

临床研究

温肾化浊、逐瘀通络为主治疗糖尿病
肾病的临床观察宋诵文¹ 曾 琦¹ 吴新民¹ 宋银枝²

(1 广东省东莞市虎门中医院内科, 东莞, 523900; 2 广东省深圳市宝安区中医院心血管病科, 深圳, 523900)

摘要 目的: 观察温肾化浊、逐瘀通络为主治疗糖尿病肾病的临床疗效。方法: 选取 2014 年 2 月至 2016 年 2 月在广东省东莞市虎门中医院内科门诊确诊和住院后出院转门诊的糖尿病肾病患者 60 例, 采用随机单盲数字分组法随机分为观察组和对照组, 每组 30 例。温肾化浊为对照组、逐瘀通络组为观察组。治疗 3 个月后, 观察 2 组患者治疗前后生化指标、症状积分, 比较 2 组的治疗效果。结果: 治疗后 2 组 FBG、HbA1C 和 TG 等指标均有改善, 2 组患者治疗前后 HbA1c、TG、24 h 尿蛋白定、UAER 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 2 组治疗前后 BuN、Cr、CysC、CH、hs-CRP 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 2 组组间比较, 观察组 24 h 尿蛋白定明显减少, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组显效率 100%, 对照组 90%, 2 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组患者均未出现不良反应。结论: 温肾化浊、逐瘀通络为主治疗糖尿病肾病结合西药常规治疗糖尿病肾病疗效优于单纯西药常规治疗。

关键词 糖尿病肾病; 中西医结合疗法; 温肾化浊; 逐瘀通络

**Clinical Observation of Treating Diabetic Nephropathy with Warming Kidney and Dissolving Turbidity
and Removing Stasis and Dredging Collaterals Method**

Song Songwen¹, Zeng Qi¹, Wu Xinmin¹, Song Yinzh²

(1 Internal Medicine Department of Humen Chinese Medicine Hospital, Dongguan 523939, China;

2 Cardiovascular Department of Baoan Chinese Hospital, Shenzhen 523900, China)

Abstract Objective: To observe the clinical efficacy of warming kidney and dissolving turbidity and removing stasis and dredging collaterals method in the treatment of diabetic nephropathy. **Methods:** From February 2014 to 2016, 60 patients with diabetic nephropathy in our outpatient hospital were randomly collected and divided into two groups: the treatment group (using Chinese method) and the control group (using western medicine). After 3 months of treatment, two groups were observed before and after treatment for biochemical index and symptom scores, and the therapeutic effect of two groups were compared. **Results:** After treatment, FBG, HbA1c, TG and other indicators have improved, before and after treatment, HbA1c, TG, 24 h urine protein set, UAER of the two groups were significantly different ($P < 0.05$). Before and after treatment, BuN, Cr, CysC, CH, hs-CRP showed no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, 24 h urine protein of the treatment group significantly reduced, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The efficiency of the treatment group was 100%, and the control group 90%, $t = 3.157$, $P < 0.05$. The difference was statistically significant. Besides, patients in both groups show no adverse reactions. **Conclusion:** Warming kidney and dissolving turbidity and removing stasis and dredging collaterals method combined with conventional western medicine in the treatment of diabetic nephropathy is better than conventional western medicine treatment.

Key Words Diabetic nephropathy; Chinese and Western medicine; Warming kidney and dissolving turbidity; Removing stasis and dredging collaterals

中图分类号: R22; R587.1 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.09.008

糖尿病肾病 (Diabetic Nephropathy, DN) 是糖尿病伴有微血管并发症的一种病症, 也是糖尿病患者最重要的并发症之一。我国的发病率亦呈上升趋势, 目前已成为终末期肾脏病的第 2 位原因, 仅次于各种肾小球肾炎^[1]。DN 病因和发病机制不清。目前现代医学认为, DN 发病机制可能与高糖相关的生

化代谢异常、脂代谢紊乱、肾小球血流力学改变、肾小球滤过屏障改变和微血管的结构损害等有关。系多因素参与, 在一定的遗传背景以及部分危险因素的共同作用下致病。由于其存在复杂的代谢紊乱, 一旦发展到终末期肾脏病, 往往比其他肾脏疾病的治疗更加棘手, 因此及时防治对于延缓 DN 的意义

重大^[2]。DN 治疗依不同病期而异。西医临床上主要针对以下几方面:控制血糖、控制血压、饮食疗法、终末期肾脏病的替代治疗以及器官移植能取到显著疗效但不良反应较大。今天笔者采用中医疗法结合西药常规治疗,以温肾化浊、逐瘀通络为主治疗 DN 取得了较好疗效,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 2 月至 2016 年 2 月在广东省东莞市虎门中医院内科门诊确诊和住院后出院转门诊的 DN 患者 60 例,采用随机单盲数字分组法随机分为观察组和对照组,每组 30 例。观察组为温肾化浊、逐瘀通络组。观察组中,男 16 例,女 14 例;平均年龄(59.8 ± 10.1)岁;平均病程(8.5 ± 3.4)年;高血压 21 例。对照组中,男 15 例,女 15 例;平均年龄(62.1 ± 8.7)岁;平均病程(8.9 ± 4.0)年;高血压 16 例。2 组患者的一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断标准:依照《中国肾脏病学》^[3]指定的标准:1)患者有 2 型糖尿病病史;2)6 个月内 ≥ 2 次出现尿白蛋白排泄率(UAER)介于 0 ~ 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ 之间,或 24 h 尿蛋白定量处于 30 ~ 300 mg,可诊断为早期 DN,根据国际公认的 Mogensen 诊断分期标准,属于 III 期。

中医辨证标准:参考 2002 年卫生部颁布的试行版《中药新药临床研究指导原则》制定脾肾气虚、脾肾阳虚型的诊断标准^[4]。

1.3 纳入标准 1)患者在西医上确诊为早期 DN,中医辨证标准上符合脾肾气虚或脾肾阳虚型;2)年龄 30 ~ 75 岁;3)患者签订知情同意书,自愿接受此次实行的治疗方案,患者依从性佳。

1.4 排除标准 1)患者为酮症酸中毒,患者存在继发病或者有服用肾损伤药物并导致肾损害的病史;各种因素如泌尿系统感染等导致的蛋白尿;2)患者处于妊娠期或哺乳期;3)患者患有 I 型糖尿病;4)患者是过敏体质或过敏史复杂;5)精神疾病患者,合并重大系统疾病和肝、肾原发病;6)依从性差,不按时、按量、按疗程服用药物,在观察期内自行停止治疗。

1.5 脱落与剔除标准 1)纳入后发现为 I 型糖尿病或伴有心力衰竭者,需予剔除。2)患者进入观察后时间 $< 1/2$ 疗程,未完成规定观察期不作为病例统计;若进入时间 $> 1/2$ 疗程,退出则应纳入疗效统计。3)患者依从性差,未能按规定配合治疗或资料不全者。

1.6 治疗方法

2 组患者都进行糖尿病教育、糖尿病饮食和运动疗法等基础治疗,皮下注射预混胰岛素诺和灵(Novo Nordisk Pharma Ceutical Industries, Inc 生产,国药准字 420J10001),保证患者的空腹血糖为 4.4 ~ 7.0 mol/L,餐后 2 h 血糖控制在 8.0 ~ 10.0 mol/L。

1.6.1 对照组 采用厄贝沙坦(珠海润都制药股份有限公司生产,国药准字 H20000540)治疗。用法:口服 150 mg,晨起顿服,1 次/d。3 个月为 1 疗程。共观察 1 个疗程。

1.6.2 观察组 在对照组治疗的基础治上予温肾化浊、逐瘀通络为主之自拟“糖肾汤”治疗。方药组成:制附子 15 g(先煎)、肉桂 10 g、熟地黄 30 g、山茱萸 20 g、山药 20 g、泽泻 10 g、茯苓 20 g、桑寄生 20 g、车前子 10 g、川牛膝 20 g、黄芪 30 g、当归 10 g、益母草 10 g、大黄 10 g、水蛭 6 g。血瘀盛者,加丹参 20 g,泽兰 15 g;合并阴虚者加石斛、黄精各 10 g;。1 剂/d,水煎分 2 次口服。3 个月为 1 疗程。共观察 1 个疗程。

1.7 观察指标

1.7.1 观察 2 组患者治疗前后生化指标 治疗前后糖化血红蛋白(HbA1C)、尿微量蛋白排泄率(UAER)、24 h 尿蛋白定量、超敏 C 反应蛋白、血清总胆固醇(TCh)、三酰甘油(TG)、尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、胱抑素(Hcy)。每 7 天监测空腹和餐后 2 h 血糖 1 次,每日测血压 1 次。

1.7.2 观察 2 组患者治疗前后症状积分 根据《中药新药治疗消渴病的临床研究指导原则》,在治疗前后就患者的临床症状将 DN 分为轻、中、重度并且,分别记 1、2、3 分,没有症状记 0 分。

1.8 疗效判定标准 根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》(2002 年)对慢性肾衰竭的证候疗效判定标准以及《中药新药治疗消渴病(糖尿病)的临床研究指导原则》^[4]中的相关资料进行修订。证候积分计算方法:积分下降率(%) = 治疗前后总积分之差占治疗前总积分的百分比,根据计算值和临床症状分为 3 个级别^[5]:1)显效:中医辨证法上的临床表现明显好转,症状明显减轻,证候积分减少 $\geq 70\%$;尿微量白蛋白排泄率恢复正常或减低 $\geq 50\%$ 。2)一般:中医辨证法上的临床表现有改善、体征有所恢复,证候积分减少 $\geq 30\%$;尿微量白蛋白排泄率减低介于 30%~50%(包括 30%)。3)无效:中医临床表现无明显好转、体征改善不明显,症状加重,证候积分减少 $< 30\%$,观察指标没有明显改变或较治疗前重。

表 1 2 组治疗前后各项指标变化($\bar{x} \pm s$)

分组	HbA1C (%)	UAER (mg/24 h)	hs-CRP (mg/L)	TG (mmol/L)	CH (mmol/L)	Gr (μ mol/L)	BUN (mmol/L)	CysC (mg/L)	24 h 尿蛋白定 (mg/24 h)
观察组($n=30$)									
治疗前	7.5 $\pm$ 1.9	215 $\pm$ 87	6.53 $\pm$ 2.34	3.44 $\pm$ 1.04	6.31 $\pm$ 0.80	88.3 $\pm$ 21.1	6.7 $\pm$ 1.5	1.5 $\pm$ 0.6	2570 $\pm$ 710
治疗后	6.4 $\pm$ 0.8	61 $\pm$ 28	4.52 $\pm$ 1.45	1.60 $\pm$ 0.87	4.56 $\pm$ 0.80	61.7 $\pm$ 12.0	5.5 $\pm$ 0.4	1.3 $\pm$ 0.4	440 $\pm$ 120
对照组($n=30$)									
治疗前	7.5 $\pm$ 1.8	221 $\pm$ 90	6.48 $\pm$ 2.28	3.22 $\pm$ 0.52	6.01 $\pm$ 0.80	87.9 $\pm$ 20.3	6.7 $\pm$ 1.4	1.6 $\pm$ 0.6	2690 $\pm$ 780
治疗后	6.5 $\pm$ 1.0	91 $\pm$ 20	4.78 $\pm$ 1.68	1.69 $\pm$ 0.45	5.12 $\pm$ 0.76	77.2 $\pm$ 18.3	5.9 $\pm$ 0.8	1.3 $\pm$ 0.8	620 $\pm$ 110

1.9 统计学方法 数据录入 SPSS 17.0 统计软件做统计学处理。计数资料采用 χ^2 检验;治疗前后的资料比较采取配对 t 检验,组间对比采用独立样本 t 检验;等级资料的分析采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组治疗前后各项指标改变幅度 2 组患者治疗前对比多项实验室指标差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。治疗后 2 组 FBG、HbA1c 和 TG 等指标均有改善,2 组患者治疗前后 HbA1c、TG、24 h 尿蛋白定、UAER 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组治疗前后 BuN、Cr、CysC、CH、hs-CRP 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后 2 组组间比较,观察组 24 h 尿蛋白定明显减少,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组临床疗效比较 2 组患者治疗总有效率均为 100%,观察组显效率 100%,对照组 90%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组临床疗效比较(例)

组别	显效	一般	无效
观察组($n=30$)	30	0	0
对照组($n=30$)	27	3	0

2.3 不良反应及随访结果 观察期间,2 组患者均未出现明显不良反应。

3 讨论

DN 是糖尿病伴有微血管并发症的一种病症,在欧美国家中是显性肾病的最常见病因,比重达 40%,在我国则占到 30%~40%,是当前我国终末期肾脏疾病的主要原因,也是糖尿病致死的重要原因之一^[6]。大量临床研究发现,病程多于 10 年的糖尿病患者发病率超过 50%,现代医学认为, DN 发病机制可能与高糖相关的生化代谢异常、脂代谢紊乱、肾小球血流力学改变、肾小球滤过屏障改变和微血管的结构损害等有关^[7]。DN 早期即可出现微量白蛋白尿(尿白蛋白 ≥ 30 nI I//24 h 或 20 tc, hnin),此阶段称为早期肾病,经过 10~15 年时间,约 20%~

40% 微最白蛋白尿的早期患者可发展为显性肾病,临床上常合并高血压、肾小球滤过率逐渐下降,20 年后,约 20% 显性肾病的患者会发展成终末期肾病。DN 是导致终末期肾病的主要因素之一,而终末期肾病治疗往往需要透析治疗,因此,临床上如何采取有效的治疗方法治疗 DN,缓解病情,控制疾病进展,尽量避免或延缓肾脏结构和功能的衰竭,成为刻不容缓的问题^[8]。

DN 患者活体组织检查证明 DN 早期就肾脏足细胞结构和功能上就存在一定损伤。DN 的发病机制十分复杂,现代医学认为, DN 发病机制可能与高糖相关的生化代谢异常、脂代谢紊乱、肾小球血流力学改变、肾小球滤过屏障改变和微血管的结构损害等有关,其中,最普遍的观点是血液流变学异常学说,认为纤维蛋白原和凝血因子浓度升高,抗凝血因子减少,血小板功能亢进等原因可引起血液高凝、高黏、高聚集状态。其病理改变也因多种细胞因子分泌异常、氧化应激、足细胞损伤、肾小球高滤过、遗传易感性等因素影响,使肾脏肥大、肾小球系膜扩张、毛细血管基底膜增厚以及系膜细胞增生、小动脉和肾小球硬化、肾小球高滤过,最终导致严重的蛋白尿和肾衰^[7]。中医认为 DN 是由于消渴病迁延日久,导致机体五脏功能俱损,主要为脾肾虚损,兼气血阴阳俱虚,瘀、痰、湿、水饮等病理产物停滞为病,属本虚标实^[9]。温肾化浊、逐瘀通络为主的治疗方法,可通过改善糖、脂代谢和肾小球血流等,进而消除肾小球血管微血栓形成、降低尿微量蛋白排泄率、阻止或者延缓肾功能减退,最终避免因此而引起的多种并发症。目前, ACEI(血管紧张素酶抑制剂)和 ARB 类药物(血管紧张素受体拮抗剂)因其能降低高血压或血压正常的 DN 患者的微量蛋白尿而在 DN 的治疗中倍受关注。长期的临床试验亦显示 ACEI(血管紧张素酶抑制剂)可延缓糖尿病患者慢性肾功能衰竭的进程。羿风云等^[10]对 136 例 DN 患者采用不同治疗方式治疗,证明 ACEI(血管紧张素酶抑制剂)类药贝那普利在治疗 DN 患者时除了

通常的降压作用外,更兼具其他药物没有的肾脏功能保护作用,有效降低尿蛋白的排泄,使肾小球内高压降低,免除尿蛋白进一步损害肾小管,防止肾功能越发恶化。但 McMullan 等^[11]通过大样本临床研究提出收缩压(SBP)变异独立与不良的肾脏结果相关。Fried 等^[12]研究也发现 ACEI(血管紧张素酶抑制剂)和 ARB 类药物(血管紧张素受体拮抗剂)联合使用时会使不良事件的发生率升高。

中医认为 DN 发展主要由于消渴病迁延日久,导致机体五脏功能俱衰,以脾肾虚损为主,气血阴阳俱虚,瘀、痰、湿、水饮等病理产物停滞为病,属本虚标实^[13]。糖尿病及 DN 属于中医的“消渴”和“消肾”病范畴。《金匱要略》等最早提出“消渴”病症治的记载。治疗上提出从肾着手。《圣济总录》也确立了“消渴”与“消肾”病的概念。DN 的末期类似“少阴病”,其病证演变规律是:以肾虚为基础,日久出现脾肾 2 虚证和阳虚水泛证;五脏俱虚,肾阳衰败,浊毒内停,进一步进展为肾虚关格证,出现尿少、尿闭、恶心呕吐等,病情危重。《伤寒论》等多部古典医学论著提出脾阴虚致糖尿病的机制,认为脾阳蒸化脾阴形成脾气,脾阴是脾气产生的物质基础。脾阴虚,阳气蒸化无权,致脾气虚,散精不及,痰浊内生;精微流失,出现多尿、尿甘,直至出现蛋白尿,致 DN。肾主水,脾制水,肾虚水泛,易损脾阳,“脾能伤肾”“肾能伤脾”,形成恶性循环,致 DN。中医在长期用药过程中取得较好的疗效。芦丁具有抑制氧化应激反应的作用,增强肾组织总抗氧化能力(TAOC),提高总超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性,降低丙二醛(MDA)水平,降低醛糖还原酶活性,减少其相应产物表达,进而起到保护肾脏的功效。动物实验中证实黄芪煎剂可明显增强总超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性,减低丙二醛(MDA)水平,对肾小球超微结构起保护作用。对于老年 DN 患者,黄芪多糖注射液可以明显减低外周血炎症反应因子 TNF- α 、TGF- β 1 和 IL-6 水平,增强机体免疫力,改善肾功能。左归降糖益肾方可明显增加足细胞 Nephron、Podocin 表达。知柏地黄汤加活血化瘀药明显改善患者血液粘度,有利于恢复血流动力学,治疗 DN 疗效非常好。水蛭药效温和,刺激小,祛瘀力强,内含多种活性成分,除了降低蛋白尿,还有降脂、抗凝、抗炎,防止形成血栓,

抗增殖和抗纤维化等作用。川芎嗪可显著减少转化生长因子 TGF- β 1、TNF- α 的表达,因此在保护肾小球和肾小管的细胞上有一定价值,有效缓解 DN 的进展。芪药消渴胶囊可以调节糖脂代谢,缓解疼痛症状,恢复记忆力,降低尿素氮、血肌酐水平和 24 h 尿蛋白排泄率。大黄可以抑制肾小球系膜细胞增生、减少炎症递质产生,降低肌酐、尿素氮等代谢产物,因而可以减轻肾小球硬化和肥大^[14]。

上述表明,温肾化浊、逐瘀通络为主治疗 DN 结合西药常规治疗 DN 疗效优于单纯西药常规治疗。国内外中、西医已从宏观和微观上对 DN 展开了研究,但如何从根本上降低甚至消除 DN 患者尿蛋白的排泄,依旧是临床中亟待解决的问题。

参考文献

- [1] 黎磊石,刘志红. 中国肾脏病学[M]. 北京:人民军医出版社, 2008:640-645.
- [2] Mogensen CE, Schmitz A, Christensen CK. Comparative renalpathophysiology relevant to IDDM and NIDDM patients[J]. Diabetes Metabo Rev, 1988, 4(5): 453-483.
- [3] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 156-162, 233-237, 383-385.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 中药新药治疗消渴病(糖尿病)的临床研究指导原则[S]. 2002:215-218.
- [5] 王东,吴同茹,谢婷婷,等. 糖肾宁对早期糖尿病肾病大鼠肾组织非酶糖基化终产物的影响[J]. 四川中医, 2013, 10(1): 62-64.
- [6] 侯燕琳,赵建平,赵怡蕊. 糖尿病肾病的中医药研究进展[J]. 光明中医, 2012, 11(5): 21-22.
- [7] 张淑芳,吕树泉,苏秀海,等. 糖尿病肾病的中医药治疗进展[J]. 中医临床研究, 2016, 17(7): 435-436.
- [8] 彭书磊. 健脾补肾活血法治疗糖尿病肾病临床观察[J]. 中国中医急症, 2015, 9(9): 56-57.
- [9] 刘星星,孟晓,魏娜. 黄芪对早期糖尿病肾病患者内皮素及降钙素基因相关肽的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 12(8): 177-178.
- [10] 刘滇军,刘辉辉,李骏峰,等. 银杏叶提取物对改善早期糖尿病肾病患者内皮功能的临床观察[J]. 西部医学, 2015, 69(1): 255-259.
- [11] 马婕. 益气养阴清热活血法治疗早期糖尿病肾病的疗效及对血液流变学的影响[J]. 吉林中医药, 2014, 8(12): 155-158.
- [12] 崔玉枝,孙新宇. 糖尿病肾病中医病名及病因病机浅谈[J]. 中医临床研究, 2014, 5(29): 78-80.
- [13] 张兆和,林祖辉,张征宇. 健脾益肾降浊法治疗糖尿病肾病的临床疗效观察[J]. 中国全科医学, 2014, 7(6): 22-23.
- [14] 薛丹枫,徐英. 早期糖尿病肾病中医药治疗研究进展[J]. 河北中医, 2014, 8(11): 32-33.

(2016-12-06 收稿 责任编辑:张文婷)