

本文引用:陈小永,王自闯,宋军营,郭存霞.糖肾1号方对糖尿病肾病腹膜透析患者 VEGF 活性及炎症因子的影响[J].湖南中医药大学学报, 2017,37(7):767-769.

糖肾1号方对糖尿病肾病腹膜透析患者 VEGF 活性及炎症因子的影响

陈小永¹,王自闯^{1*},宋军营²,郭存霞³

(1.河南中医药大学第二临床医学院,河南 郑州 450002;2.河南中医药大学中医药免疫学实验室,河南 郑州 450046;
3.河南省中医院,河南 郑州 450002)

【摘要】目的 探讨糖肾1号方对糖尿病肾病腹膜透析患者血管内皮生长因子(VEGF)及炎症因子活性的影响。**方法** 腹膜透析2个月以上的糖尿病肾病患者50例,随机分成治疗组26例和对照组24例,两组均采用常规腹膜液腹膜透析,治疗组加服糖肾1号方。采用放射免疫分析法检测用药前及用药8周后患者血清BUN、Cr及CRP水平;ELISA方法检测治疗前后血清IL-1、IL-6、TNF- α 水平及血清和透析液VEGF活性的变化。**结果** 治疗组用药后血清BUN、Cr及CRP水平较对照组和用药前均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),血清IL-1、IL-6及TNF- α 水平较对照组和用药前均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);治疗组用药后血清和透析液VEGF活性较对照组及用药前均显著降低($P<0.01$)。**结论** 糖肾1号方能降低糖尿病肾病腹膜透析患者血清及透析液中VEGF活性及炎症因子浓度,可改善微炎症状态。

【关键词】 糖尿病肾病;腹膜透析;糖肾1号方;血管内皮生长因子;炎症因子

【中图分类号】R256.5;R587.2

【文献标志码】B

【文章编号】doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.07.018

Effect of No.1 Tangshen Decoction on VEGF Activity and Inflammatory Factors in Patients with Diabetic Nephropathy Peritoneal Dialysis

CHEN Xiaoyong¹, WANG Zichuang^{1*}, SONG Junying², GUO Cunxia³

(1. The Second Clinical Medical College, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450002, China; 2. Laboratory of Medical Immunology, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450046, China; 3. Henan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450002, China)

【Abstract】Objective To study the effect of No.1 Tangshen decoction on the vascular endothelial growth factor (VEGF) activity and inflammatory factors in patients with diabetic nephropathy peritoneal dialysis. **Methods** 50 patients with diabetic nephropathy who were given peritoneal dialysis for more than 2 months were randomly divided into treatment group (26 cases) and control group (24 cases). The two groups were received peritoneal dialysis, the treatment group was additionally administrated with No.1 Tangshen decoction. The levels of BUN, Cr and CRP in serum of patients before treatment and after 8 weeks by radio-immunity were analyzed. The levels of IL-1, IL-6 and TNF- α , and the changes of VEGF activity in serum and dialysate were determined by ELISA. **Results** The levels of BUN, Cr and CRP in serum of treatment group showed a significant decrease compared with control group and before treatment ($P<0.05$ or $P<0.01$). After treatment, the activity of VEGF in serum and dialysate of treatment group decreased significantly than control group and before treatment ($P<0.01$). **Conclusion** No.1 Tangshen decoction could decrease the level of VEGF and inflammatory factors in serum and dialysate, and improve micro-inflammatory state.

【Keywords】 diabetic nephropathy; peritoneal dialysis; No.1 Tangshen decoction; vascular endothelial growth factor; inflammatory factor

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病微血管病变常见的并发症和最主要的死亡原因,其发病率约占20%~40%;也是导致终末期肾病

(end-stage renal disease, ESRD)和糖尿病致死的重要原因^[1]。腹膜透析是终末期糖尿病肾病治疗的常用方法,其能够有效提高患者生存质量,降低不良

【收稿日期】2016-11-14

【基金项目】河南省科技厅科技攻关项目(132102310158)。

【作者简介】陈小永,男,讲师,硕士研究生,主要从事肾脏病中西医结合研究。

【通讯作者】*王自闯,女,讲师, E-mail:zichuangwang@163.com。

反应发生率^[2]。临床研究表明,糖肾1号方对早期糖尿病肾病有较好的疗效^[3]。糖肾1号方是本肾病科自行研制的治疗糖尿病肾病的有效方剂,具有活血通络、解毒化浊、益肾健脾之功。本研究观察糖肾1号方对终末期糖尿病肾病腹膜透析患者血清及透析液血管内皮生长因子(VEGF)及炎症因子的影响,以提高患者的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

50例患者均来自于2012年09月-2014年08月在河南中医学院第二附属医院肾病科住院的终末期DN患者,按诊治先后顺序采用随机方法分为治疗组26例和对照组24例。治疗组中男14例,女12例;年龄44~71岁,平均(53.5±12.6)岁;糖尿病病程10~20年,平均(13.8±2.6)年。对照组中男12例,女12例;年龄46~74岁,平均(52.6±11.3)岁;糖尿病病程11~18年,平均(12.5±3.4)年。两组患者年龄、性别、糖尿病病程等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

糖尿病肾病诊断符合《糖尿病肾病防治专家共识(2014年版)》^[4];肾功能衰竭符合《慢性肾脏病及透析的临床实践指南》中的诊断标准。

1.3 纳入和排除标准

纳入标准:符合上述糖尿病肾病衰竭的诊断标准;腹膜透析治疗2个月以上,并取得患者知情同意。排除标准:非糖尿病肾病性肾损害如高血压性肾损害、急慢性肾小球肾炎、尿路感染及其他原发和继发性肾脏疾病;I型糖尿病所致肾损害;糖尿病伴严重急性并发症,如酮症酸中毒,高渗性高血糖状态;

合并严重心、肝、脑疾病及恶性肿瘤等。

1.4 治疗方法

对照组和治疗组患者均采用常规1.5%腹膜液腹膜透析,1次/d,每日超滤量为700~900 mL,以优质蛋白饮食,避免使用影响肾功能及有肾毒性的药物。治疗组加用糖肾1号方,基本药物组成:桃仁15 g,水蛭3 g,大黄10 g,丹参15 g,泽泻15 g,车前子15 g,白花蛇舌草30 g,益母草15 g,淫羊藿10 g,地黄15 g,芡实10 g,金樱子10 g,白术15 g,山药15 g,鬼箭羽10 g。气虚者加黄芪30 g,党参15 g;阴虚者加百合、黄精、玉竹各15 g。1剂/d,常规水煎服。两组疗程均为8周。

1.5 观察指标

所有患者用药前后留取血清标本及透出液标本;放射免疫分析法检测血清中BUN、Cr、CRP水平;ELISA法检测血清中IL-1、IL-6、TNF- α 及血清和腹透液中VEGF的含量。

1.6 统计学处理

采用SPSS 10.0统计软件对数据进行分析和处理,计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后血清BUN、Cr、CRP和K⁺水平比较

治疗后对照组BUN和Cr及治疗组BUN、Cr和CRP水平均显著降低($P<0.05, P<0.01$),且治疗组降低更明显($P<0.05, P<0.01$);两组治疗前后血清K⁺水平变化不显著($P>0.05$),两组治疗后比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组治疗前后血清BUN、Cr、CRP和K⁺水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>		Cr($\mu\text{mol/L}$)	BUN(mmol/L)	CRP(mg/L)	K ⁺ (mmol/L)
对照组	24	治疗前	783.35±204.90	22.28±5.16	21.54±3.84	4.7±0.5
		治疗后	634.31±196.61*	19.05±3.14*	19.64±2.97	4.5±0.6
治疗组	26	治疗前	751.17±115.62	24.53±4.81	20.67±4.51	4.6±0.4
		治疗后	437.49±242.28**	13.54±4.61***	14.19±3.81****	4.3±0.3

注:与治疗前相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组相比,# $P<0.05$,## $P<0.01$ 。

2.2 两组治疗前后血清IL-1、IL-6及TNF- α 水平比较

治疗组治疗后IL-1、IL-6和TNF- α 水平均明显低于治疗前($P<0.05, P<0.01$);对照组治疗后IL-6和TNF- α 水平明显低于治疗前($P<0.05$);治疗后治疗组的IL-1、TNF- α 水平明显低于对照组($P<0.05, P<0.01$),而IL-6水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.3 两组治疗前后血清及透析液VEGF的比较

治疗组治疗后的血清和透析液VEGF水平均明显

表2 两组治疗前后血清IL-1、IL-6、TNF- α

		水平比较 ($\text{pg/mL}, \bar{x}\pm s$)		
组别		IL-1	IL-6	TNF- α
对照组	治疗前	18.39±4.25	12.28±5.16	18.54±3.64
	治疗后	16.31±3.61	10.05±3.14*	15.64±2.97*
治疗组	治疗前	17.17±5.62	13.53±4.81	17.35±4.21
	治疗后	10.49±2.28***	9.54±4.61*	13.19±3.81***

注:与治疗前相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组相比,# $P<0.05$,## $P<0.01$ 。

低于治疗前($P<0.01$);对照组治疗后的血清和透析液

VEGF 水平均高于治疗前,且透析液中增加有统计学意义($P<0.05$);两组治疗后相比,治疗组的血清和透析液中 VEGF 水平均明显低于对照组($P<0.01$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后血清及透析液 VEGF 的比较 (pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别		血清	透析液
对照组 (n=24)	治疗前	298.39±74.25	136.28±34.39
	治疗后	325.24±93.26	154.05±36.14*
治疗组 (n=26)	治疗前	289.18±65.64	142.53±29.71
	治疗后	233.52±75.17***	97.25±53.19***

注:与治疗前相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组相比,### $P<0.01$ 。

3 讨论

DN 在古文献中无相应病名,根据其临床表现,当隶属“水肿”“尿浊”“关格”等范畴^[5]。《证治要诀》:“三消久则小便不臭,反作甜气,在尿中滚涌,更有浮尿,面如猪脂,此精不禁,真元竭也。”吴以岭院士^[6]认为从肾脏的结构和生理作用上看,肾脏符合络病学说中肾中络脉的概念及作用,消渴日久,痰浊瘀血阻滞络脉所致。认为肾络瘀滞、浊毒内阻是主要的病机特点。刘文峰教授^[7]认为,糖尿病肾病是糖尿病久病之变,其病机可谓正虚为本,邪实为标,虚实相兼,寒热错杂。虚以脾肾气虚为要,肾气亏虚为本,实则为瘀血、痰浊、痰瘀交阻、邪热浊毒。对其病机用“虚、瘀、痰(湿)、热”四个字予以概括。糖肾1号方中桃仁、丹参、水蛭活血化瘀、通络;大黄活血祛瘀、解毒消肿;泽泻、车前子利湿化浊;益母草活血祛瘀、消水;白花蛇舌草、鬼箭羽解毒化浊;淫羊藿补肾助阳,以化肾浊;白术、山药健脾化湿;芡实、金樱子收敛固肾中精微。全方攻补并用,标本兼顾,共奏活血通络、解毒化浊、益肾健脾之功。

腹膜透析治疗终末期糖尿病肾病是临床上透析治疗的一种常见且有效的治疗方法,其能够通过不断的更换新鲜透析液,清除体内滞留的代谢废物和过多的水分,同时补充必需的物质达到纠正酸中毒和电解质紊乱的目的,而且还有效降低血液中 BUN、Cr 值和炎症因子的水平。本研究显示在腹膜透析常规的基础上采用中药糖肾1号方治疗,能够进一步降低 BUN 和 Cr 值,表明糖肾1号方能够改善晚期 DN 肾功能损害。

近年来对 DN 患者微炎症状态的研究也越来越多,微炎症状态是指机体在内毒素、各种化学物质、补体、免疫复合物等的刺激下,以单核-巨噬细胞系统激活^[8]。大量研究发现 DN 是由代谢紊乱引起的免疫炎症性疾病, DN 的血清 IL-6、IL-1、TNF 等细胞因子水平明显升高^[9]。腹膜透析患者中,糖尿病肾病患者比非糖尿病肾病患者微炎症更明显,微炎症反应状态在慢性肾衰竭进展恶化中起着重要作用,

其实质是免疫性炎症^[10]。本研究显示,与对照组相比,使用糖肾1号方治疗8周后,CRP、IL-1、TNF- α 浓度明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),而 IL-6 无明显差异($P>0.05$)。这表明尽管糖肾1号对 IL-6 的影响不大,但是能够通过降低 CRP、IL-1 和 TNF- α 浓度对晚期糖尿病肾病患者血液及腹透液中炎症发挥作用。

VEGF 被认为具有促进血管内皮细胞增生和血管渗透的作用,是血管形成的中心调节者。慢性肾功能衰竭患者血中 VEGF 升高可能与肾小球毛细血管损伤的修复增强、保护和维持肾功能有关。且肾功能损害越重,血中 VEGF 表达越多。本研究结果显示,糖肾1号方用药后血清及透出液中 VEGF 的浓度较前降低,差异显著($P<0.01$),推测糖肾1号方可能从两个方面降低 VEGF 的浓度,一方面通过抑制腹膜透析患者腹腔内血管的生成,从而使透析液中 VEGF 的浓度降低。另一方面糖肾1号方通过具有的抗炎及免疫调节作用抑制了患者的慢性炎症状态,从而影响 VEGF 的表达而降低其浓度。因为临床实验表明长期腹膜透析能够导致腹腔的慢性炎症状态,而本研究结果显示糖肾1号能够降低血液中炎症因子的水平。

本研究表明糖肾1号方具有抗炎、抗氧化作用,并且能够抑制尿毒症患者的氧化应激和微炎症反应状态,消除糖尿病腹膜透析患者的微炎症状态,提高透析的充分性和改善腹膜透析患者的营养状态,为提高患者的生活质量和临床预后提供了理论依据。

参考文献:

- [1] 高彦彬,刘铜华,李平.糖尿病肾病中医防治指南[J].中国中医药现代远程教育,2011,9(4):148-151.
- [2] 东辛欣.血液透析与腹膜透析治疗糖尿病肾病的疗效观察[J].中国实用医药,2015,10(27):186-187.
- [3] 郭存霞,陈小永,解红霞,等.糖肾1号方治疗早期糖尿病肾病44例[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(14):211-214.
- [4] 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):792-794.
- [5] 陈焯,王旭.中医药治疗糖尿病肾病研究[J].吉林中医药,2011,31(1):17-18.
- [6] 吴以岭,魏聪,贾振华,等.从络病学说论治糖尿病肾病及相关研究[J].上海中医药大学学报,2007,9(5):5.
- [7] 扈丽萍.刘文峰教授对糖尿病肾病中医病机之探析[J].长春中医药大学学报,2014,30(5):831-833.
- [8] Schoming M, Eisenhandt A, Rit E. The microinflammatory state of uremia[J]. Blood Purif, 2000, 18(4):327-332.
- [9] 张雷.高通量透析对糖尿病性肾衰竭患者炎症介质、胰岛素抵抗及血脂的影响[J].重庆医科大学学报,2011,36(12):1485.
- [10] Caravaca F, Martartin MV, Barroso S, et al. Do inflammatory markers add predictive information of death beyond that provided by age and comorbidity in chronic renal failure patients? [J]. Nephrol Dial Transplant, 2006, 21(6):1575-1581.

(本文编辑 马薇)