

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2025.07.008

临床研究

芪丹糖肾颗粒治疗早期糖尿病肾病 气虚血瘀肾亏证患者 95 例 ——双盲双模拟随机对照试验

张洁¹, 丛亿蕾¹, 吴腾飞¹, 柳琴¹, 袁玥¹, 崔石磊², 杨华¹✉

1. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海市徐汇区宛平南路 725 号, 200032; 2. 复旦大学附属华东医院

[摘要] **目的** 观察芪丹糖肾颗粒治疗早期糖尿病肾病 (DKD) 气虚血瘀肾亏证的临床疗效与安全性, 并探讨其作用机制。**方法** 采用双盲双模拟方法, 收集 200 例早期 DKD 气虚血瘀肾亏证患者, 按照 1:1 比例随机分为治疗组及对照组, 每组 100 例。治疗组予芪丹糖肾颗粒+缬沙坦胶囊模拟剂治疗, 对照组予缬沙坦胶囊+芪丹糖肾颗粒模拟剂治疗, 两组均治疗 12 周。以随机尿白蛋白/肌酐 (UACR) 为主要结局指标, 并比较治疗前后肾小球滤过率 (eGFR)、空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (PBG)、糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平及中医证候评分 (包括神疲乏力、面色晦暗、腰膝酸软、头胸疼痛、心烦易怒、自汗、口渴多饮、多食善饥、多尿、肢体麻木单项症状评分和中医证候总积分), 检测血清 8-羟基-2'-脱氧鸟苷 (8-OHdG)、3-硝基酪氨酸 (3-NT)、超氧化物歧化酶 (SOD) 水平。治疗后观察两组临床疗效和中医证候疗效, 于治疗前后检测血常规、尿常规、肝功能指标, 并记录试验期间不良反应的发生情况以判定安全性。**结果** 最终完成试验患者共 191 例, 其中治疗组 95 例, 对照组 96 例。与本组治疗前比较, 治疗组治疗后 UACR、FBG、PBG、HbA1c 水平明显下降, 治疗后神疲乏力、面色晦暗、腰膝酸软、头胸疼痛、心烦易怒、自汗、口渴多饮、多尿、肢体麻木单项症状评分及中医证候总积分均显著降低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗后治疗组 UACR、FBG、PBG 水平、中医证候总积分及除多食善饥、肢体麻木外其余各单项症状评分显著低于对照组 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。随机选取 40 例患者 (治疗组 21 例, 对照组 19 例) 检测氧化应激指标, 两组患者治疗前后组内及组间比较, SOD、3-NT、8-OHdG 水平差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗组治疗后临床疗效总有效率为 64.2% (61/95), 中医证候疗效总有效率为 80.0% (76/95), 对照组分别为 39.6% (38/96)、24.0% (23/96), 治疗组均优于对照组 ($P<0.01$)。两组治疗前后血常规、尿常规、肝功能各指标差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗组不良反应率为 8.4% (8/95), 对照组为 9.4% (9/96), 两组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 芪丹糖肾颗粒可有效降低早期 DKD 气虚血瘀肾亏证患者尿 UACR 及血糖水平, 改善临床症状, 提高临床疗效, 且安全性好, 对氧化应激指标无明显影响。

[关键词] 糖尿病肾病; 气虚血瘀肾亏证; 芪丹糖肾颗粒; 尿白蛋白; 肌酐; 氧化应激; 随机对照试验

糖尿病肾病 (diabetic kidney disease, DKD) 是由于长期高血糖所导致的肾脏损害, 病变可累及全肾, 也是糖尿病最严重且常见的微血管并发症之一^[1]。目前 DKD 患者约占糖尿病患者的 40%, 是全球慢性肾脏病的主要原因^[2]。现代医学对于 DKD 的治疗以延缓肾功能进展为关键, 在早期微

量白蛋白尿阶段应积极去除危险因素, 严格控制血糖、降血压^[3], 但 DKD 患者肾脏疾病进展的风险仍然不断增高^[4]。中药在改善早期 DKD 患者蛋白尿、保护肾功能及延缓疾病进展中显示出一定疗效, 且可减少其他药物引起的不良反应^[5]。上海市名中医徐蓉娟提出, 早期 DKD 病机主要与肾元禀赋亏损有关, 肾虚是发病基础, 消渴日久, 久病及肾, 肾气亏虚无力摄纳, 致精微物质从小便排出^[6]。

基金项目: 上海市科学技术委员会项目 (20Y21902500)

✉ 通讯作者: yanghua@longhua.net

早期 DKD 患者大多消渴日久,耗伤精气,气虚无力统帅血行而致瘀,故多见气虚血瘀肾亏证,据此以益气活血补肾为治则创立芪丹糖肾颗粒(原名:治糖保肾冲剂)^[6]。前期初步临床研究显示其能有效降低早期 DKD 患者尿微量白蛋白、血糖水平,改善胰岛素抵抗,调节脂代谢等^[7-9]。本研究采用双盲双模拟随机对照研究方法,进一步探究芪丹糖肾颗粒治疗早期 DKD 的疗效及安全性,并从氧化应激角度探讨其可能作用机制,为其临床应用提供依据。本研究通过上海中医药大学附属龙华医院医学伦理委员会批准(伦理批件号:2021LCSY032号)。

1 临床资料

1.1 诊断及辨证标准

2 型糖尿病(T2DM)诊断标准参照《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》^[10]:有典型糖尿病症状(多饮、多尿、多食、体重下降)加上以下其中 1 项:1) 随机血浆葡萄糖水平 ≥ 11.1 mmol/L; 2) 空腹血浆葡萄糖(FPG)水平 ≥ 7.0 mmol/L; 3) 口服糖耐量试验(OGTT)中葡萄糖负荷后 2 h 血糖(2hPG)水平 ≥ 11.1 mmol/L; 4) 糖化血红蛋白(HA1c)水平 $\geq 6.5\%$ 。无典型糖尿病症状患者,需改日复查确认(除随机血糖外)。

早期 DKD 诊断标准参考《中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南》^[11],选取 G1A2、G2A2 期患者。1) 随机尿测定尿白蛋白/肌酐比值(UACR), $30\text{ mg/g} \leq \text{UACR} \leq 300\text{ mg/g}$; 2) 肾小球滤过率(eGFR) $\geq 60\text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{ m}^2)$ 。以上 2 项检测指标水平 3 个月内重复 2 次达标则符合早期 DKD 的标准。

中医气虚血瘀肾亏证辨证标准参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[12]。主症:神疲乏力,面色晦暗,腰膝酸软。次症:口渴多饮,多食善饥,多尿,头胸疼痛,心烦易怒,肢体麻木,自汗。舌象、脉象:舌体胖、质暗,或有瘀斑瘀点,或舌下有青筋紫暗怒张,苔薄白,脉细涩。具备主症 3 项+次症任意 2 项+舌象、脉象即可辨证。

1.2 纳入标准

1) 符合上述诊断及辨证标准者; 2) 年龄 18~70 岁; 3) 血压 $\geq 90/60\text{ mmHg}$ 且 $\leq 140/90\text{ mmHg}$; 4) 未使用其他具有降蛋白作用的西药、中药及中成药; 5) 受试者自愿签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 因其他原因所致的肾功能不全者; 2) 使用

降糖药治疗后 FPG ≥ 7.8 mmol/L,或随机血糖 ≥ 16.9 mmol/L,或 HA1c $\geq 9\%$ 者; 3) 近 1 个月内有糖尿病酮症酸中毒以及严重感染者,下肢坏疽者; 4) 合并有心脑血管、肝脏及造血系统等严重疾病者,精神病患者; 5) 过敏体质,或妊娠或哺乳期妇女。

1.4 脱落标准

1) 受试者病情持续恶化,根据医生判断需要停止临床试验者; 2) 试验过程中发生了某些合并症、并发症或特殊生理变化,不适宜继续接受试验者; 3) 发生不良事件或严重不良事件者; 4) 临床试验过程中不愿意继续进行试验,向主管医生提出中止临床试验要求者; 5) 受试者依从性差,未曾使用试验药品。

1.5 剔除标准

1) 试验开始后发现误纳入者; 2) 受试者不配合随机入组,或在随机化之后没有任何数据。

1.6 研究对象

收集 2021 年 1 月 1 日至 2023 年 12 月 31 日上海中医药大学附属龙华医院早期 DKD 气虚血瘀肾亏证患者 200 例,治疗组、对照组各 100 例。

2 方法

2.1 研究设计方法

样本量估算根据 $n = \pi_0(1 - \pi_0)[(\mu\alpha + \mu\beta)/(\pi_1 - \pi_0)]^2$ 公式^[13],按 $\alpha = 0.05$ 、 $\beta = 0.1$ 均取单侧, π_0 为文献报道缬沙坦可降低 UACR 总体率约为 44%^[14], π_1 为预期试验药物可降低 UACR 的总体率为 55%,代入公式得 $n = 174$ 例,同时考虑不超过 20% 的退出率,本试验的样本量确定为 200 例,按照试验组、阳性对照组的比例为 1:1,故试验组和对对照组各 100 例。

随机分组方法采用区组随机化方法。借助 SPSS 25.0 统计软件产生 200 例受试者所接受处理(治疗组或对照组)的随机安排,即列出流水号为 001—200 所对应的治疗分配。研究者按照受试者入选的顺序,将随机号填写在病例记录表上,并通知药房发放与随机号相同的试验药品。

盲法设计采用双盲双模拟的方法。制备与芪丹糖肾颗粒和缬沙坦胶囊外观(颜色、颗粒大小)、气味基本一致的两种模拟药,以便盲法的进行,本研究患者与研究均设盲。临床试验结束后,由申报者、研究者及医院监督管理部门(药物临床试验办公室)共同揭盲,明确流水号对应 A 组或 B 组,进行资料的统计学分析、处理。统计完成后进行第

二次揭盲,即公布A组、B组分别代表的是试验药还是对照药。

2.2 治疗方法

导入期:对于试验开始前使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体阻滞剂(ARB)的高血压病患者,进入导入期2周。降压药物首选钙通道阻滞剂类(CCB),如不能将血压控制在靶目标者,则可加用其他不影响试验结果的降压药物。

治疗组患者口服芪丹糖肾颗粒每次10g,每天2次,同时服用缬沙坦胶囊模拟剂,每次80mg,每天1次。对照组患者口服缬沙坦胶囊每次80mg,每天1次;同时服用芪丹糖肾颗粒模拟剂,每次10g,每天2次。

芪丹糖肾颗粒由黄芪、丹参、大黄、蚕茧、山萸肉、葛根组成,剂量按照4:3:1:2:2:3比例,10g/袋,上海中医药大学龙华医院院内制剂(批准文号:沪药制字Z05170774);芪丹糖肾颗粒模拟剂:添加10%的原药成分,根据原药的种类、颜色、气味,酌情用焦糖色、蔗糖八乙酸酯和麦芽糊精制备成外观、颜色、气味相似的芪丹糖肾颗粒模拟剂,由上海中医药大学龙华医院药房制备。缬沙坦胶囊:80mg/粒,华润赛科药业有限责任公司(批准文号:H20030638);缬沙坦模拟剂:80mg/粒,留取10%的原药成分于胶囊中,再根据原药体积大小添加适量淀粉,制备成外观、颜色、气味相似的缬沙坦胶囊模拟剂,由上海中医药大学龙华医院药房制备。

两组共治疗12周。研究期间全部受试者均应按糖尿病的治疗原则进行综合治疗,包括控制饮食,适当运动,酌情使用其他不影响试验的降压、降糖等对症治疗药物,并详细记录合并用药情况。

2.3 观察指标与方法

2.3.1 主要结局指标 治疗前后检测随机UACR,采用MissionU500尿液分析仪检测,试剂盒购自艾康生物技术有限公司,批号:20142400287。

2.3.2 次要结局指标 分别于治疗前后各检查/评定1次。1)计算eGFR^[15],女性:血肌酐 $\leq 62 \mu\text{mol/L}$, $\text{eGFR}=144 \times (\text{肌酐}/62)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{年龄}}$;血肌酐 $> 62 \mu\text{mol/L}$, $\text{eGFR}=144 \times (\text{肌酐}/62)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{年龄}}$;男性:血肌酐 $\leq 80 \mu\text{mol/L}$, $\text{eGFR}=141 \times (\text{肌酐}/80)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{年龄}}$;血肌酐 $> 80 \mu\text{mol/L}$, $\text{eGFR}=141 \times (\text{肌酐}/80)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{年龄}}$ 。2)检测HbA1c、FBG、PBG血糖指标,血糖采用全自动生化分析仪(贝克

曼库尔特有限公司,型号:AU5800);糖化血红蛋白采用糖化血红蛋白分析仪[伯乐生命医学产品(上海)有限公司,型号:BIO-RAD D100]。3)中医证候评分参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[12]计分方法,神疲乏力、面色晦暗、腰膝酸软根据症状的无、轻、中、重程度分别计为0、2、4、6分;口渴多饮、多食善饥、多尿、头胸疼痛、心烦易怒、肢体麻木、自汗根据症状的无、轻、中、重程度分别计为0、1、2、3分。计算各项单项症状评分及中医证候总积分,中医证候总积分为各单项症状积分之和。

2.3.3 氧化应激指标 由于研究条件限制,本研究采用SPSS 25.0统计软件随机选取40例患者(治疗组21例,对照组19例)分别于治疗前后各检查1次,检测受试者血清8-羟基-2'-脱氧鸟苷(8-OHdG)、3-硝基酪氨酸(3-NT)、超氧化物歧化酶(SOD)水平。ELISA试剂盒购自南京建成生物工程研究所,批号:H508-1-2、H394-1-1、H165-1-1。

2.4 临床疗效判定标准

DKD疗效判定标准参考《糖尿病肾脏病分期辨证规范与疗效评定方案及其研究》^[16]。显效:UACR较治疗前下降率 $\geq 50\%$;有效:30% $\leq$ UACR较治疗前下降率 $< 50\%$;无效:UACR下降率未达上述标准或反见上升。

中医证候疗效判定标准参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[12],临床控制:临床症状消失或基本消失,证候总积分较治疗前减少率 $\geq 95\%$;显效:临床症状明显好转,证候总积分较治疗前减少率 $\geq 70\%$ 且 $< 95\%$;有效:临床症状减轻,证候总积分较治疗前减少率 $\geq 30\%$ 且 $< 90\%$;无效:临床症状无明显好转或加重,证候总积分较治疗前减少率 $< 30\%$ 。

2.5 安全性评价

治疗前后采用全自动生化分析仪(贝克曼库尔特有限公司,型号:AU5800)检测血常规、尿常规、肝功能。试验开始后出现的任何合并疾病,被视为不良事件记录在“不良事件表”中。

2.6 统计学方法

采用SPSS 25.0统计软件进行。计量资料均符合正态分布采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,方差齐性用配对 t 检验,方差不齐用Mann-Whitney U 检验。计数资料采用频数(构成比)描述,用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者一般资料比较

最终完成试验患者共 191 例，治疗组 95 例（脱落 3 例，剔除 2 例），对照组 96 例（脱落 4 例）。表 1 示，两组患者基线资料比较差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ），具有可比性。

3.2 两组患者治疗前后 UACR、eGFR 水平比较

表 2 示，两组患者治疗前 UACR、eGFR 差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。与本组治疗前比较，治疗组患者治疗后 UACR 水平显著下降（ $P<0.01$ ），eGFR 水平差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）；对照组患者治疗前后 UACR、eGFR 水平差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。治疗后治疗组患者 UACR 水平显著低于对照组（ $P<0.05$ ），eGFR 水平差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

3.3 两组患者治疗前后血糖指标比较

表 3 示，两组患者治疗前 FBG、PBG、HbA1c 水平差异均无统计意义（ $P>0.05$ ）。与本组治疗前比较，治疗组患者治疗后 FBG、PBG、HbA1c 水平均有显著下降（ $P<0.01$ ）；对照组患者治疗后

仅 HbA1c 水平显著下降（ $P<0.01$ ），PBG、HbA1c 水平差异均无统计意义（ $P>0.05$ ）。治疗后组间比较，治疗组患者 FBG 及 PBG 水平显著低于对照组（ $P<0.01$ ）。

3.4 两组患者治疗前后中医证候评分比较

治疗组治疗前后中医证候总积分分别为（11.28±1.97）分、（5.53±1.92）分，对照组治疗前后中医证候总积分分别为（11.00±2.27）分、（7.90±1.98）分。治疗前两组中医证候总积分差异无统计学意义（ $Z=1.399$ ， $P=0.162$ ）。两组治疗后中医证候总积分均较本组治疗前显著下降（ $Z=8.709$ ， $P<0.001$ ； $Z=8.282$ ， $P<0.001$ ）。治疗后两组间比较，治疗组中医证候总积分显著低于对照组（ $Z=7.338$ ， $P<0.001$ ）。表 4 示，与本组治疗前比较，治疗组治疗后神疲乏力、面色晦暗、腰膝酸软、头胸疼痛、心烦易怒、自汗、口渴多饮、多尿、肢体麻木评分均显著降低，对照组治疗后神疲乏力、面色晦暗、腰膝酸软、心烦易怒、自汗、口渴多饮、多尿单项症状评分亦降低（ $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ）。治疗后组间比较，治疗组除多食善饥、肢体麻木外其余各单项症

表 1 两组早期糖尿病肾病气虚血瘀肾亏证患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups of patients with early diabetic kidney disease with *qi* deficiency, blood stasis, and kidney deficiency syndrome

项目	治疗组 (95 例)	对照组 (96 例)	Z/χ^2 值	P 值
年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	58.67±11.22	61.61±12.30	1.785	0.074
身高/cm, $\bar{x}\pm s$	166.67±7.49	168.32±7.28	1.139	0.254
体重/kg, $\bar{x}\pm s$	69.62±9.27	72.58±12.39	1.416	0.156
收缩压/mmHg, $\bar{x}\pm s$	127.02±8.50	126.51±10.60	0.180	0.857
舒张压/mmHg, $\bar{x}\pm s$	79.20±6.69	79.09±6.26	0.337	0.739
T2DM 病程/年, $\bar{x}\pm s$	8.83±7.90	11.25±9.34	1.549	0.121
DKD 病程/年, $\bar{x}\pm s$	1.12±1.85	1.98±2.74	1.606	0.107
糖化血红蛋白/%, $\bar{x}\pm s$	7.96±1.76	8.39±1.96	1.215	0.224
性别/例 (%)			1.082	0.582
男性	62 (65.3)	64 (66.7)		
女性	33 (34.7)	32 (33.3)		

注：T2DM，2 型糖尿病；DKD，糖尿病肾病。

表 2 两组早期糖尿病肾病气虚血瘀肾亏证患者治疗前后 UACR、eGFR 水平比较

Table 2 Comparison of UACR and eGFR levels before and after treatment in the two groups of patients with early diabetic kidney disease with *qi* deficiency, blood stasis, and kidney deficiency syndrome ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	UACR/mg·g ⁻¹		Z 值	P 值	eGFR/ml/ (min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	95	106.82±58.93	71.71±61.05	4.537	<0.001	93.11±27.63	91.72±24.89	1.739	0.825
对照组	96	112.44±66.97	105.55±87.10	1.457	0.107	91.31±22.04	90.77±19.50	1.437	0.900
Z 值		-0.420	-2.110			0.516	0.868		
P 值		0.673	0.034			0.609	0.388		

注：UACR，尿白蛋白/肌酐比值；eGFR，肾小球滤过率。

表 3 两组早期糖尿病肾病气虚血瘀肾亏证患者治疗前后血糖指标比较

Table 3 Comparison of blood glucose indicators before and after treatment in the two groups of patients with early diabetic kidney disease with *qi* deficiency, blood stasis, and kidney deficiency syndrome ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	FBG/mmol·L ⁻¹		PBG/mmol·L ⁻¹		HbA1c/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	95	6.80±0.72	6.37±0.63 ^{a)}	11.10±2.64	8.79±1.49 ^{a)}	7.96±1.76	7.07±1.23 ^{a)}
对照组	96	6.88±0.70	7.03±0.83	10.27±2.43	10.06±1.51	8.39±1.96	7.56±1.79 ^{a)}
Z 值		0.325	4.500	1.817	4.559	1.215	1.554
P 值		0.745	<0.001	0.070	<0.001	0.224	0.120

注：FBG，空腹血糖；PBG，餐后 2 h 血糖；HbA1c，糖化血红蛋白。
a) 与本组治疗前比较， $P<0.05$ 。

表 4 两组早期糖尿病肾病气虚血瘀肾亏证患者治疗前后中医证候单项症状评分比较

Table 4 Comparison of individual symptom scores before and after treatment in the two groups of patients with early diabetic kidney disease with *qi* deficiency, blood stasis, and kidney deficiency syndrome (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	神疲乏力		Z 值	P 值	面色晦暗		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	95	3.40±0.92	1.00±1.01	8.471	<0.001	2.08±0.39	1.18±0.73	3.742	<0.001
对照组	96	3.13±1.00	1.65±0.82	7.711	<0.001	2.19±0.58	1.88±0.95	3.873	<0.001
Z 值		1.933	4.683			1.489	1.562		
P 值		0.053	<0.001			0.137	0.044		

组别	例数	腰膝酸软		Z 值	P 值	头胸疼痛		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	95	2.22±0.63	1.26±0.97	6.386	<0.001	0.21±0.41	0.05±0.22	4.000	<0.001
对照组	96	2.27±0.69	1.84±0.69	4.683	<0.001	0.18±0.43	0.16±0.43	0.447	0.655
Z 值		0.514	4.525			0.923	2.26		
P 值		0.607	<0.001			0.356	0.024		

组别	例数	心烦易怒		Z 值	P 值	自汗		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	95	0.58±0.52	0.14±0.38	6.633	<0.001	0.44±0.52	0.06±0.24	5.864	<0.001
对照组	96	0.53±0.54	0.43±0.52	2.183	0.029	0.43±0.58	0.21±0.46	3.870	<0.001
Z 值		0.809	4.539			0.325	2.712		
P 值		0.418	<0.001			0.745	0.007		

组别	例数	口渴多饮		Z 值	P 值	多食善饥		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	95	0.83±0.89	0.21±0.48	-6.061	<0.001	0.08±0.34	0.01±0.10	-2.333	0.200
对照组	96	0.92±0.87	0.59±0.61	-4.768	<0.001	0.04±0.20	0.04±0.20	0.000	1.000
Z 值		-0.742	-4.952			-0.624	-1.390		
P 值		0.458	<0.001			0.532	0.164		

组别	例数	多尿		Z 值	P 值	肢体麻木		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	95	0.71±0.81	0.33±0.51	-5.291	<0.001	0.73±0.98	0.67±0.90	-2.449	0.014
对照组	96	0.70±0.78	0.54±0.61	-3.578	<0.001	0.62±0.95	0.57±0.75	-1.890	0.059
Z 值		-0.004	-2.466			-0.807	-0.818		
P 值		0.997	0.014			0.420	0.413		

状评分均低于对照组 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

3.5 两组患者治疗前后氧化应激指标水平比较

40 例患者检测治疗前后氧化应激指标水平，其中治疗组 21 例，对照组 19 例。表 5 示，两组患

者治疗前后组内及组间比较，SOD、3-NT、8-OHdG 水平差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.6 两组患者临床疗效及中医证候疗效比较

表 6 示，治疗组临床疗效总有效率为 64.2%，

表5 两组早期糖尿病肾病气虚血瘀肾亏证患者治疗前后氧化应激指标比较

Table 5 Comparison of oxidative stress indicators before and after treatment in the two groups of patients with early diabetic kidney disease with *qi* deficiency, blood stasis, and kidney deficiency syndrome ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	SOD/U·ml ⁻¹		3-NT/mg·L ⁻¹		8-OHdG/mg·L ⁻¹	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	21	12.54±5.35	12.49±5.81	1.01±0.24	0.99±0.27	0.11±0.04	0.14±0.09
对照组	19	12.18±4.75	13.02±1.78	1.04±0.12	1.00±0.15	0.17±0.24	0.10±0.06
Z值		0.176	0.772	0.149	0.433	0.515	0.948
P值		0.860	0.440	0.893	0.665	0.607	0.343

注：SOD，超氧化物歧化酶；3-NT，3-硝基酪氨酸；8-OHdG，8-羟基-2'-脱氧鸟苷。

表6 两组早期糖尿病肾病气虚血瘀肾亏证患者临床疗效及中医证候疗效比较

Table 6 Comparison of DKD treatment efficacy, TCM syndrome treatment efficacy in the two groups of patients with early diabetic kidney disease with *qi* deficiency, blood stasis, and kidney deficiency syndrome ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	临床疗效				中医证候疗效				
		显效	有效	无效	总有效	临床控制	显效	有效	无效	总有效
治疗组	95	37 (38.9)	24 (25.3)	34 (35.8)	61 (64.2)	0	23 (24.2)	53 (55.8)	19 (20.0)	76 (80.0)
对照组	96	23 (24.0)	15 (15.6)	58 (60.4)	38 (39.6)	0	7 (7.3)	16 (16.7)	73 (76.0)	23 (24.0)

对照组为39.6%，治疗组优于对照组（ $\chi^2=11.600$ ， $P=0.030$ ）。治疗组中医证候疗效总有效率为80.0%，对照组为24.0%，治疗组优于对照组（ $\chi^2=60.066$ ， $P<0.001$ ）。

3.7 两组患者安全性评价结果比较

表7示，两组治疗前后血常规、尿常规、肝功能各指标差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。试验期间，两组均未出现严重不良事件，仅出现轻度不良反应，其中治疗组患者出现恶心4例、腹泻4例，不良反应率为8.4%（8/95）；对照组出现恶心2例、腹泻3例、头晕4例，不良反应率为9.4%（9/96）；两组不良反应发生率比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

4 讨论

《中国糖尿病合并慢性肾脏病临床管理共识》^[17]指出，在微量白蛋白尿阶段尽早积极干预，把握尿白蛋白逆转时间窗，可有效延缓肾脏和心脏病理进展，避免过早出现不良肾心事件，如终末期肾病、心力衰竭、心血管死亡等。中西医结合治疗早期DKD可有效改善临床症状，控制蛋白尿并延缓终末期肾病进程^[1]。中医学认为，DKD初起因消渴日久脾胃受损，积热伤津，脏腑经络失于濡养，久病及肾。徐荣娟认为，消渴为病，气阴两虚，气虚则推动无力，发为血瘀；阴虚则生内热，炼液而凝，血凝为瘀。因此，早期DKD的病因病机为气虚血瘀肾亏^[18]。芪丹糖肾颗粒具有益气活血补肾

表7 两组早期糖尿病肾病气虚血瘀肾亏证患者治疗前后安全性指标比较

Table 7 Comparison of safety indicators before and after treatment in the two groups of patients with early diabetic kidney disease with *qi* deficiency, blood stasis, and kidney deficiency syndrome ($\bar{x}\pm s$)

指标	治疗组（95例）		对照组（96例）	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
白细胞/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	6.75±1.93	6.79±1.75	6.56±1.77	6.91±1.74
红细胞/ $\times 10^{12} \cdot L^{-1}$	4.78±0.62	4.79±0.56	4.67±0.57	4.78±0.59
中性粒比值/%	59.24±8.82	59.53±9.01	59.86±7.61	61.47±7.02
血红蛋白/ $g \cdot L^{-1}$	142.32±18.90	142.56±17.46	139.64±17.80	142.55±16.03
丙氨酸氨基转移酶/ $U \cdot L^{-1}$	27.74±19.37	21.98±11.68	25.66±15.71	24.77±15.91
门冬氨酸氨基转移酶/ $U \cdot L^{-1}$	24.46±10.94	21.68±6.96	22.84±10.29	22.30±7.22
尿沉渣红细胞/个· μl^{-1}	5.18±9.60	5.93±11.92	4.91±6.24	6.39±17.73
尿沉渣白细胞/个· μl^{-1}	6.00±8.90	8.69±25.25	7.96±12.70	7.01±10.98

功效,方中黄芪健脾益气,为君药;丹参、大黄活血化瘀,为臣药,与君药配伍益气与活血相得益彰;蚕茧、山萸肉合用补肾益气、收敛固涩,为佐药;葛根生津止渴为使药。诸药合用共奏益气补肾、活血祛瘀之效。前期研究已经初步证实芪丹糖肾颗粒能有效改善早期 DKD 患者肾功能,并可改善气虚血瘀肾亏证患者临床症状^[7-9]。

益气养阴类中成药干预早期 DKD 疗效的 Meta 分析显示,对于改善关键结局指标 UACR 方面,各中成药联合常规治疗均显著优于单纯常规治疗^[19]。ARB 类降压药通过抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)可有效降低肾小球内压,减少蛋白尿,目前已成为 DKD 治疗的一线用药之一^[3]。缬沙坦胶囊作为临床常用 ARB 类降压药,能够显著提高 DKD 的治疗效果,具有减少微量尿蛋白及降压的作用^[20],且降压作用较为温和,故本研究选取缬沙坦胶囊作为阳性对照药。本研究结果显示,芪丹糖肾颗粒可有效降低早期 DKD 气虚血瘀肾亏证患者 UACR、FBG、PBG、HbA1c 水平,并且在降低 UACR、FBG、PBG 水平方面优于对照组,治疗组临床疗效有效率亦优于对照组。另外,治疗组治疗后亦降低中医证候总积分及神疲乏力、面色晦暗、腰膝酸软、头胸疼痛、心烦易怒、自汗单项症状评分,且治疗后治疗组各单项症状评分和中医证候总积分均明显低于对照组,说明芪丹糖肾颗粒可改善患者的临床症状,效果优于缬沙坦胶囊,治疗组中医证候疗效总有效率可达 80.0%,显著高于对照组的 24.0%。治疗前后两组安全性指标及不良反应发生率无明显差异,无严重不良事件。两组治疗前后 eGFR 未见明显差异,考虑本研究纳入 eGFR ≥ 60 ml/(min $\cdot$ 1.73 m²) 患者,疗程较短,因此并不会造成 eGFR 显著波动。以上结果提示,芪丹糖肾颗粒治疗早期 DKD 气虚血瘀肾亏证患者临床疗效确切,安全性好,且疗效优于缬沙坦胶囊。

氧化应激被认为是 DKD 发病的核心,长期高血糖促使活性氧(ROS)产生过多,诱导 DNA 和蛋白质氧化应激损伤,促进炎症反应,影响肾小球毛细血管和肾小管结构和功能的改变,加剧肾脏和全身损伤,显著影响 DKD 疾病进程及发展^[21-22]。SOD 是体内重要的抗氧化酶,在抗氧化过程的早期发挥作用,其活性的下降是机体氧化应激的主要生物指标^[23]。8-OHdG 是氧化代谢物之一,被认为是早期 DNA 氧化损伤的生物标志物^[24]。高血糖会刺激 ROS 和活性氮(RNS),促进氧化和亚硝化应激,

ROS 过量可诱导一氧化氮(NO)合成,NO 可以参与 S-亚硝化过程,其中酪氨酸残基通过过氧亚硝酸盐的硝化产生 3-NT,从而对细胞损伤和炎症等有害影响^[25]。研究^[26-27]表明,3-NT 可以反映体内氧自由基的水平,糖尿病及糖尿病前期肥胖患者 3-NT、8-OHdG 水平显著升高。

本研究随机选取 40 例患者的血清测定血清抗氧化剂 SOD 及氧化剂 3-NT、8-OHdG 水平,结果表明治疗前后差异无统计学意义。但在团队前期动物试验中发现,芪丹糖肾颗粒通过抑制 DKD 大鼠磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)信号通路,提高大鼠体内 SOD 水平,有效改善肾损伤,减轻炎症和氧化应激^[28]。而本研究氧化应激相关指标未见明显改变,其原因可能与随访时间较短,且本次受试对象多为 G1A2 期 DKD 患者,对于早期患者氧化应激机制损伤及相应指标水平尚无明显差异,或与样本量偏小等有关。这也提示我们后续研究中须进一步扩大纳入标准、扩大样本量,增强随访周期及频次,以进一步观察治疗前后氧化应激指标的水平变化,并探索 DKD 的不同作用靶点,为芪丹糖肾颗粒治疗 DKD 提供更多有效的理论支持。另外,本试验为单中心开展的临床研究,今后可开展多中心、大样本研究,扩大范围探讨芪丹糖肾颗粒治疗 G2A3、G3A3 期 DKD 的临床疗效,为其临床应用提供证据。

参考文献

- [1]陈灏珠.实用内科学[M].12版.北京:人民卫生出版社,2005:1033.
- [2]CERVANTES CE, HANOUNEH M, JAAR BG. From screening to treatment: the new landscape of diabetic kidney disease[J]. BMC Med, 2022, 20(1):329.
- [3]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): 255-304.
- [4]GÓRRIZ JL, GONZÁLEZ-JUANATEY JR, FACILA L, et al. Finerenone: towards a holistic therapeutic approach to patients with diabetic kidney disease [J]. Nefrologia (Engl Ed), 2023, 43(4):386-398.
- [5]YANG X, HU C, WANG S, et al. Clinical efficacy and safety of Chinese herbal medicine for the treatment of patients with early diabetic nephropathy: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(29):e20678.
- [6]徐蓉娟工作室.徐蓉娟学术经验撷英[M].上海:上海中医药大学出版社,2010:43-45.
- [7]徐蓉娟,唐红,朱良争,等.治糖保肾冲剂治疗糖尿病早

- 期肾病 32 例的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(10):624-625.
- [8]徐蓉娟. 治糖保肾冲剂和苯那普利对 92 例早期糖尿病肾病的疗效分析[C]//中华中医药学会糖尿病分会. 糖尿病(消渴病)中医诊治荟萃:全国第五次中医糖尿病学术大会论文集. 上海:中华中医药学会糖尿病分会, 1999:59-62.
- [9]李红,徐蓉娟,葛芳芳. 治糖保肾冲剂治疗早期糖尿病肾病 32 例[J]. 上海中医药杂志, 2001, 35(10):30-31.
- [10]中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41(5):482-548.
- [11]中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(1):15-28.
- [12]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, 2002:123-159.
- [13]CHRISTENSEN E. Methodology of superiority vs. equivalence trials and non-inferiority trials [J]. J Hepatol, 2007, 46(5):947-954.
- [14]ZHANG X, DING X, CAO G, et al. Efficacy and safety of valsartan in reducing blood pressure and albuminuria in Chinese patients with essential hypertension: a multi-center prospective open-label observational study [J]. Curr Med Res Opin, 2012, 28(10):1677-1684.
- [15]葛均波,徐永健,王辰. 内科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社, 2018:460.
- [16]赵进喜,王世东,李靖,等. 糖尿病肾脏病分期辨证规范与疗效评定方案及其研究[J]. 世界中医药, 2017, 12(1):1-4.
- [17]中华医学会内分泌学分会,中国内分泌代谢病专科联盟. 中国糖尿病合并慢性肾脏病临床管理共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2024, 40(6):455-461.
- [18]吴琛,徐蓉娟,葛芳芳. 徐蓉娟教授治疗糖尿病肾病经验摘要[J]. 新中医, 2013, 45(2):174-176.
- [19]王文茹,张旭明,李纪新,等. 益气养阴类中成药治疗早期糖尿病肾病的网状 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(14):3949-3964.
- [20]刘笑芬. 缬沙坦胶囊治疗糖尿病肾病的疗效及对患者微量尿白蛋白及血压的影响研究[J]. 医药前沿, 2013(32):211-212.
- [21]MIRANDA-DÍAZ AG, PAZARÍN-VILLASEÑOR L, YANOWSKY-ESCATELL FG, et al. Oxidative stress in diabetic nephropathy with early chronic kidney disease [J]. J Diabetes Res, 2016, 2016:7047238. doi: 10. 1155/2016/7047238.
- [22]MA L, WU F, SHAO Q, et al. baicalin alleviates oxidative stress and inflammation in diabetic nephropathy via Nrf2 and MAPK signaling pathway [J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15:3207-3221. doi: 10. 2147/DDDT. S319260.
- [23]张洁,姚君妍,杨英桂,等. hPP10-Cu, Zn-SOD 融合蛋白的制备、穿膜效应及其抗氧化、抗炎功效[J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(6):1059-1069.
- [24]GRAILLE M, WILD P, SAUVAIN JJ, et al. Urinary 8-OHdG as a biomarker for oxidative stress: a systematic literature review and meta-analysis [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(11):3743.
- [25]RODRIGUES DBB, PUNARO GR, LIMA DY, et al. Cupuaçu extract protects the kidneys of diabetic rats by modulating Nrf2/NF-κB p65 and iNOS[J]. An Acad Bras Cienc, 2023, 95(suppl 1):e20220927.
- [26]ZHANG XG, ZHANG YQ, CHENG QP, et al. The impact of insulin pump therapy to oxidative stress in patients with diabetic nephropathy [J]. Eur J Med Res, 2018, 23(1):7.
- [27]KEHM R, RÜCKRIEMEN J, WEBER D, et al. Endogenous advanced glycation end products in pancreatic islets after short-term carbohydrate intervention in obese, diabetes-prone mice[J]. Nutr Diabetes, 2019, 9(1):9.
- [28]WU T, YANG X, CONG Y, et al. Effects of Qidantang Granule on early stage of diabetic kidney disease in rats [J]. Aging (Albany NY), 2022, 14(11):4888-4896.

Oxidative Stress of *Qidan Tangshen Granules* (芪丹糖肾颗粒) in Treatment of 95 Patients with Early Diabetic Kidney Disease with *Qi* Deficiency, Blood Stasis, and Kidney Deficiency Syndrome: A Double-Blind, Double-Simulated, Randomized Controlled Trial

ZHANG Jie¹, CONG Yilei¹, WU Tengfei¹, LIU Qin¹, YUAN Yue¹, CUI Shilei², YANG Hua¹

1. Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200032; 2. Huangdong Hospital Affiliated to Fudan University

ABSTRACT Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of *Qidan Tangshen Granules* (芪丹糖肾颗粒, QTG) in the treatment of early diabetic kidney disease (DKD) with *qi* deficiency, blood stasis, and kidney deficiency syndrome, and to explore its mechanism. **Methods** A double-blind, double-simulated method was used to enroll 200 patients with early DKD and *qi* deficiency, blood stasis, and kidney deficiency syndrome. Patients were randomly

assigned in a 1 : 1 ratio to the treatment group (100 cases) and the control group (100 cases). The treatment group received QTG plus a valsartan capsule simulant, while the control group received valsartan capsules plus a QTG simulant, both for 12 weeks. The primary outcome was the urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR). Secondary outcomes included estimated glomerular filtration rate (eGFR), fasting blood glucose (FBG), 2-hour postprandial blood glucose (PBG), glycated hemoglobin (HbA1c), and traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores (including individual symptom scores for fatigue, dull complexion, soreness and weakness of the waist and knees, headache and chest pain, irritability, spontaneous sweating, thirst and polydipsia, polyphagia, polyuria, numbness of the limbs, and the total TCM syndrome score). Oxidative stress markers including serum 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), 3-nitrotyrosine (3-NT), and superoxide dismutase (SOD) were also assessed. Clinical efficacy and TCM syndrome efficacy were evaluated after treatment, and routine blood tests, urinalysis, and liver function tests were conducted and adverse reaction during the trial was recorded to assess safety. **Results** A total of 191 patients completed the study (95 in the treatment group and 96 in the control group). The treatment group showed significant reductions in UACR, FBG, PBG, and HbA1c levels after treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The single TCM symptom scores except for polyphagia and total TCM syndrome scores significantly decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared to the control group, the treatment group had significantly lower UACR, FBG, PBG levels, and total TCM syndrome scores, single symptoms scores except for polyphagia and limb numbness ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Among 40 randomly selected patients (21 cases in the treatment group and 19 cases in the control group) for oxidative stress analysis, there were no significant differences in SOD, 3-NT, and 8-OHdG levels before and after treatment within or between groups ($P > 0.05$). The overall effective rate in the treatment group was 64.2% (61/95) and 39.6% (38/96) in the control group, while the TCM syndrome efficacy rates were 80.0% (76/95) and 24.0% (23/96), respectively, with the treatment group showing superior efficacy ($P < 0.01$). No significant differences were observed in routine blood tests, urinalysis, or liver function indices before and after treatment in either group ($P > 0.05$). The incidence of adverse reactions was 8.4% (8/95) in the treatment group and 9.4% (9/96) in the control group, with no statistically significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** QTG can effectively reduce UACR and blood glucose levels, alleviate clinical symptoms, and improve clinical efficacy in patients with early DKD with *qi* deficiency, blood stasis, and kidney deficiency syndrome. The treatment is well-tolerated and safe, with no significant impact on oxidative stress markers.

Keywords diabetic kidney disease; *qi* deficiency, blood stasis, and kidney deficiency syndrome; *Qidan Tangshen Granules* (芪丹糖肾颗粒); urinary albumin; creatinine; oxidative stress; random controlled trial

(收稿日期: 2024-10-13; 修回日期: 2024-12-26)

[编辑: 邓媛]