

益气活血补肾类中药联合常规西药对糖尿病肾病 患者肾脏保护作用及机制研究

刘国勇¹ 粟立文¹ 石 艳¹ 易法云¹ 贺理宇²

(1 常德市职业技术学院附属第一医院,常德,415000; 2 中南大学湘雅二医院,长沙,410011)

摘要 目的:分析益气活血补肾类中药对糖尿病肾病(DN)患者的治疗作用,并探讨其作用机制。方法:将 80 例 DN 患者分为治疗组和对照组,每组 40 例,对照组采用常规西药治疗,治疗组在对照组的基础上采用益气活血补肾类中药汤剂治疗,比较两组的治疗情况。结果:治疗组的总有效率 85.0% 显著高于对照组 50.0% ($P < 0.05$)。治疗组治疗后空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)的改善程度显著优于对照组($P < 0.05$)。治疗组治疗后的尿蛋白改善显著优于对照组($P < 0.05$)。结论:益气活血补肾类中药能够提高 DN 的治疗效果,其作用机理可能与降低尿蛋白、血糖和血压,保护肾脏有关。

关键词 益气活血补肾;糖尿病肾病;肾脏保护;作用机制

Study on Renal Protective Effects and Mechanism of Yiqihuoxuebushen Type TCM Combined with Regular Western Medicine in Patients with Diabetic Nephropathy

Liu Guoyong¹, Su Liwen¹, Shi Yan¹, Yi Fayun¹, He Liyu²

(1 The First Affiliated Hospital of Changde Vocational Technical College, Changde 415000, China;

2 The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China)

Abstract Objective: To analyze the therapeutic effect of yiqihuoxuebushen (boosting the qi and quickening the blood) drugs in diabetic nephropathy (DN) patients, and to explore its mechanism. **Methods:** Eighty cases of DN patients were divided into the treatment group and the control group, 40 cases in each. Patients in the control group were given conventional western medicine treatment, and the observation group applied extra Yiqihuoxuebushen decoction. Treatment condition were compared between two groups. **Results:** The total effective rate in treatment group was 85% which was significantly higher than that of the control group (50%) ($P < 0.05$). The improvement of urinary protein, fasting blood glucose (FPG), 2h postprandial plasma glucose (2 hPG), systolic pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) after treatment in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). The improvement of albuminuria after treatment in the treatment group was significantly better than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Yiqihuoxuebushen type of Chinese medicine can improve the curative effect of DN, and its mechanism of action may be related to reducing urinary protein, blood sugar and blood pressure, so as to protect the kidney.

Key Words Yiqi Huoxue Bushen; Western medicine; Diabetic nephropathy; Renal protection; Mechanism of action

中图分类号:R259;R587.1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.03.015

随着人们生活方式的改变、生活压力的增大和我国老龄化步伐的加快,糖尿病的发病率压在逐渐升高。糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)是糖尿病常见的微血管并发症,约有 40% ~ 50% 的 1 型糖尿病及 20% 的 2 型糖尿病患者会 DN^[1]。DN 是糖尿病患者的主要致残因素及死亡原因之一^[2],目前尚无特效的治疗方法。临床治疗的目的主要为延缓病情的进展,清除体内尿毒素,改善机体内环境的稳定性^[3]。笔者在常规西药治疗的基础上给予 40 例 DN 患者益气活血补肾类中药汤剂治疗,并作系统观察,现将其治疗效果及可能的作用机制报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 80 例 DN 患者,纳入标准:1)符合中华中医药学会发布的《糖尿病中医防治指南》的诊断

标准,临床辨证属气阴两虚伴血瘀证者;2)糖尿病诊断标准均符合 1999 年 WHO 诊断标准;3)常规检测尿蛋白阴性;4)Mogensen 分期标准为糖尿病肾病 III ~ IV 期;5)无严重的心脑血管、肝脏疾病及严重的出血性系统疾病患者;6)患者无其他引起尿蛋白增多的原因,无糖尿病酮症酸中毒;7)患者血肌酐、尿素氮正常,肝功能正常;8)均签署知情同意书。排除对所选药物过敏者;排除严重的全身感染疾病患者;除外急慢性肾炎、肾病综合征、恶性高血压患者。其中男 46 例,女 34 例,年龄 18 ~ 70 岁,平均(58.2 ± 5.3)岁病程 4 个月至 14 年,平均病程(7.1 ± 2.6)年。采用抽签的方法将该组患者分为治疗组和对照组,每组 40 例,两组在一般资料方面无统计学意义($P < 0.05$)。

1.2 治疗方法 1)对照组:采用基础治疗,包括强化

降糖治疗,饮食治疗,运动治疗,营养治疗,加 ACEI 类(依那普利或贝那普利)或 ARB 类(坎地沙坦)。进行纠正酸中毒、贫血、水电解质紊乱,控制入液量,对合并有感染的患者进行抗感染治疗。2) 治疗组:在对照组的基础上采用益气活血补肾类中药汤剂治疗,组方为黄芪 10 g、党参 10 g、熟地黄 10 g、茯苓 10 g、沙参 10 g、川芎 10 g、当归 10 g、葛根 10 g、山楂 10 g、知母 10 g、枸杞子 10 g、决明子 10 g、丹参 10 g、甘草 10 g。在以上方剂中如患者水肿明显可减党参、当归、决明子加泽泻、猪苓或赤小豆各 10 g,便秘明显可加大黄(另包后下)10 g 或火麻仁 10 g。1 剂/d,每剂水煎两次,煎取药液 300 mL,分早、晚两次服。以 8 周为 1 个疗程。

1.3 评价指标 比较两组患者的治疗效果、治疗前后肾功能的改善、治疗前后尿蛋白的变化。

疗效判定标准^[4]:显效:临床症状、体征完全消失或显著改善,尿微量白蛋白恢复正常或下降 50% 以上,24 h 尿蛋白排出率降至正常或较前下降 2/3 以上,空腹血糖降至正常;有效:临床症状、体征有所改善,尿微量白蛋白减少在 30% ~ 50%,24 h 尿蛋白排出率及空腹血糖下降,但达不到显效标准;无效:未达到以上标准。

尿蛋白测定:治疗前及疗程结束后测定患者的 24 h 尿蛋白的定量。

血糖、血压:血糖测定采用美国强生稳步型血糖仪测定空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)。血压收缩压(SBP)、舒张压(DBP)采用电子血压计测量,测量 3 次取平均值。

1.4 统计学处理 用频数表述计数资料,采用卡方检验,用($\bar{x} \pm s$)表示计量资料,重复资料测量采用方差分析。用 SPSS 11.5 统计学软件。以 $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果比较 治疗组显效 29 例,有效 5 例,总有效率 85.0% 高于对照组的总有效率 50.0% ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效分析

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	40	29	5	6	85.0% *
对照组	40	22	8	20	50.0%

注:治疗组 VS 对照组, * $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者尿蛋白比较 两组患者治疗前的尿蛋白含量无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后治疗组显著低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后血压和血糖的比较 两组患

者治疗后血压、血糖均较治疗前有了改善 ($P < 0.05$)。但治疗组的改善情况优于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者尿蛋白比较(g/d)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	40	5.35 $\pm$ 1.54	0.97 $\pm$ 0.12 Δ *
对照组	40	5.41 $\pm$ 1.35	1.45 $\pm$ 0.41 Δ

注:治疗前 VS 治疗后, $\Delta P < 0.05$; 治疗组 VS 对照组, * $P < 0.05$ 。

表 3 两组治疗前血压和血糖的变化

组别	时间	FPG (mmol/L)	2 hFPG (mmol/L)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)
治疗组 n=40	治疗前	9.6 $\pm$ 2.5	16.7 $\pm$ 3.8	152.1 $\pm$ 11.6	97.3 $\pm$ 9.2
	治疗后	7.0 $\pm$ 1.3 Δ *	11.8 $\pm$ 1.4 Δ *	135.8 $\pm$ 12.1 Δ *	82.7 $\pm$ 7.5 Δ *
对照组 n=40	治疗前	9.5 $\pm$ 2.7	17.1 $\pm$ 4.1	153.2 $\pm$ 13.1	96.8 $\pm$ 11.3
	治疗后	8.2 $\pm$ 1.2 Δ	13.7 $\pm$ 2.2 Δ	143.8 $\pm$ 14.2 Δ	87.3 $\pm$ 8.2 Δ

注:治疗前 VS 治疗后, $\Delta P < 0.05$; 治疗组 VS 对照组, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

DN 早期多无明显临床症状,仅以尿微量白蛋白增加为主要特征,若缺乏有效治疗则会加重肾损害,甚则肾功能衰竭^[5]。因此,早期有效的治疗对于改善 DN 患者的预后十分重要^[6]。DN 属中医“消渴”“水肿”“关格”等范畴,其起病特点为起病隐匿、发展缓慢。中医学认为,脾肾两虚夹血瘀,夹杂湿浊内生、气阴两虚贯穿 DN 始终,阴虚为本,燥热为标^[7]。初期以燥热为主,病程日久,阴伤气耗,气阴两虚,有学者认为消渴日久,肾元亏虚,气阴两伤,瘀血内阻为Ⅲ ~ Ⅳ期 DN 的主要病机^[8]。治疗当以补肾益气活血为法^[9]。

本研究在常规西药治疗的基础上采用益气活血补肾类中药治疗 DN,方中重用黄芪以益气升阳,使气行血行^[10],现代药理学显示黄芪可改善蛋白质、脂肪及糖代谢,具有调节免疫,抗衰老、抗应激、减少蛋白尿的作用^[11],因而能延缓慢性肾衰的发展^[12]。葛根抑制微血管基底增厚,预防 DN,此外葛根素有明显的降低血糖的作用^[13]。党参在改善糖脂代谢,减少尿蛋白排出,保护肾功能等方面具有很好的作用^[14]。丹参、川芎能扩张血管,改善微循环,对血管内皮起到保护作用^[15]。茯苓、泽泻等温化痰饮,利水消肿;知母益气养阴、活血散瘀、益肾通络生新;决明子、枸杞子清热解毒,滋阴补肾;沙参、当归等活血化瘀,疏通血络;甘草调和药性。诸药合用,共奏补肾益气、活血化瘀之功效。结果显示,益气活血补肾汤剂的疗效显著 ($P < 0.05$)。

既往研究证实益气活血补肾能减少 24 h 尿白蛋白排泄量、降低血糖、血脂和血压,保护靶器官、改善肾功能,调整机体免疫功能,保护肾脏,延缓糖尿病肾病进展发生率^[7-10]。结果显示,用益气活血补肾汤剂后,患者的尿蛋白、血浆蛋白改善优于常规西药治疗

($P < 0.05$)。中药辅助治疗可以降低早期糖尿病肾病尿白蛋白排泄率,其作用可能是通过改善肾小球基底膜的通透性而减少尿蛋白的丢失,和(或)是促进肝脏合成白蛋白有关^[16]。控制血压可减少尿白蛋白排出,控制血糖可减少高血糖对微血管的损害,延缓肾病综合患者的病程进展^[8],本研究采用益气活血补肾汤剂后,患者的血压、血糖改善效果优于常规西药治疗($P < 0.05$)。综上所述,益气活血补肾类中药能够提高 DN 的治疗效果,其作用机理可能与降低尿蛋白、血糖和血压,保护肾脏有关。

参考文献

- [1] Mäkinen VP, Kangas AJ, Soininen P, et al. Metabolic phenotyping of diabetic nephropathy[J]. Clin Pharmacol Ther, 2013, 94(5): 566–9.
- [2] Haneda M. Diabetes mellitus related common medical disorders recent progress in diagnosis and treatment. Topics; 1. Pathophysiology, diagnosis and treatment; 7. Chronic kidney disease[J]. Nihon Naika Gakkai Zasshi, 2013, 102(4): 875–881.
- [3] 何建龙. 益气活血补肾汤联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病 37 例[J]. 陕西中医, 2011, 32(7): 822–823.
- [4] 仇绍. 自拟益肾活血汤对糖尿病肾病尿蛋白蛋白的影响[J]. 实用中医内科杂志, 2010, 24(11): 70–71.
- [5] Bos M, Agyemang C. Prevalence and complications of diabetes mellitus in Northern Africa, a systematic review[J]. BMC Public Health, 2013, 25(4): 387.

- [6] Gäckler D, Jäkel S, Fricke L. Diabetes and kidneys[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2013, 138(18): 949–955.
- [7] 陈亚龙, 何屹. 中医辨证治疗糖尿病肾病 21 例临床分析[J]. 中国医药导报, 2009, 6(19): 126–127.
- [8] 王保明, 卢绍霞, 张伟. 益气活血补肾为主治疗糖尿病肾病尿微量白蛋白临床研究[J]. 实用中医内科杂志, 2010, 24(9): 73–74.
- [9] 王兴民, 孙克晓, 季海峰, 等. 厄贝沙坦联合补肾益气活血汤治疗早期糖尿病肾病 36 例临床观察[J]. 中国中医药科技, 2011, 18(3): 232–233.
- [10] 陈忠伟, 王跃, 包立振, 补肾益气活血丸联合依那普利治疗糖尿病肾病临床研究[J]. 新中医, 2008, 40(6): 17–18.
- [11] Feng M, Yuan W, Zhang R, et al. Chinese herbal medicine Huangqi type formulations for nephrotic syndrome[J]. Cochrane Database, 2013, 5(6): 335.
- [12] 陈忠伟, 包立振, 谭荣平, 等. 中西医结合治疗糖尿病肾病 44 例临床研究[J]. 云南中医中药杂志, 2008, 29(8): 6–7.
- [13] 李国富, 刘婷包, 蓓艳. 葛根素对 2 型糖尿病肾病的疗效[J]. 中华肾脏病杂志, 2011, 27(1): 66–70.
- [14] 秦瑞君, 潘月丽. 黄芪党参水煎剂对阿霉素诱导的大鼠肾病综合征的治疗作用[J]. 中西医结合研究, 2013, 2(2): 69–71.
- [15] 兰珍. 丹参川芎嗪治疗早期糖尿病肾病的疗效及对炎症因子的影响[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(7): 1693–1694.
- [16] 陈好利, 万毅刚, 赵青, 等. 糖尿病肾病肾组织炎症信号通路 p38MAPK 的调节机制及中药的干预作用[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(14): 2268.

(2013-09-02 收稿 责任编辑: 曹柏)

(上接第 312 页)

囊对 DN 伴高血压的疗效可靠, 下一步我们将采用大鼠 DN 伴高血压的动物模型观察两者对 DN 伴高血压的影响, 进而提示其作用机理, 为临床用药提供理论依据。

参考文献

- [1] 温玉糖. 尿病肾病Ⅳ期并发重度水肿治疗方式探讨[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 20(7): 285–286.
- [2] Ribeiro Oliveira AJ, Nogueira AI, Pereira RM, et al. Therenin angiotensin system and diabetes anupdate[J]. Vasc Health Risk Manag, 2008, 4(4): 787–803.
- [3] 高菁, 李靖, 莫士安, 等. 益气养阴、活血化痰散结法治疗 II 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): 530–531.
- [4] 王丽萍, 朱本章. 糖尿病肾病 71 例死因分析[J]. 陕西医学杂志, 2009, 38(3): 371–372.
- [5] 钱荣立, 项坤三, 刘力生, 等. 中国糖尿病防治指南[M]. 北京: 中华糖尿病杂志社出版, 2003: 9–11.
- [6] 高菁, 孙悦, 李靖, 等. 益肾排浊法治疗慢性肾功能不全临床观察[J]. 世界中医药, 2012, 7(1): 16–17.
- [7] 熊永瑞. 高敏 C 反应蛋白、 β_2 微球蛋白及尿微量蛋白联合检测在糖尿病诊断中的中的应用[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(13): 1655–1656.
- [8] 张伟, 邢练军, 季光, 等. 百令胶囊对慢性乙型肝炎抗肝纤维化的临床研究[J]. 世界中医药, 2007, 2(1): 13–14.
- [9] 朱立群, 何晓红, 赵玲, 等. 益气补肾活血排毒中药治疗氮质血症期糖尿病肾病的疗效观察[J]. 世界中医药, 2007, 2(1): 17–18.

- [10] 李景, 王颖辉, 庞博, 等. 糖尿病肾病辨证分型研究进展[J]. 世界中医药, 2013, 8(5): 495–496.
- [11] 郑京, 吴欣, 洪江淮, 等. 缬沙坦与洛丁新及其联合应用治疗糖尿病肾病的疗效比较[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2004, 5(6): 343–343.
- [12] 王晓彤, 赵明娟. 硝苯地平缓释片与依那普利联用对高血压患者蛋白尿的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2004, 5(3): 162–164.
- [13] 司晓芸, 贾汝汉, 黄从新, 等. 氯沙坦对早期慢性肾衰竭患者蛋白尿和肾功能的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2004, 1(3): 161–163.
- [14] 孟晓燕, 黄向阳, 王英, 等. 还原型谷胱甘肽对顺铂致大鼠急性肾损伤氧化应激的影响[J]. 中外医学研究, 2013, 11(30): 9–10.
- [15] D'Alarrio M, cerella c, De Nicola M, et al. Apoptotic GSH extmsion is associated wish free radical generation[J]. Ann N Y Acad sci, 2003, 1010(10): 449–452.
- [16] Demirbilek s, Emre MH, Aydin EN, et al. Sulfasalazine reduces innammatory renal injury in unilateral ureteml obstmction[J]. Pediatr Nephrol, 2007, 22(6): 804–812.
- [17] 李辉锋, 夏祖生. 贝那普利联合百令胶囊治疗慢性肾炎临床观察[J]. 当代医学, 2011, 17(29): 135–135.
- [18] 池艳春, 郭静, 王丹. 百令胶囊对糖尿病肾病大鼠 TGF- β 1/Smad 信号通路影响的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2010, 17(3): 204–205.
- [19] 高菁, 孙悦, 李靖, 等. 益肾排浊法治疗慢性肾功能不全临床观察[J]. 世界中医药, 2012, 7(1): 17–18.
- [20] 丁伟伟, 费德升, 李玉卿, 等. 单味中药治疗慢性肾炎蛋白尿研究进展[J]. 浙江中西医结合杂志, 2009, 8(9): 512–513.

(2013-06-19 收稿 责任编辑: 徐颖)