益气养阴、活血通络法治疗早期糖尿病肾病的临床研究

张 婷¹ 高彦彬²

(1 北京市丰台区大红门社区卫生服务中心,北京,100075; 2 首都医科大学中医药学院,北京,100069)

摘要 目的:观察益气养阴、活血通络法对早期糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)的临床疗效。方法:将符合标准的 DN 患者 58 例,随机分为治疗组(29 例)和对照组(29 例),2 组均予饮食控制、降糖等基础治疗,同时口服福辛普利 10 mg, 1 次/d;治疗组在此基础上予以益气养阴、活血通络的中药,疗程为 12 周。对患者的尿微量白蛋白排泄率(UAER)、肾功能疗效、中医证候疗效、内生肌酐清除率(Ccr)等进行评价。结果:2 组肾功能疗效比较,治疗组总有效率为 82.76%,对照组总有效率为 62.07%。中医证候疗效比较,治疗组总有效率为 86.21%,对照组总有效率为 58.62%。治疗组在降低患者的尿微量白蛋白排泄率和改善中医临床症状方面明显优于对照组($P < 0.05$)。整个试验过程中未出现任何不良反应及毒副作用。结论:益气养阴,活血通络法是防治早期糖尿病肾病的有效治法。

关键词 益气养阴;活血通络;糖尿病肾病

Clinical Research on Treatment of Early Diabetic Nephropathy by Replenishing Qi and Nourishing

Yin, Activating Blood and Dredging Collaterals

Zhang Ting¹, Gao Yanbin²

(1 Da Hong Men Community Health Service Centre, Beijing 100075, China; 2 Chinese Medicine Collage of Capital Medical University, Beijing 100069, China)

Abstract Objective: To observe the therapeutic effects of replenishing qi and nourishing yin, activating blood and dredging collaterals on the treatment of early diabetic nephropathy (DN). **Methods:** A total of 58 DN patients conforming to the diagnostic criteria were randomly divided into the treatment group (29 patients) and control group (29 patients). Besides the routine therapy including controlling diet, lowering blood glucose and orally taking fosinopril, 10 mg daily, the treatment group was given Chinese medicine of replenishing qi and nourishing yin, activating blood and dredging collaterals for 12 weeks. The changes in UAER, curative effect of renal function, TCM syndrome score and Ccr were observed in the patients. **Results:** Curative effect of renal function comparison, the total effective rate of the treatment group was 82.76% and that of control group was 62.07%. Syndromes curative effect comparison, the total effective rate of the treatment group was 86.21% and that of control group was 58.62%. The effect of treatment group was better than the control group in lowering UAER and improving Chinese medicine Syndromes, the difference was significant ($P < 0.05$). There were no obvious side effects found during the treatment. **Conclusion:** The method of replenishing qi and nourishing yin, activating blood and dredging collaterals showed better therapeutic efficacy in the treatment of early DN.

Key Words Replenishing qi and nourishing yin; Activating blood and dredging collaterals; Diabetic nephropathy

中图分类号:R243;R255.4;R587.2 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.10.013

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN),是糖尿病最常见的微血管并发症之一,以持续蛋白尿、肾功能进行性下降和高心血管疾病发病率及死亡率为特征^[1]。DN 在 1 型糖尿病中的发病率为 33% ~ 40%,在 2 型糖尿病中约为 20% ~ 25%^[2],目前已成为引起终末期肾病最常见的原因之一。DN 的发病机理尚未得到完全阐明,目前认为由高血糖介导的代谢失常和血流动力学的途径是导致肾损伤的主要

原因^[3]。2010 年美国糖尿病协会(ADA)制定的 DN 标准化诊断治疗指南^[4]建议, DN 治疗应优化降糖、降压,并控制蛋白摄入。但 DN 患者一旦出现持续性蛋白尿,肾功能将持续性减退,最终导致肾功能衰竭,至今尚无有效的措施阻止其发生与发展^[5]。中医药在防治 DN 方面具有疗效稳定,不良反应小^[6]等优势,能够有效的改善肾脏血流动力学异常、调节血管活性物质及细胞因子,调节糖脂代谢紊乱^[7]。

作者简介:张婷(1984—),女,硕士研究生,主治医师,研究方向为中医药防治糖尿病及其并发症的临床研究, E-mail: zhangting_20082008@163.com

通信作者:高彦彬(1960—),男,博士研究生,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:中医药防治糖尿病及其并发症的临床和基础研究, E-mail: dfyynfm@163.com

我们通过大量临床病例总结分析,认为本病早期的基本病机为气阴两虚、肾络瘀滞。本研究采用益气养阴,活血通络法对 58 例早期 DN 患者进行了随机对照研究,以观察中医药联合西药治疗早期 DN 的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2010 年 1 月至 2010 年 9 月在北京中医药大学东方医院内分泌科门诊及住院的 58 例 DN 患者,按随机数字表法分为治疗组和对照组各 29 例。治疗组中男 15 例,女 14 例,平均年龄(62.3 ± 5.9)岁,平均糖尿病(DM)病程(10.2 ± 3.1)年,对照组中男 13 例,女 16 例,平均年龄(63.9 ± 5.4)岁,平均 DM 病程(11.0 ± 3.9)年。2 组受试者的年龄、性别、体重指数(BMI),DM 病程、血糖、血压、并发症等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准 DN 诊断按照世界卫生组织 1999 年修订的诊断分类标准确定的 2 型糖尿病,合并早期 DN 患者。DN 分期按照 Mogensen 诊断分期标准^[8-9],属早期 DN(Incipient DN),即 Mogensen 分期的 III 期。中医辨证标准按照中国中医药学会糖尿病(消渴病)专业委员会制定的相关辨证标准^[10]进行,证属气阴两虚,肾络瘀滞者(主症符合气阴两虚,并且舌象、脉象符合瘀血阻络者)。

1.3 纳入病例标准 1)符合西医 DN III 期诊断标准的患者。2)符合中医气阴两虚,肾络瘀滞证标准。3)年龄 30~70 岁。4)血肌酐正常。

1.4 排除病例标准 1)年龄小于 30 岁或大于 70 岁。2)妊娠期、哺乳期妇女,及准备妊娠者。3)过敏体质或对本药物成分过敏者。4)近 1 个月内出现糖尿病酮症酸中毒及泌尿系感染者。5)患有严重的心、脑、肝、肾、造血系统等原发性疾病者。

2 研究方法

2.1 调整阶段 58 例受试者均接受为期 4 周的调整治疗,接受糖尿病教育,采用低盐低脂优质低蛋白饮食,选用口服降糖药或胰岛素,把血糖控制在空腹血糖(FBG) ≤ 7.8 mmol/L,餐后 2 h 血糖(PBG) ≤ 11.1 mmol/L,糖化血红蛋白(HbA1C) $\leq 7.5\%$,同时加服福辛普利(蒙诺,由中美上海施贵宝制药有限公司生产)10 mg,1 次/d,连服 12 周。

2.2 治疗阶段 将 58 例患者按顺序随机分为治疗组和对照组各 29 例。治疗组在基础治疗同时加服益气养阴,活血通络的中药煎剂(主要组成:黄芪、生地黄、女贞子、金樱子、大黄、丹参、川芎,东方医院制剂室制),200 mL/d,分早晚 2 次口服,连服 12 周。

2.3 观察指标

2.3.1 安全性指标 血、尿、大便常规、肝功能(ALT、AST、ALB)、肾功能(Cr、Bun)、心电图及可能出现的任何不良反应。

2.3.2 疗效观察指标 1)尿微量白蛋白排泄率(UAER):治疗前后各检测 1 次。2)中医证候疗效评价:对患者的临床症状采用计分的方法进行分析(参照中国中医药学会糖尿病(消渴病)分会制定的分期辨证标准^[10])。每一症状分重、中、轻、无四级,分别记分,以证候积分减少的百分比评价疗效,每 2 周观察记录 1 次。3)DN 肾功能疗效评价(参照中国中医药学会糖尿病(消渴病)分会制定的分期辨证标准^[10])4)内生肌酐清除率(Ccr):男性 $Ccr(mL/min) = (140 - \text{年龄}) \times \text{体重}(kg) / 72 \times \text{血肌酐}(mg/dL)$,女性 $Ccr(mL/min) = (140 - \text{年龄}) \times \text{体重}(kg) / 85 \times \text{血肌酐}(mg/dL)$ 。治疗前后各检测 1 次。

2.3.2 监控指标 1)血糖:采用美国 Lifes Can 公司 One Touch II 血糖仪,每 2 周检查 1 次空腹及餐后 2 h 血糖。2)糖化血红蛋白(HbA1C):采用德国拜耳公司生产的糖尿病专分析仪(DCA2000+)试剂盒,治疗前后各检测 1 次。3)血压:每 2 周检查 1 次。

2.4 统计学方法 计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验或 Wilcoxon's 秩和检验,等级资料采用 Wilcoxon's 秩和检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 疗效观察

3.1 疗效评价标准 本研究参照中国中医药学会糖尿病(消渴病)专业委员会制定的标准^[10]评定,分中医证候疗效评定与肾功能评定两部分。

3.2 DN 肾功能评定标准 完全缓解:UAER < 30 mg/d,肾功能正常;显效:UAER 减少 $\geq 50\%$,肾功能正常;有效:UAER 减少 $\geq 20\%$,肾功能正常或基本正常(与正常值相差不超过 15%);无效:各项指标均达不到以上标准。

3.3 中医证候疗效评定标准 中医症状疗效判定:根据积分法判定中医症状疗效。疗效指数(n) = (疗前积分 - 疗后积分) / 疗前积分 $\times 100\%$ 。完全缓解:临床各症状消失或基本消失,证候总积分较前减少 $\geq 95\%$;显效:各症状明显好转,证候总积分较前减少 $\geq 70\%$;有效:各症状减轻,证候总积分较前减少 $\geq 30\%$;无效:各症状无明显好转或加重,证候总积分较前减少 $< 30\%$ 。

4 结果

4.1 2 组肾功能疗效比较 治疗后,治疗组总有效

率为 82.76%；对照组总有效率为 62.07%。组间比较，治疗组疗效优于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 2 组肾功能疗效比较 [(n) %]

组别	例数	完全缓解	显效	有效	无效	总有效率 (%)
治疗组	29	3(10.34)	13(44.83)	8(27.59)	5(17.24)	82.76% *
对照组	29	0(0)	8(27.59)	10(34.48)	11(37.93)	62.07%

注：与对照组比较，* $P < 0.05$ 。

4.2 2 组中医证候疗效比较 治疗后，治疗组中医临床症状改善明显，总有效率优于对照组，组间比较，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 2 2 组中医证候疗效比较 [(n) %]

组别	例数	完全缓解	显效	有效	无效	总有效率 (%)
治疗组	29	3(10.34)	14(48.28)	8(27.59)	4(13.79)	86.21% *
对照组	29	0(0)	6(20.69)	11(37.93)	12(41.38)	58.62%

注：与对照组比较，* $P < 0.05$ 。

4.3 2 组尿微量白蛋白排泄率 (UAER) 比较 2 组患者疗后 UAER 均明显降低 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)，组间比较有显著统计学意义 ($P < 0.05$)，治疗组优于对照组，见表 3。

表 3 UAER 的比较 ($\bar{x} \pm s$, mg/d)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	29	159.34 ± 7.99	75.73 ± 7.56 * * Δ
对照组	29	156.47 ± 7.83	131.64 ± 6.18 *

注：与治疗前比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；与对照组比较，Δ $P < 0.05$ 。

4.4 2 组肾功能比较 治疗前后，2 组 Scr、Ccr 均无明显变化 ($P > 0.05$)。原因为入组时所有受试者的 Scr 均为正常，见表 4。

表 4 2 组治疗前后 Scr、Ccr 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Scr(μmol/L)		Ccr(ml/min)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	29	82.77 ± 6.72	81.92 ± 7.12	104.69 ± 10.08	102.82 ± 9.29
对照组	29	83.16 ± 5.89	82.78 ± 6.03	105.95 ± 9.86	104.87 ± 8.81

4.5 2 组血糖、糖化血红蛋白、血压比较 治疗前后，2 组空腹血糖 (FBG)，餐后 2 h 血糖 (PBG)、糖化血红蛋白 (HbA1C)、收缩压、舒张压均无显著性统计学意义 ($P > 0.05$)，组间比较无统计学意义 ($P > 0.05$)，提示 2 组血糖、糖化血红蛋白、血压在试验中均控制在规定范围内，排除了由于二者的波动对本试验研究产生的影响。

4.6 不良反应 在治疗前后，分别对 2 组患者做了血、尿、大便常规、心电图及肝功能检查，未出现异常，因此未发现不良反应。

5 讨论

DN 属中医学“消渴病肾病”范畴，病位在肾，病

性属本虚标实。该病是在糖尿病阴虚为本，气阴两虚为基本证型的基础上演变而来。基本病机为阴津亏耗，燥热偏盛，病程迁延，阴损耗气，燥热伤阴耗气可致气阴两虚；脏腑功能失调，津液代谢障碍，气血运行受阻，痰浊瘀血内生^[11]。西医的 DN Ⅲ期当属消渴病肾病的早期，患者常有气阴两虚、肾络瘀滞的表现，现代医学已证明，本病早期就有血流动力学的改变。瘀血既是 DN 发生的致病因素，又是该病发生发展过程中的一个重要病理产物，瘀血阻滞于肾络，并成为新的致病因素，影响整个病程的转归^[12]。因此治疗上当以益气养阴，活血通络为原则。

现代研究证实本方的主要药物对 DN 有确切的治疗作用。方中重用黄芪、生地黄以益气养阴，女贞子、金樱子以补益肝肾，大黄祛瘀解毒，丹参、川芎行血通经散瘀，诸药合用共奏益气养阴，活血通络之功。现代药理学研究表明，黄芪^[13]主要成分为黄芪总酮和黄芪总皂苷，有较强的抗氧化作用，还可抑制血小板聚集，降低血黏度，纠正脂代谢紊乱，从而改善肾血液循环及血液灌注，降低蛋白尿，改善肾小球结构异常，保护肾功能。生地黄有免疫增强的作用^[14]。生地黄煎剂、浸剂或醇浸膏给家兔灌胃或注射后，能降低正常血糖和由肾上腺素、氯化胺引起的高血糖作用^[15]。大黄能减轻肾小球细胞增殖，从而延缓肾硬化的进展^[16]。其提取物大黄酸明显降低 NOD 糖尿病小鼠的血糖水平；明显减少 NOD 小鼠肾脏组织的免疫球蛋白的沉积；改善脂质代谢异常^[17]。丹参活血化瘀、理气通络，现代药理研究结果提示丹参具有抗凝，扩张血管等作用^[18]。

本研究采用国际统一的 DN 诊断标准，按照随机对照原则进行观察，结果表明，采用益气养阴，活血通络法治疗早期 DN，可明显改善患者临床症状、减少早期 DN 尿白蛋白，保护肾功能，有效的阻止早期 DN 的进展。整个试验过程中未出现任何不良反应。由此可见，益气养阴，活血通络法是防治 DN 的有效治法之一，其作用机理尚待进一步探讨和研究。

参考文献

[1] Fioretto P, Mauer M. Histopathology of diabetic nephropathy [J]. *Semin Nephrol*, 2007, 27(3): 95-207.
 [2] 迟家敏, 汪耀, 周迎生. 实用糖尿病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 511.
 [3] 孙士鹤, 刘尚清. 糖尿病肾病发病机制研究概况 [J]. *中国医药*, 2012, 7(1): 118-120.
 [4] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010 [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(Suppl 1): S11-S61.

(下接第 1514 页)

葛定眩颗粒治疗前后相关量表的分值变化,提示天葛定眩颗粒可明显改善患者眩晕症状,减少发作频率及眩晕程度,提高患者的生活质量。

本研究以患者深受眩晕困扰为出发点,以风阳上扰、络脉瘀阻为证型,拟天葛定眩颗粒对眩晕发作患者进行治疗。因患者于我院旨在中药治疗需求,故给予纯中药治疗。笔者对患者进行自身前后对照,以为 VBI 性眩晕提供更多的中医治疗依据。

参考文献

[1] Doweidar A, Al-Sayed S, Al-Kandery S. Symptomatic vertebral artery loop: a case report and review of literature [J]. J Radiol Case Rep, 2014, 8(5): 35-41.

[2] Wise J. Stenting increases stroke risk in patients with intracranial stenosis, study shows [J]. BMJ, 2015 Mar 24; 350: h1594. doi: 10.1136.

[3] Zaidat OO, Fitzsimmons BF, Woodward BK, et al. Effect of a balloon-expandable intracranial stent vs medical therapy on risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis: the VISSIT randomized clinical trial [J]. JAMA, 2015, 313(12): 1240-1248.

[4] Shu ZH, Wang GQ, Li MQ, et al. Clinical efficacy on vertebrobasilar insufficiency treated with auricular acupuncture [J]. Zhongguo Zhen Jiu, 2014, 34(12): 1161-1164.

[5] Guo SG, Guan SH, Wang GM, et al. Clinical research of persimmon leaf extract and ginkgo biloba extract in the treatment of vertebrobasilar insufficiency [J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2015, 29(1): 151-157.

[6] 罗毅. 椎-基底动脉供血不足的临床诊断 [J]. 中华老年心脑血管

管病杂志, 2005, 7(3): 145-147.

[7] 姜丽, 王玉蓉, 曹唯仪, 等. 基于改善微循环药效的天麻素与葛根素配伍合理性研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2013, 15(2): 244-248.

[8] 贾宝贤, 左增艳. 天麻粉对高脂小鼠降血脂和谷丙转氨酶的实验观察 [J]. 中国当代医药, 2013, 20(25): 130-131.

[9] Zeng X H, Zhang S M, Zhang L, et al. A study of the neuroprotective effect of the phenolic glucoside gastrod in during cerebral ischemia in vivo and in vitro [J]. Planta Med, 2006, 72(15): 1359.

[10] 唐大轩, 杨文宝, 梁娅君, 等. 天麻提取物对神经系统作用的药理研究 [J]. 四川中医, 2010, 28(5): 64-66.

[11] 葛中林. 葛根素注射液治疗椎动脉优势型眩晕的疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(11): 1339-1340.

[12] 周添浓, 王艳, 侯少贞, 等. 葛根素对心脑血管保护作用的实验研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(3): 288-290.

[13] Gao L, Ji X, Song J, et al. Puerarin protects against ischemic brain injury in a rat model of transient focal ischemia [J]. Neurol Res, 2009, 31(4): 402-406.

[14] Wu HQ, Guo HN, Wang HQ, et al. Protective effects and mechanism of puerarin on learning-memory disorder after global cerebral ischemia reperfusion injury in rats [J]. Chin J Integr Med, 2009, 15(1): 54-59.

[15] Wan H. Protective effect of chuan xiong zine-puerarin in a rat model of transient middle cerebral artery occlusion-induced focal cerebral ischemia [J]. Nucl Med Commun, 2008, 29(12): 1113-1122.

(2015-01-19 收稿 责任编辑: 徐颖)

(上接第 1511 页)

[5] 高彦彬, 赵慧玲. 糖尿病肾病的中医诊治 [J]. 药品评价, 2009, 6(12): 481-483.

[6] 刘妍妍, 周家俊. 中医药治疗糖尿病肾病研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(7): 144-146.

[7] 曾庆春, 江旭锋, 刘军杰, 等. 中医药治疗糖尿病肾病作用机制的研究进展 [J]. 广西中医药大学学报, 2014, 17(3): 57-59.

[8] Mogen Sen C E, Schmitz A, Christensen CR. Comative renal pathophysiology relevant to IDDM and NIDDM patients [J]. Diabetes Metabolism Rev, 1998, 4(4): 453.

[9] 王海燕. 肾脏病学 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 1414-1435.

[10] 吕仁和, 张法荣, 高彦彬, 等. 消渴病(糖尿病)的分期辨证与疗效评价标准 [J]. 中国医药学报, 1993, 8(3): 50-56.

[11] 高彦彬. 络病与糖尿病慢性并发症 [J]. 北京中医药大学学报: 中医临床版, 2008, 15(3): 17-20.

[12] 徐一博, 曾琨, 王茂泓. 糖尿病肾病中医病因病机研究进展 [J]. 光明中医, 2014, 29(10): 2234-2236.

[13] 方玉茹, 罗士云. 黄芪在糖尿病肾病中的应用 [J]. 陕西中医, 2010, 31(4): 512-513.

[14] 王浴生, 邓文龙, 薛替生. 中药药理与应用 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 412-415.

[15] 王朴. 生地黄的现代药理研究与临床应用 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2008, 6(8): 966-967.

[16] 李东辉, 范丽波. 大黄及其提取物治疗糖尿病肾病的实验研究进展 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2006, 7(12): 741-742.

[17] 曹拥军, 温伟波. 大黄治疗糖尿病肾病浅析 [J]. 云南中医中药杂志, 2007, 28(10): 28-29.

[18] 董莹, 张希, 张军. 丹参注射液对原发性肾病综合征高凝状态影响的观察 [J]. 中国现代医学杂志, 2005, 15(18): 2842-2844.

(2014-11-15 收稿 责任编辑: 徐颖)