中医中药

水陆二仙丹合抵挡汤加减方对早中期糖尿病肾病患者血管内皮功能的影响

郭建恩[1,2],高志旭[2],张佳华[2],杨佳琦[2],纪品川[3],高占华[2],安丽萍[3],常 柏[4*]
(1.天津中医药大学研究生院,天津 301617;2.承德医学院;3.承德市中医院;
4.天津医科大学朱宪彝纪念医院)

摘要: **目的** 观察水陆二仙丹合抵挡汤加减方治疗早中期糖尿病肾病(DN)的临床疗效,并从血管内皮功能角度探讨其疗效机制。**方法** 将早中期DN患者83例随机分为2组,试验组41例,对照组42例,在控制饮食及血糖干预、降血压、降脂及降蛋白尿等基础治疗基础上,对照组予以厄贝沙坦片,试验组在其基础上予以水陆二仙丹合抵挡汤加减方,共12周。观察多项DN指标,包括总有效率、中医证候评分、血糖、血脂、血液流变学指标、肾功能相关指标(BUN、SCr、eGFR)、氧化应激指标(SOD、MDA、GSH-Px、ROS)、血管内皮功能指标(ET-1、MCP-1、ICAM-1、TM)等。**结果** 试验组患者DN症状显著缓解,相较于对照组有统计学差异($P<0.05$),同时试验组患者血管内皮指标缓解更明显($P<0.05$)。**结论** 水陆二仙丹合抵挡汤加减方治疗可以显著缓解早中期DN患者的临床症状并改善血管内皮功能。

关键词: 早中期糖尿病肾病;水陆二仙丹;抵挡汤;临床疗效;内皮功能
中图分类号: R242 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-6879(2024)03-0216-05

糖尿病肾病(diabetic nephropathy,DN)是糖尿病(diabetes mellitus,DM)最常见的慢性微血管并发症之一,约有25%~50%的DM患者发展为DN[1]。目前,治疗DN主要采用控制血糖联合降压、降脂以及改善微循环等综合策略[2]。2006~2016年全球疾病负担调查显示,近30年来DN致死率未见改善。因此,寻找更有效的治疗手段对于改善DN的预后至关重要。

多个荟萃分析表明,中药治疗能显著减少DN患者蛋白尿水平,提高肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)。本课题组针对DN采用水陆二仙丹合抵挡汤进行干预,取得了较好疗效[3,4]。本研究旨在观察水陆二仙丹合抵挡汤加减方对早中期DN患者临床疗效及血管内皮功能的影响,为其临床应用提供依据。

1 材料与方法

1.1 一般资料

以2018年3月~2021年10月在承德市中医院收治的糖尿病肾病患者83例为研究对象,依据随机对照法将患者分为试验组和对照组。试验组41例,其中男性24例,女性17例,年龄29~75岁,平均年龄(52.5±5.67)岁;糖尿病病程2~14年,平均病程(5.82±0.93)年;糖尿病肾病病程1~6年,平均糖尿病肾病病程(2.52±0.65)年。Mogensen糖尿病肾病分期[5]:Ⅲ期26例,Ⅳ期15例。对照组42例,其中男性22例,女性20例,年龄41~63岁,平均年龄(53.04±5.72)岁;糖尿病病程4~13年,平均病程(6.07±0.90)年;糖尿病肾病病程1~6年,平均糖尿病肾病病程(2.42±0.64)年。Mogensen糖尿病肾病分期:Ⅲ期28例,Ⅳ期14例。2组患者一般资料具有可比性($P>0.5$)。本研究经医院伦理委员会审查通过。

资助项目:国家自然科学基金资助项目(81973614);河北省自然科学基金资助项目(H2022406069);河北省中医药管理局科学研究课题计划项目(2023139)
*通讯作者

表1 2组患者一般资料比较

一般资料		试验组	对照组
例数		41	42
性别	男	24(47.1%)	22(52.4%)
	女	17(52.9%)	20(47.6%)
年龄(岁)		52.52±5.67	53.04±5.72
DM病程(年)		5.82±0.93	6.07±0.90
DKD病程(年)		2.52±0.65	2.42±0.64
Mogensen分期	Ⅲ期	26(63.4)	28(66.7)
	Ⅳ期	15(36.6)	14(33.8)

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参考《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》[2]中糖尿病的诊断标准:有烦渴多饮、多食、多尿、不明原因体重下降等典型症状,随机血糖≥11.1 mmol/L,或空腹血糖≥7.0 mmol/L。同时符合《中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识》[6]中糖尿病肾病诊断要点,患者处于早中期,24 h尿白蛋白排出率30~300 mg/24 h;或24 h尿蛋白(24hUP)<3.0 g,且估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR)≥ 60 mL/min/1.73m^2。存在明确的糖尿病病史。

1.2.2 中医诊断标准 参照《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)》[7]中脾肾气虚兼瘀证的辨证标准:主症:小便频数或清长,或浑浊如脂膏,头晕目眩、耳聋耳鸣、食少纳呆,倦怠乏力、大便溏泄、唇紫暗;次症:面色苍白,腰膝酸软,或少尿,肢体浮肿;舌下青筋显露或舌有瘀斑;舌脉:舌淡胖,紫暗或有瘀斑、舌下青筋显露,苔薄白,脉细涩。

1.2.3 纳入标准 符合上述诊断及中医辨证标准;患者性别不限,年龄18~75岁;基础降压后血压≤140/90 mmHg(60岁以上老年人≤150/90 mmHg);基础降糖后糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin type A1c HbA1c)≤8.5%;入组前2个月内未接受降脂药物、胰岛素增敏剂等干预。

1.2.4 排除标准 存在除肾病外其他糖尿病并发症者;合并严重心、脑、肝等原发性疾病者;妊娠、哺乳期妇女;合并血液系统疾病或急性肾损伤者;近1个月内应用抗凝及抗血小板聚集治疗。

1.2.5 退出标准 患者私自服用他药而影响本研究结果者;患者病情未得到缓解,宜改用其他治疗方案者;患者治疗期间出现不良因素而遏止本研究,若不良反应或并发症较重者;患者依从性差或主动离开研究者。

1.3 治疗方法

2组均接受控制饮食及血糖干预,并接受降血压、降脂及降蛋白尿等对症处理,对照组予以厄贝沙坦片(规格:0.15 g*10 s,国药准字H20053912,修正药业集团股份有限公司)治疗,0.15 g/次/天。

试验组在对照组治疗的基础上予以水陆二仙丹合抵挡汤加减方(金樱子30 g、黄芪30 g、芡实30 g、水蛭3 g、大黄5 g,由神威药业集团有限公司提供中药配方颗粒,批号分别为18022521、18022721、18030121、18031551、18031751、18032251、18110411、18110831、18120311、18120611、18120711、18121011、18121211、18121411)口服。每日1剂,200 mL左右沸水溶解后分早晚2次服用,连续治疗12周。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效判定 依据《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准》[7]制定,显效:血糖水平恢复正常,中医证候评分较治疗前降低≥70%,24h UP下降50%;有效:中医症候评分较治疗前降低≥30%且<70%,24h UP下降30%;无效:达不到上述标准者。以各组显效、有效例数之和除以各自组总例数得出总有效率。

1.4.2 中医证候积分 治疗前后参照《中药新药临床研究指导原则》[8]进行中医证候评分,症状包括倦怠乏力、面浮肢肿、头晕目眩、耳聋耳鸣、食少纳呆、大便溏泄、夜尿频多及尿液混浊,依据症状的无、轻、中和重分别记0、1、2和3分。

1.4.3 血糖、血脂、肾功能指标 治疗前后晨时取患者空腹血液标本5 mL,选用BK-600型全自动生化分析仪(山东博科生物公司)检测空腹血糖(fasting blood glucose,FBG)、HbA1c、总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triglyceride,TG)、尿素氮(blood urea nitrogen,BUN)、肌酐(serum creatinine,SCr)水平。使用尿蛋白定量测试试剂盒(南京建成生物公司,批号C035)检测24 h尿白蛋白。使用CKD-EPI公式估算eGFR。

1.4.4 血液流变学指标 选用MEN-C100全自动血液

分析仪(上海涵飞医疗器械有限公司),检测血浆黏度(plasma viscosity,PV)、纤维蛋白原(fibrinogen,FG)、高剪切全血粘度(high shear rate blood viscosity,HBV)、低剪切全血粘度(low shear rate blood viscosity,LBV)。

1.4.5 氧化应激指标　选用迈瑞Mindray BS-280型全自动生化分析仪,结合酶联免疫吸附试验法(试剂盒:南京建成生物公司,货号55641)检测超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)、丙二醛(malondialdehyde,MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GSH-Px)、活性氧(reactive oxygen species,ROS)。

1.4.6 血管内皮功能指标　选用迈瑞Mindray BS-280型全自动生化分析仪,结合酶联免疫吸附试验法(试剂盒:南京建成生物公司,货号56432)检测内皮素-1(endothelin-1, ET-1)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、可溶性细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血栓调节蛋白(thrombomodulin,TM)。

1.4.7 不良反应　治疗前后检测2组患者血常规、肝功能;研究期间观察2组患者低血糖、腹胀/腹泻、皮疹、头晕/痛、恶心/呕吐发生例数,并计算总发生率。

1.5 统计学分析

本研究数据选用SPSS 22.0进行统计分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,若满足正态及方差齐性,组间比较用独立样本t检验,组内比较用配对t检验;若正态性不满足及等级资料则用秩和检验。计数资料则以率来表示,用χ^2检验。$P<0.05$有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

试验组的总有效率为90.24%,高于对照组总有效率66.66%($\chi^2=10.07$,$P=0.007$)。相较于常规治疗,水陆二仙丹合抵挡汤加减方能显著提高糖尿病肾病患者的临床疗效($P<0.05$),减少无效治疗的比例。

表2　2组糖尿病肾病患者临床疗效比较(n,%)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
试验组	41	23(56.1)	14(34.1)	4(9.8)	90.24*
对照组	42	11(26.2)	17(40.5)	14(33.3)	66.66

与对照组比较,*$P<0.05$

2.2 中医证候积分

如表3所示。试验组在所有中医证候评分方面均有显著改善,且改善幅度显著高于对照组($P<0.001$)。

表3　2组糖尿病肾病患者中医证候评分比较($\bar{x}\pm s$)

症状	对照组		试验组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
倦怠乏力	2.20±0.49	1.70±0.36	2.33±0.48	0.95±0.26#
面浮肢肿	2.57±0.41	1.40±0.16	2.63±0.39	0.75±0.15#
头晕目眩	2.17±0.53	1.82±0.37*	2.11±0.54	0.62±0.21*#
耳聋耳鸣	2.15±0.33	1.89±0.11*	2.16±0.26	0.68±0.18*#
食少纳呆	1.77±0.46	1.52±0.40*	1.84±0.24	0.72±0.15*#
大便溏泄	2.31±0.37	1.91±0.15*	2.36±0.37	0.91±0.27*#
夜尿频多	2.42±0.40	2.07±0.37	2.41±0.38	0.57±0.19*#
尿液混浊	2.36±0.46	1.50±0.12*	2.36±0.41	0.76±0.16*#

与本组治疗前比较,*$P<0.001$;与对照组治疗后比较,#$P<0.001$

2.3 血糖、血脂、肾功能指标比较

如表4所示,试验组在FBG、TC、BUN、eGFR各项指标的改善方面均显著优于对照组($P<0.001$)。

表4　2组糖尿病肾病患者血糖、血脂、肾功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

指标	对照组		试验组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
FBG(mmol/L)	8.73±2.01	7.05±0.67*	8.66±1.64	6.45±0.73*#
HbA1c(%)	7.18±1.06	6.30±0.67*	7.13±1.31	6.07±0.67*#
TC(mmol/L)	7.93±1.18	5.31±0.48*	4.53±1.28	2.13±0.64*#
TG(mmol/L)	4.53±1.28	2.13±0.64*	4.56±1.35	1.88±0.69*#
BUN(mmol/L)	6.24±0.85	6.04±0.77*	6.23±0.98	5.07±0.92*#
Scr(μmol/L)	87.62±8.85	85.17±7.44*	87.67±9.22	74.18±8.95*#
24hTP(g/24h)	1.48±0.54	1.16±0.61*	1.46±0.57	0.94±0.43*#
eGFR(mL/min·m^2)	75.97±8.06	85.74±7.73*	75.49±6.97	97.93±7.54*#

与本组治疗前比较,*$P<0.001$;与对照组治疗后比较,#$P<0.001$

2.4 血液流变学指标检测

如表5所示,试验组的LBV、HBV、PV、PF均改善更显著($P<0.05$)。

表5　2组糖尿病肾病患者血液流变学指标比较($\bar{x}\pm s$)

指标	对照组		试验组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
LBV(mPa·s)	13.63±4.52	10.76±3.24*	13.58±4.79	7.71±3.25*#
HBV(mPa·s)	7.13±1.55	5.81±1.03*	7.08±1.06	4.11±0.83*#
PV(mPa·s)	2.21±0.45	1.68±0.37*	2.24±0.36	1.34±0.29*#
PF(g/L)	4.71±0.82	3.84±0.56*	4.67±0.73	3.11±0.48*#

与本组治疗前比较,*$P<0.001$;与对照组治疗后比较,#$P<0.001$

2.5 氧化应激指标检测

如表6所示，试验组在SOD、MDA、GSH-Px和ROS等氧化应激指标的改善方面均显著优于对照组（$P<0.05$）。

表6 2组糖尿病肾病患者氧化应激指标比较（$\bar{\chi}\pm s$）

指标	对照组		试验组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
SOD(μg/mL)	16.83±3.36	22.03±3.25*	16.39±3.42	28.27±3.71*#
MDA(nmol/L)	7.42±0.64	5.37±0.48*	7.51±0.84	4.80±0.63*#
GSH-Px(U/L)	96.26±11.53	123.95±14.03*	95.72±12.04	152.34±13.72*#
ROS(μmol/L)	821.16±72.25	542.62±63.73*	808.06±85.37	358.63±44.91*#

与本组治疗前比较，*$P<0.001$；与对照组治疗后比较，#$P<0.001$

2.6 血管内皮功能检测

如表7所示，试验组在ET-1、MCP-1、ICAM-1和TM等血管内皮功能指标的改善方面均显著优于对照组（$P<0.05$）。

表7 2组糖尿病肾病患者血管内皮功能指标比较（$\bar{\chi}\pm s$）

指标	对照组		试验组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ET-1(ng/L)	226.92±37.05	180.89±28.63*	219.39±33.07	153.43±26.24*#
MCP-1(ng/L)	305.34±73.96	272.85±58.63*	311.37±42.49	247.06±40.26*#
ICAM-1(μg/L)	538.93±83.02	466.96±73.30*	541.30±87.23	363.44±54.72*#
TM(mg/L)	56.82±9.45	42.06±7.60*	59.14±8.35	28.29±5.82*#

与本组治疗前比较，*$P<0.001$；与对照组治疗后比较，#$P<0.001$

2.7 不良反应

如表8所示，试验组的总不良反应发生率（21.43%）显著低于对照组（36.58%）。

表8 2组糖尿病肾病患者不良反应指标比较（n,%）

组别	n	低血糖	腹胀/腹泻	皮疹	头晕/头痛	恶心/呕吐	肝功异常	总发生率
对照组	41	1	6	1	2	4	1	36.58%
试验组	42	0	4	2	1	2	0	21.43%#

与对照组治疗后比较，#$P<0.05$

3 讨论

DN是DM在长期血糖控制不佳的情况下引发肾小球损伤的一种严重微血管并发症[9]。在DN的发展过程中，持续的高血糖状态会引发氧化应激，即自由基和ROS的生成增加，破坏血管内皮细胞功能，导致肾脏细胞损伤[10]。血管内皮细胞在维持血管健康、调节血管张力和防止炎症反应中至关重要[11]。在DN中，内皮细胞功能受损，血管张力调节失衡、血管通透性增加，这些变化进一步加重肾脏损伤，加速DN的进展[11,12]。因此，在DN治疗过程中，缓解氧化应激和保护血管内皮细胞功能很关键。

中医学认为，DN的主要病机为本虚标实，本虚指脾肾亏虚，标实包括痰浊、瘀血等[13]。脾气亏虚导致清气无法上升，浊气下降，肾气亏虚使肾气不固，难以固藏精微物质，因此出现精微物质下泄的现象。

水陆二仙丹出自《洪氏集验方》，由芡实和金樱子组成。芡实味甘涩，有益肾固精、健脾止泻之功效[14]；金樱子味酸涩，功能固精缩尿止带、涩肠止泻[13]，主治滑精、遗尿、小便频数、脾虚泻痢等症[15]。两药配伍能够补肾气，固精关[16]。

抵挡汤中的水蛭和虻虫具有破血逐瘀的功效，而大黄和桃仁则有助于清除血热和活血润利[14]，这些药物的结合能够有效地改善DN病患者体内的痰浊、瘀血等“标实”问题。水蛭“治恶血、瘀血，破血瘕积聚”[16]，直接作用于血分，破解其坚结，搭配大黄泄热逐瘀和桃仁润利活血[15]。课题组在前述药物基础上，加用具有“补气诸药之最”的黄芪以补气、健脾，达到气旺而血行、祛瘀而不伤正之功效。

在与单纯厄贝沙坦片相比的研究中，水陆二仙丹合抵挡汤加减方在治疗DN方面具有显著的临床疗效。中医证候积分的评估中，观察组患者DN临床表现均得到明显缓解。从血糖、血脂和肾功能指标来看，水陆二仙丹合抵挡汤加减方的治疗效果明显优于单独使用厄贝沙坦片。这种优越性表现在其强大的降血糖和降血脂以及对肾功能指标的改善上。

在DN的发展中，血管内皮功能的损害是一个关键因素，涉及血管通透性的增加、血管炎症反应和血管张力的失衡[17]。水陆二仙丹合抵挡汤加减方显著优化了患者的血液流变学指标，恢复体内的氧化还原平衡，显著降低活性氧水平，为血管内皮功能的恢复提供了支撑。通过观察ET-1、MCP-1、ICAM-1、TM等指标的变化，可以明显看出该方案对于改善患者的血管内皮功能具有显著作用。本研究中，水陆二仙丹合抵挡汤加减方并未出现严重的不良反应，总体安全性高于单独使用厄贝沙坦片。

综上，水陆二仙丹合抵挡汤加减方在DN治疗中显示

出的显著疗效为其在临床实践中的广泛应用提供了有力支持。基于本研究的积极结果，我们可以期待该中药组合在更多DN患者中进行广泛的验证和应用。

参考文献

[1] Samsu N. Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. Biomed Res Int, 2021:1497449.

[2] 中华医学会糖尿病学分会. 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)：64-67.

[3] 任秋月，常柏. 水陆二仙丹合抵挡汤加减治疗早期糖尿病肾病的前瞻性研究[J]. 西部中医药，2021，34(7)：9-12.

[4] 张佳华，宁洪悦，安丽萍，等. 基于GSK-3β/CREB信号通路探讨加味肾气丸减轻糖尿病小鼠肾间质纤维化的作用机制[J]. 中国试验方剂学杂志，2023，29(16)：162-169.

[5] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease[J]. Kidney Int, 2022, 102(5s): s1-s127.

[6] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识. 糖尿病天地(临床)[J]，2016，10(6)：243-253.

[7] 杨霓芝，刘旭生. 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，(7)：7-8.

[8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京：中国医药科技出版社，2002:44-45.

[9] 杨婉莹，李彩娟，刘欣，等. 糖尿病肾病发病机制、诊断、检查及治疗[J]. 黑龙江医学，2023，47(23)：2935-2938.

[10] Sahakyan G, Vejux A, Sahakyan N. The Role of oxidative stress-mediated inflammation in the development of T2DM-induced diabetic nephropathy: possible preventive action of tannins and other oligomeric polyphenols[J]. Molecules, 2022, 27(24).

[11] An Y, Xu BT, Wan SR, et al. The role of oxidative stress in diabetes mellitus-induced vascular endothelial dysfunction[J]. Cardiovasc Diabetol, 2023, 22(1): 237.

[12] Singh DK, Winocour P, Farrington K. Oxidative stress in early diabetic nephropathy: fueling the fire[J]. Nat Rev Endocrinol, 2011, 7(3):176-184.

[13] 卢子怡. 基于数据挖掘探讨中医药治疗糖尿病肾病Ⅲ期、Ⅳ期蛋白尿的证治规律研究 [D]. 2023.

[14] 马锋锋，范增慧. 糖尿病肾病中医病因病机研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志，2022，28(8)：1373-1377.

[15] 郑秋含，潘志. 防治糖尿病肾病常见药对研究进展[J]. 河北中医，2023，45(6)：1034-1037，1043.

[16] 陈龙. 水陆二仙丹加减方治疗早期糖尿病肾病临床观察[J]. 中国医学创新，2017，14(34)：111-114.

[17] Cheng H, Harris RC. Renal endothelial dysfunction in diabetic nephropathy[J]. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets, 2014, 14(1): 22-33.

(收稿日期：2023-07-19)

基于抑木扶土法探析腹泻型肠易激综合征诊治思路

刘 杨，梁广和*

(承德医学院中医学院，河北承德 067000)

摘要： 本文介绍腹泻型肠易激综合征的诊治思路。腹泻型肠易激综合征病多表现为：腹痛、腹胀、腹泻以及排便习惯改变等，其中腹泻易受情绪、饮食、环境变化所影响。本病为消化内科的常见病，虽临床常见，病情轻浅，但容易缠绵难愈，给人们的生活带来不利影响。从中医角度讲，本病的病位在大肠，主要治法为抑木扶土，祛湿止泻。本文试从抑木扶土法探析腹泻型肠易激综合征的诊治思路，并试举医案一则，以期为临床医家治疗本病时提供新思路。

关键词： 抑木扶土；腹泻；肠易激综合征；诊治思路

中图分类号： R259 **文献标志码：** A **文章编号：** 1004-6879(2024)03-0212-05

*通讯作者