

补阳还五汤联合达格列净治疗早期糖尿病肾病临床研究

杨鑫, 徐杰, 谢旦红

台州市中医院, 浙江 台州 318000

[摘要] 目的: 观察补阳还五汤联合达格列净对早期糖尿病肾病(DKD)患者的血糖控制及尿微量白蛋白水平的影响。方法: 选择78例早期DKD患者, 按随机数字表法分为观察组和对照组各39例。对照组给予达格列净治疗, 观察组在对照组基础上给予补阳还五汤治疗。比较2组治疗前后空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(P2hBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血肌酐(SCr)、胱抑素C(Cys C)水平以及尿微量白蛋白排泄率(UAER)的变化。结果: 治疗前, 2组FBG、P2hBG、HbA1c水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 2组FBG、P2hBG、HbA1c水平较治疗前降低($P<0.05$), 且观察组FBG、P2hBG、HbA1c水平低于对照组($P<0.05$)。治疗前, 2组血清SCr、Cys C、UAER水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 2组血清Cys C、UAER水平较治疗前下降($P<0.05$), 且观察组血清Cys C、UAER水平低于对照组($P<0.05$)。结论: 补阳还五汤联合达格列净治疗早期DKD可有效控制患者的血糖水平, 同时可以减少尿微量白蛋白、保护肾功能。

[关键词] 早期糖尿病肾病; 补阳还五汤; 达格列净片; 尿微量白蛋白; 肾功能

[中图分类号] R587.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 05-0059-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.05.011

Clinical Study on Buyang Huanwu Decoction Combined with Dagliegin for Early Diabetic Kidney Disease

YANG Xin, XU Jie, XIE Danhong

Abstract: **Objective:** To observe the effect of the therapy of Buyang Huanwu Decoction combined with Dagliegin on blood glucose control and urinary microalbumin levels in patients with early diabetic kidney disease (DKD). **Methods:** A total of 78 patients with early DKD were randomly divided into the observation group and the control group according to random number table method, with 39 cases in each group. The control group was treated with Dagliegin, and the observation group was additionally treated with Buyang Huanwu Decoction based on the treatment of the control group. The changes in the levels of fasting blood glucose (FBG), postmortem 2h blood glucose (P2hBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), serum creatinine (SCr), cystatin C (Cys C) and urinary albumin excretion rates (UAER) were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** Before treatment, there was no significant difference in the levels of FBG, P2hBG and HbA1c between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of FBG, P2hBG and HbA1c in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the levels of FBG, P2hBG and HbA1c in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference in the levels of serum SCr, Cys C and UAER between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of serum Cys

[收稿日期] 2021-07-19

[修回日期] 2022-11-19

[作者简介] 杨鑫 (1989-), 男, 主治医师, E-mail: 355483126@qq.com。

[通信作者] 徐杰 (1982-), 男, 主治医师, E-mail: 95429370@qq.com。

C and UAER in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the serum Cys C and UAER levels in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The therapy of Buyang Huanwu Decoction combined with Dagliegin can effectively control the blood glucose levels of patients with early DKD, and can reduce the urinary microalbumin and protect the kidney function.

Keywords: Early diabetic kidney disease; Buyang Huanwu Decoction; Dagliegin Tablets; Urinary microalbumin; Kidney function

糖尿病肾病(DKD)是糖尿病患者最严重的慢性微血管并发症之一,并且也已经成为导致终末期肾脏疾病行血液透析治疗的第二位病因。DKD起病隐匿且早期缺乏典型症状,主要特征为微量白蛋白尿,而患者一旦出现临床蛋白尿则肾病往往呈现不可逆的进行性发展趋势,直至终末期肾病的出现^[1]。DKD基础治疗措施仍然是控制血糖,近年来新型降糖药钠葡萄糖转运体2(SGLT2)抑制剂具有较好的降糖作用,且具有肾脏保护作用,成为DKD治疗的重要组成部分^[2]。笔者临床上应用SGLT2治疗早期DKD也发现该药不仅可以较好地控制血糖,还可以有效降低微量白蛋白尿。中医药在慢性肾脏病防治中不仅可以改善症状、控制疾病进展,还具有较好的用药安全性^[3]。既往研究表明,益气活血类中药对于DKD具有较好的防治效果^[4]。补阳还五汤为益气活血法的代表方,本研究观察补阳还五汤联合达格列净对早期DKD患者的血糖控制及尿微量白蛋白水平的影响,报道如下。

1 临床资料

1.1 纳入标准 年龄 ≥ 18 岁;有明确的2型糖尿病病史,糖化血红蛋白(HbA1c)在6.5%及以上;符合糖尿病肾病的相关诊断标准^[5],尿微量白蛋白排泄率(UAER)在30~300 mg/24 h之间;对本研究知情同意。

1.2 排除标准 1型糖尿病、其他特殊类型糖尿病患者;合并其他原发性肾病及狼疮性肾炎等继发性肾脏疾病的患者;合并泌尿系统急慢性感染的患者;合并糖尿病酮症酸中毒、高渗性昏迷等严重并发症的患者;对本研究所用药物过敏的患者。

1.3 一般资料 选择2020年1月—2020年10月台州市中医院收治的78例早期DKD患者为研究对

象,按随机数字表法分为观察组和对照组各39例。观察组男23例,女16例;年龄40~78岁,平均 (62.20 ± 8.36) 岁;糖尿病病程6~14年,平均 (8.12 ± 2.16) 年。对照组男25例,女14例;年龄37~77岁,平均 (61.46 ± 7.74) 岁;糖尿病病程6~13年,平均 (8.29 ± 2.27) 年。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予常规基础治疗。达格列净片(阿斯利康制药有限公司生产,国药准字HJ20170119)口服,每次10 mg,每天1次。同时给予健康宣教如饮食控制、适量运动等。

2.2 观察组 在对照组基础上给予补阳还五汤治疗。处方:黄芪60 g,赤芍、川芎、当归尾、红花、桃仁、地龙各10 g,每天1剂,水煎取汁300 mL,分早晚2次服用。

2组疗程均为12周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①血糖水平。采用全自动生化分析仪测定空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(P2hBG)水平,采用全自动糖化分析仪测定HbA1c水平。②肾功能。治疗前后抽取患者空腹静脉血,检测血肌酐(SCr)、胱抑素C(Cys C)水平。收集患者的24 h尿液、记录尿量,采用免疫比浊法对尿微量白蛋白水平进行测定,试剂盒购自北京利德曼生化股份有限公司。计算UAER水平,UAER=尿微量白蛋白(mg/mL) $\times$ 24 h尿量(mL/24 h)。

3.2 统计学方法 采用SPSS19.0统计学软件分析数据。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表

示差异有统计学意义。

4 治疗结果

4.1 2组治疗前后血糖水平比较 见表1。治疗前, 2组FBG、P2hBG、HbA1c水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 2组FBG、P2hBG、HbA1c水平较治疗前降低($P<0.05$), 且观察组FBG、P2hBG、HbA1c水平低于对照组($P<0.05$)。

表1 2组治疗前后血糖水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	FBG(mmol/L)	P2hBG(mmol/L)	HbA1c(%)
观察组	治疗前	39	8.42±2.41	14.42±3.24	8.74±1.27
	治疗后	39	5.14±1.18 ^{①②}	7.13±1.72 ^{①②}	4.69±1.20 ^{①②}
对照组	治疗前	39	8.53±2.18	13.89±4.05	8.53±1.43
	治疗后	39	6.38±1.36 ^①	9.42±2.25 ^①	6.39±1.43 ^①

注: ①与本组治疗前比较, $P<0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

4.2 2组治疗前后肾功能比较 见表2。治疗前, 2组血清SCr、Cys C、UAER水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 2组血清Cys C、UAER水平较治疗前下降($P<0.05$), 且观察组血清Cys C、UAER水平低于对照组($P<0.05$)。

表2 2组治疗前后肾功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	SCr(μ mol/L)	Cys C(mg/L)	UAER(mg/24h)
观察组	治疗前	39	88.72±26.54	1.92±0.51	177.14±51.36
	治疗后	39	81.54±29.12	1.12±0.21 ^{①②}	104.14±30.28 ^{①②}
对照组	治疗前	39	86.93±24.62	1.87±0.44	194.31±63.22
	治疗后	39	86.29±27.64	1.48±0.33 ^①	157.46±41.37 ^①

注: ①与本组治疗前比较, $P<0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

5 讨论

糖尿病在我国的发生率有逐年升高的趋势, 约有25%~40%的糖尿病患者会随着病程的进展而出现DKD的并发症^[6]。DKD病理上以肾小球系膜细胞增殖以及细胞外基质增多、基底膜的增厚为特征, 最终以肾小球硬化为主。DKD发病机制复杂, 研究显示其发病与多种因素有关, 包括糖脂代谢异常、蛋白质的非酶糖基化、血流动力学变化以及肾素-血管紧张素系统(RAS)的活性增强、炎症反应、组织缺氧等等^[7]。尿微量白蛋白是早期DKD的主要表现和诊断指标, 这一时期如给予积极的控制血糖、降低尿蛋白等干预治疗, 病变是可逆的, 因而DKD的早期防治尤为重要。达格列净是钠-葡萄糖协同转运蛋白

2(SGLT-2)抑制剂, 主要通过抑制近曲小管上皮细胞膜SGLT-2而抑制葡萄糖的重吸收, 促进其通过尿液排出体外, 进而发挥降低血糖的作用^[8]。研究表明, 对2型糖尿病患者采用达格列净治疗5.5个月后, 不仅FBG、HbA1c等血糖指标明显降低, 患者的体质量、血压等指标也有了明显改善^[9]。Mosenson O等^[10]研究发现, 与传统的血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)比较, 达格列净具有更好的肾脏保护作用, 可以明显降低肾脏事件的发生风险。因此, 临床上也越来越重视达格列净在早期DKD治疗中的应用。

DKD属于中医学消渴、尿浊、水肿等范畴, 认为其继发于糖尿病基础之上, 基本病机为肾虚血瘀。患者在疾病的进程中多表现出脾肾气虚兼夹瘀血的证候, 因为肾气不固、水谷精微下注而导致蛋白尿的出现, 治疗的基本原则为活血益气。补阳还五汤具有益气、活血通络的功效, 常应用于以气虚血瘀为病机特点的各类病证的治疗。方中重用黄芪以发挥大补元气的作用; 当归、红花、桃仁、赤芍、川芎、地龙则发挥活血化瘀、通经活络的作用^[11]。现代药理学研究也发现黄芪具有降低血小板的聚集性与活化程度、减轻血液高凝状态的作用, 进而减轻DKD患者肾脏的高灌注、高滤过状态, 有效减少尿蛋白的产生; 此外, 黄芪还有具有双向调节血糖作用, 有效降低葡萄糖负荷后的血糖水平^[12]。而当归、红花、桃仁、川芎等也具有较好的抗血小板聚集、抗凝、改善局部微循环的作用; 地龙则可以发挥激活纤溶酶原、溶栓等一系列作用^[13]。本研究发现, 治疗后2组FBG、P2hBG、HbA1c水平较治疗前显著降低, 且观察组降低更明显($P<0.05$), 说明达格列净具有较好的降糖作用, 但是进一步联合应用补阳还五汤则可以更加有效地控制患者血糖, 降低HbA1c水平。另一方面, 治疗后2组SCr水平均无明显变化, 但是2组血清Cys C及UAER均较治疗前明显降低, 且观察组降低更加明显($P<0.05$)。其中Cys C是公认的敏感性高于SCr的肾功能指标, 而UAER则是早期DKD的重要诊断指标, 同时也能够反映肾脏损伤程度。这一结果说明在达格列净治疗的基础上进一步应用补阳还五汤可有效降低患者的尿微量白蛋白水平, 改善肾功能。

综上所述, 补阳还五汤联合达格列净治疗早期DKD可有效控制患者的血糖水平, 同时可以减少尿

微量白蛋白, 保护肾功能, 为早期 DKD 的治疗提供新的选择。

[参考文献]

- [1] 于天宇, 姜世敏, 杨悦, 等. 慢性肾脏病4期糖尿病肾病患者临床病理与预后分析[J]. 临床肾脏病杂志, 2020, 20(9): 717-721.
- [2] JOHNSTON R, UTHMAN O, CUMMINS E, et al. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation[J]. Health Technol Assess, 2017, 21(2): 1-218.
- [3] 王云卿, 孙伟, 赵延栋. 中医药治疗糖尿病肾病临床与实验研究进展[J]. 新中医, 2019, 51(7): 37-39.
- [4] 王世谦, 梅勇, 宋世震. 补肾益气活血类中药联合RAAS阻断剂治疗早期糖尿病肾病的荟萃分析[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(12): 3068-3071.
- [5] 北京大学医学系糖尿病肾脏病专家共识协作组. 糖尿病肾脏病诊治专家共识[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(4): 247-260.
- [6] 谭晓燕, 丁国华, 杨定平, 等. 糖尿病肾病患者肾脏病理改变及其生存预后的相关性研究[J]. 临床肾脏病杂志, 2019, 19(11): 832-837.
- [7] 刘东伟, 潘少康, 刘章锁. 糖尿病肾病的临床危险因素[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(3): 189-191.
- [8] 张伟华, 李志龙, 邱伟林, 等. 达格列净对2型糖尿病伴代谢综合征患者血压、血糖和胆固醇的影响[J]. 黑龙江医学, 2019, 43(7): 732-734.
- [9] GIAN P F, GIANCARLO Z, ILEANA B, et al. Use and effectiveness of dapagliflozin in routine clinical practice: An Italian multicentre retrospective study. Multicenter Study[J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(7): 1781-1786.
- [10] MOSENZON O, STEPHEN D W, AVIVIT C, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(8): 606-617.
- [11] 车桂彦, 耿嘉. 补阳还五汤在糖尿病肾病治疗中的应用及作用机制研究概况[J]. 中国中医药科技, 2018, 25(6): 925-926, 933.
- [12] 张如春. 中药黄芪的药理作用及应用效果[J]. 北方药学, 2020, 17(8): 167-168.
- [13] 刘文雅, 王曙东. 地龙药理作用研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(2): 282-285.

(责任编辑: 郑锋玲)