

基于“湿热伤肾”学说探究加味二妙丸对糖尿病肾脏疾病难治性蛋白尿临床疗效和作用机制

赵航,戴玮*,吴薇

南京大学医学院附属鼓楼医院,江苏 南京 210008

摘要 目的:基于“湿热伤肾”学说探究加味二妙丸改善糖尿病肾脏疾病难治性蛋白尿的疗效和作用机制。方法:选取 2022 年 1 月—2025 年 1 月于南京大学医学院附属鼓楼医院中医科以及肾内科的糖尿病肾脏疾病患者 126 例。采用随机数字表法分为治疗组和对照组,每组 63 例。对照组给予常规基础治疗。治疗组在常规基础治疗上应用加味二妙丸治疗。分别于入组当天及治疗 8 周,评估患者中医证候积分情况[口渴多饮、肢体浮肿、口中黏腻、脘腹胀满]、检测尿蛋白谱指标[24 h 尿蛋白(24 h UPro)、尿白蛋白(UAlb)、尿肾损伤分子-1(UKim-1)、尿 N-乙酰-β-D-葡萄糖苷酶(UNAG)]、代谢组学指标[棕榈酸、左旋肉碱、磷脂酰胆碱(PC)、二酰甘油(Dg)]、肾功能指标[血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)]、安全性指标[红细胞(RBC)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、白蛋白(Alb)、糖化血红蛋白(HbA1c)]水平。对比两组临床疗效。结果:治疗后,与对照组比较,治疗组口渴多饮、肢体浮肿、口中黏腻、脘腹胀满积分、24 h UPro、UAlb、UKim-1、UNAG、棕榈酸、Scr、BUN 水平均降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),左旋肉碱、PC、Dg 水平升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与对照组比较,治疗组总有效率升高($P < 0.01$)。结论:基于“湿热伤肾”学说在常规基础治疗上,应用加味二妙丸首次在单中心随机对照研究中证实其可显著改善糖尿病肾脏疾病难治性蛋白尿,调节代谢组学指标并保护肾功能,且安全性高;棕榈酸、左旋肉碱、PC、Dg 可能是加味二妙丸治疗糖尿病肾脏疾病难治性蛋白尿的药物靶标。

关键词 “湿热伤肾”学说;加味二妙丸;糖尿病肾脏疾病;难治性蛋白尿

中图分类号: R256.5

文献标识码: A

文章编号: 1002-2392(2026)01-0067-07

DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.260013

糖尿病肾脏疾病是糖尿病导致的肾脏结构和功能改变,在全球范围内,这一疾病的发生率呈现升高趋势^[1-2]。相关数据^[3-4]表明,约 20%~40% 的糖尿病患者会发展为糖尿病肾脏疾病,其已成为西方等发达国家终末期肾病的首要病因,在我国,糖尿病肾脏疾病同样是导致终末期肾病的重要原因之一。而难治性蛋白尿是糖尿病肾脏疾病治疗中的临床问题及治疗难点。大量蛋白尿的持续存在,会促进肾小球硬化、肾小管间质纤维化进程,使肾功能呈现进行性恶化^[5]。临床常采用传统治疗手段,如严格控制血糖、血压,使用

经典的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)拮抗剂以及钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂等,虽然起到一定效果,但对于部分患者自身病情仍未得到有效控制,并且长时间服用西药,患者自身可能会出现一定耐药性,缺乏能够针对疾病复杂病理机制的多靶点干预手段^[6-7]。而中医对糖尿病肾脏疾病的认识历史悠久,“湿热伤肾”学说的核心内涵在于,糖尿病肾脏疾病患者因长期消渴机体津液代谢失常,加之饮食不节(过食肥甘厚味)、情志失调(肝郁化火)、劳逸失度等因素,易致脾胃运化功能受损,水湿内停,郁久化热,形成“湿热”病邪;湿热之邪具有黏滞重浊、易伤阴耗气的特性,会循经络浸淫肾脏,一方面损伤肾络(肾脏气血运行通路),导致气血瘀滞,另一方面破坏肾之封藏功能(肾脏固摄精微物质的作用),使蛋白质等精微物质随尿液外泄,最终出现难治性蛋白尿。该学说强调“湿热”是糖尿病肾脏疾病进展至难治性蛋白尿阶段的关键病理因素,也是中医干预的核心靶点。

二妙丸出自元代朱丹溪的《丹溪心法》,由苍术、

收稿日期:2025-05-21 修回日期:2025-12-01

基金项目:南京市卫生科技发展专项资金项目(YKK24077);南京中医药大学自然科学基金项目(XZR2020054)

作者简介:赵航(1982-),女,硕士,主治医师,主要从事慢性肾脏病相关临床工作。

*通信作者:戴玮(1980-),男,硕士,主治医师,主要从事慢性病相关临床工作。

黄柏组成,具有清热燥湿之功效。本研究在二妙丸基础上加用制大黄、肉桂,组成加味二妙丸,共奏清热燥湿、泄浊化瘀、温肾固精之效,理论上可针对糖尿病肾脏疾病难治性蛋白尿的“湿热伤肾”病机发挥治疗作用。最新研究^[8]表明,糖尿病肾脏疾病的发病与代谢紊乱、炎症激活、肾间质纤维化等多通路异常密切相关,但针对这些通路的协同干预药物仍待开发。目前,关于加味二妙丸治疗糖尿病肾脏疾病难治性蛋白尿的临床研究较少,其作用机制也尚不明确。本研究基于“湿热伤肾”学说,首次在单中心随机对照研究中系统探究加味二妙丸对该疾病的临床疗效及代谢组学机

制,为中西医结合治疗提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月 - 2025 年 1 月南京大学医学院附属鼓楼医院中医科以及肾内科的糖尿病肾脏疾病患者 126 例,采用随机数字表法分为治疗组和对照组,每组 63 例。收集两组患者一般资料,并进行对比,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经南京大学医学院附属鼓楼医院医学伦理委员会审查通过(2025 - 806 - 02)。

表 1 两组糖尿病肾脏疾病患者一般资料对比($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别(男/女)	年龄/岁	病程/年	BMI/(kg/m ²)	SBP/mmHg	DBP/mmHg	合并高血压/例	使用 ACEI 或 ARB/例
治疗组	63	36/27	55.43 ± 8.67	8.19 ± 3.46	25.52 ± 2.34	134.57 ± 12.23	82.67 ± 8.41	40	49
对照组	63	24/29	54.98 ± 8.94	8.14 ± 3.23	25.37 ± 2.56	134.84 ± 13.12	81.87 ± 8.98	39	47
t/χ^2 值		0.162	0.256	0.075	0.306	0.106	0.460	0.034	0.175
P 值		0.687	0.799	0.941	0.760	0.915	0.647	0.854	0.676

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准

符合《糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南》^[9]中对糖尿病肾脏疾病的诊断分期标准,G1 - G5 表示肾小球滤过率(GFR)分期,A1 - A3 表示尿白蛋白排泄分期;即符合糖尿病肾脏疾病 G2/A2 期诊断标准。

1.2.2 中医诊断标准

参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[10]中关于湿热证辨证分型的糖尿病肾病诊断标准。主症:口渴多饮、肢体浮肿、心烦恶热;次症:口中黏腻、脘腹胀满、食少纳呆;舌脉:舌质紫暗、舌苔黄腻。符合上述 2 项主症 + 2 项次症,综合舌脉象即可确诊。

1.3 纳入标准

①符合以上中西医诊断标准;②年龄 18 ~ 75 岁,性别不限;③血糖控制达标,空腹血糖(FBG) ≤ 8.0 mmol/L,餐后 2 h 血糖(PBG) ≤ 10.0 mmol/L;④不合并高血压病;或合并高血压病,但血压控制达标,平均血压(BP) ≤ 140/90 mmHg,仅使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体阻滞剂(ARB)类降压药控制血压的患者;⑤已使用钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂治疗蛋白尿的患者;⑥受试者配合研究方案并具备病情沟通书;⑦临床资料完整、可靠。

1.4 排除标准

①存在严重心肝肺功能障碍相关疾病者;②存在严重的心脑血管疾病者;③存在严重的原发性肾病、继

发性肾病者;④近 3 个月发生过糖尿病酮症酸中毒者;⑤对本研究药物存在过敏情况者;⑥临床病历资料不完整者。

1.5 治疗方法

1.5.1 对照组

给予常规基础治疗,包括糖尿病饮食控制,适当运动;根据患者血糖情况,合理使用降糖药物,包括二甲双胍(生产厂家:蓬莱诺康药业有限公司;国药准字 H37020550;规格:0.25 g/片,100 片/盒),初始剂量为每次 0.5 g,每天服用 2 次。根据血糖的控制情况,调整至每次 1.0 g,每天服用 2 次。格列美脲(生产厂家:北京北陆药业股份有限公司;国药准字 H20041838;规格:2 mg/片,30 片/盒)。初始剂量为每次 1 mg,每天服用 1 次。根据血糖的控制情况,调整至每次 2 mg,每天服用 1 次。重组人胰岛素注射液(生产厂家:通化东宝药业股份有限公司;国药准字 S20020092;规格:3 mL:300 U)根据血糖水平调整剂量,皮下注射,每天注射 1 ~ 3 次;目标为糖化血红蛋白(HbA1c)达标(<7.0%);对于合并高血压病患者,使用 ACEI(依那普利,生产厂家:常州制药厂有限公司;国药准字 H10930061;规格:10 mg/片,16 片/盒)。初始剂量为每次 5 mg,每天服用 2 次。根据血压的控制情况,调整至每次 10 mg,每天服用 2 次。或 ARB 类药物[缬沙坦,生产厂家:天大药业(珠海)有限公司;国药准字 H20030777;规格:80 mg/片,7 片/盒],初始剂量为每次 80 mg,每天服用 2 次。根据血压的控制情况,调整

至每次 160 mg, 每天服用 1 次, 使血压达标 (< 130/80 mmHg)。

1.5.2 治疗组

在常规基础治疗上给予加味二妙丸治疗。常规治疗同对照组。加味二妙丸组方: 苍术 10 g, 黄柏 10 g, 制大黄 10 g, 肉桂 5 g。采用同等剂量的中药配方颗粒剂 (购自江阴天江药业有限公司), 经适量开水溶解后, 每日分早、晚 2 次, 饭后 30 min 口服。

治疗期间, 两组患者均每 2 周复诊 1 次, 医生根据患者症状、体征及检查指标调整用药剂量 (如降糖药、降压药), 但加味二妙丸剂量保持不变; 若患者出现严重不适 (如严重胃肠道反应、过敏等), 暂停用药并记录, 待症状缓解后评估是否继续纳入研究。

1.6 观察指标及疗效判定标准

1.6.1 中医证候积分

分别于入组当天及治疗 8 周, 对患者的口渴多饮、肢体浮肿、口中黏腻、脘腹胀满等中医症状进行评分^[11], 其中主症: 口渴多饮、肢体浮肿, 分值为 0、2、4、6 分; 次症: 口中黏腻、脘腹胀满, 分值为 0、1、2、3 分。分值越高, 则中医症状越严重。

1.6.2 尿蛋白谱指标

分别于入组当天及治疗 8 周, 采集患者 24 h 尿液, 将尿液充分混匀后取适量样本, 采用免疫比浊法检测 24 h UPro 水平。留取 24 h 尿液样本, 采用酶联免疫吸附法 UAlb、UKim-1 水平。留取 24 h 尿液样本, 通过酶促反应检测 UNAG 水平。

1.6.3 代谢组学指标

分别于入组当天及治疗 8 周, 采集患者空腹静脉血 5 mL, 离心分离血清。取适量血清样本预处理, 加入内标后进行衍生化反应。采用气相色谱/质谱技术 (GC/MS), 将衍生化后的样本注入气相色谱仪, 在程序升温条件下实现棕榈酸与其他物质分离, 分离后的棕榈酸进入质谱仪, 依据其质谱图及碎片离子特征与标准品比对, 通过峰面积积分结合内标法计算血清棕榈酸含量。低温中取出患者血清样本, 样本经蛋白沉淀等预处理后, 利用液相色谱/质谱技术 (LC/MS) 检

测左旋肉碱、磷脂酰胆碱 (PC)、二酰甘油 (Dg) 含量。

1.6.4 肾功能指标

分别于入组当天及治疗 8 周, 低温中取出患者血清样本, 置于常温处, 采用全自动生化分析仪检测 Scr 水平。采用脲酶-波氏比色法检测 BUN 水平。

1.6.5 安全性指标

分别于入组当天及治疗 8 周, 低温中取出患者血清样本, 置于常温, 使用全自动血细胞分析仪检测 RBC 数值。通过全自动生化分析仪检测 ALT、Alb 水平。采用高效液相色谱法检测 HbA1c 水平。同时记录不良事件 (种类、例数、严重程度), 采用 Naranjo 不良反应因果关系量表评估因果关系。

1.6.6 临床疗效评价标准

显效: 临床症状显著好转; 有效: 临床症状有效改善; 无效: 患者整体情况未得到好转, 且有加重趋势。总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 × 100%^[12]。

1.7 统计学分析

采用统计软件 SPSS25.0 进行分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 组内比较采用配对样本 *t* 检验, 主要结局指标 (24 h UPro、中医证候积分) 采用协方差分析 (ANCOVA), 以基线值为协变量控制基线差异; 计数资料采用 % 表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 针对多项结局指标的多重比较, 采用 Bonferroni 校正控制总体 I 型错误风险, 校正后显著性阈值为 $\alpha = 0.05/6 = 0.0083$, 所有检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组中医证候积分水平比较

如表 2 所示, 治疗前, 对比两组口渴多饮、肢体浮肿、口中黏腻、脘腹胀满中医证候积分水平, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与同组治疗前相比, 治疗后两组口渴多饮、肢体浮肿、口中黏腻、脘腹胀满积分均显著降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组口渴多饮、肢体浮肿、口中黏腻、脘腹胀满积分均显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05, P < 0.01$)。

表 2 两组糖尿病肾脏疾病患者中医证候积分水平比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	口渴多饮		肢体浮肿		口中黏腻		脘腹胀满	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	63	4.10 ± 1.03	1.02 ± 0.20 *	4.12 ± 1.06	0.96 ± 0.34 *	2.37 ± 0.44	0.96 ± 0.30 *	2.40 ± 0.44	1.00 ± 0.30 *
对照组	63	4.05 ± 1.01	1.13 ± 0.29 *	4.06 ± 1.17	1.21 ± 0.30 *	2.41 ± 0.42	1.23 ± 0.22 *	2.23 ± 0.43	1.35 ± 0.26 *
<i>t</i> 值		0.245	2.208	0.269	3.899	0.465	5.132	1.954	6.234
<i>P</i> 值		0.807	<0.05	0.789	<0.01	0.643	<0.01	0.054	<0.01

注: 与本组治疗前相比, * $P < 0.05$ 。

2.2 两组尿蛋白谱指标水平比较

如表 3 所示,治疗前,对比两组 24 h UPro、UAlb、UKim-1、UNAG 水平,差异无统计学意义($P>0.05$)。与同组治疗前相比,治疗后两组 24 h UPro、UAlb、UKim-1、UNAG 水平均显著,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,治疗组 24 h UPro、UAlb、UKim-1、UNAG 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。

表 3 两组糖尿病肾脏疾病患者尿蛋白谱指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	24 h UPro/g		UAlb/(mg/L)		UKim-1/(ng/mL)		UNAG/(U/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
治疗组	63	2.75±0.41	1.14±0.24*	35.76±5.50	20.24±4.05*	120.60±13.52	69.37±7.57*	14.14±5.85	12.14±4.68*
对照组	63	2.72±0.44	1.35±0.31*	35.81±6.62	23.46±5.11*	120.50±13.45	75.23±9.41*	14.78±5.42	15.11±5.83*
<i>t</i> 值		0.353	3.788	0.041	3.492	0.037	3.431	0.568	2.809
<i>P</i> 值		0.725	<0.01	0.967	<0.01	0.971	<0.01	0.572	0.006

注:与本组治疗前相比,* $P<0.05$ 。

2.3 两组代谢组学指标水平比较

如表 4 所示,治疗前,两组代谢组学各指标差异无统计学意义($P>0.05$)。与同组治疗前相比,治疗后两组棕榈酸水平显著降低($P<0.05$),左旋肉碱、PC、Dg 水平显著升高($P<0.05$)。治疗后,治疗组棕榈酸显著低于对照组($P<0.05$),左旋肉碱、PC、Dg 显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。

表 4 两组糖尿病肾脏疾病患者代谢组学指标水平情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	棕榈酸($\times 10^6$)/($\mu\text{mol/L}$)		左旋肉碱($\times 10^5$)/($\mu\text{mol/L}$)		PC($\times 10^5$)/(mmol/L)		Dg($\times 10^6$)/(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
治疗组	63	2.29±0.95	1.84±0.73*	6.15±1.32	8.03±1.61*	0.85±0.35	1.49±0.89*	1.96±0.72	3.54±1.35*
对照组	63	2.24±0.90	2.15±0.81*	6.10±1.29	7.42±1.40*	0.84±0.34	0.97±0.33*	1.98±0.70	2.09±0.94*
<i>t</i> 值		0.270	2.010	0.192	2.022	0.145	3.874	0.141	6.233
<i>P</i> 值		0.788	<0.05	0.849	<0.05	0.885	<0.01	0.888	<0.01

注:与本组治疗前相比,* $P<0.05$ 。

2.4 两组肾功能指标水平比较

如表 5 所示,治疗前,对比两组 Scr、BUN 水平情况,差异无统计学意义($P>0.05$)。与同组治疗前相比,治疗后两组 Scr、BUN 水平显著降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,治疗组 Scr、BUN 显著低于对照组($P<0.01$)。

2.5 两组安全性指标水平比较

如表 6 所示,治疗前,对比两组 RBC、HbA1c、ALT、Alb 水平情况,差异无统计学意义($P>0.05$)。与同组治疗前相比,治疗后两组 Scr、BUN 水平,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,RBC、HbA1c、ALT、Alb 水平对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 5 两组糖尿病肾脏疾病患者肾功能指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Scr/($\mu\text{mol/L}$)		BUN/(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	63	179.45±30.10	135.57±25.23*	10.67±2.63	7.52±1.75*
对照组	63	178.56±31.94	152.31±27.90*	10.45±2.78	8.74±1.90*
<i>t</i> 值		0.143	3.147	0.407	3.340
<i>P</i> 值		0.886	0.002	0.685	0.001

注:与本组治疗前相比,* $P<0.05$ 。

表 6 两组糖尿病肾脏疾病患者安全性指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	RBC/(个/mL)		ALT/(U/L)		Alb/(g/L)		HbA1c/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	63	28.94±4.26	27.94±4.19	32.59±6.54	32.61±7.11	32.72±3.60	32.07±4.15	8.59±1.03	8.52±1.18
对照组	63	28.50±4.17	28.41±4.02	33.01±6.67	32.06±6.08	32.69±3.58	32.27±3.87	8.45±1.06	8.48±1.15
<i>t</i> 值		0.522	0.643	0.357	0.659	0.334	0.518	0.670	0.193
<i>P</i> 值		0.603	0.522	0.722	0.632	0.973	0.713	0.505	0.848

2.6 两组临床有效情况比较

如表 7 所示,治疗后,治疗组总有效率为 88.89% (56/63),显著高于对照组的 68.25% (43/63),差异有统计学意义($\chi^2=7.966$, $P=0.005$)。

表 7 两组糖尿病肾脏疾病患者临床有效情况比较(例)					
组别	例数	显效	有效	无效	总有效率/%
治疗组	63	30	26	7	88.89
对照组	63	19	24	20	68.25
χ^2 值	7.966				
P 值	0.005				

2.7 两组不良事件发生情况比较

如表 8 所示,治疗组发生不良事件 3 例(4.76%),其中轻度胃肠道不适(腹胀、恶心)2 例、轻度腹泻 1 例;对照组发生不良事件 2 例(3.17%)。两组不良事件发生率情况,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 8 两组糖尿病肾脏疾病患者不良事件发生情况比较(例)				
组别	例数	轻度胃肠道不适	轻度腹泻	不良反应总发生/例(%)
治疗组	63	2	1	3(4.76)
对照组	63	2	0	2(3.17)
χ^2 值	0.208			
P 值	0.648			

3 讨论

糖尿病肾脏疾病在中医理论中,归属于“消渴病肾病”范畴。消渴病起于阴津亏耗、燥热偏盛,久病入络,缠绵难愈。随病情进展,常累及肾脏。其发病机制复杂,诸多因素相互交织。饮食不节,过食肥甘厚味,损伤脾胃,运化失职,水湿内生,郁而化热;或情志失调,肝郁化火,灼伤津液,炼液为痰,痰热互结,阻滞气机^[13]。湿热之邪乘虚侵袭肾脏,肾络痹阻,气血运行不畅,精微物质外泄,从而出现蛋白尿等症状,此即“湿热伤肾”的过程。加味二妙丸源自经典名方二妙丸,最早载于元代朱丹溪的《丹溪心法》。原方由苍术、黄柏组成,具有清热燥湿之效。针对糖尿病肾脏疾病的复杂病机,在二妙丸基础上加味。苍术苦温,燥湿健脾,可助脾运化水湿,从源头上遏制湿热生成;黄柏苦寒,清热燥湿且泻火解毒,直折湿热之邪。制大黄苦寒沉降,既能助黄柏清热燥湿,又能通腑泄浊、活血化瘀,清除肾脏蓄积的湿浊瘀毒,改善肾络瘀滞状态,这与“湿热伤肾”易伴“瘀浊”的病理特点高度契合;肉桂辛甘大热,一方面可制约苍术、黄柏、制大黄的寒凉之性,防止长期用药损伤脾肾阳虚(糖尿病肾病患者病程迁延,易由热转虚,兼夹阳虚),另一方面能温肾固精、温通经络,增强肾脏封藏功能,减少精微外泄,与“湿热伤肾”导致的“肾失封藏”直接对应。二者与原方配伍,实现“清热不伤阳、燥湿能泄浊、化瘀兼固精”的协同作用,更全面地针对糖尿病肾脏疾病难治性蛋

白尿的“湿热 + 瘀浊 + 阳虚”复合病机,调节脏腑功能,恢复肾之封藏、脾之运化,从而改善患者临床症状,减轻肾脏损伤,缓解难治性蛋白尿。本研究结果显示,治疗组中医证候积分水平显著低于对照组,说明这一方案能够改善患者临床症状。分析原因,从“湿热伤肾”角度分析,糖尿病肾脏疾病的发生常因湿热内蕴,津液输布失常,湿热阻碍气机,水湿运化失职,泛滥肌肤而成;因湿热困阻脾胃,致使脾胃运化功能受损。而加味二妙丸能够有效改善以上症状,说明其具有清热利湿、恢复脾胃运化功能以及调节津液代谢的作用,增强对脏腑功能的调节作用,恢复脾胃正常的升清降浊功能,使水湿得以正常运化,津液得以输布,从而缓解了相关中医证候。

尿蛋白谱是反映肾脏损伤及功能的重要指标。24 h UPro 和 UAlb 是评估肾小球滤过屏障损伤的常用指标,UKim-1 是近端肾小管损伤的敏感标志物,UNAG 主要来源于肾小管上皮细胞^[14]。本研究结果显示,治疗组 24 h UPro、UAlb、UKim-1、UNAG 水平低于对照组。提示本治疗方案能够改善尿蛋白谱各指标水平,与“清热燥湿、修复肾络”的作用契合,更与加味二妙丸调控炎症信号通路、抑制肾纤维化的作用密切相关,其一,炎症通路调控方面,黄柏的主要成分小檗碱,可通过抑制核因子- κ B(NF- κ B)信号通路活化,减少肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)等促炎因子释放,同时增强超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等抗氧化酶活性,减轻肾脏氧化应激损伤,从而保护肾小球滤过屏障完整性^[15];其二,肾纤维化抑制反面,苍术的主要活性成分苍术酮可下调转化生长因子- β 1(TGF- β 1)/Smad 信号通路相关蛋白的表达,抑制肾间质成纤维细胞活化及胶原沉积;制大黄中的大黄素则能通过调节 LC3-II/LC3-I、Beclin-1 等相关自噬相关蛋白表达,改善肾脏细胞自噬紊乱,减少肾小管上皮细胞凋亡,进而降低 UKim-1、UNAG 等肾小管损伤标志物的排泄^[16]。

代谢组学分析为深入理解加味二妙丸的作用机制提供了全新认识。棕榈酸属于一种饱和脂肪酸,在糖尿病肾脏疾病患者体内会因为代谢紊乱情况而造成自身水平升高,能够通过诱导炎症反应、氧化应激等途径对肾脏细胞造成损伤,促进糖尿病肾脏疾病的发生发展。左旋肉碱参与脂肪酸的 β -氧化过程,其水平升高能够提升脂肪酸的代谢效率,改善细胞的能量代谢状态,提升肾脏细胞的抵抗能力。PC 含量的增加,对于细胞膜的完整性、流动性能够进行状态维持,抑制肾

脏细胞的损伤。Dg 水平的变化,可能对机体内的抑炎信号通路的激活和细胞存活与修复信号的传导造成影响^[17]。本研究结果显示,治疗组棕榈酸水平降低,而左旋肉碱、PC、Dg 水平升高。提示该方案能够改善相关代谢组学指标状态,使其指标水平得到恢复。进一步结合分子机制分析,加味二妙丸对这些代谢物的调节,可能与抑制肾脏细胞焦亡机制相关,相关研究证实,二妙丸有效成分可降低糖尿病肾病模型小鼠肾组织中缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3)、天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-1 (Caspase-1) 及消皮素 D (GSDMD) 的表达,抑制 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡。推测加味二妙丸可通过下调 HIF-1 α /NLRP3/GSDMD 通路活性,减少足细胞、肾小管上皮细胞焦亡,进而改善肾脏代谢微环境,促进左旋肉碱介导的脂肪酸 β -氧化,维持 PC 相关的细胞膜稳定性,以及调节 Dg 参与的细胞信号传导,最终实现代谢组学指标的恢复与肾脏保护^[18]。这也表明上述代谢物可能是加味二妙丸治疗糖尿病肾脏疾病难治性蛋白尿的关键药物靶标,为后续机制研究提供了明确方向。

本研究结果显示,治疗后,治疗组 Scr、BUN 水平显著低于对照组。Scr 和 BUN 是反映肾小球滤过功能的经典指标,Scr 和 BUN 水平的下降,意味着加味二妙丸能有效改善肾小球滤过功能,减少代谢废物在体内的潴留^[19]。证实了加味二妙丸对肾脏功能能够起到一定保护作用。其作用机制可能涉及改善肾脏微循环,增加肾血流量,减轻肾小球内高压、高灌注和高滤过状态,以此提高肾功能。本研究结果还显示,相比于对照组,治疗组 ALT、Alb、RBC、HbA1c 水平无显著变化。说明该方案能够显著改善患者病情,整体安全性好。分析原因,加味二妙丸在治疗过程中对肾脏疾病有积极疗效,同时未引起明显的不良反应,具有较好的安全性和耐受性。而加味二妙丸无降糖功效,所以对于 HbA1c 水平无显著的影响^[20]。

综上所述,基于“湿热伤肾”学说应用加味二妙丸联合常规基础治疗,能够显著改善糖尿病肾脏疾病难治性蛋白尿病情,可有效调节患者代谢组学指标,保护肾功能,且安全性高。然而,本研究仍存在一定局限性,如样本量相对较小、观察周期有限等。未来需进一步开展大规模、多中心、长期随访的临床研究,深入探究加味二妙丸的具体作用靶点及信号通路,为其在糖尿病肾病治疗中的广泛应用提供更坚实的理论依据和临床支持。

参考文献:

- [1] MORAIS DAVID PLIÇAS M, MARQUES DA SILVA B, AVITO FERNANDES DE ALMEIDA E. Evidence for the use of a nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist for the treatment of chronic kidney disease[J]. *Nefrologia*, 2025, 45(3): 214-227.
- [2] RICO - MESA J S, WHITE A, AHMADIAN - TEHRANI A, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists; a comprehensive review of finerenone[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2020, 22(11): 140.
- [3] LI X, LU L H, HOU W T, et al. Epigenetics in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2022, 54(2): 163-172.
- [4] AZUSHIMA K, KOVALIK J P, YAMAJI T, et al. Abnormal lactate metabolism is linked to albuminuria and kidney injury in diabetic nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2023, 104(6): 1135-1149.
- [5] 郑晓敏, 刘梦扬, 肖新华, 等. 维生素 D₂ 对糖尿病肾病患者蛋白尿水平的影响[J]. *首都医科大学学报*, 2024, 45(3): 420-428.
- [6] 连心逸, 柳红芳, 王向明, 等. 金水宝胶囊联合血管紧张素转换酶抑制剂治疗糖尿病肾病系统评价[J]. *中国中医药信息杂志*, 2020, 27(9): 103-107.
- [7] 王紫雯, 荆鲁, 李梓荣, 等. 丹参川芎嗪注射液联合血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂类药物治疗糖尿病肾病的系统评价[J]. *中国医药*, 2021, 16(10): 1552-1557.
- [8] 朱振. 二妙丸合五味消毒饮加味熏洗辅助治疗湿热型肛门瘙痒症患者的效果[J]. *广西医学*, 2023, 45(21): 2598-2601.
- [9] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. *中华肾脏病杂志*, 2021(3): 255-304.
- [10] 郑筱萸. 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: 233-236.
- [11] 左建娇, 魏萱, 李刚, 等. 雷公藤多苷片联合百令胶囊对糖尿病肾病 IV 期患者中医证候积分、脂肪细胞因子及肾纤维化的影响[J]. *临床误诊误治*, 2025, 38(4): 83-87.
- [12] 赵莉, 马居里, 刘金响, 等. 益气通络类中药复方联合西药治疗糖尿病肾病的有效性与安全性的 Meta 分析[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2025, 25(2): 188-193.
- [13] 陈秀娟, 刘慧, 苏宝印. 芪地固肾丸治疗糖尿病肾病 III 期疗效及对患者中医证候积分、肾功能和血清 eGFR、CRP 水平的影响[J]. *陕西中医*, 2024, 45(5): 634-637.
- [14] 徐飞蝶, 钱超, 张梅香. 中药降糖膏对糖尿病肾病患者尿微量白蛋白的影响及肾功能的保护作用[J]. *长春中医药大学学报*, 2025, 41(3): 300-303.
- [15] LI J L, DAN W C, ZHANG C C, et al. Exploration of berberine against ulcerative colitis via TLR4/NF- κ B/HIF-1 α pathway by bioinformatics and experimental validation[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18: 2847-2868.
- [16] LIU H, CHEN W D, HU Y L, et al. Emodin ameliorates high glucose-induced podocyte apoptosis via regulating AMPK/mTOR-mediated autophagy signaling pathway[J]. *Chin J Integr Med*, 2023, 29(9): 801-808.
- [17] 孙田, 李琳, 雒否尔. 糖尿病肾病患者血清三甲胺、氧化三甲胺及其比值与肾损伤的相关性分析[J]. *临床内科杂志*, 2020, 37(9): 659-660.
- [18] MATSUFUJI S, KITAJIMA Y, HIGURE K, et al. A HIF-1 α inhibitor

combined with palmitic acid and L – carnitine treatment can prevent the fat metabolic reprogramming under hypoxia and induce apoptosis in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Cancer Metab*, 2023, 11(1):25.

[19] 林叶, 庄新鸿, 张丽, 等. 金水宝联合胰高血糖素样肽 – 1 受体激动剂治疗对糖尿病肾病患者肾功能、肾脏血流及血管内皮功能的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(6):240 – 243.

[20] 毛财凤, 危娜敏, 汪太斌, 等. 糖尿病肾病患者血清真核细胞翻译起始子 2 α 、活化转录因子 4 水平与肾组织损伤、肾功能的相关性分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2024, 28(10):73 – 77.

Study on Clinical Efficacy and Mechanism of Modified Ermiao Pills in Improving Refractory Proteinuria of Diabetic Kidney Disease Based on “Damp – Heat Damaging Kidney” Theory

ZHAO Hang, DAI Wei, WU Wei

The Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

Abstract Objective: To explore the clinical efficacy and mechanism of modified Ermiao Pills in improving refractory proteinuria of diabetic kidney disease (DKD) based on the “Damp – Heat Damaging Kidney” theory. Methods: A total of 126 patients with diabetic kidney disease were selected from the TCM department and nephrology department of Gulou Hospital affiliated to Nanjing University Medical School from January 2022 to January 2025. All patients were divided into the treatment group (Group A, $n = 63$) and the control group (Group B, $n = 63$) using a stratified randomization method with sealed envelopes. Group A received conventional basic treatment combined with modified Ermiao Pills, while Group B received only conventional basic treatment. Clinical assessments were conducted on enrollment day and at week 8 of treatment to evaluate TCM syndrome scores [including polydipsia, limb edema, sticky mouth, and epigastric distension], detect urinary protein profiles [24 – hour urine protein (24hUpro), urinary albumin (UAlb), urinary kidney injury molecule – 1 (UKim – 1), urinary N – acetyl – β – D – glucosidase (UNAG)], analyze metabolomics parameters [palmitic acid, L – carnitine, phosphatidylcholine (PC), diacylglycerol (DG)], assess renal function [blood creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN)], and evaluate safety indicators [red blood cells (RBC), alanine aminotransferase (ALT), albumin (Alb), glycated hemoglobin (HbA1c)]. The clinical efficacy of both groups was compared. Results: After treatment, compared with group B, the scores of polydipsia, limb edema, sticky mouth, epigastric and abdominal distension in group A, as well as the levels of 24hUpro, UAlb, UM – 1, UNAG, palmitic acid, Scr, BUN, were decreased ($P < 0.05$), while the levels of L – carnitine, PC and Dg were increased ($P < 0.05$). Compared with group B, the total effective rate of group A increased ($P < 0.05$). Conclusion: For the first time in a single – center randomized controlled trial, the combination of modified Ermiao pills and conventional treatment based on the “damp – heat injuring kidney” theory has been demonstrated to significantly improve refractory proteinuria in diabetic nephropathy, regulate metabolomic indicators, and protect renal function with high safety. Palmitic acid, L – carnitine, PC, and Dg may serve as potential therapeutic targets for modified Ermiao pills in treating refractory proteinuria of diabetic nephropathy.

Key words “Damp – Heat Damaging Kidney” theory; Modified Ermiao Pills; Diabetic kidney disease; Refractory proteinuria