

• 临床研究 •

糖肾康对糖尿病肾病气阴两虚血瘀证患者血清 MCP-1 和 ICAM-1 水平的影响*

胡顺金¹, 杨 丽², 吴幽婉², 王 东¹, 金 华¹, 任克军¹, 茅燕萍¹, 王亿平¹

(1. 安徽中医药大学第一附属医院, 安徽 合肥 230031; 2. 安徽中医药大学研究生院, 安徽 合肥 230038)

摘要: **目的** 观察糖肾康对糖尿病肾病(DN)气阴两虚血瘀证患者血清单核细胞趋化性蛋白-1(MCP-1)、细胞间粘附分子-1(ICAM-1)指标的影响,研究糖肾康对其干预作用。**方法** 将 66 例Ⅲ-Ⅳ期 DN 气阴两虚血瘀证患者随机分为两组(治疗组 33 例,对照组 33 例),失访 3 例,实际完成治疗组 32 例和对照组 31 例,并设正常组 20 例。对照组给予常规降糖、降压治疗,治疗组在对照组基础上加用糖肾康,两组疗程均为 8 周。观察临床疗效、治疗前后尿白蛋白/尿肌酐(ACR)、血清 MCP-1 及 ICAM-1 水平的变化情况。**结果** 治疗组临床疗效优于对照组($P<0.01$);治疗后两组 ACR 水平均降低($P<0.01$),治疗组下降幅度优于对照组($P<0.01$)。血清 MCP-1、ICAM-1 水平均较正常组显著升高($P<0.01$);治疗后,治疗组和对照组均能降低 MCP-1、ICAM-1 水平($P<0.01$),治疗组下降幅度均优于对照组($P<0.05$)。**结论** 糖肾康可改善气阴两虚血瘀证 DN 患者的临床症状,减少尿蛋白,降低血清 MCP-1、ICAM-1 水平,从而抑制免疫炎症反应,具有保护肾脏、延缓肾脏病进程的作用。

关键词: 糖肾康; 糖尿病肾病; 单核细胞趋化性蛋白-1; 细胞间粘附分子-1

中图分类号: R259

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2017)03-0033-04

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2017.03.008

糖尿病(diabetes mellitus, DM)的发病率逐年攀升,其并发肾脏疾病的发病率在 10~20 年内将达到 47.66%,而进展为终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD)仅需 5~10 年时间^[1-2]。目前,西医缺乏控制糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)发生发展的有效治疗手段,而中医具有一定的治疗优势。曹恩泽教授系我院国家级名老中医,根据多年临床经验总结出治疗 DN 经验方糖肾康,药物组成:生地黄、葛根、丹参等,具有益气养阴、活血化瘀的作用,在临床上已取得较好的疗效,本文进一步观察其对Ⅲ-Ⅳ期 DN 气阴两虚血瘀证患者尿白蛋白/尿肌酐(urinary albumin/urine creatinine, ACR)、单核细胞趋化性蛋白-1(MCP-1)、细胞间粘附分子-1(ICAM-1)水平的影响,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断及中医症状量化标准

1.1.1 西医诊断标准

参照 2013 年美国 DM 协会制定 DM 的诊断标准^[3]。参照 Mogensen 分期^[4]和 KDOQI 指南^[5]制定 DN 的诊断标准。

1.1.2 中医辨证标准

根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]制定气阴两虚血瘀证。主症:乏力,口干,肢体麻木;次症:少气懒言,口干喜饮,手足心热;舌脉:舌暗红,苔少,脉细涩。具备主症,可兼次症,结合舌脉。

1.1.3 中医症状量化评分标准

参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]按轻、中、重度分别计 3、6、9 分。

1.2 纳入标准

①年龄 21~60 岁;②符合 DN(Ⅲ、Ⅳ期)诊断及中医辨证标准;③慢性肾脏病 1 期和 2 期;④同意参加临床试验并签署知情同意书。

1.3 排除标准

①不符合纳入标准者;②怀孕或正在哺乳期者;

* 基金项目:安徽省卫生厅中医药科研计划课题(2012ZY12)

收稿日期:2017-06-16

作者简介:胡顺金(1963-),男,安徽巢湖人,主任医师,研究方向:中西医结合治疗慢性肾脏病, E-mail:565839441@qq.com

③不能按规定服药,影响疗效判定者。

1.4 一般资料

选取我院 2014 年 6 月—2016 年 2 月 DN 气阴两虚血瘀证患者 66 例。采用随机数字表分为治疗组 33 例和对照组 33 例。失访 3 例(其中治疗组 1 例,对照组 2 例),最后实际完成 63 例(治疗组 32 例,对照组 31 例)。两组患者基本情况比较差异无统计学意义($P>0.05$)。另外,设 20 例正常组,为同期体检健康者,检测其血清 MCP-1、ICAM-1 水平。3 组患者具体情况见表 1。

表 1 两组患者入院时一般情况对照表($\bar{x}\pm s$)

组别	n	性别		Mogensen 分期		年龄/岁	病程/年
		男	女	Ⅲ	Ⅳ期		
治疗组	32	20	12	5	27	47.26±10.54	9.84±4.23
对照组	31	18	13	6	25	46.48±11.75	—
正常组	20	11	9	—	—	47.58±9.85	—

2 方法

2.1 治疗方法

两组患者均给予低盐、低脂、糖尿病饮食,并口服常规降糖药物,使血糖达标(空腹血糖在 3.9~7.2mmol/L,餐后 2h 血糖小于 10mmol/L,糖化血红蛋白小于 7%)。治疗组在此基础上加用糖肾康(安徽省中医院制剂中心加工而成,产品批号 20140208,院内制剂),用法:3 次/d,1 包/次,温水冲服。疗程为 8 周。

2.2 观察指标

观察两组患者的临床疗效,治疗前后 ACR、MCP-1、ICAM-1 水平。采用放射免疫法检测 ACR 水平,ACR 试剂盒来自南京建成有限公司,产品批号为 C035-2。双抗体夹心酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清 MCP-1、ICAM-1 水平,MCP-1、ICAM-1 试剂盒均来源于美国 R&D 公司,产品批号分别为 20150101A 和 20150211A。

2.3 疗效判定标准

根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》制定^[6]:分临床控制、显效、有效和无效。

2.4 统计学方法

采用 SPSS16.0 统计软件分析。所有数据先行正态分布检验,计量资料采用表示,组间比较采用 t 检验或单因素方差分析;等级资料采用卡方检验。 $P<0.05$ 差异有统计学意义。

3 结果

3.1 疗效分析

两组患者临床疗效经卡方检验,治疗组明显优于对照组($P<0.01$)。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较($\bar{x}\pm s$,例,%)

组别	n	临床控制	显效	有效	无效	总有效率
对照组	31	4(12.90)	7(22.58)	11(35.48)	9(29.03)	22(70.97)
治疗组	32	9(28.13)	13(40.63)	7(21.88)	3(8.38)	29(90.63)

3.2 对 ACR 水平的影响

治疗后,两组 ACR 均明显降低($P<0.01$);治疗组下降幅度优于对照组($P<0.01$)。见表 3。

表 3 两组患者 ACR 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗阶段	ACR(mg/g·Cr)
对照组	31	治疗前	375.39±186.67
		治疗后	248.97±184.53*
治疗组	32	治疗前	380.16±180.23
		治疗后	210.19±157.95**

注:与治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组比较,# $P<0.01$

3.3 对血清中 MCP-1、ICAM-1 水平的影响

治疗组和对照组治疗前血清 MCP-1、ICAM-1 水平均高于正常组($P<0.01$)。治疗后,治疗组和对照组血清 MCP-1、ICAM-1 水平均较治疗前显著降低($P<0.01$),而治疗组优于对照组($P<0.01$),且治疗组下降幅度优于对照组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后血清中 MCP-1、ICAM-1 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗阶段	MCP-1(pg/ml)	ICAM-1(pg/ml)
正常组	20	—	1.50±0.49	1.82±0.29
对照组	31	治疗前	2.59±0.51*	3.71±0.96*
		治疗后	1.83±0.28*	2.31±0.59*
		变化幅度	0.76±0.54	1.40±1.20
治疗组	32	治疗前	2.52±0.42*	3.31±0.60*
		治疗后	1.61±0.43***	1.76±0.68***
		变化幅度	0.91±0.66#	1.54±0.76#

注:与正常组比较,* $P<0.01$;与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与同期对照组比较,# $P<0.05$,*** $P<0.01$

4 讨论

随着生活水平的提高及生活节奏的加快,DM 发病率逐年上升,而 DN 为其最常见的并发症,其高致死率、高死亡率,严重影响了患者的生活质量。因此,

深入研究 DN 病机,制定防治 DN 的可行方案势在必行。研究发现^[7],DN 发病机制中最关键的机制之一为炎症反应,故抑制炎症反应,从而延缓 DN 病程的进展至关重要。

研究发现^[8-9],MCP-1 和 ICAM-1 炎症因子在 DN 的发生、发展过程中作用明显。MCP-1 为趋化激活单核/巨噬细胞的主要因子,可释放大量炎症介质、促进氧化应激的产生,从而损伤内皮细胞,对肾脏造成损害^[10]。同时,亦可刺激纤维化因子(如转化生长因子- β)的释放,加速肾小球纤维化^[11]。而另一方面,近曲小管上皮细胞受到尿蛋白的刺激,可分泌 MCP-1、白介素-8 等炎症因子的释放,造成肾小管间质的损伤,加速 DN 病程的进展^[12]。周旭^[13]发现,DN 患者尿液中 MCP-1 含量较正常组增加,尿蛋白随分期的增加而增加,且与疾病进展呈现正相关。蒋姗姗等^[14]研究发现,DN 患者血清中 MCP-1 水平显著升高,与疾病的进展呈正相关。ICAM-1,是一种单链跨膜糖蛋白,在细胞黏附、迁移和炎症的发生过程中作用显著^[9]。正常生理条件下,仅在肾小球系膜细胞等表面少量表达^[15]。对于 DN 患者,持续的高糖可刺激肾脏分泌 ICAM-1 增多,促使炎症因子释放,造成内皮细胞损伤,从而产生蛋白尿;亦可增加细胞外基质的沉积,导致肾小球硬化、肾间质的纤维化^[16]。通过临床研究发现^[8,17],ICAM-1 与 DN 关系密切,可促进肾小球系膜细胞增多及肾间质的纤维化,其水平随病情的进展而逐渐增多;可通过抑制 ICAM-1 的表达而起到保护肾脏、延缓 DN 进展的作用。

DN 归属于“消渴病”等范畴,其病位在肾,与脾脏密切相关;初期以气阴两虚为主,逐渐发展为气血阴阳俱虚;以痰瘀交阻、毒损肾络为病理基础。针对此理论,将益气养阴、活血化瘀作用的糖肾康应用于临床。方中生地黄、黄芪为君药,益气养阴;太子参、丹参、葛根清热养阴、活血化瘀,为臣药;白芍、山药、大黄清瘀热、下瘀血,为佐药。既往研究^[18-20]证实,糖肾康能够通过多种机制显著降低患者的尿蛋白排泄、改善患者生活质量,疗效确切。

本研究结果显示:治疗组临床疗效为 90.63%,显著优于对照组的 70.97%($P<0.01$);治疗后,治疗组和对照组均能降低 ACR、MCP-1、ICAM-1 水平($P<0.01$),治疗组下降幅度均优于对照组($P<0.05$)。表明糖肾康可明显改善气阴两虚血瘀证 DN 患者的临

床症状,减少尿蛋白,降低血清 MCP-1、ICAM-1 水平,从而抑制免疫炎症反应,具有保护肾脏、延缓肾脏病进程的作用。

参考文献:

- [1] 徐登峰. 糖尿病肾病的中医研究进展 [J]. 糖尿病新世界, 2015, 6(11): 233-234.
- [2] Caramori ML, Mauer M. Diabetes and nephropathy [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2003, 12(3): 273-282.
- [3] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2013 [J]. Diabetes Care, 2013, 36 (Suppl 1): S11-66.
- [4] Mogensen CE, Schmitz A, Christensen CK. Comparative renal pathophysiology relevant to IDDM and NIDDM patients [J]. Diabetes Metabol Rev, 1988, 4(5): 453-483.
- [5] KDOQI. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease [J]. Am J Kidney Dis, 2007, 49(S2): 12-154.
- [6] 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: 156-162.
- [7] 王东, 张江, 王亿平. 糖肾康颗粒对糖尿病肾病气阴两虚证患者血清 C 反应蛋白、白介素 6 和白介素 18 的影响 [J]. 陕西中医学院学报, 2015, 38(6): 41-44.
- [8] 郭文荣, 李兴. 糖尿病肾病与 ADPN、TGF- β 1、Collagen IV、ICAM-1 关系的研究进展 [J]. 医学研究杂志, 2015, 44(6): 170-173.
- [9] 顾俊菲, 叶山东, 汪姗, 等. 二甲双胍对大鼠肾小球系膜细胞核因子- κ B、单核细胞趋化蛋白-1 表达及合成的影响 [J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(6): 565-567.
- [10] Shaker OG, Sadik NA. Transforming growth factor beta1 and monocyte chemoattractant protein -1 as prognostic markers of diabetic nephropathy [J]. Hum Exp Toxicol, 2013, 32(10): 1089-1096.
- [11] 管凌志. 2 型糖尿病肾病患者血清 MCP-1、NF- κ B 水平变化及临床意义 [J]. 局解手术学杂志, 2014, 23(4): 398-400.
- [12] Volker V. The proximal tubule in the pathophysiology of the diabetic kidney [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2011, 300(5): 1009-1022.
- [13] 周旭. 不同分期糖尿病肾病患者尿液 IL-18、MCP-1 水平变化的研究 [J]. 中国医药指南, 2015, 13(30): 78.
- [14] 蒋姗姗, 龙艳, 苏珂, 等. T2DM 合并慢性肾脏疾病患者血清 MCP-1 变化及其临床意义 [J]. 重庆医学,

- 2015, 44(27): 3827-3829.
- [15] Utsumi K, Kawabe M, Hirama A, et al. Effects of selective LDL apheresis on plasma concentrations of ICAM-1, VCAM-1 and P-selectin in diabetic patients with arteriosclerosis obliterans and receiving maintenance hemodialysis[J]. Clin Chim Acta, 2007, 377(1-2): 198-200.
- [16] Wang L, Zhang L, Yu Y, et al. The protective effects of taurine against early renal injury in STZ-induced diabetic rats, correlated with inhibition of renal LOX-1-mediated ICAM-1 expression [J]. Ren Fail, 2008, 30(8): 763-771.
- [17] 孟凡东, 李伟. 利拉鲁肽抑制高糖诱导大鼠肾小球系膜细胞系 TNF- α 和 ICAM-1 表达[J]. 基础医学与临床, 2012, 32(12): 1426-1430.
- [18] 吕勇, 王亿平, 曹恩泽, 等. 糖肾康颗粒对糖尿病肾病肾损害实验指标影响的研究 [J]. 新中医, 2006, 38(2): 44-45.
- [19] 曹恩泽, 余新颖, 胡顺金, 等. 糖肾康对实验性糖尿病大鼠早期肾脏病变的作用 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2002, 3(8): 448-450.
- [20] 刘玲, 王东, 魏玲, 等. 糖肾康颗粒对糖尿病肾病气阴两虚、瘀血阻络证患者血清胱抑素 C 及尿纤维连接蛋白的干预作用 [J]. 安徽中医药大学学报, 2014, 33(2): 29-32.
- (编辑: 徐建平)

Effects of Tangshenkang on the MCP-1, ICAM-1 of Diabetic Kidney Disease with Qi-Yin Efficiency and Blood Stasis Syndrome

HU Shunjin¹, YANG Li², WU Youwan², WANG Dong¹, JIN Hua¹, REN Kejun¹, MAO Yanping¹, WANG Yiping¹

(1. The First Affiliated Hospital of Anhui Traditional Chinese Medicine University, Hefei 230031, China;

2. Anhui Research Institute of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230038, China)

ABSTRACT: **Objective** To observe serum MCP-1, ICAM-1 levels and the therapeutic effect of Tangshenkang granules of diabetic kidney disease with Qi-Yin efficiency and blood stasis syndrome. **Methods** 66 cases of patients with Qi-Yin efficiency and blood stasis syndrome were randomly divided into treatment group and control group, the actual completion of 63 cases, 32 cases in treatment group, 31 cases in the control group; and a healthy normal group of 20 cases of patients was established. Two groups of patients were given Conventional hypoglycemic and antihypertensive therapy, in addition, Tangshenkang was plused in treating at treatment group and it was used three times a day, each time blunt one bag. The course of treatment was 8 weeks. The changes of clinical efficacy, urinary albumin/urine creatinine (ACR), serum MCP-1 and ICAM-1 levels were observed in two groups of patients. **Results** The total effective rate in treatment group was significantly better than the control group ($P < 0.01$). After treatment, the levels of ACR in treatment group and control group were significantly lower ($P < 0.01$), and the treatment group was better than control group ($P < 0.01$). Serum MCP-1 and ICAM-1 levels were significantly higher than those of the normal group ($P < 0.01$); after treatment, the treatment group and the control group can reduce the level of MCP-1 and ICAM-1 ($P < 0.01$), the treatment group decreased were better than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Tangshen can significantly improve the clinical symptoms and blood stasis in patients with DN, reduce urinary protein, serum MCP-1 and ICAM-1 levels, inhibition immune inflammatory response, can protect the kidney, delaying kidney disease course.

KEY WORDS: Tangshenkang; diabetic nephropathy; monocyte chemoattractant protein-1; intercellular cell adhesion molecule-1