

引用:秦艳,王黎,胡筱娟.尿毒宝胶囊治疗糖尿病肾病临床研究[J].陕西中医药大学学报,2024,47(6):121-124.

## 尿毒宝胶囊治疗糖尿病肾病临床研究\*

秦艳<sup>1,3</sup> 王黎<sup>2\*\*</sup> 胡筱娟<sup>3</sup>

(1.合阳县人民医院,陕西 渭南 715300;2.陕西中医药大学附属医院,陕西 咸阳 712000;

3.陕西省中医医院内分泌科,陕西 西安 710003))

**摘要:**目的 观察尿毒宝胶囊治疗糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)临床疗效。方法 将 120 例研究对象随机分为治疗组和对照组各 60 例。两组均给予基础治疗,对照组只进行基础治疗 12 w,治疗组加尿毒宝胶囊(5 粒,tid,po)治疗 12 w。观察治疗前后主要症状、尿总蛋白、24 h 尿白蛋白,进行对照分析。结果 治疗组主要症状改善优于对照组,两组治疗后尿总蛋白、24 h 尿白蛋白均较前有所改善,但治疗组明显优于对照组( $P<0.05$ )。结论 尿毒宝胶囊治疗糖尿病肾病疗效显著。

**关键词:**尿毒宝胶囊;糖尿病肾病;临床疗效;肾络瘀阻

中图分类号:R277.5

文献标识码:A

文章编号:2096-1340(2024)06-0121-04

DOI:10.13424/j.cnki.jsctcm.2024.06.020

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)的慢性微血管并发症<sup>[1]</sup>,终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)的主要原因<sup>[2]</sup>。迄今为止,尚无疗效确切的治疗方法能够防止 ESRD 的发展和恶化。近年来中医中药在防治和延缓其发展上发挥的重要作用越来越被广大医学研究者和患者认可。本研究通过为期 12 w 120 例随机对照观察我院自产制剂尿毒宝胶囊(批准文号:陕药制字 Z20130063)治疗 DN 的临床疗效,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选择陕西省中医医院内分泌科门诊及住院病人 120 例,符合 2 型 DM、Ⅲ~Ⅳ期 DN 诊断标准,肾功能无明显下降,性别不限,年龄在 18~65 岁之间,平均年龄为(62.1±8.6)岁。DN 病程在 7 个月~13 年之间。将研究对象分为治疗组、对照组各 60 例。其中,糖尿病肾病Ⅲ期 78 例,Ⅳ期 42 例;依据肾络瘀阻积分,分为 42 例轻度肾络瘀阻,58 例中度肾络瘀阻,20 例重度肾络瘀阻;性别:治疗组男性 34 例,女性 26 例,对照组男性 38 例,女性 22 例;年龄:治疗组最大 65 岁,最小 20 岁,平均(61.2±9.6)岁,

对照组最大 63 岁,最小 18 岁,平均(63.1±7.6)岁;BMI:治疗组平均(25.913±2.365) kg·m<sup>-2</sup>,对照组平均(25.858±3.036) kg·m<sup>-2</sup>;经统计学分析,两组研究对象在性别、年龄、BMI、糖尿病肾病病程、糖尿病肾病分期、肾络瘀阻程度等一般资料均无统计学差别( $P>0.05$ ),具有可比性。研究对象 1 个月内 FPG 在<8.0 mmol·L<sup>-1</sup>, 2hPBG<10.0 mmol·L<sup>-1</sup>, Bp<140/90 mmHg 以下。

表 1 两组研究对象糖尿病肾病病程比较(n)

组别	n	<1 年	1~5 年	>5 年	平均病程( $\bar{x}\pm s$ , 年)
治疗组	60	4	40	16	5.6±2.86
对照组	60	5	37	18	5.8±2.66

注: $F=2.312, P>0.10$ , 两组总体方差齐; $t=1.863, P>0.05$  两组研究对象糖尿病肾病病程比较,经独立样本  $t$  检验无统计学差异,具有可比性

表 2 两组研究对象 DN 分期比较[n(%)]

组别	n	DN3 期	DN4 期
治疗组	60	42(70.00)	18(30.00)
对照组	60	36(60.00)	24(40.00)

注: $\chi^2=0.916, P>0.05$  两组研究对象 DN 分期比较,经  $\chi^2$  检验无统计学差异,具有可比性

\* 基金项目:2013 年西安市科技计划项目(SF1321(3));陕西省中医药管理局“陕西省胡筱娟名中医工作室”建设项目

\*\* 通讯作者:王黎,主治医师。E-mail:952961119@qq.com

表3 两组研究对象治疗前的肾络瘀阻积分比较(n)

组别	n	轻度	中度	重度
治疗组	60	18	30	12
对照组	60	24	28	8

注: $\chi^2=1.73, P>0.05$ , 两组研究对象肾络瘀阻积分比较, 经 $\chi^2$ 检验无统计学差异, 具有可比性

**1.2 诊断标准** ①参照1999年WHO DM诊断标准;②参照丹麦学者糖尿病肾病 Mogensen 分期。③糖尿病肾病血瘀证参照1982、1986年全国活血化瘀第1、2次学术会议制定的血瘀证诊断标准、《中国瘀血证治疗大全》1996年中国中医药出版社出版及国家中医药管理局2010年消渴肾病诊疗方案制定。肾络瘀阻主要症状及体征:小便泡沫增多,夜尿增多,下肢浮肿,肢体麻木或刺痛、夜间加重,口唇紫暗,皮下瘀点瘀斑,肌肤甲错,胸闷、胸痛,舌质暗紫,舌体瘀斑、瘀点,脉络瘀血,脉细涩等。

**1.3 排除标准** ①高血压、急慢性肾炎、肾毒性药物、泌尿系感染等其他原因导致的尿微量白蛋白排泄率升高者;②高温、受寒、剧烈运动、精神紧张等功能性原因引起尿蛋白升高者;③1个月内出现过糖尿病急性并发症者;④合并严重的心脑肝肾损害或造血系统疾病者;⑤依从性差者。

**1.4 治疗方法** 两组均给予健康教育、合理饮食、适当运动、控制血糖、控制血压、控制尿蛋白等基础治疗。治疗组加用尿毒宝胶囊,药物组成:人工虫草菌丝、太子参、水蛭、鬼箭羽等。制剂配制单位:陕西省中医医院院内制剂;剂型:胶囊剂;批准文号:陕药制字Z20130063;规格:0.3 g/粒;用法:口服,一次5粒,一日三次,饭后温水送服。

**1.5 安全性指标** 肝肾功能、血常规、尿常规、粪便常规+潜血等一般体检项目治疗前后各一次;血压、血糖(空腹及餐后2 h)每周一次;详细记录不良事件。

**1.6 观察指标** ①对主要症状及体征按无(0)分、轻(2)分、中(4)分、重(6)分三级计分。②实验室检查按正常(0)分、异常(2)分计分。③观察治疗前后主要症状、证候积分比、尿总蛋白、24 h尿白蛋白。

**1.7 疗效判定**<sup>[3-4]</sup> 临床控制:证候积分比 $\geq 90\%$ ,尿常规检查蛋白转阴性,或尿微量白蛋白或尿蛋白定量正常;显效:证候积分比 $\geq 70\%$ ,尿常规检查蛋

白减少2个“+”,或尿微量白蛋白或尿蛋白定量减少 $\geq 50\%$ ;有效:证候积分比 $\geq 30\%$ ,尿常规检查蛋白减少1个“+”,或尿微量白蛋白或尿蛋白定量减少 $\geq 30\%$ ;无效:证候积分比不足30%,上述理化检测均无改善或加重者。

**1.8 统计学方法** 采纳SPSS 19.0统计技术分析,计量资料符合正态分布及方差齐性检验,以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验,计数资料用百分率和构成比描述,以率(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组临床总体疗效比较** 治疗后两组临床症状均有改善,但治疗组明显优于对照组( $P<0.05$ )。见表4。

表4 治疗后两组临床疗效(n)

组别	n	显效	有效	无效
治疗组	60	36*	20	4
对照组	60	14	18	28

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

**2.2 两组肾络瘀阻证积分比较** 治疗后两组肾络瘀阻程度均有改善,但治疗组明显优于对照组( $P<0.05$ )。见表5。

表5 治疗前后肾络瘀阻证积分( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	60	15.33 $\pm$ 3.96	6.15 $\pm$ 3.77*
对照组	60	14.42 $\pm$ 4.57	10.53 $\pm$ 4.63

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

**2.3 两组治疗前后尿总蛋白比较** 治疗后两组研究对象尿总蛋白均较前有所改善,但治疗组明显优于对照组( $P<0.05$ )。见表6。

表6 治疗前后尿总蛋白( $\bar{x}\pm s, \text{mg} \cdot 24 \text{ h}^{-1}$ )

组别	n	尿总蛋白
治疗组	60	治疗前 350.54 $\pm$ 125.76
		治疗后 150.94 $\pm$ 76.36
对照组	60	治疗前 345.54 $\pm$ 117.86*
		治疗后 220.54 $\pm$ 87.26

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

**2.4 两组治疗前后Ⅲ、Ⅳ期24 h尿白蛋白定量比较** 治疗后Ⅲ、Ⅳ期24 h尿白蛋白定量均较前有所

改善,但Ⅳ期治疗组与对照组比较无统计学意义( $P>0.05$ ),Ⅲ期治疗组明显优于对照组( $P<0.05$ )。见表 7。

表 7 治疗前后 24 h 尿白蛋白定量( $\bar{x}\pm s, \text{mg} \cdot 24 \text{ h}^{-1}$ )

组别	n		Ⅲ期	Ⅳ期
治疗组	60	治疗前	148.43±56.65	348.43±46.65
		治疗后	55.52±46.25 *	287.52±46.25 **
对照组	60	治疗前	146.12±57.34	346.12±43.34
		治疗后	75.93±44.21	278.93±44.21

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P>0.05$

### 3 讨论

中医学对 DN 病机的研究颇多。吴以岭<sup>[5]</sup>提出络病学说,认为 DN 的发病基础是气阴两虚,病理环节是络脉瘀阻、津痰聚集,病理基础是络息成积。张岩<sup>[6]</sup>认为 DN 病机的基础是肾虚,特点是血瘀,并贯穿于糖尿病肾病的始终。南征教授<sup>[7]</sup>认为毒损肾络、络脉瘀阻是 DN 的中心环节。娄锡恩<sup>[8]</sup>认为“气阴两虚、毒瘀阻塞”是 DN 的基本病机。吕仁和<sup>[9]</sup>提出“微型癥瘕”假说,认为肾生癥瘕之因是正气亏虚,肾生癥瘕之关键是痰热郁瘀互结。徐成群<sup>[10]</sup>认为 DN 的演变过程是由浅入深、由轻到重,其病机关键是“脾肾亏虚是本,肾虚络瘀为标”。有医家指出肾气亏虚,毒损肾络是 DN 的基本病机,其病理特点虚、郁、痰、瘀。总结以上观点得出 DN 的病机论述,多数学者以气阴两虚,脾肾亏虚,肾虚血瘀,络息成积,肾络癥瘕,毒损肾络等方面为主,最终形成共识, DN 的病位在肾络,肾络瘀阻<sup>[11-12]</sup>是其核心病机,与糖尿病肾病的发生、发展呈明显的相关性,贯穿于病程始终。大多数学者通过对 DN 古籍资料的深入探索和临床经验的归纳总结,总结出瘀贯始终的病机关键。

尿毒宝胶囊由人工虫草菌丝、太子参、水蛭、鬼箭羽等组成。功效:补益脾肾、活血利水、固涩止遗。该方活血药仅一味水蛭,但水蛭属活血药中的破血药,其活血力度收倍于其他药物,查阅众多 DN 治疗经验方,唯独研究者将水蛭灵活运用于该病中,这也是研究者临证中的独到之处。

方中人工虫草菌丝补肾益肺,止血化痰。被列为中国三大补药品之一,素有“软黄金”之称。糖尿病在高糖状态下肾脏有着明显的氧化应激,从而产生大量的氧化产物(ROS),刺激 ECM 增加、系膜细

胞增生、胶原蛋白合成,内皮细胞损伤,导致大量蛋白尿和肾小球硬化。虫草可以减少 ROS 的生成,保障肾小管细胞  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶,减少钙在肾组织细胞内的含量,使细胞膜的过氧化损伤降低<sup>[13]</sup>。又有研究显示虫草<sup>[14]</sup>通过抑制醛糖还原酶,使 ECM 的合成降低、肾小球纤维化减轻,从而使尿蛋白减少。因此,虫草对抗 DN 肾脏纤维化具有一定的理论依据,为 DN 的预防与治疗提供了新的念头。研究发现<sup>[15]</sup>,虫草菌丝使 DN 患者中医症候改善、尿蛋白减少,其机制可能与  $\text{TGF-}\beta$  基因表达下调、肾小球硬化延缓有关。太子参“补气生津”,具有调脂降糖、改善糖耐量异常,有效预防糖尿病心血管并发症,提高机体免疫功能,改善微循环等作用<sup>[16]</sup>。太子参多糖可以改善胰岛素信号,与其 AMPK 和抗氧化应激及抗炎症激活有关<sup>[17]</sup>。实验研究表明太子参使胰岛素抵抗信号通路传导明显改善,从而改善糖耐量<sup>[18]</sup>。水蛭为血肉有情之品,故擅补精气、破积逐瘀,为搜剔之品。研究发现水蛭可以改善患者内皮功能、高凝状态,降低尿微量白蛋白,保护 DN 患者的肾脏作用<sup>[19]</sup>。临床治疗中发现水蛭注射液可以改善 DN 患者的症状,对 DN 有较好的预防与治疗作用,延缓 DN 的发展,提高患者生活品质<sup>[20]</sup>。鬼箭羽<sup>[21-22]</sup>可以刺激胰岛素分泌,增加外周组织对葡萄糖的利用,增加胰岛素与受体的亲和力,改善胰岛  $\beta$  细胞的功能,降低机体对胰岛素的抵制,从而降低血糖。李娟娥等<sup>[23]</sup>研究发现鬼箭羽可以纠正糖脂代谢紊乱,改善胰岛素的敏感性。李玉杰<sup>[24]</sup>研究提示单味鬼箭羽对糖尿病及其并发症的预防和治疗的不同环节均产生积极影响。

本研究结果发现尿毒宝胶囊可以减少尿总蛋白,可以减少Ⅲ期 24 h 尿白蛋白、对Ⅳ期 24 h 尿白蛋白无明显影响,说明尿毒宝胶囊治疗 DN 疗效肯定<sup>[25]</sup>,在一定程度上可补充和发展中医治疗 DM 及其并发症的传统理论,从而为 DN 的治疗提供了新的思绪和方法。然而深一步机制有待于进一步探讨,远期疗效亦在进一步观察中。

### 参考文献

- [1] 马婕.益气养阴清热活血法治疗早期糖尿病肾病的疗效及对血液流变学的影响[J].吉林中医药,2014,34(12):1225-1228.
- [2] 梁立革.参芪地黄汤合桃核承气汤化裁辨治气阴亏虚、瘀浊阻络证糖尿病肾病的临床研究[J].辽宁中医杂志,2016,43(10):2115-2117.

- [3] 郑筱英. 中药新药临床研究指导原则(试行). 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [4] 吕仁和, 赵进喜. 糖尿病及其并发症中西医诊治学(第二版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- [5] 吴以岭, 魏聪, 贾振华, 等. 从络病学说论治糖尿病肾病[J]. 疑难病杂志, 2007(6): 350-352.
- [6] 张岩. 糖尿病肾病的中医病因病机浅析[J]. 光明中医, 2010, 25(3): 406-407.
- [7] 李楠, 南征. 南征教授从毒论治消渴肾病撷粹[J]. 天津中医药, 2008, 25(2): 94-95.
- [8] 张丽萍, 娄锡恩, 高晶. 娄锡恩教授治疗早期糖尿病肾病的临床经验[J]. 四川中医, 2012, (5): 3-5.
- [9] 丁英钧, 肖永华, 傅强, 等. 糖尿病肾病“微型瘢痕”病理假说解析[J]. 中华中医药杂志, 2009, (1): 27-30.
- [10] 许成群, 王元, 孙永亮. 糖尿病肾病“肾络瘀阻”理论及其应用[J]. 中医研究, 2013, 26(4): 3-6.
- [11] 胡筱娟, 秦艳. 基于肾络瘀阻病机探讨尿毒宝胶囊作用机制[J]. 陕西中医药大学学报, 2018, 41(4): 78-80.
- [12] 胡筱娟, 秦艳, 刘恬园. 基于肾络瘀阻病机与糖尿病肾病相关性临床研究[J]. 陕西中医, 2015, 36(12): 1614-1616.
- [13] JUN P, JONG L, KI L, et al. Cordyceps militaris Extract Protects Human Dermal Fibroblasts against Oxidative Stress-Induced Apoptosis and Premature Senescence[J]. Nutrients, 2014, 6(9): 3711-3726.
- [14] YAN F, WANG B, ZHANG Y. Polysaccharides from Cordyceps sinensis mycelium ameliorate exhaustive swimming exercise-induced oxidative stress[J]. Pharmaceutical Biology, 2014, 52(2): 157-161.
- [15] 肖顺强, 周汝云. 虫草制剂对糖尿病肾病 TGF- $\beta$ /smads 信号通路抑制作用的研究[J]. 当代医学, 2014, 20(6): 12-13.
- [16] 鲍琛. 太子参多糖对链脲菌素诱导 1 型糖尿病小鼠的血糖血脂的影响[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(10): 2195-2196.
- [17] HOUSTIS N, ROSEN ED, LANDER ES. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance[J]. Nature, 2006, 440(1): 944-948.
- [18] 曹莉, 茅彩萍, 顾振纶. 三种中药对糖尿病小鼠胰岛素抵抗的影响[J]. 中国血液流变学杂志, 2005, 15(1): 42-44.
- [19] 王峰, 王植荣, 陈建业, 等. 水蛭提取物对冠心病不稳定型心绞痛患者血管内皮功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, (10): 1188-1189.
- [20] 樊静娜, 赵泉霖. 水蛭在糖尿病血管并发症中的作用机制及临床应用概况[J]. 湖南中医杂志, 2015, 31(10): 194-197.
- [21] 段寅慧, 吴敏. 鬼箭羽配伍荔枝核对果蝇模型糖脂代谢的影响[J]. 吉林中医药, 2014, (3): 278-281.
- [22] 孙瑞茜, 彭静, 郭健, 等. 鬼箭羽的现代药理作用研究成果[J]. 环球中医药, 2015, 8(2): 245-249.
- [23] 李娟娥, 王磊, 秦灵灵, 等. 鬼箭羽对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢及脂肪细胞因子的影响[J]. 中医药导报, 2010, 16(11): 1-3.
- [24] 李玉杰, 龚慕辛, 等. 鬼箭羽小同提取部位对糖尿病大鼠药理作用的研究[J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33(3): 179-182.
- [25] 沈璐, 胡筱娟, 米烈汉, 等. 尿毒宝胶囊治疗糖尿病肾病疗效观察[J]. 陕西中医, 2012, 33(12): 1586-1588.

(修回日期: 2023-09-21 编辑: 蒲瑞生)