

自拟中药方剂联合二甲双胍治疗肝肾阴虚型早期 2 型糖尿病肾病患者的临床效果

麦 健 刘燕霞 雷 宇 汤 培 罗川湘

(重庆两江新区第二人民医院,重庆,400000)

摘要 目的:观察自拟中药方剂联合二甲双胍治疗肝肾阴虚型早期 2 型糖尿病肾病患者的临床疗效。方法:选取 2015 年 12 月至 2017 年 5 月重庆两江新区第二人民医院收治的 2 型糖尿病合并肾病中医辨证肝肾阴虚型患者 146 例,采用前瞻性随机临床对照研究方法,按随机数字表法分为观察组(自拟中药方剂联合西药治疗)与对照组(西药治疗),每组 73 例。治疗 3 个疗程后比较 2 组患者治疗前后空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、尿白蛋白排泄率(UAER)、血肌酐(Scr)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)表达情况。结果:治疗后,2 组患者 FBG 与 HbA_{1c} 表达均降低($P < 0.05$),观察组患者 FBG 与 HbA_{1c} 表达均低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,2 组患者 UAER 与 Scr 表达均降低($P < 0.05$),观察组患者 UAER 表达均低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,2 组患者 MDA 表达降低,SOD 表达升高,观察组 MDA 表达低于对照组,SOD 表达高于对照组($P < 0.05$)。结论:在西医降糖方案基础上加服自拟中药汤剂能够降低 2 型糖尿病患血糖水平,减少尿蛋白的排泄,减轻肾脏病理损害,延缓糖尿病肾病发展。其干预途径可能与改善体内氧化应激失衡状态有关。

关键词 中药方剂;西药;肝肾阴虚;早期 2 型糖尿病肾病;血糖;肾功能;氧化应激

Clinical Observation on Self-made Chinese Medicine Prescription Combined with Metformin in Treating Early Type 2 Diabetic Nephropathy with Yin Deficiency of Liver and Kidney Syndrome

Mai Jian, Liu Yanxia, Lei Yu, Tang Pei, Luo Chuanxiang

(Second People's Hospital of Chongqing Liangjiang New Area, Chongqing 400000, China)

Abstract Objective: To observe the curative effects of self-made traditional Chinese medicine prescription combined with Metformin in the treatment of patients with type 2 diabetic nephropathy of yin deficiency of liver and kidney. **Methods:** A total of 146 patients with Type 2 diabetes nephropathy with yin deficiency of liver and kidney syndrome admitted to our hospital from December 2015 to May 2017 were randomly divided into observation group (self-made traditional Chinese medicine and western medicine) and control group (Western medicine treatment) according to random number table by the prospective randomized controlled trial, with 73 cases in each group. The levels of fasting blood glucose (FBG), urinary albumin excretion rate (HbA_{1c}), serum creatinine (Scr), superoxide dismutase (SOD), dialdehyde (MDA) expression of 2 groups were compared after 3 courses of treatment. **Results:** The expression of FBG and HbA_{1c} were decreased in both groups after treatment ($P < 0.05$). The expression levels of FBG and HbA_{1c} in the observation group were lower than that of the control group ($P < 0.05$). The levels of UAER and Scr in both groups were decreased ($P < 0.05$), while those in the observation group were lower than that of the control group after treatment ($P < 0.05$). MDA expression decreased and SOD expression increased in the 2 groups, and the MDA level in the observation group was lower than that of the control group after treatment ($P < 0.05$). **Conclusion:** Based on Western hypoglycemic regimen, blood glucose level, urinary protein excretion and renal pathological damage can be reduced by adding self-made Chinese herbal decoction. In addition, it can delay the development of diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. Its intervention may be related to the improvement of the imbalance of oxidative stress in vivo.

Key Words Chinese medicines prescriptions; Western medicines; Yin deficiency of the liver and kidney; Early type 2 diabetic nephropathy; Blood glucose; Renal function; Oxidative stress

中图分类号:R289 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.11.037

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)是糖尿病患者死亡原因之一,是糖尿病微血管最常见、最严重的并发症,目前已成为终末期肾脏病的第二位原因,可累及肾间质、肾小管、肾小球及肾血管,严重威

胁了患者的身体健康^[1-2]。WHO 公布的最新调查报告显示,目前全球已确诊的糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)患者已多达 2.3 亿左右^[3]。患者早期实验室检测可见尿中排出微量白蛋白,随着疾病的进展

逐渐发展至终末期肾功能衰竭,患者需要接受透析治疗,严重影响了生命质量。既往通常使用二甲双胍治疗此病,二甲双胍是双胍类口服降血糖药,能有效减少胰岛素用量,防止低血糖发生,但是单纯使用二甲双胍的疗效并不显著^[4-5]。有研究发现,在 DN 早期出现持续性的肾脏损伤之前通过有效控制血糖、合理用药及健康生活方式干预能一定程度延缓 DN 的进程^[6]。中医药在治疗 DN 方面一直有独特的优势,以“未病先防,已病防变”及“辨证论治”的治疗思想对早期患者实行个性化干预措施,通过氧化应激、抗炎等多种治疗途径干预 DN 的进展。本研究探讨自拟中药方剂联合二甲双胍治疗肝肾阴虚型早期 2 型糖尿病肾病患者的疗效,为临床提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 12 月至 2017 年 5 月我院内分泌科收治入院的 2 型糖尿病合并肾病中医辨证肝肾阴虚型患者 146 例,通过随机数表法分为观察组与对照组,每组 73 例。观察组中男 35 例,女 38 例;年龄 47~72 岁,平均年龄 (65.24 ± 8.48) 岁;病程 1~18 年,平均病程 (4.91 ± 1.05) 年;平均体重指数 (24.08 ± 5.12) kg/m²。对照组中男 36 例,女 37 例;年龄 40~76 岁,平均年龄 (64.99 ± 9.49) 岁;病程 1~15 年,平均病程 (4.49 ± 1.13) 年;平均体重指数 (24.33 ± 6.00) kg/m²。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经我院伦理委员会批准(2016 临审第 160 号)。

1.2 诊断标准 糖尿病诊断标准:参考世界卫生组织(WHO)2 型糖尿病诊断标准^[7]:空腹血糖(Fasting Blood-glucose, FPG) ≥ 126 mg/dL;餐后 2h 血糖(Postprandial Blood Glucose, PPG) ≥ 200 mg/dL;糖化血红蛋白(Glycosylated Hemoglobin, HbA_{1c}) $\geq 6.5\%$ 。糖尿病肾病诊断标准:参考 WHO 推荐的糖尿病诊断标准 Mogenson 糖尿病肾病诊断与分期标准^[3]:尿微量白蛋白排泄率(Urinary Albumin Excretion Rate, UAER):20~200 mg/min,或 24 h 尿白蛋白总量为 30~300 mg。Mogenson 分期Ⅲ期及Ⅳ期前患者。中医肝肾阴虚诊断标准:参考《中药新药治疗消渴病(糖尿病)的临床研究指导原则》:患者可见口渴欲饮,五心烦热、睡眠易醒,夜尿频多、自汗盗汗,舌红少苔脉弦细。

1.3 纳入标准 1)符合诊断标准并自愿签署知情同意书患者;2)年龄 18~80 岁,且生存期 ≥ 3 个月;3)血糖控制稳定,依从性较好能配合研究进行患者。

1.4 排除标准 1)妊娠糖尿病患者;2)合并严重并发症,酮症酸中毒、眼底病变、肝肾损伤、陈旧性脑梗死、心肌梗死病史患者;肝酶异常,超出正常标准 3 倍患者;3)原发性肾脏疾病患者。

1.5 脱落与剔除标准 合并严重心、肝、脑疾病;其他原因导致的肾脏疾病;近 2 周内服用抗氧化剂、他汀类药物、血管紧张素转换酶抑制剂/受体拮抗剂类药物者。

1.6 治疗方法 全部患者在接受治疗前予以糖尿病相关患者教育:包括用药辅导及生活方式干预。讲解疾病发展疾病病机,告知患者一般药物的使用方法、禁忌及出现不良反应应对方法;告知患者饮食干预在疾病治疗中的地位,并由专业医师根据患者血糖、血脂、体重等基本情况给予个性化饮食干预。根据患者个体情况给予降压、降血脂、降糖、抗血小板凝聚等糖尿病综合治疗。对照组患者根据患者血糖情况采用口服二甲双胍。观察组在上述治疗基础上予口服汤药治疗:组方:生黄芪 30 g、生地黄 20 g、丹参 20 g、菟丝子 20 g、山药 15 g、山茱萸 12 g、续断 12 g、川芎 12 g、泽泻 10 g、牡丹皮 10 g、大黄 6 g,水煎分 2 次服,1 剂/d。根据患者其他兼证可随证加减药物组方。服用 2 周,停用 1 周,3 周为 1 个疗程,治疗 3 个疗程。

1.7 观察指标 采用全自动生化分析仪检测分析 2 组患者治疗前后空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})表达情况;观察治疗前后尿白蛋白排泄率(UAER)、血肌酐(Scr)表达情况;比较治疗前后氧化应激产物超氧化物歧化酶(SOD)及硫代巴比妥酸比色法检测丙二醛(MDA)表达差异。

1.8 疗效判定标准 显效:治疗后,中医临床症状基本消失,证候积分减少 $\geq 90\%$;有效:中医临床症状明显改善,证候积分减少 70%~90%;无效:临床症状无明显改善甚至加重。显效率+有效率=总有效率。中医症状积分:无症状为 0 分、轻度 1 分、中度 2 分、重度 3 分,内容包括神疲体倦、腰膝酸软、肢体困重及夜尿频多。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,进行 t 检验,计数资料以频数及构成比表示,进行 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血糖情况比较 治疗前,观察组与对照组 FBG 与 HbA_{1c}表达差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2 组患者 FBG 与 HbA_{1c}表达均降低($P <$

0.05), 观察组患者 FBG 与 HbA_{1c} 表达均低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 血糖指标比较情况($\bar{x} \pm s$)

组别	FBG (mmol/L)	HbA _{1c} (%)
对照组 ($n = 73$)		
治疗前	8.89 ± 1.22	8.73 ± 1.30
治疗后	5.73 ± 1.08 *	5.78 ± 0.95 *
观察组 ($n = 73$)		
治疗前	8.88 ± 1.01	8.71 ± 1.20
治疗后	5.42 ± 0.98 * [△]	5.51 ± 0.89 * [△]

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, [△] $P < 0.05$

2.2 2 组患者肾功能比较 治疗前, 观察组与对照组 UAER 与 Scr 表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 2 组患者 UAER 与 Scr 表达均降低 ($P < 0.05$), 观察组患者 UAER 表达均低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者肾功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	UAER (mg/min)	Scr (μmol/L)
对照组 ($n = 73$)		
治疗前	3.41 ± 0.91	93.36 ± 8.90
治疗后	2.89 ± 0.78 *	87.99 ± 9.04 *
观察组 ($n = 73$)		
治疗前	3.40 ± 0.80	92.33 ± 8.83
治疗后	2.50 ± 0.67 * [△]	85.58 ± 9.79 * [△]

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, [△] $P < 0.05$

2.3 2 组氧化应激比较 治疗前, 观察组与对照组 MDA 表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 2 组患者 MDA 表达降低, SOD 表达升高, 观察组 MDA 表达低于对照组, SOD 表达高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组氧化应激比较($\bar{x} \pm s$)

组别	MDA (mmol/L)	SOD (U/L)
对照组 ($n = 73$)		
治疗前	4.90 ± 0.89	81.01 ± 10.03
治疗后	3.90 ± 0.51 *	84.48 ± 11.38 *
观察组 ($n = 73$)		
治疗前	4.88 ± 0.91	80.58 ± 9.89
治疗后	3.67 ± 0.46 * [△]	89.05 ± 10.05 * [△]

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, [△] $P < 0.05$

3 讨论

糖尿病是一组由胰岛素分泌缺陷, 或胰岛素作用缺陷导致的以慢性血糖增高为特征的代谢性疾病, 分为 1 型糖尿病 (T1DM)、2 型糖尿病 (T2DM)、妊娠糖尿病 (Gestational Diabetes Melitus, GDM) 和特

殊类型糖尿病 4 大类^[8]。2010 年中国慢性病调查数据研究中指出, 我国目前城镇人口糖尿病患病率约为 9.7%, 患者数已达 9 240 万, 其中 T2DM 的比例超过 90%^[9]。患者发病早期表现主要为中度增加的蛋白尿, 在此阶段, 肾脏组织学可能相对正常, 也可能出现肾小球硬化。肾小球损害初期一般无高血压表现, 白蛋白尿可间断出现, 起病隐匿, 临床诊断困难。随着高血糖、高血压等因素作用下, 肾小球功能的逐渐衰退, 病情进展, 肾小球基底膜电荷屏障损伤加重, 蛋白尿排泄增多, 严重者至肾功能不全。DN 是各种因素综合作用的结果, 高血糖为启动因素, 诱导各种血管活性物质、生长因子、化学趋化生长因子、炎症反应递质等分泌异常, 导致肾脏微血管病变^[10]。

现代医学认为 DN 治疗必须建立在有效的控糖、降压基础之上^[11]。对于长期血糖未得到有效控制的患者应考虑联合用药治疗, 解决胰岛素抵抗问题, 降低对肾脏的损害。同时对于诱发 DN 发病的危险因素进行综合干预, 以期使患者获益最大^[12]。二甲双胍可抑制肝脏葡萄糖输出, 改善 T2DM 患者肌肉对胰岛素敏感性, 增加外周组织对葡萄糖摄取情况, 但是由于人的体质不同, 个别患者效果并不特别明显^[13-14]。近年来, 中医药在治疗 DN 方面取得长足进展。传统中医学认为, 糖尿病属中医消渴病范畴, 基本病机主要为内外因共同作用导致肝肾阴虚, 伴有有形之邪瘀、毒、湿、浊等兼夹其中, 病程迁延不愈, 致使阴阳两虚, 可发生“水肿”“尿浊”“腰痛”“关格”等, 与现代医学的糖尿病肾病症状类似^[15]。本研究用药配伍以黄芪、生地黄等补益气阴的药物为主要组成, 配合清虚热泽泻、大黄制品, 清补共济, 攻补兼施, 补肝肾之阴, 清下焦虚热。

本研究结果显示, T2DM 患肾病患者在常规降糖方案上配合口服自拟中药汤剂 3 周后患者的血糖控制情况优于使用二甲双胍的患者, 分析是因为中药汤剂中黄连、人参等清热益气中药成分配伍使用有类似于胰岛素增敏剂的药效, 能通过降低胰岛素抵抗大鼠体内肿瘤坏死因子、炎症反应递质等提高胰岛 B 细胞内胰岛素含量, 改善胰岛素抵抗问题达到辅助降糖作用, 与 Das 等^[16]研究结果相似。本研究结果还显示, 联合治疗的患者的 UAER 与 Scr 明显低于使用二甲双胍的患者, 提示, 联合治疗能有效降低患者的肾功能相关指标。此外, 本研究结果还显示, 联合治疗的患者的 MDA 明显低于使用二甲双胍的患者, SOD 明显高于使用二甲双胍的患者。分

析是因为一旦发生早期 T2DM 肾病,患者的氧化应激相关指标则会发生改变,而黄芪中的有效成分能够纠正体内氧化应激失衡状态,其所含微量元素硒可提高体内 SOD 活性,并使脂质过氧化物 MDA 合成显著减少,从而使患者的应激相关指标恢复正常。与苏宁等^[17] 研究结果相似。

综上所述,在西医降糖方案基础上加服自拟中药汤剂能够降低 T2DM 患血糖水平,减少尿蛋白的排泄,减轻肾脏病理损害,延缓糖尿病肾病发展。其干预途径可能与改善体内氧化应激失衡状态有关。

参考文献

- [1] Maqbool M, Cooper ME, Jandeleit-Dahm KAM. Cardiovascular Disease and Diabetic Kidney Disease[J]. Semin Nephrol, 2018, 38(3): 217-232.
- [2] 顾晶. 缬沙坦联合黄葵胶囊治疗高血压合并糖尿病肾病的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(23): 6747-6749.
- [3] 崔秀玲, 奚悦, 马跃, 等. 硝苯地平控释片联合缬沙坦治疗老年 2 型糖尿病肾病合并高血压的临床观察[J]. 中国全科医学, 2012, 15(21): 2439-2441.
- [4] 胡勤锦, 闫振成. 尿毒清联合 ARB/ACEI 治疗糖尿病肾病大量蛋白尿的疗效观察[J]. 重庆医学, 2014, 43(26): 3436-3438.
- [5] 龙敏, 程伟, 王波, 等. 阿魏酸哌嗪联合谷胱甘肽治疗糖尿病肾病的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(35): 4988-4989, 4990.
- [6] 万士林, 陈林, 庄俊华, 等. 糖尿病的诊断标准与实验室检测[J]. 国外医学: 临床生物化学与检验学分册, 2001, 22(2): 104-105.
- [7] 陈星华, 杨简, 丁国华, 等. 糖尿病肾病病程进展的临床和分子标

志物[J]. 医学综述, 2017, 23(8): 1604-1607, 1612.

- [8] 向海燕, 刘晔, 陈莎莎, 等. 慢性肾脏病患者肾小球滤过率下降速率与疾病进展的关系[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2015, 24(6): 518-523.
- [9] 远航, 刘念, 贾冶, 等. 不同剂量的缬沙坦延缓糖尿病肾病进展的疗效观察[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(1): 11-13.
- [10] 阳石坤, 肖力. 治疗糖尿病肾病新型药物的临床与实验研究[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2012, 21(5): 475-479.
- [11] Leti F, Morrison E, DiStefano JK. Long noncoding RNAs in the pathogenesis of diabetic kidney disease: implications for novel therapeutic strategies[J]. Per Med, 2017, 14(3): 271-278.
- [12] 葛永纯, 谢红浪, 徐峰, 等. 糖尿病肾病微量白蛋白尿患者肾脏组织损伤及病情变化的研究[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2015, 24(3): 207-212, 269.
- [13] 金莹, 童林萍, 沈培红, 等. 糖尿病肾病进展机制及血糖波动、氧化应激状况的研究[J]. 中国基层医药, 2017, 24(13): 1954-1958.
- [14] 赵进喜, 王世东, 申子龙. 中医药用于 2 型糖尿病的中国证据[J]. 药品评价, 2015, 12(11): 25-29.
- [15] 张景祖. 糖尿病肾病中医辨证论治的研究与进展[J]. 光明中医, 2015, 30(11): 2504-2505.
- [16] Das S, Purkayastha S, Roy H, et al. Polymorphisms in DNA repair genes increase the risk for type 2 diabetes mellitus and hypertension[J]. Biomol Concepts, 2018, 9(1): 80-93.
- [17] 苏宁, 罗荣敬, 苏杭, 等. 黄芩苷对糖尿病肾病大鼠肾功能及其抗氧化应激作用的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2007, 18(5): 341-344.

(2018-01-07 收稿 责任编辑: 杨觉雄)

(上接第 2810 页)

- [5] Mao N, Cheng Y, Shi XL, et al. Ginsenoside Rg1 protects mouse podocytes from aldosterone-induced injury in vitro[J]. Acta Pharmacol Sin, 2014, 35(4): 513-22.
- [6] 左川, 邱红渝, 谢席胜, 等. 黄芪对 UUO 模型大鼠肾脏肝细胞生长因子表达的影响[J]. 四川大学学报: 医学版, 2009, 40(1): 100-105.
- [7] 文集, 谢席胜, 张明华, 等. 基于创新中医理论辨证施治慢性肾脏疾病的临床研究[J]. 四川大学学报: 医学版, 2014, 45(1): 34-38.
- [8] Hu QD, Wu WH, Zeng Y, et al. Blood metabolism study on protection of residual renal function of hemodialysis patients by traditional Chinese medicine Kidney Flaccidity Compound[J]. Cell Mol Biol(Noisy-le-grand), 2018, 64(5): 107-112.
- [9] 国家食品药品监督管理局. 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: 156-162.
- [10] 中华中医药学会肾病分会. 慢性肾衰竭的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)[J]. 上海中医药杂志, 2006, 40(8): 8-9.
- [11] 胡琼丹, 文集, 樊均明. 基于“肾痿”理论补气活血法治疗慢性肾

脏病的探讨[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, (10): 917-919.

- [12] 黄新春, 喻琴, 胡琼丹, 马欣, 樊均明, 王丽. 中药“肾痿方”对 CKD 血液透析患者生命质量的影响[J]. 西南医科大学学报, 2017, 40(2): 174-177.
- [13] 艾娜, 谢席胜, 王宝福, 等. 黄芪三七复方对 CKD3 期患者肾功能及其生命质量的影响[J]. 西部医学, 2014, 26(11): 1445-1447, 1450.
- [14] 黄仰模. 金匱要略讲义[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 36.
- [15] 葛阳涛, 胡海霞, 王雪京. 肺间质纤维化与肺痿[J]. 世界中医药, 2014, 9(8): 994-997.
- [16] 林佳如, 樊均明. 基于“肾痿”理论的中医病因探讨[J]. 西部医学, 2013, 25(2): 306-307, 311.
- [17] 樊均明, 谢席胜, 李飞燕. 基于循证建立从“肾痿”的慢性肾衰竭论治[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(3): 189-192.
- [18] 樊均明, 孟立锋. 基于病证结合从肾痿论治慢性肾衰竭[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(7): 565-568.

(2018-07-11 收稿 责任编辑: 王明)