

倍生冲剂治疗Ⅲ~Ⅳ期糖尿病肾病32例临床观察

李 伟

(南通市中医院肾内科,南通,226001)

摘要 目的:探讨倍生冲剂治疗糖尿病肾病Ⅲ~Ⅳ期的临床疗效。方法:选择Ⅲ~Ⅳ期糖尿病肾病患者64例,采用平行对照研究方法,随机分为对照组32例和治疗组32例,均予常规基础治疗,治疗组同时加用倍生冲剂,治疗12周;比较2组临床疗效、临床症状和肾小球滤过率(GFR)、尿微量白蛋白(uAlb)、24 h尿蛋白定量、C反应蛋白(CRP)、胱抑素C(CYS-C)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)等指标改善情况。结果:治疗组和对照组治疗12周后总有效率分别为78.13%、59.38%,2组比较差异有统计学意义($P < 0.01$),治疗组优于对照组;治疗组治疗12周后临床症状积分及各项生化指标较对照组改善更为明显,2组间差异有统计学意义($P < 0.05$),糖化血红蛋白2组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:倍生冲剂能明显改善Ⅲ~Ⅳ期糖尿病肾病的临床症状,同时降低尿蛋白,改善患者微炎症状态,提高肾小球滤过率,治疗Ⅲ~Ⅳ期糖尿病肾病具有较好疗效。

关键词 糖尿病肾病;Ⅲ~Ⅳ期;倍生冲剂;微炎症状态

Clinical Observation of Beisheng Granules Treating 32 Cases of Stage III and IV Diabetic Nephropathy

Li Wei

(Department of Nephrology, Nantong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nantong 226001, China)

Abstract Objective: To investigate the clinical efficacy of Beisheng granules in treating stage III to IV diabetic nephropathy. **Methods:** Sixty four patients with stage III to IV diabetic nephropathy was selected, and randomly divided into control group ($n = 32$) and treatment group ($n = 32$) using the parallel study method. Patients in both groups were treated with conventional therapy, and the treatment group applied extra Beisheng granules for 12 weeks. The improvement of clinical efficacy, clinical symptoms and glomerular filtration rate (GFR), microalbuminuria (uAlb), 24 hour urinary protein quantitative, C reactive protein (CRP), Cystatin C (CYS-C), β_2 -microglobulin (β_2 -MG) of patients in both groups after treatment were compared. **Results:** The total efficiency of the treatment group and the control group after 12 weeks of treatment were 78.13% and 59.38% respectively, and there was significant difference between the two groups ($P < 0.01$); the improvement of the clinical symptoms and biochemical indexes were more obvious in the treatment group compared with those of the control group, and there was statistically significant difference between the two groups ($P < 0.05$), there was no significant difference between the two groups in terms of the changes of glycosylated hemoglobin ($P > 0.05$). **Conclusion:** Beisheng granules can significantly improve the stage III to IV diabetic nephropathy, and at the same time, it can reduce urinary protein, improve the micro inflammatory state in patients, and improve the glomerular filtration rate. It shows good curative effect to treat diabetic nephropathy.

Key Words Diabetic nephropathy; Stage III to IV; Beisheng granules; Micro-inflammatory state

中图分类号:R259 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.11.023

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)是在高血压状态下肾内糖代谢紊乱与血流动力学因素共同作用的恶果,是当前糖尿病的主要慢性微血管病变之一,现代研究认为糖尿病患者机体的慢性微炎症状态对DN的持续进展起到了关键作用,因此有效的改善患者微炎症状态,可以延缓其进展^[1]。笔者在临床实践中,运用我科院内制剂倍生冲剂治疗Ⅲ~Ⅳ期气阴两虚型DN患者,取得了较好的疗效,现报道如下,与同道共勉。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取的64例病例均系我院2009年2月至2013年6月的门诊和住院患者,全部患者均符合诊断标准要求,随机分成对照组32例与治疗组32例,

2组年龄、性别、病程、病情严重程度比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 同时符合 Mogensen^[2] DN分期诊断方法, DN分期为Ⅲ-Ⅳ期和《中药新药临床研究指导原则》^[3]确定的糖尿病肾病气阴两虚证的辨证标准患者。

1.3 排除标准 合并原发性肾脏疾病;有肾毒性药物使用史;有发热、心功能不全等导致尿蛋白升高的其他因素;入组前正在使用血管转化酶抑制剂及血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂;有严重的心、肺、脑等并发症及精神系统疾病。

1.4 治疗方法 对照组采用基础治疗,主要自观察之日起,根据患者的体重和不同的身体情况及血糖水平,

要求患者坚持低蛋白饮食控制, 适量运动, 控制血压, 同时依据血糖控制水平选用相应的胰岛素或口服药控制血糖。

治疗组在基础治疗同时口服倍生冲剂, 2 次/d, 每次 10 g, 连续服用 12 周。倍生冲剂系我科院内制剂(批号为: 苏药制字 Z04000158), 药物组成: 生晒参、炙黄芪、当归、制何首乌、紫丹参、枸杞子、绞股蓝、制大黄, 由本院制剂室完成制剂。具体方法: 生晒参粉碎成细粉, 过 100 目筛, 备用, 其余精选炙黄芪、当归等七味药物加水煎煮 2 次, 第 1 次 1.5 h, 第 2 次 1 h, 合并两次滤液, 浓缩至相对密度约 1.1 (60 °C), 待冷却至室温, 加乙醇使其含醇量达 50% ~ 60%, 静置 24 h 后, 取上清液, 回收乙醇, 浓缩至相对密度为 1.2 ~ 1.3 (60 °C) 的清膏。取清膏 1 份, 糊精 2 份, 蛋白糖(为糊精量的 1%) 与上述参粉混合制粒, 干燥, 分装, 10 g/包^[4]。治疗观察期间, 禁止使用其他治疗糖尿病肾病的中成药或西药。

1.5 观察指标

1.5.1 中医临床症状(治疗前后中医症状积分变化)

咽干口渴, 倦怠乏力、多食易饥, 口渴喜饮, 气短懒言, 五心烦热, 心悸失眠, 两目干涩甚或视物模糊、小便频数、面肢水肿等主要症状参照《中药新药临床研究指导原则》^[3] 中的症状分级量化标准进行评分: 无症状, 记“0”分; 轻度症状, 记“1”分; 中度症状, 记“2”分; 重度症状, 记“3”分。

1.5.2 生化指标 每月监测尿微量白蛋白(uAlb), 24 h 尿蛋白定量, C 反应蛋白(CRP), 胱抑素 C(CYS - C), 肾功能, β_2 - 微球蛋白(β_2 - MG), 治疗前后监测糖化血红蛋白(HbA1C), 血脂等。计算肾小球滤过率, 按照简化 MDRD 公式: 肾小球滤过率 GFR (mL/

$$\text{min}1.73 \text{ m}^2) = 186 \times (\text{Scr}) - 1.154 \times (\text{年龄}) - 0.203 \times (0.742 \text{ 女性})$$

注: Scr 为血清肌酐(mg/dL); 年龄以岁为单位; 体重以 kg 为单位。血肌酐的单位换算: 1 mg/dL = 88.41 $\mu\text{mol/L}$ 。

1.5.3 安全性指标 监测患者肝功能、血常规及电解质等, 防止出现高血钾或肝功能损害等不良反应。

1.6 疗效判定标准 参照卫生部制定的《中药新药临床研究指导原则》^[3]。显效: 中医临床症状、体征明显改善, 证候积分减少 $\geq 70\%$; 有效: 中医临床症状、体征均有好转, 证候积分减少 $\geq 30\%$; 无效: 中医临床症状、体征均无明显改善, 甚或加重, 证候积分减少不足 30%。

1.7 统计学方法 用 SPSS 13.0 统计软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 符合正态分布的计量资料, 采用 *t* 检验; 不符合正态分布的计量资料以及计数资料, 均采用非参数检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床症状比较 2 组治疗前中医主要临床症状积分组间比较, 无统计学意义(*P* > 0.05); 对照组治疗前后积分自身比较, 有统计学意义(*P* < 0.05), 治疗组治疗前后积分自身比较, 有统计学意义(*P* < 0.01)。2 组治疗后对比, 各主要症状积分改善均有统计学意义(*P* < 0.05), 治疗组优于对照组。(见表 1)。

2.2 2 组生化指标比较 对照组及治疗组治疗前后对比各项指标均有不同程度改善(*P* < 0.05), 组间对比, CRP、CYS - C、 β_2 - MG、uAlb/Cr、24 h 尿蛋白定量、GFR 改善均有统计学意义(*P* < 0.05), 治疗组优于对照组。但糖化血红蛋白无统计学意义(*P* > 0.05), (见表 2)。

表 1 2 组治疗前后中医主要临床症状对比

组别	时间	咽干口渴	倦怠乏力	心悸失眠	小便频数	面肢水肿	两目干涩
对照组	治疗前	2.23 ± 0.71	2.68 ± 0.53	1.87 ± 0.72	2.79 ± 0.41	1.90 ± 0.71	2.62 ± 0.51
	治疗后	1.53 ± 0.41*	1.51 ± 0.37*	1.23 ± 0.64*	1.53 ± 0.33*	1.23 ± 0.37*	1.61 ± 0.43*
治疗组	治疗前	2.24 ± 0.68	2.71 ± 0.47	1.99 ± 0.87	2.69 ± 0.43	1.89 ± 0.72	2.59 ± 0.53
	治疗后	0.91 ± 0.32*** Δ	0.85 ± 0.38*** Δ	0.99 ± 0.27*** Δ	0.82 ± 0.43*** Δ	0.86 ± 0.37*** Δ	0.93 ± 0.26*** Δ

注: 对照组治疗后与治疗前比较, * *P* < 0.05, 治疗组治疗后与治疗前比较, ** *P* < 0.01, 治疗后治疗组与对照组比较, Δ *P* < 0.05。

表 2 2 组治疗前后疗效性指标比较

组别	时间	CRP(mg/L)	CYS - C(mg/L)	β_2 - MG(mg/L)	uAlb/Cr	24 h 尿蛋白定量(g)	GFRmL/min1.73 m ²	HbA1C(%)
对照组	治疗前	9.73 ± 2.63	2.73 ± 0.68	4.53 ± 3.71	109.23 ± 72.47	0.97 ± 0.11	57.33 ± 15.58	7.42 ± 1.53
	治疗后	6.01 ± 1.41*	1.54 ± 0.17*	3.29 ± 1.15*	89.23 ± 82.67*	0.67 ± 0.09*	58.39 ± 14.99*	6.98 ± 1.42*
治疗组	治疗前	9.77 ± 2.71	2.69 ± 0.71	4.57 ± 3.68	103.67 ± 81.33	0.95 ± 0.13	56.61 ± 16.94	7.33 ± 1.53
	治疗后	5.23 ± 1.53 Δ \blacktriangle	1.01 ± 0.13 Δ \blacktriangle	2.77 ± 0.57 Δ \blacktriangle	81.67 ± 69.37 Δ \blacktriangle	0.53 ± 0.03 Δ \blacktriangle	61.23 ± 14.37 Δ \blacktriangle	6.83 ± 1.28 Δ \blacktriangle

注: 对照组治疗后与治疗前比较 * *P* < 0.05, 治疗组治疗后与治疗前比较 Δ *P* < 0.05, 治疗后治疗组与对照组比较, \blacktriangle *P* < 0.05。

2.3 总体疗效 治疗组总有效率为 78.26%, 对照组为 60.87%, 2 组比较有统计学意义 ($P < 0.01$), 治疗组疗效明显优于对照组。(见表 3)

表 3 临床总疗效对比

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
对照组	32	2	17	13	59.38%
治疗组	32	7	18	7	78.13%

2.4 安全性比较 2 组治疗后监测肝功能、血常规及电解质等, 均未出现电解质紊乱以及肝功能、血常规异常, 提示 2 组药物均安全可靠。

3 讨论

糖尿病肾病中医学“消渴”“肾消”“水肿”等范畴, 多数患者由糖尿病病程较长, 正虚邪实, 多脏腑受损所致。很多中医认为糖尿病肾病主要以气阴两虚为主^[5]。旷惠桃教授认为“消渴失治, 阴津耗损, 阴损及阳”为本病主要病理机制^[6]。因此, 我们运用倍生冲剂益气养阴, 活血补肾。倍生冲剂是我科院内制剂, 十余年前开始广泛运用于临床, 方中以生晒参、黄芪、枸杞子益气养阴, 扶正固元补肾; 何首乌、绞股蓝补肾养血和血; 当归、丹参活血通络; 大黄化湿解毒, 通腑降浊, 使补中有运。诸药合用, 扶正祛邪, 攻补兼施, 益气养阴。

现代药理研究表明: 倍生冲剂组成成分中黄芪可以改善高胰岛素血症^[7], 抑制 TGF- β 1 的表达, 改善肾小球滤过屏障, 从而降低蛋白尿, 保护肾功能^[8-9]; 黄芪联合当归运用则有明确的肾保护作用^[10]。而绞股蓝现代药理研究显示绞股蓝提取物含 48 种皂苷, 经水解可得到人参皂苷。具有较强的抗氧化还原、降血脂、降血糖、抗动脉硬化、提高免疫功能等作用。多项研究证实, 绞股蓝皂苷也具有明确的肾脏保护作用^[11-14]。大黄能抑制肾小球系膜细胞及肾小管上皮细胞的增生, 延缓肾小球硬化, 保护残余肾功能, 从而降低蛋白尿, 可以大大延缓 DN 的发展^[15]。

本研究中 2 组间血糖无统计学意义, 证明倍生冲剂保护肾脏的作用机制并非主要依靠控制血糖。近年来对糖尿病肾病发病机制的研究不断深入, 炎症因子在 DN 的发病中受到越来越多重视, 炎症因子不但可导致 DN 发生, 而且在整个病情发展过程中起重要作用^[16]。

因此, 倍生冲剂明显改善 III ~ IV 期糖尿病肾病的临床症状, 能降低尿蛋白, 改善患者微炎症状态, 进而提高肾小球滤过率, 从而防止或延缓糖尿病肾病的发生、发展, 较西药治疗具有一定的优势, 值得临床进一步研究探讨。

参考文献

- [1] 张洋, 马坤岭, 刘晶, 等. 慢性炎症反应对糖尿病肾病的促进作用[J]. 中华肾脏病杂志, 2013, 29(9): 681-686.
- [2] Mogensen CE, Schmitz A, Christensen CR. Comparative renal Pathophysiology relevant to IDDM and NIDDM Patients[J]. Diabetes Metab Rev, 1998, 4(5): 453-483.
- [3] 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: 233.
- [4] 顾艳. 倍生颗粒剂制备、质量标准及临床应用[J]. 医药前沿, 2012, (35): 123-124.
- [5] 王权, 李靖. 黄芪注射液联合川芎嗪粉针治疗糖尿病肾病临床观察[J]. 世界中医药, 2013, 8(2): 169-171.
- [6] 韩彬, 兰红勤. 旷惠桃教授论治糖尿病肾病经验[J]. 中医药导报, 2007, 13(7): 16-17.
- [7] 陈蔚, 俞茂华, 叶红英, 等. 黄芪多糖保护糖尿病心肌的初步研究[J]. 复旦学报: 医学版, 2007, 34(4): 541-544.
- [8] 牟娜, 张庆怡, 倪兆慧, 等. 黄芪对高糖作用下肾间质成纤维细胞表达 HGF 的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2002, 3(1): 7-9.
- [9] 张佩江, 郭建中. 益气化瘀利水方对 HIV/AIDS 合并糖尿病肾病患者血管内皮生长因子及尿蛋白排泄率的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(14): 314-317.
- [10] 刘志红, 黎磊石. 糖尿病肾病发病机理[J]. 中华肾脏病杂志, 1999, 15(2): 120.
- [11] 黄萍, 陈竞龙, 张雷, 等. 绞股蓝皂甙对 2 型糖尿病肾病的血脂、微量白蛋白尿的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2007, 17(2): 206-208.
- [12] 金李君. 绞股蓝颗粒对早期糖尿病肾病模型大鼠肾脏 NO/NOS 表达的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2011, 21(9): 601-604.
- [13] 林臻楨, 陈彤. 绞股蓝皂甙对实验性糖尿病小鼠的降糖作用研究[J]. 龙岩学院学报, 2011, 29(z1): 51-53.
- [14] 郎志芳, 刘兰涛, 王洪伟, 等. 绞股蓝对 2 型糖尿病大鼠肾脏组织中 MMP-9 与 TIMP-1 表达的影响[J]. 中国药物经济学, 2013, (6): 201-202.
- [15] 许成群, 徐明松, 王元, 等. 大黄治疗糖尿病肾病的研究概况[J]. 中医药导报, 2011, 17(4): 123-124.
- [16] 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.

(2014-03-06 收稿 责任编辑: 曹柏)