

糖尿病专题

糖尿病肾脏疾病中医辨证与疗效评价标准研究述评

赵进喜 王世东 李 靖 傅 强 宫 晴 齐 铮 周 鑫 贾 冕

(北京中医药大学东直门医院内分泌重点学科,北京,100700)

摘要 糖尿病肾脏疾病是目前临床研究热点,研究其中医辨证与疗效评定标准具有重要意义。论文对既往发布的行业学会标准、医政管理部门的相关标准进行评介,并在梳理古今文献的基础上,开展了两轮专家问卷,引入探索性统计分析方法,进行多中心前瞻性临床证候学研究,初步建立了糖尿病肾脏疾病中医辨证和疗效评定规范。

关键词 糖尿病肾脏疾病;辨证;疗效;标准

Studies on TCM Syndrome Differentiation and Evaluation Standards of Diabetic Nephropathy

Zhao Jinxi, Wang Shidong, Li Jing, Fu Qiang, Gong Qing, Qi Zheng, Zhou Xin, Jia Mian

(Key Subject of Endocrinism, Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract Diabetic nephropathy is now the hotspot of clinical researches. It is of great importance to study its TCM syndrome differentiation and efficacy evaluation criteria. The thesis reviewed the previous released standards of the industry, society, departments of medical administration, and food and drug administration. On the basis of going through ancient and modern literature, two rounds of questionnaire surveys on experts were conducted. Exploratory statistical analysis methods were applied in the multi-center prospective study of clinical syndromes, and the norms of TCM syndrome differentiation and efficacy evaluation of diabetic kidney disease were initially established.

Key Words Diabetic nephropathy; Syndrome differentiation; Efficacy; Standard

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.05.001

糖尿病肾脏疾病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病最常见的死因之一。所谓糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN),即糖尿病肾小球硬化症,须通过肾活检才能确诊。所以,美国肾脏病基金会主张把糖尿病继发的尿微量白蛋白排泄率增高、蛋白尿、肾功能损害等,称为DKD。中医药治疗该病有优势。国家“九五”“十五”科技攻关与“十一五”科技支撑项目,都把DKD作为研究重点,取得了一系列成果。但因辨证与疗效评价标准不统一,严重影响成果推广。在此,谨就DKD辨证与疗效评定标准给予述评,以供共同讨论。

1 糖尿病肾病中医行业学会相关标准

1.1 中华中医药学会糖尿病分会标准 1992年山东明水中华中医药学会糖尿病分会第三次大会通过了《消渴病中医分期辨证与疗效评价标准》和《消渴病辨证诊断参考标准》,主张对糖尿病肾病等并发症,在明确分期基础上,分型辨证。《消渴病辨证诊断参考标准》,更提出气虚证、阴虚证、血虚证、阳虚证以及气滞、血瘀、痰湿、水湿、湿浊等单项证候评定标准^[1],为我们

今天研究糖尿病及其并发症不同阶段证候分布特点与演变规律提供了条件。

1.2 《糖尿病中医防治指南》标准 2007年中华中医药学会糖尿病分会又组织专家编写了《糖尿病中医防治指南》,针对糖尿病肾病分列气阴两虚、肝肾阴虚、气血两虚、脾肾阳虚四个主证,水不涵木、血瘀、膀胱湿热三个兼证,浊毒犯胃、溺毒入脑、水气凌心三个变证^[2],辨证未在分期基础上进行,也未制定疗效评定标准。

2 糖尿病肾病中医行业医政管理部门相关标准

“十一五”期间,国家中医药管理局医政司在全国各重点专科建设单位,开展优势病种中医临床路径与诊疗方案研究。2010年初发布《22个专业95个病种中医临床路径与诊疗方案》。其中,消渴病肾病(糖尿病肾病)中医辨证方案,主张把糖尿病肾病分为早中晚三期。辨证主张在分期基础上进行。早期、中期主证分气阴虚血瘀证、阳气虚血瘀证、阴阳俱虚血瘀证三证,兼证分气滞、痰阻、结热、郁热、湿热、水湿、停饮七证。晚期主证分气阴虚血瘀湿浊证、阳气虚血瘀湿浊

基金项目:国家“十二五”国家重大科技专项中药新药临床评价研究技术平台(编号:2011ZX09302-006-01)

通信作者:赵进喜,男,教授,主任医师,北京中医药大学东直门医院,研究方向:中医药防治糖尿病及其并发症与肾功能保护研究,联系地址:北京市东城区海运仓5号,邮编100700, E-mail: zhaojinximd@126.com

证、气血阴阳俱虚血瘀湿浊证三证,兼夹证更包括动风、动血、伤神三证。疗效评价方面,主张分期综合评价疗效,具体分显效、有效、无效三个等级,分别从疾病、证候、肾功能指标多方面进行评价^[3]。

3 糖尿病肾脏疾病辨证与疗效评价标准研究与思考

世界中医药学会联合会作为 ISO/TC249(中医药技术委员会)A 级联络组织,重视推动中医药国际化建设^[4]。世界中医药学会联合会糖尿病专业委员会,针对 DKD 辨证与疗效评价规范,从文献梳理、专家问卷、临床证候学研究等方面做了大量工作。旨在建立能被认可、可推广、立得住,既能体现中医药特色,又能与国际医学接轨的糖尿病肾病辨证与疗效评价标准,尽量避免专家个人经验限制,充分反映 DKD 病程全貌。

文献梳理,检索了中国期刊数据库 CNKI 2003 - 2012 年有关糖尿病肾病涉及辨证分型的临床研究文献,研究其中医证候分布规律。纳入符合要求的文献 19 篇,涉及证型 39 种,总病例数 5197 例,归纳后得出证型 27 种,其中,分布较多的是气阴两虚证(29.36%),血瘀证(13.10%),脾肾气(阳)虚证(11.14%),阴阳两虚证(7.43%)。

专家问卷依托世界中医药学会联合会糖尿病专业委员会,对中国内地 14 个省市、中国香港、新加坡 47 位专家,进行了两轮问卷。在明确分期的基础上对 DKD 常见症状、单项证候及其判定、常见证型、脏腑定位以及相关疗效指标等进行调查,初步形成了专家共识。

临床证候学研究,强调从 DKD 各期最基本的症状和单项证候出发,引入现代流行病学方法开展多中心临床证候学调查。牟新等^[5]运用频数统计、因子分析方法对多中心 265 例糖尿病肾病肾功能不全患者证型分布规律进行分析,发现肾功能代偿期患者本虚证以气虚和阴虚为主,标实证以痰湿、湿浊和血瘀为主;失代偿期患者本虚证以阳虚为主,标实证以痰湿和血瘀为主。丁英钧等^[6]运用主成分分析法,对全国 10 个中心 308 例 DN 证候流行病学调查,发现气虚证、血瘀证Ⅲ期构成比均在 60% 以上,阴虚构成比呈下降趋势,阳虚呈现上升趋势,Ⅳ、Ⅴ期普遍存在湿浊证,Ⅴ期血虚证构成比 80%。王颖辉等^[7]收集 301 例 DN 患者进行分期证候演变研究,发现病程由早期进展到临床期,阳虚症状逐渐增多,而阴虚内热、热伤气阴症状逐渐减少。临床期湿浊证增多较为明显。近期,我们基于病-证-症结合的研究思路,引入量表学方法,在文献调研、专家咨询及辨证条目客观筛选的基础上,建立了

DKD 气阴两虚、血瘀湿浊证辨证量表,并从信度、效度、可行性、反应度等方面对量表进行了考评。以该量表为测量工具,建立 DKD 气阴两虚、血瘀湿浊证的证候评分表。纳入 104 例患者进行验证,证实该证候规范用于中药新药临床试验切实可行。

研究结果显示:DKD 中心病位为肾,与肝脾胃肠多脏腑相关,重症尚可累及心肺。证候特点是虚实夹杂、复杂多变。早期普遍存在气虚血瘀证,晚期肾元虚衰湿浊邪毒内生,普遍存在气虚血瘀湿浊证,甚至可表现为气血阴阳俱虚血瘀湿浊证。另外,还常存在兼夹证。因此,在明确分期基础上分型辨证,把主证与兼夹证分开判断,更能反映 DKD 不同阶段、不同体质患者的异常复杂的证候特点,有利于突出中医药治疗 DKD 的个体化优势^[8]。

4 糖尿病肾脏疾病中医分期辨证与疗效评定标准(草案)

4.1 糖尿病肾脏疾病中医分期辨证标准 DKD 临床分早中晚三期,早期即 Mogensen 分期Ⅲ期,早期糖尿病肾病,表现为尿微量白蛋白排泄率增高;中期即 Mogensen 分期Ⅳ期,临床期糖尿病肾病,表现为显性蛋白尿而肾功能指标正常者;晚期即 Mogensen 分期Ⅳ期、Ⅴ期,临床期糖尿病肾病,表现为显性蛋白尿而肾功能不全者。

4.1.1 糖尿病肾脏疾病早中期辨证标准 1)主证。气阴虚血瘀证(气虚证、阴虚证、血瘀证同见):疲乏少力,少气懒言,易自汗,咽干口渴,手足心热,或五心烦热,大便干,定位刺痛、夜间加重,或肢体麻痛,口唇紫暗,肌肤甲错,舌质暗红,舌下脉络色紫怒张,舌苔薄,脉细。

阳气虚血瘀证(气虚证、阴虚证、血瘀证同见):疲乏少力,少气懒言,易自汗,畏寒肢冷,腰膝酸冷,定位刺痛、夜间加重,或肢体麻痛,口唇紫暗,肌肤甲错,大便稀,小便清长,或夜尿频多,舌体胖大,舌质暗,舌下脉络色紫怒张,舌苔薄白,脉沉细。

阴阳俱虚血瘀证(气虚证、阴虚证、阳虚证、血瘀证同见):疲乏少力,少气懒言,易自汗,口唇紫暗,咽干口渴,烦热失眠,畏寒肢冷,腰膝酸冷,定位刺痛、夜间加重,或肢体麻痛,肌肤甲错,大便干,或时干时稀,小便色黄,或清长,或夜尿频多,舌体胖大,舌质暗,或暗红,舌下脉络色紫怒张,舌苔薄白,或薄黄,脉沉细。

2)兼证。DKD 早期常见兼证包括气滞证、痰湿证、结热证、郁热证、湿热证;DKD 中期,除以上常见兼证外,还常见水湿证和停饮证。兼证判断标准可参见《糖尿病中医辨证与疗效评定标准》(草案)。

4.1.2 糖尿病肾病晚期辨证标准 1) 主证。气阴虚血瘀湿浊证(气虚证、阴虚证、血瘀证、湿浊证同见):疲乏少力,面色晦暗,少气懒言,易自汗,咽干口渴,口中黏腻,食少纳呆,甚或恶心呕吐,手足心热,或五心烦热,颜面肢体水肿,定位刺痛、夜间加重,或肢体麻木,口唇紫暗,皮肤瘙痒,肌肤甲错,大便干或大便黏滞不爽,尿多浊沫,或夜尿频多,舌质暗,舌下脉络色紫怒张,舌苔腻,或黄腻,脉细,或细滑。

阳气虚血瘀湿浊证(气虚证、阳虚证、血瘀证、湿浊证同见):疲乏少力,面色晦暗,少气懒言,易自汗,畏寒肢冷,颜面或肢体水肿,口中黏腻,食少纳呆,甚或恶心呕吐,腰膝酸冷,定位刺痛、夜间加重,或肢体麻木,口唇紫暗,皮肤瘙痒,肌肤甲错,大便稀或黏滞不爽,尿多浊沫,或夜尿频多,或尿少,舌体胖大,舌质暗淡,舌下脉络色紫怒张,舌苔白腻,或水滑,脉沉细,或沉细滑。

气血阴阳俱虚血瘀湿浊证(气虚证、血虚证、阴虚证、阳虚证、血瘀证、湿浊证同见):疲乏少力,面色无华,口唇色淡,或紫暗,头晕,心悸,少气懒言,易自汗,咽干口渴,或口中黏腻,食少纳呆,甚或恶心呕吐,神疲嗜卧,或烦热失眠,颜面或肢体水肿,定位刺痛、夜间加重,或肢体麻木,腰膝酸冷,畏寒肢冷,皮肤瘙痒,肌肤甲错,爪甲色淡,大便干,或时干时稀,或大便黏滞不爽,尿多浊沫,或夜尿频多,或尿少,舌体胖大,舌质暗,舌下脉络色紫怒张,舌苔黄腻,或白腻,或黄白相兼,脉沉细,或沉细而滑。

2) 兼证。DKD 晚期,除可见早中期常见的兼证以外,还可兼夹以下三证。动风证:肢体抽搐,甚则角弓反张,或手足震颤,小腿抽筋,全身筋骨酸痛。动血证:牙龈出血,皮下紫癜,呕血,咳血,便血。伤神证:表情淡漠,或躁扰不宁,嗜睡,甚则意识朦胧,神昏谵语。

4.2 糖尿病肾脏疾病疗效评价标准 应该重视与国际接轨,并突出中医特色,可分为疾病疗效、证候疗效、肾功能指标疗效分别进行评价,具体可分显效、有效、无效三个等级。参照 2010 年国家中医药管理局医政司发布的《消渴病肾病早中期中医临床路径》《消渴病肾病晚期中医临床路径》的中医辨证标准与疗效评价标准。同时,应当重视终点事件评价方法,即 DKD 早期发展到中期,DKD 中晚期血清肌酐翻倍,或需要透析替代治疗,或发生死亡。

4.2.1 疾病疗效判定 1) 早中期。显效:症状积分减轻 $\geq 50\%$;尿微量白蛋白排泄率或尿蛋白定量减少 $\geq 50\%$,或正常。有效:症状积分减轻 $\geq 30\%$,但未达到显效标准;尿微量白蛋白排泄率或尿蛋白定量减少 $\geq$

30%,但未达到显效标准。无效:未达到上述有效标准者。

2) 晚期。显效:症状积分减轻 $\geq 50\%$;肾小球滤过率或内生肌酐清除率提高 $\geq 10\%$,血肌酐降低 $\geq 10\%$ 。有效:症状积分减轻 $\geq 15\%$,但未达到显效标准;肾小球滤过率或内生肌酐清除率提高不足 10% 或稳定,血肌酐降低不足 10% 或稳定。无效:未达到上述有效标准者。

4.2.2 主要检测指标疗效判定 1) 早中期。显效:尿微量白蛋白排泄率或尿蛋白定量减少 $\geq 50\%$,或正常。有效:尿微量白蛋白排泄率或尿蛋白定量减少 $\geq 30\%$,但不足 $\geq 50\%$ 。无效:未达到上述有效标准者。

2) 晚期显效:肾小球滤过率或内生肌酐清除率提高 $\geq 10\%$,血肌酐降低 $\geq 10\%$ 。有效:肾小球滤过率或内生肌酐清除率提高 $< 10\%$ 或稳定,血肌酐降低不足 10% 或稳定。无效:未达到上述有效标准者。

4.2.3 证候疗效判定 1) 早中期。显效:症状及体征明显好转或消失,症状积分减轻 $\geq 50\%$ 。有效:症状及体征好转,症状积分减轻 $\geq 30\%$,但未达到显效标准。无效:症状及体征无改善,或加重,或症状积分减轻未达到有效标准。

2) 晚期。显效:症状及体征明显好转或消失,症状积分减轻 $\geq 50\%$ 。有效:症状及体征明显好转,症状积分减轻 $\geq 15\%$,但未达到显效标准。无效:症状及体征无改善,或加重,或症状积分减轻未达到有效标准。

参考文献

- [1] 吕仁和,张发荣,高彦彬. 消渴病中医分期辨证与疗效评定标准——消渴病辨证诊断参考标准[J]. 中国医药学报,1993,8(3):54.
- [2] 中华中医药学会. 糖尿病中医药防治指南[M]. 北京:中国中医药出版社,2007:14-19.
- [3] 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[S]. 2010:209-217.
- [4] 徐春波,李振吉,白桦,等. 加快世界中联标准建设,推动中医药国际标准化发展[J]. 世界中医药,2012,7(6):469-471.
- [5] 牟新,周旦阳,赵进喜. 265 例糖尿病肾病肾功能不全患者中医证候学研究[J]. 新中医,2007,39(5):84-85.
- [6] 丁英钧,王世东,王颖辉,等. 糖尿病肾病中医证候分布研究[J]. 北京中医药大学学报,2010,33(10):695-698.
- [7] 王颖辉,赵进喜,王世东,等. 糖尿病肾病不同分期证候演变研究[J]. 中华中医药杂志,2012,27(10):2687-2690.
- [8] 吕仁和,赵进喜. 糖尿病及其并发症中西医诊治学[M]. 北京:人民卫生出版社,1997:590-628.

(2013-04-10 收稿)