

# 基于广义估计方程的益气通络方治疗早期糖尿病肾脏病临床疗效评价研究

周鑫 赵进喜 王世东 柯雅思 傅强 宫晴 吴圣贤

**【摘要】 目的** 运用广义估计方程评价益气通络方对早期糖尿病肾脏病患者的临床疗效。**方法** 采用随机对照的方法将符合纳入标准的 57 例患者随机分为 A 组 28 例、B 组 29 例,两组患者均给予基础治疗,A 组给予益气通络方;B 组给予厄贝沙坦片,进行 12 周随访观察,记录患者中医证候评分及 24 小时尿微量白蛋白排泄率等指标,采用广义估计方程对相关指标进行统计分析。**结果** 与治疗前相比,A 组和 B 组 24 小时尿微量白蛋白排泄率显著降低( $P < 0.05$ );A 组中医证候积分较 B 组显著降低( $P < 0.05$ )。**结论** 运用广义估计方程分析重复测量数据可靠、可行,益气通络方可有效降低早期糖尿病肾脏病患者 24 小时尿微量白蛋白排泄率、证候积分水平,且用药越久疗效越好,对早期糖尿病肾脏病有理想的防治作用。

**【关键词】** 益气通络方; 糖尿病肾脏病; 临床疗效; 广义估计方程

**【中图分类号】** R255.4 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2013.12.005

**Study on clinical efficacy of Yiqi Tongluo Decoction in patients with early diabetic kidney disease based on generalized estimating equations** ZHOU Xin, ZHAO Jin-xi, WANG Shi-dong, et al. Department of nephrology & endocrinology, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China  
Corresponding author: ZHAO Jin-xi, E-mail: zhaojinximd@126.com

**【Abstract】 Objective** To observe the clinical efficacy of Yiqi Tongluo Decoction in patients with early diabetic kidney disease by using generalized estimating equations. **Methods** Randomized-controlled design was carried out. The selected 57 DN patients were randomized into group A of 28 cases and group B of 29 cases. On the basis of foundation treatment, patients in group A received Yiqi Tongluo Decoction while patients in group B were given Irbersartan oral treatment, with follow-up observatron for 12 weeks. The total score of TCM syndrome and 24-hour urinary albumin excretion rate were analyzed with generalized estimating equations methods. **Results** Comparing with those before treatment, 24-hour urinary albumin excretion rate was significantly reduced in both group A and group B( $P < 0.05$ ). The total score of TCM syndrome of group A significantly lower than group B( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Generalized estimating equations is reliable and feasible analyzing repeated data. Yiqi Tongluo Decoction can effectively reduce the 24-hour urinary albumin excretion rate and symptom integral level in patients with early diabetic kidney disease, and the longer the prescription is being used the better treatment we can achieve which demonstrate ideal effects on the prevention and treatment of early diabetic kidney disease.

**【Key words】** Yiqi Tongluo Decoction; Diabetic kidney disease; Curative effect; Generalized estimating equations

作者单位:100700 北京中医药大学东直门医院肾病内分泌科[周鑫(博士研究生)、赵进喜、王世东、傅强、宫晴],神经内科(吴圣贤);福建省泉州市中医院肾内科(柯雅思)

作者简介:周鑫(1986-),女,2011 级在读博士研究生。研究方向:中医药防治糖尿病及其并发症。E-mail:bj977@163.com

通讯作者:赵进喜(1965-),博士,主任医师,博士生导师,教授。国家中医药管理局中医内科内分泌重点学科带头人,世界中医药学会联合会糖尿病专业委员会秘书长及副会长,中华中医药学会糖尿病分会副主委,北京中医药学会糖尿病专业委员会副主委,北京医学会内分泌专业委员会委员。研究方向:中医药防治糖尿病及其并发症。E-mail:zhaojinximd@126.com

糖尿病肾脏病(diabetes kidney disease, DKD)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)最常见的微血管并发症之一,病理改变主要呈现为弥漫性或结节性肾小球硬化,临床上早期表现为微量白蛋白尿,继之出现蛋白尿、肾功能不全,最后发展为终末期肾衰竭。DKD 是糖尿病患者死亡的主要原因之一,因此 DKD 的预防和治疗成为重要的医学课题之一。目前有许多方法用于延缓 DKD 的进展,包括严格的控制血糖和血压、使用血管紧张素转换酶抑制剂等,但仍有大量的 DKD 患者进展至终末期肾病,因此新的预防和延缓 DKD 进展的方法亟待解决。中医药在降低尿蛋白特别是减少尿微量白蛋白、保护肾功能、延缓 DKD 病程进展方面具有很大的优势。本研究通过运用广义估计方程探讨了益气通络方治疗早期 DKD 属气虚血瘀证患者的临床疗效。

## 1 临床资料

### 1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准 早期糖尿病肾脏病,诊断参照《肾脏病学》<sup>[1]</sup>和美国肾脏病协会 2007 年提出的糖尿病肾脏疾病诊断标准进行:(1)有确切的糖尿病史;(2)3 个月内连续尿检查三次尿白蛋白排泄率(UAER)介于 20~200  $\mu\text{g}/\text{min}$ (28.8~288 mg/24 小时),且可排除其他原因引起的 UAER 增加,可诊断为早期 DKD。

临床上凡糖尿病患者,尿白蛋白排泄率异常增高,或伴有糖尿病视网膜病变,即应考虑到早期糖尿病肾病。同时应注意排除肾盂肾炎、原发和其他继发肾小球疾病、高血压病肾脏损害、心功能衰竭等引起的尿白蛋白排泄率增高的原因。

1.1.2 中医诊断标准 气虚血瘀证辨证标准参照《中药新药治疗气虚证的临床研究指导原则》、《中药新药治疗血瘀证的临床研究指导原则》和“国家标准 GB/T16751.2-1997”。

主症(气虚):气短,乏力,神疲,脉虚。

主症(血瘀):刺痛、痛有定处、拒按,脉络瘀血(诸如口唇、齿龈、爪甲紫暗,肤表赤缕,或腹部青筋外露),胸闷胸痛、肌肤甲错,肢体麻木或偏瘫,皮下瘀斑,癥积,离经之血,舌质紫暗或有瘀斑、瘀点,舌脉粗张,脉涩、无脉或沉弦、弦迟。

次症(气虚):自汗,懒言,舌淡。

次症(血瘀):痴癫,狂躁,善忘,局部感觉异常,外伤史、手术史及人工流产史。

具备气虚主症 2 项及次症 1 项,并同时具备血瘀证主症 2 项,或主症 1 项、次症 2 项,即可诊断。

舌脉单独记录,未予评分。

### 1.2 纳入标准

(1)符合中医辨证为气虚血瘀证患者;(2)西医诊断明确是早期糖尿病肾脏病者;(3)年龄 18~75 岁;(4)血压平稳,舒张压稳定在 90 mmHg 以下者;(5)入组前患者空腹血糖 < 7.5 mmol/L,糖化血红蛋白 < 7.5%。

### 1.3 排除标准

(1)其他原发性疾病(慢性肾炎、高血压、痛风、红斑狼疮等)所致的尿微量白蛋白排泄率升高者;(2)肾血管性高血压;(3)6 个月内有恶性高血压、心肌梗塞、脑血管意外、糖尿病酮症酸中毒等危急重症病史者;(4)合并充血性心衰 I~IV 级者;(5)癌症、妊娠及对治疗方案中相关药物过敏等不适合接受本治疗方案者;(6)合并心、肝、脑、肾和造血系统等严重原发性疾病,精神病患者;(7)妊娠或准备妊娠、哺乳期妇女;(8)有明显兼夹证或合并证候者。

### 1.4 一般资料

选择 2012 年 4 月至 2013 年 2 月于北京东直门医院肾病内分泌科收治的早期 DKD 气虚血瘀患者 57 例,随机分为 A、B 组,其中 A 组 28 例, B 组 29 例。A 组中男 15 例,女 13 例;平均年龄( $62.71 \pm 7.54$ )岁;平均病程( $11.19 \pm 4.67$ )年;B 组中男 14 例,女 15 例,平均年龄( $59.86 \pm 9.87$ )岁;平均病程( $10.76 \pm 6.82$ )年。入组时两组患者在性别、年龄、病程、24 小时尿微量白蛋白排泄率测定、中医证候积分等方面均无统计学差异( $P > 0.05$ ),具有可比性。

## 2 方法

### 2.1 分组方法

将符合纳入标准患者的就诊顺序号,按随机数字表重新赋值、排序,分为 A、B 组。其中 A 组为试验组, B 组为对照组。

### 2.2 治疗方法

A 组:所有患者均采用低盐低脂优质低蛋白糖尿病饮食。所有纳入病人均给予内科基础治疗,基础治疗包括饮食治疗、西药降糖、降压(不使用血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂)、调节血脂等。另外给予中药治疗:益气通络方,每

次 200 ml,早、中、晚温服。

B 组:所有患者均采用低盐低脂优质低蛋白糖尿病饮食。所有纳入病人均给予内科基础治疗,基础治疗包括饮食治疗、西药降糖、降压(不使用血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂)、调节血脂等。另外给予降尿蛋白治疗:厄贝沙坦 150 mg 每天一次,口服。厄贝沙坦片由杭州赛诺菲安万特民生制药有限公司生产,150 mg/片,国药准字 H20040494。

益气通络方组成:生红芪 15 g、当归 10 g、郁金 6 g、三七 3 g、蝉蜕 3 g 等。

实验用药的调配:根据科研《益气通络方》药物进行调配,三七粉每剂药 3 g 另包分冲交患者。汤药按照标准汤剂要求制备,由北京中医药大学东直门医院药剂科完成。

入组后禁止使用研究方案以外的药物,如中药汤剂、中药注射剂、治疗 DKD 的中成药、针灸等。

2 组患者均观察 12 周。

### 2.3 观察指标

2.3.1 安全性指标 生命体征如体温、血压、呼吸、心率等;血、尿、便常规;心电图、肝功能(丙氨酸转氨酶、谷草转氨酶)、肾功能(血尿素氮、血肌酐)。入组及观察结束时各测 1 次。治疗过程中两组均未出现不良反应,血、尿、便常规,肝功能、肾功能、心电图均无异常。

2.3.2 疗效性指标 气虚血瘀证的变化情况由经过培训的专业医师进行问诊、记录,每 2 周记录 1 次,共计 7 次。24 小时尿微量白蛋白排泄率,每 4

周测定一次共计 4 次。其他疗效指标如空腹血糖、糖化血红蛋白、血压、胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、血清肌酐、血清尿素氮等,分别于入组及观察结束时各测 1 次。

### 2.4 统计方法

所有数据采用 SPSS 18.0 统计软件进行统计检验,计量资料采用进行统计描述,治疗前各组间的均衡比较采用独立样本  $t$  检验或单因素方差分析,治疗前后差异采用配对资料的  $t$  检验,多时点重复测量数据采用广义估计方程方法分析。

## 3 结果

### 3.1 治疗过程中中医症状积分变化比较

(1) 组间比较结果: $\chi^2 = 31.856$ ,  $P = 0.000 < 0.05$ ,组间差异有统计学意义;估计的边际均值为:试验组 19.18,对照组 25.74。

(2) 重复测量时间比较结果: $\chi^2 = 144.314$ ,  $P = 0.000 < 0.05$ ,时间差异有统计学意义,估计的边际均值为:治疗前 27.21,治疗后 2 周 26.75,治疗后 4 周 22.56,治疗后 6 周 21.96,治疗后 8 周 20.75,治疗后 10 周 19.36,治疗后 12 周 18.61。LSD 两两比较结果:治疗后 2 周,后 4 周,后 6 周,后 8 周,后 10 周,后 12 周等 6 个时间点与治疗前比较均有显著差异。表明两种治疗方案治疗早期 DKD 均有效,治疗时间越长,疗效越好;两种方案在改善患者气虚血瘀证候的症状上有显著差异,A 组明显好于 B 组。主要输出结果如表 1。

表 1 症状积分的广义估计方程参数估计结果

参数	B	标准误	95% Wald 置信区间		假设检验上限		
			上限	下限	Wald 卡方	df	Sig
(截距)	21.897	1.0157	19.906	23.887	464.739	1	0.000
治疗前	8.591	0.7943	7.122	10.059	131.442	1	0.000
后 2 周	8.135	0.7456	6.673	9.596	119.022	1	0.000
后 4 周	3.942	0.4631	3.034	4.849	72.438	1	0.000
后 6 周	3.345	0.4514	2.460	4.230	54.918	1	0.000
后 8 周	2.135	0.4585	1.236	3.033	21.675	1	0.000
后 10 周	0.750	0.2399	0.280	1.220	9.773	1	0.002
后 12 周	0 <sup>a</sup>						
A 组	-6.563	1.1629	-8.842	-4.2841	0.000		
B 组	0 <sup>a</sup>						
(刻度)	27.520						

注:a 此参数是冗余的,因此设置为零。

表 2 24 小时尿微量白蛋白排泄率的广义估计方程参数估计结果

参数	B	标准误	95% Wald 置信区间		假设检验上限		
			上限	下限	Wald 卡方	df	Sig
(截距)	64.787	4.9935	55.000	74.574	168.329	1	0.000
治疗前	31.551	5.0374	21.678	41.424	39.231	1	0.000
后 4 周	12.346	5.2896	1.979	22.714	5.448	1	0.020
后 8 周	13.639	3.8477	6.098	21.181	12.566	1	0.000
后 12 周	0 <sup>a</sup>						
A 组	-10.425	1.1629	-8.842	-4.2841	0.350		
B 组	0 <sup>a</sup>	(刻度)	2409.842				

注:a 此参数是冗余的,因此设置为零。

### 3.2 治疗过程中 24 小时尿微量白蛋白排泄率变化比较

(1) 组间比较结果: $\chi^2 = 0.872, P = 0.350 > 0.05$ , 组间差异无统计学意义; 估计的边际均值为: 试验组 68.7460; 对照组 79.1712。

(2) 重复测量时间比较结果: $\chi^2 = 48.770, P = 0.000 < 0.05$ , 时间差异有统计学意义, 估计的边际均值为: 治疗前 91.1258, 治疗后 4 周 71.9270, 治疗后 8 周 70.2136, 治疗后 12 周 59.5774。LSD 两两比较结果: 治疗后 4 周, 后 8 周, 后 12 周等 3 个时间点与治疗前比较均有显著差异。表明两种治疗方案治疗早期 DKD 均有效, 治疗时间越长, 疗效越好; 两种方案在减少患者 24 小时尿微量白蛋白排泄率上无显著差异。主要输出结果如表 2。

## 4 讨论

糖尿病肾脏病是糖尿病最典型的微血管并发症之一, 已成为导致终末期肾衰竭最主要的原因之一。中国 2010 年的流行病学调查显示成人糖尿病患病率已经达到 9.7%<sup>[2]</sup>, 随着糖尿病发病率的增长, 可以预见糖尿病肾脏病的患病人群也会增加。因此对糖尿病肾脏病的早期防治极为重要。

赵进喜教授认为糖尿病肾脏病是由于消渴病内热伤阴耗气, 引起气阴两虚, 以致阴阳俱虚, 久病入络, 气滞、血瘀、痰湿等因素互相影响, 日久在肾之络脉形成“微型癥瘕”, 故气虚血瘀证是早期糖尿病肾脏病的常见证候<sup>[3]</sup>。

本研究采用广义估计方程分析进行评价是为了充分的考虑重复测量数据间的相关性, 以得出更为可靠的结论。广义估计方程很好地解决了纵向

数据的相关性问题, 利用了纵向数据中每次测量的结果, 大大减少了信息的损失<sup>[4]</sup>。而以往重复测量数据的分析方法常用的是重复测量资料的方差分析或多变量方差分析, 这两种方法不能分析重复数据之间的相关性。拟合广义估计方程可以有效地控制重复测量因素及其它影响因素, 以比较组间疗效是否有差异<sup>[5]</sup>。经过统计分析, 本研究结果显示, 益气通络方与厄贝沙坦均可减少早期糖尿病肾脏病患者 24 小时尿微量白蛋白排泄率, 而益气通络方在改善患者症状方面明显优于阳性对照药物厄贝沙坦。且治疗时间越长, 疗效越好。

本研究所用的益气通络方, 乃王永炎院士的临床经验方, 针对气虚血瘀证络脉之气及络脉之血异常的特点而设。王院士在总结络脉相关研究的基础上, 首次提出了“病络”的概念, 认为糖尿病肾脏病乃微血管病变, 具有入血入络, 缠绵难治的特点, 属络病范畴, 以气虚、血瘀为主, 另外还可兼夹痰、毒阻滞络脉引起病络病机<sup>[6-7]</sup>。本方生红芪、当归共用为君药, 即东垣当归补血汤变法, 取其益气活血之意。红芪是多序岩黄芪的根, 具有补气养血, 行滞通痹, 利水消肿, 祛腐生肌的功效, 为补气要药, 与养血活血之当归同用, 补中有动, 动中有补, 既能补益后天, 滋养气血生化之源; 又能化瘀行滞, 通利血脉流通之道。血气充盈, 流通无碍, 滋养全身。本方生红芪、当归共用为君药, 即东垣当归补血汤, 取其益气活血之意。配伍郁金“行气解郁, 泄血破瘀”(《本草备要》)、三七“和营止血, 通脉行瘀”(《玉揪药解》)、蝉蜕“轻清灵透, 为治血病圣药”(《伤寒瘟疫条辨》), 共奏益气活血、化瘀通络之功。

总之,广义估计方程分析重复测量数据可靠、可行,且通过统计分析结果可以看出,益气通络方不仅能通过益气活血,化瘀通络降低早期糖尿病肾脏病患者的 24 小时尿微量白蛋白排泄率水平,更能显著改善气虚血瘀型糖尿病肾脏病患者的临床症状,且服药时间越长,症状改善越明显,对早期糖尿病肾脏病的病情改善和缓解有良好的作用。

### 参 考 文 献

- [1] 王海燕. 肾脏病学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2008:1424-1426.
- [2] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among

men and women in China[J]. The New England Journal of Medicine, 2010,362(12):1090-1101.

- [3] 牟新,姜森,宋美铃,等. 赵进喜教授治疗糖尿病肾病经验介绍[J]. 新中医,2005,37(11):17-18.
- [4] 赵振,潘晓平,张俊辉. 广义估计方程在纵向资料中的应用[J]. 现代预防医学,2006,33(5):707-708.
- [5] 夏彦,潘晓平,刘元元,等. 广义估计方程在临床试验重复测量资料中的应用[J]. 现代预防医学,2005,32(5):444-445.
- [6] 王永炎,常富业,杨宝琴. 病络与络病对比研究[J]. 北京中医药大学学报,2005,28(3):1-6.
- [7] 李岩,赵雁,黄启福,等. 糖尿病肾病病络机制研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2002,8(3):68-70.

(收稿日期:2013-09-05)

(本文编辑:秦楠)

## 基于因子分析法酒精性肝硬化内毒素血症中医证候研究

来要良 刘永 杨晋翔 李秀惠 韩海啸 来要水

**【摘要】 目的** 探索酒精性肝硬化内毒素血症中医证候。**方法** 收集 140 例酒精性肝硬化内毒素血症患者的症状、体征等资料,建立临床数据库,应用因子分析的方法进行统计分析,并结合临床知识给予解释确定中医证候。**结果** 酒精性肝硬化内毒素血症患者分成 17 个公因子,进行临床分析合并后,中医证候按照构成比依次为:类脾气虚、类肝胆湿热、类瘀血、类肝脾血瘀、类肾阳虚、类热盛伤阴、类肝肾阴虚。**结论** 酒精性肝硬化内毒素血症中医证候为类脾气虚、类肝胆湿热、类瘀血、类肝脾血瘀、类肾阳虚、类热盛伤阴、类肝肾阴虚。

**【关键词】** 因子分析; 酒精性肝硬化; 内毒素血症; 中医证候

**【中图分类号】** R657.3+1 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2013.12.006

**Study on the syndrome characteristics of endotoxaemia of alcoholic liver cirrhosis based on the factor analysis** LAI Yao-liang, LIU Yong, YANG Jin-xiang, et al. The spleen and stomach Department, Beijing Xuanwu TCM Hospital, Beijing 100050, China

Corresponding author: LAI Yao-liang, E-mail: yaoliang010@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the syndrome characteristics of endotoxaemia of alcoholic liver cirrhosis in TCM. **Methods** The data such as symptoms, signs was collected in 140 patients with endotoxaemia of alcoholic liver cirrhosis. The data was founded, analyzed by the statistical methods of factor analysis, and interpreted with TCM clinical knowledge. **Result** 17 common factors were obtained, the most

基金项目:北京中医药大学 2010 自主选题资助项目(JYBZZ-XS080);北京中医药大学 2011 自主选题资助项目(2011-JYBZZ-DS112)

作者单位:100050 北京市宣武中医医院脾胃病科(来要良、刘永);北京中医药大学第三附属医院(杨晋翔);首都医科大学附属北京佑安医院中西医结合科(李秀惠);北京中医药大学东方医院脾胃科(韩海啸);解放军第 309 医院急诊科(来要水)

作者简介:来要良(1981-),博士,主治医师。研究方向:脾胃肝胆病临床及实验研究。E-mail:yaoliang010@163.com