

糖益肾方治疗早期糖尿病肾病

吕蕾^{1,2*}, 郭俊杰², 原军英², 刘亚丽², 刘照峰², 郭鹏云², 赵玉立²

(1. 山西医科大学, 太原 030012; 2. 山西省中医院内分泌科, 太原 030012)

[摘要] 目的: 观察糖益肾方治疗早期糖尿病肾病的疗效。方法: 对确诊为早期糖尿病肾病的患者, 采用随机法分为治疗组和对照组, 治疗组100例给予“糖益肾方”, 对照组60例予以胰激肽原酶片, 观察2组患者临床症状、空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(PBG)、糖化血红蛋白(HbA1C)、尿微量白蛋白(MAlb)、尿白蛋白/尿肌酐(MAlb/Cr)、尿转铁蛋白(TRF)、血脂(TC, TG, HDL, LDL)等变化, 同时检测安全性指标: 血、尿常规、肝功能(ALT, AST)、肾功能(BUN, Cr)。结果: 治疗组98例, 在改善临床症状, HbA1C, Malb, MAlb/Cr, TRF, 改善血脂代谢等方面均优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论: 糖益肾方能降低早期糖尿病肾病患者的 Malb, MAlb/Cr, TRF 及 HbA1C, 改善脂代谢, 对早期糖尿病肾病有较好疗效。

[关键词] 糖益肾方; 糖尿病肾病

[中图分类号] R285.6 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2010)14-0192-04

糖尿病肾病(DN)是糖尿病最常见的慢性并发症之一。在早期DN阶段给予积极恰当的处理, 预防DN进入不可逆的临床糖尿病肾病期起到关键作用。我们从2005年起, 对早期DN以糖益肾方治疗该病收到较好的效果。

1 临床资料

160例观察病例均来自我院内分泌科门诊及住院患者, 按随机分组设计的原则分为糖益肾方治疗组(以下称“治疗组”)100例和西药胰激肽原酶片对照组(以下称“对照组”)60例。治疗组病人中男性51例, 女性49例, 男女之比1.08:1; 年龄32~70岁, 平均年龄(54 ± 3.1)岁; 糖尿病病程1~8年, 平均(5 ± 1.13)年。对照组病人中男性33例, 女性27例, 男女之比1.22:1; 年龄30~70岁, 平均(55 ± 4.7)岁; 糖尿病病程0.8~10年, 平均(5.3 ± 1.72)年。2组患者的性别、年龄、病程等构成比, 经统计学处理无显著性差异, 具有可比性。

2 研究对象

病例选择标准 同时符合早期DN诊断分期标准和肝肾阴虚、气虚血瘀证的辨证标准者列入观察对象。

2.1 西医诊断标准 参照《肾脏病学》^[1]的诊断标准, 符合以下诸条可诊断为早期DN。①确切的糖尿

病史; ②多次MAlb为 $20 \sim 200 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, MAlb/Cr为 $30 \sim 300 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$; ③排除原发性高血压、心力衰竭、泌尿系感染、酮症酸中毒、高血糖等引起尿蛋白增加的因素。

2.2 中医辨证标准 肝肾阴虚、气虚血瘀证参照“中药新药治疗糖尿病临床研究指导原则”^[2]及“中医内科学”^[3]的有关内容, 主症: 头晕, 倦怠乏力, 口干喜饮, 腰膝酸软, 五心烦热, 肢体麻木; 次症: 耳鸣, 心悸失眠, 气短懒言, 大便干燥, 胸胁痛, 肢体刺痛; 舌象: 舌质暗或有瘀点瘀斑, 舌体胖大, 少苔或花剥苔。脉象: 脉沉细、细涩或弦细。

具备主症中3项和次症中3项, 符合肝肾阴虚、气虚血瘀证舌象、脉象者即可诊断。

2.2.1 中医症状评分标准 见表1~2。

舌象、脉象详细记录, 不采取记分方式。

2.3 选择标准 ①凡按西医诊断为早期DN; ②血糖控制在空腹 $4.0 \sim 8.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 餐后 $4.4 \sim 10.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; ③中医辨证符合肝肾阴虚、气虚血瘀证者; ④年龄在18~70岁; ⑤愿意接受临床试验且预测依从性较好者; ⑥签署知情同意书者。

2.4 排除标准 ①有糖尿病急性并发症(包括糖尿病低血糖症、糖尿病高渗性昏迷、酮症酸中毒、急性感染等); ②妊娠或哺乳期或准备怀孕的妇女; ③合并有严重心、肝、肾等并发症, 或合并有其他严重原发性疾病; ④检查不合作者; ⑤年龄 < 18 岁或 > 70 岁者; ⑥血糖控制不良者。

2.5 剔除标准 ①不合作者(不配合饮食控制或不按规定进行指标检测者); ②未规定观察期而中

[收稿日期] 20100326(007)

[基金项目] 山西省卫生厅科技攻关项目(200647)

[通讯作者] * 吕蕾, E-mail: lleixs@163.com

表 1 中医症状主症评分标准

主症	0 分	2 分	4 分	6 分
头晕	症状无或消失	头晕轻微,偶尔发生,工作活动仍正常	头晕较重,活动时出现,休息可安	头晕重,行走欲仆,终日不缓解,影响活动及工作
倦怠乏力	症状无或消失	不耐劳力	可坚持轻体力劳动	勉强支持日常活动
口干喜饮	症状无或消失	饮水量稍增	饮水量较以往增加半倍以上	饮水量较以往 1 倍以上
腰膝酸软	症状无或消失	膝软难以久立	持续腰膝酸软,可日常活动	腰膝酸软,喜卧
五心烦热	症状无或消失	手足心发热,偶有心烦	手足心发热,欲露衣被外,时有心烦	手足心发烫,欲持冷物,终日心烦不宁
肢体麻木	症状无或消失	肢端发麻	持续麻木仅限于手足	膝以下或肘以下持续麻木

表 2 中医症状次症评分标准

次症	0 分	1 分	2 分	3 分
耳鸣	症状无或消失	耳鸣轻微,偶尔出现,数秒即逝,不影响听力	耳鸣较重,经常出现,持续数分钟,轻度影响听力	耳鸣如蝉,如火车声,持续不已,明显影响工作和睡眠
心悸失眠	症状无或消失	偶尔发生,少寐易醒	心悸常发生,持续时间短,难入睡,易醒	心悸常发生,持续时间长,彻夜难眠
气短懒言	症状无或消失	劳累后气短	一般活动即气短	懒言,不活动也气短
大便干燥	症状无或消失	排便硬而费力	大便硬结,2~3 d 一行	大便硬结,3 d 以上一行
胸胁痛	症状无或消失	胸胁偶尔刺痛	胸胁阵发刺痛牵及肩胛	胸胁阵发刺痛牵及肩胛伴胸憋
肢体刺痛	症状无或消失	肢端偶刺痛	肢端持续疼痛	肢端持续疼痛,难以入睡

断治疗,无法判断疗效或资料不全者;③纳入后不符合诊断标准者;④自行退出者。

3 方法

3.1 分组 全部人选病例随机分为治疗组 100 例和对照组 60 例。

3.2 治疗

糖尿病饮食,蛋白质摄入量在 $0.8 \sim 1.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;根据患者病情、喜好,选择适宜的个体化运动方案;控制血糖:西药根据患者血糖水平及胰岛素释放功能采用口服降糖药物或胰岛素注射治疗,使血糖达标;根据血压水平加用坎地沙坦西酯片 $4 \sim 8 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,使血压控制在 $130/80 \text{ mmHg}$ 以下。

治疗组 100 例,在基础治疗的同时加服糖益肾方,方剂组成:太子参、黄芪、生地黄、何首乌、金樱子、山茱萸、鬼箭羽、牛膝、丹参等。选用中药配方颗粒(江阴天江药业公司),按固定组成,将 1 日剂量的各味药粉倒入杯中,加少量温开水冲化调匀,分上、下午 2 次服,每次服用时加开水 200 mL,饭前或饭后半小时服,连服 8 周为 1 疗程。对照组 60 例,口服胰激肽原酶片(常州千红生化制药有限公司),每片 120 U,每次 2 片,每日 3 次,连服 8 周为 1 疗程。

3.3 观察指标 治疗前后分别检测 FBG, PBG,

HbA1C, MA1b, MA1b/Cr, TRF, TG, HDL, LDL。安全性指标:血、尿常规, ALT, AST, BUN, Cr。

3.4 统计学方法 采用 SPSS 软件统计处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

3.5 疗效判定标准 显效:临床症状积分降低 $\geq 50\%$;有效:临床症状积分降低 $30\% \sim 50\%$;无效:临床症状积分未达上述指标。

4 结果

治疗组 2 例因未复查实验室指标退出实验,脱落率为 2%,对照组 1 例因失访退出实验,脱落率 1.66%,两组脱落率比较差异无统计学意义。

两组治疗前后症状改善情况比较 表 3 所示,与对照组比较,治疗组对头晕、倦怠乏力、口干喜饮、腰膝酸软、肢体麻木、耳鸣、心悸失眠、气短懒言、大便干燥、胸胁痛、肢体刺痛等症疗效显著,疗效显著,治疗组优于对照组($P < 0.05$)。

两组治疗前后 FBG, PBG, HbA1C 变化比较 表 4 可见治疗组与对照组干预前后 FBG, PBG 比较无统计学差异。而治疗组治疗后 HbA1C 明显下降($P < 0.05$),与对照组比较,治疗组优于对照组($P < 0.05$)。

表 3 两组患者治疗前后症状积分比较($\bar{x} \pm s$)

症状	治疗 ¹⁾ (n=98)		t	对照 ¹⁾ (n=59)	
	疗前	疗后		疗前	疗后
头晕	2.53 ± 0.93	1.32 ± 1.17	8.64	2.46 ± 0.92	2.10 ± 1.39
倦怠乏力	2.51 ± 1.63	1.46 ± 1.58	4.64	2.52 ± 1.58	2.33 ± 1.64
口干喜饮	2.57 ± 1.75	1.63 ± 1.62	3.99	2.49 ± 1.85	2.39 ± 1.74
腰膝酸软	2.1 ± 1.54	1.00 ± 1.49	2.09	2.10 ± 1.91	2.13 ± 1.86
五心烦热	2.12 ± 1.36	1.75 ± 1.43	1.85	2.16 ± 1.80	2.10 ± 1.73
肢体麻木	2.12 ± 1.63	1.16 ± 1.68	8.87	2.20 ± 1.74	1.97 ± 1.69
耳鸣	1.42 ± 0.86	1.13 ± 0.84	2.41	1.43 ± 0.96	1.28 ± 0.93
心悸失眠	1.10 ± 0.94	0.69 ± 0.89	3.11	1.28 ± 0.97	1.15 ± 0.95
气短懒言	1.16 ± 0.90	0.81 ± 0.89	6.60	1.31 ± 1.01	1.25 ± 0.99
胸胁痛	1.11 ± 0.90	0.79 ± 0.88	5.66	1.03 ± 0.98	0.97 ± 0.97
肢体刺痛	1.32 ± 0.94	0.96 ± 0.93	6.03	1.02 ± 0.88	0.93 ± 0.85
大便干燥	0.94 ± 0.91	0.61 ± 0.84	2.67	0.90 ± 0.87	0.70 ± 0.93

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 4 两组治疗前后 FBG, PBG, HbA1C 变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	FBG	PBG	HbA1C
治疗	98	疗前	6.88 ± 0.91	8.61 ± 1.44	6.78 ± 0.64
		疗后	6.00 ± 0.83	7.52 ± 1.27	6.49 ± 0.53 ^{1,2)}
对照	59	疗前	6.72 ± 0.87	8.33 ± 1.44	6.75 ± 0.52
		疗后	6.29 ± 1.08	7.76 ± 1.43	6.84 ± 0.44

注:治疗组治疗前后比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比较²⁾ $P < 0.05$ 。

4.3 两组治疗前后 MALb, MALb/Cr, TRF 比较 表 5 可见,治疗组治疗后 MALb, MALb/Cr, TRF 均显著下降($P < 0.05$),治疗后组间比较,治疗组优于对照组($P < 0.05$)。

表 5 两组治疗前后 MALb, MALb/Cr, TRF 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	MALB/CR	MALB	TRF
治疗	疗前	99.17 ± 48.71	99.66 ± 47.98	11.60 ± 4.82
	疗后	34.08 ± 27.84 ^{1,2)}	32.29 ± 29.57 ^{1,2)}	6.46 ± 2.66 ^{1,2)}
对照	疗前	99.83 ± 43.82	100.35 ± 46.51	12.20 ± 4.46
	疗后	87.00 ± 51.29	88.13 ± 52.18	10.79 ± 3.48

注:治疗组治疗前后比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组比较²⁾ $P < 0.01$ 。

4.4 两组对高脂血症的疗效比较见表 6:治疗组及对照组治疗后 TC, TG, LDL 较疗前均显著下降($P < 0.01$,或 $P < 0.05$),组间比较,治疗组优于对照组($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。

4.5 两组中医症状疗效比较表 7 所示,治疗组总有效率为 86%;对照组总有效率为 68.33%,治疗组优于对照组($P < 0.05$)。

表 6 两组血脂各项比较

组别	n	时间	TC	TG	HDL	LDL
治疗	98	前	5.54 ± 0.94	4.71 ± 2.60	1.01 ± 0.13	3.49 ± 0.42
		后	4.62 ± 0.54 ^{1,2)}	2.11 ± 0.80 ^{1,3)}	0.99 ± 0.34	3.07 ± 0.33 ^{1,3)}
对照	59	前	5.44 ± 1.03	5.06 ± 2.56	1.07 ± 0.25	3.49 ± 0.42
		后	4.91 ± 0.81	3.17 ± 1.79	1.00 ± 0.10	3.90 ± 0.35

注:治疗前后比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组比较²⁾ $P < 0.05$; ³⁾ $P < 0.01$ 。

表 7 两组患者中医症状疗效比较

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
治疗	98	35(35)	51(51)	14(14)	86(86) ¹⁾
对照	59	15(25)	26(43.33)	19(31.66)	41(68.33)

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

4.6 安全性检测 两组治疗前后血、尿常规、治疗前后肝肾功能比较,无显著性差异。治疗组在整个观察过程中,未出现不良事件。说明糖益肾方无不良反应,使用安全有效。

5 讨论

糖益肾方组方依据:通过对 DN 的临床观察,我们认为早期 DN 的病机特点是以肝肾阴虚、气虚血瘀为特点。消渴病发病之初,阴虚为本,久病及肾。肝为厥阴之脏,体阴而用阳,主疏泄,肾为一身之根本,主藏精,而寓元阴元阳。肾阴亏虚,阴损耗气,而致肾气虚损,固摄无权。肝肾同源,精血互生,肾阴亏损,肝阴亦虚,阴虚阳亢,肝木克脾土,故脾气亦虚,阴虚血滞,气虚血瘀,导致早期 DN。故治疗当标

本兼顾。方中太子参、黄芪健脾益气,生地黄、何首乌、金樱子、山茱萸滋补肝肾、养阴摄精,鬼箭羽、丹参、泽兰活血化瘀,牛膝补益肝肾兼活血,诸药合用标本同治,虚实兼顾,通补兼施,共奏益气养阴,滋补肝肾,活血通络之效,起到防治结合、寓防于治的作用。糖益肾方选用中药配方颗粒组方。中药配方颗粒取自地道中药材,经规范炮制加工成饮片,仿造传统煎煮方法,以现代科学手段,采用浸提、浓缩、干燥、制粒等程序精制而成,具有保持中药饮片的药性与药效,又有不需煎煮,服用方便,吸收快捷,安全清洁,携带便利等优点。

糖益肾方作用机制为①改善临床症状:本资料观察结果表明,糖益肾方对改善肝肾阴虚、气虚血瘀证呈现了良好的疗效。症状积分值与对照组相比有显著性差异,其中对头晕、倦怠乏力、口干喜饮等症治疗组总有效率为86%;对照组总有效率为68.33%,治疗组优于对照组($P < 0.05$)。②降低MALb, MALb/Cr, TRF:在早期DN的诊断中,同GFR上升和肾脏体积增大相比,尿微量白蛋白排泄率(UAE)是诊断早期DN的主要依据。但24h尿液留取烦琐,且易受尿液浓缩或稀释的影响,导致结果容易出现差错。目前主张采集尿标本可用过夜晨尿测定MALb, MALb/Cr进行放免法测定,与UAE呈显著相关性,其灵敏性及特异性均较高^[4]。本研究结果表明。糖益肾方能显著降低MALb, MALb/Cr, 优于对照组($P < 0.05$)。TRF相对分子质量为77 000,直径38A,与白蛋白分子类似,也带负电荷,一般不能从肾小球滤过,当肾小球基底膜负电荷屏障被破坏

时,这些小分子蛋白质可被滤过排出,有报告微量白蛋白在1型及2型糖尿病的检出率分别为63%和54%,而TRF为56%和43%,二者差异无显著性,故亦可作为早期DN诊断的一项检查指标^[5]。糖益肾方能显著降低TRF,优于对照组($P < 0.05$);③降低血脂:本资料提示,早期DN患者30%左右伴有高脂血症,表现为高TC, TG, LDL, 低HDL。高脂血症对肾脏系膜组织可导致肾小球毛细血管内脂栓形成,肾小球内压增高,引起肾动脉硬化,发生DN^[6]。本研究表明,糖益肾方具有一定的调脂作用,改善体内微循环及肾小球滤过功能,保护肾功能,作用优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

[参考文献]

- [1] 王海燕. 肾脏病学[S]. 3版. 北京:人民卫生出版社, 2008:1423.
- [2] 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.
- [3] 王永炎, 李明富, 戴锡孟. 中医内科学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1997:121.
- [4] 孙培荣, 孙永兵. 尿白蛋白/肌酐比值对诊断早期糖尿病肾病的价值[J]. 现代临床研究医学, 2007, 33(1): 3.
- [5] 张明霞. 早期糖尿病肾病的诊断进展[J], 河北医药, 2006, 28(11):1087.
- [6] 林兰, 倪青, 刘喜明, 等. 糖微康胶囊治疗早期2型糖尿病肾病195例临床研究[J]. 医学研究杂志, 2008, 37(1):46.

[责任编辑 邹晓翠]