

益气养阴活血法联合西药治疗早期糖尿病肾病 60 例临床观察

龚保文* 纪玉亮 黄明非

汕头市中医医院内二科, 广东省汕头市新兴路 11 号, 515031

基金项目: 2009 年广东省中医药局省级科研课题(2009053)

* 通讯作者: gongbaowen2009@126.com, (0754)88459253

[摘要] 目的 观察益气养阴活血中药治疗早期糖尿病肾病(DN)临床疗效。方法 将 120 例患者随机分为治疗组和对照组各 60 例, 均予常规饮食、运动、西药治疗, 治疗组加服具有益气养阴活血功效的肾康Ⅲ号方, 对照组加用百令胶囊口服, 两组疗程均为 3 个月。观察两组临床疗效, 并检测治疗前后空腹血糖(FBG)、血清白蛋白(ALB)、24h 尿蛋白排泄率(UAER)、微量白蛋白(UmAlb)、血清肌酐(SCr)和尿素氮(BUN)的水平。结果 治疗组总有效率 85.0%, 对照组总有效率 63.3%, 治疗组明显优于对照组($P < 0.01$)。治疗组和对照组治疗后 UAER、UmAlb、SCr 均显著下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 治疗组下降更为明显($P < 0.05$)。治疗后两组 BUN、FBG 和 ALB 均无明显变化($P > 0.05$)。结论 益气养阴活血法联合西药治疗早期 DN 疗效显著, 可保护肾脏, 延缓 DN 病程进展。

[关键词] 益气养阴活血法; 早期糖尿病肾病; 中西医结合疗法

Clinical Observation on Method of Boosting Qi, Nourishing Yin and Quickening the Blood Combined with Western Medicine for 60 Cases of Early Diabetic Nephropathy

GONG Baowen, JI Yuliang, HUANG Mingfei

(Shantou Hospital of TCM, Guangdong Province 515031)

ABSTRACT **Objective** To observe the therapeutic effect of boosting qi, nourishing yin and quickening the blood formula for early diabetic nephropathy (DN). **Methods** Totally 120 cases of early DN were randomized into treatment group and the control group, with 60 in each. Both groups were given conventional diet, exercise and western medicine. Shenkang No. 3 Formula functioning boosting qi, nourishing yin and quickening the blood formula was added in the treatment group and Bailing Capsule (preparation of Cordyceps sinensis) was added to the control group. The treatment course lasted for 3 months. The therapeutic effect, fasting blood glucose (FBG), serum albumin (ALB), 24h urinary albumin excretion rate (UAER), urinary micro-albumin (UmAlb), serum creatinine (SCr) and blood urea nitrogen (BUN) were observed before and after the treatment. **Results** The total effective rate of the treatment group and the control group was 85.0% and 63.3% respectively. The differences between groups were statistically significant ($P < 0.01$). After treatment, UAER, UmAlb and SCr decreased significantly in both groups ($P < 0.01$ or $P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). There was no significant difference in BUN, FBG and ALB in both groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The combo therapy of boosting qi, nourishing yin and quickening the blood formula with western medicine is effective for early DN, which could protect the kidney and delay the progress of DN.

Keywords boosting qi, nourishing yin and quickening the blood therapy; early diabetic nephropathy; combo therapy of Chinese and western medicine

糖尿病肾病(DN)是糖尿病最常见的慢性微血管并发症之一, 调查显示我国糖尿病患者中 DN 的发生率为 47.66%^[1], 多见于糖尿病病史 5~10 年以上者, 其主要病理表现为肾脏肥大、肾小球基底膜增厚、系膜基质加宽, 最终导致肾小球硬化^[2], 是引起慢性肾功能衰竭和死亡的常见原因, 占糖尿病患者死亡人数的 60%^[3]。因此, 早期防治 DN 并延缓其发展越来越受到重视。我们自拟具有益气养阴活血功效中药联合西药治疗早期 DN 患者 60 例, 现报

道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准: 依据 1999 年世界卫生组织(WHO)关于糖尿病的诊断标准^[4]如下。①具有典型症状, 空腹血糖 $\geq 126\text{mg/dl}$ (7.0mmol/L), 或餐后血糖 $\geq 200\text{mg/dl}$ (11.1mmol/L)。②没有典型症状, 空腹血糖 $\geq 126\text{mg/dl}$ 或餐后血糖 $\geq 200\text{mg/dl}$ 应再重复检测 1 次, 仍达以上值者, 可以确诊为糖尿

病。③没有典型症状,空腹血糖 $\geq 126\text{mg/dl}$ 或餐后血糖 200mg/dl ,糖耐量实验2小时血糖 $\geq 200\text{mg/dl}$ (11.1mmol/L)者可以确诊为糖尿病。

早期DN诊断标准^[5]:DN分为5期,其中Ⅰ、Ⅱ期为临床前期,而微量蛋白尿排泄量(UmAlb)及尿蛋白排泄率(UAER)是诊断DN的实验指标:Ⅰ期:为糖尿病初期,肾体积增大,肾小球入球小动脉扩张,肾血浆流量增加,肾小球内压增加,肾小球滤过率(GFR)明显增高。Ⅱ期:肾小球毛细血管基底膜增厚,UAER多数正常($< 20\mu\text{g/min}$ 或 $< 30\text{mg/24h}$),可间歇性增高(如运动后应激状态),GFR轻度增高。Ⅲ期:早期DN,出现持续微量清蛋白尿,即UAER持续在 $20\sim 200\mu\text{g/min}$ (正常 $< 10\mu\text{g/min}$),或UmAlb在 $30\sim 300\text{mg/24h}$ 。患者血压可轻度升高,肾脏病理变化有基底膜明显增厚和系膜基质明显增多,有些形成肾小球结节型或弥漫型病变,部分患者可有小动脉玻璃样变甚至出现肾小球荒废。GFR高于正常或正常。Ⅳ期和Ⅴ期均为临床糖尿病肾病期,尿蛋白逐渐增多,UAER $> 200\mu\text{g/min}$,UmAlb $> 300\text{mg/24h}$ 。

中医辨证标准:参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]。气阴两虚证:①主症:口渴善饮,多食易饥,尿频量多,形体消瘦,神疲乏力。②次症:肢体浮肿,五心烦热,气短懒言,自汗盗汗,便秘或便溏,舌红少津,舌体胖大,苔薄或花剥,脉弦细或细数。血瘀证(兼证):面色黧黑或晦暗,肌肤甲错或肢体麻木,腰部刺痛,痛处固定,口唇发暗,眼睑发黑,舌淡暗或紫暗,或有瘀斑、瘀点,脉细涩。

1.2 纳入标准

符合以上糖尿病诊断标准和中医辨证标准,确诊为2型糖尿病,且符合DN诊断及分期标准属于DN-Ⅲ期,肾功能正常者。

1.3 排除标准

①妊娠或哺乳期妇女;②有严重的心、肝、脑等并发症或其他严重原发病者;③有糖尿病酮症酸中毒或感染者;④合并严重高血压(超过 $180/110\text{mmHg}$)者;⑤不能按规定配合控制饮食、服药和进行指标检测者。

1.4 一般资料

选择2009年1月至2011年1月广东省汕头市中医院就诊的DN属气阴两虚血瘀证患者135例,采用随机数字表法将患者分为治疗组66例和对照

组69例。最终进入全分析集(FAS)120例,无法坚持完成整个实验,或用药期间加服其他药物,或妊娠患者按脱落处理,不纳入最后统计。其中治疗组60例,对照组60例。

治疗组中男34例,女26例;年龄 $35\sim 59$ 岁,平均 (48.4 ± 3.1) 岁;糖尿病病程 $1.5\sim 8$ 年,平均 (5.3 ± 2.2) 年。对照组中男35例,女25例;年龄 $34\sim 58$ 岁,平均 (47.5 ± 4.2) 岁,糖尿病病程 $1.3\sim 10$ 年,平均 (5.5 ± 3.1) 年。两组患者年龄、性别、病程等资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

两组均予糖尿病饮食、运动、卫生宣教、降血糖等常规治疗。所有患者均采用胰岛素优泌林70/30(Lilly Egypt公司生产,批号S20080007),早晚餐前30min皮下注射和(或)口服降糖药达美康缓释片(施维雅天津制药有限公司,批号H20044694) $30\sim 90\text{mg}$,每天1次,格华止片(中美上海施贵宝制药有限公司,批号H20023370) 0.5g ,每天 $1\sim 3$ 次。严格控制血糖及血压;两组血压高者均加钙离子拮抗剂拜新同(Bayer Schering Pharma AG生产,批号H20100651) $30\sim 60\text{mg}$,每天1次,心律快者加 β 受体阻滞剂酒石酸美托洛尔片(阿斯利康制药有限公司,批号H32025391) 25mg ,每天 $2\sim 3$ 次。

治疗组在常规治疗的基础上给予肾康Ⅲ方,方药组成:黄芪 45g ,党参 20g ,白术 10g ,茯苓 15g ,山药 20g ,山茱萸 15g ,淫羊藿 30g ,生地黄 15g ,麦冬 9g ,泽兰 20g ,丹参 30g ,桃仁 15g ,红花 5g ;兼有湿浊证者加用砂仁 10g (后下)、陈皮 10g 、佩兰 10g ;兼有水气者加用泽泻 30g 、猪苓 20g ;兼有湿热者加用蒲公英 20g 、车前草 15g 。每日1剂,早晚分服。

对照组在常规治疗的基础上加用百令胶囊(杭州中美华东制药有限公司生产,国药准字Z10910036,每粒 0.5g ;主要成分为发酵虫草菌粉),口服,每次3粒,每日3次。

两组患者均治疗3个月后统计疗效。

2.2 观察指标及方法

观察两组临床疗效,及两组治疗前后各实验室指标变化:包括空腹血糖(FBG)、血浆白蛋白(ALB)、24h UAER,尿素氮(BUN),血清肌酐(SCr),UmAlb等。

表 1 两组患者治疗前后各项实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	FBG(mmol/L)	ALB(g/L)	UAER(μ g/min)	BUN(mmol/L)	SCr(μ mol/L)	UmAlb(mg/24h)
治疗组	治疗前	60	7.5 $\pm$ 2.1	36.5 $\pm$ 1.2	148 $\pm$ 54	7.6 $\pm$ 1.9	103.0 $\pm$ 22.2	215.58 $\pm$ 46.68
	治疗后	60	6.9 $\pm$ 2.2	36.3 $\pm$ 1.1	78 $\pm$ 32** Δ	7.4 $\pm$ 1.8	75.0 $\pm$ 13.2** Δ	102.32 $\pm$ 25.24** Δ
对照组	治疗前	60	7.6 $\pm$ 2.0	36.6 $\pm$ 1.2	151 $\pm$ 48	7.5 $\pm$ 1.7	105.0 $\pm$ 21.2	215.79 $\pm$ 45.55
	治疗后	60	6.9 $\pm$ 2.2	36.2 $\pm$ 1.0	104 $\pm$ 41*	7.7 $\pm$ 1.8	95.0 $\pm$ 23.5*	140.43 $\pm$ 35.26*

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

2.3 疗效标准

参照《中药新药临床研究指导原则》制定^[6]:①显效:症状基本消失,UAER 或 UmAlb 恢复正常或下降 50% 以上,FBG、SCr、BUN、血压、血脂等改善 30% 以上或恢复正常;②有效:症状改善,上述各项指标较治疗前有所改善,但未达到显效标准;③无效:症状无变化或加重,各项指标无变化或升高。

2.4 统计学方法

使用 SPSS 13.0 统计软件包进行数据录入和分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用 t 检验,方差不齐时采用秩和检验;计数资料以构成比及率表示,总有效率组间比较采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

治疗组 60 例,显效 20 例,有效 31 例,无效 9 例,总有效率 85.0%;对照组 60 例,显效 11 例,有效 27 例,无效 22 例,总有效率 63.3%。治疗组明显优于对照组($P<0.01$)。

3.2 两组患者治疗前后各项实验室指标比较

表 1 示,治疗组和对照组治疗后 UAER、UmAlb、SCr 较治疗前均明显下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$),但治疗组比对照组下降更为明显($P<0.05$)。两组治疗后 FBG、ALB、BUN 无明显变化($P>0.05$)。

3.3 不良反应

两组患者均未见严重胃肠道反应、过敏反应、头痛等副作用。

4 讨论

DN 是糖尿病常见的严重并发症。属中医学“消渴”、“水肿”、“肾消”等范畴,患者由于素体阴虚,复因饮食不节,情志内伤,劳欲过度,乃发消渴。消渴日久,气阴两虚,气虚不能推动血液运行,渐至血脉瘀阻,水液运化无力,滞留游溢肌肤,从而尿浊、浮肿并现。“因虚致瘀”是本病的病理特征,为本虚标

实,虚实夹杂证^[7]。正如叶天士所云:“久病入络”。早期糖尿病起病隐匿,易被忽视,微量白蛋白尿是诊断早期 DN 的重要标准,也是观察疗效和判断预后的重要指标^[8]。迄今西药尚无特别有效的方法阻止 DN 的肾损害进展。终末期透析和肾移植虽是有效的治疗手段,但费用高昂且肾源短缺。因此,寻找中医药治疗方法,发挥中医药防病治病优势已势在必行。我们在长期的临床实践中发现,中医中药在保护肾脏和延缓病情方面存在一定的优势。本研究观察益气养阴活血中药治疗气阴两虚血瘀型早期 DN 临床疗效,并与单纯补肺肾的冬虫草菌粉组成的百令胶囊对照,结果显示益气养阴活血法不但在改善患者症状方面优于百令胶囊,而且在减少尿蛋白、延缓肾衰病情的进展更有效。

益气养阴活血中药肾康Ⅲ方中黄芪性甘温,归脾肺两经,有补气升阳、益卫固表、利水消肿的功效;党参性味甘平,能补中益气;白术、茯苓、山药加强益气健脾功效;山茱萸、淫羊藿补肾益气;生地黄、麦冬养阴生津,补肝肾;泽兰、丹参、桃仁、红花、活血化瘀。方中诸药相配得当,达到扶正不助邪,驱邪不伤正的目的。方中重用黄芪,为君药,补气养阴,行滞生血,大补脾肺之气;使气旺以促血行,祛瘀而不伤正。现代药理研究认为,黄芪、党参能增加机体免疫功能,减少尿蛋白的排出^[9-10];山茱萸、淫羊藿具有免疫调节、抗氧化、降糖作用,淫羊藿还有促进骨骼生长,阻止钙流失,防治骨质疏松的作用^[11-12]。丹参的脂溶性成分丹参酮具有抗炎、抗菌、保护内皮细胞、改善脂质代谢及抗氧化作用,对氧化应激引起的血管内皮细胞损伤有较强的对抗作用^[13];桃仁有扩张血管、抗血栓、改善血流变学及微循环作用^[14];红花的萃取物对血液凝固有明显的抑制作用,其有效成分为腺苷,可延长凝血酶原的生成时间和活化时间,降低全血比黏度^[15]。诸药合用,共奏益气养阴、化瘀降浊之功。临床安全有效,副作用小。中医药干预早期 DN 的进程值得进一步研究。

(下转第 1050 页)

注射液可以延长生存时间,减轻和缓解临床症状,延缓病情恶化的速度,改善部分血液学指标状况,为其他治疗手段和措施争取时间,值得进一步研究。

参考文献

- [1] Bourgault I, Chirat F, Tartar A, et al. Simian immunodeficiency virus as a model for vaccination against HIV. Induction in rhesus macaques of GAG- or NEF-specific cytotoxic T lymphocytes by lipopeptides[J]. J Immunol, 1994, 152(5): 2530—2537.
- [2] Spear GT, Gilbert D, Sikaroodi M, et al. Identification of rhesus macaque genital microbiota by 16S pyrosequencing shows similarities to human bacterial vaginosis; implications for use as an animal model for HIV vaginal infection[J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 2010, 26(2): 193—200.
- [3] Rausch DM, Murray EA, Eiden LE. The SIV-infected rhesus monkey model for HIV-associated dementia and implications for neurological diseases[J]. J Leukoc Biol, 1999, 65(4): 466—474.
- [4] Trimble JJ, Salkowitz JR, Kestler HW. Animal models for AIDS pathogenesis[J]. Adv Pharmacol, 2000, 49: 479—514.
- [5] 卢耀增, 吴小闲, 涂新明, 等. 猴免疫缺陷病毒(SIV)猴模型的建立[J]. 中国实验动物学报, 1994, 2(2): 94—101.
- [6] 马伯艳, 符林春, 陈谐捷, 等. 艾可清胶囊治疗获得性免疫缺陷综合征疗效分析[J]. 中医杂志, 2007, 48(12): 1092—1094.
- [7] 何琦, 李华伟, 郭会军, 等. 浅析“艾毒伤元”与艾滋病发病机制的关系[J]. 云南中医杂志, 2009, 30(6): 3—4.
- [8] 徐立然, 李欢, 陈关征. 论气虚是艾滋病的基本病机[J]. 中医学报, 2010, 25(2): 14—15.
- [9] 郭敬志, 周立华. 元气亏虚是艾滋病发病的关键因素[J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(3): 216—217.
- [10] 杨凤珍, 烟建华, 王健. 艾滋病元气损伤病机的研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(2): 147—148.
- [11] 姜枫, 李真, 关华, 等. 708 例艾滋病住院患者中医证治分析[J]. 中医杂志, 2011, 52(2): 118—120.
- [12] 贾亚飞, 刘松, 胡俊. 参附注射液现代药理学研究及临床应用[J]. 海军医学杂志, 2011, 32(1): 62—65.
- [13] 王玉秀, 孙杰, 桂波, 等. 参附注射液对胃肠道恶性肿瘤患者 Th 淋巴细胞分化的影响[J]. 江苏医药, 2011, 37(5): 531—533.
- [14] 徐永强, 周静, 杜兵, 等. 参附注射液对晚期结肠癌化疗患者血细胞的影响[J]. 中国中医急症, 2010, 19(1): 66—68.
- [15] 崔慧娟, 李园, 万冬桂, 等. 参附注射液抗癌症恶病质的临床研究[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2005, 12(5): 478—480.
- [16] 郭楠, 刘清泉, 江其敏, 等. 生脉、参附注射液治疗脓毒症休克的临床疗效观察[J]. 北京中医药, 2011, 30(5): 329—333.
- [17] 彭勃, 王丹妮. 无症状 HIV 感染期是中医药治疗艾滋病的关键切入点[J]. 浙江中医杂志, 2006, 41(10): 571—572.
- [18] 闫利源, 张毅. 艾滋病的中医病因病机及治疗思路研究[J]. 中医学报, 2011, 26(1): 3—6.

(收稿日期: 2012-01-05; 修回日期: 2012-02-12)

[编辑: 侯建春]

(上接第 1034 页)

参考文献

- [1] 王竹兰, 冯根宝, 王燕燕, 等. 642 例糖尿病患者肾脏病变的调查临床分析[J]. 中国糖尿病杂志, 1995, 3(1): 72.
- [2] 姚丰, 福辛普利与 B 受体阻滞剂联用治疗早期糖尿病肾病的疗效观察[J]. 中国临床保健杂志, 2006, 9(4): 362—364.
- [3] 钱荣立. 加强对糖尿病慢性并发症的防治研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2003, 11(4): 231.
- [4] 刘新民, 廖二元, 李秀钧, 等. 实用内分泌学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 23.
- [5] 陆再英, 钟南山, 谢毅, 等. 内科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 776.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[S]. 第一辑. 1993: 53—155, 215—218.
- [7] 刘尚全. 中医辨证分型在糖尿病肾病早期诊断中的价值[J]. 安徽中医临床杂志, 2001, 13(2): 79—81.
- [8] 王海燕. 肾脏病学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 424.
- [9] 黄承才. 黄芪的药理作用[J]. 中药新药与临床药理, 1993, 4(4): 50.
- [10] 方永顺. 人参与黄芪配伍免疫作用的药理研究[J]. 中医药学刊, 2002, 20(4): 471.
- [11] 黄云, 何志坚. 淫羊藿的研究进展及开发利用[J]. 中国民族医药杂志, 2003, 64(5): 267—270.
- [12] 刘洪, 许惠琴. 山茱萸及其主要成分的药理学研究进展[J]. 南京中医药大学学报, 2003, 19(4): 254.
- [13] 杜冠华, 张均田. 丹参现代研究概况与进展[J]. 医药导报, 2004, 23(6): 355.
- [14] 汪宁, 刘青云, 彭代银, 等. 桃仁活血化瘀作用的研究进展[J]. 安徽中医学院学报, 2002, 21(3): 63.
- [15] 陈琼, 顾仁樾, 周端. 藏红花对冠心病心绞痛患者血液流变学的作用[J]. 辽宁中医杂志, 1997, 24(8): 372.

(收稿日期: 2011-09-26; 修回日期: 2011-12-20)

[编辑: 叶晨]