

· 临床 ·

脉络学说指导下津力达联合通心络治疗
2 型糖尿病肾病的临床观察

刘红利, 田金悦*, 位庚, 武朝英
(石家庄市第二医院, 石家庄 050035)

〔摘要〕 目的:观察脉络学说指导下津力达颗粒联合通心络胶囊治疗 2 型糖尿病肾病的临床疗效。方法:将 120 例 2 型糖尿病肾病患者随机分为对照组和治疗组,各 60 例,对照组予常规降糖降压等对症支持治疗,治疗组在对照组治疗基础上加津力达颗粒,1 袋/次,3 次/日,通心络胶囊 4 粒,3 次/日,12 周为 1 个疗程,治疗前后观察并比较两组患者的临床疗效、中医证候积分;糖代谢指标空腹血糖(FBG),餐后 2 h 血糖(2 hPG),糖化血红蛋白(HbA1c),胰岛素抵抗指数(HOMA-IR);脂代谢指标甘油三酯(TG),胆固醇(TC),低密度脂蛋白(LDL-C),高密度脂蛋白(HDL-C);肾功能血肌酐(Scr),尿白蛋白排泄率(UAER),尿 β_2 微球蛋白($U\beta_2$ -MG);甲襞微循环。结果:①对照组、治疗组临床总有效率分别为 61.67%,80.00%,治疗组明显优于对照组($P<0.05$)。②中医证候积分改善比较,治疗组优于对照组($P<0.05$)。③治疗后治疗组在糖代谢指标 FBG,2 hPG,HbA1c 上与对照组无明显差异,HOMA-IR 改善优于对照组($P<0.05$);脂代谢指标 TG,TC,LDL-C 均明显降低($P<0.05$),HDL-C 升高($P<0.05$);肾功能指标 Scr,UAER,尿 $U\beta_2$ -MG 改善较对照组明显($P<0.05$);甲襞微循环结果显示,治疗组较对照组微循环改善明显($P<0.05$)。结论:通心络联合津力达可改善 2 型糖尿病肾病患者的临床症状,降低尿微量白蛋白,其机制可能与降糖、调节脂质代谢、改善微循环有关。

〔关键词〕 脉络学说;津力达;通心络;2 型糖尿病肾病
〔中图分类号〕 R22;R2-031;R242;R287 **〔文献标识码〕** A **〔文章编号〕** 1005-9903(2019)01-0157-06
〔doi〕 10.13422/j.cnki.syfjx.20190115
〔网络出版地址〕 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181016.0934.006.html>
〔网络出版时间〕 2018-10-17 15:24

Clinical Effect of Jinlida and Tongxinluo on Type 2 Diabetic
Kidney Disease Under Vessel Collateral Theory

LIU Hong-li, TIAN Jin-yue*, WEI Geng, WU Chao-ying
(The Second Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050035, China)

〔Abstract〕 **Objective:** To observe the clinical efficacy of Jinlida (JLD) granules and Tongxinluo (TXL) capsules on type 2 diabetic kidney disease (DKD) under the guidance of vessel collateral theory. **Method:** A total of 120 patients with type 2 DKD, were randomly divided into 2 groups: the normal control group (60 cases) and the treatment group (60 cases). The patients in normal control group were treated with dietary control and hyperglycemia control. Based on treatment in control group, patients in treatment group were additionally treated with JLD granules (1 bag, *tid*), and TXL capsules (4 capsules, *tid*). The treatment was lasted for 12 weeks. The clinical efficacy, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores were observed and compared before and after treatment. At the same time, the levels of glucose metabolism indexes including fasting blood glucose (FBG),

〔收稿日期〕 20180417(016)
〔基金项目〕 河北省中医药管理局科研计划项目(2018257)
〔第一作者〕 刘红利,博士,主治医师,从事脉络学说理论指导糖尿病防治研究,E-mail: honglimerry@163.com
〔通信作者〕 * 田金悦,主任医师,从事糖尿病及其并发症的中医防治研究,Tel:0311-86271773,E-mail: tianjinyue63@163.com

postprandial 2 h plasma glucose (2 hPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c) and the insulin resistance (IR); the levels of lipid metabolism indexes including total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and the high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C); the levels of renal function indexes including urinary albumin excretion rate (UAER) and serum creatinine (SCr); as well as nailfold microcirculation were detected and compared. **Result:** ①The total effective rate was 80.0% in treatment group, significantly higher than 61.67% in the normal control group ($P < 0.05$). ②The improvement in TCM syndrome scores of the treatment group was better than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). ③After treatment, the treatment group showed no significant difference with the control group in glucose metabolism indexes FBG, 2 hPG and HbA1c, but HOMA-IR improvement was better than that of control group ($P < 0.05$). Lipid metabolism indexes TG, TC and LDL-C were significantly decreased ($P < 0.05$), and HDL-C was increased in both groups ($P < 0.05$). The improvement of renal function indexes SCr, UAER and urine $U\beta_2$ -MG in treatment group was significantly obvious than that in the control group ($P < 0.05$). The nailfold microcirculation results showed that the microcirculation improvement in treatment group was better than that of control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Tongxinluo combined with Jinlida can improve the clinical symptoms of patients with type 2 diabetic nephropathy and reduce urinary trace albumin, and its mechanism may be related to lowering glucose, regulating lipid metabolism and improving microcirculation.

[**Key words**] vessel collateral theory; Jinlida; Tongxinluo; type 2 diabetic kidney disease (DKD)

糖尿病发病率呈日益增加趋势,预计 2045 年我国糖尿病患病人数可达 1.343 亿。糖尿病肾病 (DKD)作为糖尿病微血管并发症之一,约占糖尿病患病率的 39.7%^[1-2],是导致终末期肾脏病 (ESRD)的主要原因之一^[3],严重影响糖尿病患者的预后、生活质量和生存期。其治疗西医目前尚无特效药物,且一旦进入不可逆阶段,所需花费巨大,为患者带来巨大的经济负担。中医中药在治疗 DKD 上积累了大量的理论和临床经验,能够做到早期防治、早期治疗。吴以岭院士在继承和发展中医理论基础上创建了络脉学说,在治疗糖尿病方面,认为“脾”是糖尿病病变的始动与核心,脾之健运失常以致水谷精微、水液代谢输布及利用紊乱,并提出“从脾论治 2 型糖尿病”理论,结合“络脉-血管系统相关性”,确立“运脾津、通脾络”的治疗原则,并研制出“运脾津”代表方药津力达颗粒,“通脉络”代表方药通心络胶囊,两者相互配合使津自生,力自达,脉络通,共同达标本兼治之目的^[4]。实验研究证实津力达颗粒与通心络胶囊联用在降糖、调脂、保护胰腺“孙络-微血管”结构功能完整性,改善胰脏血流灌注作用方面优于单独使用^[5]。临床试验也证明,津力达颗粒能够降低 2 型糖尿病患者血糖血脂水平,增加胰岛素敏感性,减少尿微量白蛋白^[6]。基于此,本试验采用津力达颗粒联合通心络胶囊观察治疗 2 型 DKD 的临床疗效,并探讨其作用机制,为临床用药提供用药依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 患者均来自石家庄市第二医院就诊的 120 例气阴两虚型 2 型糖尿病肾病Ⅲ~Ⅳ期患者。采用数字法随机分为治疗组和对照组,每组 60 例。治疗组中男性 37 例,女性 23 例,平均年龄 (64.32 ± 8.11) 岁,平均病程为 (5.04 ± 2.59) 月。对照组中男性 34 例,女性 26 例,平均年龄 (65.85 ± 8.56) 岁,平均病程 (4.83 ± 3.12) 月。两组性别、年龄、病程等一般资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。本研究经石家庄市第二医院伦理委员会批准,批号 2017-06-21,试验过程中积极定期与患者或患者家属联系,追踪随访,故研究过程中无病例脱落。

1.2 诊断标准 2 型糖尿病诊断标准参照 WHO 糖尿病专业委员会 (1999 年) 制定的 2 型糖尿病诊断标准^[7]。DKD 诊断标准参照 2012 年《美国肾脏基金会肾脏病预后质量倡议 (NKF-K/DOQI) 指南标准》^[8]。分期参照国际公认的 Mogenson 方法^[9],本研究选用Ⅲ~Ⅳ期病变,即尿微量白蛋白排泄 (UAER) 在 $25 \sim 200 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$,24 h 尿蛋白定量 $30 \sim 300 \text{ mg}$ 。中医辨证参照《中药新药临床研究指导原则》^[10]中的相关标准。气阴两虚证,主证为见倦怠乏力、口干口渴,气短,失眠、五心烦热,自汗,次证为心悸、寐差、大便干等,舌脉为舌红少苔,脉细无力,具有主证并至少具备 2 项次证,同时参考舌象、脉象即可诊断。

1.3 纳入标准 ①来石家庄市第二医院就诊符合

以上 2 型糖尿病及糖尿病肾病诊断,证属气阴两虚,年龄在 45 ~ 70 岁,且自愿参加本实验的患者;②无任何肾病变类原发病;③同意签署治疗知情同意书。

1.4 排除标准 ①终末期糖尿病肾病者;②近期有手术史或者感染者;③精神有障碍者;④肝、血液等系统有严重疾病者;⑤妊娠期及哺乳期妇女。

1.5 治疗方法 两组病例均给予糖尿病教育、饮食(限制蛋白质摄入)、运动等基础治疗。

1.5.1 对照组 常规基础治疗,包括口服降糖药、皮下注射胰岛素控制血糖水平。合并高血压者给予血管紧张素转换酶抑制剂贝那普利(洛丁新,北京诺华制药有限公司,国药准字 H20030514),每次 10 mg,每天 1 次,口服;合并高脂血症者予阿托伐他汀(立普妥,大连辉瑞制药有限公司,国药准字 H20051408),每次 20 mg,每天 1 次,口服,血压控制在 140/90 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)以下。

1.5.2 治疗组 在常规治疗基础上加用津力达颗粒(石家庄以岭药业股份有限公司,国药准字 Z19980015,9 g/袋),1 袋/次,3 次/d,口服,通心络胶囊(石家庄以岭药业股份有限公司,国药准字 Z20050845,0.26 g/粒),4 粒/次,3 次/d,口服,两组疗程均为 12 周。

1.6 观察项目与方法

1.6.1 临床疗效 参照《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)》^[11]中的相关内容判定临床疗效。①显效,临床症状消失;尿白蛋白排泄率降至正常或下降 > 50%,血糖、糖化血红蛋白下降 > 30% 或恢复正常。②有效,临床症状较治疗前好转;尿白蛋白排泄率、血糖、糖化血红蛋白有所下降,但不足显效标准。③无效,临床症状未改善或恶化;实验室指标无变化或升高。

1.6.2 中医证候积分 参照《中药新药临床研究指导原则》^[10]中的相关标准,根据证候中各症状(神疲乏力、口干口渴,气短,失眠、五心烦热,自汗,舌红少苔,脉细无力)程度不同予以 0,1,2,3 分计分评价,比较治疗前后两组证候积分。

1.6.3 糖代谢指标检测 治疗前后,采集所有患者静脉血样本,采用葡萄糖氧化酶法检测受试者空腹血糖(GLU),餐后 2 h 血糖(2 hPG),免疫层析技术法监测糖化血红蛋白(HbA1c),胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), $IR = 2 \text{ hPG} \times \text{FINS} / 22.5$ 。所有试剂盒由上海酶联生物科技有限公司提供,批号均为 20020829。

1.6.4 脂代谢指标检测 治疗前后,采用 AU-2700

型全自动生化分析仪(日本奥林巴斯公司)检测受试者甘油三酯(TG),胆固醇(TC),低密度脂蛋白(LDL-C),高密度脂蛋白(HDL-C)水平变化。所有试剂盒由北京利德曼生化技术有限公司生产提供,批号均为 20020424。

1.6.5 肾功能指标检测 治疗前后,检测受试者血肌酐(SCr),UAER,尿 β_2 微球蛋白水平变化。所有试剂盒由北京科卫临床诊断试剂有限公司生产提供,批号均为 20060421。

1.6.6 甲襞微循环检测 治疗后,对受试者采用 ZL-104 型甲襞微循环检测仪(北京电子光学仪器设备厂)进行检测。检测前,室温维持在 22 ℃ 左右,患者处于平静状态,端正于仪器前,左手无名指与心脏同高置于检测台上,在受测部位滴 1 ~ 2 滴香柏油以增强透明度便于观察。观察项目包括管袢形态(如清晰度、管袢数、畸形管袢数、交叉等)、流态(如流速、白细胞数、红细胞聚集等)、袢周状态(如渗出、出血等),并对各项指标进行加权积分,积分方法参考微循环综合定量评价方法(加权积分法),积分数值与病变程度成正比。

1.7 安全性评价 观察两组患者治疗前后的不良反应发生情况等。

1.8 统计学方法 数据均经 SPSS 17.0 统计软件处理分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验;计数资料用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 两组患者临床疗效比较,治疗后治疗组总有效率 80.00%,明显高于对照组的 61.67% ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table1 Comparison of clinical efficacy between two groups				
组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	16	21	23	61.67
治疗	20	28	12	80.00 ¹⁾

注:与对照组治疗后比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者中医证候积分比较 治疗前两组中医证候积分比较差异无统计学意义。与本组治疗前比较,治疗后两组中医证候积分均有降低($P < 0.05$),与对照组治疗后比较,治疗组显著低于对照组($P < 0.05$),表明治疗组在改善 DKD 临床症状方面更有优势。见表 2。

表 2 两组患者中医证候积分比较($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 2 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome scores between two groups($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	治疗前	治疗后
对照	15.4 ± 1.03	12.9 ± 0.78 ¹⁾
治疗	15.3 ± 1.11	9.6 ± 0.82 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ (表 3~6 同)。

表 3 两组患者治疗前后 FBG,2 hPG,HbA1c,HOMA-IR 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 3 Comparison of FBG,2 hPG,HbA1c and HOMA-IR between two groups($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	时间	FBG/mmol·L ⁻¹	2 hPG/mmol·L ⁻¹	HbA1c/%	HOMA-IR
对照	治疗前	7.68 ± 2.17	10.07 ± 1.17	6.51 ± 1.12	2.33 ± 0.71
	治疗后	7.06 ± 2.11 ¹⁾	8.65 ± 0.93 ¹⁾	6.28 ± 1.46 ¹⁾	1.75 ± 0.54 ¹⁾
治疗	治疗前	7.59 ± 1.29	10.35 ± 1.01	6.53 ± 1.58	2.29 ± 0.63
	治疗后	6.75 ± 1.02 ¹⁾	8.52 ± 1.12 ¹⁾	5.92 ± 1.33 ¹⁾	1.38 ± 0.32 ^{1,2)}

2.4 两组患者脂代谢指标比较 治疗前两组患者 TG,TC,LDL-C,HDL-C 水平无明显差异。与本组治疗前比较,两组治疗方案均可不同程度降低 TG,

2.3 两组患者治疗前后糖代谢指标比较 治疗前两组患者 FBG,2 hPG,HbA1c,HOMA-IR 水平无明显差异。与本组治疗前比较,治疗后两组治疗方案均可降低 FBG,2 hPG,HbA1c 水平,改善 HOMA-IR ($P < 0.05$)。与对照组治疗后比较,治疗组在降低 FBG,2 hPG,HbA1c 方面无明显差异,HOMA-IR 改善明显($P < 0.05$)。见表 3。

TC,LDL-C 水平,升高 HDL-C 水平($P < 0.05$)。与对照组治疗后比较,治疗组在降低 TG,TC,LDL-C,升高 HDL-C 方面有明显优势($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 TG,TC,LDL-C,HDL-C 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 4 Comparison of TG,TC,LDL-C and HDL-C between two groups($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	时间	TG	TC	LDL-C	HDL-C
对照	治疗前	1.85 ± 1.37	4.96 ± 1.27	2.68 ± 1.01	1.13 ± 0.23
	治疗后	1.74 ± 2.11 ¹⁾	4.72 ± 0.94 ¹⁾	2.54 ± 0.85 ¹⁾	1.19 ± 0.15 ¹⁾
治疗	治疗前	1.83 ± 1.69	5.02 ± 1.34	2.71 ± 1.42	1.12 ± 0.15
	治疗后	1.67 ± 1.07 ^{1,2)}	4.57 ± 1.21 ^{1,2)}	2.43 ± 1.13 ^{1,2)}	1.23 ± 0.13 ^{1,2)}

2.5 两组患者治疗前后肾功能指标比较 治疗前两组患者 SCr,UAER,尿 β_2 微球蛋白水平无明显差异。与本组治疗前比较,两组治疗方案均可不同程度降低 SCr,UAER,尿 β_2 微球蛋白水平($P < 0.05$)。与对照组治疗后比较,治疗组在降低 SCr,UAER,尿 β_2 微球蛋白方面与对照组比较有优势($P < 0.05$)。见表 5。

治疗前两组流态积分、袢周积分、形态积分比较差异无统计学意义。与本组治疗前比较,治疗后两组流态积分、袢周积分、形态积分均有降低($P < 0.05$);与对照组治疗后比较,治疗组各积分下降更明显($P < 0.05$)。见表 6。

表 5 两组患者治疗前后 SCr,UAER,尿 β_2 微球蛋白水平比较($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 5 Comparison of SCr,UAER and U β_2 -MG between two groups($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	时间	SCr	UAER	U β_2 -MG
对照	治疗前	177.4 ± 23.31	86.7 ± 11.3	0.33 ± 0.02
	治疗后	138.1 ± 19.43 ¹⁾	63.2 ± 10.5 ¹⁾	0.27 ± 0.05 ¹⁾
治疗	治疗前	163.5 ± 31.29	84.9 ± 18.4	0.30 ± 0.01
	治疗后	98.6 ± 17.12 ^{1,2)}	47.8 ± 9.3 ^{1,2)}	0.22 ± 0.04 ^{1,2)}

2.6 两组患者治疗前后加权积分比较 甲襞微循环可观察到两组患者治疗前均有不同程度的管袢排列紊乱,血管畸形增多,红细胞聚集,白细胞增多。

表 6 两组患者治疗前后流态积分、袢周积分、形态积分比较($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 6 Comparison of flow pattern,periloop and morphology score between two groups($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	时间	流态积分	袢周积分	形态积分
对照	治疗前	2.78 ± 0.43	1.21 ± 0.17	1.78 ± 0.21
	治疗后	1.87 ± 0.21 ¹⁾	0.73 ± 0.07 ¹⁾	0.97 ± 0.13 ¹⁾
治疗	治疗前	2.81 ± 0.51	1.26 ± 0.13	1.83 ± 0.17
	治疗后	1.28 ± 0.25 ^{1,2)}	0.38 ± 0.03 ^{1,2)}	0.54 ± 0.10 ^{1,2)}

2.7 安全性评价 两组患者治疗期间均未出现明显不良反应。对照组出现腹胀、食欲下降等胃部不适 2 例,治疗组出现胃脘部不适 1 例,两组比较差异无统计学意义。

3 讨论

DKD 是糖尿病患者长期慢性高血糖引起的最为常见且较为严重的并发症,临床以蛋白尿、水肿、高血压、肾小球滤过率降低为主要表现,主要病理改变为肾小球动脉硬化,肾小球高滤过状态,最终导致肾功能衰竭。数据显示,约有 5% 的糖尿病患者在确诊时即有肾脏的损伤^[12-13],在我国,约 20% 的 DKD 患者则可最终进展为终末期肾病,是肾衰患者的重要原因^[14]。

DKD 的发病机制复杂,与血脂异常、糖代谢紊乱、血流动力学改变、细胞因子及炎症等多种因素有关^[15-16]。近年来心脑血管等大血管病变研究中也越来越多的关注微血管病变,认为早在大血管病变之前就存在微血管功能和结构障碍,DKD 之所以难治是因为目前在糖尿病微血管病变干预方面没有突破,因此,针对微血管病变干预已成为治疗及防治糖尿病及其并发症的突破点。西医缺乏有效的特效药且副作用相对比较大。中医称糖尿病为“消渴”,将 DKD 归属“水肿”“尿浊”“肾消”等范畴,已经认识到本病由消渴日久不愈发展而来,谓以“下消”之称。经现代临床归纳总结,认为气阴两虚、肾虚络瘀证所占 DKD 比例最多^[17],治疗施以辨证论治取得了显著疗效,尤其是对早期 DKD 临床症状的改善较西医具有整体综合、副作用小、发挥系统效应等明显优势^[18-19]。

络病学说是由吴以岭院士创建的络病理论关于络病变的新理论,用于指导临床多种心脑血管病变,“络以通为用”为络病治疗的总原则,通过疏通络气,维持络脉正常功能^[20-21]。络病学说认为中医“脾”和现代医学“胰腺”在解剖形态学和生理功能方面密切相关,在此病变过程中“脾”为病变的始动与核心,脾失健运导致的水谷精微输布和代谢紊乱及不平衡状态为消渴发病关键,因此提出“从脾论治 2 型糖尿病”,并提出“运脾津、通脾络”的治疗原则^[22]。津力达颗粒由人参片、黄精、苍术、苦参、麦冬、生地黄、山萸肉、何首乌、茯苓、佩兰、黄连片、知母、淫羊藿、丹参、葛根、荔枝核、地骨皮组成,其中人参益气健脾为君药,全方益气、养阴、清热、燥湿、同时补下焦肝肾之阴,旨在通过益脾气、养脾阴、化脾湿、温脾阳兼顾补肾,从而提高脾之运化功能,水谷津液得以布散脏腑,达标本兼治之目的,实验研究证实津力达颗粒具有保护胰岛 β 细胞结构与功能,促进胰岛素分泌,减少胰岛素抵抗,调节糖脂代谢等作用^[23-24];“通脾络”从“孙络-微血管”保护角度采用

络络药物保护胰岛微血管,应用络络代表方通心络胶囊,通心络胶囊由人参片、赤芍、水蛭、蝉蜕、全蝎、土鳖虫、蜈蚣、酸枣仁、醋乳香、降香组成,人参亦为君药,以虫类络络药为配伍特点,全方功补兼施,益气活血,络络止痛,实验研究证实通心络改善 β 细胞生存环境,减少胰岛 β 细胞损伤,减少胰岛氧化、炎症损伤^[25]。络络理论将“脉”作为独立脏腑组织进行研究,这为异病同治及同病异治提供了理论基础。DKD 主要病理改变为肾小球病变,肾小球从结构和功能上符合络络的概念,归属络病范畴。“运脾津”与“通脾络”两者结合,相辅相成,一方面通过恢复脾之运化能力,将精微物质输布布散,促进糖类吸收和代谢,另一方面通过疏通脾、肾之络络,保证络络通畅不瘀滞,改善周围循环环境,保护脾、肾功能,实验研究也证明运脾津与通脾络联用在降糖、调脂、保护“孙络-微血管”结构功能完整性,改善脏腑血流灌注作用方面优于单独使用^[5]。因此,本研究选用“运脾津,通脾络”治疗 2 型 DKD,脾肾同治。

本研究结果表明,津力达颗粒联合通心络胶囊可提高 DKD 患者治疗效率,明显改善 DKD 患者的临床症状,减少 DKD 患者蛋白尿,从而有效延缓 DKD 患者的病程进展。由于技术限制,活体评估微血管情况尚无直接的观察方法,甲襞微循环借助仪器通过无创探测指甲末端微循环状况作为一个窗口来间接反映全身微循环水平。甲襞微循环结果显示津力达颗粒联合通心络胶囊不仅可改善微血管结构,毛细血管数量增加,管祥清晰,还可改善功能,促进血流速度增加,减少红细胞、白细胞聚集,提高血管反应性。从甲襞微循环改善间接说明全身微循环状态水平提高,津力达颗粒联合通心络胶囊减轻微血管病变,对微血管具有保护作用。

长期慢性高血糖主要通过产生糖基化终末产物 (AGEs) 造成肾脏损伤,AGEs 可激活肾小管相关信号通路加重肾脏炎症反应和纤维化程度,增加蛋白尿产生。高糖还可激活多元醇通路,该通路被认为是引起 DKD 功能和结构性病变的重要起始因素之一^[26]。氧化应激是高血糖致大血管和微血管病变发生的重要的环节之一,可改变肾脏血流动力学、影响组织代谢,使细胞外基质成分在肾脏组织沉积,最终进展为肾脏纤维化和终末期肾病 (ESRD)。本试验研究结果表明津力达颗粒联合通心络胶囊不仅降低 FBG, 2 hPG 水平,同时降低 HbA1c,还可改善胰岛素抵抗,增加血糖利用度,从而减轻长期慢性高血糖对于肾脏的损害。脂代谢异常与糖尿病微血管并

发病的发生密切相关^[27-28]。研究报道指出,高 TG 和 LDL-C 促进蛋白尿的产生^[29],高 TC 则影响 DKD 进展,反过来肾脏损伤又会加重血脂紊乱,两者相互影响共同推动病情进展。控制血脂能够降低 DKD 患者尿白蛋白排泄率,延缓肾功能进展^[30]。与对照组比较,津力达颗粒联合通心络胶囊可显著降低 TG、TC、LDL-C 水平,升高 HDL-C 水平,从而减轻长期慢性高血脂对于肾脏的损害。

综上所述,津力达颗粒联合通心络胶囊治疗 DKD 具有较好的临床疗效,可有效缓解 DKD 患者临床症状,降低尿蛋白含量,提高肾功能,保护肾脏微血管,改善肾脏微循环环境,其作用机制与控制血糖、调控血脂,解除高血糖、高血脂对肾脏的损伤有关。

[参考文献]

[1] XU Y,WANG L,HE J,et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA,2013,310(9): 948-959.

[2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 版)[J]. 中国医学前沿杂志:电子版, 2015, 7(3):26-89.

[3] 张雨薇,童南伟.《中国成人糖尿病肾病临床诊断的专家共识》解读[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(2):139-142.

[4] 吴以岭. 消渴病从脾论治探讨[J]. 中医杂志,2002, 43(6): 410-411.

[5] 庞洁,梁俊清,王志鑫,等. 津力达联合通心络对高糖诱导胰岛微血管内皮细胞损伤干预作用及机制研究[J]. 中国药理学通报,2015,31(3):430-435.

[6] 李婷,柳洁. 津力达颗粒改善 2 型糖尿病胰岛素抵抗和血管并发症的临床研究[J]. 世界中医药,2015,10(12):1883-1884,1886.

[7] 中华医学糖尿病分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2018,10(1): 4-67.

[8] Foundation N K. KDIGO2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease [J]. Kidney Ent, 2013, doi: 10.1016/j. clinbiochem. 2015. 07. 030.

[9] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾脏防治专家共识(2014 年版) [J]. 中华糖尿病杂志,2014,6(11):11-12.

[10] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:243-247, 361-390.

[11] 中华中医药学会肾病分会. 糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)[J]. 上海中医药杂志,2007,41(7):7-8.

[12] 任妍林,王定坤,董慧,等. 小檗碱治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. 中国中药杂志,2017,42(3):438-442.

[13] 黄静,张继强,陈峥,等. 雷公藤多苷治疗糖尿病肾病Ⅳ期患者疗效的系统评价[J]. 中国中药杂志,2015, 40(15):3100-3109.

[14] Jha V, Garcia-garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives [J]. Lancet,2013,382(9888): 260-272.

[15] 于牧鑫,解汝娟. 糖尿病肾病肾小球硬化的机制研究进展[J]. 医学综述,2016, 22(18):3632-3636.

[16] 汪容,曹和欣. 炎症及氧化应激机制与糖尿病肾病关系[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016,18(5):98-101.

[17] 张智龙,陈宏,吉学群,等. 2 型糖尿病慢性并发症中医证候特点分析[J]. 中医杂志,2011,52(16):1379-1382,1386.

[18] 高彦彬,周晖,关崧,等. 糖肾宁颗粒治疗糖尿病肾病多中心随机双盲对照临床试验[J]. 中华中医药杂志,2017,32(11):5212-5215.

[19] 惠晓丹,朱虹. 中医药治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. 世界中医药,2016,11(10):2200-2203.

[20] 吴以岭. 脉络论[M]. 北京:中国科学技术出版社, 2012:3-6,259-260.

[21] 吴以岭,赵珊珊,魏聪,等. 试论气络病变治疗十法[J]. 中国实验方剂学杂志,2018, 24(9):1-8.

[22] 吴以岭. 以络病理论为指导从“脾”论治 2 型糖尿病研究—消渴病从脾论治探讨[J]. 北京中医药,2016, 35(6):507-509.

[23] 庞洁,高怀林,王宏涛,等. 津力达对糖尿病大鼠血糖调节激素及胰岛细胞功能干预作用研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014,20(5):605-607,648.

[24] 高怀林. 张建军,吴以岭,等. 津力达颗粒对 2 型糖尿病胰岛 β 细胞功能的影响[J]. 时珍国医国药,2010, 21(5):1119-1120.

[25] 孙颖,金鑫,郭勇英,等. 津力达颗粒联合通心络胶囊对 2 型糖尿病大鼠胰腺组织自噬的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(23):92-96.

[26] 刘必成,刘怡然. 糖尿病肾病发病机制研究进展[J]. 现代实用医学,2014,26(8):921-923.

[27] 王照. 2 型糖尿病患者合并肥胖、高血压及微血管并发症的横断面研究[D]. 长沙:中南大学,2008.

[28] 章峻钧. 2 型糖尿病患者微血管病变的影响因素研究[D]. 南宁:广西医科大学,2014.

[29] Retnakaran R, Cull C A, Thorne K I, et al. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes-UK prospective diabetes study [J]. Diabetes,2006,55(6):1832-1839.

[30] Abe M, Maruyama N, Okada K, et al. Effects of lipid lowering therapy with rosuvastatin on kidney function and oxidative stress in patients with diabetic nephropathy [J]. J Atheroscler Thromb,2011,18(11):1018-1028.

[责任编辑 张丰丰]