

## 六味地黄丸联合氯沙坦钾治疗早期糖尿病肾病的临床研究

王久香

滦平县中医院 内科, 河北 承德 068250

**摘要:** **目的** 观察六味地黄丸联合氯沙坦钾治疗早期糖尿病肾病的临床疗效。**方法** 选择2010年12月—2014年8月滦平县中医院收治的早期糖尿病肾病患者100例,随机分为治疗组与对照组,每组50例。对照组口服氯沙坦钾片50 mg/次,1次/d。治疗组患者在对照组的基础上口服六味地黄丸,9 g/次,2次/d。两组均连续治疗8周。观察两组患者的临床疗效,同时比较两组患者收缩压、舒张压、平均动脉压、血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、尿微量蛋白、尿白蛋白排泄率(UAER)、C反应蛋白(CRP)的变化。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为70.0%、92.0%,两组总有效率比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组患者收缩压、舒张压、平均动脉压、Scr、BUN、尿微量蛋白、UAER、CRP均较治疗前显著降低,同组治疗前后差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗后治疗组这些观察指标(除Scr、BUN外)的改善程度优于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 六味地黄丸联合氯沙坦钾治疗早期糖尿病肾病具有较好的临床疗效,可改善肾功能,有效降低尿微量蛋白,具有一定的临床推广价值。

**关键词:** 六味地黄丸; 氯沙坦钾片; 糖尿病肾病; 尿白蛋白排泄率

**中图分类号:** R983 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)06-0674-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.06.015

## Clinical study on Liuwei Dihuang Pills combined with losartan potassium in treatment of early diabetic nephropathy

WANG Jiu-xiang

Department of Internal Medicine, Luanping County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chengde 068250, China

**Abstract: Objective** To investigate the effect of Liuwei Dihuang Pills combined with losartan potassium in treatment of early diabetic nephropathy. **Methods** Patients (100 cases) with early diabetic nephropathy in Luanping County Hospital of Traditional Chinese Medicine from December 2010 to August 2014 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 50 cases. The patients in the control group were *po* administered with Losartan Potassium Tablets, 50 mg/time, once daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Liuwei Dihuang Pills on the basis of control group, 9 g/time, twice daily. Two groups were treated for eight weeks. After treatment, the efficacy was evaluated, and the changes of systolic pressure, diastolic blood pressure, mean arterial pressure, Scr, BUN, urine micro protein, UAER, and CRP in two groups were compared. **Results** The efficacies in control and treatment groups were 70.0% and 92.0%, respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, systolic pressure, diastolic blood pressure, mean arterial pressure, Scr, BUN, urine micro protein, UAER, and CRP in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And these indicators (except Scr and BUN) in treatment group improved better than those in the control group, with significant differences between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Liuwei Dihuang Pills combined with losartan potassium has good clinical efficacy in treatment of early diabetic nephropathy, and can improve renal function, also can effectively reduce the urine micro protein, which has a certain clinical value.

**Key words:** Liuwei Dihuang Pills; Losartan Potassium Tablets; diabetic nephropathy; UAER

糖尿病肾病是糖尿病患者的重要并发症之一,与多种因素有关,如遗传、肾脏血流动力学异常、目前对于糖尿病肾病的病因及发病机制尚未阐明,高血糖造成的代谢异常、高血压、血管活性物质代

收稿日期: 2014-12-26

作者简介: 王久香(1979—),女,满族,主治医师,研究方向是呼吸系统和肾脏疾病的诊断和治疗。E-mail: wangjiuxiang16@126.com

谢异常等<sup>[1-2]</sup>。糖尿病肾病主要临床表现是蛋白尿,影响肾功能。微量蛋白尿是糖尿病肾病、高血压肾病等影响肾脏功能的早期征象,属于早期肾损害的敏感指标,尿微量蛋白出现表明器官功能障碍和全身微血管损害,与心血管疾病的发病率相关,及时干预,降低尿微量蛋白含量,有助于改善糖尿病患者的预后<sup>[3-4]</sup>。

糖尿病肾病的治疗根据不同病期而异,早期糖尿病肾病临床主要是控制血糖、血压、饮食疗法等,糖尿病肾病控制血压,降压药物首选血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂,该类物质具有改善肾内血流、减少尿蛋白等药理作用<sup>[5]</sup>。氯沙坦钾是第一个血管紧张素II受体拮抗剂类抗高血压药,中医治疗多以益肾补气法治疗<sup>[6]</sup>。本研究探讨六味地黄丸联合氯沙坦钾治疗早期糖尿病肾病的临床疗效及对患者尿素氮(BUN)、C-反应蛋白(CRP)及24h尿微量清蛋白水平的影响。

## 1 资料和方法

### 1.1 临床资料

选取2010年12月—2014年8月溧平县中医院收治的早期糖尿病肾病患者100例为研究对象,其中,男48例,女52例,年龄45~77岁,平均年龄为(65.11±8.54)岁,病程5~19年,平均病程为(11.06±1.33)年。诊断标准符合国际公认的Mogensen诊断标准<sup>[7]</sup>:3个月内连续2次尿检尿蛋白的排泄率为20~200 μg/min或者尿白蛋白为30~300 mg/24h,并排除由于心力衰竭、原发性高血压、酮症酸中毒、泌尿系感染等原因导致的尿白蛋白增加。所有患者均签署知情同意书。

排除标准 原发性肾病综合征;泌尿系感染;严重心、肝、肾等器官系统性疾病;精神病患者;双侧肾动脉狭窄、扩张性心肌病、急性冠脉综合征等;其他肾病。

### 1.2 药物

六味地黄丸由河南省宛西制药股份有限公司生产,规格9g/丸,产品批号10103056;氯沙坦钾片由杭州默沙东制药有限公司生产,规格50mg/片,产品批号100609。

### 1.3 分组和治疗方法

按照抽签方式将所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各50例。其中,治疗组男26例,女24例,年龄45~77岁,平均年龄(65.24±8.63)岁,病程6~19年,平均病程(11.56±1.22)年。

对照组男22例,女28例,年龄47~76岁,平均年龄为(64.96±7.65)岁,病程5~18年,平均病程为(10.45±1.44)年。两组患者年龄、病程等方面比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者给予常规胰岛素或降糖药治疗,对照组口服氯沙坦钾片50mg/次,1次/d。治疗组患者在对照组的基础上口服六味地黄丸,9g/次,2次/d。两组均连续治疗8周。

### 1.4 疗效评判标准<sup>[8-9]</sup>

显效:治疗后,患者临床症状明显改善,尿蛋白排泄率(UAER)减少≥50%;有效:治疗后,患者临床症状有所改善,UAER减少<50%;无效:治疗后,患者临床症状无明显改善或加重,UAER排出量无变化或加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

### 1.5 观察指标

血压:患者治疗前后进行血压测定,首次测量血压同时测量双上臂血压,取血压值较高一侧作为测量结果;患者测试前30min禁止运动及烟酒,用水银柱血压计袖带法测上肢坐位血压,每周2次,每次连续测血压3次,每次间隔30s,取其平均值,并计算平均动脉压。

尿微量蛋白:治疗前后采集患者尿液,采用酶联免疫法测尿微量白蛋白,严格按照使用说明书进行操作。尿常规蛋白定性阳性,30mg<24h尿微量蛋白<300mg定义为微量蛋白尿。UAER测定:留取患者当日晨7:00~次日7:00 24h的尿液,二甲苯防腐,测定24h尿容积,混匀,取标本,应用放射免疫法检测尿微量蛋白,依据尿容积及尿微量蛋白计算UAER,叮嘱患者留尿前24h及留尿过程不剧烈运动,不进食高蛋白食品。

血肌酐(Scr)、BUN试剂盒均购自于南京建成生物有限公司,按照试剂盒说明书操作测定Scr、BUN。

CRP测定:患者进食10h采取静脉血3mL,3500r/min分离血清,收集上清液,置于-20℃冰箱保存,应用免疫比浊法测定。

### 1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无头疼、面部潮红、脚踝水肿等不良反应发生。

### 1.7 统计学方法

采用SPSS 18.0统计软件进行分析,率的比较用 $\chi^2$ 检验及 $\chi^2$ 校正检验;符合正态分布的计量资料

以  $\bar{x} \pm s$  形式表示, 两组间比较采用  $t$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 12 例, 有效 23 例, 总有效率为 70.0%; 治疗组显效 19 例, 有效 27 例, 总有效率为 92.0%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组观察指标比较

治疗后, 两组收缩压、舒张压、平均动脉压、Scr、BUN、尿微量蛋白、UAER、CRP 均较治疗前显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组这些观察指标 (除 Scr、BUN 外) 的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	12	23	15	70.0
治疗	50	19	27	4	92.0*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组观察指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 50$ )

Table 2 Comparison on observational indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 50$ )

组别	观察时间	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg	平均动脉压/mmHg	Scr/( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )
对照	治疗前	169.31 $\pm$ 1.34	96.56 $\pm$ 3.24	106.01 $\pm$ 3.26	129.31 $\pm$ 4.34
	治疗后	149.86 $\pm$ 7.24*	86.14 $\pm$ 4.17*	99.27 $\pm$ 3.65*	119.86 $\pm$ 7.24*
治疗	治疗前	169.92 $\pm$ 2.23	96.78 $\pm$ 4.26	105.76 $\pm$ 4.21	126.92 $\pm$ 2.23
	治疗后	130.21 $\pm$ 5.45* <sup>▲</sup>	78.96 $\pm$ 4.25* <sup>▲</sup>	97.45 $\pm$ 4.32* <sup>▲</sup>	117.21 $\pm$ 3.45*

  

组别	观察时间	BUN/( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	尿微量蛋白/( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )	UAER/( $\text{mg} \cdot 24 \text{ h}^{-1}$ )	CRP/( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )
对照	治疗前	7.56 $\pm$ 1.24	46.01 $\pm$ 6.26	138.21 $\pm$ 15.60	6.74 $\pm$ 0.25
	治疗后	6.14 $\pm$ 1.17*	30.27 $\pm$ 6.65*	90.58 $\pm$ 18.92*	5.93 $\pm$ 0.17*
治疗	治疗前	7.62 $\pm$ 1.26	45.76 $\pm$ 8.21	136.79 $\pm$ 14.78	6.98 $\pm$ 0.46
	治疗后	6.06 $\pm$ 1.25*	21.45 $\pm$ 7.32* <sup>▲</sup>	65.77 $\pm$ 15.98* <sup>▲</sup>	4.46 $\pm$ 0.21* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$ ; (1 mmHg=133 Pa)

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment; (1 mmHg=133 Pa)

### 2.3 两组不良反应比较

两组患者均无严重的不良反应, 治疗组有 2 例患者出现不良反应, 对照组有 3 例患者出现不良反应, 主要为头疼、面部潮红、脚踝水肿等, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

## 3 讨论

糖尿病患者临床出现肾脏损害应考虑糖尿病肾病, 微量白蛋白尿是诊断糖尿病肾病的标志。糖尿病患者肾功能损害往往早于血肌酐以及大量蛋白尿出现, 尿微量蛋白是反映患者肾功能损伤的早期指标之一<sup>[10]</sup>。高血压、糖尿病、高血脂等均可导致微量蛋白尿, 积极治疗微量蛋白尿可降低心血管疾病的危险因素。本研究对六味地黄丸联合氯沙坦钾治疗早期糖尿病肾病的疗效和安全性进行了分析。

氯沙坦钾是血管紧张素 II 受体拮抗剂, 能够选择性阻断血管紧张素 II 与 AT1 受体结合, 进而在受体水平阻滞与血管紧张素 II 通过 AT1 受体介导有关的生物学效应; 另一方面, 氯沙坦钾通过阻断血管紧张素 II 受体, 改善肾小球基膜通透性, 增加肾小管的重吸收, 降低肾小球内高压等, 从而可以降低尿微量蛋白水平, 能够有效延缓糖尿病肾病中肾脏病变过程, 阻止肾功能的进一步恶化。但氯沙坦钾起效慢, 作用较温和, 单独使用在短时间内控制尿蛋白有困难<sup>[11]</sup>。六味地黄丸是经典的补肾阴药, 有研究表明<sup>[12]</sup>, 其可降低早期糖尿病患者醛糖还原酶抑制剂活性, 防止肾小管变性, 减少蛋白尿。六味地黄丸由熟地黄、山茱萸 (制)、牡丹皮、山药、茯苓、泽泻组成, 熟地益肾填精、甘柔补血, 山茱萸

滋养肝肾固肾气，山药健脾运气，茯苓、泽泻渗利脾湿，牡丹皮凉肝泻火，全方以补肾阴为主，主治肾阴不足，能够增强免疫力，降血压、血糖，抗衰老、调节内分泌、改善肾功能、改善胰岛素抵抗等作用，对于糖尿病肾病的治疗报道较多<sup>[13-15]</sup>。

本研究结果显示，治疗组的总有效率明显高于对照组，差异有统计学意义，两组治疗后收缩压、舒张压、平均动脉压、UAER、CRP 较治疗前明显下降，治疗组的下降程度优于对照组，提示六味地黄丸联合氯沙坦钾可通过不同途径降压及保护肾脏，扩张肾小动脉，改善肾小球内压，协同减少微量白蛋白渗出，从而显著降低尿微量蛋白，降压效果更明显，可有效保护肾功能。

综上所述，六味地黄丸联合氯沙坦钾治疗早期糖尿病肾病具有较好的临床疗效，可改善肾功能，有效降低尿微量蛋白，具有一定的临床推广价值。

#### 参考文献

[1] 陈新谦. 新编药理学 [M]. 第17版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 407.

[2] 李力华. 美国糖尿病协会2009糖尿病诊疗指南 [J]. 糖尿病天地(临床), 2009, 3(4): 149-159.

[3] 李群英. 氯沙坦与硝苯地平控释片联用对老年高血压合并2型糖尿病患者肾功能的保护作用 [J]. 中华高血压杂志, 2009, 17(8): 750-751.

[4] Jarad G, Cunningham J, Shaw A S, et al. Proteinuria precedes podocyte abnormalities in Lamb I mice, implicating the glomerular basement membrane as an albumin barrier [J]. *J Chin Invert*, 2006, 116(8): 2272-

2275.

[5] 王 璞. 早期糖尿病肾病的研究进展 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(26): 60-61.

[6] 段 蓉, 李正翔. 金水宝联合血管紧张素受体阻滞剂治疗糖尿病肾病的 Meta 分析 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(1): 78-84.

[7] Molitch M E, DeFronzo R A, Franz M J, et al. Nephropathy in diabetic [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(1): S79-S83.

[8] 中国中医药学会内科学会消渴病专业委员会. 消渴病(糖尿病)中医分期辨证与疗效评定标准 [J]. 中国医药学报, 1993, 8(3): 54-56.

[9] 叶任高, 陈裕盛, 方敬爱. 肾脏病诊断与治疗及疗效标准专题讨论纪要 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2004, 4(6): 355-357.

[10] 徐 旭, 汤立达. FDA 和 EMEA 批准 7 种肾损伤生物标志物正式使用 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(5): 347-350.

[11] 朱震豪, 钟东塔, 郑伟迭, 等. 氯沙坦对原发性高血压合并高尿酸血症的干预作用 [J]. 中华高血压杂志, 2006, 14(12): 1015-1016.

[12] 郑海燕, 程长明, 廖勇敢. 六味地黄汤加减治疗糖尿病肾病疗效观察 [J]. 山西医药杂志, 2011, 40(12): 1225-1226.

[13] 翁立元. 关于六味地黄丸加减治疗糖尿病的探究 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(4): 874-875.

[14] 缪伟峰, 刘 云, 薛博瑜. 六味地黄汤对糖尿病大鼠早期肾脏损伤的影响 [J]. 甘肃中医, 2006, 3(11): 35-36.

[15] 曹占花. 阿卡波糖联合六味地黄丸治疗早期糖尿病肾病的临床疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(5): 760-762.