尿素氮(BUN)、血清肌酐(SCr)、足细胞标记蛋白(PCX)含量均低于对照组。结论:补肾泄浊方联合西药治疗 DN 疗效确切,能保护患者的血管内皮功能,缓解机体氧化损伤,减轻肾损伤。

关键词:糖尿病肾病;补肾泄浊方;血管内皮功能;氧化应激状态

中图分类号:R587.2

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2022.06.006

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)是糖尿病患者最常见的微血管并发症之一,也是糖尿病致死的重要原因。研究认为, DN 是由糖尿病患者的肾脏微血管长期处于高血糖及代谢紊乱状态,血管内皮功能改变,导致肾功能异常所致^[1-2]。DN 的西医治疗手段主要包括控制基础疾病、血液透析等,虽在减缓病情进展方面有一定作用,但整体疗效欠佳。中医学源远流长,在控糖、护肾方面经验丰富,对于 DN 治疗具有重要的参考意义。近年来,不少研究证明,补肾泄浊方在 DN 治疗方面应用效果良好。本研究观察补肾泄浊方对 DN 患者血管内皮功能的保护作用,进一步探究其作用机制,以期对 DN 临床治疗提供参考。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取医院 2018 年 1 月至 2019 年 3 月收治的糖尿病肾病患者 80 例为研究对象。纳入标准:符合中华医学会关于 DN 的诊断标准^[3];中医症候符合《糖尿病肾病证候量表》中 DN 分期 III~IV 期患者主要 10 项症候,包括面足浮肿、怕热汗出或有盗汗、五心烦热、咽干口渴、全身困倦、少气懒言、口舌紫暗或瘀斑、舌下络脉色紫怒张、舌胖苔白、脉细

无力^[4];病因为 2 型糖尿病且 DN 分期 III~IV 期;糖尿病病史 5~15 年;自愿配合本研究。排除标准:血糖控制不佳;其他肾脏疾病或代谢性、系统性疾病;其他原因导致的肾病;需进行血液透析;合并严重感染或其他严重的糖尿病并发症;妊娠期、哺乳期;肿瘤、精神障碍等;无法正常沟通交流;存在用药禁忌。将符合上述标准的 80 例研究对象随机分为观察组和对照组,各 40 例。观察组男 23 例,女 17 例;平均年龄(56.47 ± 4.38)岁;平均糖尿病病程(9.96 ± 2.57)年;DN 分期:III 期 22 例,IV 期 18 例。对照组男 20 例,女 20 例;平均年龄(57.68 ± 4.67)岁;平均糖尿病病程(9.26 ± 2.61)年;DN 分期:III 期 19 例,IV 期 21 例。两组性别、年龄、糖尿病病程、DN 分期等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 治疗方法 两组均予以常规治疗,包括根据血糖、血压水平予以二甲双胍口服或胰岛素皮下注射,硝苯地平、卡托普利等降压药口服治疗,定时监测血糖、饮食治疗(蛋白质摄入控制在 0.8 g/kg ,食盐摄入量控制在 3 g/d)、运动治疗(30 min/次 、 3 次/周)。观察组同时加用补肾泄浊汤方治疗。补肾泄浊方组

成：墨早莲、女贞子、泽泻、倒扣草、土茯苓、土大黄、赤小豆各 10 g，猪苓 15 g，泽兰、火麻仁各 20 g，黄芪、益母草、冬瓜皮、蒲公英、苈麻根各 30 g。随症加减，每日 1 剂，早晚用水煎服。两组持续治疗 12 周。治疗期间，指导所有患者进行低盐、低脂、优质蛋白的糖尿病饮食，适当运动，保证良好的生活习惯。

1.3 观察指标 (1)参照《糖尿病肾病证候量表》中 DN 分期Ⅲ~Ⅳ期患者主要 10 项症候，包括面足浮肿、怕热汗出或有盗汗、五心烦热、咽干口渴、全身困倦、少气懒言、口舌紫暗或瘀斑、舌下络脉色紫怒张、舌胖苔白、脉细无力，各项症候按无、轻、中、重计 1~4 分，比较两组患者的症状计分、舌脉积分、总分^[9]。(2)治疗前后采血，试剂盒均由美国 BD 公司提供，采用酶联免疫法测定内皮素 -1 (ET-1)、凝血酶调节蛋白 (TM)、血管内皮生长因子 (VEGF) 水平。(3)采用羟胺法测定超氧化物歧化酶 (SOD)，硫代巴比妥苏酸比色法测定丙二醛 (MDA)，酶联免疫法测定一氧化氮 (NO) 水平。(4)肾功能及肾损伤情况：治

疗前后采血，采用全自动化分析仪测定血清尿素氮 (BUN)、血清肌酐 (SCr) 含量。治疗前及治疗结束前 1 d 禁酒、禁高脂饮食，禁食 8 h 后于第 2 天清晨留取清洁中段尿，离心收集上清液，酶联免疫法测定足细胞标记蛋白 (PCX) 含量。

1.4 统计学方法 采用 SPSS18.0 统计学软件进行数据分析。计数资料用 % 表示，采用 χ^2 检验；计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗完成情况 治疗过程中，观察组退出治疗病例 2 例，对照组退出治疗病例 1 例，其余受试者均完成全部治疗。

2.2 两组血管内皮功能比较 治疗前，两组 ET-1、TM、VEGF 水平比较，无显著性差异 ($P > 0.05$)；治疗后，两组 ET-1、TM、VEGF 水平均较治疗前降低，且观察组低于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组血管内皮功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ET-1 (ng/L)		TM (ng/ml)		VEGF (pg/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	38	215.74± 20.36	149.30± 16.64*	13.52± 2.31	7.26± 1.27*	72.46± 7.89	52.31± 6.49*
对照组	39	221.84± 21.34	168.46± 18.72*	14.11± 2.40	9.49± 1.38*	75.23± 7.92	63.51± 6.82*
t		1.283	4.742	1.098	7.373	1.537	7.378
P		0.204	0.000	0.275	0.000	0.128	0.000

注：与本组治疗前相比，* $P < 0.05$ 。

2.3 两组中医证候积分比较 治疗前，两组中医证候积分比较，无显著性差异 ($P > 0.05$)；治疗后，两组

中医证候积分均较治疗前降低，且观察组低于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组中医证候积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	症状积分		舌脉积分		总积分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	38	17.37± 2.16	9.56± 2.34*	12.32± 1.81	6.64± 0.86*	30.26± 3.74	16.48± 2.29*
对照组	39	17.98± 2.24	12.49± 2.77*	11.65± 2.13	8.53± 1.27*	29.23± 3.89	19.62± 2.35*
t		1.216	5.008	1.486	7.626	1.184	5.936
P		0.228	0.000	0.142	0.000	0.240	0.000

注：与本组治疗前相比，* $P < 0.05$ 。

2.4 两组氧化应激反应比较 治疗前，两组 SOD、MDA、NO 水平比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗后，两组 SOD、NO 水平均较治疗前升高，MDA

水平较治疗前降低，且观察组治疗后 SOD、NO 水平均高于对照组，MDA 水平低于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组氧化应激反应比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SOD(mmol/L)		MDA(U/ml)		NO(μmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	38	74.23± 7.46	86.32± 9.38*	5.13± 0.79	3.27± 0.53*	48.31± 5.27	74.83± 5.29*
对照组	39	72.12± 7.59	79.12± 9.05*	5.42± 0.84	4.02± 0.63*	46.92± 5.59	67.13± 5.04*
t		1.229	3.428	1.559	5.646	1.122	6.541
P		0.223	0.000	0.123	0.000	0.265	0.000

注:与本组治疗前相比,* $P<0.05$ 。

2.5 两组肾功能及肾损伤情况比较 治疗前,两组 BUN、SCr、PCX 含量比较,无显著性差异 ($P>0.05$);治疗后,两组 BUN、SCr、PCX 含量均较治疗前降低,且观察组低于对照组 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组肾功能及肾损伤情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BUN(mmol/L)		SCr(μmol/l)		PCX(ng/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	38	14.15± 1.52	8.52± 2.41*	170.19± 24.59	116.27± 25.26*	6.78± 1.52	5.34± 1.08*
对照组	39	14.69± 1.65	11.88± 2.76*	178.27± 26.48	149.68± 29.73*	7.16± 1.59	6.17± 1.14*
t		1.493	5.684	1.387	4.390	1.071	3.278
P		0.140	0.000	0.170	0.000	0.287	0.000

注:与本组治疗前相比,* $P<0.05$ 。

3 讨论

血管内皮细胞(VEC)是指附着于全身血管、脏器表面的吞噬细胞组成的单层扁平上皮,不仅是保护脏器组织的机械屏障,在维持组织代谢、免疫平衡方面也具有重要意义^[6]。研究认为,DN 的发生与长期高血糖及代谢紊乱带来的氧化应激损伤关系密切,高脂、高糖、缺氧、炎症等异常状态可以增强氧化反应相关酶活性,刺激信号通路开放,导致大量氧自由基和活性氧(ROS)生成,使组织、细胞发生损害,而 VEC 作为机械屏障在氧化损伤发生时首当其冲:ET-1 是血管收缩调节因子,受各种理化刺激后能够大量合成,使血管收缩能力增强,使促血管生成因子 VEGF 水平升高,导致肾系膜细胞应激性增殖、通透性改变,致使附着的足细胞发生损伤,PCX 水平升高,引发 DN^[7-10]。

中医学认为,DN 的发生与脾肾气虚、瘀阻肾络、浊毒内蕴有关。脾肾气虚致使气血不畅,瘀血阻于肾络,导致肾元受损无法排浊泻毒,导致湿毒蕴结于内,如此反复,引发 DN^[11-12]。补肾泄浊方包含墨旱莲、女贞子、泽泻、倒扣草、土茯苓、黄芪、泽兰等多味药材,其中墨旱莲、女贞子、黄芪滋阴补肾、气阴双补;泽泻、茯苓、猪苓利水化湿;益母草、冬瓜皮、蒲公英、苈麻根解毒泄浊、清热活血;大黄、火麻仁补泻兼施。全方阴阳双补、内外共调,起到健脾补肾、解毒泄

浊的效果^[13]。另外,药理研究显示,黄芪多糖可以抑制细胞黏附因子-1(VCAM-1)的表达,抑制蛋白、氨基酸发生非酶糖基化,减少 VEC 损伤;黄芪甲苷可以刺激免疫细胞功能和增强抗氧化酶活性,提高机体免疫功能,降低氧化应激损伤;大黄酸可以降低葡萄糖转运蛋白相关酶活性,减少纤维蛋白合成,进而抑制肾间质及血管纤维化^[14-15]。本研究结果显示,治疗后观察组中医症候积分,内皮功能指标 ET-1、TM、VEGF,氧化应激反应指标 MDA 水平,肾功能指标 BUN、SCr 水平,肾损伤标记物 PCX 含量均低于对照组,氧化应激指标 SOD、NO 水平均高于对照组,与俞辉等^[16]的研究结果相符,说明补肾泄浊方联合西药可以通过提高患者的抗氧化能力,减轻机体氧化损伤,减少 VEC 损伤,改善肾功能,缓解 DN 症状。而治疗效果优于对照组可能是与补肾泄浊方能通过降低 DN 患者体内氧化应激反应和减少血管病变保护 VEC 功能有关^[17]。

综上所述,补肾泄浊方联合西药治疗 DN 疗效确切,能保护患者的血管内皮功能,缓解机体氧化损伤,减轻肾损伤。

参考文献

[1]Desideri S,Onions KL,Baker SL,et al.Endothelial glyocalyx restoration by growth factors in diabetic nephropathy[J].Biorheology, 2019,56(2-3):163-179.
[2]Shye M,Hanna RM,Patel SS,et al.Worsening proteinuria and renal

function after intravitreal vascular endothelial growth factor blockade for diabetic proliferative retinopathy [J].Clin Kidney J,2020,13(6): 969-980.

[3]李国栋.糖尿病肾病“气络失和,毒损血络”病机发微[J].中医学报, 2021,36(3):522-525.

[4]中华医学会肾脏病学分会专家组.糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J].中华肾脏病杂志,2021,37(3):255-304.

[5]牟新,庄爱文,马国玲,等.237 例临床期糖尿病肾病患者中医证候聚类分析[J].中华中医药学刊,2016,34(2):332-335.

[6]苏惠娟,陈永强,李红帅,等.血必净注射液对糖尿病肾病患者凝血纤溶系统及血管内皮功能指标的影响[J].安徽医学,2018,39(5):602-605.

[7]黄雅兰,黄国东,蔡林坤,等.壮药复方仙草颗粒治疗早期糖尿病肾病的临床疗效及对患者内皮功能、血液流变学、免疫功能的影响[J].中国全科医学,2020,23(24):3086-3093.

[8]杨慧慧,于璐,贾维清,等.舒洛地特联合格列齐特对老年糖尿病肾病血管内皮功能的影响[J].中华实用诊断与治疗杂志,2019,33(4): 350-352.

[9]何振生,王兰玉,王丽丽,等.补肾活血泄浊汤对 2 型糖尿病肾病肾功能衰竭患者临床症状及血液流变学指标的影响[J].中国中医急

症,2019,28(2):283-285.

[10]于艳,赵万超,许烨,等.益肾泄浊法治疗中晚期糖尿病肾病患者的临床效果[J].世界中医药,2019,14(9):2444-2447.

[11]王欢静,郑艳辉,朱维娜.固肾泄浊和络方治疗糖尿病肾病临床疗效及对 UBA52、PCX 影响[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(3):133-136.

[12]吴群励,杨丹,梁晓春.梁晓春补益脾肾、活血泄浊治疗糖尿病肾病肾功能不全经验[J].中医杂志,2020,61(1):17-19.

[13]王兰玉,李丽君.益气滋阴活血泄浊法治疗糖尿病肾病的临床观察[J].中医药信息,2019,36(2):81-84.

[14]王宪赞,黄芳,王怡.益肾泄浊方联合缬沙坦治疗糖尿病肾病的临床观察[J].上海中医药杂志,2019,53(12):42-45.

[15]高丝娜,李英,迟雁青,等.白藜芦醇对糖尿病肾病小鼠肾脏氧化应激及肾组织 Nrf2 通路蛋白表达的影响[J].山东医药,2019,59(11): 44-47,52.

[16]俞辉,李静,李梦帆,等.通络泄浊方治疗糖尿病肾病Ⅲ-Ⅳ期的临床观察[J].上海中医药大学学报,2016,30(5):22-25.

[17]何建忠,陈光权.高通量血液透析对 2 型糖尿病肾病患者毒素清除和炎症因子、氧化应激因子水平的影响[J].标记免疫分析与临床,2019,26(4):571-575.

(收稿日期: 2021-12-09)

(上接第 6 页)疗 COPD 合并 OSAHS 重叠综合征的临床观察[J].临床和实验医学杂志,2015,14(11):924-927.

[10]刘德义,付月云,彭燕.无创通气治疗重叠综合征并发呼吸衰竭的研究[J].医学信息(中旬刊),2011,24(1):7-8.

[11]叶环,邵美琴,施肖红,等.BiPAP 及 Auto-CPAP 治疗重度 OSAHS 合并轻度 COPD 的临床效果[J].温州医科大学学报,2017,47(5): 342-346.

[12]周蓉,吴竟雄.BIPAP 治疗慢性阻塞性肺疾病合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的临床效果[J].医学理论与实践,2020,33(12): 1953-1954.

[13]唐红梅.双水平气道正压通气治疗重叠综合征伴呼吸衰竭疗效分析[J].临床肺科杂志,2012,17(10):1796-1797.

[14]欧敏,张超,方庭正,等.不同水平气道正压通气治疗老年重叠综合征的临床分析[J].中华保健医学杂志,2021,23(2):114-116.

[15]王亮,李玉静,杨超,等.BiPAP 压力滴定及 Auto-CPAP 在治疗重叠综合征合并呼吸衰竭的疗效观察[J].内蒙古医科大学学报,2021,43(3):276-280.

[16]王亮,孟静,杨超,等.呼吸机双水平气道正压通气治疗重叠综合征合并呼吸衰竭的疗效评估[J].中国医学装备,2021,18(1):90-94.

[17]徐光辉,王学忠,张梁.探讨双水平无创正压呼吸机治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并慢性阻塞性肺疾病的疗效分析[J].当代医学,2018,24(7):68-70.

[18]谢灿果.双水平无创正压通气治疗 OSAHS 合并 COPD 的临床分析[J].中外医疗,2016,35(19):94-96.

[19]刘晔,代冰,苏佳,等.家庭无创通气对重度慢性阻塞性肺疾病稳定

期患者疗效的荟萃分析[J].中华结核和呼吸杂志,2017,40(5):354-362.

[20]李玉柱,高秉睿.阻塞性睡眠呼吸暂停和慢性阻塞性肺疾病重叠综合征的新认识[J].内科理论与实践,2021,16(2):88-92.

[21]中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组,中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2021,44(3):170-205.

[22]黎妙嫦,余荣中,范嘉铨.多导睡眠监测下慢性阻塞性肺疾病合并阻塞性睡眠呼吸暂停患者的临床特点[J].世界睡眠医学杂志,2021,8(5):890-891.

[23]陈方格.BiPAP 呼吸机治疗慢性阻塞性肺疾病合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的效果分析[J].世界睡眠医学杂志,2019,6(5): 652-655.

[24]Seyfi S,Amri P,Mouodi S.New modalities for non-invasive positive pressure ventilation: a review article[J].Caspian J Intern Med,2019,10(1):1-6.

[25]Kulkarni H,Parthasarathy S.Is positive airway pressure therapy underutilized in chronic obstructive pulmonary disease patients? [J].Expert Rev Respir Med,2019,13(5):407-415.

[26]Osadnik CR,Tee VS,Carson-chahhoud KV,et al.Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J].Cochrane Database Syst Rev,2017,7(7):CD004104.

[27]Moher David,Liberati Alessandro,Tetzlaff Jennifer,等.系统综述和荟萃分析优先报告的条目:PRISMA 声明[J].中西医结合学报,2009,7(9):889-896.

(收稿日期: 2022-02-27)