

· 临床研究 ·

参芪地黄汤加减治疗气阴两虚型糖尿病肾病疗效观察及对肠道菌群和炎症因子的影响

杜小梅, 潘薇, 梁颖兰, 张琼(西南医科大学附属中医医院, 四川 泸州 646000)

摘要: **目的** 观察参芪地黄汤加减辨治气阴两虚型糖尿病肾病(DKD)的临床疗效及对肠道菌群和炎症因子的调节效果。**方法** 将160例DKD患者随机分为对照组和观察组, 每组各80例。2组患者均采用控制血糖、血压, 纠正脂质代谢紊乱等综合措施干预, 对照组同时口服氯沙坦钾片治疗; 观察组在对照组治疗的基础上给予参芪地黄汤加减治疗, 疗程为3个月。观察2组患者治疗前后尿蛋白指标、肾功能指标、血糖指标、炎症相关因子和肠道菌群的水平变化, 并评价2组患者的中医证候积分和临床疗效。**结果** (1)观察组脱落2例, 违背方案剔除3例, 共完成研究75例; 对照组脱落4例, 违背方案剔除3例, 共完成研究73例。(2)观察组总有效率为94.67%(71/75), 对照组为83.56%(61/73), 观察组总有效率高于对照组($\chi^2 = 4.731, P < 0.05$)。(3)2组治疗后的24 h尿蛋白定量(24 h UAE)、尿白蛋白/肌酐比值(ACR)、尿微量白蛋白(mAlb)和尿 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)水平均较治疗前明显降低($P < 0.01$), 且观察组各尿蛋白指标水平低于对照组($P < 0.01$)。(4)治疗后, 2组血清肌酐(SCr)、肾损伤分子1(KIM-1)、胱抑素C(CysC)水平下降($P < 0.01$), 肾小球滤过率(eGFR)升高($P < 0.01$), 且治疗后观察组各肾功能指标改善优于对照组($P < 0.01$)。(5)治疗后, 2组患者白细胞介素 1β (IL- 1β)、白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)水平明显下降($P < 0.01$), 且治疗后观察组各炎症相关因子指标均低于对照组($P < 0.01$)。(6)治疗后, 2组空腹血糖(FGP)、餐后2 h血糖(2 h PG)、糖化血红蛋白(HbA1c)和中医证候积分明显下降($P < 0.01$), 且治疗后观察组HbA1c和中医证候积分低于对照组($P < 0.01$)。(7)2组患者治疗后的拟杆菌、双歧杆菌、乳酸杆菌数量增加($P < 0.05, P < 0.01$), 肠杆菌、肠球菌、酵母菌减少($P < 0.05, P < 0.01$), 且治疗后观察组拟杆菌、双歧杆菌、乳酸杆菌数量多于对照组($P < 0.01$), 肠杆菌、肠球菌、酵母菌少于对照组($P < 0.01$)。**结论** 参芪地黄汤加减治疗DKD气阴两虚证疗效显著, 既可改善中医症状, 减轻蛋白尿, 保护肾功能, 还能减轻患者慢性炎症状态和恢复肠道菌群平衡, 临床疗效优于单纯西医治疗。

关键词: 糖尿病肾病; 气阴两虚证; 参芪地黄汤; 肠道菌群; 炎症因子

中图分类号: R285.6 文献标志码: A 文章编号: 1003-9783(2021)04-0566-07

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.04.018

Observation on the Curative Effect of Modified *Shenqi Dihuang* Decoction in Treating Diabetic Kidney Disease with Deficiency of Both *Qi* and *Yin* and Its Effects on Intestinal Flora and Inflammation Factors

DU Xiaomei, PAN Wei, LIANG Yinlan, ZHANG Qiong (Hospital of traditional Chinese Medicine Affiliated to Southwest Medical University, Luzhou 646000 Sichuan, China)

Abstract: **Objective** To observe the curative effect of modified *Shenqi Dihuang* decoction in the treatment of diabetic kidney disease (DKD) with deficiency of *qi* and *yin*, and to study the regulatory effect on intestinal flora and inflammatory factors. **Methods** Patients (160 cases) with DKD were randomly divided into control group and

收稿日期: 2020-10-17

作者简介: 杜小梅, 女, 主治医师, 研究方向: 慢性肾病。Email: 1037623164@qq.com。通信作者: 张琼, 女, 博士, 主任医师, 研究方向: 慢性肾病。Email: 710461809@qq.com。

基金项目: 四川省中医药管理局科研项目(2018JC031)。

observation group, 80 cases in each group. All the patients were given the comprehensive intervention, such as controlling blood sugar and blood pressure, correcting lipid metabolism disorder, and patients in control group were treated with losartan potassium tablets. Based on the treatment of control group, patients in observation group additionally received the treatment of *Shenqi Dihuang* decoction. The treatment was continued for 3 months. The changes of urine protein index, kidney function index, blood sugar index, inflammation-related factors and level of intestinal flora in two groups were observed before and after treatment. Traditional Chinese medicine syndrome scores and clinical efficacy of the two groups were evaluated. **Results** (1) In the observation group, two cases were lost, three cases were eliminated from the plan, and seventy-five cases were completed. In the control group, four cases were lost, three cases were eliminated due to the violation of the study, and seventy-three cases were completed. (2) The total effective rate of the observation group was 94.67% (71/75), which was better than that of 83.56% (61/73) in the control group ($\chi^2 = 4.731$, $P < 0.05$). (3) The levels of 24 h urine albumin excretion (24 h UAE), urine albumin-to-creatinine ratio (ACR), urine microalbumin (mAlb), urine $\beta 2$ microglobulin ($\beta 2$ -MG) were significantly lower than those before treatment in both groups ($P < 0.01$). Besides, the urine protein level in observation group was lower than that in control group ($P < 0.01$). (4) The levels of serum creatinine (SCr), kidney injury molecule 1 (KIM-1) and cystatin C (CysC) in two groups were decreased ($P < 0.01$). However, the glomerular filtration rate (eGFR) was increased ($P < 0.01$). After therapy, the renal function indexes in observation group were significantly favorable compared with those in control group ($P < 0.01$). (5) The levels of interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor α (TNF- α) and transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) in both groups were significantly decreased ($P < 0.01$). After treatment, the inflammation-related factors indicators of the observation group were lower than those of the control group ($P < 0.01$). (6) After treatment, the fasting blood glucose (FGP), 2 h postprandial blood glucose (2 h PG), glycosylated hemoglobin (HbA1c) and TCM syndrome scores of the two groups decreased significantly ($P < 0.01$). And the scores of HbA1c and TCM syndrome in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.01$). (7) The numbers of bacteroides, bifidobacteria and lactobacillus in the two groups increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$), but the numbers of enterobacter, enterococcus and yeast in the two groups decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). After treatment, the observation group had higher numbers of bacteroides, bifidobacteria and lactobacillus than the control group ($P < 0.01$). Compared with the control group, there were decreases in enterobacteria, enterococci and yeasts in observation group ($P < 0.01$). **Conclusion** Modified *Shenqi Dihuang* decoction has good curative effect on treating DKD with deficiency of *qi* and *yin*. It can improve traditional Chinese medicine symptom, reduce proteinuria, protect renal function, restore the balance of intestinal flora, and alleviate chronic inflammation, which is better than western medicine.

Keywords: Diabetic kidney disease; deficiency of *qi* and *yin*; *Shenqi Dihuang* decoction; intestinal flora; inflammatory factors

糖尿病肾病(DKD)是糖尿病最常见的并发症之一,是引起终末期肾病的首要原因,严重影响了患者的生存质量^[1-2]。DKD 发生机制复杂,目前缺乏特异性治疗手段。近年来,中医药治疗 DKD 的疗效获得了广泛的肯定。中药复方的多层次、多靶点发挥效应,正切合了 DKD 复杂、多机制的病理特点。DKD 属于中医“消渴肾病”范畴,国医大师指出 DKD 为本虚标实之证,乃消渴病日久,耗气伤阴,脏腑功能损伤,痰、热、郁、瘀互结于肾之络脉,使肾体受损,肾用失司所致^[5-6]。参芪地黄汤出自

《沈氏尊生书》,由六味地黄丸加党参、黄芪组成,临床广泛用于 DKD 的治疗。研究发现其具有调节糖、脂代谢,减轻炎症反应,减轻蛋白尿,保护肾功能,延缓肾脏疾病发展的作用^[7-8]。此外,有研究认为肠道菌群失调在 DKD 发生、发展中起着重要作用,肠道菌群可通过影响尿毒症毒素的积累、胰岛素抵抗、短链脂肪酸代谢、慢性炎症反应、肾素-血管紧张素系统等多种途径参与 DKD 病程^[9]。慢性炎症反应使肾小球系膜细胞增生,最终可导致肾小球硬化,是引起 DKD 发生与进展的重要机制^[2,4]。因

此,纠正肠道菌群失调及调节慢性微炎症状态可能是防治DKD的切入点。故,笔者探讨了参芪地黄汤对DKD(气阴两虚证)患者的临床疗效及对肠道菌群、炎症因子的影响,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象与分组 选取2018年1月至2019年12月在西南医科大学附属中医医院肾病科符合研究条件的160例患者,采用随机数字表法将160例患者分为对照组(80例)和观察组(80例)。该项研究获得本院伦理委员会审查批准(2017ZYKY11025-02)。

1.2 诊断标准 DKD诊断标准参照《糖尿病肾病防治专家共识(2014年版)》^[10]制定;DKD分期参照Mogensen标准^[10]。气阴两虚证诊断标准^[11],主症:倦怠乏力,心悸气短,头晕耳鸣,自汗、盗汗;次症:面色㿔白,心烦失眠,遗精早泄,口渴喜饮;舌脉:舌淡红、少苔或花剥,脉为濡细或细数无力。当患者满足任意主症2项、次症2项结合舌脉即可确诊。

1.3 纳入标准 ①2型糖尿病患者出现肾损伤,并符合上述DKD的诊断标准;②DKD病程 ≥ 0.5 年;③年龄40~75岁;④临床分期为Ⅲ期、Ⅳ期者;⑤经中医辨证为气阴两虚证者;⑥签署书面知情同意书者。

1.4 排除标准 ①肾功能近期迅速恶化者;②近2个月发生过酮症酸中毒、高渗性昏迷、严重低血糖等急性并发症者;③合并急性、慢性胃肠炎或功能性胃肠疾病者;④合并全身感染性疾病者;⑤肝功能不全、心肺功能严重障碍者;⑥近2个月有使用过免疫抑制剂或抗生素或微生态制剂或糖皮质激素治疗者;⑦肿瘤病患者和精神病患者;⑧同期合并其它中药治疗措施影响疗效判断者。

1.5 治疗方法

1.5.1 对照组 给予生活方式指导,控制血糖、血压,纠正脂质代谢紊乱等综合措施。口服氯沙坦钾片(杭州默沙东制药有限公司,国药准字H20030654),每次50~100 mg,每天1次,治疗3个月。

1.5.2 观察组 在对照组治疗基础上给予参芪地黄汤加减口服治疗,基本药物组成:山茱萸10 g、山药15 g、党参20 g、太子参30 g、生黄芪30 g、地黄30 g、丹皮10 g、茯苓15 g、炒白术15 g、泽泻10 g、金樱子10 g、芡实10 g。加减变化:见腕腹胀满,纳呆恶心,舌淡、苔白腻,便溏泄泻等湿浊内蕴,加白扁豆20 g、苍术10 g、炒薏仁30 g、厚朴10 g;湿浊化热加川草薢15 g、黄蜀葵花30 g、车

前子15 g、泽兰15 g;见唇紫暗、肢体麻痛、舌紫暗或有瘀斑,舌下青筋显露,苔薄,脉涩不利等瘀滞之象加丹参20 g、川芎10 g、丝瓜络15 g、地龙10 g。见心胸窒闷,头晕目眩,肢沉体胖、舌暗边有齿痕、苔浊腻,脉弦滑等痰瘀之证,加法半夏10 g、陈皮15 g、川芎10 g、全蝎3 g;头晕耳鸣、遗精早泄加续断15 g、桑寄生30 g、狗脊15 g。加水浸泡60 min,常规水煎煮2次,取药液约400 mL,分早晚2次分服,每天1剂,疗程为3个月。

1.6 观察指标

1.6.1 尿蛋白指标检测 收集治疗前后患者的尿液,采用比色法检测24 h尿蛋白定量(24 h UAE)、采用胶乳增强免疫比浊法检测尿微量白蛋白(mAlb)和尿 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)含量,计算尿白蛋白/肌酐比值(ACR)。

1.6.2 肾功能指标检测 采用试剂盒检测患者治疗前后血清肌酐(SCr)、肾损伤分子1(KIM-1)、胱抑素C(CysC)的变化。其中SCr采用酶法检测;KIM-1采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测;CysC采用免疫比浊法测定,以SCr计算肾小球滤过率(eGFR)。

1.6.3 炎症因子测定 采用ELISA法检测治疗前后患者外周血中白细胞介素 1β (IL- 1β)、白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)水平。

1.6.4 肠道菌群检测^[12] 检测治疗前后患者粪便中益生菌(如拟杆菌、双歧杆菌、乳酸杆菌)和致病菌(如肠杆菌、肠球菌、酵母菌)的变化情况。方法:取新鲜粪便5 g,置入无菌试管中,并于30 min送检查,采用光冈法检测:将粪便置于厌氧菌稀释液,振荡器充分快速匀浆,以生理盐水连续10倍稀释至 1×10^{-8} 倍,震荡混匀,分别以约50 μ L均匀地涂抹于不同的培养基上,需氧菌37 $^{\circ}$ C温箱培养24 h,厌氧菌37 $^{\circ}$ C温箱培养48 h,然后进行定性、定量检测,结果以对数值表示。

1.6.5 血糖指标检测 检测患者治疗前后空腹血糖(FGP)、餐后2 h血糖(2 h PG)、糖化血红蛋白(HbA $1c$)水平。

1.6.6 中医证候积分 参照《中药新药临床研究指导原则》^[13]拟定,根据症状的严重程度分为无(0分)、轻(1分)、中(2分)、重(3分)4级,分数越高,症状越严重。治疗前后各评价1次。

1.7 疗效判定标准 参考《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)》^[14]拟定如下标准。显效:气阴两虚证积分减少 $\geq 70\%$,24 h UAE下降1/2

以上, 肾功能正常; 有效: 气阴两虚证积分减少 $\geq 30\%$, 24 h UAE 下降不到 1/2, 肾功能指标正常; 无效: 气阴两虚证积分减少 $< 30\%$, 实验室指标无变化或升高。总有效率=(显效例数+有效例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.8 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 t 检验进行组间比较; 计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验进行组间比较。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 治疗过程中观察组脱落 2 例, 违背方案剔除 3 例, 完成研究 75 例; 对照组脱落 4 例, 违背方案剔除 3 例, 完成研究 73 例。2 组患者基线资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。见表 1。

2.2 2 组患者临床疗效比较 表 2 结果显示, 3 个月治疗后, 观察组和对照组总有效率分别为 94.67% (71/75) 和 83.56% (61/73), 组间比较, 观察组总有效率高于对照组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.731$, $P < 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组患者治疗前后 24 h UAE、ACR、mAlb 和 $\beta 2$ -MG 水平比较 治疗后, 2 组患者 24 h UAE、ACR、mAlb 和 $\beta 2$ -MG 水平较治疗前显著下降

表 1 2 组气阴两虚型糖尿病肾病患者基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of basic data of diabetic nephropathy patients with deficiency of *qi* and *yin* in two groups($\bar{x} \pm s$)

基线资料	对照组(80 例)	观察组(80 例)
性别(男/女)	44/36	47/33
年龄/岁	57.93 $\pm$ 5.72	58.62 $\pm$ 5.91
糖尿病病程/年	7.86 $\pm$ 0.83	7.91 $\pm$ 0.86
糖尿病肾病病程/年	1.17 $\pm$ 0.18	1.20 $\pm$ 0.16
临床分期[例(%)]		
Ⅲ期	43(53.75)	45(56.25)
Ⅳ期	37(46.25)	35(43.75)
基础疾病[例(%)]		
高血压	28(35.00)	30(37.50)
冠心病	23(28.75)	24(30.00)
高脂血症	49(61.25)	45(56.25)

表 2 2 组气阴两虚型糖尿病肾病患者临床疗效比较[例(%)]

Table 2 Comparison of clinical effect of diabetic nephropathy patients with deficiency of *qi* and *yin* in two groups[n(%)]

组别	例数/例	显效	有效	无效	总有效
对照组	73	30(41.10)	31(42.47)	12(16.44)	61(83.56)
观察组	75	48(64.00)	23(30.67)	4(5.33)	71(94.67)*

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$

($P < 0.01$), 且治疗后观察组 24 h UAE、ACR、mAlb 和 $\beta 2$ -MG 水平均明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 2 组气阴两虚型糖尿病肾病患者治疗前后 24 h UAE、ACR、mAlb 和 $\beta 2$ -MG 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of levels of 24 h UAE, ACR, mAlb and $\beta 2$ -MG of diabetic nephropathy patients with deficiency of *qi* and *yin* in two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	时间	24 h UAE/mg	ACR/(mg $\cdot$ g $^{-1}$)	mAlb/(mg $\cdot$ L $^{-1}$)	$\beta 2$ -MG/(mg $\cdot$ L $^{-1}$)
对照组	73	治疗前	1 013.76 $\pm$ 125.14	716.52 $\pm$ 83.68	175.25 $\pm$ 20.38	8.42 $\pm$ 1.74
	73	治疗后	816.53 $\pm$ 94.37*	490.36 $\pm$ 57.29*	101.23 $\pm$ 14.53*	5.54 $\pm$ 1.36*
观察组	75	治疗前	1 023.48 $\pm$ 120.82	705.66 $\pm$ 80.52	15.37 $\pm$ 1.72	8.52 $\pm$ 1.69
	75	治疗后	603.28 $\pm$ 82.49**	351.24 $\pm$ 48.77**	9.29 $\pm$ 1.08**	3.76 $\pm$ 0.83**

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与治疗后对照组比较, ** $P < 0.01$

2.4 2 组患者治疗前后 SCr、KIM-1、CysC 和 eGFR 水平比较 治疗后, 2 组患者 SCr、KIM-1、CysC 水平较对照组下降($P < 0.01$), eGFR 升高($P < 0.01$); 且治疗后观察组 SCr、KIM-1、CysC 水平低于对照组($P < 0.01$), eGFR 高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.01$), 见表 4。

2.5 2 组患者治疗前后 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 TGF- $\beta 1$ 水平比较 治疗后, 2 组患者 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 TGF- $\beta 1$ 水平较治疗前明显下降($P < 0.01$); 且治疗后观察组 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和

TGF- $\beta 1$ 水平均低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.01$), 见表 5。

2.6 2 组患者治疗前后 FGP、2 h PG、HbA1c 和中医证候积分变化比较 治疗后, 2 组患者 FGP、2 h PG、HbA1c 水平和中医证候积分较对照组明显下降(< 0.01); 且治疗后观察组 HbA1c 和中医证候积分低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.01$), 但 FGP 和 2 h PG 组间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 6。

2.7 2 组患者治疗前后肠道菌群变化比较 治疗后,

2 组患者的拟杆菌、双歧杆菌、乳酸杆菌数量增加 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 肠杆菌、肠球菌、酵母菌数量减少 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 且治疗后观察组拟杆菌、双歧杆菌、乳酸杆菌数量多于对照组, 差异

均有统计学意义 ($P < 0.01$), 肠杆菌、肠球菌、酵母菌数量少于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 7。

表 4 2 组气阴两虚型糖尿病肾病患者治疗前后 SCr、KIM-1、CysC 和 eGFR 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of levels of SCr, KIM-1, CysC and eGFR of diabetic nephropathy patients with deficiency of *qi* and *yin* in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	时间	SCr/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	KIM-1/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	CysC/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	eGFR/($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$)
对照组	73	治疗前	109.48 $\pm$ 10.72	6.47 $\pm$ 0.95	1.75 $\pm$ 0.26	64.13 $\pm$ 7.54
	73	治疗后	89.91 $\pm$ 9.43*	4.16 $\pm$ 0.59*	1.24 $\pm$ 0.18*	80.14 $\pm$ 8.95*
观察组	75	治疗前	107.86 $\pm$ 10.58	6.49 $\pm$ 0.97	1.77 $\pm$ 0.24	62.95 $\pm$ 7.29
	75	治疗后	80.08 $\pm$ 8.76**	3.72 $\pm$ 0.48**	0.91 $\pm$ 0.12**	91.07 $\pm$ 10.42**

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与治疗后对照组比较, ** $P < 0.01$

表 5 2 组气阴两虚型糖尿病肾病患者治疗前后 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 TGF- β 1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α and TGF- β 1 of diabetic nephropathy patients with deficiency of *qi* and *yin* in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	时间	IL-1 β /($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	TGF- β 1/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	TNF- α /($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-6/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照组	73	治疗前	32.54 $\pm$ 4.23	89.67 $\pm$ 8.25	35.45 $\pm$ 4.53	37.82 $\pm$ 4.74
	73	治疗后	26.03 $\pm$ 3.17*	64.42 $\pm$ 7.39*	24.33 $\pm$ 2.94*	25.56 $\pm$ 3.06*
观察组	75	治疗前	33.07 $\pm$ 4.48	91.49 $\pm$ 10.47	36.07 $\pm$ 4.71	37.25 $\pm$ 4.59
	75	治疗后	19.15 $\pm$ 2.82**	44.37 $\pm$ 5.86**	17.82 $\pm$ 2.68**	16.76 $\pm$ 2.48**

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与治疗后对照组比较, ** $P < 0.01$

表 6 2 组气阴两虚型糖尿病肾病患者治疗前后 FGP、2 h PG、HbA1c 和中医证候积分变化比较($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of changes of FGP, 2 h PG, HbA1c and traditional Chinese medicine syndrome points of diabetic nephropathy patients with deficiency of *qi* and *yin* in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	时间	FGP/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	2 h PG/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	HbA1c/%	气阴两虚证积分/分
对照组	73	治疗前	7.26 $\pm$ 0.82	10.93 $\pm$ 1.65	7.79 $\pm$ 0.83	22.49 $\pm$ 3.23
	73	治疗后	6.25 $\pm$ 0.64*	9.13 $\pm$ 1.08*	6.53 $\pm$ 0.75*	10.96 $\pm$ 1.53*
观察组	75	治疗前	7.21 $\pm$ 0.79	11.04 $\pm$ 1.72	7.81 $\pm$ 0.85	22.68 $\pm$ 2.46
	75	治疗后	6.11 $\pm$ 0.57*	8.86 $\pm$ 0.82*	5.77 $\pm$ 0.64**	5.87 $\pm$ 1.05**

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与治疗后对照组比较, ** $P < 0.01$

表 7 2 组气阴两虚型糖尿病肾病患者治疗前后肠道菌群变化比较($\bar{x} \pm s$, $\lg(\text{CFU} \cdot \text{g}^{-1})$)

Table 7 Comparison of intestinal flora of diabetic nephropathy patients with deficiency of *qi* and *yin* in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, $\lg(\text{CFU} \cdot \text{g}^{-1})$)

组别	例数/例	时间	拟杆菌	双歧杆菌	乳酸杆菌	肠杆菌	肠球菌	酵母菌
对照组	73	治疗前	7.63 $\pm$ 0.86	7.49 $\pm$ 0.91	5.51 $\pm$ 0.68	9.52 $\pm$ 1.07	8.82 $\pm$ 0.92	5.89 $\pm$ 0.67
	73	治疗后	8.14 $\pm$ 0.91*	8.02 $\pm$ 1.01*	6.12 $\pm$ 0.84*	8.94 $\pm$ 0.95*	8.21 $\pm$ 0.93*	5.36 $\pm$ 0.60*
观察组	75	治疗前	7.68 $\pm$ 0.85	7.36 $\pm$ 0.85	5.48 $\pm$ 0.69	9.63 $\pm$ 1.05	8.85 $\pm$ 0.94	5.85 $\pm$ 0.64
	75	治疗后	9.25 $\pm$ 1.02**	8.87 $\pm$ 1.07**	6.80 $\pm$ 0.86**	8.12 $\pm$ 0.93**	7.42 $\pm$ 0.89**	4.64 $\pm$ 0.58**

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与治疗后对照组比较, ** $P < 0.01$

3 讨论

在我国, 2 型糖尿病(T2DM)的患病率达 10.4%。T2DM 起病隐匿, 部分患者初诊时即存在蛋白尿, 若

无特殊的干预, 20%~40%微量蛋白患者会发展出现大量蛋白尿, 部分继续发展至终末期肾病, 易为个人及社会带来巨大的经济负担^[14]。临床最主要措施为

控制血糖、血压、血脂等风险因素,减少尿蛋白排泄、延缓肾脏疾病进程,但仍无法完全阻止 DKD 的发展。新的防治策略一直是国内外研究的热点,虽然新的治疗方法层出不穷,但基本处于临床试验阶段^[1]。

DKD 以肺脾肾三脏功能虚损,痰湿浊瘀内阻为特点,早期 DKD 以气阴虚损为要,因此治疗多以益气养阴之法。参芪地黄汤加减临床上常用于气阴两虚证的治疗,本组方中以生黄芪、党参、太子参补气养阴,健脾益肺;地黄、山茱萸、山药补肾阴;丹皮、泽泻、茯苓泻湿浊、清虚热;炒白术健脾益气化湿;金樱子、芡实固精缩尿。临床中根据不同的兼证进行辨证加减,白扁豆、苍术、炒薏仁、厚朴能燥湿化浊,理气消滞;川草薢、黄蜀葵花、车前子、泽兰能清热化湿;丹参、川芎、丝瓜络、地龙散瘀活血通络,法半夏、陈皮、川芎、全蝎化痰散瘀,续断、桑寄生、狗脊补肾强腰,这些中药对湿浊内蕴、湿浊化热、瘀滞、痰瘀及肾虚的兼证进行辨证加减。本研究结果显示,治疗后观察组中医证候积分低于对照组, eGFR 水平高于对照组, 24 h UAE、ACR、mAlb、 β_2 -MG、SCr、KIM-1、CysC 和 HbA1c 水平低于对照组,且观察组临床疗效优于对照组,表明参芪地黄汤辨证治疗 DKD 可减轻蛋白尿,保护肾功能,改善气阴两虚证症状,临床疗效优于单纯的西医治疗。

目前关于 DKD 的机制虽然没有完全阐明,但发现与晚期糖基化终末产物、代谢紊乱、氧化应激、慢性炎症反应、血流动力学异常、遗传因素等多种机制有关,多种细胞因子和信号转导通路共同相互作用导致了 DKD 的发生、发展^[2,4]。肠道菌群失调与多种慢性疾病的发展相关,肠道菌群失调与 DKD 的关系成为近来关注热点之一。有学者提出了肠-肾轴理论,认为肠道与肾脏在肠道微生物,免疫及炎症反应,肠道黏膜屏障,物质能量代谢等方面关系密切,肠道菌群组成、功能破坏,可使肠黏膜损伤,体内毒素转移至血液,诱发或加重免疫炎症反应,加快了 DKD 的进展^[4,15]。肠道菌群失调使 DKD 患者体内短链脂肪酸丰度下降,有益细菌下降,通过影响糖、脂代谢和炎症因子的表达而影响 DKD 的进程^[16]。肠道菌群可激活局部的肾素-血管紧张素系统,使血管紧张素 II 与血管紧张素转化酶失衡,肾素-血管紧张素系统破坏,肾脏血压升高,通过级联反应损伤肾脏,促进了 DKD 进展^[17]。而随着 eGFR

的降低,体内的代谢废物等毒性物质排泄下降,尿毒症毒素的积累,经肠壁进入肠腔,又可加重肠道菌群的失调,可见二者互为因果^[4,15]。因此,调节肠道菌群成为防治 DKD 切入点。本组资料显示 DKD 气阴两虚患者存在拟杆菌、乳酸杆菌、双歧杆菌等益生菌数量降低,肠杆菌、酵母菌、肠球菌等致病菌增加,这与之前的研究基本一致^[4]。同时也观察到 DKD 患者的 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 TGF- β 1 水平升高,提示 DKD 患者存在慢性炎症反应损伤及肾脏纤维化修复状况,可见肠道菌群失调及相关炎症因子表达异常促进了 DKD 的发生、发展。

多数中医学者认为 DKD 是本虚标实之证,核心病机为脾肾亏虚,脾气虚则中气下陷,精微下泄,肾虚,封藏失司,精液外泄。脾虚水湿不运,肾虚开阖失灵,使水湿浊毒内停,聚湿生痰,痰阻脉络,血滞成瘀,从而形成瘀、痰、湿、浊的标实^[15-16]。肠道菌群紊乱、肠道黏膜屏障功能异常,是脾虚证的病理表现。脾虚可影响肠道菌群结构,导致益生菌数量减少,致病菌数量增加;脾虚使机体免疫下降,打破肠道菌群和肠道免疫的平衡。中医认为脾肾相关,可从脾治肾,益气健脾类中药可显著抑制毒素合成、减少炎症反应,调整代谢紊乱状态,增加益生菌,减少致病菌,在恢复肠道微生态中发挥重要作用^[18-19]。中医认为肠道的益生菌和共生菌在肠道黏膜形成菌膜,在糖、脂等物质代谢、营养吸收、免疫活动功能、生物屏障、分解有害物质、抵御致病菌侵入等方面起着重要作用,属于“正气”。T2DM 患者的肠道菌群失调与气血阴阳失调和肝脾肾功能失常关系密切^[20]。消渴日久耗气伤阴,使脾肾虚损,进一步破坏了肠道菌群,使丁酸盐产生菌数量减少,机会病原菌增多,而益气养阴中药可促使糖尿病患者肠道微生物平衡,减轻非特异性炎症反应^[21]。本研究也观察到治疗后观察组益生菌数量多于对照组,致病菌少于对照组,且 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 TGF- β 1 水平低于治疗后对照组,结果表明了参芪地黄汤可调节 DKD 失衡的肠道菌群,恢复肠道菌群平衡,并减轻慢性微炎症状态,从而减轻了患者肾脏的病理损伤。

综上所述,采用参芪地黄汤加减辨证治疗 DKD 气阴两虚证患者疗效明显,可减少蛋白尿,保护肾功能,并能恢复肠道菌群平衡,减轻慢性微炎症状态和肾脏病理损伤,临床疗效优于单纯西医治疗。

参考文献:

- [1] 郑文, 潘少康, 刘东伟, 等. 糖尿病肾病治疗进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2020, 36(6): 476-480.
- [2] WEN C P, CHANG C H, TSAI M K, et al. Diabetes with early kidney involvement may shorten life expectancy by 16 years[J]. *Kidney Int*, 2017, 92(2): 388-396.
- [3] 孙林, 赵浩. 糖尿病肾病现状与挑战[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2019, 8(2): 49-54.
- [4] 姚碧晴, 陈铖. 肠道菌群失调与糖尿病肾病的关系[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(1): 102-105.
- [5] 闫璞, 刘晓峰, 王世东, 等. 吕仁和教授诊治糖尿病、糖尿病肾病及肾病综合征的常用药物分析[J]. 世界中医药, 2017, 12(1): 30-33.
- [6] 刘洪, 熊维建, 郑新. 国医大师郑新论治糖尿病肾病的学术思想和临证经验[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(11): 4547-4549.
- [7] 丘集维, 陈珏莹, 莫竣麟, 等. 参芪地黄汤联合ACEI/ARB类药物治疗糖尿病肾病的Meta分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 31(11): 4547-4549.
- [8] 张敏, 林碧莹, 林小堃. 参芪地黄汤联合缬沙坦治疗早期糖尿病肾病(气阴两虚型)临床观察[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(7): 3206-3208.
- [9] 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.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(11): 792-801.
- [11] 中华中医药学会肾病分会, 广东省中医院. 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] 戴丛书, 于卓, 李光耀, 等. 清肺泻肝汤对2型糖尿病患者炎症指标和肠道菌群的调节作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(18): 83-88.
- [13] 国家食品药品监督管理局. 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: 233-237.
- [14] ESPINEL E, AGRAZ I, IBERNON M, et al. Renal biopsy in type 2 diabetic patients[J]. *J Clin Med*, 2015, 4(5): 998-1009.
- [15] 蔡婷婷, 鲁一兵, 丁大法, 等. 肠道菌群与糖尿病和慢性肾病的相关性研究[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(9): 717-720.
- [16] BRISKEY D, TUCKER P, JOHNSON D W, et al. The role of the gastrointestinal tract and microbiota on uremic toxins and chronic kidney disease development[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2017, 21(1): 7-15.
- [17] LU C C, MA K L, RUAN X Z, et al. Intestinal dysbiosis activates renal renin-angiotensin system contributing to incipient diabetic nephropathy[J]. *Int J Med Sci*, 2018, 15(8): 816-822.
- [18] 张小娟, 蒋珍秀, 董娜. 基于肠道微生态及“肠-肾轴”理论探讨慢性肾脏病从脾论治机理[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(6): 14-17.
- [19] 王嫋嫋, 沈沛成. “肠-肾轴”与慢性肾脏病[J]. 安徽中医药大学学报, 2018, 37(6): 4-7.
- [20] 吉武, 李双蕾, 唐爱华, 等. 2型糖尿病的中医病机与肠道菌群的研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(4): 585-589.
- [21] 张新霞, 刘万富, 熊冉, 等. 参芪复方对初诊2型糖尿病气阴两虚兼血瘀证患者肠道微生态的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(22): 72-77.

(编辑: 沈崇坤, 梁进权)