

糖肾地黄汤治疗肝肾阴虚兼血瘀型糖尿病肾病的 临床疗效观察及对肠道菌群的影响

杨超茅^{1,2}, 张顺宵^{1,2}, 杨志新^{1,2}, 高建东^{3,4,5*}

(1. 上海市宝山区中西医结合医院, 上海 201999; 2. 上海中医药大学附属宝山医院, 上海 201999;
3. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海 201203; 4. 上海中医药大学中医肾病研究所, 上海 201203;
5. 上海中医药大学肝肾疾病病证教育部重点实验室, 上海市中医临床重点实验室, 上海 201203)

【摘要】 目的:观察糖肾地黄汤治疗肝肾阴虚兼血瘀型糖尿病肾病(DKD)的临床疗效及对肠道菌群的影响。方法:采用随机、对照的临床试验设计,将102例肝肾阴虚兼血瘀型DKD患者随机分为中药组(糖肾地黄汤)和对照组,每组各51例,疗程3个月。主要疗效指标为尿蛋白肌酐比值(UACR)、空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(2hPBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、血清胱抑素C(Cys-C)、尿N-乙酰-β-氨基葡萄糖苷酶(NAG)、尿β₂微球蛋白(Uβ₂-MB)、中医证候积分和肠道菌群。结果:治疗后中药组总有效率87.23%(41/47),对照组总有效率69.57%(32/46),中药组疗效优于对照组($Z=4.30, P<0.05$)。与本组治疗前比较,两组患者的中医证候积分均显著降低($P<0.01$),治疗后与对照组比较,中药组患者中医证候积分显著降低($P<0.01$)。治疗后,与本组治疗前比较,对照组的UACR、Uβ₂-MB、AngⅡ、FBG明显降低($P<0.05$),2hPBG、HbA1c显著降低($P<0.01$),BUN、Cys-C、eGFR、SCr、NAG差异无统计学意义;中药组的eGFR明显升高($P<0.05$),UACR、BUN、Cys-C、Uβ₂-MB、AngⅡ、FBG、2hPBG、NAG、HbA1c均显著降低($P<0.01$),SCr差异无统计学意义。治疗后与对照组比较,中药组患者BUN、Cys-C、AngⅡ、2hPBG均明显降低($P<0.05$);Uβ₂-MB、NAG均明显降低($P<0.01$),eGFR明显升高($P<0.05$)。与本组治疗前比较,对照组的香农-威纳(Shannon)指数、观测物种数(Observed_species)指数、蔡1估计量(Chao1)指数均明显降低($P<0.05$)。治疗后,两组患者各样本在主坐标分析图(PCoA)上经Anosim分析比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,与本组治疗前比较,中药组的放线菌门明显降低($P<0.05$)。治疗后与对照组比较,中药组的放线菌门明显降低($P<0.05$)。治疗后,与本组治疗前比较,对照组的双歧杆菌属显著降低($P<0.05$),中药组的双歧杆菌属、布劳特氏菌A属显著升高($P<0.05$)。治疗后与对照组比较,双歧杆菌属显著升高($P<0.01$)。结论:糖肾地黄汤治疗肝肾阴虚兼血瘀型DKD患者效果显著,能明显改善患者的临床症状,减少蛋白尿,降低餐后血糖,机制可能与拮抗局部肾素-血管紧张素系统(RAS),改善肠道菌群紊乱有关。

【关键词】 糖尿病肾病; 肝肾阴虚兼血瘀证; 糖肾地黄汤; 血管紧张素Ⅱ; 肠道菌群

【中图分类号】 R256;R285;R587.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2026)06-0171-08

【doi】 10.13422/j.cnki.syfjx.20251124

【网络出版地址】 <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20250320.1801.006>

【网络出版日期】 2025-03-21 10:08:57 **【增强出版附件】** 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>



Clinical Efficacy of Tangshen Dihuang Decoction in Treating Diabetic Kidney Disease with Liver-kidney Yin Deficiency and Blood Stasis Syndrome and Its Impact on Gut Microbiota

YANG Chaomao^{1,2}, ZHANG Shunxiao^{1,2}, YANG Zhixin^{1,2}, GAO Jiandong^{3,4,5*}

(1. Shanghai Baoshan District Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 201999, China; 2. Baoshan Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shanghai 201999, China; 3. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM,

【收稿日期】 2025-01-05

【基金项目】 上海市卫生健康委员会科研课题(20214Y0195);宝山区科学技术委员会科技创新专项资金医学卫生项目(20-E-14);宝山区卫生健康委优青(育才)计划资助(BSWSYC-2023-05);国家自然科学基金青年基金项目(82004117)

【第一作者】 杨超茅,博士,副主任医师,从事老年病、肾病研究,E-mail:yang_chaomao@126.com

【通信作者】 *高建东,博士,主任医师,从事肾病研究,E-mail:gaojiandong@Hotmail.com

Shanghai 201203, China; 4. Nephropathy Institute of Chinese Medicine, Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China; 5. Key Laboratory of Liver and Kidney Diseases of Ministry of Education, Shanghai Key Laboratory of Traditional Chinese Clinical Medicine, Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China)

[Abstract] Objective: To observe the clinical efficacy of Tangshen Dihuang decoction in treating diabetic kidney disease (DKD) with liver-kidney Yin deficiency and blood stasis syndrome and its impact on gut microbiota. **Methods:** A randomized controlled clinical trial was conducted, in which 102 DKD patients with liver-kidney Yin deficiency and blood stasis syndrome were randomly assigned to the Tangshen Dihuang decoction group and the control group. Each group consisted of 51 cases, and the treatment period was 3 months. The primary efficacy indicators included urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR), fasting blood glucose (FBG), 2-hour postprandial blood glucose (2 hPBG), glycated hemoglobin (HbA_{1c}), serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), angiotensin II (Ang II), serum cystatin C (Cys-C), urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG), urinary β_2 -microglobulin (U β_2 -MB), traditional Chinese medicine (TCM) symptom scores, and gut microbiota. **Results:** After treatment, the total response rate in the Tangshen Dihuang decoction was 87.23% (41/47), which was higher than that (69.57%, 32/46) in the control group ($Z=4.30, P<0.05$). After treatment, the TCM symptom scores decreased in both groups ($P<0.01$) and were lower in the Tangshen Dihuang decoction group than in the control group ($P<0.01$). After treatment, the control group showed decreases in UACR, U β_2 -MG, Ang II, and FBG ($P<0.05$) as well as 2 hPBG and HbA_{1c} ($P<0.01$), and no significant differences in BUN, Cys-C, eGFR, SCr, and NAG. The Tangshen Dihuang decoction group showed increased eGFR ($P<0.05$), declined levels of UACR, BUN, Cys-C, U β_2 -MB, Ang II, FBG, 2 hPBG, NAG, and HbA_{1c} ($P<0.01$), and no significant difference in SCr. The Tangshen Dihuang decoction group had lower BUN ($P<0.05$), Cys-C ($P<0.05$), Ang II ($P<0.05$), 2 hPBG ($P<0.05$), U β_2 -MG ($P<0.01$), and NAG ($P<0.01$) and higher eGFR level ($P<0.05$) than the control group. After treatment, the control group showed declines in Shannon, Observed_species, and Chao1 indices ($P<0.05$). The samples from both groups showed statistically significant differences in the principal coordinates analysis (PCoA) plot based on Anosim analysis ($P<0.05$). After treatment, the Tangshen Dihuang decoction group showed decreased relative abundance of Actinobacteria ($P<0.05$). Moreover, the relative abundance of Actinobacteria was significantly lower in the Tangshen Dihuang decoction group than in the control group ($P<0.05$). At the genus level, the control group showed decreased relative abundance of *Bifidobacterium* ($P<0.05$), and the Tangshen Dihuang decoction group presented increased relative abundance of *Bifidobacterium* and *Blautia_A* ($P<0.05$). After treatment, the Tangshen Dihuang decoction group had higher relative abundance of *Bifidobacterium* than the control group ($P<0.01$). **Conclusion:** Tangshen Dihuang decoction has a significant therapeutic effect on DKD patients with liver-kidney Yin deficiency and blood stasis syndrome. It can markedly relieve clinical symptoms and reduce proteinuria and postprandial blood glucose by antagonizing the local renin-angiotensin system (RAS) and alleviating gut microbiota dysbiosis.

[Keywords] diabetic kidney disease; liver-kidney Yin deficiency and blood stasis; Tangshen Dihuang decoction; angiotensin II; gut microbiota

糖尿病肾病(DKD)是由糖尿病(DM)导致的慢性肾脏病(CKD),其临床特征是持续性白蛋白尿排泄增加,和(或)肾小球滤过率(eGFR)逐渐下降。近年来我国成人DM患病率高达12.4%,其中30%~40%的DM会发展成为DKD,进而导致终末期肾病(ESRD)^[1]。DKD的发生受到血流动力学紊乱、氧化应激、糖脂代谢失调、肠道菌群失衡、炎症反应、内毒素积累、自噬障碍、遗传因素等多种机制的影响^[2-4]。局部肾素-血管紧张素系统(RAS)与DKD的发生发展关系尤为密切^[5]。基于“微生物-肠-肾轴”理论^[6],DKD的发病可能与肠道菌群及其代谢产物调节RAS功能密切相关,其代谢产物琥珀酸盐(Succinate)、硫酸吡啶酚(IS)、硫酸对甲酚(PCS)可激活局部RAS,短链脂肪酸(SCFAs)、硫化氢(H₂S)、丁酸钠(NaBu)、双歧杆菌(*Bifidobacteria*)

可拮抗局部RAS^[7]。

目前临床普遍采取控制饮食、血压、血糖、血脂等延缓DKD的进展,但疗效局限。与单纯西药治疗相比,中西医结合治疗DKD具有多靶点和较少不良反应等优势。中华中医药学会糖尿病分会认为DKD发病初期,阴虚为本,涉及肝肾,“血瘀”贯穿始终^[8],糖肾地黄汤化裁自宋代儿科大家钱乙的经典名方六味地黄丸,具有补益肝肾、活血养阴的功效,课题组前期发现其可能通过拮抗局部RAS改善DKD患者蛋白尿^[9],前期动物试验证实其对DKD大鼠的肠道菌群有一定改善作用^[10],为进一步评估糖肾地黄汤治疗肝肾阴虚兼血瘀型DKD的疗效,本研究从局部RAS和肠道菌群的角度探讨可能的作用机制,以期为DKD的中医治疗提供更多试验依据。

1 资料与方法

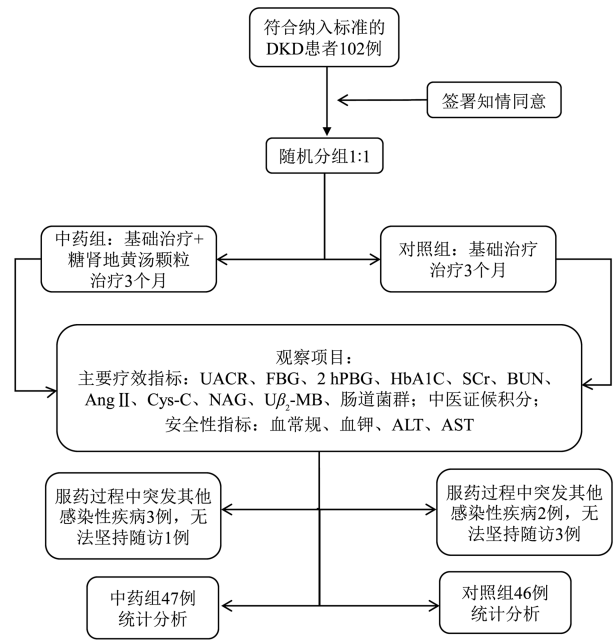
1.1 一般资料 参考《临床流行病学-临床科研设计、衡量与评价》相关公式： $n=(u_{\alpha}+u_{\beta})^2 2p(1-p)/(p_1-p_0)^2$ ，基于以往的临床研究，中西医结合治疗有效率为85.29%(29/34)，西药治疗有效率为57.57%(19/33)，选择 $\alpha=0.05$ 水平，检验效能是0.9，得到 $\beta=0.1$ 。在本试验中，作两样本率的差异性检验，计算出 $n \approx 45$ ，按照1:1对照原则，考虑不超过15%的脱落率，确定病例总数为102例。本研究选择了102例在2022年1月至2024年6月于上海市宝山区中西医结合医院就诊的DKD肝肾阴虚兼血瘀证患者，采用SPSS 23.0产生102个随机数字，随机分为中药组和对照组各51例，对照组中男31例，女20例，年龄38~79岁，平均年龄(54.47±10.08)岁，糖尿病病程2~17年，平均(8.78±3.06)年，其中19例患者合并高血压，18例患者合并高脂血症，12例患者合并冠心病。中药组中男28例，女23例，年龄41~77岁，平均年龄(57.76±8.92)岁，糖尿病病程3~19年，平均(8.63±3.30)年。其中21例合并高脂血症，17例合并高血压，8例合并冠心病。两组患者一般资料比较，差异无统计学意义，具有可比性。在临床观察治疗过程中，中药组完成治疗者共计47例(脱落4例，包括服药过程中突发其他感染性疾病3例，无法坚持随访1例)，对照组完成治疗者共计46例(脱落5例，包括入组后无法坚持随访3例，服药过程中突发其他感染性疾病2例)。研究流程见图1。

1.2 伦理 本研究经上海市宝山区中西医结合医院伦理委员会审核批准，批件号202128；本研究已在国际传统医学临床试验注册平台注册并审核批准，批号ITMCTR2026000150。

1.3 诊断标准

1.3.1 西医诊断标准 参照《国家基层糖尿病肾脏病防治技术指南(2023年版)》^[11]制定的DKD诊断标准：当DM患者的尿蛋白肌酐比值(UACR)≥30 mg·g⁻¹和(或)eGFR<60 mL·min⁻¹·(1.73 m)⁻²持续超过3个月，同时排除其他CKD。根据本研究选取患者分期为G1A2~G3aA3，采用CKD-EPI公式计算eGFR^[12]；G1~G3a即eGFR≥45 mL·min⁻¹·(1.73 m)⁻²，A2期UACR 30~300 mg·g⁻¹，A3期UACR>300 mg·g⁻¹。

1.3.2 中医诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[13]和《糖尿病肾脏疾病中医诊疗标准》^[8]制订肝肾阴虚兼血瘀证诊断标准：主证包括腰膝酸痛，眩晕耳鸣；次证包括五心烦热、大便干结、小便短少，口干；舌脉为舌红少苔或兼见舌色紫暗、



注：UACR. 尿蛋白/肌酐比值；FBG. 空腹血糖；2 hPG. 2小时餐后血糖；HbA1C. 糖化血红蛋白C；SCr. 血清肌酐；BUN. 血尿素氮；Ang II. 血管紧张素II；Cys-C. 血清胱抑素C；NAG. N-乙酰-β-葡萄糖苷酶；Uβ₂-MB. 尿β₂-微球蛋白

图1 研究流程

Fig. 1 Research process

瘀点瘀斑，舌下静脉迂曲，脉细数或兼见沉弦涩。其中主证必备，次证2项，舌脉1项，可诊断。

1.4 纳入标准 ①年龄18~80岁；②符合CKD(G1A2~G3aA3期)及中医肝肾阴虚兼血瘀证诊断标准；③患者自愿签署知情同意书。

1.5 排除标准 ①肝功能异常、心功能不全者；②合并胃肠疾病者；③合并全身感染性疾病者；④近期使用过免疫抑制剂或糖皮质激素者；⑤确诊恶性肿瘤患者；⑥近期肾功能急剧恶化者；⑦服用其他中药药物影响疗效判断者。

1.6 剔除及脱落标准 ①入组后资料不全；②出现药物过敏反应；③依从性差，未能按照要求进行治疗；④主动退出研究；⑤出现严重不良事件。

1.7 治疗方法 对照组：基础治疗参考《国家基层糖尿病肾脏病防治技术指南(2023)》^[11]的指导意义，包括糖尿病健康宣教，低盐、低脂、优质蛋白饮食，降糖、降压、降脂。控制血糖：根据患者年龄、合并症、低血糖风险等进行个性化制定。降糖药选用盐酸二甲双胍片(上海施贵宝制药有限公司，每片0.5 g，国药准字H200233700)，每日1次，每次1粒；达格列净片(阿斯利康制药有限公司，每片10 mg，国药准字H20234463)，每日1次，每次1粒。不伴高血压的DKD患者不予降压药物干预，针对合并高血

压DKD患者血压应控制 $<130/80$ mmHg(1 mmHg ≈ 0.133 kPa),降压药选氯沙坦钾片(杭州默沙东制药有限公司,每片100 mg,国药准字J20130048),每日1次,每次1粒。如血压控制不理想,加用硝苯地平(拜耳医药保健有限公司,每片30 mg,国药准字HJ20171341)控制血压。低密度脂蛋白控制 <2.6 mmol \cdot L $^{-1}$,降脂药物选用阿托伐他汀(辉瑞制药有限公司,每片20 mg,国药准字H20051408)。中药组:基础治疗上加服糖肾地黄汤颗粒剂(江苏江阴天江药业公司,生产批号2201322,9.9 g/袋(相当于中药饮片21.75 g:泽泻2.25 g、牡丹皮1.5 g、酒萸肉2.25 g、茯苓2.25 g、山药2.25 g、熟地黄2.25 g、黄芪2.25 g、丹参2.25 g、当归2.25 g、燀桃仁2.25 g),2袋/次,每日2次,开水冲服),连续治疗3个月。

1.8 观察指标

1.8.1 实验室指标 患者采集静脉血,由宝山区中西医结合医院检验科离心后取血清,采用AU5821型全自动生化分析仪(美国BECKMAN COULTER公司)检测SCr、BUN、FBG、2 hPBG、Cys-C;采用Architect i2000型全自动生化分析仪(美国Abbott公司)检测Ang II;采用MQ400糖化血红蛋白分析仪(美国BioSystems公司)检测糖化血红蛋白(HbA1c);患者留取清洁中段晨尿,采用AU5821型全自动生化分析仪(美国BECKMAN COULTER公司)检测UACR、NAG、U β_2 -MB;以上试剂购自南京建成生物工程研究所,批号分别为C011-2-1、C013-2-1、A154-1-1、F006-1-1、H336-1-2、H185、H464-1-2、E038-1-1、A031-1-1、E015-1-1;eGFR采用CKD-EPI公式估算。

1.8.2 患者粪便 收集患者粪便5 g至离心管存于 -80 °C冰箱保存,随机选取临床疗效为显效或有效的患者各20例,使用16S rRNA高通量测序技术检测粪便标本中的肠道菌群,以上委托苏州帕诺米克生物医药科技有限公司执行。

1.8.3 中医证候积分^[13] 按症状的无、轻、中、重程度,分别记0、2、4、6分,主证记分加倍。

1.8.4 安全性指标 治疗前后检测患者血常规、血钾、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST),观察研究期间不良反应的发生情况。

1.9 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[13]拟定。显效:①中医证候积分减少 $\geq 60\%$;②UACR减少 $\geq 40\%$;③FPG ≤ 7.0 mmol \cdot L $^{-1}$;④SCr、BUN等指标均减少 $\geq 10\%$ 。有效:①中医证候积分减少 $\geq 30\%$;②UACR减少但 $<40\%$;③FPG下

降但 >7.0 mmol \cdot L $^{-1}$;④SCr、BUN等指标减少未达显效标准。无效:各项临床症状无改善或恶化,UACR等指标未下降反升高者。其中,①②③项为必备条件。运用尼莫地平法,疗效评分率=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分 $\times 100\%$ 。

1.10 统计学处理 采用SPSS 23.0统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组内比较采用配对样本秩和检验,组间比较采用独立样本秩和检验;计数资料以频数及百分比表示,采用 χ^2 检验。样品的生物信息学分析使用QIIME软件进行,R软件应用于统计学分析和绘图。方差分析、Kruskal-Wallis、线性判别分析(LEfSe)、相似性分析(Anosim)和DESeq2差异分析被用来鉴定不同群体和样本之间丰度不同的菌群。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后两组间的临床疗效和中医证候积分比较 研究结果显示,治疗后,对照组总有效率69.57%(32/46),中药组总有效率87.23%(41/47),中药组疗效优于对照组($Z=4.30, P < 0.05$)。治疗前,两组患者的中医证候积分差异无统计学意义;治疗3个月后,与本组治疗前比较,两组患者的中医证候积分均显著降低($P < 0.01$)。治疗后与对照组比较,中药组患者中医证候积分显著降低($P < 0.01$)。见表1、表2。

表1 两组患者治疗前后临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups before and after treatment (例(%))

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	46	2(4.35)	30(65.22)	14(30.43)	32(69.57)
中药组	47	9(19.15)	32(68.09)	6(12.77)	41(87.23) ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$

表2 两组患者治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome scores between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	46	48.04 \pm 7.89	30.09 \pm 4.21 ¹⁾
中药组	47	49.28 \pm 8.07	24.94 \pm 3.95 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$

2.2 治疗前后两组间的临床指标比较 治疗3个月后,与本组治疗前比较,对照组的UACR、U β_2 -MB、Ang II、FBG、2 hPBG、HbA1c明显降低($P < 0.05, P < 0.01$),BUN、Cys-C、eGFR、SCr、NAG差异无统计

学意义;中药组的eGFR明显升高($P<0.05$),UACR、BUN、Cys-C、 $U\beta_2$ -MB、Ang II、FPG、2 hPBG、NAG、HbA1c均显著降低($P<0.01$),SCr差异无统计学意义。

义。治疗后与对照组比较,中药组患者BUN、Cys-C、Ang II、2 hPBG、 $U\beta_2$ -MB、NAG均明显降低($P<0.05$, $P<0.01$),eGFR明显升高($P<0.05$)。见表3。

表3 两组患者治疗前后临床指标比较

Table 3 Comparison of clinical indicators between two groups before and after treatment

组别	例数	时间	UACR ⁵ /mg·g ⁻¹	BUN ⁵ /mmol·L ⁻¹	Cys-C ⁵ /mg·L ⁻¹	$U\beta_2$ -MB ⁵ /mg·L ⁻¹	Ang II ⁵ /ng·L ⁻¹	HbA1c ⁶ /%
对照组	46	治疗前	108.00(83.00,151.80)	7.20(6.10,8.53)	1.64(1.01,1.81)	0.27(0.20,0.37)	128.03(117.31,134.27)	8.36±0.76
		治疗后	83.50(66.00,128.30) ¹⁾	6.80(5.60,7.35)	1.54(0.97,1.78)	0.22(0.14,0.27) ¹⁾	123.36(112.61,129.40) ¹⁾	7.60±0.87 ²⁾
中药组	47	治疗前	98.00(76.00,216.00)	6.70(6.20,8.30)	1.63(1.21,1.87)	0.24(0.18,0.32)	126.43(118.43,132.41)	8.58±0.90
		治疗后	72.00(55.00,124.00) ²⁾	6.00(5.70,6.50) ^{2,3)}	1.21(1.06,1.45) ^{2,3)}	0.12(0.09,0.19) ^{2,4)}	116.35(111.31,120.24) ^{2,3)}	7.49±0.70 ²⁾
组别	例数	时间	2 hPBG ⁵ /mmol·L ⁻¹	eGFR ⁶ /mL·min ⁻¹ ·1.73 m ²	SCr ⁶ /μmol·L ⁻¹	NAG ⁶ /U·L ⁻¹	FPG ⁵ /mmol·L ⁻¹	
对照组	46	治疗前	12.55(10.05,14.20)	84.50(62.80,98.00)	79.50(55.50,88.30)	7.50(4.21,8.77)	7.10(5.78,8.50)	
		治疗后	11.00(8.95,12.40) ²⁾	83.50(68.22,99.10)	72.00(55.80,85.00)	6.20(4.69,8.13)	6.60(5.70,7.30) ¹⁾	
中药组	47	治疗前	11.90(10.20,13.60)	85.12(80.03,98.00)	76.00(69.00,86.00)	6.40(5.33,8.19)	7.10(5.80,8.70)	
		治疗后	9.80(8.50,10.40) ^{2,3)}	95.34(88.03,101.00) ^{1,3)}	75.00(70.00,82.00)	3.90(3.38,4.32) ^{2,4)}	6.20(5.50,6.70) ²⁾	

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与对照组治疗后比较³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$;数据类型为⁵⁾ $M(P_{25},P_{75})$,⁶⁾ $\bar{x}\pm s$

2.3 安全性评价 两组患者治疗前后的血常规、血钾、ALT、AST,未发现与试验药物有关并且具有临床意义的异常变化。

2.4 两组患者治疗前后肠道菌群检测结果

2.4.1 两组患者治疗前后肠道菌群 Alpha 多样性分析比较 治疗3个月后,与本组治疗前比较,对照组的Shannon指数、Observed_species指数、Chao1指数明显降低($P<0.05$, $P<0.01$);中药组治疗前后各项指数差异无统计学意义。见表4。

表4 两组患者治疗前后Alpha多样性分析比较($\bar{x}\pm s, n=20$)

Table 4 Comparison of Alpha diversity analysis between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, n=20$)

组别	时间	Observed_species 指数	Chao1 指数	Shannon 指数	Simpson 指数
对照组	治疗前	520.71±168.59	570.53±199.45	5.21±0.82	0.90±0.06
	治疗后	360.14±151.48 ²⁾	391.70±153.72 ²⁾	4.58±1.01 ¹⁾	0.86±0.11
中药组	治疗前	424.96±207.46	463.14±230.79	4.79±1.07	0.87±0.12
	治疗后	420.49±201.40	472.37±237.11	4.85±0.96	0.89±0.06

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与对照组治疗后比较³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$ (表5、表6同)

2.4.2 两组患者治疗前后肠道菌群 Beta 多样性分析比较 研究结果显示,两组患者治疗前各样本在主坐标分析图(PCoA)上两两之间的距离经Anosim分析比较差异无统计学意义,提示两组间物种多样性差异不明显。两组患者治疗后各样本在PCoA图上经Anosim分析比较差异有统计学意义($P<0.05$)。提示两组间物种发生改变。两组DKD患者治疗前后PCoA分析结果见增强出版附加材料。

2.4.3 两组患者治疗前后肠道菌群门水平主要物种相对丰度变化比较 研究结果显示,治疗前,两组患者的厚壁菌门(Firmicutes)、放线菌门(Actinobacteriota)、变形菌门(Proteobacteria)、拟杆菌门(Bacteroidetes)差异无统计学意义。治疗3个月后,与本组治疗前比较,中药组的Actinobacteriota显著降低,差异具有统计学意义($P<0.01$)。治疗后与对照组比较,中药组的Actinobacteriota明显降低($P<0.05$)。两组DKD患者治疗前后肠道菌群门水平主要物种变化比较见增强出版附加材料和表5。

表5 两组患者治疗前后门水平物种相对丰度比较($\bar{x}\pm s, n=20$)

Table 5 Comparison of relative abundance of species at phylum level between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, n=20$)

组别	时间	厚壁菌门	放线菌门	变形菌门	拟杆菌门
对照组	治疗前	0.44±0.18	0.29±0.17	0.14±0.20	0.12±0.09
	治疗后	0.49±0.17	0.30±0.16	0.12±0.17	0.14±0.12
中药组	治疗前	0.51±0.21	0.31±0.15	0.19±0.20	0.11±0.10
	治疗后	0.39±0.12	0.19±0.11 ^{2,3)}	0.14±0.19	0.12±0.08

2.4.4 两组患者治疗前后肠道菌群属水平主要物种相对丰度变化比较 研究结果显示,治疗前,两组患者的双歧杆菌属(Bifidobacterium)、大肠埃希菌属(Escherichia)、布劳特氏菌A属(Blautia_A)、罗伊氏黏液乳杆菌属(Limosilactobacillus)差异无统计学意义。治疗3个月后,与本组治疗前比较,对照组的Bifidobacterium明显降低($P<0.05$),中药组的Bifidobacterium、Blautia_A明显升高($P<0.05$,

$P<0.01$)。治疗后与对照组比较,中药组 *Bifidobacterium* 显著升高($P<0.01$)。两组 DKD 患

者治疗前后肠道菌群属水平主要物种变化比较见增强出版附加材料和表6。

表6 两组患者治疗前后属水平物种相对丰度比较 ($\bar{x}\pm s, n=20$)

Table 6 Comparison of relative abundance of species at genus level between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, n=20$)

组别	时间	<i>Bifidobacterium</i>	<i>Escherichia</i>	<i>Blautia_A</i>	<i>Limosilactobacillus</i>
对照组	治疗前	0.25±0.14	0.09±0.17	0.05±0.05	0.04±0.08
	治疗后	0.13±0.14 ¹⁾	0.09±0.15	0.08±0.11	0.06±0.11
中药组	治疗前	0.20±0.17	0.11±0.16	0.05±0.07	0.05±0.05
	治疗后	0.31±0.15 ^{1,4)}	0.12±0.17	0.14±0.10 ²⁾	0.05±0.06

2.4.5 LEfSe 多级物种差异判别分析 LEfSe结果显示,在门、纲、目、科、属和种6个分类水平上,治疗3个月,在对照组中发现了28个标志分类群(Biomarker),中药组中发现了10个标志分类群。对照组中富集放线菌科(*f_Actinomycetaceae*)、厌氧卟啉菌科(*f_Anaerovoracaceae*)、链球菌科(*f_Streptococcaceae*)及其下的放线菌属(*g_Actinomyces*)、保罗氏菌属(*g_Pauljensenia*)、肽食菌属(*g_Peptidiphaga*)、醋酸杆菌属(*g_Acetatifactor*)、优杆菌属(*g_Agathobacter*)、布劳特氏菌属_A(*g_Blautia_A*)、粪单胞菌(*g_Copromonas*)、尤巴氏菌属_J(*g_Eubacterium_J*)、泥栖菌属(*g_Limivivens*)等。中药组中富集放线菌目(*o_Actinomycetales*)及其下的双歧杆菌科(*f_Bifidobacteriaceae*)、双歧杆菌属(*g_Bifidobacterium*)、帕拉普氏菌属(*g_Paraprevotella*)、马赛氏杆菌属(*g_Massilistercora*)、肽链亲和菌属_A(*g_Peptoniphilus_A*)、嗜冷菌属(*g_Psychrobacter*)。两组 DKD 患者治疗后肠道菌群物种差异判别结果见增强出版附加材料。

局部 RAS 的激活和肠道菌群紊乱关系密切,DKD 患者体内的高糖状态使肾局部 Ang II 浓度增加,过度激活肾内 RAS 系统导致肾组织损伤^[7]。肠道菌群被称为人体“第二大脑”^[14],其组成受宿主多重因素影影响^[15-17],不少证据表明肠道菌群是各种 Ang II 相关病理状态的有效生物调节剂^[18]。

祖国医学并无“糖尿病肾脏病”病名,消渴并发“水肿”“尿浊”“关格”等与其相近^[19]。现代医家把早期 DKD 归入“消渴肾病”范畴^[20],消渴日久,饮食失调,损伤脾、肾、肝三脏,脾虚则有损升降清浊,肾虚则有碍下焦开阖,肝虚则气机条达失司,进而形成瘀血、痰浊等病理产物。肾为先天之本,脾为后天之本,二者经络相连,生理相关,病理相及,藏象学说中,大肠、小肠的生理功能归属于脾的运化范畴,而肾主水,小肠主液,大肠主津,共司水液代谢,中医学代医家亦多重视脾肾同治的原则^[21]。由此可见,祖国医学早已形成“微生物-肠-肾轴”相关理论。

2.4.6 肠道菌群与代谢及相关指标的关联性 Spearman 相关性分析显示,门水平上显示,优势菌门中 Firmicutes、Actinobacteriota 与 Ang II 呈正相关($P<0.01$), Proteobacteria 与 Ang II 呈负相关($P<0.01$),属水平上显示,*Bifidobacterium* 与 Ang II 呈负相关($P<0.01$),*Blautia_A* 与 HbA1c 呈负相关($P<0.05$),*Limosilactobacillus* 与 ACR 呈正相关($P<0.05$)。肠道菌群门、属水平与 Ang II、ACR、SCR、BUN、HbA1c 的相关性分析见增强出版附加材料。

糖肾地黄汤中的熟地黄、山药、茯苓、山茱萸补肝、健脾、固肾,黄芪、当归、桃仁、丹参补血、活血、养血,佐泽泻、丹皮渗湿利水,清热凉血,诸药合用补益肝、脾、肾的同时亦能活血养阴。相关文献证实发现山药多糖、地黄叶总苷、丹参茎叶总酚酸可以通过改善 DKD 大鼠肠道菌群从而改善肾功能,丹参的活性成分(紫草酸镁 B)和当归的有效单体阿魏酸钠被证实能通过恢复肠道菌群减少 DKD 患者的蛋白尿^[7]。课题组前期研究发现糖肾地黄汤能减少 DKD 患者蛋白尿,降低肾素(RA)、Ang II^[9];能够降低 DKD 大鼠的尿蛋白、降低血清血管紧张素转换酶1(ACE1)、Ang II、血管紧张素 II 受体1(AT1R)水平,减轻肾小球、肾小管损伤,改善肠道菌群紊乱,提升乳杆菌属、双歧杆菌属的物种丰度,降低穆氏菌属的物种丰度^[10]。

3 讨论

DKD 目前仍缺乏特异性治疗,指南推荐的一线药物如 RAS 阻断剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT-2)抑制剂两大类药物联合治疗下依然有许多 DKD 患者进入 ESRD。DKD 发病机制复杂,其中

本研究结果显示,治疗前后两组有效率及中医证候积分存在显著差异,治疗后中药组 UACR 明显下降,表明糖肾地黄汤能有效减少蛋白尿、改善临床症状,疗效优于对照组。治疗后中药组 Cys-C、 $U\beta_2-$

MB、Ang II、NAG明显下降且优于对照组,Cys-C、 $U\beta_2$ -MB、NAG等指标能早期识别DKD合并肾小管损伤^[22-24],提示糖肾地黄汤改善肾小管损伤的机制可能和拮抗局部RAS紧密相关,与前期研究结果一致。

此外,治疗后中药组2 hPBG明显下降且优于对照组,而治疗前后两组肠道菌群的Alpha多样性、Beta多样性存在显著差异,治疗后中药组Actinobacteriota显著降低,Blautia_A明显上升,对照组无明显变化,提示糖肾地黄汤降低2 hPBG的机制可能与调节肠道菌群紊乱有关。有文献研究证明Firmicutes在体内参与糖代谢^[25],并通过产丁酸盐调节炎症反应进而影响DKD进展^[26-27],Actinobacteriota的增加会促进肠道内抗生素的生成从而使菌群紊乱^[28]。而Blautia_A的增加可帮助人体肠道中产生具有抗炎、改善代谢和调节免疫功能的SCFAs等^[29-30]。同时,治疗后中药组Bifidobacterium明显上升,对照组明显下降,表明糖肾地黄汤拮抗局部RAS的机制可能与调节肠道菌群紊乱有关,有报道指出Bifidobacterium通过酵解增加体内ACE1抑制肽的浓度发挥改善肾脏血流动力学的功效,是CKD预后的保护因素^[31]。进一步通过LEfse分析发现中药组的优势属种为Bifidobacterium、g_Paraprevotella和g_Massilistercora等,有研究表明g_Paraprevotella与BUN相关,g_Massilistercora与SCFAs相关^[32-33]。在安全性方面,两组均未观察到与试验药物有关并且具有临床意义的指标异常变化。

综上所述,糖肾地黄汤治疗肝肾阴虚兼血瘀型DKD患者效果显著,能明显改善患者的临床症状,减少蛋白尿,降低餐后血糖,机制可能与拮抗局部RAS和改善肠道菌群的丰富度、均匀度和多样性,稳定菌群结构有关,值得临床应用推广。但本研究仍存在一定局限性,如研究对象主要集中在上海地区,结论或因地域不同而有所差异,存在选择性偏移可能;其次本研究样本量较少,观察时间有限,也未采用双盲设计,因此在下一步研究中,课题组将完善研究设计,为糖肾地黄汤的临床应用提供更多的研究数据。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 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.
Chinese Society of Endocrinology, China Endocrine and

Metabolism Specialist Alliance. Expert consensus on clinical management for chronic kidney disease mellitus in China[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2024, 40(6): 455-461.

[2] LI M, NI W, ZHANG M, et al. MicroRNA-30/Cx43 axis contributes to podocyte injury by regulating ER stress in diabetic nephropathy[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(24): 1674.

[3] MA Z W, LI L, LIVINGSTON M J, et al. p53/microRNA-214/ULK1 axis impairs renal tubular autophagy in diabetic kidney disease[J]. J Clin Invest, 2020, 130(9): 5011-5026.

[4] 张阳,朱勤,陈洪宇. 糖尿病肾病氧化炎症发生机制及中医药治疗研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2022,23(6):559-562.
ZHANG Y, ZHU Q, CHEN H Y. Research progress on the mechanism of oxidative inflammation in diabetic nephropathy and traditional Chinese medicine treatment[J]. Chin J Integr Tradit West Nephro, 2022, 23(6): 559-562.

[5] 孙超凡,王暴魁. 基于“态靶辨证”分析葛根苓连汤加减在早中期糖尿病肾病的治疗作用[J]. 河南中医,2022,42(11):1634-1638.
SUN C F, WANG B K. An analysis of the therapeutic effect of modified Gegen Qinlian decoction on early and middle stage diabetes nephropathy based on "state target syndrome differentiation"[J]. Henan Tradit Chin Med, 2022, 42(11): 1634-1638.

[6] LEHTO M, GROOP P H. The gut-kidney axis: Putative interconnections between gastrointestinal and renal disorders[J]. Front Endocrinol(Lausanne), 2018, 9: 553.

[7] 杨超茅,李园园,张顺宵,等. 肠道菌群与局部肾素-血管紧张素系统对糖尿病肾病的影响及中医药研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(15):242-248.
YANG C M, LI Y Y, ZHANG S X, et al. Effects of intestinal flora and local renin-angiotensin system on diabetic nephropathy and research progress of traditional Chinese medicine[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(15): 242-248.

[8] 中华中医药学会糖尿病分会. 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.
China Association of Chinese Medicine Diabetes Society. Traditional Chinese medicine diagnosis and treatment standards for diabetic kidney disease[J]. World J Integr Tradit West Med, 2011, 6(6): 548-552.

[9] 杨超茅,杨志新,曹翼,等. 糖肾地黄汤联合氯沙坦钾片治疗早中期糖尿病肾病的临床疗效及对患者肾素-血管紧张素系统的影响[J]. 辽宁中医杂志,2020,47(12):86-89.
YANG C M, YANG Z X, CAO Y, et al. Tangshen Dihuang decoction combined with losartan potassium tablets in early and middle stage diabetic nephropathy: Clinical efficacy and influence on RAS[J]. Liaoning Tradit Chin Med, 2020, 47(12): 86-89.

[10] 杨超茅,张顺宵,李园园,等. 六味地黄汤加减联合氯沙坦钾对糖尿病肾病大鼠ACEI/Ang II/AT1R轴及肠道菌群的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2024,30(6):1-9.
YANG C M, ZHANG S X, LI Y Y, et al. Modified Liuwei Dihuang decoction combined with losartan potassium regulates ACEI/Ang II/AT1R axis and intestinal flora in rat model of

- diabetic kidney disease[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(6):1-9.
- [11] 中华医学会糖尿病学分会, 国家基本公共卫生服务项目基层糖尿病防治管理办公室. 国家基层糖尿病肾脏病防治技术指南(2023)[J]. *中华内科杂志*, 2023, 62(12):1394-1405. Chinese Diabetes Society, National Office of Basic Public Health Service Program for Primary Diabetes Care. National technical guidelines for the prevention and treatment of diabetic kidney disease in primary care(2023)[J]. *Chin J Intern Med*, 2023, 62(12):1394-1405.
- [12] INKER L A, ENEANYA N D, CORESH J, et al. New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(19):1737-1749.
- [13] 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, 2002:163-167, 361-371. ZHENG X Y. Guidelines for clinical research on new traditional Chinese medicine: Trial version[M]. Beijing: China Medical Science Press, 2002:163-167, 361-371.
- [14] FARSHBAFNADI M, AGAH E, REZAEI N. The second brain: The connection between gut microbiota composition and multiple sclerosis[J]. *J Neuroimmunol*, 2021, 360:577700.
- [15] MARCELINO V R, WELSH C, DIENER C, et al. Disease-specific loss of microbial cross-feeding interactions in the human gut[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):6546.
- [16] DZIEROZYNSKIL, QUEEN J, SEARS C L. Subtle, persistent shaping of the gut microbiome by host genes: A critical determinant of host biology[J]. *Cell Host Microbe*, 2023, 31(10):1569-1573.
- [17] BEAM A, CLINGER E, HAO L. Effect of diet and dietary components on the composition of the gut microbiota[J]. *Nutrients*, 2021, 13(8):2795.
- [18] LIU W, TAN Z, GENG M, et al. Impact of the gut microbiota on angiotensin II-related disorders and its mechanisms[J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 214:115659.
- [19] 马锋锋, 范增慧. 糖尿病肾病中医病因病机研究进展[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2022, 28(8):1373-1377. MA F F, FAN Z H. Research progress on etiology and pathogenesis of diabetic nephropathy in Chinese medicine[J]. *J Basic Chin Med*, 2022, 28(8):1373-1377.
- [20] 南征. 消渴肾病(糖尿病肾病)研究[M]. 长春: 吉林科学技术出版社, 2001:42-49. NAN Z. Research on Xiaoke Nephropathy (Diabetic Nephropathy)[M]. Changchun: Jilin Science and Technology Publishing House, 2001:42-49.
- [21] 李颖, 杨玉兰. 基于肠肾轴理论探讨黄芪-丹参治疗糖尿病肾病作用机制[J]. *中医临床杂志*, 2023, 35(10):1859-1863. LI Y, YANG Y L. To explore the mechanism of *Astragalus membranaceus* and *Salvia miltiorrhiza* in treating diabetic nephropathy based on gut-kidney axis theory[J]. *Clin J Tradit Chin Med*, 2023, 35(10):1859-1863.
- [22] THIPSAWAT S. Early detection of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2021, 18(6):588-596.
- [23] 杨超茅, 杨志新, 程雯. 2型糖尿病肾病患者胱抑素C、同型半胱氨酸、血管紧张素II与尿蛋白排泄量相关性分析[J]. *世界临床药物*, 2021, 42(12):1098-1102. YANG C M, YANG Z X, CHENG W. Correlation analysis of serum cystatin C, homocysteine, angiotensin II and urinary protein excretion in patients with type 2 diabetic nephropathy[J]. *World Clin Drugs*, 2021, 42(12):1098-1102.
- [24] 吴丽梅. 同型半胱氨酸、胱抑素C及尿微量白蛋白与尿肌酐比值对糖尿病肾病的诊断价值探讨[J]. *中国现代药物应用*, 2023, 17(8):64-67. WU L M. Diagnostic value of homocysteine, cystatin C and urinary microalbumin to creatinine ratio in diabetic nephropathy[J]. *Chin J Mod Drug Appl*, 2023, 17(8):64-67.
- [25] LI X W, CHEN H P, HE Y Y, et al. Effects of rich-polyphenols extract of *Dendrobium loddigesii* on anti-diabetic, anti-inflammatory, anti-oxidant, and gut microbiota modulation in db/db mice[J]. *Molecules*, 2018, 23(12):1-20.
- [26] VAZIRI N D, WONG J, PAHL M, et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora[J]. *Kidney Int*, 2013, 83(2):308-315.
- [27] KARLSSON F H, TREMAROLI V, NOOKAEW I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control[J]. *Nature*, 2013, 498(7452):99-103.
- [28] KATSUYAMA Y. Mining novel biosynthetic machineries of secondary metabolites from actinobacteria[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2019, 83(9):1606-1615.
- [29] PARADA VENEGAS D, DE LA FUENTE M K, LANDSKRON G, et al. Short chain fatty acids(SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:277.
- [30] HE J, ZHANG P, SHEN L, et al. Short-chain fatty acids and their association with signalling pathways in inflammation, glucose and lipid metabolism[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17):6356.
- [31] GONZALEZ-GONZALEZ C, GIBSON T, JAUREGI P. Novel probiotic-fermented milk with angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides produced by *Bifidobacterium bifidum* MF20/5[J]. *Int J Food Microbiol*, 2013, 167(2):131-137.
- [32] WANG L, YU X, XU X, et al. The fecal microbiota is already altered in normoglycemic individuals who go on to have type 2 diabetes[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 32:598672.
- [33] KOH Y C, HSU H W, HO P Y, et al. Structural variances in curcumin degradants: Impact on obesity in mice[J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(26):14786-14798.

[责任编辑 张丰丰]