

肾永安方治疗早期糖尿病肾病疗效观察

刘大文*, 郭俊杰, 郭鹏云, 赵玉立
(山西省中医院内分泌科, 太原 030012)

[摘要] 目的:探讨肾永安方对早期糖尿病肾病的临床疗效。方法:选择早期糖尿病肾病患者 80 例,随机分为两组,均予常规治疗,治疗组加服肾永安方,对照组加服百令胶囊,疗程 2 个月,观察两组治疗前后血糖、尿微量白蛋白(mAlb)、血清胱抑素 C(CysC)、血清同型半胱氨酸(Hcy)等指标。结果:治疗组在改善血糖、尿 mAlb, CysC, Hcy 等指标方面均优于对照组($P < 0.05$)。结论:肾永安方对早期糖尿病肾病有较好疗效,其作用机制可能与降低血清 Hcy 有关。

[关键词] 肾永安方; 早期糖尿病肾病; 疗效观察

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2012)20-0312-03

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN) 又称糖尿病性肾小球硬化症,是糖尿病最常见的慢性微血管并发症。近年来随着我国糖尿病的发病率急剧增高,糖尿病肾病的发病率也有逐渐升高的趋势。报道表明:糖尿病肾病的发病率在 I 型糖尿病中为 40%~50%, 2 型糖尿病中约为 34.7%。在西方国家中,糖尿病肾病已成为终末期肾病的主要原因,也是糖尿病死亡率升高的主要原因。

笔者查阅相关文献,结合多年临床实践,针对早期糖尿病肾病的病机,精选药物,组成肾永安方,于 2011 年 7 月—2012 年 4 月应用于早期糖尿病肾病患者,疗效较好。

1 资料与方法

1.1 病例选择 选择上述时间段内本院门诊及住院患者 80 例,均符合早期糖尿病肾病诊断标准,以及消渴肾病的中医诊断、辨证分型标准。将入选病例随机分为两组(治疗组和对照组),每组 40 人。

两组性别、年龄、糖尿病病程比较差异无统计学意义。治疗前症状、体征及各项实验室检查经方差分析差异均无统计学意义,具可比性。

1.1.1 早期糖尿病肾病诊断标准 参照国际公认的 Mogensen 诊断标准以及王海燕主编的《肾脏病学(第 3 版)》^[1] 中有关标准:①有明确的糖尿病病史,均按照上述的糖尿病诊断标准明确诊断。②在糖尿病发生发展过程中,出现尿微量白蛋白的明显增高,并且在 6 个月内连续检查 2~3 次尿,尿白蛋白排泄率(UAER)平均值达到 20~200 $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ [30~300 $\text{mg}\cdot(24\text{h})^{-1}$] 者。③排除以下非糖尿病肾病引起尿微量白蛋白增加的因素,如原发性高血压,心力衰竭,泌尿系感染,自身免疫性疾病、近期有使用过肾毒性药物史、糖尿病并酮症酸中毒、肾炎及其他慢性疾患等。

1.1.2 消渴肾病中医诊断标准 参照 2006 年 9 月出版的《中华中医药学会内科分会——消渴病第五届学术研讨会论文集》^[2] 的消渴肾病(糖尿病肾病)诊断标准(讨论稿):①明确的消渴病病史;②起病缓慢,病情迁延,可有腰痛、浮肿、尿频、尿浊、夜尿多或尿中泡沫滚涌等症,临床表现可轻可重。

1.1.3 消渴肾病辨证分型标准 参照 2002 年卫生

[收稿日期] 20120427(007)

[通讯作者] *刘大文,硕士,主治医师,内分泌代谢疾病的中医诊疗, Tel: 0351-4668390, E-mail: ldw3333@163.com

[6] 尹桃,朱敏文. 依那普利对大鼠心肌细胞缺氧与缺血一再灌注损伤保护作用[J]. 中国现代医学杂志, 2003, 13(13):125.

[7] 郭昌星,杨兴易,林兆奋,等. 生脉注射液对全身炎症反应综合征患者血浆血管活性介质影响的临床观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11(4):239.

[8] 张环. 中西医结合治疗急性心肌梗死的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(4):192.

[9] 富路,谢荣盛,黄明学,等. 依那普利对犬急性右室心肌梗死心源性休克血流动力学指标的作用[J]. 中华急诊医学杂志, 2006, 15(10):899.

[10] 缪丽燕,刘志华,蒋文凭. 依那普利和缬沙坦对自发性高血压大鼠血管紧张素 II 及其受体偶联 G 蛋白的影响[J]. 中国心血管病杂志, 2000, 28(3):189.

[责任编辑 邹晓翠]

部药政司颁发的《中药新药治疗消渴病(糖尿病)的临床研究指导原则》^[3]:辨证属气阴两虚兼血瘀者为入选病例。主症:神疲乏力、气短懒言、手足心热、大便秘结、肢体麻木;次症:腰膝酸软、肢体浮肿、心悸失眠、舌质暗或有瘀斑瘀点、苔少或花剥、脉沉细、弦细或细涩。

1.2 治疗方法 两组均给予糖尿病饮食,控制血糖、血压等常规治疗。在此基础上,治疗组加服肾永安方,药物组成:黄芪 30 g,红参 10 g,山药 15 g,茯苓 24 g,丹参 20 g,三七 9 g,水蛭 6 g,大黄 6 g 等,以上药物由本院药房提供,以自动煎药机煎煮装袋,每次 200 mL,饭后 0.5 h 温服,每日 2 次。对照组加服百令胶囊,每次 4 粒,每日 3 次。两组均以 2 个月为 1 个疗程。1 个疗程前后进行相关指标检测。

1.3 检测指标 ①疗效性指标:空腹血糖(FBG),餐后 2 h 血糖(2hPG),均采用葡萄糖氧化酶法;尿微量白蛋白(mAlb)、血清胱抑素 C(CysC)、血清同型半胱氨酸(Hcy),均采用全自动生化分析仪测定。②安全性指标:治疗前后均检查心电图、血常规、肝功能、肾脏彩超、体重等,并于观察期间随时注意有无不良反应。

1.4 中医疗效评判标准 中医症状按重、中、轻、零区别,主症分别记 6,4,2,0 分,次症分别记 3,2,1,0 分,统计治疗前后症状积分并比较。显效:临床症状积分降低 $\geq 50\%$;有效:临床症状积分降低 30% ~ 50%;无效:临床症状积分未达上述指标。

1.5 统计学方法 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析,治疗前后比较用配对 t 检验,组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后中医症状疗效比较 治疗组的总有效率为 85%,对照组总有效率为 67.5%,治疗组明显优于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗前后中医症状疗效比较

组别	n	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗	40	8	26	6	85 ¹⁾
对照	40	5	22	13	67.5

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组治疗前后 FBG,2hPG 的比较 两组治疗后 FBG,2hPG 均较治疗前有明显下降($P < 0.01$),但治疗组下降更为明显,治疗后两组间比较有显著

差异($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后 FBG,2 hPG 的比较($\bar{x} \pm s, n = 40$)

		mmol·L ⁻¹	
组别	时间	FBG	2 hPG
治疗	治疗前	10.63 ± 1.69	16.52 ± 2.65
	治疗后	7.42 ± 0.71 ^{1,2)}	10.57 ± 0.80 ^{1,2)}
对照	治疗前	10.80 ± 1.70	17.08 ± 2.53
	治疗后	7.83 ± 0.83 ¹⁾	11.52 ± 1.16 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组比较²⁾ $P < 0.05$ (表 3 同)。

2.3 两组治疗前后尿 mAlb, CysC, Hcy 的比较 两组治疗后尿 mAlb, CysC, Hcy 均较治疗前有所下降($P < 0.01$),但治疗组下降更为明显,治疗后两组间比较有显著差异($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后尿 mAlb, CysC, Hcy 的比较($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	时间	尿微量白蛋白	血清胱抑素 C	同型半胱氨酸
		/mg·L ⁻¹	/mg·L ⁻¹	/μmol·L ⁻¹
治疗	治疗前	185.10 ± 42.03	2.55 ± 0.46	18.15 ± 2.04
	治疗后	73.14 ± 20.11 ^{1,2)}	0.99 ± 0.25 ^{1,2)}	11.46 ± 1.42 ^{1,2)}
对照	治疗前	178.97 ± 44.15	2.59 ± 0.45	18.20 ± 2.06
	治疗后	91.80 ± 23.44 ¹⁾	1.19 ± 0.36 ¹⁾	13.41 ± 1.53 ¹⁾

2.4 安全性检测 两组治疗前后心电图、血常规、肝功能、肾脏彩超、体重等比较,无显著性差异。治疗组在整个观察过程中,未出现不良事件,说明肾永安方无不良反应,使用安全。

3 讨论

3.1 肾永安方组方依据 现代中医在糖尿病肾病的病机上有不同的学说,如仝小林等^[4]认为 DN 的核心病机是肾气亏虚、肾络瘀阻。邱英明等^[5]认为脾肾两虚是早期 DN 的基本病机。吴以岭^[6]提出“络脉病变”的学术思想,认为气阴两虚是 DN 的病理基础;络脉瘀阻、津凝痰聚是 DN 的病理环节。南征^[7]强调毒损肾络,认为毒邪贯穿于糖尿病肾病的始终,其致病具有虚、郁、痰、瘀等特点。如吕仁和^[8]认为本病的病机为肾虚血瘀,并且提出了“微型癥瘕形成”学说。各家观点略有差异,但却有交集,即肾气亏虚,瘀血阻滞是导致糖尿病肾病的基本病机。同时根据笔者多年临床观察及用药经验,针对此病机,以益气活血为治法,精选药物组成肾永安方。

方中黄芪、红参为君,补元益气,培补先天之本,同时推动五脏六腑的生理功能;山药平补肺脾肾三

阴,茯苓补益后天之本,助脾运化,二者为臣共助芪、参健脾补肾,益气固元;佐以丹参、三七活血化瘀;使以水蛭、大黄,二者药性走窜,破血逐瘀,擅搜剔络中结邪,使药直达病所。方中三七尚有“活血而不动血,止血而不留瘀”的特点,其用量大于水蛭、大黄,免除出血之虞。诸药合用,共奏补气活血之功,谨守病机,药少力专,通补兼施,寓防于治。

3.2 观察指标的临床检验意义

3.2.1 尿微量白蛋白 微量白蛋白分子较大,相对分子质量为 69 000,只有在肾小球滤过功能损伤时才能从肾小球滤过,是肾小球滤过功能损伤的标志。血糖控制不良患者,由于长期高血糖使肾小球基底膜增厚,肾小球处于高滤过状态,致使 mAlb 在尿中排出增加^[9]。

3.2.2 同型半胱氨酸 Hcy 是体内甲硫氨酸循环的正常代谢产物,是能量代谢和许多需甲基化反应的重要中间产物。70% 的 Hcy 经肾脏清除,健康的肾脏能完成 99% 的代谢过程,肾功能不全则会影响 Hcy 的代谢,产生高 Hcy 血症。Becker 等报道,35% 的 2 型糖尿病患者伴有高 Hcy 血症,而在糖尿病伴肾脏、视网膜及心血管并发症的患者更为显著^[10],而高 Hcy 血症在终末期肾脏疾病(ESRD)患者中发生率可达 85% ~ 100%^[11],高 Hcy 血症可能通过多种机制影响肾脏内皮及肾小球基底膜细胞功能,使肾小球滤过膜电荷选择性和孔径大小发生改变,肾小球内压增加,最终导致肾小球滤过率增加,导致蛋白尿。

3.2.3 血清胱抑素 C 人体所有的有核细胞均以恒定的速度产生 CysC^[12]。而肾脏是清除循环中 CysC 的惟一器官, CysC 相对分子量低,能够自由通过肾小球滤过膜,在近曲小管几乎完全被重吸收,重吸收后被完全分解代谢,不再重新回到血液循环^[13]。并且肾小管也不分泌 CysC,因而血清 CysC 浓度主要由 GFR 决定,此外 CysC 灵敏度较高。以上特点使 CysC 成为反映肾小球滤过率(GFR)的一种理想的内源性指标。

4 结论

以气虚血瘀为病机、以益气活血为治则制定的肾永安方不仅能有效地减少尿微量白蛋白及血清胱抑素 C,而且对空腹血糖、餐后血糖均有较好的辅助

调节作用,其作用机制可能与降低血清同型半胱氨酸有关。肾永安方其他可能的作用机制及治疗作用有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] 王海燕. 肾脏病学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2008:1423.
- [2] 南征. 消渴肾病(糖尿病肾病)诊断标准[C]. 长春:消渴病第五届学术研讨会论文集, 2006:183.
- [3] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:233, 378.
- [4] 仝小林, 张志远, 李宁, 等. 糖尿病肾病的中医治疗[J]. 中国医药导报, 1998, 13(4):50.
- [5] 邱英明, 郑福池. 标本兼顾治疗早期糖尿病探析[J]. 中医药通讯, 2007, 690(1):54.
- [6] 吴以岭. 络病学[M]. 北京:中国科学技术出版社, 2004:73.
- [7] 孙新宇, 武西芳, 南征. 毒损肾络与糖尿病肾病机制探微[J]. 国医论坛, 2007, 22(3):15.
- [8] 戴京璋, 吕仁和, 赵进喜. 糖尿病肾病中医证治[J]. 北京中医药大学学报, 2002, 25(5):65.
- [9] 林青, 阮诗玮, 许少锋, 等. 尿微量蛋白联合尿酶诊断肾脏早期损伤[J]. 中华医学检验杂志, 1999, 22(1):30.
- [10] Becker A, Henry R M, Kostense P J, et al. Plasma homocysteine and Sadenosylmethionine in erythrocytes as determinants of carotid intima-media thickness different effects in diabetic and non-diabetic individuals [J]. Atherosclerosis, 2003, 169(2):323.
- [11] Suliman M E, Stenvinkel P, Heimbürger O, et al. Plasma sulfur amino acids in relation to cardiovascular disease. nutritional status. and diabetes mellitus in patients with chronic renal failure at start of dialysis therapy [J]. Am J Kidney Dis, 2002, 40(3):480.
- [12] Reed C H. Diagnostic applications of cystatin C [J]. Br J Biomed Sci, 2000, 57(4):323.
- [13] Jacobsson B, Lignellid H, Bergerheim U S. Transthyretin and cystatin C are catabolized in proximal tubular epithelial cells and the proteins are not useful as markers for renal cell carcinomas [J]. Histopathology, 1995, 26:559.

[责任编辑 邹晓翠]