

糖肾宁治疗糖尿病肾病的临床研究

高彦彬* 吕仁和* 王秀琴* 庚及弟* 任可* 王越* 赵进喜* 于秀辰* 陈丁生*

摘要 本文按照 Mogensen 糖尿病肾病分期方案,采用中药糖肾宁口服液对早期肾病及临床肾病进行了治疗观察,并与单纯西药治疗作对照,结果中药糖肾宁治疗组总有效率为 90.0%,西药对照组总有效率为 56.7%。研究结果表明中药糖肾宁在减少蛋白尿,改善肾功能方面具有重要作用。

主题词 糖尿病,肾病/中医药疗法 @ 糖肾宁

糖尿病肾病是糖尿病常见的严重的微血管并发症,也是糖尿病患者过早死亡的重要原因,且目前尚无理想的防治措施,更乏针对性强的治疗药物,本研究观察了中药制剂糖肾宁口服液治疗糖尿病肾病的临床疗效,并取得良好的疗效,现报告如下。

1 临床资料

本组 90 例资料均来自北京中医药大学东直门医院 1993 年 7 月至 1995 年 8 月住院及门诊患者。男性 38 例,女性 52 例。年龄最大者 65 岁,最小者 35 岁,其中 35~40 岁者 4 例,41~50 岁者 33 例,51~60 岁者 46 例,61~65 岁者 7 例。糖尿病病程 5 年以内 23 例,5~10 年 46 例,10~20 年 21 例,20 年以上 6 例。本组中合并高血压者 38 例,合并视网膜病变者 49 例,合并周围神经病变者 34 例,合并植物神经病变者 13 例,合并糖尿病性心脏病者 19 例。

全部病例均系按照 WHO 诊断标准确诊的非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)患者,并符合 Mogensen 糖尿病肾病诊断分期标准^[1,2],其中早期糖尿病肾病 39 例,即 6 个月内至少连续 2 次以上尿微白蛋白排泄率(UAE)在 $20\mu\text{g}\sim 200\mu\text{g}/\text{min}$,并排除其他引起尿蛋白增加的因素;临床糖尿病肾病 51 例,即 24 小时尿蛋白定量超过 0.5g,同样需排除其他引起尿蛋白增加

的因素。

中医辨证参照中国中医药学会糖尿病学会制定的辨证标准,本组病例中医辨证均为肝肾气阴两虚兼瘀证,症见腰膝酸软,倦怠乏力,口干,头晕目眩,或兼视物模糊、双下肢微肿、肢体麻木,舌胖质暗或有瘀斑,脉沉细。

本组 90 例患者随机分为中药治疗组及西药对照组。治疗前两组血糖、血压、糖基化血红蛋白、血肌酐、内生肌酐清除率及年龄、性别、病程、并发症等均无显著性差异。

2 治疗及观察方法

西药对照组(30 例)。治疗措施:糖尿病教育;饮食控制:予优质低蛋白糖尿病饮食,按标准体重计算,总热量 25 卡/kg/日,蛋白质早期肾病 0.8g/kg/日,临床肾病 0.6g/kg/日;合并高血压水肿者适当限钠;控制血糖:糖适平 30~120mg/日;控制血压:开搏通(captopren)25~75mg/日。

中药治疗组(60 例),在西药对照组治疗基础上,加服糖肾宁口服液,每次 20ml,每日 2 次。糖肾宁口服液主要组成:生黄芪、太子参、生地、芡实、金樱子、山萸肉、川芎、丹参、水蛭、泽泻、大黄等。制成浓缩口服液,每 ml 药液含生药 2g。4 周为一疗程,全部病例均 2 个疗程。

观察指标:临床症状分 3 级观察:症状基本消失;症状好转;症状无变化或加重。

24 小时尿蛋白定量采用日本产 MA-4210 型尿液分析仪,试纸法测定;24 小时尿蛋白测定采用放免分析法,试剂盒由中国北京北方免疫试剂研究所提供。空腹血糖,采用葡萄糖氧化酶法;糖基化血红蛋白(HbA_{1c})采用亲和层析微柱法;血脂包括胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)采用酶学法;血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)采用自动生化分析仪测定;血、尿 β_2 -微球蛋白(β_2 -M)

* 北京中医药大学东直门医院,北京东直门内海运仓 5 号(100700)

收稿日期:1995-07-26;修回日期:1996-04-22

测定采用放免分析法;血液流变学检查采用国产 NXE-1 型锥板式粘度计;血小板聚集率、血小板粘附率分别采用比浊法、玻球法测定;血清血栓素 B_2 (TXB₂)、6-酮-前列腺素(6-keto-PGF₁ α)测定采用放免分析法,试剂盒由中国人民解放军总医院生化室提供。以上项目疗前及疗程结束后各测一次。

3 疗效标准及结果分析

3.1 疗效标准:症状基本消失,早期肾病尿蛋白排泄率降至正常,临床肾病 24 小时尿蛋白定量下降 1/2 以上,早期肾病内生肌酐清除率恢复正常,临床肾病内生肌酐清除率较前升高 1/4,血清肌酐较前下降 1/4,血糖、糖基化血红蛋白接近正常或较前下降 1/3 以上者评为显效;症状好转,尿蛋白减少不足显效标准,肾功能改善不足显效标准或稳定,血糖、糖基化血红蛋白有所改善而不足显效标准者评为有效;未达到有效标准者评为无效。

3.2 总疗效比较:表 1 示,中药糖肾宁治疗组 60 例中经 2 个疗程治疗后,显效 25 例,有效 29 例,无效 6 例,总有效率为 90.0%;对照组 30 例中经 2 个疗程治疗后,显效 6 例,有效 11 例,无效 13 例,总有效率为 56.7%。两组疗效比较,无论是早期肾病,还是临床肾病,中药治疗组均明显优于西药对照组(P 均 <0.05)。

表 1 两组总疗效比较

分 组	例 数	显效 例(%)	有效 例(%)	无效 例(%)
治疗组				
早期肾病	26	11(42.3)	13(50.0)	2(7.7)
临床肾病	34	14(41.1)	16(47.1)	4(11.8)
对照组				
早期肾病	13	3(23.1)	5(38.5)	5(38.5)
临床肾病	17	3(17.6)	6(35.3)	8(47.1)

3.3 临床症状比较:治疗组 60 例,疗后症状基本消失 38 例,症状好转 19 例,症状无变化 3 例,症状改善率为 95.0%;对照组 30 例,疗后症状基本消失 7 例,症状好转 11 例,症状无变化 7 例,症状较前加重 5 例,症状改善率为 60.0%。

0%,提示糖肾宁治疗组在改善症状方面明显优于西药对照组($P<0.05$)。

3.4 实验室指标比较:表 2、3 示,中药糖肾宁治疗组不仅可使早期糖尿病肾病尿微量白蛋白显著减少,而且可明显减少临床糖尿病肾病的尿蛋白($P<0.01$);西药对照组也可降低早期肾病的尿白蛋白及临床肾病的尿蛋白($P<0.05$),但治疗组明显优于对照组($P<0.05$)。

本研究表明,NIDDM 早期肾病存在肾小球高滤过,但临床肾病肾小球滤过率已经降低。中药糖肾宁可使早期肾病异常升高的内生肌酐清除率(Ccr)明显下降,可使临床肾病期已降低的 Ccr 明显升高,且使 Scr 明显降低(P 均 <0.05)。提示中药糖肾宁具有明显改善糖尿病肾病肾功能的作用。单纯西药对照组对早期肾病及临床肾病 Ccr、Scr 也有改善,但经统计学处理无显著差异($P>0.05$)。两组比较有显著性差异($P<0.05$),本组临床肾病患者疗前血、尿 β_2 -M 均增高,经服糖肾宁治疗后,血、尿 β_2 -M 均下降($P<0.05$);而西药对照组对血、尿 β_2 -M 影响不明显($P>0.05$)。两组比较有显著性差异($P<0.05$),说明在改善肾小球滤过及肾小管功能方面,糖肾宁组明显优于对照组。

如表 4 所示,两组均可降低糖尿病肾病患者空腹血糖及 HbA_{1c}(P 均 <0.05)但治疗组优于对照组(P 值均 <0.05),提示中西药结合治疗在改善糖代谢方面优于单纯西药组。另外中药糖肾宁治疗组可显著降低血清胆固醇、甘油三酯,升高高密度脂蛋白(P 均 <0.05);西药对照组对血脂影响不明显($P>0.05$)。两组比较中药糖肾宁组在调整脂代谢方面优于对照组(P 均 <0.05)。

本研究也表明糖尿病肾病患者凝血功能亢进,包括血液流变学异常;血小板粘附和聚集功能亢进;前列环素降低,血栓素 B_2 升高。表 4 示,中药糖肾宁可明显降低糖尿病肾病患者全血比粘度、血浆比粘度、血小板粘附率及聚集率、血栓素 B_2 (P 均 <0.05);而西药对照组对上述指标无明显影响(P 均 >0.05)。

表2 两组早期糖尿病肾病治疗前后UAE、Ccr比较

项 目	治疗组(26例)			对照组(13例)		
	疗前均值	疗后均值	均差值±标准误	疗前均值	疗后均值	均差值±标准误
UAE(mg/24h)	126.23	46.78	79.45±16.23**△	124.35	89.37	34.96±14.72*
Ccr(ml/min)	141.18	112.43	28.75±5.31**△	140.41	134.78	5.63±3.42

治疗前后自身比较,*P<0.05 **P<0.01;△与对照组比较P<0.05

表3 两组临床糖尿病肾病治疗前后尿蛋白、肾功能比较

项 目	治疗组(34例)			对照组(17例)		
	疗前均值	疗后均值	均差值±标准误	疗前均值	疗后均值	均差值±标准误
尿蛋白(g/24h)	0.79	0.26	0.53±0.12**△	0.67	0.45	0.22±0.10*
Ccr(ml/min)	78.31	97.42	19.11±5.41**△	81.03	84.12	3.09±3.12
Scr(μmol/L)	138.14	89.93	48.21±15.12*△	137.37	129.13	8.24±9.41
血β ₂ -M(μg/ml)	3.43	2.28	1.15±0.34**△	3.37	2.94	0.43±0.37
尿β ₂ -M(μg/ml)	46.73	23.45	23.28±5.87**△	45.83	42.47	3.36±4.31

治疗前后自身比较,*P<0.05 **P<0.01;△与对照组比较P<0.05

表4 两组治疗前后血糖、血脂、HbA_{1c}比较

项 目	治疗组(60例)			对照组(30例)		
	疗前均值	疗后均值	均差值±标准误	疗前均值	疗后均值	均差值±标准误
空腹血糖(mmol/L)	13.88	7.87	6.01±2.13**△	13.61	10.12	3.49±1.69*
HbA _{1c} (%)	12.27	7.37	4.90±1.37**△	12.16	9.14	3.02±1.47*
TC(mmol/L)	6.38	5.07	1.31±0.61*△	6.41	6.03	0.38±0.46
TG(mmol/L)	2.59	1.47	1.12±0.49*△	2.61	2.56	0.05±0.39
HDL-C(mmol/L)	0.91	1.24	0.33±0.16*△	0.94	0.97	0.03±0.17

治疗前后自身比较,*P<0.05 **P<0.01;△与对照组比较P<0.05

表5 两组治疗前后血流变学、血小板聚集率、血栓素B₂比较

	治疗组(40例)		对照组(20例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
全血粘度(比)	5.98±0.12	4.68±0.17	5.88±0.21	5.45±0.18
血浆粘度(比)	1.96±0.1	1.68±0.11	1.94±0.12	1.91±0.17
血小板粘附率(%)	46.3±13.1	34.6±10.5	45.82±12.8	44.91±13.2
血小板聚集率(%)	57.1±16.1	41.8±12.11	58.2±14.8	57.8±11.2
TXB ₂ (pg/ml)	346.17±101.1	198.12±102.4	342.08±103.7	341.88±101.7
6-酮前列腺素(pg/ml)	42.31±10.3	40.89±11.1	43.08±11.3	41.09±10.8

表中数字为均值±标准差

4 讨论

糖尿病肾病(DN)是指与糖尿病代谢异常

有关的糖尿病性肾小球硬化症,是糖尿病常见的严重的并发症之一,严重影响着患者的预后,据报道糖尿病肾病的发病率约占糖尿病人的35~40%,在IDDM中约50%患者最终死于肾功能衰竭,在NIDDM中DN也是三大主要死亡原因之一,但由于DN的病因及发病机理尚未完全阐明,故至今对本病的治疗仅停留在控制血糖、控制血压及优质低蛋白饮食等一般治疗措施上,尚乏理想的防治措施,更乏针对性强的有效药物。因此,近年国内外学者更加重视DN的早期诊断与治疗,并期望找到有效的药物或措施延缓或阻止DN肾功能损害的进展。

我院通过大量DN病例资料的总结分析^[3,4],认为本病的病机特点是:病变初期,阴虚

为本,涉及肝肾,以肝肾气阴两虚、络脉瘀阻为主;病变中期,阴损耗气损阳,伤及脾肾,以脾肾气阳两虚、络脉瘀阻为主;病变晚期气血阴阳俱虚,脏腑功能受损,浊毒内停,水湿潴留,变证蜂起。治疗上采用分期辨证论治为主,取得较好的疗效。近年在分期辨治的同时,我们更加重视对早期DN的治疗,针对早期DN肝肾气阴两虚、络脉瘀阻的病机特点,我们研制了具有滋补肝肾、益气养阴、活血通脉的糖肾宁口服液,经本组病例临床观察表明:中药糖肾宁治疗组在改善DN患者临床症状,降低血糖、糖基化血红蛋白、血肌酐,减少尿蛋白、尿白蛋白,调节内生肌酐清除率,降低血尿 β_2 -微球蛋白,调节脂质代谢等多个方面优于单纯西药对照组,无论是早期糖尿病肾病,还是临床糖尿病肾病,糖肾宁治疗组疗效均优于对照组。提示中药糖肾宁在改善糖脂代谢、减少蛋白尿、保护肾功能方面具有较好的作用。

探讨糖肾宁治疗糖尿病肾病的作用机理,可能以下几个方面:其一,改善糖代谢:临床与实验研究证明,代谢紊乱慢性高血糖是引起糖尿病微血管病变的主要原因,高血糖可通过蛋白过多非酶糖化及肾小球的高滤过两个病理途径引起糖尿病肾脏结构及功能的改变,通过严格控制血糖可使早期DN肾小球高滤过恢复,可使尿白蛋白排泄量减少。最近公布的美国DCCT10年前瞻性研究令人信服地显示,严格控制血糖可明显减少或延缓糖尿病慢性并发症的发生发展。DCCT方案中虽未涉及NIDDM,但两型患者肾、眼、神经等慢性并发症的发生及主要病理生理异常是类似的,为此没有理由怀疑良好的血糖控制对NIDDM患者慢性并发症的影响。本研究也表明:糖肾宁治疗组在降低血糖、糖基化血红蛋白,改善糖代谢方面优于对照组,在缓解早期DN肾小球高滤过及减少尿白蛋白方面也优于对照组,提示良好的改善糖代谢可缓解NIDDM高滤过,减少NIDDM患者UAE。应当指出糖肾宁治疗组的降低血糖作用是糖肾宁与糖适平共同作用的结果,单从临床资料难以确切说明糖肾宁的降糖作用,

但最近我们的实验研究已证实糖肾宁能显著降低链脲佐菌素糖尿病小鼠的血糖。故我们认为降低血糖,进而减轻蛋白非酶糖化可能是糖肾宁治疗DN的作用机理之一。其二,减轻早期肾病的高滤过:在DN发生机制中,除糖代谢异常因素外,肾血流动力学异常、肾小球高滤过是一个重要的因素,已有研究证实在实验性糖尿病动物及NIDDM患者的早期均存在肾小球滤过率增高、肾脏体积增大和UAE增加,肾小球的高滤过是NIDDM患者早期肾功能改变的一种标志。本研究也证明早期DN肾小球滤过率增高,而中药糖肾宁可使早期DN增高的Ccr降低,提示糖肾宁对早期DN肾小球的高滤过有明显的缓解作用,糖肾宁可能通过缓解早期DN高滤过,从而减轻肾脏负担,延缓了DN肾功能减退的自然进程。其三,改善DN血液高凝状态:研究表明糖尿病人尤其是合并微血管病变的患者凝血功能亢进,表现为VWF因子合成释放增多;前列环素(PGI₂)及代谢产物6-酮前列腺素降低,血栓素A₂(TXA₂)及代谢产物TXB₂增高;血小板粘附聚集增强;血粘度增高、纤维蛋白溶解活力降低;血流瘀滞,微血栓形成,从而加重了糖尿病肾脏病理损害。本研究表明中药糖肾宁可明显降低患者全血比粘度及血浆比粘度,抑制血小板的粘附聚集,降低TXB₂。提示糖肾宁可能通过改善血流变异常,抑制血小板的粘附聚集,调节TXA₂-PGI₂失衡,改善DN肾内微循环,从而改善肾小球滤过功能,降低尿蛋白和延缓DN肾功能减退的自然进程。

5 参考文献

- 1 Mogensen CE, et al. The stages in diabetes renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983;32(suppl 2): 64.
- 2 Mogensen CE. Early glomerular hyperfiltration in insulin dependent diabetes and late nephropathy. *Scand J Clin Invest* 1986;46: 201.
- 3 吕仁和,等. 糖尿病肾病研究述评. *北京中医药大学学报* 1994;(2): 1.
- 4 高彦彬,等. 中医药辨治糖尿病肾病100例临床分析. *中医杂志* 1991;(7): 31.