

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.24.010

文章编号: 1005-8982 (2018) 24-0053-04

消瘀泄浊饮对糖尿病肾病肾衰竭患者 血清瘦素的影响 *

柯鹏翔¹, 何灵芝², 张培培²

(1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310000)

摘要: 目的 消瘀泄浊饮对糖尿病肾病 (DN) 慢性肾脏病 (CKD) ₃₋₅ 期患者血清瘦素 (LP) 干预作用。
方法 按随机原则将 80 例 DN CKD₃₋₅ 期患者分为治疗组和对照组, 每组各 40 例。对照组予以西医常规治疗; 治疗组在对照组基础上采用消瘀泄浊饮治疗, 1 剂 /d, 两组疗程均为 3 个月。检测治疗前后 LP 进行主要症状评分。**结果** 两组治疗后 LP 下降, 治疗组 LP 水平低于对照组 ($P < 0.05$); 治疗组治疗后主要症状、体征积分低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 在西医常规基础上, 消瘀泄浊饮对 DN CKD₃₋₅ 期患者肾功能有一定的保护作用, 延缓肾衰竭的进程。

关键词: 糖尿病肾病; 瘦素; 消瘀泄浊饮

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

Effect of Xiaoyuxiezhuyin on serum leptin in diabetic patients with renal failure*

Peng-xiang Ke¹, Ling-zhi He², Pei-pei Zhang²

(1. Zhe jiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310053, China; 2. Zhejiang Provincial Hospital of TCM, Hangzhou, Zhejiang 310000, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of Xiaoyuxiezhuyin on serum leptin (LP) in diabetic patients with CKD₃₋₅ renal failure. **Methods** Totally 80 diabetic patients with CKD₃₋₅ renal failure were randomly divided into observation group and control group ($n = 40$). All patients were treated with standard medical therapy. Patients in observation group received additional Xiaoyuxiezhuyin (1 dose per day for 3 months). Concentration of LP was measured priorpre to and post treatment. Main symptom scores were recorded. **Results** Patients in observation group experienced more dramatical reduction of LP compared with that in control group, though concentration of LP was decreased in control group ($P < 0.05$). scores of main symptoms and signs in observation group were improved significantly when compared with control group ($P < 0.01$). **Conclusion** Xiaoyuxiezhuyin exerts renal protection in diabetic patients with CKD₃₋₅ kidney failure, alleviating clinical symptoms and progression of renal failure.

Keyword: diabetic nephropathy; leptin; Xiaoyuxiezhuyin

慢性肾衰竭 (chronic renal failure, CRF) 为常见疾病, 糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是引起 CRF 的主要原因^[1]。糖尿病导致的终末期肾脏病 (end

stage renal disease, ESRD) 需要依靠肾脏替代治疗^[2], 瘦素 (leptin, LP) 是一种具有调节体重和代谢作用的蛋白质类激素, 其抑制食欲、增加能量消耗和胰

收稿日期: 2017-02-28

* 基金项目: 浙江省中医药科学研究基金 (No: 2016ZA057)

[通信作者] 张培培, E-mail: zhangpeipeinju@hotmail.com

胰岛素抵抗及加重氮平衡等机制促进慢性肾脏病 (chronickidneydisease, CKD) 患者营养不良的发生、发展^[3]。动物实验表明,肾脏是清除 LP 的主要器官,肾衰竭可影响血 LP 水平^[4]。李学铭自拟消瘀泄浊饮加减治疗 DN CKD₃₋₅ 期患者,取得较好疗效^[5],现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月–2016 年 12 月该院 80 例 DN CKD₃₋₅ 期患者,采用随机原则将其分为对照组和治疗组,每组各 40 例。对照组:年龄 43 ~ 74 岁,平均 (60.4 ± 7.3) 岁;病程 3 ~ 9 年,平均 (6.2 ± 1.8) 年。治疗组:年龄 36 ~ 72 岁,平均 (57.6 ± 10.9) 岁;病程 3 ~ 9 年,平均 (6.3 ± 2.2) 年。纳入标准:①年龄 18 ~ 75 岁,性别不限;②临床诊断符合 DN CKD₃₋₅ 期;③中医辨证属于气虚夹瘀证;④近 1 个月内未参加过其他临床试验;⑤自愿参加本临床试验并签署知情同意书。排除标准:①对研究药物已知成分过敏或过敏体质;②诊断为急性肾衰竭、行血液透析及腹膜透析;③合并有造血系统、心、肝、脑及肺等严重原发疾病,或者合并活动性结核、恶性肿瘤等消耗性疾病;④患有精神病,不能合作;⑤妊娠、准备妊娠及哺乳期妇女;⑥受试期间需要服用其他类型中药 (包括中成药);⑦研究者认为不宜参加临床试验。两组年龄、性别、病史及病程等一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 诊断标准 ①符合 2007 年美国肾脏病基金会 K/DOQI 制定的 DN 肾衰竭定义与分期标准,符合 CKD₃₋₅ 期;②符合 2 型 DN,曾接受肾活检、病理诊断符合 DN 或虽未行肾活检,但临床诊断符合 DN (有糖尿病病史、肾脏损害的临床表现与肾小球硬化的程度呈正相关,有或没有合并糖尿病视网膜病变、尿白蛋白排泄率持续 $< 200 \mu\text{g}/\text{min}$ 或常规检查尿蛋白阳性);③肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) $< 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$,病程 ≥ 3 个月,伴有或不伴有肾脏的损害 (GFR 以 $^{99}\text{mTc-DTPA}$ 肾动态显像法测定)。

1.2.2 气虚夹瘀证 参照《浙江省中医 (中西医结合) 单病种诊疗规范》,其主要症状有腰酸乏力 (易感冒、夜尿、气短懒言及自汗)、镜下血尿或尿蛋白持续不退、腰痛如针刺样、舌有瘀斑或紫暗及脉细涩。

1.3 方法

1.3.1 对照组 两组均需在治疗过程中避免剧烈运动、注意休息及合理饮食,据体重控制每天蛋白质摄入量为 $0.6 \text{ g}/\text{kg}$ 。在低蛋白饮食基础上,配合复方 α -酮酸 (开同或科罗迪) 制剂治疗;积极控制高血压,对血压 $> 140/90 \text{ mmHg}$ 的患者,设定降压目标为 $130/80 \text{ mmHg}$;积极预防能引起肾脏损害进展的其他条件因素 (如预防和积极治疗感染、禁用肾毒性药物),根据病情结合利尿、纠正电解质紊乱及纠正酸中毒等对症治疗。

1.3.2 治疗组 在对照组基础上予消瘀泄浊饮中药水煎剂。组成:制军 10 g,黄芪 30 g,桃仁 12 g,地龙 12 g,川牛膝 12 g,车前草 20 g。临床加减:恶心呕吐等胃气不和较重加竹茹 10 g,陈皮 10 g,舌苔腻加陈皮 6 g,姜半夏 9 g,瓜蒌皮 12 g,川黄连 3 g;大便不畅、腹胀加枳壳 10 g,川朴 10 g;水肿明显、小便少加通草 5 g,车前子 20 g,平地木 10 g;肾气虚证明显加绞股蓝 10 g,灵芝 9 g。所有药物均由该院药房提供,且在相同条件和方法下制成煎剂,1 剂/d,分早晚两次服用。所有患者服用 3 个疗程,每个疗程为 4 周,共 12 周。

1.4 观察指标

两组均于第 0 周、第 4 周、第 8 周及第 12 周清晨空腹采血,酶联免疫吸附法测定 LP,详细询问病史,观察并记录各种症状和体征 (腰酸乏力、气短懒言、夜尿、自汗、腰痛、舌象及脉象等变化情况),进行中医证候评分。中医疗效判定标准:参照慢性肾病“气虚夹瘀”证中医证候积分,并结合临床实际进行评定:临床痊愈:中医临床体征、症状基本消失或消失,证候积分减少 $\geq 95\%$;显效:中医临床体征、症状改善,证候积分减少 $\geq 70\%$;有效:中医临床体征、症状均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$;无效:中医临床体征、症状均无改善甚至加重,证候积分减少不足 30%。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件,计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,比较做 t 检验或配对 t 检验,计数资料以率 (%) 表示,比较行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗后疗效比较

两组治疗后疗效评判比较,采用 χ^2 检验,差异

有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗组疗效高于对照组。见表 1。

2.2 两组治疗前后血清 LP 变化情况比较

两组治疗前 LP 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)；两组治疗后 LP 水平比较,采用 t 检验,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组治疗前后 LP 水平比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；对照组治疗前后 LP 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗后治疗组 LP 水平低于对照组。见表 2。

表 1 两组治疗后疗效比较 (n=40)

组别	显效 / 例	有效 / 例	无效 / 例	总有效率 / %
治疗组	19	13	8	80.0
对照组	7	12	21	47.5
χ^2 值				11.406
P 值				0.003

表 2 两组治疗前后血清 LP 变化情况比较
(n=40, $\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后	t 值	P 值
治疗组	13.86 $\pm$ 2.79	10.15 $\pm$ 1.76	7.105	0.000
对照组	13.17 $\pm$ 2.94	12.27 $\pm$ 2.67	1.441	0.154
t 值	1.069	4.177		
P 值	0.288	0.000		

3 讨论

老中医李学铭通过多年的临床实践认为,CKD 由于有蛋白尿等营养物质丢失的情况,且疾病迁延日久,水谷精微固摄无力而又泻出较多导致肾虚、阴虚或阳虚及气阴两伤致久病成瘀,瘀浊内阻而为病。《素问·水热穴论篇》曰:肾者胃之关也,关门不利,故聚水而从其类也,气机运行不畅,导致水湿内留而成浊。故“瘀”“浊”二字可将 CKD 本身加以概括。故李老根据对 CKD 的认识,对《医林改错》中补阳还五汤进行化裁,自拟消瘀泄浊饮。全方由制军 10 g,黄芪 30 g,桃仁 12 g,地龙 12 g,川牛膝 12 g,车前草 20 g 组成。《本经》曰:大黄主下瘀血,血闭寒热,破癥瘕积聚,留饮宿食,荡涤肠胃,推陈致新,通利水谷,调中化食,安和五脏。所以方中制军即熟大黄主要取其活血破瘀的功效,为君药;桃仁、牛膝及地龙等均可活血祛瘀,且合用可增强活血功效,临床较为常用,故合为臣药。气能行血,气行则血行,故使用大剂量

黄芪补气行血,加大君臣活血之功效。王清任所谓气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀,故为佐药。车前草可利水通淋,引浊下行,故用为使药。

现代实验研究表明,大黄可刺激肠道黏膜,使毛细血管扩张并加速血流,通过肠道充血使体内生成的氮质代谢废物迅速排出体外;并加速粪便排出,减少肠道菌群繁殖,减少蛋白质分解^[6]。能通过减少氮质血症来改善残余肾的高分解、高代谢状态,可纠正蛋白质、脂质代谢的紊乱。易晓颖^[6]的临床研究,使用大黄煎剂治疗 CRF 使患者肌酐(Cr)下降、症状减轻比例达到 86.0%。近年来证明大黄具有:①有效抑制肾脏系膜细胞异常增殖,推迟肾小球硬化的发生;②降低肾衰竭患者血黏度;③减少肾组织耗氧量,抑制残存肾小管的高分解、高代谢状态;④纠正钙磷代谢^[7];⑤抑制促进细胞凋亡和成纤维细胞增殖^[8]。牛膝所含的蜕皮甾酮具有较强的促进蛋白质合成的作用,配合酮酸等药物可改善低蛋白血症^[9];地龙含有地龙醇能促进巨噬细胞活化,增加对异物的吞噬和对细菌的杀伤,大大缩短炎症周期,使炎症中消耗减少,从而减少氮质废物的产生^[10]。艾民等人从地龙中提取到可溶解血栓、降低血液黏度及改善微循环的纤溶成分,具有纤溶酶样作用,从而增加肾小球血液供应,致肾功能得到改善,将消化道和血液的中尿素氮、Cr 吸附并使其从肾小球排出。研究表明,使用地龙可使 CRF 患者 Cr 水平降低 100 $\mu\text{mol/L}$ 左右^[11]。黄芪含有黄芪多糖、大豆皂甙、黄芪皂甙、氨基酸及多种黄酮类物质等十几种成分,其中一部分物质可保护核苷酸合成,使聚核糖体的半衰期得到延长,有利于蛋白质的合成^[12]。

本研究发现,消瘀泄浊饮可有效降低 DN 患者血清 LP 水平,虽然无法使 LP 达到正常水平,但仍可有效控制患者食欲减退等症状,使患者营养不良状态得到改善。前期动物研究表明^[13],消瘀泄浊饮在降低 LP 的同时,可有效改善 CFR 营养不良型大鼠肾组织病理改变。

综上所述,消瘀泄浊饮可降低 LP 水平,改善机体肾功能;对 DN CKD₃₋₅ 期患者临床症状有一定的改善作用。故该方对 DN 肾衰竭患者血清 LP 和临床症状有改善作用。

参 考 文 献:

[1] 王逸申,盛晓华,汪年松,等.糖尿病肾病所致终末期肾脏病维持性血液透析患者贫血的多中心临床研究[J].中国血液净化,

- 2014, 13(6): 433-436.
- [2] STEL V S, van de LUIJTGAARDEN M W, WANNER C, et al. The 2008ERA-EDTA registry annual report-a precis[J]. NDT Plus, 2011, 4(1): 1-13.
- [3] KOLACZYNSKI J W, NYCE M R, CONSIDINE R V, et al. Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: studies in vivo and in vitro[J]. Diabetes, 1996, 45(5): 699-701.
- [4] SARRAF P, FREDERICH R C, TURNER E M, et al. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia[J]. The Journal of Experimental Medicine, 1997, 185(1): 171-175.
- [5] 马红珍. 李学铭诊治慢性肾病特色浅析[J]. 浙江中医杂志, 2012, 47(2): 88-89.
- [6] 易晓颖, 赵良斌, 陈彤, 等. 不同剂量大黄配方治疗慢性肾衰竭临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2015(3): 185-185.
- [7] WANG H, SONG H, YUE J L, et al. Rheum officinale (a traditional Chinese medicine) for chronic kidney disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 7(7): CD008000.
- [8] 刘理静, 尹辉明, 贺兼斌, 等. 大黄素抑制肺成纤维细胞增殖及转分化和胶原蛋白合成[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(7): 921-925.
- [9] 李静. 怀牛膝的研究进展[J]. 中国医药指南, 2013(10): 462.
- [10] 王春玲. 中药地龙的活性成分与药理作用研究[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(7): 53-54.
- [11] 艾民, 李凤雨. 水蛭地龙注射液合大黄粉治疗慢性肾衰的临床观察[J]. 长春大学学报(自然科学版), 2007, 17(5): 101-103.
- [12] 庞丹. 黄芪成分和药理活性研究进展[J]. 黑龙江科技信息, 2015(17): 110.
- [13] 鲁科达, 张冰冰, 何灵芝, 等. 消痰泄浊饮对慢性肾衰竭营养不良大鼠瘦素以及残肾组织的影响[J]. 中华中医药学刊, 2016(1): 136-139.

(唐勇 编辑)