

分类号 _____

学校代号 _____ 10572

UDC _____ 密级 _____

学 号 _____ 070100252



广州中医药大学

Guangzhou University of Chinese Medicine

博士学位论文

(详细摘要)

益气养阴、祛瘀生新中药复方治疗 DN
临床疗效及对炎症因子的影响

学 位 申 请 人	陈灯德
指 导 教 师 姓 名	谢桂权
专 业 名 称	中医内科学
申 请 学 位 类 型	博士专业学位
论 文 提 交 日 期	2009 年 4 月

研究背景及目的

糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN)是糖尿病(Diabetes mellitus, DM)的主要微血管病并发症之一,其病理变化以肾小球血管病变为主,又称糖尿病性肾小球硬化症,早期表现为尿中排出微量白蛋白,继之出现临床蛋白尿,最后进展为慢性肾功能不全。流行病学显示,中国目前约有 4 000 万人正面临着 DM 的威胁。而 DN 在中国终末期肾衰患者近年来已升至 15%^[1],且随生活水平提高而有上升趋势。有学者指出, DN 正成为 21 世纪肾脏病医生将要面临的一个重要问题。

早期 DN 缺乏典型的临床症状,仅以微量蛋白尿为主。一旦发展为持续性的临床蛋白尿,病情进入了不可逆转阶段,将在短时间内进展为 ESRD,迄今为止,尚无疗效确切的治疗方法能够防止其发展和恶化。故对肾小球硬化的防治被认为是治疗 DN 的关键,也是其他各种慢性肾脏病防治的重点而成为研究的热点。国内外学者对 DN 防治开展了广泛而深入的研究,并取得了一定的进展。西医治疗 DN,主要采用控制血糖、血压,纠正脂代谢紊乱、改善微循环及限制蛋白饮食等措施,近年来血管紧张素转化酶抑制剂(Angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)及血管紧张素受体拮抗剂(Angio-tensin receptor blockers, ARB)类药物因其减少白蛋白尿、改善血流动力学而被认为对 DN 有一定的预防和治疗作用,但多数学者认为,ACEI 的治疗虽可延缓 DN 的发展,却无法阻止 DN 的发生,在 DN 的综合防治措施中,单靠某一种药物可能是不够的。并且,此类药物也容易引起高血钾、持续性干咳、初剂低血压等副作用。中医药对 DN 的研究也日益深入,在治疗 DN 上注重整体调节、辨证论治,强调病证结合,具有用药灵活、疗效稳定、标本兼治及无明显毒副作用等优点,近年来以益气养阴、活血化瘀法为主组方及以益气补肾活血法为主组方的研究间有报道,并取得一定的临床疗效。由于 DN 的发病机理十分复杂的,现在认为本病是由多因素共同作用的结果,其确切发病机制仍不明确,仍存在着许多亟待解决的关键问题。

近年来提出的糖尿病炎症发病学说被认为是 DM 病因和发病机制的重大进展,炎症能引起 DN,并在 DN 进展的整个过程中起了重要作用,抗炎治疗有望成为延缓 DN 慢性进展的有效方法。这也为中医药治疗 DN 的研究提供了新的思路及方向。中医药在降血糖方面不及西药,但在治疗慢性并发症方面有较大的优势,这提示中医药治疗 DM 慢性并发症的不依赖于单纯的降糖作用。中医药是否具有抗炎作用,是否通过抗炎途径起到防治 DN 的作用有待于进一步证实。

导师谢桂权教授认为, DN 患者通常具有虚、瘀、痰、毒的病理特点,与炎症发病学说之间具有一定的相关性。DN 的本虚是机体产生炎症因子的基本条件;而炎症因子又是脏腑机能失常,痰、瘀、毒成聚而发生炎症反应过程中随之而生的

病理性标志产物。近年来,谢老师依据 DN 以气阴两虚、瘀血内阻为主的中医病机特点,在临床中应用以益气养阴、祛瘀生新中药组成的糖肾安治疗早期及临床期 DN,发现该方可明显改善患者症状体征,有效降低 24h 尿蛋白定量,显著改善肾功能不全代偿与失代偿期的肾功能指标,收到较好的临床疗效^[2]。故本研究根据 DN 患者化临床表现,结合该病存在正虚而痰瘀阻络的特点,提出从益气养阴、祛瘀生新中药(康肾方)治疗 DN,观察益气养阴、祛瘀生新法(由西洋参、冬虫夏草孢子粉、黄芪、川芎、熟大黄等组成糖肾安)治疗 DN 的临床疗效,并试从炎症角度揭示糖肾安治疗 DN 肾小球硬化的作用机制,以探索中医药治疗 DN 的有效方法,为中医药防治肾脏纤维化提供新的思路。

研究方法 with 内容

一、文献研究

1 古医籍对 DN 的认识

1.1 病名 中医文献中虽无 DN 的称谓,但根据病因及临床表现,历代医家多将该病归于消渴、消瘴、水肿、尿浊、腰痛、关格、虚劳等范畴进行辨证论治。

而今大多数学者认为,现代 DN 病可参照古籍中的消渴及其所并发水肿、水病、尿浊、腰痛、关格等病症进行论治。1.2 病位 历代医家多认为消渴病发生与先天不足、五脏虚弱有关,其病位主要在脾肾。

1.3 临床表现 关于消渴,其典型的三多一少症状,古医籍均多有描述。另外,一些文献也描述了消渴并见身热、面目肢体浮肿、尿浊、阳痿、痈疽、水疾、盲聋、疮癣、痤疮、劳咳等伴随症状。

1.4 病因病机 病因包括外感六淫之邪、湿邪为患、火热内结、饮食失调、情志内伤、药石致病、禀赋不足等。病理机制认为与脾、肾、肝、心肺及胃肠密切相关。

1.5 治法方药 强调治肾为主。对于消渴病的治疗,历代医家更多的是强调治肾,认为治肾乃固本之道,总以治肾为主。另外,不少医家也强调健脾益气,或从上中下三消分治。

2 现代中医对 DN 的认识

2.1 病因病机

中医学认为, DN 多以禀赋不足、饮食不节、劳欲太过、情志失调为基本病因;病机则以本虚标实为主,本虚指阴阳、气血、五脏之虚,标实指痰浊、水湿、瘀血等病理产物。在疾病不同的发展阶段,其病机侧重点有所不同。目前, DN 的病因病机主要有以下几类:气阴两虚,肝肾两虚,脾肾亏虚,三焦失职,瘀血阻络,毒损肾络等。多数学者认为, DN 的病机复杂,其特点为本虚标实,虚

实夹杂。本虚以脾、肾、肝及气血阴阳之虚为主，标实则以气滞、血瘀、痰聚、水湿、浊毒为主。有学者认为DN发展过程为：气阴两虚-脾气虚弱-气血不足-脾肾两虚-肾阴阳两虚。始于气阴两虚，终于阴阳两虚，渐进而成。病位在脾肾，气阴两虚为发病基础，脾肾虚弱为基本病机，以虚为本，以水、湿、痰、瘀为病理产物，虚实寒热并见，阴阳并损，气血双亏。

2.2 辨证分型

中医对DN的辨证分型尚无统一标准，各医家对该病病因病机的认识不同，故其分型也不尽相同。如陈彼云^[12]根据本病的病因病机及临床表现，分为热灼津亏、血瘀水停、脾虚痰瘀、肾虚血瘀、气虚血瘀、瘀血阻滞等6型进行辨治。杨永铭等^[13]将DN分为燥热阴虚、气阴两虚、脾肾气(阳)虚、阳虚湿浊瘀阻4型，并认为早期以气阴两虚为主，临床期以阴阳两虚为主，终末期以阳衰湿浊瘀阻为主。梁炜根^[14]据本病的发展进程及临床症状表现，分为阴虚热盛型、气阴两虚型、肾阳亏虚型及阴阳两虚型等4个证型进行辨证论治。

2.3 治疗

目前中医治疗 DN 的主要方法有：辨证分型治疗，辨病分期治疗，专法专方治疗，单味药治疗，中西医结合治疗等。

3 现代医学对 DN 的认识

3.1 DN 的发病机制

DN的发病机制十分复杂，确切机制至今尚未明了。大量研究证明，糖与脂质代谢紊乱、血流动力学、细胞因子、遗传因素等多种因素共同作用的结果。根据目前相关研究，DN发生机制可归纳为以下几个方面：糖代谢紊乱，肾血流动力学的异常，细胞损伤因子及炎症因子的作用，葡萄糖转运蛋白的作用，丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)，脂代谢紊乱等等。

3.2 DN的临床治疗概况

3.2.1 治疗目标

DN理想的治疗应达到：阻止I、II期发展为III期，延缓III期进展为IV期，防止肾脏进一步损伤，减慢肾功能衰竭速度。

3.2.2 临床治疗

包括控制血糖、控制血压、降脂治疗、控制蛋白质的摄取、限制高级糖基化终末产物(AGE)的形成和摄入、醛糖还原酶抑制剂的应用、抗凝药物、抗氧化剂治疗及促生长细胞因子抑制剂的使用、基因治疗等。

4 DN 的炎症机制研究进展及治疗概况

4.1 DN炎症反应发生的机制

研究发现，DN炎症反应发生的机制主要与高血糖、糖基化终末产物(AGEs)、血管紧张素 II(Ang II)、血流动力学、氧化应激等因素有关。

4.2 抗炎治疗DN的研究进展

目前研究证明, 霉酚酸酯(MMF)对动物实验性DN有抑制肾内炎性细胞浸润, 抑制 MCP-1、IL-6、TNF α 、TGF- β_1 及黏附分子等炎症介质的表达, 从而抑制系膜细胞增殖和ECM聚集, 抑制肾小管上皮细胞转分化及肾间质炎症和纤维化作用, 起到改善及延缓 DN的进展。近年研究发现, 他汀类药物能减少氧化应激, 抑制细胞间信号传递激酶(ERK)的磷酸化, 从而抑制 NF- κ B的活性, 抑制细胞因子和炎症介质释放, 发挥抗炎作用。研究发现, 噻唑烷二酮类药物(TZDs)有抑制炎性介质及生长因子的作用, 抑制肾内炎性细胞的浸润, 抑制 ECM聚集及肾脏纤维化, 从而起到改善和延缓DN进展的作用。早在20世纪80年代就发现ACEI的非降压依赖的肾保护作用, ACEI主要通过阻断Ang II的生成, 阻断Ang II的生物效应, 已知 Ang II在DN炎症发生机制中起着重要作用, ACEI阻断Ang II的生成, 从而抑制一系列炎症因子分泌, 减轻或抑制 DN炎性病理损害, ACEI在DN的治疗中已被临床广泛使用, 大量的实验研究证明ACEI能抑制系膜细胞增殖及ECM增生。维甲酸在生物个体发育及维持正常生理状态中有重要作用, 有介导细胞分泌、增殖、凋亡及调节免疫等功能, 具有抗肿瘤作用。研究发现, 在 STZ诱导的大鼠DN模型中, 全反式维甲酸可显著降低DN组尿蛋白的排泄率及尿MCP-1排泄率, 抑制肾组织中MCP-1和ED-1表达, 认为这是全反式维甲酸通过抗炎作用发挥的肾保护作用。

4.3 中药对细胞因子与炎症因子影响的研究

晚近研究揭示DN的发病在代谢紊乱与血流动力学机制基础上, 各种细胞因子及炎症因子亦起到十分重要的作用, 尤其是TGF- β_1 、血管内皮生长因子(VEGF)是促进ECM沉积和组织硬化最关键的细胞因子之一, 因而受到广泛关注。目前研究较多的药物有大黄、黄芪、牛蒡子、灵芝、槲皮素某些中药复方如糖复康胶囊和、糖肾康胶囊、芪知益肾煎等。

二 临床研究

1 病例来源

本研究病例均来源于 2009 年 1 月至 2010 年 1 月广州中医药大学一附院六内科、三内科住院病人共 45 例, 按患者纳入先后顺序 2: 1 比例随机分为治疗组 30 例, 对照组 15 例。

2 治疗方案

对照组(西医治疗): ①控制血糖, 采用胰岛素或口服降糖药将血糖控制在 6.1-8.7mmol/L 范围。②选用缬沙坦类药($Scr \leq 265 \mu\text{mol/L}$): 代文 80mg, 每天 1 次口服, 将血压控制在 130/85mmHg 以下, 未达标准者可结合钙离子拮抗剂等降压。③降血脂。④优质低蛋白饮食(按 0.8g/Kg·d), 补充碳水化合物及足够热量。⑤纠正水、电解质、酸碱平衡紊乱。⑥防治并发感染。

治疗组：在对照组基础上，配合益气养阴、祛瘀生新中药糖肾安。对照组不予服用。基础方：黄芪、太子参、玉米须各 30g，桑椹子 20g，当归 10g、玄参 15g，川芎 10g、熟大黄 6~10g，冬虫夏草孢子粉 3g。临床以上方为基本处方，根据辨证进行加减，如中焦湿热者合用黄连温胆汤，下焦湿热者合用二妙散，水肿者加猪苓、泽泻、车前子。上药水煎服，每天 1 剂，分 2 次服。2 组疗程均为 8 周。

3 观察项目

3.1 症状及体征的观察

分别于治疗前、疗后每周询问并记录患者的症状、体征及积分情况，填写临床观察表。

3.2 DN 相关炎症因子

血清 hs-CRP、TNF- α 、IL-6。

3.3 一般实验室指标

血、尿常规、空腹血糖、肾功能（BUN、Cr）、血脂（TC、TG）、24 小时尿蛋白定量。血糖、血脂的检测采用美国康宁公司 5500 全自动生化分析仪检测。

3.4 安全性检测

观察记录各种不良反应症状，检测肝功能，心功能，磷酸肌酸激酶（CK），呼吸、脉搏、血压等生命体征，以评价治疗的安全性。

4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件对所有的统计检验均采用双侧检验， $P < 0.05$ 将被认为所检验的差别有统计学上的显著性意义。计量资料采用 t 检验，计数资料采用 χ^2 检验法，等级资料的统计采用 Ridit 分析。

研究结果

1 一般资料

治疗组 30 例中男性 14 例，女性 16 例，最小者 36 岁，最大者 82 岁，平均年龄（57.23 \pm 16.60）岁；对照组 15 例，男性 7 例，女性 8 例，最小者 35 岁，最大者 83 岁，平均年龄（57.78 \pm 16.45）岁。治疗组 DM 病程 0.4~8.7 年，平均（6.89 \pm 2.12）年，DN 病程（12.7 \pm 6.9）月；对照组 DM 病程 0.4~7.8 年，平均（6.32 \pm 1.77）年，DN 病程（11.2 \pm 8.6）月。DN 分期：治疗组 III 期 10 例，IV 期 15 例，V 期 5 例；对照组 III 期 4 例，IV 期 9 例，V 期 2 例。治疗组合并神经病变者 8 例，视网膜病变 2 例，高血压 5 例，冠心病 2 例；对照组患者合并神经病变者 5 例，视网膜病变 2 例，高血压 2 例，冠心病 1 例。治疗前治疗组 FBG 平均（11.04 \pm 2.14）mmol/L；对照组 FBG 平均（10.99 \pm 2.05）mmol/L。入

选时两组的一般资料、病程、病情、合并症等资料差异均无显著性，具有可比性 ($P>0.05$)。

2 两组治疗前后气阴两虚证症状积分比较

治疗后，治疗组气阴两虚证症状：倦怠乏力、腰膝酸软、口燥咽干、手足心热、头晕、潮热盗汗、尿少色黄、大便干结等症状积分均明显下降，与同组治疗前比较，差异有显著或非常显著性意义 ($P<0.05$, $P<0.01$)；除头晕、潮热盗汗、尿少色黄症状积分外，治疗组其余症状积分较对照组改善明显，差异有显著性或非常显著性意义 ($P<0.05$, $P<0.01$)。对照组治疗后气阴两虚证症状：倦怠乏力、腰膝酸软、口燥咽干、头晕等症状积分均明显下降，与同组治疗前比较，差异有非常显著性意义 ($P<0.01$)。

3 两组治疗前后瘀血阻络证症状积分比较

治疗后，治疗组瘀血阻络证症状：面色黧黑或晦暗、肢体麻木等症状积分均明显下降，与同组治疗前比较，差异有显著或非常显著性意义 ($P<0.05$, $P<0.01$)；治疗组面色黧黑或晦暗症状积分较对照组改善明显，差异有显著性意义 ($P<0.05$)。对照组治疗后瘀血阻络证各症状积分似有下降趋势，但与同组治疗前比较，差异无显著性意义 ($P>0.05$)。

4 两组治疗前后临床症状总积分比较

治疗后两组症状总积分均较治疗前明显降低，差异有非常显著性意义 ($P<0.01$)，表明两组均可改善 DN 临床症状。治疗组对改善临床症状积分更为显著，与对照组比较，差异有非常显著性意义 ($P<0.01$)；两组症状积分治疗前后差值比较，差异有非常显著性意义 ($P<0.01$)。提示通过加服中药后的治疗组在改善早期 DN 患者临床症状方面优于对照组。

5 两组治疗前后肾功能指标变化比较

治疗组治疗后肾功能指标 BUN、Cr 均有不同程度改善，与治疗前比较，差异有显著性意义 ($P<0.05$)；与对照组治疗后比较，差异有显著性意义 ($P<0.05$)。对照组两项指标治疗前后变化不大，差异无显著性意义 ($P>0.05$)。

6 两组治疗前后 FBG、24 小时尿蛋白定量比较

治疗前治疗组与对照组 FBG、24 小时尿蛋白定量明显增高，两组分别比较均无显著性差异 ($P>0.05$)。治疗后两组 FBG 均有明显下降，与治疗前比较，差异均有非常显著性意义 ($P<0.01$)；治疗后两组间比较，差异无显著意义 ($P>0.05$)，提示两组血糖在整个治疗观察中均控制在规范范围内。治疗后两组 24h 尿蛋白定量亦有不同程度的下降，与治疗前比较，差异有显著性或非常显著性意义 ($P<0.05$, $P<0.01$)；治疗组下降明显优于对照组，差异有显著性意义 ($P<0.05$)。

7 两组治疗前后血脂变化比较

治疗前两组 TC、TG 均值明显增高，分别比较均无显著性差异 ($P > 0.05$)。治疗后两组 TC、TG 值均有不同程度的下降，与治疗前比较，差异有显著性或非常显著性意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)；且治疗组下降明显优于对照组，差异有显著性意义 ($P < 0.05$)。

8 两组治疗前后 Hs-CRP 变化比较

治疗组与对照组治疗前血清 Hs-CRP 水平均异常增高，两组比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。治疗后两组 Hs-CRP 值均有明显下降，与治疗前比较，差异均有非常显著性意义 ($P < 0.01$)；且治疗组下降明显优于对照组，差异有非常显著性意义 ($P < 0.01$)。

9 两组治疗前后 IL-6 及 TNF- α 结果比较

治疗组与对照组治疗前血清 IL-6、TNF- α 水平均异常增高，两组分别比较均无显著性差异 ($P > 0.05$)。疗后治疗组 IL-6、TNF- α 水平均有明显下降，与治疗前比较，差异均有显著性意义 ($P < 0.05$)；与对照组治疗后比较，差异亦有显著性意义 ($P < 0.05$)。对照组上述指标治疗后虽有下降趋势，但前后比较，差异无显著性意义 ($P > 0.05$)。

10 两组临床综合疗效比较

结果见表 10。经 8 周治疗后，治疗组显效 8 例，有效 18 例，无效 4 例，总有效率为 86.7%，对照组显效 1 例，有效 7 例，无效 7 例，总有效率为 53.3%。2 组总有效率比较，差异有显著性意义 ($P < 0.05$)。

11 不良反应

两组在治疗过程中未见不良反应及毒副作用。

结 论

1 益气养阴，祛瘀生新中药复方（糖肾安）可改善 DN 患者的临床症状，降低患者气阴两虚、瘀血阴络证的症状积分，并可降低患者空腹血糖，改善其肾功能、血脂代谢。

2 本研究结果初步显示：DN 患者血清 Hs-CRP、TNF- α 、IL-6 水平异常增高；益气养阴，祛瘀生新中药复方（糖肾安）可显著下调 hs-CRP、TNF α 、IL-6 等炎症因子水平，改善 DN 微炎症状态。

3 益气养阴，祛瘀生新中药复方（糖肾安）治疗临床期糖尿病肾病具有较好的效果，可通过多环节延缓 DN 肾小球硬化的病情进展，其中下调炎症因子水平抑制或改善炎症反应可能是该法抗 DN 肾小球硬化的主要机理之一。

本课题创新点

- 2.1 从细胞因子水平，深入探讨了 DN 肾小球硬化与炎症因子的关系。
- 2.2 从炎症学说研究益气养阴，祛瘀生新中药复方治疗 DN 肾小球硬化的疗效及作用机制。

关键词 糖尿病肾病；炎症因子；益气养阴；祛瘀生新；糖肾安