

临床研究

中西医结合治疗糖尿病肾病Ⅲ期临床研究

陈常云¹ 陈君² 李荣华³ 孟晓斐³ 崔云竹³ 黄延芹³ 徐云生³

(1 山东中医药大学附属日照市中医医院,日照,276800; 2 山东省寿光市人民医院,寿光,262700; 3 山东中医药大学附属医院,济南,250014)

摘要 目的:观察益气养阴、清热活血中药联合西药对糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)Ⅲ期的临床干预疗效,分析并探讨其作用机制。方法:采用随机、对照的方法,将80例患者随机分为2组,西药治疗组40例,中西医结合组40例,观察时间为8周,主要观察指标:临床症状,空腹血糖(Fasting Blood Glucose, FBG),糖化血红蛋白(Glycosylated Hemoglobin, HbA1c), β_2 微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG),尿白蛋白排泄率(Urinary Albumin Excretion Rate, UAER),纤溶酶原激活物抑制物(Plasminogen Activator Inhibitor 1, PAI-1)。结果:中西医结合组干预后临床症状、FBG、HbA1c、 β_2 -MG、PAI-1均有明显改善,中西医结合组总有效率80.00%,西药组总有效率57.5%,2组比较有统计学意义。结论:益气养阴、清热活血中药联合西药能减低糖尿病肾病Ⅲ期患者的SBP、DBP、FBG、HbA1c、 β_2 -MG、PAI-1,具有良好的安全性。

关键词 糖尿病肾病;中西医结合;纤溶酶原激活物抑制物

Clinical Studies on Treating Diabetic Nephropathy III Period by Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine

Chen Changyun¹, Chen Jun², Li Ronghua³, Meng Xiaofei³, Cui Yunzhu³, Huang Yanqin³, Xu Yunsheng³

(1 Shandong University of Chinese Medicine affiliated to Rizhao City Hospital Of Traditional Chinese Medicine Shandong, Rizhao 276800, China; 2 Renmin Hospital of Shouguang, Shouguang 262700, China; 3 Hospital affiliated to Shandong University of Chinese Medicine, Jinan 250014, China)

Abstract Objective: To observe the efficacy and safety of integrated traditional Chinese medicine (TCM) with western medicine in treating diabetic nephropathy (DN) as well as its treating mechanism. **Methods:** Eighty cases of patients with DN were randomly divided into treatment group and control group. The control group received conventional western medicine and the treatment group western medicine and Chinese medicine. The treatment course lasted for 8 weeks. Indexes including urinary albumin excretion rate (UAER), fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), β_2 -microglobulin (β_2 -MG), and plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) were observed. **Results:** The FBG, HbA1c, β_2 -MG, PAI-1 indexes and clinical symptoms of the treatment groups were improved obviously with the total effective rate of 80.00%. Compared to that of the control group (57.50%), the difference was significant. **Conclusion:** Chinese medicine combined with western medicine to treat DN could reduce the levels of SBP, DBP, FBG, HbA1c, β_2 -MG, and PAI-1 with high safety.

Key Words Diabetic nephropathy; Integrative medicine; Plasminogen activator inhibitor 1

中图分类号:R255.4;R587.1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.01.012

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)^[1-2]是糖尿病最典型的微血管并发症之一, DN早期在接受干预治疗后,尚可逆转肾脏的损害,一旦进入临床DN阶段,就逐步发展为终末期肾病,最终导致患者死亡。中医药在干预治疗早期DN方面,可明显改善患者临床症状,保护肾功能,逆转早期存在的肾损害,延缓DN的发展。本课题组采用益气养阴、清热活血方治疗DNⅢ期,取得了一定疗效,报道如下。

1 资料

本课题临床资料均来自2012年3月至2014年12月就诊于山东中医药大学附属医院及山东中医药大学附属日照市中医医院内分泌科病房及门诊患者,共80例,采用随机数字表法分组,西药组40例,女性23例,男性17例,平均年龄(57.1±6.7)岁,病程最长者20年,最短者5年。中西医结合组40例,女性25例,男性15例,平均年龄(56.6±2.4)岁,病程最长者22年,最短者6年。2组年龄、性别、病程

等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究方案已通过伦理委员会的批准,并且与每位入组的患者签署知情同意书。

2 方法

2.1 西医诊断标准 DN III期标准^[34]:6个月内尿检连续两次在20~200 μg/min 或者30~300 mg/d,且排除其他可能引起UAER增加的原因,如酮症酸中毒、泌尿系感染、运动、原发性高血压、心力衰竭等。

2.2 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]、《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准》^[6]的辨证标准,符合气阴两虚兼血瘀证的辨证标准:主证:腰膝酸痛、神疲乏力、自汗气短、手足心热、咽干口渴、双目干涩、视物模糊、眩晕耳鸣、四肢麻痛、女性患者月经后期,色暗有瘀块或痛经。舌脉:舌质红或紫暗少津或有瘀斑,脉细数无力或弦细。

2.3 纳入标准 符合西医诊断标准和中医辨证标准,年龄20~70岁。

2.4 治疗方法 2组均合理饮食、运动疗法。对照组采用西医常规治疗:格列喹酮30 mg,3次/d,餐前口服,阿卡波糖50 mg,3次/d,进餐时嚼服。根据患者血压情况选用缬沙坦80 mg 降压,1次/d。治疗组在此基础上给予益气养阴、清热活血方(黄芪30 g,黄连9 g,天花粉12 g,生地黄15 g,丹参30 g,葛根30 g,桃仁9 g)。4周为1个疗程,观察2个疗程。

2.5 观察方法及指标 采用半定量等级计分评价方法,对中医证候进行治疗前、治疗后4周、8周计分登记,观察治疗前后积分变化。观察治疗前后改善程度,包括FBG、HbA1c、β2-MG、PAI-1等。

2.6 疗效评价标准 参照《中药新药治疗糖尿病的临床研究指导原则》^[7]《中药临床药理学》^[8]相关内容。

2.7 统计学方法 采用SPSS 20.0软件包进行统计分析,等级资料用Ridit检验;计数资料用卡方检验;计量资料用方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 2组患者临床疗效比较 见表1。

表1 2组临床综合疗效比较(例)

组别	疗效			有效率	P值
	显效	有效	无效		
中西医结合组	13	19	8	80.00%	0.000
西药组	7	16	17	57.50%	

3.2 治疗前后症状积分的变化 经t检验,2组中医临床症状总积分较前显著降低($P < 0.05$)。组间比较,中西医结合组和西药组在降低中医临床症状总积分方面,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示益气养阴、清热活血方对中医症候有良好的改善作用。见表2。

表2 2组症候总积分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	积分	
	治疗前	治疗后
中西医结合组	34.10 ± 6.79	19.07 ± 4.51* [△]
西药组	32.91 ± 7.22	25.36 ± 7.39*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,与西药组比较,[△] $P < 0.05$ 。

3.3 治疗前后FPG、及HbA1c指标比较 见表3。

表3 2组FPG、及HbA1c比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	治疗前	治疗后
FPG(mmol/L)	中西医结合组	7.16 ± 0.94	6.08 ± 0.26* [△]
	西药组	7.01 ± 0.78	6.98 ± 0.41*
HbA1c(%)	中西医结合组	7.17 ± 0.48	6.58 ± 0.49* [△]
	西药组	7.25 ± 0.40	6.92 ± 0.34*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,与西药组比较,[△] $P < 0.05$ 。

3.4 治疗前后2组尿微量白蛋白、β2-MG的影响比较 见表4。

表4 治疗前后对尿白蛋白排泄率、β2-MG的影响($\bar{x} \pm s$)

项目	UAER(mg/d)	β2-MG(mg/L)
西药组	治疗前	143.34 ± 52.84
	治疗后	86.03 ± 56.93* [△]
中西医结合组	治疗前	146.94 ± 44.48
	治疗后	63.73 ± 13.08* [△]

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,与西药组比较,[△] $P < 0.05$ 。

3.5 治疗前后2组PAI-1的影响比较 见表5。

表5 2组PAI-1比较($\bar{x} \pm s$)

组别	PAI-1	
	治疗前	治疗后
中西医结合组	33.77 ± 6.635	15.73 ± 6.473* [△]
西药组	33.60 ± 5.880	27.06 ± 6.741*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,与西药组比较,[△] $P < 0.05$ 。

4 讨论

DN是在糖尿病的基础上发展所致,其基本病机是糖尿病日久,阴虚燥热而致气阴两虚,血脉瘀阻,气阴两虚是病机演变的关键^[9],主要病位在脾肾,与肝、肺等脏腑密切相关。在早期DN应用益气养阴、清热活血法治疗,可有效延缓DN的进展,为防止其发展为终末期肾病提供重要的理论依据。以益气养阴、清热活血为治疗原则组方选药,中药组成有黄芪30 g,黄连9 g,天花粉12 g,生地黄15 g,丹参30 g,

葛根 30 g, 桃仁 9 g, 茯苓 20 g, 方中黄芪味甘, 微温, 有益气固表、利水消肿、脱毒生肌之功效, 生用黄芪则能健脾气, 助运化、敛脾精、止消渴, 为君。黄连味苦、性寒, 清热燥湿解毒, 常用于清脾胃伏火。黄芪健脾祛湿, 黄连清热祛湿, 二者相配, 温寒并用, 温不伤阴, 寒不伤气, 湿去则能恢复脾之健运之气。生地黄味甘, 性苦、寒, 清热凉血、养阴生津, 既能滋阴清热, 又因生地黄善补肾之阴, 通过培补先天肾之阴可滋养后天脾之功效。天花粉味苦, 微寒, 清热养阴, 生津止渴, 既善清肺卫之热, 又擅养胃阴, 为治疗内热消渴之良药。黄连配伍天花粉, 清热兼顾滋阴生津。丹参微寒而苦, 入心、肝经, 功善活血化瘀, 去瘀生新, 上 4 味共为臣药, 收到养阴清热活血之效。佐使以甘淡渗利之茯苓健脾渗湿、利水消肿。葛根甘凉, 清热生津止渴。桃仁活血破血行瘀, 上药合用既可助君臣药健脾补肾之功, 又可增祛湿活血之力。纵观全方, 补而不滞, 滋而不膩, 燥湿不伤阴, 祛瘀不伤正, 标本同治。全方配伍, 恰切病机, 共奏益气养阴、清热生津、活血化瘀之功效。

我们的研究发现, 中西医结合组明显改善中医症候, 24 h UARE、 β 2-MG、PAI-1 明显降低, 组间比较差异有统计学意义, 显示了确切的治疗作用。当肾小球滤过膜电荷下降时, 尿微量白蛋白 (Urinary Microalbumin, m-MLB) 是临床上肾小球滤过膜电荷选择屏障受损的重要标志^[10-11]。尿中 β 2-MG 排出的增加, 主要反映了肾小管重吸收功能的不断下降。DN 早期由于肾小球滤过功能增高, 出现 m-MLB 以及 β 2-MG, 尿白蛋白排泄率和 β 2-MG 升高是确诊 DN 的重要标志^[12-13], 也是评价疗效的有效指标。在临床上减轻肾脏负担、减少尿蛋白排出是保护肾功能的主要途径。PAI-1 是丝氨酸蛋白酶抑制剂家族成员, PAI-1 是纤溶酶原激活物的快速、特异性抑制剂 DN 时其表达增多使纤溶酶原激活物活性下降、纤溶酶生成减少, 基质降解障碍及 ECM 进行性积聚, 因而成为导致 DN 发生发展的重要病理基础之一^[6-9]。本研究表明益气养阴、清热活血中药能改善 DN 患者体内的慢性炎症反应及高凝状态, 减轻血管内皮的损伤。综上, 益气养阴、清热生津、活血化瘀中药联合常规西药, 对早期 DN 有一定疗效, 改善肾脏功能, 延缓 DN 的进展。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 南海燕, 陈静, 孙颖, 等. 糖尿病肾病治疗的研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(5A): 198-199.
- [3] 中国 2 型糖尿病防治指南[S]. 2010 版. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(1): 81-117.
- [4] 陈莉明. 从中国 2 型糖尿病防治指南看糖尿病肾病的诊断和治疗 [A]. 中国中西医结合学会. 5TH 全国中西医结合内分泌代谢病学术大会暨糖尿病论坛论文集[C]. 中国中西医结合学会, 2012: 5.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 383-386.
- [6] 杨宽芝, 刘旭生. 糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)[S]. 上海中医药杂志, 2007, 41(7): 7-8.
- [7] 李旋珠. 对《中药新药治疗糖尿病的临床研究指导原则》的思考[J]. 光明中医, 2009, 24(5): 801-803.
- [8] 翁维良. 中药临床药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 438-440.
- [9] 徐正富, 郑义侯. 中医药治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. 实用中西医结合临床, 2014, 14(1): 91-93.
- [10] 冯凯颖. 糖尿病肾病微炎症及其抗炎药物的研究进展[J]. 中国药房, 2014, 25(1): 85-88.
- [11] Elseweidy MM, Elswefy SE, Younis NN, et al. Pyridoxamine, an inhibitor of protein glycation, in relation to microalbuminuria and proinflammatory cytokines in experimental diabetic nephropathy[J]. Exp Biol Med (Maywood). 2013, 238(8): 881-888.
- [12] Duran-Salgado MB, Rubio-Guerra AF. Diabetic nephropathy and inflammation[J]. World J Diabetes. 2014, 5(3): 393-398.
- [13] 唐丽琴, 吕飞, 刘圣, 等. 小檗碱对糖尿病肾病大鼠肾小球系膜细胞 TGF- β 1 与 IV 型胶原蛋白表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(24): 3494.
- [14] 万惠, 姚伟峰, 钱铁镛, 等. PAI-1、肿瘤坏死因子 α 与 2 型糖尿病肾病的关系[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2010, 31(2): 178-180.
- [15] Ni WJ, Tang LQ, Wei W. Research progress on signaling pathway in diabetic nephropathy[J]. Diabetes Metab Res Rev. 2015, 31(3): 221-233.
- [16] 韩业宏, 许筠. 血浆 tPA 和 PAI-1 与糖尿病肾病的关系[J]. 广东医学, 2013, 34(10): 1631-1632.
- [17] Shirakawa J, Togashi Y, Tajima K, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 is associated with renal dysfunction independent of BMI and serum lipid levels in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2012, 97(1): e9-12.

(2014-10-26 收稿 责任编辑: 徐颖)