

益气化瘀汤联合西药治疗早期糖尿病肾病疗效观察及对血管内皮功能的影响

翟晓丽, 许筠, 谢华, 苏建平, 黄磊, 程保智

兰州市第二人民医院中西医结合科, 甘肃 兰州 730046

[摘要] 目的: 观察益气化瘀汤联合西药治疗早期糖尿病肾病的疗效及对血管内皮功能的影响。方法: 将 106 例早期糖尿病肾病气阴两虚兼血瘀证患者随机分为西医组和观察组各 53 例。西医组给予控制血糖、改善生活方式、控制血压、调脂、饮食干预等综合措施, 并口服缬沙坦片治疗。观察组在西医组治疗基础上加服益气化瘀汤治疗。2 组疗程均为 3 月。检测 2 组患者治疗前后的空腹血糖 (FBG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、尿素氮 (BUN)、血肌酐 (SCr)、24 h 尿蛋白定量 (24h Upr)、一氧化氮 (NO) 和内皮素-1 (ET-1) 水平, 比较 2 组的临床疗效与中医证候疗效。结果: 临床疗效观察组总有效率为 67.92%, 高于西医组的 45.28%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。中医证候疗效观察组总有效率为 84.91%, 高于西医组的 66.04%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组 FBG 治疗前后比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 2 组 HbA1c、24h Upr、BUN 和 SCr 水平均较治疗前下降 ($P < 0.01$), 观察组 HbA1c、24h Upr、BUN 和 SCr 水平均低于西医组 ($P < 0.01$)。2 组血清 ET-1 均较治疗前下降 ($P < 0.01$), NO 水平均较治疗前升高 ($P < 0.01$); 观察组 ET-1 水平低于西医组 ($P < 0.01$), NO 水平高于西医组 ($P < 0.01$)。结论: 在西医常规疗法基础上加用益气化瘀汤治疗早期糖尿病肾病气阴两虚兼血瘀证, 能有效改善患者的临床症状, 减轻蛋白尿, 并能改善血管内皮功能, 延缓肾功能的损害, 临床疗效显著。

[关键词] 糖尿病肾病 (DN); 气阴两虚证; 血瘀证; 中西医结合疗法; 益气化瘀汤; 血管内皮功能

[中图分类号] R587.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2017) 04-0039-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.04.013

Yiqi Huayu Tang Combined with Western Medicine for Early Stage Diabetic Nephropathy and Its Effect on Vascular Endothelial Function

ZHAI Xiaoli, XU Jun, XIE Hua, SU Jianping, HUANG Lei, CHENG Baozhi

Abstract: Objective: To observe the curative effect of Yiqi Huayu tang combined with western medicine in treating early stage diabetic nephropathy (DN) and its effect on vascular endothelial function. Methods: Divided 106 cases of patients with early stage DN of deficiency of both qi and yin and blood stasis syndrome into the western medicine group and the observation group randomly, 53 cases in each group. Both groups received comprehensive measures, such as control of blood glucose, improvement of lifestyle, control of blood pressure, regulation of lipid, diet intervention and so on, and both groups also received valsartan tablets orally. The observation group additionally received Yiqi Huayu tang. Both groups received treatment for 3 months. Detected levels of fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), 24 hours urinary protein (24h Upr), nitric oxide (NO) and endothelin 1 (ET-1) in both groups before and after treatment, and compared the clinical effect as well as Chinese Medicine (CM) symptom effect in both groups. Results: The total effective rate in the observation group was 67.92%, being higher than 45.28% in the western medicine group ($P < 0.05$). The total effective rate of CM symptom effect in the observation group was 84.91%, being higher than 66.04% in the western medicine group ($P < 0.05$). No significance was found in the comparison of FBG between two groups before and after treatment ($P > 0.05$). After treatment, levels of HbA1c, 24h Upr, BUN and SCr in both groups were decreased, comparing with those before treatment ($P < 0.01$). Levels of HbA1c, 24h Upr, BUN and SCr in the observation group were lower than those in the western medicine group ($P < 0.01$). Comparing with those before treatment, levels of serum ET-1 in both groups were declined

[收稿日期] 2016-12-25

[作者简介] 翟晓丽 (1974-), 女, 副主任医师, 主要从事肾脏病、糖尿病等相关研究与诊治工作。

($P < 0.01$), and levels of NO in both groups were increased ($P < 0.01$). Levels of serum ET-1 in the observation group were lower than those in the western medicine group ($P < 0.01$), and levels of NO were higher than those in the western medicine group ($P < 0.01$). Conclusion: The therapy of Yiqi Huayu tang based on routine western medicine therapy for early stage DN of deficiency of both qi and yin and blood stasis syndrome can effectively improve clinical symptoms, reduce proteinuria, improve vascular endothelial function and delay renal dysfunction, which has significant curative effect.

Keywords: Diabetic nephropathy (DN); Deficiency of both qi and yin; Blood stasis syndrome; Integrated Chinese and western medicine therapy; Yiqi Huayu tang; Vascular endothelial function

糖尿病肾病(DN)是糖尿病最主要的微血管并发症之一,病情呈缓慢进展,最终发展至终末期肾病(ESRD)。在DN早期进行积极的治疗,病情尚可逆转,一旦进入显性DN期,则肾损害具有不可逆性,并逐渐进展至ESRD,后者的治疗手段限于肾移植、肾脏替代治疗,给社会和家庭造成巨大的经济负担^[1]。中医治疗早期DN患者,在改善患者临床症状、减少尿蛋白、延缓肾功能恶化方面,较西药有很大的优势,且具有多层次、多靶点作用机制^[2],已受到中西医学者的广泛认可。益气化瘀汤是笔者临床用于治疗DN的经验方。内皮功能障碍是DN的发病环节之一^[3],本研究观察了益气化瘀汤对早期DN的治疗作用及对血管内皮功能的影响,报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 本研究共纳入106例患者,均来源于2013年10月—2015年12月本院肾病科,采用随机数字表法分为西医组和观察组各53例。西医组男28例,女25例;年龄49~70岁,平均(56.2±8.3)岁;糖尿病病程9~18年,平均(8.1±4.3)年。观察组男26例,女27例;年龄48~70岁,平均(55.9±8.6)岁;糖尿病病程8~16年,平均(5.3±4.5)年。2组性别、年龄、糖尿病病程等基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准^[4] DN诊断标准:有2型糖尿病病史,出现以下任何1项即可诊断为DN:大量白蛋白尿,或糖尿病视网膜病变伴任何一期慢性肾脏病,或在10年以上的糖尿病病程中出现微量白蛋白尿。早期DN诊断标准:尿白蛋白排泄率(UAER)20~200 μg/min 或 30~300 mg/24 h,以持续性微量白蛋白尿为标志,病理检查示肾小球基底膜(GBM)增厚及系膜进一步增宽。

1.3 辨证标准^[4] 气阴两虚证:主症:倦怠乏力,心悸气短,头晕耳鸣,自汗、盗汗;次症:面色晄白,心烦失眠,遗精早泄,口渴喜饮;舌脉:舌淡红、少苔或花剥苔,脉濡细或细数无力。血瘀证:主症:肢体麻痛,胸痹心痛,唇紫暗;次症:手足紫暗,中风偏瘫;舌脉:舌紫暗或有瘀斑,舌下青筋显露,苔薄,脉涩不利。辨证属气阴两虚兼血瘀证。

1.4 纳入标准 ①符合以上诊断标准与辨证标准;②年龄<70岁,男女不限;③签署知情同意书者。

1.5 排除标准 ①1型糖尿病导致的肾损害;②因其他疾病

如高血压病、原发性肾小球肾炎、红斑狼疮等导致的肾损害或药物导致的肾损害;③近1月出现过糖尿病酮症酸中毒者;④合并心、脑、肺、肝等系统严重疾病者,精神疾病、肿瘤患者;⑤妊娠或哺乳期,及近期有妊娠计划的妇女。

2 治疗方法

2.1 西医组 给予控制血糖、改善生活方式、控制血压、调脂、饮食干预等综合措施。血糖控制目标:空腹血糖(FBG)控制在7.0 mmol/L以下,餐后2 h血糖控制在10.0 mmol/L以下;血压控制目标:血压<140/90 mmHg。并服用缬沙坦片(常州四药制药有限公司),每天40 mg。

2.2 观察组 西医疗法同西医组。加服益气化瘀汤,处方:生黄芪、枸杞子、黄精各30 g,鸡血藤25 g,金樱子、生地、丹参、茯苓各20 g,熟地黄、沙苑子、车前子各15 g,西洋参、地龙各10 g,三七粉、红花各3 g,甘草5 g。每天1剂,常规水煎2次后混合药液,分2次口服。3月内服用同一方剂,不进行加减。

2组疗程均为3月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①理化指标:FBG、糖化血红蛋白(HbA1c)、尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)和24 h尿蛋白定量(24h Upr),治疗前后各检测1次。②中医证候评分:参照《中药新药临床研究指导原则》,分4个等级,无症状计0分,轻度计1分,中度计2分,重度计3分。治疗前后各评价1次。③血管内皮功能:一氧化氮(NO)和内皮素-1(ET-1),NO采用改良硝酸盐还原法测定,ET-1采用放射免疫法检测,治疗前后各检测1次。

3.2 统计学方法 数据采用SPSS15.0统计软件进行分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准^[4] ①临床疗效标准。显效:临床症状消失;血糖、HbA1c下降1/3或恢复正常,24h Upr下降1/2以上。有效:临床症状较治疗前好转;血糖、HbA1c有所下降,但未达到显效标准,24h Upr下降不到1/2。无效:临床症状未改善或恶化,实验室指标无变化或升高。②中医证候疗效标准。显效:临床症状明显好转或消失,中医证候积分减少 $\geq 50\%$ 。

有效：30%≤ 中医证候积分减少 < 50%。无效：中医证候积分减少 < 30%，或症状无改善，甚至加重。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。观察组总有效率为67.92%，高于西医组的45.28%，差异有统计学意义($\chi^2=5.531, P < 0.05$)。

表1 2组临床疗效比较

组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
西医组	53	3	21	29	45.28
观察组	53	6	30	17	67.92 ^①

与西医组比较，^① $P < 0.05$

4.3 2组中医证候疗效比较 见表2。观察组总有效率为84.91%，高于西医组的66.04%，差异有统计学意义($\chi^2=5.096, P < 0.05$)。

表2 2组中医证候疗效比较

组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
西医组	53	9	26	18	66.04
观察组	53	16	29	8	84.91 ^①

与西医组比较，^① $P < 0.05$

4.4 2组治疗前后FBG、HbA1c、24h Upr、BUN和SCr比较 见表3。2组FBG治疗前后比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后，2组HbA1c、24h Upr、BUN和SCr水平均较治疗前下降($P < 0.01$)，观察组HbA1c、24h Upr、BUN和SCr水平均低于西医组($P < 0.01$)。

表3 2组治疗前后FBG、HbA1c、24h Upr、BUN和SCr比较($\bar{x} \pm s, n=53$)

组别	时间	FBG(mmol/L)	HbA1c(%)	24h Upr(mg)	BUN(mmol/L)	SCr(μ mol/L)
西医组	治疗前	6.51±0.83	8.95±0.87	1393.5±241.8	17.56±2.87	368.6±65.6
	治疗后	6.29±0.75	7.86±0.85 ^①	1186.3±204.5 ^①	15.78±2.22 ^①	276.7±51.8 ^①
观察组	治疗前	6.46±0.89	8.90±0.93	1247.2±216.7	17.84±2.79	375.5±59.7
	治疗后	6.17±0.66	7.22±0.79 ^②	1015.6±187.4 ^②	14.25±2.67 ^②	224.8±47.9 ^②

与治疗前比较，^① $P < 0.01$ ；与西医组治疗后比较，^② $P < 0.01$

4.5 2组治疗前后ET-1和NO比较 见表4。治疗后，2组血清ET-1均较治疗前下降($P < 0.01$)，NO水平均较治疗前升高($P < 0.01$)；观察组ET-1水平低于西医组($P < 0.01$)，NO水平高于西医组($P < 0.01$)。

5 讨论

DN的发病机制复杂，到目前尚未完全阐明，可能与糖代谢异常、炎症细胞因子、肾血液动力学改变、氧化应激、胰岛素抵抗等多种因素密切相关^[5]。血管内皮功能包括保持血管张力、维持机体凝血纤溶系统平衡、抑制血小板聚集、降低内皮通透性、减少黏附分子表达及抑制血管平滑肌细胞的增生

表4 2组治疗前后ET-1和NO比较($\bar{x} \pm s, n=53$)

组别	时间	ET-1 (ng/L)	NO(μ mol/L)
西医组	治疗前	81.75±10.32	45.26±5.83
	治疗后	71.43±7.27 ^①	55.73±7.35 ^①
观察组	治疗前	80.49±9.83	44.81±5.75
	治疗后	62.48±6.96 ^②	63.62±8.42 ^②

与治疗前比较，^① $P < 0.01$ ；与西医组治疗后比较，^② $P < 0.01$

等^[6]。糖尿病患者的微炎症状态、脂多糖异常、缺血再灌注、物理损伤和高血糖均可导致血管内皮功能损伤，高血糖是导致糖尿病微血管、小血管及大血管并发症的基本病理机制之一^[7]。ET-1和NO正常是维持血管舒张和收缩功能的一对重要因子，故本研究观察ET-1和NO治疗前后的变化。

中医学认为DN患者的病机乃消渴日久，病久及肾，肾封藏功能受损，导致精气下泄，出现小便频数或清长，或小便浑浊如脂膏，伴纳呆、疲乏；脾气亏虚，清气不升反降，精微下泄则出现蛋白尿^[8]。若病情进一步发展，脾肾俱虚则出现水肿、腰部酸痛、肾功能不全者，当属虚劳、水肿等范畴^[9]。而久病必瘀，血瘀与气滞、痰湿、毒邪等相互胶结、影响，日久积于肾络，在肾之脉络形成“微型癥瘕”，损伤肾脏本身，因此血瘀也是导致DN的重要病理因素^[10]。

本研究所用的益气化痰汤中以生黄芪健脾补气升阳、益卫固表，西洋参补气、养阴、清火，二药相须为用，补肺脾、益气固本；生地黄滋阴清热、凉血补血；熟地黄滋补肾阴；黄精补气养阴、健脾、润肺、益肾；枸杞子滋肾养肝，沙苑子、金樱子温补肝肾，固精，缩尿；茯苓健脾利湿；车前子利尿渗湿；鸡血藤活血补血、舒筋活络；丹参、三七、红花、地龙化痰通络消瘕；甘草调和诸药。全方共奏益气养阴、补肺健脾固肾、化痰通络之功。

本研究结果显示，治疗后，观察组HbA1c、24h Upr、BUN和SCr水平均低于西医组，临床疗效与中医证候疗效均优于西医组，提示了加用益气化痰汤能更好地改善患者的临床症状，减轻蛋白尿，延缓肾功能的损害，临床疗效显著。观察组ET-1水平低于西医组，NO水平高于西医组，提示了加用益气化痰汤有助于改善患者的血管内皮功能，减缓疾病的进展。

综上所述，在西医常规疗法基础上加用益气化痰汤治疗早期DN气阴两虚兼血瘀证，能有效改善患者的临床症状，减轻蛋白尿，并能改善血管内皮功能，延缓肾功能的损害，临床疗效显著。

[参考文献]

[1] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014年版)[J]. 中华糖尿病杂志,

- 2014, 6(11): 792- 801.
- [2] 郭存霞, 陈小永, 解红霞, 等. 糖肾 1 号方治疗早期糖尿病肾病 44 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(14): 211- 214.
- [3] 李舒敏, 杨丕坚, 吕以培, 等. 百令胶囊对早期糖尿病肾病患者的血管内皮功能及 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(11): 258- 261.
- [4] 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- 10.
- [5] 马海建, 巫冠中. 糖尿病肾病发病分子机制[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(16): 3184- 3187.
- [6] Baliga V, Sapsford R. Review article : Diabetes mellitus and heart failure- - an overview of epidemiology and management[J]. Diab Vase Dis Res, 2009, 6(3): 164- 171.
- [7] 雷海红. 糖尿病肾病患者血管内皮功能的影响因素分析[J]. 现代诊断与治疗, 2012, 23(9): 1380- 1381.
- [8] 柳红芳. 糖尿病肾病蛋白尿中医诊治思考[J]. 中国临床医生, 2013, 41(10): 11- 15.
- [9] 苏克雷, 朱焱, 贾晓玮, 等. 糖尿病肾病病名探源及病机述评[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(1): 88- 90.
- [10] 王兴, 田力铭, 李春香, 等. 糖尿病肾病的中医病机研究进展[J]. 中国中医急症, 2015, 24(12): 2172- 2174.
- (责任编辑: 吴凌)

银杏达莫注射液联合厄贝沙坦氢氯噻嗪片治疗早期糖尿病肾病临床观察

梅丽娜¹, 吴昌安²

1. 湖州市妇幼保健院, 浙江 湖州 313000; 2. 湖州市中医院, 浙江 湖州 313000

[摘要] 目的: 观察银杏达莫注射液联合厄贝沙坦氢氯噻嗪片对早期糖尿病肾病患者氧化应激水平及炎症因子的影响。方法: 将 104 例早期糖尿病肾病患者随机分为 2 组各 52 例。2 组均给予糖尿病常规治疗方法, 对照组给予厄贝沙坦氢氯噻嗪片治疗, 治疗组在对照组基础上给予银杏达莫注射液, 连续治疗观察 4 周。观察 2 组治疗前后晚期氧化蛋白产物 (AOPP)、超氧化物歧化酶 (SOD)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平的变化。结果: 治疗后, 2 组血清 AOPP、SOD、IL-6、TNF- α 水平均较治疗前改善 ($P < 0.05$), 治疗组 4 项指标值的改善均优于对照组 ($P < 0.05$)。结论: 银杏达莫注射液联合厄贝沙坦氢氯噻嗪片治疗早期糖尿病肾病有良好疗效, 可能与两者联合应用可减轻氧化应激反应及抑制炎症因子产生相关。

[关键词] 糖尿病肾病 (DN); 银杏达莫注射液; 厄贝沙坦氢氯噻嗪片; 氧化应激; 炎症因子

[中图分类号] R587.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2017) 04-0042-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.04.014

Clinical Observation of Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection Combined with Irbesartan Hydrochlorothiazide Combination Tablet for Early Stage Diabetic Nephropathy

MEI Lina, WU Chang'an

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of ginkgo leaf extract and dipyridamole injection combined with Irbesartan hydrochlorothiazide combination tablet for oxidative stress level and inflammatory factor of early stage diabetic nephropathy (DN). Methods: Selected 104 early stage DN patients, and divided them into 2 groups with 52 cases in each. The two groups were both given routine treatment of diabetes mellitus, the control group was given Irbesartan hydrochlorothiazide combination tablet, the treatment group was given ginkgo leaf extract and dipyridamole injection based on the treatment of the

[收稿日期] 2016-12-15

[作者简介] 梅丽娜 (1981-), 女, 主治医师, 主要从事内科临床工作。