

# 益肾降浊冲剂对脾肾气虚型糖尿病肾病Ⅲ期患者尿微量白蛋白的影响※

● 陈雪兰 丘余良

**摘 要** 目的:观察益肾降浊冲剂对脾肾气虚型糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)Ⅲ期患者的临床疗效及对尿微量白蛋白的影响,探讨益肾降浊冲剂在治疗糖尿病肾病中的作用机制。资料与方法:根据丹麦学者 Mogensen 糖尿病肾病诊断和分期标准,选取 DKDⅢ期患者 80 例。采用随机对照方法,将 80 例患者随机分为 2 组,对照组(40 例)单纯用现代医学常规治疗方法治疗;治疗组(40 例)在现代医学常规治疗基础上给予口服益肾降浊冲剂每次 10g,1 天 3 次。两组均以 2 个月为 1 疗程,观察两组患者治疗前后中医临床症状积分、肝功能、肾功能、尿微量白蛋白水平变化。结果:对照组有 2 例、治疗组有 3 例患者因失访未完成观察。两组患者治疗后肾功能较治疗前均未见明显改善( $P > 0.05$ );治疗组患者中医症状积分较对照组改善更为明显( $P < 0.05$ );治疗组与对照组相比尿微量白蛋白下降更明显( $P < 0.05$ );两组患者治疗期间均未见明显副作用。结论:益肾降浊冲剂加常规西药治疗能降低脾肾气虚型 DKDⅢ期患者尿微量白蛋白水平,改善临床症状。

**关键词** 糖尿病肾病 中西医结合 脾肾气虚型 益肾降浊冲剂 尿微量白蛋白

糖尿病肾病(Diabetic Kidney Disease, DKD)是糖尿病患者最主要的微血管病变之一。据美国、欧洲和日本的透析登记资料显示,DKD 已经上升为终末期肾脏病的首位病因<sup>[1]</sup>。随着糖尿病的发病率的上升,我国的肾脏替代治疗患者中 DKD 的比例也逐步上升,更重要的是由于 DKD 患者的心脑血管的并发症发生率高,即使行肾脏替代治疗,其预后仍远不如原发性肾脏病透析患者<sup>[2]</sup>。微量白蛋白尿是糖尿病肾脏损伤的主要证据,也是心血管事件的独立危险因素。现代研究表明<sup>[3]</sup>:糖尿病肾病导致白蛋白尿病理损害基础主要在于:①肾小球毛细血管袢内皮细胞数目增加、结构异常;②肾小球基底膜增厚、正常的三层结构消失,导致电荷与孔径屏障破坏;③肾小球足细胞相对密度下降、足细胞足突宽度增加;但是现代医学在如何通过药物干预治疗糖尿病肾病、减轻病理损伤、减少蛋白尿,延缓肾脏病进展方面,目前仍然是个难题<sup>[4]</sup>。中医药在延缓 DKD 进展的治疗中取得了一定的疗效<sup>[5]</sup>,但是它

能否在 DKD 的早期减少微量白蛋白尿、延缓肾功能的进展及其药理机制仍需要进一步探讨。

## 1 资料与方法

**1.1 病例选择标准** ①按 WHO 诊断分类标准(1999)<sup>[7]</sup>确诊的 2 型糖尿病,并符合 Mogensen DKD 分期标准诊断<sup>[8]</sup>为糖尿病肾病Ⅲ期患者。②中医症候诊断标准:中医诊断标准根据《中药新药临床研究指导原则》脾肾气虚型标准<sup>[9]</sup>:神疲乏力,面色萎黄,纳食减少,腹胀便溏,神疲体倦,少气懒言,小便频数,尿中泡沫增多,腰膝酸软,头晕耳鸣,舌质淡胖,舌边有齿痕,舌苔白,脉沉缓。符合任何其中 4 条,加上舌脉,可以入组。③所有参加研究患者均在告知后签署知情同意书。

**1.2 病例排除标准** ①纳入前 1 月内有感染、手术者或合并肿瘤患者;②合并全身感染症状者或常规检查提示有感染者;③糖尿病酮症或高渗患者。

**1.3 研究对象来源与分组** 入选Ⅲ期 DKD 患者 80 例均来源于 2008 年 5 月至 2011 年 6 月间福建中医药大学附属人民医院肾内科住院及门诊患者。同时期脾肾气虚患者约占 DKDⅢ期患者 45%,两组患者在

※ 基金项目 福建省教育厅课题(No:JB08163);福建省卫生厅中医重点课题(No: WZSS0605, WZSS0904)

• 作者单位 福建中医药大学附属人民医院肾科(350004)

入组治疗前均控制血糖达标。采用随机数字化分组法,其中治疗组 40 例,其中男 24 例,女 16 例,平均年龄  $51.70 \pm 9.24$  岁,糖尿病病史  $9.70 \pm 4.21$  年;对照组 40 例,其中男 23 例,女 17 例,平均年龄  $54.32 \pm 10.62$  岁,糖尿病病史  $9.52 \pm 4.60$  年;经齐同性检验,治疗组与对照组在性别、年龄分布、糖尿病病史、白蛋白尿及肾功能损害程度上均具有可比性( $P > 0.1$ )。

**1.4 治疗方法** ①对照组治疗方法:接受严格的糖尿病饮食治疗,原则为优质低蛋白、低磷、低脂。磷的摄入量不超过每日  $10\text{mg/kg}$  体重;每日热卡入量约为  $147\text{KJ/Kg}$  体重;有合并高血压者予以西药降压并控制血压在  $135/85\text{mmHg}$  以下;口服或胰岛素治疗,使空腹血糖在  $7\text{mmol/L}$  左右,餐后 2 小时血糖  $9\text{mmol/L}$  左右,并纠正水、电解质、酸碱平衡失调。②治疗组治疗方法:治疗组在对照组治疗的基础上加益肾降浊冲剂每次 1 包,每日三次,饭后半小时温开水冲服。2 组患者治疗疗程均为 2 个月。

**1.5 益肾降浊冲剂的制备方法** 将中药按剂量比例加水煎煮两次,每次 1.5 小时,滤液浓缩至  $1000\text{ml}$ ,待冷却至室温,加乙醇使含醇量达 60%,静置 24 小时,过滤,回收乙醇后浓缩至稠膏(比重  $1.38 \sim 1.40$ ),加入无糖赋形剂,制粒,低温干燥,整粒,分装。益肾降浊冲剂每日剂量  $30\text{g}$  相当于中药方:太子参  $15\text{g}$ ,黄芪  $15\text{g}$ ,茯苓  $15\text{g}$ ,白术  $9\text{g}$ ,泽泻  $15\text{g}$ ,玉竹  $12\text{g}$ ,桑椹  $12\text{g}$ ,桑寄生  $15\text{g}$ ,六月雪  $15\text{g}$ ,大黄  $6\text{g}$ ,怀牛膝  $12\text{g}$ ,陈皮  $6\text{g}$ 。

**1.6 观测项目** ①尿微量白蛋白测定:准确收集 24 小时尿,混合均匀并测量总尿量,留取  $50\text{ml}$ ,放免法测定(具体操作严格按试剂盒说明书)并计算 24 小时总量;②肝功能、肾功能、糖化血红蛋白、血脂测定:清晨空腹采静脉血,常规处理后,由 BECKMAN—C800 全自动生化分析仪测定。③中医诊断分型及症状积分由两名主治以上中医师评定(症状积分评价标准参考《中药新药临床研究指导原则》<sup>[9]</sup>,评分后取平均值。④检测与评价在治疗前及治疗 2 个月后进行。

**1.7 疗效评价标准** 中医疗效评价标准参考《中药新药临床研究指导原则》制定的疗效评价标准:①显效:临床症状消失;尿白蛋白排泄率降至正常或下降  $1/2$  以上,血糖、糖化血红蛋白下降  $1/3$  或恢复正常,24h 尿蛋白定量下降  $1/2$  以上;肾功能正常。②有效:临床症状较治疗前好转;尿白蛋白排泄率、血糖、糖化血红蛋白有所下降,但不足显效标准,24h 尿蛋白定量较治疗前下降不到  $1/2$ ;肾功能指标正常。③无效:临床症状未改善或恶化;实验室指标无变化或升高。

**1.8 统计方法** 测定数据以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。计量资料组间比较采用独立样本  $t$  检验,计数资料采用卡方检验。

2 结果

**2.1 脱落病例数** 临床观察中对照组有 2 例、治疗组有 3 例患者因失访未完成观察。

**2.2 安全性观察** 两组患者在治疗过程未见肝肾功能异常变化。

**2.3 临床疗效及检测结果** 见表 1 ~ 表 4。

表 1 两组患者治疗前后中医症状积分比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	治疗前	治疗后
治疗组( $n = 37$ )	$21.23 \pm 4.69$	$12.43 \pm 4.79^{* \#}$
对照组( $n = 38$ )	$20.31 \pm 5.62$	$16.73 \pm 5.24^{*}$

注: \* 与治疗前比较  $P < 0.05$ ; # 与对照组治疗后比较  $P < 0.05$ 。

表 2 两组患者治疗前后 24 小时尿微量白蛋白比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	治疗前( $\text{mg}/24\text{h}$ )	治疗后( $\text{mg}/24\text{h}$ )
治疗组( $n = 37$ )	$265.23 \pm 32.34$	$112.43 \pm 24.38^{* \#}$
对照组( $n = 38$ )	$270.31 \pm 25.23$	$216.73 \pm 35.89^{*}$

注: \* 与治疗前比较  $P < 0.05$ ; # 与对照组治疗后比较  $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后实验室指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

观察指标	治疗组( $n = 37$ )		对照组( $n = 38$ )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
尿素氮( $\text{mmol/L}$ )	$4.52 \pm 2.32$	$4.68 \pm 1.58$	$4.30 \pm 7.13$	$5.07 \pm 1.63$
肌酐( $\text{umol/L}$ )	$86.01 \pm 14.12$	$84.02 \pm 13.21$	$82.30 \pm 11.21$	$85.10 \pm 10.13$
肌酐清除率( $\text{ml}/\text{min}$ )	$78.60 \pm 14.21$	$76.82 \pm 10.32$	$75.03 \pm 12.23$	$76.64 \pm 16.23$
糖基化血红蛋白(%)	$6.51 \pm 1.21$	$6.23 \pm 1.34$	$6.82 \pm 2.04$	$6.67 \pm 1.93$

注: 治疗组和对照组血肌酐、尿素氮、肌酐清除率、糖基化血红蛋白治疗前后均无明显差异( $P > 0.05$ ); 与对照组相比,治疗组在血肌酐、尿素氮、肌酐清除率、糖基化血红蛋白均无明显差异( $P > 0.05$ )。

表 4 两组患者临床疗效比较(n·%)

组别	显效	有效	无效
治疗组(n=37)	18(48.6%) *	15(40.5%)	4(10.8%)
对照组(n=38)	11(28.9%)	16(42.1%)	10(26.3%)

注：\* 治疗组与对照组相比，显效率有统计学差异(P<0.05)。

3 讨论

近几年来,糖尿病肾病导致的终末期肾脏病在西方国家已经上升为透析患者的首要病因,在我国的终末期肾衰患者中 DKD 所占比例也呈明显上升趋势<sup>[1]</sup>。随着透析、肾移植的开展和普及,DKD 患者的预后有所改善,但其生存期及生活质量仍远不如其他原发病导致的终末期肾病患者,主要原因在于 DKD 患者的心、脑血管并发症发生率高<sup>[4,5]</sup>。微量白蛋白尿作为糖尿病肾脏损伤的主要诊断依据,也是心血管事件的独立危险因素。它既是糖尿病、高血压等因素导致血管内皮损伤的结果,长期的蛋白尿又将导致肾小管高代谢,是肾小管间质纤维化和肾功能进展的重要因素。尽管 ACEI 和 ARB 类的药物在减少蛋白尿和延缓肾脏病方面的研究取得了很大进展,这些治疗方案在临床上也进行了推广,但是多数 DKD 患者仍蛋白尿持续增加、肾功能逐渐恶化<sup>[10]</sup>。目前认为:糖尿病一旦出现肾脏的并发症,进入终末期肾脏病是不可避免的,如何延缓 DKD 的进展,通过药物干预以减少或减轻 DKD 患者的心脑血管并发症是我们防治 DKD 的关键。而中西医结合防治糖尿病的优势在于对它的并发症的治疗,特别是对于糖尿病血管并发症的治疗。

糖尿病肾病多属于中医文献中描述的“肾消”、“消渴病水肿”“尿浊”范畴,近年来吕仁和教授称之为“消渴病肾病”。本病的发生,主要是消渴日久,肾阴亏虚,肾体受损,肾阳不足,久则脾气不足。脾主运化和输布水谷精微,具有统摄、主肌肉、升清降浊等作用,为气血生化之源。肾者,主蛰,封藏之本,精之处也。若脾虚化生精微不力,清浊不分,运化失职;或脾气虚,统摄无力;或肾精亏,充养不足;或肾气亏,封藏不固,使精微物质从尿中流失,成为蛋白尿。本病病位以肾为中心,又与脾密切相关,多属本虚标实之证,本虚以脾肾气虚为主,标实则多为湿浊、痰浊、气滞、瘀血。我们在长期的临床实践中,针对消渴病肾病的病因及蛋白尿出现的机理,采用益肾健脾、利湿降浊的中药治疗脾肾气虚型 DKD 患者的蛋白尿,在改善临床症状同时,发现有减少

蛋白尿作用,亦能延缓肾功能进展<sup>[11]</sup>。

益肾降浊冲剂是阮诗玮教授临床用于治疗慢性肾脏病的经验方<sup>[12]</sup>,方中以黄芪、太子参、茯苓、白术健脾益气为君,桑寄生、桑椹滋补肾元为臣,佐以六月雪、大黄、车前子利湿降浊,当归、丹参、怀牛膝活血化瘀,陈皮为使理气助运,全方具有补益脾肾、降浊祛瘀的综合功效,不但切中 DKD 本虚标实、以脾肾亏虚为本、以湿浊、瘀血为标的病机特点,而且使扶正不碍邪,祛邪不伤正。本研究结果显示采用益肾降浊冲剂治疗前后尽管肾功能未见明显改善,但是患者的临床症状得到明显改善,而且尿微量白蛋白亦有明显减少,这可能与观察时间偏短有关。要了解本药真正作用机制及普及于临床,需要采用大样本、多中心、长疗程的随机对照试验,通过长期对肾脏功能进展、心血管事件进行随访观察来进一步证实。

参考文献

- [1] 王海燕. 肾脏病学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2008:1414.
- [2] Peter W. F. Wilson, Ralph B. D' Agostino, Helen Parise, et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and Type 2 Diabetes Mellitus Circulation [J]. 2005, 112:3066-3072.
- [3] 朱玮玮, 陈惠萍, 葛永纯. 糖尿病肾病肾小球滤过膜超微结构改变及其与蛋白尿的关系[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2008, 17(5): 415-421.
- [4] Wiliam F. Keane, Barry M, et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. Kidney Int [J]. 2003, 63 (4): 1499-1507.
- [5] 王 镁, 于佳妮, 王 岩. 中药复方治疗糖尿病肾病现代文献研究方法和用药规律初探[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(3): 259-260.
- [6] Jefferson JA, Shankland SJ, Pichler RH. Proteinuria in diabetic kidney disease: a mechanistic viewpoint. Kidney Int [J]. 2008, 74(1): 22-36.
- [7] Puavilai G, Chanprasertyotin S, Sriphrapradaeng A. Diagnostic criteria for diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance: 1997 criteria by the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (ADA), 1998 WHO consultation criteria, and 1985 WHO criteria. World Health Organization[J]. Diabetes Res Clin Pract, 1999, 44(1): 21-26.
- [8] Mogensen CE. Microalbuminuria in prediction and prevention of diabetic nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus patients[J]. J Diabetes Complications, 1995, 9(4): 337-349.
- [9] 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, 2002:361-380.
- [10] James B. Martin K. Rutter Lisa M. et al. Impact of insulin resistance on risk of type-2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome Diabetes Care[J]. 2007, 30:1219-1225.
- [11] 丘余良, 阮诗玮, 吴 竞. 益肾降浊冲剂治疗糖尿病肾病及对血清炎症因子影响的临床研究[J]. 光明中医, 2010, 7: 45-47.
- [12] 丘余良, 阮诗玮. 益肾降浊冲剂治疗慢性肾衰竭的临床观察及对血清高敏 C 反应蛋白的影响[J]. 中国医药指南, 2008, 23(10): 271-274.