

黄芪知母参七颗粒治疗糖尿病肾病临床疗效观察※

● 刘建华 闫变荣 梁军丽 曾金雄

摘要 目的:探讨黄芪知母参七颗粒治疗气阴两虚型糖尿病肾脏疾病 III、IV 期的临床疗效。方法:将辨证为气阴两虚型的 60 例糖尿病肾脏疾病 III、IV 期患者随机分为两组,对照组采用西药常规降糖、降血压等治疗,治疗组在对照组的基础上加用中药黄芪知母参七颗粒,3 月后观察两组的疗效,包括中医症状、肾功能、24h 尿蛋白定量(UP-24)、血清 C 反应蛋白(CRP)、纤维蛋白原(Fib),糖尿病视网膜病变(DR)等指标的影响。结果:两组治疗后中医证候积分、临床症状改善,CRP 水平、Fib 水平、24h 尿蛋白定量较治疗前均下降($P < 0.05$);DR 情况明显改善($P < 0.05$);CRP 的差值、PU-24 的差值、Fib 的差值三者之间均有明显相关性($P < 0.05$)。治疗组证候积分及临床疗效优于对照组($P < 0.05$)。结论:中西药联合应用在治疗糖尿病肾病中具有独特的优势,可明显提高该病的临床疗效。

关键词 糖尿病肾病 气阴两虚 黄芪知母参七颗粒

糖尿病肾脏疾病(diabetic kidney disease, DKD),是由于糖尿病代谢紊乱引起的肾脏损害,肾小管、肾小球均累及,以肾小球为主,属糖尿病微血管病变范畴,是糖尿病(DM)常见而又严重的并发症之一^[1]。因此,研究有效防治糖尿病肾病的方案,特别是寻求包括中医药在内的延缓糖尿病肾病肾功能不全进展的有效措施,具有重要意义。本研究在常规西医治疗的基础上加用黄芪知母参七颗粒治疗糖尿病肾病 III、IV 期中医辨证为气阴两虚型 30 例,取得较好的疗效,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 2008 年 12 月~2010 年 2 月就诊于南京军区福州总医院肾内科和内分泌科的住院病人和中医门诊的糖尿病肾病患者 60 例。采用随机数字法将患者随机分为两组,其中治疗组 30 例中,男 14 例,女 16 例;对照组 30 例中,男 17 例,女 13 例;两组临床资料经统计学处理差异无显著性,具有可比性($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准 西医诊断标准参照国际公认的丹麦学者 Mogensen 的糖尿病肾病诊断分期方法进行^[1]。

1.3 中医辨证标准 中医证候诊断标准:2002 年《中药新药治疗糖尿病的临床研究指导原则》糖尿病气阴两虚型。^[2]

1.4 纳入标准 符合 Mogensen 诊断分期标准的 DKD III 期、IV 期。其它如感染、酸中毒、电解质紊乱、高血压等得到有效控制者。知情同意,自愿受试者。中医辨证属气阴两虚证者。

1.5 排除标准 (1)妊娠或哺乳期妇女。过敏体质或对多种药物过敏者。(2)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重病症史者。(3)肾血管性高血压,合并有心、脑、肝和造血系统等严重原发性疾病,精神病患者。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法 对照组给予降压、降脂、降糖等对症治疗。(控制血糖:口服罗格列酮 4mg/d,或口服二甲双胍缓释片 0.5g/d,或皮下注射胰岛素。空腹血糖控制于 $< 6.1 \text{ mmol/L}$,餐后血糖 $< 8 \text{ mmol/L}$,糖化血红蛋白 $< 6.5 \text{ mmol/L}$ 。降压使用钙离子拮抗剂类药物,降压目标应控制在 130/80mmHg。依据日本高血压学会

※基金项目 南京军区十一五科技项目(No:07M098)

• 作者单位 南京军区福州总医院中医专科中心(350025)

2004 年治疗指南,达到降压目标时,尿蛋白在 1g/日以上时,血压应控制 125/75mmHg 以下,必要时可使用较强的降压疗法。降脂使用他汀类药物。

治疗组在与对照组相同治疗的基础上加用“黄芪知母参七颗粒”(成分为黄芪、知母、熟地黄、枸杞、泽泻、黄柏、肉苁蓉、三七、赤芍、丹参),规格每袋 5g。1 次 2 袋,1 日 3 次,开水冲服。1 日剂量相当于 1 剂中药(黄芪 30g,知母 15g,熟地黄 12g,枸杞 12g,泽泻 12g,黄柏 12g,肉苁蓉 10g,三七 10g,赤芍 10g,丹参 10g)水煎剂量。生产厂家:江阴天江药业有限公司(福州总医院监制,联卫[2007]534 号)。3 月为 1 个疗程。

2.2 观察指标

2.2.1 疗效性指标 中医症状、舌象、脉象积分则收集气阴两虚型糖尿病肾病患者的主要临床症状,主症:咽干口渴,倦怠乏力。次症:多食易饥,口渴喜饮,气短懒言,五心烦热,心悸失眠,尿赤便秘。舌脉:舌红少津液,苔薄或花剥,脉细数无力,或细而弦。①相关症状:包括中医临床症状及舌脉变化。同时对所有患者按照四诊信息量化表^[2],进行临床症状评分:轻度记 1 分,中度记 2 分,重度记 3 分,症状消失记 0 分。两组治疗前后临床症状积分使用总积分法。②24 小时尿蛋白定量,血清 CRP 水平、Fib 值。③眼底情况—眼底荧光造影。

2.2.2 安全性指标 血、尿、便常规化验;肝功能检查;心电图检查;B 超(肝、胆、脾、胰、双肾)检查。

2.3 统计学方法 应用 SPSS13.0 统计软件包处理数据:计数资料采用 Ridit 检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用秩和检验。

3 疗效标准及结果

3.1 疗效标准

3.1.1 中医证候疗效判定标准 显效:短疗程期满症状积分较治疗前下降 $\geq 60\%$ 。有效:短疗程期满症状积分较治疗前下降 $\geq 30\%$ 。无效:短疗程期满症状积分较治疗前下降 $< 30\%$ 。

3.1.2 视网膜病变疗效判定标准 参照 2002 年《新药(中药)治疗糖尿病视网膜病变的临床研究指导原则》的疗效评定标准^[2]。

3.2 两组疗效比较

3.2.1 中医临床症状疗效积分情况比较 两组治疗前后中医证候总积分比较:经统计学分析,两组证候总积分治疗前无显著性差别($P = 0.852, P > 0.05$),

治疗后中药治疗组较对照组总积分下降明显($P < 0.05$)。见表 1。治疗后两组中医临床疗效比较:治疗组有总效率为 96.7%;对照组有效率为 73.3%。统计学分析结果表明:两组疗效比较 $P = 0.007 (P < 0.05)$ 有显著性差异,即治疗组的疗效优于对照组。见表 2。

表 1 两组间治疗前后证候总积分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	30	19 ± 2.49	12 ± 5.12
治疗组	30	19 ± 2.82	4.50 ± 3.06

表 2 治疗组与对照组中医临床症状疗效情况比较(n)

组别	n	完全缓解	显效	有效	无效	总有效率 %
对照组	30	1	10	11	8	73.3%
治疗组	30	5	14	10	1	96.7%

3.2.2 治疗后两组 24h 尿蛋白定量疗效比较 治疗组有总效率为 93.3%;对照组有效率为 86.7%。结果显示两组疗效比较 $P = 0.360 (P > 0.05)$,两组治疗对降低 UP-24 效果无差异。见表 3。

表 3 治疗组与对照组 24h 尿蛋白定量疗效情况比较

组别	n	完全缓解	显效	有效	无效	总有效率 %
治疗组	30	4	12	12	2	93.2%
对照组	30	3	10	13	4	86.7%

3.2.3 CRP 定量结果比较 治疗前两组比较 CRP 定量无差别, $P = 0.147 (P > 0.05)$ 。经治疗后治疗组血清 CRP 值降低($P < 0.05$),治疗后对照组血清 CRP 值降低, ($P < 0.05$)。两组治疗后比较血清 CRP 值无显著差别, $P = 0.188 (P > 0.05)$,两组在降低 CRP 方面疗效相同。见表 4。

表 4 治疗组与对照组 CRP 定量疗效情况($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前 CRP (mg/L)	治疗后 CRP (mg/L)	治疗前后差值 (d - crp) (mg/L)
治疗组	30	4.9 ± 5.65	2.38 ± 2.67	2.52 ± 3.35
对照组	30	3.09 ± 3.00	1.51 ± 1.87	1.58 ± 1.61

3.2.4 纤维蛋白原结果比较 治疗前两组 Fib 值无差别, $P = 0.501 (P > 0.05)$ 。治疗组治疗后 Fib 值降低($P < 0.05$),对照组治疗后 Fib 值降低($P < 0.05$)。两组治疗后比较 Fib 值无显著差别, $P = 0.395 (P > 0.05)$ 。两组在降低 Fib 方面效果相同。见表 5。

表5 治疗组与对照组 Fib 定量疗效情况($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前 Fib (mg/dL)	治疗后 Fib (mg/dL)	治疗前后差值 (d - Fib) (mg/d)
治疗组	30	3.22 ± 0.80	2.41 ± 0.78	0.81 ± 0.64
对照组	30	3.33 ± 0.69	2.60 ± 0.91	0.73 ± 0.70

表6 治疗组与对照组视网膜眼底病变的疗效情况比较(n)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率 %
治疗组	26	11	12	3	88.5%
对照组	26	7	13	5	89%

3.2.5 两组治疗前后 24h 尿蛋白定量差值(d - UP - 24)、血清 CRP 差值(d - CRP)、Fib 差值(d - Fib)之间的相关性 使用等级相关检验,中药组治疗前后 d - UP24 和 d - CRP 之间比较: $P = 0.321$ ($P > 0.05$),组治疗前后 24h 尿蛋白定量的降低和血清 CRP 的降低无明显直线相关性。治疗组治疗前后 d - UP24 和 d - Fib: $P = 0.001$ ($P < 0.05$),治疗组 UP - 24 与 Fib 有相关性。即治疗组治疗前后 UP24 随着 Fib 值的降低而降低。治疗组治疗前后 d - CRP 和 d - Fib: $P = 0.029$ ($P < 0.05$),两者有直线相关性,即治疗组治疗前后血 CRP 随着 Fib 值的降低而降低。对照组治疗前后 d - UP24 和 d - CRP 检验, $P = 0.007$ ($P < 0.05$),中药组治疗前后 24h 尿蛋白定量的降低和血清 CRP 的降低有直线相关性,即对照组 UP - 24 随着 CRP 值的降低而降低。对照组治疗前后 d - UP24 和 d - Fib 检验, $P = 0.000$ ($P < 0.05$),对照组治疗前后 UP - 24 的降低和血 Fib 值的降低有相关性。即对照组 UP - 24 随着 Fib 值的降低而降低。对照组治疗前后 d - CRP 和 d - Fib 检验, $P = 0.049$ ($P < 0.05$),中药组治疗前后血 CRP 定量的降低和血 Fib 值的降低有相关性。即对照组 CRP 值随着 Fib 值的降低而降低。

由上可知两组治疗前后 UP - 24、CRP、Fib 指标之间变化有相关性,三者对 DKD 治疗的疗效有密切影响。

3.2.6 眼底视网膜检查结果 两组患者中,其中对照组有 1 例为银屑病性视网膜病变。中药治疗组有 4 例患者,对照组有 4 例患者经眼底检查未见异常,以上 9 例患者均排除出观察范围。剩余中药治疗组 26 例、对照组 25 例患者进入实验。结果视力改善均小于 2 行,对其眼底视网膜改善情况采用等级资料两样本比较的秩和检验进行分析,结果如下:治疗前两组眼底视网膜病变无差别($P > 0.05$)。两组治疗前与治疗后眼底改善明显($P < 0.05$)。治疗后两组对改善改善眼底病变情况的疗效相同, $P = 0.24$ ($P > 0.05$)。见表 6。

4 讨论

糖尿病在中医学文献中,属消渴病范围,认为其病机特点是内热伤阴,本虚标实,虚实夹杂。病位主要在脾肾,而后涉及多脏腑。糖尿病肾病则为消渴病继发病证。中医学将其归属于消渴病继发“水肿”、“胀满”、“尿浊”、“关格”等范畴。由于其病程较长,久病多虚多瘀,气阴两虚在糖尿病肾病发病过程中贯穿始终,而血瘀是其产生的关键因素。气阴两虚是因,血瘀是果,气虚无力推动血液则血瘀,津亏血少、血流迟缓则血瘀。治疗应以益气养阴、活血化瘀为法,在改善症状、减少尿蛋白、保护肾功能等方面,有一定疗效^[3-6]。

黄芪知母参芪颗粒是我们在临床上针对糖尿病肾病气阴两虚夹瘀是其主要病机,确立滋肾养阴清热、益气活血化瘀为治疗大法而研发的有效配方颗粒制剂,能有效改善患者的临床症状,提高其生活质量。

方中黄芪、知母共为君药,合用以共奏益气养阴以治病求本,使阴津得补,正气得复,瘀血无以化生。熟地、枸杞、泽泻、黄柏为臣药,共同辅佐君药而奏益肾养阴生津,兼以清热利湿,使补中有泻,补而不滞。丹参、肉苁蓉、三七、赤芍四味共奏养血活血散瘀、益肾通络生新,使气血得以周流全身,脏腑得以温熙濡养。诸药合用具有滋肾养阴清热、益气活血化瘀的作用,治疗糖尿病气阴不足,脉络生瘀者颇为适宜。

本临床观察表明本实验表明黄芪知母参七颗粒可以有效降低糖尿病肾病患者 24 尿蛋白定量、血 CRP、Fib 水平,改善 DR 状况,说明黄芪知母参七颗粒对 DKD 患者微血管状态有一定改善作用。现代药理研究认为,方中黄芪总黄酮、黄芪皂苷和多糖等可改善微循环,能有效地降低血小板活化程度,降低血小板聚集性,减少血栓形成,促进抗体形成,抗炎、抗氧化等,具有明显的利尿作用,能消除试验性蛋白尿,并有降血脂的作用^[7];地黄具有抗炎、利尿、降血脂,对保护肾功能具有一定的作用;丹参具有抑制血液凝固、促进纤溶、降低血液粘度、抑制血小板聚集、

改善肾脏微循环使肾小球滤过率和肾血流量,通过抑制结缔组织生长因子等细胞因子的表达,从而减少 ECM (extracellular matrixc, ECM) 的沉积,缩小肾小球体积,减少尿白蛋白的排泄,保护肾功能^[8]。三七含有三七皂苷等,有明显降低血脂、改善血液循环、降低毛细血管通透性作用,降低 DKD 患者血 B2 微球蛋白及尿 B2 微球蛋白、尿微量蛋白^[9]。

参考文献

- [1] Mogensen CE. Early Diabetic Renal Involvement and NePhropathy [M]. In: Alberti KGMN, Krall LP. The Diabetics Annual. Vol 3, Ams - terdam, Elsevier Science publishers, 1987. 306.
- [2] 郑筱萸. 中药新药治疗糖尿病的临床研究指导原则[S]. 第 1 版. 北京:北京医药科技出版社,2002:234 - 236.

- [3] 曹清慧,路志敏,孔志明,等. 中医药治疗糖尿病肾病近况[J]. 河北中医,2005,27:553 - 555.
- [4] 张丽芬,吕仁和,赵进喜,等. 中医辨证治疗方案对糖尿病肾病肾功能不全患者生存质量的影响[J]. 中医杂志,2008,49(2):119 - 121.
- [5] 南 征. 消渴肾病(糖尿病肾病)研究[M]. 吉林:吉林科学技术出版社,2001,5:3.
- [6] 夏红梅,尹卫华,宋雅琴. 益气活血化痰法治疗早期糖尿病肾病 30 例[J]. 江西中医,2005,(1):30.
- [7] 王光浩,张敬族,榻雪琴. 黄芪注射液治疗糖尿病肾病的实验研究[J]. 中国微循环杂志,2007,17(1):20 - 21.
- [8] 柳 刚. 丹参对糖尿病大鼠肾脏的保护作用及其机制研究[J]. 中西医结合学报,2005,12(1):28 - 30.
- [9] 张征宇. 三七总苷注射液辅助治疗早期糖尿病肾病患者的疗效观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2005,6(7):407 - 409.

2011 年全国部分中医药期刊征订启事

《时珍国医国药》为月刊,当月 20 日出版,每册定价 15.00 元,全年订价 180.00 元。标准刊号 $\frac{\text{ISSN}1008-0805}{\text{CN}42-1436/\text{R}}$, 国内订阅代号 38 - 168。

《中医药管理杂志》为月刊,每月 28 日出刊,每册定价 20 元,全年 240 元。国内统一刊号:CN 11 - 3070/R, 国际刊号:ISSN 1007 - 9203。

《中国中医药信息杂志》为月刊,每册定价 10 元,全年 120 元。国内邮发代号:82 - 670;国外代号:M4564。

《中成药》为月刊,每期(册)定价为 25 元。国内邮发代号:4 - 249;国外代号:M - 1093。

《中西医结合肝病杂志》为双月刊,单价 8.00 元,全年订价 48.00 元。国内外公开发行,邮发代号为:38 - 179。

《中国中医眼科杂志》为双月刊,每本定价 12.00 元,全年 72.00 元。国内统一刊号:CN 11 - 2849/R, 国际标准刊号:ISSN 1002 - 4379,本刊邮发代号 82 - 434。

《实用中西医结合临床》系综合性中西医结合学术期刊(ISSN1671 - 4040, CN36 - 1251/R, 邮发代号 44 - 126。国外代号:BM1734), 为双月刊,定价 8.50 元,全年 51 元。

《中国现代医生》每月出版 3 期,每期定价 15 元,全年 540 元,国内统一刊号:CN11 - 5603/R, 国际刊号:ISSN1673 - 9701, 邮发代号:80 - 611。

《按摩与康复医学》为旬刊,通过邮局发行为上旬刊,每册定价 10 元,全年订价 120 元。国内统一刊号:CN44 - 1667/R。国内邮发代号 46 - 114;国外发行号①DK4406;②DM6621。

《长春中医药大学学报》为双月刊,双月 10 日出版,定价 10 元/期,60 元/年。标准连续出版物刊号 ISSN1007 - 4813, CN22 - 1375/R, 国内邮发代号 12 - 152, 国外发行代号 6595BM。

《吉林中医药》为月刊,每月 20 日出版。定价 8 元/期,96 元/年。标准刊号 ISSN1003 - 5699, CN22 - 1119/R。国内邮发代号 12 - 42, 国外发行代号:0846(MO)。

《甘肃中医》为月刊,国内刊号:CN 62 - 1089/R, 国际刊号:ISSN 1004 - 6852。国外邮发代号:BM4431, 国内邮发代号:54 - 78, 每册定价 4.50 元。