

## · 临床研究 ·

# 糖肾康颗粒对糖尿病肾脏疾病气阴两虚血瘀证患者尿 $\alpha$ -actinin-4、Synaptopodin 的影响

胡顺金<sup>1</sup>, 郑婷婷<sup>2</sup>, 曹媛茹<sup>3</sup>, 金华<sup>1</sup>, 王东<sup>1</sup>, 魏玲<sup>1</sup>, 胡岚<sup>1</sup>, 牛云飞<sup>1</sup>

(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 230012; 3. 安徽中医药大学第三附属医院, 安徽 合肥 230031)

**[摘要]目的** 观察糖尿病肾脏疾病(diabetic kidney disease, DKD)气阴两虚血瘀证患者尿  $\alpha$ -肌动蛋白-4( $\alpha$ -actinin-4)、突触孔蛋白(Synaptopodin)水平的变化及糖肾康颗粒的干预作用。**方法** 将70例符合纳入标准的DKD气阴两虚血瘀证患者随机分为糖肾康组、对照组各35例。最终实际完成64例,其中糖肾康组33例,对照组31例,并另设正常组20例。两组患者均予常规治疗,糖肾康组同时予以糖肾康颗粒冲服,疗程均为8周。检测两组患者治疗前后估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtrate rate, eGFR)、尿白蛋白肌酐比值(urinary albumin creatinine ratio, UACR)、24 h尿蛋白定量(24-hour urine protein, 24hUP)、尿  $\alpha$ -actinin-4、尿 Synaptopodin、血清肌酐(serum creatine, SCr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后2 h血糖(2-hour plasma glucose, 2hPG)及糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)水平,并观察中医证候积分值的变化。**结果** 糖肾康组患者临床疗效显著优于对照组( $P < 0.05$ )。两组患者证候积分值均随疗程增加而降低( $P < 0.05$ ),且糖肾康组积分下降幅度均明显大于同期对照组( $P < 0.05$ )。治疗后,两组患者UACR、24hUP均显著下降( $P < 0.05$ ),且糖肾康组均较同期对照组下降更为显著( $P < 0.05$ )。两组患者治疗前后BUN、SCr、eGFR、FPG、2hPG及HbA1c水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗前,两组患者尿  $\alpha$ -actinin-4、Synaptopodin水平均明显高于正常组( $P < 0.05$ )。治疗后,糖肾康组尿  $\alpha$ -actinin-4、Synaptopodin水平均明显下降( $P < 0.05$ );而对照组尿  $\alpha$ -actinin-4、Synaptopodin水平与治疗前比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 糖肾康颗粒可明显改善DKD气阴两虚血瘀证患者的临床症状,降低尿蛋白,其作用机制可能与降低尿  $\alpha$ -actinin-4、Synaptopodin水平有关。

**[关键词]** 糖尿病肾脏疾病;糖肾康颗粒;气阴两虚血瘀证; $\alpha$ -actinin-4、Synaptopodin

**[中图分类号]** R587.2 **[DOI]** 10.3969/j.issn.2095-7246.2019.02.004

糖尿病肾脏疾病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病患者的常见并发症之一,目前已成为终末期肾病的主要病因。大约35%的糖尿病患者可出现DKD并发症<sup>[1]</sup>。当DKD患者未得到有效治疗,产生大量蛋白尿时,大多数病情快速进展,无法逆转,最终进展至终末期肾病。因此,探讨其发病机制,寻找切实有效的治疗方法,对延缓DKD病情进展至关重要。目前西医治疗DKD手段有限,而中医药治疗则具有显著的特色和优势。前期研究<sup>[2-4]</sup>显示,糖肾康颗粒能显著降低DKD患者的24 h尿蛋白定量(24-hour urine protein, 24hUP)、尿白蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate, UAER),改善脂质代谢紊乱,减轻患者肾脏损害,有效保护肾功能。本研究通过观察糖肾康颗粒对DKD气阴两虚血瘀证患者尿  $\alpha$ -辅肌动蛋白-4( $\alpha$ -actinin-4)、突触孔蛋白(Synaptopodin)等足细胞骨架

蛋白的影响,探讨其防治DKD的作用机制。

## 1 临床资料

### 1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准 ①2型糖尿病的诊断标准:按照2014年美国糖尿病协会修订的标准<sup>[5]</sup>。②DKD诊断标准:参照2007年美国肾脏病预后质量倡议(Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, KDOQI)指南<sup>[6]</sup>。③DKD分期诊断标准:参照1988年丹麦Mogensen分期标准<sup>[7]</sup>。

1.1.2 中医诊断标准 ①气阴两虚血瘀证的诊断标准:参考中华中医药学会肾病分会于2007年颁布的《糖尿病肾病的诊断、辨证分型及疗效评价标准》中关于气阴两虚证及血瘀证的诊断标准<sup>[8]</sup>。主症:倦怠乏力,口干口渴,肢体麻痛;次症:气短懒言,自汗盗汗,肌肤甲错。舌脉:舌暗红,苔少,脉细涩。以上主症必备,或兼有次症,结合舌脉即可诊断。

1.2 纳入标准 ①年龄20~65岁;②符合2型糖尿病和DKD III期和IV期的诊断标准;③中医辨证

为气阴两虚血瘀证;④尿白蛋白肌酐比值(urinary albumin creatinine ratio, UACR) > 30 mg/g 且 24hUP < 3.5 g, 连续2次以上;⑤按 1.73 m<sup>2</sup> 的成人体表面积计算, 估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtrate rate, eGFR) ≥ 60 mL/min;⑥签署知情同意书。

1.3 排除标准 ①原发性肾脏疾病或导致出现蛋白尿的其他系统性疾病, 或合并其他代谢性疾病;②感染、电解质紊乱等未得到合理控制;③近3个月服用免疫抑制剂或皮质类固醇、非类固醇类抗炎药;④近1个月出现泌尿系统感染或糖尿病酮症酸中毒者;⑤孕妇或哺乳期患者;⑥无法配合者, 如精神病患者;⑦已获悉对本实验中某种药物过敏者。

1.4 一般资料 病例均来自安徽中医药大学第一附属医院肾内科和内分泌科 2016年10月至2018年1月住院患者, 共70例。按照随机数字表法<sup>[9]</sup>将其分为对照组和糖肾康组各35例。另设正常组20例。最终64例患者完成本研究, 其中糖肾康组33例, 对照组31例。糖肾康组男21例, 女12例;对照组男19例, 女12例;正常组男、女各10例。糖肾康组年龄25~65岁, 平均年龄(47.18±7.02)岁;对照组年龄24~63岁, 平均年龄(46.29±8.27)岁;正常组年龄24~63岁, 平均年龄(47.55±8.97)岁。糖肾康组糖尿病病程4~17年, 平均糖尿病病程(9.45±2.78)年;对照组糖尿病病程6~15年, 平均糖尿病病程(9.39±2.26)年。糖肾康组DKD病程5~27个月, 平均DKD病程(15.45±3.86)个月;对照组DKD病程4~28个月, 平均DKD病程(14.42±4.39)个月。糖肾康组DKDⅢ期16例, Ⅳ期17例;对照组DKDⅢ期15例, Ⅳ期16例。对照组与糖肾康组患者一般情况比较, 差异均无统计学意义(性别:  $\chi^2 = 0.038, P = 0.846$ ; DKD分期:  $\chi^2 = 0.000, P = 0.994$ ; 年龄:  $F = 0.466, P = 0.643$ ; 糖尿病病程:  $t = -0.106, P = 0.916$ ; DKD病程:  $t = -1.004, P = 0.319$ )。

## 2 方法

2.1 治疗方案 两组患者均给予常规治疗, 使血糖控制达标[空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)控制在 3.9~7.0 mmol/L, 餐后2h血糖(2-hour plasma glucose, 2hPG) < 10 mmol/L], 两组患者均予缬沙坦 80 mg, 每日1次, 口服, 若血压高而仍未达标者, 加用氨氯地平 5~10 mg, 每日1次, 口服, 使收缩压 < 130 mmHg, 舒张压 < 80 mmHg。糖肾康组同时加服糖肾康颗粒(安徽中医药大学第一附属医院院内制剂, 产品批号 20160906, 由黄芪、太子

参、山药、生地黄、白芍、葛根、丹参、生大黄组成), 每次 10 g, 每日3次。两组均治疗8周。

### 2.2 观察指标

2.2.1 中医证候评分 治疗前、治疗4周末和治疗8周末, 分别参照文献<sup>[10]</sup>方法进行中医证候评分, 根据气阴两虚血瘀证各主症(倦怠乏力、口干口渴、肢体麻木)按轻度、中度、重度分别计为3、6、9分, 次症(气短懒言、自汗盗汗、肌肤甲错)按轻度、中度、重度分别计1、2、3分, 如无相应症状, 则计为0分, 舌脉不计分。见表1。

表1 症状分级量化评分标准

症状	轻度	中度	重度
倦怠乏力	不耐劳力	可坚持轻体力劳动	勉强支持日常生活
口渴口干	夜间口渴口干	口干口渴少津, 欲饮水	渴而多饮, 不能缓解
肢体麻木	肢端发麻	持续麻木仅限于手足	膝以下或肘以下持续麻木伴疼痛, 夜间尤甚
气短懒言	劳累后气短	一般活动后即气短	懒言, 不活动也气短
自汗盗汗	偶尔头部汗出	胸背部反复出现汗出	周身汗出如水洗, 经常出现
肌肤甲错	手足皮肤粗糙不起鳞屑	手足皮肤粗糙起鳞屑	全身多处皮肤粗糙, 鳞屑脱屑

2.2.2 实验室指标 治疗前、治疗4周末和治疗8周末, 分别测定 UACR、24hUP、血清肌酐(serum creatine, SCr)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、FPG、2hPG, 并采用 CKD-EPI 公式<sup>[11]</sup>计算 eGFR; 治疗前及治疗8周末, 分别检测糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c), 分别采用酶联免疫吸附法测定尿  $\alpha$ -actinin-4、Synaptopodin。

2.3 疗效判定标准 参照中华中医药学会肾病分会 2007年颁布的《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准》<sup>[8]</sup>制定 DKD 疗效判定标准。①临床控制: UACR < 30 mg/g 或 24hUP 正常, eGFR 无下降;②显效: UACR 或 24hUP 比治疗前减少率 ≥ 50%, eGFR 无下降;③有效: UACR 或 24hUP 比治疗前减少率 ≥ 20%, eGFR 下降率 < 10%;④无效: 各项指标达不到以上标准。

2.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。连续型变量采用“均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )”进行统计学描述。采用两因素混合设计的重复测量数据的方差分析比较两组不同时点均数, 3组均数比较采用单因素方差分析, 两组临床疗效分布及两组治疗前后差值分布比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。

$P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

### 3 结果

3.1 两组临床疗效比较 糖肾康组临床疗效明显优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 两组临床疗效比较

组别	n	临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	平均秩次	Z值	P值
对照组	31	2	6	10	13	40.76	-3.570	0.000
糖肾康	33	8	14	8	3	24.74		

3.2 两组治疗前后中医证候积分比较 治疗前两组中医证候积分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。糖肾康组治疗4周末、治疗8周末中医证候积分与治疗前比较均明显下降( $P < 0.05$ );对照组仅治疗8周末中医证候积分与治疗前比较明显降低( $P < 0.05$ )。治疗4周末和治疗8周末,糖肾康组中医证候积分均显著低于对照组( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 两组患者治疗前后中医证候积分比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	中医证候积分		
		治疗前	治疗4周末	治疗8周末
对照组	31	26.23 ± 3.74	24.06 ± 5.76	21.23 ± 6.20 <sup>a</sup>
糖肾康	33	26.42 ± 2.74	16.18 ± 4.67 <sup>a</sup>	11.58 ± 5.28 <sup>ab</sup>

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与治疗4周末比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$

3.3 两组患者治疗前后UACR、24hUP水平比较 两组治疗前UACR、24hUP水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗4周末、8周末,糖肾康组UACR、24hUP水平均较治疗前显著降低

表4 两组患者治疗前后UACR、24hUP比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	UACR/(mg/g)			24hUP/g		
		治疗前	治疗4周末	治疗8周末	治疗前	治疗4周末	治疗8周末
对照组	31	211.05 ± 86.09	191.09 ± 73.33	169.06 ± 75.23 <sup>a</sup>	0.37 ± 0.14	0.35 ± 0.09	0.32 ± 0.09 <sup>ab</sup>
糖肾康	33	212.46 ± 83.32	178.41 ± 60.24 <sup>a</sup>	102.09 ± 57.64 <sup>*ab</sup>	0.39 ± 0.12	0.31 ± 0.07 <sup>**a</sup>	0.24 ± 0.08 <sup>*ab</sup>

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与治疗4周末比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$

表5 两组患者治疗前后BUN、SCr、eGFR水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	BUN/(mmol/L)			SCr/( $\mu$ mol/L)			eGFR/(mL/min)		
		治疗前	治疗4周末	治疗8周末	治疗前	治疗4周末	治疗8周末	治疗前	治疗4周末	治疗8周末
对照组	31	5.81 ± 0.69	5.68 ± 0.85	5.71 ± 0.81	77.10 ± 11.56	75.59 ± 13.23	76.04 ± 12.51	76.44 ± 12.30	80.15 ± 10.48	78.87 ± 11.14
糖肾康	33	5.84 ± 0.70	5.72 ± 0.71	5.92 ± 0.86	77.64 ± 9.40	76.16 ± 10.18	78.19 ± 7.93	75.96 ± 10.27	78.43 ± 9.53	74.67 ± 9.56

注:eGFR为体表面积1.73 m<sup>2</sup>的成人测量值

表6 两组患者治疗前后FPG、2hPG、HbA1c水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	FPG/(mmol/L)			2hPG/(mmol/L)			HbA1c/%		
		治疗前	治疗4周末	治疗8周末	治疗前	治疗4周末	治疗8周末	治疗前	治疗8周末	差值
对照组	31	6.65 ± 1.10	6.56 ± 1.07	6.42 ± 1.09	9.22 ± 1.81	8.82 ± 1.49	8.37 ± 1.16 <sup>a</sup>	6.75 ± 1.34	6.17 ± 1.26	0.58 ± 1.73
糖肾康	33	6.62 ± 1.41	6.58 ± 0.85	6.40 ± 0.93	9.11 ± 1.76	8.77 ± 1.51	8.47 ± 0.97 <sup>a</sup>	6.78 ± 1.16	6.27 ± 1.06	0.51 ± 1.49

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

### 4 讨论

DKD是现代医学病名,过去曾长期使用“糖尿

( $P < 0.05$ );对照组仅治疗8周末UACR、24hUP水平较治疗前降低( $P < 0.05$ )。治疗8周末,糖肾康组UACR、24hUP水平均显著低于同期对照组( $P < 0.05$ )。见表4。

3.4 两组患者治疗前后BUN、SCr、eGFR水平比较 治疗前两组BUN、SCr、eGFR水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗4周末、8周末,两组BUN、SCr、eGFR水平与治疗前比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表5。

3.5 两组患者治疗前后FPG、2hPG、HbA1c水平比较 治疗前两组FPG、2hPG、HbA1c水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。与治疗前比较,两组患者治疗4周末FPG、2hPG、HbA1c水平均无明显变化,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗8周末,两组患者2hPG水平均较治疗前显著降低( $P < 0.05$ )。见表6。

3.6 3组受试者尿 $\alpha$ -actinin-4、Synaptopodin水平比较 治疗前,对照组和糖肾康组患者尿 $\alpha$ -actinin-4、Synaptopodin水平均高于正常组( $P < 0.05$ ),两组患者尿 $\alpha$ -actinin-4、Synaptopodin水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,糖肾康组尿 $\alpha$ -actinin-4、Synaptopodin水平均较治疗前明显下降( $P < 0.05$ );对照组尿 $\alpha$ -actinin-4、Synaptopodin水平与治疗前相比,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );糖肾康组治疗后尿 $\alpha$ -actinin-4降低值显著大于对照组( $P < 0.05$ )。见表7。

病肾病”这一术语,2007年KDOQI指南建议使用DKD这一概念代替传统术语“糖尿病肾病”,特指临

表 7 3 组受试者尿  $\alpha$ -actinin-4、Synaptopodin 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	尿 $\alpha$ -actinin-4/(pg/mL)			尿 Synaptopodin/(ng/mL)		
		治疗前	治疗 4 周末	治疗 8 周末	治疗前	治疗 8 周末	差值
正常	20	0.26 $\pm$ 0.02			11.07 $\pm$ 1.02		
对照	31	0.61 $\pm$ 0.04 $\Delta$	0.58 $\pm$ 0.07	0.02 $\pm$ 0.08	16.01 $\pm$ 2.26 $\Delta$	15.51 $\pm$ 1.14	0.50 $\pm$ 2.52
糖肾康	33	0.62 $\pm$ 0.04 $\Delta$	0.55 $\pm$ 0.06 <sup>a</sup>	0.07 $\pm$ 0.07 <sup>*</sup>	16.06 $\pm$ 2.73 $\Delta$	14.05 $\pm$ 3.33 <sup>a</sup>	2.01 $\pm$ 4.27

注:与正常组比较, $\Delta P < 0.05$ ;与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$

床上由糖尿病所致的肾脏病变,病变可累肾小球、肾小管间质、肾血管等<sup>[6]</sup>。DKD 可归属于中医学“水肿”“肾消”“虚劳”“关格”等范畴。赵进喜等<sup>[12]</sup>指出 DKD 以水肿为主证者为“消渴病水肿”,DKD 引起的肾功能不全为“消渴病肾劳”,DKD 晚期尿毒症者为“消渴病关格”,总属“消渴病肾病”范畴。南征等<sup>[13]</sup>经过大量文献研究,认为“消渴”已是完整的病名,中医学将 DKD 称作“消渴肾病”更为确切,其符合病、证、症三者结合的要求,也解释了消渴病和肾病两者之间的关联,故被国内大多数学者所接受。DKD 病因复杂,涉及饮食不当、禀赋不足、情志失调、久治误治等方面。该病病位以肾为主,与心肺脾肺相关。赵进喜等<sup>[14]</sup>指出 DKD 的病机为本虚标实,虚责之于气虚、阴虚、阳虚;实责之于瘀、痰湿、水饮、热、浊毒等,其核心是气阴两虚兼夹瘀郁。孔繁达等<sup>[15]</sup>认为消渴肾病以气阴两虚为主,阴虚及阳;气虚不能行血,血行不畅,瘀阻脉中;肾阳虚衰,阴寒偏盛,血得寒则凝,滞而成瘀;而瘀血可阻滞气机,影响血行,进一步加重病情。曹恩泽<sup>[16]</sup>根据多年临床经验认为 DKD 的基本病机为气阴两虚,病理基础为脾肾亏虚,瘀血阻络贯穿疾病全程,并指出益气养阴祛瘀法为防治 DKD 的中心法则,此观点亦被现代多数医家所接受。翟晓丽等<sup>[17]</sup>研究发现,益气养阴化痰法可显著升高 DKD 患者血清一氧化氮,降低 UACR、血清内皮素-1 水平,使早期 DKD 患者的血管内皮功能障碍得到有效改善。熊斯璐等<sup>[18]</sup>用益气养阴活血方治疗 III 期 DKD 患者 60 例,与单纯口服厄贝沙坦对照组比较,观察组临床疗效及中医证候疗效均优于对照组。唐贵娟等<sup>[19]</sup>发现益气养阴中药方能有效改善 DKD 患者局部微循环,降低血管炎症因子水平,保护肾功能。

安徽中医药大学第一附属医院曹恩泽主任医师结合 DKD 的中医病机特点,研制具有益气养阴、化痰通络功效之糖肾康颗粒。本复方制剂中黄芪补中益气;生地黄滋补肾阴、凉血生津;二药合为君药,共同发挥益气养阴之功,且无滋腻之患。太子参补气健脾、养阴生津,葛根生津止渴,丹参活血祛瘀,三药共为臣药,以达益气养阴、清热生津、活血祛瘀之功。

山药补益脾肺肾之气,又可平补三者之阴,白芍清热凉血敛阴,生大黄祛瘀降浊,三药共为佐药。本方药简力专,配伍严谨,推陈致新,散敛并用,补泻兼施,共赋益气养阴祛瘀之功。周金才等<sup>[20]</sup>在西医常规治疗基础上加用黄芪注射液治疗 DKD,发现黄芪注射液可消减 DKD 患者尿蛋白,调节糖脂异常,减轻肾脏损伤。谭春琼<sup>[21]</sup>研究发现,山药多糖可改善微循环并增加肾血流量,减少脂质在肾实质及肾间质的沉积,防止微血栓形成,以达到改善肾功能,延缓病程进展的目的。宋菲等<sup>[22]</sup>研究发现,白芍总苷能抑制 DKD 大鼠肾组织中转化生长因子  $\beta 1$ 、结缔组织生长因子的高表达,延缓病情进展。王建波等<sup>[23]</sup>在观察大黄黄酮对 DKD 大鼠肾的保护作用中,发现大黄黄酮可显著降低 DKD 大鼠尿中白蛋白,对肾脏病理改变亦有明显改善作用,且存在一定的量效关系。本研究证明,糖肾康颗粒能够有效降低 DKD 气阴两虚血瘀证患者尿蛋白水平,提高临床疗效,延缓病情进展。

DKD 是糖尿病最常见的严重微血管病变所致的慢性疾病之一。DKD 主要病理改变为肾小球毛细血管基底膜增厚和肾小球系膜区增宽等,其发病机制复杂,研究发现氧化应激、炎症因子等通过不同的作用环节引起足细胞损伤,进而直接或间接地参与肾脏病变的发生发展<sup>[24]</sup>。足细胞形态学改变、密度及数量减少、分泌功能异常和表型改变等,均在 DKD 形成中起重要作用<sup>[25-26]</sup>。研究发现,在糖尿病未出现蛋白尿的患者及健康人群的尿液中未检出脱落的足细胞,但在糖尿病出现尿蛋白的患者尿液中可检出脱落的足细胞,并在肾脏损害之初即可出现,提示足细胞脱落参与 DKD 病情的进展<sup>[27]</sup>。研究证实,维持足细胞形态结构和功能的完整性,减轻足细胞损伤,从而消减尿蛋白,可延缓 DKD 病情的进展<sup>[28]</sup>。

足细胞相关结构蛋白包括裂孔隔膜蛋白、基底膜蛋白、顶膜蛋白和骨架蛋白 4 类。 $\alpha$ -actinin-4、Synaptopodin 是足细胞骨架蛋白的主要成分。 $\alpha$ -actinin-4 于肾小球足细胞特异性表达,其结构改变、分布异常或功能异常,均可导致足细胞脱落,引起肾组织受损<sup>[29]</sup>。研究发现,肾组织中  $\alpha$ -actinin-4 表达下调与糖尿病大鼠蛋

白尿的发生相关,而糖基化终末产物可能是介导其异常表达的原因之一<sup>[30]</sup>。高糖环境刺激肾组织足细胞中 $\alpha$ -actinin-4表达下调,使肌动蛋白细胞骨架结构发生改变,导致肾小球足细胞骨架的破坏,出现蛋白尿<sup>[31]</sup>。肾组织中 $\alpha$ -actinin-4 mRNA表达下调参与DKD大鼠蛋白尿的发生,通过上调肾组织足细胞中 $\alpha$ -actinin-4 mRNA的表达,可达到消减尿蛋白的目的<sup>[32]</sup>。DKD患者尿 $\alpha$ -actinin-4含量明显高于健康人群,且随病情的加重逐渐升高,尿 $\alpha$ -actinin-4增多是DKD患者肾脏足细胞损害的反映<sup>[33]</sup>。Synaptopodin为足细胞分化成熟的标志物之一,其与肌动蛋白微丝紧密连接,保持细胞骨架的正常结构,其突变或缺失均可引起足细胞结构改变,导致肾损害的发生<sup>[34]</sup>。赵小丽等<sup>[35]</sup>研究证实,高糖刺激可显著降低肾组织中Synaptopodin mRNA及蛋白表达,提示肾组织中Synaptopodin表达下调可能是DKD出现蛋白尿的作用机制之一。申鹏霄等<sup>[36]</sup>研究显示,糖尿病大鼠肾组织中Synaptopodin表达较正常组低,通过上调糖尿病大鼠肾组织中Synaptopodin的表达,可减轻足细胞受损程度,消减尿蛋白,提示肾组织中Synaptopodin的异常低表达参与了DKD病情进展。研究发现,DKD患者尿中Synaptopodin的含量增多,且尿Synaptopodin的含量与蛋白尿发生密切相关<sup>[37]</sup>。无蛋白尿的糖尿病患者较健康人群Synaptopodin检出率高,提示尿Synaptopodin可反映早期足细胞损伤,可能成为早期DKD诊断的预测指标<sup>[38]</sup>。 $\alpha$ -actinin-4、Synaptopodin在肾组织中的异常低表达及尿液中含量增多与足细胞受损及DKD出现蛋白尿有关,或许是DKD病情进展的主要机制之一。

本研究显示,DKD气阴两虚血瘀证患者尿 $\alpha$ -actinin-4、Synaptopodin水平较正常人明显上升。糖肾康颗粒能有效改善DKD气阴两虚血瘀证患者临床症状,降低尿蛋白水平,延缓DKD病情进展,其机制可能与降低尿 $\alpha$ -actinin-4、Synaptopodin水平,减轻足细胞受损程度有关。

#### 参考文献:

- [1] AHN J H, YU J H, KO S H et al. Prevalence and determinants of diabetic nephropathy in Korea; Korea national health and nutrition examination survey[J]. *Diabetes Metab J*, 2014, 38(2): 109-119.
- [2] 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.
- [3] 金华,王亿平,胡顺金,等.糖肾康颗粒对糖尿病肾病患者血清同型半胱氨酸及脂质代谢紊乱的影响[J]. *安徽中医药大学学报*, 2016, 35(2): 30-35.
- [4] 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.
- [5] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(Suppl 1): S14-S80.
- [6] KDOQI. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49(Suppl 2): S12-S154.
- [7] MOGENSEN C E, SCHMITZ A, CHRISTENSEN C K. Comparative renal pathophysiology relevant to IDDM and NIDDM patients[J]. *Diabetes Metab Rev*, 1988, 4(5): 453-483.
- [8] 中华中医药学会肾病分会. 糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评价标准(试行方案)[J]. *上海中医药杂志*, 2007, 41(7): 7-8.
- [9] 方积乾. 卫生统计学[M]. 6版. 北京:人民卫生出版社, 2008: 488.
- [10] 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, 233-237.
- [11] LEVEY A S, STEVENS L A, SCHMID C H, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(9): 604-612.
- [12] 赵进喜,邓德强,李靖. 糖尿病肾病相关中医病名考辨[J]. *南京中医药大学学报*, 2005, 21(5): 288-289.
- [13] 南征,朴春丽,何泽,等. 消渴肾病诊治新论[J]. *环球中医药*, 2012, 5(8): 598-600.
- [14] 肖遥,赵进喜. 赵进喜治疗糖尿病肾病经验[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(1): 159-162.
- [15] 孔繁达,苏润泽. 糖尿病肾病中医病因病机探讨[J]. *中医药临床杂志*, 2015, 27(6): 769-771.
- [16] 王亿平,王翠萍. 曹恩泽治疗糖尿病肾病经验[J]. *中医药临床杂志*, 2013, 25(4): 298-300.
- [17] 翟晓丽,许筠,韩业宏,等. 益气养阴化痰中药对糖尿病肾病患者血清NO、ET-1水平的影响[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2013, 14(10): 872-874.
- [18] 熊斯璐,彭璘,宋卫国,等. 益气养阴活血法治疗糖尿病肾病Ⅲ期30例[J]. *江西中医药大学学报*, 2017, 29(4): 49-51.
- [19] 唐贵娟,邵丹丹,梁春艳,等. 益气养阴方治疗糖尿病肾病的疗效及对血液流变学、血管炎性因子的影响[J]. *慢性病学杂志*, 2017, 18(3): 302-305.
- [20] 周金才,张环环. 黄芪注射液治疗糖尿病肾病的临床观察[J]. *河北北方学院学报(自然科学版)*, 2017, 33(8): 44-45.
- [21] 谭春琼. 山药多糖对大鼠糖尿病肾病的治疗作用[J]. *中国应用生理学杂志*, 2014, 30(5): 437-438.
- [22] 宋菲,杨发奋. 白芍总苷对糖尿病肾病大鼠的治疗作用及对肾组织TGF- $\beta$ 1、CTGF表达的影响[J]. *山东医药*, 2017, 57(6): 35-37.

- [23] 王建波,潘玉兴,程振田. 大黄黄酮对糖尿病肾病大鼠的改善作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(14): 1439-1442.
- [24] 孟加宁,姚源璋. 高糖环境下糖尿病肾病蛋白尿的发病机制[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(12): 1121-1123.
- [25] TEIKEN J M, AUDETTEY J L, LATURNUS D I, et al. Podocyte loss in aging OVE26 diabetic mice[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2008, 291(1): 114-121.
- [26] 胡爱民,万巧巧. 足细胞损伤与糖尿病肾病的关系及中医药的干预作用[J]. 中西医结合研究, 2017, 9(6): 305-308.
- [27] 齐文文,吕莎莎,柳刚,等. 人脐带间充质干细胞共培养改善高糖诱导的足细胞凋亡[J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(12): 933-938.
- [28] 邓顺有,黄赐平,叶颖霞,等. 活血降糖胶囊对糖尿病肾病大鼠足细胞相关分子蛋白表达的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(14): 1167-1173.
- [29] 胡光华,刘治民,焦波,等.  $\alpha$ -Actinin-4 在足细胞脱落机制中的作用[J]. 临床医药文献电子杂志, 2015, 2(33): 6947-6948.
- [30] 杨晓,孙希锋,张春,等. 糖尿病大鼠肾脏  $\alpha$ -辅肌动蛋白-4 表达变化及作用机制[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2008, 9(3): 195-198.
- [31] 张路路,陈珏,严玉澄,等. 高糖环境对小鼠足细胞骨架结构及相关蛋白的影响[J]. 上海交通大学学报, 2013, 33(8): 1050-1054.
- [32] 李思佳,彭文,王浩,等. 糖尿病肾病大鼠肾组织  $\alpha$ -actinin-4 表达及通络泄浊方的干预作用[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(10): 856-859.
- [33] 廖钰. 2型糖尿病患者尿液  $\alpha$ -actinin-4 含量与糖尿病肾病相关性探讨[D]. 南宁: 广西医科大学, 2012.
- [34] 王竹,孙万森,刘俊田,等. 祛风通络方对阿霉素诱导的肾病大鼠足细胞 Synaptopodin,  $\alpha$ -Actinin-4 蛋白的影响[J]. 山西医科大学学报, 2014, 45(11): 1022-1027.
- [35] 赵小丽,刘丽秋. 雷公藤甲素对高糖刺激足细胞 Synaptopodin 和 desmin 表达影响[J]. 青岛大学医学院学报, 2015, 51(2): 134-137.
- [36] 申鹏霄,王建生,赵瑛瑛. 雷公藤多甙对糖尿病大鼠肾脏 Desmin, Synaptopodin 表达的影响[J]. 中国现代医药杂志, 2014, 16(1): 21-23.
- [37] WANG G, LAI F M, TAM L S, et al. Messenger RNA expression of podocyte-associated molecules in urinary sediment of patients with lupus nephritis[J]. *J Rheumatol*, 2007, 34(12): 2358-2364.
- [38] LIOUDAKI E, STYLIANOU K G, PETRAKIS I, et al. Increased urinary excretion of podocyte markers in normoalbuminuric patients with diabetes[J]. *Nephron*, 2015, 131(1): 31-42.

(收稿日期:2018-09-26;编辑:张倩)

## Effect of Tangshenkang Granule on Urinary $\alpha$ -Actinin-4 and Synaptopodin in Patients with Diabetic Kidney Disease with Deficiency of Both Qi and Yin

HU Shun-jin<sup>1</sup>, ZHENG Ting-ting<sup>2</sup>, CAO Yuan-ru<sup>3</sup>, JIN Hua<sup>1</sup>, WANG Dong<sup>1</sup>, WEI Ling<sup>1</sup>, HU Lan<sup>1</sup>, NIU Yun-fei<sup>1</sup>

(1. The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Anhui Hefei 230031, China; 2. Graduate School of Anhui University of Chinese Medicine, Anhui Hefei 230012, China; 3. The Third Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Anhui Hefei 230031, China)

**[Abstract] Objective** To investigate the changes in urinary  $\alpha$ -actinin-4 and Synaptopodin in patients with diabetic kidney disease (DKD) with deficiency of both Qi and Yin and the intervention effect of Tangshenkang Granule. **Methods** A total of 70 DKD patients with deficiency of both Qi and Yin who met the inclusion criteria were enrolled and randomly divided into Tangshenkang Granule group and control group, with 35 patients in each group. A total of 64 patients completed the treatment, with 33 in the Tangshenkang Granule group and 31 in the control group. A total of 20 healthy individuals were enrolled as normal group. The patients in the control group were given conventional treatment alone, and those in the Tangshenkang Granule group were given conventional treatment combined with Tangshenkang Granule; the course of treatment was 8 weeks for both groups. Related indices were measured for both groups, including urinary albumin creatinine ratio (UACR), 24-hour urinary protein (24hUP), urinary  $\alpha$ -actinin-4, urinary Synaptopodin, serum creatine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), fasting plasma glucose (FPG), 2-hour plasma glucose (2hPG), and glycosylated hemoglobin (HbA1c), and the change in traditional Chinese medicine

# 益气健脾通便方联合乳果糖治疗慢传输型便秘 肺脾气虚证临床观察

余文美<sup>1</sup>, 王建民<sup>2</sup>, 方笑丽<sup>2</sup>

(1. 安徽中医药大学研究生院, 安徽 合肥 230012; 2. 安徽中医药大学第一附属医院, 安徽 合肥 230031)

**[摘要]**目的 观察益气健脾通便方联合乳果糖治疗慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)肺脾气虚证的临床疗效, 观察其对血清神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY)、一氧化氮(nitric oxide, NO)含量的影响。

**方法** 将62例 STC 肺脾气虚证患者分为观察组和对照组, 每组31例, 两组均给予一般基础治疗, 对照组在此基础上单纯服用乳果糖口服液治疗, 治疗组服用益气健脾通便方和乳果糖治疗, 两组疗程均为1个月, 观察比较两组治疗前后临床症状积分, 大便性状积分, 肠传输试验, 血清 NPY、NO 含量的变化情况。**结果** 两组治疗前后临床症状积分、大便性状积分比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 观察组在排便困难、排便时间、排便频率、腹胀及大便性状的改善方面优于对照组( $P < 0.05$ )。两组48 h、72 h 标记物排出数及72 h 排出率比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 观察组治疗后标记物排出数大于对照组, 72 h 排出率明显增加( $P < 0.05$ )。两组患者治疗后血清 NPY、NO 含量均较治疗前降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 且观察组下降更明显( $P < 0.05$ )。**结论** 益气健脾通便方联合乳果糖治疗肺脾气虚型 STC 效果确切, 优于单纯乳果糖治疗。

**[关键词]** 益气健脾通便方; 肺脾气虚型; 慢传输型便秘

**[中图分类号]** R256.35; R574.62 **[DOI]** 10.3969/j.issn.2095-7246.2019.02.005

慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)是临床上以腹胀、便次少、便质干、大便难为主要症状的慢性功能性肠道疾病。在中国, STC 的患病率

为6%<sup>[1]</sup>, 西方国家高达45%<sup>[2]</sup>。多项研究表明, STC 的发生与肠神经递质的异常释放密切相关<sup>[3-4]</sup>。对于 STC 的治疗, 目前主要的治疗策略和方法是嘱患者高纤维素饮食, 养成良好的排便习惯, 必要时采用促动力药、泻剂、微生态制剂。本研究将经验方益气健脾通便方联合乳果糖与单纯乳果糖进行对比, 进而观察肠传输功能和血清神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY)、一氧化氮(nitric oxide, NO)等主要指标情况, 现报道如下。

**基金项目:** 安徽省卫生计生委中医药科研计划项目(2016zy02); 安徽省高校自然科学研究项目(KJ2016A396); “十三五”医疗卫生重点专科建设项目(卫科教秘[2016]658号)

**作者简介:** 余文美(1992-), 女, 硕士研究生

**通信作者:** 王建民(1958-), 男, 主任医师, [wjm0402@sina.com](mailto:wjm0402@sina.com)

(TCM) syndrome score was evaluated. **Results** The Tangshenkang Granule group had a significantly better clinical outcome than the control group ( $P < 0.05$ ). Both groups had a significant reduction in TCM syndrome score over the course of treatment ( $P < 0.05$ ), and the Tangshenkang Granule group had a significantly greater reduction than the control group ( $P < 0.05$ ). Both groups had significant reductions in UACR and 24hUP after treatment ( $P < 0.05$ ), and the Tangshenkang Granule group had significantly greater reductions than the control group ( $P < 0.05$ ). There were no significant differences between the two groups in BUN, SCr, glomerular filtration rate, FPG, 2hPG, and HbA1c level before and after treatment ( $P > 0.05$ ). Before treatment, the Tangshenkang Granule group and the control group had significantly higher urinary levels of  $\alpha$ -actinin-4 and Synaptopodin than the normal group ( $P < 0.05$ ); after treatment, the Tangshenkang Granule group had significant reductions in urinary  $\alpha$ -actinin-4 and Synaptopodin ( $P < 0.05$ ), while there were no significant changes in urinary  $\alpha$ -actinin-4 and Synaptopodin in the control group ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Tangshenkang Granule can significantly improve the clinical symptoms of DKD patients with deficiency of both Qi and Yin and reduce urinary protein, possibly by reducing the urinary levels of  $\alpha$ -actinin-4 and Synaptopodin.

**[Key words]** Diabetic kidney disease; Tangshenkang Granule; Deficiency of both Qi and Yin;  $\alpha$ -Actinin-4; Synaptopodin