温肾解毒汤联合复方 α- 酮酸片治疗肾虚血瘀型糖尿病肾病的临床效果及对血清肝细胞生长因子、凝血酶激活的纤溶抑制物、白介素 -21 水平的影响

陈宪典，刘巧梅，杜昊炎，刘胜杰
（商丘市中医院肾病科，河南商丘 476002）

摘要：目的 分析温肾解毒汤联合复方 α- 酮酸片治疗肾虚血瘀型糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）的效果及对血清肝细胞生长因子（hepatocyte growth factor，HGF）、凝血酶激活的纤溶抑制物（thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor，TAFI）、白介素（interleukin，IL）-21 水平的影响。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2022 年 1 月商丘市中医院肾病科门诊收治的肾虚血瘀型 DN 患者 160 例，按照随机数字表法分为对照组及试验组，每组 80 例。两组均在控制血糖前提下口服卡托普利，对照组加用复方 α- 酮酸片，试验组在对照组基础上加服温肾解毒汤。持续治疗 3 个月后评定疗效、不良反应发生情况，并分析两组治疗前后中医证候积分、空腹血糖（fasting blood glucose，FBG）、餐后 2 h 血糖（2-hour postprandial blood glucose，2hPG）、糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，HbA1c）、24 h 尿蛋白排泄率（24-hour urinary protein excretion rate，24hUAER）、血肌酐（serum creatinine，Scr）、肾小球滤过率（esti mated glomerular filtration rate，eGFR）、血清 HGF、TAFI 及 IL-21 水平变化。**结果** 试验组总有效率高于对照组（91.25% *vs* 80.00%，$P < 0.05$）。试验组较对照组治疗 1 个月、治疗 3 个月中医证候积分低（$P < 0.05$）。两组 FBG、2hPG、HbA1c、24hUAER、Scr、GFR 及血清 HGF、TAFI、IL-21 水平均明显改善，且试验组改善更显著（$P < 0.05$）。**结论** 温肾解毒汤联合复方 α- 酮酸片能有效调控肾虚血瘀型 DN 患者血清 HGF、TAFI、IL-21 水平，控制血糖，改善肾功能，疗效及安全性佳。

关键词：温肾解毒汤；复方 α- 酮酸片；肾虚血瘀型；糖尿病肾病；中医证候积分
中图分类号：R277.5；R259；R587.2　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2023）06-0587-07
DOI：10.13683/j.wph.2023.06.012

Clinical effects of Wenshen Jiedu decoction combined with compound α-ketoacid tablets in treating renal deficiency and blood stasis type diabetic nephropathy and its influence on levels of serum hepatocyte growth factor, thrombin-activated fibrinolytic inhibitor and interleukin-21

CHEN Xiandian, LIU Qiaomei, DU Haoyan, LIU Shengjie
(*Department of Nephrology, Shangqiu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shangqiu 476002, Henan Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To analyze the effects of Wenshen Jiedu decoction combined with compound α-ketoacid tablets on renal deficiency and blood stasis type diabetic nephropathy (DN), and its effects on serum hepatocyte growth factor (HGF), thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) and interleukin (IL)-21 levels. ***Methods*** A total of 160 DN patients with renal deficiency and blood stasis admitted to the department of nephrology, Shangqiu hospital of traditional Chinese medicine (TCM) from January 2020 to January 2022 were selected and divided into control group and experimental group according to random number table method, with 80 cases in each group. Both groups were given captopril orally under the

收稿日期：2022-11-28；**修回日期：**2023-04-12
作者简介：陈宪典，副主任医师，研究方向：中西结合治疗肾病。
基金项目：河南省医学科技攻关计划项目（2019020854）

precondition of controlling blood glucose, the control group was given compound α-ketoacid tablets, and the experimental group was given Wenshen Jiedu decoction on the basis of the control group. After 3 months continuous treatment, the efficacy and the occurrence of adverse reactions were evaluated, and the TCM syndrome scores, fasting blood glucose (FBG), 2-hour postprandial blood glucose (2hPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), 24-hour urinary protein excretion rate (24hUAER), serum creatinine (Scr), esti mated glomerular filtration rate (eGFR), serum HGF, TAFI and IL-21 before and after treatment were analyzed in both groups. ***Results*** The total effective rate of experimental group was higher than that of control group (91.25% *vs* 80.00%, $P<0.05$). The scores of TCM syndromes in experimental group were lower than those in control group after 1 month and 3 months of treatment ($P<0.05$). The levels of FBG, 2hPG, HbA1c, 24hUAER, Scr, eGFR and serum HGF, TAFI and IL-21 in both groups were significantly improved, and the improvements in experimental group were more significant ($P<0.05$). ***Conclusion*** Wenshen Jiedu decoction combined with compound α-ketoacid tablet can effectively regulate serum HGF, TAFI and IL-21 levels, control blood glucose and improve renal function in DN patients with renal deficiency and blood stasis, with good efficacy and safety.

Key words: Wenshen Jiedu decoction; compound α-ketoacid tablet; renal deficiency and blood stasis type; diabetic nephropathy; traditional Chinese medicine syndrome integral

糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）是最常见且最严重的糖尿病（diabetes mellitus，DM）并发症之一，其患病率高、预后差、治疗周期长，肾脏损害可引起持续蛋白尿，最终导致肾衰竭，已成为DM主要死亡原因[1—2]。目前，临床一般通过糖脂代谢调节、血压控制、肾功能保护等进行对症处理，其中复方α-酮酸片是临床治疗DN的重要药物之一，其药理作用是为机体代谢提供必需氨基酸，同时尽量减少氨基氮摄入，对改善肾功能具有重要作用。

近年来，中医药在保护肾功能、降低蛋白尿及防治DN方面取得良好的效果，成为治疗DN的一个新方向[3]。中医认为，DN属“胀满”“尿浊”“肾消病”等范畴，肾虚为病之本，久病入络，血瘀内，故治疗需解邪毒、旺元气、祛瘀浊、通肾络[4]。温肾解毒汤主治肾衰竭，具有益气活血、温阳固肾等功效，能契合浊毒内蕴、脾肾阳虚型终末期肾衰竭病机，效果确切，有效延缓病情进展[5]。然而，目前温肾解毒汤联合用药治疗DN的研究相对较少，分析温肾解毒汤联合复方α-酮酸片治疗肾虚血瘀型DN的效果，报告如下。

1 资料和方法

1.1 病例选择

选取2020年1月至2022年1月商丘市中医院肾病科门诊收治的肾虚血瘀型DN患者160例作为研究对象。本研究经本院伦理委员会批准（191206）。

参照样本量估算公式 $n=[2\ \bar{p}\ \bar{q}(Z_{\alpha}+Z_{\beta})^2]/(p_2-p_1)^2$ 计算样本量，其中 $\bar{p}$ 代表 p_1、p_2 均值，$\bar{q}$ 代表 $1-p_1$、$1-p_2$ 均值，p_1、p_2 为两组预计总有效率（主要疗效指标），预实验本研究 $p_1=0.80$，$p_2=0.68$，计算最小样本量为 $n_1=n_2=73$，考虑10%脱失率，最终确定研究样本量为160例。

纳入标准：①符合《糖尿病肾病病证结合诊疗指南》[6]中DN诊断标准，蛋白尿＞0.5 g/24 h，尿蛋白排泄率＞200 μg/min，Mogensen分期Ⅲ～Ⅳ期。②性别不限，年龄≥18周岁。③中医辨证为肾虚血瘀型[7]，主证为腰膝酸痛、形寒肢冷、疲倦乏力、大便溏泻、夜尿频多、食欲欠佳，次证为小便浑浊，少气懒言，舌有瘀点、瘀斑，脉沉细。④知情本研究，签署同意书。排除标准：①3个月内急性感染或心、肺、肾、肝原发疾病。②近1个月利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂或中药治疗史。③妊娠期、哺乳期妇女。

1.2 方法

采用简单排序随机化法，用计算机产生160个大小不等随机数字对患者进行编号，将160例患者随机分为两组，每组80例。

两组均进行低胆固醇、低盐、低脂、低蛋白饮

食，适量运动，均口服盐酸二甲双胍或阿卡波糖或注射胰岛素，服用卡托普利改善肾小球毛细血管压，血压高者根据血压状态适宜调整剂量，血脂高者给予瑞舒伐他汀治疗，冠状动脉粥样硬化性心脏病（coronary artery heart disease，CHD）患者加用阿司匹林、硝酸异山梨酯等常规药物治疗。

对照组加用复方α-酮酸片（0.63 g/片，1912082、2002071、2106185，北京福元医药股份有限公司）口服，一日3次，每次6片。试验组在对照组基础上加用温肾解毒汤，方剂组成：苏叶20 g，黄连3 g，大黄10 g，制附子9 g，党参15 g，白术15 g，黄芪30 g，茯苓10 g，浸泡30 min，煮开转小火煮约30 min，煎煮2次，药汁200 ml，一日1剂，早晚温服。两组均持续治疗3个月。

1.3 观察指标

1.3.1 主要指标

临床疗效[8]：中医证候积分减少＞70%，24 h尿蛋白排泄率（24-hour urine albumin excretion rate，24hUAER）下降＞30%，血肌酐（serum creatinine，Scr）下降＞25%，肾小球滤过率（esti mated glomerular filtration rate，eGFR）上升＞15%为显效；中医证候积分减少30%～70%，24hUAER下降10%～30%，Scr下降10%～25%，eGFR上升5%～15%为有效；未达到上述标准为无效。总有效率＝（有效例数＋显效例数）/总例数×100%。

1.3.2 次要指标

①中医证候积分[8]变化，腰膝酸痛、形寒肢冷、疲倦乏力、大便溏泻、夜尿频多及食欲欠佳等。②治疗前、治疗1个月、治疗3个月血糖变化，生化法检测空腹血糖（fasting blood glucose，FBG）、餐后2 h血糖（2-hour postprandial blood glucose，2hPG），高压液相法测定糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，HbA1c）。③治疗前、治疗1个月、治疗3个月肾功能指标（eGFR、Scr、24hUAER），酶法分析检测SCr，eGFR＝175×SCr－（1.234×年龄）－0.179×性别（男＝1，女＝0），DM分析仪DCA2000＋（德国拜耳公司）测定24hUAER。④治疗前、治疗1个月、治疗3月取空腹静脉血3 ml，离心3 000 r/min，15 min，分离上清液，通过酶联免疫吸附试验测肝细胞生长因子（hepatocyte growth factor，HGF）、凝血酶激活的纤溶抑制物（thrombin activated fibrinolysis inhibitor，TAFI）、白介素（interleukin，IL）-21水平，美国R&D公司提供试剂盒。⑤不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

采用软件SPSS25.0处理数据，以n(%)描述计数资料，χ^2检验，计量资料如符合正态分布，以($\bar{x}\pm s$)表示，组间对比采用立样本t检验，组内对比采用配对t检验，两组不同时间点间差异采用重复测量方差分析，双侧检验$\alpha=0.05$，以$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组性别、病程、年龄、体质量指数（body mass index，BMI）等基线资料差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性，见表1。

2.2 临床疗效比较

试验组显效45例（56.25%），有效28例（35.00%），无效7例（8.75%），总有效73例（91.25%），对照组显效34例（42.50%），有效30例（37.50%），无效16例（20.00%），总有效64例（80.00%）。试验组总有效率高于对照组，差异有统计学意义$\chi^2=4.113$，$P=0.043$）。

2.3 中医证候积分比较

治疗前，两组腰膝酸痛、形寒肢冷、疲倦乏力、大便溏泻评分差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，两组腰膝酸痛、形寒肢冷、疲倦乏力、大便溏泻评分较治疗前均降低，且试验组评分低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表2。

2.4 血糖指标比较

两组不同时间、组间FBG、2hPG、HbA1c差异有统计学意义（$P<0.05$）；治疗1个月、3个月两组

FBG、2hPG、HbA1c 较治疗前降低，治疗 3 个月较治疗 1 个月低，且治疗后同时间点试验组较对照组低（$P < 0.05$）。两组不同时间、组间交互作用 FBG、2hPG、HbA1c 比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 3。

2.5 肾功能指标比较

两组不同时间、组间 eGFR、Scr、24hUAER 差异有统计学意义（$P < 0.05$）；治疗 1 个月、3 个月两组 eGFR、Scr、24hUAER 较治疗前低，治疗 3 个月较治疗 1 个月低，且治疗后同时间点试验组较对照组低（$P < 0.05$）。两组不同时间、组间交互作用 eGFR、Scr、24hUAER 比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 4。

2.6 生化指标比较

两组不同时间、组间血清 HGF、TAFI、IL-21 水平差异有统计学意义（$P < 0.05$）；治疗 1 个月、3 个月两组 TAFI、IL-21 水平较治疗前低，HGF 水平较治疗前高，治疗 3 个月 TAFI、IL-21 水平较治疗 1 个月低，HGF 水平较治疗 1 个月高，且治疗后同时间点试验组 TAFI、IL-21 水平较对照组低，HGF 水

表 1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

项目		试验组（n=80）	对照组（n=80）	χ^2/t值	P值
性别	男	50（62.50）	46（57.50）	0.417	0.519
	女	30（37.50）	34（42.50）		
病程/年		4.59±1.10	4.28±1.42	1.544	0.125
年龄/岁		54.37±5.01	53.64±5.58	0.871	0.385
BMI/kg·m^{-2}	＜24	51（63.75）	47（58.75）	0.421	0.516
	≥24	29（36.25）	33（41.25）		
Mogensen分期	Ⅲ期	49（61.25）	46（57.50）	0.233	0.629
	Ⅳ期	31（38.75）	34（42.50）		
合并症	高血压	20（25.00）	23（28.75）	0.286	0.593
	CHD	28（35.00）	26（32.50）	0.112	0.738
	高血脂	21（26.25）	18（22.50）	0.305	0.581
舒张压/mmHg		80.65±4.02	81.02±3.86	0.594	0.554
收缩压/mmHg		131.26±3.67	130.96±3.80	0.508	0.612
尿微量白蛋白/μg·min^{-1}		132.55±35.78	127.58±37.82	0.854	0.395

表 2 两组治疗前后中医证候积分比较（单位：分）

Table 2 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome scores between the two groups before and after treatment（unit: score）

组别	腰膝酸痛			形寒肢冷			疲倦乏力			大便溏泻		
	治疗前	治疗1个月	治疗3个月	治疗前	治疗1个月	治疗3个月	治疗前	治疗1个月	治疗3个月	治疗前	治疗1个月	治疗3个月
试验组（n=80）	4.35±1.02	2.39±0.30^{a}*	4.75±0.83*	3.91±0.75	2.86±0.52^{a}*	1.14±0.38^{ab}*	3.24±0.40	1.44±0.50^{a}*	1.56±0.42^{ab}*	5.01±0.76	3.21±0.32^{a}*	1.85±0.62^{a}*
对照组（n=80）	4.56±1.13	2.79±0.40^{a}	4.49±1.01	4.03±0.86	3.01±0.39^{a}	1.54±0.41^{ab}	3.75±0.41	1.86±0.44^{a}	2.10±0.58^{ab}	4.89±0.95	3.86±0.38^{a}	2.34±0.74^{a}
F值	$F_{时间}$=11.308，$F_{组间}$=7.257，$F_{交互}$=1.498			$F_{时间}$=10.275，$F_{组间}$=6.840，$F_{交互}$=1.786			$F_{时间}$=11.428，$F_{组间}$=7.539，$F_{交互}$=2.212			$F_{时间}$=10.487，$F_{组间}$=7.249，$F_{交互}$=2.325		
P值	$P_{时间}$<0.001，$P_{组间}$=0.003，$P_{交互}$=0.153			$P_{时间}$<0.001，$P_{组间}$=0.013，$P_{交互}$=0.201			$P_{时间}$<0.001，$P_{组间}$<0.001，$P_{交互}$=0.070			$P_{时间}$<0.001，$P_{组间}$<0.001，$P_{交互}$=0.061		

注：较治疗前，$^{a}P < 0.05$；较治疗 1 个月，$^{b}P < 0.05$；较对照组，$*P < 0.05$。

Note: *vs* before treatment, $^{a}P < 0.05$; *vs* 1 months after treatment, $^{b}P < 0.05$; *vs* the control group, $*P < 0.05$.

平较对照组高（$P < 0.05$）；两组不同时间、组间交互作用 HGF、TAFI、IL-21 水平比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 5。

2.7 不良反应

试验组白细胞减少 1 例（1.25%），肝功能损伤 0 例，胃肠道不适 2 例（2.50%），总发生 3 例（3.75%）；对照组白细胞减少 2 例（2.50%），肝功能损伤例 2 例（2.50%），胃肠道不适 1 例（1.25%），总发生 5 例（6.25%）。试验组不良反应总发生率较对照组低，差异无统计学意义（$\chi^2 = 0.132$，$P = 0.717$）。

3 讨论

DN 是一种 DM 常见微血管并发症，近年来随着人们生活习惯、饮食结构变化，DN 患病率呈逐年增长趋势 [9]。蛋白尿是 DN 的主要标志，发生机制复杂，与高血压、遗传因素等有关 [10]。有学者指出，eGFR 下降与蛋白尿发生有关，可促进肾小球硬化 [11]。

表 3 两组治疗前后血糖指标比较

Table 3 Comparison of blood glucose indexes between the two groups before and after treatment

组别	FBG/mmol·L^{-1}			2hPG/mmol·L^{-1}			HbA1c/%		
	治疗前	治疗1个月	治疗3个月	治疗前	治疗1个月	治疗3个月	治疗前	治疗1个月	治疗3个月
试验组（n=80）	8.28±1.50	7.06±1.15^{a}*	6.13±0.82^{ab}*	12.45±213	9.76±1.53^{a}*	8.57±0.85^{ab}*	9.21±1.48	7.40±0.96^{a}*	6.24±0.57^{ab}*
对照组（n=80）	8.74±1.35	7.80±1.24^{a}	6.65±0.94^{ab}	12.86±2.34	10.64±1.32^{a}	9.10±1.02^{ab}	9.03±1.29	8.27±1.01^{a}	6.88±0.62^{ab}
F值	$F_{时间}$=10.218，$F_{组间}$=6.347，$F_{交互}$=1.325			$F_{时间}$=9.782，$F_{组间}$=5.489，$F_{交互}$=1.531			$F_{时间}$=11.532，$F_{组间}$=6.897，$F_{交互}$=2.312		
P值	$P_{时间}$<0.001，$P_{组间}$=0.003，$P_{交互}$=0.276			$P_{时间}$<0.001，$P_{组间}$=0.021，$P_{交互}$=0.208			$P_{时间}$<0.001，$P_{组间}$<0.001，$P_{交互}$=0.068		

注：较治疗前，$^{a}P < 0.05$；较治疗 1 个月，$^{b}P < 0.05$；较对照组，$*P < 0.05$。

Note: *vs* before treatment, $^{a}P < 0.05$; *vs* 1 months after treatment, $^{b}P < 0.05$; *vs* the control group, $*P < 0.05$.

表 4 两组治疗前后肾功能指标的比较

Table 4 Comparison of renal function indexes between the two groups before and after treatment

组别	eGFR/ml (min·1.73m^2)$^{-1}$			Scr/μmol·L^{-1}			24hUAER/mg·24 h^{-1}		
	治疗前	治疗1个月	治疗3个月	治疗前	治疗1个月	治疗3个月	治疗前	治疗1个月	治疗3个月
试验组（n=80）	78.58±6.94	71.25±4.87^{a}*	67.42±5.01^{ab}*	143.28±7.85	127.35±7.53^{a}*	120.57±6.32^{ab}*	1 842.45±18.23	1 037.26±13.48^{a}*	921.59±10.32^{ab}*
对照组（n=80）	78.23±7.12	74.33±5.16^{a}	70.38±4.96^{ab}	145.18±8.47	132.12±6.08^{a}	125.10±5.82^{ab}	1 845.84±20.17	1 154.67±15.73^{a}	1 033.68±12.54^{ab}
F值	$F_{时间}$=14.268，$F_{组间}$=7.637，$F_{交互}$=1.835			$F_{时间}$=10.251，$F_{组间}$=5.489，$F_{交互}$=1.432			$F_{时间}$=12.514，$F_{组间}$=8.052，$F_{交互}$=1.479		
P值	$P_{时间}$<0.001，$P_{组间}$<0.001，$P_{交互}$=0.174			$P_{时间}$<0.001，$P_{组间}$=0.020，$P_{交互}$=0.221			$P_{时间}$<0.001，$P_{组间}$<0.001，$P_{交互}$=0.234		

注：较治疗前，$^{a}P < 0.05$；较治疗 1 个月，$^{b}P < 0.05$；较对照组，$*P < 0.05$。

Note: *vs* before treatment, $^{a}P < 0.05$; *vs* 1 months after treatment, $^{b}P < 0.05$; *vs* the control group, $*P < 0.05$.

表 5 两组治疗前后生化指标的比较

Table 5 Comparison of biochemical indexes between the two groups before and after treatment

组别	HGF/ng·L^{-1}			TAFI/mg·L^{-1}			IL-21/ng·L^{-1}		
	治疗前	治疗1个月	治疗3个月	治疗前	治疗1个月	治疗3个月	治疗前	治疗1个月	治疗3个月
试验组（n=80）	362.58±32.45	430.27±37.51^{a}*	459.82±40.21^{ab}*	12.46±2.85	7.35±1.53^{a}*	6.57±1.02^{ab}*	213.45±18.23	137.26±13.48^{a}*	121.59±10.32^{ab}*
对照组（n=80）	360.74±29.69	392.64±31.47^{a}	415.27±36.78^{ab}	12.18±3.01	8.12±2.10^{a}	7.10±1.22^{ab}	210.84±20.17	154.67±15.73^{a}	133.68±12.54^{ab}
F值	$F_{时间}$=15.637，$F_{组间}$=8.543，$F_{交互}$=2.186			$F_{时间}$=10.568，$F_{组间}$=5.376，$F_{交互}$=1.529			$F_{时间}$=13.219，$F_{组间}$=7.149，$F_{交互}$=1.687		
P值	$P_{时间}$<0.001，$P_{组间}$<0.001，$P_{交互}$=0.124			$P_{时间}$<0.001，$P_{组间}$=0.023，$P_{交互}$=0.211			$P_{时间}$<0.001，$P_{组间}$<0.001，$P_{交互}$=0.192		

注：较治疗前，$^{a}P<0.05$；较治疗1个月，$^{b}P<0.05$；较对照组，$*P<0.05$。

Note: *vs* before treatment, $^{a}P<0.05$; *vs* 1 months after treatment, $^{b}P<0.05$; *vs* the control group, $*P<0.05$.

复方 α- 酮酸片是一种复方制剂，在人体中可转化为多种氨基酸，可避免低蛋白饮食而出现的营养不良，具有一定肾小管保护作用。董海芸等[12]研究发现，复方 α- 酮酸片可一定程度上控制血压和血糖，明显改善 DN 患者肾功能，且安全性良好，但其单独使用疗效欠佳。本研究结果显示，对照组总有效率为 80.00%，仍有部分患者未获得预期效果，提示仍需联合其他药物，以提高疗效。

中医学认为，DN 病因为消渴日久，阴虚内热，阴损气耗，燥热伤津，气血不畅，凝液为痰，痰瘀互结，血瘀阻滞，湿浊毒邪内停，肾络受损，常见证型为肾虚血瘀型[13—14]，治疗需以益气养阴、解毒通络、活血化瘀为原则。本研究选用温肾解毒汤治疗 DN，结果显示试验组总有效率高于对照组，且治疗后中医证候积分及 FBG、2hPG、HbA1c、eGFR、Scr、24hUAER 水平改善程度优于对照组。分析原因为温肾解毒汤由苏叶、白术、黄连、大黄、制附子、党参、黄芪等组成，诸药并用可起到活血化瘀、通络解毒、益肾健脾的效果，契合消渴肾病肾虚血瘀之病机。另药理学表明，大黄利于纠正肾脏高灌注、高滤过状态，调节蛋白及糖脂代谢，减少肾组织糖基化产物合成，控制 DN 病情；黄芪可下调血糖水平，减少蛋白尿，改善血浆渗透性，且可抑制肾小球基底膜增厚；而茯苓含有鞣制、皂苷等物质，可调节肾脏微炎症状态，保护肾功能[15—17]。本研究组间药物不良反应发生率差异无统计学意义，分析原因为中医准确辨证 DN 证型，严格按照君臣使佐、妊娠禁忌、配伍禁忌原则使用，安全且有效，故常规西医基础上加用温肾解毒汤并未增加药物不良反应风险。

研究表明，DM 患者多伴血栓前状态，极易出现纤溶、凝血系统失衡[18]。TAFI 是一种负性纤溶调节因子，可诱发肾小球高凝状态，促进血小板黏附，损害毛细血管壁完整性，影响基底膜机械屏障及电荷屏障，增加尿蛋白滤过，加重肾损伤[19]。另有研究表明，肾纤维化与慢性肾脏病关系密切，肾小管间质纤维化、肾小球硬化是 DN 进展典型的病理特点[20]。HGF 可调节肾小管间质病变各环节，抑制肾小管、肾小球纤维化，保护肾功能[21]。研究表明，IL-21 升高与 DM 发生发展关系密切[22—24]。本研究结果显示，治疗后两组血清 HGF、TAFI、IL-21 水平均明显改善，且试验组变化更明显，表明温肾解毒汤联合复方 α- 酮酸片能有效调节 DN 患者 HGF、TAFI、IL-21 表达，达到免疫调节及肾功能保护目的。

4 结论

综上，温肾解毒汤联合复方 α- 酮酸片是一种安全、有效的肾虚血瘀型 DN 治疗方案，能明显改善血清 HGF、TAFI、IL-21 水平，控制血糖，改善肾功能。

参考文献：

[1] Umanath K, Lewis JB. Update on diabetic nephropathy: core curriculum 2018[J]. Am J Kidney Dis, 2018, 71(6): 884-895.

[2] Mori KP, Yokoi H, Kasahara M, *et al*. Increase of total nephron albumin filtration and reabsorption in diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(1): 278-289.

[3] 王琳, 韩超, 张亚玲, 等. 参芪地黄汤加减结合西医常规疗法治疗Ⅲ期糖尿病肾病气阴两虚证临床研究[J]. 国际中医中药杂志, 2022, 44(4): 384-388.

[4] 许茜, 彭良岳, 唐奇志. 解毒通络保肾汤联合治疗糖尿病肾病效果及对患者肾功能、胰岛素敏感性、生化指标影响[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(5): 54-59.

[5] 袁拯忠, 陈念昭, 戴春秀, 等. 名中医程锦国运用温肾解毒汤治疗肾功能衰竭终末期[J]. 浙江中医药大学学报, 2020, 44(2): 129-132.

[6] 余江, 毅倪青, 刘苏. 糖尿病肾病病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志, 2022, 63(2): 190-197.

[7] 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): 940-943.

[8] 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 24-74.

[9] Imasawa T, Obre E, Bellance N, *et al*. High glucose repatterns human podocyte energy metabolism during differentiation and diabetic nephropathy[J]. FASEB J, 2017, 31(1): 294-307.

[10] Siddiqui K, Joy SS, Ilias S, *et al*. Urinary biomarkers reporting weakness and validation failure in type 2 diabetic nephropathy: systematic review[J]. Biomark Med, 2018, 12(5): 487-499.

[11] Abedini A, Roomizadeh P. The association between

apolipoprotein E polymorphism and diabetic nephropathy in Iranian patients[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2018, 29(2): 478-479.

[12] 董海芸, 金石昆, 金丽艳, 等. 复方α-酮酸片治疗糖尿病肾病患者肾功能、肾纤维化指标及氧化应激水平的影响[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(17): 1558-1561.

[13] 朱静. 益肾通络解毒汤对气阴两虚兼毒瘀互结型糖尿病肾病疗效及氧化应激的影响[J]. 实用中医内科杂志, 2020, 34(2): 39-42.

[14] 刘宝华, 刘鲁汉, 关颖. 解毒通络保肾汤辅助治疗糖尿病肾病对患者血浆FGF-21水平及胰岛素敏感性的影响分析[J]. 四川中医, 2019, 37(2): 124-127.

[15] 孙耀, 于亚丽, 李江, 等. 大黄素对高脂饮食诱导的肥胖小鼠肾脏损害的保护作用[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34(11): 946-950.

[16] Lai J, Akindavyi G, Fu Q, *et al*. Research progress on the relationship between coronary artery calcification and chronic renal failure[J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(5): 608-614.

[17] 王单单, 郭丽娜, 裴媛, 等. 黄芪-当归治疗糖尿病肾病作用机制的网络药理学研究[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(5): 566-575.

[18] 曹蓓, 李红, 戴强, 等. 自拟益气活血方浴足配合西药对2型糖尿病合并足背动脉硬化患者下肢血流动力学、凝血-纤溶系统的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(6): 597-601.

[19] Yashima A, Mizuno M, Yuzawa Y, *et al*. Mesangial proliferative glomerulonephritis in murine malaria parasite, plasmodium chabaudi AS, infected NC mice[J]. Clin Exp Nephrol, 2017, 21(4): 589-596.

[20] Hou B, Li Y, Li X, *et al*. HGF protected against diabetic nephropathy via autophagy-lysosome pathway in podocyte by modulating PI3K/Akt-GSK3β-TFEB axis[J]. Cell Signal, 2020, 75(1): 109744.

[21] Yamaji D, Soliman MM, Kamikawa A, *et al*. Species-specific control of hepatocyte growth factor expression and production in adipocytes in a differentiation-dependent manner[J]. Domest Anim Endocrinol, 2018, 62: 39-48.

[22] Khalil RG, Abdel-Moneim A, Yousef AI, *et al*. Association of interleukin-2, interleukin-21 and interleukin-23 with hyperlipidemia in pediatric type 1 diabetes[J]. Mol Biol Rep, 2021, 48(7): 5421-5433.

[23] Chen B, Liu Y, Zhang Y, *et al*. IL-21 is positively associated with intervertebral disc degeneration by interaction with TNF-α through the JAK-STAT signaling pathway[J]. Inflammation, 2017, 40(2): 612-622.

[24] Borzouei S, Sheikh V, Ghasemi M, *et al*. Anti-inflammatory effect of combined sitagliptin and vitamin D_3 on cytokines profile in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Interferon Cytokine Res, 2019, 39(5): 293-301.

（编辑：虞　瑛）