

六味地黄丸对糖尿病肾病 肾损害实验指标的影响*

□吕 勇 王亿平 (安徽中医学院第一附属医院肾内科 合肥 230031)

摘 要:目的 探讨六味地黄丸对糖尿病肾损害实验指标的影响。方法 采用随机对照方法,将符合标准的 86 例患者分为治疗组和对照组。治疗组 45 例,口服降糖西药加服六味地黄丸,对照组 41 例,单服降糖西药。共观察 16 周,检测 24h 尿蛋白定量、尿微白蛋白排泄率(UAE),尿 α_1 -微球蛋白(α_1 -MG)、血一氧化氮(NO),尿 N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶(NAG 酶)、血 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、血肌酐(Scr)等肾损害实验指标。结果 六味地黄丸治疗组尿 UAE,尿 α_1 -MG,尿 NAG 酶、血 β_2 -MG、血肌酐治疗后均较本组治疗前和对照组治疗后有明显下降,有显著性差异($P<0.01$ 或 $P<0.05$),肌酐清除率(Ccr)和尿 NO 有明显上升,有显著性差异($P<0.05$)。结论 六味地黄丸对糖尿病肾病患者各项肾损害实验指标有明显的改善作用。

关键词:糖尿病肾病 六味地黄丸 肾损害实验指标

糖尿病肾病(DN)是糖尿病较为常见的一种严重微血管并发症,占糖尿病患者死亡率的 60%,缺乏针对性防治药物。目前,其发病机理尚未阐明,但在发病早期,即有肾损害实验指标的异常。本研究观察了六味地黄丸对糖尿病肾病肾损害实验指标的影响,并进一步探讨其作用机理。

一、资料与方法

1. 临床资料

本组 86 例患者资料均来自本院肾内科 1998 年 7 月~2003 年住院及门诊患者。随机分为治疗组和对照组,治疗组 45 例,男 24 例,女 21 例;年龄 35~53 岁,平均 45.2 ± 14.8 岁;病程 1 年~25 年,平均 $11.0\pm$

8.2 年;本组中合并高血压者 18 例,合并视网膜病变者 15 例,合并植物神经病变者 9 例,合并周围神经病变者 14 例,合并糖尿病心脏病者 3 例。对照组 41 例,男 22 例,女 19 例;年龄 36~65 岁,平均 44.2 ± 15.7 岁;病程 1.5 年~23 年,平均 10.5 ± 7.9 年;本组中合并高血压者 17 例,合并植物神经病变者 7 例,合并周围神经病变者 16 例,合并视网膜病变者 13 例,合并糖尿病心脏病者 3 例。两组在性别、年龄、病程及病情等方面均无显著性差异($P>0.05$),具有可比性。全部病例均系按照 WHO 诊断标准确诊的非胰岛素依赖型糖尿病患者,并符合 Mogensen^[1]糖尿病肾病诊断分期标准:早期糖尿病肾病 46 例,即 6 个月内至少连续 2 次以上尿微白蛋白排泄率(UAE)在 20~200 μ g,并排除其他引起尿蛋白增加的因素;临床糖

组稿日期:2006-01-08

* 中华中医药学会和北京同仁堂科技发展股份有限公司主持的“六味地黄丸临床应用学术研讨会”(2004.8)论文 2 等奖;联系人:简秀枝,北京同仁堂科技发展股份有限公司总经理助理,E-mail:jingying1@tongrentangkj.com。

[World Science and Technology/Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica] 109

尿病肾病 40 例, 即 24h 尿蛋白定量超过 0.5g, 同样需排除其他引起尿蛋白增加的因素。治疗前两组空腹血糖(FBS)均控制在 8mmol/L 以下。

2. 治疗方法

两组患者均进行糖尿病教育、饮食控制和适量体育运动。对照组服用降糖西药(达美康、美比达等);治疗组在西药控制血糖的基础上,加服六味地黄丸(同仁堂药业股份有限公司生产),每次 8 粒,每日 3 次。2 月为 1 疗程,全部病例均观察 2 个疗程。

3. 观察指标

24h 尿蛋白定量、血 β_2 -MG 测定采用放免分析法,试剂盒由北京北方免疫试剂研究所提供。尿 α_1 -MG 用免疫比浊法测定,仪器及试剂均购于美国贝克艾公司。尿 NAG 酶用化学显色终点测定,试剂购于福建三强公司。血清 NO 采用硝酸还原酶法测定。血肌酐采用自动生化分析仪测定。以上项目均在治疗前及各疗程后测定。

4. 统计学处理方法

数据用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,同组治疗前后采用配对资料均数 t 检验,组间差异采用方差分析, t 检验,相关性采用等级相关分析。

二、结果

1. 早期 DN 患者治疗组尿 UAE,尿 α_1 -MG 和肌酐清除率(Ccr)在治疗后第 1 疗程和第 2 疗程结束时,均较治疗前有明显改善($P < 0.05, 0.01$),且治疗后至上述两个时间点时,上述 3 项指标治疗组均较对照组有改善($P < 0.05, 0.01$),见表 1。

2. 临床 DN 患者治疗组 24h 尿蛋白定量、血 Scr 和 Ccr

在治疗后第 1 疗程、第 2 疗程结束时,均较治疗前有明显改善($P < 0.05, 0.01$)且治疗后至上述两个时间点时,上述 3 项指标治疗组均较对照组有改善($P < 0.05, 0.01$),见表 2。

3. 治疗组患者尿 NAG 酶、血 β_2 -MG 和血 NO 在治疗后第 1 疗程、第 2 疗程结束时均较治疗前有明显改善($P < 0.05, 0.01$),治疗后至上述两个时间点时,上述 3 项指标治疗组均较对照组有改善($P < 0.05$),见表 3。

三、讨论

糖尿病,属于中医学消渴范畴,病机特点为肾阴亏虚为本,燥热内盛为标,阴虚燥热而致变证百出。中医虽无糖尿病肾病之名,但从症状来看,当属其变

表 1 两组早期 DN 治疗前后尿 UAE,尿 α_1 -MG,Ccr 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	尿 UAE($\mu\text{g}/\text{min}$)	尿 α_1 -MG($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Ccr(ml/min)
治疗组	25	治疗前	60.5 $\pm$ 36.46	36.45 $\pm$ 20.06
		治疗 8 周后	42.15 $\pm$ 21.28 ^{*Δ}	25.28 $\pm$ 15.21 ^{*Δ}
		治疗 16 周后	33.03 $\pm$ 20.75 ^{**$\Delta\Delta$}	22.71 $\pm$ 10.53 ^{**$\Delta\Delta$}
对照组	21	治疗前	63.62 $\pm$ 28.90	35.27 $\pm$ 11.34
		治疗 8 周后	58.93 $\pm$ 25.34	34.08 $\pm$ 12.38
		治疗 16 周后	57.91 $\pm$ 23.89	29.65 $\pm$ 8.73

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

表 2 两组临床 DN 治疗前后 24h 尿蛋白定量、血 Scr,Ccr 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	24h 尿蛋白定量(g/24h)	Scr($\mu\text{mol/L}$)	Ccr(ml/min)
治疗组	20	治疗前	2.45 $\pm$ 1.38	241.28 $\pm$ 22.58
		治疗 8 周后	1.18 $\pm$ 1.21 ^{**Δ}	223.51 $\pm$ 19.72 ^{*Δ}
		治疗 16 周后	0.52 $\pm$ 1.16 ^{**$\Delta\Delta$}	152.32 $\pm$ 23.42 ^{**$\Delta\Delta$}
对照	20	治疗前	2.56 $\pm$ 1.42	238.28 $\pm$ 20.15
		治疗 8 周后	1.97 $\pm$ 1.34	236.22 $\pm$ 18.6
		治疗 16 周后	1.62 $\pm$ 1.25	193.15 $\pm$ 20.49

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

表 3 两组治疗前后尿 NAG 酶、血 β_2 -MG 和血 NO 的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	尿 NAG 酶(μL)	血 β_2 -MG(mg/L)	血 NO($\mu\text{mol/L}$)
治疗组	45	治疗前	88.4 $\pm$ 30.1	2.7 $\pm$ 1.1
		治疗 8 周后	74.6 $\pm$ 27.3 ^{*Δ}	1.9 $\pm$ 1.0 ^{**Δ}
		治疗 16 周后	45.2 $\pm$ 28.40 ^{**Δ}	1.2 $\pm$ 0.7 ^{**Δ}
对照组	41	治疗前	90.2 $\pm$ 27.1	2.8 $\pm$ 1.2
		治疗 8 周后	87.5 $\pm$ 26.5	2.4 $\pm$ 1.1
		治疗 16 周后	74.6 $\pm$ 29.1	1.7 $\pm$ 1.2

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$

证之一。《证治准绳》云：“渴而便数有膏为下消（经谓肾消）”，可以将糖尿病肾病纳入下消范畴，而肾阴亏虚是下消的主要病机。六味地黄丸功能滋阴补肾，是治疗下消的代表方，已应用多年，《医学心悟·三消》云：“治下消者，宜滋其肾，兼补其肺，地黄汤、生脉散并主之”。可见应用六味地黄丸治疗糖尿病肾病是有一定理论和临床实践基础的。

糖尿病肾病（DN）作为糖尿病的常见并发症之一，糖、脂肪蛋白的代谢紊乱是 DN 的重要病理表现。毛细血管间肾小球硬化症被认为是 DN 发病的主要机理，同时肾小管间质病变在 DN 发病早期也起着关键的作用^[2]。在本病早期和临床期，有一系列实验室指标可以反映肾脏损害情况。尿 α_1 -MG 主要反映近曲小管的受损及受损程度，是一项早期反映和灵敏反映肾功能的指标^[3]；尿 UAER 是 DN 早期诊断和判断预后的敏感指标^[4]；Ccr 作为判断肾小球滤过功能的敏感指标，其早期升高考虑与高血糖状态使 GRF 增高有关^[5]；血 β_2 -MG 是反映肾小球滤过率的一项敏感指标，其与肾小球滤过率之间相互关系比血 Scr 浓度与肾小球功能之间关系更为密切，且呈显著负相关^[5]。尿 NAG 酶的测定是肾组织，尤其是近曲小管活动性损伤早期诊断的灵敏指标^[6]。NO 具有改善肾组织血液循环，防止肾小球系膜细胞增生的作用，作为一种抗细胞增长因子在 DN 的肾组织病理形态学改变中具有重要意义^[7]。

由于 DN 的病因和发病机制尚未完全阐明，故西医学对本病的治疗一般采用控制血糖、控制血压和进食优质低蛋白饮食等措施。本观察通过在治疗 DN 中加用六味地黄丸，观测上述肾损害指标，发现治疗组可明显改善这些指标。提示六味地黄丸能改善肾小管和肾小球的功能状态，从而起到保护肾脏，延缓 DN 发展的作用。其机理可能有以下几方面：

1. 改善糖代谢

现代药理研究证实，六味地黄丸中的生地和熟地均有降血糖的作用，熟地更可强心利尿，山药、茯苓、泽泻均有降血糖的作用^[8]。

2. 改善 DN 的高凝状态

DN 患者的血流动力学异常可以增加肾小球灌

注压和加重肾小球血管的损害^[9]。研究证实，六味地黄丸可改善肾功能，其作用机制是直接或间接改善肾血流，并可通过肾代谢而促进肾小管的分泌^[10]；地黄和山茱萸均具有抑制血小板聚集及抗血栓形成的状态^[11-12]；六味地黄丸其汤剂能提高缺血肾脏中的超氧化物歧化酶，对缺血性肾脏具有一定的保护作用^[13]，因而六味地黄丸具有改善 DN 肾脏微循环以达到改善肾小球滤过功能及降低尿蛋白的作用。

3. 改善肾单位的作用

泽泻具有明显的抗肾炎活性，其甲醇热提取物有抑制尿蛋白排泄量、抑制肾小球细胞浸润、肾小管变性再生的作用^[14]。经研究证实，六味地黄丸能保护肾脏近曲小管^[15]和老年人的肾浓缩以及肾小管主动吸收作用^[16]。

本研究证实了六味地黄丸对 DN 患者的肾损害指标确有一定的改善作用，但机理尚有待进一步的研究。

参考文献

- 1 Mogensen CE, Schmitz A, Christensen CK. Comparative renal pathophysiology relevant to IDDM and NIDDM patient. *Diabetes Metabol Rev*, 1998, 4: 453-483.
- 2 杨俊伟, 黎磊石. 糖尿病肾小管-间质病变特点及发病机理. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 1993, (4): 280.
- 3 张迎华, 林宜. 2 型糖尿病肾损害实验室指标的检测及意义. *中国中西医结合杂志*, 2003, (4): 225.
- 4 刘朝勇, 杨国邦. 尿白蛋白排除率与糖尿病肾病预测. *泸州医学院学报*, 1998, (21): 113-115.
- 5 杨永青, 肖祥熊. 放射免疫分析的正常与异常值. (第一版). 同济大学出版社, 1988: 170.
- 6 徐国宾, 朱立华. 尿中 N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶和 β -半乳糖苷酶活力的测定. *临床检验杂志*, 1995, 13(1): 20.
- 7 吴静. 一氧化氮与糖尿病肾病. *国外医学. 泌尿系统分册*, 1998, 18(1): 5.
- 8 上海中医学院. *中药学*. 上海: 上海科技出版社, 1978, 48-183.
- 9 Cooper ME. Pathogenesis, Prevention and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet*, 1998, 352: 213.
- 10 广东中医学院. *方剂学*. 广州: 广东人民出版社, 1997, 179-180.
- 11 楼之岑. 常用中药材品种整理和质量研究. (第二册). 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1995, 859-879.
- 12 马允慰. 黄肉注射液抑制血小板聚集的研究. *南京中医学院学报*, 1989, (1): 41.

- 13 杜炎标.肾阴虚造模及补益中药对大鼠免疫功能的影响.广州中医药大学学报.1996,13(1):37.
14 王新华.泽泻研究进展.中草药,1995,30(7):557-559.
15 陈峰.六味地黄丸对肾脏近曲小管超微结构作用的定量研究.中国药科大学学报,1996,27(8):496.
16 黄世超.六味地黄丸对健康老年人肾小管作用的观察.中华老年医学杂志,1992,(6):37.

Effect of Liuwei Dihuang Pill on Kidney Function of Patients with Diabetic Nephropathy

Lu Yong and Wang Yiping

(The First Affiliated Hospital of Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230031, Anhui, China)

Objective: To study effect of Liuwei Dihuang pill on kidney function of patients with diabetic nephropathy. **Methods:** In group dividing, random method was adopted. In the study, 86 patients who were meet to criteria were selected. All the patients were divided into treatment group and control group. Forty-five patients in treatment group orally took hypoglycemic western drug combined with Liuwei Dihuang pill, and 41 patients in control group orally took hypoglycemic western drug simply. The observation lasted for 16 weeks. Follow indexes indicating kidney injury were detected before and after treatment: quantitative determination of urine protein for 24 hours, contents of UAE, α_1 -MG and NAG enzyme in urine, contents of NO, β_2 -MG and Scr in blood. **Results:** In treatment group, the contents of UAE, α_1 -MG and NAG enzyme in urine, as well as contents of β_2 -MG and Scr in blood decreased significantly after treatment compared with those of before treatment ($P<0.01$ or $P<0.05$). At the same time, the contents of Ccr and NO in blood of treatment group increased obviously after treatment ($P<0.05$). **Conclusion:** The Liuwei Dihuang pill is effective to improve kidney function of the patients with diabetic nephropathy.

Key Words: Diabetic Nephropathy, Liuwei Dihuang Pill, Kidney function

(责任编辑:李成卫, 责任编辑:张志华, 责任译审:李成卫)

(Continued from page 86)

The New Paradigm for Tongrentang Management Innovation

Liu huiwu (institute of policy & management, CAS, Beijing 100080)

Jin yongnian (Tongrentang Co., Ltd, Beijing 100062)

Wei lijun (Beijing Huagong road hospital, Beijing 100023)

Objective: Study on the new paradigm for management innovation of Beijing Tongrentang Co., Ltd will have strong guidance for advancing modernization of traditional Chinese medicine, which is the model of industry's development of traditional Chinese medicine. Beginning with general paradigm theory, the paper provides its new management paradigm being composed of development strategy, technological innovation, marketing tactics, fund management, brand and culture, through analyzing the development course of Tongrentang. Then, it has introduced forming and the characteristic of each part, and perhaps produces certain reference and inspire to readers.

Key words: management innovation, paradigm, Tongrentang

(责任编辑:张志华, 责任编辑:张志华, 责任译审:张志华)