

益气养阴活血方联合雷公藤多苷片治疗糖尿病肾病Ⅳ期临床研究

薛黎明¹, 宋纯东², 张绿风³, 秦林芳⁴

1. 河南中医药大学第三附属医院, 河南 郑州 450003
2. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450003
3. 驻马店市第二人民医院, 河南 驻马店 463000
4. 河南大学附属淮河医院, 河南 开封 475000

[摘要] 目的: 观察在常规西医疗法基础上加用益气养阴活血方联合雷公藤多苷片治疗糖尿病肾病Ⅳ期患者的临床效果。方法: 纳入40例糖尿病肾病Ⅳ期气阴两虚兼血瘀证患者, 随机分为对照组、联合组各20例。对照组给予常规西医疗法治疗, 联合组在对照组治疗基础上加用益气养阴活血方、雷公藤多苷片治疗。2组均治疗12周。治疗前后检测24h尿蛋白定量(24h UAE)、血浆白蛋白(Alb)、血肌酐(SCr)、谷丙转氨酶(ALT)、血白细胞计数(WBC), 计算预估肾小球滤过率(eGFR), 观察记录不良反应发生情况。结果: 治疗后, 2组24h UAE均较治疗前下降($P < 0.01$, $P < 0.05$), 联合组24h UAE低于对照组($P < 0.05$)。对照组eGFR与治疗前比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 联合组eGFR较治疗前升高($P < 0.05$); 联合组eGFR高于对照组($P < 0.05$)。联合组Alb高于对照组($P < 0.05$); 联合组SCr和症状积分均低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$); 2组ALT、WBC比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 在常规西医疗法基础上加用益气养阴活血方联合雷公藤多苷片对糖尿病肾病Ⅳ期患者具有明显减少尿蛋白、延缓肾功能恶化等作用, 无明显不良反应。

[关键词] 糖尿病肾病(DN); 气阴两虚证; 血瘀证; 益气养阴活血方; 雷公藤多苷片; 临床研究

[中图分类号] R587.2; R692 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2017) 09-0048-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.09.015

Clinical Observation of Yiqi Yangyin Huoxue Prescription Combined with Tripterygium Wilfordii Polyglycoside Tablets in Treating Patients with DN of IV Stage

XUE Liming, SONG Chundong, ZHANG Lufeng, QIN Linfang

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Yiqi Yangyin Huoxue prescription combined with Tripterygium Wilfordii polyglycoside tablets in treating patients with DN of IV stage, based on the routine western medicine therapy. **Methods:** Divided 40 cases of patients with DN of IV stage with Qi-Yin deficiency syndrome into the control group and the combination group randomly, 20 cases in each group. The control group was treated with routine western medicine therapy, while the combination group was treated with Yiqi Yangyin Huoxue prescription combined with Tripterygium Wilfordii polyglycoside tablets. Both groups received treatment for 12 weeks. Detected 24 hour urinary albumin excretion (24h UAE), plasma albumin (Alb), serum creatinine (SCr), alanine transaminase(ALT), White blood cell count (WBC) before and after treatment, calculated estimated glomerular filtration rate (eGFR) and observed incidence of adverse reaction. **Results:** After treatment, 24h UAE of the two groups was decreased when compared with that before treatment ($P < 0.01$, $P < 0.05$), 24h UAE of the combination group was lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, compared eGFR of the control group with that before treatment, there had no significant difference ($P > 0.05$); eGFR of the combination group was higher than that before treatment ($P < 0.05$); eGFR of the combination group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). The levels of Alb of the combination group were higher than those of the control group ($P < 0.05$); SCr and symptom scores of the combination group were both lower than those of the control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared levels of ALT and WBC of the two groups,

[收稿日期] 2017-04-02

[基金项目] 河南省科技攻关项目 (142102310284)

[作者简介] 薛黎明 (1981-), 女, 医学硕士, 主治医师, 主要从事肾小球疾病的中西医诊治和机制研究。

[通信作者] 宋纯东, E-mail: 357299322@qq.com。

there had no significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion:** Yiqi Yangyin Huoxue prescription combined with Tripterygium Wilfordii polyglycoside tablets can reduce urine protein and delay renal function deterioration effectively in treating patients with DN of IV stage, which has no obvious adverse reaction.

Keywords: Diabetic nephropathy (DN); Qi-Yin deficiency syndrome; Blood stasis syndrome; Yiqi Yangyin Huoxue prescription; Tripterygium Wilfordii polyglycoside tablets; Clinical observation

糖尿病肾病(DN)是糖尿病(DM)引起的微血管病变,其发病机制复杂。越来越多的研究证明,炎症反应、足细胞损伤在DN的发生、发展中发挥重要作用,尿蛋白不仅是病理产物,还是影响DN的重要危险因素,目前降尿蛋白治疗首选血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素II受体阻断剂(ACEI/ARB)类降压药,疗效肯定,但对大量蛋白尿的控制仍不理想^[1]。雷公藤多苷片具有抗炎、保护足细胞等作用。益气养阴活血方是导师宋纯东教授的临床经验方。课题组前期研究发现益气养阴活血方可能通过影响JAK₂/STAT₃通路^[2],雷公藤多苷片可能通过影响Smad₂^[3]、TGF- β /p38MAPK^[4]水平而减少尿蛋白,调节血脂、血糖,改善DN模型大鼠肾脏病理等。本研究旨在观察常规西医疗法加用益气养阴活血方联合雷公藤多苷片治疗DN IV期患者的疗效与安全性,为临床应用提供依据。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)》^[5]中DN的诊断标准;糖尿病肾脏病(DKD)分期标准参照《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》经过修订的Mogensen分期标准^[6]。

1.2 辨证标准 参考《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)》^[5]相关标准拟定气阴两虚兼血瘀证辨证标准,主症:倦怠乏力,头晕耳鸣,口渴喜饮,心烦失眠,伴自汗或盗汗;舌脉:舌红,舌下青筋显露,少苔,脉细涩。

1.3 纳入标准 ①符合DN IV期诊断标准,血肌酐(Scr)正常;②符合气阴两虚兼血瘀证辨证标准;③血糖、血压、感染等得到有效控制;④自愿参加试验并签署知情同意书。以上各条均选“是”,方能作为合格受试者。

1.4 排除标准 不符合纳入标准者。

1.5 一般资料 选取2013年3月—2015年4月就诊于河南中医药大学第一附属医院肾内科、内分泌科的40例DN IV期患者,年龄18~68岁,病程4~11年。按随机数字表法分为对照组、联合组各20例。对照组男11例,女9例;平均年龄(48.00±8.72)岁;平均病程(10.60±3.56)年。联合组男13例,女7例;平均年龄(47.95±8.86)岁;平均病程(10.70±4.13)年。2组性别、年龄、病程、体质量、实验室主要检查指标等经统计学处理,差异均无统计学意义($P > 0.05$),2组间具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予西医常规治疗:①控制血压、降尿蛋白:

缬沙坦胶囊(北京诺华制药有限公司生产,规格:每粒80 mg),每天口服160 mg,每天1次,血压控制在140/90 mmHg以下,血压不达标者加用钙离子拮抗剂(CCB)类降压药;②控制血糖:皮下注射胰岛素,控制静脉血空腹血糖 ≤ 7.0 mmol/L,餐后2 h血糖 ≤ 11.1 mmol/L,糖化血红蛋白(HbA1c) $< 8\%$;③纠正酸碱平衡紊乱等治疗;④避免使用对肾脏有损害的药物等。

2.2 联合组 在西医常规治疗基础上加雷公藤多苷片、益气养阴活血方。雷公藤多苷片(江苏美通制药有限公司生产,规格:每片10 mg),每次剂量为1 mg/(kg·d),每天3次。益气养阴活血方,处方:生黄芪、菟丝子、积雪草各30 g,生地黄15 g,大黄、水蛭各6 g,药材均为颗粒剂,由四川新绿色药业科技发展股份有限公司生产。每天1剂,早晚温水冲服。随症加减:阴虚燥热加牡丹皮、知母;水肿加泽泻、猪苓;痰浊内阻、恶心呕吐加竹茹、姜半夏等。

2组均治疗12周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 治疗前、12周疗程结束后检测:24h尿蛋白定量(24h UAE)、血浆白蛋白(Alb)、SCr、谷丙转氨酶(ALT)、白细胞计数(WBC);计算预估肾小球滤过率(eGFR),按照2006年我国eGFR协作组制定的适用于中国人的肾脏病饮食改良(MDRD)公式,即 $eGFR(mL/min \cdot 1.73 m^2) = 175 \times \text{年龄}(\text{岁}) - 0.179 \times \text{SCr}(mg/dL) - 1.234$ (若为女性 $\times 0.79$)。

3.2 统计学方法 采用统计学软件SPSS19.0分析数据。计数资料用 χ^2 检验。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组内比较,研究变量的差值 d 服从正态分布用配对 t 检验,不服从正态分布用Wilcoxon符号秩检验;组间比较,符合正态性及方差齐性用单因素方差分析,不符合正态性或方差齐性用Kruskal-Wallis秩和检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

4 治疗结果

4.1 2组治疗前后24h UAE比较 见表1。治疗后,2组24h UAE均较治疗前下降,差异均有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.05$);联合组24h UAE低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

4.2 2组治疗前后eGFR比较 见表2。治疗后,对照组eGFR与治疗前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);联合组eGFR较治疗前升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。联合组eGFR高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 2组治疗前后24h UAE比较($\bar{x} \pm s$) g

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	20	3.01 ± 1.46	2.73 ± 1.36 ^①
联合组	20	3.06 ± 1.55	1.06 ± 0.90 ^{②③}

与治疗前比较, ① $P < 0.05$, ② $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, ③ $P < 0.05$

表2 2组治疗前后eGFR比较($\bar{x} \pm s$) mL/min·1.73 m²

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	20	73.69 ± 26.73	74.71 ± 22.85
联合组	20	76.77 ± 32.57	92.83 ± 32.15 ^{①②}

与治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

4.3 2组治疗后实验室指标与临床症状积分比较 见表3。治疗后, 联合组 Alb 高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 联合组 SCr 和症状积分均低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$); 2组 ALT、WBC 比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表3 2组治疗后实验室指标与临床症状积分比较($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组	联合组
Alb(g/L)	34.90 ± 6.61	39.41 ± 5.78 ^①
SCr($\mu\text{mol/L}$)	97.56 ± 20.08	84.88 ± 19.71 ^①
ALT(U/L)	25.20 ± 8.18	28.80 ± 10.18
WBC($\times 10^9/L$)	6.63 ± 1.18	6.48 ± 1.25
症状积分(分)	35.75 ± 9.47	20.80 ± 11.65 ^②

与对照组比较, ① $P < 0.05$, ② $P < 0.01$

4.4 不良反应情况 在治疗过程中, 有2例患者出现恶心、腹部不适, 予中医辨证治疗1周后恢复, 1例出现月经推迟10天, 予中医辨证治疗后次月恢复。未见患者外周血 WBC 明显减少。

5 讨论

肾功能损伤是 DM 患者死亡的最强预测因素, 典型的 DN 蛋白尿发展缓慢, 部分患者可能在出现蛋白尿前已存在肾脏病变, 肾小球滤过率(GFR)是国际公认的反映肾功能的主要指标^[7]。因此, 24h UAE、eGFR 可以作为衡量 DN 疗效、病程进展及评估预后的重要指标, 降低尿蛋白、保护肾功能为治疗 DN 的关键。众多的循证医学证据已证实, ACEI/ARB 类降压药的长期、大量应用不仅可以改善 DM 视网膜病变, 还可以显著延缓肾脏疾病进展, 有效减少尿蛋白, 减少终末期肾脏病风险, 但对大量蛋白尿控制不理想, 不良事件风险亦增加^[8]; 因此, 急需开发新的治疗药物。

根据 DN 的临床表现, 可归属于中医学水肿、消渴等病症的范畴。益气养阴活血方是依据中医学久病必虚、久病必瘀、久病入络的理论, 结合多年临床经验组方而成, 方中黄芪健脾

益气, 生地黄养阴生津, 共为君药; 菟丝子填精益髓为臣药; 大黄活血解毒, 积雪草、水蛭活血化痰为佐使药。诸药成方, 共奏益气养阴、活血化瘀之效, 寒温并用, 补泻兼施, 瘀浊得除, 肾元得补, 而诸症自愈。雷公藤多苷片属于免疫抑制类中成药, 是从雷公藤植物根中提取纯化并精制而成的脂溶性混合物, 因其具有抗炎、调节免疫、保护足细胞等作用, 而没有激素类副作用, 已广泛用于治疗慢性肾小球肾炎等慢性肾病。研究发现, 中医辨证治疗可以减轻雷公藤制剂的毒副作用, 同时还有增效作用, 例如配伍健脾和胃类中药陈皮、党参等可减轻消化道反应; 配伍生地黄、熟地黄等可对抗肝肾损害; 黄芪可治疗白细胞减少; 甘草及有甘草组成的复方可不同程度降低促卵泡激素、黄体生成素, 对抗生殖毒性等^[9], 本研究结果也证实了这一点。

本研究结果显示, 联合组 24h UAE、SCr 下降, Alb、eGFR 升高, 症状积分减少, 提示在常规西医疗法基础上加用益气养阴活血方联合雷公藤多苷片治疗 DN IV 期患者, 有减少尿蛋白、延缓肾功能恶化、改善临床症状等作用, 且无明显不良反应。

[参考文献]

- [1] Mizuiri S, Ohashi Y. ACE and ACE2 in kidney disease[J]. World J Nephrol, 2015, 4(1): 74-82.
- [2] 宋纯东, 任瑞英, 薛黎明, 等. 益肾活血方对早期糖尿病肾病大鼠肾组织 JAK₂/STAT₃ 的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(8): 847-851.
- [3] 宋纯东, 薛黎明. 雷公藤多苷对早期糖尿病肾病大鼠肾小管上皮细胞 Smad₂ 的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(3): 233-234.
- [4] 宋纯东, 杨晓丽, 薛黎明, 等. 雷公藤多苷对早期糖尿病肾病大鼠肾组织 TGF- β_1 /p38MAPK 表达的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(12): 1348-1350.
- [5] 杨霓芝, 刘旭生. 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): 7-8.
- [6] 陆菊明. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)更新要点的解读[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(10): 865-868.
- [7] 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.
- [8] Soler MJ, Wysocki J, Battle D. ACE2 alterations in kidney disease[J]. Nephrol Dial Transplant, 2013, 28(11): 2687-2697.
- [9] 邹爱英, 刘秀书. 雷公藤多苷片的不良反应及防治对策[J]. 天津药学, 2008, 20(1): 25-29.

(责任编辑: 吴凌)