

糖肾葆颗粒联合依那普利片 对早期糖尿病肾病肾功能的保护作用

陆小波^{1*}, 余江毅², 刘雅凝¹, 王跃明¹

(1. 张家港广和中西医结合医院, 江苏 张家港 215633;

2. 南京中医药大学附属医院, 南京 210029)

[摘要] **目的:**观察糖肾葆颗粒联合依那普利片对早期糖尿病肾病(DN)的临床疗效及机制作用。**方法:**80例DN患者采用分层区组随机分为对照组和联合组各40例。两组严格控制血糖,采用氨氯地平片,5~10 mg/次,1次/d,口服,控制血压。对照组服用依那普利片,10 mg/次,1次/d。联合组在对照组治疗的基础上采用糖肾葆颗粒(配方颗粒),1剂/d,分2次口服。两组疗程均为12周。检测尿微量白蛋白与肌酐比值(mALB/Ucr)、尿白蛋白排泄率(UAER)、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血清胱抑素(Cys-C)、血 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、尿N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)和肾损伤分子-1(KIM-1)。治疗前后各检测1次。**结果:**治疗后联合组mALB,UAER和mALB/Ucr均低于对照组($P < 0.01$);治疗后两组FPG和HbA1c水平均比治疗前下降($P < 0.01$),治疗后联合组HbA1c水平低于对照组($P < 0.05$);治疗后联合组Cys-C, β_2 -MG,NAG,KIM-1水平均比治疗前下降,并低于对照组($P < 0.01$);经Ridit分析,联合组临床疗效优于对照组($P < 0.05$)。**结论:**糖肾葆颗粒联合依那普利片对早期糖尿病肾病肾功能有较好的保护作用,其疗效优于单纯用依那普利治疗。

[关键词] 早期糖尿病肾病;糖肾葆颗粒;血清胱抑素; β_2 微球蛋白;尿N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶;肾损伤分子-1

[中图分类号] R287 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2014)24-0217-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014240217

Protection Study of Tangshenbao Granules Combined with Enalapril Maleate Tablets in Treating Patients with Early Diabetic Nephropathy

LU Xiao-bo^{1*}, YU Jiang-yi², LIU Ya-ning¹, WANG Yue-ming¹

(1. Endocrinology of Guanghe Hospitals of Traditional Chinese and Western Medicine of Zhangjiagang, Zhangjiagang 215633, China; 2. Endocrinology of Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To observe clinical effect and mechanism of Tangshenbao granules combined with enalapril maleate tablets in treating early diabetic nephropathy (DN). **Method:** Eighty patients with DN were randomly divided into Contrast group (40 cases) and joint group (40 cases) by random number table. Blood glucose of patients in both groups was controlled strictly and blood pressure was controlled by oral 5-10 mg amlodipine tablets once daily. Patients in Contrast group received enalapril maleate tablets, 10 mg/time, 1time/day. Based on the treatment of Contrast group, patients in joint group received 1 dose formula granules of Tangshenbao granules in twice daily. Patients in two groups received a 12-week period of treatment. The ratio of microalbuminuria and creatinine (mALB/Ucr), urine albumin excretion ratio (UAER), fasting blood-glucose

[收稿日期] 20140728(194)

[基金项目] 张家港市科技发展计划项目(ZKS0912)

[通讯作者] *陆小波,副主任医师,从中西医结合内分泌疾病的临床诊治工作,Tel:13921976538,E-mail:dcylw528@163.com

(FBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), serous cystatin-c (Cys-C), haematic β_2 microglobulin (β_2 -MG), *N*-acetyl- β -*D*-glucosaminidase (NAG) and kidney injury molecule-1 (KIM-1) were detected before and after treatment. **Result:** After treatment, UAER and mALB/Ucr in joint group were lower than those in Contrast group ($P < 0.01$). Compared with the time before treatment, levels of FPG and HbA1c in both groups were decreased ($P < 0.01$) and level of HbA1c in joint group was lower than that in Contrast group ($P < 0.05$). Compared with the time before treatment, levels of Cys-C, β_2 -MG, NAG and KIM-1 in Contrast group were decreased and they were lower than those in joint group ($P < 0.01$). The curative efficacy in Contrast group was superior to that in joint group according to Ridit analysis ($P < 0.05$). **Conclusion:** Tangshenbao granules combined with enalapril maleate tablets has a good protection in treating early DN and its curative efficacy is superior to enalapril maleate tablets therapy alone.

[Key words] early diabetic nephropathy; Tangshenbao granules; serous cystatin-c; β_2 microglobulin; *N*-acetyl- β -*D*-glucosaminidase; kidney injury molecule-1

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病最常见的并发症, 是糖尿病微血管病变表现之一。DN 的发病机制非常复杂, 涉及代谢紊乱 (高血糖、脂毒性、多元醇途径、非酶糖化产物)、血流动力学 (RAS 系统及内皮功能紊乱)、氧化应激、细胞因子和生长因子等诸方面。DN 是一个长期发展过程, 已研究证实早期糖尿病肾损伤具有可逆性。现代医学无特效治疗方法, 重点在于降血糖、降血压、调脂及抗凝等治疗。血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 对糖尿病肾病可延缓微量白蛋白向临床蛋白尿进展, 但对减轻临床蛋白尿作用不显著^[1-2]。糖肾葆颗粒为本院制剂, 具有益气养阴, 活血通络之功, 前期的预试验显示了糖肾葆颗粒联合 ACEI 类药物早期 DN 具有较好的临床效果, 无明显毒副作用。

血清胱抑素 (Cys-C) 是反映肾小球滤过率的敏感指标, 血 β_2 微球蛋白 (β_2 -MG) 是肾脏早期损伤的重要标志, 尿 *N*-乙酰- β -*D* 氨基葡萄糖苷酶 (NAG) 是反映肾小管损伤的指标, 肾损伤分子-1 (KIM-1) 是肾损伤的早期生物学检测指标^[3-4]。本研究观察了糖肾葆颗粒联合依那普利片对早期 DN Cys-C, β_2 -MG, NAG, KIM-1 的影响, 以探讨糖肾葆颗粒的对早期 DN 肾功能的保护机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 6 月—2014 年 2 月张家港广和中西医结合医院内分泌科的 50 例和南京中医药大学附属医院内分泌科的 30 例作为研究对象, 采用分层区组随机方法, 借助 SAS 统计分析系统 PROC PLAN 随机分为对照组和联合组各 40 例。对照组男 21 例, 女 19 例; 年龄 44 ~ 70 岁, 平均 (53.6 ± 10.8) 岁; 糖尿病病程 5 ~ 21 年, 平均 (10.4 ± 5.7) 年; 联合组男 18 例, 女 22 例; 年龄 41 ~

69 岁, 平均 (52.4 ± 11.6) 岁; 糖尿病病程 6 ~ 19 年, 平均 (11.2 ± 4.6) 年。两组患者一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 糖尿病诊断标准 参照世界卫生组织 1999 年 2 型糖尿病的诊断标准^[5]。

1.2.2 糖尿病肾病分期诊断标准 参照国际通用的 Mogensen 分期标准^[6]: 肾小球滤过率 (GFR) 大致正常; 尿白蛋白排泄率 (UAER) 持续 20 ~ 200 $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$ (或 30 ~ 300 mg/24 h), 初期 UAER 20 ~ 70 $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$ 时, GFR 开始下降至接近正常 (130 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$); 血压轻度升高, 降低血压可部分减少尿微量白蛋白的排出。

1.2.3 气虚血瘀证辨证标准^[6] 倦怠乏力, 心悸气短, 少气懒言, 夜尿频多, 肌肤甲错, 舌质淡嫩或紫暗, 或有瘀斑、瘀点, 脉沉弱或细涩。

1.3 纳入标准 ①符合早期糖尿病肾病西医诊断标准; ②符合气虚血瘀证辨证者; ③年龄不超过 70 岁; ④取得患者知情同意。

1.4 排除标准 ①其他原因如长期高血压、导致的慢性肾衰竭; ② I 型糖尿病所致早期肾损害; ③近 1 月内有糖尿病酮症酸中毒等急性代谢紊乱以及合并感染者; ④有严重的心、肝、肾等并发症, 或合并有严重原发性疾病者; ⑤妊娠期或哺乳期妇女; ⑥过敏体质及对多种药物过敏者。

1.5 治疗方法 两组均进行基础治疗: 控制血糖和血压。口服降糖药或皮下注射胰岛素控制血糖至空腹血糖控制在 $< 7.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 餐后 2 h 血糖控制在 $< 10.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; 口服氨氯地平片 (上海迪赛诺生物制药有限公司, 国药准字 H20093494), 5 ~ 10 mg/次, 1 次/d, 控制血压 $< 140/90 \text{ mmHg}$ 。①对照组服用马来酸

依那普利片(扬子江药业集团有限公司,国药准字H32026567),10 mg/次,1次/d。②联合组在对照组治疗的基础上加服糖肾葆颗粒,基本方:黄芪30 g,太子参15 g,山药15 g,玉米须30 g,蜀羊泉12 g,白茅根15 g,益母草15 g,丹参30 g。为配方颗粒,由江苏省江阴市天江制药厂提供(批号201208001),1剂/d,分2次口服。两组疗程均连续服药12周。

1.6 观察指标 ①尿微量白蛋白与肌酐比值(mALB/Ucr),UAER尿微量白蛋白测定用免疫比浊法,尿肌酐测定用酶法。治疗前后各评价1次。②糖代谢指标 空腹血糖(FPG)和糖化血红蛋白(HbA1c),治疗前后各评价1次。③Cys-C, β_2 -MG,NAG,KIM-1 晨空腹血4 mL,离心分离血清,采用免疫比浊法检测Cys-C和 β_2 -MG,均在全自动生化分析仪上进行检测;采集晨尿10 mL,离心分离取上清液,采用酶联免疫吸附法检测KIM-1,美国R&D公司试剂盒,批号20140201C;尿NAG采用比色法。治疗前后各评价1次。④气虚血瘀证评分 参照《中药新药临床研究指导原则》,主要症状根据无、轻、中、重分别记录0,2,4,6分,次要症状分别记录0,1,2,3分;⑤安全性指标 观察治疗期间咳嗽,肌酐,血钾等不良事件发生情况。

1.7 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》制定。显效:临床症状消失;UAER降至正常或下降1/2以上,血糖、糖化血红蛋白下降1/3或恢复正常,24 h尿蛋白定量下降1/2以上;肾功能正常。有效:临床症状较治疗前好转;血糖、糖化血红蛋白和UAER有所下降,但不足显效标准,24 h尿蛋白定量较治疗前下降不到1/2;肾功能指标正常。无效:临床症状未改善或恶化;实验室指标无变化或升高。

1.8 统计学处理 数据分析采用SPSS 17.0统计分析软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异

有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 mALB,UAER,mALB/Ucr 变化情况比较 治疗后两组患者UAER和mALB/Ucr均比治疗下降($P < 0.05$),治疗后联合组mALB,UAER和mALB/Ucr均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表1。

表1 两组治疗前后 mALB,UAER, mALB/Ucr 变化情况比较($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	时间	mALB	UAER	mALB/Ucr
		/μg·L ⁻¹	/mg·24 h ⁻¹	/mg·g ⁻¹
对照	治疗前	67.2 ± 15.8	196.7 ± 38.9	22.8 ± 4.18
	治疗后	52.9 ± 13.6 ¹⁾	178.6 ± 31.5 ¹⁾	19.3 ± 3.63 ¹⁾
联合	治疗前	68.4 ± 16.5	204.3 ± 41.5	23.3 ± 4.07
	治疗后	40.3 ± 12.1 ^{1,2)}	157.1 ± 26.9 ^{1,2)}	15.7 ± 3.75 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表3同)。

2.2 两组治疗前后 FPG 和 HbA1c 水平比较 治疗后两组FPG和HbA1c水平均比治疗前下降($P < 0.01$),治疗后两组FPG比较差异无统计学意义,联合组HbA1c水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 两组治疗前后 FPG 和 HbA1c 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	时间	FPG/mmol·L ⁻¹	HbA1c/%
		对照	7.14 ± 0.82
	治疗后	6.26 ± 0.67 ¹⁾	7.18 ± 1.12 ¹⁾
联合	治疗前	7.23 ± 0.93	8.48 ± 1.36
	治疗后	6.04 ± 0.72 ¹⁾	6.49 ± 0.95 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 两组治疗前后 Cys-C, β_2 -MG,NAG,KIM-1 水平比较 治疗后两组Cys-C, β_2 -MG,NAG均比治疗前下降($P < 0.01$),治疗后联合组Cys-C, β_2 -MG,NAG,KIM-1水平均低于对照组($P < 0.01$),见表3。

表3 两组治疗前后 Cys-C, β_2 -MG,NAG,KIM-1 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	时间	Cys-C/mg·L ⁻¹	β_2 -MG/mg·L ⁻¹	NAG/U·L ⁻¹	KIM-1/μg·L ⁻¹
		对照	2.21 ± 0.42	4.65 ± 0.78	17.32 ± 3.26
	治疗后	1.79 ± 0.56 ¹⁾	4.06 ± 0.64 ¹⁾	8.41 ± 1.85 ¹⁾	1.25 ± 0.27
联合	治疗前	2.32 ± 0.45	4.74 ± 0.67	17.83 ± 3.47	1.29 ± 0.23
	治疗后	1.34 ± 0.37 ^{1,2)}	3.53 ± 0.62 ^{1,2)}	6.34 ± 1.79 ^{1,2)}	0.94 ± 0.18 ^{1,2)}

2.4 两组临床疗效比较 经Ridit分析,联合组临床疗效优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

2.5 两组安全性比较 两组分别有4例和5例发

生咳嗽,程度为轻度,未作特殊处理。对照组有1例患者血钾在治疗期间达到5.9 mmol·L⁻¹,经饮食控制等处理后,恢复正常。治疗期间两组均无严重不良事件发生。

表 4 两组临床疗效比较

组别	显效	有效	无效
对照	11	22	7
联合	15	25	0

3 讨论

早期 DN 有效治疗措施包括严格控制血糖、血压及血脂,现代医学主要是采用 ACEI 类药物。ACEI 类药物能有效抑制血管紧张素 II 的产生,从而使球小动脉扩张,灌注压降低,尿蛋白减少,但长期的随访结果表明,肾脏病变的进展仍然在继续^[7]。因此探索中医、中西医结合治疗方案以有效控制 DN 成为临床必须。

DN 属于消渴病并发水肿、尿浊、腰痛、关格等病症范畴。近年来中医学者对 DN 的病机进行了广泛深入的研究,有络脉病变、毒损肾络、微型癥瘕说等不同学说,其病理特点包括“浊、瘀、热、虚”等。虽然各医家各有侧重,建树不一,但均不离“虚”和“瘀”,气虚血瘀作为 DN 的病理因素已成各家主要共识,气虚血瘀贯穿整个疾病过程始终^[8]。消渴日久,精气日损,肾气暗耗,清浊不分,浊毒内停,水湿潴留;气虚不足以推血,则气滞血瘀。因此益气活血法在防治 DN 中起着关键的作用。

糖肾葆颗粒中黄芪补气固表、脱毒,太子参补益脾肺、益气生津,山药补脾养胃、生津益肺、补肾涩精,玉米须利尿消肿,蜀羊泉清热、利湿、祛风、解毒,白茅根清热生津、凉血解毒,益母草活血祛瘀、通络、消水,丹参化瘀通络。全方紧扣气虚血瘀病机,共奏健脾益气,化瘀通络之功。

DN 早期以肾小球损害为主,当肾小球滤过膜的通透性增加,肾损伤后尿中最早出现的蛋白质是白蛋白,故检测尿微量白蛋白对于糖尿病性肾损伤早期诊断具有重要意义。尿微量白蛋白是测定糖尿病早期肾损害的一个可靠指标。Cys-C 能够通过肾小球滤过膜而不被肾小管重吸收,是目前公认的一种反映肾小球滤过功能的理想内源性标志^[9]。NAG 主要来源于近曲小管上皮细胞,在尿中的稳定性好,且比微量白蛋白出现得更早,对肾小管损害的早期诊断有较大价值,是反映肾小管功能的灵敏指标^[10]。 β_2 -MG 易被肾小球滤过而被近端肾小管重吸收,正常情况下其在尿中的水平是微量的,因此尿中排出增高,提示了肾小管损害或滤过负荷增加,且其含量的测定不受外界因素的影响,对肾脏损伤的评估更为准确敏感^[11]。KIM-1 是一种跨膜蛋白,表达于受损的近曲小管上皮细胞,在临床可作为肾损

伤的早期生物学检测指标,是糖尿病肾病早期的标志物^[12]。

本研究显示采用糖肾葆颗粒联合依那普利片治疗早期 DN 后,患者 mALB, UAER, mALB/Ucr, Cys-C, β_2 -MG, NAG 和 KIM-1 水平均低于对照组,说明了糖肾葆颗粒改善 DN 肾功能,延缓了 DN 的进展,比单纯的西药治疗疗效明显,充分显示中西医结合治疗的优势。

[参考文献]

[1] 孙新宇,武西芳,高大红. 解毒通络法对早期糖尿病肾病炎症发病机制的干预研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2012,18(5):527.

[2] 丁志珍,陈卫东. 糖尿病肾病发病机制研究进展[J]. 中华全科医学,2011,9(2):284.

[3] Zürbig P, Jerums G, Hovind P, et al. Urinary proteomics for early diagnosis in diabetic nephropathy [J]. Diabetes,2012,61(12):3304.

[4] 徐良贤,郑美蓉,何玉茂. 肾损伤分子-1 在肾脏损伤中作用研究进展[J]. 南昌大学学报:医学版,2012,52(9):89.

[5] Alberti K G, Zimmet P Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications [J]. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional, report of a WHO consultaion. 1998,15(7):539.

[6] 杨霓芝,刘旭生. 糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)[J]. 上海中医药杂志,2007,41(7):7.

[7] 中华中医药学会. 糖尿病中医防治指南[S]. 北京:中国中医药出版社,2007:14.

[8] 魏军平,高嘉良. 益气活血法治疗糖尿病肾病的临床研究进展[J]. 世界中西医结合杂志,2014,9(4):446.

[9] Jeon Y L, Kim M H, Lee W I, et al. Cystatin C as an early marker of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes[J]. Clinical Laboratory, 2012, 59(11/12):1221.

[10] 传良敏,洪华,邓君,等. 尿 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶对监测早期肾功能损害的价值[J]. 检验医学与临床,2009,6(15):1244.

[11] 王卫. 微量白蛋白联合 β_2 微球蛋白和血清光抑素在糖尿病肾病早期诊断中的应用[J]. 海南医学,2014,35(5):685.

[12] 孙建敏,吕肖锋,姚璐,等. 尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白和肾损伤因子-1 在糖尿病肾病早期诊断中作用的研究[J]. 中国糖尿病杂志,2013,21(2):129.

[责任编辑 何希荣]