

通络益肾方联合坎地沙坦治疗糖尿病肾病临床研究

刘嵘

咸宁市中医医院, 湖北 咸宁 435200

[摘要] 目的: 观察通络益肾方联合坎地沙坦治疗糖尿病肾病(DN)的临床疗效。方法: 选择本院2011年1月~2013年7月收治的108例DN患者为研究对象, 随机单盲分为观察组56例和对照组52例, 2组积极控制血糖、血压, 对照组口服坎地沙坦, 观察组在对照组基础上加服自拟通络益肾方, 均4周为1疗程, 服药2疗程。对比2组肾功能、尿微量蛋白和中医证候积分变化。结果: 治疗2疗程后, 2组患者血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、尿微量蛋白排泄率(UAER)、尿微量白蛋白(mALB)均较治疗前大幅下降($P < 0.05$), 观察组治疗后肾功能各指标均显著低于对照组水平, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗2疗程后, 2组浮肿、疲倦乏力等证候呈不同程度改善; 观察组治疗后中医证候积分显著低于对照组水平($P < 0.05$)。观察组患者7例(12.5%)主诉服汤剂后出现一过性腹胀现象, 均能耐受, 其余病例未见明显不良反应; 所有病例服药期间均例行肝功监测, 未见肝功能异常。结论: 通络益肾方联合坎地沙坦治疗DN能显著延缓肾功损害, 减轻中医证候; 中西医结合治疗DN临床疗效明显。

[关键词] 2型糖尿病; 糖尿病肾病; 通络益肾方; 坎地沙坦

[中图分类号] R587.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415(2015)03-0089-02

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2015.03.043

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是指因糖尿病微血管病变导致肾小球硬化的一种肾脏疾病, 又称糖尿病肾小球硬化症, 这是引起终末期肾病和糖尿病患者死亡的主要原因之一, 延缓肾实质及功能损害是DN的主要防治目标。肾素-血管紧张素系统-醛固酮系统(RAAS)尤其是其主要活性成分血管紧张素(Ang)与DN的发生、发展关系密切。为此, 西医常采用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或Ang受体拮抗剂(ARB)类药物延缓肾脏损害。近年来, 络病学理论在DN的发病机制中的作用逐步得以确立^[1], 笔者结合中医药在治疗肾病方面的独特功效, 自拟通络益肾方剂联合ARB类药物治疗DN, 并对其疗效进行了前瞻性随机对照研究。

1 临床资料

1.1 纳入标准 2型糖尿病(T2DM)患者明确诊断, 且血肌酐(SCr) $> 133 \mu\text{mol/L}$ 、尿素氮(BUN) $> 7.8 \text{ mmol/L}$ 、尿微量蛋白排泄率(UAER) $> 30 \text{ mg/24 h}$, Mogensen分期Ⅱ~Ⅳ期, 入组前14天未服用ACEI或Ang类药物, 签订治疗随访协议。T2DM诊断标准参照《内科学》^[2]标准。患者入院多伴面色萎黄、全身水肿或双下肢浮肿、舌淡或胖、舌苔白或黄腻、脉象弱等症, 主诉腰膝酸软, 小便浑浊。DN中医辨证分型参照《消渴病(糖尿病)中医分期辨证与疗效评定标准》^[3]。

1.2 排除标准 肝功能不全(高于正常值上限1.5倍者), 冠心

病、心衰、肿瘤患者、妊娠或哺乳期妇女、因其他肾脏疾病所致尿蛋白异常者及出院后失访者。

1.3 一般资料 研究入选本院2011年1月—2013年7月收治的108例DN患者。男51例, 女57例; 年龄45~63岁, 平均 (54.8 ± 6.3) 岁。患者入组后根据随机数字表单盲分为观察组56例与对照组52例。观察组男29例, 女27例; 年龄 (55.3 ± 6.2) 岁; 病程 (8.8 ± 2.6) 年; 空腹血糖(FBG) $(9.8 \pm 2.4) \text{ mmol/L}$; Mogensen分期Ⅱ期38例, Ⅲ期18例; 糖尿病中医辨证分型血瘀阳滞20例, 脾肾气虚15例, 阴虚燥热12例, 气阴两虚9例; 合并高血压34例。对照组男22例, 女30例; 年龄 (54.1 ± 5.7) 岁; 病程 (9.3 ± 2.3) 年; FBG $(9.5 \pm 2.1) \text{ mmol/L}$; Mogensen分期Ⅱ期33例, Ⅲ期19例; 糖尿病中医辨证分型血瘀阳滞16例, 脾肾气虚13例, 阴虚燥热11例, 气阴两虚12例; 合并高血压29例。2组一般资料经统计学处理, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

2 治疗方法

入组患者治疗方案均获得本人知情同意并经医院医学伦理委员会批准。108例患者均予健康指导, 进行常规饮食控制与适量运动, 稳定血压水平, FBG控制在 7.0 mmol/L 以下, 餐后2h血糖(P2hBG)控制在 11.0 mmol/L 以下。

2.1 对照组 在此基础上口服坎地沙坦(每片4mg, 重庆圣

[收稿日期] 2014-09-15

[作者简介] 刘嵘(1975-), 女, 主治医师, 研究方向: 糖尿病肾病。

华曦药业有限公司生产,批准文号:国药准字 H20030771),每次1片,每天1次,4周为1疗程,连服2疗程。

2.2 观察组 在对照组基础上加服自拟通络益肾方,处方:生地黄、黄芪、芡实各30g,山茱萸、山药、泽泻、茯苓、葛根、沙苑子、川牛膝各15g,酒大黄、桃仁各10g,炮附子、水蛭各6g。脾虚者加生白术60g,血瘀者加赤芍30g,阴虚燥热者加生石膏15g,气阴两虚则加白术、生石膏各30g。每天1剂,早晚2次餐前水煎取汁口服,每次200mL,疗程同对照组。

治疗期间记录2组药物不良反应。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 肾功能及尿蛋白:采用Roche Cobas MIRA Plus全自动生化分析仪(试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司)测定入组前及治疗2疗程后BUN、SCr及尿微量白蛋白(mALB)含量;采用BN-型全自动特种蛋白分析仪检测患者UAER(免疫散射比浊法)。临床证候积分参照《中药新药的临床研究指导原则(试行)》^[4],取多食易饥、口渴多饮、眼睑或双下肢浮肿、五心烦热、倦怠乏力、肢体麻木、咽干口渴、气短懒言、疼痛等8个证候评价中医临床疗效,各证候按无、轻、中、重分别赋值0、2、4、6分,证候积分总分48分,以总积分评判患者治疗前后中医证候变化情况。

3.2 统计学方法 所有数据均经Epidata软件进行二次录入建库,采用SPSS19.0软件进行统计学处理。定量数据采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间与治疗前后定量数据的比较采用 u 检验,各类构成比数据的比较采用 χ^2 检验。

4 治疗结果

4.1 2组治疗前后肾功能指标变化比较 见表1。治疗2疗程后,2组患者SCr、BUN、mALB、UAER均较治疗前大幅下降($P < 0.05$),观察组治疗后肾功能各指标均显著低于对照组水平,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

4.2 2组中医证候积分变化比较 见表2。治疗2疗程后,2组浮肿、疲倦乏力等证候呈不同程度改善($P < 0.05$);观察组治疗后中医证候积分显著低于对照组水平($P < 0.05$)。

4.3 不良反应 观察组患者7例(12.5%)主诉服汤剂后出现一过性腹胀现象,均能耐受,其余病例未见明显不良反应;所有病例服药期间均未见肝功能异常。

5 讨论

DN发病机制复杂,现代医学认为高血糖产生的糖基化终末产物(AGEs)具有自由基特性,主要病理变化为:肾皮质过氧化应激致使肾小球滤过屏障足细胞受损与基底膜的裸露,肾小球组织形态学发生变化引起蛋白尿的产生^[5]。RAAS系统中的Ang在升高血压的同时使肾小球出球小动脉收缩超过入球小动脉,升高球内压力,提高了肾小球囊内跨膜压,使得蛋白滤过增加;同时Ang是一种生长因子和促纤维化因子,促进多种细胞因子生成、细胞增殖肥大和基质蛋白的积聚,作用

表1 2组治疗前后肾功能指标变化比较

指标	治疗阶段	观察组(n=56)	对照组(n=52)	u 值	P 值
SCr ($\mu\text{mol/L}$)	治疗前	247.4 \pm 72.7	260.1 \pm 78.5	0.873	0.385
	治疗后	154.7 \pm 58.2	189.6 \pm 62.2	3.012	0.003
	u 值	7.449	5.076	-	-
BUN (mmol/L)	治疗前	14.5 \pm 4.7	14.0 \pm 4.4	0.570	0.570
	治疗后	8.7 \pm 3.1	10.2 \pm 3.5	2.361	0.020
	u 值	7.709	4.874	-	-
UAER ($\mu\text{g/min}$)	治疗前	114.3 \pm 23.5	109.1 \pm 19.7	1.241	0.217
	治疗后	81.7 \pm 12.8	90.5 \pm 14.6	3.336	0.001
	u 值	9.116	5.470	-	-
mALB (mg/L)	治疗前	99.5 \pm 20.8	105.2 \pm 24.6	1.303	0.195
	治疗后	55.8 \pm 17.3	64.5 \pm 18.4	3.624	<0.001
	u 值	12.088	9.554	-	-
P 值		<0.001	<0.001		

表2 2组治疗前后中医证候积分变化比较

组别	n	治疗前	治疗后	u 值	P 值
观察组	56	39.7 \pm 6.7	22.4 \pm 5.7	14.717	<0.001
对照组	52	37.5 \pm 6.4	26.5 \pm 5.1	9.693	<0.001
u 值	-	1.742	3.928	-	-
P 值		0.084	<0.001		

于肾小球、小管及间质等部位,加速肾小球纤维化与肾功能破坏^[6]。故,西医主张DN的常规治疗方案是在低蛋白饮食并控制血糖、血压基础上,降低肾小球囊内压并实施抗炎等综合治疗^[7]。当DM患者出现蛋白尿时,常使用ACEI和ARB类药物保护肾脏^[8]。

ACEI和ARB类药物中,ARB的作用效果不会被非ACEI依赖的Ang的产生所抵消,对循环中任何来源的Ang的阻断作用更为彻底^[9],故笔者在用药时选择坎地沙坦。该药可阻断Ang并与出球小动脉壁上血管紧张素受体AT1结合,扩张肾小球出球小动脉,改变肾内血流动力学,降低肾小球毛细血管内压;同时可增加硫酸类肝素样物质的合成,恢复电荷屏障,降低肾小球滤过膜的通透性,减少蛋白尿^[10]。此外,近年研究表明,坎地沙坦能提高足细胞裂孔膜上跨膜蛋白Nerphrin、Podocin及CD2AP的表达水平,维持足细胞裂孔膜结构和功能的完整性,逆转足细胞损伤,减少蛋白排泄,延缓DN的发展^[11]。本研究对照组患者口服坎地沙坦2疗程后,SCr、BUN、mALB、UAER较治疗前大幅下降,也充分印证坎地沙坦在DN中的确切疗效。

中医学虽无DN名词,但仍可将其归属于消渴、水肿、尿

浊、劳淋、关格、血瘀范畴。中医学认为“消渴起于中焦”“脾主运化，主升发”“气能帅血”。中医络病学说认为 DN 病机多为消渴日久，脾气不升，气化无力而不能助血，最终致血行受阻出现血瘀，津凝痰聚阻塞肾络而致病。早期主要以气阴不足、脾肾两虚为主，交互为患，久则出现痰、瘀病理产物，毒损肾络，最终致使络脉瘀塞、水湿不化、痰浊内蕴，水液滞留，缠绵不愈^[2]。故血瘀贯穿于 DN 病程的始终，毒损肾络为消渴肾病的发病关键^[3]。对 DN 当以活血化瘀，活瘀通络、泄浊利湿、利水消肿为治则^[4]。近年来，在络病学说理论指导下，通络益肾疗法治疗 DN 获得长足进展。董正华等^[5-6]大鼠 DN 造模实验表明，通络益肾滋阴疗法(组方：桃仁、生地黄、山茱萸、山药、酒大黄、太子参、泽泻、茯苓、牡丹皮、水蛭)可通过抑制大鼠肾组织中 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的阳性表达，提高肾小管上皮细胞组织角蛋白 18(CK-18)表达，延缓肾小管间质纤维化；试验大鼠的 FBG、24hALB、BUN、SCr 显著降低。许文东等^[7]在阿托伐他汀治疗 DN 基础上加用益气通络汤(组方：黄芪、三七、丹参、黄精、地龙、当归、川穹、桃仁、水蛭)，治疗组 36 例患者服药 2 周后 24hALB、BUN、SCr 显著低于对照组水平($P < 0.05$)。

基于上述“络以通为用”临床实践，笔者自拟通络益肾方治疗 DN。方中生地黄性凉、味苦酸，有养阴润燥生津功效；水蛭性平味苦，有破血逐瘀功效，扩张肾脏外周血管，改善局部微循环；桃仁性平味甘，有活血祛瘀功效；上述三味组方滋肾逐瘀，攻补兼施，用作君药。山茱萸性温味酸，滋补肝肾、涩精固脱，既能补阴又能补阳；山药性平味甘，功能健脾补肺、益肾固精；酒大黄性寒味苦，逐瘀通经，泻下攻积。上述三味药物补虚为主，兼以破瘀，共为臣药。黄芪味甘性温，补气升阳，生津止渴，提取物黄酮类化合物是天然抗氧化剂，能抑制脂质过氧化，并调节血糖；泽泻性寒味甘，茯苓性平味甘，二者共奏健脾利湿、调理气机、利水泄浊功效；葛根性凉味甘，生津、活血；芡实性平味甘，益肾固精、补脾祛湿；炮附子性热味辛，温补肾阳、温里逐寒；沙苑子性温、味甘，温补肝肾、固精缩尿。川牛膝性平味苦，补益肝肾、逐瘀通经，引药下行入肾经。加味中赤芍内具备抗凝及增加纤溶酶活性的功效，生石膏清热泻火，白术健脾温阳，利湿消肿。诸方合用，共奏活血通络、健脾益肾、祛瘀泄浊之功效。本研究为突出通络益肾方功效，进行随机对照研究，结果表明服药 2 疗程后观察组 SCr、BUN、mALB、UAER 均显著低于对照组水平，治疗后中医证候积分也明显低于对照组水平，提示通络益肾方在 DN 治疗中效果明显。同时，观察组中仅有小部分患者服汤剂后出现一过性腹胀而未见其他药物不良反应，表明该方具有较高的临床安全性。

综上所述，通络益肾方治疗 DN 表现出较大的优势，DN 患者在常规治疗基础上，联合服用通络益肾方与西药坎地沙坦可显著延缓肾功损害，减轻中医证候，临床安全性较高；从而

也进一步肯定中西医结合治疗 DN 的临床疗效。

[参考文献]

- [1] 柴可夫, 沈祥峰. 通络法在糖尿病肾病治疗中的运用[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(8): 1553-1555.
- [2] 叶任高, 陆再英. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 798-802.
- [3] 中国中医药学会内科学会消渴病专业委员会. 消渴病(糖尿病)中医分期辨证与疗效评定标准[S]. 中国医药学报, 1993, 8(3): 54-56.
- [4] 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.
- [5] Li L, Emmett N, Mann D, et al. Fenofibrate attenuates tubulointerstitial fibrosis and inflammation through suppression of nuclear factor- κ B and transforming growth factor β 1/Smad3 in diabetic nephropathy[J]. Exp Biol Med(Maywood), 2010, 235(3): 383-391.
- [6] Ziyadeh FN, Wolf G. Pathogenesis of the podocytopathy and proteinuria in diabetic glomerulopathy[J]. Curr Diabetes Rev, 2008, 4(1): 39-45.
- [7] Aggarwal BB, Harikumar KB. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic disease[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2009, 41(4): 40-59.
- [8] 远航, 刘念, 贾治. 不同剂量的缬沙坦延缓糖尿病肾病进展的疗效观察[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(1): 11-13.
- [9] 王玮. 贝拉普利联合坎地沙坦治疗糖尿病肾病临床观察[J]. 重庆医学, 2011, 40(15): 1554-1555.
- [10] 姚勇利. 坎地沙坦酯与卡托普利联合治疗 2 型糖尿病肾病的临床观察[J]. 中国现代医生, 2007, 45(22): 97-98.
- [11] 李秋月, 李六生, 李桂霞, 等. 坎地沙坦对糖尿病肾病大鼠足细胞 Nephron、Podocin 和 CD2AP 表达的影响[J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2012, 41(3): 310-314.
- [12] 王雪威, 南红梅. 南征教授从毒损肾络说论治消渴肾病经验[J]. 世界中西医结合杂志, 2007, 2(5): 254-255.
- [13] 姜华. 延缓糖尿病肾病进展的治疗方法[J]. 中国现代医生, 2010, 48(4): 21-23.
- [14] 孙洪宽, 袁玉娇. 温肾健脾、活血降浊法治疗慢性肾功能不全临床观察[J]. 北京中医药大学学报, 2009, 32(7): 486-487.
- [15] 董正华, 马拯华, 赵晓睿, 等. 通络益肾滋阴方对糖尿病肾病大鼠疗效的实验研究[J]. 吉林中医药, 2008, 28(10): 764-766.

- [16] 董正华, 杨薪博, 应小平, 等. 通络益肾汤对 DN 模型大鼠肾组织 α -SMA 表达影响的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(2): 356-358.
- [17] 许文东, 梁永清. 益气通络汤治疗糖尿病肾病临床研究

究[J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28(4): 214-215.

(责任编辑: 骆欢欢)

糖尿病前期患者中医体质分布及其与相关指标关系的研究

徐进华, 吴小秋, 丁萍, 张凰

广东省中医院珠海医院, 广东 珠海 519000

[摘要] 目的: 探讨糖尿病前期患者中医体质特点及各种体质与相关危险因素的联系。方法: 通过临床流行病学调查调研方法, 对 112 例糖尿病前期患者进行问卷调查, 并检测体重指数 (BMI)、血脂、尿酸、颈动脉内膜厚度 (IMT) 等指标, 分析其体质及其与各项指标的关系。结果: 糖尿病前期患者的主要体质类型为气虚质 (20.54%)、痰湿质 (18.75%)、湿热质 (17.86%); 各体质类型中, 痰湿质与湿热质饮酒吸烟比率较高; 湿热质有较高的 BMI, 痰湿质则有较高的血脂、尿酸水平及脂肪肝发病率; 血瘀质的 IMT 较高。结论: 糖尿病前期患者中主要体质类型为气虚质、痰湿质与湿热质; 痰湿质与湿热质的患者有更明显的代谢紊乱, 而血瘀质患者的心血管事件风险较其他类型更高。

[关键词] 糖尿病前期; 中医体质; 相关性研究

[中图分类号] R587.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2015) 03-0092-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2015.03.044

糖尿病前期是指血糖介于正常血糖水平与糖尿病之间的一种病理生理状态, 包括糖耐量减低(IGT)和空腹血糖受损(IFG), 二者可单独或合并患病。据最新统计数据, 我国糖尿病前期患病率为 15.5%^[1]。糖尿病前期是 2 型糖尿病及心血管事件发生的重要因素。中医体质学说是以中医理论为主导, 研究人类各种体质特征、体质类型的生理、病理特点, 并以此分析疾病的反应状态、病变的性质及发展趋向, 从而指导疾病预防和治疗的一门学说^[2-3]。笔者通过对糖尿病前期患者进行中医体质辨识、及血糖、糖化血红蛋白、血脂等生化指标的观察, 分析糖尿病前期患者中医体质分布情况及与相关指标的关系,

1 临床资料

1.1 研究对象 所有病例均来自广东省中医院珠海医院神经内科及体检中心的门诊及住院病例; 采用临床流行病学调查方法及临床病例前瞻性研究, 共 112 例, 符合诊断、纳入、排除标准的病例进行问卷调查, 并行相关实验室检查。筛选对象: 年龄 ≥ 35 岁、 ≤ 75 岁者; 超重、肥胖者 (体重指数 BMI ≥ 24 kg/m²), 男腰围 ≥ 90 cm, 女腰围 ≥ 85 cm; 2 型糖

尿病患者的一级亲属; 有妊娠期糖尿病史; 高血压患者; 血脂异常患者; 既往曾诊断为 IFG 或 IGT 者; 空腹血糖 > 5.6 mmol/L 者; 静坐生活方式。

1.2 糖尿病前期诊断标准 参照 2010 年中国糖尿病防治指南^[4]: 6.1 mmol/L \leq 空腹静脉血糖 < 7.0 mmol/L, 7.8 mmol/L \leq 负荷后 2 h 血糖 < 11.1 mmol/L。

1.3 中医体质诊断标准 参照中华中医药学会发布《中医体质分类与判定》^[5]标准, 将体质分为平和质、气虚质、阳虚质、阴虚质、痰湿质、湿热质、血瘀质、气郁质、特禀质九个类型。

1.4 纳入标准 ①符合诊断标准; ②年龄 35~75 岁, 性别不限; ③在本院长期门诊随诊。

1.5 排除标准 妊娠期妇女; 伴发可致葡萄糖代谢异常的疾病; 因疾病必需长期使用干扰葡萄糖代谢药物者; 伴有严重心、脑、肺功能不全、肝肾功能不全; 合并肿瘤, 精神异常, 生活不能自理者及疾病急性状态者。

1.6 临床资料的收集方法 对符合纳入、诊断标准, 无排除

[收稿日期] 2014-09-22

[基金项目] 广东省中医药局立项课题 (20122035)

[作者简介] 徐进华 (1972-), 女, 副主任医师, 研究方向: 中医药防治内分泌疾病。