

中医药干预糖尿病肾病的临床研究进展

刘建华, 曾金雄, 杨家辉, 梁军丽

(南京军区福州总医院中医科, 福建福州 350025)

【关键词】 糖尿病肾病; 中医药; 干预

中图分类号: R587.2; R692 文献标识码: A 文章编号: 1672-271X(2008)05-0359-03

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病最严重最常见的微血管并发症之一,也是糖尿病患者致死的主要原因之一^[1]。据报道在1型糖尿病中DN的发病率约为40%~50%,2型糖尿病中DN发生率约为20%。糖尿病肾病已是终末期肾脏病(ESRD)中最重要的原因。我国目前糖尿病患者超过5 000万,93%的糖尿病患者是2型糖尿病,其中40%将发展为糖尿病肾病^[2]。因此,糖尿病肾病的防治是我国所面临的重大健康课题。

1 中医药治疗糖尿病肾病临床研究面临的问题

近年来,随着循证医学的方法与观点在临床医学中的广泛渗透,糖尿病肾病的防治领域也出现了一系列大规模的临床试验与研究,如英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS研究)、伊贝沙坦治疗2型糖尿病肾病研究(IDNT研究)等^[3]。伊贝沙坦(Irbesartan)治疗糖尿病肾病临床试验的成本分析(IDNT)结果显示^[4],如果美国的2型糖尿病并发肾病患者接受伊贝沙坦治疗的话,在3年内因避免3.5万例终末期肾病发生而可以为美国卫生保健系统节约23亿美元的费用。更重要的是,伊贝沙坦不仅为这些患者提供了最佳的治疗,而且可使他们的寿命延长7~9个月。这些临床试验与研究既为糖尿病肾病的防治措施提供了充分的证据与合理的指导,充分证实了糖尿病肾病患者强化降糖、降压的有效性和安全性,早期防治可以取得较好的治疗效果与卫生经济学效益。尽管国内外进行了大量的研究,但至今发病机制尚未完全阐明,尚无有效的药物阻止其发生与恶化^[5]。

中医药在防治糖尿病及其并发症方面积累了一定的经验,尤其是在治疗并发症方面有着较为突出的优势,最近的临床研究显示中医药可改善糖尿病临床症状,纠正血糖过高所引起的各种代谢紊乱,有效地延缓病程的进展,有效防治糖尿病引起的各种并发症^[6]。应确定中医药治疗在延缓2型糖尿病患者肾病进程的作用与地位,为临床推广应用提供可行的思路与方法。

2 中医药干预糖尿病肾病的临床研究现状

2007年中华中医药学会分会已制定《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准》(试行方案):糖尿病肾病本证分四型:阴虚燥热证、气阴两虚证、脾肾气虚证、阴阳两虚证;标证分三型:湿证、瘀证、痰瘀证。但临床研究中各学者证治方法还是不同,主要有分期、分型、专方等治疗。

吕仁和参考西医分期原则^[7],将本病分为早中晚三期,早期辨证分为肝肾阴虚、肺肾阴虚、阴阳气虚、肺肾阳虚四种证型及气郁、结热、燥热、湿热、热毒五种邪实证候;中期分气血阴虚、气血阳虚、阴阳气虚、肺肾气虚、心肾气虚均伴浊毒内留五种证型,有痰饮、虚风内动、浊毒伤血等证候;晚期证型证候与中期基本相同。祝湛予教授对于DN早期病变^[8],均以降糖药方为主随症加减。晚期病变治疗较困难,一般对浮肿明显者温补脾肾,利水消肿;贫血严重面白乏力者益气养血,补肾生精;对血肌酐、尿素氮升高,浊毒上逆而呕恶不能进食,口臭、苔厚腻者,和胃降逆、芳香化浊。

高彦彬教授^[9]认为糖尿病肾病的演变规律:发病之初,病在肝肾,气阴两虚,肾络瘀滞;病程迁延,阴损及阳,肾络瘀阻;病变晚期,肾络瘀结,肾体劳衰,肾用失司,浊毒内停,五脏受损,气血阴阳衰败。治疗上,早期以滋补肝肾、益气养阴、化瘀通络为法(太子参、生黄芪、生地黄、山茱萸、枸杞子、何首乌、丹参等);中期以温肾健脾、益气活血为法(仙茅、淫羊藿、白术、猪苓、茯苓、芡实、金樱子、生黄芪、当归、川芎、丹参、熟大黄等);晚期以益气养血、化瘀散结、通腑泻浊为法(生黄芪、当归、莪术、瓜蒌、大黄等)。林兰教授将此病分为肺胃气阴两虚型;心脾气阴两虚型;脾肾气阴两虚型;肝肾阴虚型;脾阳不振,水湿潴留型;肾阳虚亏,水湿泛滥型;阳虚水泛,浊毒上逆型;肝肾阳竭,虚风内动八型^[10]。总之, DN临床证候复杂,如采用中医辨证分型或结合西医分期诊断方法,则能切实有效的提高临床治疗效果^[11]。

国内学者研究表明,中西医结合疗法在改善尿微量蛋白、血 β_2 -微球蛋白方面明显优于单降血糖药疗法^[12]。熊曼琪^[13]等应用三黄肾安片(大黄、桃仁、桂枝、玄参、熟地、山茱萸、黄芪、益母草)治疗早期DN,发现此方对肾小球滤过率及有效肾血浆流量有双向调节作用,能较好地保护肾脏。张海燕等^[14]采用糖肾健汤(黄芪、山药、太子参、丹参、大黄、益母

基金项目:南京军区医学科技创新项目(2007-534)

作者简介:刘建华(1953-),女,山东乳山人,主任医师,教授,福建中医学院硕士生导师,从事中医内科专业。

草、地龙等)治疗本病46例,结果治疗后尿 α 1-微球蛋白、尿转铁蛋白(TRU)、尿铜蓝蛋白(CP)、尿N-乙酰-D氨基葡萄糖苷酶(NAG)、血脂下降有显著性差异,提示本方对本病具有益气健脾、活血祛瘀的功效。邱秀英^[19]将87例DN早期患者分为观察组和对照组,对照组给予糖尿病基础治疗,观察组在此基础上加服益气养阴活血通腑中药(三黄降糖方:大黄、桃仁、桂枝、玄明粉、甘草、玄参、生地黄、麦冬、黄芪),结果观察组可显著降低尿蛋白、尿素氮、血肌酐、血浆ET-1水平,提示该方可以改善糖代谢、肾功能血管内皮功能。

吕仁和等研究能够改善糖尿病肾病肾功能不全患者生存质量的有效治疗方案^[16-18],将161例糖尿病肾病肾功能不全代偿期患者随机分为中医辨证组(A组)54例、氯沙坦组(B组)55例、中医辨证结合氯沙坦组(C组)52例。A组分别予止消通脉宁颗粒剂、止消温肾宁颗粒剂、止消保肾宁颗粒剂及西药安慰剂;B组予氯沙坦及不同的中药安慰剂;C组予中医辨证治疗结合氯沙坦治疗。观察3组治疗对患者肾功能和生存质量的影响。A组可明显升高内生肌酐清除率($P < 0.05$);在证候评价方面,A组和C组疗效优于B组。结果表明中医药在改善肾功能和特定的中医证候方面具有一定优势,在改善病人临床症状和生活质量方面可能有很好的治疗前景。

3 建立糖尿病肾病中医药干预方案及评价体系

国内多中心的临床研究表明,在控制饮食、降糖、对症治疗基础上配合中医辨证治疗DN肾功能不全患者,可明显改善DN的生存质量。研究方法应依据循证医学的方法,结合中医药理论与临床特点^[19]。以2型糖尿病肾病早期患者为研究对象,制定统一的中医辨证论治方案;建立证候表征及主要特征信息的临床观察量表,长期、动态采集糖尿病肾病患者的临床生物信息(疾病一般信息,中医证候表征,血糖、糖化血红蛋白、肾功能、尿微量蛋白排泄率、内生肌酐清除率与肝功能、血液常规、相关影像学等实验室生物学指标及并发症、预后转归等;部分病例的生物组学信息),建立以中医证候表征为主体的临床信息数据库。

临床研究按照国际统一诊断标准(MogenSen诊断分期标准),选择糖尿病肾病(DN)早期患者作为研究对象;针对糖尿病肾病早期,气阴两虚,肾虚血瘀的病机特点,根据《中医病证诊断疗效标准》及中华中医药学会消渴病分会制定的消渴病(糖尿病)中医分期辨证疗效评定标准设计出DN的中医证候学量表,WHO生存质量量表简表(QOL-BREF)和糖尿病患者生存质量特异量表(DQOL)^[20]。西医综合治疗组,对DN患者一经确诊即采取综合治疗措施,包括控制饮食,限制蛋白摄入,避免各种危险因素,强化血糖控制,纠正代谢紊乱,要求血糖达到理想控制。同时有计划地定期检测糖尿病性肾病的预测指标如血压、GFR等。中医辨证论治组,在西医综合治疗的基础上,进行中医辨证论治。

国内已有学者进行“中医药治疗糖尿病肾病临床疗效评价信息处理研究”课题研究^[21],应用计算机信息处理系统,

全面收集DN临床试验数据,结合统计学、模糊数学、集对分析、多维标度法等多学科知识来分析已获得的数据,通过数据清理和集成,建立一个信度较高、相对完善的信息资料数据管理系统,初步制定DN中医辨证的信息处理标准,最终为建立一套完整的以SAS软件为模板的DN中医辨证系统平台奠定基础。将现代信息技术应用于中医辨证论治的临床研究,为中医现代化研究开辟了一条可行的道路;建立中医证候的数学判识模式并用于临床疗效的评价,具有重要的学术价值。

近年来中医药在保护DN患者肾功能、减少尿白蛋白等方面显示较好的应用前景,但如何提供有力的临床证据值得深入研究。

参考文献

- [1] Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, et al. Ramipril and the development of diabetes [J]. JAMA, 2001, 286(15): 1882-1885.
- [2] YANG Xin-bo, HUANG Zheng-ming, CAO Wen-bin, et al. Antidiabetic Oenanthe javanica flav-one [J]. Acta Pharmacol Sin, 2000, 21(3): 239.
- [3] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas of insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes [J]. Lancet, 1998, 352(9131): 837-853.
- [4] Roger A, Richard D, Willian R, et al. The Irbesartan Type II Diabetic Nephropathy Trial: study design and baseline patient characteristics [J]. Nephrology Dialysis Transplant, 2000, 15(4): 487-497.
- [5] 杨金奎, 谌贻璞. 美国糖尿病协会对糖尿病肾病的临床建议 [J]. 基础医学与临床, 2003, 23(4): 353-355.
- [6] 谢明智. 中药抗糖尿病的药理作用 [J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(4): 318-320.
- [7] 吕仁和, 王越, 张子业. 糖尿病肾病分期辨治568例临床分析 [J]. 中国医药学报, 1994, 9(4): 5-8.
- [8] 董振华, 季元, 祝湛予. 治疗糖尿病慢性并发症的经验 [J]. 中医杂志, 1997, 38(1): 12-14.
- [9] 赵迪. 高彦彬教授治疗糖尿病肾病学术思想和经验 [J]. 中医研究, 2007, 20(1): 42-44.
- [10] 倪青. 病机以气阴两虚为主治疗当益气养阴为先-治疗糖尿病肾病的经验 [J]. 辽宁中医杂志, 2000, 27(4): 145-146.
- [11] 刘其刚. 中西医结合治疗糖尿病肾病的临床研究 [J]. 上海中医药杂志, 2005, 39(2): 29-30.
- [12] 曾金雄, 刘建华. 糖尿病并发症的中医药治疗研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2005, 12(1): 33-34.
- [13] 熊曼琪, 朱章志, 蔡文就, 等. 三黄肾安片对早期糖尿病肾病患者GFR, ERPF, RI的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 1999, 6(12): 47-48.
- [14] 张海燕, 曾敬, 王正君, 等. 糖肾健汤治疗早期Ⅱ型糖尿病肾病46例 [J]. 陕西中医, 2004, 25(12): 1082.
- [15] 邱秀英. 益气养阴活血通腑法联合降糖治疗糖尿病肾病早期的观察 [J]. 广东医学, 2006, 27(7): 1096-1097.

- [16] 宋美铃,杨敏,牟新,等.中医辨证治疗糖尿病肾病肾功能不全的肾功能指标疗效和证候疗效评价[J].北京中医药大学学报,2006,29(6):429-432.
- [17] 于世东,赵进喜,吕仁和.中医药对糖尿病肾病肾功能不全代偿期生存质量影响的研究[J].北京中医药大学学报:中医临床版,2007,14(3):1-4.
- [18] 白云静,洪申波,赵进喜,等.糖尿病肾病肾功能不全优化防治方案研究的统计分析[J].北京中医药大学学报,2006,29(9):631-634.
- [19] 刘建华,曾金雄,戴西湖.循证医学与中药新药临床研究[J].中国中医药信息杂志,2005,12(4):3-4.
- [20] 张丽芬,吕仁和,赵进喜,等.中医辨证治疗方案对糖尿病肾病肾功能不全患者生存质量的影响[J].中医杂志,2008,47(2):119-122.
- [21] 白云静,孟庆刚.糖尿病肾病中医现代化研究述评[J].中西医结合肾病杂志,2004,5(12):742-744.

(收稿日期:2008-04-01;修回日期:2008-05-30)

(本文编辑:潘雪飞)

糖尿病肾病的发生与防治

宋效成,岳丽,沈雅庭,袁晨综述 朱春雷 审校
(解放军第413医院,浙江舟山 316000)

[关键词] 糖尿病肾病;发生;防治

中图分类号: R587.2;R692 文献标识码: A 文章编号: 1672-271X(2008)05-0361-03

糖尿病肾病(DN)是糖尿病患者最常见的慢性微血管并发症之一,也是欧美国家导致终末期肾病(ESRD)的首要原因,随着糖尿病(DM)发生率的不断增加及人口老龄化,在我国终末期肾病中DN所占比率也将逐年升高。本文将对DN的发生与防治方面阐述如下。

1 DN的病因及发病机制

DN的发病是易感人群在长期高血糖及其所导致的血流动力学、细胞因子、生长因子等多种因素综合作用的结果。血管紧张素系统(RAS)是重要参与因素^[1]。

1.1 遗传因素 DN有家族聚集现象和种族差异。在1型糖尿病(T1DM)患者中,即使血糖控制很差也仅有35%的患者最终发展为ESRD^[2];如果先证病例并发DN,其患DM的兄弟姐妹30年后发生DN的累计危险性为71.5%;而先证病例无并发DN者其兄弟姐妹发生DN的累计危险性为25.4%^[3]。在2型糖尿病(T2DM)中,Pima印第安人25年后DN的发生率为80%,白种人约为30%,而非洲裔美国人则介于二者之间^[4]。糖尿病控制和并发症防治试验(DCCT)和英国T2DM前瞻性研究(UKPDS)验证了严格控制血糖可明显减少DN的发生和延缓其病程的进展,但并不能完全杜绝DN的发生与发展^[5]。提示DN具有遗传易感性。遗传易感模式有主要基因效应、平均基因效应和多基因效应或微小基因效应。其中血管紧张素原(AGT)及血管紧张素转换酶(ACE)基因可能发挥微小基因效应^[1]。而血管紧张素Ⅱ1型受体(AT1R)基因的多态性可能在DN发病中发挥主要基因作用^[6]。

1.2 代谢及环境因素 高血糖是重要的环境因素之一。肾组织在长期的高血糖状态下可使局部激素或细胞因子的表达异常,从而导致肾小球硬化。其中RAS通过全身及局部作用调节DN早期肾脏血流动力学。研究发现DM大鼠肾组织中血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)水平明显增高,肾组织中AT1R表达亦明显增加^[7]。Ang-Ⅱ通过分布于肾血管和系膜细胞等组织细胞上的特异性受体发挥作用^[8]:①收缩肾小球入球小动脉和出球小动脉,尤其收缩出球小动脉致前列腺素(prostaglandin, PG)C升高。PGC扩张肾入球小动脉使肾小球高滤过,加重肾小球内压。②Ang-Ⅱ促进系膜增殖、肥大及基质分泌增加,引起系膜区扩张,系膜细胞收缩,滤过膜通透性增加,促进蛋白尿发生。临床及实验证明应用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)均能有效预防DN的发生与发展。实验还发现高血糖可刺激许多肾脏局部生长因子的表达,如胰岛素样生长因子、血小板源生长因子及转化生长因子(TGF-β)等。研究显示,TGF-β在DN发病的过程中可能起着关键作用^[9]。另外,一氧化氮(NO)通过强烈的扩张血管作用来促进DN的发生与发展^[10],其他如内皮素(ET)也与DN的发病有关^[11]。

高血压可以加速DN的发生与发展,DN又可以产生高血压,二者呈恶性循环。

1.3 其他 高脂血症、吸烟、生活习惯、用药不当等均可加速DN的发生与发展。

2 DN的病理改变、诊断及分期

DN的病理改变最初为肾脏肥大、接着肾小球系膜细胞增殖、系膜细胞外基质增加、肾小球基底膜增厚,最后发展为肾小球硬化^[12]。其诊断依据为:①有糖尿病病史;②除其他原因的间歇性或持续性临床蛋白尿(尿蛋白阳性),此为临

作者简介:宋效成(1980-),男,安徽蒙城人,本科,医师,从事内科临床工作。