

糖肾方对糖尿病肾病Ⅲ和Ⅳ期患者血脂的影响

莫世安¹, 康宁², 王家艳¹, 高菁^{3*}, 李靖³

1. 海南省中医院, 海南 海口 570206; 2. 中华中医药学会, 北京 100029, 3. 北京中医药大学附属东直门医院, 北京 100700

摘要:目的 探讨糖肾方对糖尿病肾病Ⅲ和Ⅳ期患者血脂的影响。方法 将39例糖尿病肾病Ⅲ和Ⅳ期患者随机分为两组, 其中糖肾方组24例, 安慰剂组11例, 在西医基础治疗之上, 糖肾方组接受糖肾方治疗, 而安慰剂组接受糖肾方模拟颗粒剂治疗, 两组疗程均为12周, 疗程结束后评价中医证候积分, 检测血脂变化。结果 治疗12周后糖肾方组总胆固醇 $\bar{x} \pm s = 5.17 \pm 1.48$ 、低密度脂蛋白($\bar{x} \pm s$)为 (3.42 ± 1.12) , 与基线 $(5.52 \pm 1.15, 3.42 \pm 1.12)$ 比较均明显下降($P < 0.05$, $P < 0.01$), 与基线取差值($\Delta \bar{x} \pm s = -0.35 \pm 0.77, -0.43 \pm 0.70$), 与安慰剂组 $(0.38 \pm 0.85, 0.34 \pm 1.21)$ 进行差值比较有统计学意义($P < 0.05, P < 0.05$)。结论 糖肾方有助于改善2型糖尿病肾病Ⅲ和Ⅳ期属气阴两虚夹瘀型患者的血脂谱。

关键词: 糖尿病肾病; 气阴两虚夹瘀; 中医药; 疗效; 血脂

中图分类号: R587.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-9727(2014)3-302-3

Effect of Tangshen formula on blood lipid of diabetic nephropathy patients at phase Ⅲ &Ⅳ

MO Shi-an¹, KANG Ning, WANG Jia-yan², et al.

1. Hainan Provincial TCM Hospital, Haikou 570206, Hainan; 2. China Association of Chinese Medicine, Beijing 100029;

3. Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, P.R.China

Corresponding author: GAO Jing, E-mail: 3143gaojing@sina.com

Abstract: Objective To investigate the effect of Tangshen formula(TSF) on blood lipid of diabetic nephropathy(DN) patients at phase Ⅲ &Ⅳ. Methods Thirty-nine type 2 diabetic nephropathy Patients at phase Ⅲ &Ⅳ were randomly divided into observation group and control group with a ratio of 2:1. Both groups were given basic treatments. In addition to basic treatment, the observation group were given Tangshen formula treatment, while the control group were received the Tangshen simulation treatment all with a course of 12 weeks, then the changes in TCM syndrome score and blood lipids in both groups were assessed. Results The levels of TC and LDL in TSF group were decreased significantly, compared with before treatment and the control group showing significant differences ($P < 0.05$). Conclusion TSF can significantly improve the syndrome and the blood lipids(TC and LDL) level of type 2 diabetic nephropathy cases at phase Ⅲ &Ⅳ.

Key words: Diabetic Nephropathy; TCM; Syndrome of blood stasis due to deficiency of both qi and yin; Traditional Chinese medicine; Lipids

终末期糖尿病肾病是导致糖尿病患者死亡的主要原因之一, 有研究表明, 在终末期肾的患者当中, 19%是由糖尿病肾病发展而来^[1]。糖尿病肾病的早期有效干预, 对减少或延缓肾脏病变发生和发展具有重要意义, 而控制血脂能有效减缓疾病进程。本研究应用已故名老中医时振声经验方“糖肾方”, 对东直门医院2007~2008年肾病内分泌科门诊及病房就诊的39例患者进行了随机对照研究, 观察中医证候及血脂变化, 结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 符合上述条件并纳入病例总数39人, 脱落病4人。其中男性17人(48.6%), 女性18人(51.4%)。年龄最小49岁, 最大75岁。平均年龄 (63.51 ± 7.45) 岁。经分析, 两组性别、年龄、及入组时的血压、血糖、血脂、尿蛋白等指标均无统计学差异。

1) 诊断标准: 中医诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[2]中消渴病的标准及分型标准。西医诊断标准参照: 采用1999年WHO提出的“糖尿病及其他类型高血糖的诊断标准”及1999年WHO国际高血压联盟公布的高血压的诊断分级标准; 糖尿病肾病的诊断标准及分期标准采用1989年Mogensen提出的标准。2) 纳入标准 1) 符合《中药新药临床研究指导原则》中医消渴病诊断标准和中医气阴两虚夹瘀辨证标准; 2) 符合1999年WHO提出的糖尿病诊断标准及分型标准属2型; 3) 符合糖尿病肾病诊断标准及分期标准属于糖尿病肾病Ⅲ、Ⅳ期者; 4) 年龄40~75岁; 5) 收缩压小于140mmHg, 舒张压小于90mmHg; 6) 已签署知情同意书者。3) 排除标准 1) 不符合西医糖尿病肾病诊断标准、中医消渴病的诊断和中医气阴两虚夹瘀辨证标准者; 2) 入选后饮食、运动、药物治疗

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973计划)基金资助项目(No. 2005CB523503)延伸子项目。

作者简介: 莫世安(1981~), 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 垂体-肾上腺疾病及骨代谢疾病。

***通讯作者:** 高菁, E-mail: 3143gaojing@sina.com

4~6周,空腹血糖 $>7.8\text{mmol/L}$ 或餐后 $2\text{h}\geq 11.0\text{mmol/L}$ 或HbA_{1c}大于7.5%者;3)既往有心肌梗塞,现有心绞痛或心衰或大血管事件一次以上;4)所有在近期内发生心、脑血管事件者;5)需激光治疗的视网膜病变;6)其他继发性高血压者;有严重并发症如脑血管病、原发性肾脏疾病可引起尿蛋白阳性疾病、血液系统疾病、糖尿病周围神经病变以外各种神经病变、各种其他内分泌代谢疾病、精神障碍患者。4)剔除脱落标准 凡不符合纳入标准而被误入的病例应予剔除。未按规定的观察测量或资料不全影响观察判定者应予剔除。观察中患者自行退出者应视为脱落。观察中出现不良事件不宜继续观察者视为脱落。

1.2 方法

1.2.1 药物组成 糖肾方基本组分为黄芪、生地、制大黄、三七、卫矛、山茱萸、枳壳,由江苏省江阴天江药业有限公司生产成免煎颗粒剂,批号060632,同时提供对照组用糖肾方颗粒模拟剂。加减用药:1)夏枯草、牛蒡子;2)猪苓、茯苓、车前草;3)泽泻、穿山龙。

1.2.2 治疗方法 采用随机对照试验,组内纵向对照及与平行对照的方法。受试者按2:1比例随机进入糖肾方组和安慰剂组,所有纳入病人均给予西药控制血压、血糖、血脂等基础治疗,具体选药按相关标准执行。糖肾方组给予糖肾方颗粒剂每次2袋,2次/d,早晚饭后30min温开水冲服。安慰剂组给予糖肾方模拟颗粒剂每次2袋,2次/d,早晚饭后30min温开水冲服。两组兼症加减用药:内热者加号颗粒剂;水肿明显者加号颗粒剂;有泡沫尿者加号颗粒剂。试验期间保持糖尿病、高血压、高血脂的基础治疗不变,不得加用对血糖、血脂有影响的药物和具有抗凝血和抗纤溶作用的中西药。治疗观察期12周,于0、12周记录患者的中医证候评分及血脂水平,记录安全性指标。中医疗效标准参照卫生部2002年制定发布的“中药新药临床研究指导原则”中疗效判定标准^[2]。

1.3 统计分析 统计软件使用spss 13.0软件包进行分析,计数资料采用卡方检验,样本量小于40或理论值小于5,采用Fisher's exact检验;正态计量资料描述($\bar{x}\pm s$),采用 t 检验;等级资料采用秩和检验。检验水平 α 设为0.05。

2 结果

2.1 两组治疗前后中医证候积分比较 安慰剂组治疗前后证候评分无统计学差异,而糖肾方组治疗前后比较,均值明显变小,差异有统计学意义($P<0.01$),见表1。

2.2 两组中医疗效分级比较 见表2,参照卫生部2000年制定发布的“中药新药临床研究指导原则”,

采用尼莫地平法,根据治疗后中医证候积分增减情况,将治疗效果分为无效、有效、显效三级。12周后,糖肾方组有效率和显效率都明显高于安慰剂组,差异有统计学意义($P<0.01$)。

表1 两组治疗前后证候积分比较

Table 1 Comparison of the syndrome score in the two groups before and after treatment

组别	例数	$\bar{x}\pm s$	P 值
Group	No.case		P values
安慰剂	11	13.63 \pm 7.44	0.943
Placebo	11	13.54 \pm 7.65	
糖肾方	24	13.50 \pm 8.05	0.000*
TSF	24	8.79 \pm 5.37	

表2 两组中医疗效分级比较

Table 2 Comparison of TCM Efficacy classification

组别	Group	疗效分级 Efficacy classification			合计
		无效 No.	有 No.	显效 No.markedly	
		invalid(%)	effective(%)	effective(%)	Total
安慰剂	Placebo	8(72.73)	3(27.27)	0(0)	11
糖肾方	TSF	5(20.83)	14(58.34)	5(20.83)	24
合计	Total	13(37.14)	17(48.57)	5(14.29)	35

2.3 两组治疗前后血脂比较 安慰剂组各项指标与基线比较均无统计学差异;糖肾方组TC、LDL与基线比较均值下降,差异有统计学意义($P<0.01$)。表4提示TC、LDL差值两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),与纵向比较情况一致,见表3,4。

2.4 安全性评价 全部纳入者39人,在纳入时肝肾功能均在正常范围内。试验观察期间,有4例脱落,均为安慰剂组病例,均为自动退出,无不良事件发生。低血糖1例,为糖肾方组病例,症状轻微,经进餐后症状消失,考虑为饮食波动所致。12周后全部患者血常规、肝功能、肾功能、心电图均未出现异常情况,无其他不良事件发生。

3 讨论

从上可以看出糖肾方能降低糖尿病肾病Ⅲ、Ⅳ期属气阴两虚夹瘀型患者的中医证候积分,改善患者症状,有效降低总胆固醇及低密度脂蛋白。糖肾方是在已故名老中医时振声临床经验的基础上拟定的方药,一项大型的多中心随机双盲对照试验选择将尿蛋白做为主要疗效观察指标^[3],而本次临床试验发现糖肾方同时具有改善患者血脂水平的益处,符合中药具有多系统、多靶点、综合调理的作用特点^[4]。董晔^[5]等观察糖肾方对自发性2型糖尿病模型(OLETF)大鼠脂

表3 两组血脂治疗前后比较

Table 3 Comparisons of Lipids before and after treatment

组别	检测项目	例数	$\bar{x} \pm s$	P值
Group	Item tested	No.case		P values
安慰剂 Placebo	基线 Baseline TG	11	1.75±0.87	0.195
	12周 12 weeks TG	11	2.01±0.76	
	基线 Baseline TC	11	5.17±0.99	0.164
	12周 12 weeks TC	11	5.56±0.97	
	基线 Baseline HDL	11	1.26±0.22	0.126
	12周 12 weeks HDL	11	1.50±0.57	
	基线 Baseline LDL	11	3.11±0.85	0.364
	12周 12 weeks LDL	11	3.46±0.90	
糖肾方 TSF	基线 Baseline TG	24	1.93±1.64	0.461
	12周 12 weeks TG	24	1.82±1.24	
	基线 Baseline TC	24	5.52±1.15	0.036
	12周 12 weeks TC	24	5.17±1.48	
	基线 Baseline HDL	24	1.26±0.29	0.141
	12周 12 weeks HDL	24	1.18±0.18	
	基线 Baseline LDL	24	3.86±0.91	0.006
	12周 12 weeks LDL	24	3.42±1.12	

表4 两组血脂治疗前后差值组间比较

Table 4 Comparisons in the difference of hyperlipidemia between the two groups before and after treatment.

项目	组别	例数	$\Delta \bar{X} \pm S$	P值
Item	Group	No.case		P values
TG	安慰剂 Placebo	11	0.26±0.62	0.136
	糖肾方 TSF	24	-0.10±0.66	
TC	安慰剂 Placebo	11	0.38±0.85	0.016
	糖肾方 TSF	24	-0.35±0.77	
HDL	安慰剂 Placebo	11	0.24±0.47	0.057
	糖肾方 TSF	24	0.07±0.25	
LDL	安慰剂 Placebo	11	0.34±1.21	0.021
	糖肾方 TSF	24	-0.43±0.70	

注: $\Delta \bar{X} \pm S$ =治疗前后差值。Note: $\Delta \bar{X} \pm S$ = values before treatment - values after treatment.

代谢及肝脏脂变的作用,结果表明糖肾方可以减少脂肪在肝脏中的淤积,减缓肝脏纤维化的进程,部分纠正DM大鼠的脂代谢紊乱。朱超^[6]等亦发现糖肾方能够调节糖尿病鼠的磷脂代谢紊乱。糖肾方能有效调

节糖尿病肾病患者血脂水平,临床与实验室研究一致。

糖肾方中黄芪、生地针对糖尿病肾病“气阴两虚”的病机特点,遵循“益养阴”之法而设,黄芪力专于补气升阳、扶正补虚。生地养阴生血,二药一气一血,一阴一阳,相使为用气阴双补。三七、卫矛针对糖尿病血脉瘀滞、“微型癥瘕”形成的病机特点^[7],遵循“活血化瘀散结”之法而立。三七功用补血,去瘀生新,能通能补,卫矛又称鬼箭羽,功善化瘀消癥散积。山茱萸补益肝肾,涩精,枳壳理气行滞为辅药。诸药合用使黄芪、生地益气养阴不腻,三七、卫矛活血散结而不伤正,从而达到“益气养阴、活血化瘀散结”的功效,临床表现为患者临床症状减轻,中医证候积分降低,理化指标好转。

综上所述,糖肾方药物组成有法可依,组方严谨,配伍合理,符合早期糖尿病肾病的病机特点,与糖尿病肾病气阴两虚夹瘀证方证相应,能多靶点改善糖尿病肾病Ⅲ、Ⅳ期属气阴两虚夹瘀型患者的临床症状,亦有助于血脂谱的改善。

参考文献

[1] 中国医院协会血液净化中心管理分会血液透析登记组.我国面临快速增长的终末期肾病治疗负担[J].中国血液净化,2010,01:47-49.

[2] 中华人民共和国卫生部制定发布.第1辑.中药新药临床研究指导原则[M].2002. 153.

[3] 武曦,李平.糖肾方加减治疗2型糖尿病肾病——项中医药治疗糖尿病肾病的多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究方案[A].中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会.中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会2011年学术年会暨2011年国际中西医结合肾脏病学术会议论文汇编[C].中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会,2011:2.

[4] 黄小玲,柴科夫.组药在糖尿病及其并发症治疗中的应用[J].中华中医药杂志,2008,23(6):516-518.

[5] 董晔,张浩军,赵世萍,等.糖肾方对自发性2型糖尿病模型大鼠脂代谢及肝脏脂变的影响[J].中华中医药杂志,2010,11:1778-1781.

[6] 朱超,黄敏,梁琼麟,等.糖肾方对自发性Ⅱ型糖尿病鼠磷脂代谢的影响[J].高等学校化学学报,2011,07:1512-1518.

[7] 吕仁和,赵进喜,王世东.糖尿病及其并发症的临床研究[J].新中医,2001,33(3):4.

收稿日期:2013-11-27 编辑:崔宜庆