

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.08.009

健脾益气通络汤对糖尿病肾病的干预效果研究*

杨立豹¹,魏华娟²,王珏³,贾英辉¹,李争¹,赵彦锁¹,康锁彬¹,李俊伟¹

(1. 石家庄肾病医院,河北 石家庄 050061; 2. 河北省石家庄市中医院,河北 石家庄 050000;
3. 武警河北总队医院,河北 石家庄 050000)

摘要:目的 观察健脾益气通络汤对糖尿病肾病的干预效果。方法 选择2016年3月至2017年1月在石家庄肾病医院接受治疗的糖尿病肾病患者107例,按照随机数字表法分为对照组(54例)和治疗组(53例),在对症支持治疗基础上,对照组患者应用常规方法干预,治疗组患者在对照组治疗基础上加用健脾益气通络汤。结果 治疗后,两组患者肾功能各项指标数据均改善,且治疗组的改善程度优于对照组;治疗组的临床疗效显著优于对照组($Z=6.333, P<0.01$);两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 健脾益气通络汤联合常规西医治疗糖尿病肾病,可提高治疗效果,且安全性高,值得推广。

关键词:健脾益气通络汤;尿蛋白定量;糖尿病肾病;临床疗效

中图分类号:R285.6;R255.4

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)08-0026-04

Intervention Effect of Jianpi Yiqi Tongluo Decoction on Diabetic Nephropathy

Yang Libao¹, Wei Huajuan², Wang Jue³, Jia Yinghui¹, Li Zheng¹, Zhao Yansuo¹, Kang Suobin¹, Li Junwei¹

(1. Shijiazhuang Kidney Disease Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China 050061; 2. Shijiazhuang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang, Hebei, China 050000; 3. Hebei Armed Police Corps Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China 050000)

Abstract: Objective To investigate the intervention effect of Jianpi Yiqi Tongluo Decoction on diabetic nephropathy. **Methods** Totally 107 patients with diabetic nephropathy admitted to Shijiazhuang Kidney Disease Hospital from March 2016 to January 2017 were selected and divided into the control group(54 cases) and the treatment group(53 cases) according to the random number method. On

*基金项目:河北省石家庄市科学技术研究与发展指导计划项目[171461203]。

第一作者:杨立豹(1979-),男,主治医师,主要从事肾脏疾病的诊治工作,(电话)0311-89261039。

助于临床判断病情的严重程度;巨噬细胞分泌的IL-1 β 和TNF- α ,不仅可以介导炎症反应,还可引起心脏平滑肌细胞的增生,进一步升高血hs-CRP水平,形成恶性循环^[12]。本研究结果显示,应用阿托伐他汀治疗后,患者上述血清炎症因子水平均明显降低,效果优于对照组($P<0.05$),说明阿托伐他汀的抗炎作用肯定,且优于辛伐他汀,可以更好地调整冠心病高脂血症患者的机体状态,抑制炎症反应。

综上所述,与辛伐他汀比较,阿托伐他汀可更好地改善冠心病高脂血症患者血液黏度及炎症反应,从而提高临床疗效,值得推广。

参考文献:

- [1] 李宏权,张亚峰,曲丽园,等.阿托伐他汀与辛伐他汀治疗原发性高脂血症的疗效比较[J].检验医学与临床,2014,11(10):1402-1403.
- [2] 刘晓玲.高脂血症合并高尿酸血症与冠心病的相关性研究[J].河北医药,2016,38(22):3437-3439.
- [3] 黄映红.他汀类药物对原发性高血压患者疗效的系统评价[J].医学信息,2016,29(9):294-295.
- [4] 王冬梅,李嵩岩,李良,等.通脉调脂方联合瑞舒伐他汀治疗冠心病并高脂血症的临床疗效及其对血清炎症因子水平的影响[J].实用心脑血管病杂志,2016,24(9):84-87.

- [5] 沈正军.冠心病合并高脂血症患者血脂水平与主要炎症因子的相关性[J].心血管康复医学杂志,2017,26(4):388-390.
- [6] 周金婕.不同剂量辛伐他汀对高脂血症和高血压患者细胞炎症因子、血液黏度及颈动脉粥样硬化斑块的影响[J].内科急危重症杂志,2017,23(4):318-321.
- [7] 李雪松.厄贝沙坦联合阿托伐他汀钙治疗高血压合并高脂血症51例疗效评价[J].中国药业,2017,26(19):68-70.
- [8] 刘桂华,刘亚平,王静,等.不同剂量阿托伐他汀钙对老年急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入术疗效及炎症和凝血因子水平的影响[J].中国老年学杂志,2016,36(19):4739-4741.
- [9] 韩岳珊,田盛东.观察比较阿托伐他汀和辛伐他汀治疗原发性高脂血症的临床疗效与安全性[J].中国现代药物应用,2016,10(7):151-152.
- [10] 梁嘉晖,胡经航,韦继政,等.瑞舒伐他汀治疗老年冠状动脉性心脏病合并高脂血症的机制研究[J].重庆医学,2016,45(1):112-114.
- [11] 赵伟,李婷婷,李莹,等.冠心病患者炎症因子水平与急性冠状动脉综合征的相关性分析[J].中华老年心脑血管病杂志,2014,16(2):207-208.
- [12] 阮文硕.瑞舒伐他汀与阿托伐他汀治疗早发冠心病急性心肌梗死疗效对比[J].中国药业,2017,26(18):48-50.

(收稿日期:2017-11-28)

the basis of symptomatic supportive treatment, the control group was given routine intervention, the treatment group was treated with Jianpi Yiqi Tongluo Decoction on the basis of the control group. **Results** After treatment, the indexes of renal function in the two groups were improved, and the improvement of the treatment group was better than that of the control group. The therapeutic effect of the treatment group was significantly better than that of the control group ($Z = 6.333, P < 0.01$). There was no significant difference in the incidence rate of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Yiqi Tongluo Decoction combined with conventional Western medicine for treating patients with diabetic nephropathy can improve the therapeutic effect and it has good safety, which is worthy of promotion.

Key words: Jianpi Yiqi Tongluo Decoction; urine protein quantification; diabetic nephropathy; clinical effect

糖尿病患者随着病程的延长,大多数会产生各类并发症,糖尿病肾病为其中较严重的类型^[1],其为2型糖尿病患者常见的微血管并发症,是患者在疾病终末期发生肾衰竭的最重要原因^[2]。该病患者大多自身血糖水平控制不佳,容易导致微小血管的基底膜增厚,肾小球系膜细胞外的间质形成堆积,使微循环产生障碍,临床表现主要为蛋白尿,血清肌酐浓度异常,重症阶段还会出现双侧下肢水肿、肾功能受损,患者罹患尿毒症的风险显著上升,严重威胁生命安全^[3]。尽管对糖尿病肾病的研究已有多年,但西医仍未找到令人满意的治疗方法,目前以降糖、降压、调脂和控制蛋白尿为主。在近年的研究中,中医药在糖尿病肾病治疗过程中的积极作用逐渐被广泛关注。石家庄肾病医院以自拟健脾益气通络汤联合西医常规治疗方法治疗24 h尿蛋白定量为3.5~6 g的糖尿病肾病患者,效果良好,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:年龄40~65岁;确诊为2型糖尿病;空腹血糖 ≥ 7.8 mmol/L,餐后2 h血糖 ≤ 11.1 mmol/L,糖化血红蛋白(HbA_{1c}) $< 8\%$,24 h尿蛋白定量为3.5~6 g,血肌酐133~177 $\mu\text{mol/L}$;神志清晰,可进行正确的自我信息表达;患者及其家属对本研究知情同意,并签署知情同意书;研究内容已通过我院医学伦理委员会批准。

排除标准:合并有严重的肺、肝功能不全;3个月内患有糖尿病酮症酸中毒史,合并感染,或使用过激素类药物;合并消化道溃疡、出血等消化系统疾病;哺乳期或妊娠期;对本研究拟用药物过敏。

病例选择与分组:选择2016年3月至2017年1月在石家庄肾病医院肾内科进行治疗的24 h尿蛋白定量为3.5~6 g的糖尿病肾病患者107例,年龄42~58岁,平均(54.50 $\pm$ 8.07)岁。按随机数字表法分为对照组(54例)和治疗组(53例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

患者入院后均给予相应的糖尿病常规治疗,如使用胰岛素等降糖类药物,进行糖尿病饮食健康教育,如运动指导和自我血糖监测注意事项等。

表1 两组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)
对照组($n = 54$)	31/23	54.59 $\pm$ 8.14	9.23 $\pm$ 2.03
治疗组($n = 53$)	29/24	54.42 $\pm$ 8.07	9.36 $\pm$ 1.97
χ^2/t 值	0.079	0.108	0.336
P 值	0.779	0.914	0.737

对照组患者在上述对症支持治疗基础上加服坎地沙坦酯片(重庆圣华曦药业股份有限公司,国药准字H20041987,规格为每片12 mg),每日1次,连续服用3个月;阿托伐他汀钙片(Pfizer Ireland Pharmaceuticals公司,国药准字J20120050,规格为每片10 mg),开始治疗时每日1次,每次1片,使用1个月期间根据患者病情逐渐增大剂量,最高每日40 mg,服用3个月;舒洛地特注射液(意大利阿尔法韦士曼制药公司,进口药品注册证号H20140119,规格为每支2 mL:600 LSU)静脉滴注15 d,每天1支,然后改用舒洛地特软胶囊(意大利阿尔法韦士曼制药公司,进口药品注册证号H20130905,规格为每粒250 LSU),每日服用2次,每次1粒,服用至治疗后3个月;尿毒清颗粒(康臣药业<内蒙古>有限责任公司,国药准字Z20073256,规格为每袋5 g),每日4次,6:00,12:00,18:00各服1袋,22:00服2袋,服用3个月。

治疗组患者在对照组患者治疗基础上加用健脾益气通络汤,组方为黄芪20 g,茯苓15 g,焦术15 g,地龙10 g,蝉蜕5 g,鳖甲5 g,乌梢蛇5 g,水煎至100 mL,早晚餐后各服用50 mL,治疗3个月。

1.3 观察指标及疗效判定标准

两组患者在开始治疗前(T_1),治疗后1个月(T_2)和治疗后3个月(T_3)对以下指标进行比较:24 h尿蛋白定量、24 h尿微量白蛋白定量、尿免疫球蛋白(IgG)、尿微量白蛋白/肌酐、尿转铁蛋白、尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、血肌酐(Cr)、血清尿素氮(BUN)、肾小球滤过率。其中,24 h尿微量白蛋白采用免疫渗滤法测定;尿IgG和尿转铁蛋白利用患者晨尿测定(德国西门子公司BNP全自动特定蛋白分析仪,免疫散射比浊法);尿微量白蛋白/肌酐利用患者24 h尿液离

心后测定(美国贝克曼公司 DC-800 型检测仪,试剂从上海蓝怡公司购买,苦味酸法);NGAL 利用患者晨尿测定(采用日立 7180 全自动生化分析仪,酶联免疫吸附法,试剂盒购买自美国 R&D System 公司)。

患者入院和进行检查时空腹抽取肘部静脉血 5 mL,以 4 000 r/min 的速率离心 10 min,收集上层血清放入 -20 ℃ 冰箱内待用(日立 7180 全自动生化分析仪和配套试剂盒测定 Cr 及 BUN,连续监测速率法)。

以上所有过程均按照操作说明书严格进行。利用简化 MDRD 公式^[4]计算两组肾小球滤过率。

参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]的标准,采用积分法计算患者的中医证候积分,所有症状均分为 4 个等级,没有症状记 0 分,轻度症状记 2 分,中度症状记 4 分,重度症状记 6 分,计算总积分。治愈:临床症状完全消失,肾功能和血脂检查结果显示正常,中医证候积分减少幅度高于 70%;显效:临床症状明显改善,24 h 尿蛋白定量减少幅度高于 50%,肾功能和血脂基本正常,

中医证候积分减少幅度高于 30%;无效:临床症状未出现好转,24 h 尿蛋白、血脂和肾功能均未出现改善,中医证候积分减少幅度低于 30%。总有效 = 治愈 + 显效。

1.4 统计学处理

利用 Microsoft Excel 2007 软件建立数据库,采用 SPSS 20.0 统计学软件进行分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验,不同时点的计量资料数据比较采用重复测量方差分析,如结果为阳性,则利用 q 检验进行两两比较;两组等级资料比较采用秩和检验中的 Wilcoxon 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 4。

3 讨论

各类糖尿病病程超过 5 年的患者,肾脏发生病变的概率约为 10%,而病程超过 10 年的患者可达 30%^[6]。糖尿病肾病的西医治疗以及时进行各种危险因素

表 2 两组患者不同时点观察指标水平比较($\bar{X} \pm s$)

项目	T ₁		T ₂		T ₃	
	对照组($n=54$)	治疗组($n=53$)	对照组($n=54$)	治疗组($n=53$)	对照组($n=54$)	治疗组($n=53$)
24 h 尿蛋白定量(g)	4.24 ± 0.32	4.23 ± 0.41	4.01 ± 0.28	4.82 ± 0.27	3.51 ± 0.32	3.01 ± 0.34
24 h 尿微量白蛋白定量(mg)	38.36 ± 5.64	38.05 ± 5.86	30.31 ± 4.37	26.28 ± 4.29	25.94 ± 5.38	18.36 ± 4.37
尿 IgG(mg/L)	24.34 ± 2.25	24.27 ± 3.02	18.12 ± 2.05	13.38 ± 2.11	14.02 ± 2.32	10.38 ± 2.01
尿微量白蛋白/肌酐($\mu\text{g}/\text{mg}$)	38.25 ± 7.32	38.68 ± 6.27	33.36 ± 4.92	30.14 ± 5.21	29.36 ± 5.36	22.38 ± 4.82
尿转铁蛋白(mmol/L)	9.36 ± 1.43	9.42 ± 1.50	6.82 ± 1.35	5.25 ± 1.42	5.32 ± 1.41	4.03 ± 1.23
NGAL($\mu\text{g}/\text{l}$)	12.23 ± 1.02	12.12 ± 1.03	10.20 ± 1.13	9.15 ± 1.04	8.18 ± 1.23	7.14 ± 1.14
Cr($\mu\text{mol}/\text{L}$)	156.25 ± 19.67	158.68 ± 20.28	140.35 ± 20.54	132.39 ± 15.38	127.36 ± 18.33	102.67 ± 16.75
BUN(mmol/L)	19.35 ± 2.35	19.98 ± 2.54	17.27 ± 2.67	14.28 ± 3.04	12.24 ± 2.86	9.26 ± 3.06
肾小球滤过率(mL/min)	65.36 ± 9.03	64.89 ± 8.76	71.64 ± 10.06	78.79 ± 9.64	96.37 ± 11.52	108.35 ± 9.37

项目	不同点比较		组间比较		处理因素与时间的交互作用	
	F 值	P	F 值	P	F 值	P
24 h 尿蛋白定量(g)	25.256	<0.01	17.369	<0.01	21.353	<0.01
尿微量白蛋白定量(mg)	14.386	<0.01	16.605	<0.01	21.263	<0.01
尿 IgG(mg/L)	32.263	<0.01	24.356	<0.01	24.382	<0.01
尿微量白蛋白/肌酐($\mu\text{g}/\text{mg}$)	21.375	<0.01	26.884	<0.01	38.511	<0.01
尿转铁蛋白(mmol/L)	22.220	<0.01	22.225	<0.01	31.369	<0.01
NGAL($\mu\text{g}/\text{L}$)	17.685	<0.01	21.025	<0.01	22.003	<0.01
Cr($\mu\text{mol}/\text{L}$)	10.528	<0.01	18.567	<0.01	17.773	<0.01
BUN(mmol/L)	15.847	<0.01	28.639	<0.01	15.258	<0.01
肾小球滤过率(mL/min)	21.119	<0.01	27.394	<0.01	14.565	<0.01

表 3 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	消化道症状	糖耐量异常	肝损害	白细胞减少	尿路感染	恶心呕吐
对照组($n=54$)	3(5.56)	4(7.41)	2(3.70)	5(9.26)	4(7.41)	5(9.26)
治疗组($n=53$)	2(3.77)	2(3.77)	1(1.89)	4(7.55)	3(5.66)	3(5.66)
χ^2 值	0.191	0.667	0.324	0.102	0.134	0.501
P 值	0.662	0.414	0.569	0.750	0.715	0.479

表4 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	治愈	显效	无效	总有效
对照组($n=54$)	0(0)	43(79.63)	11(20.37)	43(79.63)
治疗组($n=53$)	6(11.32)	44(83.02)	3(5.66)	50(94.34)
Z/χ^2 值		6.333		5.089
P 值		<0.01		0.024

预为主,并常规使用降糖药及降压药,纠正脂类代谢异常,使用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂控制尿蛋白等方法,控制疾病进展,尽量延缓进入终末期的时间^[7]。

中医理论中,糖尿病肾病按临床症状的不同可归入“消渴”“溺毒”“水肿”“尿浊”范畴。《圣济总录》记载:“消渴日久,肾气损伤,肾主水,肾气虚衰则气化失常,开合不利,水液聚与体内成水肿。”现代中医对糖尿病肾病也进行了深入研究,并提出了升清降浊的思想,认为脾肾亏虚,脾失升清,浊毒下陷是其基本病理机制。消渴之症长久,则燥热之邪伤津耗气,久则损伤脾肾,使气阴两虚,继之阴损及阳,而阴阳同虚。认为蛋白尿实则为肾失藏封,精关失守而致妄泄,脾虚则运化失所,升清降浊失司乃至津液瘀积成痰湿,经络郁阻,使气血运行受阻,血凝而为瘀。病久则痰浊瘀毒聚于肾,久则成热,痰浊可伤肾阳,瘀毒又伤肾体,使阴阳双虚者加剧。可见,痰浊和瘀毒在中医理论中既是疾病的病理产物,也是致病的因素,贯穿糖尿病肾病的始终,可对体内气机升降产生影响,使精细之物无法周身运转,反而成为了阻挡气血运行的原因,直接导致下焦形成蛋白尿,所以迁延不愈^[8-10]。

自拟健脾益气通络汤以黄芪、茯苓、焦术、地龙、蝉蜕、鳖甲、乌梢蛇组方,其中黄芪为方中君药,可益气健脾,升清阳,利水湿。现代药理学研究证明,大剂量使用黄芪可调节人体的免疫力,降低肾脏氧化应激反应损伤程度,可防止患者出现蛋白尿,甚至可逆转蛋白尿的症状,对改善肾功能有积极作用。茯苓归心、肺、脾和肾经,能利窍祛湿,利窍则开心益智,导浊生津;祛湿则逐水燥脾,补中健胃;祛惊痫,厚肠脏,治痰之本,助药之降。焦术味甘、苦,性温,归脾、胃经,可健脾益气,燥湿利水,止汗,主治脾虚不能运化,水湿停留,而为痰饮水肿证。地龙具有清热定惊、通络、平喘、利尿的功效。蝉蜕质轻,轻清疏散,升清阳。鳖甲归肝、肾经,用于阴虚发热、骨蒸劳热、阴虚阳亢、头晕目眩、虚风内动、经闭、癥瘕、久疟、疟母。乌梢蛇具有祛风湿、通经络的功效,《本草纲目》记载其主治“诸风顽痹、皮肤不仁、风骚湿疹、疥癣热毒、须眉脱落”等症。诸药并用,可调节血糖、血脂代谢,改善人体微循环,减少蛋白尿,使浊邪得去,清阳留存,上下内外俱通,升降得位^[11-12]。

本研究纳入患者24h尿蛋白定量为3.5~6g,病

情较严重,研究结果显示,利用西医常规的降糖、调脂和降压方法治疗也可取得一定疗效,相应指标均出现显著改善($P<0.05$),加用自拟健脾益气通络汤后疗效显著提升,说明中医与西医治疗方法并未产生互相干扰。本研究结果还显示,两组患者的干预因素与干预时间有交互作用($P<0.05$),表明这种联合治疗的效果对病情改善的幅度,将随着治疗时间的延长更加优于仅靠西医方法治疗,且可在中医证候积分方面体现出来。两组患者不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$),说明健脾益气通络汤使用安全。

综上所述,使用健脾益气通络汤联合常规西医方法对24h尿蛋白定量为3.5~6g的2型糖尿病肾病患者进行治疗,可显著改善患者的各项生理指标,提高疗效,且并未增加不良反应发生率,值得临床推广。但本研究纳入病例数量较少,观察指标的设定也需要完善,需进一步研究。

参考文献:

- [1] Tang SC, Yiu WH, Lin M, et al. Diabetic nephropathy and proximal tubular damage[J]. J Ren Nutr, 2015, 25(2): 230-233.
- [2] Tanaka A, Nakamura T, Sato E, et al. Progressive idiopathic nodular glomerulosclerosis mimicking diabetic nephropathy without abnormal glycemic metabolism[J]. Nephrology (Carlton), 2016, 21(12): 1074-1075.
- [3] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-959.
- [4] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. Amn Intern Med, 2009, 150(9): 604-612.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 156-162, 233-237.
- [6] 刘玉才, 高艳丽. 瑞舒伐他汀对早期糖尿病肾病患者肾脏保护作用观察[J]. 中国基层医药, 2016, 23(24): 3705-3708.
- [7] 杨焕芳. 血管内皮生长因子在糖尿病肾病中的作用及其机制[J]. 国际泌尿系统杂志, 2016, 36(6): 942-946.
- [8] 任鲁颖, 郭文厂, 王祥生, 等. 肾康注射液治疗早期糖尿病肾病的临床观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(11): 1567-1569.
- [9] 张向伟, 柳红芳, 张先慧, 等. 糖尿病肾病病机层次分析与辨治[J]. 中医杂志, 2017, 58(5): 390-393.
- [10] 薛青. 针药并用治疗糖尿病肾病脾肾气虚兼痰瘀证临床研究[J]. 中医学报, 2017, 32(4): 531-535.
- [11] 焦东方, 刘爱华, 王向歌, 等. 糖肾升清降浊颗粒治疗蛋白尿期糖尿病肾病的临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(5): 50-53.
- [12] 肖一公, 孙斌, 张玉福, 等. 温肾健脾活血利湿法治疗糖尿病肾病临床观察[J]. 陕西中医, 2016, 37(12): 1598-1599.

(收稿日期: 2017-11-22)