

文章编号: 1005-0957 (2024) 01-0017-07

· 专题研究 ·

艾灸联合保真汤加减治疗糖尿病肾病的疗效观察及对 CT 灌注参数、Rho/ROCK 信号通路蛋白的影响

赵小艳, 王俊杰

(河南省中医院, 郑州 450002)

【摘要】 目的 观察艾灸联合保真汤加减治疗糖尿病肾病气阴两虚证的临床疗效及对 CT 灌注参数、Rho/ROCK 信号通路蛋白的影响。**方法** 将 146 例糖尿病肾病气阴两虚证患者随机分为观察组 (74 例) 和对照组 (72 例)。在对症治疗的基础上, 对照组给予厄贝沙坦片, 观察组给予艾灸联合保真汤加减。观察两组中医主症积分、CT 灌注参数 [血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐 (serum creatinine, SCr)、尿白蛋白排泄率 (urinary albumin excretion rate, UAER) 和 24 h 尿蛋白定量 (24-hour urinary protein quantification, 24 h Upo)]、肾血流指标 [舒张末期血流速度 (end-diastolic velocity, EDV)、肾段动脉的收缩期峰值流速 (peak-systolic velocity, PSV)、搏动指数 (pulsatility index, PI) 和阻力指数 (resistive index, RI)]、血清炎症因子 [肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)] 水平及 Rho/ROCK 信号通路 [Ras 同源基因家族成员 A (Ras homolog gene family member A, RhoA)、Rho 关联含卷曲螺旋蛋白激酶 I (Rho-associated coiled-coil containing protein kinase I, ROCKI)、 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 和钙黏附蛋白-E (E-cadherin, E-Cad)] 蛋白水平, 并比较两组临床疗效及不良反应。**结果** 观察组总有效率为 97.3% (72/74), 明显高于对照组的 81.9% (59/72) ($P < 0.05$)。观察组治疗后中医主症积分低于治疗前和对照组 ($P < 0.05$)。两组治疗后 CT 灌注参数降低 ($P < 0.05$), 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组治疗后 PSV、EDV 较治疗前和对照组加快 ($P < 0.05$), RI、PI 较治疗前和对照组降低 ($P < 0.05$)。观察组治疗后血清炎症因子水平较治疗前和对照组降低 ($P < 0.05$)。观察组治疗后 RhoA、ROCKI、 α -SMA 蛋白水平较治疗前和对照组降低 ($P < 0.05$), E-Cad 蛋白水平较治疗前和对照组升高 ($P < 0.05$)。观察组不良反应发生率为 1.4% (1/74), 低于对照组的 19.4% (14/72) ($P < 0.05$)。**结论** 在对症治疗的基础上, 艾灸联合保真汤加减可明显提高糖尿病肾病气阴两虚证患者的治疗效果, 其机制可能与改善 CT 灌注参数, 调节血清 Rho/ROCK 信号通路蛋白相关。

【关键词】 灸法; 糖尿病并发症; 糖尿病肾病; 气阴两虚; Rho/ROCK 信号通路蛋白

【中图分类号】 R246.1 **【文献标志码】** A

DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2024.01.0017

Therapeutic observation of moxibustion plus modified Bao Zhen Tang for diabetic nephropathy and its effects on CT perfusion parameters and Pho/ROCK signaling pathway proteins ZHAO Xiaoyan, WANG Junjie. Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China

[Abstract] Objective To observe the clinical efficacy of moxibustion plus modified Bao Zhen Tang in treating diabetic nephropathy due to dual deficiency of Qi and Yin and its effects on CT perfusion parameters and Pho/ROCK signaling pathway proteins. **Method** A total of 146 patients with diabetic nephropathy due to dual deficiency of Qi and Yin were randomly allocated to an observation group (74 cases) and a control group (72 cases). In addition to

基金项目: 河南省中医药科学研究专项课题 (2022ZY1071)

作者简介: 赵小艳 (1985—), 女, 主管护师, Email: xiaoyan555zy@126.com

通信作者: 王俊杰 (1979—), 男, 副主任医师, 硕士, Email: wjunjie126@126.com

symptomatic treatment, the control group was given Irbesartan tablets, and the observation group received moxibustion combined with modified Bao Zhen Tang. The following items were observed for the two groups: the primary symptom score of traditional Chinese medicine (TCM), CT perfusion parameters [blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), urinary albumin excretion rate (UAER), and 24-hour urinary protein quantification (24 h Upro)], renal blood flow indicators [end-diastolic velocity (EDV), peak-systolic velocity (PSV), pulsatility index (PI), resistive index (RI)], serum inflammatory factor levels [tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), and C-reactive protein (CRP)], and Rho//ROCK signaling pathway protein levels [Ras homolog gene family member A (RhoA), Rho-associated coiled-coil containing protein kinase I (ROCKI), α -smooth muscle actin (α -SMA), and E-cadherin (E-Cad)]. The clinical efficacy and adverse reactions were compared between the two groups. **Result** The total effective rate was 97.3% (72/74) in the observation group, significantly higher than 81.9% (59/72) in the control group ($P < 0.05$). After the intervention, the TCM primary symptom score dropped in the observation group and was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The CT perfusion parameters decreased in both groups after the treatment ($P < 0.05$) and were lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). After the treatment, the PSV and EDV accelerated in the observation group and were higher than those in the control group ($P < 0.05$); the RI and PI dropped in the observation group and were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The serum inflammatory factor levels dropped after the treatment in the observation group and were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The RhoA, ROCKI, and α -SMA protein levels decreased after the treatment in the observation group and were lower than those in the control group ($P < 0.05$), and the E-Cad protein level increased in the observation group and was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The adverse reaction rate was 1.4% (1/74) in the observation group, lower than 19.4% (14/72) in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** In addition to symptomatic treatment, moxibustion plus modified Bao Zhen Tang can enhance the efficacy in treating patients with diabetic nephropathy due to dual deficiency of Qi and Yin. The mechanism may be related to improving CT perfusion parameters and regulating serum Rho/ROCK signaling pathway proteins.

[Key words] Moxibustion; Diabetes complications; Diabetic nephropathies; Dual deficiency of Qi and Yin; Rho/ROCK signaling pathway proteins

流行病学显示2017年全球糖尿病患者约4.25亿,其中我国1.14亿,居全球首位,预计2045年全球糖尿病患者可达6.29亿^[1]。25%~40%的糖尿病患者最终发展为糖尿病肾病^[2]。糖尿病肾病是糖尿病严重的并发症,也是引起终末期肾病的首要因素^[3]。糖尿病肾病病因尚未完全清楚,一般认为是由遗传因素、糖代谢紊乱、肾血流动力学、炎症感染等因素共同导致^[4-5]。目前西医主要采用对症治疗^[6],效果欠佳。艾灸具有温阳益肾、培补正气、扶阴益阳的作用,为中医外治疗法。中药复方制剂通过靶点整体调节机体,对病程早中期进行积极治疗,可有效延缓病情的进展,降低终末期肾病的发生。近年来Rho/ROCK信号通路蛋白为糖尿病肾病动物研究的热点,但在临床研究中,鲜有报道。本文探讨艾灸联合保真汤加减治疗糖尿病肾病气阴两虚证的治疗效果,并研究Rho/ROCK信号通路蛋白的变化。

1 临床资料

1.1 一般资料

收集150例在河南省中医院2020年1月至2022年9月就诊的糖尿病肾病住院患者,按随机数字表法分为观察组和对照组,每组75例。对照组2例依从性差,1例自行退出;观察组1例依从性差。最终纳入观察组74例,对照组72例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表1。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准

参照《中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识》^[7]。罹患糖尿病肾病 ≥ 5 年;伴随白蛋白尿出现,单次样本尿白蛋白/肌酐比值 > 300 mg/g或24 h样本尿白蛋白排泄率 > 300 mg/24 h;排除其他肾脏或尿路疾病。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	性别/例		平均年龄/岁 ($\bar{x} \pm s$)	糖尿病病程/年	平均病程/年 ($\bar{x} \pm s$)	Mogensen 分期 ^[8] /例	
		男	女				III	IV
对照组	72	47	25	55 $\pm$ 7	5.3~25.7	10.6 $\pm$ 2.1	40	32
观察组	74	48	26	56 $\pm$ 7	5.6~26.7	11.2 $\pm$ 2.6	38	36

1.2.2 中医诊断标准

参照《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)》^[9]中“消肾”气阴两虚证的标准。主症为倦怠乏力,心悸气短,头晕耳鸣,自汗、盗汗;次症为面色㿔白,口干咽燥,遗精早泄,心烦失眠;舌红少苔,脉细数无力。

1.3 纳入标准

符合上述诊断标准;Mogensen 分期^[7]为Ⅲ期和Ⅳ期;年龄 40~70 岁;意识清楚,无交流障碍;患者知情同意。

1.4 排除标准

1 型糖尿病者;30 d 内有糖尿病急性并发症者;合并双侧肾动脉狭窄者。

1.5 脱落标准

自行退出者;依从性差者。

2 治疗方法

所有患者均给予控制饮食,根据基础疾病,调控血脂、血糖等对症治疗。

2.1 对照组

口服厄贝沙坦片(法国 Sanofi Winthrop Industrie 公司,国药准字 J20171089),第 1 周每次 150 mg,第 2 周每次 200 mg,第 3~4 周每次 300 mg,每日 1 次。治疗 4 周。

2.2 观察组

给予灸法联合保真汤。灸法取关元、肾俞、命门、气海和水分。每日上午 08:00—10:00 给予艾灸。关元实施按灸,采用 50 mm×50 mm、厚约 5 mm 的龟板放置在关元,点燃艾炷,充分燃烧后,按压在龟板上,待穴位局部肌肤潮红时,提起艾炷,1~2 min 后再次按灸,反复操作,持续灸 20 min。肾俞、命门、气海和水分实施悬灸,取点燃的清艾条,置于艾灸盒中,灸盒放置于距施灸穴位 3~4 cm 处,以肌肤出现潮湿、红晕,但无明显灼痛感为佳,悬灸 20 min。施灸期间及时清理过多沉积的艾卷灰,避免通风,以免艾灸燃烧过快,引起患者不适。灸后叮嘱患者施灸局部皮肤防护,适量饮用

温开水,禁生冷饮食等。每日 1 次。口服保真汤加减,药物组成为黄芪 30 g,白术、麦冬、天冬、黄柏、知母各 20 g,牛膝、生地黄、五味子、地骨皮、熟地黄、泽泻各 15 g,橘红、柴胡、人参、甘草各 10 g。水煎服,每次 1/2 剂,每日 2 次。共治疗 4 周。

3 治疗效果

3.1 观察指标

3.1.1 中医主症积分

参照《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)》^[9]观察患者中医主症(倦怠乏力、心悸气短、头晕耳鸣、自汗、盗汗)积分,根据症状无、轻、重,分别计 0、2、4 分。

3.1.2 多层螺旋 CT 灌注参数

患者禁食 12 h,采用 64 层螺旋 CT 扫描仪(德国 Heidolph 公司),扫描双侧肾脏,检测 CT 灌注参数[血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、尿白蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate, UAER)和 24 h 尿蛋白定量(24-hour urinary protein quantification, 24 h Upro)]水平。

3.1.3 肾血流指标

采用彩色多普勒超声诊断仪(美国 Setra 公司)检测患者肾舒张末期血流速度(end-diastolic velocity, EDV)、肾段动脉的收缩期峰值流速(peak-systolic velocity, PSV)、搏动指数(pulsatility index, PI)和阻力指数(resistive index, RI)。

3.1.4 炎症因子

采用酶联免疫吸附测定法检测患者血清中炎症因子[肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)]水平,试剂盒为美国 Biovision 公司生产。

3.1.5 RhoA/ROCK II 信号通路

采用双抗体夹心法检测血清 Rho/ROCK 信号通路[Ras 同源基因家族成员 A(Ras homolog gene family

member A, RhoA)、Rho 关联含卷曲螺旋蛋白激酶 I (Rho-associated coiled-coil containing protein kinase I, ROCK1)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)和钙黏附蛋白-E (E-cadherin, E-Cad)]蛋白水平,试剂盒厂家为日本 Shodex 公司。

3.1.6 不良反应

观察研究期间出现的不良反应。

3.2 疗效标准

参照《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)》^[9]制定疗效标准。

显效:肾功能恢复正常功能,24 h Upro 达到正常水平,或降低 $\geq 1/2$ 。

有效:肾功能发生好转改善, $1/3 \leq 24$ h Upro 减少 $< 1/2$ 。

无效:达不到有效的标准。

总有效率=显效率+有效率。

3.3 统计学方法

采用 SPSS21.0 统计软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,比较采用 t 检验;计数资料以例表示,比较采用卡方检验。以 $P <$

0.05 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 两组临床疗效比较

由表 2 可见,观察组总有效率高于对照组($P < 0.05$)。

表 2 两组临床疗效比较 单位:例

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	72	21	38	13	81.9
观察组	74	43	29	2	97.3 ¹⁾

注:与对照组比较 ¹⁾ $P < 0.05$ 。

3.4.2 两组治疗前后中医主症积分比较

由表 3 可见,两组治疗前倦怠乏力、心悸气短、头晕耳鸣、自汗、盗汗积分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组治疗后倦怠乏力、心悸气短、头晕耳鸣、自汗、盗汗积分低于治疗前和对照组($P < 0.05$)。

3.4.3 两组治疗前后 CT 灌注参数比较

由表 4 可见,两组治疗前 CT 灌注参数(BUN、SCr、UAER、24 h Upro)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组治疗后 CT 灌注参数降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。

表 3 两组治疗前后中医主症积分比较($\bar{x} \pm s$)

单位:分

组别	例数	时间	倦怠乏力	心悸气短	头晕耳鸣	自汗	盗汗
对照组	72	治疗前	2.83 $\pm$ 0.51	2.61 $\pm$ 0.43	2.41 $\pm$ 0.38	3.02 $\pm$ 0.42	2.93 $\pm$ 0.47
		治疗后	2.79 $\pm$ 0.48	2.59 $\pm$ 0.39	2.40 $\pm$ 0.37	2.97 $\pm$ 0.41	2.90 $\pm$ 0.46
观察组	74	治疗前	2.87 $\pm$ 0.53	2.57 $\pm$ 0.47	2.39 $\pm$ 0.38	3.05 $\pm$ 0.43	2.91 $\pm$ 0.45
		治疗后	1.53 $\pm$ 0.37 ¹⁾²⁾	1.26 $\pm$ 0.28 ¹⁾²⁾	1.02 $\pm$ 0.21 ¹⁾²⁾	1.62 $\pm$ 0.32 ¹⁾²⁾	1.54 $\pm$ 0.37 ¹⁾²⁾

注:与同组治疗前比较 ¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比较 ²⁾ $P < 0.05$ 。

表 4 两组治疗前后 CT 灌注参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	BUN/(mmol $\cdot$ L ⁻¹)	SCr/(μ mol $\cdot$ L ⁻¹)	UAER/(μ g $\cdot$ min ⁻¹)	24 h Upro/(mg $\cdot$ 24h ⁻¹)
对照组	72	治疗前	17.94 $\pm$ 3.16	275.68 $\pm$ 16.48	137.29 $\pm$ 11.29	148.16 $\pm$ 11.26
		治疗后	13.50 $\pm$ 3.09 ¹⁾	213.84 $\pm$ 14.69 ¹⁾	102.29 $\pm$ 9.43 ¹⁾	97.19 $\pm$ 9.18 ¹⁾
观察组	74	治疗前	18.03 $\pm$ 3.19	276.83 $\pm$ 16.84	136.49 $\pm$ 11.76	147.64 $\pm$ 11.84
		治疗后	9.49 $\pm$ 2.95 ¹⁾²⁾	173.68 $\pm$ 13.59 ¹⁾²⁾	70.24 $\pm$ 8.42 ¹⁾²⁾	66.48 $\pm$ 7.94 ¹⁾²⁾

注:与同组治疗前比较 ¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比较 ²⁾ $P < 0.05$ 。

3.4.4 两组治疗前后肾血流指标比较

由表 5 可见,两组治疗前肾血流指标(PSV、EDV、RI、PI)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组治疗后 PSV、EDV 较治疗前和对照组加快($P < 0.05$),RI、PI 较治疗前和对照组降低($P < 0.05$)。

3.4.5 两组治疗前后血清炎症因子水平比较

由表 6 可见,两组治疗前血清 TNF- α 、IL-1 β 、

IL-6、CRP 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组治疗后血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、CRP 水平较治疗前和对照组降低($P < 0.05$);对照组治疗后血清 IL-1 β 和 CRP 水平较治疗前降低($P < 0.05$)。

3.4.6 两组治疗前后 Rho/ROCK 信号通路蛋白水平比较

由表 7 可见,两组治疗前 Rho/ROCK 信号通路

(RhoA、ROCKI、 α -SMA、E-Cad)蛋白水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组治疗后 RhoA、ROCKI、 α -SMA 蛋白水平较治疗前和对照组降低($P<0.05$), E-Cad 蛋白水平较治疗前和对照组升高($P<0.05$)。

表 5 两组治疗前后肾血流指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	PSV/($\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$)	EDV/($\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$)	RI/[$(\text{kPa} \cdot \text{s}) \cdot \text{L}^{-1}$]	PI(%)
对照组	72	治疗前	27.96 $\pm$ 4.27	8.94 $\pm$ 1.16	0.81 $\pm$ 0.10	1.81 $\pm$ 0.32
		治疗后	28.13 $\pm$ 4.81	9.02 $\pm$ 1.37	0.78 $\pm$ 0.06	1.57 $\pm$ 0.29 ¹⁾
观察组	74	治疗前	27.85 $\pm$ 4.61	8.86 $\pm$ 1.21	0.80 $\pm$ 0.09	1.79 $\pm$ 0.39
		治疗后	36.46 $\pm$ 5.14 ¹⁾²⁾	13.94 $\pm$ 1.86 ¹⁾²⁾	0.54 $\pm$ 0.05 ¹⁾²⁾	1.23 $\pm$ 0.21 ¹⁾²⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较²⁾ $P<0.05$ 。

表 6 两组治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$) 单位: $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	例数	时间	TNF- α	IL-1 β	IL-6	CRP
对照组	72	治疗前	58.34 $\pm$ 6.24	46.17 $\pm$ 5.38	19.42 $\pm$ 3.15	26.43 $\pm$ 3.46
		治疗后	57.71 $\pm$ 6.19	38.43 $\pm$ 4.51 ¹⁾	18.81 $\pm$ 3.06	19.43 $\pm$ 2.67 ¹⁾
观察组	74	治疗前	59.49 $\pm$ 6.34	46.27 $\pm$ 5.28	19.46 $\pm$ 3.27	27.18 $\pm$ 3.51
		治疗后	32.28 $\pm$ 5.29 ¹⁾²⁾	24.94 $\pm$ 3.76 ¹⁾²⁾	11.49 $\pm$ 2.42 ¹⁾²⁾	7.34 $\pm$ 2.05 ¹⁾²⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较²⁾ $P<0.05$ 。

表 7 两组治疗前后 Rho/ROCK 信号通路蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$) 单位: $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	例数	时间	RhoA	ROCKI	α -SMA	E-Cad
对照组	72	治疗前	0.95 $\pm$ 0.19	0.89 $\pm$ 0.16	0.43 $\pm$ 0.10	0.17 $\pm$ 0.08
		治疗后	0.94 $\pm$ 0.17	0.87 $\pm$ 0.16	0.42 $\pm$ 0.09	0.16 $\pm$ 0.07
观察组	74	治疗前	0.97 $\pm$ 0.20	0.90 $\pm$ 0.17	0.44 $\pm$ 0.11	0.18 $\pm$ 0.09
		治疗后	0.61 $\pm$ 0.12 ¹⁾²⁾	0.53 $\pm$ 0.10 ¹⁾²⁾	0.27 $\pm$ 0.08 ¹⁾²⁾	0.31 $\pm$ 0.05 ¹⁾²⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较²⁾ $P<0.05$ 。

3.5 两组不良反应发生情况比较

对照组发生眩晕头痛 4 例,恶心 3 例,心率过速 2 例,剧烈咳嗽 2 例,胸闷胸痛 1 例,消化不良 1 例,皮疹 1 例;观察组出现口干 1 例。观察组不良反应发生率为 1.4%,低于对照组的 19.4%($P<0.05$)。

4 讨论

Mogensen 分期^[7]将糖尿病肾病分为 5 期,其中 I、II 期临床症状不明显,需要通过肾穿刺病理检测判定。临床中以 III 期为早期,IV 期为中期,V 期为晚期(终末期)。糖尿病肾病归属于中医学“消肾”“三肾”“虚劳”“尿浊”等范畴^[10]。中医学认为其为本虚标实证,气虚或(和)阴虚贯穿于整个病程始末。I、II 期多为脾肾气虚、肝肾阴虚、气阴两虚,III、IV 期主要为气阴两虚,V 期肾功能出现衰竭,以气血阴阳俱虚为主,中间夹杂瘀血、浊痰、热毒、水湿等标症^[11-12]。《临证指南医案·三消》:“三消一证,虽有上中下之

分,其实不越阴亏阳亢,津涸热淫而已。”阴虚日久,缠绵不愈,耗伤阳气,致阳气虚损,出现气阴两虚。《圣济总录》:“消渴病久,肾气受伤,肾主水,肾气虚衰,气化失常,开阖不利,水液聚于体内而现水肿。”消渴日久,耗伤阴液,阴损气耗,出现气阴两虚。气虚则无力推动血行,血行迟缓,出现肾络瘀滞;阴虚耗伤阴液,阴液润泽不足,脉管失于濡养,肾脉封藏失司,尿中精微物质吸收障碍出现蛋白尿,引起消肾。

保真汤出自明·孙文胤的《丹台玉案》,具有益气养阴、清退虚热的功效。方中黄芪、人参、白术、甘草补气,其中黄芪补气升阳,脱毒利水;人参大补元气,复脉固脱;白术补脾肺气,固表利水;甘草益气解毒,缓急止痛。麦冬、天冬、生地、熟地滋阴,其中麦冬与天冬性寒微甘,为滋阴要药,养阴生津以退虚热,滋肾水;生地黄凉血以清虚热,生津以滋阴液;熟地滋阴兼养阴血,益精以固肾元;黄柏与知母养阴降火,滋益肾水;地骨皮滋肾阴,泻肾火;柴胡疏散退热,升阳举气,调畅气

机。橘红理气宽中,消痰散结。去白茯苓,加泽泻淡渗利水,寒凉泄热,通淋浊,分消痞,泄蓄热,透三焦停水。去贝母,加牛膝,补肝肾,通经脉,利水湿,引药入肾。诸药共用升清降浊,补利兼施,具有益气养阴、清退虚热的功效。贺茂华^[13]研究表明保真汤治疗肾病综合征总有效率高达 90.6%,患者血清白蛋白含量明显升高,尿蛋白明显降低。王丽娟^[14]研究表明保真汤可明显提高患者的免疫功能,降低其血清炎症因子水平。

《本草从新》:“艾叶苦辛,生温熟热,纯阳之性,能回垂绝之亡阳……以之艾火,能透诸经而除百病。”艾灸可引外热入脉络,温通经脉,培补正气,扶阴益阳,固托补虚劳。关元为元气水湿自下而上的关卡,多数气血水湿在此凝聚下行,小部分吸热升散上行^[15];艾灸关元具有培补正气、温肾固本、导赤通淋的功效^[16]。肾俞为肾之背俞穴,肾脏代谢的水湿寒浊经此穴外输膀胱经^[17];艾灸肾俞可扶正益肾,益气温阳。命为生之本也,门为出入之门户,命门为维持生命气血物质外输的关键穴位;艾灸命门可固本回元,补肾益阴。气海为诸气汇聚之所;艾灸气海振奋元气,益阴助阳。水分是水液汇聚之所,并在此穴分离;艾灸水分通调水道,通络活血^[18]。现代研究^[19]显示艾灸能够改善血流动力学,调节新陈代谢,促进炎症因子吸收,增强机体免疫力。

正常情况下 BUN 与 SCr 主要经肾小球滤过而排出体外,仅有微量弥散到血液中^[20]。糖尿病肾病患者肾小球滤过功能障碍,BUN 与 SCr 弥散到血液中的含量增加。UAER 为早期筛查和诊断糖尿病肾病的“金指标”,正常情况下在尿液中含量很低,当肾小球滤过率降低,其排出率快速增加,其含量检测为判定糖尿病肾病病程分期的不可缺少的检查指标。24 h Upro 是 24 h 尿蛋白排出总量,其含量增高,是肾功能损害的标志。BUN、SCr、UAER、24 h Upro 联合检测可较为全面地反应肾脏功能,是评价糖尿病肾病严重程度及预后的重要指标^[21]。观察组治疗后 BUN、SCr、UAER 及 24 h Upro 明显降低,提示在对症治疗的基础上,艾灸联合保真汤加減可能具有提高肾小球滤过率,改善肾功能的作用。糖尿病肾病患者血糖长期处于高凝状态,肾血管受损,易形成微血栓,使肾小球基底膜不断增厚,引起肾血流动力学改变,血流阻力增加。贺雪华等^[22]研究发现糖尿病肾病患者肾血流阻力较健康人显著增高,且肾阻力指数与糖尿病持续时间呈正相关。观察组治疗后 EDV、PSV 明显升高,PI、RI 明显降低,提示艾灸联合保真汤

加減可能具有改善 CT 灌注参数,降低肾血流阻力,增加肾远端组织血液灌注,使肾功能得以改善的作用。持续的炎症反应可导致肾固有细胞形态与功能发生改变,直接损伤肾小球及肾小管,导致蛋白尿的出现。王玲^[23]研究表明降低血清炎症因子可以改善肾间质纤维化,提高肾小球滤过功能,延缓病情进展。在对症治疗的基础上,保真汤加減联合艾灸可降低炎症因子水平,减轻肾小球及肾小管的炎症损伤,恢复肾小管的过滤功能。RhoA 含有信号传递及调控细胞开关功能的信号多肽,为重要的信号传导因子。ROCK 为 RhoA 激酶,为目前活性研究较为清楚的 RhoA 下游靶效应因子,其包含 ROCK I、ROCK II 两种亚型,其中 ROCK I 主要在肾脏中表达。RhoA/ROCK 信号通路蛋白直接参与肾脏细胞骨架的结构组建,调节细胞生长、黏合、迁移,调控基因表达等。糖尿病肾病患者肾脏长期处于高糖环境,Rho/ROCK 信号通路蛋白被激活,诱导纤连蛋白生成,引起基质蛋白沉淀,肾小管间质纤维化,肾小球屏障作用降低,膜细胞硬化。马东蔚等^[24]研究显示高糖状态可激活 Rho/ROCK 信号通路。MATOBA K 等^[25]发现 ROCK 活性与肾脏功能密切相关,ROCK 与蛋白尿的排泄密切相关,但对肾小球的滤过率无明显影响。WANG J 等^[26]研究显示,ROCK 抑制剂可明显抑制肾组织和血清中 ROCK 的表达,改善患者肾脏功能。GU L 等^[27]研究显示长期处于高糖状态下肾小管上皮细胞会失去活性,呈现纤维细胞特征,肾小管上皮黏附蛋白标志物 E-Cad 水平下降,间质蛋白标志物 α -SMA 水平升高。在高糖状态下,细胞膜上皮组织 RhoA 表达增强,从而使下游的致纤维化和致炎因子被激活,引起肾小球纤维化和一系列炎症反应,加速糖尿病肾病病情进展。观察组治疗后 RhoA、ROCKI 及 α -SMA 明显降低;E-Cad 明显升高,提示在对症治疗的基础上,艾灸联合保真汤加減可能通过调节 Rho/ROCK 信号通路蛋白,影响细胞黏合与迁移,降低炎症反应,改善肾纤维化程度,影响肾小球滤过功能。

综上,在对症治疗的基础上,艾灸联合保真汤加減可提高糖尿病肾病气阴两虚证患者的临床疗效,其作用机制可能与改善 CT 灌注参数,调节血清 Rho/ROCK 信号通路蛋白有关。

参考文献

- [1] LEVIN A, TONELLI M, BONVENTRE J, *et al.* Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy[J]. *Lancet*, 2017,

- 390(10105):1888-1917.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(11):792-801.
- [3] TUTTLE K R, BAKRIS G L, BILOUS R W, *et al.* Diabetic kidney disease: a report from an ADA consensus conference[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(10):2864-2883.
- [4] 韦丽, 刘春. 糖尿病肾病炎症机制的研究与防治进展[J]. 临床荟萃, 2012, 27(1):83-85.
- [5] 李琳, 李全民. 糖尿病肾病美国糖尿病协会指南更新要点及治疗进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(6):424-428.
- [6] PEREZ-GOMEZ M V, SANCHEZ-NIÑO M D, SANZ A B, *et al.* Horizon 2020 in diabetic kidney disease: the clinical trial pipeline for add-on therapies on top of renin angiotensin aystem blockade[J]. *J Clin Med*, 2015, 4(6):1325-1347.
- [7] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(5):379-385.
- [8] MOGENSEN C E, SCHMITZ A, CHRISTENSEN C K. Comparative renal pathophy siology relevant to IDDM and NIDDM patients[J]. *Diabetes Metab Rev*, 1988, 4(5):453-483.
- [9] 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.
- [10] 杨乾韬, 田朝晖, 向建军. 中医治疗糖尿病肾病气阴两虚证概况[J]. 亚太传统医药, 2020, 16(8):170-173.
- [11] 张茹, 许筠, 翟晓丽, 等. 糖尿病肾病中医证型与实验室指标的相关性研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(3):205-207.
- [12] 晋中恒, 王建华, 蒋松, 等. 益气养阴化痰通络法治疗早期糖尿病肾病疗效观察[J]. 四川中医, 2014, 32(9):96-98.
- [13] 贺茂华. 保真汤为主治疗肾病综合征的疗效观察[J]. 湖北中医杂志, 2001, 23(2):10-11.
- [14] 王丽娟. 保真汤对肺结核患者免疫功能及炎性因子水平的影响[J]. 中国中医药科技, 2020, 27(2):227-228.
- [15] 曾林, 向婷, 王天沛, 等. “双固一通” 艾灸法对糖尿病及糖尿病周围神经病变大鼠海马 BDNF 和 NT-3 蛋白的影响[J]. 上海针灸杂志, 2020, 39(5):612-617.
- [16] 李景新, 杨蕾, 王振楠, 等. 针刺结合艾灸治疗青年女性异常子宫出血案 1 则[J]. 中医研究, 2019, 32(4):68-70.
- [17] 王晓琳, 高军太. 针刺配合艾灸治疗脑卒中后肌肉痉挛 15 例[J]. 中医研究, 2021, 34(9):10-13.
- [18] 纪亚丽, 李中兴, 高永金, 等. 艾灸联合托特罗定对膀胱出口梗阻后出现膀胱过度活动症患者 IPSS 评分及并发症的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(9):192-195.
- [19] 朱容容. 艾灸治疗糖尿病肾病的综述[J]. 光明中医, 2021, 36(10):1725-1727.
- [20] KERI K C, SAMJI N S, BLUMENTHAL S. Diabetic nephropathy: newer therapeutic perspectives[J]. *J Commun Hosp Intern Med Perspect*, 2018, 8(4):200-207.
- [21] 姚玉红, 张华, 李健, 等. 扶元散加减联合耳穴压豆治疗 II, III 期糖尿病肾病的疗效及对血清 JAK/STAT 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(18):80-87.
- [22] 贺雪华, 关步云, 朱莉玲, 等. 彩色多普勒超声对儿童糖尿病肾动脉血流动力学变化的研究[J]. 中国医学影像学杂志, 2015, 23(4):273-276.
- [23] 王玲. 滋肾益气方联合厄贝沙坦对糖尿病肾病肾脏纤维化指标和炎症因子的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(4):940-943.
- [24] 马东蔚, 王秋月, 陈芬琴, 等. 高糖通过 Rho/ROCK 信号通路诱导人肾小球系膜细胞的炎症反应及纤维化[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(3):204-209.
- [25] MATOBA K, SEKIGUCHI K, NAGAI Y, *et al.* Renal ROCK activation and its pharmacological inhibition in patients with diabetes[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:738121.
- [26] WANG J, XIANG H, LU Y, *et al.* New progress in drugs treatment of diabetic kidney disease[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141:111918.
- [27] GU L, GAO Q, NI L, *et al.* Fasudil inhibits epithelial-myofibroblast transdifferentiation of human renal tubular epithelial HK-2 cells induced by high glucose[J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2013, 61(7):688-694.