

• 临床研究 •

芪药消渴胶囊联合西药治疗糖尿病肾病
146 例临床观察倪青¹ 姜山¹ 肖月星¹ 冯兴中² 李建民³ 朱章志⁴ 刘敏⁴魏爱生⁵ 苏秀海⁶ 高天舒⁷ 胡筱娟⁸ 袁志敏⁹ 张效科^{9*}

(1. 中国中医科学院广安门医院内分泌科, 北京市西城区广安门内大街北线阁 5 号, 100053; 2. 北京世纪坛医院;

3. 北京市中西医结合医院; 4. 广州中医药大学第一附属医院; 5. 广东省佛山市中医院; 6. 河北省沧州

中西医结合医院; 7. 辽宁中医药大学附属医院; 8. 陕西省中医医院; 9. 陕西中医学院附属医院)

基金项目: 陕西省“13115”科技创新工程重大科技产业化计划项目(2008ZDCY-25);

咸阳市科学技术研究发展计划资助项目[XK0914-2(3), 2011K13-05(2)]

* 通讯作者: zhangxiaoke12340@163.com, 13038543086

[摘要] 目的 观察芪药消渴胶囊治疗糖尿病肾病(DN)的临床疗效。方法 采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照的试验设计方法, 共有 224 例 DN 患者完成观察, 其中治疗组 146 例, 对照组 78 例, 在两组均接受常规治疗的基础上, 治疗组加用芪药消渴胶囊, 对照组给予安慰剂, 均每次 2.4 g, 每日 3 次, 共治疗 12 周。比较两组中医证候疗效、中医单项症状消失率, 并于治疗前后检测两组患者血糖(包括空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白)、血脂[包括甘油三酯(TG)、血清总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]、肾功能[包括尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)]、24 h 尿蛋白排泄率(UAE)、24 h 尿蛋白定量(UPQ)。结果 中医证候疗效治疗组总有效率 85.62%, 对照组为 70.51%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。中医单项症状消失率比较, 除主要症状中的溲赤以及血瘀症状中的胁痛、肢体疼痛、健忘外, 其余症状的消失率治疗组均高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗后血糖各指标、血脂各指标以及肾功能、UAE、UPQ 均较治疗前有所改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 两组治疗后比较, 糖化血红蛋白、TG、TC、LDL-C 以及肾功能、UAE、UPQ 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 治疗组优于对照组。结论 芪药消渴胶囊能调节糖脂代谢, 改善 DN 患者 BUN、Scr、GFR、UAE 及 UPQ, 具有一定的肾脏保护作用。

[关键词] 芪药消渴胶囊; 糖尿病肾病; 血糖; 血脂; 随机对照试验

A Clinical Observation on Qiyao Xiaoke Capsule Combined with Western Medicine for 146 Cases of Diabetic Nephropathy

NI Qing¹, JIANG Shan¹, XIAO Yueying¹, FENG Xingzhong², LI Jianmin³, ZHU Zhangzhi⁴, LIU Min⁴, WEI Aisheng⁵, SU Xiuhai⁶, GAO Tianshu⁷, HU Xiaojuan⁸, YUAN Zhimin⁹, ZHANG Xiaoke⁹

(1. Guang'anmen Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053; 2. Beijing Shijitan Hospital; 3. Beijing Integrative Medicine Hospital; 4. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine; 5. Foshan Hospital of TCM; 6. Cangzhou Integrative Medicine Hospital; 7. Affiliated Hospital of Liaoning University of TCM; 8. Shaanxi Provincial Hospital of TCM; 9. Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine)

ABSTRACT **Objective** To observe the therapeutic effect of Qiyao Xiaoke Capsule [capsule of Huangqi (*Radix Astragali*) and Shanyao (*Rhizoma Dioscoreae*) for dispersion-thirst] for diabetic nephropathy. **Methods** The multicenter, randomized, double-blind and placebo control experiments were adopted in this study. Totally 224 cases of diabetic nephropathy were observed and randomized into the trial group and placebo control group, with 146 and 78 in each. Both groups were given routine therapy. The trial group was given Qiyao Xiaoke Capsule in addition. The treatment lasted for 12 weeks. The Chinese medicine syndrome efficacy, disappearance rate of Chinese medicine mono-symptom, blood sugar, blood lipid and renal function were compared after treatment. **Results** The Chinese medicine syndrome efficacy in the trial group and placebo control group was 85.62% and 70.51% respectively, with a significant difference between groups ($P < 0.05$). The disappearance rates of Chinese medicine mono-symptom in the trial group were significantly higher than those in the placebo control group except for red urinate, hypochondriac pain, limb pain and forgetfulness ($P < 0.05$). Both groups were significantly improved in blood sugar and lipid after treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). There was no significant difference between groups in the fasting glucose and 2h postprandial blood glucose ($P > 0.05$). Comparing with the placebo control group, the glycosylated hemoglobin, triglycerides, total cholesterol and low density lipoprotein-C were significantly improved in the trial group ($P < 0.05$). **Conclusion** Qiyao

Xiaoke Capsule can regulate glucose and lipid metabolism and improve blood urea nitrogen, serum creatinine, glomerular filtration rate, urinary albumin excretion and urine protein quantity for diabetes, with a better protective effect on the kidney.

Keywords Qiyao Xiaoke Capsule; diabetic nephropathy; blood sugar; lipid; randomized controlled trials

糖尿病肾病(DN)是糖尿病常见的慢性微血管并发症之一,现已成为全球慢性肾脏病(CKD)及其导致的终末期肾病(ESRD)的主要构成原因^[1]。虽然大量临床研究证实 DN 早期及时采取严格控制血糖、血压和血脂,改善微循环等干预措施,能够在一定程度上延缓病情的发展,但到目前为止现代医学仍缺乏具有针对性的药物能够有效阻止 DN 肾损害的进程^[2]。中成药芪药消渴胶囊具有益气养阴、健脾益肾的功效,近年来相关动物实验和临床报告显示其具有治疗 DN 的作用^[3-5]。本研究对芪药消渴胶囊治疗 DN 进行了多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床观察,现总结如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

DN 诊断标准参照《中国 2 型糖尿病防治指南》^[6]的诊断标准制定。DN 分期采用国际公认的 Mogensen 分期标准^[7]。

中医证候诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》(试行)^[8]辨证分型标准及《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)》^[9]相关标准制定,均为气阴两虚兼血瘀证。主症:倦怠乏力,咽干口渴,口渴喜饮,气短懒言,五心烦热,失眠健忘,眩晕耳鸣,溲赤便秘或兼见肢体麻木,胸胁疼痛,肌肤甲错,口唇紫暗;舌红少津,苔薄或花剥或舌质暗,舌下脉络瘀阻,脉细无力,或弦涩。凡主症有 2 项或以上,结合舌脉即可诊断。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:符合以上诊断及中医辨证标准;Mogensen 分期^[7]属 III—IV 期,即肾小球滤过率 60~130 ml/min,尿蛋白排泄率(UAE)20~300 μ g/min,24 h 尿蛋白定量(UPQ)<3.5 g 者;签署知情同意书。

排除标准:酮症酸中毒、心功能衰竭、肾功能衰竭、脑血管病、发热、尿路感染者;有近期应用肾毒性药物史者;原发性肾脏疾病等 DN 以外可引起尿蛋白阳性疾病者。

1.3 一般资料

224 例研究病例来源于 2010 年 6 月至 2012 年 6 月中国中医科学院广安门医院、北京世纪坛医院、北京市中西医结合医院、广州中医药大学第一附属

医院、广东省佛山市中医院、河北省沧州中西医结合医院、辽宁中医药大学附属医院、陕西省中医医院、陕西中医学院附属医院 9 家医院。由陕西康惠制药有限公司按 2:1 进行编盲,盲底保存在中国中医科学院广安门医院和陕西康惠制药有限公司,实验结束、数据锁定后当众揭盲。采用随机数字表法以 2:1 的比例分为治疗组 146 例和对照组 78 例。治疗组中男 74 例,女 72 例;年龄 36~78 岁,平均(56.0 $\pm$ 10.5)岁;糖尿病病程 3~18 年,平均(9.19 $\pm$ 6.76)年。对照组中男 38 例,女 40 例;年龄 32~79 岁,平均(52.3 $\pm$ 9.3)岁;糖尿病病程 4~17 年,平均(8.93 $\pm$ 6.48)年。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。

2 方法

2.1 治疗方法

两组患者均给予控制饮食、糖尿病教育、合理运动,降糖采用二甲双胍加瑞格列奈联合治疗方案。二甲双胍片(深圳市中联制药有限公司生产,批号:H44024853)餐时或餐后口服,每次 0.25 g,每日 3 次开始,最大量不超过 2 g;瑞格列奈片(丹麦诺和诺德公司产,批号:H20080217)餐前 15 min 口服,每次 0.5 mg,每日 3 次开始,单次最大剂量则可逐步加量至 2 mg。血糖控制目标:空腹血糖(FBG)<7.0 mmol/L,餐后 2 小时血糖(2hPG)<10.0 mmol/L,糖化血红蛋白(HbA1c)<7%。降压采用盐酸贝那普利片(北京诺华制药有限公司生产,批号:H20030514)10 mg 为起始量,口服,每日 1 次,使血压控制在 130/80 mmHg 以下,1 周后血压未得到控制者,加至 20 mg;抗凝服用拜阿司匹灵片 100 mg (BayerPharmaAG,德国,注册证号 H20120236),每日 1 次等治疗。以上药物疗程均为 12 周。

治疗组在此基础上加服芪药消渴胶囊(组成:西洋参、黄芪、生地黄、山药、山萸肉、枸杞子、麦冬、知母、天花粉、葛根、五味子、五倍子。每粒 0.4 g,相当于生药 2.2 g。陕西康惠制药有限公司生产,批号 20081121),每次 6 粒,每日 3 次,连服 12 周。

对照组给予安慰剂(每粒 0.4 g,成分为淀粉、焦糖色素。陕西康惠制药有限公司生产,批号 100301),每次 6 粒,每日 3 次,连服 12 周。

2.2 观察指标和方法

2.2.1 中医证候积分 治疗前后参考《中药新药临床研究指导原则》^[8]对中医证候进行评分,治疗后统计中医单项症状消失率。

2.2.2 血糖、血脂及肾功能 治疗前及治疗 12 周后各测量 1 次 FBG、2hPG、HbA1c、UAE、UPQ、尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、甘油三酯(TG)、血清总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。

2.3 中医证候疗效判定标准

参考文献^[8]制定。痊愈:各症状消失,证候积分减分率 $\geq 95\%$;显效:各症状明显减轻,证候积分减分率 $\geq 70\%$ 但 $<95\%$;有效:各症状有所减轻,证候积分减分率 $\geq 30\%$ 但 $<70\%$;无效:各症状无减轻或有加重,证候积分减分率 $<30\%$ 。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用方差分析和 t 检验,方差不齐时用非参数检验。率的比较采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 两组患者中医证候疗效比较

治疗组 146 例,显效 68 例,有效 57 例,无效 21 例,总有效率 85.62%;对照组 78 例,显效 32 例,有效 23 例,无效 23 例,总有效率 70.51%。两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组优于对照组。

3.2 两组患者中医单项症状消失率比较

表 1 示,除主要症状中的溲赤以及血瘀症状中的胁痛、肢体疼痛、健忘外,其余症状的消失率治疗组均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后血糖各指标比较

表 2 示,两组治疗后较治疗前血糖各指标均改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗后两组比较 FBG 及 2hPG 差异无统计学意义($P > 0.05$);而治疗组 HbA1c 较对照组改善明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3.4 两组患者治疗前后血脂各指标比较

表 3 示,两组血脂各指标治疗后较治疗前均改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。而治疗组对 TG、TC 及 LDL-C 的改善均较对照组明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3.5 两组患者治疗前后肾功能、UAE、UPQ 比较

表 4 示,两组患者治疗后 BUN、Scr、GFR、UAE

及 UPQ 较治疗前均改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。而治疗组治疗后较对照组改善明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 两组患者中医单项症状消失率比较

症状	治疗组(146 例)			对照组(78 例)		
	治疗前 (例)	治疗后 (例)	消失率 (%)	治疗前 (例)	治疗后 (例)	消失率 (%)
主要症状						
乏力	141	64	54.61	72	52	27.78
气短	136	59	56.62	70	40	42.86
腰膝酸软	131	60	54.20	61	39	36.07
口干咽燥	128	61	52.34	65	38	41.54
口渴喜饮	126	56	55.56	64	42	34.38
夜尿频	123	65	47.15	61	40	34.43
溲赤	84	49	41.67	48	30	37.50
自汗	96	39	59.38	53	35	33.96
手足心热	77	34	55.84	44	30	31.82
眩晕	72	37	48.61	45	30	33.33
耳鸣	64	32	50.00	37	22	40.54
消瘦	58	30	48.28	36	24	33.33
水肿	84	41	51.20	50	34	32.00
便秘	96	46	52.08	55	37	32.73
血瘀症状						
胸痛	73	34	53.42	39	27	30.77
胁痛	58	32	44.83	26	15	42.30
背痛	68	25	63.24	38	22	42.31
肢体麻木	98	40	59.18	46	26	43.48
肢体疼痛	90	56	37.78	52	34	34.62
肌肤甲错	53	28	47.17	26	18	30.77
心烦失眠	75	33	56.00	68	50	26.47
健忘	76	48	36.84	58	40	31.03
心悸	88	41	53.41	61	44	27.87
口唇紫暗	75	44	41.33	29	21	27.59
面部瘀斑	38	19	50.00	20	15	25.00

表 2 两组患者治疗前后血糖各指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	FBG (mmol/L)	2hPG (mmol/L)	HbA1c (%)
治疗组	治疗前	146	7.58 $\pm$ 1.87	10.24 $\pm$ 3.31	7.37 $\pm$ 1.38
	治疗后	146	6.71 $\pm$ 1.49*	8.83 $\pm$ 1.97*	6.73 $\pm$ 1.58** Δ
对照组	治疗前	78	7.34 $\pm$ 1.57	10.96 $\pm$ 3.25	7.29 $\pm$ 1.93
	治疗后	78	6.62 $\pm$ 1.44*	8.77 $\pm$ 1.89*	7.17 $\pm$ 1.61*

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

4 讨论

DN 是导致肾功能衰竭和糖尿病患者死亡的常见原因。DN 早期以尿中白蛋白排泄轻度增加(微量白蛋白尿)为特征,其后逐步进展至大量白蛋白尿,并出现 SCr 水平上升,最终发生肾功能衰竭^[10]。现代医学治疗 DN 的方法主要包括:①糖尿病本身的治疗,积极控制高血糖;②高血压的治疗,主要是应用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)及血管紧张

表 3 两组患者治疗前后血脂各指标比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	TG	TC	HDL-C	LDL-C
治疗组	治疗前	146	3.47 ± 1.79	7.79 ± 1.64	0.67 ± 0.19	4.63 ± 1.50
	治疗后	146	2.77 ± 1.58**△	6.73 ± 1.44**△	0.98 ± 0.18*	3.61 ± 1.05**△
对照组	治疗前	78	3.40 ± 1.28	7.16 ± 1.05	0.74 ± 0.16	4.59 ± 1.33
	治疗后	78	3.07 ± 1.55*	6.77 ± 1.69*	1.10 ± 0.85*	4.19 ± 1.79*

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

表 4 两组患者治疗前后 BUN、Scr、GFR、UAE、UPQ 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	BUN(mmol/L)	Scr(μ mol/L)	GFR(ml/min)	UAE(mg/24h)	UPQ(mg/24h)
治疗组	治疗前	146	10.13 ± 2.57	123.40 ± 44.94	106.84 ± 36.87	289.41 ± 138.03	488.61 ± 231.54
	治疗后	146	8.23 ± 2.26**△	97.49 ± 31.26**△	127.57 ± 29.39**△	186.52 ± 133.43**△	376.95 ± 132.93**△
对照组	治疗前	78	9.17 ± 1.90	119.32 ± 27.34	109.36 ± 37.74	293.90 ± 140.62	491.78 ± 127.53
	治疗后	78	8.01 ± 3.61*	108.15 ± 33.84*	119.58 ± 27.16*	252.62 ± 183.40*	429.61 ± 138.54*

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

素受体阻滞剂(ARB),在降压的同时减少蛋白尿,尤其对于早期 DN,可在一定程度上延缓病情的发展;③高血脂的治疗;④纠正血液高凝、高黏状态,改善微循环的治疗^[11]。然而这些治疗方法总的来说缺乏针对性,迄今为止尚无有效的西药能够阻止 DN 肾损害的自然进程。近年来,中医药在治疗糖尿病及其并发症方面显示出独特的优势,在延缓 DN 的病情发展、改善临床症状等方面,取得了较为满意的疗效,呈现出良好的研究和发展前景^[12]。

中医学认为,糖尿病患者并发肾病蛋白尿的基本病机为气阴不足,病久伤肾,肾虚精微不固。芪药消渴胶囊处方是在清代名医张锡纯《医学衷中参西录》中所载玉液汤的基础上化裁而成,具有益气养阴、健脾补肾固摄功效。方中西洋参、麦冬、五味子配伍黄芪和葛根,具有益气活血、防止血管内皮损伤、改善心脏功能的作用,可有效缓解胸闷、心慌、气短等症状;以健脾益气的黄芪、山药,配伍固肾敛精的生地黄、山萸肉、五味子、五倍子,对糖尿病并发肾脏损害,出现微量白蛋白尿或蛋白尿者尤为适宜。

本研究选取 DN III—IV 期患者,采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床试验设计,经 12 周治疗,结果显示,芪药消渴胶囊不仅能够明显改善 DN 患者症状,还能够明显改善患者的血糖、血脂及肾功能指标,显著降低 UAE 和 UPQ,发挥肾脏保护作用,从而减轻 DN 的肾脏损害,有效控制 DN 的病情发展。

参考文献

[1]张路霞,王海燕.从流行病学的角度探讨我国糖尿病肾病

的发病趋势及对策[J].中华内科杂志,2010,49(9):804-805.

[2]李国富,刘婷,包蓓艳.葛根素对 2 型糖尿病肾病疗效的影响[J].中国糖尿病杂志,2011,19(3):193-196.

[3]倪青,张效科.芪药消渴胶囊治疗早期糖尿病肾病 64 例临床观察[J].北京中医药大学学报(中医临床版),2009,16(4):33-35.

[4]陈伟铭,吉福亭,张莉.芪药消渴胶囊治疗气阴两虚型糖尿病肾病 47 例[J].现代中医药,2009,29(6):19-20.

[5]王艳,侯建平,王亚军,等.芪药消渴胶囊对糖尿病肾病大鼠的实验研究[J].陕西中医学院学报,2011,34(3):48-49.

[6]中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南[J].中华医学杂志,2008,88(18):1227-1245.

[7]Mogensen CE, Schmitz A, Christensen CK. Comparative renalpathophysiology relevant to IDDM and NIDDM patients[J].Diabetes Metabolism Rev,1988,4(5):453-483.

[8]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:114-119.

[9]中华中医药学会肾病分会.糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)[J].上海中医药杂志,2007,41(7):7-8.

[10]中华医学会糖尿病分会.中国 2 型糖尿病防治指南[S].北京:北京大学医学出版社,2011:37.

[11]邹洪斌,张立,杨立志.黄葵胶囊治疗糖尿病肾病的临床疗效观察[J].现代预防医学,2006,33(11):2197-2198.

[12]张冬玲.中医药治疗糖尿病肾病的研究进展[J].内蒙古中医药,2012,31(3):110-111.

(收稿日期:2012-10-23;修回日期:2012-11-27)

[编辑:叶晨]