

# 参芪地黄汤联合缬沙坦治疗气阴两虚型 早期糖尿病肾病31例临床观察

● 陈煜宇<sup>1</sup> 黄丽丽<sup>1</sup> 林芝倩<sup>2</sup> 吴宽裕<sup>1</sup> 赵钟文<sup>1</sup> 齐张旻<sup>1</sup> 赵宇杉<sup>2</sup> 林起营<sup>2</sup>

**摘要** 目的:研究参芪地黄汤联合缬沙坦胶囊对气阴两虚型早期糖尿病肾病的疗效、炎症因子及血液流变学的影响。方法:随机将62名糖尿病肾病患者分为对照组和观察组各31名。对照组给予常规降糖治疗(包括口服药及胰岛素)及缬沙坦胶囊降蛋白治疗;观察组在对照组降糖、降蛋白的基础上加用参芪地黄汤治疗。评估两组观察对象的临床疗效及不良反应。结果:观察组总有效率(93.55%)优于对照组总有效率(74.19%),差异具有统计学意义( $P<0.05$ );两组患者治疗后中医证候积分、空腹血糖、糖化血红蛋白、尿白蛋白/肌酐比值、C-反应蛋白、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-6、全血高切粘度、低切粘度、血浆粘度水平均较治疗前降低,且观察组比对照组降低更明显,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:参芪地黄汤联合缬沙坦胶囊能显著缓解气阴两虚型早期糖尿病肾病的临床症状、炎症反应、血流动力学障碍,同时改善患者血糖、进一步降低尿微量白蛋白,疗效显著,值得在临床治疗中推广。

**关键词** 参芪地黄汤;糖尿病肾病;尿微量白蛋白;炎症因子;血液流变学

近年来社会进步及经济高速发展,随之而来的是人民生活压力增大、饮食结构不合理、亚健康状态盛行,据最新流行病学数据表明,预计2045年全球糖尿病患病人数将增长到6.29亿<sup>[1]</sup>。继肿瘤、心血管疾病之后,糖尿病已成为威胁人类健康的严重慢性疾病,是全人类疾病与死亡的主要原因之一<sup>[2]</sup>。若血糖不能得到有效的控制,随着病程进展常出现多种并发症,而糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是最常见的糖尿病微血管并发症<sup>[3]</sup>。其发生发展非常隐匿,逆转非常困难,若不及时干预,很快走向慢性肾功能不全,给社会经济带来巨大的负担。据统计,中国糖尿病肾病患者约占糖尿病患者的1/5~2/5<sup>[3]</sup>,因此糖尿病肾病患者早期筛查、防治具有重要意义。

• 作者单位 1. 福建中医药大学附属第二人民医院(福州 350003); 2. 福建中医药大学(福州 350000)

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 研究对象选择2018年1月—2020年1月在福建中医药大学附属第二人民医院就诊的早期糖尿病肾病患者共62例,按照随机数字表法分为对照组和观察组各31例。对照组中女性15例,男性16例,糖尿病病程1~8年,平均(4.92±2.27)年,年龄40~69岁,平均(56.07±8.71)岁;观察组中女性10例,男性21例,糖尿病病程1~9年,平均(5.12±2.38)年,年龄38~70岁,平均(55.13±9.29)岁。两组患者一般资料比较无统计学差异( $P>0.05$ )。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** 按照美国肾脏病基金会(The National Kidney Foundation, NKF)、肾脏病预后质量倡议工作组(Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, KDOQI)制订的糖尿病和慢性肾病(CKD)临床实践指南<sup>[4]</sup>制定DKD的诊断标准:由糖尿病引起,临床表现

为持续白蛋白尿或肾小球滤过率(GFR)低于 60 mL/(min·1.73m<sup>2</sup>)超过 3 个月,合并糖尿病视网膜病变,或肾脏穿刺活检病理改变累及肾小球、肾小管间质和肾血管等<sup>[4-6]</sup>。本研究按照肾脏病改善全球预后(Kidney Disease:Improving Global Outcomes KDIGO)分类标准的 CGA 分期表(包括病因、肾小球滤过率和白蛋白尿范围)<sup>[3]</sup>,将 G1A2 期、G2A2 期、G1A3 期判定为糖尿病肾病早期。

**1.2.2 中医辨证标准** 符合《中药新药临床研究指导原则》<sup>[7]</sup>中气阴两虚证诊断。主症:尿液混浊,口干咽燥,倦怠乏力,腰酸或腰痛,浮肿,手足心热,自汗或盗汗;次症:尿频尿多,气短懒言,心悸失眠,形体消瘦;舌红少津,苔薄或少苔或花剥,脉细或弱。符合主症及次症 2 项及以上,结合舌脉,即可诊断。

**1.3 纳入标准** ①年龄 30~80 岁;②符合 DKD 诊断标准;③CGA 分期属于 G1A2 期、G2A2 期、G1A3 期;④符合气阴两虚证诊断标准;⑤患者及家属知情同意。

**1.4 排除标准** ①合并急性并发症,如酮症酸中毒、高血糖高渗状态者;②合并感染、重大外伤、风湿病活动期者;③合并精神疾病或依从性差、不能配合者;④合并严重心、脑等重要脏器疾病者或恶性肿瘤者;⑤妊娠或哺乳期妇女;⑥对本实验药物禁忌或过敏者。

**1.5 脱落及剔除标准** ①失访者;②未遵从实验计划治疗者;③出现严重不良反应或并发症,或不耐受治疗者;④主动要求退出者。

**1.6 治疗方法** 两组均给予糖尿病肾病常规治疗,包括糖尿病肾病饮食(蛋白摄入量 0.8 g/Kg/d)、合理的运动(每周 150 min 中等强度)、戒烟、限酒等,配合口服降糖药和(或)胰岛素、胰高糖素样肽-1 受体激动剂皮下注射等控制血糖,口服缬沙坦胶囊 80 mg(国药准字 H20040216,80 mg/粒)降蛋白,其余根据患者情况给予他汀类调脂及降血尿酸等治疗。

观察组在常规治疗基础上内服参芪地黄汤,方药组成:党参 15 g,黄芪 30 g,生地黄 15 g,丹皮 9 g,泽泻 15 g,茯苓 12 g,山药 15 g,山萸肉 9 g。均购自福建中医药大学附属第二人民医院中药房,加水浓煎,每日 1 剂,早晚饭后温服。两组均连续治疗 6 个月。

## 1.7 观察指标

**1.7.1 中医证候积分** 根据《中药新药临床研究指导原则》<sup>[7]</sup>计算治疗前后中医证候积分:症状分为 4 级,即正常、轻度异常、中度异常、重度异常,主症分别按 0、2、4、6 分代表以上分级严重程度;次症分别按 0、

1、2、3 分代表以上分级严重程度。

**1.7.2 血糖、炎症因子及血液流变学指标** 测定治疗前后两组空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、尿白蛋白/肌酐比值(uACR)、C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)及全血高切粘度(HBV)、低切粘度(LBV)、血浆粘度(PV)水平。

**1.7.3 临床疗效评定** 参照《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)》<sup>[8]</sup>及《中药新药临床研究指导原则》<sup>[7]</sup>制订疗效判定标准。(1)显效:UACR 正常或下降>50%,FPG、HbA1c、CRP、TNF-α、IL-6、HBV、LBV 和 PV 等改善程度>30%或降至正常;临床症状消失,肾功能正常。(2)有效:UACR、FPG、HbA1c、CRP、TNF-α、IL-6、HBV、LBV 和 PV 等改善,但未达到显效标准;临床症状有改善,肾功能正常。(3)无效:UACR、FPG、HbA1c、CRP、TNF-α、IL-6、HBV、LBV 和 PV 等无变化甚至升高。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

**1.8 统计学方法** 采用 SPSS 21.0 统计软件,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,满足正态分布的采用 *t* 检验,不满足正态分布的采用秩和检验;计数资料以百分数(%)表示,采用  $\chi^2$  检验;等级资料采用秩和检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床疗效比较** 对照组总有效率为 74.19%,观察组总有效率为 93.55%。两组患者临床疗效比较具有统计学差异(*P*<0.05),观察组优于对照组。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较(例·%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	31	0	23	8	74.19
观察组	31	0	29	2	93.55 <sup>#</sup>

注:与对照组比较,<sup>#</sup>*P*<0.05

**2.2 两组患者中医证候积分比较** 治疗前两组患者中医证候积分比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),两组患者治疗后中医证候积分均较治疗前降低,且观察组治疗后中医证候积分降低程度明显优于对照组,组间差异具有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

**2.3 两组患者 FPG、HbA1C 及 uACR 对比** 治疗前两组患者 FPG、HbA1C 及 uACR 比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),两组患者治疗后 FBG、HbA1c、uACR 均较

表2 两组患者中医证候积分对比(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	31	50.93±2.93	15.41±3.93 <sup>a</sup>
观察组	31	52.00±3.66	8.87±4.39 <sup>ab</sup>

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>b</sup> $P<0.05$

治疗前降低,且观察组治疗后FBG、HbA1c、uACR降低程度明显优于对照组,组间差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

**2.4 两组患者治疗前后炎症指标比较** 治疗前两组患者CRP、TNF- $\alpha$ 和IL-6水平比较无统计学差异( $P>$

表3 两组患者治疗前后FPG、HbA1c、uACR水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	FPG(mmol/L)	HbA1c(%)	uACR(mg/g)
对照组	治疗前	8.54±0.10	8.34±0.90	131.70±6.55
	治疗后	7.64±0.87 <sup>a</sup>	7.70±0.99 <sup>a</sup>	69.52±8.25 <sup>a</sup>
观察组	治疗前	8.54±0.97	8.37±0.78	131.25±6.73
	治疗后	6.80±0.51 <sup>ab</sup>	6.94±0.54 <sup>ab</sup>	60.84±5.28 <sup>ab</sup>

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>b</sup> $P<0.05$

表5 两组患者治疗前后血液流变学指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	全血高切粘度(mpa·s)	全血低切粘度(mpa·s)	血浆粘度(mpa·s)
对照组	治疗前	5.97±0.16	18.31±0.40	1.85±0.07
	治疗后	5.01±0.13 <sup>a</sup>	15.87±0.30 <sup>a</sup>	1.52±0.05 <sup>a</sup>
观察组	治疗前	6.04±0.14	18.27±0.32	1.87±0.06
	治疗后	4.32±0.16 <sup>ab</sup>	13.98±0.57 <sup>ab</sup>	1.43±0.08 <sup>ab</sup>

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>b</sup> $P<0.05$

### 3 讨论

流行病学数据表明我国DKD发病人数位居世界第一,且其进展为终末期肾病(ESRD)的速度相对于其它慢性肾小球疾病,要快14倍<sup>[9]</sup>。从西医机制上来看,肾脏血流动力学的改变、肾脏高滤过、肾脏局部细胞生长因子的改变等,均为导致DKD发生的原因<sup>[10]</sup>。根据上述这些病理变化,血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素(II)受体阻滞剂联合免疫调节是西医学目前最主要的治法<sup>[11]</sup>。但经研究证明,DKD的发生及发展难以阻断,进展至终末期肾病后给患者家庭及社会带来巨大的经济负担,故现在DKD已成为临床医生及社会学家共同面临的严峻挑战。

大量研究证实,中医药在改善症状、降低蛋白尿,甚至在延缓肾病进展方面具有举足轻重的作用。糖

0.05);两组患者治疗后CRP、TNF- $\alpha$ 和IL-6水平均较本组治疗前降低,且观察组治疗后CRP、TNF- $\alpha$ 和IL-6水平降低程度明显优于对照组,组间差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4。

表4 两组患者治疗前后炎症指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	CRP(mg/L)	TNF- $\alpha$ (ng/L)	IL-6(ng/L)
对照组	治疗前	9.57±0.66	27.92±2.20	28.10±2.68
	治疗后	7.60±0.71 <sup>a</sup>	18.16±2.26 <sup>a</sup>	19.39±2.65 <sup>a</sup>
观察组	治疗前	9.60±0.61	28.06±1.98	28.07±2.41
	治疗后	6.23±0.53 <sup>ab</sup>	11.41±1.79 <sup>ab</sup>	13.82±1.83 <sup>ab</sup>

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>b</sup> $P<0.05$

**2.5 两组患者治疗前后血液流变学指标比较** 治疗前两组患者全血高切、低切粘度和血浆粘度水平比较无统计学差异( $P>0.05$ );两组患者治疗后全血高切、低切粘度和血浆粘度水平均较本组治疗前降低,且观察组治疗后全血高切、低切粘度和血浆粘度水平降低程度明显优于对照组,组间差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表5。

尿病肾病在中医学理论体系中属“消渴”“尿浊”范畴,虽未列专病,但对其病因病机及症状却早有论述。《素问·奇病论》提出了五脏虚弱、过食肥甘、情志失调为病因,内热为主要病机。《灵枢·五变》说:“五脏皆柔弱者,善病消瘴。”《外台秘要·消渴消中》说:“房劳过度,致令肾气虚耗,下焦生热,热则肾燥,肾燥则渴。”《证治准绳·消瘴》云:“渴而便数有膏为下消(经谓肾消)。”故其病机总归“阴虚为本,燥热为标”。临床上糖尿病患者出现微量白蛋白尿代表着疾病进展至DKD,而尿蛋白的产生为精微下泄所致。脾失升清,健运不足,水谷精微上升布散失职;脾失统摄,肾失封藏,水谷精微直趋下泄,故出现白蛋白尿。因此脾气不足、肾精亏虚是导致DKD的关键,气阴两虚型是最主要的证型<sup>[12]</sup>。所以DKD早期应注重补益脾肾、益气



养阴,临床可以参芪地黄汤为主方加减治疗。参芪地黄汤出自《沈氏尊生书·杂病源流犀烛》<sup>[13]</sup>,是在六味地黄汤的基础上加减而成的,主治脾肾不足,气阴两虚证。本研究所用参芪地黄汤的基本组方是党参、黄芪、生地黄、丹皮、泽泻、茯苓、山药、山萸肉。方中黄芪补气升阳,携脾气升清、助水谷运化,水谷精微上行输布而不泄漏,同时兼有益卫固表、利尿消肿之功效,能防感冒、利水肿;党参补中益气、健脾养血,增强黄芪的补气升阳之功;生地性寒,补而兼清,具滋阴补肾、养血补血之效<sup>[14]</sup>,被称为中药治疗消渴病四大“圣药”之一<sup>[15]</sup>;山萸肉补养肝肾,并能涩精,取“肝肾同源”之意;山药健脾固肾;泽泻利湿而泄肾浊;茯苓淡渗脾湿,联合山药以助脾之健运,并与泽泻共泄肾浊;丹皮具有清热活血、退虚热之效,并制山萸肉之温湿。现代研究发现,黄芪含皂甙、蔗糖、多糖、多种氨基酸、叶酸及硒、锌、铜等多种微量元素,具有提高血浆白蛋白水平、调节脂质代谢、促进水钠排泄的作用<sup>[16]</sup>;生地黄中的生地黄低聚糖、生地黄多糖等,具有降糖、降压、抗炎、调节免疫等作用<sup>[17]</sup>;山药中含有粗蛋白、淀粉、多糖、皂苷、尿囊素以及多种氨基酸,具有调节免疫、降血糖及降脂等作用<sup>[16]</sup>。

本研究结果显示,观察组总有效率高于对照组( $P < 0.05$ );观察组治疗后中医证候积分、FPG、HbA1c、uACR、CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6、HBV、LBV 和 PV 水平低于对照组( $P < 0.05$ ),表明参芪地黄汤联合缬沙坦胶囊治疗早期糖尿病肾病临床疗效确切,可改善患者血糖、尿微量白蛋白及炎症状态、血流动力学障碍,值得临床应用。

## 参考文献

- [1] International Diabetes Federation. Key points for IDF diabetes atlas 2017 [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 135: 235-236.
- [2] 黄丽丽, 郭燕芬, 陈煜宇, 等. 参芪地黄汤加减治疗早期糖尿病肾病的

临床疗效观察[J]. 广州医科大学学报, 2019, 47(5): 103-106.

- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- [4] KDOQI. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease[J]. Am J Kidney Dis, 2007, 49(2): 12-154.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 11(6): 792-801.
- [6] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(5): 379-385.
- [7] 郑筱蓓. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 156-168, 215-219, 233-237.
- [8] 杨霓芝, 刘旭生. 糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)[J]. 上海中医药杂志, 2007, 41(7): 7-8.
- [9] 吕翠岩, 贾晓蕾, 郑爽, 等. 参芪地黄汤化裁方对 III 期糖尿病肾病尿蛋白及临床进展的影响[J]. 吉林中医药, 2020, 40(4): 480-484.
- [10] KHAN MI, SIDDIQUE KU, ASHFAQ F, et al. Effect of high-dose zinc supplementation with oral hypoglycemic agents on glycemic control and inflammation in type-2 diabetic nephropathy patients[J]. Journal of Natural Science Biology & Medicine, 2013, 4(2): 336-344.
- [11] 余晓波, 余永壮. 糖尿病肾病的发病机制及治疗进展[J]. 中国临床新医学, 2017, 10(10): 1022-1025.
- [12] 王素利, 丁凡, 梁浩, 等. 参芪地黄汤联合氯沙坦治疗早期糖尿病肾病的临床疗效及对血清中 CRP、TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(2): 264-267.
- [13] 徐建龙, 李爱峰, 梁莹. 参芪地黄汤治疗慢性肾脏病理论探析及临床应用[J]. 北京中医药, 2017, 36(9): 823-825.
- [14] 董萍, 安琳. 参芪地黄汤治疗早期糖尿病肾病 35 例临床观察[J]. 天津中医药, 2017, 34(4): 239-241.
- [15] 王艳蕊, 程剑, 赵志刚. 中国对糖尿病的理解和治疗的历史变迁[J]. 河南诊断与治疗杂志, 2002, 16(1): 20-22.
- [16] 韩晶晶, 陈霞波, 龚文波, 等. 参芪地黄汤联合缬沙坦治疗早期气阴两虚型糖尿病肾病的临床疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(4): 986-990.
- [17] 李莉. 生地黄治疗糖尿病的药理研究[J]. 长春中医药大学学报, 2011, 27(4): 670-672.

(收稿日期: 2021-02-26)

(本文编辑: 蒋艺芬)