

糖尿病肾病临床蛋白尿期中医治疗现状

陈银凤¹ 朱晓玲^{2*}

(1. 浙江中医药大学第三临床医学院, 浙江 杭州 310053; 2. 杭州市中医院肾内科, 浙江 杭州 310007)

摘要:糖尿病肾病是糖尿病常见的慢性微血管并发症之一,其发病率日益增高,在欧美已成为引起终末期肾病的首位病因,在我国也已成为肾衰竭血液透析的第二位原因。目前西医治疗糖尿病具有显著的优势,但不能有效控制DN的进展,病情严重者可接受血液透析和肾移植,但肾源有限,费用昂贵,限制了其发展。而中医药在提高治疗效果、延缓DN进展等方面均具有独特的优势。众多研究表明不管是单味中药、中成药还是汤剂,在降低血肌酐(Scr)、尿蛋白,提高血浆白蛋白等方面均有着重要的作用,从而达到保护肾脏及调理全身的目的。

关键词:糖尿病肾病临床蛋白尿期;中医药治疗;综述

中图分类号: R 587.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-168X(2015)01-0090-03

DOI: 10.13424/j.cnki.jsctcm.2015.01.035

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病(DM)最主要的微血管并发症之一,以高血压、微量白蛋白尿到蛋白尿和进行性肾功能丧失为特征,是导致终末期肾病(ESRD)的重要原因。2010年《新英格兰医学杂志》发布了《中国糖尿病患病率报告》,结果显示:中国DM标化后患病率为9.7%,而DM前期的患者已达到了15.5%^[1]。按文献^[2]资料记载的DN发病率占DM总人数的20~23.4%计算,我国目前DN患者已近2000万。况且,DN早期并无明显肾脏病指征,尿常规检查也可以无明显异常,漏诊率极高,而一旦出现显性蛋白尿,肾脏的损害已很难逆转。但此时中药及其相关制剂的及时干预可改善临床症状、延缓其进入ESRD。

1 糖尿病肾病伴蛋白尿的中医解析

1.1 糖尿病肾病的病因病机 DM中医称“消渴”,但DN在中医典籍中并没有明确的记载。然而,从DN的发展过程来看,DN涉及中医“消渴肾”“尿浊”“水肿”“溺毒”“消瘴”及“关格”等病名。就病因而言,有先天禀赋不足、后天失养、外感内伤、情志失调、饮食失节、劳欲过度、久病失治致五脏虚弱等因素。该病病机为“本虚标实、虚实夹杂”,本虚指阴阳、气血、五脏之虚,其中气虚占据了重要的位置,历代医家多重肾虚;以燥热内

生、水湿稽留、湿浊内蕴、瘀血阻络为标。

1.2 糖尿病肾病蛋白尿的病机 中医理论中没有“蛋白尿”这个术语相关名称,但《证治准绳》云:“渴而便数有膏,为下消(经谓肾消)”,即可认为是DN蛋白尿的描述。蛋白质是人的精微物质,《素问》:“夫精者,身之本也。”可见蛋白质这精微物质对人体的重要性。白志军^[3]认为DN伴蛋白尿的发生主要与脾肾亏虚有关,尤其与脾虚关系密切。脾主运化,脾气虚不能转输水谷精微,则水谷精微下流注入小便;肾为先天之本,主藏精而寓元阴元阳,肾失濡养,开阖固摄失权,则水谷精微直趋下泄,随小便而排出体外,故脾肾失调是蛋白尿产生的基本机制。瘀血是导致其发展的重要因素,外邪入侵是导致其加重的重要原因。周静波^[4]、黄莉吉等^[5]在西医常规治疗基础上加用六味地黄丸滋阴健脾补肾联合银杏叶片活血化痰治疗DN,患者尿微量白蛋白/肌酐比等临床指标均较对照组有明显改善。

1.3 脉络瘀阻贯穿糖尿病肾病始终 气为血之帅,气行则血行,气止则血止。血能在肾络中正常运行,主要依靠气的推动作用。气虚鼓动无力则易滞易瘀;气虚失于统摄,血溢络外,压迫肾络,瘀阻不痛。吴以岭等^[6]认为脉络瘀阻、津凝痰聚是糖尿病肾病的病理环节。DN的病理特征是微血

* 通讯作者:朱晓玲,女,主任医师,E-mail:zhuxiaolinghz@126.com.

管基底膜增厚,微血管瘤形成和微循环障碍,与中医“久病入络”、“血液停滞”等血瘀证的“浓、黏、聚、瘀”特征相一致。如DN三联症之水肿,临床上单用利尿剂往往疗效欠佳,这是因水肿是由血瘀内阻,阻碍气化,使肾主水的功能难以发挥导致水气停滞,水湿泛滥引起的。正如《金匱要略》云:“血不利则水肿”;《血证论》提出“瘀血化水,亦发水肿,是血病而兼水也”。故需用化瘀利水法方可见效。杜新芝等^[7]指出仝鲁光教授注重“瘀血为患”的病机,其治疗DN合并心衰所致的水肿组方中含有丹参、川芎、地龙等活血行气通络药,临床疗效甚佳。

2 中医药的临床治疗

2.1 单味中药及提取物治疗 近年来对能够治疗DN蛋白尿的单味中药及其提取物的研究已经相当广泛和深入,如:大黄、银杏叶、三七、刺五加、黄芪等单味中药能较好的保护DM的肾脏功能,改善临床症状,延缓病情的进展^[8]。马利成等^[9]、林海涵等^[10]研究表明黄芪、大黄具有很强的扩张微血管、改善微循环作用,可降低血液黏滞度,降低毛细血管通透性,改善血液流变学等作用;丹参、刺五加可以抑制内皮素-1(ET-1);绞股蓝、灯盏花、银杏叶、黄芪、冬虫夏草、葛根均能下调在肾脏纤维化过程中起核心作用的转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)。刘星星等^[11]将77例DN患者随机分为治疗组39例和对照组38例,两组均予西药常规治疗,治疗组将黄芪注射液50 ml加入9%氯化钠注射液250 ml静脉滴注,1次/天,两组均治疗30天,结果治疗组尿白蛋白排泄率明显低于对照组($P < 0.05$)。胡波等^[12]用丹参注射液治疗DN30例,治疗组在常规治疗的基础上给予丹参注射液20 ml加入9%氯化钠注射液250 ml静脉滴注,1次/天,共4周,结果发现治疗组可明显提高其肾小球率过滤(GFR)及尿AQP2水平,降低其尿蛋白和血肌酐(Scr)。

2.2 自拟汤剂及复方的运用 中药复方在治疗DN方面一直以来优势显著,医者们在此方面亦做了长期、大量的临床研究,更加全面、客观、准确地评价了其临床疗效,揭示了其临床优势。赵会娟等^[13]运用芪丹益肾降糖丸(黄芪、熟地黄、山茱萸、丹参、川芎、当归、益母草、山药、莪术、茯苓、附子,

药物配比:12:6:6:6:6:3:2:2:1.5:1.5:1,加工成水丸)8 g,每日分3次口服治疗糖尿病肾病30例,治疗组总有效率90.0%高于治疗组(常规西药治疗)63.3%,说明治疗组配合中药疗法效果更佳。窦晓丽等^[14]运用自拟益气活血方配合西医常规治疗DNⅢ期至Ⅳ期的患者50例,并与西医常规治疗组50例进行对照,治疗8周,结果治疗组有效率80.0%优于对照组66.0%。王延辉等^[15]运用益肾活血方治疗糖尿病肾病Ⅲ~Ⅳ期(气阴两虚血瘀证)45例,临床综合疗效总有效率为82.6%,对照组(常规西药治疗)仅45.5%,两组有显著性差异($P < 0.05$)。

2.3 中药灌肠疗法 灌肠疗法是利用BUN、Scr在肠黏膜血管内外的浓度差,将血BUN和Scr转运到肠道,再通过泻下的方式排出体外,从而改善肾功能^[16]。目前以大黄为主配置的灌肠液用于治疗本病的研究较多,大黄具有有清热解毒、通腑泻浊、荡涤积滞、活血化瘀的功效,王东济^[17]以中药灌肠治疗DNⅣ期患者80例,灌肠液主要为生大黄,配伍六月雪、煅牡蛎、蒲公英等药物,水煎取汁500 mL,1次/天,治疗14天,结果:显效40例,有效29例。曾湘杰等^[18]同样采用以大黄为主配置灌肠液,药物组成:蒲公英、败酱草、黄柏、赤芍、红藤、牡蛎、土茯苓、怀牛膝等。每日进行保留灌肠,配合饮食控制、降血糖等方法治疗38例患者,并与未采用灌肠疗法治的38例进行疗效比较,共治疗14天,结果:治疗组总有效率94.74%高于对照组78.95%。

2.4 中成药治疗 根据杭州市中医院肾内科近年来对DN患者的治疗情况,雷公藤多甙片在治疗临床DN伴蛋白尿方面取得了不错的成绩。雷公藤多甙系毛卫科植物制剂,是迄今为止免疫抑制作用最可靠的中药之一。雷公藤多甙能减少抗原抗体复合物的沉积,维持肾小球基底膜屏障的完整性,诱导T细胞凋亡及抑制T细胞增殖,抑制肾小球系膜细胞增生及调控细胞因子网络,缓解肾间质纤维化和肾小球硬化^[19-20]。陈小燕^[21]、陈杰彬等^[22]临床发现在西药常规治疗的基础上加用雷公藤多甙片治疗DN,结果显示治疗组24小时尿蛋白定量下降较对照组有显著性差异($P < 0.05$),表明:雷公藤多甙片在西药基础上治疗2型DNⅣ

期及以上患者能减少蛋白尿,延缓肾脏疾病进展。其他近年临床常用的能降低尿蛋白的中成药制剂有:保肾康片、百令胶囊、金水宝胶囊、六味地黄丸、复方丹参滴丸、大黄蟪虫丸、灯盏生肌胶囊等,它们基本具有以下作用:①改善早期 DN 患者肾小球高灌注、高滤过状态,减少尿蛋白排泄的作用;②抗凝、抗血栓形成、抗血小板聚集作用;③纠正内皮细胞功能紊乱,解除血管痉挛,维护血管正常功能,改善肾微循环的作用^[23]。

3 小结

DN 是 DM 常见的严重微血管并发症之一,随着我国人口老龄化及肥胖患者增加,目前该疾病已成为导致 ESRD 的最主要疾病。现代医学在治疗 DM 方面有较为突出的优势,但当其发展至 DN 时,单纯的西医治疗已很难控制病情的不断恶化。此时,我们应充分发挥祖国医学的作用,在整体观念和辨证论治指导下灵活用药。不管是单味中药及其提取物、中成药还是自拟汤剂,在降低 Scr、BUN、尿蛋白,提高 ALB 等生化指标、保护肾脏及延缓病情的进展等方面有着重要的作用。然而,对 DN 的临床研究大多数只局限于小样本、单中心的临床疗效观察,多中心、大样本研究需进一步探讨。

参考文献

[1] Yang W, Lu J, et al. Prevalence of Diabetes among Men and Women in China[J]. New England Journal of Medicine, 2010, 362: 1090-1101.

[2] 王菁. 中西医结合治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. 世界今日医学杂志, 2005, 6(2): 136-138.

[3] 白志军. 益肾回生汤治疗糖尿病肾病蛋白尿临床观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(8): 69-70.

[4] 周静波. 六味地黄丸联合银杏叶片治疗早期糖尿病肾病 64 例疗效观察[J]. 河北中医, 2013, 35(3): 376-377.

[5] 黄莉吉, 谢绍锋, 刘敬顺, 等. 六味地黄丸和银杏叶片对早期糖尿病肾病尿微量白蛋白肌酐比值的影响[J]. 内蒙古中医药, 2012, 31(5): 23-24.

[6] 吴以岭, 魏聪, 贾振华, 等. 从络病学说探讨糖尿病肾病的病机[J]. 中国中医基础医学杂志, 2007, 13(9): 659-660.

[7] 杜新芝, 王悦尧, 段凯敏, 等. 糖尿病肾病合并心衰所致水肿病例分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(2): 161-162.

[8] 杨秀萍. 中药治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. 中医临床研究, 2013, 5(14): 118-120.

[9] 马利成, 高玉珍, 王秀慧. 单味中药及提取物治疗糖尿病肾病的作用机制研究进展[J]. 河北中医, 2004, 26(1): 66-68.

[10] 林海涵, 杨苹. 单味中药对糖尿病肾病中 TGF- β 1 的影响[J]. 医学信息, 2010, 23(8): 2757-2758.

[11] 刘星星, 孟晓, 刘斌. 黄芪注射液对早期糖尿病肾病患者尿蛋白及细胞因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(9): 311-315.

[12] 胡波, 范红伟, 姚欣, 等. 丹参注射液联合卡托普利通过调节水通道蛋白 2 对 IV 期糖尿病肾病患者肾功能影响[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(2): 345-346.

[13] 赵会娟, 张乾, 李倩, 等. 芪丹益肾降糖丸治疗糖尿病肾病 30 例临床观察[J]. 河北中医, 2013, 35(4): 515-517.

[14] 窦晓丽, 武金强, 韩丽丽, 等. 自拟益气活血方治疗糖尿病肾病的临床研究[J]. 山西医药杂志, 2012, 41(5): 440-442.

[15] 王延辉, 张志忠, 魏建红. 益肾活血方治疗糖尿病肾病 III ~ V 期(气阴两虚血瘀证)的临床观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 12(13): 1079-1082.

[16] 刘辉文, 谭万寿, 李振兴, 等. 中药灌肠治疗糖尿病肾病肾功不全的疗效观察[J]. 实用糖尿病杂志, 2006, 2(2): 30-32.

[17] 王东济, 周智广. 保留灌肠方治疗糖尿病肾病 80 例[J]. 陕西中医, 2013, 34(10): 1377-1377, 1434.

[18] 曾湘杰, 颜日阳, 吴巧燕. 复方灌肠液对糖尿病肾病所致肾衰竭患者微炎症状态的影响研究[J]. 中国当代医药, 2012, 19(28): 5-6, 12.

[19] 石咏军, 刘征宇, 王川, 等. 雷公藤多苷治疗早中期糖尿病肾病的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 15(8): 987-988.

[20] 陈运芬, 宋军. 雷公藤多甙对 DN 大鼠肾组织中 IV 型胶原表达的影响[J]. 山东医药, 2011, 51(19): 40-41.

[21] 陈小燕. 雷公藤多甙片联合贝那普利治疗糖尿病肾病蛋白尿疗效观察[J]. 陕西中医, 2013, 34(8): 1016-1017.

[22] 陈杰彬, 吕佩佳, 赖伟兰, 等. 肾康丸联合雷公藤多苷治疗糖尿病肾病 IV 期的临床观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(7): 611-613.

[23] 赵春宏. 益肾桃红四物汤治疗糖尿病肾病 45 例疗效观察[J]. 河北中医, 2011, 33(3): 358-359.

(收稿日期: 2014-05-04 编辑: 巩振东)