

实用中医内科杂志
Journal of Practical Traditional Chinese Internal Medicine
ISSN 1671-7813,CN 21-1187/R

《实用中医内科杂志》网络首发论文

题目：木丹颗粒联合缬沙坦治疗气虚血瘀型早期糖尿病肾病临床观察
作者：杨福玲，胡剑卓
网络首发日期：2021-08-20
引用格式：杨福玲，胡剑卓．木丹颗粒联合缬沙坦治疗气虚血瘀型早期糖尿病肾病临床观察．实用中医内科杂志.
https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1187.r.20210820.1355.004.html



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

网络首发时间：2021-08-20 20:11:09
网络首发地址：https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1187.r.20210820.1355.004.html

中图分类号：R587
基金资助：湖南省自然科学基金（2018JJ6037）
作者简介：杨福玲(1997-)，女，湖南永州人，硕士研究生，研究方向：中医药防治内分泌疾病 。
通讯作者：胡剑卓(1970-)，男，湖南长沙人，副主任医师，博士，研究方向:中医药防治内分泌疾病。E-mail:jian88886@126.com。

木丹颗粒联合缬沙坦治疗气虚血瘀型早期糖尿病肾病临床观察

杨福玲[1]，胡剑卓[2]
（1.湖南中医药大学，湖南长沙 410208；
2.湖南中医药大学第二附属医院，湖南长沙 410005）

【摘要】：目的:探究木丹颗粒对气虚血瘀型早期糖尿病肾病的临床疗效及安全性评价。方法:随机将本院 2020 年 2 月—2021 年 2 月收治的 80 例气虚血瘀型早期糖尿病肾病患者分成观察组与对照组各 40 例,两组患者均已接受常规基础治疗，观察组采用木丹颗粒联合缬沙坦治疗,对照组采用缬沙坦治疗。观察木丹颗粒对临床证候、肾功能相关指标、血管活性因子水平的影响及不良反应的差异。结果:观察组临床证候改善总有效率高于对照组，差异具有统计学意义($P<0.05$)；观察组、对照组肾功能相关指标、血管活性因子均明显改善；且两组治疗后比较差异有统计学意义($P<0.05$),观察组优于对照组($P<0.05$)。结论：木丹颗粒能够通过改善肾脏血流动力达到防治糖尿病肾病的作用,显著改善患者临床症状,取得较好治疗效果，且安全可靠,值得临床推广使用。
【关键词】：木丹颗粒；糖尿病肾病；气虚血瘀；肾脏血流动力学

Clinical Effect of Mu Dan Granule on Early Diabetic Nephropathy with QiDeficiency and Blood Stasis

YANG Fuling[1],HU Jianzhuo[2]
（1.Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208,Hunan,China；
2.The Second Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410005, Hunan,China）

Abstract: *Objective*:Explore mu Dan granules on Qi deficiency blood stasis type of early diabetic nephropathy clinical curative effect and safety evaluation.*Methods*: random our February 2020 in February 2021, 80 patients with qi deficiency blood stasis type of early diabetic nephropathy were divided into observation group and control group 40 cases, two groups of patients have been treated with regular basis, observation group use wooden Dan particles with valsartan therapy, the control group treated with valsartan observation mu Dan granules on clinical syndrome related parameters of renal vascular active factor level and the influence of the difference of adverse reactions.*Results*: The total effective rate of clinical syndrome improvement in the observation group was significantly different from that in the control group ($P<0.05$);The renal function related indexes of the observation group and the control group were significantly improved.The difference between the two groups after treatment was statistically significant ($P<0.05$), observation group was better than control group ($P<0.05$).*Conclusion*: Mudan granules can improve renal hemodynamics to achieve the prevention and treatment of diabetic nephropathy, significantly improve the clinical symptoms of patients, achieve good therapeutic effect, and safe and reliable, worthy of clinical use.
Key words: Mu Dan granules; Diabetic nephropathy; Qi deficiency and blood stasis; Renal hemodynamics.

木丹颗粒是一种中成药，现在临床应用广泛，多项研究表明其具有抗炎、抗氧化应激、改善血管内皮功能等作用，可以改善微循环，临床最早运用于糖尿病周围神经病变患者，疗效甚佳。现有研究显示其对糖尿病其他并发症也有一定治疗作用[1-2]，研究表明木丹颗粒可以改善肾脏血流动力，减少尿蛋白丢失,改善肾脏功能,治疗早期糖尿病肾病。而早期糖尿病肾病主要表现为尿微量白蛋白增多，此期患者经治疗，可以逆转糖尿病肾病的进展[3]；现将用木丹颗粒对早期糖尿病肾病患者进行为期 12 周的治疗，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断符合《糖尿病肾病防治专家共识(2014 年版)》[4]。

1.1.2 中医诊断参照中华中医药学会制订的《糖尿病肾病中医防治指南》[5]，主症：面色淡白或晦滞，倦怠乏力，气少懒言，或有疼痛如刺，痛处不移，拒按等；次症：头晕耳鸣，自汗、手足紫暗；舌脉象：舌淡暗或有紫斑，脉沉涩或细涩，上述主症 2～3 个加次症 2 个，参照舌脉象辨证为气虚血瘀型。

1.2 入组标准

1.2.1 纳入标准符合西医诊断标准及中医辨证标准者;确认不同时合并其他严重内科疾病；自愿参加试验并且签署知情同意书。

1.2.2 排除标准不符合上述诊断标准和纳入标准者；1 型糖尿病、妊娠糖尿病及其他特殊类型的糖尿病；2 型糖尿病酮症酸中毒或伴有严重的应激性疾病；糖尿病以外的疾病造成的肾损害；孕妇或哺乳期妇女；合并心、肝、肾、脑、造血系统等严重疾病；对木丹颗粒药物成分过敏，认知和精神障碍不能配合治疗。

1.3 一般资料

选取辨证为气虚血瘀型的早期糖尿病肾病在院患者 80 例,将 80 例患者采用随机数字表分为对照组与观察组,每组纳入 40 例。观察组，男 22 例,女 18 例;平均年龄(51.8±13.3)岁；糖尿病病程(8.7±2.7)年。对照组，男 21 例,女 19 例;平均年龄(52.2±12.6)岁；糖尿病病程(8.0±3.2)年。两组一般资料比较差异无统计学意义(P>0.05)。该研究已获得患者知情同意，签署书面同意文书。

1.4 治疗方法

所有患者入组后均接受糖尿病饮食教育，严格的饮食及运动控制血糖，血糖控制欠佳者使用胰岛素或胰岛素联合口服药强化治疗，使患者血糖达标。达标后调整为二甲双胍或联合基础胰岛素进行维持治疗,控制目标参照《中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) 》[6]相关标准：FPG＜7.0mmol/L,OGTT 或餐后血糖 2h 血糖＜11.1mmol/L。

对照组缬沙坦胶囊(北京诺华制药有限公司，国药准字 H20040217)口服，80 mg /次，1 次/d。

观察组在对照组治疗基础上给予木丹颗粒(辽宁奥达制药有限公司，国药准字 Z20080033)口服，1 袋/次，3 次/d。

两组疗程均为 12 周。

1.5 观测指标

（1）临床症状改善情况；（2）治疗前后检测尿蛋白；（3）治疗前后肾功能相关指标；（4）治疗前后检测两组患者血管活性因子水平；（5）安全性评价：治疗前后均完成血常规、尿常规、大便常规检测、肝功能检测，治疗过程中,观察 2 组患者是否出现头晕、恶心、呕吐等不良反应,进行记录比较。

（2）临床症状：依据主症和常见次症，制定证候积分表，总分 100 分。根据两组的治疗效果评分：显著：临床症状基本消失,证候积分减少≥90%（90～100 分）;改善:临床症状改善，证候积分减少 60%~90%（60~89 分）;无效:临床症状未改变甚至加重[7](＜60 分)。

1.6 统计学分析

使用 SPSS 23.0 统计学软件处理数据，计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示，采用 t 检验，计数资料用[例(%)]表示，采用 x^2 检验，P＜0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组气虚血瘀型早期糖尿病肾病患者临床证候治疗总有效率比较

研究结果显示,观察组治疗有效率高于对照组,差异具有统计学意义(P＜0.05)。见表 1。

表 1 两组气虚血瘀型早期糖尿病肾病患者临床证候治疗总有效率　单位：例(%)

组别	例数	显著	改善	无效	总发生
观察组	40	18(45.00)	18(45.00)	2（5.00）	36(90.00)*
对照组	40	4(20.00)	18(45.00)	18(45.00)	22(55.00)

注:*与对照组治疗后比较，P＜0.05。

2.2 两组气虚血瘀型早期糖尿病肾病患者治疗前后尿蛋白比较

治疗后，尿白蛋白排泄率、24h 尿蛋白定量、尿 β 微球蛋白两组均有改善(P＜0.05)，治疗组改善优

于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组气虚血瘀型早期糖尿病肾病患者治疗前后尿白蛋白比较（ $\bar{x}\pm s$）

组别	时间	例数	尿白蛋白排泄率（μg/min）	24h 尿蛋白定量（g/24h）	尿β微球蛋白（mg/L）
治疗组	治疗前	40	94.50±18.46	0.35±0.08	1.18±0.32
	治疗后	40	53.46±15.60*△	0.14±0.05*△	0.70±0.26*△
对照组	治疗前	40	92.12±20.31	0.36±0.08	1.15±0.28
	治疗后	40	65.50±21.4*	0.25±0.07*	0.90±0.20*

注：*与本组治疗前比较，$P<0.05$；△与对照组治疗后比较，$P<0.05$。

2.3 两组气虚血瘀型早期糖尿病肾病患者肾功能常规比较

治疗后，肌酐、尿素氮两组均有改善($P<0.05$)，治疗组改善优于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组气虚血瘀型早期糖尿病肾病患者治疗前后肌酐、尿素氮水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	肌酐（μmol/mL）	尿素氮（mmol/L）
治疗组	治疗前	40	141.60±6.40	7.71±0.23
	治疗后	40	111.6±4.40*△	0.70±0.20*△
对照组	治疗前	40	140.62±7.80	7.90±0.22
	治疗后	40	133.7±8.50*	6.63±0.70*

注：*与本组治疗前比较，$P<0.05$；△与对照组治疗后比较，$P<0.05$。

2.4 两组气虚血瘀型早期糖尿病肾病患者血管活性因子比较

治疗后，VEGF、NO、ET-1 水平两组均有改善($P<0.05$)，治疗组改善优于对照组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组气虚血瘀型早期糖尿病肾病患者 VEGF、NO、ET-1 水平 （ $\bar{x}\pm s$）

组别	时间	例数	VEGF(pg/mL)	NO（μmol/L）	ET-1（ng/L）
观察组	治疗前	40	85.60±7.25	2.42±0.80	38.89±4.64
	治疗后	40	156.52±9.50*△	3.8±0.70*△	22.30±3.12*△
对照组	治疗前	40	85.72±7.70	2.40±0.80	40.52±5.53
	治疗后	40	128.35±9.66*	3.22±0.60*	42.50±6.40*

注:*与本组治疗前比较，$P<0.05$；△与对照组治疗后比较，$P<0.05$。

2.5 两组气虚血瘀型早期糖尿病肾病患者不良反应发生情况比较

两组治疗前后均完成血常规、尿常规、大便常规、肝功能检查，治疗后未发现异常;2 组在治疗过程中均未出现任何不良反应。

3 讨论

糖尿病肾病(DN)是糖尿病患者最常见的微血管并发症之一，本病是多因素的，由于 DN 发病机制复杂，对其发病机制了解甚少。现我将从高糖激发免疫炎症反应、引起血管内皮改变，从而导致肾血流动力改变进行展开讨论。缬沙坦是一种常见的 ARB 类药,机制主要是通过竞争性抑制 AngⅡ与 AT1 结合，从而抑制血管收缩以及醛固酮释放等作用,达到降低血管压力和减少血管内细胞外基质的积累[8]，促进肾脏血液正常运行，从而改善肾功能损害程度。有报道在鲑鱼等中发现糖尿病肾小球重组人

血管内皮生长因子（VEGFA）水平升高[9]，刺激内皮细胞增殖，释放过多内皮素-1，从而促进血管生成和增加血管通透性，导致蛋白漏出增多，可以通过敲除足细胞中的内皮素-1（ET-1）受体来防止；因此 ET-1 受体拮抗剂可改善早期糖尿病肾病微量白蛋白尿[10]。而机体处于高糖状态下容易诱发炎性反应和氧化应激，损害肾脏血管内皮细胞，引起细胞因子调节紊乱，使一氧化氮(NO)等舒血管因子合成减少，血管内皮生长因子（VEGF）、内皮素-1(ET-1)等缩血管因子释放增多，从而引发肾脏损伤“瀑布效应”，现代医学证明，丹参多酚可拮抗 ET-1 受体，抑制内皮素-1(ET-1)释放，抑制血管平滑肌增生，改善血管内皮功能[11]，增加血管内皮生长因子（VEGF），从而增加微血管血流速度，有效降低早期糖尿病肾病血管炎症反应，具备抗氧化应激和抗凝等作用[12-13]。黄芪能提高肾组织 NO 水平，减少氧自由基、抑制肾组织细胞凋亡或延缓肾小球硬化进程，减轻肾脏缺血再灌注损伤[14-16]。三七的主要活性成分三七总皂苷，有抗氧化、抑制糖基化终产物产生过多的作用，可减缓肾脏病变的发展[17]。通过药物成分研究可推导木丹颗粒中黄芪、丹参、三七等的组方可以减轻血管炎症反应和氧化应激，调节肾脏血管内皮实现优化机体微循环、改善肾脏血流动力，加速肾小球细胞外基质的代谢作用，减少尿白蛋白漏出，达到保护肾脏功能的作用。

从中医角度出发，糖尿病肾病属中医学“消渴病 下消”范畴，患者久病可致气虚，气虚则无力运化血液，久之脉络瘀阻。气虚血瘀为其常见证型，此属本虚标实、虚实夹杂之证。治以益气活血，通络止痛。有研究表明，益气活血通络药物组方能明显降低血液浓稠度，增加血液流速，改善肾脏血流灌注，从而减少尿白蛋白排出，改善肾功能相关指标[18]。木丹颗粒由黄芪、丹参、三七、赤芍、川芎、红花、苏木、鸡血藤、延胡索等中药组方，黄芪能健脾行气，利水消肿，可以提高机体免疫力，降低尿蛋白含量；丹参、川芎两药为药对[19]，两药相须配伍，丹参抑制血小板聚集，改善微循环，川芎中有效成分川芎嗪能清除氧自由基，减轻氧化应激。诸药合用，有明显的抗炎、调节免疫、减轻氧化应激、改善血流动力学等作用，治疗早期糖尿病肾病具有较好疗效[20]。延胡索行气化瘀；三七活血化瘀，药理学研究表明其具有抗血栓、保护肾脏、抗炎及降低血糖等药理作用[21]。二者为臣药，助君药活血化瘀，通络止痛;赤芍药、丹参、川芎、红花等为佐使药，增益活血之功，使气行则血行，改善临床症状。

综上所述：对比两组患者等各项指标水平。研究结果显示，两组患者上述指标水平均较治疗前改善，但观察组治疗后患者临床证候、尿蛋白漏出、肾功能常规检测指标、血管活性因子水平改善程度显著优于对照组，有统计学意义（$P<0.05$），说明在木丹颗粒联合缬沙坦能改善肾脏血流动力，达到减少尿蛋白漏出，延缓 DN 进展，在治疗 DN 上疗效优于单纯缬沙坦治疗，值得临床推广。

参考文献 ：

[1]徐洁淼，王镁，于世家. 木丹颗粒(糖末宁)治疗糖尿病及多种并发症的实验和临床研究证据[J]. 中华中医药学刊，2018,36(2):384-387.

[2]陈慧晓，杨俊朋，梁萌萌，等. 中成药木丹颗粒对糖尿病大鼠坐骨神经干预作用的观察[J]. 中国糖尿病杂志，2017,25(4):359-362.

[3]毛培军,李桂玲,黄倩,等.木丹颗粒对 2 型糖尿病合并早期肾病的治疗作用[J].陕西中医,2015,36(9):1159-1160.

[4]佚名.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.

[5]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):151-153.

[6] 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J].中国实用内科杂志,2018,38(4):292-344.

[7]杨霓芝,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(7):7-8.

[8] Liao Jie, Kobayashi Michimasa, Kanamuru Yutaka, et al. Effects of candesartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, on diabetic nephropathy in KK/Ta mice[J].J Nephrol, 2003, 16 (6) :841-849

[9] Salmon Andrew H J, Ferguson Joanne K, Burford James L, et al. Loss of the endothelial glycocalyx links albuminuria and vascular dysfunction [J]. Am Soc Nephrol 2012; 23(8): 1339 - 1350

[10] de Zeeuw Dick, Coll Blai, Andress Dennis, et al. The endothelin antagonist atrasentan lowers residual albuminuria in patients with type 2 diabetic nephropathy [J]. Am Soc Nephrol 2014; 25(5): 1083 - 1093

[11] 卢伟波,杨丕坚,李舒敏,等.丹参多酚酸盐对早期糖尿病肾病患者炎症细胞因子及肾血管内皮功能的影响[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(02):184-187.

[12] 熊涛,吴兴军,王逸平.丹参多酚酸盐抑制低密度脂蛋白氧化修饰[J].中药药理与临床,2004(4):7-10.

[13] 路万虹,张晓田,成少利,等.复方丹参滴丸对大鼠糖尿病肾病早期的肾脏保护及作用机制[J].西安交通大学学报(医学版),2016,37(1):128-133.

[14] 潘鹏,郭涛,马尘超,等.黄芪对大鼠缺血再灌注肾组织细胞凋亡的影响[J].江苏大学学报(医学版),2009,19(6):485-488.

[15]张永选.黄芪注射液治疗对糖尿病肾病患者血清 TGF-β1、VEGF 水平的影响分析[J].四川解剖学杂志,2021,29(1):175-176.
[16] 祁忠华,林善锬,黄宇峰.黄芪改善糖尿病早期肾血流动力学异常的研究[J].中国糖尿病杂志,1999(3):147-149.
[17] 潘晶,杜月光,郭燚.三七皂苷对 TGF-β_1 诱导的大鼠肾小管上皮细胞 EMT 的影响[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(6):89-94.
[18]毕菲菲,姚岚,王敏,等.益气养阴活血通络方治疗糖尿病肾病疗效观察[J].陕西中医,2015,36(3):304-305.
[19]阿曼古丽·阿不都克热木,马丽.中药治疗糖尿病肾病的研究进展[J].新疆中医药,2020,38(6):77-80.
[20] 李海鸥,张红利,贾春新,等.参芍口服液对糖尿病肾病大鼠肾脏 NLRP3 炎症复合体相关蛋白表达的影响[J].山东医药,2016,56(30):34-37+114.
[21]房国伟,吉红玉,邸莎,等.三七的临床应用及其用量探究[J].吉林中医药,2019,39(10):1283-1286.