

“活血降糖饮”联合培哚普利治疗早期糖尿病肾病 28 例临床研究

陈哲¹ 周熠楠¹ 赵恒侠² 刘德亮² 楚淑芳¹ 李惠林²

(1.广州中医药大学第四临床医学院,广东深圳 518033; 2.深圳市中医院,广东深圳 518033)

摘要 目的:观察活血降糖饮联合培哚普利治疗早期糖尿病肾病的临床疗效。方法:将 56 例确诊为早期糖尿病肾病且中医辨证为气阴两虚挟瘀型的患者随机分为 2 组,每组 28 例,对照组予生活方式指导及常规降血糖等基础治疗,并口服培哚普利,治疗组在对照组的基础上加用中药汤剂活血降糖饮。观察治疗前后患者血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、尿 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、24h 尿白蛋白排泄率(UAER)、血清生长分化因子-15(GDF-15)等实验室指标及中医证候积分的变化情况和相关性分析。结果:治疗组总有效率 85.7%,明显高于对照组的 60.7%($P<0.05$);2 组治疗后血 Scr、尿 β_2 -MG、UAER、GDF-15 及中医证候积分较治疗前均明显降低($P<0.05$, $P<0.01$),治疗组疗效优于对照组($P<0.05$, $P<0.01$);早期糖尿病肾病患者血 Scr、尿 β_2 -MG、UAER 与 GDF-15 呈正相关($P<0.01$)。结论:活血降糖饮联合培哚普利对早期糖尿病肾病患者具有较好的临床疗效,能改善肾功能,减少尿蛋白,缓解临床症状,延缓糖尿病肾病的进展;血清 GDF-15 对早期糖尿病肾病的诊治可能具有一定的参考价值。

关键词 活血降糖饮 培哚普利 糖尿病肾病 气阴两虚挟瘀 血清生长分化因子-15

中图分类号 R587.205 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2017)07-0025-03

近年来,随着糖尿病患病人群的逐年增多,糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)的发病率也在不断上升。糖尿病肾病起病隐匿,早期可见尿蛋白排泄增加,随着病情加重、病程进展,逐渐发展为大量蛋白尿,最终导致肾功能衰竭。因此,对本病的早期诊断、早期干预有十分重要的意义。目前西医对于早期 DN 的治疗以控制各种危险因素为主,如控制血糖、血压、血脂等,采用 ACEI 或 ARB 类降压药来降低肾小球内压,从而减少尿蛋白的生成。近来研究发现,中医药在防治 DN 方面也具有较好的临床疗效。本课题组在西医治疗 DN 的基础上,辨证运用活血降糖饮治疗气阴两虚挟瘀型早期 DN,取得了较好的临床疗效,现将研究结果报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取 2015 年 10 月至 2016 年 10 月深圳市中医院内分泌科门诊及住院诊治的早期糖尿病肾病患者 56 例,按随机数字表法分为治疗组和对照组,每组 28 例。治疗组男 17 例,女 11 例;年龄 34~70 岁,平均年龄(51.3±11.9)岁;病程 3.5~30 年,平均病程(12.3±6.5)年;合并高血压者 8 例,合并糖尿病视网膜病变者 15 例,合并糖尿病周围

神经病变者 6 例,合并高脂血症者 6 例。对照组男 15 例,女 13 例;年龄 30~64 岁,平均年龄(47.9±9.7)岁;病程 5~27 年,平均病程(14.9±6.1)年;合并高血压者 10 例,合并糖尿病视网膜病变者 12 例,合并糖尿病周围神经病变者 7 例,合并高脂血症者 7 例。2 组患者性别、年龄、病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 有确切的糖尿病病史,同时参照 Mogensen 分期标准^[1]中有关早期糖尿病肾病的诊断标准,即 Mogensen 分期的Ⅲ期:6 个月内尿检连续 2 次尿白蛋白排泄率(UAER)持续 20~200 μ g/min(或 30~300mg/24h)者,并排除 24h 内运动、显著高血糖、显著高血压、心力衰竭、泌尿系感染、酮症酸中毒等引起尿白蛋白增加的因素。

1.2.2 中医辨证分型标准 参照 2007 年中华中医药学会肾病分会制定的《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准》^[2],辨证为气阴两虚,并挟瘀血之象。主症:倦怠乏力、心悸气短、头晕耳鸣、自汗盗汗、肢体麻木、胸痹心痛;次症:面色苍白、心烦失眠、遗精早泄、口渴喜饮、手足紫暗、中风偏瘫;舌下

项目基金:深圳市科技研发资金(JCYJ20140408153331810)

青筋显露或舌有瘀斑,舌淡红少苔,或紫暗或有瘀斑,脉濡细或涩。满足主症 2 项、次症 2 项及以上并参考舌脉象即可辨为此证。

1.3 纳入标准 (1)符合西医早期糖尿病肾病诊断标准,且符合中医气阴两虚挟瘀辨证标准;(2)年龄 30~70 岁;(3)患者知情同意。

1.4 排除标准 (1)不符合西医早期糖尿病肾病疾病诊断标准及中医气阴两虚挟瘀辨证标准;(2)年龄小于 30 岁或大于 70 岁;(3)合并其他肾病或近期曾有危急重症病史,如恶性高血压、脑血管意外、充血性心力衰竭、心肌梗死、糖尿病酮症酸中毒等;(4)妊娠期及哺乳期妇女或准备妊娠者;(5)肝肾功能严重异常者。

2 治疗方法

2.1 对照组 (1)基础治疗。健康教育,低盐低脂糖尿病饮食,优质低蛋白饮食,适当运动,控制体重,戒烟忌酒等;(2)控制血糖。合理选用降糖药,优先选用经肾脏排泄较少的药物,必要时采取胰岛素治疗,使空腹血糖 $\leq 7.0\text{mmol/L}$,餐后 2h 血糖 $\leq 9.0\text{mmol/L}$;(3)减少蛋白尿、控制血压。培哚普利片 4~8mg/d[施维雅(天津)制药有限公司生产,国药准字 H20034053],使血压控制在 130/80mmHg 以内;(4)必要时选用降脂药。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上,联合活血降糖饮治疗。药物组成:黄芪、太子参、丹参各 30g,牡丹皮、红花、山药各 10g,生地黄 20g,五味子、麦冬、黄精、熟大黄各 15g。日 1 剂,早晚 2 次温服。

2 组均以 4 周为 1 个疗程,2 个疗程后观察疗效。

3 疗效观察

3.1 观察指标 血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、尿 $\beta 2$ -微球蛋白($\beta 2$ -MG)、24h 尿白蛋白排泄率(UAER)、血清生长分化因子-15(GDF-15)等实验室指标以及血尿常规、肝肾功能、电解质等安全性指标治疗前后各检测 1 次。其中尿白蛋白测定采用免疫比浊法,血肌酐测定采用酶法,血尿素氮测定采用脲酶紫外速率法,血清 GDF-15 采用酶联免疫吸附试验测定。

3.2 中医症候积分 参照《中药新药临床研究指导原则》^[3]采取症状积分法,在气阴两虚挟瘀证型的症状中选取 8 项:倦怠乏力、气短懒言、口渴多饮、五心烦热、盗汗自汗、心悸失眠、胸闷胸痛、肢体麻木,每个症状分为无、轻、中、重 4 级,分别计 0、1、2、3 分;舌暗红、有瘀点瘀斑、舌下青筋紫暗怒张各计 1 分;脉细数、弦细、沉涩各计 1 分。

3.3 疗效判定标准 参照《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准》^[28]中糖尿病肾病疗效判定标准。症候积分变化采用[(治疗前积分-治疗后积分)/

治疗前积分] $\times 100\%$ 。显效:临床症状基本消失,证候积分减少 $\geq 90\%$,UAER 正常或下降 50%以上;有效:临床症状较前好转,证候积分减少 30%~89%,UAER 水平有所改善,但不足显效标准;无效:临床症状无改善或加重,实验室指标无明显变化或升高。

3.5 治疗结果

3.5.1 2 组治疗前后中医症候积分比较 见表 1。

表 1 治疗组与对照组治疗前后中医症候积分比较 分

组别	治疗前	治疗后
治疗组	11.00 $\pm$ 2.34	5.43 $\pm$ 3.12 ^{***}
对照组	10.32 $\pm$ 2.36	7.32 $\pm$ 3.03 ^{**}

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.01$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$ 。

3.5.2 2 组治疗后临床疗效比较 见表 2。

表 2 治疗组与对照组治疗后临床疗效比较 例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	28	4(14.3)	20(71.4)	4(14.3)	24(85.7) [*]
对照组	28	2(7.1)	15(53.6)	11(39.3)	17(60.7)

注:与对照组比较,^{*} $P<0.05$ 。

3.5.3 2 组血 Scr、BUN、尿 $\beta 2$ -MG、UAER 水平比较 见表 3。

表 3 治疗组与对照组治疗前后血 Scr、BUN、尿 $\beta 2$ -MG、UAER 水平比较

组别	时间	Scr($\mu\text{mol/L}$)	BUN(mmol/L)	$\beta 2$ -MG(mg/L)	UAER(mg/24h)
治疗组	治疗前	92.57 $\pm$ 22.91	6.92 $\pm$ 1.58	0.47 $\pm$ 0.14	229.59 $\pm$ 37.20
	治疗后	61.86 $\pm$ 14.40 ^{***}	6.39 $\pm$ 1.23	0.20 $\pm$ 0.11 ^{***}	154.46 $\pm$ 41.62 ^{***}
对照组	治疗前	88.46 $\pm$ 23.41	6.46 $\pm$ 1.47	0.54 $\pm$ 0.13	214.87 $\pm$ 34.63
	治疗后	75.18 $\pm$ 20.69 [*]	6.30 $\pm$ 1.28	0.40 $\pm$ 0.15 ^{**}	180.43 $\pm$ 27.61 ^{**}

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$;与对照组治疗后比较,^{##} $P<0.01$ 。

3.5.4 2 组血清 GDF-15 水平比较 见表 4。

表 4 治疗组与对照组治疗前后 GDF-15 水平比较 (pg/mL)

组别	治疗前	治疗后
治疗组	882.66 $\pm$ 139.77	673.17 $\pm$ 168.20 ^{***}
对照组	853.17 $\pm$ 134.87	846.18 $\pm$ 129.34 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$;与对照组治疗后比较,^{##} $P<0.01$ 。

3.5.5 血 Scr、BUN、尿 $\beta 2$ -MG、UAER 与血清 GDF-15 的相关性分析 治疗前后血清 GDF-15 与 Scr($r^2=0.1302$, $P<0.01$)、 $\beta 2$ -MG($r^2=0.1938$, $P<0.01$)及 UAER($r^2=0.1600$, $P<0.01$)水平呈正相关,而与 BUN($r^2=0.0006$, $P>0.05$)无明显相关关系。见图 1。

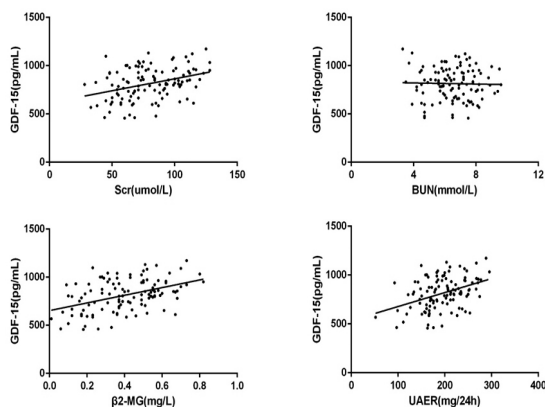


图1 血Scr、BUN、尿 β 2-MG、UAER与血清GDF-15相关性分析

3.5.6 安全性指标 2组患者治疗过程中均未出现恶心呕吐、腹胀腹泻等不良反应。监测血尿常规、肝肾功能及电解质等安全性指标均无明显异常改变。

4 讨论

糖尿病肾病是糖尿病常见的微血管并发症,是我国目前引起终末期肾病的常见原因。目前西医尚无特效的治疗手段,主要通过生活方式的指导及早期干预各种危险因素(如控制血糖、血压、血脂等)以减少尿蛋白的排泄。由于ACEI及ARB类降压药,具有改善肾内血流动力,减少尿蛋白等作用,目前临床常用来治疗糖尿病肾病。培哚普利片是第三代长效、平稳、高脂溶性ACEI,具有更高的组织亲和力和降压效果,临床应用较为广泛。

GDF-15,又称巨噬细胞抑制因子-1,是一种应激反应蛋白,在生理状态下其血液中的含量极低,但在缺血、缺氧、化学性损伤等病理状态或应激情况下,表达水平显著升高,并发挥广泛的保护调节作用。目前有研究发现^[4-6],2型糖尿病患者血清GDF-15也明显升高,高水平的GDF-15与肾功能的快速恶化密切相关,且GDF-15还能预测DN患者尿微量白蛋白增多的风险。其原因可能与GDF-15的抗炎作用有关。本研究表明,患者血清GDF-15与血Scr、尿 β 2-MG及UAER水平呈正相关,而与血BUN无明显相关关系,说明GDF-15的升高与糖尿病肾病肾损害程度基本成一致性。且治疗组较对照组患者血清GDF-15下降更显著,说明活血降糖饮可明显降低患者血清GDF-15水平,其作用机制可能与活血降糖饮具有抗炎抗氧化等作用有关。

糖尿病肾病多归属于中医学“消渴”“肾消”“水肿”“尿浊”“关格”等范畴。消渴病日久,燥热耗伤气阴,阴津亏耗,脉络枯涩,血行不畅,久则瘀阻肾络。因此,对于早期糖尿病肾病的治疗,多以益气养阴、活血化瘀为法。活血降糖饮为深圳市中医院内分泌科协定方,在防治糖尿病及其并发症方面,取得了

较好的临床疗效。活血降糖饮由黄芪、太子参、丹参、牡丹皮、红花、山药、生地黄、五味子、麦冬、黄精、熟大黄组成。方中重用黄芪为君,具有补气健脾、利尿消肿、扶正之功;生地黄清热养阴生津,为臣药;佐以太子参、山药、黄精、五味子、麦冬等益气养阴、补益脾肺,丹参、牡丹皮、红花、熟大黄清热活血化瘀。诸药配伍,共奏益气养阴、活血化瘀之效。课题组通过研究发现,活血降糖饮具有减轻胰岛素抵抗,降低血糖、血脂,改善血液黏聚状态的作用,从而控制微血管病变的发生及发展^[7]。因此活血降糖饮可能是通过不同靶点多种途径减轻糖尿病所致肾脏微血管病变,减少蛋白尿的生成,延缓糖尿病肾病的进展。本研究结果也表明,活血降糖饮联合培哚普利在治疗气阴两虚挟瘀型早期糖尿病肾病方面,能明显降低患者血Scr、尿 β 2-MG及UAER水平,改善临床症状,疗效均优于单用培哚普利组,值得临床推广。

参考文献

- [1] MOGENSEN CE. Early glomerular hyperfiltration in insulin-dependent diabetics and late nephropathy[J]. Scand J Clin Lab Invest, 1986, 46(3): 201.
- [2] 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.
- [3] 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: 235.
- [4] LI H, GAO F, XUE Y, et al. Value of plasma growth differentiation factor-15 in diagnosis and evaluation of type 2 diabetic nephropathy[J]. Journal of Southern Medical University, 2014, 34(3): 387.
- [5] LAJER M, JORSAL A, TARNOW L, et al. Plasma growth differentiation factor-15 independently predicts all-cause and cardiovascular mortality as well as deterioration of kidney function in type 1 diabetic patients with nephropathy[J]. Diabetes Care, 2010, 33(7): 1568.
- [6] HELLEMONS M E, MAZAGOVA M, GANSEVOORT R T, et al. Growth-differentiation factor 15 predicts worsening of albuminuria in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2012, 35(11): 2340.
- [7] 张志玲, 李惠林, 董彦敏, 等. 活血降糖饮对2型糖尿病代谢及血液流变学的疗效观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2004, 10(7): 70.

第一作者: 陈哲(1991—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治内分泌及代谢性疾病。

通讯作者: 李惠林, 医学博士, 主任医师, 教授。sztcmlhl@163.com

收稿日期: 2017-04-08

编辑: 王沁凯 强雨叶(助理)