

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.07.029

❖ 临床研究 ❖

# 祛风通络方联合厄贝沙坦对早期糖尿病肾病患者肾功能及生化指标的影响

吴玉梅

(六安市人民医院内分泌科,安徽六安 237000)

**【摘要】目的:** 探究祛风通络方联合厄贝沙坦对早期糖尿病肾病(DKD)患者肾功能及生化指标的影响。**方法:** 回顾性分析100例早期DKD患者的临床资料,以接受厄贝沙坦治疗的50例患者为对照组( $n=50$ ),以接受祛风通络方联合厄贝沙坦治疗的50例患者为观察组( $n=50$ )。比较两组临床疗效及比较治疗前后中医证候积分、血糖水平[空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)]、肾功能[24h尿蛋白排泄率(24hUAER)、肾小球滤过率(eGFR)、血清肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)]、肾纤维化指标[层黏蛋白(LN)、结缔组织生长因子(CTGF)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(CⅣ)]和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、金属蛋白酶组织抑制因子-1(TIMP-1)、转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)水平。**结果:** 观察组临床总有效率高于对照组(92.00% vs. 78.00%,  $P<0.05$ )。观察组患者治疗后中医证候积分及HbA1c、24hUAER、LN、CTGF、PCⅢ、CⅣ、TNF- $\alpha$ 、TIMP-1、TGF- $\beta$ 1水平均低于对照组( $P<0.05$ )。但两组治疗后eGFR及Scr、BUN水平比较均无明显差异( $P>0.05$ )。两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义(12.00% vs. 16.00%,  $P>0.05$ )。**结论:** 祛风通络方联合厄贝沙坦治疗早期DKD疗效和安全性俱佳,在一定程度上改善了患者肾功能,延缓肾纤维化,下调TNF- $\alpha$ 、TIMP-1、TGF- $\beta$ 1表达水平。

**【关键词】** 糖尿病肾病;祛风通络方;厄贝沙坦;肾功能;肾纤维化

**【中图分类号】** R587.2;R692.9 **【文献标志码】** A

## Effect of Qufeng Tongluo decoction combined with irbesartan on renal function and biochemical indicators in patients with early diabetic kidney disease

WU Yu-mei

(Department of Endocrinology, Liu'an People's Hospital, Liu'an 237000, Anhui, China)

**【Abstract】Objective:** To explore the effect of Qufeng Tongluo decoction combined with irbesartan on renal function and biochemical indicators in patients with early diabetic kidney disease (DKD). **Methods:** The clinical data of 100 patients with early diabetic kidney disease were retrospectively analyzed. Among them, 50 patients receiving irbesartan treatment were selected as the control group, and 50 patients who underwent Qufeng Tongluo decoction combined with irbesartan were included in the observation group. The clinical efficacy of the two groups was compared, and the TCM syndromes scores, blood glucose [fasting plasma glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c)], renal function [24h urinary albumin excretion rate (24hUAER), glomerular filtration rate (eGFR), serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN)], renal fibrosis indexes [laminin (LN), connective tissue growth factor (CTGF), procollagen type III (PC III), collagen type IV (C IV)], tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) and transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) were compared before and after treatment. **Results:** The total clinical effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group (92.00% vs. 78.00%,  $P<0.05$ ). The scores of TCM syndromes and levels of HbA1c, 24hUAER, LN, CTGF, PC III, C IV, TNF- $\alpha$ , TIMP-1 and TGF- $\beta$ 1 in the observation group after treatment were significantly lower than those in the control group ( $P<0.05$ ). There were no significant differences in the levels of eGFR, Scr and BUN between the two groups after treatment ( $P>0.05$ ). There was no significant difference in the total incidence rate of adverse reactions between the two groups (12.00% vs. 16.00%,  $P>0.05$ ). **Conclusion:** Qufeng Tongluo decoction combined with irbesartan has good efficacy and safety in the treatment of early DKD. It can improve the renal function, delay renal fibrosis to a certain extent and down-regulate the expression level of TNF- $\alpha$ , TIMP-1 and TGF- $\beta$ 1.

**【Key words】** Diabetic kidney disease; Qufeng Tongluo decoction; Irbesartan; Renal function; Renal fibrosis

糖尿病患者常因机体代谢紊乱而处于微炎症、高氧化应激状态,引发肾纤维化、肾小球硬化等,甚至发展成糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)<sup>[1-2]</sup>。DKD 早期无明显症状,患者察觉异常时往往已发展至中晚期,增加了临床控制难度和患者生理、经济负担<sup>[3]</sup>。因此,应在 DKD 早期进行有效诊断和积极干预。临床常以西药控制病情,如厄贝沙坦为选择性血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 受体拮抗剂,被证实在具降压作用的同时还有抗炎效果,可使 DKD 患者肾脏获益<sup>[4]</sup>。但单纯西药治疗易因作用靶点、机制单一而出现疗效“瓶颈”,且 DKD 为慢性病,患者需长期用药,易出现不良反应,依从性逐渐降低,临床应用受限。而中医药药效平和、毒副作用较小。因此,中西医联合治疗 DKD 逐渐受到重视<sup>[5]</sup>。中医认为,DKD 其症与“肾消”“水肿”“尿浊”等证相合,以肾络淤阻、痰湿蕴结、气虚血瘀为主要病机,应以祛风除湿、补气通络为基本治则<sup>[6]</sup>。本研究以祛风通络方用于早期 DKD 患者治疗中,探讨其临床疗效及对患者肾功能、肾纤维化等生化指标的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

表 1 两组一般资料比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

组别	男/女	年龄(岁)	T2DM 病程(年)	HbA1c(%)	24 h UAER(mg/24 h)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )
观察组(n=50)	28/22	52.37 ± 6.89	7.23 ± 2.15	8.06 ± 0.51	182.36 ± 14.23	137.69 ± 6.87	83.12 ± 5.97	25.23 ± 4.24
对照组(n=50)	24/26	53.46 ± 7.25	7.34 ± 2.24	8.17 ± 0.56	179.83 ± 16.38	136.54 ± 6.35	82.68 ± 5.73	24.58 ± 4.57
t/χ <sup>2</sup> 值	0.641	0.771	0.251	1.026	0.824	0.869	0.375	0.737
P 值	0.423	0.443	0.803	0.307	0.412	0.387	0.707	0.463

### 1.2 治疗方法

两组均予以糖尿病基础治疗,注射胰岛素或口服降糖药物,控制 HbA1c 低于 7% (老年患者为 7%~9%);行低盐、低脂肪、低胆固醇、低蛋白饮食,控制血压、血脂;适当运动。对照组予以厄贝沙坦片(0.15 g, 赛诺菲制药有限公司,国药准字:J20171089)治疗,0.15 g/次,1 次/d。观察组在对照组基础上增加祛风通络方治疗,祛风通络汤由六安市人民医院煎药室统一煎制,400 mL/剂,每日 1 剂,早晚分服。祛风通络汤方的组成为:穿山龙 30 g、黄芪 30 g、牛蒡子 20 g、乌梢蛇 15 g、海风藤 15 g、防风 15 g、蚕砂 12 g、桑寄生 10 g、甘草 6 g。两组均连续治疗 3 个月。

### 1.3 观察指标

于治疗前后对两组的下述指标进行评定、检测。

回顾性分析 2020 年 1 月至 2020 年 12 月六安市人民医院收治的早期 DKD 患者的临床资料。纳入标准:(1)既往确诊为 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM),符合早期 DKD 诊断标准<sup>[7]</sup>:糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1c, HbA1c)大于 7.0%,24 h 尿蛋白排泄率(24 h urine albumin excretion rate, 24 h UAER)为 30~300 mg/24 h,肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)超过 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>;(2)年龄 18~75 岁;(3)血压低于 160/100 mmHg;(4)近 2 个月内未接受过其他 DKD 相关治疗;(5)治疗依从性好。排除标准:(1)存在酮症酸中毒、高渗性非酮症糖尿病昏迷、乳酸性中毒等糖尿病急性并发症者;(2)妊娠或哺乳期妇女;(3)因肾外外伤、泌尿系结石、肾炎等其他原因导致肾损伤者;(4)合并严重心、肺、肝功能障碍或急性感染、恶性肿瘤、自身免疫性疾病者;(5)合并严重精神疾病或智力障碍者;(6)对本研究药物过敏或存在药物配伍禁忌者。共入组 100 例患者,以接受厄贝沙坦治疗的 50 例患者为对照组,以接受祛风通络方联合厄贝沙坦治疗的 50 例患者为观察组。两组一般资料均衡,差异无统计学意义(P>0.05)。见表 1。

(1)中医证候积分:参考《中药新药临床研究指导原则》<sup>[8]</sup>,观察神疲乏力、面色晦暗、肢体浮肿、五心烦热、口干咽燥、腰肌酸痛等症状,并按症状无、轻、中、重分别记 0、1、2、3 分,舌脉舌苔是否白腻、有无暗淡或淤点分别记 1、0 分,总分 0~20 分,评分越高表明临床症状越严重;(2)血糖水平:空腹血糖(fasting blood glucose, FPG)、HbA1c;(3)肾功能:24 h UAER、eGFR、血清肌酐(serum creatinine, Scr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN);(4)肾纤维化指标:层黏蛋白(laminin, LN)、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、Ⅲ型前胶原(procollagen Ⅲ, PCⅢ)、Ⅳ型胶原(type Ⅳ collagen, CⅣ);(5)其他血清学指标:肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、金属蛋白酶组织抑制因子-1(tissue inhibitor of metalloproteinases-1, TIMP-1)、转化生长因子-

$\beta 1$  (transforming growth factor- $\beta 1$ , TGF- $\beta 1$ ) 水平; (6) 不良反应: 记录两组治疗期间药物不良反应发生情况。

#### 1.4 疗效评价

参考《中药新药临床研究指导原则》<sup>[8]</sup> 对疗效进行三级评价。显效: 临床症状完全或显著缓解, 中医证候积分减少  $\geq 70\%$ , 肾功能正常; 有效: 临床症状明显缓解, 中医证候积分减少  $30\% \sim 69\%$ , 肾功能正常; 无效: 临床症状无明显缓解或加重, 中医证候积分减少  $< 30\%$ 。临床总有效例数为显效加有效例数。

#### 1.5 统计学分析

使用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料均符合正态分布且方差齐, 以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 组间比较行独立样本  $t$  检验或配对  $t$  检验; 计数资料以  $[n(\%)]$  表示, 组间比较行  $\chi^2$  检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效

观察组临床总有效率为  $92.00\%$  ( $46/50$ ), 高于对照组的  $78.00\%$  ( $39/50$ ), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组临床疗效比较  $[n(\%)]$

组别	显效	有效	无效	总有效率
观察组 ( $n=50$ )	29(58.00)	17(34.00)	4(8.00)	46(92.00)
对照组 ( $n=50$ )	21(42.00)	18(36.00)	11(22.00)	39(78.00)
$\chi^2$ 值				3.845
$P$ 值				0.048

### 2.2 中医证候积分、血糖水平

治疗前, 两组中医证候积分、血糖水平比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后, 两组中医证候积分及 FPG、HbA1c 水平均较治疗前明显降低 ( $P < 0.05$ ); 且与对照组相比, 观察组中医证候积分、HbA1c 水平均明显更低 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组血糖水平比较  $(\bar{x} \pm s)$

组别	中医证候积分(分)		FPG(mmol/L)		HbA1c(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ( $n=50$ )	14.32 $\pm$ 4.53	5.14 $\pm$ 1.20 *	7.30 $\pm$ 1.18	6.79 $\pm$ 1.31 *	8.06 $\pm$ 0.51	7.04 $\pm$ 0.88 *
对照组 ( $n=50$ )	14.17 $\pm$ 4.67	7.84 $\pm$ 1.59 *	7.34 $\pm$ 1.22	6.84 $\pm$ 1.26 *	8.17 $\pm$ 0.56	7.52 $\pm$ 1.04 *
$t$ 值	0.163	9.584	0.166	0.233	1.026	2.491
$P$ 值	0.871	<0.001	0.868	0.815	0.307	0.014

\*  $P < 0.05$ , 与同组治疗前相比。

### 2.3 肾功能指标比较

两组治疗前肾功能指标水平比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。两组治疗后 24 h UAER 均明显降低 ( $P < 0.05$ ), 且观察组 24 h UAER 较对照组更低 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组 eGFR 在有一定升高, Scr、BUN 水平有一定下降, 但与治疗前比较均无明显差异 ( $P > 0.05$ ); 治疗后两组 eGFR 及 Scr、BUN 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 4。

### 2.4 肾纤维化指标

治疗前, 两组肾纤维化指标比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后, 两组血清 LN、CTGF、PC III、C IV 水平均较治疗前明显降低 ( $P < 0.05$ ); 且观察组血清 LN、CTGF、PC III、C IV 水平均低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

### 2.5 其他血清学指标

治疗前, 两组血清 TNF- $\alpha$ 、TIMP-1、TGF- $\beta 1$  水平比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后, 两组血清 TNF- $\alpha$ 、TIMP-1、TGF- $\beta 1$  水平均明显降低 ( $P < 0.05$ ); 且与对照组相比, 观察组血清 TNF- $\alpha$ 、TIMP-1、TGF- $\beta 1$  水平均明显更低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 6。

### 2.6 安全性评价

两组均未发生因严重药物不良反应。观察组患者药物不良反应总发生率为  $12.00\%$  ( $6/50$ ), 对照组患者药物不良反应总发生率为  $16.00\%$  ( $8/50$ ), 组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 7。

表 4 两组肾功能指标比较  $(\bar{x} \pm s)$

组别	24 h UAER (mg/24 h)		eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )		Scr (mol/L)		BUN (mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ( $n=50$ )	182.36 $\pm$ 14.23	93.54 $\pm$ 7.68 *	90.43 $\pm$ 10.56	93.15 $\pm$ 9.58	71.43 $\pm$ 15.64	66.89 $\pm$ 12.94	6.14 $\pm$ 1.36	5.78 $\pm$ 0.79
对照组 ( $n=50$ )	179.83 $\pm$ 16.38	119.61 $\pm$ 9.75 *	90.84 $\pm$ 11.23	91.76 $\pm$ 12.64	72.04 $\pm$ 17.33	68.85 $\pm$ 14.78	6.10 $\pm$ 1.25	5.92 $\pm$ 0.94
$t$ 值	0.824	14.852	0.188	0.619	0.184	0.709	0.153	0.806
$P$ 值	0.412	<0.001	0.851	0.537	0.854	0.479	0.878	0.422

\*  $P < 0.05$ , 与同组治疗前相比。

表 5 两组肾纤维化指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	LN (g/L)		CTGF (pg/mL)		PCⅢ (g/L)		CIV (g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=50)	127.75 ± 17.62	77.24 ± 11.37 *	46.34 ± 6.86	24.53 ± 4.46 *	132.49 ± 21.57	59.68 ± 16.74 *	126.46 ± 24.83	63.56 ± 14.43 *
对照组 (n=50)	128.31 ± 18.45	98.67 ± 14.89 *	46.74 ± 7.21	36.85 ± 5.36	130.87 ± 23.42	84.39 ± 15.23 *	127.24 ± 22.31	90.55 ± 18.63 *
t 值	0.155	8.088	0.284	12.493	0.339	7.721	0.165	8.098
P 值	0.877	<0.001	0.776	<0.001	0.735	<0.001	0.869	<0.001

\* P < 0.05, 与同组治疗前相比。

表 6 两组血清 TNF-α、TIMP-1、TGF-β1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	TNF-α (ng/L)		TIMP-1 (g/L)		TGF-β1 (ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=50)	92.78 ± 18.76	28.46 ± 8.75 *	463.52 ± 97.54	390.32 ± 84.43 *	172.86 ± 38.74	115.34 ± 17.49 *
对照组 (n=50)	93.16 ± 19.64	39.63 ± 13.34 *	459.67 ± 104.38	421.96 ± 79.82 *	170.56 ± 40.53	149.21 ± 22.25 *
t 值	0.098	4.951	0.190	2.049	0.290	8.462
P 值	0.921	<0.001	0.849	0.043	0.772	<0.001

\* P < 0.05, 与同组治疗前相比。

表 7 两组不良反应发生情况比较 [n (%)]

组别	眩晕/头痛	恶心/呕吐	肌痛/关节痛	疲劳	总发生率
观察组 (n=50)	2(4.00)	3(6.00)	1(2.00)	0(0.00)	6(12.00)
对照组 (n=50)	4(8.00)	1(2.00)	2(4.00)	1(2.00)	8(16.00)
χ <sup>2</sup> 值					0.332
P 值					0.564

### 3 讨论

DKD 是糖尿病患者最常见、危害性最重的微血管并发症。厄贝沙坦不仅可通过降低血压来逆转早期 DKD 的肾小球高滤过状态, 还可通过拮抗 Ang II 来舒张动脉、降低肾小球内压, 从而改善肾血流动力学, 降低尿蛋白排泄量, 其抗炎作用也可缓解肾功能损伤, 从多种途径使 DKD 患者肾脏获益<sup>[9]</sup>。与常规降压药物相比, 厄贝沙坦在肾功能保护上更具优势。本研究在常规控糖治疗的基础上增用厄贝沙坦治疗, 结果显示, 两组治疗后中医证候、血糖水平、肾功能均有明显改善。但厄贝沙坦的应用也存在着潜在的肝损伤, 且不良反应虽轻微但较为多发, 易影响患者的治疗依从性<sup>[10]</sup>。中药复方因具多靶点、多机制、整体效应等特点在 DKD 防治中独具优势。

中医认为, DKD 其症与“肾消”“水肿”“尿浊”等证相合, 其病在肾, 因长久消渴, 燥热之邪损伤阴阳之气, 造成肾元亏虚不固, 精气下泄, 致使水湿不利、气化不行, 气虚血瘀、痰湿蕴结日久, 而淤阻肾络, 阻滞三焦、衰败肾阳, 现浮肿、尿浊之症, 多与情志失调、饮食不节、禀赋不足等关系密切, 为本虚标实之症, 应以祛风除湿、补气通络为基本治则<sup>[11]</sup>。为促进 DKD 患者康复, 本研究对观察组增用祛风通络汤治疗, 其方中重用黄芪, 可补气固表、托毒排脓、

利尿生肌; 穿山龙可祛风除湿、疏经通络; 牛蒡子具疏散风热、解毒消肿之功效; 乌梢蛇、海风藤、防风可祛风湿、通经络、止痉挛; 蚕砂可祛风除湿止痛; 桑寄生可补肝肾、强筋骨; 甘草可调和诸药并缓解其性; 全方共奏固肾补气、祛风除湿、疏经通络、利尿消肿之功效。黄芪可通过调节机体蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-like ER kinase, PERK) 通路中相关蛋白的表达、扩张全身动脉血管、利尿等多种途径发挥改善肾脏微循环、保护肾组织、改善肾功能的作用<sup>[12]</sup>, 黄芪多糖也可保护肾小球基底膜电荷、机械屏障, 减轻、消除尿微量蛋白<sup>[13]</sup>; 牛蒡子中富含的牛蒡子总木脂素、牛蒡子苷不仅具有降血糖作用, 还可通过抑制细胞因子 TGF-β1、CTGF 的表达、抑制醛糖还原酶 (aldosereductase, AR) 通路等来减轻内皮细胞损伤, 改善肾功能, 用于防治糖尿病肾病<sup>[14-15]</sup>。由此可见, 祛风通络方可从多角度、多靶点发挥作用从而增强对早期 DKD 患者疗效。本研究显示, 与对照组相比, 观察组治疗后临床总有效率明显更高, 中医证候积分及 HbA1c、24 h UAER 水平均明显更低, 表明祛风通络方可明显增强早期 DKD 疗效, 有效控制血糖, 保护肾功能, 改善患者临床症状。但本研究中两组治疗后 eGFR 及 Scr、BUN 水平均无明显改变, 与王玲<sup>[16]</sup> 研究结果稍有出入, 这可能与研究样本选择范围不一致有关。本研究选取的是早期 DKD 患者, 其肾脏损伤较轻, 早期功能较为正常, 而王玲等选取的 DKD 患者范围更广, 患者肾脏损伤较重, 药物对肾功能改善更显著。

肾纤维化几乎是所有慢性肾脏疾病进展至后期的病理学特征, 其持续形成和发展将导致肾功能恶化。肾实质硬化、胶原沉淀聚积等均与肾纤维化密

切相关。LN 为细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的重要组分,在正常状态时与 PC Ⅲ 的降解及合成处于动态平衡,而 DKD 患者因机体长期处于高糖状态将促进蛋白质基化,破坏肾小球基底膜结构,打破这种平衡,使 CⅣ 被大量分解释放<sup>[17]</sup>;CTGF 则可促进形成 ECM、成纤维细胞增殖,在肾间质纤维化、肾小球硬化的发展中作用重要<sup>[18]</sup>。本研究中,观察组治疗后血清 LN、CTGF、PC Ⅲ、CⅣ 水平均低于对照组,提示祛风通络汤可有效延缓肾纤维化发展,减缓 DKD 病情进展。这可归功于祛风通络汤的功效,祛风通络方<sup>[19]</sup>或固本通络方<sup>[20]</sup>可通过减少 ECM 聚集、抑制  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA) 增殖、提高基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 的表达、促进 ECM 降解、抑制 TGF- $\beta$ 1 表达等途径阻滞肾纤维化病变。

TNF- $\alpha$  作为炎症因子,其持续高表达将增强肾微血管的扩张,使细胞通透性增强,加重炎症反应和肾损伤;TGF- $\beta$ 1 则被认为是 DKD 进展的主要介导因子,其最重要的作用是抑制 MMPs、TIMP-1 表达,直接影响 ECM 的合成<sup>[21]</sup>。而 ECM 的大量堆积则是 DKD 的重要病理表现。本研究结果显示,观察组患者治疗后血清 TNF- $\alpha$ 、TIMP-1、TGF- $\beta$ 1 水平均较对照组明显更低,提示祛风通络汤可有效降低 DKD 患者血清 TNF- $\alpha$ 、TIMP-1、TGF- $\beta$ 1 水平,这可能是其发挥增强疗效、肾功能保护、延缓肾纤维化的作用机制之一。另外,两组药物不良反应发生率比较无明显差异,表明在 DKD 患者使用厄贝沙坦治疗的基础上增加祛风通络方治疗未增加不良反应的发生风险,中西药联合使用安全性较良好。

综上所述,祛风通络方可明显增强厄贝沙坦治疗在早期 DKD 患者的临床疗效,改善患者临床症状,保护肾功能,延缓肾纤维化,且安全性较高,下调血清 TNF- $\alpha$ 、TIMP-1、TGF- $\beta$ 1 水平可能是其机制之一。

## 参考文献

[1] Neelofar K, Arif Z, Arafat MY, *et al.* A study on correlation between oxidative stress parameters and inflammatory markers in type 2 diabetic patients with kidney dysfunction in north Indian population [J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2019, 120(4): 1-11.

[2] Guillermina M, Leonardo PV, Gerardo Y, *et al.* Oxidative stress in diabetic nephropathy with early chronic kidney disease [J]. *Journal of Diabetes Research*, 2016, 10(11): 238-245.

[3] 易汛, 谢君杰. 阿托伐他汀与厄贝沙坦联合应用于早期糖尿病肾病患者中的效果观察及对血清细胞因子与生化指标的影响 [J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2019, 16(1): 182-185.

[4] Dan L, Bo L, Li XP, *et al.* Therapeutic efficacy of piperazine feru-

late combined with irbesartan in diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis [J]. *Clinical Therapeutics*, 2020, 42(11): 2196-2212.

[5] 李献华. 降糖益肾方联合常规治疗对糖尿病肾病患者的临床疗效 [J]. *中成药*, 2019, 41(10): 2366-2369.

[6] 刘洪, 熊维建, 郑新. 国医大师郑新论治糖尿病肾病的学术思想和临证经验 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(11): 4547-4549.

[7] 中华医学会糖尿病学会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.

[8] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2004: 156.

[9] Abdel-Wahab AF, Bamagous GA, Al-Harizy RM, *et al.* Renal protective effect of SGLT2 inhibitor dapagliflozin alone and in combination with irbesartan in a rat model of diabetic nephropathy [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018, 103: 59-66.

[10] 李林, 方家, 刘中勇, 等. 厄贝沙坦致严重肝损害 1 例报道及文献分析 [C]. 中国中西医结合学会. 第三届全国中西医结合心血管病中青年论坛暨新疆中西医结合学会心血管专业委员会第二届学术研讨会论文集, 2013: 191-194.

[11] 李萍, 韩阳. 糖尿病肾病的中医药干预机制及辨证论治思考 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2018, 25(6): 561-566.

[12] 易婷婷, 栗萍, 张明慧, 等. 黄芪对糖尿病肾病小鼠内质网应激中蛋白激酶 R 样内质网激酶通路的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(8): 59-61.

[13] Ellina O, Chatzigeorgiou A, Kouyanou S, *et al.* Extracellular matrix-associated (GAGs, CTGF), angiogenic (VEGF) and inflammatory factors (MCP-1, CD40, IFN- $\gamma$ ) in type 1 diabetes mellitus nephropathy [J]. *Clinical Chemistry & Laboratory Medicine*, 2012, 50(1): 167-174.

[14] 王海颖, 陈以平. 牛蒡子提取物减轻糖尿病大鼠肾脏病变的机理研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2004, 22(7): 1250-1252.

[15] 马松涛, 刘冬恋, 牛锐, 等. 牛蒡子苷治疗糖尿病肾病的随机双盲安慰剂多中心 III 期临床试验 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2011, 27(1): 15-18.

[16] 王玲. 滋肾益气方联合厄贝沙坦对糖尿病肾病肾脏纤维化指标和炎症因子的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(4): 174-177.

[17] 董明, 王秋月. 高糖下肾小球系膜细胞分泌 CTGF 及 LN 的变化 [J]. *中国医科大学学报*, 2009, 38(2): 96-97.

[18] Dai HY, Ma LN, Yun C, *et al.* Protection of CTGF antibody against diabetic nephropathy in mice via reducing glomerular  $\beta$ -catenin expression and podocyte epithelial-mesenchymal transition [J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2017, 118(11): 375-380.

[19] 王娟, 孙万森, 王竹, 等. 祛风通络方对系膜增生性肾小球肾炎大鼠肾组织  $\alpha$ -SMA 的影响 [J]. *第四军医大学学报*, 2009, 30(13): 1235-1238.

[20] 李凤婷, 李梦, 王馨瑶, 等. 固本通络汤对糖尿病肾病模型大鼠 TGF- $\beta$ 1, MMP-9, TIMP-1 表达的影响 [J]. *首都医科大学学报*, 2014, 35(1): 118-121.

[21] 王秋月, 刘国良, 周希静. MMPs/TIMPs、TGF- $\beta$ 1 细胞外基质与糖尿病肾病 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2003, 23(3): 201-203.

(收稿日期: 2020-12-21

修回日期: 2021-01-19)