

专题——糖尿病及其并发症的防治与研究

糖尿病肾脏病分期辨证规范与疗效评定方案及其研究

赵进喜 王世东 李 靖 黄为钧

(北京中医药大学东直门医院,北京,100700)

摘要 中医治疗糖尿病肾脏病有一定的优势,作者的研究团队长期对其研究,进行了多项大型临床试验,研究形成的糖尿病肾脏病中医药全程综合干预方案已在全国进行推广。为了更好地为中医药治疗糖尿病肾脏病相关研究提供辨证及疗效评定标准,作者团队结合糖尿病肾脏病最新共识,依托国家科技部“国家科技重大专项”《创新药物研究开发技术平台建设》子项目——中药新药治疗糖尿病肾脏病疾病临床试验示范性研究课题,通过多轮专家问卷与论证,形成“糖尿病肾脏病分期辨证规范与疗效评价方案”。

关键词 糖尿病肾脏病;分期辨证;疗效评价

**Studies about Specification of Syndrome Differentiation on Different Stages and Efficacy
Evaluation Proposal for Diabetic Kidney Disease**

Zhao Jinxi, Wang Shidong, Li Jing, Huang Weijun

(Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract Traditional Chinese medicine (TCM) to some extent has advantages in treating diabetic kidney disease (DKD). Our research team has studied the TCM treatment of DKD for a long time and has carried out a series clinical studies. Based on those studies, a comprehensive intervention program of TCM for DKD has been formed and promoted around China. In order to provide specification of syndrome differentiation and efficacy evaluation proposal for studies of DKD, our team finished this “specification of syndrome differentiation on different stages and efficacy evaluation proposal for diabetic kidney disease”, referring to the latest guidelines and consensus on DKD. The proposal is formulated based on the “demonstration study on clinical trials of new drugs in treating DKD” (sub-project of national science and technology major project).

Key Words Diabetic kidney disease; Syndrome differentiation on different stages; Efficacy evaluation

中图分类号:R259 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.01.001

糖尿病肾脏病(Diabetic Kidney Disease, DKD)是指由糖尿病引起的慢性肾病,主要包括肾小球滤过率(GFR)低于 $60\text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{ m})$,或尿白蛋白/肌酐比值(UACR)高于 30 mg/g 持续超过3个月^[1-3]。在中医学文献中概属于“消渴病”继发的“水肿”“肾劳”“关格”等,与古代文献中的“肾消”密切相关,可统称为“消渴病肾病”^[4]。国家“九五”“十五”“十一五”科技攻关与支撑项目,都把糖尿病肾脏病的中医药防治作为重点研究方向,研究结果初步显示出中医药分期辨证、综合防治具有显著优势,相关研究成果获得中国高校科技二等奖1项,中华中医药学会科技二等奖3项,北京市科技三等奖1项。研究形成的糖尿病肾脏病中医药全程综合干预方案,2011年经国家中医药管理局医政司发布,作为临床路径在全国推广应用^[5]。“十二五”期间,国

家科技部“国家科技重大专项”《创新药物研究开发技术平台建设》子项目——中药新药治疗糖尿病肾脏病疾病临床试验示范性研究课题,通过多轮专家问卷与论证,形成了糖尿病肾脏病分期辨证规范与疗效评价方案(草案)。2016年10月云南昆明会议期间,通过世界中医药学会联合会糖尿病专业委员会组织的专家论证。汇报如下。

1 糖尿病肾脏病诊断标准

基于2007年美国肾脏病基金会(NKF)制定了肾脏病生存质量指导指南(简称NKF/KDOQI)^[1],重点参照中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组工作建议^[6]:凡1型糖尿病或2型糖尿病患者,符合任何一项者,即可考虑为糖尿病肾脏病变:1)大量白蛋白尿;2)糖尿病视网膜病变伴任何一期慢性肾脏病;3)在10年以上糖尿病病程的1型糖尿病中出

现微量白蛋白尿。但应该指出的是,如出现以下情况之一,则应考虑其慢性肾脏病是由其他原因引起的:1)无糖尿病视网膜病变;2)GFR 较低或迅速下降;3)蛋白尿急剧增多或有肾病综合征;4)顽固性高血压;5)尿沉渣活动表现;6)其他系统性疾病的症状或体征;7)血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)类药物开始治疗后2~3个月内,肾小球滤过率下降超过30%。该诊断标准重视白蛋白尿的诊断价值,同时也重视GFR。

2 糖尿病肾脏病分期标准

2.1 Mogensen 分期 1987 年 Mogensen 建议,根据糖尿病肾脏病的病理生理特点和演变过程,将1型糖尿病患者的糖尿病肾脏病分为5期^[7]。I期:急性肾小球高滤过期,肾小球入球小动脉扩张,肾小球内压增加,GFR 升高,伴或不伴肾体积增大;Ⅱ期:正常白蛋白尿期,UAE 正常(<20 μg/min 或<30 mg/24 h)(如休息时),或呈间歇性微量白蛋白尿(如运动后、应激状态),病理检查可发现肾小球基底膜轻度增厚;Ⅲ期:早期糖尿病肾脏病期(UAE 20~200 μg/min 或30~300 mg/24 h),以持续性微量白蛋白尿为标志,病理检查肾小球基底膜(GBM)增厚及系膜进一步增宽;Ⅳ期:临床(显性)糖尿病肾脏病期,进展性显性白蛋白尿,部分可进展为肾病综合征,病理检查肾小球病变更重,如肾小球硬化,灶性肾小管萎缩及间质纤维化;Ⅴ期:肾衰竭期。目前认为2型糖尿病患者的糖尿病肾脏病也可参考以上标准分期。

2.2 病理分期 2010 年,肾脏病理学会研究委员会首次提出了1型和2型糖尿病患者均适用的糖尿病肾病病理分级标准^[8]。根据肾脏组织光镜、电镜及免疫荧光染色的改变对肾小球损害和肾小管/血管损伤分别进行分级、分度。肾小球损伤分为4级:I级,GBM 增厚;Ⅱa级,轻度系膜增生;Ⅱb级,重度系膜增生;Ⅲ级,一个以上结节性硬化(K-W 结节);Ⅳ级,晚期糖尿病肾小球硬化。肾小管间质用间质纤维化和肾小管萎缩、间质炎性反应的程度评分,肾血管损伤按血管透明变性和大血管硬化的程度评分。

2.3 肾功能分期 参照2006年我国预估肾小球滤过率(eGFR)协作组制定的适用于中国人的改良MDRD 公式:eGFR[mL/(min·1.73 m)]=175×血清肌酐(SCr)-1.234×年龄-0.179(如果是女性×0.79)^[9-10]。见表1。

3 糖尿病肾脏病中医分期辨证标准

因糖尿病肾脏病不同阶段,证候表现与病机特

点不同,所以糖尿病肾脏病中医辨证应该在明确临床分期基础上进行。早期糖尿病肾脏病即 Mogensen 分期Ⅲ期,主要表现为UACR 异常升高;中期糖尿病肾脏病,即 Mogensen 分期Ⅳ期,慢性肾脏病肾功能分期1期、2期患者;晚期糖尿病肾脏病即 Mogensen 分期Ⅳ期,慢性肾脏病肾功能分期3期、4期与 Mogensen 分期Ⅴ期患者。

表1 慢性肾脏病的肾功能分期

分期	特点描述	GFR[mL/(min·1.73 m)]
1 期	GFR 增加或正常伴肾脏损伤	≥90
2 期	GFR 轻度降低伴肾脏损伤	60~89
3 期	3a GFR 轻中度降低	45~59
	3b GFR 中重度降低	30~44
4 期	GFR 重度降低	15~29
5 期	肾衰竭	<15 或透析

3.1 早期糖尿病肾脏病中医辨证标准^[5] 1)气阴虚血瘀证(气虚证、阴虚证、血瘀证同见);2)阳虚血瘀证(气虚证、阳虚证、血瘀证同见);3)阴阳俱虚血瘀证(气虚证、阴虚证、阳虚证、血瘀证同见)。兼夹证,包括气滞证、痰湿证、痰热证、热结证、郁热证、湿热证等。

3.2 中期糖尿病肾脏病中医辨证标准^[5] 1)气阴虚血瘀证(气虚证、阴虚证、血瘀证同见);2)阳虚血瘀证(气虚证、阳虚证、血瘀证同见);3)阴阳俱虚血瘀证(气虚证、阴虚证、阳虚证、血瘀证同见)。兼夹证,包括气滞证、痰湿证、痰热证、热结证、郁热证、湿热证、水湿证、饮停证等。

3.3 晚期糖尿病肾脏病中医辨证标准^[5] 1)气阴虚血瘀湿浊证(气虚证、阴虚证、血瘀证、湿浊证同见);2)阳虚血瘀湿浊证(气虚证、阳虚证、血瘀证、湿浊证同见);3)气血阴阳俱虚血瘀湿浊证(气虚证、血虚证、阴虚证、阳虚证、血瘀证、湿浊证同见)。兼夹证,包括气滞证、痰湿证、痰热证、热结证、郁热证、湿热证、水湿证、饮停证等。

注:以上中医辨证所涉及的证候要素(气虚证、阴虚证、阳虚证、血瘀证、湿浊证、气滞证、痰湿证、痰热证、热结证、郁热证、湿热证、水湿证、饮停证)的判定,参考附件“糖尿病及其并发症中医证候诊断标准”进行。

4 糖尿病肾脏病分期疗效评价标准

参照《糖尿病及其并发症中西医诊治学(第二版)》^[4]与国家中医药管理局医政司2011年发布的22个专业95个病种中医临床路径提出的《消渴病肾病早中期中医临床路径》和《消渴病肾病晚期中

医临床路径》相关方案制定^[5]。

4.1 早期糖尿病肾脏病疗效判定标准

4.1.1 早期糖尿病肾脏病疾病判定标准 1) 显效: 临床主要症状积分减少 $\geq 50\%$, UACR 减少 $\geq 50\%$, 或恢复正常。2) 有效: 临床主要症状积分减少 $\geq 30\%$, 但 $< 50\%$, UACR $\geq 30\%$, 但 $< 50\%$ 。3) 无效: 未达到上述有效标准者。

4.1.2 早期糖尿病肾脏病证候判定标准 1) 显效: 临床主要症状积分减少 $\geq 50\%$ 。2) 有效: 临床主要症状积分减少 $\geq 30\%$, 但 $< 50\%$ 。3) 无效: 未达到上述有效标准者。

4.1.3 早期糖尿病肾脏病相关指标判定标准 1) 显效: UACR 减少 $\geq 50\%$, 或恢复正常。2) 有效: UACR $\geq 30\%$, 但 $< 50\%$ 。3) 无效: 未达到上述有效标准者。

4.2 中期糖尿病肾脏病疗效判定标准

4.2.1 中期糖尿病肾脏病疾病疗效判定标准 1) 显效: 临床主要症状积分减少 $\geq 50\%$, 尿蛋白定量减少 $\geq 50\%$, 或恢复正常。2) 有效: 临床主要症状积分减少 $\geq 30\%$, 但 $< 50\%$, 尿蛋白定量减少 $\geq 30\%$, 但 $< 50\%$ 。3) 无效: 未达到上述有效标准者。

4.2.2 中期糖尿病肾脏病证候疗效判定标准 1) 显效: 临床主要症状积分减少 $\geq 50\%$ 。2) 有效: 临床主要症状积分减少 $\geq 30\%$, 但 $< 50\%$ 。3) 无效: 未达到上述有效标准者。

4.2.3 中期糖尿病肾脏病相关指标判定标准 1) 显效: 尿蛋白定量减少 $\geq 50\%$ 。2) 有效: 尿蛋白定量 $\geq 30\%$, 但 $< 50\%$ 。3) 无效: 未达到上述有效标准者。

4.3 晚期糖尿病肾脏病疗效判定标准

4.3.1 晚期糖尿病肾脏病疾病疗效判定标准 1) 显效: 临床症状积分减少 $\geq 30\%$, 3 个月内 eGFR 升高 $\geq 10\%$, 或血肌酐降低 $\geq 10\%$ 。2) 有效: 临床症状积分减少 $\geq 15\%$, 但 $< 30\%$, 3 个月内 eGFR 稳定, 或升高 $< 10\%$, 或血肌酐稳定, 或降低 $< 10\%$ 。3) 无效: 未达到上述有效标准者。

4.3.2 晚期糖尿病肾脏病证候疗效判定标准 1) 显效: 临床症状积分减少 $\geq 30\%$ 。2) 有效: 临床症状积分减少 $\geq 15\%$, 但 $< 30\%$ 。3) 无效: 未达到上述有效标准者。

4.3.3 晚期糖尿病肾脏病相关指标评定标准 1) 显效: 3 个月内 eGFR 升高 $\geq 10\%$, 或血肌酐降低 $\geq 10\%$ 。2) 有效: 3 个月内 eGFR 稳定, 或升高 $< 10\%$, 或血肌酐稳定, 或降低 $< 10\%$ 。3) 无效: 未达到上述

有效标准者。

注: 糖尿病肾脏病的疗效评价, 应该在明确分期的基础上, 采用证候疗效评价与实验室相关指标相结合的方法。其中证候积分根据症状有无与轻重, 分别可赋分值 0 分(无)、1 分(轻)、2 分(重)。对于某些特殊症状如肢体疼痛, 可采用标尺法。但因为糖尿病肾脏病是一种病情不断进展、肾功能不断进退的疾病, 因此有必要引入终点事件评价和生存质量评价相结合的方法, 建立糖尿病肾病疗效分期综合评价方案。临床试验过程中, 可以采用早期糖尿病肾脏病进展到临床期, 临床期糖尿病肾脏病血肌酐翻倍, 或进展到透析作为终点事件进行疗效评定。

附: 糖尿病及其并发症中医证候诊断标准

参照“1992 年山东明水中华中医药学会糖尿病分会第三次大会通过的《消渴病中医分期辨证与疗效评定标准——消渴病辨证诊断参考标准》^[11]与《糖尿病及其并发症中西医诊治学(第 2 版)》^[4], 依托国家科技部“国家科技重大专项”:《创新药物研究开发技术平台建设》子项目——中药新药治疗糖尿病肾病疾病临床试验示范性研究课题, 通过多轮专家问卷与咨询论证制定, 并于 2016 年 9 月云南昆明会议, 并经世界中医药学会联合会糖尿病专业委员会专家讨论通过。

气虚证: ①乏力, ②气短, 动则尤甚, ③自汗易感, ④食少纳呆, 腹胀, 或大便稀溏, ⑤舌体胖, ⑥脉弱。具备①②③④任 1 项, 加⑤⑥任 1 项, 即可判定。

血虚证: ①面色无华, 或唇甲色淡, 或经少色淡, ②头晕目眩, 或心悸, 或失眠健忘, ③舌质淡, ④脉细。具备①, 或②③④任 2 项, 即可判别。

阴虚证: ①咽干, 或双目干涩, ②手足心热, 或五心烦热, 或腰膝酸软, ③盗汗, 或怕热汗出, ④大便干, ⑤舌体瘦, 舌质红, 舌苔少, ⑥脉细, 或细数。具备①②③④任 2 项, 或任 1 项加④⑤任 1 项, 即可判定。

阳虚证: ①畏寒肢冷, 或腰膝酸冷, 或腰膝冷痛, ②小便清长, 或夜尿频多, 或大便稀, ③男子阳痿, 女子性欲淡漠, ④舌体胖, 舌苔白, ⑤脉沉细。具备①②③任 2 项, 或任 1 项加④⑤任 1 项即可判别。

结热证: ①大便干结, 甚至数日一行, ②多食易饥, 或口干, 或口臭, 或牙龈红肿、疼痛, ③畏热喜凉饮, ④舌质红, 舌苔黄, 或黄干, ⑤脉滑, 或脉滑数。具备①②③任 2 项, 或任 1 项加④⑤1 项, 即可判定。

湿热证:①头晕沉重,或腰腿酸困,或肢体沉重,或脘腹痞闷,或胀满,或恶心食少,②口中黏腻,或口甜,③大便粘滞不爽,或小便黄赤、涩痛,或妇女白带多、味重,④舌质红,舌苔黄腻,⑤脉濡滑,或滑数。具备①②③任2项,或任1项加④⑤1项,即可判定。

郁热证:①头晕目眩,或耳鸣、耳聋,或胸胁、脘腹胀满,或少腹胀满,或乳房胀痛,或善太息,或暖气,或恶心,或妇女月经不调,②心情忧郁、心烦,或多梦、睡眠差,③口苦,或伴咽干,④舌质红,舌苔黄,边多浊沫,⑤脉弦,或弦数。具备①②③任2项,或任1项加④⑤1项,即可判定。

肝阳证:①头晕目眩,或头痛头胀,或耳鸣、耳聋,面红目赤,②性急易怒,③舌质红,舌苔黄,④脉弦,或弦大而长。具备①②2项,加③④1项即可判定。

气滞证:①善太息,或胸胁、脘腹胀满,或少腹胀满,或乳房胀痛,或善太息,或暖气,或恶心食少,或咽中窒闷不舒,或妇女月经不调,②心情忧郁,③舌苔薄白,边多浊沫,④脉弦,或弦细。具备①②2项,或任1项加③④任1项即可判定。

痰湿证:①胸闷,或伴脘腹痞闷,或咽中窒闷,或咳痰不利,或呕恶痰多,②形体肥胖,③头晕头沉,或肢体困重,④舌苔白腻,⑤脉滑,或濡滑。具备①②2项,或任1项加③④⑤任1项即可判定。

血瘀证:①定位刺痛,夜间加重,②肢体麻木,或偏瘫,③肌肤甲错,或口唇紫暗,④舌质紫暗,或有瘀斑,或舌下络脉色紫怒张。具备①②③④任1项即可判定。

痰热证:①胸闷,或伴脘腹痞闷,或咽中窒闷,或咳痰不利,或呕恶痰多,或形体肥胖,或头晕目眩,或头痛头沉,或肢体困重,②心烦失眠,或多梦,或如狂发狂,③舌尖红,舌苔黄腻,④脉滑数。具备①②③④任2项即可判定。

水湿证:①眼睑、足踝、颜面、肢体甚至全身水肿,或伴胸水、腹水,②少尿无尿,③舌苔水滑,④脉沉。具备①项即可判定。

饮停证:①头晕目眩,伴心下痞满,呕吐痰涎,或胸胁满闷、疼痛,咳嗽引痛,或咳逆依息不得平卧,伴尿少、轻度水肿,②舌苔水滑,③脉弦,或沉紧。具备①项即可判定。

湿浊证:①食少纳呆,或伴恶心呕吐,或伴脘腹

痞满,或表情淡漠,或烦躁不安,或皮肤瘙痒,②口中黏腻,口有尿味,③大便不畅,甚或数日不行,伴夜尿频多,或尿少,④舌苔腻。具备①②③④任2项即可判定。

注:糖尿病的中心病位在脾胃肝肾,核心病机是热伤气阴,久病络脉瘀结,则继发多种并发症。证候特点是虚实夹杂,本虚标实。早期可以实证为主,久病必虚,多虚实并见。本虚证常见阴虚、气虚、气阴两虚、阴阳两虚,甚至气血阴阳俱虚;标实证常见胃肠结热证、脾胃湿热证、肝经郁热证、肝阳上亢证以及气滞证、痰湿证、痰热证、血瘀证等,糖尿病肾脏病等并发症,还可表现为水湿证、饮停证、湿浊证等。

参考文献

- [1] KDOQI. KDOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease[J]. Am J Kidney Dis, 2007, 49(Suppl 2): S12-154.
- [2] Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic Kidney Disease: A report from an ADA Consensus Conference [J]. Am J Kidney Dis, 2014, 64: 510-533.
- [3] Kidney Disease: Improving Global outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [EB/OL]. 2013 [2014-09-11]. http://WWW.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf.
- [4] 吕仁和,赵进喜. 糖尿病及其并发症中西医诊治学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社, 2009.
- [5] 国家中医药管理局医政司. 22个专业95个病种中医临床路径[S]. 北京:中国中医药出版社, 2011.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(11): 792-801.
- [7] Mogensen CE. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas[J]. Diabetologia, 1999, 42: 263-285.
- [8] Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21: 556-563.
- [9] Xu Q, Li X, Gao B, et al. Comparative performance of four equations estimating glomerular filtration rate in adult Chinese diabetics[J]. Endocrinol Invest, 2013, 36: 293-297.
- [10] Ma YC, Zuo L, Chen JH, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17: 2937-2944.
- [11] 吕仁和,张法荣,高彦彬. 消渴病(糖尿病)中医分期辨证与疗效评定标准[J]. 中国医药学报, 1993, 8(3): 54-56.

(2016-12-20 收稿 责任编辑:洪志强)