

补肾活血法治疗糖尿病肾病 G3a 期临床疗效观察

周文均 陈翠兰

天津市中医药研究院附属医院肾病科, 300120

通信作者: 陈翠兰, Email: gao_xm@163.com

【摘要】 目的 观察补肾活血法组方治疗糖尿病肾病(DN)G3a 期的临床疗效。**方法** 选择 2017 年 6 月至 2018 年 6 月天津市中医药研究院肾病科收治的 DN G3a 期患者 60 例,按治疗方法不同将患者分为中西医结合治疗组及西药治疗组,每组 30 例。两组均给予降糖、降压等基础治疗,西药治疗组口服黄葵胶囊,每次 2.5 g、每日 3 次;中西医结合治疗组联合补肾活血法组方,每日 1 剂,分 2 次口服;两组均 2 个月为 1 个疗程。3 个疗程后观察两组 24 h 尿蛋白定量、血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)的变化。**结果** 治疗 3 个疗程后,中西医结合治疗组 24 h 尿蛋白定量、SCr、BUN 水平均明显低于西药治疗组[24 h 尿蛋白定量(g): 1.45 ± 0.26 比 2.11 ± 0.35 , SCr($\mu\text{mol/L}$): 105.15 ± 12.31 比 158.32 ± 17.26 , BUN(mmol/L): 7.26 ± 2.41 比 12.87 ± 3.24],差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。中西医结合治疗组临床总有效率明显高于西药治疗组[86.67%(26/30)比 53.33%(16/30), $P < 0.05$]。**结论** 补肾活血组方在减少 DN G3a 期患者蛋白尿,降低 SCr、BUN 水平方面疗效更显著。

【关键词】 糖尿病肾病; 补肾活血法; 尿蛋白定量; 血肌酐

基金项目: 天津市中医药管理局中医中西医结合科研课题(13029)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.01.007

Clinical observation on efficacy of Bushen Huoxue formula for treatment of stage G3a diabetic nephropathy
Zhou Wenjun, Chen Cuilan

Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Tianjin Institute of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300120, China

Corresponding author: Chen Cuilan, Email: gao_xm@163.com

【Abstract】 Objective To observe the clinical therapeutic effect of Bushen Huoxue formula for treatment of diabetic nephropathy at G3a stage. **Methods** Sixty patients with stage G3a diabetic nephropathy were admitted to the Department of Nephrology of Affiliated Hospital of Tianjin Institute of Traditional Chinese Medicine from June 2017 to June 2018, and according to difference in treatment, they were divided into an integrated traditional Chinese and western medicine treatment group and a western medicine treatment group with 30 cases in each group. The two groups were treated with Huangkui capsule 2.5 g/time, 3 times a day; the integrated traditional Chinese and western medicine treatment group was additionally given Bushen Huoxue formula, one dose daily, twice a day taken orally; 2 months for 1 course. The changes of 24-hour urinary protein, serum creatinine (SCr) and urea nitrogen (BUN) were observed after 3 courses of treatment. **Results** After 3 courses of treatment, the levels of 24-hour urinary protein, SCr and BUN of the integrated traditional Chinese and western medicine treatment group were lower than those of the western medicine treatment group [24-hour urinary protein quantification (g): 1.45 ± 0.26 vs. 2.11 ± 0.35 , SCr ($\mu\text{mol/L}$): 105.15 ± 12.31 vs. 158.32 ± 17.26 , BUN (mmol/L): 7.26 ± 2.41 vs. 12.87 ± 3.24], the differences being statistically significant (all $P < 0.05$). The total effective rate of integrated traditional Chinese and western medicine treatment group was significantly higher than that of western medicine treatment group [86.67% (26/30) vs. 53.33% (16/30), $P < 0.05$]. **Conclusion** Bushen Huoxue formula in the treatment of patients with diabetic nephropathy at stage G3a can decrease their urinary protein and SCr, BUN significantly.

【Key words】 Diabetic nephropathy; Bushen Huoxue formula; Urine protein quantification; Serum creatinine

Fund program: Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Research Project of Tianjin Administration of Traditional Chinese Medicine (13029)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.01.007

糖尿病肾病(DN)是糖尿病微血管并发症之一,由 DN 所导致的肾功能衰竭亦日益增多,为非糖尿病尿毒症的 2~3 倍^[1],目前占我国血液透析(血透)患者的 25%~30%。因此早期进行干预治疗 DN 是目前医学领域重要的研究课题。近几年,本院采用张大宁教授补肾活血法组方治疗 DN 患者,结果显示在减少 24 h 尿蛋白定量、降低血肌酐(SCr)和尿素氮(BUN)等方面疗效较好,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择: 选取 2017 年 6 月至 2018 年 6 月在本院门诊及住院确诊为 DN G3a 期的患者 60 例,

其中男性 41 例,女性 19 例;年龄 51~75 岁,平均(61.0 ± 7.5)岁;平均病史(8.1 ± 3.5)年。

1.1.1 西医诊断标准: 2 型糖尿病诊断采用世界卫生组织(WHO)1999 年的诊断标准;DN 分期诊断符合中华医学会糖尿病学分会 2010 版《中国 2 型糖尿病防治指南》中 DN III 期标准[肾小球滤过率(GFR): $45 \sim 59 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$]^[2]。

1.1.2 中医证候诊断标准: 参照《中药新药临床研究指导原则》^[3]中糖尿病和慢性肾炎的相关内容,诊断为脾肾两虚血瘀证。

1.1.3 排除标准: ① 年龄在 18 岁以下或 80 岁以

上者；② 妊娠或哺乳期妇女；③ 合并心、肺、脑血管、肝、肾及造血系统等严重原发疾病者；④ 精神疾病不能合作者。

本研究符合医学伦理学标准,治疗和检测方法取得患者或家属知情同意。

1.2 分组及一般资料比较:按治疗方法不同将患者分为中西医结合治疗组和西药治疗组,每组 30 例。两组患者性别、年龄、病程、血压等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$;表 1),有可比性。

表 1 不同治疗方法两组糖尿病肾病 G3a 期患者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (年, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性		
西药治疗组	30	19	11	62.0 $\pm$ 7.5	7.9 $\pm$ 3.4
中西医结合治疗组	30	22	8	61.0 $\pm$ 7.6	8.3 $\pm$ 3.6

组别	例数 (例)	收缩压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	舒张压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)
西药治疗组	30	132.0 $\pm$ 9.8	92.0 $\pm$ 5.8
中西医结合治疗组	30	130.0 $\pm$ 10.8	90.0 $\pm$ 5.6

注:1 mmHg=0.133 kPa

1.3 治疗方法

1.3.1 基础治疗:积极控制血糖,血糖控制在正常或接近正常范围;积极控制血压,血压控制在 130/80 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)以下。

1.3.2 西药治疗组:在基础治疗的同时口服黄葵胶囊,每次 5 粒(每粒 0.5 g),每日 3 次。

1.3.3 中西医结合治疗组:在基础治疗的同时给予补肾活血法组方(生黄芪 40 g、丹参 10 g、川芎 20 g、醋五灵脂 10 g、醋莪术 10 g、白术 20 g、炒芡实 15 g、石斛 10 g、煅牡蛎 30 g、五味子 20 g、败酱草 20 g、茵陈蒿 10 g、大黄炭 20 g、蒲黄炭 10 g、海藻炭 10 g),每日 1 剂,分 2 次口服。

1.3.4 疗程:两组均以 2 个月为 1 个疗程,连续治疗 3 个疗程后观察临床疗效。

1.4 观察指标及方法:于治疗前后观察两组 24 h 尿蛋白定量(用免疫比浊法测定)及 SCr、BUN 水平(用全自动 TBA-120FR 生化分析仪测定)。

1.5 疗效判定标准:参照《中药新药临床研究指导原则》^[3]制定疗效判定标准。① 显效:24 h 尿蛋白定量恢复正常或下降 50% 以上;SCr、BUN 恢复正常或改善 30% 以上。② 有效:症状改善,各项指标较治疗前有改善但不足以达到显效标准。③ 无效:症状和各项指标较治疗前无改善或恶化。

1.6 统计学方法:使用 SPSS 18.0 统计软件处理数据,符合正态分布的计量数据以均数 $\pm$ 标准差

($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以例(率)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 24 h 尿蛋白定量的变化比较(表 2):治疗前两组 24 h 尿蛋白定量比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组 24 h 尿蛋白定量均较治疗前降低(均 $P<0.05$),且中西医结合治疗组治疗后的降低程度较西药治疗组更显著($P<0.05$)。

表 2 不同治疗方法两组糖尿病肾病 G3a 期患者治疗前后 24 h 尿蛋白定量的变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	24 h 尿蛋白定量(g)
西药治疗组	治疗前	30	3.45 $\pm$ 0.57
	治疗后	30	2.11 $\pm$ 0.35 ^a
中西医结合治疗组	治疗前	30	3.42 $\pm$ 0.58
	治疗后	30	1.45 $\pm$ 0.26 ^{ab}

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与西药治疗组比较,^b $P<0.05$

2.2 两组治疗前后 SCr、BUN 的变化比较(表 3):治疗前两组 SCr、BUN 比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗后中西医结合治疗组 SCr、BUN 均较治疗前明显降低(均 $P<0.05$),且中西医结合治疗组明显低于西药治疗组(均 $P<0.05$)。

表 3 不同治疗方法两组糖尿病肾病 G3a 期患者治疗前后 SCr、BUN 的变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	SCr(μ mol/L)	BUN(mmol/L)
西药治疗组	治疗前	30	167.21 $\pm$ 27.52	13.95 $\pm$ 5.38
	治疗后	30	158.32 $\pm$ 17.26	12.87 $\pm$ 3.24
中西医结合治疗组	治疗前	30	165.60 $\pm$ 28.17	13.16 $\pm$ 5.24
	治疗后	30	105.15 $\pm$ 12.31 ^{ab}	7.26 $\pm$ 2.41 ^{ab}

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与西药治疗组比较,^b $P<0.05$

2.3 两组临床疗效比较(表 4):中西医结合治疗组总有效率明显高于西药治疗组($P<0.05$)。

表 4 不同治疗方法两组糖尿病肾病 G3a 期患者临床疗效比较

组别	例数 (例)	临床疗效(例)			总有效率 [% (例)]
		显效	有效	无效	
西药治疗组	30	4	12	14	53.33(16)
中西医结合治疗组	30	10	16	4	86.67(26) ^a

注:与西药治疗组比较,^a $P<0.05$

3. 讨论

中医学认为 DN 的病机关键为虚、湿、瘀,病机特点是本虚标实。本虚指脾肾气虚、阴阳虚衰,脾虚不能升清降浊,清浊不分,而肾虚封藏失职,精微物质不断流失而出现蛋白尿;标实即痰浊、水湿、瘀血^[4]。中医认为蛋白尿属于“脂”“膏”之列,大量流失会导致肾失所养,因虚至瘀。而瘀血阻滞是肾气虚弱,病久缠绵的必然表现。肾虚血瘀,血行无力,

则浊毒之邪蕴结于体内。正虚邪实,能加重肾虚的进程。DN 在不同发展阶段,病机重点不同,变化多端。但肾虚血瘀贯穿始终,是 DN 发生发展和变化的重要病机,故治疗上以补肾活血为大法,张大宁教授的补肾活血法是将补肾与活血有机结合起来,通过补肾促进活血,应用活血加强补肾,两者相互协同,达到改善肾虚血瘀的目的,使机体阴阳平衡,邪去正存^[5]。杨永铭等^[6]认为 DN 肾衰竭患者早、中期阶段病机特点以气阴两虚夹瘀为主,以后随着病情进一步发展,由于阴阳互根而转化为脾肾阳虚或阴阳两虚,但瘀血在 DN 中既是病理产物,又是致病因素,采用益母草、丹参等治疗,可纠正肾血流动力学异常状态,增加肾血流量,减轻蛋白尿。胡筱娟等^[7]通过观察血脂、血液流变学检查的异常变化,得出结论:① DN 患者均有不同程度的瘀血证表现;② DN 各证型兼有瘀血证且程度不同,从高到低依次为脾肾阳虚、气血两虚、肝肾阴虚、气阴两虚。总之, DN 与瘀血密切相关。现代医学研究证实:血液黏度增高、红细胞变形能力减弱、血小板黏附和聚集性增高,从而加重肾脏缺血、缺氧,肾小球基底膜中硫酸类肝素减少,导致肾小球基底膜通透性增加,产生蛋白尿,加速肾功能损害^[8]。DN 中医证型与西医分期有一定对应性,中医证型与西医分期结合诊疗可为中西医结合实现多元化、中医辨证分型标准化提供参考依据^[9]。

黄葵胶囊具有清利湿热、解毒消肿的功效,常被用于慢性肾炎湿热证的治疗。毛志敏等^[10]研究显示,黄葵胶囊通过抑制大鼠肾组织 p38 丝裂素活化蛋白激酶(p38MAPK)信号通路活性以及致纤维化细胞因子、炎症因子蛋白表达水平,改善肾纤维化程度。补肾活血组方是基于国医大师张大宁教授肾虚血瘀理论的中药组方,具有补肾活血,利湿化浊,兼降浊排毒的功效。现代药理学研究显示,补肾活血方中黄芪味甘性微温,入脾肺,补气升阳,利水消肿。薛艳芸等^[11]研究显示,黄芪能有效抑制糖尿病大鼠内皮素-1(ET-1)水平,减少尿白蛋白的排泄,改善肾功能;丹参、五灵脂具有抑制血小板聚集,抗凝血,促纤维蛋白溶解等作用,可改善血流动力学,防止肾小球硬化;张大宁教授善用炭类药物,研究显示,大黄可降低 BUN 和 SCr、改善氮质血症、抑制肾小球系膜细胞增生;炭剂可在慢性肾脏病患者肠道中吸附多种尿毒症毒素,通过直肠黏膜吸收药物中的有效成分,清除血液内的有毒物质,使毒素从肠道排出^[12]。本研究显示,补肾活血法组方能明

显减少 DN G3a 期患者蛋白尿,较好地改善肾功能,对延缓 DN 的进程具有重要作用。

参考文献

- [1] 马继伟,王宏天,刘培娜,等. 肾康注射液治疗早期糖尿病肾病的临床观察[J]. 天津中医药, 2013, 30 (9): 526-528. DOI: 10.11656/j.issn.1672-1519.2013.09.05.
Ma JW, Wang HT, Liu PN, et al. Clinical observation on Shenkang injection in treating diabetic nephropathy in early period [J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2013, 30 (9): 526-528. DOI: 10.11656/j.issn.1672-1519.2013.09.05.
- [2] 《中国糖尿病防治指南》编写组. 中国糖尿病防治指南[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2004: 10.
Compilation Group of *Guidelines for the Prevention and Treatment of Diabetes in China*. Guidelines for the prevention and treatment of diabetes in China [M]. Beijing: Peking University Medical Publishing House, 2004: 10.
- [3] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科学技术出版社, 2002: 156-162, 233-236.
Zheng XY. Clinical guideline of new drugs for traditional Chinese medicine [M]. Beijing: Medicine Science and Technology Press of China, 2002: 156-162, 233-236.
- [4] 张宗礼. 张大宁学术思想研究进展[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2003: 133-134.
Zhang ZL. Research progress of Zhang Daning's academic thoughts [M]. Tianjin: Tianjin Science & Technology Press, 2003: 133-134.
- [5] 司福全,张大宁. 张大宁学术思想及诊疗经验述要[J]. 天津中医药大学学报, 2008, 27 (3): 171-174.
Si FQ, Zhang DN. Outline of academic thoughts and clinical experience of professor Zhang Daning [J]. J Tianjin Univ Tradit Chin Med, 2008, 27 (3): 171-174.
- [6] 杨永铭,刘冠贤,钟伟强,等. 中西医结合治疗糖尿病肾病慢性肾衰竭疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 10 (6): 369-371. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2003.06.012.
Yang YM, Liu GX, Zhong WQ, et al. Clinical observation on the efficacy of integrated traditional Chinese and western medicine in treatment of chronic renal failure patients due to diabetic nephropathy [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2003, 10 (6): 369-371. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2003.06.012.
- [7] 胡筱娟,李群,李婷,等. 糖尿病肾病中医证型与瘀血证相关性研究[J]. 陕西中医, 2012, 33 (11): 1487-1488. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2012.11.035.
Hu XJ, Li Q, Li T, et al. Study on the correlation between TCM syndrome type and blood stasis in diabetic nephropathy [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2012, 33 (11): 1487-1488. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2012.11.035.
- [8] 高兆录,常娟. 阿魏酸钠和黄芪注射液联用对早期糖尿病肾病血液流变学和肾功能的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13 (1): 41-43. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2006.01.013.
Gao ZL, Chang J. Effects of combined use of sodium ferulate and astragalus injection on changes of hemor-rheology and renal function in patients with early diabetic nephropathy [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2006, 13 (1): 41-43. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2006.01.013.
- [9] 吴心语,孙家宜,辛文瀚,等. 2 型糖尿病肾病中医证型与西医分期的对应性研究[J]. 实用检验医师杂志, 2016, 8 (3): 171-174. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.03.014.
Wu XY, Sun JY, Xin WH, et al. Correspondence analysis of Chinese medicine syndrome type and clinical stage in type 2 diabetic nephropathy [J]. Chin J Clin Pathol, 2016, 8 (3): 171-174. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.03.014.
- [10] 毛志敏,万毅刚,孙伟,等. 黄葵胶囊抑制糖尿病肾病肾组织氧化应激和 p38MAPK 信号通路活性改善肾纤维化的作用和机制[J]. 中国中药杂志, 2014, 39 (21): 4110-4117. DOI: 10.4268/cjcm20142106.
Mao ZM, Wan YG, Sun W, et al. Effects and mechanisms of Huangkui capsule ameliorating renal fibrosis in diabetic nephropathy rats via inhibiting oxidative stress and p38MAPK signaling pathway activity in kidney [J]. Chin J Chin Mater Med, 2014, 39 (21): 4110-4117. DOI: 10.4268/cjcm20142106.
- [11] 薛艳芸,张立新. 黄芪、灯盏花素对实验性糖尿病大鼠肾脏内皮素-1、TGF- β 1 的作用[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2010, 26 (9): 935-936.
Xue YY, Zhang LX. Effects of astragalus and breviscapine on renal endothelin-1 and TGF- β 1 in experimental diabetic rats [J]. Chin J Cell Molec Immunol, 2010, 26 (9): 935-936.
- [12] 赵宝贵. 益肾排毒方治疗慢性肾衰竭患者 36 例临床观察[J]. 天津中医药大学学报, 2010, 29 (1): 53.
Zhao BG. Clinical observation on 36 cases of chronic renal failure treated by yishendedu decoction [J]. J Tianjin Univ Tradit Chin Med, 2010, 29 (1): 53.

(收稿日期: 2018-12-24)