

• 临床研究 •

中医辨证治疗方案对糖尿病肾病肾功能不全患者生存质量的影响

——多中心临床研究

张丽芬 吕仁和 赵进喜 王硕仁

(北京中医药大学东直门医院肾病内分泌科, 中医内科学重点实验室, 北京市东城区海运仓 5 号, 100700)

[摘要] **目的** 观察中医辨证治疗方案对糖尿病肾病(DN)肾功能不全患者生存质量的影响。**方法** 采用随机、单盲、平行对照、多中心临床研究方法, 将入选的 221 例 DN 肾功能不全患者分为辨证组、氯沙坦组和辨证+氯沙坦组 3 组。应用世界卫生组织(WHO)生存质量量表简表(QOL-BREF)和糖尿病患者生存质量特异量表(DQOL), 在各组治疗前和治疗 3 个月后各测评 1 次。**结果** 各治疗方案可增加患者生存质量评分和自我评分, 降低疾病对生理功能和心理/精神的影响评分, 与治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。各组治疗前后差值比较患者自我评分差异有统计学意义($P < 0.05$), 其他各项生存质量指标评分在治疗前后差值的组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$), 意向性分析(ITT)和符合方案数据分析(PP)分析结果一致。**结论** 建立在饮食、降糖、对症治疗基础上的中医辨证治疗方案可显著提高 DN 肾功能不全患者的生存质量, 其可能在提高患者自我评分方面具有一定优势。

[关键词] 糖尿病肾病; 中医药疗法; 生存质量

Effect of TCM Treatment on Quality of Life in Diabetic Nephropathy Patients with Renal Failure: A Multi-Centered Clinical Study

ZHANG Li-fen, LV Ren-he, ZHAO Jin-xi, et al.

(1. Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of TCM treatment on quality of life in the patients of diabetic nephropathy (DN) with renal failure. **Methods** Multi-centered randomized-controlled, single-blinded design was carried out. The selected 221 diabetic nephropathy patients were randomized into TCM treatment group, Losartan group, and TCM treatment + Losartan group. Use WHO QOL-BREF and DQOL before treatment and 3 months after treatment respectively to evaluate the quality of life (QOL). **Results** All the treatment plans could increase the scores of QOL and self-scoring and decrease the influence of disease on physiological function and psychological state. Compared with before treatment, there was a significant difference ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Among all the three groups, there was a significant difference in self-scoring of patients before and after treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference among groups in changes of other scores of QOL after treatment ($P > 0.05$). The result of intention-to-treat (ITT) analysis and PP analysis accorded with each other. **Conclusion** The TCM treatment based on the diet, glucose control, and symptomatic treatment can improve the quality of life of the patients with diabetic nephropathy. The TCM treatment may have advantage in increasing the self-scoring of patients.

Key Words Diabetic nephropathy; TCM therapy; Quality of life

糖尿病是世界范围内严重的疾病, 尤其在其并发症阶段对生存质量有很严重的影响^[1~3]。在中医临床诊疗过程中, 与生存质量有关的内容的变化常被作为中医药疗效判定的重要指标。我们前期的研究证实了中医辨证论治方案在治疗糖尿病肾病(DN)肾功能不全患者肾功能方面具有优于氯沙坦的良好疗效^[4]。本研究在此基础上, 应用世界卫生组织(WHO)生存质量量表简表(QOL-BREF)和糖尿病患者生存质量特异量表(DQOL)系统观察中医辨证论治方案对糖尿病肾病

肾功能不全患者生存质量的影响, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

全部病例符合《中国糖尿病防治指南》提出的糖尿病肾病诊断标准^[5], 糖尿病肾病分期参照国际公认的丹麦学者 Mogensen 分期方法进行^[6]。肾功能分期标准参照中华内科杂志编委会肾病专业组专题讨论会制定的肾功能不全分期方案进行^[7]。

1.2 中医辨证标准

参照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^[8]和《中药新药临床研究指导原则》^[9]“中药新药治疗慢性肾功能衰竭的临床研究指导原则”^[9]进行辨证分型。

1.3 纳入标准

(1) 符合上述诊断标准者;(2) 血清肌酐 (SCr) 3 个月内持续稳定在 133~354 μmol/L, 内生肌酐清除率 (CCr) 稳定在 30~70 ml/min 者;(3) 血压经降压治疗舒张压稳定在 90 mmHg 以下者;(4) 自愿签署知情同意书者;(5) 中医辨证属阴虚型、阳虚型、阴阳俱虚型, 有络脉瘀结、浊毒内停病机者。

1.4 排除标准

合并难治性水肿;24 小时尿蛋白大于 10g, 血清白蛋白低于 25g/L;合并肾血管性高血压;6 个月内有恶性高血压、心肌梗死、脑血管意外、糖尿病酮症酸中毒等危急重症病史者;充血性心力衰竭 I~IV 级者;癌症、妊娠及对治疗方案中相关药物过敏等不适合接受本治疗方案者。

1.5 一般资料

选取北京中医药大学东直门医院、天津中医药大学第一附属医院、中国人民解放军空军总医院、北京世纪坛医院等 9 所三级甲等医院自 2002 年 1 月~2004 年 11 月患者,共入选 243 例,有 221 例完成临床试验,年龄 27~79 岁,男 119 例,女 102 例。中医辨证论治方案组(辨证组)77 例,男 40 例,女 37 例;年龄 35~77 岁,平均 61.49 岁;代偿期 55 例,失代偿期 22 例。氯沙坦治疗方案组(氯沙坦组)79 例,男 42 例,女 37 例;年龄 35~79 岁,平均 62.47 岁;代偿期 56 例,失代偿期 23 例。中医辨证论治加氯沙坦治疗方案组(辨证加氯沙坦组)65 例,男 37 例,女 28 例;年龄 27~77 岁,平均 61.51 岁;代偿期患者 50 例,失代偿期 15 例。

2 方法

2.1 治疗方法

采用 SAS 软件编程直接对各研究中心进行随机编号。对符合纳入标准的研究对象按 1:1:1 随机分组,进行单盲(研究者不设盲,患者设盲)、治疗前后对照和有效阳性药对照研究。全部病例首先经过 1 个月的初选期,此期予以基础治疗。包括饮食治疗(低蛋白、低磷饮食;适当补充热量);降糖治疗(口服降糖药或胰岛素治疗,要求使患者餐前血糖控制在 3.9~6.7 mmol/L、餐后血糖控制在 7.2~10.0 mmol/L 和糖化血红蛋白控制在 7.0%以下);对症治疗(降血压;纠正酸中毒;纠正电解质紊乱)。

分组治疗:(1) 辨证组:阴虚型给予止消通脉宁颗粒剂(组成:黄芪、生地黄、夏枯草、大黄等,批号:

0206369),每次 1 袋,每日 2 次。阳虚型给予止消温肾宁颗粒剂(组成:黄芪、鬼箭羽、淫羊藿、大黄等,批号:0206371),服法同上。阴阳俱虚型给予止消保肾宁颗粒剂(组成:黄芪、山茱萸、姜黄、大黄等,批号:0206373),服法同上;同时给予与氯沙坦外观一致的安慰剂,每次 1 片,每日 1 次。(2) 氯沙坦组:给予氯沙坦(默沙东公司生产,50mg/片,批号:02077),每次 1 片,每日 1 次;同时给予止消通脉宁颗粒剂、止消温肾宁颗粒剂、止消保肾宁颗粒剂外观一致的安慰剂(所有颗粒剂均由天江制药公司提供),每次 1 袋,每日 2 次。(3) 辨证加氯沙坦组:给予根据中医辨证分型中药合氯沙坦,给药方法同前。3 组持续用药 3 个月。观察期间,其他血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体 II 拮抗剂(A II RA)、降压药和改善肾功能的中西药物均禁止使用。

2.2 生存质量量表测评

应用 WHO QOL-BREF 和 DQOL。WHO QOL-BREF 量表有 26 个问题,反映患者 4 个主要健康指标,即身体健康、心理健康、社会关系和环境支持的满意度,所有问题计分为 1~5 分。另外还有 1 个综合满意度自我评分问题,计分满分为 100 分。分数越高生存质量越高^[10,11]。DQOL 量表分为糖尿病对患者生理功能的影响 12 个问题,糖尿病对患者心理/精神的影响 8 个问题,糖尿病对患者社会关系的影响 4 个问题,治疗对患者影响 3 个问题(包括对药物不良反应、低血糖反应和生活方式或习惯的影响各 1 个问题),根据健康状况分数为 1~5 分,分数越高反映患者的生存质量越低^[12]。问卷内容在患者治疗前和治疗 3 个月后各填写 1 次。

2.3 统计学方法

应用 SAS 8.0 和 SPSS 11.0 统计软件进行分析。研究数据采用意向性分析(ITT)和符合方案数据分析(PP)。ITT 分析:包括所有入组患者,将其中未能观察到全部治疗过程的病例资料,用最后一次观察数据作为实验最终结果,对疗效进行意向性分析。PP 分析:观察成功完成临床试验患者,对其疗效进行统计分析;以符合方案数据分析作为统计结论。计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示,呈正态分布的采用 t 检验比较组内前后差异,采用方差分析比较 3 组治疗前后的变化;若计量资料呈偏态分布,采用相应的非参数检验。

3 结果

3.1 3 组患者 WHO QOL-BREF 量表和 DQOL 量表评分比较

表 1 示,各治疗方案组均可增加患者生存质量评

分和自我评分,降低疾病对生理功能和心理/精神的影响评分($P<0.05$ 或 $P<0.01$),在糖尿病对社会关系的影响评分和治疗对患者影响评分方面没有明显降低作用($P>0.05$),3组治疗前和治疗后的组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),ITT和PP分析结果一致。

3.2 3组治疗前后差值的组间比较和差值两两比较

表2示,PP分析3组治疗前后差值的组间比较在患者自我评分方面差异有统计学意义($P<0.05$),差值两两比较结果显示,辨证组和辨证加氯沙坦组在增加患者自我评分方面与氯沙坦组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。其他各项生存质量指标在治疗前后差值的组间比较和差值两两比较差异均无统计学意义($P>0.05$),ITT分析结果与PP分析结果基本相符。

4 讨论

生存质量是新一代的健康指标,能够综合评价个体和群体的生理、心理和社会功能状态,与生存时间同样重要,而且生存质量可以更综合地评价疾病对患者的影响。中医是整体的、系统的、社会的医学,在治疗时较多考虑了自然界、社会等对患者的影响,这与目前现代医学的生理-心理-社会医学模式极为相似。因此中医药提高患者的生存质量的疗效研究是很有潜力和优势的。

中医理论认为,糖尿病肾病是以肾元亏虚、气阴两伤为本,气血瘀滞、痰湿内停为标,肾脏微型癥瘕形成的病机改变,故中医辨证论治方案以虚证定证型,以实证定证候,针对不同证型分别用止消通脉宁颗粒剂、止消温肾宁颗粒剂和止消保肾宁颗粒剂对患者进行辨证的、个体化治疗。方中黄芪针对糖尿病肾病虚证的病机,具有益气养元、扶正祛邪、补气升阳、固护脾理的功效,并且还能通调血脉,流行经络,药理研究表明,黄芪有降低糖尿病肾病尿白蛋白,减轻肾脏病理损伤,保护肾功能的作用;鬼箭羽可破血逐瘀、消痰浊、利水湿,药理研究对慢性肾病、糖尿病都有很好的治疗作用;大黄内含有的大黄酸能减少肾小球肥大和细胞外基质的增多,降低尿白蛋白排泄量,保护肾功能,是治疗糖尿病肾病疗效肯定的中药等等。诸药配伍,辨证治疗,故而对糖尿病肾病患者的症状、自我感受、心理、精神、生理等生存质量指标有明显的改善。本试验的结果显示,中医辨证论治方案在提高糖尿病肾病肾功能不全患者生存质量方面的优势,研究全部数据资料采用ITT和PP两种分析方法两种结果基本一致。表明建立在饮食、降糖、对症治疗基础上的中医辨证论治方案可显著提高糖尿病肾病肾功能不全患者的生存质量;中医辨证论

表1 3组患者 WHO QOL-BREF 量表和 DQOL 量表评分比较($\bar{x}\pm s$)

分析方法	组别	时间	例数	生存质量评分	自我评分	生理功能	心理/精神	社会关系	治疗对患者影响
ITT	辨证组	治疗前	77	84.54±9.36	72.52±12.57	30.49±5.38	22.42±4.26	8.33±2.23	6.17±1.50
		治疗后	77	87.69±9.06*	78.05±9.75**	28.94±4.71*	21.05±3.87*	8.37±2.13	5.95±1.64
	氯沙坦组	治疗前	79	84.63±8.56	74.19±9.52	29.66±5.98	22.36±3.46	8.49±1.95	6.24±1.55
		治疗后	79	86.65±8.52**	76.45±10.99**	28.60±5.67**	21.09±3.31**	8.37±1.94	6.04±1.39
	辨证加氯沙坦组	治疗前	65	84.60±9.02	72.64±11.94	30.16±5.87	21.91±3.72	8.16±2.09	6.26±1.54
		治疗后	65	87.49±7.65**	77.47±10.72**	28.64±5.86**	20.61±3.38**	8.26±1.86	6.09±1.67
PP	辨证组	治疗前	77	84.64±10.16	71.96±13.31	30.64±5.36	22.33±4.41	8.50±2.33	6.14±1.55
		治疗后	77	87.71±9.48**	77.99±10.50**	28.94±4.61**	21.15±3.94**	8.51±2.16	5.89±1.70
	氯沙坦组	治疗前	79	83.89±8.36	73.93±9.68	29.93±5.90	22.81±3.30	8.72±1.86	6.27±1.58
		治疗后	79	86.32±8.48**	76.65±11.41**	28.65±5.56**	21.28±3.27**	8.57±1.87	6.04±1.39
	辨证加氯沙坦组	治疗前	65	84.63±9.31	72.17±11.87	30.07±5.70	22.02±3.64	8.20±2.19	6.25±1.49
		治疗后	65	88.00±7.63**	77.80±10.47**	28.30±5.61**	20.50±3.23**	8.32±1.94	6.05±1.65

与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

表2 3组治疗前后差值的组间比较和两两比较($\bar{x}\pm s$)

分析方法	组别	例数	生存质量评分	自我评分	生理功能	心理/精神	社会关系	治疗对患者影响
ITT	辨证组		-3.14±12.91	-5.52±14.93*	1.55±6.98	1.37±5.33	-0.05±2.36	0.22±1.93
	氯沙坦组		-2.02±5.48	-2.26±7.93	1.07±3.12	1.27±2.64	0.12±1.35	0.19±1.36
	辨证加氯沙坦组		-2.89±6.12	-4.83±7.23	1.51±2.84	1.30±1.96	-0.10±1.52	0.17±1.15
PP	辨证组		-3.07±6.53	-6.03±9.00*	1.69±4.28	1.18±3.04	-0.01±1.62	0.25±1.36
	氯沙坦组		-2.43±5.93	-2.72±8.63	1.28±3.39	1.53±2.83	0.15±1.48	0.23±1.49
	辨证加氯沙坦组		-3.37±6.49	-5.63±7.51	1.77±3.00	1.52±2.04	-0.12±1.65	0.20±1.25

与氯沙坦组比较,* $P<0.05$

治方案与氯沙坦治疗方案、中医辨证论治加氯沙坦治疗方案治疗疗效间无显著差异。中医辨证论治案和中医辨证论治加氯沙坦治疗方案可能在提高患者自我评分方面优于氯沙坦方治疗方案。

参考文献

[1] Coffey JT, Brandle M, Zhou H, et al. Valuing health-related quality of life in diabetes. *Diabetes Care*, 2002, 25 (12): 2238~2243.

[2] Vileikyte L, Leventhal H, Gonzalez JS, et al. Diabetic peripheral neuropathy and depressive symptoms: the association revisited. *Diabetes Care*, 2005, 28(10): 2378~2383.

[3] Goodridge D, Trepman E, Embil JM. Health-related quality of life in diabetic patients with foot ulcers: literature review. *J Wound Ostomy Continence Nurs*, 2005, 32(6): 368~377.

[4] 张丽芬, 赵进喜, 吕仁和, 等. 糖尿病肾病肾功能不全防治优化方案的有效性和安全性研究. *中医杂志*, 2006, 47(10): 755~758.

[5] 中国糖尿病防治指南编写组主编. 中国糖尿病防治指南. 北京: 北京大学医学出版社, 2004: 132~137.

[6] Mogensen CE, Chachati A, Christensen CK, et al. Microalbuminuria: an early marker of renal involvement in diabetes. *Uremia Invest*, 1986, 9(2): 85~95.

[7] 中华内科杂志编委会肾病专业组. 原发性肾小球疾病分型与治疗及诊断标准专题座谈会纪要. *中华内科杂志*, 1993, 32(2): 131~134.

[8] 中国中医药学会消渴病专业委员会. 消渴病(糖尿病) 中医分期辨证与疗效评定标准. *中国医药学报*, 1993, 8(3): 54.

[9] 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.

[10] Ogunseitan OA. Topophilia and the Quality of Life. *Environ Health Perspect*, 2005, 113(2): 143~148.

[11] Saxena S, Carlson D, Billington R. The WHO quality of life assessment instrument (WHO QOL-Bref): the importance of its items for cross-cultural research. *Qual Life Res*, 2001, 10(8): 711~721.

[12] Chesla CA, Fisher L, Mullan JT, et al. Family and disease management in African-American patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004, 27(12): 2850~2855.

(收稿日期: 2006-12-04; 修回日期: 2007-08-21)

[编辑: 李春梅]

(上接第 118 页)

资深中医师分别独立盲法评价, 遇意见分歧时再讨论协商决定如何填写。

需要强调的是, 在有独立结局评价者盲法的实用性 RCT 中, 尽管受试者的主管医生不填写病例报告中结局评价的部分, 但是他们必须按照日常临床诊疗要求, 在受试者病历上逐次填写症状、体征、证候、诊断、检查项目等内容, 并在允许范围内根据自己的经验对方进行适度调整并记录。

4.7 采用意向性分析法来统计分析结果, 并做出客观结论

由于实施实用性 RCT 的过程中允许受试者在接受指定治疗的同时寻求其他类型的治疗, 也允许受试者放弃指定治疗转而寻求另一治疗。所以, 实用性 RCT 强调用意向性分析的方法来分析数据。

解释性 RCT 和实用性 RCT 的结果有时会对同一干预措施的作用得出不同的结论。这一方面是因为在理想条件下发挥功效的干预措施在临床现实条件下可能无法发挥疗效; 另一方面也可能是因为生物医学结局指标不能反映预期的健康受益情况。所以在对研究结果下结论的时候要注意实用性研究的方法学优势和局限性。

参考文献

[1] Roland M, Torgerson DJ. Understanding controlled trials:

what are pragmatic trials? *BMJ*, 1998, 316(7127): 285.

[2] MacPherson H. Pragmatic clinical trials. *Complementary Ther Med*, 2004, 12(213): 136~140.

[3] Medical Research Council. A framework for development and evaluation of RCTs for complex interventions to improve health. [EB/OL]. (2000-04) [2008-01-02]. http://www.mrc.ac.uk/consumption/ideplg?IdcService=GET_FILE&dID=9025&dDocName=MRC003372&allowInterrupt=1.

[4] Godwin M, Ruhland L, Casson I, et al. Pragmatic controlled clinical trials in primary care: the struggle between external and internal validity. [J/OL]. *BMC Med Res Methodol*, 2003, 3: 28. [2008-01-02]. <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/3/28>.

[5] 刘建平主编. 循证中医药临床研究方法学. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 60.

[6] Vickers AJ, Rees RW, Zollman CE, et al. Acupuncture for chronic headache in primary care: large, pragmatic, randomized trial. *BMJ*, 2004, 328(7442): 744.

[7] Fransen GA, van Marrewijk CJ, Mujakovic S, et al. Pragmatic trials in primary care. Methodological challenges and solutions demonstrated by the DIAMOND-study. [J/OL]. *BMC Med Res Methodol*, 2007, 7: 16. [2008-01-04]. <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/7/16>.