

糖肾胶囊治疗糖尿病肾病的临床研究

冯建春^{1△} 倪青²

糖肾胶囊是著名肾病专家时振声教授,根据多年治疗糖尿病肾病(DN)经验,结合现代科研成果科学组方,经过科学的工艺研制而成的纯中药制剂。为进一步观察研究糖肾胶囊的临床效果,我们于 1995 年 10 月~1998 年 2 月,对糖肾胶囊进行了较系统的临床观察,现总结报告如下。

临床资料

1 病例来源

本组共观察病例 134 例,均来源于西苑医院、空军总医院内分泌科及肾病科的门诊和住院病例。糖肾胶囊治疗组(治疗组)103 例,西药对照组(对照组)31 例。治疗组男 71 例,女 32 例;年龄 52~68 岁,平均(54.0±2.6)岁;病程<1 年者 16 例,1~5 年者 34 例,6~10 年者 41 例,>10 年者 12 例;病程 8 个月~17 年,平均(7.00±2.13)年;Ⅲ期患者 19 例,Ⅳ期患者 68 例,Ⅴ期患者 16 例。对照组男 21 例,女 10 例;年龄 48~71 岁,平均(52.0±1.8)岁;病程<1 年者 4 例,1~5 年者 11 例,6~10 年者 12 例,>10 年者 4 例;病程 4 个月~13 年,平均(6.0±1.8)年;Ⅲ期患者 5 例,Ⅳ期患者 22 例,Ⅴ期患者 4 例。两组性别、年龄、病程、病情轻重比较均无统计学意义,具有可比性。

2 病例选择标准

2.1 病例纳入标准

同时符合西医 DN 诊断及分期标准和中医气阴两虚证辨证标准的 DN 患者为观察对象。

2.1.1 西医诊断标准 参照《肾脏病学》^[1]的诊断标准,符合以下诸条可诊断:(1)确切的糖尿病史;(2)连续 3 次以上尿白蛋白排泄率>20μg/min。

2.1.2 DN 分期标准 根据国际通用的 Mogensen 分期标准^[2]和我国西医第五次全国糖尿病肾病的诊断意见,把 Mogensen 分类Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期统称早期糖尿病肾病,第Ⅳ期称为临床期糖尿病肾病,第Ⅴ期为晚期糖尿病肾病。

2.1.3 中医气阴两虚证辨证标准及症状分级记

分标准 参照 1986 年第二次全国中医肾病学术交流会制定的中医辨证分型方案及《慢性肾炎辨证分型、诊断、疗效评定标准》^[3],凡具备下列 6 项中的任何 4 项即辨证为气阴两虚证:(1)疲乏无力或易感冒;(2)腰酸腿软;(3)手足心热;(4)眼睑或下肢肿;(5)口干咽燥;(6)舌质偏红少苔,脉细或弱。

症状轻重分级记分法参照《中药新药治疗慢性肾小球肾炎的临床研究指导原则》^[4]的相关内容,结合 DN 的具体特点制定:轻度(+)1 分;中度(++)2 分,重度(+++)3 分,症状消失记 0 分。治疗前后均根据症状轻重分级记分表记分。

2.2 病例排除标准 (1)年龄在 18 岁以下的患者,妊娠或哺乳妇女。(2)不合作者(不按规定配合控制饮食及不按规定用药和进行指标检测者)。(3)有严重的心、肝、脑等并发症,或合并其他严重原发性疾病,精神病患者。(4)有糖尿病酮症、酮症酸中毒以及感染者。(5)未满足规定观察期而中断治疗,无法判断疗效或资料不全者。

治疗方法

1 治疗组 糖肾胶囊(由太子参、黄芪、生地、黄连、天花粉、丹参、僵蚕、萆薢、焦山楂等组成,中国医学科学院药物植物研究所制药厂生产提供,每粒含生药 2.5g),每日 3 次,每次 4 粒。血糖高者同时予糖适平(北京万辉药业集团生产)30~60mg/d,血压高者予开搏通(中美上海施贵宝制药有限公司生产)25~50mg/d。

2 对照组 糖适平 30~120mg/d 以控制血糖;开搏通 25~75mg/d 以控制血压。

以上两组均予糖尿病教育。饮食控制方法相同:总热量每日 25 卡/kg,每日蛋白质 0.6g/kg。有水肿者适当限钠。两组均以 1 个月为 1 个疗程,共观察 2 个疗程。

3 观察项目 常规检查项目每 2~4 周 1 次。(1)症状改变情况。(2)尿液检测:24h 尿蛋白定量,采用日本产 MA-4210 型尿液分析仪试纸法测定;尿白蛋白排泄率(UAER)、尿 β₂ 微球蛋白(β₂-M)、尿 IgG、尿 Cr 测定采用放免分析法,试剂盒由北京北方免疫试剂

1. 中国中医研究院研究生部(北京 100700);2. 中国中医研究院广安门医院

△现在北京崔月犁传统医学研究中心(北京 100740)

研究所提供。(3)血生化检测:空腹血糖(GLB)采用葡萄糖氧化酶法;糖基化血红蛋白(HbA1c)采用亲和层析微柱法;血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)采用自动生化分析仪测定;血清胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)采用酶标法测定。(4)物理检查:血压、心率、体重、心电图。(5)安全性检查:血常规、肝功能。(6)特殊检查项目:血栓素 B_2 (TXB₂)、6-酮-前列腺素(6-Keto-PGF_{1α})采用放免法,试剂由解放军总医院生化室提供。于治疗前后分别检测。

4 统计学方法 计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用 Ridit 分析。

结 果

1 疗效评定标准 参照《中药新药治疗慢性肾小球肾炎的临床研究指导原则》及《中药新药治疗糖尿病的临床研究指导原则》⁽⁴⁾有关内容制定。显效:症状消失,尿白蛋白排泄率降至正常或 24h 尿蛋白定量下降 1/2 以上,肾功能指标较疗前下降 1/4 或恢复正常;血糖、糖化血红蛋白下降 1/3 或恢复正常。有效:症状较疗前好转,尿白蛋白和尿蛋白有所下降,肾功能有所改善;血糖、糖化血红蛋白下降,但不足显效标准。无效:临床症状未改善或恶化,实验室指标无变化或升高。

2 两组总疗效比较 治疗组显效 34 例(33.01%),有效 62 例(60.19%),无效 7 例(6.80%),总有效率为 93.20%;对照组显效 4 例(12.90%),有效 13 例(41.94%),无效 14 例(45.16%),总有效率为 54.84%。组间总疗效比较有显著性差异($P < 0.01$)。

3 两组治疗前后症状改变情况比较 见表 1。治疗组治疗前后临床症状积分比较有显著性差异,对照组无变化。

表 2 两组治疗前后血、尿常规及血生化检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Hb(g/L)	RBC($\times 10^{12}/L$)	尿蛋白(g/24h)	GLB(mmol/L)	HbA1c(%)	BUN(mmol/L)	SCr(μ mol/L)	CCr(ml/min)
治疗组	87.60 $\pm$ 14.32	3.01 $\pm$ 0.76	1.86 $\pm$ 1.32	13.94 $\pm$ 3.42	12.76 $\pm$ 1.32	16.86 $\pm$ 1.38	136.44 $\pm$ 44.23	79.36 $\pm$ 16.28
(103) 治后	122.74 $\pm$ 16.41*	4.32 $\pm$ 0.48* [△]	0.93 $\pm$ 0.54* [△]	7.61 $\pm$ 2.81* [△]	7.63 $\pm$ 0.84* [△]	8.17 $\pm$ 0.47* [△]	89.12 $\pm$ 14.28* [△]	97.24 $\pm$ 4.56* [△]
对照组	91.43 $\pm$ 12.86	2.98 $\pm$ 0.35	1.92 $\pm$ 21.23	13.29 $\pm$ 3.22	12.39 $\pm$ 1.43	17.21 $\pm$ 9.84	137.34 $\pm$ 6.78	82.17 $\pm$ 8.24
(31) 治后	101.22 $\pm$ 21.77	2.86 $\pm$ 1.13	1.86 $\pm$ 0.78	7.82 $\pm$ 2.46*	9.47 $\pm$ 2.08*	16.53 $\pm$ 7.19	136.13 $\pm$ 5.46	84.24 $\pm$ 4.61

注:与本组疗前比较,* $P < 0.05$,与对照组疗后比较,[△] $P < 0.05$;()为例数

表 3 两组尿系列微量蛋白及尿肌酐等变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		UAER(mg/24h)	IgG(mg/L)	血 β_2 -M(μ g/ml)	尿 β_2 -M(μ g/ml)	尿 Cr(mmol/L)
治疗	103	疗前	128.23 $\pm$ 79.54	49.68 $\pm$ 62.17	3.64 $\pm$ 0.17	46.68 $\pm$ 2.32	5.40 $\pm$ 1.47
		疗后	46.56 $\pm$ 26.38 ** Δ	34.73 $\pm$ 16.14 * Δ	2.48 $\pm$ 0.23 ** $\Delta\Delta$	23.54 $\pm$ 0.98 ** $\Delta\Delta$	0.34 $\pm$ 5.25 ** $\Delta\Delta$
对照	31	疗前	126.53 $\pm$ 43.68	49.11 $\pm$ 23.76	3.37 $\pm$ 1.40	45.28 $\pm$ 1.35	5.30 $\pm$ 1.86
		疗后	96.34 $\pm$ 17.42 *	47.43 $\pm$ 17.50	2.96 $\pm$ 0.62	45.64 $\pm$ 0.48	4.70 $\pm$ 1.44

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

表 1 两组治疗前后症状积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

症 状	治疗组(n=103)		对照组(n=31)	
	疗前	疗后	疗前	疗后
疲乏无力	2.19 $\pm$ 0.67	1.31 $\pm$ 0.17*	2.24 $\pm$ 0.46	2.17 $\pm$ 0.60
腰酸腰痛	2.86 $\pm$ 0.12	1.76 $\pm$ 0.29*	2.78 $\pm$ 0.24	2.13 $\pm$ 0.41
水 肿	1.93 $\pm$ 0.14	0.45 $\pm$ 0.07*	1.96 $\pm$ 0.21	0.32 $\pm$ 0.17
口干咽燥	2.47 $\pm$ 0.17	1.07 $\pm$ 0.23*	2.53 $\pm$ 0.24	2.29 $\pm$ 0.18
手足心热	2.91 $\pm$ 0.03	1.48 $\pm$ 0.36*	2.87 $\pm$ 0.13	2.64 $\pm$ 0.22
夜尿增多	1.43 $\pm$ 0.21	0.86 $\pm$ 0.47	1.43 $\pm$ 0.17	1.29 $\pm$ 0.87
舌红少苔	2.64 $\pm$ 0.17	2.13 $\pm$ 0.14	2.78 $\pm$ 0.09	2.66 $\pm$ 0.17
脉弦或细	2.38 $\pm$ 0.46	2.21 $\pm$ 0.39	2.41 $\pm$ 0.36	2.33 $\pm$ 0.40

注:与本组疗前比较,* $P < 0.05$

4 两组治疗前后血、尿常规及血生化检测结果比较 见表 2。治疗组治疗后 Hb、RBC 较疗前显著改变($P < 0.05$),对照组则无明显变化。在改善血 Hb 方面治疗组优于对照组($P < 0.05$)。在 24h 尿蛋白量,治疗组治疗前后有显著变化($P < 0.05$),对照组变化不显著,组间比较有显著性差异($P < 0.05$),表明糖肾胶囊有降低蛋白的作用。两组治疗前后 GLB 及 HbA1c 均显著下降($P < 0.05$),组间比较治疗组优于对照组($P < 0.05$)。肾功能方面,BUN、SCr、CCr 3 项指标治疗组治疗前后比较有显著性差异($P < 0.05$),对照组均不显著。组间比较治疗组优于对照组。

5 两组尿系列微量蛋白及尿肌酐的变化 见表 3。治疗组治疗后 UAER、IgG、血 β_2 -M、尿 β_2 -M、尿 Cr 改善显著($P < 0.01$, $P < 0.05$);对照组仅 UAER 疗后有改善($P < 0.05$)。组间比较,以上指标治疗组均优于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。说明糖肾胶囊可使 UAER、IgG、血 β_2 -M、尿 β_2 -M 排量减少、尿 Cr 排量增加,从而使肾小球、肾小管损害减轻、肾功能改善。

6 两组血脂、血小板聚集率、血栓素 B_2 、前列腺

表 4 两组血脂、血小板聚集率、血栓素 B₂、前列腺素比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		TC	TG (mmol/L)	HDL-C	血小板聚集率 (%)	TXB ₂ (pg/ml)	6-keto-PGF _{1α}
治疗	103	疗前	6.84 ± 1.32	2.59 ± 1.12	0.94 ± 0.43	59.18 ± 14.67	364.08 ± 98.26	43.69 ± 9.36
		疗后	4.61 ± 0.16* [△]	1.47 ± 0.49* [△]	1.24 ± 0.61* [△]	38.43 ± 11.44*	197.23 ± 73.46* [△]	49.78 ± 8.92* [△]
对照	31	疗前	6.62 ± 1.86	2.61 ± 1.59	0.94 ± 0.63	58.26 ± 13.91	342.18 ± 93.74	44.09 ± 12.34
		疗后	6.33 ± 0.69	2.65 ± 0.33	0.97 ± 0.17	57.86 ± 9.47	340.29 ± 97.53	43.32 ± 9.43

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

素比较 见表 4。治疗组治疗前后 TC、TG、HDL-C、血小板聚集率、TXB₂、6-Keto-PGF_{1α}变化显著($P < 0.05$),对照组无显著变化。组间比较治疗组优于对照组($P < 0.05$)。说明糖肾胶囊具有降血脂,降低血小板聚集、TXB₂及升高 6-keto-PGF_{1α}作用。

7 两组治疗前后血压的变化 治疗前后两组血压均有显著性变化($P < 0.05$),但治疗组优于对照组($P < 0.05$)。

讨 论

糖尿病肾病是在糖尿病的基础上发展而来,主要是肺胃肾三脏受累,病延日久,不仅阴伤,气亦暗耗,临床上多表现为气阴两虚。抓住气阴两虚,痰瘀阻络,进行标本同治,对扭转病势,延缓和防止病情的发展非常关键。糖肾胶囊是时振声教授在此原则指导下,结合现代科研成果,经过严密科学的工艺研制而成。方中黄芪味甘性温,能益气补虚损。生地甘寒质润,气味俱厚,性沉而降,滋补肾中真阴。两药相配为君,升降相合,阴阳同用,益气补阴,有阳生阴应云行雨施之妙;太子参、黄连二药为臣,太子参味甘,性微温,补肺健脾,大补元气,在方中以助黄芪补中益气之力。黄连量用微少,清热泻火,与生地相合,降心火滋肾水,水火相济,津液自生,气血得养。天花粉气凉味甘苦酸,丹参微寒入心肝经血分而善活血化瘀通络。僵蚕味咸性平,化痰散结通络。萆薢味甘性平,善走下焦,利湿去浊。焦山楂酸甘,功擅健脾开胃,促消化以治痰之源,尤善化油腻肉食积滞又可行气散瘀;五味相合共为佐使。全方阴中有升,阳中有降,寒热并用,补中有疏,益气养阴以补五脏之虚,添补精血以补肾之本,去痰化瘀

通利气机以治标。以现代药理分析,太子参、生黄芪等能提高机体免疫功能,降低血糖,消除尿蛋白;焦山楂可以降血脂,降低血粘度,降血糖,消尿蛋白;丹参具有降压、活血化瘀等功能,可改善肾血流量及微循环,促使体内病理过程逆转,从而达到修复的目的;萆薢等能增加肾血流量,促进病理产物的排泄;僵蚕可抗变态反应,消除局部炎症^[5-7]。诸药合用,既注重整体宏观调治,又重视局部微观治疗,有辨证与辨病、局部与整体相结合的特点。

糖肾胶囊作用机理可概括为:(1)改善糖代谢,降低血糖;(2)减轻肾脏高滤过,恢复和保护肾功能;(3)降血脂,改善血液高凝状态。

参 考 文 献

1. 王海燕主编. 肾脏病学. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社, 1996:949—967.
2. Mogensen CE. Early glomerular hyperfiltration in insulin-dependent diabetics and late nephropathy. Scand J Clin Lab Invest 1986;46:201.
3. 慢性肾炎辨证分型、诊断、疗效评定标准. 陕西中医 1988 (1):封 3.
4. 《中药新药临床研究指导原则》. 中华人民共和国卫生部制定发布. 第 1 辑. 1992.
5. 戴克敏. 常用中药的药理和应用. 南京:江苏科学技术出版社, 1981:78—139.
6. 江苏新医学院. 中药大辞典. 上海:上海科学技术出版社, 1977:64.
7. 阴 健, 郭力弓. 中药现代研究与临床应用. 北京:学苑出版社, 1993:263—474.

(收稿:1999-03-17 修回:1999-09-15)

· 消 息 ·

广东省中西医结合学会神经科专业委员会成立暨中西医结合神经科学新进展学术报告大会于 1999 年 12 月 25 日在广州市举行,来自全国医学院校及各级医院约 60 位代表及特约嘉宾出席了会议。会中刘茂才教授、张礼康教授、湛剑飞教授、黄 勤教授、张 成教授就有关当前神经科学前沿及中西医结合思路与方法新进展、新技术作了专题讲座,受到了与会者的热烈欢迎。参加会议的全体委员还就今后本专业委员会的工作方向、计划,临床重点疾病的医教研、科普等相互协作、攻关问题进行了富有建设性讨论,决心在 21 世纪将本学会各项工作及学术发展推上一个新的台阶。