

# 三黄益肾颗粒干预糖尿病肾病 IV 期的临床研究

贾 冕<sup>1</sup> 赵进喜<sup>2</sup> 董 超<sup>3</sup> 封 然<sup>1</sup> 伍 鋈<sup>1</sup>

(1 北京中医药大学第一临床医学院内分泌科,北京,100700; 2 北京中医药大学东直门医院中医内科教研室,北京,100700; 3 北京市第一中西医结合医院内分泌科,北京,100026)

**摘要** 目的:在理论研究及临床实践的基础上,观察三黄益肾颗粒对气阴两虚、血瘀湿浊证的糖尿病肾病 IV 期患者的治疗效果。方法:使用中药三黄益肾颗粒和西药厄贝沙坦,基于糖尿病肾病 IV 期患者,进行多中心随机对照研究。结果:研究纳入病例 56 例,治疗组 27 例,对照组 29 例。2 组均可改善中医证候总积分( $P < 0.01$ ),治疗组优于对照组;治疗组可显著改善 24 h 尿蛋白定量( $P < 0.05$ ),综合疗效评定有效率 92.6%,优于对照组( $P < 0.01$ )。2 组试验过程中未发现任何不良反应。结论:基于益气养阴化瘀泄浊治法的三黄益肾颗粒可缓解临床症状,明显减少中医证候积分,减少 24 h 尿蛋白定量,综合疗效优于对照组。

**关键词** 糖尿病肾病;三黄益肾颗粒;益气养阴;化瘀泄浊

## Clinical Research of Sanhuang Yishen Granule on Patients Diabetic Nephropathy in IV Stage

Jia Mian<sup>1</sup>, Zhao Jinxi<sup>2</sup>, Dong Chao<sup>3</sup>, Feng Ran<sup>1</sup>, Wu Yun<sup>1</sup>

(1 Dongzhimen Hospital Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 2 Beijing First Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Beijing 100026, China)

**Abstract Objective:** To observe the curative effect of Sanhuang Yishen Granule in treating diabetic nephropathy patients in stage IV who have the syndromes of dual deficiency of qi and yin and blood stasis and dampness. **Methods:** A multi-center randomized controlled study was conducted on patients with diabetic nephropathy in phase IV. Sanhuang Yishen Granule and Irbesartan placebo were given to the treatment group and Sanhuang Yishen Granule and Irbesartan to the control group. A total of 56 cases were divided as 27 in the treatment group and 29 in the comparison group. **Results:** TCM syndrome's total score in both of the two groups were improved and the treatment group performed better than the control group ( $P < 0.01$ ). The 24 hour urine protein quantity in the treatment group was significantly improved ( $P < 0.05$ ), with the comprehensive evaluation of curative effect rate of 92.6%, which was also higher than that of the control group ( $P < 0.01$ ). No adverse reaction was found in both groups. The comprehensive curative effect of the treatment group is better than the control group. **Conclusion:** By replenishing qi and nourishing yin and removing blood stasis and discharging turbidity, Sanhuang Yishen Granule can relieve clinical symptoms, reduce the TCM syndrome scores and the 24 hour urine protein quantity.

**Key Words** Diabetic nephropathy; Sanhuang Yishen Granule; Replenishing qi and nourishing yin; Remove blood stasis and discharge turbidity

中图分类号:R255.4 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.06.010

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)是糖尿病常见的微血管并发症之一,具有发病率高、病情进展快、预后不佳等特点,一旦进入临床期,肾功能的损伤很难逆转。中医药治疗糖尿病肾病具有一定优势,因而受到国内外的关注。北京中医药大学东直门医院是国家中医药管理局糖尿病肾病微型癥瘕重

点研究室建设单位,从“十五”到“十一五”,长期进行糖尿病肾病的临床研究。吕仁和、赵进喜教授通过长期的临床实践,总结了治疗糖尿病肾病的经验方“三黄益肾颗粒”,在临床上取得了较为满意的疗效。本研究基于国家科技重大专项《创新药物研究开发技术平台建设》的子课题——《中药新药治疗

基金项目:国家科技重大专项课题子课题(编号:2011ZX09302-006-01-06)

作者简介:贾冕(1987.8—),女,北京中医药大学第一临床医学院 2012 级博士研究生,研究方向:中医药防治糖尿病及其并发症,E-mail:592857429@qq.com

通信作者:赵进喜(1965.3—),男,博士,教授,主任医师,博士研究生导师,中医内科教研室主任,主要研究方向:中医药防治内分泌及肾脏疾病,E-mail:zhaojinximd@126.com

糖尿病肾病临床试验示范性研究》,对 56 例糖尿病肾病 IV 期患者进行了多中心随机对照研究,取得了较好疗效,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究病例来自于北京中医药大学第一临床医学院、中日友好医院、天津中医药大学第一附属医院、浙江中医药大学附属中西医结合医院等 4 个分中心的患者,试验共纳入病例 56 例,治疗组 27 例,男 15 例,女 12 例,平均年龄( $61.70 \pm 9.36$ )岁。对照组 29 例,男 16 例,女 13 例,平均年龄( $57.61 \pm 12.16$ )岁。2 组患者一般资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断及纳入标准 糖尿病肾病的诊断和分期,参照《中国 2 型糖尿病防治指南》<sup>[1]</sup>,选取明确诊断的临床期糖尿病肾病,即 Mogensen 分期 IV 期的患者,年龄 18 ~ 70 岁,性别不限;血肌酐在 3 个月内,保持稳定在  $265 \mu\text{mol/L}$  以下;经过适宜的降压治疗,舒张压能够稳定在 90 mmHg 以下,血糖基本控制,糖化血红蛋白 7.5% 以下;中医辨证属阴阳两虚血瘀湿浊证,具备气虚、血虚、阴虚、阳虚、血瘀、湿浊证表现者。中医辨证标准参照《消渴病中医分期辨证与疗效评定标准》及《消渴病肾病晚期中医临床路径》进行。

1.3 排除标准 1)难治性水肿患者;2)尿蛋白  $> 10 \text{ g/24 h}$ ,血清白蛋白  $< 25 \text{ g/L}$ ;3)肾性高血压者;4)6 个月内患糖尿病急性并发症及心脑血管急危重症者;5)有充血性心衰,心功能在 I ~ IV 级者;6)其他原发性和继发性肾脏疾病所致的尿蛋白增多者。

1.4 随机方法 采用随机数字表法进行中心的随机编号,临床研究随机号由北京中医药大学循证医学中心的专业人员,用 SAS 软件进行编制,按 1:1 随机分为治疗组和对照组,放入按序编码、不透光、密闭的信封中。临床研究者依合格观察病例的入选顺序获得随机号,分别纳入。

1.5 伦理和知情同意 本临床试验依托课题组建立的伦理平台,由北京中医药大学东直门医院医学伦理委员会进行伦理学论证,并按照平台要求的统一格式进行知情同意书的撰写。

1.6 一致性保障 为保障各中心临床观察的一致性,责任单位对研究人员进行了培训,统一操作规程和质量控制标准,参加临床研究的各中心按照研究课题组编制的《工作手册》的要求,统一相关理化指标的检测方法,并保持实验室条件以及操作人员的相对恒定,减少偏倚。

1.7 治疗方法 按 1:1 随机将患者分为治疗组和对照组。治疗组:在基础治疗的同时,予中药三黄益肾颗粒,冲服,1 袋/次,2 次/d,并予厄贝沙坦安慰剂口服,1 粒/次,1 次/d。对照组:在基础治疗同时,口服厄贝沙坦片(1 片/次,1 次/d,并予中药三黄益肾颗粒安慰剂冲服,1 袋/次,2 次/d。每 4 周随访 1 次,治疗 12 周后检测各项指标,评价疗效。中药颗粒制剂由北京康仁堂药业有限公司提供,批号:20120928003;主要成分:生黄芪、姜黄、熟大黄、川芎、当归、丹参、鹿角片、知母、牛蒡子等。西药制剂由杭州赛诺菲民生制药有限公司提供,150 mg/片,批号:国药准字 J20080061。

1.8 观察指标 主要疗效指标:1)中医证候积分;6 证候 24 个症状分无、轻、中、重级别打分,治疗前、每次访视、治疗后各记录 1 次;2)24 h 尿蛋白定量:治疗前、每次访视、治疗后各检测 1 次。次要疗效指标:血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、肾小球滤过率(eGFR) [ $\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ],估算公式: $\text{eGFR} = 186 \times \text{Scr}^{-1.154} \times \text{年龄}^{-0.203} \times (\text{女性 } 0.742)$ 、空腹血糖、餐后血糖、糖化血红蛋白、血脂等。安全性指标:血、尿常规、肝功能、心电图、腹部 B 超及可能出现的任何不良反应。

1.9 疗效评定标准<sup>[2]</sup> 参照卫生部发布的《中药新药临床研究指导原则》中“慢性肾衰疗效评定标准”,进行综合疗效评定。以下各项 1)必备,其他具备一项可判断。显效:1)临床症状积分减少  $\geq 60\%$ ;2) eGFR 增加  $\geq 20\%$ ;3) Scr 降低  $\geq 20\%$ 。有效:1)临床症状积分减少  $\geq 30\%$ ;2) eGFR 增加  $\geq 10\%$ ;3) Scr 降低  $\geq 10\%$ 。稳定:1)临床症状有所改善,积分减少  $< 30\%$ ;2) eGFR 无降低,或增加  $< 10\%$ ;3) Scr 无增加,或降低  $< 10\%$ 。无效:1)临床症状无改善,或加重;2) eGFR 降低;3) Scr 增加。

1.10 统计学方法 数据采用 SPSS 19.0 统计软件处理。计数资料两样本的比较采用  $\chi^2$  检验,各计量资料均以( $\bar{x} \pm s$ )表示,两两比较采用非参数检验。

## 2 结果

2.1 2 组疗效对比 依据综合疗效评定标准,治疗组显效 6 例,有效 16 例,稳定 3 例,无效 2 例,总有效率 92.6%;对照组显效 4 例,有效 13 例,稳定 5 例,无效 7 例,总有效率 75.9%。2 组比较,经  $\chi^2$  检验,治疗组疗效明显优于对照组( $P < 0.01$ )。

2.2 2 组治疗前后中医证候总积分比较 经治疗,2 组的总证候积分均较治疗前明显降低,在统计学上,差异都具有统计学意义( $P < 0.01$ )。2 组相比,

治疗组比对照组中医证候总积分改善更好 ( $P < 0.05$ )。详见表 1。

表 1 2 组治疗前、后中医证候总积分

| 组别  | 例数 | 治疗前           | 治疗后           | 差值                            |
|-----|----|---------------|---------------|-------------------------------|
| 治疗组 | 27 | 36.44 ± 10.23 | 18.59 ± 10.60 | -17.85 ± 10.45 <sup>*△△</sup> |
| 对照组 | 29 | 36.00 ± 13.32 | 23.24 ± 11.00 | -12.76 ± 10.79 <sup>△△</sup>  |

注:与对照组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;与治疗前相比,<sup>△△</sup> $P < 0.01$ 。

2.3 2 组 24 h 尿蛋白定量的比较 由表 2 可知,治疗组的 24 h 尿蛋白定量在治疗前后差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),而对照组的差异无统计学意义。2

组对比差异无统计学意义。

表 2 2 组治疗前、后 24 h 尿蛋白定量

| 组别  | 例数 | 治疗前               | 治疗后               | 差值                            |
|-----|----|-------------------|-------------------|-------------------------------|
| 治疗组 | 27 | 1739.01 ± 2079.10 | 1499.86 ± 1672.98 | -239.16 ± 968.53 <sup>*</sup> |
| 对照组 | 29 | 1542.52 ± 1267.03 | 1519.80 ± 1821.95 | -22.72 ± 1172.07              |

注:与治疗前比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ 。

2.4 2 组肾功能的比较 由表 3 可知,在治疗后,2 组的 Scr 均有下降,BUN 较治疗前略增,eGFR 较治疗前略降,但均无统计学意义。2 组间差异无统计学意义。

表 3 2 组治疗前、后肾功能检测结果比较

| 组别   | 治疗组 (n = 27)   |               |               | 对照组 (n = 29)  |               |               |
|------|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|      | 治疗前            | 治疗后           | 差值            | 治疗前           | 治疗后           | 差值            |
| Scr  | 100.50 ± 46.32 | 95.13 ± 38.65 | -4.08 ± 33.44 | 98.63 ± 37.61 | 94.50 ± 32.80 | -3.85 ± 24.70 |
| BUN  | 7.19 ± 3.11    | 7.58 ± 2.72   | 0.11 ± 1.36   | 6.67 ± 1.66   | 10.36 ± 15.61 | 2.82 ± 13.77  |
| eGFR | 75.36 ± 38.04  | 74.98 ± 32.09 | -0.38 ± 26.45 | 80.52 ± 46.65 | 78.66 ± 31.81 | -2.91 ± 30.31 |

2.5 不良反应 2 组治疗前、后均进行安全性指标检测,试验过程中未发现任何不良反应。

3 讨论

吕仁和教授<sup>[3]</sup>经过对《黄帝内经》的深入思考和提炼,提出消渴病当分为脾瘅期、消渴期、消瘅期。糖尿病肾病即属于消瘅期,称消渴病肾病,主因消渴病失治误治,病情迁延不愈,更加耗伤气阴;《灵枢·本脏》:“肾脆,则苦病消瘅易伤”,《灵枢·邪气脏腑病形》:“肾脉……小甚为洞泄,微小为消瘅”,提示在肾已虚的情况下,易发为消渴病肾病,日久则闭藏不能,精微外泄,见尿频、尿浊。肾主水液,久治不愈,水液内停,则见水肿,内停之水阻滞气血运行,渐成瘀血,酿生湿浊,发为关格。瘀血湿浊阻滞肾络,进一步损伤肾体,使肾用失司,形成恶性循环。因此,吕老常在益气养阴的基础上,酌加活血化瘀药,以活血通络,消症化积<sup>[4]</sup>。

赵进喜教授继承了吕老的学术思想,在临床中重视益气活血药物的使用。同时,赵教授重视泄浊解毒药物的使用,提出“泄浊毒其所以保肾元”,临床常用土茯苓、萆薢、石韦、熟大黄等,或配合升降散应用<sup>[5-6]</sup>。消渴病肾病进展迅速,病情反复、多变,与风“善行而数变”的性质相类似,赵教授基于循因设计思路<sup>[7]</sup>,提出糖尿病肾病“风伤肾络”的病机,重视糖尿病肾病、免疫损伤和风邪三者之间的联系。临床中,赵教授在益气活血化瘀的基础上,重视疏风通络药物的运用,如穿山龙、牛蒡子、僵蚕、川芎、苏木等,取得了很好的疗效,考虑其原因可能与风药的抗炎抗免疫损伤作用有关<sup>[8]</sup>。

本试验用药“三黄益肾颗粒”即是在长期临床实践的基础上提炼创制的。“三黄”指生黄芪、姜黄和熟大黄。生黄芪味甘,性微温,有补气固表、利水消肿的作用,又可活血通经<sup>[9]</sup>。姜黄辛温,熟大黄苦寒,二者既入血分,又入气分,相伍为用,在气取升降散之升降,使上下得通,湿浊得泄;在血则温凉并用,活血化瘀,去瘀生新。现代研究方面,系统评价结果显示,黄芪能够降低糖尿病肾病患者的 24 h 尿蛋白、血肌酐、尿素氮和三酰甘油<sup>[10-11]</sup>;姜黄素能够降低血糖、血肌酐和尿素氮,改善糖尿病肾病大鼠肾小球病变<sup>[12-13]</sup>;大黄素能够诱导高糖培养大鼠的肾小球系膜细胞的凋亡,降低 TGF-β1 的表达,改善脂代谢紊乱和肾内的血流动力学<sup>[14-15]</sup>,进而保护肾功能。配伍方面,在生黄芪益气的基础上,以当归补血,丹参活血,川芎行气,使气血畅通;再辅以鹿角片益气养血,知母养阴制阳、调和生水,则使虚损得补,补而不壅。基于从风论治的理念,选用疏风润肠通便的牛蒡子,既能辅助熟大黄通腑泄浊,又与川芎共行疏风通络之效,其提取物牛蒡子苷也具有调控肾小球滤过膜的蛋白,降低尿蛋白,保护肾功能等作用<sup>[16-17]</sup>。诸药相伍,起到益气活血化瘀泄浊的作用,保护肾功能。

糖尿病肾病发展到 IV 期,肾脏已然受损,治疗首当保护肾功能,延缓疾病进展。本试验以循证医学证明对本病确有疗效的厄贝沙坦作为阳性对照药。研究结果显示,三黄益肾颗粒对肾功能指标略有改善,虽没有统计学意义,但与厄贝沙坦无统计学意义,也证实了其治疗作用。析其原因,可能与用药

时间较短有关。在综合疗效评价和中医证候的改善上,三黄益肾颗粒明显优于西药对照组,对控制 24 h 尿蛋白定量,延缓 DN 进展有一定作用。生存质量方面,三黄益肾颗粒能有效改善中医证候和临床症状,一定程度上减少疾病的困扰,提高患者生存质量<sup>[18]</sup>。

综上所述,益气养阴、化痰泄浊是治疗糖尿病肾病的有效治法,佐以疏风通络药物的使用,具有一定的临床意义。基于这种治法的三黄益肾颗粒能够有效改善糖尿病肾病 IV 期的患者肾功能及中医证候评分。

## 参考文献

- [1]中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)[S]. 2010 年版. 北京:北京大学医学出版社,2011:37.
- [2]郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:163-168.
- [3]吕仁和,赵进喜. 糖尿病及其并发症中西医诊治学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2009:182-183.
- [4]高菁,李靖,莫士安,等. 益气养阴、活血化痰散结法治疗 2 型糖尿病肾病 III、IV 期气阴两虚夹瘀型 40 例临床研究[J]. 世界中医药,2013,8(5):530-534.
- [5]庞博. 施今墨学派名老中医诊治糖尿病学术思想与经验传承研究[D]. 北京:北京中医药大学,2012.
- [6]庞博,傅强,赵进喜. 赵进喜辨治慢性肾功能不全经验[J]. 北京中医药,2009,28(9):678-680.
- [7]何俊余. 循因医学相关概念探讨[J]. 中国中西医结合杂志,2013,33(2):274-275.
- [8]黄学民,赵进喜,张亚欣. 论糖尿病肾病疏风通络治法及其抗炎免疫损伤作用[J]. 北京中医药大学学报:中医临床版,2012,19(1):44-46.
- [9]周玉莲. 运用施今墨药对治疗早期糖尿病肾病的疗效观察[J]. 世界中医药,2014,9(5):574-576.
- [10]任芳,徐厚谦. 黄芪注射液治疗糖尿病肾病有效性及安全性的系统评价[J]. 西部中医药,2014,27(1):77-90.
- [11]方依琳,秦海风,李明,等. 黄芪对减少糖尿病肾病患者 24 h 尿蛋白排泄率的系统评价[A]. 中国中西医结合学会循证医学专业委员会[C]. 第七届中医/中西医结合循证医学方法研讨会会议材料,2013:5.
- [12]田华,胡灵卫,张玉霞,等. 姜黄素对糖尿病肾病大鼠肾脏的抗氧化应激作用及保护机制[J]. 中国临床药理学杂志,2013,29(6):457-459.
- [13]程玥,陈淑娴,张雪,等. 姜黄素对 2 型糖尿病肾病大鼠肾脏的保护作用[J]. 陕西中医,2015,36(1):115-117.
- [14]熊智慧. 大黄对糖尿病肾病的临床干预效果及其分子机理研究[D]. 广州:广州中医药大学,2012.
- [15]郭禹,李岩,房卉,等. 大黄酸及姜黄素诱导高糖大鼠肾小球系膜细胞的凋亡[J]. 中国组织工程研究,2013,17(44):7739-7744.
- [16]付元元,赵语. 牛蒡子苷对糖尿病微血管病变的作用机制研究进展[J]. 重庆医学,2014,43(21):2813-2815.
- [17]刘冬恋,莫正纪,马松涛,等. 牛蒡子苷对糖尿病肾病大鼠肾小球滤过屏障损伤的保护作用[J]. 华西药理学杂志,2011,26(6):536-539.
- [18]周鑫. 基于中医药干预方案的糖尿病肾病生存质量研究[D]. 北京:北京中医药大学,2014.

(2015-03-19 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 844 页)

- [10]管叶明,汪青松. 轻度认知障碍的相关生物学标记[J]. 安徽医学,2009,30(2):140-142.
- [11]Luterman JD, Haroutunian V, Yemul S, et al. Cytokine gene expression as a function of the clinical progression of Alzheimer disease dementia[J]. Arch Neurol, 2000, 57(8):1153-60.
- [12]傅仁杰. 老年呆病的诊断、辨证分型及疗效评定标准(讨论稿)[S]. 中医杂志,1991,32(2):56-57.
- [13]周永红. 中医治疗轻度认知障碍的思路和方法[J]. 中国中医药信息杂志,2004,11(6):542-543.

- [14]老膺荣,杨志敏,汤湘江. 开展轻度认知障碍中医病因学研究的设想[J]. 上海中医药大学学报,2006,20(3):77-79.
- [15]李秋俐,王磊,解恒革,等. 非痴呆性血管性认知功能障碍患者记忆功能研究[J]. 中国医药,2013,8(3):342-344.
- [16]Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, et al. A 24 week, double blind, placebo controlled trial of donepezil with Alzheimer disease Donepezil Study Group[J]. Neurology, 2003, 50(1):136-145.
- [17]杨晓国,林一均,范录平. 脑卒中认知功能障碍治疗及对日常生活能力的影响[J]. 中国医刊,2011,46(4):41.

(2015-03-29 收稿 责任编辑:徐颖)