

止消温肾宁颗粒剂治疗糖尿病肾病肾功能不全代偿期 31 例临床观察

赵进喜¹ 牟 新² 王世东¹ 宋美铃² 黄学民³ 于秀辰¹ 肖永华¹ 李 靖¹
宋 冰¹ 冯兴忠⁴ 徐丽梅⁵ 杨 君⁶ 姜 森² 指导:吕仁和¹

摘要 目的:探讨中医药治疗糖尿病肾病的临床疗效。方法:将 62 例中医辨证为阳虚型的糖尿病肾病肾功能不全代偿期患者随机分为两组,各 31 例。对照组在基础治疗的同时加用氯沙坦,治疗组在基础治疗的同时加用中药颗粒剂止消温肾宁,3 个月后观察两组的疗效,包括中医症状、肾功能等指标。结果:治疗组总有效率为 74.19%,与对照组 70.97% 相比差异无显著性($P > 0.05$),但治疗组在改善症状、肾功能等方面优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论:中医药治疗糖尿病肾病具有独特的优势,可明显提高该病的临床疗效。

主题词 糖尿病肾病/中医药疗法 肾功能衰竭/中医药疗法 @ 止消温肾宁颗粒剂

Clinical Observation on 31 Cases of Diabetic Nephropathy with Renal Insufficiency at Compensatory Phase Treated with Zhixiao Wenshenning Granule

Zhao Jinxi¹, Mou Xin², Wang Shidong¹, et al.

(1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of TCM, Beijing 100700; 2. Doctor's Degree Student of 2003 Class, Beijing University of TCM)

Objective: To explore clinical therapeutic effect of TCM on diabetic nephropathy (DN). **Methods:** 62 cases of diabetic nephropathy with renal insufficiency of Yang deficiency type at compensatory phase were randomly divided into two groups. The control group were treated by basic treatment plus Losartan and the treatment group were treated by the basic treatment plus Zhixiao Wenshenning Granule. Three months later, their therapeutic effects, including TCM symptoms and renal function and other indexes, were observed. **Results:** The total effective rate was 74.19% in the treatment group and 70.97% in the control group with no significant difference between the two groups ($P > 0.05$), but the treatment group was superior to the control group in improvement of symptoms and renal function ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion:** TCM can obviously increase clinical therapeutic effect on diabetic nephropathy.

Key Words Diabetic nephropathy/TCM therapy; Renal failure/TCM therapy; @ Zhixiao Wenshenning Granule

糖尿病肾病(DN)是糖尿病主要的微血管病变之一,是 1 型糖尿病的主要死亡原因;而在 2 型糖尿病中,其严重性仅次于冠状动脉和脑血管动脉硬化病变。因此,研究有效防治糖尿病肾病的方案,特别是寻求包括中医药在内的延缓糖尿病肾病肾功能不全进展的有效措施,具有重要意义。本研究在常规西医治疗的基础上,加用止消温肾宁颗粒剂治疗糖尿病肾病肾功能不全代偿期中医辨证为阳虚型患者 31 例,取得较好的疗效,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料:62 例来自 2002 年 12 月~2004 年 4

基金项目:“十五”国家科技攻关项目(2001BA701A13C)

1 北京中医药大学东直门医院内分泌科,北京市东城区海运仓 5 号(100700)

2 北京中医药大学 2003 级博士研究生

3 北京大学第一医院

4 北京世纪坛医院

5 中国人民解放军空军总医院

6 中国人民解放军海军总医院

收稿日期:2004-06-14;修回日期:2005-03-16

月北京中医药大学东直门医院门诊和住院的糖尿病肾病中医辨证为阳虚型患者,采用随机数字法分为治疗组和对照组。其中治疗组 31 例,男 17 例,女 14 例;年龄 45~69 岁,平均 58.5 岁;糖尿病病程 1.5~18 年,平均 7.6 年。对照组 31 例,男 16 例,女 15 例;年龄 43~70 岁,平均 57.8 岁;糖尿病病程 1.6~17 年,平均 7.8 年。两组临床资料经统计学处理差异无显著性($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断及纳入标准:参照国际公认的丹麦学者 Mogensen 的糖尿病肾病诊断分期方法^[1]。选取明确诊断的临床糖尿病肾病(相当于 Mogensen 分期的 IV 期)患者,性别不限,年龄 18~75 岁。血清肌酐(SCr)3 个月内持续稳定在 133~176.8 $\mu\text{mol/L}$,内生肌酐清除率(CCr)稳定在 30~70 ml/min 者;血压经降压治疗舒张压稳定在 90 mmHg 以下者;中医辨证属阳虚,有络脉瘀结、浊毒内停等病机者。

1.3 中医辨证标准:参照 1992 年中华中医药学会糖尿病专业委员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》和1987年中华中医药学会内科肾病专业委员会慢性肾衰中医辨证分型诊断专题讨论会通过的标准。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:对照组给予基础治疗。营养治疗包括低蛋白、低磷饮食,适当补充热量和氨基酸;强化降糖治疗(要求患者餐前血糖控制在3.9~6.7mmol/L,餐后血糖控制在7.2~10.0mmol/L和糖化血红蛋白控制在7.0%以下水平);对症治疗包括降血压给予氯沙坦(默沙东制药有限公司制造,每片50mg,批号:02077),每次1片,每日1次,并纠正酸中毒和电解质紊乱。治疗组在基础治疗的基础上加用中药止消温肾宁颗粒剂(黄芪、淫羊藿、鬼箭羽、大黄等,江苏天江制药有限公司生产,每袋6g,批号0200370),每次1袋,每日2次。3个月为1个疗程。在观察期间,所有病例除以上治疗外,不得使用其他改善肾功能的中西药物。

2.2 观察指标:临床症状包括中医症状、舌象、脉象积分。搜集阳虚型糖尿病肾病患者的主要临床症状,包括畏寒肢冷、腰膝怕冷、面足浮肿、夜尿频多、舌胖苔白、脉沉细缓等6项,在本虚的基础上伴有血瘀、痰湿、湿浊等标实证者则相应计分,没有此项症状计0分,轻度计2分,中度计4分,重度计6分。采用积分法反映治疗前后的症状改善情况。实验室指标则包括餐前、餐后血糖,糖化血红蛋白,血红蛋白,24小时尿蛋白定量,SCr、尿素氮(BUN)、CCr(ml/min)=(140-年龄)×体重(kg)/72×SCr(mg/dl)(女性按计算结果乘以0.85)。安全性指标包括血、尿、大便常规加隐血检查;肝功能检查;心电图检查;B超(肝、胆、脾、胰)。

2.3 统计学方法:计数资料用 χ^2 检验,计量资料用 t 检验,等级资料用Ridit分析,用SPSS 11.0统计分析系统进行计算, $P<0.05$ 为有统计学意义。

3 治疗结果

3.1 疗效评定标准:参照中华人民共和国卫生部制定发布的《中药新药临床研究指导原则》中“慢性肾衰疗效评定标准”^[2]。

综合疗效评定标准:(1)显效:①临床症状积分减

少 $\geq 60\%$;②CCr增加 $\geq 20\%$;③SCr降低 $\geq 20\%$ 。以上①项必备,其他具备一项,即可判定。(2)有效:①临床症状积分减少 $\geq 30\%$;②CCr增加 $\geq 10\%$;③SCr降低 $\geq 10\%$;④短疗程期满,SCr的对数和倒数,用直线回归方程分析,其斜率有明显意义。以上①项必备,其他具备一项,即可判定。(3)稳定:①临床症状有所改善,积分减少 $< 30\%$;②CCr无降低,或增加 $< 10\%$;③SCr无增加,或降低 $< 10\%$ 。以上①项必备,其他具备一项,即可判定。(4)无效:①临床症状无改善,或加重;②CCr降低;③SCr增加。以上①项必备,其他具备一项,即可判定。

中医证候疗效判定标准:(1)显效:短疗程期满,症状积分较治疗前下降 $\geq 60\%$ 。(2)有效:短疗程期满,症状积分较治疗前下降 $\geq 30\%$ 。(3)短疗程期满,症状积分较治疗前下降 $< 30\%$ 。

3.2 两组临床疗效比较:治疗组31例,显效9例(29.03%),有效10例(32.26%),稳定4例(10.81%),无效8例(25.81%),总有效率为74.91%;对照组31例,显效8例(25.81%),有效11例(35.48%),稳定3例(9.70%),无效9例(29.03%),总有效率为70.97%。两组总有效率比较,差异有显著性($P<0.01$)。

3.3 两组治疗前后中医证候积分比较:表1示,两组治疗后中医症状均有改善($P<0.01$),但治疗组改善更为显著($P<0.01$)。

3.4 两组治疗前后肾功能变化情况比较:表2示,24

表1 两组治疗前后中医证候积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	差值
治疗组	31	40.94±15.48	23.31±10.36*	17.62±12.51 Δ
对照组	31	39.39±18.31	26.10±13.28*	13.29±12.66

与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组比较, $\Delta P<0.01$

表2 两组治疗前后24小时尿蛋白定量比较(g/24h, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	差值
治疗组	31	1.73±1.85	1.26±1.35*	0.47±1.37
对照组	31	1.70±1.65	1.45±1.31	0.25±1.21

与本组治疗前比较,* $P<0.05$

表3 两组治疗前后肾功能检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	SCr(μ mol/L)	BUN(mmol/L)	CCr(ml/min)
治疗组	治疗前	31	170.58±63.87	12.28±7.07	41.04±13.80
	治疗后	31	148.69±51.44** Δ	11.23±5.76*	43.73±16.16*
	差值	31	21.89±46.83	1.05±5.65	2.69±10.83
对照组	治疗前	31	158.74±57.09	11.25±6.43	42.22±15.20
	治疗后	31	151.53±46.09*	10.25±4.81*	41.81±14.12
	差值	31	7.21±25.40	1.00±3.53	0.41±9.72

与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.01$

小时尿蛋白定量治疗组治疗前后差异有显著性($P < 0.05$),但是两组间比较差异无显著性($P > 0.05$)。表 3 示,治疗组 SCr 治疗前后差异有显著性($P < 0.01$),对照组治疗前后差异也有显著性($P < 0.05$),但治疗组疗效明显优于对照组($P < 0.01$);BUN 治疗组和对照组治疗前后差异均有显著性($P < 0.05$),但是两组间比较差异无显著性($P > 0.05$);CCr 治疗组治疗前后差异有显著性($P < 0.05$),对照组治疗前后差异无显著性($P > 0.05$),且治疗组疗效优于对照组($P < 0.05$)。

4 讨论

糖尿病属中医“消渴病”范畴,糖尿病肾病则为消渴病继发病证,东汉张仲景《金匱要略》中就有糖尿病肾病证治相关论述,其后历代医家多有论及,可以说在其辨证和治疗方面积累了丰富的丰富经验。古人多从肾虚立论,而现代医家普遍重视其血瘀病机。现代常用补肾活血法,益气养阴、活血化瘀法,益气活血、健脾除湿法等治疗糖尿病肾病,在改善症状、减少尿蛋白、保护肾功能等方面,皆有一定疗效。

吕仁和教授曾对糖尿病肾病各期进行临床证候学研究,探讨糖尿病肾病的病机演变规律,结果发现糖尿病肾病乃消渴病治不得法,日久伤阴耗气、阴损及阳,致气阴两虚、阴阳两虚,久病入络,痰浊、邪热、血瘀、气郁互相胶结,形成“微型症瘕”,使肾体受损、肾用失司所致。吕仁和教授认为,起始之“症瘕”很微小,从分子水平始,到细胞水平,直到肾小球结节性硬化等,是一个渐进的过程^[3]。进入临床糖尿病肾病阶段,常见气阴两虚证、阳虚证,也可见阴阳俱虚证,由于肾元受伤,气化不行,浊毒内生,浊毒可更伤肾元,耗伤气血,阻滞气机升降出入,最终可表现为尿毒症“关格”危候。治当在分期基础上进行辨证论治。临床糖尿病肾病阶段,治疗当在重视益气养阴或滋阴助阳的基础上,重视化瘀散结、化浊解毒,以保护肾功能为要务。基于此,吕仁和教授提出了糖尿病及其并发症防治“二五八方案”,研制出了止消温肾宁等适合糖尿病肾病不同阶段的中药系列方,取得了良好疗效。既往动物在体实验和细胞培养

实验研究显示,该方对早期和临床糖尿病肾病有显著减少尿蛋白、保护肾功能作用,可减轻糖尿病肾病大鼠模型肾脏病理改变,减轻肾小球细胞外基质增生,降低肾小球硬化率,抑制肾小球系膜基质增生和基底膜增厚,减轻糖尿病非酶糖基化和肾小球高滤过。中药药物血清可抑制高糖培养系膜细胞增殖及分泌白细胞介素 1(IL-1)、白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、纤维粘连蛋白(FN)、层粘连蛋白(LN),并可明显抑制高糖培养系膜细胞 TGF- β mRNA 的过度表达,初步显示出了中医药治疗糖尿病肾病的优势。

现代医学方面,糖尿病肾病的治疗主要采取降低蛋白质摄入、降糖、降压等对症措施。由于缺少更有效的延缓糖尿病肾病病程进展的药物,糖尿病肾病一旦发生,病情就将持续进展,直至发生终末期尿毒症。因此,糖尿病肾病的防治研究,是国内外医学研究的热点和难点。2001 年 5 月 19 日,美国高血压学会的 RENAAL 研究结果显示,血管紧张素 II 型受体拮抗剂(ATRIA)氯沙坦,可将 2 型糖尿病肾病终末期肾病或透析的危险性降低 28%,显示出该药治疗糖尿病肾病肾功能不全有一定的疗效。综上所述,DN 的防治措施概括起来包括以下几个方面:严格控制高血糖;控制高血压;调脂治疗,纠正代谢紊乱;减少蛋白尿,保护肾功能和积极治疗并发症^[3]。

现代药理研究认为,方中黄芪具有明显的利尿作用,能消除试验性蛋白尿,并有降血脂的作用;淫羊藿具有增强内分泌系统功能,促进蛋白质合成,调节细胞代谢的功能;鬼箭羽具有活血化瘀,保护肾功能等作用;大黄能清除自由基,排出体内蓄积的毒素,保护肾功能。止消温肾宁颗粒剂治疗糖尿病肾病肾功能不全代偿期疗效确切,值得临床推广应用。

参考文献

- 1 Mogensen CE. Early Diabetic Renal Involvement and Nephropathy. In: Alberti KGMM, Krall LP. The Diabetes Annual. Vol 3. Amsterdam: Elsevier Science publishers, 1987:306.
- 2 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则. 北京:中国医药科技出版社, 2002:163~168.
- 3 吕仁和主编. 糖尿病及其并发症中西医结合诊治学. 北京:人民卫生出版社, 1997:329.
- 5 袁伯俊. 新药评价基础与实践. 北京:人民军医出版社, 1998:165.
- 6 吕广振. 中药学. 济南:山东科学技术出版社, 2003:46.
- 7 郑长青, 李宇权, 赵素云. 利胆排石汤的单味药对健康人胆囊运动功能的影响. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(3):159.
- 8 张慎斌. 10 种中药对胆囊运动影响的 B 超观察. 中医杂志, 1988, 29(4):39.
- 9 张廷模. 中药学. 北京:中国中医药出版社, 2000:176, 312.
- 10 熊曼琪, 张横柳, 朱章志, 等. 黄皮叶、小叶山绿豆、广木香降血糖作用的实验研究. 广州中医学院学报, 1994, 11(1):41~45.

(上接第 674 页)

- 2 朱文锋, 何清湖. 现代中医临床诊断学. 北京:人民卫生出版社, 2003:415.
- 3 Dodds WJ, Groh WJ, Darweesh RM, et al. Sonographic measurement of gallbladder volume. AJR Am J Roentgenol, 1985, 145(5):1009~1011.
- 4 王智峰, 吴晶新, 苗小平. 实时超声对胆囊排空的研究. 中华内科杂志, 1995, 34(6):385~387.