

益肾降糖饮治疗气阴两虚型糖尿病肾脏病(G3A3期)患者临床观察及对血清Gal-3的影响^{*}

曹 慧¹ 丘余良^{2A}

摘要 **目的:**观察益肾降糖饮治疗气阴两虚型糖尿病肾脏病(G3A3期)患者的临床疗效。**方法:**采用随机数字表法将符合纳入标准的70例气阴两虚型糖尿病肾脏病(G3A3期)患者随机分为对照组和试验组,每组各35例。对照组予常规西药基础治疗,试验组在对照组的基础上加用益肾降糖饮治疗,疗程为8 w。观察并记录试验组与对照组治疗前后中医证候积分、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2 hPG)、尿白蛋白/肌酐比值(UACR)、24 h尿蛋白定量(24 hUTP)、白蛋白(ALB)、血肌酐(Scr)、肾小球滤过率(eGFR)、血清Gal-3的变化情况,并采用SPSS 26.0进行相关统计学分析。另外选取本院体检中心20例健康者作为健康对照组,观察其与纳入的DKD患者Gal-3水平的差异。**结果:**对照组和试验组的临床总有效率分别是67.65%和87.88%,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗前后差值比较,试验组FPG、2hPG、HbA1c、UACR、24hUTP、Scr、eGFR下降程度均大于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$);试验组ALB下降程度大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。试验组及对照组血清Gal-3水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),血清Gal-3与eGFR、UACR之间具有显著相关性($P<0.01$),血清Gal-3与HbA1c之间具有相关性($P<0.05$)。**结论:**糖尿病肾脏病(G3A3期)患者的血清Gal-3水平高于健康人群,且与UACR和HbA1c呈正相关,与eGFR呈负相关,可作为评估本病进展的新指标。益肾降糖饮联合常规西药治疗比单纯西医治疗糖尿病肾脏病气阴两虚证患者效果更显著,能更好地改善患者症状。

关键词 糖尿病肾脏病;益肾降糖饮;血清Gal-3;晚期糖基化终末产物

20世纪以来,糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)已经成为威胁健康的主要疾病之一。据统计,约20%~40%的DM患者发展成为糖尿病肾脏病(Diabetic Kidney Disease, DKD),而50%的DKD患者由于经济等因素缺乏有效的治疗,进展到终末期肾病(End Stage Renal Disease, ESRD)^[1]。

DKD的发病机制与代谢紊乱、氧化应激、炎症反应、自噬、血流动力学改变等因素密切相关^[2]。晚期糖基化终末产物(Agvanced glycation end products, AGEs)诱导氧化应激反应在病程进展中起到重要推动作用。

DM持续的高血糖环境会产生果糖赖氨酸、蛋白质、脂质等非酶糖基化致AGEs水平升高,进而产生慢性并发症^[3]。细胞表面存在多种AGEs受体,包括p60/AGE-R1、p90/AGE-R2和Gal-3/AGE-R3和RAGE。研究^[4]发现,AGEs升高可以反馈性上调体外培养的肾小球系膜细胞(Glomerular Mesangial Cell, GMC)的Gal-3水平。Gal-3作为AGEs受体复合物,涉及AGE的摄取和降解及细胞活化,对受损复合物有清除作用,可以活化清道夫受体对AGEs和脂蛋白的胞饮作用,从而延缓疾病进展^[5]。

中医药具有“多位点、全面性、低毒性”等优势。本研究用益肾降糖饮治疗气阴两虚型DKD(G3A3期)患者,评价其临床疗效及其对血清Gal-3的影响,探讨益肾降糖饮治疗糖尿病肾脏病(G3A3期)患者的可能机制,为益肾降糖饮治疗糖尿病肾脏病提供临床思路。

^{*}基金项目 福建省中医药科研项目(No.2021ZYLC028);国家中医药管理局第五批全国中医临床优秀人才研修项目(No.国中医药人教函[2022]1号)

▲通信作者 丘余良,男,主任医师,教授。研究方向:中西医结合诊治肾脏病基础与临床研究。E-mail:748778837@qq.com

•作者单位 1.福建中医药大学附属第二人民医院肾内科(福建福州350001);2.福建中医药大学附属人民医院肾内科(福建福州350004)

1 临床资料

1.1 一般资料 所有受试者均来自 2022 年 1 月—2023 年 12 月就诊于福建省人民医院肾病科、内分泌科门诊和住院部,依据纳排标准选择符合辨证为气阴两虚证的 DKD(G3A3 期)患者 70 例,采用随机数字表法,以 SPSS 按患者的就诊顺序生成 70 个编号,根据

SPSS 随机分组法将其分为对照组和试验组,两组各 35 例。由于血清 Gal-3 无正常参考值范围,故另外选取同期于本院体检中心健康体检的人群共 20 例作为健康对照组,检测其与纳入的 DKD 患者 Gal-3 水平的差异。治疗前试验组与对照组年龄、性别、BMI、病程无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 对照组、试验组一般资料比较 [M(P25,P75)]

项目	对照组	试验组	检验统计量	P 值
例数	35	35	-	-
性别(男/女)	23/12	24/11	-	0.799
年龄(岁)	52.00(49.00,56.00)	54.00(51.00,58.00)	$t=-1.164$	0.248
BMI(kg/m ²)	24.80(24.30,25.60)	24.80(23.70,25.80)	$t=0.682$	0.498
病程(年)	9.80(8.00,11.95)	10.34(8.00,12.97)	$t=-0.805$	0.424

1.2 西医诊断标准 2 型糖尿病诊断标准参照中华医学会糖尿病分会颁布的《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 版)》^[6]制定:①典型糖尿病症状(烦渴多饮、多尿、多食、不明原因的体重下降);②随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L;③空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L;④口服葡萄糖耐量试验后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L;⑤无典型糖尿病症状者,需改日复查。满足①加②、③任意一条即可诊断,或满足④可诊断。DKD 诊断标准依据《中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南(2019 版)》^[7]制定:①已明确的糖尿病病史,合并糖尿病视网膜病变;②尿白蛋白/肌酐比值(UACR)6 个月内连续 2 次 >30 mg/g,排除其他原因的间歇或持续性临床蛋白尿;③肾小球滤过率(eGFR) <60 mL/(min $\cdot 1.73$ m²),排除其他疾病导致的肾脏损害。在第①条的基础上,满足②、③任意一条同时排除非 DKD 即可诊断糖尿病肾脏病。慢性肾脏病分期及蛋白尿分期根据《KDIGO 慢性肾脏病评估及管理临床实践指南(2012 版)》^[8]制定:满足 eGFR 在 45~59 mL/min;UACR >300 mg/g 者可诊断(eGFR 采用 CKD-EPI 公式计算)。同时符合上述所有条件,即可诊断为糖尿病肾脏病 G3A3 期。

1.3 中医辨证标准 参照 2007 年中华中医药学会肾病分会主编的《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)》^[9]中气阴两虚证的辨证标准。

1.4 纳入标准 ①符合慢性肾脏病 G3A3 期诊断标准的患者且辨证为气阴两虚证的患者;②年龄在 18~65 岁;③签署知情同意书者。

1.5 排除标准 ①情志异常者及妊娠、哺乳期妇女;②合并严重感染、心衰、心律失常、COPD、肝衰竭、肺

瘤等严重疾病及存在其他急性并发症如酮症酸中毒者;③存在肾损性药物的应用、尿路梗阻、血容量不足等可致肾功能急性损伤的情况者;④近 2 w 出现肉眼血尿、大量蛋白尿或伴其他系统性疾病等与本病不符者;⑤近 3 个月参加过其他药物试验或服用糖皮质激素、免疫抑制剂者。

2 方法

2.1 治疗方法

2.1.1 对照组 采用常规西药基础治疗,参照中华糖尿病杂志 2019 年发布的《中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南》^[7]制定。(1)一般治疗。①营养治疗:a.推荐每天摄入约 30 kcal/kg 热量[其中体重以身高(cm)-105 作为标准],根据年龄、体重、活动量等再进行调整;b.蛋白质每日摄入量为 0.8 g \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹;c.氯化钠每日摄入量为 3.0~6.0 g。②生活方式指导:戒烟及运动;每周进行至少 150 min 的与心肺功能相匹配的运动。(2)控制血糖:首选具有肾脏获益的药物,如胰岛素;如血糖控制不佳者,可合并使用瑞格列奈等药物,控制目标为 HbA1c $\leq 8\%$,及时监测血糖,避免出现低血糖等不良事件。(3)控制血压及肾脏保护:目标血压 $<130/80$ mmHg。本研究首选贝那普利(商品名:洛汀新,批准文号:国药准字 H20000292,规格:10 mg/片)10 mg,每日 1 次,空腹口服,不耐受者可改用缬沙坦胶囊 80 mg,每日 1 次,口服。若降压未达标时,可联合钙通道阻滞剂、 β 受体阻滞剂等其他降压药。(4)调脂治疗:若以 LDL-C >1.8 mmol/L 为主,首选阿托伐他汀钙片(商品名:美达信,批准文号:国药准字

H20193143,规格:20 mg/片)20 mg,每日1次,夜间服用;若以TG>5.7 mmol/L为主,选用苯扎贝特片(批准文号:国药准字H20103776,规格:200 mg/片)200 mg,每日3次,口服。以上药物不联合使用,治疗期间注意监测肝功能。(5)避免使用有肾功能损害药物。

2.1.2 试验组 在对照组治疗基础上,加予益肾降糖饮(批准文号:闽药制字Z060106053,规格:250 mL/瓶)。服法:30 mL/次,每日3次,餐后1 h口服。

2.1.3 疗程 试验组及对照组疗程均为8 w。

2.2 安全性评价 一般体检项目,如心率、呼吸、血压、肝功能、血尿粪常规、常规心电图等检查。

2.3 观察指标

2.3.1 生化、2 hPG、HbA1c 所有受试者均空腹8 h以上,于开始治疗当日、治疗结束次日清晨7点~8点各空腹采集肘静脉血1次。其中2 hPG为治疗当日、治疗结束次日进食后2 h采血。其中HbA1c使用爱科来HA-8190/12208034检测,生化、2 hPG使用雅培全自动生化分析仪C16000检测,并根据CKD-EPI公式计算eGFR。

2.3.2 UACR 嘱所有受试者均于开始治疗当日、治疗结束次日清晨7点留取清洁中段尿。使用普门自动尿液微量白蛋白肌酐分析仪ACR-300检测。

2.3.3 24 hUTP 嘱所有受试者于开始治疗前一日、治疗结束次日清晨7点舍去晨尿,留取当日清晨7点至次日清晨7点所有尿液,搅匀,计算总量后留取10 mL尿液。使用雅培全自动尿有形成分分析仪UF-1000i检测。

2.3.4 血清Gal-3 所有受试者均空腹8 h以上,于开始治疗当日、治疗结束次日清晨7点空腹各采集肘静脉血1次,离心,分离血清,取上清液,并将标本放于-80 °C冰箱保存备用。使用瑞士Tecan(Infinite 200 Pro)多功能酶标分析仪进行Elisa分析检测。

2.4 中医证候积分 按照《中药新药临床研究指导

原则(试行)》^[10],对主症和次症按照无、轻、中、重分别计为0、2、4、6分和0、1、2、3分,并计算症状积分之和。

2.5 疗效判定标准 临床疗效判定标准参照2002年版《中药新药临床研究指导原则》^[10]及2007年版《糖尿病肾脏病诊断、辨证分型及疗效评定标准》^[9]制定。

①显效:临床症状消失;UACR降至正常或下降1/2以上,血糖、餐后2 h血糖下降1/3或恢复正常,24 h尿蛋白定量下降1/2以上。②有效:临床症状较治疗前好转;UACR、血糖、餐后2 h血糖有所下降,但不足显效标准,24 h尿蛋白定量较治疗前下降不到1/2。③无效:临床症状未改善或恶化;实验室指标无变化或升高。

2.6 统计学方法 采用SPSS 26.0对收集的数据进行统计学分析,计量资料若符合正态分布,数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,若不符合正态分布则用中位数及四分位数间距[M(P25, P75)]表示。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 作为有统计学意义。相关性分析符合正态分布采用pearson分析;不符合正态分布采用spearman分析。组内比较若符合正态分布采用配对t检验;不符合正态分布采用配对秩和检验。组间比较若符合正态分布,采用两样本参数检验;不符合正态分布采用两样本秩和检验。

3 结果

在研究过程中,试验组有1例受试者未按要求服用中药,1例受试者未及时随访,对照组有1例受试者提出退出试验,共脱落3例,实际共完成67例,其中对照组34例,试验组33例。

3.1 DKD患者与健康对照人群一般资料及血清Gal-3比较 DKD患者与健康对照人群一般资料分布上无统计学差异($P>0.05$),而血清Gal-3在DKD患者与健康对照人群中具有统计学差异($P<0.01$),提示DKD患者血清Gal-3出现升高。见表2。

表2 DKD患者与健康对照人群一般资料及Gal-3比较[M(P25, P75)]

项目	DKD患者	健康对照人群	P值
例数	67	20	-
性别(男/女)	45/22	13/7	0.857
年龄(岁)	54.00(50.00, 56.00)	52.00(41.5, 59.00)	0.568
BMI(kg/m ²)	24.84(24.08, 25.70)	24.27(23.75, 25.36)	0.852
血清Gal-3(ng/ml)	17.09(13.71, 20.59)	2.05(1.84, 2.22)	0.000

3.2 试验组与对照组临床疗效比较 试验组临床总有效率高于对照组($P<0.05$)。见表3。

表3 两组治疗前后临床总疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效(%)
对照组	34	1(2.94)	22(64.71)	11(32.35)	67.65
试验组	33	3(9.09)	26(78.79)	4(12.12)	87.88*

注:与对照组比较, $P<0.05$

3.3 治疗前后试验组、对照组各项指标比较

3.3.1 两组中医证候积分比较 两组治疗前后中医证候总积分差异均有统计学意义($P<0.01$);试验组治疗前后中医证候总积分差值与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表4。

3.3.2 两组治疗前后血糖相关指标比较 两组组内比较,治疗前、后FPG、2 hPG、HbA1c差异有统计学意义($P<0.01$);两组治疗前后差值比较,试验组治疗后FPG、2 hPG、HbA1c下降程度均大于对照组,差异有

表4 两组治疗前后中医证候积分比较 [$M(P25, P75)$]

组别	中医证候积分		
	治疗前	治疗后	治疗前后差值
对照组	20.50(15.75,22.25)	11.00(8.00,14.00)*	-7.00(-10.25,-5.75)
试验组	20.00(16.00,22.50)	8.00(6.00,9.50)*	-10.00(-14.00,-6.50)■

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗前后差值比较,■ $P<0.01$

统计学意义($P<0.01$)。见表5。

3.3.3 两组治疗前后血尿蛋白指标比较 两组治疗前、后UACR、ALB、24 hUTP比较,差异有统计学意义($P<0.01$),提示两组的治疗均能改善UACR、ALB、24 hUTP;两组治疗前后差值比较,试验组治疗后UACR及24 hUTP下降幅度大于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。试验组治疗后ALB升高幅度大于对照组($P<0.05$)。见表6。

表5 两组治疗前后血糖相关指标比较 [$M(P25, P75)$]

组别	时间	FPG(mmol/L)	2 hPG(mmol/L)	HbA1c(%)
对照组	治疗前	9.02(8.40,10.64)	13.69(12.05,14.70)	8.82(8.20,9.33)
	治疗后	7.35(6.60,8.03)*	9.81(8.88,10.54)*	8.27(7.77,8.84)*
	治疗前后差值	-1.94(-2.88,-1.02)	-3.68(-4.40,-3.18)	-0.51(-0.56,-0.40)
试验组	治疗前	9.12(8.22,10.45)	13.64(12.55,15.80)	8.74(7.81,9.48)
	治疗后	6.25(5.78,7.51)*	8.94(8.18,9.75)*	7.82(6.96,8.59)*
	治疗前后差值	-3.11(-3.94,-1.89)■	-5.13(-6.55,-4.08)■	-0.90(-0.99,-0.80)■

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗前后差值比较,■ $P<0.01$

表6 两组治疗前后血尿蛋白指标比较 [$M(P25, P75)$]

组别	时间	ALB(g/L)	UACR(mg/g)	24 hUTP(g/24 h)
对照组	治疗前	34.20(33.5,36.15)	495.75(395.35,565.15)	0.83(.64,0.98)
	治疗后	37.50(36.4,38.68)*	392.34(346.06,488.16)*	0.68(.57,0.86)*
	治疗前后差值	3.30(1.58,4.10)	-77.17(-108.63,-46.57)	-0.11(-0.16,0.07)
试验组	治疗前	35.30(37.20,41.35)	475.99(392.41,536.87)	0.82(.68,0.90)
	治疗后	39.60(33.50,36.15)*	363.33(266.94,387.03)*	0.58(.44,0.69)*
	治疗前后差值	4.10(2.70,5.95)□	-129.04(-159.73,-88.38)■	-0.24(-0.32,-0.13)■

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗前后差值比较,■ $P<0.01$,□ $P<0.05$

3.3.4 两组治疗前后Scr、eGFR指标比较 对照组治疗前、后Scr、eGFR无统计学差异($P>0.05$);试验组治疗前、后Scr、eGFR差异有统计学意义($P<0.01$);两组间治疗前后差值比较,试验组治疗后eGFR、Scr改善程度大于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表7。

3.3.5 两组治疗前后血清Gal-3比较 对照组治疗

前、后血清Gal-3无统计学差异($P>0.05$);试验组治疗后血清Gal-3显著下降($P<0.01$);两组组间差值比较,试验组治疗后血清Gal-3下降程度大于对照组治疗后,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表8。

3.4 血清Gal-3与eGFR、UACR相关性分析 血清Gal-3与eGFR、UACR具有显著相关性($P<0.01$),与HbA1c具有相关性($P<0.05$),血清Gal-3与eGFR呈负

表 7 两组治疗前后 Scr、eGFR 指标比较 [M(P25, P75)]

组别	时间	Scr(mmol/L)	eGFR(mL/min ^{1.73m²})
对照组	治疗前	137.80(129.10, 145.60)	46.65(40.61, 53.49)
	治疗后	135.80(132.20, 147.36)	47.12(39.17, 52.38)
	治疗前后差值	2.35(-1.13, 4.60)	-0.95(-1.69, 0.45)
试验组	治疗前	133.70(129.25, 141.30)	48.39(44.53, 52.49)
	治疗后	130.40(123.60, 136.85) [◆]	49.69(45.57, 54.59) [◆]
	治疗前后差值	-4.40(-7.90, -3.30) [■]	2.01(1.33, 3.15) [■]

注:与本组治疗前比较, [◆]P<0.01;与对照组治疗前后差值比较, [■]P<0.01

表 8 两组治疗前后 Gal-3 比较 [M(P25, P75)]

组别	血清 Gal-3(ng/ml)		
	治疗前	治疗后	治疗前后差值
对照组	17.36(13.58, 21.12)	17.76(13.98, 21.20)	0.53(-0.80, 1.41)
试验组	16.61(13.57, 20.39)	15.20(12.24, 18.06) [◆]	-1.99(-2.52, -1.32) [■]

注:与本组治疗前比较, [◆]P<0.01;与对照组治疗前后差值比较, [■]P<0.01

相关,与UACR、HbA1c呈正相关。见表9。

表 9 血清 Gal-3 与 Scr、eGFR、UACR 的相关性分析

变量	P 值	r(相关系数)
eGFR	<0.01	-0.753
UACR	<0.01	0.670
HbA1c	0.030	0.265

4 讨论

古代医家根据糖尿病肾脏病的临床表现,将其归为“尿浊”“水肿”“虚劳”等范畴。南征教授^[11]在对大量文献研究的基础上提出本病病名为“消渴肾病”,同时认为其属于“消渴”“水肿”“尿浊”等范畴。《糖尿病肾病病证结合诊疗指南》^[12]将消渴肾病分为三期七候,早期以肝肾阴虚、脾肾气虚为主,治宜滋补肝肾、健脾固肾;中期以气阴两虚、脾肾阳虚为主,治宜益气养阴清热、健脾温肾利水;晚期以阴阳两虚、肾阳衰微、浊毒瘀阻为主,治宜滋阴补阳固肾、温补命门、通腑泄浊。总结而言,消渴肾病的病机是一个动态变化的过程,但其主要是以脾肾亏虚为本,湿浊痰瘀为标,而气阴两虚是关键。

DKD的发病机制目前暂无明确定论,近年来的研

究认为,其主要与遗传变异、糖代谢紊乱导致肾脏负荷加重,肾脏血流动力学改变引起肾小球高灌注、高滤过、高跨膜压,进而导致尿蛋白生成、炎症反应与氧化应激反应、自噬等多种因素的相互作用有关。以上多种因素相互作用对肾小球足细胞和内皮细胞产生损伤,导致系膜基质增宽、GBM增厚,造成肾小球纤维化,表现为大量蛋白尿和eGFR下降。其中,AGEs诱导的DKD肾脏损伤是当前的一大研究热点。

益肾降糖饮为福建中医药大学附属人民医院院内制剂,由阮诗玮教授根据多年行医经验总结而来。本方由玄参、生地黄、当归、制首乌、黄芪、赤芍、苍术、肉苁蓉、太子参、山药、僵蚕、黄芩、马齿苋及鲜石仙桃14味中药组成。阮诗玮教授认为糖尿病肾脏病多属气阴两虚,常兼有痰湿、血瘀。方中玄参、制首乌、当归、生地四药有滋阴养血之功;黄芪、太子参、山药益气生津、补肾健脾;肉苁蓉取“阳中求阴”之意,在温补肾阳的同时又可化生阴血;再以赤芍、当归活血养血;苍术健脾祛湿;僵蚕祛风化痰;鲜石仙桃养阴生津;黄芩、马齿苋清热。全方共奏滋阴养血、益肾通络之效。目前已有多项研究^[13-16]证明,益肾降糖饮具有降低尿蛋白、控制血糖、延缓肾脏纤维化、改善体内脂肪代谢及微炎症状态等作用,可有效延缓DKD的进展。

本次研究结果显示,DKD患者血清Gal-3水平显著高于健康对照人群(P<0.01),提示DKD患者Gal-3水平出现明显升高。且本次研究发现血清Gal-3与eGFR呈显著负相关(P<0.01),与UACR呈显著正相关(P<0.01),与HbA1c呈正相关(P<0.05),提示血清Gal-3不仅反映了DKD患者蛋白尿严重程度、血糖控制情况,还与肾功能进程有着密切的关系。因此,血清Gal-3可能可以作为DKD病情进展的生物标志物。

DKD患者血清Gal-3的表达水平上调可能机制为:在DKD患者持续高血糖环境影响下,体内还原糖及氨基酸产生Amadori产物,发生脱水、氧化等反应后生成的化合物与蛋白质反应,聚集生成AGEs,机体启动应激反应,刺激体内Gal-3受体表达上调,促进AGEs的清除及干扰AGE-RAGE受体结合抑制氧化应激反应,起到延缓DKD进展的作用。

糖调节受损多与阴虚燥热有关,而水谷依赖脾气运化将其转化为气血精微散布至全身脏腑、骨骼及肌肉,否则壅滞不通发为脾瘕,多以“正虚、气虚”为主,“阴虚为辅”,基本证候为阴虚燥热,治疗多以“滋阴、清热”为主^[17]。益肾降糖饮中玄参及生地具有清热凉血、滋阴降火之功,山药、苍术健脾,黄芩、马齿苋清

热,共奏健脾、清热滋阴之功,扶正祛邪,调节脏腑功能。而从现代药理学角度来说,玄参提取物能够提高外周组织细胞对胰岛素的敏感性,进而保护胰岛 β 细胞^[18];生地黄中梓醇可以改善胰岛素抵抗^[19];黄芪提取物中含有 α -糖苷酶抑制剂成分,可以抑制碳水化合物的吸收,同时能够下调 TNG- α 的表达来改善胰岛素抵抗^[20]。

蛋白尿多属精气、精微物质等范畴。精微物质下漏与脏腑功能失调相关,其与脾、肾有密不可分的关系。益肾降糖饮中黄芪、太子参、山药益气生津、补肾健脾,肉苁蓉补肾阳、益精血,有“阴中求阳”之功,上述药物共奏补脾固肾之功,使阴阳各得其平,先后天有所养,脏腑功能得调,故使精微物质下泄减少。从现代药理学方面来说,黄芪可以抑制系膜细胞的增殖,促进 GBM 的修复,修复肾小球足细胞裂孔隔膜功能和稳定电荷屏障,保护足细胞及粘附功能,减少蛋白漏出^[21];黄芩提取物可以改善足突融合情况,修复足细胞损伤,维持肾小球电荷滤过屏障,改善蛋白尿^[22]。

在本次研究中,益肾降糖饮能够有效减轻高糖环境,减轻 AGEs 堆积,下调 DKD 患者中血清 Gal-3 表达,在一定程度上可保护肾功能。本研究中血清 Gal-3 的降低可能是患者肾功能稳定、高糖环境的改善及其他因素共同导致的结果,AGEs 的堆积减少,导致血清 Gal-3 的反馈上调下降。在其机制方面,AGEs 被证明能诱导糖尿病环境中培养的内皮细胞和肾组织中 Gal-3 的表达。因此, Gal-3 可能作为 AGEs 受体在 DKD 中起到保护作用,其可能与干扰 RAGE 信号和/或 AGE 信号的转导有关,或上调清道夫受体加强 AGEs 的清除。

5 小结

综上,益肾降糖饮能够调节血糖、抑制炎症反应、抗氧化应激、保护肾功能。益肾降糖饮联合常规西药在缓解气阴两虚型 DKD(G3A3 期)患者的症状、减少蛋白尿、保护肾功能方面具有一定的优势,其可能存在独立的能够抑制 AGEs 结合 RAGE,减少 AGEs 堆积,或加强 AGEs 与 Gal-3 等清除受体的结合,从而改善肾功能的作用,而其具体机制需要进一步行动物实验来进行明确。

参考文献

[1]施雯,张晓良.糖尿病肾脏疾病治疗现状及进展[J].肾脏病与透析

肾移植杂志,2020,29(4):375-380.

[2]马玉杰,李灿.糖尿病肾病发病机制的研究进展[J].中西医结合心血管病电子杂志,2020,8(31):77-81.

[3]农伟虎,许惠琴.糖基化终末产物与糖尿病肾病产生机制的研究进展[J].南京中医药大学学报,2012,28(2):195-197.

[4]马娟娟,孙子林,金晖,等.糖基化终产物对人肾小球系膜细胞半乳糖凝集素-3 基因表达的影响[J].东南大学学报(医学版),2006,28(3):174-177.

[5]侯志强,蒋玲.Galectin-3 与糖尿病肾病[J].国外医学(内分泌学分册),2005,25(2):129-131.

[6]中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J].中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409.

[7]中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组,李启富.中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J].中华糖尿病杂志,2019,11(1):15-28.

[8] DISEASEKIDNEY: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD WORK GROUP.Kdigo 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J].Kidney Int,2013,Suppl:1-150.

[9]杨蕊芝,刘旭生.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.

[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,2002:172,174-175.

[11]何泽.名老中医南征教授治疗消渴病学术思想及临证经验[J].光明中医,2016,31(3):331-334.

[12]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,2021,62(2):1-8.

[13]洪江淮,王宝萍.益肾降糖饮治疗糖尿病肾脏病临床效果及对 IL-18 的影响[J].中外医学研究,2020,18(28):42-45.

[14]叶彬华,张政,阮诗玮.益肾降糖饮治疗早期糖尿病肾病及对胱抑素 C 影响的临床研究[J].中医药通报,2010,9(2):43-46.

[15]叶彬华,钟素娅,张政,等.益肾降糖饮治疗糖尿病肾病 III 期气阴两虚夹瘀疗效及舌象观察 30 例[J].中国中医药现代远程教育,2014,12(5):45-47.

[16]叶彬华,林莉,阮诗玮,等.益肾降糖饮对早期糖尿病肾病气阴两虚证患者尿单核细胞趋化蛋白-1、血 C 反应蛋白的影响[J].河北中医,2017,39(7):985-991.

[17]叶敏,孙大志,魏品康.中医药治疗糖调节受损的研究进展[J].中医杂志,2009,50(S1):253-254.

[18]张宁,李自辉,于卉,等.玄参及其各组分的降血糖作用[J].中药药理与临床,2016,32(5):55-60.

[19]倪青,逢冰,史丽伟.单纯中药调节血糖的理论依据和临床应用证据[J].北京中医药,2018,37(8):746-751.

[20]吴英萍,张永杰,杨文奎.黄芪多糖联用胰岛素对糖尿病大鼠胰岛素抵抗的作用机制研究[J].中国临床药理学杂志,2020,36(13):1830-1832.

[21]段贤春,方朝晖,姚先梅,等.中药黄芪治疗糖尿病及糖尿病肾病研究进展[J].安徽医药,2013,17(9):1592-1594.

[22]苏宁,赵平,余燕玲,等.黄芩苷对糖尿病肾病大鼠足细胞损伤的修复作用研究[J].中医学报,2011,26(7):803-805.

(收稿日期:2024-10-25)

(本文编辑:黄明愉)