

## 降糖保肾宁对糖尿病肾病早期干预的临床研究

尹志燕<sup>1</sup>, 张宗礼<sup>2</sup>

1. 天津市中医药研究院附属医院 内科, 天津 300120

2. 天津市中医药研究院附属医院 肾病科, 天津 300120

**摘要:** **目的** 观察降糖保肾宁对早期糖尿病肾病的临床疗效及早期干预的应用价值, 为该病的治疗方法提供理论依据。 **方法** 将符合纳入标准的 68 例受试者随机分为治疗组 (34 例) 和对照组 (34 例)。两组患者均给予基础治疗, 对照组口服氯沙坦钾片, 50 mg/次, 1 次/d。治疗组口服降糖保肾宁, 200 mL/次, 早晚各 1 次。两组均治疗 4 周, 随访 6 个月。治疗前后分别观察两组患者的糖化血红蛋白、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、尿白蛋白排泄率、血压、血脂全项、肾功能、临床症状积分、安全性等指标的变化, 判断临床疗效。随访 6 个月, 探讨早期干预对早期糖尿病肾病的临床应用价值。 **结果** 降糖保肾宁不仅能改善患者的症状体征, 而且对患者的糖脂代谢和肾小球滤过率、肾血流、尿白蛋白水平都有很好的调节作用, 与对照组比较差异有统计学意义。通过 6 个月的随访发现治疗组患者的病情都得到较好控制。 **结论** 降糖保肾宁对糖尿病肾病具有较好的临床疗效, 且长期疗效较好。降糖保肾宁早期干预对于早期糖尿病肾病的治疗具有临床开发价值。

**关键词:** 降糖保肾宁; 氯沙坦钾片; 糖尿病肾病; 早期干预

**中图分类号:** R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2014)03 - 0273 - 05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.03.013

## Clinical research on Jiangtang Baoshenning for early intervention of diabetic nephropathy

YIN Zhi-yan<sup>1</sup>, ZHANG Zong-li<sup>2</sup>

1. Department of Internal Medicine, Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Tianjin 300120, China

2. Department of Nephrology, Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Tianjin 300120, China

**Abstract: Objective** To observe the effect of Jiangtang Baoshenning in early diabetic nephropathy and the application value of early intervention, and to provide the theoretical foundation for the treatment in early diabetic nephropathy. **Methods** Patients who accorded the inclusive criteria (68 cases) were randomly divided into treatment (34 cases) and control (34 cases) groups. Two groups of patients were given the basic treatment. The patients in the control group were *po* administered with Losartan Potassium Tablets, 50 mg, once daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Jiangtang Baoshenning, 200 mL/time, twice daily in the morning and night. Two groups were treated for 4 weeks, and followed up for 6 months. The changes of glycosylated hemoglobin, fasting blood sugar, 2 h postprandial blood glucose, urine albumin excretion rate, blood pressure, blood lipid, renal function, clinical symptoms integral, and security were observed to estimate the curative effect. The patients were followed up for 6 months to explore the clinical value of early intervention on early diabetic nephropathy. **Results** Jiangtang Baoshenning could not only improve the symptoms and signs of patients, but also had good adjustment function on the glucolipid metabolism, glomerular filtration rate, renal blood flow, and urine albumin levels of patients, with significant difference compared with the control group. Through 6 months of follow-up, states of illness in treatment group was better than that in the control group. **Conclusion** Jiangtang Baoshenning has an accurate curative effect on diabetic nephropathy, with better long-term curative effect. Early intervention of Jiangtangbaoshenning has development value for the treatment of early diabetic nephropathy.

**Key words:** Jiangtang Baoshenning; Losartan Potassium Tablets; diabetic nephropathy; early intervention

糖尿病肾病是糖尿病常见的微血管病变之一。世界范围内迅速增加, 随之而来的糖尿病肾病的发病率也在迅速增长。糖尿病肾病已成为严重威胁人

收稿日期: 2014-02-07

作者简介: 尹志燕, 主要从事肾病学临床及实验研究。Tel: (022) 27285259 E-mail: 22726388@qq.com

类健康的一种主要慢性疾病,也成为 21 世纪肾脏病医生面临的一个重要课题。目前,对糖尿病肾病的治疗仍然没有特效的疗法,西医公认的最有效的治疗措施是强化控制血糖、血压,控制尿蛋白、调节血脂等,但患者的依从性较差,难以坚持长时间的规律服药。临床上糖尿病肾病一旦出现肾衰,肾功能将不可遏制地恶化下去。因此早期诊断及控制糖尿病肾病的进展、延缓肾功能恶化,从而减少患者痛苦,减轻患者家庭和社会的经济负担是目前临床医生共同认可和推行的方案。

笔者跟随导师张宗礼教授,经过长期的临床实践和大量的文献调研,对糖尿病及其并发症的治疗形成了独到的诊疗特色和卓有成效的宝贵经验,提出气阴两虚、肾虚血瘀是早期糖尿病肾病的重要病机,并以此组方应用于早期糖尿病肾病患者,结合现代医学诊查技术,重视早期诊治及药物远期效应的客观评价从而减轻患者胰岛素拮抗,改善肾脏病理,减轻肾小球系膜基质增生、硬化、基底膜增厚,多靶点整体调节<sup>[1]</sup>。本研究旨在总结经验,希望能对早期糖尿病肾病的治疗提供新的思路。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

本组观察病人共 68 例,其中男性 36 例,女性 32 例;患者年龄 40~74 岁,平均年龄(56.19±7.55)岁;糖尿病病史 10~12 年,平均(11.31±4.67)年。所有病例均来自天津市中医药研究院附属医院 2012 年 5 月—2013 年 5 月肾病科患者。

### 1.2 纳入标准

**1.2.1 中医辨证标准** 按照《中药新药临床研究指导原则》(2002 版)<sup>[2]</sup>中的“中药新药治疗糖尿病的临床研究指导原则”和“中药新药治疗慢性肾炎的临床研究指导原则”以及中华中医药学会糖尿病(消渴病)分会制定的辨证标准<sup>[3]</sup>,证属气阴两虚、肾虚血瘀者,面色无华、咽干口燥、倦怠乏力、多食易饥、气短懒言、面色黧黑等症状均按轻、中、重 3 级量化评分。

**1.2.2 西医诊断标准** 参照 1999 年 WHO 修订的糖尿病诊断标准<sup>[4]</sup>:具有典型症状,空腹血糖 $\geq 7.0$  mmol/L 或餐后血糖 $\geq 11.1$  mmol/L;没有典型症状,仅空腹血糖 $\geq 7.0$  mmol/L 或餐后血糖 $\geq 11.1$  mmol/L 应再重复一次,仍达以上值者,可以确诊为糖尿病;没有典型症状,仅空腹血糖 $\geq 7.0$  mmol/L 或餐后血糖 $\geq 11.1$  mmol/L,糖耐量实验 2 h 血糖 $\geq$

11.1 mmol/L 者可以确诊为糖尿病,并按 MogenSen 分期标准<sup>[5]</sup>,属 III 期即早期糖尿病肾病患者。

所有纳入患者均符合上述辨证及诊断标准,有明确的糖尿病史;6 个月内连续 2 次尿检尿蛋白排泄率(UAER)在 20~200  $\mu\text{g}/\text{min}$ (30~300 mg/24 h),并除外其他可能引起尿蛋白增加的原因(如泌尿系感染、运动、原发性高血压、心衰、酮症酸中毒等);年龄 40~74 岁,并签署知情同意书者均可入选。

### 1.3 排除标准

(1)不符合上述诊断标准;(2)血肌酐 $> 133$   $\mu\text{mol}/\text{L}$ ;难治性水肿;尿蛋白 $> 5$  g/24 h,血清白蛋白 $< 25$  g/L;(3)肝、肾、免疫和造血系统严重原发性疾病、精神病患者、妊娠或哺乳期妇女及对本药过敏者;严重营养不良、重度佝偻病、或伴有其他心脑血管疾病(如心肌梗死、脑梗死、脑出血);(4)近 1 个月有糖尿病酮症酸中毒等急性代谢紊乱以及合并泌尿系感染者;(5)未按规定用药影响疗效者。

### 1.4 终止与撤出试验标准

未按照治疗方案治疗,观察期自行加用其他治疗方法者;不能坚持治疗,治疗不足 25 次者;出现严重不良事件或不良反应者;试验中出现其他并发症或病情恶化者。

### 1.5 药物

氯沙坦钾片由杭州默沙东制药有限公司生产,规格 50 mg/片,批号 12205;降糖保肾宁的药物组成:生黄芪 60 g、丹参 15 g、川芎 15 g、大黄炭 15 g、五味子 15 g、车前子 15 g、车前草 15 g,统一由天津市中医药研究院附属医院煎药房完成,1 mL 药液相当于 0.375 g 生药。

### 1.6 分组和治疗方法

将符合诊断标准、纳入标准的 68 例患者,按就诊时间顺序由 1 到 68 编号,从随机数字表的任一行任一列开始,依次读取数字作为一个随机数字录于编号下。将随机数末尾数字为偶数的归入治疗组,随机数末尾数字为奇数的归入对照组,即每组各 34 例。试验结束后,脱失病例 4 例,治疗组脱失 1 例,原因为不愿坚持治疗;对照组脱失 3 例,原因为中途自行服用厄贝沙坦氢氯噻嗪片,即对照组 31 例,治疗组 33 例。治疗组平均年龄为(56.33±7.94)岁,对照组平均年龄为(56.06±7.16)岁。治疗前两组患者的尿蛋白排泄率、血肌酐、血糖、血压以及年龄、性别、病程、并发症等比较,经统计学处理,

差异均无统计学意义具有可比性。

患者入选前均经过4周的调整阶段,以控制蛋白摄入、降血压、降血糖,符合入选条件的病例进入本试验。两组患者均给予基础治疗,对照组口服氯沙坦钾片,50 mg/次,1次/d。治疗组口服降糖保肾宁,温服,200 mL/次,早晚各1次。两组均治疗4周,随访6个月。

### 1.7 观测指标

(1) 患者临床症状、体征变化:将每一症状分轻、中、重三级,分别记1、2、3分,总分数为症状积分,以症状积分减少的百分比评价疗效,2周观察1次;(2) 血糖:采用葡萄糖氧化酶法,检查空腹血糖及餐后2 h血糖,每周检测1次;(3) 糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>):治疗前后各检测1次;(4) 尿蛋白排泄率:采用速率散射比浊法,治疗前后各检测1次;(5) 血脂:采用免疫比浊法,治疗前后各测1次;(6) 肾功能:采用碱性苦味酸法,治疗前后各1次。(7) 随访6个月中,肾功能、尿微量白蛋白、血脂每隔2个月检测1次,糖化血红蛋白3个月检测1次。

### 1.8 疗效判定标准

参照《中药新药治疗糖尿病的临床研究指导原则》和《中药新药治疗慢性肾炎的临床研究指导原则》有关内容制定<sup>[2]</sup>。根据患者的临床症状、尿蛋白排泄率、血糖水平分为显效、有效、无效。

总有效率=(显效+有效)/总例数

### 1.9 安全性观测

对患者的心电图,肝功能,血、尿、便常规进行检查,并严密观察治疗过程中可能出现的不良反应(如头晕,体位性低血压等)。

### 1.10 统计学处理

采用SPSS 13.0软件进行统计分析。计量资料采用 $t$ 检验,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,符合正态分布的计量资料均用 $\bar{x}\pm s$ 表示。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

在治疗组33例中,经治疗后显效11例,有效17例,无效5例,总有效率为82.4%;在对照组31例中,经治疗后显效6例,有效13例,无效12例,总有效率为52.9%。经统计学分析,两组比较,总有效率差异有统计学意义( $P<0.05$ ),治疗组明显高于对照组,见表1。

表1 治疗后两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups after treatment

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗	33	11	17	5	82.4*
对照	31	6	13	12	52.9

与对照组比较: \* $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs control group

### 2.2 两组症状积分、血糖情况比较

两组患者治疗后症状积分均较治疗前明显降低,说明两组均可改善糖尿病肾病的症状,组间比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),提示降糖保肾宁在改善早期糖尿病肾病患者的临床症状方面优于对照组。治疗后,治疗组的空腹血糖、餐后血糖、HbA<sub>1c</sub>均较治疗前差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,对照组餐后血糖较治疗前差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但空腹血糖、HbA<sub>1c</sub>治疗前后差异无统计学意义;治疗后,两组空腹血糖、餐后血糖、HbA<sub>1c</sub>的差异有统计学意义( $P<0.05$ ),提示降糖保肾宁具有一定的降糖作用,见表2。

### 2.3 两组患者尿白蛋白排泄率和肾功能比较

治疗后两组尿白蛋白排泄率均较治疗前明显降低( $P<0.01$ );治疗后组间比较差异有统计学意义

( $P<0.05$ ),治疗组优于对照组,提示降糖保肾宁可明显降低早期糖尿病肾病患者尿蛋白的排泄率,具有阻止早期糖尿病肾病进展的作用。两组治疗前后血肌酐、尿素氮、尿酸均较治疗前明显降低( $P<0.05$ ),组间比较,治疗组优于对照组( $P<0.05$ ),提示降糖保肾宁具有降低早期糖尿病肾病肾脏高滤过、延缓肾功能损害的作用,见表3。

### 2.4 两组治疗前后血脂疗效比较

治疗组和对照组患者治疗后血脂指标(胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白)均较治疗前明显降低( $P<0.05$ )。治疗后,两组间比较,治疗组在改善胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白方面的作用明显优于对照组( $P<0.05$ ),表明降糖保肾宁在调整脂代谢紊乱方面优于对照组,见表4。

表 2 两组治疗前后症状积分、血糖情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on symptom score and blood glucose in two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数/例	时间	症状积分/分	空腹血糖/(mmol·L <sup>-1</sup> )	餐后血糖/(mmol·L <sup>-1</sup> )	HbA <sub>1c</sub> /%
治疗	33	治疗前	58.10±3.25	7.77±0.85	10.02±0.60	6.50±0.48
		治疗后	18.48±9.18 <sup>*▲</sup>	6.18±0.47 <sup>*▲</sup>	7.85±0.37 <sup>*▲</sup>	5.20±0.36 <sup>*▲</sup>
对照	31	治疗前	56.60±3.98	6.99±0.56	9.87±0.45	6.55±0.46
		治疗后	11.15±3.88 <sup>*</sup>	6.79±0.41	8.23±0.32 <sup>*</sup>	6.20±0.31

与同组治疗前比较: <sup>\*</sup>P<0.05; 与对照组比较: <sup>▲</sup>P<0.05

<sup>\*</sup>P<0.05 vs same group before treatment; <sup>▲</sup>P<0.05 vs control group

表 3 两组患者尿白蛋白排泄率和肾功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on urinary albumin excretion rate and renal function in two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数/例	时间	尿白蛋白排泄率/(mmol·L <sup>-1</sup> )	血肌酐/(μmol·L <sup>-1</sup> )	尿素氮/(mmol·L <sup>-1</sup> )	尿酸/(μmol·L <sup>-1</sup> )
治疗	33	治疗前	198.42±35.40	126.72±22.32	8.63±2.42	438±32
		治疗后	13.59±1.68 <sup>**▲</sup>	98.62±19.26 <sup>*▲</sup>	7.52±1.98 <sup>*▲</sup>	366±22 <sup>*▲</sup>
对照	31	治疗前	201.82±29.87	126.81±21.53	9.11±2.86	442±36
		治疗后	23.07±14.70 <sup>**</sup>	99.61±19.62 <sup>*</sup>	8.52±1.53 <sup>*</sup>	426±28 <sup>*</sup>

与同组治疗前比较: <sup>\*</sup>P<0.05 <sup>\*\*</sup>P<0.01; 与对照组比较: <sup>▲</sup>P<0.05

<sup>\*</sup>P<0.05 <sup>\*\*</sup>P<0.01 vs same group before treatment; <sup>▲</sup>P<0.05 vs control group

表 4 两组治疗前后血脂比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on blood lipids before and after treatment in two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数/例	时间	胆固醇/(mmol·L <sup>-1</sup> )	三酰甘油/(mmol·L <sup>-1</sup> )	高密度脂蛋白/(mmol·L <sup>-1</sup> )	低密度脂蛋白/(mmol·L <sup>-1</sup> )
治疗	33	治疗前	7.36±0.68	2.85±0.38	0.96±0.07	4.11±0.84
		治疗后	6.15±0.56 <sup>*▲</sup>	1.38±0.39 <sup>*▲</sup>	1.32±0.12 <sup>*▲</sup>	2.74±0.78 <sup>*▲</sup>
对照	31	治疗前	7.55±0.53	2.79±0.52	0.92±0.55	4.32±0.78
		治疗后	6.29±0.63 <sup>*</sup>	1.89±0.56 <sup>*</sup>	1.14±0.23 <sup>*</sup>	2.92±0.65 <sup>*</sup>

与同组治疗前比较: <sup>\*</sup>P<0.05; 与对照组比较: <sup>▲</sup>P<0.05

<sup>\*</sup>P<0.05 vs same group before treatment; <sup>▲</sup>P<0.05 vs control group

### 2.5 随访情况

在随后的 6 个月, 给 64 例(脱失病例 4 例)受试者均建立随访卡片, 观察并监测其各项指标。治疗组糖化血红蛋白、尿微量白蛋白(MA)、肾功能指标(血肌酐、尿素氮、尿酸)控制在正常范围内, 而对照组则高于正常值, 两组间比较差异有统计学意义(P<0.05), 见表 5。

随访 6 个月后, 治疗组血脂各项指标(胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白)与对照组比较差异均有统计学意义(P<0.05), 说明降糖保肾宁可以保护糖尿病肾病患者的微血管, 防止其再度恶化。6 个月后, 治疗组血压(收缩压、舒张压)与对照组比较差异有统计学意义(P<0.05), 见表 6。

表 5 随访时两组 HbA<sub>1c</sub>、MA 和肾功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison on HbA<sub>1c</sub>, MA, and renal function in two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数/例	HbA <sub>1c</sub> /%	MA/(mmol·L <sup>-1</sup> )	肾功能		
				血肌酐/(μmol·L <sup>-1</sup> )	尿素氮/(mmol·L <sup>-1</sup> )	尿酸/(μmol·L <sup>-1</sup> )
治疗	33	5.21±0.32 <sup>*</sup>	12±2 <sup>*</sup>	96.84±21.72 <sup>*</sup>	7.61±1.64 <sup>*</sup>	363±23 <sup>*</sup>
对照	31	6.3±0.46	26±8	132.58±32.63	8.10±2.13	486±32

与对照组比较: <sup>\*</sup>P<0.05

<sup>\*</sup>P<0.05 vs control group

表6 随访时两组血脂和血压比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 6 Comparison on blood lipids and blood pressure in two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数/例	血脂/(mmol·L <sup>-1</sup> )				血压/mmHg	
		胆固醇	三酰甘油	高密度脂蛋白	低密度脂蛋白	收缩压	舒张压
治疗	33	6.05±0.36*	1.48±0.37*	1.46±0.18*	2.64±0.68*	132.36±8.21*	85.39±5.99*
对照	31	7.29±0.63	3.89±0.56	1.14±0.23	4.92±0.65	146.82±8.16	90.82±7.75

与对照组比较: \*P&lt;0.05 (1 mmHg = 133 Pa)

\*P&lt;0.05 vs control group (1 mmHg = 133 Pa)

## 2.6 安全性检测结果

治疗组与对照组治疗前后均做了肝、肾功能及血常规、心电图检查,均未出现不良反应。

## 3 讨论

糖尿病肾病是糖尿病常见的微血管并发症之一,是糖尿病患者长期高血糖、高血压、微循环障碍及高凝状态导致的肾小球病变<sup>[5]</sup>。糖尿病肾病早期的主要病理特征是肾小球肥大、肾小球和肾小管基底膜增厚、系膜区细胞外基质的进行性积聚;后期出现纤维化,最终导致患者肾功能衰竭。目前,认为糖尿病肾病发病机制与糖代谢紊乱以及由此所致的血流动力学的改变、多元醇通路激活、蛋白激酶C激活、氧化应激、血管活性物质及细胞因子、遗传因素等有关。

糖尿病中医学称之为“肾消”,病之初期以阴伤为主,迁延日久,阴伤及气,临床多表现为气阴两虚之证,且以肾脏气阴两虚最为突出。糖尿病肾病的血瘀并不同于一般的血脉瘀滞,乃久治不愈,久病入络的病变。“血不利则为水”,瘀血阻滞势必影响水湿不化,导致湿瘀并存,故应活瘀、利水、除湿。气为血之帅,气行则血行,气虚则血瘀,气的运行与血行密切相关,因此补气对糖尿病肾病的治疗至关重要。阴津为血液的组成成分,有助于血液的流畅,水津充沛,血始能行,津亏不足以载血,血行涩滞则易形成血瘀。糖尿病肾病日久致脏腑阴阳气血进一步虚衰,气血运行不畅,水液输布失常,浊毒内生,为防止病情进一步发展,应适当配伍清热、通络、降浊之中药。

针对糖尿病肾病早期气阴两虚、肾虚血瘀的特

点,导师张宗礼教授积多年临床经验研制出降糖保肾宁。本研究组方由生黄芪、川芎、丹参、五味子、车前子、车前草、大黄炭组成。方中选用生黄芪性微温、益气利水,气旺血亦行,血行则瘀去,瘀去则脉通;丹参、川芎活血化瘀通络,与生黄芪配伍,“气为血之母”,通过黄芪的补气作用而生新血,增强丹参、川芎活血化瘀的作用;五味子滋养肾阴,补充阴津,进一步加强化瘀的能力;大黄炭入血利血逐瘀清热,防止大剂量黄芪过于温补而碍邪;车前子、车前草、大黄炭清热、除湿、排浊。诸药合用共奏补肾益气养阴、活血通络降浊之功。全方攻补兼施、扶正驱邪、协调阴阳、脏腑及气血平衡,使元气旺、浊瘀去、肾络通,达到了预期的临床疗效。

糖尿病肾病的发展呈进行性,目前尚无有效方法使其完全逆转,而中药在治疗上具有明显的优势,本研究采用补肾益气养阴、活血通络降浊法配合基础治疗,有效降低糖尿病肾病患者的各项临床指标,从而改善患者的症状、体征及肾功能,提高患者生存质量。

## 参考文献

- [1] 南征. 消渴肾病(糖尿病肾病)研究[M]. 长春:吉林科学技术出版社, 2001: 3.
- [2] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 233.
- [3] 南征, 高彦彬, 钱秋海, 等. 糖尿病中西医结合治疗[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002: 181-182.
- [4] 叶任高. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002: 807.
- [5] Mogensen C E, Schmitz A, Christensen C R. Comitative renal pathophysiology relevant to IDDM and NIDDM patients [J]. *Diabetes Metab Rev*, 1988, 4(5): 453-483.