DOI:10.11656/j.issn.1672-1519.2024.05.05

健脾固肾化瘀方治疗脾肾两虚夹瘀型糖尿病肾脏病的疗效及对相关生物标志物的影响*

苏秀海,孙文娟,姚彬,于文霞
(河北省沧州中西医结合医院糖尿病科,沧州 061000)

摘要:[目的] 探讨健脾固肾化瘀方联合氯沙坦钾片治疗脾肾两虚夹瘀型糖尿病肾脏病(DKD)的临床疗效以及其对患者血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、单核细胞趋化因子-1(MCP-1)和血管内皮生长因子(VEGF)水平的影响。**[方法]** 选择沧州中西医结合医院2019年1月—2021年5月纳入80例脾肾两虚夹瘀型DKD患者作为研究对象,采用随机数字表法分成观察组与对照组各40例。观察组给予健脾固肾化瘀方联合氯沙坦钾片治疗,对照组单用氯沙坦钾片治疗,连续治疗12周后观察两组临床疗效。治疗前后检测受试者血糖[空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2 h PG)和糖化血红蛋白(HbA1c)]、血脂[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]及肾功能指标[尿微量白蛋白/尿肌酐比值(UACR)、肌酐(SCr)和尿素氮(BUN)]。选用酶联免疫吸附法测定血清MMP-9、MCP-1和VEGF水平。并统计两组不良反应情况。**[结果]** 观察组总有效率为92.50%(37/40),较对照组72.50%(29/40)有所提高($P<0.05$)。两组治疗后FPG、2 h PG和HbA1c均较治疗前降低($P<0.05$),且均以观察组的改善更显著($P<0.01$)。两组治疗后血清TC、TG和LDL-C浓度均较治疗前下降($P<0.05$),且均以观察组的改善更显著($P<0.01$)。两组治疗后UAER和血清SCr、BUN水平均较治疗前降低($P<0.05$),且均以观察组的改善更显著($P<0.01$)。两组治疗后血清MMP-9水平均较治疗前升高($P<0.05$),血清MCP-1、VEGF浓度均较治疗前下降($P<0.05$);且治疗后,观察组对血清MMP-9水平的升高作用及对血清MCP-1、VEGF水平的降低作用较对照组更显著($P<0.01$)。所有患者均无明显不良反应发生。**[结论]** 应用健脾固肾化瘀方联合氯沙坦钾片治疗脾肾两虚夹瘀型DKD能安全有效地上调患者MMP-9表达水平,下调MCP-1、VEGF表达水平,改善肾功能,整体疗效确切。

关键词: 健脾固肾化瘀方;糖尿病肾脏病;脾肾两虚夹瘀型;基质金属蛋白酶-9;单核细胞趋化因子-1;血管内皮生长因子

中图分类号: R587.1 **文献标志码:** A

文章编号: 1672-1519(2024)05-0565-06

糖尿病肾脏病(DKD)是2型糖尿病(T2DM)常见的严重微血管并发症,随着T2DM病程进展,DKD的发病率逐渐升高[1]。DKD是引发终末期肾脏病的常见原因,也是导致T2DM患者死亡的主要原因[2],采取积极有效的措施进行干预,有利于延缓病情进展、改善患者预后[3]。目前西医主要是聚焦于降血糖和降血压治疗,虽然有一定疗效,但仍不能有效延缓DKD的进展。大量临床研究表明[4],在氯沙坦钾片治疗基础上联合中医药治疗能有效提高临床疗效。中医药治疗DKD具有多靶点、多途径等优势,且不良反应少,能有效延缓DKD病情进展。为进一步探讨中西医结合方案治疗在DKD患者中的应用价值,本研究对河北省沧州中西医结合医院近年来收治的脾肾两虚夹瘀型DKD患者在氯沙坦钾片治疗基础上联合笔者院内常用方健脾固肾化瘀方进行治疗,取得了满意疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择河北省沧州中西医结合医院2019年1月—2021年5月收治的脾肾两虚夹瘀型DKD患者80例,采用随机数字表法分成观察组与对照组各40例。观察组男23例,女17例;年龄35~78岁,平均年龄(52.73±8.45)岁;T2DM病程6~20年,平均病程(12.75±3.92)年。对照组男21例,女

* **基金项目:** 河北省中医药管理局科研计划项目(2020469);苏秀海全国名老中医药专家传承工作室(国中医药人教函【2022】75号)。

作者简介: 苏秀海(1958-),男,主任医师,研究方向为内分泌代谢疾病临床、教学及科研。

通讯作者: 孙文娟,E-mail:czsunwenjuan@163.com。

引用格式: 苏秀海,孙文娟,姚彬,等. 健脾固肾化瘀方治疗脾肾两虚夹瘀型糖尿病肾脏病的疗效及对相关生物标志物的影响[J]. 天津中医药,2024, 41(5):565-570.

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

19例；年龄35~77岁，平均年龄（51.49±7.74）岁；T2DM病程6~19年，平均（12.26±3.58）年。两组基线资料对比差异无统计学意义（P>0.05），具有可比性。

1.1.1 西医诊断标准 在明确2型糖尿病作为肾损害的病因并排除其他原因引起慢性肾脏病的情况下，至少具备下列1项者可诊断：1）排除干扰因素的情况下，在3~6个月内的3次检测中至少2次尿微量白蛋白/尿肌酐比值（UACR）≥30 mg/g或尿白蛋白排泄率（UAER）≥30 mg/24 h（≥20 μg/min）。2）肾小球滤过率（eGFR）<60 mL/（min·1.73 m^2）持续3个月以上。3）肾活检符合DKD的病理改变[5]。

1.1.2 中医辨证标准 中医证型参照《糖尿病肾脏疾病中医诊疗标准》[6] 中脾肾两虚夹瘀证的辨证标准执行。主症：夜尿增多，或混浊如膏脂，纳差乏力，气短懒言，口唇紫暗，肢体麻木。次症：腰膝酸软，身体水肿，面色萎黄，肌肤甲错。舌脉象：舌有瘀斑或暗淡，苔薄白，脉细涩。符合主症2项+次症2项，结合舌、脉象，方可确诊。

1.1.3 纳入与排除标准 纳入标准：1）符合DKD的诊断标准，中医辨证为脾肾两虚夹瘀型。2）近2个月内未进行DKD相关治疗。3）年龄35~78岁。4）近期无外伤及手术史。5）自愿签署知情同意书。6）对本研究所用药物中任何成分无过敏史。

排除标准：1）伴有系统性红斑狼疮性肾炎、肾小球肾炎等其他肾脏病变。2）妊娠或哺乳期妇女。3）出现酮症酸中毒等糖尿病急性严重并发症。4）合并心、肝、肺等其他重要脏器功能障碍。5）既往有肾脏手术史。6）合并脑血管疾病或血液系统、免疫系统疾病。7）伴精神疾病，无法正常沟通。8）过敏体质。9）合并恶性肿瘤的患者。

1.2 研究方法 所有对象均给予相同的氯沙坦钾片（浙江华海药业股份有限公司，规格50 mg/片，国药准字H20070264）50 mg/次，每日1次；用餐前即刻整粒吞服阿卡波糖胶囊（四川绿叶宝光药业股份有限公司，规格50 mg/粒，国药准字H20020391）每次50~100 mg，每日3次；必要时皮下注射胰岛素控制血糖。若伴有血脂异常，加用他汀类药物调脂。治疗过程中指导患者饮食及运动。在此基础上，观察组：口服健脾固肾化瘀方（黄芪60 g，熟地黄15 g，党参10 g，白术12 g，黄精12 g，茯苓15 g，山药15 g，芡实15 g，金樱子15 g，当归12 g，川芎15 g，僵蚕10 g，蝉蜕10 g，水蛭6 g，淫羊藿10 g）治疗，石家庄神威药业颗粒剂型，两组均连续治疗12周。

1.3 观察指标 1）血糖指标：治疗前后检测受试者血糖指标，包括空腹血糖（FPG）、餐后2 h血糖（2 h PG）和糖化血红蛋白（HbA1c）。抽取受检者肘静脉血，采用iChem-530型生化分析仪（深圳库贝尔生物）检测血清FPG、2 h PG水平，均采取葡萄糖氧化酶法（试剂盒均购自北京普利莱公司）测定；选用高效液相色谱法（试剂盒均由湖南永和阳光生物提供）检测HbA1c，仪器为上海惠中公司产的MQ-2000PT型糖化血红蛋白分析仪。2）血脂指标：使用生化分析仪（同上）检测受试对象血脂指标，包括总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）和低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）。3）肾功能指标：治疗前后检测受试者肾功能指标，包括UACR、血肌酐（SCr）和尿素氮（BUN）。取受检者5 mL尿液，运用BA400型全自动特定蛋白分析仪（西班牙BioSystems公司）进行随机尿测定UACR，采患者空腹肘静脉血，采用生化分析仪（同上）检测血清SCr、BUN水平，其中SCr采用肌氨酸氧化酶法测定，BUN采用尿素酶-谷氨酸脱氢酶法测定，试剂盒均购自南京博研生物。4）采用酶联免疫吸附法（试剂盒均购自上海信裕生物）检测血清基质金属蛋白酶-9（MMP-9）、单核细胞趋化因子-1（MCP-1）和血管内皮生长因子（VEGF）水平。5）安全性分析：统计两组不良反应情况。

1.4 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》[7]《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准（试行方案）》[8]制定疗效评定标准。显效：临床症状体征基本消失或显著好转，中医证候积分减少>70%，随机尿测定UACR减少>50%；有效：临床症状体征有所好转，中医证候积分减少30%~70%，UACR减少20%~50%；无效：未达上述标准，或DKD病情加重。总有效率=（显效+有效）/总例数×100%。

1.5 统计学方法 采用SPSS 25.0统计软件进行统计学处理，计量资料若满足正态分布及方差齐性以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组内比较采用配对样本t检验，组间比较采用两独立样本t检验。计数资料采用例数和百分比表示，组间比较采用χ^2检验。P<0.05为差异有统计学意义。

1.6 伦理学审查 本研究经河北省沧州中西医结合医院伦理委员会审批通过（伦理批号：CZX2016-KY-020）。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组总有效率为92.50%（37/40），较对照组72.50%（29/40）有所提

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

高，差异有统计学意义（$P<0.01$）。见表1。

表1 两组临床疗效比较

Tab.1 Comparison of clinical efficacy between the two groups

例

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率[例(%)]
对照组	40	9	20	11	29(72.50)
观察组	40	21	16	3	37(92.50)**

注：与对照组比较，**$P<0.01$。

2.2 两组治疗前后血糖指标比较 两组治疗后FPG、2 h PG和HbA1c均较治疗前降低（$P<0.05$），且观察组低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.01$）。见表2。

2.3 两组治疗前后血脂指标比较 两组治疗后血清TC、TG和LDL-C浓度均较治疗前下降（$P<0.05$），且观察组低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.01$）。见表3。

2.4 两组治疗前后肾功能指标比较 两组治疗后UACR和血清SCr、BUN水平均较治疗前降低（$P<0.05$），且观察组低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.01$）。见表4。

2.5 两组治疗前后血清MMP-9、MCP-1和VEGF水平比较 两组治疗后血清MMP-9水平均较治疗前升高（$P<0.05$），血清MCP-1、VEGF浓度均较治疗前下降（$P<0.05$）；且治疗后，观察组对血清MMP-9水平的升高作用及对血清MCP-1、VEGF水平的降低作用较对照组明显，差异有统计学意义（$P<0.01$）。见表5。

3 讨论

DKD属中医“消渴”“水肿”“尿浊”等范畴，为本虚标实之证，本虚主要为脾肾、气血亏虚，标实主要为瘀血、痰湿等，病位始终在肾，肾气受损贯穿于DKD始终。肾为先天之本，肾主水、主封藏，肾气受损，固摄失职，可致人体精微物质随尿液排出，表现为排尿增多、尿液浑浊、腰膝酸软、乏力纳差。脾为后天之本，气血生化之源，主运化，脾胃运化失司，可致气血运行无力，血行不畅，水湿内停，痹阻脉络，而致血瘀、水肿，气血瘀滞，亦可致肾脏受损，肾之气阴不畅，致使DKD进展[9]。时振声教授认为，DKD多见于糖尿病病程5~10年者，年龄多在60岁以上，这一人群多伴有肾气亏虚以及气血生化之源不足，再加之饮食劳倦失治误治，更伤脾肾[10]。《灵枢·五变》云：“五脏皆柔弱者，善病消瘅。”阐释了五脏柔弱，禀赋不足是消瘅发病之本，五脏中尤以脾、肾最重要。《灵枢·本脏》云：“肾脆则善病消瘅。”明

表2 两组治疗前后血糖指标比较（$\bar{x}\pm s$）

Tab.2 Comparison of blood glucose indexes between the two groups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	FPG(mmol/L)		2 h PG(mmol/L)		HbA1c(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	7.85±1.45	6.87±0.82*	12.26±2.06	9.45±1.87*	7.25±0.83	6.60±0.68*
观察组	40	7.92±1.38	6.08±0.76*##	12.45±2.18	7.82±1.30*##	7.33±0.94	6.07±0.42*##

注：与本组治疗前相比，*$P<0.05$；与对照组治疗后相比，##$P<0.01$。

表3 两组治疗前后血脂指标比较（$\bar{x}\pm s$）

Tab.3 Comparison of blood lipid indexes between the two groups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	TC(mmol/L)		TG(mmol/L)		LDL-C(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	6.61±1.33	5.17±0.82*	2.72±1.08	2.13±0.76*	3.75±0.95	2.99±0.56*
观察组	40	6.64±1.28	3.04±0.58*##	2.87±1.14	1.20±0.64*##	3.84±0.87	2.15±0.31*##

注：与本组治疗前相比，*$P<0.05$；与对照组治疗后相比，##$P<0.01$。

表4 两组治疗前后肾功能指标比较（$\bar{x}\pm s$）

Tab.4 Comparison of renal function indexes between the two groups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	UACR(μg/min)		SCr(μmol/L)		BUN(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	109.73±24.84	80.24±16.85*	96.82±9.48	82.34±8.59*	7.85±1.56	5.82±1.35*
观察组	40	111.45±27.76	55.27±12.34*##	97.45±8.34	67.32±7.34*##	7.94±1.73	3.55±1.24*##

注：与本组治疗前相比，*$P<0.05$；与对照组治疗后相比，##$P<0.01$。

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表5 两组治疗前后血清MMP-9、MCP-1和VEGF水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab.5 Comparison of serum MMP-9, MCP-1 and VEGF levels between the two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	MMP-9(μg/L)		MCP-1(ng/mL)		VEGF(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	75.08±14.30	112.75±24.78*	140.87±20.46	117.34±14.45*	312.84±39.24	185.27±28.45*
观察组	40	74.45±11.27	134.28±27.56*##	142.38±17.23	78.47± 8.45*##	315.32±42.70	117.22±15.31*##

注:与本组治疗前相比,*$P<0.05$;与对照组治疗后相比,##$P<0.01$。

确肾虚是消瘅易感因素,消渴肾病是以肾脏病变为主的并发症。因此,DKD的发病机制以脾肾亏虚为本,且主要矛盾在于脾肾之气阴亏虚,病位以肾为主,与脾密切相关。结合时振声教授对DKD病因病机的论述,笔者认为其病机以脾肾之气阴两虚为本,瘀血为标,治宜补肾健脾、益气养阴、活血祛瘀。本研究采用的健脾固肾化瘀方是笔者治疗DKD的临床经验方,主要由黄芪、熟地黄、党参、白术、黄精等多味中药组成。方中重用黄芪,以健脾益气、消肿利尿,补诸虚不足;党参健脾补气,同时补后天以养先天;熟地黄归于肝肾两经,有养阴填精之效,山药长于肺脾肾同补,既可补益脾胃,又可养阴。黄精在《四川中药志》中有如下记载:"补肾润肺,益气滋阴。治脾虚面黄,肺虚咳嗽。"黄芪、党参、熟地黄、山药、黄精合用,共奏补养脾肾之气阴的功效;芡实、金樱子固精益肾;白术益气健脾,茯苓利水淡渗,两者合用,能够利水湿从小便去;当归养血活血;川芎、僵蚕、蝉蜕、水蛭用以化瘀通络;淫羊藿补阳,《本草纲目》中谓淫羊藿"盖因气味甘温,则能补火助阳",可见其助阳之力强,DKD气虚明显,而阳气亏虚不甚,加用淫羊藿可防止阳气亏虚进一步加重。

糖尿病病变日久,精气虚耗,精微亏损则血液不充,气虚无力推动血液循行,渐至血行不畅而瘀,肾络受损出现水肿、蛋白尿,瘀血贯穿疾病的始终。"久病入络"的理论源于《黄帝内经》和《伤寒杂病论》,实质是指久病难愈之顽症,应用通络法,疏通络道之瘀塞阻滞以取效。古人除行气活血之外,张仲景尤重虫类药之应用,如大黄䗪虫丸、鳖甲煎丸、抵当汤(丸)等。DKD病理上往往合并肾小球硬化、肾间质纤维化,符合中医久病入络、顽痰死血留之不去的病机,视作"症瘕",此时只用一般活血化瘀药物,如川芎、当归单用疗效欠佳,而僵蚕、蝉蜕、水蛭等虫蚁搜剔之药,可深达局部肾脏组织症瘕处并溶解之,达到活血祛顽瘀临证效果,同时注意扶正,配合益气养血、健脾固肾之黄芪、党参、黄精、熟地黄、山药等扶正中药,调整扶正祛邪比例,以防克伐太过。方中虫类药物的调整应用也是治疗本病的关键。总而言之,全方可奏补肾健脾、益气养阴、活血祛瘀之功效。

肾素血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)阻断剂主要分为血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARB)两类,通过阻断RAAS对DKD具有重要保护作用,氯沙坦钾片作为ARB类药物之一,主要作用于血管紧张素Ⅱ的血管紧张素1(AT1)受体,对减少DKD患者微量白蛋白尿、延缓病情进展和降低心血管疾病病死率具有较好疗效。本研究结果显示:在氯沙坦钾片治疗基础上联合健脾固肾化瘀方治疗总有效率可达92.50%,较单用氯沙坦钾片治疗效果显著,提示健脾固肾化瘀方能有效缓解脾肾两虚夹瘀型DKD患者临床症状,改善肾功能,提高临床疗效。

本研究通过对比两组患者治疗前后的血糖、血脂指标得出,两组治疗后FPG、2 h PG、HbA1c、TC、TG、LDL-C均较治疗前降低,均以观察组的改善更显著,提示在常规治疗基础上联合健脾固肾化瘀方治疗能更好地调节脾肾两虚夹瘀型DKD患者的血糖、血脂水平。另外,观察组治疗后UACR和血清SCr、BUN水平均降低,且下降程度均显著大于同期对照组,表明健脾固肾化瘀方能更有效地减少患者尿蛋白,保护肾功能。现代药理研究证实[11],健脾固肾化瘀方能降低糖尿病大鼠SCr、BUN和UACR水平,降低胰岛素样生长因子(IGF-1) mRNA、肾小球足细胞nephrin mRNA、结缔组织生长因子(CTGF)、足突蛋白(podocin)、核转录因子(NF)-κB蛋白表达水平,对DKD起到保护作用;组方中黄芪含有的黄芪甲苷具有降血糖、血脂、减轻胰岛素抵抗的作用,且对肾脏足细胞、肾小管具有保护作用,延缓DKD进展;当归含有的挥发油、黄酮、多糖成分能调节血糖、血脂,减轻炎症,保护血管内皮细胞功能。

MMP-9是基质金属蛋白酶超家族成员中明胶酶的一种,以酶原的形式分泌,被激活后形成Ⅳ型胶原酶。肾小球基膜的主要成分为Ⅳ型胶原蛋白,

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

而MMP-9可起到降解Ⅳ型胶原蛋白的作用，MMP-9表达情况能反映出肾基底膜Ⅳ型胶原的代谢状况。随着肾基底膜Ⅳ型胶原合成增加、降解减少，MMP-9表达降低，可促进肾小球硬化。通过采取一定的治疗手段，上调MMP-9表达有助于促进肾基底膜Ⅳ型胶原的降解，减轻肾小球硬化，减轻蛋白尿，保护肾功能[12]。本研究结果显示：两组治疗后血清MMP-9水平均较治疗前升高，但观察组的上升更显著，提示健脾固肾化瘀方能有效上调体内MMP-9的表达水平，从而有利于防治脾肾两虚夹瘀型DKD患者肾纤维化、延缓病情进展。

既往研究证实[13]，炎症反应参与DKD的发生发展过程。MCP-1是CC类趋化因子家族中的一个小细胞因子，能激活巨噬细胞与单核细胞，促使其释放溶菌酶，介导体内炎症反应。DKD患者肾组织产生的大量活性氧可刺激MCP-1表达。肾组织中单核-巨噬细胞浸润、活化是引发DKD的重要因素，MCP-1可趋化并激活单核-巨噬细胞，导致肾脏细胞外基质沉积，促进细胞基质纤维化，引起肾损伤，高糖状态还可诱导MCP-1 mRNA表达，导致肾小球系膜细胞损伤[14]。本研究中，观察组治疗后血清MCP-1水平较治疗前降低，且改善幅度显著大于同期对照组，提示健脾固肾化瘀方在下调脾肾两虚夹瘀型DKD患者血中MCP-1表达方面的效果优于单用西药治疗。分析原因在于健脾固肾化瘀方具有良好的血糖控制、减轻炎症反应等作用，从而能有效下调DKD患者肾脏MCP-1表达，以对肾脏功能起到良好保护作用。

有文献表明[15]，足细胞分泌的VEGF在蛋白尿的发生及肾损害中起着重要作用。DKD的主要病理变化为肾小球与肾小管肥大、基膜增厚、肾间质纤维化、肾内血管硬化等。VEGF可促进肾脏内皮细胞增生、迁移，参与肾小管肥大与基底膜增厚过程，增加肾小球毛细血管通透性，损伤肾小球滤过屏障，最终引发蛋白尿。此外，肾小球毛细血管通透性增加，大量蛋白与单核细胞等在肾小球系膜区沉积可造成肾小球硬化。可见DKD病情进展中，VEGF介导了血管结构的改变，引起肾小球与肾小管肥大。研究证实[16]，DKD患者的血清VEGF呈高表达状态，且随着DKD患者血清VEGF水平的升高肾脏损害程度逐渐增加，血清VEGF是评价DKD肾损伤程度的可靠指标。本研究通过比较两组患者治疗前后的血清VEGF水平得出，两组治疗后血清VEGF水平均有降低，但观察组的下降更显著。即在氯沙坦钾片基础上联合健脾固肾化瘀方能更有效地下调脾肾两虚夹瘀型DKD患者血清VEGF水平，从而有助于延缓肾功能进展。其机制可能与健脾固肾化瘀方及其组方具备的抗炎、增加血管通透性、抑制VEGF生成等药理作用有关。

综上所述，与单用氯沙坦钾片治疗相比，联合健脾固肾化瘀方治疗脾肾两虚夹瘀型DKD能显著提高临床治疗效果，缓解患者临床症状及体征，其作用可能与上调血中MMP-9的表达水平和下调血中MCP-1、VEGF的表达水平，进而有效改善肾功能有关。

参考文献：

[1] AGHADAVOD E，SOLEIMANI A，AMIRANI E，et al. Comparison between biomarkers of kidney injury，inflammation，and oxidative stress in patients with diabetic nephropathy and type 2 diabetes mellitus[J]. Iranian Journal of Kidney Diseases，2020，14(1)：31-35.

[2] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J].中华肾脏病杂志，2021，37(3)：50.

[3] KAPOULA G V，KONTOU P I，BAGOS P G. Diagnostic accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for predicting early diabetic nephropathy in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus：a systematic review and Meta-analysis[J]. The Journal of Applied Laboratory Medicine，2019，4(1)：78-94.

[4] 欧阳宏泉. 益气固本汤联合胰岛素治疗2型糖尿病肾病临床观察[J].实用中医药杂志，2022，38(12)：2157-2159.

[5] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)[J].中华糖尿病杂志，2021，13(8)：23.

[6] 高彦彬，刘铜华，南征，等.糖尿病肾脏疾病中医诊疗标准[J].世界中西医结合杂志，2011，6(6)：548-552.

[7] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京：中国医药科技出版社，2002：3-49.

[8] 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，2007，41(7)：7-8.

[9] 冯慧，胡杰，朱晓云，等.糖尿病肾病中医病机探析[J].国际中医中药杂志，2019，41(5)：521-523.

[10] 冯建春，倪青，时振声.糖尿病肾病的中医辨治思路与方法的探讨[J].山西临床医药，1997(2)：60-61.

[11] 吕树泉，张淑芳，王元松，等.健脾固肾化瘀汤对糖尿病肾病大鼠CTGF及podocin的影响[J]. 中国老年学杂志，2021，41(23)：5266-5271.

[12] 李春雨，郭海洋，崔晶晶，等.针刺联合糖克煎剂对糖尿病肾病大鼠TGF-β1/CTGF/MMP-9的影响[J].中国动脉硬化杂志，2019，27(4)：330-336.

[13] ABD EL-HAMEED A M. Polydatin-loaded chitosan nanoparticles ameliorates early diabetic nephropathy by attenuating oxidative stress and inflammatory responses in streptozotocin-induced diabetic rat[J]. Journal of Diabetes and Metabolic Disorders，2020，19(2)：1599-1607.

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[14] ZHANG Y Y, TANG P M K, TANG P C T, et al. LRNA9884, a novel Smad3-dependent long noncoding RNA, promotes diabetic kidney injury in db/db mice via enhancing MCP-1-dependent renal inflammation[J]. Diabetes, 2019, 68(7): 1485-1498.

[15] 高宏宇,张国英,刘秋菊,等.沙利度胺对膜性肾病大鼠肾足细胞 VEGF、PLA2R、podocin 蛋白及其 mRNA 表达水平的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2020,21(6):481-484,566.

[16] ALY M H, ARAFAT M A, HUSSEIN O A, et al. Study of Angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor as markers of diabetic nephropathy onset in Egyptians diabetic patients with non-albuminuric state[J]. Diabetes & Metabolic Syndrome, 2019, 13(2): 1623-1627.

（收稿日期:2023-12-10）

（本文编辑:徐一兰,张俊华）

Curative effect of Jianpi Gushen Huayu Decoction in the treatment of spleen and kidney deficiency and blood stasis syndrome diabetic kidney disease and its effect on related biomarkers

SU Xiuhai, SUN Wenjuan, YAO Bin, YU Wenxia

(*Department of Diabetes, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hebei, Cangzhou 061000, China*)

Abstract: [Objective] To investigate the clinical efficacy of Jianpi Gushen Huayu Decoction combined with losartan potassium tablets in the treatment of spleen and kidney deficiency and blood stasis syndrome diabetic kidney disease and its effect on serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels. **[Methods]** From January 2019 to May 2021, 80 patients with DKD of spleen and kidney deficiency and blood stasis type admitted to our hospital were selected as the research objects. They were divided into observation group and control group by random number table method, with 40 cases in each group. The observation group was treated with Jianpi Gushen Huayu Decoction combined with losartan potassium tablets, and the control group was treated with losartan potassium tablets alone. The clinical efficacy of the two groups was observed after 12 weeks of continuous treatment. Blood glucose [fasting plasma glucose (FPG), 2 h postprandial blood glucose (2 h PG) and glycosylated hemoglobin (HbA1c)], blood lipids [total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C)] and renal function indexes [urinary albumin excretion rate (UACR), creatinine (SCr) and urea nitrogen (BUN)] were detected before and after treatment. Serum MMP-9, MCP-1 and VEGF levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The side effects of the two groups were counted. **[Results]** The total effective rate of the observation group was 92.50% (37/40), which was significantly higher than that of the control group [72.50% (29/40)] ($P<0.05$). After treatment, FPG, 2h PG and HbA1c in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$), and the improvement in the observation group was more significant ($P<0.01$). After treatment, the serum TC, TG and LDL-C concentrations in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$), and the improvement in the observation group was more significant ($P<0.01$). After treatment, UAER and serum SCr and BUN levels in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$), and the improvement in the observation group was more significant ($P<0.01$). After treatment, serum MMP-9 levels in both groups were significantly higher than those before treatment ($P<0.05$), and serum MCP-1 and VEGF concentrations were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$). After treatment, the increase of serum MMP-9 level and the decrease of serum MCP-1 and VEGF levels in the observation group were more significant than those in the control group ($P<0.01$). No obvious side effects occurred in all subjects. **[Conclusion]** The application of Jianpi Gushen Huayu Decoction combined with losartan potassium tablets in the treatment of spleen and kidney deficiency and blood stasis syndrome diabetic kidney disease can safely and effectively up-regulate the expression level of MMP-9 in the blood of patients, down-regulate the expression levels of MCP-1 and VEGF in the blood, and improve renal function. The overall effect is definite.

Keywords: Jianpi Gushen Huayu Decoction; diabetic kidney disease; spleen and kidney deficiency with blood stasis syndrome; matrix metalloproteinase-9; monocyte chemoattractant factor-1; vascular endothelial growth factor

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net