

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.00799

叶氏益气软坚方结合西医常规疗法治疗糖尿病肾病Ⅳ期疗效观察

“Ye’s benefiting Qi and softening Hardness Decoction” combined with routine Western medicine in treatment of stage-Ⅳ diabetic nephropathy: a prospective cohort study

盖云,张彤,杨晓萍

上海市第七人民医院中医科,上海 200137

[摘要] **目的** 观察益气软坚方结合西医常规疗法治疗Ⅳ期糖尿病肾病的临床疗效。**方法** 采用随机对照研究方法,将60例Ⅳ期糖尿病肾病例分为治疗组(30例)与对照组(30例),对照组给予西医常规疗法治疗,治疗组在西医常规疗法基础上予益气软坚方口服,两组疗程均为12周;观察两组西医疗效、中医证候疗效以及治疗后24h尿蛋白定量、血浆白蛋白、血清肌酐、血尿素氮。**结果** 治疗前症候总积分以及各主症的积分基本无差别。而治疗后两组症候平均总积分比较,治疗组明显低于对照组($P<0.01$);中医疗效分别为86.7%、53.3%,西医疗效分别为80.0%、53.3%,组间差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组治疗后24h尿蛋白定量降低($P<0.05$),每一组治疗前后及两组间尿素氮、肌酐差异无统计学意义。**结论** 益气软坚方结合西医常规疗法能够减少尿蛋白排泄。

[关键词] 糖尿病肾病;中西医结合疗法;益气软坚泻浊方

[中图分类号] R 587.24

[文献标志码] B

[文章编号] 0258-879X(2011)07-0799-03

糖尿病肾病(DN)是糖尿病常见和最严重的微血管并发症之一。发病率约占糖尿病患者的35%~40%,因糖尿病导致尿毒症死亡患者占糖尿病患者的27%~31%。因此,糖尿病肾病是导致糖尿病患者死亡的主要因素,由于糖尿病患病率在过去20年上升近5倍,由1980年的0.9%迅猛增加到目前的5.21%。糖尿病肾病的患者人数也大幅增加,美国糖尿病肾病占终末期肾功能衰竭的首位,约为38%。日本糖尿病肾病占终末期肾功能衰竭的比例约为28%^[1]。糖尿病肾病一旦进入临床蛋白尿期,病变往往呈不可逆性进展,成为临床治疗的难点。我们在临床上采用中西医结合治疗糖尿病肾病尤其是终末期患者,能改善临床症状、改善脂代谢紊乱、延缓病程进展,取得一定疗效。

1 资料和方法

1.1 病例选择

1.1.1 纳入标准 诊断符合2型糖尿病(1997年ADA诊断标准)有关标准^[2];Mogensen分期为Ⅳ期,即临床糖尿病肾病期,尿蛋白排泄率(UAER) $>200\mu\text{g}/\text{min}$ 和(或)持续尿蛋白($>0.5\text{g}/24\text{h}$);糖化血红蛋白 $<8\%$;肾功能正常,肾小球滤过率(GFR) $130\sim70\text{ml}/\text{min}$;收缩压 $\leq 140\text{mmHg}$ ($1\text{mmHg}=0.133\text{kPa}$),舒张压 $\leq 90\text{mmHg}$ (正在服用或未服用降压药均可);年龄45~75岁。符合2007年中华中医药学会肾病分会制定的《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准》中医辨证标准,辨证属脾肾气虚型^[3]。

1.1.2 排除标准 妊娠或哺乳期妇女;合并有心、脑、肝和造血系统等严重原发性疾病者;精神病患者;对试验药物过敏或出现已知不良反应能耐受者;合并原发性肾脏疾病者;大量蛋白尿患者,正在使用激素和(或)环磷酰胺等免疫抑制剂,或用过上述免疫抑制剂2个月以上尿蛋白持续下降者。

1.2 一般资料 以2007年11月至2010年11月上海市第七人民医院特需门诊、中医肾病科门诊的Ⅳ期糖尿病肾病患者符合纳入标准Ⅳ期糖尿病肾病患者,予西医常规疗法,包括糖尿病教育、饮食控制、控制血糖血压,使用胰岛素降糖,空腹血糖控制在 $3.9\sim6.7\text{mmol}/\text{L}$,餐后2h血糖控制在 $7.2\sim10.0\text{mmol}/\text{L}$ 。血糖控制不佳者,多加用阿卡波糖。血压控制不佳者,加用钙离子拮抗剂或 β 受体阻滞剂,将血压控制在 $<130/80\text{mmHg}$ 。选出基线控制稳定的患者60例,随机分为两组:治疗组30例,男性23例,女性7例,年龄56~64岁;对照组30例,男性22例,女性8例,年龄56~65岁。两组基线资料具有可比性。

1.3 治疗方法 对照组口服氯沙坦钾片100mg,每日1次。治疗组在对照组基础上加用叶氏益气软坚方(由上海市第七人民医院中药房制备成水煎剂),150ml/次,2次/d。两组疗程均为12周。益气软坚基本方:黄芪30g、炒白术30g、白僵蚕10g、鬼箭羽30g、制大黄15g、黄柏10g、土茯苓30g。加减:肿胀重加莒术15g,蛋白量多加石见穿30g,湿热重加留行子30g,楮实子15g,腰酸、腰痛重者加用桑椹子30g。两组病例研究期间均不服用其他中药。

[收稿日期] 2011-01-10 **[接受日期]** 2011-06-08

[基金项目] 上海市浦东新区卫生局资助项目(PWZ2008-21-k01),上海市卫生局中医药科研基金资助项目(2010L103B)。Supported by Fund of Health Department of Shanghai Pudong New Area(PWZ2008-21-k01) and Science Foundation of Traditional Chinese Herbs of Health Bureau of Shanghai (2010L103B)。

[作者简介] 盖云,博士,主治医师。E-mail: gaiyunlucky@163.com

1.4 观察指标

1.4.1 中医证候疗效 中药证候疗效判定参照《中药新药临床研究指导原则》中的有关标准。临床控制:中医临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少≥95%;显效:中医临床症状、体征明显改善,证候积分减少≥75%;有效:中医临床症状、体征有好转,证候积分减少≥30%;无效:中医临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少不足30%。

1.4.2 西医疗效 西医疗效判定参照《中药新药临床研究指导原则》中的有关标准。完全缓解:水肿等症状及体征完全消失,尿蛋白持续阴性或24h尿蛋白小于0.2g,肾功能正常;基本缓解:水肿等症状及体征基本消失,24h尿蛋白定量持续减少50%以上,肾功能变化不大;好转:水肿等症状及体征明显好转,24h尿蛋白定量减少25%以上,肾功能无明显变化;无效:临床表现及实验室指标均无改善或加重。

1.4.3 其他指标 治疗前后检测24h尿蛋白定量、血肌酐、血尿素氮、血糖、血脂、心电图、肝功能等指标。

1.5 统计学处理 采用SPSS 12.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用t检验;计数资料用 χ^2 检验;等级资料用Ridit分析。

2 结果

2.1 中医疗效 两组在治疗前症候总积分及各主症的积分基本无差别。而治疗后两组症候平均总积分比较,治疗组明显低于对照组($P < 0.01$),对两组在治疗后腰膝酸痛、疲乏、浮肿、腕胀等症候平均积分的比较中,治疗组亦明显低于对照组($P < 0.01$,表1);治疗组和对照组中医疗效总有效率分别为86.7%、53.3%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$,表2)。结果提示益气软坚方对中医症候改善作用良好,明显优于对照组。

2.2 西医疗效 治疗后西医临床疗效比较,治疗组总有效率高于对照组($P < 0.05$,表3)。

2.3 实验室指标 两组治疗前尿蛋白定量比较差异无统计学意义,治疗后两组均有所下降,且治疗组比对照组下降更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$,表4);两组治疗前后血尿素氮、肌酐变化不明显。两组治疗前患者血三酰甘油、胆固醇水平较前无明显差异,治疗后治疗组血脂低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗前后血糖基本均在正常范围,无明显变化。两组治疗前后心电图、肝功能均正常,未出现异常改变。

表1 两组用药前后中医症候积分比较

($\bar{x} \pm s$)

症候	n	治疗组		对照组	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
疲乏	30	1.87±0.65	0.81±0.33**	1.79±0.56	1.43±0.51
小便清长	23	1.91±0.55	0.85±0.36**	1.69±0.53	1.44±0.48
浮肿	18	1.60±0.41	1.25±0.41*	1.47±0.61	1.35±0.54
腰膝酸软	18	2.02±0.49	1.14±0.57*	1.84±0.51	1.33±0.44
腕胀	12	1.61±0.53	1.21±0.32**	1.76±0.51	1.79±0.59
总积分		9.01±2.63	5.26±2.15**	8.55±2.72	7.34±2.56

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 与对照组比较

表2 两组中医疗效比较

组别	n	临床控制	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	30	1	10	15	4	86.7*
对照组	30	0	4	12	14	53.3

* $P < 0.05$ 与对照组比较

表3 两组西医疗效比较

组别	n	完全缓解	基本缓解	好转	无效	总有效率(%)
治疗组	30	2	9	13	6	80.0*
对照组	30	0	5	11	14	53.3

* $P < 0.05$ 与对照组比较

表4 两组治疗前后患者尿蛋白、肾功能、血脂、血糖的变化

($n=30, \bar{x} \pm s$)

组别	24h尿蛋白定量 m/g	尿素氮 c _B /(mmol·L ⁻¹)	肌酐 c _B /(μmol·L ⁻¹)	血三酰甘油 c _B /(mmol·L ⁻¹)	血胆固醇 c _B /(mmol·L ⁻¹)	血糖 c _B /(mmol·L ⁻¹)
治疗组						
治疗前	1.36±0.32	6.7±1.3	88.2±13.9	2.49±1.18	5.20±1.09	7.12±0.53
治疗后	0.21±0.18*	6.5±1.2	77.3±12.9	2.01±0.97*	4.48±0.77*	7.13±0.42
对照组						
治疗前	1.34±0.31	6.5±1.1	76.5±11.4	2.47±1.16	5.12±1.11	7.18±0.21
治疗后	0.92±0.15	6.8±1.2	82.1±11.7	2.31±1.07	4.89±0.87	7.12±0.32

* $P < 0.05$ 与对照组比较

3 讨论

现代医学认为糖尿病肾病的基本病理变化为肾小球肥大、肾小球基底膜轻度增厚、细胞外基质生成增多、肾小管萎缩及肾间质纤维化和肾小球硬化、荒废。而确切的发病机制至今尚未完全阐明,发病机制有多种学说,糖代谢异常、细胞因子、氧化应激、遗传基因背景以及由此引起的肾脏血流动力学改变在糖尿病肾病的发病过程中起着非常重要的作用^[4]。氯沙坦可用于治疗各种肾脏疾病,对不同阶段的肾功能不全都有很好的保护作用,其降压疗效与ACEI、CCB等类似,但氯沙坦在降低蛋白尿、血尿酸方面显著优于依那普利、卡托普利、硝苯地平和氨氯地平^[5]。

糖尿病肾病的发病是多因素共同作用的结果,中医的辨证施治在治疗中能够体现个体化优势,并从脏腑相互关系出发,改善患者临床症状疗效确切,多靶点起效。上海市名中医叶景华教授,多年致力于中西医结合治疗肾脏病,取得较好疗效。研究认为该病与脾肾关系密切,脾失健运是糖尿病肾病进展的关键因素。自《内经》的“肥美之所发”,古人对消渴病的认识一直与痰湿有关,过食肥甘或脏腑功能本虚。多是脾气亏虚,水谷无以化精微,谷反滞为痰湿,津液无以化生,加以痰湿阻滞气道,津液运化失常,不能布散于五脏,而成消渴;痰湿浊邪流注体内,随津流动,随浊阴下流,则有尿甘。肾气本虚,加以痰湿浊邪不断流注,更加不能主,致肾更虚。因此消渴后期最易伤肾,是为消肾。重视“脾气”在疾病的发生、发展及治疗中的作用,在临床治疗时与慢性肾功能衰竭的“湿、浊、瘀、毒”理论及近年来“微型癥积形成”学说理论立论相结合,叶教授认为消渴病本身就是脾气不足,水谷运化失权,导致“精流浊留”,水谷不化精而化为邪,糖性黏滞,则属湿浊之邪,失治或治不得法,伤阴耗气,加之湿浊之邪久积体内,流注脉道,成痰成瘀,“肾为阴中之至阴”,同气相求,则更易阻于肾,形成微型癥积。治疗以益气扶正,健脾补肾,软坚以泄浊化湿立法,拟益气软坚方治疗糖尿病肾病^[6-7]。

方中主药黄芪益气健脾,利水泄浊,现代研究其有以下几方面功效:(1)清除氧自由基,对缺氧-复氧损伤内皮细胞产生保护作用;(2)增加胰岛素敏感性及免疫调节作用,改善肾小球滤过屏障,延缓糖尿病肾病的进展过程;(3)在降低血糖、降低高脂血症、提高造血功能、促进血浆蛋白合成、保护肾功能方面,具有明显疗效^[8]。鬼箭羽破陈血、通经、治癥瘕、产后瘀滞腹痛、虫积腹痛,现代研究表明其具有调整免疫功能,减少免疫复合物沉积,抑制炎症介质释放,具有改善血液流变学和微循环、降血脂、降血糖及延缓动脉粥样硬化等作用^[9]。僵蚕感风而成,因风而僵,与风为同类,存风性而有祛风之用,为血肉有情之品,最易入脏腑,其性轻清,其药出《神农本草经》,入肝、肺经,祛风解痉,化痰散结,《备急千金要方》中有徐灵胎谓邪之伤人,有气无形,穿经入络,愈久愈深,以气类相反之药投之,则拒而不入,必得与之同类者和入诸药使为向导,则药至病所,而邪与药相从,药性渐发,邪或从毛孔出,从二便出,不能复留,此从治之法。僵蚕本身含有

多种蛋白质,用于治疗蛋白尿,标本兼治。动物实验证明其有抗凝、抗血栓、促纤溶作用,现代研究表明僵蚕有明确的降脂、降糖作用,其疗效机制可能与其他高度不饱和脂肪酸一样,有抑制体内胆固醇合成,促进胆固醇排泄、提高磷脂合成功能的作用,另外还有缓解平滑肌痉挛而存在可能的降压作用^[10]。土茯苓是百合科植物光叶菝葜的块茎,味甘性淡,性平,入肝、胃经,为清热祛湿,泄浊解毒的常用中药。《本草纲目》称它“健脾胃,强筋骨,去风湿,利关节,止泄泻,治拘挛骨痛,恶疮痂肿”。临床广泛用于急慢性肾炎,具有良好的消炎、抑菌作用,现代研究表明土茯苓水提取物能改善糖尿病肾病模型大鼠糖代谢,改善肾脏功能,延缓模型大鼠糖尿病肾病进程^[11]。大黄对糖尿病肾病的治疗作用明显,从改善糖、脂代谢紊乱,调节肾成纤维细胞增殖和凋亡,影响肾内血流动力学,减轻肾脂质过氧化损伤等方面均有较好疗效^[12]。全方益气健脾而化浊,软坚活血而消积,益肾清利而祛风,共同作用而获得较好疗效。

本研究结果显示,治疗组西医疗效和中医证候疗效优于对照组($P < 0.05$),且可降低24h尿蛋白定量($P < 0.05$),促进机体血脂代谢;提示本治疗方案对糖尿病肾病延缓疾病进展的作用机制可能与改善糖尿病患者的代谢紊乱有关,仍需深入研究。我们将进一步研究该疗法对糖尿病肾病患者足细胞的损伤是否具有保护作用,以期阐明其可能的作用机制,为中西医结合治疗该病提供相关支持,并为该方的进一步开发奠定基础。

[参考文献]

- [1] 美国糖尿病协会. 美国糖尿病协会 2009 糖尿病诊疗指南[J]. 糖尿病天地(临床), 2009, 3: 546-552.
- [2] Robkin R. Diabetic nephropathy[J]. Clin Cornerstone, 2003, 5: 1-11.
- [3] 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[J]. 上海中医药杂志, 2007, 41: 7-8.
- [4] 赖凌云, 林善铤. 糖尿病肾病的诊断[J]. 中华全科医师杂志, 2004, 3: 10-11.
- [5] 梅长林. 氯沙坦肾脏保护作用的临床研究[J]. 中华高血压杂志, 2007, 15: 23-25.
- [6] 张彤, 盖云. 运脾活血法对 2 型糖尿病血脂异常的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36: 85-86.
- [7] 张彤. 叶景华治疗继发性肾脏病经验撷英[J]. 中国中医药信息杂志, 2007, 12: 81-82.
- [8] 余凌, 李惊子, 王海燕, 黄芪、当归在肾脏疾病中的应用及其机制研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21: 396.
- [9] 夏卫军, 程海波, 张莉. 鬼箭羽治疗 2 型糖尿病实验研究[J]. 陕西中医, 2001, 22: 505.
- [10] 魏明刚. 僵蚕用药心得[J]. 中医杂志, 2007, 48: 60-61.
- [11] 王德军, 寿旗扬, 周卫民, 朱科燕, 谢日青, 周大兴. 土茯苓对糖尿病肾病大鼠糖代谢及肾功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27: 2662-2664.
- [12] 顾刘宝, 万毅刚, 万铭. 大黄治疗糖尿病肾病的分子细胞机制研究进展[J]. 中国中药杂志, 2003, 23: 703-704.