

# 加味四物汤治疗2型糖尿病合并无症状性 高尿酸血症38例临床观察

呼永河 郭从容 李 静 王 斌 吴深涛

(天津中医药大学第一附属医院内分泌科,天津市南开区鞍山西道314号,300193)

**[摘要]** **目的** 观察中药方剂加味四物汤治疗糖尿病无症状性高尿酸血症患者的疗效。**方法** 符合糖尿病及无症状性高尿酸血症诊断标准的患者76例,随机分为对照组38例,治疗组38例,对照组予科素亚50mg,每天1次;治疗组予加味四物汤,每天1次。疗程3个月。观察治疗前后血糖、胰岛素、血压、血胆固醇、甘油三酯、体重指数、血尿酸(SUA)及血肌酐,尿尿酸(UUA)及尿肌酐、尿pH值,尿微量白蛋白(U-mAlb),计算尿酸清除率、肌酐清除率、尿酸清除分数等。**结果** 治疗组总有效率为81.58%,与对照组(60.53%)比较差异有显著性意义( $P < 0.01$ );治疗组SUA、尿pH值、UUA、24小时尿量等优于对照组( $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$ );对照组U-mAlb、舒张压性优于治疗组( $P < 0.05$ )。**结论** 加味四物汤对糖尿病无症状性高尿酸血症有显著疗效。

**[关键词]** 糖尿病;无症状性高尿酸血症;加味四物汤

Supplemented Siwu Decoction for Type 2 Diabetes with Asymptomatic Hyperuricemia: A Clinical Observation of 38 cases

HU Yong-he, GUO Cong-rong, LI Jing, et al.

(First Affiliated Hospital of Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin 300193)

**ABSTRACT** **Objective** To study the therapeutic effect of Supplemented Siwu Decoction for type 2 diabetes with asymptomatic hyperuricemia. **Methods** Totally 76 patients according to the diagnostic code of diabetes and asymptomatic hyperuricemia were randomly and equally divided into two groups. Cozaar and Supplemented Siwu Decoction were given once a day to control and treatment groups respectively for 3 months. Fasting plasma glucose, insulin, blood pressure, cholesterol, triglyceride, body mass index, serum uric acid (SUA), serum creatinine, urine uric acid (UUA), urine creatinine, urine pH value and urine microamount albumin (U-mAlb) were observed before and after treatment. Clearance of uric acid, clearance of creatinine and fraction of uric acid clearance were calculated as well. **Results** The total effective rates of treatment and control groups were 81.58% and 60.53% respectively, resulting in significant difference ( $P < 0.01$ ). Treatment group had better effect on SUA, urine pH value, UUA and 24-hour urine volume than control group ( $P < 0.01$  or  $P < 0.05$ ). Control group had better effect on U-mAlb and diastolic blood pressure than treatment group ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion** Supplemented Siwu Decoction has obvious effect for diabetes with asymptomatic hyperuricemia.

**Key Words** Diabetes; Asymptomatic hyperuricemia; Supplemented Siwu Decoction

流行病学研究发现,2002年上海市调查的2型糖尿病患者432例中合并高尿酸血症者占25.2%<sup>[1]</sup>。高尿酸血症除了引起痛风、肾结石与肾病外,还使糖尿病患者大血管并发症及心脑血管终点事件发生率显著增高。无症状性高尿酸血症患者日益增多,但目前临床上对于此症处理尚缺乏统一认识,存在诸多问题。本研究使用中药加味四物汤治疗2型糖尿病合并无症状性高尿酸血症38例,取得较好的疗效,现报道如下。

## 1 临床资料

### 1.1 一般资料

76例均为2003年10月~2005年8月天津中医药大学第一附属医院门诊及住院的2型糖尿病患者,采用随机数字法分为治疗组和对照组。其中治疗组38例,男31例,女7例;年龄34~60岁,平均50.8岁;病程2~23年,平均11.3年;合并高血压20例,冠心病14

例,高脂血症17例,其他脑血管疾病14例。对照组38例,男33例,女5例;年龄33~63岁,平均53.7岁;病程3~21年,平均11.6年;合并高血压25例,冠心病21例,高脂血症16例,其他脑血管疾病17例。两组临床资料经统计学处理差异无显著性意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 诊断及纳入标准

糖尿病诊断标准参照WHO 1997年糖尿病诊断标准<sup>[2]</sup>。高尿酸血症诊断标准:血尿酸(SUA)男性高于420 μmol/L,女性高于360 μmol/L即可诊断为高尿酸血症。无症状性高尿酸血症是指SUA升高,但无明显关节和其他器官损害的表现。纳入标准:(1)年龄18~65岁。(2)原发性高尿酸血症。(3)常规肝、肾功能检查正常。(4)无痛风家族遗传史。

### 1.3 病例排除标准

(1)急性心功能不全、脑血管病、肝病、恶性肿瘤及

血液系统疾病等患者。(2)慢性肾功能不全。(3)糖尿病急性并发症患者。(4)服用噻嗪类利尿剂、秋水仙碱、苯溴马龙、别嘌呤醇、阿司匹林、类固醇激素、碳酸氢钠等药物者。(5)有甲亢、皮质醇增多症等内分泌系统疾病者。(6)有精神疾患,药物或其他物品滥用者。

1.4 中医辨证标准

参照《中药新药临床研究指导原则》中消渴病之气阴两虚证和血虚证的辨证诊断参考标准<sup>[3]</sup>。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法

检测期间患者免嘌呤饮食(本院营养科指定饮食计划);均接受胰岛素强化降糖治疗(空腹血糖控制在4.4~6.7mmol/L,餐后2小时血糖控制在7.5~10.0mmol/L,糖化血红蛋白控制在7.0%以下)。本研究采用非盲法随机对照试验。对照组予科素亚(默沙东制药有限公司制造,每片50mg,批号:S1220),每次1片,每日1次。治疗组口服中药加味四物汤(组成:当归12g,熟地黄15g,白芍10g,川芎12g,陈皮10g,白茯苓10g,人参6g,黄柏10g,桃仁6g,知母4g,草薢10g,川牛膝10g,威灵仙10g,每日1剂,水煎取汁300ml,本院制剂室制作,每袋150ml),每次1袋,每日2次。两组皆治疗1个月后统计疗效。

2.2 观察指标

治疗前后各抽取静脉血1次,并收集24小时尿液,检测下列指标。实验室指标包括:(1)SUA、血肌酐(SCr)和24小时尿尿酸(UUA)、尿肌酐(Ucr),计算尿酸清除率(Cua)、肌酐清除率(Ccr)和尿酸清除分数(FRUAC)。FRUAC(%)=尿酸清除率/内生肌酐清除率×100%,正常值为5%~10%。Ccr(ml/分钟)=(140-年龄)×体重(kg)/72×SCr(mg/dl)(女性计算结果乘以0.85)。Cua(ml/分钟)=UUA×SCr/Ucr×SUA。(2)体重指标(BMI)、血糖(FPG)、舒张压(DBP)、收缩压(SBP)、甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、血胰岛素(FINS)、尿微量白蛋白(U-mAlb)。安全性指标包括血、尿、大便常规;肝功能;肾脏超声。

2.3 检测方法

胰岛素测定采用美国雅培公司生产的AXSYM

(微粒子发光),药盒由原厂提供;其余指标检测仪器使用日立7600自动生化分析仪,药盒分别由上海复星长征医学科学有限公司和北京利德曼生化技术有限公司提供。

2.4 统计学方法

用SPSS 11.0统计分析系统进行计算,所得数据计数资料用 $\chi^2$ 检验,计量资料用 $t$ 检验。 $P<0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 疗效标准<sup>[4]</sup>

显效:治疗后SUA即明显下降(男性<350 $\mu$ mol/L,女性<300 $\mu$ mol/L);有效:治疗后SUA降至正常,男性 $\geq$ 350 $\mu$ mol/L,女性 $\geq$ 300 $\mu$ mol/L;无效:治后SUA值无下降或有下降,但男性 $\geq$ 430 $\mu$ mol/L,女性 $\geq$ 370 $\mu$ mol/L。显效与有效合计为总有效,据此计算总有效率。

3.2 两组临床疗效比较

治疗组38例,显效14例(36.84%),有效17例(44.74%),无效7例(18.42%),总有效率为81.58%;对照组38例,显效9例(23.69%),有效14例(36.84%),无效15例(39.47%),总有效率为60.53%。两组总有效率比较差异有显著性意义( $P<0.01$ )。

3.3 两组治疗前后尿pH值、SUA、SCr、UUA/Ucr、Cua、Ccr、FRUAC和U-mAlb的比较

表1示,SUA和UUA两组治疗前后差异均有显著性意义( $P<0.01$ 或 $P<0.05$ ),两组间比较差异有显著性意义( $P<0.01$ 或 $P<0.05$ );UUA/Ucr治疗组治疗前后比较差异有显著性意义( $P<0.05$ );UUA/Ucr和FRUAC两组治疗前后及组间比较差异无显著性意义( $P>0.05$ )。

表2示,尿pH值治疗组治疗前后差异有显著性意义( $P<0.01$ ),与对照组比较差异有显著性意义( $P<0.01$ );24小时尿量治疗组治疗前后差异有显著性意义( $P<0.05$ ),与对照组比较差异有显著性意义( $P<0.01$ );U-mAlb对照组治疗前后差异有显著性意义( $P<0.05$ ),与治疗组比较差异有显著性意义( $P<$

表1 两组患者治疗前后SUA、Cua、UUA、FRUAC、UUA/Ucr比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别  | 时间  | 例数 | SUA( $\mu$ mol/L)                       | UUA(mmol/24h)                | UUA/Ucr         | Cua(ml/min)      | FRUAC(%)        |
|-----|-----|----|-----------------------------------------|------------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| 治疗组 | 治疗前 | 38 | 476.2 $\pm$ 22.7                        | 3.36 $\pm$ 2.04              | 0.43 $\pm$ 0.11 | 4.28 $\pm$ 2.15  | 9.04 $\pm$ 4.81 |
|     | 治疗后 | 38 | 289.4 $\pm$ 12.6** $\triangle\triangle$ | 4.14 $\pm$ 2.57* $\triangle$ | 0.44 $\pm$ 0.07 | 5.09 $\pm$ 3.64* | 8.74 $\pm$ 3.15 |
| 对照组 | 治疗前 | 38 | 484.8 $\pm$ 27.3                        | 3.47 $\pm$ 2.19              | 0.45 $\pm$ 0.06 | 4.41 $\pm$ 3.12  | 8.83 $\pm$ 3.93 |
|     | 治疗后 | 38 | 372.9 $\pm$ 16.5                        | 3.86 $\pm$ 2.43              | 0.44 $\pm$ 0.09 | 4.74 $\pm$ 3.53  | 8.62 $\pm$ 3.46 |

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

表2 两组治疗前后 SCr、U-mAlb、尿 pH 值、Ccr 和24h 尿量比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 时间  | 例数 | SCr( $\mu$ mol/L) | U-mAlb( mg/L)            | 尿 pH 值                          | Ccr( ml/min)    | 24h 尿量( L)       |
|-----|-----|----|-------------------|--------------------------|---------------------------------|-----------------|------------------|
| 治疗组 | 治疗前 | 38 | 69.40 $\pm$ 9.08  | 9.53 $\pm$ 3.44          | 5.21 $\pm$ 0.27                 | 4.28 $\pm$ 2.15 | 1.47 $\pm$ 0.81  |
|     | 治疗后 | 38 | 64.50 $\pm$ 10.17 | 9.47 $\pm$ 3.29 $\Delta$ | 6.23 $\pm$ 0.34* $\Delta\Delta$ | 4.89 $\pm$ 3.64 | 1.94 $\pm$ 0.85* |
| 对照组 | 治疗前 | 38 | 67.70 $\pm$ 11.04 | 9.60 $\pm$ 3.35          | 5.26 $\pm$ 0.31                 | 4.41 $\pm$ 3.12 | 1.52 $\pm$ 0.76  |
|     | 治疗后 | 38 | 65.60 $\pm$ 9.52  | 9.12 $\pm$ 3.46*         | 5.60 $\pm$ 0.26*                | 4.74 $\pm$ 3.53 | 1.67 $\pm$ 0.64  |

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

0.05);SCr 和 Ccr 两组治疗前后及组间比较差异均无显著性意义( $P>0.05$ )。

3.4 其余指标比较

治疗组治疗前 DBP ( kPa,  $\bar{x} \pm s$ ) 为( 12.59  $\pm$  2.46), 治疗后为( 12.28 $\pm$ 2.62);对照组分别为( 12.45  $\pm$  2.17) 及( 9.99 $\pm$ 2.54), 治疗组治疗前后比较差异无显著性意义( $P>0.05$ ), 对照组治疗前后比较差异有显著性意义( $P<0.05$ ), 两组治疗后比较差异有显著性意义( $P<0.01$ )。在 TG、BMI、FPG、FINS、TC 和收缩压方面, 两组治疗前后及组间比较差异无显著性意义( $P>0.05$ )。

3.5 副作用

在治疗期间两组患者均未出现肝肾功能及血常规的异常, 未发生任何毒副作用。

4 讨论

痛风一词早在《格致余论》和《张氏医通》中就有记载, 但与现代医学的痛风病非属一病。中医学中并无高尿酸血症病名, 由于患者常以肢体重着就诊, 中医将其归属“痹证”范畴, 其中又包括了“消渴”、“痛风”、“眩晕”、“历节”等的临床证候;且多为肥腴之人, 有嗜食豪饮之弊, 与高尿酸血症中的无症状期极为相似。多数人将其辨证分为两端, 实者多为湿热痰浊内蕴, 或血瘀夹湿;虚者多为气虚、脾肾或肝肾不足。治法多集中于补肾健脾利湿、清热利湿、泄浊排毒、活血通络等。朱震亨曰:“大率因血虚受热, 其血已自沸腾, 或加之涉水履冰, 热血得寒, 污浊凝滞, 不得运行。”张三锡曰:“痛风, 即《内经》痛痹, 上古多外感, 古云三气合而为痹。今人多内伤, 气血亏损, 湿痰阴火流滞经络, 或在四肢, 或客腰背。”我们认为, 消渴之人燥热在先, 耗气伤津, 致使阴血受损, 血虚之时, 有风夹湿痰流注经络相凑, 痹随虚而生, 如风一样止无定处。治以补血滋阴, 行气疏风流湿, 兼以开郁通结, 正如《医学入门》曰:“痹初起……只以行湿流气药主之。”药物选用朱震亨之加味四物汤加减, 方中用四物补养阴血, 人参补气而生阴血, 陈皮、茯苓除湿祛痰于行水之中;萆薢能祛风湿, 祛浊分清, 活利血气, 更宜于痹闭不通之疾也;威灵仙专攻痰祛湿于十二经络, 取其风胜湿之意, 用于补气补血之中;桃

仁、牛膝皆善走十二经络而通血逐痰, 逐旧而不伤新;知母、黄柏可泻无根之肾火, 以滋化源之阴。诸药养新血导滞血, 寓通于补, 以达降阳升阴之功。现代药理证明威灵仙能增加尿酸排泄, 降低血尿酸, 有明显的镇痛作用;当归可抑制尿酸合成;萆薢、桃仁、茯苓等也可增加尿酸的排泄;牛膝具有蛋白同化作用, 所含昆虫变态甾体激素具有强的蛋白质合成促进增强现象, 牛膝能减少脂质吸收, 阻止类脂质在血清滞留或渗透到动脉内膜, 从而改变了脂质及嘌呤的代谢, 最终达到降脂、降血尿酸、消除尿蛋白的目的<sup>[5]</sup>。

血管紧张素 II 受体拮抗剂氯沙坦是具有降尿酸作用的降压药, 适用于既有高血压, 又有高尿酸血症的患者, 能减少肾小管对尿酸的吸收, 增加尿酸排泄, 与其他促尿酸排泄药物不同之处在于:氯沙坦还能抑制血管紧张素 II 引起的近曲小管对碳酸氢根的重吸收, 使尿 pH 值升高, 从而避免形成尿酸结石, 提高安全性。临床发现口服氯沙坦后能有效地降低血尿酸水平, 控制血压, 减少尿白蛋白的排泄率。

参考文献

[1]马学毅. 2型糖尿病伴高尿酸血症的病因与治疗新进展. 中华老年多器官疾病杂志, 2005, 4( 1) : 20~21.  
[2]廖二元, 超楚生. 内分泌学. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 1454~1455.  
[3]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: 233~234, 380~382.  
[4]孙维峰, 徐伟, 姚富庆, 等. 泄浊除痹汤颗粒治疗高尿酸血症临床研究. 中医药学刊, 2003, 21( 4) : 627.  
[5]童琦燕. 牛膝治疗高尿酸血症高脂血症. 辽宁中医杂志, 2003, 30( 11) : 943.

( 收稿日期: 2006-04-18; 修回日期: 2006-06-07)

欢迎邮购《中医杂志》光盘合订本

1951~1986年( 4张光盘) 480元, 1995~2004年( 1张光盘) 280元, 汇款地址: 北京东直门内南小街16号中医杂志社医海林音像书店, 邮编: 100700. 电话: 010-64013164, 64035632。