

• 临床论著 •

糖微康胶囊治疗糖尿病肾病的临床观察*

林 兰 倪 青 高齐健 张润云 胡东鹏 刘喜明
苏诚炼 陈思兰 魏军平 李鸣镝

内容提要 目的:观察糖微康胶囊治疗糖尿病肾病的疗效。方法:对确诊为糖尿病肾病的患者,采用随机方法分为两组,治疗组(78例)予糖微康胶囊,对照组(41例)予以阳性对照药开博通,观察治疗前后两组症状积分、尿系列微量蛋白(UAER、THP、 β_2 -MG)、血糖、肾功能、血脂、血管紧张素 I(AI)、血管紧张素 II(AII)、心钠素(ANP)、血栓素 B_2 (TXB₂)、6-酮-前列环素(6-keto-PGF_{1 α})、内皮素 1(ET-1)、IV型胶原蛋白(CLV)等的变化。结果:治疗组总有效率 84.62%,对照组总有效率 70.73%,治疗组优于对照组($P < 0.05$);治疗组在改善临床症状,降低血糖、尿系列微量蛋白、血脂、AI、AII、ANP、ET-1、CLV,改善肾功能、调节血栓素-前列环素系统的动态平衡等方面,均优于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论:糖微康胶囊能降低糖尿病肾病患者的血糖、血脂,改善糖脂代谢及微循环,减轻肾损害程度,对糖尿病肾病有较好的疗效。

关键词 糖微康胶囊 糖尿病肾病 肾功能

Clinical Study on Tangweikang Capsule in Treating Diabetic Nephropathy LIN Lan, NI Qing, GAO Qijian, et al. Guang'anmen Hospital, China Academy of TCM, Beijing (100053)

Objective: To observe the effect of Tangweikang capsule (TWKC) in treating diabetic nephropathy (DN). **Methods:** The 119 patients enrolled were divided into 2 groups, 78 patients in the TWKC group treated with TWKC and 41 patients in the control group treated with Captopril. The changes of symptom score, urinary microprotein series (urinary albumin excretion rate, Tamm-horsfall protein and β_2 -microglobulin), blood glucose, kidney function, blood lipid, angiotensin I (AI) and II (AII), atrial natriuretic polypeptide (ANP), thromboxane B_2 (TXB₂), 6-keto prostaglandin $F_{1\alpha}$, endothelin 1 (ET-1) and collagen IV in patients after treatment were observed. **Results:** The total effective rate in the TWKC group was 84.62%, which was superior to that in the control group (70.73%, $P < 0.05$). TWKC also showed better effects in improving clinical symptoms, lowering blood glucose, urinary microprotein series, blood lipid, AI, AII, ANP, ET-1 and collagen IV, ameliorating kidney function, and adjusting dynamic equilibrium of thromboxane-prostacyclin system, as compared with the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion:** TWKC could lower the levels of blood glucose and lipid, improve the glucose and lipid metabolism, regulate the microcirculation, ameliorate the degree of kidney damage, therefore, it showed a better effect in treating diabetic nephropathy.

Key words Tangweikang capsule, diabetic nephropathy, kidney function

糖尿病肾病是糖尿病常见的微血管并发症,目前尚无理想的防治方法。延缓或阻止糖尿病肾病肾损害是我们治疗的难点。糖微康胶囊是笔者根据多年治疗糖尿病肾病的临床实践组方,结合现代科研成果,经过科学的工艺研制而成的纯中药制剂。为观察糖微康胶囊的临床效果,我们对糖微康胶囊进行了较系统的临

床对照观察研究,现总结报告如下。

临床资料

本组病例以同时符合西医早期糖尿病肾病的诊断及分期标准和中医气阴两虚证的辨证标准者,列入观察对象。西医诊断标准参照《肾脏病学》的诊断标准^[1],符合以下诸条可诊断为早期糖尿病肾病:(1)确切的糖尿病史;(2)连续 3 次以上尿白蛋白排泄率为 20~200 μ g/min;(3)24h 尿蛋白定量 < 0.5 g/24h。根

* 本研究为国家“九五”攻关课题(No.96-906-07)
中国中医研究院广安门医院(北京 100053)

据国际通用的 Mogensen 分期标准^[2],早期糖尿病肾病属于 III 期,主要表现为微量白蛋白尿,血压可比健康人升高。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 2 次全国中医肾病学术交流会议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]和“中药新药治疗消渴病(糖尿病)的临床研究指导原则”^[4]。119 例观察病例均为中国中医研究院广安门医院的门诊和住院患者。其中糖微康胶囊治疗组(以下称治疗组)78 例,西药开搏通对照组(以下称对照组)41 例,治疗组男 27 例,女 51 例;年龄 39~68 岁,平均年龄(56.0 ± 2.3)岁;其中病程 2~16 年,平均病程(6.0 ± 2.1)年,合并高血压者 18 例,高脂血症 29 例,冠心病 8 例。肾功能均正常,中医辨证均属于气阴两虚证。对照组男 19 例,女 22 例;年龄 42~64 岁,平均年龄(54.0 ± 4.8)岁。病程 1~16 年,平均(6.0 ± 2.1)年,合并高血压者 9 例,高脂血症 16 例,冠心病 4 例。肾功能均正常,中医辨证均属于气阴两虚证。两组性别、年龄、临床症状、病程等经 Ridit 分析差异无显著性($P > 0.05$),具有可比性。

方 法

1 治疗方法 两组患者均予糖尿病教育。饮食控制方法两组相同:总热量 25 卡/(kg·d),蛋白质 0.6g/(kg·d)。根据不同劳动强度具体规定主食量。两组均根据当前血糖水平予以相应的降糖西药。治疗组:糖微康胶囊(由黄芪、女贞子、大黄等组成,每粒重 0.5g,中国中医研究院广安门医院制剂室提供),每次 4 粒,每日 3 次,饭后口服。对照组:予开搏通 50mg 分 3 次口服(由中国中医研究院广安门医院制剂室加赋型剂制成外观、服用剂量、服用方法与治疗组一致的胶囊,每 12 粒相当于开搏通 50mg。开搏通片由中美上海施贵宝制药有限公司提供)。两组均以 1 个月为 1 个疗程,共观察 3 个疗程。

2 观察项目及检测方法 自观察之日起,停用其他抗凝药及活血化瘀中药。(1)两组治疗前后临床症状积分(积分法:轻度记 1 分,中度记 2 分,重度记 3 分,症状消失记 0 分);(2)尿液检测:尿白蛋白排泄率(UAER)、糖蛋白(THP)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)测定采用放免分析法,试剂盒由北京福瑞生物工程公司提供。尿常规及 24h 尿蛋白定量,采用日本产 MA-4210 型尿液分析仪测定。(3)血液生化检测:空腹及餐后血糖测定采用葡萄糖氧化酶法;糖化血红蛋白(HbA_{1c})采用亲和层析微柱法测定;血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、

血清胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)采用自动生化分析仪测定;血液流变学采用国产 NXE-1 型锥板式粘度计测定。(4)血管紧张素 I(AI)、血管紧张素 II(AII)、心钠素(ANP)、血栓素 B₂(TXB₂)、6-酮-前列环素(6-keto-PGF_{1 α})、内皮素 1(ET-1)、IV 型胶原蛋白(CL-IV):采用放免法测定。放免试剂盒由北京福瑞生物工程公司提供。(5)血压、肾脏 B 超、心率、体重、心电图、血常规、肝、肾功能于疗前疗后分别检测。

3 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《中药新药治疗消渴病(糖尿病)的临床研究指导原则》^[4]、《中药新药治疗慢性肾小球肾炎的临床研究指导原则》^[5]有关内容制定。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。24h 尿蛋白定量及肾功能指标正常,但可较治疗前有所下降。有效:临床症状较疗前好转,尿白蛋白排泄率有所下降,但不足显效标准;血糖、糖化血红蛋白有所下降,但不足显效标准。24h 尿蛋白定量及肾功能指标正常,但较疗前下降不显著。无效:临床症状未改善或恶化。实验室指标无变化或升高。

2 疗效分析

2.1 两组总疗效比较 治疗组显效 29 例(37.18%),有效 37 例(47.44%),无效 12 例(15.38%),总有效率为 84.62%;对照组显效 11 例(26.83%),有效 18 例(43.90%),无效 12 例(29.27%),总有效率为 70.73%。组间总有效率比较,治疗组优于对照组($P < 0.05$)。

2.2 两组治疗前后症状改善情况比较 见表 1。治疗组治疗前后症状积分差异有显著性,对照组无显著性变化。组间比较,治疗组优于对照组($P < 0.05$)。

2.3 两组治疗前后血糖和血脂变化比较 见表 2。两组治疗后 FBS、PBS、HbA_{1c} 均显著下降($P < 0.05$);治疗组治疗后 TC、TG 较疗前均显著下降($P < 0.05$),HDL-C 较治疗前升高,组间比较,治疗组优于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

2.4 两组治疗前后尿系列微量蛋白及尿肌酐(UCr)的变化 见表 3。两组治疗后 UAER、尿 THP、尿 β_2 -MG、UCr 均显著下降($P < 0.05$)。组间比较,治疗组优于对照组($P < 0.05$)。

表 1 两组治疗前后症状积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		疲乏无力	腰酸腿软	手足心热	口干咽燥	水肿	瘀血
治疗	疗前	2.64 ± 0.67	1.98 ± 0.32	2.75 ± 0.23	2.47 ± 0.17	1.48 ± 0.76	2.48 ± 0.26
(78)	疗后	1.42 ± 0.38 [*] △	1.46 ± 0.17 [*]	1.38 ± 0.12 [*] △	1.06 ± 0.24 [*] △△	0.36 ± 0.08 ^{**} △	1.94 ± 0.06 [*] △
对照	疗前	1.94 ± 0.76	1.88 ± 0.94	2.64 ± 0.28	2.53 ± 0.26	1.64 ± 0.42	2.36 ± 0.74
(41)	疗后	2.16 ± 0.61	1.79 ± 0.71	2.53 ± 0.37	2.49 ± 0.54	1.57 ± 0.33	2.61 ± 0.83

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$;()内为例数

表 2 两组治疗前后血糖和血脂变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		FBS(mmol/L)	PBS(mmol/L)	HbA _{1c} (%)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)
治疗	疗前	11.98 ± 1.48	13.42 ± 1.28	9.87 ± 0.46	6.84 ± 1.34	2.72 ± 1.43	0.68 ± 0.42
(78)	疗后	8.58 ± 1.92 [*] △	9.68 ± 1.14 [*] △	7.42 ± 0.12 [*] △	2.16 ± 1.68 [*] △	1.18 ± 1.26 [*] △	1.72 ± 0.34 [*] △
对照	疗前	10.87 ± 1.67	13.26 ± 1.43	8.76 ± 0.23	6.63 ± 1.72	2.42 ± 1.52	0.91 ± 0.26
(41)	疗后	9.71 ± 1.73 [*]	11.41 ± 1.67 [*]	7.43 ± 0.42 [*]	5.87 ± 1.66	2.36 ± 1.08	1.26 ± 0.34

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,△ $P < 0.05$;()内为例数

2.5 两组治疗前后 ANP、AⅠ、AⅡ的比较 见表 4。治疗组治疗后 ANP、AⅠ、AⅡ较治疗前均显著下降($P < 0.05$)。组间比较,治疗组优于对照组($P < 0.01$)。

2.6 两组治疗前后 ET-1、CL-Ⅳ、TXB₂ 及 6-keto-PGF_{1α} 的比较 见表 5。治疗组治疗后 ET-1、CL-Ⅳ、TXB₂ 较治疗前均显著下降($P < 0.05$)。6-keto-PGF_{1α} 较治疗前显著提高($P < 0.05$)。组间比较,治疗组优于对照组($P < 0.01$)。

3 毒副作用 两组治疗前后血、尿常规;24h 尿蛋白定量、24h 尿量;血压;肝、肾功能比较,差异无显著性($P > 0.05$)。观察过程中,未出现不良反应。

表 5 两组治疗前后 ET-1、CL-Ⅳ、6-keto-PGF_{1α} 及 TXB₂ 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ET-1 (ng/L)	CL-Ⅳ (μg/L)	6-keto-PGF _{1α} (ng/L)	TXB ₂
治疗	106.63 ± 31.28	155.01 ± 12.79	86.66 ± 35.17	139.80 ± 27.56
(67) 疗后	72.92 ± 9.32 [*]	78.47 ± 7.31 [*]	116.68 ± 25.66 [*]	104.80 ± 11.26 [*]
对照	118.47 ± 16.23	173.97 ± 26.42	93.84 ± 32.50	143.64 ± 34.20
(32) 疗后	98.46 ± 12.79 [△]	159.08 ± 17.68 [△]	106.27 ± 24.30 [△]	114.18 ± 27.93 [△]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与治疗组治疗后比较,△ $P < 0.01$;()内为例数

讨 论

1 糖微康的组方依据 气阴两虚是糖尿病肾病早期最常见的证型,也是病情转机的枢纽⁽⁶⁾,针对气阴两虚夹瘀血的病机本质,采用益气养阴、活血化瘀法治疗糖尿病肾病,可标本同治,扭转病势。糖微康胶囊就是在此原则指导下科学组方,结合现代科学技术研制而成。方中黄芪等药益气为君;女贞子等养阴滋肾益精为臣;大黄等活血化瘀,通腑泄热共为佐使。以现代药理分析,黄芪能提高机体免疫功能;女贞子等能通过 B 细胞,增强体液免疫功能,具有降血脂,降低血液粘度等作用;大黄可降血压、改善肾血流量及微循环,促使体内病理过程的逆转,从而达到修复的目的⁽⁷⁾。诸药合用,既注重整体宏观调治,又重视局部微观治疗,具有辨证与辨病相结合、局部与整体相结合的特点。

2 糖微康胶囊作用机理

2.1 改善糖代谢,降血糖 高血糖可通过蛋白非酶糖基化和肾小球高滤过两种途径,引起糖尿病患者肾脏结构和功能的改变⁽⁸⁾。本研究糖微康胶囊具有显著的降血糖、降低尿中 UAER、THP、β₂-MG 的排量,从而改善糖代谢,缓解早期糖尿病肾病的肾小球高滤过,保护和恢复肾功能。

表 3 两组治疗前后尿系列微量蛋白及 UCr 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	UAER (μg/min)	尿 THP (mg/24h)	尿 β ₂ -MG (mg/L)	UCr (mmol/24h)
治疗	132.42 ± 14.36	86.72 ± 7.49	2.38 ± 0.47	4.86 ± 0.33
(78) 疗后	48.76 ± 12.18 [*] △	70.18 ± 6.27 [*] △	0.73 ± 0.84 [*] △	0.47 ± 0.18 [*] △
对照	128.63 ± 18.37	92.42 ± 3.24	2.91 ± 0.24	4.21 ± 0.17
(41) 疗后	97.61 ± 11.53 [*]	82.36 ± 5.25 [*]	1.86 ± 0.44 [*]	0.68 ± 0.26 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,△ $P < 0.05$;()内为例数

表 4 两组治疗前后 ANP、AⅠ、AⅡ的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ANP (ng/L)	AⅠ (μg/L)	AⅡ
治疗	125.32 ± 34.03	4.03 ± 1.14	113.78 ± 21.85
(74) 疗后	98.76 ± 12.78 [*] △	2.26 ± 0.27 [*] △	59.39 ± 22.37 [*] △
对照	126.56 ± 14.33	4.42 ± 3.42	97.55 ± 23.43
(33) 疗后	117.42 ± 18.56	3.86 ± 2.58	83.63 ± 16.09

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,△ $P < 0.01$;()内为例数

2.2 降血脂,改善血液高凝状态 脂代谢异常时脂质对肾脏系膜组织有一定的毒性作用,可导致肾小球毛细血管内脂栓形成,肾小球内压增高,引起肾动脉硬化,发生糖尿病肾病^[9]。本研究提示,糖微康胶囊可通过改善患者的脂质代谢,从而增加肾血流量,改善体内微循环及肾小球滤过功能,保护肾功能。

2.3 调节肾素-血管紧张素系统的平衡,恢复和保护肾功能 肾素-血管紧张素系统(RAS)对肾小球血流动力学具有非常重要的调节作用。血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)是当前降低肾小球高滤过,减轻蛋白尿,延缓糖尿病肾病肾损害进程的较理想的药物^[1,3]。本研究治疗前治疗组患者的 AT I、AT II 明显高于正常,治疗后显著下降,且优于开搏通对照组($P < 0.05$)。说明糖微康有血管紧张素转换酶抑制剂样作用,可用于防治糖尿病肾病。

2.4 降低血浆心钠素水平,恢复肾小球滤过功能 糖尿病时血浆心钠素升高,心房心钠素含量下降,可导致肾血浆流量和肾小球滤过率增高,引起肾小球肥大,导致糖尿病肾病^[1]。本研究治疗前治疗组患者血浆 ANP 明显高于正常,治疗后显著下降,且优于对照组($P < 0.05$)。说明糖微康有降低血浆 ANP 水平,恢复肾小球滤过功能的作用。

2.5 血中内皮素和 IV 型胶原含量降低,肾小球功能得到恢复 糖尿病肾病时肾小球系膜 IV 型胶原的含量增加,逐渐形成对周围毛细血管的压迫,使毛细血管被挤压、闭塞、滤过面积减少,最终导致肾小球硬化及

肾功能减退^[1,3,9]。本研究,两组治疗前 ET 和 IV 型胶原均高于正常,说明本组病例符合糖尿病肾病的诊断;治疗后两组 ET 和 IV 型胶原均有所下降,说明两组药物均有恢复肾小球功能的作用;组间比较治疗组优于对照组($P < 0.05$),说明糖微康对糖尿病肾病患者的肾小球功能修复作用较好。

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. Management of early nephropathy in diabetic patients. *Annu Rev Med* 1995;(46): 79.
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. 中华人民共和国卫生部颁布. 中药新药治疗消渴病(糖尿病)的临床研究指导原则. 1987: 215—218.
5. 中华人民共和国卫生部颁布. 中药新药治疗慢性肾小球肾炎的临床研究指导原则. 1992: 97.
6. 林 兰编著. 中西医结合糖尿病学. 北京:中国医药科技出版社, 1999: 394—409.
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: 815, 676, 1036.
8. 王秀问. 糖尿病肾病的诊治进展. 中国实用内科杂志 1995; 15(6): 361.
9. 刘静芳, 温进坤. 内皮素与肾功能的研究进展. 国外医学生理、病理科学与临床分册 1997; 17(2): 145.

(收稿:1999-08-05 修回:2000-07-18)

• 征订启事 •

▲《河南中医》由中国中医药学会河南分会与河南中医学院联合主办,以探讨中医学术、报道临床经验、发表科研成果、促进学术交流为宗旨。创刊 20 多年来,以鲜明的特色吸引了广大读者,在中医期刊之林中独树一帜,并连续荣获全国中医优秀期刊和河南省优秀科技期刊奖。本刊采用国际流行大 16 开本,栏目众多,内容丰富,编排规范,设计精美。常设栏目有张仲景学术思想探讨、经方实验录、历代名医及其著作、中原医林名人、实验研究、临床报道、医案医话、名老中医经验、专题笔谈、医林散论、诊余随笔、方药纵横、文献综述等,还将根据读者需要,不断增设新栏目,以便最及时、最广泛地为读者提供最新学术信息,更好地服务于医、教、研。

从 2001 年开始,本刊页码将增加至 80 页,刊期及定价不变。仍为双月刊,逢单月 20 日出版,定价 4.50 元。欢迎新老读者踊跃投稿和订阅。本刊邮发代号:36—40,国外代号:

BM695。本刊地址:郑州市金水路 1 号《河南中医》编辑部,邮编:450008,电话:(0371) 5962973, 5962977。网址: <http://www.chinajournal.net.cn>; 电子信箱: hzy@chinajournal.net.cn。

▲经国家新闻出版署批准,由国家中医药管理局主管的《中医函授通讯》自 2001 年 1 月起更名为《中医药学刊》。

《中医药学刊》辟有古籍博览、仲景学说研究、名医一绝、研究生论坛、专题笔谈、实验研究、学术争鸣、古方新用、医方发挥、临床研究、医史文献、针灸与经络、中医文化、医古文知识、中药研究、中医教育、试题精编、杏林雨丝、读者信箱等 40 余个栏目。本刊为双月刊,96 页,国内每册定价 5.00 元。国内总发行:沈阳市邮政局报刊发行局,邮发代号 8—182。国外总发行:中国国际图书贸易总公司。国外邮发代号 BM163。全国各地邮局均可办理订阅。本刊可以试读,来函免费邮寄。地址:沈阳市皇姑区崇山东路 79 号;电话:(024) 86237937。