

糖肾康颗粒对糖尿病肾病气阴两虚证患者血清C反应蛋白、白介素6和白介素18的影响*

王东¹ 张江^{2**} 王亿平¹

(1. 安徽中医药大学第一附属医院肾内科, 安徽 合肥 230031; 2. 合肥师范学院, 安徽 合肥 230601)

摘要:目的 观察糖肾康颗粒对糖尿病肾病(DN)气阴两虚证患者的临床疗效,探讨其可能的作用机制。**方法** 60例DN气阴两虚证患者随机分为治疗组和对照组各30例,另选取20名健康体检者作为正常组。治疗组与对照组均给予西医基础治疗,治疗组在此基础上加服糖肾康颗粒。两组疗程均为8周。观察两组患者临床疗效、治疗前后24h尿蛋白定量(U-Pro/24h)、尿蛋白与肌酐比值(MA/Cr)及血清C反应蛋白(CRP)、IL-6、IL-18的水平变化。**结果** 治疗组临床疾病总有效率和中医证候疗效总有效率分别为86.67%和93.33%,优于对照组的63.33%和60.00% ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗组和对照组治疗后患者尿蛋白(U-Pro/24h、MA/Cr)均较治疗前下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$),但治疗组显著低于对照组($P<0.05$)。治疗组与对照组治疗前血清CRP、IL-6、IL-18水平均显著高于正常组($P<0.01$);治疗后两组血清CRP、IL-6、IL-18水平均较治疗前降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且治疗组优于对照组($P<0.05$)。**结论** 糖肾康颗粒可显著改善DN气阴两虚证患者的临床症状,降低尿蛋白,其作用机制可能与降低血清CRP、IL-6、IL-18炎症因子的表达有关。

关键词:糖尿病肾病;气阴两虚证;C反应蛋白;白介素6;白介素18

中图分类号:R 587.2 文献标识码:A 文章编号:1002-168X(2015)06-0041-04

DOI:10.13424/j.cnki.jsctcm.2015.06.016

Effect of Tangshenkang Granules on Serum C Reactive Protein, interleukin 6 and 18 of DN Patients with Syndrome of Deficient Qi and Yin

Wang Dong¹, Zhang Jiang², Wang Yiping¹

(1. Renal Department of the First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China;
2. Hefei Normal College, Hefei 230601, China)

Abstract Objective: To observe the clinical effect of Tangshenkang Granules in treating DN (diabetic nephropathy) patients of qi and yin deficiency and to explore its possible mechanism. **Methods:** Totally 60 cases of DN patients with qi and yin deficient syndrome were randomly divided into treatment group and control group, 30 cases in each, other 20 healthy persons being selected as the normal group. The Western basic therapy was given to both treatment and control groups, Tangshenkang Granules being added to the treatment group for 8-week duration. The clinical effect of patients in two groups, 24 h urinary protein quantitative (U-Pro/24 h) before and after treatment, level changes of urinary albumin and creatinine ratio (MA/Cr), serum C reactive protein (CRP), IL-6 and IL-18 were observed. **Results:** In the treatment group, the clinical total efficiency and the curative effective rate of different syndromes were 86.67% and 93.33% respectively better than 63.33% and 60.00% of the control group ($P<0.05$ or $P<0.01$). The levels of U-Pro/24 h and MA/Cr in both treatment and control groups significantly decreased ($P<0.05$ or $P<0.01$), but the treatment group was

* 基金项目:安徽中医药大学青年科学基金项目(2014qn026)

** 通讯作者:张江(1981-),女,硕士,讲师,主要研究方向:计算机技术在医学中的应用,E-mail:cjzx_081@163.com.

significantly lower than that of control group ($P<0.05$). The levels of CRP, IL-6 and IL-18 in both treatment and control groups before treatment significantly higher than the normal group($P<0.01$); while after treatment those levels were markedly reduced ($P<0.05$ or $P<0.01$) and the treatment group was superior to the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Tangshenkang Granules can significantly improve the clinical symptoms of DN patients with qi and yin deficiency and decrease urinary protein, with its mechanism relevant to its function in reducing the expression of inflammatory factors as IL-6, CRP and IL-18.

Keywords DN, qi and yin deficient syndrome, C reactive protein, interleukin 6, interleukin 18

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)最常见和最严重的一种并发症,是当前终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)的主要原因之一^[1]。探索DN的发病机制和寻找治疗DN的药物,是目前临床研究的重要课题。近年来,随着研究的不断深入,越来越多的证据显示,炎症反应是DN发展为ESRD的重要环节^[2-3]。严格的代谢控制、积极治疗高血压、应用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)、尽早进行饮食干预等都是预防和减慢DN进展的措施,但迄今为止尚无治疗DN的特效方法,而中医药在防治DN方面具有独特的优势。

糖肾康颗粒是我院曹恩泽教授针对DN气阴两虚证的病机及多年临床经验研制而成,临床疗效显著。本课题通过观察糖肾康颗粒对DN气阴两虚证患者临床疗效及治疗前后血清C反应蛋白(c-reactive protein, CRP)、白介素6(interleukin-6, IL-6)、白介素18(interleukin-18, IL-18)的水平变化,从炎症角度探讨其作用机制,为该药的临床应用提供可靠的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我科2014年1月~2015年3月门诊和住院DN气阴两虚证患者60例,按其就诊先后顺序随机分为治疗组和对照组各30例。治疗组男18例,女12例,年龄25~63岁,平均(45.23±13.84)岁,病程6~12年,平均(8.35±2.46)年;按Mogensen分期:Ⅲ期17例,Ⅳ期13例。对照组男20例,女10例,年龄28~65岁,平均(47.03±12.26)岁,病程6~13年,平均(8.62±2.73)年;按Mogensen分期:Ⅲ期19例,Ⅳ期11例。两组患者在性别、年龄、病程、尿蛋白定量、肾功能等方面无显著性差异($P>0.05$),具有可比性。另选取20例同期来我院体检的健康者作为正常组,皆无心肝肾等重要脏器疾病,其中男性12例,女性8例,年龄24~62岁,平均(48.15±12.27)

岁,性别、年龄与患者组比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断及纳入标准

1.2.1 西医诊断标准 DM诊断标准^[4]:参照2005年美国糖尿病学会修订的标准。DN诊断标准^[5-6]:参照Mogensen分期结合2007年美国K/DOQI指南属于Ⅲ期和Ⅳ期者。

1.2.2 中医辨证标准 参照中国中医药学会消渴病专业委员会拟定的《消渴病(糖尿病)中医分期辨证与疗效评定标准》^[7]中气阴两虚证的评定标准:疲倦乏力、口干咽燥、腰膝酸痛、自汗盗汗、肢体麻木、目睛干涩、肢体浮肿、大便干燥、夜尿增多,其中乏力口干为必备条件。

1.2.3 纳入标准 符合DN(Ⅲ~Ⅳ期)标准,且肾功能正常者;同时眼底检查有DM眼底病变者;符合气阴两虚辨证标准者;配合本课题治疗方案,按时用药者;自愿参加临床试验,并签署知情同意书。

1.2.4 排除标准 不符合纳入标准者;已行替代治疗(血液透析、腹膜透析、肾移植)者;合并有心、脑和造血系统等严重疾病者;无法合作者,如精神病患者;观察期间使用其它药物,影响疗效者;资料不全,无法判断疗效者。

1.3 治疗方法 治疗组和对照组患者均予西医基础治疗,包括糖尿病肾病饮食,使用降糖药物使血糖控制在目标范围内^[8];空腹血糖(FPG)在3.9~7.2 mmol/L,餐后2h血糖(2hPG)≤10 mmol/L,糖化血红蛋白(HbA1C)<7%。使用ACEI或ARB药物口服,根据血压控制与否,酌情加以利尿剂、钙离子拮抗剂等,均使血压控制在130/80 mmHg以下。治疗过程中注意两组用药的均衡性。

治疗组在西医治疗基础上加服糖肾康颗粒(院内制剂,由生黄芪30g,生地黄15g,太子参15g,葛根12g,丹参20g,生大黄9g组成。由安徽省中医院制剂中心制成,产品批号20131105,每袋颗粒剂10g),每次1袋,每日3次口服。两组疗程均为8周。

1.4 观察指标与方法 观察两组治疗后疾病疗效、中医证候疗效,检测治疗前后24 h尿蛋白定量(U-Pro/24 h)、尿白蛋白与肌酐比值(MA/Cr)、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN);采用ELISA法检测血清CRP、IL-6和IL-18的水平。

1.5 疗效判定标准 疾病疗效判定标准:参照中国中医药学会消渴病专业委员会拟定的《消渴病(糖尿病)中医分期辨证与疗效评定标准》^[7]。临床控制:U-Pro/24 h<0.15 g;显效:U-Pro/24 h较治疗前减少≥40%;有效:U-Pro/24 h较治疗前下降<40%;无效:上述实验室检查均无改善或加重者。

中医证候疗效判定标准:参照2002年《中药新药临床研究指导原则》制定^[9]。临床痊愈:中医证候积分减少≥95%;显效:中医证候积分减少≥70%;有效:中医证候积分减少≥30%;无效:中医证候积分减少不足30%。

1.6 统计学方法 采用SPSS19.0软件进行统计分析。计数资料采用卡方检验;计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,先进行正态分布检验及齐性检验,如符合正态分布及方差齐性,采用t检验,否则用非参数检验。以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疾病疗效比较 治疗组总有效率为86.67%,优于对照组63.33%,两组比较有显著性差异(P<0.05)。见表1。

表1 两组临床疾病疗效比较 [n(%)]

组别	n	临床控制	显效	有效	无效	总有效率
对照组	30	3(10.00)	7(23.33)	9(30.00)	11(36.67)	63.33
治疗组	30	8(26.67)	10(33.33)	8(26.67)	4(13.33)	86.67*

注:与对照组比较,*P<0.05。

表4 三组血清CRP、IL-6、IL-18水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CRP(mg/L)	IL-6(pg/mL)	IL-18(pg/mL)
正常组	20	1.52±0.47	6.75±1.34	7.87±1.58
对照组	30	治疗前	6.45±1.16▲▲	13.79±3.48▲▲
		治疗后	4.63±1.07*	10.90±3.39*
治疗组	30	治疗前	6.52±1.21▲▲	14.08±3.43▲▲
		治疗后	3.21±0.95**△	9.17±3.27**△

注:与正常组比较,▲▲P<0.01;与本组治疗前比较,*P<0.05,**P<0.01。与同期对照组比较,△P<0.05;

3 讨论

DN是DM的严重并发症之一,其发生与微血管病变有关,早期表现为微量白蛋白尿,继而发展为大量蛋白尿直至肾功能衰竭,是导致DM患者死亡的主要原因。近年来,DN的发生及持续进展并

2.2 两组中医证候疗效比较 治疗组中医证候总有效率93.33%,优于对照组60.00%,两组中医证候疗效有显著性差异(P<0.01)。见表2。

表2 两组中医证候疗效比较 [n(%)]

组别	n	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	30	2(6.67)	6(20.00)	10(33.33)	12(40.00)	60.00
治疗组	30	9(30.00)	12(40.00)	7(23.33)	2(6.67)	93.33**

注:与对照组比较,**P<0.01。

2.3 两组治疗前后U-Pro/24 h、MA/Cr水平比较 治疗组和对照组患者治疗前U-Pro/24 h、MA/Cr水平比较无明显差异(P>0.05),治疗后两组U-Pro/24 h、MA/Cr水平均较治疗前显著降低(P<0.05或P<0.01),治疗组优于对照组(P<0.05)。见表3。

表3 两组治疗前后U-Pro/24 h、MA/Cr水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	U-Pro/24 h (g/24 h)	MA/Cr (mg/g)
对照组	30	治疗前	1.05±0.23
		治疗后	0.78±0.12*
治疗组	30	治疗前	1.11±0.25
		治疗后	0.54±0.11**△

注:与本组治疗前比较,*P<0.05,**P<0.01;与同期对照组比较,△P<0.05。

2.4 两组治疗前后血清CRP、IL-6、IL-18水平比较 治疗组与对照组患者治疗前血清CRP、IL-6、IL-18与正常组比较,均显著升高(P<0.01);治疗后治疗组与对照组血清CRP、IL-6、IL-18水平均较治疗前下降(P<0.05或P<0.01),且治疗组优于对照组(P<0.05)。见表4。

非仅仅由高血糖所致,亦与慢性炎症密切相关^[2-3],常见的炎症因子有肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、CRP、IL-6、IL-18等^[10]。

CRP是机体炎症反应的敏感指标,正常人血清含量很低^[11]。本研究中排除其他炎症等对CRP

的影响后,发现 DN 患者血清 CRP 浓度明显高于正常人。正常情况下,胰岛素可以抑制肝脏合成 CRP,而 DN 患者大多存在胰岛素抵抗、胰岛素敏感性降低,使其对肝脏合成 CRP 的抑制作用减弱,从而引起 CRP 水平升高。IL-6 是炎症反应细胞因子网络中一个中枢性调节因子^[12],可使肾小球血管通透性增加,系膜细胞增生、肥大,基底膜增厚,从而引起肾脏损伤^[10]。IL-18 是一种多效的促炎性细胞因子,主要由活化的单核/巨噬细胞产生,能激活 T 细胞和巨噬细胞,产生一系列细胞因子,促进炎症反应的发生发展。研究发现^[13],DM 患者出现微量白蛋白尿则预示炎症反应的发生,巨噬细胞可浸润 DN 患者的肾小球和肾间质,从而引起血 IL-18 表达的增加。本研究结果显示:DN 患者组的血清 CRP、IL-6、IL-18 水平显著高于正常组,经治疗后,随着患者尿蛋白的减少,血清 CRP、IL-6、IL-18 水平亦下降,且治疗组下降程度优于对照组。表明血清 CRP、IL-6、IL-18 是 DN 病理生理过程中重要的炎症介质,在 DN 患者的发生及发展过程中起重要作用,检测其水平有助于判断病情及预后。

DM 属中医学“消渴病”范畴,其病机为阴虚燥热,肺、脾(胃)、肾阴液损伤而成病,阴虚是 DM 发生的关键。阴虚燥热耗伤气津,日久出现气阴两虚、瘀血内阻等病理变化,并在此基础上变生诸证,气阴两虚是造成 DN 等并发症的病机基础。针对 DN 的上述病机,我院国家级名老中医曹恩泽教授研制出治疗 DN 的验方糖肾康颗粒,临床疗效显著,既往的相关临床研究与动物试验也证实了这一点^[14-15]。方由黄芪、生地黄、太子参、葛根、丹参、生大黄等组成。方中生地黄滋补肾阴,凉血生津,与黄芪合用,益气养阴之功更胜,且补而不滞,滋而不腻。太子参平补气阴,生津润燥,助黄芪加强益气补虚之功。葛根以生津止渴,助生地加强养阴生津之功。丹参活血化瘀,祛瘀生新,与生大黄合用,加强化瘀之功。本研究中,糖肾康颗粒可显著改善 DN 气阴两虚证患者的临床症状,降低尿蛋白,其作用机制可能与抑制机体血清 CRP、IL-6、IL-18 炎症因子的表达有关。

参考文献

[1] Chen SC, Tseng CH. Dyslipidemia, kidney disease, and cardiovascular disease in diabetic patients[J]. Rev Diabet

Stud, 2013, 10(2): 88-100.

- [2] Guan J, Long L, Chen YQ, et al. Effects of beraprost sodium on renal function and inflammatory factors of rats with diabetic nephropathy[J]. Genet Mol Res, 2014, 13(2): 4154-4158.
- [3] Gholamin S, Razavi SM, Taghavi-Garmestani SM, et al. Lovastatin for reduction of leptin in nondialysis patients with type 2 diabetic nephropathy[J]. Iran J Kidney Dis, 2014, 8(3): 201-206.
- [4] 美国糖尿病学会(ADA)2005年公布. 糖尿病诊疗标准(一)[J]. 国外医学内分泌学分册, 2005, 25(6): 436-437.
- [5] Mogensen CE, Schmitz A, Christensen CK. Comparative renal Pathophysiology relevant to IDDM and NIDDM patients[J]. Diabetes Metabol Rev, 1988, (4): 453-483.
- [6] KDOQI. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease[J]. Am J Kidney Dis, 2007, 49(2 Suppl 2): S152-S154.
- [7] 中国中医药学会内科学会消渴病专业委员会. 消渴病(糖尿病)中医分期辨证与疗效评定标准[J]. 中国医药学报, 1993, 8(3): 54-56.
- [8] 中国医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(1): S1-S37.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 159-160.
- [10] 赵龙关, 广聚. 糖尿病肾病发病机制研究进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2013, 29(7): 554-558.
- [11] Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease[J]. Circulation, 2001, 103(13): 1813-1818.
- [12] 刘静, 王青. 糖尿病患者血清一些细胞因子、C 肽和胰岛素变化[J]. 第四军医大学学报, 2000, 21(6): 199-200.
- [13] 李晓冰, 谢忠礼, 赵云芳. 厄贝沙坦联合加味当归芍药散对早期糖尿病肾病患者相关炎症因子的影响[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(6): 1447-1448.
- [14] 吕勇, 王亿平, 曹恩泽, 等. 糖肾康颗粒对糖尿病肾病(DN)肾损害实验指标影响的研究[J]. 新中医, 2006, 38(2): 44.
- [15] 刘玲, 王东, 魏玲, 等. 糖肾康颗粒对糖尿病肾病气阴两虚、瘀血阻络证患者血清胱抑素 C 及尿纤维连接蛋白的干预作用[J]. 安徽中医药大学学报, 2014, 6(2): 29-32.

(收稿日期: 2015-03-30 编辑: 王益平)