

· 中医药 · 中西医结合 ·

玉泉丸合雷公藤多甙对 2 型糖尿病肾病的疗效及血清相关因子水平的影响

周艳丽¹, 王平东², 赵旭¹, 王爱莉¹, 陈巧云¹

1. 黑龙江中医药大学佳木斯学院, 黑龙江 佳木斯 154007;

2. 佳木斯市中医院糖尿病科, 黑龙江 佳木斯 154002

摘要: **目的** 探讨玉泉丸合雷公藤多甙治疗 2 型糖尿病肾病的疗效及对血清炎症细胞因子、血管内皮生长因子(VEGF)、胰岛素样生长因子(IGF-1)水平的影响。**方法** 选取黑龙江中医药大学佳木斯学院附属医院和佳木斯市中医院 2016 年 1 月至 2017 年 8 月收治的 2 型糖尿病肾病患者 100 例,以随机数字表法分为对照组(50 例)和观察组(50 例),分别给予舒洛地特(葡糖醛酸基葡糖胺聚糖硫酸盐)单用治疗和在此基础上加用玉泉丸合雷公藤多甙治疗。治疗 8 周进行疗效的评定,比较两组患者的近期疗效、治疗前后中医证候评分、肾功能指标、血脂指标、炎症细胞因子[高敏 C 反应蛋白(hs-CRP),白细胞介素(IL)-8]、VEGF、IGF-1 水平及不良反应发生率。**结果** 治疗 8 周后,观察组近期总有效率、中医证候评分、肾功能指标、血脂指标、hs-CRP、IL-8、VEGF 及 IGF-1 水平均显著优于对照组($P < 0.05$)。两组不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 在常规干预的基础上,采用玉泉丸合雷公藤多甙治疗 2 型糖尿病肾病可有效保护肾功能,改善血脂代谢的失衡,调节炎症细胞因子、VEGF 及 IGF-1 水平,且安全性良好。

关键词: 玉泉丸; 雷公藤多甙; 糖尿病肾病; 炎症细胞因子; 血管内皮生长因子; 胰岛素样生长因子

中图分类号: R 587.2 R 259 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2018)07-0973-04

Efficacy of Yuquan pill combined with Tripterygium glycosides for the treatment of type 2 diabetic nephropathy and its effect on levels of related serum cytokines

ZHOU Yan-li*, WANG Ping-dong, ZHAO Xu, WANG Ai-li, CHEN Qiao-yun

* Jiamusi College of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Jiamusi, Heilongjiang 154007, China

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy of Yuquan pill combined with Tripterygium glycosides for the treatment of type 2 diabetic nephropathy and its effects on the levels of serum inflammatory cytokines, vascular endothelial growth factor (VEGF) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1). **Methods** A total of 100 patients with type 2 diabetic nephropathy treated in Affiliated Hospital to Jiamusi College of Heilongjiang University of Chinese Medicine and Jiamusi Hospital of Chinese Medicine from January 2016 to August 2017 were selected as research objects. The patients were divided into two groups ($n = 50$ each): control group and observation group according to random digital table method. Sulodexide (glucuronan glycosaminoglycan sulfate) alone was given in control group, and Yuquan pill combined with Tripterygium glycosides was given on the basis of the same treatment as the control group. Assessment of efficacy was conducted eight weeks after treatment. Short-term efficacy, Traditional Chinese Medicine syndrome score before and after treatment, renal function indexes, blood lipid indexes, levels of serum inflammatory cytokines [hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), interleukin (IL)-8], VEGF and IGF-1 and incidence of adverse reactions between two groups were compared. **Results** Eight weeks after treatment, short-term total effective rate, Traditional Chinese Medicine syndrome score, renal function indexes, blood lipid indexes and levels of serum hs-CRP, IL-8, VEGF and IGF-1 in observation group were better than those in control group (all $P < 0.05$). There was no significant difference in incidence of adverse reactions between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** On the basis of conventional intervention, Yuquan pill combined with Tripterygium glycosides for the treatment of type 2 diabetic nephropathy can effectively protect renal function, improve the imbalance of blood lipid metabolism, adjust the levels of inflammatory cytokines, VEGF and IGF-1, and has good security.

Key words: Yuquan pill; Tripterygium glycosides; Type 2 diabetic nephropathy; Inflammatory cytokines; Vascular

endothelial growth factor; Insulin-like growth factor-1

糖尿病肾病是 2 型糖尿病常见并发症之一,约 15% ~ 40% 糖尿病患者可进展出现肾脏并发症^[1];该病如未早期及时干预,可导致致死、致残率居高不下^[2]。西医对于 2 型糖尿病肾病治疗,往往以控制血糖、降血压、调血脂及体重管理干预等,以上措施尽管可在一定程度上减轻肾脏功能损伤,但难以达到延缓或逆转病变进程的目的^[3]。近年来相关基础及临床研究显示,中医药辅助应用在降低尿蛋白水平和改善肾脏功能方面较西药单用更具优势^[4-5]。本文在常规干预的基础上,采用玉泉丸合雷公藤多甙治疗 2 型糖尿病肾病对其临床疗效及相关指标进行观察,以期为临床治疗方案制定提供更多的循证依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取黑龙江中医药大学佳木斯学院附属医院和佳木斯市中医院 2016 年 1 月至 2017 年 8 月收治的 2 型糖尿病肾病患者 100 例,以随机数字表法分为对照组和观察组,每组各 50 例。对照组男性 28 例,女性 22 例;年龄(73.41 ± 5.95)岁;2 型糖尿病病程(8.69 ± 1.84)年。观察组男性 26 例,女性 24 例;年龄(73.90 ± 5.99)岁;2 型糖尿病病程(8.74 ± 1.87)年。两组一般资料比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。

1.2 纳入标准与排除标准 (1)纳入标准:①符合《糖尿病肾病防治专家共识》和《中医病证诊断疗效标准》^[6-7]诊断标准;②年龄 ≤ 85 岁;③ 24 h 尿蛋白定量低于 3 g 者。(2)排除标准:①近 4 周应用舒洛地特、雷公藤多甙及相关中药;②长期服用抗氧化剂及肾毒性药物;③其他病因继发肾病;④酮症酸中毒;⑤风湿性疾病和结缔组织病;⑥糖尿病急性并发症;⑦急性肾功能衰竭;⑧临床资料不全者。

1.3 治疗方法 入选患者均给予常规对症干预,包括科学膳食方案制定、运动疗法、降血脂、降血压及降血糖等。对照组采用舒洛地特软胶囊(化学名:葡萄糖醛基葡萄糖胺聚糖硫酸盐,意大利阿尔法韦士曼制药公司,注册证号 H20080618,规格 250 LSU)口服,250 LSU/次,每天 2 次。观察组在此基础上加用玉泉丸合雷公藤多甙辅助治疗,包括:(1)玉泉丸(成都九芝堂金鼎药业,国药准字 Z51021085,规格每 10 丸 1.5 g)口服,1.5 g/次,每天 3 次;(2)雷公藤多甙片(江苏美通制药,国药准字 Z32021007,规格 10 mg)口服,20 mg/次,每天 3 次。两组均用药 8 周。

1.4 观察指标 (1)中医证候评分:包括口干咽燥、脘腹胀满、懒言疲倦、腰膝酸软、心胸烦热及倦怠乏力^[8];(2)血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、白蛋白(ALB)和尿白蛋白排泄率(UAER)及 24 h 尿蛋白定量检测采用瑞士 Roche 公司 Cobas C312 型全自动生化分析仪和南京迪瑞 HC-900 型全自动尿液分析;(3)总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)检测采用瑞士 Roche 公司 Cobas C312 型全自动生化分析仪;(4)炎症细胞因子指标包括高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和白细胞介素(IL)-8,检测方法采用 ELISA 法,试剂盒由北京中杉金桥生物技术提供;(5)血管内皮生长因子(VEGF)、胰岛素样生长因子(IGF-1)检测方法和试剂盒生产厂家同炎症细胞因子;(6)记录患者头晕、头痛、口干及皮疹发生率。

1.5 疗效判定标准^[6] 用药 8 周后进行疗效评定。(1)显效:临床症状、体征明显缓解或消失,24 h 尿蛋白定量较基线水平下降 > 50%;(2)有效:临床症状体征有所缓解,24 h 尿蛋白定量较基线水平下降 30% ~ 50%;(3)无效:未达上述标准;以显效 + 有效计算总有效率。

1.6 统计学方法 选择 SPSS 18.0 软件进行数据处理。计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验和校正 χ^2 检验。检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组近期疗效比较 用药 8 周后观察组总有效率显著高于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组治疗前后中医证候评分比较 两组治疗后中医各证候评分均低于治疗前(P 均 < 0.05),且观察组中医各证候评分均显著低于对照组(P 均 < 0.05)。见表 2。

2.3 两组治疗前后肾功能和血脂水平比较 两组治疗后肾功能和血脂指标水平优于治疗前,且观察组显著优于对照组(P 均 < 0.05)。见表 3、表 4。

表 1 两组近期疗效比较 ($n = 50$,例)

| 组别 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率(%) |
|-----|----|----|----|---------|
| 对照组 | 19 | 20 | 11 | 78.00 |
| 观察组 | 32 | 14 | 4 | 92.00* |

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

表 2 两组治疗前后中医证候评分比较 (n = 50, 分, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 口干咽燥 | | 腕腹胀满 | | 懒言疲倦 | |
|-----|-------------|----------------|-------------|----------------|-------------|----------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 4.18 ± 1.05 | 1.35 ± 0.45 * | 4.21 ± 0.93 | 1.30 ± 0.38 * | 4.12 ± 0.91 | 1.38 ± 0.39 * |
| 观察组 | 4.12 ± 1.03 | 0.72 ± 0.19 *# | 4.14 ± 0.90 | 0.79 ± 0.21 *# | 4.20 ± 0.94 | 0.84 ± 0.18 *# |

| 组别 | 腰膝酸软 | | 心胸烦热 | | 倦怠乏力 | |
|-----|-------------|----------------|-------------|----------------|-------------|----------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 4.14 ± 0.83 | 1.29 ± 0.34 * | 3.97 ± 0.92 | 1.38 ± 0.36 * | 3.90 ± 0.81 | 1.36 ± 0.35 * |
| 观察组 | 4.09 ± 0.80 | 0.75 ± 0.16 *# | 3.92 ± 0.89 | 0.77 ± 0.18 *# | 4.02 ± 0.85 | 0.74 ± 0.16 *# |

注:与治疗前比较, * P < 0.05; 与对照组比较, # P < 0.05。

表 3 两组治疗前后肾功能指标水平比较 (n = 50, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | Ser(μmol/L) | | BUN(mmol/L) | | ALB(g/L) | | UAER(μg/min) | | 24 h 尿蛋白定量(g) | |
|-----|--------------|-----------------|-------------|----------------|--------------|-----------------|----------------|-----------------|---------------|----------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 73.41 ± 9.13 | 67.46 ± 7.59 * | 9.30 ± 1.23 | 7.45 ± 0.98 * | 39.85 ± 3.72 | 41.39 ± 4.39 * | 153.19 ± 25.34 | 84.17 ± 13.67 * | 1.89 ± 0.39 | 1.17 ± 0.20 * |
| 观察组 | 72.72 ± 9.04 | 62.29 ± 5.04 *# | 9.23 ± 1.20 | 6.22 ± 0.70 *# | 39.77 ± 3.67 | 45.84 ± 5.01 *# | 151.80 ± 25.02 | 67.52 ± 9.89 *# | 1.94 ± 0.42 | 0.70 ± 0.12 *# |

注:与治疗前比较, * P < 0.05; 与对照组比较, # P < 0.05。

表 4 两组治疗前后血脂指标水平比较 (n = 50, mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | TC | | TG | | LDL-C | | HDL-C | |
|-----|-------------|----------------|-------------|----------------|-------------|----------------|-------------|----------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 7.13 ± 1.43 | 5.97 ± 1.06 * | 2.82 ± 0.75 | 2.39 ± 0.58 * | 3.59 ± 1.06 | 2.75 ± 0.84 * | 0.87 ± 0.11 | 1.05 ± 0.17 * |
| 观察组 | 7.20 ± 1.46 | 5.21 ± 0.77 *# | 2.88 ± 0.77 | 1.92 ± 0.34 *# | 3.70 ± 1.10 | 2.13 ± 0.65 *# | 0.83 ± 0.09 | 1.26 ± 0.20 *# |

注:与治疗前比较, * P < 0.05; 与对照组比较, # P < 0.05。

表 5 两组治疗前后 hs-CRP、IL-8、VEGF 及 IGF-1 水平比较 (n = 50, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | hs-CRP(mg/L) | | IL-8(ng/L) | | VEGF(pg/ml) | | IGF-1(ng/ml) | |
|-----|--------------|----------------|--------------|----------------|----------------|------------------|----------------|------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 7.92 ± 1.26 | 5.17 ± 1.02 * | 16.45 ± 3.10 | 8.61 ± 1.58 * | 135.32 ± 19.50 | 117.67 ± 13.82 * | 166.52 ± 22.40 | 130.68 ± 17.70 * |
| 观察组 | 7.99 ± 1.30 | 3.43 ± 0.85 *# | 16.80 ± 3.25 | 4.27 ± 0.95 *# | 137.10 ± 19.93 | 82.20 ± 10.55 *# | 65.93 ± 8.25 | 97.72 ± 12.15 *# |

注:与治疗前比较, * P < 0.05; 与对照组比较, # P < 0.05。

表 6 两组不良反应发生率比较 (n = 50, 例)

| 组别 | 头晕头痛 | 口干 | 皮疹 | 合计发生率(%) |
|-----|------|----|----|----------|
| 对照组 | 2 | 1 | 0 | 6.00 |
| 观察组 | 3 | 1 | 1 | 10.00 |

2.4 两组治疗前后 hs-CRP、IL-8、VEGF 及 IGF-1 水平比较 两组治疗后 hs-CRP、IL-8、VEGF 及 IGF-1 水平均显著优于治疗前(P 均 < 0.05), 且观察组优于对照组(P 均 < 0.05)。见表 5。

2.5 两组不良反应发生情况比较 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义(P > 0.05)。见表 6。

3 讨论

流行病学报道显示, 2 型糖尿病肾病是诱发肾功能衰竭的重要病因之一^[9]; 而医学界对其病情发生发展机制尚未完全阐明, 大部分学者认为炎症细胞因子合成分泌和血管内皮增生异常参与疾病进展^[10]。以 hs-CRP 和 IL-8 为代表的炎症细胞因子能够诱导炎症细胞趋化至肾小球, 提高基质及细胞增殖速率, 从而导致肾功能损伤; 而两者水平已被证实与糖尿病肾病尿蛋白量呈正相关^[11]。同时持续高血糖状态对

血管内皮细胞刺激可导致缺氧状态下 VEGF 水平显著提高, 细胞外基质和黏附因子随之增多, 进而引起肾小球血管团紊乱, 新生血管形成亢进^[12]; 而 VEGF 和 IGF-1 是目前已知的机体主要促血管内皮细胞生长因子, 两者血清浓度与肾脏功能损伤程度关系密切^[13]。

舒洛地特是一种葡萄糖胺聚糖衍生物, 其进入人体后可紧密结合血管内皮细胞病变区域, 有效调节血管壁电荷水平, 减轻肾小球内皮细胞和基底膜损伤水平, 改善肾小球通透性, 进而达到保护肾脏功能作用; 但相关临床研究证实, 舒洛地特用于糖尿病肾病治疗, 因个体疗效差异较大, 故病情总体控制效果欠佳, 难以在降低尿蛋白水平和延缓肾脏功能损伤方面获得满意效果^[14]。

中医将 2 型糖尿病肾病归于“尿浊”范畴, 病者因消渴日久以致病机转为气阴两虚之证, 阴阳皆损加重脉络脏腑虚耗, 最终导致血瘀痰浊内蕴互结而发为本病^[15]; 《金匱要略》云: “肾气亏虚, 消渴易生, 发为便数、腰痛之证”^[16]。故笔者认为中医治疗 2 型糖尿病肾病应将益气滋阴、清热化湿作为基本原则。本研

究所用玉泉丸组方中,太子参滋阴益气,黄芪健脾补中,麦冬清热养阴,生地黄滋阴凉血,葛根生津止渴,茯苓健脾利湿,而甘草则可调和诸药以达标本兼治之功。已有实验研究显示,太子参提取物能够显著提高机体细胞免疫功能,抑制异常氧化应激反应,并有助于阻断补体激活及后续信号通路^[17];黄芪多糖可有效调节血清 CD3⁺ 和 CD4⁺ 水平,促进受损肾小球基底膜修复^[18];茯苓则具有延缓胰岛 β 细胞凋亡进程,减轻肾小球继发损伤及降低尿蛋白量等多种作用^[19]。而雷公藤多甙属于中成药制剂,相关药理学研究证实,其可有效降低尿蛋白含量,增加肾小球血流灌注水平,改善机体免疫系统功能^[20];同时雷公藤多甙还有助于拮抗机体过度免疫反应,降低肾小球基质细胞增生速率,改善血液微循环障碍状态^[21]。

本研究结果显示,观察组近期疗效显著优于对照组;观察组治疗后中医证候评分、肾功能指标及血脂指标水平均优于治疗前,且优于对照组,提示中西医结合疗法用于 2 型糖尿病肾病有助于缓解相关症状、体征,保护肾脏功能及改善血脂指标。观察组治疗后 hs-CRP、IL-8、VEGF 及 IGF-1 水平均优于治疗前,且优于对照组,证实中药方剂辅助用于 2 型糖尿病肾病在下调炎症细胞因子、VEGF 及 IGF-1 水平方面具有优势,笔者认为这可能是该方案疗效更佳的关键机制所在;同时两组不良反应发生率比较差异无统计学意义,说明 2 型糖尿病肾病患者加用中医药治疗有较好的安全性。

综上所述,在常规干预包括舒洛地特治疗的基础上,采用玉泉丸合雷公藤多甙治疗 2 型糖尿病肾病,可有效保护肾功能,改善血脂代谢的失衡,调节炎症细胞因子、VEGF 及 IGF-1 水平,且安全性良好。

参考文献

[1] Kajitani N, Shikata K, Nakamura A, et al. Microinflammation is a common risk factor for progression of nephropathy and atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 88(2): 171-176.

[2] Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD [J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63(5): 713-735.

[3] 王月清. 糖尿病肾病治疗的研究进展 [J]. *医学美学美容旬刊*,

2015(4): 780-781.

[4] 彭聪,高明松,孔彩霞,等. 玉泉丸对 2 型糖尿病肾病患者炎症细胞因子的影响 [J]. *南京中医药大学学报*, 2016, 32(2): 122-124.

[5] 孙尧,潘彩飞,高静媛,等. 葛根素对糖尿病大鼠肾脏的保护作用 [J]. *热带医学杂志*, 2018, 18(2): 167-170, 封 4.

[6] 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.

[7] 国家中医药管理局. 中医内科病证诊断疗效标准(四) [J]. *湖北中医杂志*, 2002, 24(4): F003.

[8] 郑筱蓓. 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.

[9] Balakumar P, Bishnoi HK, Mahadevan N. Telmisartan in the management of diabetic nephropathy: a contemporary view [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2012, 8(3): 183-190.

[10] 林子桐,张超,沈雪梅. 糖尿病肾病发病机制研究进展 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2014, 28(5): 765-773.

[11] 赵鹏鸣,王俭勤,梁耀军. 内皮细胞损伤在糖尿病肾病发病机制中的作用 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2016, 24(2): 169-172.

[12] 董闪闪,张洁,刘璠,等. 2 型糖尿病肾病患者尿足细胞标志蛋白和血管内皮生长因子水平与氧化应激的相关性 [J]. *重庆医学*, 2016, 45(10): 1334-1336.

[13] 金秀平,赵蕾,王颖,等. 不同程度糖尿病肾病患者血清胰岛素样生长因子 1 的变化 [J]. *中国医药*, 2015, 10(3): 355-359.

[14] 陈玲,杨仁勇. 舒洛地特治疗糖尿病肾病的疗效观察 [J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2013, 34(3): 450-452, 456.

[15] 高俊杰,汪芳丽,王卫松,等. 舒洛地特联合黄芪注射液治疗早期糖尿病肾病的临床观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2013, 22(33): 3680-3682.

[16] 郭存霞,陈小永,解红霞,等. 糖肾 1 号方治疗早期糖尿病肾病 44 例 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(14): 211-214.

[17] 魏爱书,赵锐. 人参挥发油的研究进展 [J]. *人参研究*, 2010, 22(2): 39-41.

[18] 全欣. 黄芪主要活性成分的药理作用 [J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(5): 1246-1249.

[19] 王海峰. 茯苓的现代研究进展 [J]. *社区医学杂志*, 2011, 9(12): 44-45.

[20] 高素华,叶赏和,胡国华,等. 黄葵胶囊联合雷公藤多甙对糖尿病肾病患者血纤维化指标及疗效的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(5): 1219-1220.

[21] 富佳杰,朱斌,殷佳珍,等. 益气补肾中药与雷公藤多甙联合缬沙坦治疗脾肾气虚型糖尿病肾病的随机对照研究 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2015, 16(10): 881-883.

收稿日期: 2018-02-04 编辑: 王国品