

• 证候诊断 •

中医药干预对早期糖尿病肾病证素演变的影响

王颖辉¹ 赵进喜^{2*} 王世东² 庞博³ 李景³ 宫晴³ 黄山¹ 周旦阳⁴ 牟新⁴
杨洪涛⁵ 王暴魁⁶ 张学智⁷ 黄学民⁷ 张会琴⁸ 周潮⁹ 张志强¹⁰ 范冠杰¹¹ 张宁¹²

(1. 北京王府中西医结合医院, 北京市昌平区北七家镇王府大街 1 号, 102209; 2. 北京中医药大学东直门医院;
3. 北京中医药大学; 4. 浙江省杭州市红十字会医院; 5. 天津中医药大学第一附属医院; 6. 北京中医药大学东方医院;
7. 北京大学第一医院; 8. 河北省保定市中医院; 9. 河北省秦皇岛市中医院; 10. 河北省中医院;
11. 广州中医药大学第二附属医院; 12. 中国中医科学院望京医院)

基金项目: “十一五”国家科技支撑计划资助项目(2006BAI04A03-2)

* 通讯作者: ahuirtem@126.com, (010)84013122

[摘要] 目的 观察中医药干预糖尿病肾病(DN)早期患者证素演变规律。方法 收集早期 DN 患者 152 例, 随机分为治疗组 78 例和对照组 74 例, 治疗组予中药辨证论治, 对照组予厄贝沙坦片 150mg 口服, 每日 1 次。两组患者均 3 个月为 1 个疗程, 观察 3 个疗程。分别于入组时、治疗后 4 周、8 周、12 周共 4 个时点收集患者证候学资料, 进行辨证及证素的提炼, 对两组患者气虚、阴虚、阳虚、血虚、血瘀、痰湿、湿浊证素变化趋势进行分析, 并对变化趋势进行二次曲线拟合, 绘制各证素演变趋势图。结果 治疗组和对照组气虚、阴虚、阳虚、血虚、血瘀、痰湿、湿浊证素都有随时间变化的趋势($P < 0.05$); 两组间气虚证素随时间变化的趋势不同($P < 0.05$); 阴虚、阳虚、血虚、血瘀、痰湿、湿浊证素组间变化差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组气虚证素积分曲线下降斜率大, 对照组曲线斜率小, 说明治疗组的气虚证素改善速度大于对照组。结论 中药组方和厄贝沙坦对 DN 证素都有改善作用, 中药组方对早期 DN 气虚证素的疗效好于厄贝沙坦。

[关键词] 糖尿病肾病; 证素; 证素演变; 气虚证; 厄贝沙坦

Effect of TCM Intervention on the Evolution of the Syndrome Factors in Early Diabetic Nephropathy

WANG Yinghui¹, ZHAO Jinxi², WANG Shidong², PANG Bo³, LI Jing³, GONG Qing³, HUANG Shan¹, ZHOU Danyang⁴, MU Xin⁴, YANG Hongtao⁵, WANG Baokui⁶, ZHANG Xuezhong⁷, HUANG Xuemin⁷, ZHANG Huiqin⁸, ZHOU Chao⁹, ZHANG Zhiqiang¹⁰, FAN Guanjie¹¹, ZHANG Ning¹²

(1. Beijing Royal Integrative Medicine Hospital, Beijing 102209; 2. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine; 3. Beijing University of Chinese Medicine; 4. Hangzhou Red Cross Hospital; 5. The First Affiliated Hospital, Tianjin University of TCM; 6. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine; 7. Peking University First Hospital; 8. TCM Hospital of Baoding City, Hebei Province; 9. TCM Hospital of Qinhuangdao City, Hebei Province; 10. TCM Hospital of Hebei Province; 11. The Second Affiliated Hospital, Guangzhou University of Chinese Medicine; 12. Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences)

ABSTRACT Objective To observe the effect of TCM intervention on the evolution regularity of syndrome factors in the patients with diabetic nephropathy (DN). **Methods** Totally 152 cases of early DN were randomized into treatment group of 78 cases and control group of 74 cases. The treatment group was given Chinese medication on the basis of syndrome identification. The control group was given 150mg of Irbesartan tablet orally, once daily. One treatment course lasted for 3 months and the observation lasted for 3 courses. The syndrome data was collected before treatment and in the 4th, 8th and 12th week of treatment. The syndromes were identified and the syndrome factors were extracted. The evolution regularities of syndrome factors in the syndromes of yin deficiency, qi deficiency, yang deficiency, blood deficiency, blood stasis, phlegm damp and damp turbidity were analyzed. Then the quadratic curve of the evolution trend was fitted and evolution trend graph was drawn. **Results** The syndrome factors of yin deficiency, qi deficiency, yang deficiency, blood deficiency, blood stasis, phlegm damp and damp turbidity changed over time in both groups ($P < 0.05$). The difference between groups was statistically significant in the evolution of syndrome factors in qi deficiency syndrome ($P < 0.05$). There was no significant difference between groups in the evolution of syndrome factors in other syndromes ($P > 0.05$). Comparing with the control group, the syndrome factor of qi deficiency syndrome in the treatment group was improved obviously as the curve slope of syndrome factor score in the treatment group was higher than that in the control group. **Conclusion** Both Chinese formulas and Irbesartan could improve the syndrome factors of early ND. Chinese formulas

are more effective in syndrome factors of qi deficiency syndrome as compared with Irbesartan.

Keywords diabetic nephropathy; syndrome factor; evolution of syndrome factors; qi deficiency

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)最主要的微血管并发症之一,也是导致肾功能衰竭的主要原因之一,属中医学“消渴病”继发的“水肿”、“关格”等病证的范畴。DN 病程漫长,病性虚实夹杂,在不同病程阶段,症状多样,证候有很大差别,既往研究多为短期证候评价^[1]。短期研究对揭示其特点有一定的局限性,本研究旨在研究中医药对早期 DN 证素的影响,对中医药干预后 DN 证候学特点进行总结,在提高对 DN 的证候学认识方面具有重要意义。

1 临床资料

1.1 一般资料

152 例来源于 2008 年 1 月至 2009 年 7 月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、北京大学第一医院、中国中医科学院望京医院、广州中医药大学第二附属医院、北京中医药大学东方医院、杭州市红十字会医院、河北省中医院、河北省保定市中医院、河北省秦皇岛市中医院等 10 家参研单位的 DN 患者,将患者随机分为治疗组和对照组,随机数字表由 SAS 9.2 软件生成,采用区组随机,应用随机隐藏。治疗组 78 例,男 46 例,女 32 例;≤40 岁 5 例,41~50 岁 8 例,51~60 岁 27 例,61~70 岁 38 例,平均年龄(59.01±9.12)岁;病程≤12 个月 45 例,>12 个月但≤24 个月 16 例,>24 个月但≤36 个月 6 例,>36 个月但≤48 个月 3 例,>48 个月但≤60 个月 3 例,>60 个月 5 例。对照组 74 例,男 47 例,女 27 例;≤40 岁 3 例,41~50 岁 15 例,51~60 岁 28 例,61~70 岁 28 例,平均年龄(58.90±9.02)岁;病程≤12 个月 39 例,>12 个月但≤24 个月 17 例,>24 个月但≤36 个月 9 例,>36 个月但≤48 个月 1 例,>48 个月但≤60 个月 0 例,>60 个月 8 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断及辨证标准

西医诊断标准:DN 诊断分期标准参照国际公认的 Mogensen 的诊断分期方法^[2-3]。

中医辨证标准:参照 1992 年中华中医药学会糖尿病分会第三次大会通过的《消渴病(糖尿病)中医分型辨证与疗效评定标准》^[4]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^[5]制定:①气虚证:神疲乏

力,少气懒言,易自汗,舌胖有齿痕,脉细无力。以上具备 2 项可诊断。②血虚证:面色苍黄,唇甲色淡,经少色淡,舌胖质淡。以上具备 2 项可诊断。③阴虚证:怕热汗出,或有盗汗;口渴、咽干;舌瘦红而裂;脉细数。具备 2 项可诊断。④阳虚证:畏寒肢冷,腰膝怕冷,面足浮肿,夜尿频多,舌胖苔白,脉沉细缓。具备 2 项可诊断。⑤血瘀证:定位刺痛,夜间加重;口唇舌紫,或紫暗、瘀斑、舌下络脉色紫迂曲;肌肤甲错。具备 1 项可诊断。⑥痰湿证:胸闷脘痞,纳呆呕恶,形体肥胖,全身困倦,头胀肢沉。具备 2 项可诊断。⑦湿浊证:呕吐频作,舌苔白腻;口有氨味,口黏欲饮。具备 1 项可诊断。

1.3 纳入标准

①明确诊断的早期 DN 患者,相当于 Mogensen 分期的Ⅲ期,性别不限,年龄 18~71 岁。②舒张压稳定在 90mmHg 以下,血糖基本控制,糖化血红蛋白 7.0%以下者。③中医辨证属阴虚型(具备气虚证和阴虚证表现),或阳虚型(具备气虚证和阳虚证表现),或阴阳俱虚型(同时具备气虚证和阴虚证、阳虚证表现),兼有血瘀、血虚、痰湿、湿浊证候。

1.4 排除标准

①肾血管性高血压者。②6 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。③合并充血性心功能衰竭Ⅰ—Ⅳ级者。④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。

2 方法

2.1 治疗方法

两组均给予饮食调理、西药降糖、降压、调节血脂等基础治疗。治疗组在此基础上加中医药辨证治疗:阴虚型予止消通脉宁颗粒剂(黄芪、当归、生地、黄、鬼箭羽、夏枯草、大黄等),阳虚型予止消温肾宁颗粒剂(黄芪、当归、淫羊藿、刘寄奴、瓦楞子、大黄等),阴阳俱虚型予止消保肾宁颗粒剂(黄芪、当归、山茱萸、川芎、姜黄、大黄等),每日 1 剂,分 2 次服用。采用江阴天江药业有限公司单味中药饮片配方颗粒。为保护处方资料,将上述方剂拆方为 5 个分解方,即糖肾 1 号方(含生药 51g)、糖肾 2 号方(含生药 35g)、糖肾 3 号方(含生药 35g)、糖肾 4 号方(含生药 2g)、糖肾 5 号方(含生药 40g),分解方与观察方剂的关系如下:止消通脉宁颗粒剂=糖肾 1 号

方+糖肾 4 号方;止消温肾宁颗粒剂=糖肾 2 号方+糖肾 3 号方;止消保肾宁颗粒剂=糖肾 2 号方+糖肾 5 号方。对照组采用基础治疗加厄贝沙坦片每次 150mg,每日 1 次,由杭州赛诺菲安万特民生制药有限公司产品,150mg/片,国药准字 J20030113。两组均 3 个月为 1 个疗程,连续观察 3 个疗程。

2.2 证素的认定

所有患者填写 DN 中医证候调查表^[6-7],该调查表是课题组在“十五”期间总结了临床常见症状并结合 DN 专家的多年临床经验制定的。该表在“十五”科技攻关课题期间在临床初步应用,并经过数据降维处理,通过德尔菲法专家问卷等研究量表评价,经过了信度和效度检验。调查表中包括 7 组证候 29 个症状、舌象和脉象。参与本研究的临床评价人员均接受了统一培训。

2.3 观察指标及方法

观察患者人口学资料(姓名、性别、年龄)及中医 29 种症状指标、舌象、脉象,根据 DN 中医证候调查表进行证素评分,分别于入组时、治疗后 4 周、8 周、12 周共 4 个时点进行观察。

2.4 统计学方法

应用 SPSS 13.0 统计软件包,应用重复测量的资料分析。首先进行球形检验,用于判断重复测量数据之间存在相关性,来判断资料是否适合重复资料分析。若符合对两组患者气虚、阴虚、阳虚、血虚、血瘀、痰湿、湿浊证素变化趋势进行分析,并对变化趋势进行二次曲线拟合,绘制各证素演变趋势图。

3 结果

3.1 两组患者各证素演变规律研究

早期 0 时点气虚证素积分呈正态分布,经独立样本 *t* 检验;其他证素均不呈正态分布,经秩和检

验,两组 0 时点气虚、阴虚、阳虚、血虚、血瘀、痰湿、湿浊证素,差异无统计学意义($P<0.05$),具有基线可比性。

3.1.1 球形检验结果 表 1 示,拒绝球对称假设,各证素气虚、阴虚、阳虚、血虚、血瘀、痰湿、湿浊证素 4 个时点数据间存在高度的相关性($P<0.05$),宜重复测量方差分析。

3.1.2 两组患者各证素变化趋势分析 ①组内因素时间因素的影响:采用 Greenhouse-Geisser 校正值,各证素 $P<0.05$,说明时间因素的作用差异有统计学意义,治疗组和对照组气虚、阴虚、阳虚、血虚、血瘀、痰湿、湿浊证素都有随时间变化的趋势。②交互因素时间×组别的影响:气虚证素 $P<0.05$,时间因素和干预的交互作用差异有统计学意义,说明两组间气虚证素随时间变化的趋势不同。阴虚、阳虚、血虚、血瘀、痰湿、湿浊证素 $P>0.05$,时间因素和干

表 1 各证素球形检验结果

证素	近似卡方值	<i>P</i> 值
气虚	33.695	0.000
阴虚	21.291	0.001
阳虚	79.998	0.000
血虚	28.344	0.000
血瘀	67.712	0.000
痰湿	51.222	0.000
湿浊	47.272	0.000

表 2 各证素的演变规律

证素	组内因素(时间)		时间×组别		组间变量(组别主效应)	
	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
气虚	17.984	0.000	3.790	0.023	0.205	0.652
阴虚	15.854	0.000	1.686	0.180	0.258	0.613
阳虚	3.952	0.031	0.943	0.376	0.000	0.993
血虚	5.163	0.005	0.671	0.528	0.492	0.486
血瘀	6.976	0.002	1.590	0.211	2.525	0.117
痰湿	4.866	0.010	1.358	0.261	1.287	0.261
湿浊	3.938	0.009	0.151	0.854	0.081	0.777

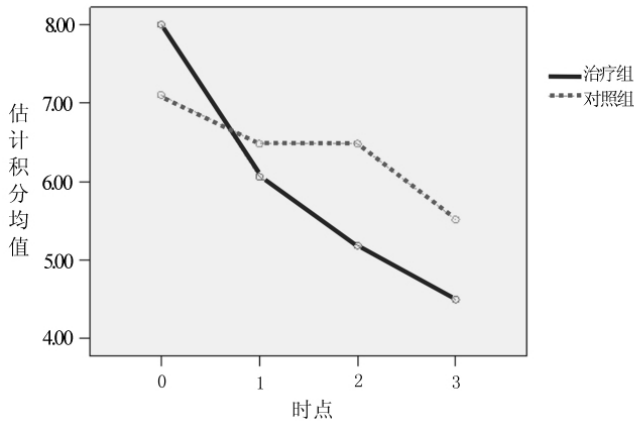


图 1 早期患者气虚证素积分变化趋势图

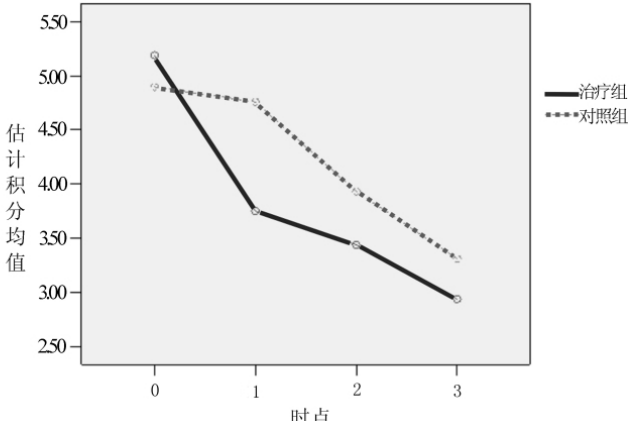


图 2 早期患者阴虚证素积分变化趋势图

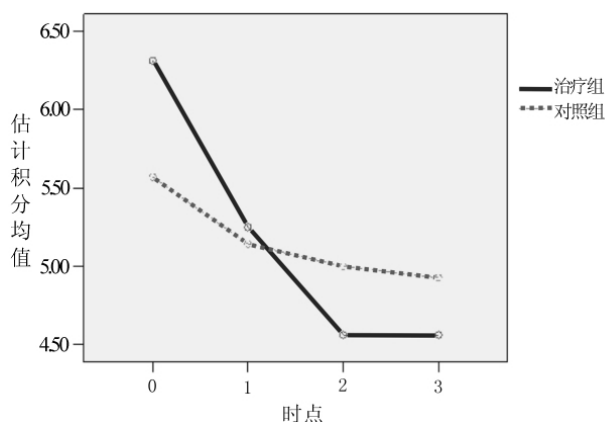


图 3 早期患者阳虚证素积分变化趋势图

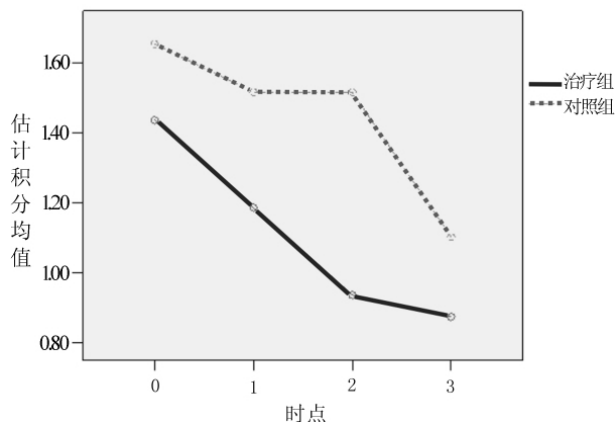


图 4 早期患者血虚证素积分变化趋势图

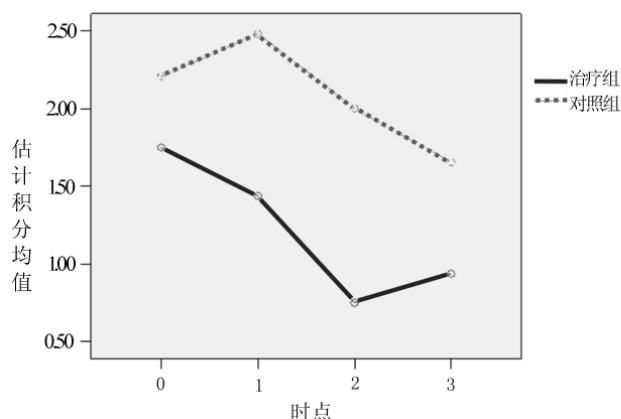


图 5 早期患者血瘀证素积分变化趋势图

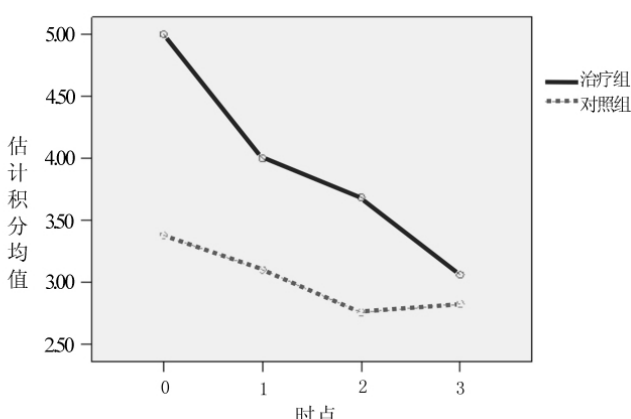


图 6 早期患者痰湿证素积分变化趋势图

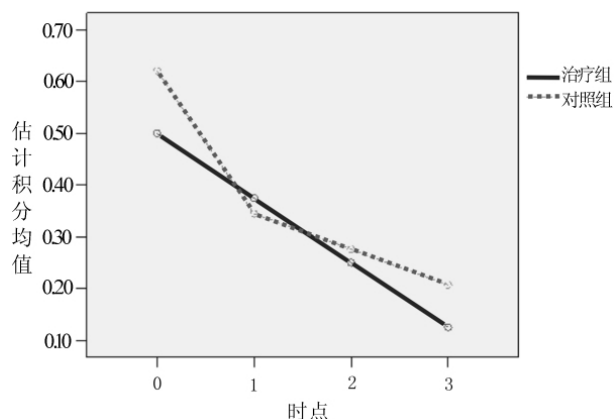


图 7 早期患者湿浊证素积分变化趋势图

预的交互作用差异无统计学意义,说明治疗组与对照组阴虚、阳虚、血虚、血瘀、痰湿、湿浊证素随时间变化的趋势无明显差异。③组间变量组别因素影响:各证素组别的主效应 $P > 0.05$,差异无统计学意义,说明治疗组和对照组两组患者在气虚、阴虚、阳虚、血虚、血瘀、痰湿、湿浊证素上无差异。见表 2。

3.2 两组患者各证素演变趋势图

由图 1—图 7 可见,早期治疗组和对照组气虚

证素积分随着时间的变化均有所下降,其中治疗组曲线下降斜率大,对照组曲线斜率小,说明治疗组的气虚证素改善速度大于对照组。早期治疗组和对照组阴虚、血虚、阳虚、血瘀、痰湿、湿浊证素积分有随时间变化的趋势,但随时间变化的趋势无明显差异。

4 讨论

DM 属中医“消渴病”范畴,病程漫长,DN 病机复杂,其中医病机转化特点主要是由于消渴病日久,内热伤阴耗气,气阴两伤,阴损及阳,久病致虚基础上,久病入络,气虚血瘀,痰瘀热郁互相胶结,从而形成了本虚标实之证。本病早期是以由消渴期的“内热伤阴耗气”发展向“气阴两虚”为主,病情进一步发展,阳虚、血虚、痰湿、痰浊、瘀血等标实证也愈加明显,以至进展到临床期。本病证候往往变化多端,虚实夹杂,正邪并见,直接研究 DN 的证候演变会更加复杂,为了明确具体,本研究借助了证素^[8]概念,将气虚、阴虚、阳虚、血虚、血瘀、痰湿、湿浊证素作为证候的基本构成进行研究探讨。通过应用重复数据方差分析^[9]对中药和西药干预后的证素演变规律的研究,我们得到以下结果:积分估计均值反映了各个证

素的演变趋势,各证素积分曲线都有下降趋势,同时具有一定的波动性,气虚证素治疗组曲线下降斜率大于对照组,说明中药对改善 DN 患者气虚证效果优于西药治疗。从统计结果看治疗组和对照组在这 4 个时点证素都有显著的下降趋势,故两组治疗都对 DN 证素的改善有效。

本研究治疗组方药基本组成为黄芪、生地黄、大黄、淫羊藿、山茱萸、夏枯草、鬼箭羽等。方中黄芪针对 DN 的“虚”证病机,甘温益气生阳,阳生阴长,故气旺血生,气旺津长,有补气生血、生津止渴之功,气滞则血滞,气行则血行,故本品能补气行滞。生地黄,又称干地黄,味甘、苦,性凉,入心、肝、肾经,本品味厚气薄,功专滋阴清热、养血润燥、凉血止血、生津止渴,其针对 DN 的“阴虚”病机。淫羊藿,辛、甘、温,入肝、肾经。有补肾壮阳、强筋健骨、祛风除湿之功,其针对 DN 的阳虚病机。山茱萸味酸涩,气平、微温,无毒,入肝、肾经,有补益肝肾、平补阴阳、收敛固涩之功,气温而主补,味酸而主敛,故精气益而腰膝强,针对 DN 阴阳两虚的病机最为适合。大黄针对 DN 的“实”证病机,具有行瘀解毒、推陈致新的功效,配合夏枯草、鬼箭羽、姜黄,达到化瘀散结、化浊解毒的目的。本研究也针对瘀、痰、毒的病机,应用大黄以推陈致新,活血祛瘀解毒。夏枯草,味辛、苦,有清肝火、散郁结之功,针对 DN 络脉瘀结,微型瘢痕病机。鬼箭羽,又称卫矛,具有破血、通经、杀虫、散瘀止痛等功效,针对 DN 血瘀病机。

演变规律研究的理想条件是观察 DN 单纯自然病程,但无论是从伦理学角度还是从医疗实际角度,都是不能进行单纯的自然病情证候演变观察。因此,借助随机对照研究进行 DN 的证候演变观察最

大限度地纯化了纳入患者接受的干预因素。在接受干预后,两组各证素具有改善趋势,但具有波动性,说明中药组方和厄贝沙坦都能改善 DN 证素,借助证素讨论早期 DN 证候演变规律具有重要临床意义。

参考文献

- [1]严倩华.糖尿病肾病中医辨证分型客观化研究概况[J].中医杂志,2010,51(7):660-662.
- [2]Mogensen CE. Early renal involvement and nephropathy. Can treatment modalities be predicted from identification of risk factors in diabetics? [J]. Toxicol Lett, 1989,46(1-3):213-226.
- [3]Mogensen CE, Schmitz A, Christensen CK. Comparative renal pathophysiology relevant to IDDM and NIDDM patients[J]. Diabetes Metab Rev, 1988, 4(5): 453-483.
- [4]中国中医药学会消渴病专业委员会.消渴病(糖尿病)中医分型辨证与疗效评定标准[J].中国医药学报,1993,8(3):54-56.
- [5]刘宏伟.慢性肾衰中医辨证分型和疗效判定标准——全国中医肾衰研讨会讨论通过[J].中医药信息,1991,8(2):27-28.
- [6]牟新,周旦阳,赵进喜.265例糖尿病肾病肾功能不全患者中医证候学研究[J].新中医,2007,39(5):84.
- [7]李梢.从维度与阶度探讨中医证候的特征及标准化方法[J].北京中医药大学学报,2003,26(3):1-4.
- [8]王永炎,张启明,张志斌.证候要素及其靶位的提取[J].山东中医药大学学报,2006,30(1):6-7.
- [9]余松林,向惠云.重复测量分析方法与 SAS 程序[M].北京:科学出版社,2004:1-22.

(收稿日期:2012-05-17;修回日期:2012-07-19)

[编辑:邓媛]

(上接第 1745 页)

- [7]贝政平,苏剑生,周长江,等.口腔皮肤疾病诊断标准[M].2版.北京:科学出版社,2007:198-199.
- [8]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:294.
- [9]国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1994:259-260.
- [10]全敏.针灸治疗带状疱疹的时机选择[J].内蒙古医学院学报,2002,24(3):195-196.
- [11]雷红.担截带状疱疹潜伏期 60 例[J].针灸临床杂志,2001,17(5):29-30.

- [12]许卫平,龚炯.带状疱疹后神经痛相关因素临床分析[J].中国皮肤性病学杂志,2003,17(4):245-246.
- [13]谢继红.带状疱疹患者的神经痛与生活质量[J].中国临床康复,2003,26(7):3610-3611.
- [14]赵婷,王映辉.针灸治疗带状疱疹随机对照试验的系统评价[J].上海针灸杂志,2007,26(6):30-33.
- [15]王静华,陈洪沛,陈佳,等.火针为主治疗带状疱疹随机对照试验的系统评价[J].针灸临床杂志,2009,25(6):16-18.

(收稿日期:2012-02-22;修回日期:2012-04-30)

[编辑:崔京艳]