

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2025.06.008

化瘀通络方辅助治疗糖尿病肾脏疾病中期血瘀证患者 40 例

——一项多中心、随机双盲、安慰剂平行对照研究

马赞¹, 王开爽², 曹爽¹, 赵炳武¹, 白璐³, 吴苏³, 高玉伟⁴, 王兴华⁴, 边东¹, 陈志强[✉]

1. 河北省中医院, 石家庄市长安区中山东路 389 号, 050011; 2. 中国中医科学院广安门医院保定医院; 3. 河北医科大学第三医院; 4. 河北医科大学第一医院

[摘要] **目的** 评价化瘀通络方对糖尿病肾脏疾病中期血瘀证患者的临床疗效并探讨其可能机制。**方法** 采用多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照临床试验设计, 将 90 例糖尿病肾脏疾病中期血瘀证患者分为对照组 46 例、治疗组 44 例。两组均采用常规西医基础治疗, 治疗组加服化瘀通络方, 对照组加服化瘀通络方安慰剂, 每日 1 剂, 两组疗程均为 24 周。主要指标为治疗前后 24 小时尿蛋白定量 (24 h-UTP)、血白蛋白 (Alb)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、血肌酐 (Scr); 次要指标为治疗前后血内皮素 1 (ET-1)、一氧化氮 (NO)、血管内皮生长因子 (VEGF) 水平及中医证候评分, 治疗后评价中医证候疗效及疾病临床疗效, 记录治疗前后不良反应和终点事件发生情况。**结果** 治疗组治疗后 24 h-UTP、ET-1、VEGF 水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$), Alb、NO 水平升高 ($P < 0.05$), 水肿、腰痛、肌肤甲错或肢体麻木、口唇紫暗、舌色紫暗或有瘀点和脉细涩中医证候积分均较治疗前降低 ($P < 0.05$)。对照组治疗前后各指标比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。与对照组比较, 治疗组治疗后 24 h-UTP、ET-1、VEGF 水平降低, Alb、NO 水平升高 ($P < 0.05$), 水肿、腰痛、舌色紫暗或有瘀点和脉象细涩积分均低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组中医证候总有效率 59.09% (26/44), 疾病临床总有效率 45.45% (20/44); 对照组分别为 15.22% (7/46) 及 8.70% (4/46), 治疗组均优于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者共发生不良事件 7 例次, 差异无统计学意义, 研究期间两组无终点事件发生。**结论** 在西医常规治疗基础上, 化瘀通络方可以进一步降低糖尿病肾脏疾病中期血瘀证患者尿蛋白量, 改善临床症状, 作用机制可能与影响血管内皮功能相关。

[关键词] 糖尿病肾脏疾病; 血瘀证; 化瘀通络方; 蛋白尿; 血管内皮功能; 随机对照试验

糖尿病肾脏疾病(diabetes kidney disease, DKD)以持续性蛋白尿和肾小球滤过率(GFR)进行性下降为主要表现, 是糖尿病常见的微血管并发症。全球范围内 DKD 发病率呈逐年上升趋势, 已成为导致终末期肾病的首要病因^[1]。终末期肾病患者需依靠透析或肾移植维持生命, 生活质量严重下降, 同时与透析和肾移植相关的高昂费用也大大增加了家庭和社会的经济负担^[2]。DKD 起病隐匿, 一旦出现大量蛋白尿后病情不可逆转^[3]。目前常用药物如

缬沙坦、达格列净、非奈利酮等虽可一定程度上减少蛋白尿, 但疗效并不理想^[4]。因此, 如何有效控制 DKD 蛋白尿是当下亟须解决的临床问题。

DKD 的中医治疗多参考消渴病肾病进行辨证论治^[5]。消渴病肾病分为早、中、晚三期, 中期为显性蛋白尿而肾功能正常者, 基本证候分为气阴虚血瘀证、阳气虚血瘀证和阴阳俱虚血瘀证, 其中血瘀证作为共有证候成为整个中期治疗的关键问题^[5]。化瘀通络方是课题组根据补阳还五汤加减化裁而成, 以重用虫类通络药物为特点。前期研究证实, 其可减少 DKD 模型大鼠蛋白尿, 延缓疾病进展^[6-7]。本研究以 DKD 中期血瘀证患者为对象, 在

基金项目: 国家自然科学基金(82274504); 河北省重点研发计划(20377711D)

✉ 通讯作者: chenzzh1981@163.com

常规西医治疗基础上联合使用化瘀通络方口服治疗, 客观评价化瘀通络方治疗 DKD 中期血瘀证患者的临床疗效, 并探索相关机制。方案已通过河北省中医院医学伦理委员会审查(批准号:HBZY2020-KY-075-01)。

1 临床资料

1.1 诊断标准

DKD 西医诊断标准参照《糖尿病肾脏病诊治专家共识》^[8]: 在排除其他原因导致的慢性肾脏病的前提下, 糖尿病患者出现微量白蛋白尿或大量白蛋白尿, 同时合并有糖尿病视网膜病变。分期标准参照《22 个专业 95 个病种中医诊疗方案》^[5], DKD 中期: 持续大量白蛋白尿(尿白蛋白排泄率 > 200 μg/min) 或蛋白尿(尿总蛋白 > 500 mg/24 h), 估算肾小球滤过率 (eGFR) ≥ 60 ml/ (min·1. 73 m²)。

中医诊断及辨证标准参照《22 个专业 95 个病种中医诊疗方案》^[5] 诊断为消渴病肾病血瘀证: 1) 定位刺痛, 夜间加重; 2) 肢体麻痛, 或偏瘫; 3) 肌肤甲错; 4) 口唇舌紫, 或紫暗、瘀斑、舌下络脉色紫怒张。具备 1 项可以诊断。

1.2 纳入标准

1) 符合 DKD 中期诊断及血瘀证辨证标准; 2) 年龄 18~70 岁, 性别不限; 3) 经降糖治疗后糖化血红蛋白(HbA1c) ≤ 7%(年龄 > 65 岁患者可放宽至 8. 5%); 4) 经降压治疗后舒张压 ≤ 80 mmHg (年龄 > 65 岁患者可放宽至 90 mmHg); 5) 签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 准备妊娠、妊娠或哺乳期妇女; 2) 合并心脑血管等脏器严重疾病者; 3) 存在认知功能障碍无法配合研究者; 4) 对本研究所用药物过敏者; 5) 入组前 1 个月内曾参加其他临床试验者。

1.4 脱落标准

1) 治疗期间未按规定服用药物或未按要求复查者; 2) 自行要求退出者。

1.5 一般资料

本研究纳入 2021 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日就诊于河北省中医院、河北医科大学第一医院、河北医科大学第三医院的 DKD 中期血瘀证患者 90 例, 随机分为治疗组 44 例, 对照组 46 例。治疗组年龄 31~68 岁, 病程 1~58 个月; 对照组年龄 33~66 岁, 病程 3~62 个月。表 1 示, 两组基线资料比较差异无统计学意义 ($P>0. 05$), 具有可比性。

表 1 两组糖尿病肾脏疾病中期血瘀证患者基线资料比较
Table 1 Comparison of baseline data between the two groups of patients with mid-stage blood stasis syndrome in diabetic kidney disease

变量	对照组 (46 例)	治疗组 (44 例)	χ^2/t 值	P 值
男性/例 (%)	22 (47. 83)	24 (54. 55)	0. 41	0. 52
年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	52. 02±10. 24	50. 72±12. 46	0. 56	0. 58
病程/月, $\bar{x}\pm s$	28. 11±17. 36	24. 91±15. 08	0. 93	0. 35

2 方法

2.1 研究设计方法

采用多中心、随机双盲、安慰剂平行对照临床研究设计。样本量估算: 本研究为优效设计, 治疗组与对照组按 1: 1 分配, 以尿蛋白量为主要疗效指标, 根据课题组前期研究结果^[9] 并参照随机对照临床试验样本量计算公式^[10]:

$$n = \frac{(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2 \times (\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{(\varepsilon - \delta)^2}$$

n 代表每组样本含量; α 为 I 型错误, 取值为 0. 05, $1-\beta$ 为检验效能, 取值为 0. 9; σ_1 代表第一组的标准差, 取值为 11. 37; σ_2 代表第二组的标准差取值为 9. 67; δ 代表具有临床意义的低限取值为 14. 5, ε 代表两组的实际差值取值为 21. 51。代入公式, 计算每组至少 39 例, 考虑到可能有病例脱落的情况, 我们预设脱落率为 15%, 即共需纳入患者 90 例。

随机方案及盲法: 采用简单随机化分组法, 通过 SAS 9. 4 软件编制随机化数字表, 对各临床试验中心进行随机化编号, 采用封闭且不透光的信封进行随机分配方案隐藏。依据就诊次序获取信封并按照药物编号发放外包装、形状、重量完全相同的试验药物或安慰剂, 研究者与受试者对治疗分配均不知情。盲底用信封密封后妥善保存, 研究期间不得拆阅。在发生紧急情况时由主要研究者根据患者病情拆阅相应的应急信件, 该编号患者按脱落病例处理。研究应用二级揭盲法, 纳入所有研究数据后进行一级揭盲, 明确随机数字所对应的组别; 全部数据统计分析后进行二级揭盲, 明确组别归属。

2.2 治疗方法

两组患者入组前 2 周进入洗脱期, 期间仅接受基础治疗^[8]: 糖尿病饮食; 每日食盐摄入量 ≤ 5 g; 每日蛋白摄入量 ≤ 0. 8 g/ (kg·d); 优先使用恩格列净, 血糖控制不佳时可联用其他种类降糖药; 优先使用厄贝沙坦, 不能耐受或血压控制不佳时可联用

其他种类降压药；必要时给予降脂、抗血小板聚集、降尿酸、利尿等药物对症治疗。

洗脱期完成后治疗组在基础治疗同时加用化瘀通络方颗粒，组成：丹参 15 g（批号 1094073），川芎 12 g（批号 1101473），地龙 10 g（批号 1106103），水蛭 6 g（批号 1110473），全蝎 6 g（批号 1108243）。对照组在基础治疗同时加用中药安慰剂，安慰剂按照化瘀通络方与赋形剂 1 : 9 比例混合而成。颗粒剂及安慰剂由广东一方制药有限公司提供。

两组患者均每日 1 剂，分早晚 2 次冲服，连续治疗 24 周。

2.3 观察指标及方法

2.3.1 主要指标 24 h 尿蛋白定量（24 h-UTP）：治疗前后分别留取 24 h 尿并及时采用双缩尿法检测。HbA1c、血白蛋白（Alb）、血肌酐（Scr）：治疗前后分别留取晨起空腹血并及时检测。HbA1c 采用高效液相色谱法检测，血白蛋白（Alb）采用溴甲酚绿法检测，血肌酐（Scr）采用肌氨酸氧化酶法检测。

2.3.2 次要指标 1) 血一氧化氮（NO）、内皮素 1（ET-1）、血管内皮生长因子（VEGF）：治疗前后分别留取晨起空腹血统一检测。间接比色法检测 NO；ELISA 法检测 ET-1、VEGF。2) 中医证候积分：评分标准参照《中药新药临床研究指导原则（试行）》^[11] 制定，于治疗前后对水肿、面色黧黑或晦暗、腰痛、肌肤甲错或肢体麻木、口唇紫暗、舌色紫暗或有瘀点、脉细涩诸症状按照无、轻、中、重分别计 0、1、2、3 分（舌脉通过舌色的变化或瘀点的面积及数量，细涩脉象表现的程度进行区分）。3) 终点事件发生情况：终点事件包括 eGFR < 60 ml / (min · 1.73 m²)、血肌酐升高 1 倍及以上，或死亡。

2.3.3 安全性评价 1) 记录治疗前后体温、血压、心率、呼吸频率；2) 记录治疗前后血白细胞、血红蛋白、血小板、血钾、丙氨酸氨基转移酶、门冬氨酸转氨酶、尿红细胞、便潜血、心电图情况；3) 记录不良事件发生情况，并依据《药物不良反应监察指南》^[12] 判断不良事件与药物关系以及不良事件严重程度。

2.3.4 疗效评价标准 中医证候疗效：疗效标准参照《中医病证诊断疗效标准》^[13] 制定。显效：症状和体征明显好转或消失，证候积分减少 ≥ 50%；有效：症状和体征好转，证候积分减少 ≥ 30% 但 < 50%；无效：症状无改善或加重，证候积分减少 < 30%。

疾病临床疗效：疗效标准参照《22 个专业 95 个病种中医诊疗方案》^[5] 制定。显效：尿蛋白定量减少 ≥ 50%；有效：尿蛋白定量减少 ≥ 30%，但 < 50%；无效：未达到上述有效标准者。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计软件对数据进行统计分析，计量资料若满足正态分布采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述，否则采用中位数（四分位数） $[M(Q_1, Q_3)]$ 描述。若数据满足正态性及方差齐性，两组间比较采用独立样本 *t* 检验，组内前后比较采用配对 *t* 检验，否则组间比较采用两独立样本秩和检验，组内前后比较采用符号秩和检验。计数资料采用频数（构成比）描述，两组间比较定性资料采用 χ^2 检验，等级指标采用两独立样本秩和检验。均采用双侧检验，检验水准 α 为 0.05。对疗效判断采用意向性分析原则，脱落病例按无效处理；其他观察指标采用遵循研究方案分析。

3 结果

研究过程中治疗组 4 例、对照组 5 例均因不能坚持服药或个人原因退出，最终完成治疗 81 例，治疗组 40 例，对照组 41 例。

3.1 两组患者中医证候疗效比较

表 2 示，治疗组中医证候总有效率为 59.09%，对照组为 15.22%，治疗组高于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 2 两组糖尿病肾脏疾病中期血瘀证患者中医证候疗效比较

Table 2 Comparison of TCM syndrome efficacy between the two groups of patients with mid-stage blood stasis syndrome in diabetic kidney disease [例 (%)]					
组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	44	7 (15.91)	19 (43.18)	18 (40.91)	26 (59.09)
对照组	46	2 (4.35)	5 (10.87)	39 (84.78)	7 (15.22)

3.2 两组患者疾病临床疗效比较

表 3 示，治疗组疾病临床疗效总有效率为 45.45%，对照组为 8.70%，治疗组高于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 3 两组糖尿病肾脏疾病中期血瘀证患者疾病临床疗效比较

Table 3 Comparison of clinical disease efficacy between the two groups of patients with mid-stage blood stasis syndrome in diabetic kidney disease [例 (%)]					
组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	44	4 (9.09)	16 (36.36)	24 (54.55)	20 (45.45)
对照组	46	1 (2.18)	3 (6.52)	42 (91.30)	4 (8.70)

3.3 两组患者治疗前后 24 h-UTP、HbA1c、Alb、Scr 水平比较

表 4 示，两组患者治疗前各指标比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较，治疗组治疗后 24 h-UTP 水平降低、Alb 明水平升高 ($P<0.05$)，HbA1c 和 Scr 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)。对照组各指标治疗前后比较水平差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。两组治疗后组间比较，治疗组 24 h-UTP 水平低于对照组，Alb 水平高于对照组 ($P<0.05$)。治疗组治疗前后 24 h-UTP 减少值、Alb 增多值均多于对照组 ($P<0.05$)，而 HbA1c 和 Scr 治疗前后差值比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.4 两组患者治疗前后 ET-1、NO、VEGF 水平比较

表 5 示，两组治疗前各指标比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较，治疗组治疗后 ET-1、VEGF 水平降低，NO 升高 ($P<0.05$)。对照组各指标治疗前后比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。两组治疗后组间比较，治疗组 ET-1、VEGF 水平低于对照组，NO 高于对照组 ($P<0.05$)。治疗组治疗前后 ET-1 减少值、NO 增多值、VEGF 减少值均大于对照组 ($P<0.05$)。

3.5 两组患者治疗前后中医证候积分比较

表 6 示，两组治疗前各中医证候积分比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗组治疗后水肿、腰痛、肌肤甲错或肢体麻木、口唇紫暗、舌色紫暗或有瘀点和脉细涩积分较治疗前均有明显降低 ($P<0.05$)，而面色黧黑或晦暗积分治疗前后差异无统计学意义 ($P>0.05$)。对照组治疗前后各中医证候积分比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗组治疗后水肿、腰痛、舌色紫暗或有瘀点和脉细涩积分均低于对照组 ($P<0.05$)，而面色黧黑或晦暗、肌肤甲错或肢体麻木、口唇紫暗积分差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.6 两组患者终点事件发生情况与安全性评价结果

治疗过程中两组未发生肾功能严重下降或死亡等终点事件。两组患者血白细胞、血红蛋白、血小板、血钾、丙氨酸氨基转移酶、门冬氨酸转氨酶、尿红细胞，便潜血、心电图未见与试验药物相关且具有临床意义的变化。

两组共发生不良事件 7 例次：对照组 3 例次（2 例次咽部不适、1 例次恶心），发生率 6.52%；治疗组 4 例次（3 例次恶心、1 例次腹泻），发生率 9.09%。经对症治疗后不良反应均缓解，考虑可能

表 4 两组糖尿病肾脏疾病中期血瘀证患者治疗前后 24 h-UTP、HbA1c、Alb、Scr 水平比较
Table 4 Comparison of 24 h-UTP, HbA1c, Alb, and Scr levels before and after treatment between the two groups of patients with mid-stage blood stasis syndrome in diabetic kidney disease ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	24 h-UTP/g·d ⁻¹	HbA1c/%	Alb/g·L ⁻¹	Scr/μmol·L ⁻¹
治疗组	治疗前	40	4.21±1.99	6.26±0.62	32.29±5.16	87.03±19.47
	治疗后	40	2.97±1.42 ^{a) b)}	6.18±0.57	36.11±4.99 ^{a) b)}	85.34±20.12
	治疗前后差值	40	-1.24±0.92 ^{b)}	-0.08±0.34	3.82±1.27 ^{b)}	-1.68±5.86
对照组	治疗前	41	4.28±2.07	6.22±0.73	33.11±3.89	86.89±17.48
	治疗后	41	4.08±2.05	6.25±0.76	33.03±4.56	85.49±17.53
	治疗前后差值	41	-0.30±0.53	0.03±0.30	-0.08±2.65	-1.41±5.28

注：24h-UTP，24 小时尿蛋白定量；HbA1c，糖化血红蛋白；Alb，血白蛋白；Scr，血肌酐。
a) 与本组治疗前比较， $P<0.05$ ；b) 与对照组比较， $P<0.05$ 。

表 5 两组糖尿病肾脏疾病中期血瘀证患者治疗前后 ET-1、NO、VEGF 水平比较
Table 5 Comparison of ET-1, NO, and VEGF levels before and after treatment between the two groups of patients with mid-stage blood stasis syndrome in diabetic kidney disease ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	ET-1/pg·ml ⁻¹	NO/μmol·L ⁻¹	VEGF/pg·ml ⁻¹
治疗组	治疗前	40	39.46±11.73	35.36±9.41	96.42±26.65
	治疗后	40	23.95±10.57 ^{a) b)}	51.70±10.30 ^{a) b)}	73.51±25.05 ^{a) b)}
	治疗前后差值	40	-15.51±12.38 ^{b)}	16.34±7.25 ^{b)}	-22.91±11.12 ^{b)}
对照组	治疗前	41	40.25±12.21	35.05±7.05	94.85±30.40
	治疗后	41	38.87±11.45	36.10±7.35	93.74±32.02
	治疗前后差值	41	-1.38±5.16	1.05±3.20	-1.12±6.31

注：ET-1，内皮素-1；NO，一氧化氮；VEGF，血管内皮生长因子。
a) 与本组治疗前比较， $P<0.05$ ；b) 与对照组比较， $P<0.05$ 。

表6 两组糖尿病肾脏疾病中期血瘀证患者治疗前后中医证候积分比较

Table 6 Comparison of TCM syndrome scores before and after treatment between the two groups of patients with mid-stage blood stasis syndrome in diabetic kidney disease [M (Q₁, Q₃)]

组别	例数	水肿		Z 值	P 值	腰痛		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	40	2.00 (2.00, 2.00)	1.00 (1.00, 2.00)	-3.989	<0.001	2.00 (1.00, 3.00)	1.00 (0, 1.00)	-4.042	<0.001
对照组	41	2.00 (1.00, 2.00)	2.00 (1.00, 2.00)	-1.069	0.285	2.00 (1.00, 3.00)	2.00 (1.00, 2.00)	-1.460	0.144
Z 值		-0.210	-2.324			-0.155	-3.224		
P 值		0.834	0.020			0.877	0.001		
组别	例数	面色黧黑或晦暗		Z 值	P 值	肌肤甲错或肢体麻木		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	40	1.00 (0, 1.00)	1.00 (0, 1.00)	-1.387	0.166	1.00 (0.75, 2.00)	1.00 (0, 1.00)	-2.711	0.007
对照组	41	1.00 (0, 1.00)	1.00 (0, 1.00)	-0.277	0.782	1.00 (1.00, 2.00)	1.00 (1.00, 1.00)	-0.474	0.635
Z 值		-0.264	-0.464			-0.165	-1.832		
P 值		0.791	0.642			0.869	0.067		
组别	例数	口唇紫暗		Z 值	P 值	舌色紫暗或有瘀点		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	40	1.00 (0, 1.00)	1.00 (0, 1.00)	-2.140	0.032	2.50 (2.00, 3.00)	2.00 (1.00, 2.00)	-4.625	<0.001
对照组	41	1.00 (0, 1.50)	1.00 (0, 1.00)	-2.209	0.835	2.00 (2.00, 3.00)	2.00 (2.00, 3.00)	-1.147	0.251
Z 值		-0.149	-1.468			-0.608	-3.569		
P 值		0.882	0.142			0.543	<0.001		
组别	例数	脉细涩		Z 值	P 值				
		治疗前	治疗后						
治疗组	40	2.00 (2.00, 3.00)	1.00 (1.00, 2.00)	-5.040	<0.001				
对照组	41	2.00 (2.00, 3.00)	2.00 (2.00, 3.00)	-1.265	0.206				
Z 值		-0.080	-3.631						
P 值		0.936	<0.001						

与试验药物相关，但未影响研究进程。两组不良事件发生率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

4 讨论

蛋白尿是 DKD 患者疾病进展的重要危险因素，也是 DKD 相关心血管风险的主要预测因子，虽有肾素-血管紧张素系统抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂、非奈利酮等药物治疗，但尚未得到有效控制^[14]。中医学认为，糖尿病属于“消渴病”范畴，其基本病机为气阴两虚，其中气虚固摄失司，脉道不利，无力运血易致血滞脉中；而阴虚火旺，煎熬津液，迫血妄行又可致血溢脉外，俱可形成瘀血。DKD 即为“消渴病”迁延不愈引起瘀血深入肾络而致的变证。《太平圣惠方》言：“消肾也，皆五脏精液枯竭，经络血涩，荣卫不行，热气留滞遂成斯疾也。”在辨证论治的基础上，针对“瘀血阻络”这一贯穿 DKD 始终的核心病机，课题组经过多年临床实践总结出化瘀通络方。方中丹参能破宿血、补新血，有祛瘀不伤血之长；川芎为血中之气药，走而不守，能散能行，两药相须为用，

更增活血化瘀之力。水蛭善破血分瘀滞而消肿；地龙咸寒走下入肾，长于行散走窜、通经活络；全蝎具有熄风镇痉、攻毒散结、通络止痛的功效，此三味虫类药并用以疏逐搜剔，祛邪而通络，正如叶天士在《杂证总决》中所言“久则邪正混处其间，草木不能见效，当以虫蚁疏逐”。上述五药相合使用，不仅可活血化瘀于脉内，更兼可消癥通络于脉外，使肾络得通，肾血得运，肾气得复。

本研究结果显示，化瘀通络方可以在西医治疗基础上，进一步降低患者 24 h-UTP，提高白蛋白水平，疾病临床疗效明显优于对照组，同时不引起血糖、血肌酐变化，提示化瘀通络方可以通过不依赖于降糖或降低肾小球滤过率的方式发挥治疗作用。与此同时，化瘀通络方还可以明显改善 DKD 中期血瘀证患者水肿、腰痛、肢体麻木、口唇紫暗及舌色紫暗或有瘀点和脉象细涩等血瘀证证候，与既往研究^[15]一致。患者治疗前后面色变化差异不显著可能与纳入患者病情较轻，尚未出现面色改变等症状相关。而肢体麻木改善与唇色改变与对照组

比较差异无统计学意义,则提示安慰剂效应对中医证候评分具有一定影响。但是,治疗组中医证候疗效优于对照组,说明化瘀通络方对患者临床症状、体征改善效果显著。安全性结果显示,化瘀通络方组未出现严重不良反应,不良事件发生率与对照组无差异,证明化瘀通络方临床应用安全。

ET-1 主要由内皮细胞分泌,表达于包括心脏和肾脏在内的许多器官,具有收缩血管的功能^[16]。高血糖可以通过诱导内皮细胞表观遗传改变引起 ET-1 水平升高^[17]。ET-1 与几乎所有肾脏细胞相互作用,发挥调节肾小球滤过率和肾血流量,控制肾素释放,以及维持水、电解质重吸收和酸碱平衡等作用^[18]。临床研究^[19]显示,选择性内皮素受体 A 拮抗剂可以减少糖尿病肾脏疾病患者蛋白尿,延缓肾功能下降。NO 是由三种不同亚型的一氧化氮合酶合成的旁分泌介质,具有控制血管张力、抗血栓和炎症等生理作用^[20]。在正常肾脏中,NO 不仅可以引起血流动力学改变,还可以参与决定肾小球内皮细胞和上皮细胞类型^[21]。临床研究^[22-23]也发现,DKD 患者 NO 分泌减少,而升高 NO 水平可能有助于减少 DKD 患者尿蛋白。VEGF 是内皮细胞重要的存活因子,具有促进血管生成、抑制细胞凋亡、增加血管通透性等作用,其表达受到高糖、缺氧、血管紧张素等多种因素的调控^[24]。临床研究^[25]显示,2 型糖尿病患者血清 VEGF 水平显著升高,并与 DKD 之间存在显著关系。在高糖环境下肾组织 VEGF 过表达可以促进血液中蛋白物质外渗,使血管外基质增加进而引起肾小球硬化和肾小管间质纤维化^[26-27]。本研究显示,化瘀通络方可以在降低血 ET-1 和 VEGF 的同时,升高 NO,这可能是其治疗 DKD 蛋白尿的作用机制之一。

综上所述,在西医常规治疗的基础上使用化瘀通络方可以进一步降低 DKD 中期血瘀证患者尿蛋白量,改善临床症状,具有良好的安全性和有效性,值得在临床进行推广,血管内皮功能改变可能是其作用靶点之一。本研究存在一定的局限性:首先,单次尿样本测量尿蛋白量具有一定的不稳定性,这可能影响试验主要结局的准确度及由此判断的疾病临床疗效。其次,虽然蛋白尿与肾功能下降高度相关,但并不是有效的肾脏结局替代指标。再次,本研究周期相对较短,未观察到终点事件的发生,不能充分评估化瘀通络方对 DKD 的长期影响。因此,未来将进一步规范检测流程、寻找更有效的

疗效指标并延长观察周期,为中医药治疗 DKD 提供更充分的循证医学依据。

参考文献

- [1] RUIZ-ORYEGA M, RODRIGUES-DIEZ RR, LAVOZ C, et al. Special issue "diabetic nephropathy: diagnosis, prevention and treatment"[J]. J Clin Med, 2020,9(3):813.
- [2] NEUEN BL, BELLO AK, LEVIN A, et al. National health policies and strategies for addressing chronic kidney disease: data from the International Society of Nephrology Global Kidney Health Atlas [J]. PLOS Glob Public Health, 2023,3(2):e0001467.
- [3] LALIĆ K, POPOVIĆ L, SINGH LUKAČ S, et al. Practicalities and importance of assessing urine albumin excretion in type 2 diabetes: a cutting-edge update[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2024,215:111819. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111819.
- [4] ZHAO M, CAO Y, MA L. New insights in the treatment of DKD: recent advances and future prospects[J]. BMC Nephrol, 2025,26(1):72.
- [5] 国家中医药管理局医政司. 22 个专业 95 个病种中医诊疗方案[M]. 北京:国家中医药管理局医政司,2010:209-213.
- [6] 李雅纯,方敬,杨帆,等. 化瘀通络中药对糖尿病肾病大鼠肾脏和 AMPK/Nox4 信号通路的作用研究[J]. 中草药,2021,52(11):3278-3285.
- [7] 马赞,潘永梅,郭倩,等. 化瘀通络方对糖尿病大鼠肾组织血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2022,42(4):464-469.
- [8] 北京大学医学系糖尿病肾脏病专家共识协作组. 糖尿病肾脏病诊治专家共识[J]. 中华医学杂志,2020,100(4):247-260.
- [9] 王凤丽,陈志强,王月华,等. 益气养阴消癥通络方治疗早期糖尿病肾病临床观察[J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(1):35-38.
- [10] 李康,贺佳. 医学统计学[M]. 北京:人民卫生出版社,2018:168-169.
- [11] 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,2002:156-168.
- [12] 高东宸. 药物不良反应监察指南[M]. 北京:中国医药科技出版社,1996:10-12.
- [13] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社,1994:40-45.
- [14] HEYMAN SN, RAZ I, DWYER JP, et al. Diabetic proteinuria revisited: updated physiologic perspectives[J]. Cells, 2022,11(18):2917.
- [15] 何旭,胡顺金. 活血化瘀方治疗糖尿病肾病的 Meta

- 分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(3): 236-240.
- [16] DHAUN N, WEBB DJ. Endothelins in cardiovascular biology and therapeutics[J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(8):491-502.
- [17] BISWAS S, FENG B, THOMAS A, et al. Endothelin-1 regulation is entangled in a complex web of epigenetic mechanisms in diabetes[J]. Physiol Res, 2018, 67(Suppl 1):S115-S125.
- [18] KOHAN DE, INSCHO EW, WESSON D, et al. Physiology of endothelin and the kidney[J]. Compr Physiol, 2011, 1(2):883-919.
- [19] HEERSPINK HJL, PARVING HH, ANDRESS DL, et al. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2019, 393(10184):1937-1947.
- [20] GARCIA X, STEINN F. Nitric oxide[J]. Semin Pediatr Infect Dis, 2006, 17(2):55-57.
- [21] RAJAPAKSE NW, MATTSON DL. Role of L-arginine in nitric oxide production in health and hypertension[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2009, 36(3):249-255.
- [22] TESSARI P, CECCHET D, COSMA A, et al. Nitric oxide synthesis is reduced in subjects with type 2 diabetes and nephropathy[J]. Diabetes, 2010, 59(9):2152-2159.
- [23] NOORI N, TABIBI H, HOSSEINPANAH F, et al. Effects of combined lipoic acid and pyridoxine on albuminuria, advanced glycation end-products, and blood pressure in diabetic nephropathy[J]. Int J Vitam Nutr Res, 2013, 83(2):77-85.
- [24] AHMAD A, NAWAZ MI. Molecular mechanism of VEGF and its role in pathological angiogenesis[J]. J Cell Biochem, 2022, 123(12):1938-1965.
- [25] HANEFELD M, APPELT D, ENGELMANN K, et al. Serum and plasma levels of vascular endothelial growth factors in relation to quality of glucose control, biomarkers of inflammation, and diabetic nephropathy[J]. Horm Metab Res, 2016, 48(8):529-534.
- [26] DOI K, NOIRI E, FUJITA T. Role of vascular endothelial growth factor in kidney disease[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2010, 8(1):122-128.
- [27] MIRONIDOU-TZOUVELEKI M, TSARTSALIS S, TOMOS C. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in the pathogenesis of diabetic nephropathy of type 1 diabetes mellitus[J]. Curr Drug Targets, 2011, 12(1):107-114.

Forty Cases of Mid-Stage Diabetes Kidney Disease Patients of Blood Stasis Syndrome Treated with *Huayu Tongluo Formula* (化瘀通络方) as an Adjunct Therapy: A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

MA Yun¹, WANG Kaishuang², CAO Shuang¹, ZHAO Bingwu¹, BAI Lu³, WU Su³, GAO Yuwei⁴, WANG Xinghua⁴, BIAN Dong¹, CHEN Zhiqiang¹

1. Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang, 050011; 2. Baoding Hospital of Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences; 3. The Third Hospital of Hebei Medical University; 4. The First Hospital of Hebei Medical University

ABSTRACT Objective To evaluate the clinical efficacy of *Huayu Tongluo Formula* (化瘀通络方, HTF) in patients with mid-stage diabetic kidney disease of blood stasis syndrome and explore its potential mechanisms. **Methods** A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial was conducted. Ninety patients of mid-stage diabetic kidney disease of blood stasis syndrome were divided into a control group of 46 cases and a treatment group of 44 cases. Both groups received conventional western medicine treatment, the treatment group additionally taking HTF, while the control group taking a placebo of the formula. The treatment was administered once daily for 24 weeks. The primary outcomes included 24-hour urine total protein (24 h-UTP), serum albumin (Alb), glycated hemoglobin (HbA1c), and serum creatinine (Scr). The secondary outcomes included changes in levels of endothelin-1 (ET-1), nitric oxide (NO), vascular endothelial growth factor (VEGF), and traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores before and after treatment. Clinical efficacy was evaluated based on TCM syndrome scores and overall disease outcomes. Adverse reactions and endpoint events were recorded. **Results** In the treatment group after treatment, 24 h-UTP, ET-1, and VEGF levels significantly decreased ($P < 0.05$), Alb and NO levels significantly increased ($P < 0.05$); while the TCM syndrome scores for edema, lumbar pain, numbness of limbs, dark purple lips,

dark purple tongue or purpura, and thin, rough pulse all significantly decreased ($P < 0.05$). In the control group, no significant changes were observed in any of the indicators after treatment ($P > 0.05$). Compared with the control group, the treatment group showed significant reductions in 24 h-UTP, ET-1, and VEGF levels, and increases in Alb and NO levels ($P < 0.05$). The TCM syndrome scores for edema, lumbar pain, dark purple tongue or purpura, and thin, rough pulse were all lower in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of TCM syndrome in the treatment group was 59.09% (26/44), and the overall clinical effective rate was 45.45% (20/44). In the control group, these rates were 15.22% (7/46) and 8.7% (4/46), respectively, with the treatment group showing significantly better outcomes ($P < 0.05$). A total of 7 adverse events occurred across both groups, with no significant difference ($P > 0.05$). No endpoint events occurred during the study. **Conclusion** On the basis of conventional treatment of Western medicine, HTF can further reduce urinary protein levels and improve clinical symptoms in patients with mid-stage diabetic kidney disease of blood stasis syndrome. The mechanism may be related to its effects on endothelial function.

Keywords diabetes kidney disease; blood stasis syndrome; *Huayu Tongluo Formula* (化瘀通络方); proteinuria; endothelial function; randomized controlled trial

(收稿日期: 2024-08-30; 修回日期: 2024-12-30)

[编辑: 叶晨]

珍贵文献 临床科研必备《中医杂志》光盘合订本

广告

《中医杂志》光盘检索系统收录了 1951—2013 年出版发行的《中医杂志》所有期刊(繁体字已转为简体字)。您可借助计算机阅读收录的任意一篇文章,而且可对光盘进行任意词或多组合条件检索,检索结果可以打印或下载保存。您可以在几秒钟内就能检索到某种疾病、某种疗法或某种药的相关文章,本光盘可按自然年、期排序,方便阅读与保存。1951—1986 年光盘还收录了扫描的原文版面图像。

邮购地址: 北京东直门内南小街 16 号中医杂志社, 邮政编码: 100700

电话: (010) 64035632 联系人: 杨秋雷(请在汇款单附言栏写明购买者的电话)

1951—1986 年光盘合订本每套(4 张光盘) 480 元

1987—1994 年光盘合订本每套(1 张光盘) 260 元

1995—2004 年光盘合订本每套(1 张光盘) 280 元

2005—2013 年光盘合订本每套(1 张光盘) 300 元



欢迎关注《中医杂志》公众号