

# 温肾健脾、化瘀通络法治疗糖尿病肾病临床期

张婷<sup>1</sup>, 高彦彬<sup>2\*</sup>, 易文明<sup>3</sup>

(1. 北京市丰台区大红门社区卫生服务中心, 北京 100075;

2. 首都医科大学 中医药学院, 北京 100069; 3. 北京中医药大学 东方医院, 北京 100078)

**[摘要]** 目的:观察温肾健脾,化瘀通络法对糖尿病肾病(DN)临床期的疗效。方法:将符合标准的DN患者50例,随机分为治疗组(25例)和对照组(25例),两组均予饮食控制、降糖等基础治疗,同时口服福辛普利10 mg,每日1次;治疗组在此基础上予以温肾健脾,化瘀通络的中药,疗程为12周。对患者的24 h尿蛋白(UP)定量,血肌酐(SCr),内生肌酐清除率(CCr),中医证候疗效等进行评价。结果:治疗组总有效率为80.0%,对照组总有效率为56.0%。治疗组明显优于对照组( $P < 0.05$ )。两组治疗后24 h尿蛋白定量均明显降低( $P < 0.05$ ),组间比较,治疗组在降低24 h尿蛋白定量方面明显优于对照组( $P < 0.05$ );治疗组治疗后SCr显著降低( $P < 0.05$ ),CCr显著升高( $P < 0.05$ );治疗组在改善肾功能方面明显优于对照组( $P < 0.05$ )。结论:温肾健脾,化瘀通络法能够有效的缓解和治疗临床期糖尿病肾病。

**[关键词]** 温肾健脾; 化瘀通络; 糖尿病肾病

**[中图分类号]** R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)20-0200-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015200200

## Wenshen Jianpi and Huayu Tongluo Methods in Treating Clinical-stage Diabetic Nephropathy

ZHANG Ting<sup>1</sup>, GAO Yan-bin<sup>2\*</sup>, YI Wen-ming<sup>3</sup> (1. Beijing Fengtai District Dahongmen Community Health Service Center, Beijing 100075, China; 2. School of Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 3. Oriental Hospital Affiliated to Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100078, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the therapeutic effects of method for warming the kidney and strengthening the spleen, and dispersing blood stasis and promoting collaterals in the treatment of clinical-stage diabetic nephropathy (DN). **Method:** Fifty eligible DN patients were randomly divided into the treatment group (25 patients) and control group (25 patients). Besides the routine therapy including controlling diet, lowering blood glucose and orally taking fosinopril (10 mg daily), the treatment group was also given traditional Chinese medicine (TCM) for warming the kidney and strengthening the spleen, and dispersing blood stasis and promoting collaterals for 12 weeks. The changes in quantitation of 24-hour urinary protein (UP), serum creatinine (SCr), endogenous creatinine clearance rate (CCr), TCM syndrome score were observed in the patients. **Result:** The total effective rate of the treatment group was 80.0%, and that of control group was 56.0%. The effect of treatment group was better than the control group in lowering 24 h UP ( $P < 0.05$ ), reducing SCr ( $P < 0.05$ ), increasing CCr ( $P < 0.05$ ) and improving renal function ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The method of warming the kidney and strengthening the spleen, and dispersing blood stasis and promoting collaterals can effectively abate and treat clinical-stage DN.

**[Key words]** warming the kidney and strengthening the spleen; dispersing blood stasis and promoting collaterals; diabetic nephropathy

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN),是糖尿病最常见的微血管并发症之一,临床以持续蛋白尿、肾功能进行性下降及高心血管疾病发病率、死亡率为特征<sup>[1]</sup>。DN在1型糖尿病中的发病率为33%~

**[收稿日期]** 20150315(004)

**[第一作者]** 张婷,硕士,主治医师,从事中医药防治糖尿病及其并发症的临床研究, Tel:13811123870, E-mail:dhmzt2014@163.com

**[通讯作者]** \*高彦彬,博士,主任医师,教授,博士生导师,从事中医药防治糖尿病及其并发症的临床和基础研究, Tel:010-83911720, E-mail:dfyynfm@163.com

40%,在2型糖尿病中约为20%~25%<sup>[2]</sup>,目前已成为引起终末期肾病最常见的原因之一。DN的发病机制尚未得到完全阐明,目前认为由高血糖介导的代谢失常及血流动力学异常是导致肾损伤的主要原因<sup>[3]</sup>。2010年美国糖尿病协会(ADA)制定的“DN标准化诊疗指南”<sup>[4]</sup>建议,DN治疗应优化降糖、降压,并控制蛋白摄入。但DN患者一旦出现持续性蛋白尿,肾功能将持续性减退直至肾功能衰竭,至今尚无有效的措施阻止其发生与发展<sup>[5]</sup>。中医药在防治DN方面具有疗效稳定,不良反应小等优势<sup>[6]</sup>,能够有效的改善肾脏血流动力学异常,调节血管活性物质及细胞因子,调节糖脂代谢紊乱<sup>[7]</sup>。笔者通过大量临床病例总结分析,认为DN临床期的基本病机为脾肾阳虚、肾络瘀阻。本研究采用温肾健脾、化瘀通络法对50例DN临床期的患者进行了随机对照研究,以观察中医药联合西药治疗DN临床期的疗效。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2010年1月—2011年3月在北京中医药大学东方医院内分泌科门诊及住院的50例DN临床期的患者,按随机数字表法分为治疗组和对照组各25例。治疗组中男14例,女11例,平均年龄(65.3±5.2)岁,平均糖尿病(DM)病程(11.23±3.14)年,对照组中男12例,女13例,平均年龄(64.9±5.4)岁,平均DM病程(12.02±3.35)年。两组受试者的年龄、性别、体重指数(BMI),DM病程、血糖、血压、并发症等方面比较,差异无统计学意义。

**1.2 诊断标准** DN诊断按照WHO1999年修订的诊断分类标准确定的2型糖尿病,合并临床糖尿病肾病的患者。DN分期按照Mogensen诊断分期标准<sup>[8-9]</sup>,属临床糖尿病肾病(overt DN),即Mogensen分期的IV期。

中医辨证标准按照中国中医药学会糖尿病(消渴病)专业委员会制定的相关辨证标准<sup>[10]</sup>进行,证属脾肾阳虚,肾络瘀阻者(主证符合脾肾阳虚,并且舌象、脉象符合瘀血阻络者)。

**1.3 纳入标准** ①符合西医糖尿病肾病IV期诊断标准的患者;②符合中医脾肾阳虚,肾络瘀阻证标准;③年龄30~70岁。

**1.4 排除标准** 年龄<30岁或>70岁者;妊娠期、哺乳期妇女,及准备妊娠者;过敏体质或对本药物成分过敏者;近1个月内出现糖尿病酮症酸中毒及泌尿系感染者;患有严重的心、脑、肝、肾、造血系统等

原发性疾病者。

## 2 研究方法

**2.1 调整阶段** 50例受试者均接受为期4周的调整治疗,接受糖尿病教育,采用低盐低脂优质低蛋白饮食,选用口服降糖药或胰岛素,把血糖控制在空腹血糖(FBG)≤7.8 mmol·L<sup>-1</sup>,餐后2 h血糖(PBG)≤11.1 mmol·L<sup>-1</sup>,糖化血红蛋白(HbA1c)<7.5%,同时加服福辛普利(蒙诺,中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字H19980197)10 mg,每日1次,连服12周。

**2.2 治疗阶段** 将50例患者按顺序随机分为治疗组和对照组各25例。治疗组在基础治疗的同时加服温肾健脾、化瘀通络的中药煎剂(主要组成:仙茅15 g,仙灵脾15 g,芡实15 g,金樱子15 g,黄芪30 g,白术15 g,茯苓30 g,熟地黄10 g,丹参30 g,川芎15 g,莪术10 g,东方医院制剂室制),每日200 mL,分早晚2次口服,连服12周。

## 2.3 观察指标

**2.3.1 疗效观察指标** ①中医证候疗效评价:参考中国中医药学会糖尿病(消渴病)分会制定的分期辨证与疗效评价标准<sup>[10]</sup>对中医证候进行评分,以证候积分减少的百分比评价疗效,2周观察1次。②24 h尿蛋白(UP)定量:治疗前后各检测1次。③血肌酐(SCr)及内生肌酐清除率(CCr):男性CCr(mL·min<sup>-1</sup>)=(140-年龄)×体重(kg)/72×血肌酐(μmol·L<sup>-1</sup>),女性CCr(mL·min<sup>-1</sup>)=(140-年龄)×体重(kg)/85×血肌酐(μmol·L<sup>-1</sup>)。治疗前后各检测1次。

**2.3.2 监控指标** ①血糖:采用德国罗氏乐康全-II血糖仪,每2周检查1次空腹及餐后2 h血糖。②糖化血红蛋白(HbA1c):采用德国拜耳公司生产的糖尿病分析仪(DCA2000+)及试剂盒,治疗前后各检测1次。③血压:每2周检查1次。

**2.4 统计学方法** 计数资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验,计量资料采用 $t$ 检验或Wilcoxon's秩和检验,等级资料采用Wilcoxon's秩和检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

## 3 疗效观察

**3.1 疗效评价标准** 参照中国中医药学会糖尿病(消渴病)专业委员会制定的标准<sup>[10]</sup>及《中药新药治疗糖尿病的临床研究指导原则》<sup>[11]</sup>制定如下标准,完全缓解:中医临床症状消失或基本消失,证候积分减少≥95%,24 h尿蛋白定量<0.15 g,肾功能正常;显效:中医临床症状明显好转,总积分减少≥

70% ,24 h 尿蛋白定量减少  $\geq 50\%$  ,肾功能正常;有效:中医临床症状有好转,总积分减少  $\geq 30\%$  ,24 h 尿蛋白定量减少  $\geq 20\%$  ,肾功能正常或基本正常(与正常值相差不超过 15%);无效:各项指标均达不到以上标准。

### 3.2 结果

**3.2.1 两组疗效比较** 治疗后,治疗组总有效率为 80.0%;对照组总有效率为 56.0%。组间比较,治疗组疗效优于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of curative effect between two groups

组别	完全缓解 /例(%)	显效 /例(%)	有效 /例(%)	无效 /例(%)	总有效率 /%
治疗	3(12.0)	7(28.0)	10(40.0)	5(20.0)	80.0 <sup>1)</sup>
对照	0(0)	5(20.0)	9(36.0)	11(44.0)	56.0

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后 SCr,CCr 比较( $\bar{x} \pm s, n = 25$ )

Table 3 Comparison of serum creatinine, creatinine clearance rate in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, n = 25$ )

项目	SCr/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$		CCr/ $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗	105.65 $\pm$ 10.34	84.92 $\pm$ 7.12 <sup>1,2)</sup>	54.69 $\pm$ 7.08	72.82 $\pm$ 9.29 <sup>1,2)</sup>
对照	103.16 $\pm$ 8.59	97.78 $\pm$ 6.03 <sup>1)</sup>	55.95 $\pm$ 6.83	64.87 $\pm$ 8.81 <sup>1)</sup>

**3.2.4 两组血糖、糖化血红蛋白、血压比较** 治疗前后,两组 FBG, PBG, HbA1c, 收缩压、舒张压均无显著性差异,组间比较无统计学意义,提示两组血糖、糖化血红蛋白、血压在试验中均控制在规定范围内,排除了由于二者的波动对本试验研究产生的影响。

### 4 讨论

DN 属中医学“消渴病、肾病”范畴,病位在肾,病性属本虚标实。该病是糖尿病迁延日久,久病入络所致。发病之初气阴两虚,渐至肝肾阴虚;病情迁延,阴损及阳,伤及脾肾,脾肾阳虚,不能温煦,气化失常,水液代谢障碍,津凝为痰,血滞为瘀,痰瘀阻络,肾络瘀阻<sup>[5]</sup>。西医的 DN 临床期当属消渴病肾病的中期,患者常有脾肾阳虚、肾络瘀阻的表现,现代医学已证明,血流动力学的改变是本病的重要发病机制和特点。瘀血既是糖尿病肾病发生的致病因素,又是该病发生发展过程中的一个重要病理产物,瘀血阻滞于肾络,并成为新的致病因素,影响整个病程的转归<sup>[12]</sup>。因此治疗上当以温肾健脾,活血化瘀通络为原则。

**3.2.2 两组 24 h 尿蛋白(UP)定量比较** 两组患者疗后 UP 均明显降低( $P < 0.05$ ),治疗组与对照组疗后比较有显著差异( $P < 0.05$ ),治疗组在降低尿蛋白方面的作用优于对照组,见表 2。

表 2 两组患者 24 h UP 的比较( $\bar{x} \pm s, n = 25$ )

Table 2 Comparison of 24 h urinary protein in two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 25$ )

组别	治疗前	治疗后
治疗	1.69 $\pm$ 0.34	0.58 $\pm$ 0.23 <sup>1,2)</sup>
对照	1.57 $\pm$ 0.42	1.04 $\pm$ 0.35 <sup>1)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P < 0.05$ (表 3 同)。

**3.2.3 两组肾功能比较** 治疗组治疗后 SCr 显著降低( $P < 0.05$ ),CCr 显著升高( $P < 0.05$ );与对照组比较有显著差异( $P < 0.05$ ),治疗组在改善肾功能方面明显优于对照组,见表 3。

现代研究证实本方的主要药物对 DN 有确切的治疗作用。方中仙茅、仙灵脾温肾助阳,芡实、金樱子补肾固涩,黄芪、白术、茯苓益气健脾,大黄祛瘀解毒,丹参、川芎通经散瘀,莪术破血行气、消癥化积,诸药合用共奏温肾健脾、活血化瘀通络之功。现代药理学研究表明,仙茅<sup>[13]</sup>具有清除氧自由基、增强免疫的作用。黄芪<sup>[14]</sup>有较强的抗氧化作用,可抑制血小板聚集,降低血黏度,从而改善肾血液循环及血液灌注,降低蛋白尿,改善肾小球结构异常。大黄<sup>[15]</sup>能减轻肾小球细胞增殖,从而延缓肾硬化的进展。其提取物大黄酸明显降低非肥胖性糖尿病(NOD)小鼠的血糖水平;明显减少 NOD 小鼠肾脏组织的免疫球蛋白的沉积;改善脂质代谢异常<sup>[16]</sup>。丹参<sup>[17]</sup>具有抗凝,扩张血管等作用。莪术<sup>[18]</sup>通过抑制与纤维化关系最密切的细胞因子如转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ ),核转录因子- $\kappa\text{B}$ (NF- $\kappa\text{B}$ )来抑制成纤维细胞活性,抑制细胞外基质合成等机制延缓肾间质纤维化,具有抗血小板聚集、抗凝血及调节血液流变性作用。

本研究采用国际统一的 DN 诊断标准,按照随

机对照原则进行观察,结果表明:采用温肾健脾,化痰通络法治疗临床 DN,可明显改善患者临床症状、减少尿蛋白、保护肾功能,有效的阻止 DN 的进展。由此可见,温肾健脾、化痰通络法能够有效的缓解和治疗 DN,其作用机制尚待进一步探讨和研究。

[参考文献]

[1] Fioretto P, Mauer M. Histopathology of diabetic nephropathy[J]. Semin Nephrol, 2007, 27(7):195-207.  
[2] 迟家敏,汪耀,周迎生.实用糖尿病学[M].北京:人民卫生出版社,2009:511.  
[3] 林子桐,张超,沈雪梅.糖尿病肾病发病机制研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2014,28(5):765-773.  
[4] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010 [J]. Diabetes Care, 2010, 33 (Suppl 1):S11-S61.  
[5] 高彦彬,赵慧玲.糖尿病肾病的中医诊治[J].药品评价,2009,6(12):481-483.  
[6] 刘妍妍,周家俊.中医药治疗糖尿病肾病研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2014,16(7):144-146.  
[7] 曾庆春,江旭锋,刘军杰,等.中医药治疗糖尿病肾病作用机制的研究进展[J].广西中医药大学学报,2014,17(3):57-59.  
[8] Mogen Sen C E, Schmitz A, christensen C R. Comative

renal pathophysiology relevant to IDDM and NIDDM patients[J]. Diabetes Metabolism Rev, 1998, 4:453.  
[9] 王海燕.肾脏病学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2009:1414-1435.  
[10] 吕仁和,张法荣,高彦彬,等.消渴病(糖尿病)的分期辨证与疗效评价标准[J].中国医药学报,1993,8(3):50-56.  
[11] 中华人民共和国卫生部.中药新药治疗糖尿病的临床研究指导原则.第一辑[S].1993:34-36.  
[12] 徐一博,曾琨,王茂泓.糖尿病肾病中医病因病机研究进展[J].光明中医,2014,29(10):2234-2236.  
[13] 杨光义,叶方,潘红,等.仙茅药理作用和临床应用研究概述[J].中国药师,2011,14(7):1039-1041.  
[14] 方玉茹,罗士云.黄芪在糖尿病肾病中的应用[J].陕西中医,2010,31(4):512-513.  
[15] 李东辉,范丽波.大黄及其提取物治疗糖尿病肾病的实验研究进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2006,7(12):741-742.  
[16] 曹拥军,温伟波.大黄治疗糖尿病肾病浅析[J].云南中医中药杂志,2007,28(10):28-29.  
[17] 董莹,张希,张军.丹参注射液对原发性肾病综合征高凝状态影响的观察[J].中国现代医学杂志,2005,15(18):2842-2844.  
[18] 白正学.中药三棱和莪术在慢性肾脏病中的应用探讨[J].中国现代药物应用,2012,6(2):50-51.

[责任编辑 邹晓翠]

### 本刊向屠呦呦老师致贺

屠老师多年艰苦奋斗、执著地进行科学研究,获此殊荣,是全国科技工作者、科学家群体的榜样!在此,我刊向我所屠呦呦老师获得诺贝尔生理学或医学奖表示祝贺!

### Congratulation to Youyou Tu

Youyou Tu wins the honor for years of hard work and persistent scientific research, and is a perfect example for nationwide scientific workers and scientists. We hereby give Ms. Tu our congratulation on her receiving the 2015 Nobel Prize in Physiology or Medicine!