【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2022. 12. 006

论著 · 临床

# 真武汤合苓桂术甘汤联合达格列净治疗脾肾阳虚型糖尿病肾病患者的疗效及对血糖控制、炎性因子和细胞免疫的影响

陈雨露, 宋道飞, 张静, 陈丹, 陈伟

基金项目: 湖北省卫生健康委卫生健康科研项目(WJ2021M200)
作者单位: 430000　武汉, 湖北省中西医结合医院内分泌科
通信作者: 宋道飞, E-mail: 87199373@ qq. com

【摘　要】 **目的**　探讨真武汤合苓桂术甘汤联合达格列净对脾肾阳虚型糖尿病肾病(DN)患者的疗效及血糖控制、炎性因子和细胞免疫的影响。**方法**　选取 2020 年 3 月—2022 年 3 月湖北省中西医结合医院内分泌科收治的脾肾阳虚型 DN 患者 102 例, 按照随机数字表法分为对照组和观察组, 各 51 例。2 组均给予常规治疗, 对照组另予达格列净治疗, 观察组在对照组基础上联合真武汤合苓桂术甘汤治疗, 治疗 8 周后比较 2 组临床疗效、血糖控制[空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)、糖化血红蛋白($HbA_{1c}$)]、肾功能[血肌酐(SCr)、尿微量白蛋白排泄率(UAER)、肾小球滤过率(eGFR)]、炎性因子[肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-6(IL-6)、IL-1β]、细胞免疫($CD8^+$、$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+$/$CD8^+$)水平。**结果**　102 例患者中退出 13 例, 共 89 例患者顺利完成治疗, 其中对照组 44 例, 观察组 45 例。治疗 8 周后, 观察组总有效率高于对照组(93.33% vs. 75.00%, $\chi^2$ = 5.641, $P$ = 0.018)。治疗 8 周后, 观察组 FPG、2 hPG、$HbA_{1c}$ 低于对照组($t$ = 7.143、4.699、4.924, $P$ 均 < 0.001); BUN、SCr、UAER 低于对照组, eGFR 高于对照组($t$ = 4.735、7.244、3.519、5.460, $P$ 均 < 0.001); TNF-α、IL-6、IL-1β 低于对照组($t$ = 6.496、4.732、3.379, $P$ 均 < 0.001); $CD8^+$ 低于对照组, $CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+$/$CD8^+$ 高于对照组($t$ = 5.781、11.331、5.030、6.228, $P$ 均 < 0.001)。2 组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P$ > 0.05)。**结论**　真武汤合苓桂术甘汤联合达格列净治疗脾肾阳虚型 DN 患者可更有效地改善免疫功能, 降低炎性反应水平, 血糖控制和肾功能改善效果更显著。

【关键词】 糖尿病肾病, 脾肾阳虚型; 真武汤; 苓桂术甘汤; 达格列净; 炎性因子; 细胞免疫; 血糖控制
【中图分类号】 R587.1　　【文献标识码】 A

**Effect of *Zhenwu* Decoction and *Lingguizhugan* Decoction combining dagelin in the treatment of diabetes nephropathy with Spleen and Kidney Yang Deficiency and influence on blood glucose control, inflammatory factors and cellular immunity**

*Chen Yulu, Song Daofei, Zhang Jing, Chen Dan, Chen Wei. Department of Endocrinology, Hubei Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hubei Province, Wuhan* 430000, *China*
*Corresponding author: Song Daofei, E-mail:* 87199373@ *qq. com*
*Funding program: Health Research Project of Hubei Provincial Health Commission* (*WJ*2021*M*200)

【**Abstract**】 **Objective**　To explore the effect of *Zhenwu* Decoction and *Lingguizhugan* Decoction combining Dagelin on the treatment of diabetes nephropathy (DN) patients with spleen Kidney Yang Deficiency and the influence of blood glucose control, inflammatory factors and cellular immunity. **Methods**　From March 2020 to March 2022, 102 patients with DN of spleen kidney yang deficiency type were selected from the Endocrinology Department of Hubei Integrated Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine. According to the method of random number table, they were divided into control group and observation group, with 51 cases each. Both groups were given routine treatment, and the control group was given daggliptin treatment, while the observation group was treated with *Zhenwu* Decoction and *Lingguizhugan* Decoction on the basis of the control group. After 8 weeks of treatment, the clinical efficacy, blood glucose control [fasting blood glucose (FPG), 2h postprandial blood glucose (2hPG), glycosylated hemoglobin ($HbA_{1c}$)], renal function [blood creatinine (SCR), urinary microalbumin excretion rate (UAER), glomerular filtration rate (eGFR)], and inflammatory factors [tumor necrosis factor-**α** (TNF-**α**), Interleukin-6 (IL-6), IL-1**β**], The level of cellular immunity ($CD8^+$, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+$/$CD8^+$).

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

**Results** Out of 102 patients, 3 patients withdrew and 99 patients successfully completed the treatment, including 44 patients in the control group and 45 patients in the observation group. The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group (93.33% vs.75.00%, $\chi^2 = 5.641$, $P = 0.018$). After 8 weeks of treatment, FPG, 2 hPG, HbA1c in the observation group were lower than those in the control group ($t = 7.143, 4.699, 4.924$, $P < 0.001$). BUN, SCR, UAER were lower than those in the control group, and eGFR was higher than those in the control group ($t = 4.735, 7.244, 3.519, 5.460$, $P < 0.001$). TNF-α, IL-6, IL-1β were lower than that in the control group ($t = 6.496, 4.732, 3.379$, $P < 0.001$). $CD8^+$ was lower than that in the control group, and $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ were higher than that in the control group ($t = 5.781, 11.331, 5.030, 6.228$, $P < 0.001$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** *Zhenwu* Decoction and *Lingguizhugan* Decoction combining Dagelin can more effectively improve immune function, reduce inflammatory reaction level, and improve blood glucose control and renal function in patients with spleen kidney yang deficiency type DN.

【**Key words**】 Diabetic nephropathy, Spleen and Kidney Yang Deficiency; *Zhenwu* Decoction; *Lingguizhugan* Decoction; Dapagliflozin; Inflammatory factors; Cellular immunity; Blood glucose control

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病患者最常见和最严重的并发症之一,与糖尿病患者病死率增加有关,我国过去 10 年间 DN 发病率不断增加,估计患病人数达 2 430 万[1]。达格列净属于钠—葡萄糖共转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂,主要通过抑制肾脏对葡萄糖的重吸收,促使葡萄糖从尿液排出而降低血糖,除降糖作用外,达格列净还具有减轻足细胞损伤和肾脏保护作用[2],但是单纯控制血糖并不能完全控制 DN 向终末期肾病进展。中医认为 DN 属于"水肿""尿浊""关格"等范畴,往往与脾肾亏虚有关,本病本虚标实,本虚为脾肾阳虚,标实为气滞血瘀、痰湿、浊毒等[3],治疗应给予补肾健脾、温阳利水、活血化瘀之法。真武汤是中医祛湿方剂,具有渗水除湿,温阳补肾的功效,主治阳虚水泛证,治疗慢性肾病综合征有助于改善肾功能和预防疾病复发[4]。苓桂术甘汤具有温阳化饮、利水消肿的作用,主要治疗脾阳虚弱导致的各种痰饮证,在心力衰竭、慢性肾病治疗方面有广泛的应用[5]。本研究拟联合真武汤合苓桂术甘汤、达格列净治疗脾肾阳虚型 DN,探讨其治疗疗效及对血糖控制、炎性因子和细胞免疫的影响,报道如下。

## 1　资料与方法

1.1　临床资料　选择 2020 年 3 月—2022 年 3 月湖北省中西医结合医院内分泌科收治的脾肾阳虚型 DN 患者 102 例,按照随机数字表法分为对照组和观察组,各 51 例。2 组性别、年龄、2 型糖尿病病程、DN 病程、糖化血红蛋白($HbA_{1c}$)等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会批准(200121),患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2　诊断标准　(1)西医诊断标准:参考"中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)"[6]中 DN 诊断标准:尿微量白蛋白排泄率(UAER)增高(3 ~ 6 个月重复检查,3 次检查中 2 次 > 30 mg/g)或估算的肾小球滤过率(eGFR)下降( < 90 ml · $min^{-1}$ · 1.73$m^{-2}$),需排除感染、发热、运动等因素引起的 UAER 增高及其他因素导致的慢性肾脏疾病。(2)中医诊断标准:参考《糖尿病中医防治指南》[7] DN 脾肾阳虚证中医辨证分型标准:小便频数或尿浊、神疲畏寒、肢体浮肿、腰膝酸冷、脘腹胀满、面色苍白、五更泄泻、舌淡体胖有齿痕、脉沉迟无力。

1.3　病例选择标准　(1)纳入标准:①符合 DN 中西医诊断标准;②入组前未接受达格列净及真武汤合苓桂术甘汤治疗。(2)排除标准:①慢性肾脏病分期(CKD)4 ~ 5 期,需要透析或接受肾脏移植治疗患者;②原发性肾病、1 型糖尿病;③严重心、肝、肺功能障碍;④对本研究药物过敏者;⑤合并恶性肿瘤、自身免疫疾病、感染性疾病。(3)剔除标准:①治疗期间出现严重不良反应停止用药者;②擅自停药或更改药物剂

**表 1**　对照组与观察组 DN 患者一般资料比较

**Tab. 1**　Comparison of general data of DN patients in the control group and the observation group

| 组　别 | 例数 | 男[例(%)] | 年龄($\bar{x} \pm s$,岁) | 2 型糖尿病病程($\bar{x} \pm s$,年) | DN 病程($\bar{x} \pm s$,年) | $HbA_{1c}$($\bar{x} \pm s$,%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 51 | 33(64.71) | 59.35 ± 5.12 | 8.02 ± 2.15 | 5.12 ± 1.39 | 8.97 ± 1.24 |
| 观察组 | 51 | 35(68.63) | 60.05 ± 5.73 | 7.71 ± 2.03 | 5.29 ± 1.43 | 9.05 ± 1.37 |
| $t/\chi^2$ 值 | | 0.177 | 0.651 | 0.749 | 0.609 | 0.309 |
| $P$ 值 | | 0.687 | 0.517 | 0.456 | 0.544 | 0.758 |

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

量者,同时参与其他项目组研究,自动退出本研究者。

1.4　治疗方法　2 组均予以常规治疗并指导低盐、低脂、低糖、优质低蛋白饮食,合并高血压、高血脂患者配合降压、调脂治疗,嘱适量运动。对照组:采用达格列净(阿斯利康制药有限公司)5 mg 口服,每天 1 次。观察组:在对照组基础上联合给予真武汤合苓桂术甘汤治疗,真武汤合苓桂术甘汤组方:茯苓 9 g,白芍 9 g,炮附子 9 g,生姜 9 g,白术 9 g,甘草 6 g,桂枝 6 g,补骨脂 10 g。气虚型加党参 15 g,黄芪 30 g;水肿严重者加泽泻、猪苓各 10 g,瘀血者加当归、红花各 10 g。上述中药均来自医院中药房,并由中药房统一代煎,每日一剂 400 ml 分装 2 袋,早晚 2 次温服。2 组均治疗 8 周。

1.5　观测指标与方法

1.5.1　血糖指标检测:分别于治疗前、治疗 8 周后采集肘静脉血 3 ml 注入干燥试管,待血液凝固后取上层液离心分离血清,采用 I2000 全自动化学发光免疫分析仪(美国雅培公司)检测空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)水平,免疫透射比浊法检测 $HbA_{1c}$水平。

1.5.2　肾功能检测:治疗前、治疗 8 周后收集患者 24 h尿液,并取血清样本,采用 C8000 全自动生化仪(美国雅培公司)检测血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、UAER,根据改良 MDRD 公式计算 eGFR。

1.5.3　血清炎性因子检测:取治疗前、治疗 8 周后患者血清样本,采用 Varioskan LUX 多功能酶标仪(美国赛默飞公司)运用酶联免疫吸附试验检测血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-6(IL-6)、IL-1β 水平,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。

1.5.4　细胞免疫指标检测:治疗前、治疗 8 周后采集患者外周静脉血 2 ml 注入含肝素抗凝试管,分别注入 3 支流式管(每管 100 μl),分别加入 CD3-PE/CD4-FITC、CD3-PE/CD8-FITC、CD3-PE/CD56-FITC/ CD16-APC 抗体(美国赛默飞公司),经避光孵育,红细胞裂解液去除红细胞、洗涤、重悬,CytoFLEX 型流式细胞仪(美国贝克曼库尔特公司)检测 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$ T 细胞占比,计算 $CD4^+/CD8^+$ 比值。

1.5.5　不良反应:观察并记录 2 组用药期间尿路感染、低血压、头晕、恶心呕吐等不良反应发生情况。

1.6　疗效评价标准　参照"糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)"[8]。显效:$HbA_{1c}$恢复正常或下降 1/3,肾功能恢复正常,中医证候减分率≥70%;有效:$HbA_{1c}$下降不足 1/3,24 h 尿蛋白定量下降 <1/2,肾功能指标正常,中医证候减分率 30% ~ 69%;无效: $HbA_{1c}$和 24 h 尿蛋白定量无变化或加重,中医证候减分率 <30%。中医证候减分率 =(治疗前评分 - 治疗后评分)/治疗前评分 × 100%,总有效率 =(有效 + 显效)/总例数 × 100%。

1.7　统计学方法　所有数据使用 SPSS 25.00 软件进行统计分析。符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验,等级资料的比较采用秩和检验。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2　结　果

2.1　2 组临床疗效比较　102 例患者中 13 例退出,余 89 例顺利完成治疗,其中对照组 44 例、观察组 45 例。治疗 8 周后,观察组总有效率高于对照组($P < 0.05$),见表 2。

**表 2**　2 组 DN 患者临床疗效比较　[例(%)]

**Tab. 2**　Comparison of clinical efficacy of two groups of DN patients

| 组　别 | 例数 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率(%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 44 | 12(27.27) | 21(47.72) | 11(25.00) | 75.00 |
| 观察组 | 45 | 24(53.33) | 18(40.00) | 3( 6.67) | 93.33 |
| $U/\chi^2$ 值 | | | $U = 8.792$ | | $\chi^2 = 5.641$ |
| $P$ 值 | | | 0.012 | | 0.018 |

2.2　2 组治疗前后血糖控制比较　治疗 8 周后 2 组 FPG、2 hPG、$HbA_{1c}$均较治疗前降低($P < 0.01$),且观察组 FPG、2 hPG、$HbA_{1c}$低于对照组($P < 0.01$),见表 3。

**表 3**　2 组 DN 患者治疗前后血糖控制水平比较　($\bar{x} \pm s$)

**Tab. 3**　Comparison of blood glucose control levels of two groups of DN patients before and after treatment

| 组　别 | 时间 | FPG(mmol/L) | 2 hPG(mmol/L) | $HbA_{1c}$(%) |
|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 治疗前 | 10.24 ± 2.16 | 13.36 ± 4.13 | 8.97 ± 1.24 |
| ($n$ = 44) | 治疗后 | 8.16 ± 2.03 | 10.63 ± 3.12 | 6.98 ± 2.06 |
| 观察组 | 治疗前 | 10.51 ± 2.38 | 13.42 ± 3.59 | 9.05 ± 1.37 |
| ($n$ = 45) | 治疗后 | 5.32 ± 1.73 | 8.03 ± 2.01 | 5.01 ± 1.72 |
| $t/P$ 对照组内值 | | 4.655/ <0.001 | 3.499/ 0.001 | 5.490/ <0.001 |
| $t/P$ 观察组内值 | | 11.833/ <0.001 | 8.788/ <0.001 | 12.325/ <0.001 |
| $t/P$ 治疗后组间值 | | 7.143/ <0.001 | 4.699/ <0.001 | 4.924/ <0.001 |

2.3　2 组治疗前后肾功能比较　治疗 8 周后 2 组 BUN、SCr、UAER 均较治疗前降低($P < 0.01$),eGFR 较治疗前升高($P < 0.05$),且观察组 BUN、SCr、UAER 低于对照组($P < 0.01$),eGFR 高于对照组($P < 0.01$),见表 4。

2.4　2 组治疗前后血清炎性因子比较　治疗 8 周后 2 组血清 TNF-α、IL-6、IL-1β 水平均较治疗前降低($P < 0.01$),且观察组血清 TNF-α、IL-6、IL-1β 水平低于对照组($P < 0.01$),见表 5。

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

**表 5**　2 组 DN 患者治疗前后血清炎性因子水平比较　($\bar{x} \pm s$)

**Tab. 5**　Comparison of serum inflammatory factor levels in two groups of DN patients before and after treatment

| 组　别 | 时间 | TNF-α(μg/L) | IL-6(ng/L) | IL-1β(ng/L) |
|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 治疗前 | 9.17 ± 2.31 | 95.52 ± 29.73 | 87.49 ± 16.39 |
| ($n$ = 44) | 治疗后 | 6.25 ± 2.01 | 72.35 ± 19.02 | 42.69 ± 11.74 |
| 观察组 | 治疗前 | 9.35 ± 2.05 | 96.08 ± 28.02 | 88.05 ± 15.47 |
| ($n$ = 45) | 治疗后 | 4.18 ± 0.72 | 56.25 ± 12.48 | 35.15 ± 9.18 |
| $t/P$ 对照组内值 | | 6.326/ < 0.001 | 4.355/ < 0.001 | 14.740/ < 0.001 |
| $t/P$ 观察组内值 | | 15.962/ < 0.001 | 8.711/ < 0.001 | 19.727/ < 0.001 |
| $t/P$ 治疗后组间值 | | 6.496/ < 0.001 | 4.732/ < 0.001 | 3.379/ 0.001 |

2.5　2 组治疗前后细胞免疫指标比较　治疗 8 周后 2 组 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$ 水平较治疗前升高($P < 0.01$),$CD8^+$ 水平较治疗前降低,且观察组 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$ 水平高于对照组($P < 0.01$),$CD8^+$ 水平低于对照组($P < 0.01$),见表 6。

2.6　2 组不良反应比较　2 组均未出现严重不良反应、肝功能损害,对照组出现尿路感染 1 例,观察组头晕 1 例,恶心呕吐 1 例,2 组不良反应发生率比较差异无统计学意义(2.27% vs. 4.44%,$\chi^2 = 0.322$,$P > 0.05$)。

## 3　讨　论

DN 是引起终末期肾病的主要原因,慢性高血糖、高血压、肥胖、吸烟、种族、男性、高血脂、年龄和遗传因素是 DN 发展的主要危险因素,DN 发病机制非常复杂,涉及氧化应激、炎性反应、肾素—血管紧张素—醛固酮系统激活、血流动力学异常、代谢紊乱等[9]。目前临床对 DN 的治疗仍以血糖和血压控制为主,目的在于防止 DN 进展和减轻白蛋白尿,由于 DN 患者往往年龄较大、糖尿病病程较长、合并症较多、药物选择范围有限,需考虑肾脏疾病对药物代谢的影响,二代磺脲类药物如格列吡嗪和格列齐特,在肾功能不全患者中虽无明显禁忌证,但是对伴肾小球滤过率明显下降的 DN 患者并不适用,二肽基肽酶 4 抑制剂需要根据 eGFR 下调剂量[10]。

达格列净属于一种高效和可逆的 SGLT2 抑制剂,口服后吸收迅速,通常在 2 h 内达到血浆峰浓度,生物利用度达 78%,研究显示,达格列净单独或与其他降糖药物联合应用,均可有效地控制血糖并降低体质量和血压,并能降低心血管疾病风险[11]。达格列净可用于 CKD3 期(eGFR 在 30 ~ 60 $ml \cdot min^{-1} \cdot 1.73\ m^{-2}$)的糖尿病肾病患者,对血糖控制无明显影响,患者耐受性好,并可降低肾脏和心血管不良事件[12-13]。本研究中对照组患者采用达格列净治疗后 BUN、SCr、UAER 均较治疗前降低,eGFR 较治疗前升高,表明达格列净不仅可有效降糖,还具有肾功能保护作用,对预防 DN 进展可能有积极的作用。一项随机、双盲、交叉试验显示,2 型糖尿病患者接受达格列净治疗 6 周后 eGFR 出现明显下降[14],达格列净可能通过阻断近端肾小管 SGLT-2 表达增加对葡萄糖的重吸收,降低血糖并促使

**表 4**　2 组 DN 患者治疗前后肾功能水平比较　($\bar{x} \pm s$)

**Tab. 4**　Comparison of renal function levels of two groups of DN patients before and after treatment

| 组　别 | 时间 | BUN(mmol/L) | SCr(μmol/L) | UAER(μg/min) | eGFR($ml \cdot min^{-1} \cdot 1.73\ m^{-2}$) |
|---|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 治疗前 | 24.65 ± 5.95 | 266.35 ± 25.49 | 265.15 ± 55.49 | 60.32 ± 19.42 |
| ($n$ = 44) | 治疗后 | 19.35 ± 3.65 | 235.15 ± 23.15 | 226.34 ± 28.16 | 72.01 ± 12.47 |
| 观察组 | 治疗前 | 24.12 ± 5.33 | 264.78 ± 24.68 | 264.85 ± 52.74 | 60.59 ± 18.11 |
| ($n$ = 45) | 治疗后 | 15.11 ± 4.74 | 201.41 ± 20.69 | 204.13 ± 31.33 | 85.32 ± 10.46 |
| $t/P$ 对照组内值 | | 8.379/ < 0.001 | 13.052/ < 0.001 | 6.566/ < 0.001 | 3.360/ 0.001 |
| $t/P$ 观察组内值 | | 5.093/ < 0.001 | 6.078/ < 0.001 | 4.184/ < 0.001 | 7.932/ < 0.001 |
| $t/P$ 治疗后组间值 | | 4.735/ < 0.001 | 7.244/ < 0.001 | 3.519/ 0.001 | 5.460/ < 0.001 |

**表 6**　2 组 DN 患者治疗前后细胞免疫水平比较　($\bar{x} \pm s$)

**Tab. 6**　Comparison of cellular immune level of two groups of DN patients before and after treatment

| 组　别 | 时间 | $CD3^+$(%) | $CD4^+$(%) | $CD8^+$(%) | $CD4^+/CD8^+$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 治疗前 | 65.09 ± 3.81 | 22.11 ± 1.68 | 25.64 ± 2.19 | 0.86 ± 0.29 |
| ($n$ = 44) | 治疗后 | 69.21 ± 3.73 | 24.46 ± 2.06 | 23.08 ± 2.07 | 1.06 ± 0.21 |
| 观察组 | 治疗前 | 65.12 ± 3.12 | 22.15 ± 1.17 | 25.12 ± 2.63 | 0.88 ± 0.20 |
| ($n$ = 45) | 治疗后 | 78.05 ± 3.63 | 27.63 ± 3.65 | 20.58 ± 2.01 | 1.34 ± 0.24 |
| $t/P$ 对照组内值 | | 5.126/ < 0.001 | 5.864/ < 0.001 | 5.635/ < 0.001 | 3.705/ < 0.001 |
| $t/P$ 观察组内值 | | 18.121/ < 0.001 | 9.591/ < 0.001 | 9.201/ < 0.001 | 9.877/ < 0.001 |
| $t/P$ 治疗后组间值 | | 11.331/ < 0.001 | 5.030/ < 0.001 | 5.781/ < 0.001 | 5.852/ < 0.001 |

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

钠的重吸收,从而降低肾小球滤过率和减少白蛋白尿,发挥肾脏保护作用[11]。

控制血糖只能减缓疾病的发展速度,而不能阻止或逆转 DN 进展。中医对 DN 有独特的认识和治疗优势,《圣济总录·消渴门》记载"消渴病久,肾气受伤,肾主水,肾气虚衰,气化失常,开阖不利,能为水肿",该病发病的部位主要以脾肾为主,因脾肾亏虚导致,肾为先天之本,脾为后天之本,脾主运化,依赖命火温煦,肾主藏精,需脾精濡养补充,糖尿病患者喜食肥腻厚甘,损伤脾胃,脾精不足不能荣养肾脏,导致脾肾两虚,脾阳虚湿难运化,肾阳虚水不化气,致水湿内停,小便不利,水湿泛溢于四肢,肢体沉重浮肿。《金匮要略》记载"病痰饮者,当以温药和之""夫短气有微饮,当从小便去之",故治疗脾肾阳虚型 DN 应温阳化饮、健脾祛湿利水。真武汤、苓桂术甘汤均是经典的中医祛湿方剂,真武汤合苓桂术甘汤方中茯苓利水渗湿,泽泻利水渗湿泄热,白术燥湿利水、健脾益气,猪苓利水消肿,桂枝散寒止痛、通阳化气,炮附子辛甘性热,温肾助阳、回阳救逆。再配伍生姜温散行水,即助附子、桂枝温脾肾,又助茯苓、白术、泽泻等宣散水湿;配伍白芍行水气利小便,柔肝缓急止痛,敛阴舒筋,还可防附子燥热伤阴,便于久服缓治;配伍黄芪益气养阳、散水肿;配伍补骨脂温肾助阳、纳气止泻;配伍党参补中益气、健脾益肺;配伍当归、红花活血化瘀;配伍甘草平衡各方。全方以祛水饮为主,祛寒湿为要,一利一温,温阳化饮,健脾利水,散寒除湿。研究显示,附子可阻断血管紧张素Ⅱ与受体结合减少微小病变肾脏大鼠蛋白尿、改善肾功能[15]。附子还可促进胰岛素抵抗模型脂肪细胞对葡萄糖的摄取和消耗[16],进而降低血糖水平。白术多糖可显著降低 2 型糖尿病小鼠空腹血糖,胰岛素水平,增加胰岛素敏感性指数[17]。茯苓多糖则可通过抑制氧化应激下调肾组织 Bax 基因表达,减轻肾组织细胞凋亡[18]。白芍总苷也具有抗炎、抗氧化、抗应激和免疫调节活性等作用,能有效缓解 DN 进展[19]。本研究中观察组在达格列净基础上增加真武汤合苓桂术甘汤,治疗后血糖控制、肾功能改善均优于对照组,表明真武汤合苓桂术甘汤联合达格列净更有助于血糖控制,保护肾功能。真武汤合苓桂术甘汤改善 DN 肾功能的机制可能为:水通道蛋白 2 调节肾脏血管加压素水平,负责调节肾集合管主要细胞顶端质膜对水的重吸收,维持体内水平衡,其过表达可促使肾脏对水的重吸收,导致水钠潴留[20],真武汤合苓桂术甘汤灌胃可抑制大鼠肾脏中水通道蛋白 2 过表达,减少水的重吸收,降低心肾综合征大鼠 SCr 水平[21]。

免疫和炎性反应是 DN 发生和进展的关键因素,高血糖状态下,晚期糖基化终产物促使肾细胞损伤,肾脏受损细胞释放趋化因子和细胞因子驱使免疫细胞(如单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞和淋巴细胞)浸润,合成和释放大量促炎细胞因子,加剧足细胞丢失、内皮细胞过度滤过、系膜细胞扩张和肾小球基底膜增厚,导致 DN 进展[22]。有效控制免疫过度激活和炎性反应对延缓 DN 进展可能有益,本研究中 2 组治疗后血清 TNF-α、IL-6、IL-1β 水平及 $CD8^+$ 水平均较治疗前降低,$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+$/ $CD8^+$ 水平较治疗前升高,表明真武汤合苓桂术甘汤、达格列净可能通过抑制炎性反应,改善机体免疫功能,促使 DN 肾功能的改善。研究显示,达格列净可抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白和缺氧诱导因子 1α 的信号传导,阻断 NOD 样受体-3 炎性小体激活[23]。附子具有抗炎及免疫调节作用,可提高体液免疫、细胞免疫功能及血清补体的含量,附子中乌头碱可兴奋下丘脑,刺激垂体—肾上腺皮质系统,增强肾上腺皮质功能,发挥糖皮质激素样作用,继而抑制炎性反应[24]。白芍总苷可通过调节磷脂肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/雷帕霉素靶蛋白通路、Janus激酶 2/信号转导和转录激活因子 3 通路、转化生长因子-β/Smads 等信号通路抑制异常激活的 T 细胞亚群,平衡免疫系统,减少炎性介质的产生[25]。观察组治疗后血清 TNF-α、IL-6、IL-1β 水平及 $CD8^+$ 水平低于对照组,$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+$/ $CD8^+$ 水平高于对照组,表明真武汤合苓桂术甘汤、达格列净联合可能协同增强免疫功能,抑制炎性反应,进而更好地保护肾功能,能获得更满意的临床疗效。

综上,真武汤合苓桂术甘汤联合达格列净治疗 DN 可更有效地控制血糖水平,改善肾功能,提高免疫功能和降低炎性反应,临床效果更显著,且不增加不良反应风险,更适合 DN 的治疗。本研究样本例数较少,随访时间有限,真武汤合苓桂术甘汤联合达格列净是否能阻止 DN 向终末期疾病进展尚待进一步延长随访,扩大样本例数加以证实。

**利益冲突**:所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

陈雨露:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;宋道飞:进行统计学分析,论文修改;张静:提出研究思路,分析试验数据;陈丹:实施研究过程,资料搜集整理;陈伟:论文审核

**参考文献**

[1] Zhang L, Long J, Jiang W, et al. Trends in chronic kidney disease in China[J]. N Engl J Med, 2016, 375(9): 905-906. DOI: 10.1056/NEJMc1602469.

[2] Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascu-

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

lar benefit beyond glycaemic control[J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(12): 761-772. DOI: 10.1038/s41569-020-0406-8.

[3] 石莹, 周丹. 虞梅. 糖尿病肾病的中医治疗研究进展[J]. 新疆中医药, 2019, 37(6): 125-127.

[4] 叶航, 张姝媛. 玉屏风散合真武汤加减治疗难治性肾病综合征 47 例[J]. 安徽医药, 2021, 25(8): 1675-1679. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.08.047.

[5] 姜德友, 张宛秋, 韩洁茹. 苓桂术甘汤研究进展[J]. 中医学报, 2021, 36(12): 2562-2567. DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2021.12.531.

[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. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.

[7] 中华中医药学会. 糖尿病中医防治指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 14-18.

[8] 中华中医药学会肾病分会. 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. DOI: 10.3969/j.issn.1007-1334.2007.07.003.

[9] Samsu N. Diabetic nephropathy: Challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 1497449. DOI: 10.1155/2021/1497449.

[10] Brown E, Heerspink HJL, Cuthbertson DJ, et al. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications[J]. Lancet, 2021, 398(10296): 262-276. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00536-5.

[11] Dhillon S. Dapagliflozin: A review in type 2 diabetes[J]. Drugs, 2019, 79(10): 1135-1146. DOI: 10.1007/s40265-019-01148-3.

[12] Chertow GM, Vart P, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin in stage 4 chronic kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2021, 32(9): 2352-2361. DOI: 10.1681/ASN.2021020167.

[13] Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2021, 9(1): 22-31. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30369-7.

[14] Cherney DZI, Dekkers CCJ, Barbour SJ, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2020, 8(7): 582-593. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30162-5.

[15] 杨金风, 王长松, 王媛媛, 等. 附子对微小病变肾病大鼠的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(S1): 245-247.

[16] 林志勤, 施岚尔, 郑美思, 等. 附子理中汤治疗 2 型糖尿病的网络药理学机制[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(4): 791-796. DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.04.025.

[17] 李燕, 陈素红, 吉星, 等. 白术多糖对自发性 2 型糖尿病小鼠血糖及相关指标的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(10): 162-165. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2015100162.

[18] 黄聪亮, 郑佳俐, 李凤林, 等. 茯苓多糖对 2 型糖尿病小鼠肾组织抗氧化能力及 Bax、Bcl-2 蛋白表达影响[J]. 食品与生物技术学报, 2016, 35(1): 82-88. DOI: 10.3969/j.issn.1673-1689.2016.01.013.

[19] 曹秋夏, 杨发奋. 白芍总苷治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. 右江医学, 2018, 46(2): 237-240. DOI: 10.3969/j.issn.1003-1383.2018.02.030.

[20] Chan MJ, Chen YC, Fan PC, et al. Predictive value of urinary aquaporin 2 for acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure[J]. Biomedicines, 2022, 10(3): 613. DOI: 10.3390/biomedicines10030613.

[21] 高常柏, 胡文仲, 姜楠, 等. 真武汤合苓桂术甘汤改善心肾综合征大鼠模型水钠潴留的作用机制研究[J]. 天津中医药大学学报, 2020, 39(3): 316-319. DOI: 10.11656/j.issn.1673-9043.2020.03.15.

[22] Shao BY, Zhang SF, Li HD, et al. Epigenetics and inflammation in diabetic nephropathy[J]. Front Physiol, 2021, 12: 649587. DOI: 10.3389/fphys.2021.649587.

[23] Ke Q, Shi C, Lv Y, et al. SGLT2 inhibitor counteracts NLRP3 inflammasome via tubular metabolite itaconate in fibrosis kidney[J]. FASEB J, 2022, 36(1): e22078. DOI: 10.1096/fj.202100909RR.

[24] 张双喜. 薏苡附子败酱散治疗溃疡性结肠炎理论依据及临床分析[J]. 光明中医, 2022, 37(6): 1062-1064. DOI: 10.3969/j.issn.1003-8914.2022.06.049.

[25] Zhang L, Wei W. Anti-inflammatory and immunoregulatory effects of paeoniflorin and total glucosides of paeony[J]. Pharmacol Ther, 2020, 207: 107452. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.107452.

(收稿日期: 2022-09-09)

(上接 1252 页)

Liang YL, Chen W, Tang Y, et al Expression and significance of serum LncRNA EXOC7 in patients with diabetic nephropathy[J]. Sichuan Medical Journal, 2019, 40(10): 999-1004. DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2019.10.006.

[18] Liu Y, Guo F, Maraka S, et al. Associations between human chorionic gonadotropin, maternal free thyroxine, and gestational diabetes mellitus[J]. Thyroid, 2021, 31(8): 1282-1288. DOI: 10.1089/thy.2020.0920.

[19] Tohidi M, Baghbani-oskouei A, Amouzegar A, et al. Serum thyroid peroxidase antibody level and incident hypertension in Iranian men: A suggestion for the role of thyroid autoimmunity[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2020, 20(10): 1711-1718. DOI: 10.2174/1871530320666200624163035.

[20] Zhang Y, Sun W, Zhu S, et al. The impact of thyroid function and TPOAb in the first trimester on pregnancy outcomes: A retrospective study in peking[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(3): 167-174. DOI: 10.1210/clinem/dgz167.

[21] 韩洁, 许婧, 曹宁, 等. 2 型糖尿病肾病患者甲状腺自身抗体及甲状腺功能的研究[J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(12): 2102-2107. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.12.018.

Han J, Xu J, Cao N, et al. Clinical analysis of thyroid autoantibody and function of type 2 diabetic nephropathy patients[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2015, 35(12): 2102-2107. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.12.018.

(收稿日期: 2022-08-23)

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net