

糖肾 1 号方治疗早期糖尿病肾病 44 例

郭存霞, 陈小永², 解红霞¹, 陈辉¹, 张建伟^{2*}

(1. 河南省中医院, 郑州 450002; 2. 河南中医学院, 郑州 450008)

[摘要] **目的:**观察糖肾 1 号方治疗早期糖尿病肾病的临床疗效及对人组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)和纤溶酶原激活剂抑制因子(PAI-1)的影响。**方法:**88 例患者采用随机按数字法分为观察组和对照组各 44 例。在控制血压和血糖的基础上, 对照组服用卡托普利片, 12.5 mg/次, 3 次/d; 观察组在对照组治疗的基础上加用糖肾 1 号方, 1 剂/d。两组疗程均为 12 周。检测治疗前后 24 h 尿蛋白(UAER), 尿微量白蛋白与肌酐的比值(ACR)、空腹血糖(FPG)、和糖化血红蛋白(HbA1c); 检测治疗前后胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平; 检测治疗前后血清 t-PA 和 PAI-1 水平, 检测治疗前后血浆 D-二聚体(D-D)、血小板聚集率和血浆纤维蛋白原(FIB)。**结果:**观察组总有效率 90.91%, 对照组为 68.18%, 观察组优于对照组($P < 0.05$); 治疗后观察组 UAER 和 ACR 水平低于对照组($P < 0.01$); 治疗后观察组 TC、TG、LDL-C 水平低于对照组($P < 0.01$), HDL-C 水平高于对照组($P < 0.01$); 观察组 t-PA 升高, 并高于对照组($P < 0.01$), 观察组 PAI-1 水平下降, 并低于对照组($P < 0.01$); 治疗后观察组 FIB、D-D 和血小板聚集率均比治疗前下降, 并低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**糖肾 1 号方能调节 t-PA/PAI-1 活性, 降低 D-D、FIB 和血小板聚集率, 改善脂代谢, 降低血液黏度, 减少 UAER, 对早期 DN 肾功能有一定保护作用。

[关键词] 早期糖尿病肾病; 糖肾 1 号方; 血清组织型纤溶酶原激活剂; 纤溶酶原激活剂抑制因子

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)14-0211-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014140211

Tangshen 1 Number Decoction in Treating Early Diabetic Nephropathy with 44 Cases

GUO Cun-xia¹, CHEN Xiao-yong², XIE Hong-xia¹, CHEN Hui¹, ZHANG Jian-wei^{2*}

(1. Henan Traditional Chinese Medicine Hospital, Zhengzhou 450002, China;

2. Henan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China)

[Abstract] **Objective:** Observe clinical effect of Tangshen 1 number decoction and influence to People tissue type plasminogen activat (t-PA) and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in treating early diabetic nephropathy. **Method:** Eighty-eight patients were randomly divided into control group (44 cases) and observation group (44 cases) by random number table. On the basis treatment of controlling blood pressure and blood glucose, patients in control group received captopril, 12.5 mg/time, 3 times/day. Based on the treatment of control group, patients in observation group received Tangshen 1 number decoction, 1 dose/day. Course of treatment in two groups were both 12 weeks. Before and after treatment, 24 hours urinary albumin excretion rate (UAER), the ratio of microalbuminuria and creatinine, fasting plasma glucose (FPG) and hemoglobin Alc were detected. Levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were detected. Levels of serous t-PA and PAI-1 were also detected. And D-dimer (D-D) in plasma, platelet aggregation and plasma fibrinogen (FIB) were detected.

[收稿日期] 20140320(134)

[基金项目] 河南省教育厅科学技术研究重点项目(13A360591)

[第一作者] 郭存霞, 主管护师, 从事肾病、血液净化的临床护理工作, Tel:13837144556, E-mail:1477155629@qq.com

[通讯作者] * 张建伟, 医学博士, 副教授, 从事肾病的中西医结合临床治疗及研究工作, Tel:13838006352, E-mail: jianwei1026@126.com

Result: The total effective rate of curative effect in observation group was 90.91% superior to 68.18% in control group ($P < 0.05$). After treatment, levels of UAER and ACR in observation group were lower than those in control group ($P < 0.01$). And levels of TC, TG and LDL-C in observation group were lower than those in control group ($P < 0.01$), but level of HDL-C in observation group was higher than in control group ($P < 0.01$). Level of t-PA in observation group increased, and which was higher than in control group ($P < 0.01$). Level of PAI-1 in observation group decreased, and which was lower than in control group ($P < 0.01$). Level of FIB, D-D and platelet aggregation in observation group decreased, and which were lower than those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Tangshen 1 number decoction can regulate the activity of t-PA or PAI-1 and reduce levels of D-D, FIB and platelet aggregation, it can also ameliorate lipid metabolism, reduce blood viscosity and UAER, there was a protection for renal function of early diabetic nephropathy.

[**Key words**] early diabetic nephropathy; Tangshen 1 number decoction; serous tissue type plasminogen activat; plasminogen activator inhibitor

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病微血管病变之一,是糖尿病最常见、最严重并发症,其发病率约 20% ~ 40%,是导致终末期肾病 (ESRD) 和糖尿病致死的重要原因之一^[1]。ESRD 患者在进行替代治疗的过程中,容易发生心脑血管、感染、营养不良等并发症^[2]。DN 的发病机制尚不十分清楚,可能由于糖代谢障碍、肾脏血流动力学障碍,加上多种细胞因子、生长因子及趋炎症反应物质的产生,从而导致肾脏改变所致^[3]。

现代医学治疗手段包括控制血糖、控制血压、调脂、饮食治疗等,但其作用均有限,迄今尚无疗效确切的西药能阻止其肾功能损害的自然进程。近年来的研究显示中医药干预早期 DN,在改善患者临床症状,保护肾功能,逆转早期肾损害等方面有独特优势,深受国内外医学界的广泛关注^[4-5]。笔者认为早期 DN 的病机核心是久病脉络瘀滞,浊毒内阻,本研究观察了糖肾 1 号方治疗早期 DN 的疗效及对人组织型纤溶酶原激活剂 (t-PA) 和纤溶酶原激活剂抑制因子 (PAI-1) 的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 88 例均来自于 2011 年 4 月 - 2013 年 11 月在河南中医学院第一附属医院肾病科门诊/住院 DN 患者,采用随机按诊治顺序分为观察组和对照组各 44 例。对照组中男 26 例,女 18 例;年龄 46 ~ 73 岁,平均 (51.4 ± 11.5) 岁;糖尿病病程 8 ~ 16 年,平均 (11.3 ± 2.5) 年。观察组中男 24 例,女 20 例;年龄 46 ~ 73 岁,平均 (52.7 ± 12.3) 岁;糖尿病病程 7 ~ 18 年,平均 (11.9 ± 2.7) 年。两组患者年龄、性别、糖尿病病程等一般资料比较无显著性差异,具有可比性。

1.2 诊断标准 ①糖尿病诊断标准参照世界卫生

组织 (WHO) 1999 年 2 型糖尿病的诊断标准^[6];②早期糖尿病肾病诊断标准参照 1998 年 Mogensen 分期标准^[7]:有确切的糖尿病病史,病程常在 6 ~ 10 年以上;连续 2 次以上尿微量白蛋白排泄率 (UAER) 在 20 ~ 200 $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$ (30 ~ 300 $\text{mg} \cdot 24 \text{ h}^{-1}$)。

1.3 纳入标准 符合上述早期糖尿病肾病的诊断标准;年龄 30 ~ 75 岁;取得患者知情同意。

1.4 排除标准 ①非糖尿病肾病性肾损害如高血压性肾损害、急性慢性肾小球肾炎、尿路感染及其他原发和继发性肾脏疾病;② I 型糖尿病所致早期肾损害;③糖尿病伴严重急性并发症,如酮症酸中毒,高渗性高血糖状态;④合并严重心、肝、脑疾病及恶性肿瘤等疾病患者。

1.5 治疗方法 除常规的运动、饮食控制外,重点控制血糖和血压。根据病情口服降糖药或皮下注射胰岛素控制血糖,血糖控制:空腹血糖控制在 $< 7.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,餐后 2 h 血糖控制在 $< 10.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$;血压目标: $< 140/90 \text{ mmHg}$,血压未达标者可联用钙通道阻滞剂类降压药。对照组采用卡托普利片 (中美上海施贵宝制药有限公司,批号 120415),12.5 mg/次,3 次/d。观察组在对照组治疗的基础上加用糖肾 1 号方,基本药物组成:桃仁 15 g,水蛭 3 g,大黄 10 g,丹参 15 g,泽泻 15 g,车前子 15 g (包煎),白花蛇舌草 30 g,益母草 15 g,淫羊藿 10 g,地黄 15 g,芡实 10 g,金樱子 10 g,白术 15 g,山药 15 g,鬼箭羽 10 g。气虚者加黄芪 30 g,党参 15 g;阴虚者加百合、黄精、玉竹各 15 g。1 剂/d,常规水煎服。两组疗程均为 12 周。

1.6 观察指标 ①治疗前后 24 h 尿微量白蛋白排泄率 (UAER)、尿微量白蛋白与肌酐的比值 (ACR) 检测;②治疗前后空腹血糖 (FPG) 和糖化血红蛋白

(HbA1c)检测;③治疗前后胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)检测。④治疗前后血清 t-PA 和 PAI-1 检测,采用酶免疫双抗体夹心法,深圳晶美生物科技有限公司试剂盒,批号 20130541;⑤治疗前后血浆 D-二聚体(D-D)、血小板聚焦率和血浆纤维蛋白原检测(FIB)。

1.7 疗效标准 参照“糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准”制定^[8]。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,24 h 尿蛋白定量下降 1/2 以上;肾功能正常。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,24 h 尿蛋白定量较治疗前下降不到 1/2;肾功能指标正常。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 统计学处理 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据分析采用 SPSS 16.0 统计分析软件,等级资料采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组总有效率 90.91%,对照组为 68.18%,观察组优于对照组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组临床疗效比较($n = 44$)

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	6	24	14	68.18
观察	9	31	4	90.91 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组治疗前后 24 h UAER,ACR 比较 治疗后两组 UAER 和 ACR 均比治疗前下降,观察组 UAER 和 ACR 水平低于对照组($P < 0.01$),见表 2。

2.3 两组治疗前后 FPG 和 HbA1c 比较 两组治疗后 FPG 比治疗前略有降低,但差异无统计学意义;两组治疗后 HbA1c 比治疗前均有下降($P < 0.01$),观察组治疗后 HbA1c 水平低于对照组($P < 0.01$),见表 2。

2.4 两组治疗前后血脂水平比较 治疗后两组 TC,TG,LDL-C 水平均有降低($P < 0.01$),观察组治疗后低于对照组($P < 0.01$),两组 HDL-C 水平升高,观察组高于对照组($P < 0.01$),见表 3。

2.5 两组治疗前后 t-PA,PAI-1 水平比较 治疗后两组 t-PA 均治疗前上升($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),观察组 t-PA 高于对照组($P < 0.01$);对照组 PAI-1 变化不明显,观察组 PAI-1 水平下降,并低于对照组($P < 0.01$),见表 4。

表 2 两组 UAER,ACR,FPG 和 HbA1c 比较($\bar{x} \pm s, n = 44$)

组别	时间	UAER/mg·24 h ⁻¹	ACR	FPG/mmol·L ⁻¹	HbA1c/%
对照	治疗前	190.7 ± 34.2	146.6 ± 37.8	6.75 ± 1.35	8.21 ± 1.27
	治疗后	141.3 ± 28.6 ¹⁾	101.2 ± 33.4 ¹⁾	6.41 ± 0.85	7.45 ± 1.07 ¹⁾
观察	治疗前	188.4 ± 32.7	150.4 ± 40.5	6.83 ± 1.41	8.29 ± 1.18
	治疗后	112.1 ± 26.9 ^{1,2)}	80.9 ± 31.5 ^{1,2)}	6.34 ± 0.79	6.63 ± 0.84 ^{1,2)}

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 3 同)。

表 3 两组治疗前后血脂水平比较($\bar{x} \pm s, n = 44$)

组别	时间	TC	TG	HDL-C	LDL-C
对照	治疗前	6.19 ± 1.05	2.65 ± 1.01	1.09 ± 0.38	4.20 ± 1.03
	治疗后	5.52 ± 0.74 ¹⁾	2.04 ± 0.70 ¹⁾	1.37 ± 0.25 ¹⁾	3.69 ± 0.86 ¹⁾
观察	治疗前	6.15 ± 1.04	2.71 ± 0.95	1.05 ± 0.35	4.25 ± 1.09
	治疗后	4.92 ± 0.70 ^{1,2)}	1.62 ± 0.64 ^{1,2)}	1.55 ± 0.26 ^{1,2)}	2.95 ± 0.93 ^{1,2)}

2.6 两组治疗前后 FIB,D-D 和血小板聚集率水平的比较 治疗后对照组 FIB 和 D-D 变化不明显,血小板聚集率下降($P < 0.01$);治疗后观察组 FIB,D-D 和血小板聚集率均治疗前下降,并低于对照组($P < 0.01$),见表 4。

3 讨论

DN 系糖尿病治不得法,迁延不愈,伤阴耗气,痰瘀交结,积聚于肾之脉络,形成瘀阻肾络之病理。《素问·痹论》曰:“病久入深,营卫之行涩,经络时疏,故不通。”阴虚内热,煎熬津液,血液黏滞,运行

表 4 两组治疗前后 t-PA,PAI-1,FIB,D-D 和血小板聚集率水平比较($\bar{x} \pm s, n = 44$)

组别	时间	t-PA/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	PAI-1/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	FIB/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	D-D/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	血小板聚集率/%
对照	治疗前	32.6 $\pm$ 3.67	46.1 $\pm$ 4.15	3.17 $\pm$ 0.41	0.12 $\pm$ 0.05	56.2 $\pm$ 6.83
	治疗后	35.3 $\pm$ 3.83 ¹⁾	45.7 $\pm$ 3.94	2.96 $\pm$ 0.57	0.11 $\pm$ 0.07	50.5 $\pm$ 5.47 ²⁾
观察	治疗前	32.2 $\pm$ 3.58	46.6 $\pm$ 4.29	3.14 $\pm$ 0.45	0.13 $\pm$ 0.05	57.7 $\pm$ 6.77
	治疗后	38.9 $\pm$ 3.79 ^{2,3)}	41.6 $\pm$ 4.01 ^{2,3)}	2.53 $\pm$ 0.42 ^{2,3)}	0.06 $\pm$ 0.06 ^{2,3)}	44.6 $\pm$ 5.23 ^{2,3)}

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较³⁾ $P < 0.01$ 。

不畅而致瘀;久病入络,络脉不畅也可形成瘀血,瘀血阻于肾而为水肿^[9];若病情进一步发展则走向浊毒内阻,脾肾、阴阳虚衰的终末期。《素问·病机气宜保命集》载:“肾消者,病在下焦,初发为膏淋,下如膏油之状,至病成而面色黎黑,形瘦而耳枯,小便浊而有脂”。吴以龄院士^[10]认为从肾脏的结构和生理作用上看,肾脏符合络病学说中肾中络脉的概念及作用,消渴日久,痰浊瘀血阻滞络脉所致。可见此期肾络瘀滞,浊毒内阻是主要的病机特点。糖肾 1 号方中桃仁、丹参、水蛭活血化瘀,通络;大黄活血祛瘀、解毒消肿;泽泻、车前子利湿化浊;益母草活血祛瘀、消水;白花蛇舌草、鬼箭羽解毒化浊;淫羊藿补肾助阳,以化肾浊;白术、山药健脾化湿;芡实、金樱子收敛固肾中精微。全方攻补并用,标本兼顾,共奏活血通络、解毒化浊、益肾健脾之功。

本研究在西医常规的基本上采用糖肾 1 号方治疗后 UAER 和 ACR 进一步降低,表明了糖肾 1 号方改善了尿微量白蛋白排泄率,能改善早期 DN 肾功能损害。治疗后观察组 HbA1c 水平低于对照组,提示了糖肾 1 号方对糖代谢还有一定的干预作用。

糖尿病在微血管慢性炎症损伤过程中,因炎症因子,脂代谢紊乱等因素导致 PAI-1 生成增加,纤溶系统功能障碍,并出现 t-PA 活性降低和 PAI-1 升高,从而有利于血栓的形成^[11]。在糖尿病肾病早期阶段,尿微量清蛋白的排泄率与 t-PA 和 PAI-1 的活性改变相关,调控 t-PA 和 PAI-1 的活性,有助于减少蛋白尿和延缓糖尿病肾病的进展^[12]。血脂增高不仅增加血液黏度,还与血栓形成有关,PAI-1 与 TC 升高和 HDL-C 降低有关,LDL-C 能降低血管内皮细胞 t-PA 的合成^[13]。本研究显示糖肾 1 号方能降低早期 DN 患者 TC, TG, LDL-C 水平,升高 HDL 水平,能升高 t-PA、降低 PAI-1, FIB, D-D 和血小板聚集率,均提示了糖肾 1 号方能调节早期 DN 患者血液的高黏状态,改善肾血液循环,增加肾脏微循环的血流量,从而使尿清蛋白减少,提高肾脏对血清肌酐的清除,促使肾功能的恢复。

[参考文献]

[1] 中华中医药学会. 糖尿病中医防治指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007:14.

[2] 廖欣,王海燕,王祚邦,等. 六味地黄加味方治疗早期糖尿病肾病临床研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2011,18(9):13.

[3] 丁志珍,陈卫东. 糖尿病肾病发病机制研究进展[J]. 中华全科医学, 2011,9(2):284.

[4] 高宏杰,李凤铃,赵英凯,等. 中医药治疗糖尿病肾病研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2010,12(7):200.

[5] 陈婧,万毅刚,卞茸文,等. 中医延缓糖尿病肾病肾小球硬化的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2010,35(4):525.

[6] World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1:diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation[J]. Geneva Organ, 1999,15(7):539.

[7] 黎磊石,刘志红. 中国肾脏病学[M]. 北京:人民军医出版社, 2008:640.

[8] 中华中医药学会肾病分会. 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.

[9] 许成群,徐明松,王元. 健脾补肾,化瘀通络法治疗糖尿病肾病机制探讨[J]. 中医杂志, 2011,52(11):919.

[10] 吴以岭,魏聪,贾振华,等. 从络病学说论治糖尿病肾病及相关研究[J]. 上海中医药大学学报, 2007,9(5):5.

[11] 卢远航,常明向. 糖尿病肾病组织型纤溶酶原激活物及其抑制剂活性的变化[J]. 临床肾脏病杂志, 2003,3(1):5.

[12] 卢远航,周颖,易晔. 苦参碱对早期糖尿病肾病病人纤溶活性和血黏度的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2009,28(3):209.

[13] 戴军有,赵颖超,毕力夫,等. 基于生物学指标的糖尿病肾病血瘀证研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013,14(8):692.

[责任编辑 何希荣]