益气养阴祛风方对 2 型糖尿病肾病患者炎症因子及氧化应激的影响

李 珺，岳艳利，王高强，刘涵荫，钟源芳，张 玮*
（上海市杨浦区中医医院肾病科，上海 200090）

摘要：目的 观察益气养阴祛风方对 2 型糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）患者炎症因子及氧化应激的影响。**方法** 纳入 2022 年 1 月至 2023 年 6 月我院肾病科门诊及住院部就诊的 2 型 DN 患者 60 例，随机分为治疗组和对照组，每组 30 例。所有患者予生活方式指导，并控制血糖、血脂等，治疗组另予益气养阴祛风方，对照组另予缬沙坦，疗程均为 12 周。观察并比较治疗前后两组中医证侯积分、临床疗效、血肌酐（serum creatinine，Scr）、尿白蛋白 / 尿肌酐（urinary albumin/creatinine，UACR）、外周血单个核细胞核因子（nuclear factor，NF）-κBP65、尿单核细胞趋化刺激因子（urinary monocyte chemotactic stimulating factor，UMCP）-1、白介素（interleukin，IL）-1、IL-6、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α、高敏 C 反应蛋白（highly sensitive C-reactive protein，hs-CRP）、超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、血清丙二醛（malondialdehyde，MDA）水平。**结果** 治疗组总有效率高于对照组（86.67% *vs* 63.33%，$P < 0.05$）。治疗组在改善中医证侯积分、UACR、NF-κBP65、TNF-α、IL-1、IL-6、SOD、MDA、UMCP-1 水平方面优于对照组（$P < 0.05$），两组 Scr、hs-CRP 水平无显著差异（$P > 0.05$）。相关性分析显示，NF-κBp65 与 UMCP-1 呈正相关（$r = 0.562\ 1$，$P < 0.05$）。**结论** 益气养阴祛风方可降低 2 型 DN 患者炎症因子表达水平，抑制氧化应激状态，不失为有效治疗 2 型 DN 用药之一。

关键词：益气养阴祛风方；2 型糖尿病肾病；炎症因子；氧化应激
中图分类号：R259；R277.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2024）09-0937-006
引用：李珺，岳艳利，王高强，等. 益气养阴祛风方对2型糖尿病肾病患者炎症因子及氧化应激的影响[J]. 世界临床药物，2024, 45（9）: 937-942. DOI：10.13683/j.wph.2024.09.007

Effect of Yiqi Yangyin Qufeng recipe on inflammatory factors and oxidative stress in patients with type 2 diabetes nephropathy

LI Jun,YUE Yanli, WANG Gaoqiang, LIU Hanyin, ZHONG Yuanfang, ZHANG Wei*
(*Shanghai Yangpu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200090, China*)

Abstract: ***Objective*** To observe the effects of Yiqi Yangyin Qufeng recipe on inflammatory factors and oxidative stress in patients with type 2 diabetic nephropathy（DN）. ***Methods*** A total of 60 patients with type 2 DN admitted to nephrology departments of outpatient and inpatient of our hospital from January 2022 to June 2023 were included and randomly divided into treatment group and control group, with 30 cases in each group. All patients were given lifestyle guidance to control blood glucose, blood lipids, etc. The treatment group was also given Yiqi Yangyin Qufeng recipe, and the control group was also given valsartan. The treatment course was 12 weeks. Traditional Chinese medicine（TCM）syndrome score, clinical efficacy, serum creatinine（Scr）, urinary albumin/creatinine（UACR）, peripheral blood mononuclear cell nuclear factor（NF）-κBP65, urinary monocyte chemotactic stimulating factor（UMCP）-1, interleukin（IL）-1, IL-6, tumor necrosis factor（TNF）-α, highly sensitive C-reactive protein（hs-CRP）, superoxide dismutase（SOD）, and serum malondialdehyde（MDA）levels were observed and compared between the two groups before and after treatment. ***Results***

收稿日期：2024-06-22
作者简介：李珺，硕士研究生，主治医师，研究方向：糖尿病性肾病、慢性肾脏病的治疗。
通信作者：张玮，副主任医师，研究方向：糖尿病性肾病、慢性肾脏病的治疗。
基金项目：上海市杨浦区科委、卫健委面上项目（YPM202111）

The total effective rate of the treatment group was higher than that of the control group (86.67% *vs* 63.33%, $P<0.05$). The treatment group was superior to the control group in improving the levels of TCM syndrome score, UACR, NF-κBP65, TNF-α, IL-1, IL-6, SOD, MDA and UMCP-1 ($P<0.05$), and there were no significant differences in the levels of Scr and hs-CRP between the two groups ($P>0.05$). Correlation analysis showed that NF-κBp65 was positively correlated with UMCP-1 ($r=0.562\ 1$, $P<0.05$). ***Conclusion*** Yiqi Yangyin Qufeng recipe can reduce the expression level of inflammatory factors and inhibit oxidative stress in type 2 DN patients, which can be regarded as one of the effective drugs for type 2 DN.

Key words: Yiqi Yangyin Qufeng recipe; type 2 diabetic nephropathy; inflammatory factor; oxidative stress

糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）由糖尿病（diabetes mellitus，DM）微血管病变所致，是DM最常见和最严重的并发症之一。DN的发生发展由多因素共同作用，其中炎症因子及氧化应激机制是重要的发病机制，且两者相互促进、相互影响。目前，DN治疗除严格控制血糖、血压、血脂及保证低蛋白饮食等，公认的治疗药物为血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂，但存在一定局限性[1]。中药相对安全，其中益气养阴祛风方可显著改善2型DN患者的糖脂代谢紊乱的情况，降低尿白蛋白/尿肌酐（urinary albumin/creatinine，UACR）水平，延缓疾病进展[2]。现探讨益气养阴祛风方对DN炎症因子及氧化应激的影响，进一步完善DN中医治疗措施，为其防治提供一定思路，报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选择2022年1月至2023年6月我院肾病科门诊及住院部就诊的DN患者为研究对象。本研究已由我院医学伦理委员会审批通过（PZY-021-LC-7），经所有受试者知情同意。

1.1.1 样本量计算

样本量根据$n=[p_1(1-p_1)+p_2(1-p_2)](\mu_{\alpha/2}+\mu_{\beta})^2/(p_2-p_1)^2$进行估算，设$\alpha=0.05$，$\beta=0.1$，查正态分布位数表得$\mu_{\alpha/2}(0.05)=1.96$，$\mu_{\beta}(0.1)=1.28$，查相关报道显示，$p_1$代表益气养阴祛风方治疗后有效率约为88%，$p_2$代表缬沙坦治疗后有效率约为50%，计算得$n=26$，考虑10%脱落率，每组至少需29例，最终两组共纳入60例。

1.1.2 排纳标准

纳入标准：①DM西医诊断按照《中国2型糖尿病防治指南（2017版）》[3]相关标准，2型DN西医诊断按照《糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南（2021年版）》[4]相关标准。②气阴两虚兼瘀证2型DN中医诊断按照《上海市中医病证诊疗规范》和《糖尿病及其并发症中西医诊治学》[5]。③肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR）＞30 ml/（min·1.73 m^2）。④血压≤140/90 mmHg。⑤年龄≥18岁。

排除标准：①妊娠期、哺乳期。②有严重精神疾病史，沟通障碍。③合并严重心脑血管并发症、DM酮症、恶性肿瘤等严重危及生命的疾病，或其他肾脏疾病。④依从性差，不能按规定服药，无法准确判断疗效或安全性。⑤对中药过敏。

1.2 分组与方法

依据随机数字表法分配原则，对符合纳入标准的DN患者按就诊顺序进行编号，从随机数字表中任意1行、1列开始，选取60个大小不等的两位数随机数字（遇到相同随机数字需舍弃），共得到60个大小不同的2位数随机数字。然后，将随机数字与患者就诊编号相对应，再将全部选出的随机数从小到大进行排序，规定序号1至30为治疗组，31至60为对照组。

所有患者予合理饮食、戒烟戒酒、控制血糖、

血压等。治疗组加用益气养阴祛风方（组方：黄芪 30 g，党参 15 g，怀山药 30 g，生地黄 10 g，黄精 15 g，麦冬 10 g，金樱子 15 g，菟丝子 15 g，赤芍 15 g，川牛膝 15 g，丹参 30 g，地龙 10 g，僵蚕 10 g，蝼蛄 10 g），中草药均购自本院，由本院煎药室制备，每日水煎 360 ml，分 2 次口服。对照组加用缬沙坦胶囊（80 mg/ 粒，2104008，华润赛科药业有限责任公司）口服，一日 1 次，每次 80 mg。两组疗程均为 12 周。

1.3 观察指标

1.3.1 主要指标

临床有效率。临床疗效评价参照《2 型糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准（试行方案）》[6]。显效为中医证候积分减少≥ 50%，UACR 下降＞ 50%；有效为中医证候积分减少≥ 30%，UACR 下降在 30% ～ 50%；无效为中医证候积分减少＜ 30%，或 UACR 无显著改善或恶化。临床有效率＝（显效例数＋有效例数）/ 总例数 ×100%。证候疗效参照《中药新药临床研究指导原则》[7]，证候积分按轻、中、重分别计 2、4、6 分，证候积分＝［（治疗前积分－治疗后积分）/ 治疗前积分］×100%，于观察 0、4、8、12 周各记录 1 次。

1.3.2 次要指标

于观察 0、12 周各留取 5 ml 尿液及 5 ml 抗凝血，离心 20 min 后收集上清放置于 −40 ℃冰箱。外周血单个核细胞核因子（nuclear factor，NF）-κBP65、血清丙二醛（malondialdehyde，MDA）、尿单核细胞趋化刺激因子（urinary monocyte chemotactic stimulating factor，UMCP）-1 采用酶标分析仪（Rayto RT-6100），按酶联免疫吸附试剂盒说明书检测活性（上海江莱生物科技有限公司，JL11466、JL19334）。

采用肌氨酸氧化酶法（全自动生化分析仪，AU-680）检测血肌酐（serum creatinine，Scr）；采用免疫散射比浊法（特定蛋白分析仪，Aristo Ur）检测 UACR；采用化学发光法（全自动化学发光分析仪，C2000）检测肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF-α）、白介素（interleukin，IL）-1、IL-6；采用散射比浊法（全自动血细胞分析仪，BC-7500）检测高敏 C 反应蛋白（highly sensitive C-reactive protein，hs-CRP）；采用邻苯三酚底物法（全自动生化分析仪，AU-680）检测超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）。

1.4 统计学方法

采用 SPSS22.0 软件对数据进行分析处理。正态分布计量资料用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，非正态数据采用秩和检验。计数资料以 n(%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验，相关性分析采用 Pearson 相关系数，相关系数以 r 表示。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

治疗组男 22 例，女 8 例；对照组男 17 例，女 13 例。两组性别、年龄及病程资料无显著差异（$P > 0.05$），具有可比性，见表 1。

表 1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

组别	性别（男/女）/n(%)	年龄/岁	病程/年
对照组（n=30）	17（56.67）/13（43.33）	72.00（68.00, 76.00）	6.00（5.00, 8.00）
治疗组（n=30）	22（73.33）/8（26.67）	70.00（64.00, 75.00）	7.00（5.00, 9.00）
χ^2/t值	0.427	0.089	0.273
P值	0.514	0.929	0.785

2.2 临床疗效比较

对照组显效 14 例，有效 12 例，无效 4 例，总有效 26 例（63.33%）；治疗组显效 6 例，有效 13 例，无效 11 例，总有效 19 例（86.67%）。治疗组临床有效率优于对照组，差异具有统计学意义（$\chi^2 = 4.356$，$P = 0.037$）。

2.3 UACR、Scr、中医证候积分水平比较

治疗后，两组中医证候积分、UACR 较前均降

低（$P < 0.05$），且治疗组低于对照组（$P < 0.05$）。两组 Scr 水平较前均下降，但无显著差异（$P > 0.05$）。以上见表 2。

表 2 两组 UACR、Scr 及中医证候积分水平比较

Table 2 Comparison of UACR, Scr and traditional Chinese medicine syndrome scores between the two groups

组别	时间	UACR/mg·g^{-1}	Scr/μmol·L^{-1}	证候积分/分
治疗组（n=30）	治疗前	318.09±106.82	120.49±58.7	18.20±4.96
	治疗后	177.39±53.79*#	118.76±58.74	7.53±1.87*#
对照组（n=30）	治疗前	311.66±122.45	122.80±54.68	18.27±5.58
	治疗后	275.53±115.48	119.5±51.90	11.23±3.65*

注：较治疗前，*$P < 0.05$；较对照组，#$P < 0.05$。

Note: *vs* before treatment, *$P<0.05$; *vs* the control group, #$P<0.05$.

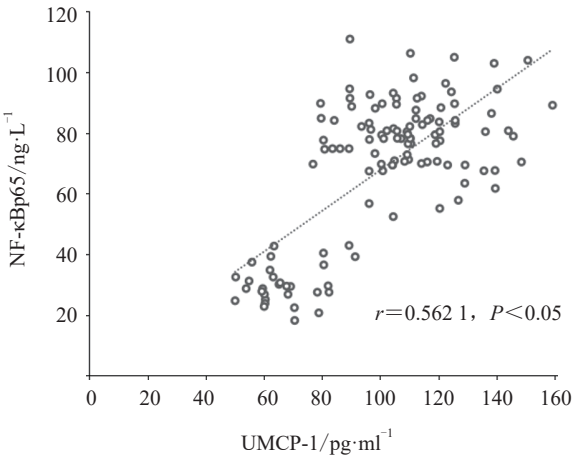


图 1 NF-κBp65 与 UMCP-1 相关性分析

Figure 1 Correlation analysis of NF-κBp65 and UMCP-1

2.4 炎症因子水平比较

治疗后，两组血清 NF-κBp65、TNF-α、IL-1、IL-6 及 UMCP-1 水平较前均下降，且治疗组优于对照组（$P < 0.05$），两组治疗后 hs-CRP 水平差异不显著（$P > 0.05$），见表 3。

2.5 NF-κBp65 与 UMCP-1 相关性

相关性分析结果显示，血清 NF-κBp65 与 UMCP-1 呈正相关，相关系数 $r = 0.562\ 1$（$P < 0.05$），表明 NF-κB 通路下游 UMCP-1 与血清中 NF-κBp65 含量具有相关性，见图 1。

2.6 SOD、MDA 水平比较

治疗后，两组 SOD 水平较前均升高，MDA 水平较前均降低，且治疗组较前差异显著（$P < 0.05$），较对照组亦有显著差异（$P < 0.05$），见表 4。

表 4 两组治疗前后 SOD、MDA 水平比较

Table 4 Comparison of SOD and MDA levels before and after treatment between the two groups

组别	时间	SOD/U·ml^{-1}	MDA/μmol·L^{-1}
治疗组（n=30）	治疗前	109.70±39.04	4.72±2.44
	治疗后	158.00±32.58*#	1.91±0.71*#
对照组（n=30）	治疗前	111.17±30.13	4.75±1.54
	治疗后	114.60±29.80	3.81±1.52

注：较治疗前，*$P < 0.05$；较对照组，#$P < 0.05$。

Note: *vs* before treatment, *$P<0.05$; *vs* the control group, #$P<0.05$.

3 讨论

DN 在我国较常见和多发，是我国中老年人群发生终末期肾病的首要病因，其发生发展涉及遗传背景、体内高糖环境、肾脏血流动力学改变、细胞

表 3 各炎症因子水平比较

Table 3 Comparison of levels of various inflammatory factors

组别	时间	NF-κBp65/ng·L^{-1}	hs-CRP/mg·L^{-1}	TNF-α/mg·dL^{-1}	IL-1/pg·ml^{-1}g·ml^{-1}	IL-6/pg·ml^{-1}	UMCP-1/ng·L^{-1}
治疗组（n=30）	治疗前	82.98±11.01	4.25±4.85	7.09±4.37	82.03±28.8	6.37±2.99	112.99±18.51
	治疗后	30.34±6.45*#	2.15±4.97	3.35±2.29*#	60.99±27.14*#	3.56±1.52*#	67.24±11.15*#
对照组（n=30）	治疗前	82.90±10.82	3.74±5.07	7.30±2.90	86.83±27.99	6.29±2.97	113.23±18.51
	治疗后	75.31±10.95*	1.84±2.67	6.35±2.42	79.66±23.15	5.85±2.83	107.65±15.24

注：较治疗前，*$P < 0.05$；较对照组，#$P < 0.05$。

Note: *vs* before treatment, *$P<0.05$; *vs* the control group, #$P<0.05$.

因子、体液免疫等多因素。近年来，大量体内和体外研究证明，炎症因子和高氧化应激参与了 DN 的发生进展[8]。目前，DN 治疗手段相对单一，而近年来关于中医药治疗 DN 的研究不断深入，证实其可抑制炎症反应、减轻肾脏损伤，从而延缓疾病进展。益气养阴祛风方是我科经验方之一，组方针对 2 型 DN 气阴两虚之病机特点，遵循益气养阴之法，活血化瘀贯彻始终，方中各药相互配伍，共奏益气养阴、活血祛风之效[2]。

本研究中，治疗组临床有效率高于对照组（86.67% *vs* 63.33%），治疗组倦怠乏力、口干盗汗、腰膝酸软等症状改善均优于对照组，提示益气养阴祛风方可有效降低 UACR 水平，改善 DN 患者临床症状。两组血清 NF-κBp65、TNF-α、IL-1、IL-6 及 UMCP-1 水平较前均下降，且治疗组优于对照组；两组 SOD 水平较前均升高，MDA 水平较前均降低，且治疗组较对照组差异显著。提示益气养阴祛风方可抑制 2 型 DN 患者炎症介质及细胞因子释放，改善炎症及氧化应激状态，延缓疾病进展。研究显示，黄芪中的黄芪甲苷可使 DN 患者肾组织中活性氧水平降低，抑制机体释放 MDA，减少晚期氧化蛋白产物过度产生，升高 SOD 活性，避免一系列高氧化应激状态造成的血管内皮损伤，减轻肾小球硬化，延缓疾病进展[9]；赤芍提取物中的三萜类化合物可协同下调 NF-κB 信号分子水平，并下调 IL-1β、IL-6、TNF-α 等 NF-κB 通路下游靶炎症因子含量，改善肾功能[10]。前述研究结论均与本研究结论一致。

研究显示，DN 患者肾脏 MCP-1 表达增加，晚期糖基化终末产物（advanced glycation end products，AGEs）形成，促使炎症反应激活，引起肾脏损伤；伴显性蛋白尿的 2 型 DN 患者 UMCP-1 水平与疾病进展密切相关，可作为 2 型 DN 进展的独立预测因子[11]。苏叶昀等[12]研究证实，活血化瘀、清热解毒、补益肝肾、益气养阴类中药可通过调控 AGEs/AGEs 受体（receptor for advanced glycation end products，RAGE）通路而干预 DN 进展。本研究中，患者 UMCP-1 等炎症因子水平降低，结合前述研究结论，推测可能因本方的有效成分能通过抑制 NF-κB 通路激活，降低下游靶炎症因子表达水平，避免反复刺激肾小球系膜细胞，以改善肾脏微血管循环，减少尿蛋白滤出，避免刺激肾小管 MCP-1 过度表达，从而延缓肾脏损害及肾纤维化进程；同时，本方还可抑制 MDA 释放，提升 SOD 水平，可能通过促进沉寂信息调节因子 1 表达与活性度增加，使 NF-κBp65 乙酰化水平降低，抑制 RAGE 及下游信号因子表达，减轻脂质过氧化，进一步保护肾脏功能[13—14]。

4 结论

益气养阴祛风方可降低 2 型 DN 患者炎症因子表达水平，抑制氧化应激状态，不失为有效治疗 2 型 DN 用药之一。然而，本方作用机制尚待行更深入的大样本研究，未来可从信号通路、分子靶点等维度结合肾脏病理进一步阐明。

参考文献：

[1] Fried LF, Duckworth W, Zhang JH, *et al*. Design of combination angiotensin receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor for treatment of diabetic nephropathy (VA NEPHRON-D) [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4 (2): 361.

[2] 李珺, 王怡, 米秀华. 益气养阴活血祛风法治疗2型糖尿病肾病Ⅲ期气阴两虚兼瘀证患者临床疗效观察[J]. 上海中医药杂志, 2016, 50 (560): 42-44.

[3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南 (2017版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10 (1): 3-4.

[4] 中华医学会肾脏学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南 (2021年版) [J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37 (3): 255-304.

[5] 吕仁和, 赵进喜. 糖尿病及其并发症中西医诊治学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 487-490.

[6] 杨霓芝, 刘旭生. 2型糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准 (试行方案) [J]. 上海中医药杂志, 2007, 41 (7): 7-8.

[7] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则 (第

一辑)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 153.
[8] Gurley SB, Ghosh S, Johnson SA, *et al*. Inflammation and immunity pathways regulate genetic susceptibility to diabetic nephropathy[J]. Diabetes, 2018, 67(10): 2096-2106.
[9] 李忠, 张培华. 黄芪甲苷经TGF-/Smad信号通路对2型糖尿病肾病大鼠肾脏的影响[J]. 广东医学, 2016, 37(11): 1623-1628.
[10] 陈言, 冯志海, 吕娜, 等. 中药复方及其有效成分干预NF-κB通路改善糖尿病肾病的研究进展[EB/OL]. 中医学报(2023-10-25)[2024-09-03]. http://kns.cnki.net/kcms/detail/41.1411.R.20231025.1008.002.html.
[11] Takebayashi K, Matsumoto S, Aso Y, *et al*. Association between circulating monocyte chemoattractant protein-1 and urinary albumin excretion in nonobese type 2 diabetic patients[J]. J Diabetes Complications, 2006, 20(2): 98-104.
[12] 苏叶昀, 王丽莉. 中医药通过调控氧化应激通路治疗糖尿病肾病研究进展[J]. 上海中医药大学学报, 2023, 37(3): 92-101.
[13] Rangan G, Wang Y, Harris D. NF-kappa B signalling in chronic kidney disease[J]. Front Biosci(Landmark Ed), 2009, 14(9): 3496-3522.
[14] Morrissey J, Klahr S. Transcription factor NF-kappa B regulation of renal fibrosis during ureteral obstruction[J]. Semin Nephrol, 1998, 18(6): 603-611.

(编辑：虞 瑛)

广 告 索 引

封二	石药集团恩必普有限公司	前彩插1	山东齐鲁制药集团有限公司
封三	山东罗欣药业集团股份有限公司	前彩插2	2024全国药品安全宣传周
封底	中国医药工业信息中心	936、956页：	公益广告