

益气养阴活血方治疗气阴两虚血瘀脉络型早期糖尿病肾病临床研究

邓小敏 郭超峰

【摘要】 目的 观察益气养阴活血方治疗早期糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)的临床疗效。**方法** 将120例患者按随机数字表法分为治疗组和对照组各60例(纳入统计治疗组56例,对照组57例),两组均常规用胰岛素或口服降糖药控制血糖,对照组予以盐酸贝纳普利(benazepril hydrochloride tablets, BHT)治疗,治疗组在对照组的基础上加用益气养阴活血方治疗。观察治疗前后空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后2小时血糖、糖化血红蛋白、尿微量白蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate, UAER)、血清胆固醇(serum cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、血液流变学指标的变化。**结果** 治疗组疗效优于对照组($P < 0.05$);治疗后2组FPG均有显著性下降($P < 0.01$),但两组间比较无显著性差异($P > 0.05$);两组UAER治疗后均有显著性下降($P < 0.01$),但治疗组下降更为明显,优于对照组($P < 0.05$);治疗组治疗后TC、TG均有显著性下降($P < 0.01$),而对照组TC、TG的下降则无显著差异($P > 0.05$);治疗组治疗后TC、TG的改善较对照组有显著性差异($P < 0.01$);两组血液流变学各项指标在治疗后均有显著性下降($P < 0.01$),但治疗组全血粘度低切及高切、红细胞聚集指数等方面的改善显著优于对照组($P < 0.01$)。**结论** 常规治疗结合益气养阴活血方治疗早期糖尿病肾病,能改善患者的血液流变学指标,改善肾脏微循环,减少尿蛋白的排出,保护肾功能。

【关键词】 益气养阴活血方; 早期糖尿病肾病; 尿微量白蛋白; 血液流变学

【中图分类号】 R587.2 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2013.09.005

Clinical study on the efficacy of Yiqi Yangyin Huoxue Decoction for treating early diabetic nephropathy due to deficiency of Qi-Yin and blood stasis DENG Xiao-min, GUO Chao-feng. National Drug Clinical Trial Institution, First Affiliated Hospital of Guangxi Chinese Medicine University, Nanning 530023, China

Corresponding author: GUO Chao-feng, E-mail: guochaofeng96@163.com

【Abstract】 Objective To observe the clinical efficacy of Yiqi Yangyin Huoxue Decoction for treating the early diabetic nephropathy (DN). **Methods** 120 patients were randomly but equally divided into treatment group and control group, each with 60 cases at the beginning (56 cases in treatment group and 57 cases in control group were finally included for further research), cases in both groups took insulin or oral hypoglycemic agents conventionally to control blood sugar, and cases in control group took benazepril hydrochloride tablets (BHT), on the basis of the control group, cases in treatment group took Yiqi Yangyin Huoxue Decoction. Fasting plasma glucose (FPG), 2-hour postprandial blood glucose, glycosylated hemoglobin, urinary albumin excretion rate (UAER), serum total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and hemorheology changes were observed before and after the treatment. **Results** Clinical efficacy of treatment group was better than control group ($P < 0.05$); FPG were significantly decreased in 2 groups ($P < 0.01$), but difference between the two groups showed no significance ($P > 0.05$); UAER was significantly

基金项目:广西壮族自治区中医药管理局中医药科技专项面上课题(GZKZ1110)

作者单位:530023 南宁,广西中医药大学第一附属医院国家药物临床试验机构办公室

作者简介:邓小敏(1970-),本科,副教授,副主任医师,硕士生导师。研究方向:中医药防治代谢内分泌疾病、中医体质及养生学研究。

E-mail: sln100@163.com

通讯作者:郭超峰(1973-),博士,副教授。研究方向:中医经方方证关系、中医内科研究。E-mail: guochaofeng96@163.com

decreased in 2 groups ($P < 0.01$), but it decreased more significantly in treatment group than control group ($P < 0.05$); TC and TG were significantly decreased in treatment group ($P < 0.01$), while TC and TG were not significantly decreased in control group ($P > 0.05$); TC and TG showed significant differences between treatment group and control group after treatment ($P < 0.01$); hemorheological parameters significantly decreased in two groups after treatment ($P < 0.01$), but improvements of whole blood viscosity low shear and high shear, erythrocyte aggregation index were significantly better than control group ($P < 0.01$). **Conclusion** The conventional treatment with Yiqi Yangyin Huoxue Decoction can improve hemorheology, renal microcirculation, and reduce the discharge of urine protein, and protect renal function in early diabetic nephropathy patients.

【Key words】 Yiqi Yangyin Huoxue Decoction; Early diabetic nephropathy; Microalbuminuria; Hemorheology

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)属于血管病变,是糖尿病最常见、最严重的慢性并发症之一,糖尿病合并 DN 的患者的死亡率是不合并 DN 患者死亡率的 30 倍。糖尿病病人一旦发生肾脏损害,错过早期治疗机会,出现临床蛋白尿则病情很难逆转,往往进行性发展至终末期肾功能衰竭。DN 现已成为世界医学糖尿病领域研究的热点、难点之一。因此,探讨 DN 的发病机理及寻求有效的防治药物已成为人类社会对中医药研究工作者的迫切要求。

本次研究采用盐酸贝那普利片(benazepril hydrochloride tablets, BHT)及益气养阴活血方对 56 例早期 DN 患者进行为期 8 周的治疗,取得满意疗效。报道如下:

1 对象与方法

1.1 一般资料

全部病例均为广西中医学院第一附属医院内分泌科 2009 年 9 月至 2012 年 6 月住院病人,120 例患者按随机数字表法分为治疗组及对照组各 60 例,最后纳入统计治疗组 56 例,对照组 57 例。治疗组男 31 例,女 25 例,年龄 32 ~ 70 岁,平均(51.3 ± 8.3)岁;糖尿病病程 1.3 ~ 24.3 年,平均(12.37 ± 4.6)年;DN 病程 1.3 ~ 20.5 年,平均(12.47 ± 4.36)年;合并糖尿病周围神经病变 32 例,糖尿病视网膜膜病变 37 例,冠心病 26 例,脑血管疾病 18 例。对照组男 30 例,女 27 例,年龄 31 ~ 69 岁,平均(50.3 ± 8.8)岁;糖尿病病程 1.9 ~ 22.5 年,平均(12.44 ± 4.64)年;DN 病程 1.5 ~ 21.5 年,平均(11.51 ± 5.5)年;合并糖尿病周围神经病变 37 例,糖尿病视网膜膜病变 35 例,冠心病 17 例,脑血管疾病 14 例。入选时两组患者的性别、年龄、DM 及 DN 病程、体重指数、血压、组间分布等方面经统计学处理无显著差异($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 西医诊断标准

糖尿病肾病,参照王海燕主编《肾脏病学》^[1]。(1)明确的糖尿病史;(2)尿白蛋白/肌酐比值(urinary albumin creatinine ratio, UACR) ≥ 30 mg/g;(3)排除其他肾脏疾病。

1.3 分期标准

糖尿病肾病,参照王海燕主编《肾脏病学》^[1]。

I 期:肾小球高滤过和肾脏肥大期,血糖控制后可部分缓解。

II 期:正常白蛋白尿期。肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)高出正常水平。运动后尿白蛋白排出率(urinary albumin excretion rate, UAER) > 200 μ g/min,休息后恢复正常。

III 期:早期糖尿病肾病期。持续性微量蛋白尿,肾小球滤过率(GFR)恢复正常,尿白蛋白/肌酐比值(UACR) 30 ~ 300 mg/g,血压升高。

IV 期:临床糖尿病肾病期或显性糖尿病肾病期(DN)。持续性大量蛋白尿,肾小球滤过率(GFR)持续明显下降,尿蛋白定量 > 0.5 g/24 h,尿白蛋白/肌酐比值(UACR) > 300 mg/g。

V 期:肾功能衰竭期。肾小球滤过率进行性下降,低于 15 ml/min/1.73 m²,可伴高血压、低蛋白血症、高钾血症、代谢性酸中毒、贫血、水肿、恶心呕吐等。

1.4 中医气阴两虚、血瘀络证辨证标准

参照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)》^[2]及《中药新药临床研究指导原则》^[3]。

气阴两虚证,主症:倦怠乏力、心悸气短、五心烦热、头晕、耳鸣;次症:少气懒言、口干欲饮、视物模糊、面色少华、肢体水肿、肢体麻木;舌象:舌质暗红,少苔或舌质淡,苔薄;脉象:脉细数、细涩或弦。

血瘀络证,主症:胸痛,胁痛,腰痛,背痛,部位固定,或为刺痛,肢体麻木,疼痛夜甚。次症:肌

肤甲错,口唇紫绀,面部瘀斑,健忘心悸,心烦失眠。舌脉:舌质暗,有瘀斑,舌下脉络青紫迂曲,脉弦,或沉而涩。

具备主症 2 项或 2 项以上,次症 3 项或 3 项以上,结合舌脉象即可诊断。

1.5 纳入病例标准

(1)符合糖尿病肾病诊断和Ⅲ期标准(随机晨尿的 UACR: 30 ~ 300 mg/g)。(2)符合中医气阴两虚夹瘀证诊断标准。(3)血红蛋白 A1c (hemoglobin A1c, HbA1c) $\leq 7.0\%$ 。(4)空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG) ≤ 7.0 mmol/L,餐后 2 小时血糖 ≤ 10.0 mmol/L 者,90/60 mmHg \leq 血压 $\leq 130/80$ mmHg, GFR ≥ 30 ml/min/1.73 m²。(5)年龄为 18 ~ 70 岁,性别不限。(6)能接受糖尿病肾病饮食。

1.6 排除病例标准

(1)经检查证实由原发性高血压等其他全身性疾病所致肾病。(2)合并有肾小球肾炎、原发性肾病综合征、尿路感染、梗阻等泌尿系疾病者。(3)Ⅰ型糖尿病患者;尿蛋白定量 > 3.5 g/24 h。(4)合并有严重心脏疾病(慢性心衰纽约分级标准心功能Ⅲ级以上者、严重心律失常)、肝功能异常(谷草转氨酶、谷丙转氨酶 \geq 正常值上限 1.5 倍)和造血系统(中度以上贫血)等严重疾病、精神病患者。(5)合并有严重感染、糖尿病酮症酸中毒患者。(6)妊娠、哺乳期或近期有生育计划者。

1.7 治疗

基础治疗:(1)血糖:首选胰岛素治疗,口服降糖药选用格列喹酮合并阿卡波糖治疗,如血糖控制不佳者改用胰岛素治疗;稳定控制至入选标准 FPG ≤ 7.0 mmol/L,餐后血糖 ≤ 10.0 mmol/L 的患者,在导入期内维持原降糖治疗方案以及运动、饮食方式不变。(2)血压:在导入期内只能使用非血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂类降压药且需要使血压控制且稳定在以下范围:90/60 mmHg \leq 血压 $\leq 130/80$ mmHg。同时两组给予相同的护理及医学教育等内容:(1)合理饮食,使体重向标准化发展。(2)心理治疗及适当运动。(3)使用胰岛素或口服降糖药控制血糖在良好水平。(4)必要的糖尿病知识教育。(5)不使用血管活性药物、抗氧化药物等。

对照组给予 BHT(成都地奥制药集团有限公司,生产批号:20090716、20100309、20110822)口服治疗,每次 10 mg,每日一次。治疗组在对照组的基础上给予益气养阴活血汤加减(太子参 20 g、生黄芪 30 g、生

地 20 g、淮山药 30 g、山茱萸 10 g、丹皮 15 g、茯苓 15 g、泽泻 10 g、川芎 20 g、三七粉^神 3 g)治疗,统一由广西中医学院第一附属医院煎药房高压浓缩煎药机煎煮为 200 ml 药液,分装 2 袋,每日 1 剂,分二次服。8 周为 1 个疗程,治疗 1 个疗程后统计疗效。

1.8 观察指标及方法

治疗前后分别测两组患者 FPG、UAER、血液流变学指标、血清总胆固醇(serum total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、HbA1c 等。FPG 采用葡萄糖氧化酶法测定,UAER 采用免疫比浊法测定,血液流变学各项指标使用 FAS-92 全自动连续切变血液粘度快测仪检测,TC、TG 采用全自动生化分析仪测定。

1.9 疗效标准

疗效标准参照文献^[2]标准拟订。显效:症状明显改善,尿微量白蛋白排出量减少 $\geq 50\%$ 。有效:症状有改善,尿微量白蛋白排出量减少 $< 50\%$ 。无效:症状无改善或加重,尿微量白蛋白排出量无变化甚或加重。

1.10 统计学处理

所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内治疗前后比较采用配对 t 检验,组间差别采用方差分析进行比较。统计分析采用 PEMS 3.1 软件计算。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

两组的临床疗效结果为:治疗组总有效率为 82.14%,对照组总有效率为 61.40%,两组间临床疗效经 Ridit 分析比较,治疗组疗效优于对照组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组间临床疗效比较

组别	例数	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	56	21	25	10	82.14 ^a
对照组	57	11	24	22	61.40

注:治疗组与对照组临床疗效比较:^a $P < 0.05$

2.2 两组治疗前后 FPG、UAER、血脂的变化

与本组治疗前比较,两组 FPG 均有显著性下降($P < 0.01$),但两组间比较无显著性差异($P > 0.05$)。两组 UAER 治疗后均有显著性下降($P < 0.01$),但治疗组下降更为明显,优于对照组($P < 0.05$)。与本组治疗前比较,治疗组 TC、TG 均有显著性下降($P < 0.01$),而对照组 TC、TG 虽有下降,但无显著差异($P > 0.05$);与对照组治疗后比较,治疗组 TC、TG 的改善均有非常显著性差异($P < 0.01$)。见表 2。

表 3 两组治疗前后血液流变学指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别		全血低切粘度 (mPa·s)	全血中切粘度 (mPa·s)	全血高切粘度 (mPa·s)	血浆高切粘度 (mPa·s)	红细胞 聚集指数	红细胞 变形指数
治疗组 <i>n</i> = 56	治疗前	10.33 ± 0.36	7.50 ± 0.49	4.61 ± 0.24	2.51 ± 0.12	2.4 ± 0.39	0.61 ± 0.13
	治疗后	7.14 ± 0.28 ^{ab}	5.21 ± 0.27 ^a	3.19 ± 0.35 ^{ab}	1.44 ± 0.23 ^a	1.43 ± 0.15 ^a	0.92 ± 0.06 ^a
对照组 <i>n</i> = 57	治疗前	10.69 ± 0.49	7.24 ± 0.40	4.46 ± 0.35	2.32 ± 0.11	2.21 ± 0.28	0.76 ± 0.08
	治疗后	8.86 ± 0.50 ^a	5.30 ± 0.30 ^a	4.21 ± 0.27 ^a	1.50 ± 0.28 ^a	1.46 ± 0.17 ^a	0.97 ± 0.05 ^a

注:与治疗前比较,^a*P* < 0.01;与对照组比较,^b*P* < 0.01

表 2 两组治疗前后 FPG、UAER、血脂的变化($\bar{x} \pm s$)

组别		FPG (mmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	UAER (mg/24 h)
治疗组 <i>n</i> = 56	治疗前	10.61 ± 3.09	6.89 ± 1.63	3.65 ± 1.56	139.20 ± 68.33
	治疗后	7.80 ± 2.19 ^a	4.56 ± 1.14 ^{ab}	1.88 ± 1.31 ^{ab}	57.10 ± 46.18 ^{ac}
对照组 <i>n</i> = 57	治疗前	10.29 ± 2.56	6.67 ± 1.29	3.56 ± 1.27	131.95 ± 71.53
	治疗后	7.61 ± 2.48 ^a	6.36 ± 1.38	3.26 ± 1.28	83.51 ± 49.83 ^a

注:与本组治疗前比较:^a*P* < 0.01;与对照组治疗后比较:^b*P* < 0.01,^c*P* < 0.05

2.3 两组治疗前后血液流变学指标比较

治疗前两组患者低切变率、中切变率、高切变率下的全血粘度、高切变率下的血浆粘度、红细胞聚集指数、红细胞变形指数等血液流变学指标均升高,治疗后各血液流变学指标均有显著性下降(*P* < 0.01),提示治疗前后血液流变学指标有显著改善;治疗组低切变率、高切变率下的全血粘度的改善优于对照组(*P* < 0.01),提示治疗组相比于对照组在改善血液粘度方面更为显著。见表 3。

3 讨论

DN 属于中医学“消渴”、“水肿”、“虚劳”等范畴,其本为气阴两虚,其标为瘀血、湿浊,为本虚标实之证。气虚血运无力,阴虚血运艰涩,血液运行不畅而瘀阻经脉,形成肾虚血瘀证,肾虚不能封藏,肾不藏精,故出现尿蛋白。因此益气养阴、补肾化瘀降浊,进行标本同治,对缓和防止病情的发展非常关键。益气养阴活血方中生地、山药、山茱萸三阴并补,泽泻配生地泻肾降浊;丹皮配山茱萸以泻肝火;茯苓配山药以渗脾湿。加黄芪补气升阳,止消渴,利水退肿,太子参配合黄芪补气健脾;加益母草活血祛瘀、利尿消肿,川芎活血行气,三七活血化瘀。诸药合用,共奏益气养阴,益肾化瘀降浊之效。现代药理学研究表明黄芪有降低尿蛋白,增强机体免疫功能的作用^[4]。此外黄芪还能抑制使血小板凝聚的低密度脂蛋白的氧化,抑制血管平滑肌细胞的增殖,以及对调整血压、血流及控制动脉硬化等起重要作用^[5]。川芎具有抑制血小板聚集、降低血粘度、调节脂代谢、改善微循环、增加肾血流量等作

用,能够促进肾脏病理损害的修复,保护肾功能^[4]。三七为广西地区常见中药,具有活血化瘀之功,广西中医药大学第一附属医院肾病科研究发现三七对肾病瘀血证治疗效果甚佳。

现代医学研究认为,糖尿病肾病的产生与肾小球内微血管病变、血液粘度增加、血小板功能异常微循环障碍因素有关。近年来大量研究发现,脂质代谢异常是糖尿病及其各种慢性并发症包括 DN 的独立危险因素^[6]。故改善肾脏血流动力学、改善脂质代谢紊乱是治疗 DN 的有效措施之一。UAER 水平的升高是进展成终末期肾病的高危险性标志之一,降低 UAER 是有效保护肾脏的治疗措施。本研究运用益气养阴活血方降低早期糖尿病肾病患者 UAER 的效果优于对照组,表明益气养阴活血方对肾脏具有保护作用,考虑其作用机理与降低血粘度,改善肾脏微循环,增加肾脏血流量等有关。

中西医结合治疗 DN,较单纯中药或单纯西药治疗均有优势,其疗效高,作用全面。临床观察表明,在糖尿病肾病早期,联合应用益气养阴活血方及血管紧张素转换酶抑制剂治疗,能有效地降低尿微量白蛋白,保护肾功能,是一种防治 DN 安全有效的新疗法,其作用机理及作用靶点有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 王海燕. 肾脏病学[M]. 第 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2008;1423-1424.
- [2] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,1993;234.
- [3] 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.
- [4] 郑虎占. 中药现代研究与应用[M]. 第 1 版. 北京:学苑出版社,1997;3915.
- [5] 张敬芳,王光浩,曹平,等. 黄芪注射液对早期糖尿病肾病大鼠血液一氧化氮和内皮素的影响[J]. 时珍国医国药,2007,18(4):831-832.
- [6] 刘志红,黎磊石. 糖尿病肾病发病机理[J]. 中华肾脏病杂志,1999,15(2):120-123.

(收稿日期:2013-07-19)

(本文编辑:黄凡)