

固肾合剂治疗气阴两虚络脉瘀结型 糖尿病肾病临床观察

王 颖 谢培凤 关 崧 赵翠芳

(北京中医药大学东方医院内分泌科,北京,100078)

摘要 目的:探讨固肾合剂治疗气阴两虚络脉瘀结型糖尿病肾病的临床疗效。方法:选择符合纳入标准的糖尿病肾病患者117例,采用随机数字表法随机分为治疗组62例和对照组55例,均予常规基础治疗,治疗组同时加用固肾合剂,对照组同时服用安博维,治疗8周;比较2组中医临床症状、24 h尿微量白蛋白、24 h尿蛋白定量、空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2 hPG)等指标改善情况。结果:固肾合剂治疗组与安博维对照组比较,2组症状积分用药前后均无统计学意义($P > 0.05$)。糖尿病肾病肾功能评定,2组临床控制率分别为治疗组29.03%,对照组32.73%,2组疗效无统计学意义($P > 0.05$)。2组24 h尿微量白蛋白、24 h尿蛋白、空腹血糖、餐后2 h血糖用药前后水平比较,经统计学检验无统计学意义($P > 0.05$)。中医证候疗效评定,2组显效率治疗组为19.35%,对照组为21.82%,无统计学意义($P > 0.05$)。结论:固肾合剂在改善气阴两虚络脉瘀结型糖尿病肾病的临床症状、降低蛋白尿等方面与厄贝沙坦疗效相当。

关键词 糖尿病肾病;固肾合剂;尿微量白蛋白

Clinical Observation of Gushen Agent in the Treatment of Diabetic Kidney Disease of Qi-Yin Deficiency and Collaterals Stasis

Wang Ying, Xie Peifeng, Guan Song, Zhao Cuifang

(Dongfang Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China)

Abstract Objective: To explore the clinical curative effect of Gushen agent in the treatment of diabetic kidney disease of qi-yin deficiency and collaterals stasis pattern. **Methods:** The 117 patients with diabetic nephropathy who met selection criteria were included and were randomly divided into treatment group 62 cases and control group 55 cases by the random number table method. Both of the two groups received conventional treatment. Patients in the treatment group were additionally treated with Gushen agent at the same time and the control group at the same time for 8 weeks. TCM Clinical symptoms, 24 h urine trace albumin, 24 h urine protein quantitative, fasting plasma glucose (FPG), blood sugar 2 hours after meal (2 h PG) measures of the two groups were compared. **Results:** Symptoms integral of the two groups before and after medication showed no significant difference ($P > 0.05$). Clinical control rates for renal function evaluation of patients with diabetic nephropathy of the two groups were respectively was 29.03% in the treatment group and 32.73% in the control group. Differences in curative effect of the two groups showed no statistical significance ($P > 0.05$). 24 h urine trace albumin, 24 h urine protein, fasting blood sugar and 2 h postprandial blood sugar medicine level before and after the treatment of the two groups indicated no statistically significant difference ($P > 0.05$). TCM Syndrome efficacy evaluation of the two groups showed the efficiency of the treatment group was 19.35% and that of the control group was 21.82% with no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion:** Gushen agent has equal effect in relieving clinical symptoms and reducing proteinuria of diabetic nephropathy of qi-yin deficiency and collaterals stasis pattern.

Key Words Diabetic nephropathy; Gushen agent; Microalbuminuria

中图分类号:R242;R587.2 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.09.022

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)是临床常见的糖尿病慢性并发症之一,病变部位以肾小球血管损害为主,是糖尿病主要的微血管并发症。目前我国有九千多万糖尿病患者^[1],DN患病率也随之升高。DN早期肾小球呈高滤过状态,间断逐渐出现

蛋白尿或微量白蛋白尿,而后出现持续蛋白尿,之后肾小球滤过率下降,开始出现肾功能不全,最后发展为尿毒症^[2-3]。DN的终末期,内科药物治疗基本无效。因此,我们应尽早干预DN早中期阶段。本课题从2013年9月至2015年3月,应用固肾合剂对

中医辨证属于气阴两虚络脉瘀结型的 DN 早、中期患者进行了干预,取得了满意的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 117 例患者均为 2013 年 9 月至 2015 年 3 月本院内分泌科门诊及住院部患者,采用随机数字表法随机分为治疗组 62 例和对照组 55 例。2 组人口统计学资料、生命体征、用药史、病例入组症状、用药前实验室检查等经统计学检验,均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准 尿蛋白 ≤ 3.5 g/24 h,血浆白蛋白 >30 g/L;中医符合气阴两虚,络脉瘀结证标准;年龄 18~70 岁;空腹血糖(FBS) ≤ 7.8 mmol/L,餐后 2 h 血糖(PBS-2H) ≤ 11.1 mmol/L,HbA1C $<8\%$;血压(BP) $<140/90$ mmHg;血肌酐正常;曾使 ACEI 或 ARB 者需停药 1 个月以上。

1.3 排除标准 近 1 个月内有糖尿病急性并发症及泌尿系感染者;合并有严重心脑血管疾病、肝肾功能不全和造血系统疾病者;患有精神疾病不能配合者;对本观察药物组成成分过敏者;妊娠或哺乳期妇女;近 1 个月内参加其他药物临床试验者。

1.4 治疗方法 治疗组与对照组均给予糖尿病教育,糖尿病饮食及优质低蛋白饮食,严格控制血糖。治疗组在基础治疗基础上予固肾合剂(黄芪、三七、鬼箭羽等)1 剂/d,分 2 次服用,对照组在基础治疗基础上予安博维(厄贝沙坦 0.15 g)1 片/次,1 次/d。2 组患者均以治疗 8 周为 1 个疗程,1 个疗程后统计疗效。

1.5 观察指标

1.5.1 中医临床症状 神疲乏力、口干咽燥、腰膝酸软、少气懒言、自汗、盗汗、五心烦热、口唇紫暗等主要症状参照中国中医药学会糖尿病(消渴病)专业委员会修订的消渴病辨证参考标准制定。

1.5.2 疗效性指标 观察治疗前后 2 组患者 24 h 尿微量白蛋白或 24 h 尿蛋白定量的变化。

1.5.3 监控指标 观察空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)。

1.5.4 安全性指标 血常规、尿常规、便常规、心电图、肝功能(ALT、AST)、肾功能(Cr、Bun)。

1.6 疗效判定标准 参照欧洲 AIPRI 研究中采用的聊下评价方法及中国中医药学会糖尿病(消渴病)专业委员会制定的标准评定,分中医证候疗效评定与肾功能评定 2 部分。DN 肾功能评定标准:临床控制:24 h 尿微量白蛋白 <30 mg,或 24 h 尿蛋白定量 <1.5 g,肾功能正常。显效:24 h 尿微量白蛋白

或 24 h 尿蛋白定量减少 $\geq 50\%$,肾功能正常。有效:24 h 尿微量白蛋白或 24 h 尿蛋白定量减少 $\geq 20\%$,肾功能正常或基本正常(与正常值相差不超过 15%)。无效:不能达到以上标准。中医证候疗效评定标准: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 $\times 100\%$ 。临床控制:临床症状消失或基本消失,疗效指数 $\geq 95\%$ 。显效:临床症状明显减轻,疗效指数 $\geq 70\%$ 。有效:临床症状减轻,疗效指数 $\geq 30\%$ 。无效:临床症状无明显减轻或加重,疗效指数 $<30\%$ 。

1.7 统计学方法 使用 SAS9.12 统计软件进行统计。定量指标用均数,标准差、最小值和最大值描述;技术资料采用卡方检验,等级指标前后比较用 Wilcoxon 符号秩和检验,2 组等级资料比较用 Wilcoxon 秩和检验;符合正态分布时,组内治疗前后比较用配对 t 检验,组间比较用成组 t 检验,若不符合正态分布用 Wilcoxon 秩和检验及 Wilcoxon 符号秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床症状比较 治疗组与对照组症状比较结果显示:2 组症状积分用药前后均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 1。

表 1 2 组症状总积分的比较

时间	指标	治疗组	对照组	统计量	P 值	方法
用药前	N	62	55	$Z = -0.845\ 7$	$0.397\ 7$	Wilcoxon 检验
	Mean	13.81	13.26			
	Median	14	14			
	Min	4	3			
	Max	28	23			
用药后	N	62	55	$Z = -1.372\ 4$	$0.169\ 9$	Wilcoxon 检验
	Mean	6.67	6.03			
	Median	6	6			
	Min	1	1			
	Max	17	14			

2.2 2 组疗效性指标比较 DN 肾功能评定,2 组临床控制率分别为治疗组 29.03%,对照组 32.73%,2 组疗效无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 2 组 DN 肾功能疗效评价

组别	疗效					CMH 统计量	P 值
	临床控制	显效	有效	无效	合计		
治疗组	18	13	12	19	62	0.0599	0.807
%	29.03	20.97	19.35	30.65			
对照组	18	6	12	19	55		
%	32.73	10.91	21.82	34.54			
合计	36	19	24	38	117		

2 组 24 h 尿微量白蛋白用药前后水平比较,2

组用药前后差值(用药前－用药后)的中位数分别为治疗组 44.48 mg/24 h,对照组 28.78 mg/24 h,经统计学检验无统计学意义($Z=0.884\ 9,P>0.05$)。见表 3。

表 3 2 组 24 h 尿微量白蛋白水平的比较					
指标	治疗组	对照组	统计量	<i>P</i> 值	方法
N	62	55	$Z=0.884\ 9$	$0.376\ 2$	Wilcoxon 检验
Mean	81.71	53.37			
Median	44.48	28.78			
Min	-155.69	-995.14			
Max	414.2	824.06			

2 组 24 h 尿蛋白用药前后水平比较,2 组用药前后差值(用药前－用药后)的中位数分别为治疗组 83 mg/24 h,对照组 71 mg/24 h,经统计学检验无统计学意义($Z=-0.302\ 4,P>0.05$)。见表 4。

表 4 2 组 24 h 尿蛋白水平的比较					
指标	治疗组	对照组	统计量	<i>P</i> 值	方法
N	62	55	$Z=-0.302\ 4$	$0.762\ 3$	Wilcoxon 检验
Mean	329.73	-403.27			
Median	83	71			
Min	-1 520	-48 400			
Max	4 700	3 420			

2.3 2 组监控指标比较 2 组空腹血糖用药前后比较,2 组用药前后差值(用药前－用药后)的中位数分别为治疗组 0.13 mmol/L,对照组 0.01 mmol/L,经统计学检验无统计学意义($Z=-0.076,P>0.05$)。见表 5。

表 5 2 组空腹血糖用药前后的比较					
指标	治疗组	对照组	统计量	<i>P</i> 值	方法
N	62	55	$Z=-0.0076$	0.994	Wilcoxon 检验
Mean	-0.08	-0.06			
Median	0.13	0.01			
Min	-7.23	-3.92			
Max	4.44	2.2			

2 组餐后 2 h 血糖用药前后比较,2 组用药前后差值(用药前－用药后)的中位数分别为治疗组 0.32 mmol,对照组 0.29 mmol/L,经统计学检验无统计学意义($Z=-0.1450,P>0.05$)。见表 6。

表 6 2 组餐后 2 h 血糖用药前后的比较					
指标	治疗组	对照组	统计量	<i>P</i> 值	方法
N	62	55	$Z=-0.1450$	$0.884\ 7$	Wilcoxon 检验
Mean	0.12	0.13			
Median	0.32	0.29			
Min	-14	-6			
Max	6.23	5.86			

2.4 中医证候疗效评定 2 组显效率治疗组为 19.35%,对照组为 21.82%,无统计学意义($P>0.05$)。见表 7。

表 7 2 组中医证候疗效评价							
组别	中医证候疗效			合计	CMH 统计量	<i>P</i> 值	
	临床控制	显效	有效				
治疗组	0	12	37	13	62	0.985 5	0.321
%	0	19.35	59.68	20.97			
对照组	0	12	35	8	55		
%	0	21.82	63.64	14.54			
合计	0	24	72	21	117		

2.5 安全性比较 2 组治疗后监测肝肾功能、血常规、尿常规、便常规、心电图等,均未出现肝肾功能、血、尿、便常规异常,提示 2 组药物均安全可靠。

3 讨论

中医历代医家对于 DN 的描述,多为消渴病继发的水肿、胀满、尿浊、关格等^[4]。多数医家认为气阴两虚是 DN 主证^[5]。吕仁和教授^[6]把消渴病继发的水肿、尿浊等症命名为消渴病肾病。吕教授认为消渴病肾病病位主要在肾,肾元受损,络脉瘀阻贯穿疾病始终。消渴病肾病早期的病机为阴虚热结,日久则耗气伤阴,而至气阴两虚,经脉失于濡养,由虚至瘀,而至血脉不活,络脉瘀阻。消渴病肾病中期则是在气阴两虚,络脉瘀阻的基础上,肾气进一步亏虚,气虚及血,阴损及阳,而致气血阴阳俱虚,血行不利,而致水饮内停,日久生痰,最终痰湿血瘀互结^[7]。因此在我们运用具有益气养阴,化瘀通络作用的固肾合剂治疗 DN 早中期。方中黄芪主要成分为黄芪皂苷、黄芪多糖等,临床上有降糖、减少尿蛋白的作用^[8]。专家认为黄芪能改善 DN 患者肾功能,疗效与 ACEI 或 ARB 相似^[9]。能提高糖尿病大鼠肾皮质 Na⁺,K⁺-ATPase 的活性,对糖尿病大鼠的肾功能有一定的保护作用^[10]。三七性温,味甘微苦,归肝胃经,有化瘀止血的疗效,其主要成分是三七总皂苷,有研究表明三七总皂苷可能通过抗氧化应激抑制足细胞凋亡而对 STZ 诱导的大鼠 DN 起到保护作用^[11],张征宇等研究表明^[12],三七总苷注射液可有效改善 DN 患者的肾功能。施燕等^[13]认为三七总皂苷能够有效的防治 DN,可能与其降低血管内皮生长因子(VEGF)及升高骨形成蛋白-7(BMP-7)相关。临床上有学者将黄芪与三七注射液联用治疗 DN,结果显示能有显著减少尿蛋白排泄^[14]。鬼箭羽性微寒,味酸甘涩,具有痛经活血的作用^[15],能有效降糖、调血脂、调免疫等^[16],张威等学者研究表明^[17],复方鬼箭羽合剂能够防治 DN 肾小球硬化作用,是

通过调节 Smad4 和 Smad7 蛋白表达完成的。杨敏、张丽芬等^[18-20]等研究表明黄芪卫矛合剂能减少肾小球合成和分泌 LN 和 IV 型胶原,减少 DN 大鼠肾组织中 VACM-1 表达,从而对达到保护肾组织的作用。

本课题采用固肾合剂治疗证属气阴两虚络脉瘀结型 DN,结果显示,固肾合剂治疗组与厄贝沙坦对照组比较,2 组症状积分用药前后均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。DN 肾功能评定,2 组临床控制率分别为治疗组 29.03%,对照组 32.73%,2 组疗效无统计学意义($P > 0.05$)。2 组 24 h 尿微量白蛋白用药前后水平比较,2 组用药前后差值(用药前-用药后)的中位数分别为治疗组 44.48 mg/24 h,对照组 28.78 mg/24 h,经统计学检验无统计学意义($Z = 0.8849, P > 0.05$)。2 组 24 h 尿蛋白用药前后水平比较,2 组用药前后差值(用药前-用药后)的中位数分别为治疗组 83 mg/24 h,对照组 71 mg/24 h,经统计学检验无统计学意义($Z = -0.3024, P > 0.05$)。2 组空腹血糖用药前后比较,2 组用药前后差值(用药前-用药后)的中位数分别为治疗组 0.13 mmol/L,对照组 0.01 mmol/L,经统计学检验无统计学意义($Z = -0.076, P > 0.05$)。2 组餐后 2 h 血糖用药前后比较,2 组用药前后差值(用药前-用药后)的中位数分别为治疗组 0.32 mmol,对照组 0.29 mmol/L,经统计学检验无统计学意义($Z = -0.1450, P > 0.05$)。中医证候疗效评定,2 组显效率治疗组为 19.35%,对照组为 21.82%,无统计学意义($P > 0.05$)。

因此,固肾合剂在改善气阴两虚络脉瘀结型 DN 的临床症状、降低蛋白尿等方面与厄贝沙坦疗效相当,说明其在保护 DN 患者肾功能、延缓病情进展方面疗效肯定。

参考文献

[1] Yang Wenying, Lu Juming, Weng Jianping. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. New Eng J Med, 2010, 362(12): 1090.

[2] 刘华, 沈颖, 师红林, 等. 前列地尔脂球载体制剂(Lipo PGEI)治疗老年糖尿病肾病的疗效观察[J]. 现代预防医学, 2010, 37(23): 4566-4567.

[3] 沙文刚. 苯那普利联合罗格列酮治疗 43 例糖尿病肾病患者的疗效观察[J]. 现代预防医学, 2010, 37(15): 2938-2939.

[4] 田凤胜, 苏秀海, 王元松. 糖尿病肾病中医病名规范化研究[J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(11): 1424-1425.

[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] 吕仁和, 赵进喜, 王越, 等. 糖尿病肾病临床研究述评[J]. 北京中医药大学学报, 1994, 17(2): 2-6.

[7] 李俊美. 吕仁和教授治疗糖尿病肾病的经验[J]. 四川中医, 2009, 27(5): 1-3.

[8] 陈国辉, 黄文凤. 黄芪的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国新药杂志, 2008, 17(17): 1482-1485.

[9] 刘仪红, 田浩明. 黄芪治疗糖尿病肾病的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2007, 7(10): 715-727.

[10] 陈远寿, 高原, 兰金兰. 黄芪对大鼠糖尿病早期内源性洋地黄因子和肾皮质 $\text{Na}^+, \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 活性的影响[J]. 四川中医, 2004, 22(3): 16-18.

[11] 孙文, 冯丽园, 赵宗江, 等. 三七总皂苷干预糖尿病肾病大鼠氧化应激及祖细胞凋亡机制的实验研究[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(5): 1062-1066.

[12] 张征宇, 孙澍彬. 三七总皂苷注射液辅助治疗早期糖尿病肾病患者的疗效观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2005, 7(6): 407-409.

[13] 施燕, 屠庆年. 三七总皂苷对糖尿病肾病模型大鼠血管内皮生长因子及骨形成蛋白-7 的影响[J]. 医药导报, 2007, 26(5): 477-480.

[14] 李必迅, 钟立新, 余红, 等. 三七及黄芪注射剂联用对中老年 2 型糖尿病肾病的作用[J]. 医学文选, 2005, 24(5): 658-660.

[15] 郎素梅, 朱丹妮, 余伯阳, 等. 中药鬼箭羽降糖有效部位的药效学和化学研究[J]. 中国药科大学学报, 2003, 34(2): 128-131.

[16] 张丽芬, 赵进喜. 中药鬼箭羽研究近况[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(24): 1895-1898.

[17] 张威, 甄仲, 黄文政, 等. 复方鬼箭羽合剂对糖尿病肾病大鼠肾组织 Smad4、Smad7 的影响[J]. 深圳中西医结合杂志, 2011, 21(3): 129-132.

[18] 王玮, 张淑珍, 杜鹃, 等. 肾炎康复片联合前列地尔治疗糖尿病肾病的临床研究[J]. 中国医药, 2014, 9(5): 707-709.

[19] 张丽芬, 吕仁和, 黄文政, 等. 黄芪卫矛合剂对糖尿病肾病大鼠肾小球内皮细胞 VACM-1 表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(1): 99-101.

[20] 张丽芬, 杨敏, 赵进喜, 等. 黄芪卫矛合剂对糖尿病肾病大鼠尿蛋白的影响[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(2): 212-214.

(2015-11-22 收稿 责任编辑:徐颖)