桂附地黄丸联合氯沙坦钾治疗阳虚血瘀型Ⅲ期糖尿病肾病患者的临床效果观察

杨超茅，杨志新*，程 雯
（上海市宝山区中西医结合医院老年病科，上海 201999）

摘要：目的 研究桂附地黄丸联合氯沙坦钾治疗阳虚血瘀型Ⅲ期糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）的临床效果及其机制。**方法** 收集2018年6月至2019年12月于上海市宝山区中西医结合医院老年病科确诊的104例Ⅲ期DN患者的临床资料，均予基础治疗，并随机分为西药组（n = 33，氯沙坦钾治疗）、中药组（n = 35，桂附地黄丸治疗）、中西药组（n = 36，桂附地黄丸＋氯沙坦钾），疗程均为3个月。比较三组治疗前后中医证候疗效、临床疗效、尿微量白蛋白（microalbumin，mALB）、血肌酐（serum creatinine，Scr）、尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）、血管紧张素Ⅱ（angiotensin Ⅱ，Ang Ⅱ）、血清胱抑素C（cystatin C，Cys-C）、同型半胱氨酸（homocysteine，Hcy）的变化。**结果** 中药组（85.71%）、中西药组（88.88%）的中医证候有效率优于西药组（18.18%）（P < 0.05）。中西药组（77.78%）、西药组（69.70%）和中药组（65.72%）临床疗效有效率差异无统计学意义（P > 0.05）。三组Scr、BUN、尿mALB治疗后均降低（P < 0.05），且中西药组改善情况优于西药组和中药组（P < 0.05）。三组Ang Ⅱ、Cys-C、Hcy治疗后均下降（P < 0.05），且中西药组治疗后Ang Ⅱ、Cys-C、Hcy水平较西药组低（P < 0.05）。**结论** 桂附地黄丸联合氯沙坦钾治疗阳虚血瘀型Ⅲ期DN患者效果显著，值得临床应用推广。

关键词：桂附地黄丸；糖尿病肾病；血管紧张素Ⅱ
中图分类号：R932；R972+.4；R587.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）03-0264-07
DOI：10.13683/j.wph.2022.03.010

Clinical observation of Guifu Dihuang pills combined with losartan in treating stage Ⅲ diabetic nephropathy of Yang deficiency and blood stasis type

YANG Chaomao, YANG Zhixin*, CHENG Wen
（*Department of Geriaatrics, Shanghai Baoshan Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 201999, China*）

Abstract: ***Objective*** To study the clinical effect and mechanism of Guifu Dihuang pills combined with losartan potassium in treating diabetic nephropathy（DN） with Yang deficiency and blood stasis. ***Methods*** The clinical data of 104 patients with stage Ⅲ DN diagnosed in the department of geriatrics of Shanghai baoshan hospital of integrated traditional Chinese and western medicine（TCM） from June 2018 to December 2019 were collected. They were given basic treatment and were randomly divided into western medicine group（n=33, losartan potassium treatment）, TCM group（n=35, Guifu Dihuang pills treatment） and TCM and western medicine group（n=35, Guifu Dihuang pills＋losartan potassium treatment）. The course of treatment was 3 months. The changes of TCM syndrome efficacy, clinical efficacy, urinary microalbumin（mALB）, serum creatinine（Scr）, blood urea nitrogen（BUN）, angiotensin Ⅱ（Ang Ⅱ）, serum cystatin C（Cys-C） and homocysteine（Hcy） were compared before and after treatment. ***Results*** The effective rate of TCM syndrome in TCM group（85.71%） and TCM and western medicine group（88.88%） was

收稿日期：2021-05-28；**修回日期：**2021-11-27
作者简介：杨超茅，主治医师，研究方向：糖尿病肾病相关诊治。
通信作者：杨志新，主任医师，研究方向：糖尿病肾病相关诊治。
基金项目：上海市卫生和计划生育委员会科研课题“糖肾地黄汤联合氯沙坦治疗肾阴虚型糖尿病肾病的临床疗效观察”（201740197）；宝山区卫生和计划生育委员会课题：宝山区名中医传承工作室项目（BSMZYGZS-201910）；宝山区科学技术委员会科技创新专项资金医学卫生项目（20-E-14）

better than that in western medicine group (18.18%) ($P<0.05$). There was no significant difference in clinical efficacy between TCM and western medicine group (77.78%), western medicine group (69.70%) and TCM group (65.72%) ($P>0.05$). Scr, BUN and mALB in the three groups decreased after treatment ($P<0.05$), and the improvement of TCM and western medicine group was better than that of western medicine group and TCM group ($P<0.05$). The levels of Ang Ⅱ, Cys-C and Hcy in the three groups decreased after treatment ($P<0.05$), and the levels of Ang - Ⅱ, Cys-C and Hcy in the TCM and western medicine group were lower than those in the western medicine group ($P<0.05$). ***Conclusion*** Guifu Dihuang pills combined with losartan potassium is effective in the treatment of stage Ⅲ DN of Yang deficiency and blood stasis type, which is worthy of clinical application and popularization.

Key words: Guifu Dihuang pill; diabetic nephropathy; angiotensin Ⅱ

目前，糖尿病（diabetes mellitus，DM）逐渐成为继肿瘤、心血管疾病后第三大严重威胁人类健康的慢性非传染性疾病。据国际 DM 联盟 2017 年发表的数据显示，中国 DM 总人数达到 1.144 亿例，居全球首位，且在不干预的情况下，每年约有 6.5% ～ 42% DM 患者并发 DM 肾病（diabetic nephropathy，DN）[1]。DN 通常预后不佳，影响预后的因素包括 DM 类型、肾功能及蛋白尿程度等。相较单纯的西药治疗，中西医结合辨证治疗在临床上取得了更显著的效果。

学界公认 DN 的病机特点为“本虚标实”。研究显示，气阴两虚是本病早期病机的关键，在本虚中，随着病程进展，可出现阴虚、气虚、阳虚及五脏亏虚的相应表现 [2-3]。另有学者认为血瘀、痰毒等实邪是 DN 的发病关键，既是致病因素又是病理产物 [4-6]，或认为 DN 是以气阴两虚为本，以瘀血阻络为标 [7]。贺建军 [8] 认为 DN 发展到Ⅲ期、Ⅳ期时可出现久病入络、阴损及阳，引发肾阳虚的症状。这也与朱勘等 [9] 的中期 DN 患者出现肾阳虚证型的比例逐渐增加的观点不谋而合。近代医家总结 DN 病机为灼热伤阴，阴虚阳亢；肾虚不能制水；阴损及阳 [10]。

经方金匮肾气丸多应用于临床治疗肾阳虚型 DN[8,11]，本研究中的桂附地黄丸为经方金匮肾气丸化裁而来，一直以来临床效果良好。笔者在前期研究 [12] 的基础上，应用经典的肾素 - 血管紧张素系统阻断剂 —— 氯沙坦钾治疗 DN，观察并探讨桂附地黄丸治疗阳虚血瘀型Ⅲ期 DN 的临床疗效及其机制，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

收集 2018 年 6 月至 2019 年 12 月于上海市宝山区中西医结合医院老年病科确诊的Ⅲ期 DN 患者的临床资料。纳入标准：①中医诊断标准符合《中药新药临床研究指导原则（试行）》[13] 中关于肾阳虚兼血瘀型 DN 的诊断标准，即腰膝酸软，头晕耳鸣，神疲乏力、畏寒肢冷、夜尿频多、大便溏薄，舌暗，苔白，脉沉涩。②符合世界卫生组织制定的 2 型 DN 诊断标准 [14]，即有明确 2 型 DM 病史，参照 Mogensen 的 DN 分期 [15]，即Ⅲ期（微量蛋白尿期），安静状态下或晨尿白蛋白排泄量（urinary albumin excretion，UAER）在 20 ～ 200 μg/min。③知情同意本研究，并愿意配合。排除标准：①合并严重的心、脑、肝和造血系统等原发性疾病者。②非 DM 所致的肾损害，如高血压肾病、肾小球肾炎、尿路感染及其他原因。③对研究中药物过敏者。④认知障碍或生活不能自理者。本研究经本院伦理委员会批准，伦理号：201709-04。

1.2 药品

盐酸二甲双胍片（商品名：格华止，规格：0.5 g/ 片，国药准字：H200233700，中美上海施贵宝制药有限公司）；阿卡波糖（商品名：拜唐苹，规格：50 mg/ 片，国药准字：H19990205，拜耳医药保健有限公司）；阿托伐他汀钙片（商品名：阿乐，规格：20 mg/ 片，国药准字：H20093819，北京嘉林药业股份有限公司）。氯沙坦钾片（商品名：科素亚，

规格：50 mg/ 片，国药准字：J20130048，杭州默沙东制药有限公司）。桂附地黄丸（浓缩丸）（由熟地黄、附子、肉桂、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、茯苓组成，辅料为糊精、滑石粉、虫白蜡。上海宝龙安庆药业有限公司）。

1.3 治疗方法

按照随机平行对照的研究方法将所有患者分为西药组、中药组及中西药组，依据随机数字表，根据患者进入临床观察的先后顺序，选择相应随机编号，按 1 ∶ 1 ∶ 1 比例分组。三组患者均予低盐、低脂、优质蛋白饮食，并进行 DM 健康宣教，降压、调脂，并予以基础治疗：口服盐酸二甲双胍片或阿卡波糖或胰岛素，使患者空腹血糖＜ 7.8 mmol/L，餐后 2 h 血糖＜ 11.1 mmol/L；口服阿托伐他汀钙片，使患者总胆固醇＜ 5.72 mmol/L，低密度胆固醇＜ 3.64 mmol/L，三酰甘油＜ 2.26 mmol/L。对于血压增高者，参照美国肾脏病指南推荐标准[16]，根据尿蛋白定量，将血压控制在 130/80 mmHg，可选用钙离子通道阻滞剂（马来酸氨氯地平）降压药物。西药组：氯沙坦钾片，一日 1 次，每次 100 mg 口服。中药组：桂附地黄丸，一日 3 次，1 次 8 丸口服。中西药组：结合西药组和中药组治疗方案。疗程均为 3 个月。

1.4 观察指标

主要疗效指标为中医症状积分，即腰膝酸软，头晕耳鸣，神疲乏力、畏寒肢冷、夜尿频多、大便溏薄等，按照严重程度分为 0 分、4 分、8 分、12 分，0 分表示无症状，12 分表示严重。

次要指标为实验室指标，包括尿微量白蛋白（microalbumin，mALB）、血肌酐（serum creatinine，Scr）、尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）、血管紧张素Ⅱ（angiotensin Ⅱ，Ang Ⅱ）、血清胱抑素 C（cystatin C，Cys-C）、同型半胱氨酸（homocysteine，Hcy）、血常规、血钾、丙氨酸转氨酶（alanine aminotransferase，ALT）、门冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）。血常规、血钾、ALT、AST、Scr、BUN 均采用罗氏全自动生化分析仪检测（型号：COBAS C501，德国罗氏公司）；免疫比浊法检测尿 mALB；Ang Ⅱ测定采用化学发光法；Cys-C、Hcy 使用酶联免疫吸附剂测定，所有操作步骤均严格按照试剂盒说明书进行。

1.5 疗效观察

1.5.1 中医证候疗效判定

临床控制：与治疗前相比，证候积分下降幅度≥ 90%；显效：与治疗前相比，70% ≤证候积分下降幅度＜ 90%；有效：与治疗前相比，30% ≤证候积分下降幅度＜ 70%；无效：与治疗前相比，证候积分下降幅度＜ 30%。疗效指数＝［（治疗前积分－治疗后积分）/ 治疗前积分］×100%。

1.5.2 临床疗效判定

以《中药新药治疗消渴病（糖尿病）临床研究指导原则》[17] 为依据，显效：临床症状、体征消失或基本消失，UAER 恢复至正常范围或下降 1/2 以上，24 h 尿蛋白定量下降 1/2 以上；有效：临床症状、体征较治疗前改善，UAER 有所下降，但达不到显效标准，24 h 尿蛋白定量有所下降，但下降不足 1/2；无效：临床症状、体征未改善或加重，实验室指标较治疗前无明显变化或升高。

1.6 统计学方法

利用 SPSS22.0 软件进行统计分析，计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，满足正态性和方差齐性者，两样本均数间比较采用独立样本 t 检验，自身前后比较采用配对 t 检验；未满足要求者两样本均数比较采用 Wilcoxon 秩和检验，自身前后比较采用 Wilcoxon 配对秩和检验。等级资料采用秩和检验。计数资料以 n(%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验。经检验两组肾功能指标、Ang Ⅱ、Cys-C、Hcy 及血压为偏态分布，以中位数和四分位间距表示，检验用非参数检验。以 P ＜ 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究每组纳入 40 例，但后期均出现部分患

者不愿随访，导致病例数据不可用，有一些脱落或退出，故最终共纳入 104 例 2 型 DN 患者，西药组 33 例、中药组 35 例、中西药组 36 例。其中西药组：男 15 例，女 18 例，年龄 41 ～ 72 岁，平均（56.77±8.54）岁，DM 病程 2 ～ 14 年，平均（3.35±6.44）年，血压（120.57±15.68）/（81.27±9.71）mmHg；中药组：男 17 例，女 18 例，年龄 41 ～ 73 岁，平均（58.29±9.21）岁，DM 病程 1 ～ 11 年，平均（2.85±6.72）年，血压平均（119.16±14.72）/（79.37±9.01）mmHg；中西药组：男 18 例，女 18 例，年龄 42 ～ 75 岁，平均（57.32±9.63）岁，DM 病程 2 ～ 12 年，平均（3.42±5.76）年，血压平均（118.25±15.21）/（81.92±9.06）mmHg。对比三组性别、年龄、病程、血压等一般资料差异无统计学意义（$P > 0.05$），有可比性，见表 1。

2.2 组间中医证候疗效比较

中药组（85.71%）、中西药组（88.88%）的总有效率明显优于西药组（18.18%），且差异有统计学意义（$P < 0.05$），见表 2。

表 2 3 组中医证候疗效比较［n（%）］

Table 2 Comparison of curative effects of three groups of traditional Chinese medicine syndromes［n（%）］

组别	临床缓解	显效	有效	无效	总有效率/%
西药组（n=33）	0（0）	0（0）	6（18.18）	27（81.82）	18.18
中药组（n=35）	0（0）	9（25.71）	21（60.00）	5（14.29）	85.71#
中西药组（n=36）	0（0）	10（27.77）	22（61.11）	4（11.12）	88.88#

注：与西药组比较，#$P < 0.05$

Note: *vs* the western medicine group, #$P < 0.05$

2.3 临床疗效判定

比较中药组（65.72%）、西药组（69.70%）、中西药组（77.78%）的临床总有效率，差异无统计学意义（$P = 0.520$），见表 3。

表 3 三组患者的临床疗效比较［n（%）］

Table 3 Comparison of clinical efficacy of three groups［n（%）］

组别	显效	有效	无效	总有效率/%
西药组（n=33）	2（6.06）	21（63.64）	10（30.3）	69.70
中药组（n=35）	1（2.86）	22（62.86）	12（34.28）	65.72
中西药组（n=36）	5（13.89）	23（63.89）	8（22.22）	77.78

2.4 组间肾功能指标的比较

三组患者治疗后 Scr、BUN、尿 mALB 较治疗前差异均有统计学意义（$P < 0.05$）。中西药组治疗后 Scr、尿 mALB 较西药组低，降低幅度更大，差异具有统计学意义（$P < 0.05$），见表 4。

2.5 组间患者 Ang Ⅱ、Cys-C、Hcy 及血压比较

三组患者治疗后 Ang Ⅱ、Cys-C、Hcy 较治疗前差异均有统计学意义（$P < 0.05$），西药组和中西药组的收缩压较治疗前明显下降（$P < 0.05$）。中西药组治疗后 Ang Ⅱ、Cys-C、Hcy 较西药组降低幅度更大，差异有统计学意义（$P < 0.05$），见表 5。

2.6 组间患者治疗前后肝功能、血钾比较

三组患者治疗前后肝功能、血钾比较均正常，差异均无统计学意义（$P > 0.05$），见表 6。

3 讨论

DN 是 DM 最常见的慢性并发症之一，亦是全球终末期肾病的主要原因[18]。DN 前期的主要病理改

表 1 三组基线资料比较（$\bar{x} \pm s$）

Table 1 Comparison of baseline chartacteristics of three groups（$\bar{x} \pm s$）

组别	性别（男/女）/n（%）	年龄/岁	DM病程/年	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg
西药组（n=33）	15（45.45）/18（54.55）	56.77±8.54	3.35±6.44	120.57±15.68	81.27±9.71
中药组（n=35）	17（48.57）/18（51.43）	58.29±9.21	2.85±6.72	119.16±14.72	79.37±9.01
中西药组（n=36）	18（50.00）/18（50.00）	57.32±9.63	3.42±5.76	118.25±15.21	81.92±9.06
χ^2/t值	0.148	0.227	0.071	0.203	0.723
P值	0.929	0.798	0.931	0.816	0.488

表 4 三组患者 Scr、BUN 及尿 mALB 比较

Table 4 Comparison of Scr, BUN and urinary mAlb in three groups after treatment

组别	时间点	Scr/μmol·L^{-1}	BUN/mmol·L^{-1}	尿mALB/mg·L^{-1}
西药组（n=33）	治疗前	92.00（88.25, 99.00）	5.90（4.90, 6.50）	143.00（127.25, 198.00）
	治疗后	76.00（66.25, 82.00）$^{\Delta}$	4.60（3.48, 5.30）$^{\Delta}$	89.50（64.25, 142.75）$^{\Delta}$
中药组（n=35）	治疗前	92.00（88.25, 99.00	5.90（4.90, 6.50）	143.00（127.25, 198.00）
	治疗后	76.00（66.25, 82.00）$^{\Delta}$	4.60（3.48, 5.30）$^{\Delta}$	89.50（64.25, 142.75）$^{\Delta}$
中西药组（n=36）	治疗前	92.00（88.25, 99.00）	5.90（4.90, 6.50）	143.00（127.25, 198.00）
	治疗后	76.00（66.25, 82.00）$^{\Delta\#}$	4.60（3.48, 5.30）$^{\Delta}$	89.50（64.25, 142.75）$^{\Delta\#}$

注：与西药组比较，$^{\#}P$<0.05; 与治疗前相比，$^{\Delta}P$<0.05

Note: *vs* the western medicine group, $^{\#}P$<0.05; *vs* before treatment, $^{\Delta}P$<0.05

表 5 三组患者 Ang Ⅱ、Cys-C、Hcy、血压的比较

Table 5 Comparison of AngⅡ, Cys-C, Hcy and blood pressure in three groups

组别	时间点	AngⅡ/ng·L^{-1}	Cys-C/mg·L^{-1}	Hcy/μmol·L^{-1}	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg
西药组（n=33）	治疗前	91.00（83.00, 118.00）	1.60（1.30, 1.70）	13.70（12.60, 17.45）	124.00（103.00, 134.00）	80.50（72.25, 90.00）
	治疗后	65.0（55.00, 85.75）$^{\Delta}$	1.00（0.80, 1.30）$^{\Delta}$	10.10（8.90, 12.78）$^{\Delta}$	115.00（103.00, 125.75）$^{\Delta}$	78.00（70.00, 87.00）
中药组（n=35）	治疗前	91.00（83.00, 118.00）	1.60（1.30, 1.70）	13.70（12.60, 17.45）	124.00（103.00, 134.00）	80.50（72.25, 90.00）
	治疗后	65.0（55.00, 85.75）$^{\Delta}$	1.00（0.80, 1.30）$^{\Delta}$	10.10（8.90, 12.78）$^{\Delta}$	115.00（103.00, 125.75）	78.00（70.00, 87.00）
中西药组（n=36）	治疗前	91.00（83.00, 118.00）	1.60（1.30, 1.70）	13.70（12.60, 17.45）	124.00（103.00, 134.00）	80.50（72.25, 90.00）
	治疗后	65.0（55.00, 85.75）$^{\Delta\#}$	1.00（0.80, 1.30$^{\Delta\#}$	10.10（8.90, 12.78）$^{\Delta\#}$	115.00（103.00, 125.75）$^{\Delta}$	78.00（70.00, 87.00）

注：与西药组比较，$^{\#}P$ < 0.05; 与治疗前相比，$^{\Delta}P$ < 0.05

Note: *vs* the western medicine group, $^{\#}P$ < 0.05; *vs* before treatment, $^{\Delta}P$ < 0.05

表 6 三组患者肝功能及血钾比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 6 Comparison of liver function and blood potassium in three groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	时间点	ALT/U·L^{-1}	AST/U·L^{-1}	K^{+}/mmol·L^{-1}
西药组（n=33）	治疗前	18.29±1.42	20.12±1.32	4.19±0.26
	治疗后	18.31±1.28	19.78±1.41	4.21±0.32
中药组（n=35）	治疗前	19.16±1.39	20.09±1.37	4.15±0.36
	治疗后	18.79±1.41	19.82±1.33	4.29±0.29
中西药组（n=36）	治疗前	19.04±1.37	19.87±1.39	4.16±0.33
	治疗后	18.42±1.39	19.42±1.43	4.19±0.34

变为肾小球系膜增生、细胞外基质增厚、肾小球硬化等[19]。而既往许多研究亦支持肾素 - 血管紧张素系统可引起肾小球高灌注及高滤过状态[20]，但相关机制目前尚未完全阐明。

祖国医学认为消渴并发“水肿”“尿浊”“关格”等与 DN 相近。《诸病源候论·消渴候》论述：“消渴其久病变，或发痈疽，或成水疾”。《卫生宝鉴》指出：“夫消渴者，…… 疾久之，或变为水肿，或发背疮，或足膝发恶疮漏疮，至死不救”。《儒门事亲》：“其状多饮而数溲，或不数溲变为水肿”。以上这些古代医家对 DN 的认识与现代基本一致。

目前临床上大多使用金匮肾气丸治疗肾阳虚型 DN[21-23]，全方取“少火生气”之意，《医宗金鉴·删补名医方论》中云：“此肾气丸纳桂、附于滋阴剂中十倍之一，意不在补火，而在微微生火，即生肾气也”。桂附地黄丸的药物组成为地黄、山茱萸、山药、附子、桂枝、泽泻、茯苓、牡丹皮，与仲景原方的金匮肾气丸的组成最为接近。有研究显示，地黄丸类方可使 DN 患者醛糖还原酶抑制剂活性明显下降，山梨醇旁路代谢减少，肾血流随之改善，防止肾小球渗出、肾小管变性，最终使蛋白尿减少[24]，且其中的山药可减轻自由基及其代谢产物对组织的伤害作用，促进组织修复和再生[25]。牡丹皮具有改善微循环、降血糖、降血压的作用[26]。附子可有效增加肾血流量及肾小球滤过率，茯苓在体内可拮抗醛固酮活性，

而醛固酮除了对肾脏水钠有重吸收作用，同时也是一个重要的致肾纤维化介质[27-29]。

本次研究显示，中药组、中西药组的中医证候疗效明显优于西药组，治疗后三组 Scr、BUN、尿 mALB 指标均降低，且中西药组 Scr、尿 mALB 指标的改善情况明显优于西药组和中药组，这与刘海立等[28]发现西药配合桂附地黄汤加减治疗能延缓 2 型 DN 肾病 V 期患者的疾病进展相一致，提示桂附地黄丸可明显改善阳虚血瘀型Ⅲ期 DN 患者的各项临床症状，且桂附地黄丸联合氯沙坦钾片可更好地减少微量白蛋白尿，并改善肾功能。

另外，治疗后三组患者 Ang Ⅱ、Cys-C、Hcy 较治疗前均有所下降，且中西药组较西药组降低更显著。Ang Ⅱ是肾素 - 血管紧张素系统的主要效应因子，亦是进行性肾损伤的刺激因子。其活性可能通过以下因素引起 DN：肾小球毛细血管压力和通透性的增加、转化生长因子 -β 诱导的肾小球系膜基质积聚过多引起胰岛素抵抗等[30]。相关研究显示，Ang Ⅱ可促使人肾小球系膜细胞 (Human mesangial cell，HMC) 分泌多种炎症因子如白介素 -6、白介素 -8、肿瘤坏死因子 -α 等，从而诱发 DN[31]。Cys-C 主要由肾小球滤过，无法通过肾小管进行重吸收，因此一旦体内 Cys-C 指标升高则意味着肾小球功能损伤严重[32]。Hcy 的自我氧化性可损伤正常血管内皮细胞膜，还可激活凝血因子导致血栓的形成，从而损伤肾小球功能[33]。以上都提示桂附地黄丸可能通过拮抗肾素 - 血管紧张素系统，改善 DN 患者的血流动力学以及炎症状态，从而发挥保护肾小球的功能。

4 结论

综上所述，桂附地黄丸联合氯沙坦钾片治疗阳虚血瘀型Ⅲ期 DN 患者效果显著，可通过减少微量白蛋白尿从而保护肾脏，其机制可能与拮抗肾素 - 血管紧张素系统有关，尚待进一步研究。

参考文献：

[1] 岳红军. 糖尿病肾病的诊断与鉴别诊断[J]. 中国社区医师(医学专业), 2011, 13(4): 159.

[2] 王先锋. 早期糖尿病肾病采用益气养阴活血法的临床疗效观察[J]. 光明中医, 2016, 31(16): 2310-2312.

[3] 胡钢. 李果烈治疗早期糖尿病肾病经验[J]. 河南中医, 2017, 37(1): 53-55.

[4] 陈霞. 张玉琴从郁(瘀)毒损络分期辨治糖尿病肾病[J]. 实用中医内科杂志, 2015, 29(6): 26-29.

[5] 冯辉, 刘永林, 陈益民. 痰、瘀、毒与糖尿病肾病[J]. 江西中医药大学学报, 2016, 28(2): 11-12.

[6] 刘越, 柴可夫. 从痰、瘀、毒论治糖尿病肾病[J]. 浙江中医药大学学报, 2011, 35(6): 824-826.

[7] 潘艳伶, 凌湘力. 糖通饮治疗早期糖尿病肾病30例[J]. 河南中医, 2015, 35(5): 1068-1070.

[8] 贺建军. 金匮肾气丸加减治疗脾肾阳虚型糖尿病肾病的疗效及对肾功能的影响[J]. 四川中医, 2016, 34(6): 84-87.

[9] 朱勣, 吴祎, 王怡. 糖尿病肾病中医证型及其相关因素的多元分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(1): 18-20.

[10] 时振声. 时氏中医肾脏病学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1997: 292-295.

[11] 张景祖, 翟继功, 单培鑫, 等. 金匮肾气丸加减佐治阴阳两虚型糖尿病肾病的临床观察[J]. 中国民间疗法, 2019, 27(20): 56-59.

[12] 杨超茅, 杨志新, 曹翼, 等. 糖肾地黄汤联合氯沙坦钾片治疗早中期糖尿病肾病的临床疗效及对患者肾素-血管紧张素的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(12): 86-89.

[13] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 156-168.

[14] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 64-67.

[15] Hidron AI, Edwards JR, Patel J, *et al*. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2008, 29(11): 996-1011.

[16] 赖玮婧, 刘芳, 付平. 慢性肾脏病评估及管理临床实践指南解读——从K/DOQI到KDIGO[J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(6): 448-453.

[17] 杨甲录. 新药(中药)治疗消渴病(糖尿病)临床研究的技术指导原则[J]. 中国医药学报, 1990, 5(4): 76-77.

[18] Sarafidis PA, Bakris GL. Microalbuminuria and chronic kidney disease as risk factors for cardiovascular disease[J]. Nephrol Dial Transplant, 2006, 21(9): 2366-2374.

[19] Weir MR. Microalbuminuria and cardiovascular disease[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2007, 2(3): 581-590.
[20] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes——2006[J]. Diabetes Care, 2006, 29(11): S4-S42.
[21] 袁莹, 聂世刚. 金匮肾气丸加减对阴阳俱虚型糖尿病肾病患者血糖、肾功能的影响[J]. 现代中医药, 2020, 40(5): 70-72.
[22] 张玲红. 金匮肾气丸加减治疗脾肾阳虚型糖尿病肾病的疗效及对肾功能的影响研究[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(2): 169-170.
[23] 王正. 金匮肾气丸加减治疗脾肾阳虚型糖尿病肾病的效果观察[J]. 黑龙江中医药, 2019, 48(5): 61.
[24] 宋晓燕, 陈蔷, 齐晓燕. 六味地黄丸对早期糖尿病肾病患者红细胞醛糖还原酶活性的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(12): 1087-1090.
[25] 宋永刚, 胡晓波, 王震宙. 山药的活性成分研究概况[J]. 江西食品工业, 2007, 12(4): 45-48.
[26] 张健萍, 李连珍, 赵红江, 等. 牡丹皮的化学成分、药理作用及临床应用研究概况[J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(5): 295-297.
[27] 王桂玲, 徐雅娟, 房建强. 附子非生物碱类成分的研究[J]. 泰山医学院报, 2007, 28(3): 179-181.
[28] 刘海立, 连书光. 桂附地黄汤加减治疗2型糖尿病肾病Ⅴ期120例疗效观察[J]. 中医临床研究, 2016, 8(9): 56-58.
[29] 雷根劳. 糖尿病肾病血液流变学改变及桃红四物汤的治疗作用观察[J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(16): 10-11.
[30] Carey RM, Siragy HM. The intrarenal renin-angiotensin system and diabetic nephropathy[J]. Trends Endocrinol Metab, 2003, 14(6): 274-281.
[31] Matavelli LC, Zatz R, Siragy HM. A nonpeptide angiotensin Ⅱ type 2 receptor agonist prevents renal inflammation in early diabetes[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2015, 65(4): 371-376.
[32] 刘敏杰, 张晓平, 谢春福, 等. 血清Hcy与Cys-C对早期2型糖尿病肾病的临床诊断价值分析[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(7): 1360-1363.
[33] 高金芳, 张莉, 顾红霞, 等. 血清RBP, Hcy, Cys-C及尿mALB水平在糖尿病肾病早期诊断中的临床应用[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(2): 317-319.

（编辑：虞　瑛）

广 告 索 引

封二　北京泽桥传媒科技股份有限公司
封三　CSL Behring
封底　北京泽桥传媒科技股份有限公司
前彩插1　石家庄四药有限公司
前彩插2　北京诺华制药有限公司
中彩插1　和记黄埔医药(上海)有限公司
中彩插2　默克雪兰诺有限公司
后彩插1　山东齐鲁制药集团有限公司
后彩插2　上海君实生物医药科技股份有限公司