

益气养阴活血法对早期糖尿病肾病患者一氧化氮的影响

范冠杰 唐咸玉 李双蕾 唐爱华 罗广波 刘春红

内容提要 目的:观察以益气养阴活血法为主治疗早期糖尿病肾病(DN)患者的疗效及对一氧化氮(NO)的影响。方法:将入选的65例患者随机分为对照组(31例)和治疗组(34例),对照组予糖尿病教育、常规降血糖及对症处理,治疗组加用以益气养阴活血为主的中药治疗。结果:早期糖尿病肾病患者NO明显升高,治疗8周后,两组均能较好地降低症状积分、空腹血糖(FBG)及24h尿微量白蛋白排泄量(UAE)。治疗组在改善患者症状、降低UAE及NO水平方面,疗效明显优于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),对照组对NO改善不明显。结论:提示DN早期高NO生成与肾小球高滤过有关,益气养阴活血法为主可能通过降低肾脏NO水平,改善肾小球的高滤过。

关键词 益气养阴活血 早期糖尿病肾病 一氧化氮

Effect of TCM Treatment with Principle of Supplementing-Qi Nourishing-Yin and Activating Blood Circulation on Nitric Oxide in Patients with Early-stage Diabetic Nephropathy FAN Guan-jie, TANG Xian-yu, LI Shuang-lei, et al *The First Affiliated Hospital of Guangxi College of TCM, Nanning (530023)*

Objective: To observe the clinical effect of the therapeutic principle of supplementing-Qi nourishing-Yin and activating blood circulation(SNA)on nitric oxide(NO)level in patients with early stage diabetic nephropathy(DN). **Methods:** Patients with DN were randomly divided into two groups, 31 in the control group and 34 in the treated group. Training on awareness of diabetes, conventional hypoglycemic and symptomatic treatment were given to the patients in the control group, to the patients in the treated group, mainly the treatment of SNA was given additionally. **Results:** After 8 weeks treatment, the clinical symptom scores of DN lowered, the urinary albumin excretion/24 hrs and NO level decreased significantly in the treated group, as compared with the control group, the difference was significant($P<0.05$ or $P<0.01$), while the decrease of NO level in the control group after treatment was insignificant. **Conclusion:** The high production of NO in early stage DN is related with the glomerular hyperfiltration, SNA treatment could improve the glomerular hyperfiltration through decreasing the NO level in kidney.

Key words supplementing-Qi nourishing-Yin and activating blood circulation, early stage diabetic nephropathy, nitric oxide

糖尿病肾病(DN)是糖尿病微血管病变之一,早期表现为尿中排出微量白蛋白,最后进展为慢性肾功能不全,严重影响了糖尿病患者的预后和生存。早期治疗可控制病情发展,降低病死率。在1999年2月~2002年3月期间,笔者运用益气养阴活血法为主治疗早期DN患者34例,另设31例单用西药治疗作为对照,现将结果报告如下。

临床资料

1 病例选择标准 本组研究对象均按WHO诊

断标准^[1]确诊为2型糖尿病。早期糖尿病肾病的诊断标准:24h尿微量白蛋白30~300mg/24h,超过300mg/24h诊断为临床糖尿病肾病^[2],所选病例来源于广西中医学院第一附属医院内分泌科住院患者,排除原发性肾病、尿路感染、发热、心衰、糖尿病酮症等原因所致的蛋白尿。采用中国中医药学会消渴病专业委员会辨证诊断标准(1992年)^[3],明确中医证候分型为气阴两虚、瘀血阻络型,症见倦怠乏力、自汗、盗汗、气短懒言、烦渴喜饮、心悸失眠、溲赤便秘、视物模糊,或见四肢麻木疼痛、舌质暗红少津、苔薄或花剥、脉弦细或细数无力者。

2 一般资料 将符合诊断标准的患者按随机数

字表法进行随机化分组。治疗组 34 例,男 15 例,女 19 例;年龄 40~81 岁,平均(58.6±13.1)岁;糖尿病病程 0.3~10.5 年,平均(5.78±2.04)年;患早期 DN 时空腹血糖(FBG)水平 6.9~16.7mmol/L,平均(8.18±2.87)mmol/L,24h 尿微量白蛋白排泄量(UAE)为(128.8±31.8)mg/24h;34 例患者中,合并神经病变者 11 例,眼底病变者 8 例,高血压及冠心病者 9 例,糖尿病脑病 1 例。对照组 31 例,男 17 例,女 14 例;年龄 38~77 岁,平均(49.6±12.6)岁;糖尿病病程 1~14 年,平均(6.77±1.89)年;患早期 DN 时空腹血糖(FBG)水平 6.6~17.3mmol/L,平均(9.06±2.99)mmol/L,UAE 为(137.3±34.6)mg/24h。31 例患者中,合并神经病变者 13 例,眼底病变者 9 例,高血压及冠心病者 8 例,糖尿病脑病 1 例。两组病例在性别、年龄、病程等方面差异均无显著性,具有可比性($P>0.05$)。

方 法

1 治疗方法 两组患者在糖尿病教育、合理饮食的基础上,给予胰岛素、糖适平或糖适平加拜糖平控制血糖在理想水平(空腹血糖<7.1mmol/L,餐后 2h 血糖<8.3mmol/L),合并高血压者,用贝那普利 10mg/d 或加波依定 5mg/d,控制血压在 130/85mmHg 以内。不使用血管活性药物、抗氧化药物等。治疗组同时予以中医益气养阴活血法治疗,处方:生黄芪 30g,生地 20g,淮山药 30g,川芎 20g,丹参 20g,莪术 10g,芡实 15g,金樱子 30g,阴虚低热烦躁甚加知母、青蒿,四肢麻木疼痛明显者加何首乌、鸡血藤;气短汗多明显加太子参、白术、五味子等。每日 1 剂,水煎分 2 次服。2 组均以 8 周为 1 个疗程,1 个疗程后统计疗效。

2 观察指标及方法 (1)治疗前后症状积分的变化:参照《新药治疗老年病临床研究指导原则》^[4]中证候的计分方法,运用等级症状资料积分法(即将症状按照发生的频率、程度及临床表现的特点,分为无、轻、中、重 4 级,分别记为 0、1、2、3 分,然后累加比较);(2)FBG:采用葡萄糖氧化酶法;(3)UAE 测定:采用放射免疫法,药盒由美国 DPC 公司生产,按照说明书进行操作;(4)NO 测定:用硝酸盐还原酶法,试剂盒由南京建成生物医学研究所提供,严格按说明书进行操作。

3 统计学方法 所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后及组间比较采用 t 检验。

结 果

1 两组治疗前后症状积分及 FBG、UAE、NO 测

定值结果比较 见表 1。两组治疗后症状积分、FBG、UAE 及 NO 均有明显下降,与治疗前比较,差异均有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$);其中症状积分、UAE 及 NO 与对照组治疗后比较,差异亦有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

2 副反应 两组治疗过程中未见明显毒副反应。

表 1 两组治疗前后症状积分及 FBG、UAE、NO 测定值结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别例数	症状积分(分)	FBG(mmol/L)	UAE(mg/24h)	NO(μ mol/L)
对照 31	疗前 16.32±5.28	9.06±2.99	137.3±34.6	83.8±20.5
	疗后 12.14±5.33*	7.73±2.19*	121.9±21.3*	78.9±17.7△△
治疗 34	疗前 15.69±5.52	8.18±2.87	128.8±31.8	80.4±25.5
	疗后 9.38±4.12**	7.21±2.37*	48.3±14.9**	58.3±21.1**

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与治疗组治疗后比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$

讨 论

糖尿病时肾小球高滤过状态是 DN 发生的始动因素,可导致系膜细胞与基质的增生,最后发生肾小球硬化。许多涉及血流动力学的因素均可能参与了 DN 早期的肾小球高滤过。NO 是 L-精氨酸经一氧化氮合酶(NOS)催化形成的一种血管活性因子,具有扩张肾小球系膜细胞和血管平滑肌的功能,在调控肾小球血流动力学和滤过上有重要作用。目前认为早期 DN 肾脏 NO 生成增多参与了肾小球高滤过机制,而后期其含量下降又参与血管舒张功能紊乱,加重肾小球硬化。

本研究观察到早期 DN 患者 UAE 及 NO 水平显著升高,与文献报道一致^[5]。两组均能较好地降低患者症状积分、FBG 及 UAE。治疗组在改善患者症状、减少 UAE、降低 NO,疗效明显优于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),对照组对 NO 改善不明显。研究表明,单纯降血糖改善肾小球高滤过的作用有限,益气养阴活血法可能通过抑制肾脏 NO 的高水平,降低肾小球的高滤过,从而显著地降低 UAE,有效地延缓和阻止了糖尿病肾功能衰减的自然进程。方中黄芪具有降低糖尿病(DM)大鼠血糖、减少尿微量蛋白的排出、抑制肾脏肥大的作用^[6]。其机理与黄芪可抑制肾脏 NO 的产生,从而达到纠正 DM 早期肾血流动力学的异常,对 DN 的发生有一定的预防作用^[7],而活血化瘀药如川芎、丹参、莪术可改善微循环,降低血粘度,一定程度上改善肾小球基底膜的滤过。

尽管目前已明确认识到抑制 NO 的产生能减轻 DN 的高滤过,但仍没有发现对 DN 有确切疗效的 NOS 抑制剂。并且,由于 NO 在 DN 中作用的两面性,在抑制 NOS 的同时也会抑制其生成 NO 的有利作用,因此,简单地通过抑制 NO 的产生来避免其不利作

用对于 DN 并不是理想的治疗措施。由于中医药疗法具有多途径、多靶点的特点,其改善肾小球的高滤过亦可能是多途径的,可以猜想,降低肾脏 NO 水平仅是其作用的一个方面,具体机制有待于进一步探讨。

参 考 文 献

1. 蒋国彦主编. 实用糖尿病学. 北京:人民卫生出版社,1992:94—110.
2. 沈稚舟,吴淞华,邵福源,等主编. 糖尿病慢性并发症. 上海:上海医科大学出版社,2000:139—168.
3. 中国中医药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. 中国医药学报 1993;(3):54—56.
4. 中华人民共和国卫生部药政局. 新药(中药)治疗老年病临床研究指导原则. 中国医药学报 1981;(3):72—74.
 5. 张晓黎,王桂兰,董建军,等. 一氧化氮在糖尿病性肾病中的变化及其临床意义. 中华内分泌代谢杂志 1998;14(1):18—21.
 6. 徐郁杰,张庆怡,吴青伟,黄茂对糖尿病大鼠早期肾肥大和蛋白尿的影响. 上海第二医科大学学报 1997;17:357—359.
 7. 祁忠华,林善锁,黄宇峰,黄茂改善糖尿病早期肾血流动力学异常的研究. 中国糖尿病杂志 1999;(3):149.

(收稿 2002-05-15 修回 2002-08-24)

中药为主治愈婴儿肾病综合征远期随访 1 例

葛安霞 景斌荣

婴儿肾病综合征是指无组织学依据,1 岁以内发病,且符合肾病综合征诊断标准者。本病临床少见,我们曾用中药为主治愈 1 例并追踪观察 18 年,现报告如下。

病例简介 某男,7 个月,病历号 25602。主因面目浮肿伴尿少 10 天且逐日加重于 1984 年 1 月 18 日住院。病前 2 周有上感、腹泻史。入院前 1 天体温 39℃,除尿少外无其他症状。曾用青霉素,未用磺胺类药。第 1 胎,生产、喂养、家族史无特殊。T 36℃,P 120 次/min,R 24 次/min,BP 100/50mmHg,体重 12kg。神清体胖,面色白,前囟 2cm×2cm,平坦。皮肤(-),浅表淋巴结(-),咽赤,双侧扁桃体不大,心(-),双肺偶闻鼾音。颜面浮肿明显,头皮水肿(+),双下肢皮肤肿胀发亮,可凹性(+),阴囊及阴茎水肿(+),腹水征(+),肝肋下 3cm,质软,脾肋下及边。舌质正常,苔白腻,指纹滞,淡红色。血 WBC $26.5 \times 10^9/L$,N 84%,L 16%;尿蛋白(PRO,++++),RBC 0~3/HP,WBC 0~3/HP;尿培养阴性。血沉(ESR) 104mm/h;血清白蛋白(ALB)18.5g/L,球蛋白(GLB)16.5g/L;总胆固醇(TC)12.84mmol/L;尿素氮(BUN)9.17mmol/L;肌酐(Cr)79.56μmol/L;血清蛋白电泳:A 0.227,α₁0.084,α₂0.419,β 0.129,γ 0.09。总补体、补体 C₃ 正常。肝功能正常。抗链球菌溶血素(ASO,-)。腹部平片(-)。咽培养示甲类链球菌、卡他尔球菌。24h 尿蛋白定量及腹部 B 超均未能配合检查。入院后经院内外肾脏病专家会诊,确诊为“婴儿肾病综合征”,中医诊断:水肿。不主张激素治疗,支持用中药为主治疗。

治疗经过 入院至 1 月 28 日,以清热利湿立法,银翘散合五苓散加减。选用金银花 10g,连翘 10g,茯苓 10g,陈皮 10g,车前草 10g,栀子 6g,大青叶 10g,赤芍 10g,芦根 10g,泽泻 10g,大腹皮 10g,枯萎皮 6g,蝉衣 6g 等,水煎每天 1 剂,分 3 次喂服。氨苄青霉素 0.25g 肌肉注射,每天 2 次。第 2 天体温正常,未再反复。浮肿无明显变化,尿量从 200ml/d 逐渐增至 900ml/d 左右,体重降至 9.5kg。1 月 29 日~2 月 15 日,以解毒利水活血立法。上方加入鱼腥草 10g,板蓝根 10g,益母

草 10g,牡丹皮 10g,川芎 6g 等加减,服法同前。并输血浆 3 次,每次 25ml。水肿明显消退,体重持续在 9.5kg,尿 PRO(++),ESR 45mm/h,BUN 6.24mmol/L,Cr 70.4μmol/L,ALB 18g/L,GLB 19g/L。2 月 16 日~6 月 5 日,先以中药益肾补脾,利水活血之剂六味地黄汤加减,选用生地黄 10g,泽泻 10g,山萸肉 10g,淮山药 10g,车前草 10g,牡丹皮 10g,益母草 10g,丹参 10g,菟丝子 10g,茯苓 10g,白茅根 10g,陈皮 6g,砂仁 6g,川芎 6g 等,治疗 2 个月。并用川芎嗪 40mg/d 静脉滴注 2 周。继以益肾补脾之剂调理善后,六味地黄汤合五味异功散加减,同时潘生丁 50mg,每日 2 次,服用 1 个月。至 1984 年 6 月 5 日住院 139 天,缓解出院。出院时尿 PRO 微量~阴性;ESR 8mm/h,BUN 4.96mmol/L,Cr 53.04μmol/L,TC 6.73mmol/L;ALB 39g/L,GLB 27.5g/L;蛋白电泳:A 0.697,α₁0.024,α₂0.109,β 0.097,γ 0.073。门诊以益肾补脾剂治疗 2 周,此后未再用药,虽因上感、气管炎、肺炎等疾病来诊,尿 PRO 检测均阴性。2002 年 4 月 10 日随访,已在本市某大学就读。尿 PRO 阴性;血 WBC $6.4 \times 10^9/L$,Hb 157g/L,ESR 3mm/h,总白蛋白(TP)76.00g/L,ALB:47.8g/L;Cr 107.7mmol/L,尿素 4.4mmol/L,TC 4.8mmol/L。

讨论 婴儿型肾病综合征大多数预后不佳,非微病变型治疗无特效。患儿年龄小,用激素治疗,非但治愈率不高,且极易出现感染等副反应,故不主张使用。中医学认为水肿与肺、脾、肾三脏关系密切。水液正常运行,靠肺气通调、脾气转输,肾气开阖,从而三焦发挥决渎作用,膀胱气化畅行而小便通利。小儿肺脾不足,肾常虚,卫外薄弱,外邪易乘虚而入,毒热之邪浸淫,肾脏极易受损,肾失封藏,固摄无权,精微物质外泄。小儿肾病的发生,是肺、脾、肾三脏虚损为本,热毒湿浊邪气诱发为标。笔者正是依据本认识,初期以清热解利湿治标,祛邪以阻止病势发展,继而以益肾补脾,扶正治本。水聚必致气血不畅,血脉瘀阻,“血不利则为水”,治水当先理其血,在水肿反复不愈时加入适量活血化瘀药物,终使疾病缓解,完全治愈。

(收稿 2002-05-31 修回 2002-08-20)