

雷公藤多苷联合黄葵胶囊治疗糖尿病肾病 临床疗效及对炎症因子的影响

徐小君^{1*}, 叶赏和², 陆小文²

(1. 浙江金华广福医院, 浙江 金华 321000; 2. 金华职业技术学院 医学院, 浙江 金华 321017)

[摘要] **目的:**探讨双倍剂量雷公藤多苷联合黄葵胶囊治疗糖尿病肾病(DN)的临床疗效及炎症因子水平。**方法:**将126例DN患者分为对照组(单用黄葵胶囊)和观察组(黄葵胶囊联合双倍剂量雷公藤多苷片),8周为1疗程。治疗前后分别检测血清炎症指标[白细胞介素(IL)-18,IL-6,超敏C-反应蛋白(Hs-CRP)]及肝肾功能,24h尿蛋白定量等。**结果:**观察组总有效率明显优于对照组($P < 0.05$)。两组患者治疗后尿蛋白明显减少,肾功能改善,血浆白蛋白升高,IL-18,Hs-CRP,IL-6显著降低($P < 0.01$)。观察组各项指标均优于对照组($P < 0.01$)。未见肝功能损害。**结论:**双倍剂量雷公藤多苷联合黄葵胶囊可降低血清炎症指标,提高DN的临床疗效。

[关键词] 糖尿病肾病; 雷公藤多苷片; 黄葵胶囊; 白细胞介素-18; 白细胞介素-6; 超敏C-反应蛋白

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)12-0182-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016120182

Efficacy of Glucosidorum Tripterygll Totorum Combined with Ambrette Capsules in Treatment of Diabetic Nephropathy and Its Effect on Inflammatory Factors

XU Xiao-jun^{1*}, YE Shang-he², LU Xiao-wen²

(1. Guangfu Hospital of Zhejiang Jinhua, Jinhua 321000, China;

2. Jinhua Polytechnic Medical College, Jinhua 321017, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical efficacy of double dose glucosidorum tripterygll totorum combined with ambrette capsule in the treatment of diabetic nephropathy (DN) and observe its effect on the level of inflammatory factors. **Method:** The 126 patients with DN were divided into control group (with ambrette capsules alone) and observation group (double dose glucosidorum tripterygll totorum combined with ambrette capsules). 8 weeks were regarded as one course of treatment. Before and after the treatment, the inflammatory indexes in serum [interleukin (IL) -18, IL-6, hypersensitive C-reactive protein (Hs-CRP)], liver and kidney function, 24 h urinary protein. **Result:** The total effective rate in the observation group was significantly higher than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, urinary protein was significantly decreased, renal function improved, plasma albumin increased, Hs-CRP, IL-18 and IL-6 significantly decreased in both groups ($P < 0.01$). The observation group was significantly better than the control group in the comparison of above indexes ($P < 0.01$). No liver function damage was seen. **Conclusion:** Double dose glucosidorum tripterygll totorum combined with ambrette capsules can reduce the inflammation indexes in serum, and improve the clinical efficacy of DN.

[Key words] diabetic nephropathy; glucosidorum tripterygll totorum; ambrette capsules; interleukin (IL) -18; IL-6; hypersensitive C-reactive protein

糖尿病肾病(DN)是糖尿病中、后期常见并发症,也是导致肾功能衰竭甚至死亡的主要原因之一^[1]。研究表明,糖尿病患者中发生DN的概率约为20%~40%,美国近年达到45%,DN逐渐成为终末期肾病的一个重要病因^[2]。目前尚无防治DN肾功能损害进程的有效西药^[3]。而中医学在治疗糖尿病过程中不仅能降低血糖含量,还能有效地抑制蛋白尿,改善肾功能,延缓病情进展^[4]。雷公藤多苷作为一种中成药(单方制剂),其有效成分来自于传统中药材雷公藤,近年来已广泛应用于免疫相关性肾炎、红斑狼疮、风湿性关节炎等的治疗。研究发现,雷公藤多苷可降低糖尿病肾病大鼠肾小球组织中IV型胶原的表达等。起到改善血浆白蛋白水平,降低蛋白尿,减轻肾小球硬化,保护肾功能的作用^[2]。但是由于雷公藤多苷的毒副作用即胃肠道损伤,肝功能损害以及白细胞降低,限制了其长期大量临床应用。而较小剂量的雷公藤多苷应用临床效果又不明显。

黄葵胶囊具有利水通淋、清热利湿解毒功效,既往研究证明其对于慢性肾小球肾炎具有清除氧自由基,调节细胞免疫功能,抑制体液免疫反应,降低氧化还原反应,减轻肾小球免疫炎症反应作用^[5]。其对于糖尿病肾病的作用尚待进一步研究。目前将双倍剂量雷公藤多苷与黄葵胶囊合用治疗DN鲜有报道,本文的前期研究发现雷公藤多苷联合黄葵胶囊治疗DN有一定的临床效果,近年来,笔者在使用双倍剂量雷公藤多苷联合黄葵胶囊治疗DN的同时,进一步探讨其对细胞因子的影响,临床疗效机制及安全性的评价,以期为该病的治疗提供更多依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2013年1月—2015年2月浙江金华广福医院肾内科门诊及住院的IV期DN患者126例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各63例。观察组男42例,女21例;年龄52~68岁,平均(58.6±5.4)岁;病程5~11年,平均(8.6±2.4)年。对照组男40例,女23例;年龄54~69岁,平均(59.4±6.2)岁;病程6~12年,平均(9.1±2.7)年。两组患者病例均按时完成整个疗程,无脱落病例。两组患者性别、年龄、病情、病程等经统计学比较无显著性差异,具有可比性。

1.2 诊断标准 参照1999年WHO糖尿病诊断标准,并采用国际通用的Mogensen分期法确诊^[6]。参照《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》^[7]中糖尿病诊断标准:典型糖尿病症状(多饮、多尿、多食、

体重下降),加上随机血糖检测 $\geq 11.1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,或加上空腹血糖检测 $\geq 7.0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,或加上葡萄糖负荷后2h血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,无糖尿病症状者需改日重复检查。参照《糖尿病肾病防治专家共识(2014年版)》^[8]所采用的Mogensen分级。

1.3 入选标准 Mogensen IV期DN患者,即血清肌酐(SCr) $< 177 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,24h尿蛋白 $\geq 300 \text{ mg}$;眼底有糖尿病视网膜改变;血压波动收缩压150~120 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),舒张压95~70 mmHg;患者治疗前未接受与本研究相同的药物;均取得患者及家属知情同意,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 原发性高血压、恶性肿瘤、急性心、肝、肾功能等损害原因引起的肾病患者;妊娠糖尿病及糖尿病合并妊娠的患者;反复尿路感染,发热,自身免疫性疾病者;急性肾盂肾炎,泌尿系结石等其他肾脏疾病者;凝血功能异常者;短期高蛋白饮食,有肾脏毒性药物应用史者。

1.5 治疗方法 两组患者予常规治疗。包括口服降糖药糖适平或拜糖平;血糖控制不佳时改用或加用胰岛素,优质低蛋白、低糖饮食,伴高血脂症或高血压者分别给予他汀类与缬沙坦,明显低蛋白血症者适量补充白蛋白。观察组给予黄葵胶囊(江苏苏中药业集团股份有限公司,国药准字Z19990040)口服,5粒/次,3次/d。联合双倍剂量雷公藤多苷片(江苏美通制药有限公司,国药准字Z32021007),口服40 mg/次(正常20 mg/次,3次/d口服),3次/d;连续治疗4周,然后减量至20 mg/次,3次/d口服。对照组单纯给予黄葵胶囊(用法同观察组)。8周为1疗程。

1.6 检测指标 采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测IL-18,IL-6水平。取清晨空腹静脉血5 mL,2 h内分离血清,-20℃保存待测。试剂盒购自南京建成生物工程研究所,严格按说明书具体步骤操作。其余指标由浙江省金华广福医院检验科完成。观察治疗前后两组患者24h尿蛋白定量、血清炎症指标及肝肾功能等变化。

1.7 疗效判断标准 参照1998年全国中西医结合糖尿病会议拟定标准^[9]。无效:症状及24h尿蛋白定量,血尿素氮(BUN),SCr均无改善,甚至加重。有效:症状好转,24h尿蛋白定量,BUN,SCr下降未达显效标准。显效:症状、体征基本消失,24h尿蛋白定量下降50%以上,BUN,SCr下降30%以上。

1.8 统计学方法 采用SPSS 17.0统计学软件。计数数据应用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;

计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间数据比较行 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗后观察组显效率 (50.79%) 明显高于对照组 (30.16%) ($P < 0.05$); 观察组总有效率 (85.71%) 明显高于对照组 (68.25%) ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者血清炎症指标及 24 h 蛋白尿定量比较 治疗后两组患者血清 IL-18, IL-6, Hs-CRP 及

表 2 两组患者治疗前后 24 h 蛋白尿定量及血清炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 63$)

组别	时间	IL-18/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	IL-6/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	Hs-CRP/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	24 h 蛋白尿定量/g
观察	治疗前	128.31 \pm 45.33	21.55 \pm 1.78	8.36 \pm 1.60	1.79 \pm 0.82
	治疗后	48.20 \pm 9.11 ^{1,2)}	10.98 \pm 0.59 ^{1,2)}	5.33 \pm 3.83 ^{1,2)}	0.80 \pm 0.2 ^{1,2)}
对照	治疗前	124.29 \pm 41.28	20.30 \pm 1.45	8.46 \pm 1.31	1.88 \pm 0.73
	治疗后	86.34 \pm 10.12 ¹⁾	13.58 \pm 1.09 ¹⁾	7.78 \pm 1.28 ¹⁾	1.07 \pm 0.50 ¹⁾

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

2.3 两组患者治疗前后肝肾功能指标比较 治疗后两组患者 BUN, Scr 较治疗前均显著降低 ($P < 0.01$); 血清白蛋白 (Alb) 较治疗前显著升高 ($P <$

表 3 两组患者治疗前后肝肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 63$)

组别	时间	BUN/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	Scr/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	Alb/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	GPT/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$
观察	治疗前	7.78 \pm 1.33	127.30 \pm 48.51	30.18 \pm 5.66	36.53 \pm 11.46
	治疗后	6.49 \pm 1.18 ^{1,2)}	90.80 \pm 21.62 ^{1,2)}	38.44 \pm 4.76 ^{1,2)}	37.12 \pm 9.78
对照	治疗前	7.89 \pm 1.65	128.12 \pm 45.30	31.15 \pm 4.78	36.89 \pm 12.17
	治疗后	7.14 \pm 1.01 ¹⁾	104.33 \pm 20.00 ¹⁾	34.38 \pm 4.73 ¹⁾	36.33 \pm 10.52

2.4 两组患者不良反应比较 观察组胃肠道反应 3 例, 白细胞减少 2 例; 对照组上腹部胀满不适 3 例, 给予对症处理后均好转。不良反应发生率两组患者比较无统计学意义。

3 讨论

雷公藤多苷与黄葵胶囊均有调节免疫反应, 减少蛋白尿的作用, 但两药联合使用少见报道。近年来研究显示, 高血糖、糖基化终末产物、氧化应激及肾脏血流动力学改变等均可损伤肾脏固有细胞, 释放前炎症介质刺激系膜细胞分泌 IV 型胶原、纤维蛋白、层黏连蛋白等细胞外基质形成, 导致肾小球硬化^[10]。是其最终发展为慢性肾衰竭甚至致死的主要原因。研究证实 DN 其发生发展是糖代谢异常、脂代谢紊乱、血流动力学改变、血管活性物质、细胞因子、炎症递质水平升高及遗传因素等作用的结果^[11]。目前对于 DN 的治疗是控制高血脂、血液高凝、高黏滞, 降压及饮食治疗。而针对 DN 的其他药物治疗大多尚处于基础研究或动物实验阶段, 临床

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	显效/例 (%)	有效/例 (%)	无效/例 (%)	总有效率/%
观察	32 (50.79) ¹⁾	22 (34.92)	9 (14.29)	85.71 ¹⁾
对照	19 (30.16)	24 (38.09)	20 (31.75)	68.25

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

24 h 蛋白尿定量均比治疗前显著下降 ($P < 0.01$), 治疗后观察组血清 IL-18, IL-6, Hs-CRP 及 24 h 蛋白尿定量显著低于对照组 ($P < 0.01$)。见表 2。

0.01); 治疗后与对照组比较, 观察组 BUN, Scr 与 Alb 均明显升高或降低 ($P < 0.01$); GPT 治疗前后无明显变化。见表 3。

疗效尚无定论^[12]。

IL-18 是一种多效促炎因子, 它与尿蛋白排泄相关, 肾小球滤过率 (EGFR) 随着血清 IL-18 水平的增加而下降, 其浓度升高提示并促进 DN 的进展^[13]。有研究发现 IL-6 可促进肝细胞合成 C 反应蛋白 (CRP) 等蛋白, 加重肾脏的损害^[14]。认为 CRP 水平升高是 2 型糖尿病微血管病变的独立危险因素^[15]。本研究结果证实, DN 患者存在炎症指标 IL-18, IL-6, Hs-CRP 的增高, 可能是促进 DN 发生与发展的危险因素之一。双倍剂量雷公藤多苷及黄葵胶囊均可降低上述血清炎症指标。同一时间点两组患者比较, 观察组较对照组降低更明显。由此推论, 降低上述炎症因子的释放可有效阻止或延缓 DN 的病情进展。

DN 属于中医的“水肿”、“尿浊”范畴, 致病因素是湿热为先导, 阻络成瘀, 形成虚实夹杂证。近年来, 中医的清热利湿法逐渐成为治疗肾小球疾病的主要治法。黄葵是我国传统的药用植物, 其性味甘、

寒、无毒,有“治小便淋,水肿等”作用。黄葵胶囊成分中的黄蜀葵花,具有利湿消肿、清热解毒、活血通络,与 DN 病机颇为吻合^[16]。现代药理学发现该药具有消除氧自由基,抗肾小球免疫炎症反应,减轻肾小管间质病变,抗血小板聚集,促进肾小管上皮细胞的修复,减轻肾间质纤维化和肾小球硬化、保护肾小球和肾小管等功能^[17]。苏清敏等^[18]认为黄葵胶囊可抑制 DN 患者体内微炎症反应及降低血脂水平。临床证实该药无明显的毒副作用,且具有升高血浆蛋白、降低蛋白尿、改善水肿等作用^[19]。

雷公藤的有效成分雷公藤多苷已广泛应用于原发性肾小球肾炎及多种自身免疫性疾病的治疗。具有独特的抗炎及免疫抑制作用,能改善肾小球滤过膜通透性和抑制系膜增生,抑制炎症反应,抑制细胞因子,保护足细胞,改善肾脏血流动力学,减轻间质纤维化,减轻肾小球硬化,是其降低蛋白尿,保护肾功能的主要作用机制^[20-21]。动物实验还显示雷公藤通过免疫抑制能够降低尿蛋白量,同时也使肾小球系膜基质减少^[22]。

本研究采用双倍剂量雷公藤多苷联合黄葵胶囊治疗 DN,结果表明两组患者治疗后 24 h 尿蛋白定量均降低,观察组下降程度较对照组更明显。观察组临床总有效率明显优于对照组。说明两种成药(黄葵胶囊与雷公藤多苷)联合,特别是双倍剂量雷公藤多苷在其中的免疫抑制作用,可能是产生良好临床疗效的原因之一。本研究结果显示两组患者 BUN,Scr 均比治疗前降低,Alb 比治疗前增高,观察组优于对照组。提示双倍剂量雷公藤多苷联合黄葵胶囊临床上不仅发挥降低尿蛋白作用,而且还具有保护肾功能的作用。雷公藤多苷对肝脏毒性作用已有共识,本组虽然用了双倍剂量雷公藤多苷,但肝肾功能仍未受影响,且显示对肾功能有保护作用,是否黄葵胶囊与双倍剂量雷公藤多苷联合应用,既可起两者的协同作用,又可减少后者的毒副作用,更有效的控制 DN 所造成的蛋白尿和低蛋白血症等,具体机制有待进一步研究。

[参考文献]

[1] Balakumar P, Arora M K, Ganti S S, et al. Recent advances in pharmacotherapy for diabetic nephropathy: Current perspectives and future directions [J]. Pharmacol Res, 2009, 60(1): 24-32.
[2] 张艳秋,张勉之.雷公藤多苷治疗糖尿病肾病的作用机制探讨[J].世界中西医结合杂志,2015,10(9): 1329-3332.
[3] 王月清.糖尿病肾病治疗的研究进展[J].医学美容,2015(4):780-781.

[4] 翁晓婷.中医药治疗糖尿病肾病研究进展[J].亚太传统医药,2015,11(2):62-63.
[5] 曾建英.加倍剂量阿托伐他汀对糖尿病肾病患者血脂及超敏 C 反应蛋白的影响[J].广西医学,2014,36(10):1449-1451.
[6] 张剑静,孙晶.缙沙坦联合前列地尔治疗糖尿病肾病的临床疗效观察[J].中国现代医生,2015,(11):32-34,38.
[7] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J].中国医学前沿杂志:电子版,2015,7(3):26-89.
[8] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组.糖尿病肾病防治专家共识(2014 年版)[J].中华糖尿病杂志,2014,6(11):792-801.
[9] 张连云,和青松,郭明好,等.黄葵胶囊联合雷公藤多苷片治糖尿病肾病的临床疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2010,19(2):142-143,155.
[10] 冯天保,陈灯德,王倩,等.糖肾安对糖尿病肾病炎症因子影响的临床研究[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(16):320-323.
[11] Navarro J F, Mora C, Macia M, et al. Inflammatory parameters are independently associated with urinary albumin in Type 2 diabetics mellims [J]. Am J Kidney Dis, 2003, 42(1):53-55.
[12] 王海燕.肾脏病学[M].3 版.北京:人民卫生出版社,2008:1414-1434.
[13] 刘妍妍,周家俊.炎症因子在糖尿病肾病中的作用及中医药治疗研究进展[J].现代中西医结合杂志,2015,24(11):1248-1251.
[14] 余辉,杨莉华,段永强.急性时相蛋白和介质与糖尿病肾病的相关性研究[J].中国实验诊断学,2008,12(1):110-111.
[15] 孙雪鹏.疏通对糖尿病肾病炎症因子影响的研究[J].现代中西医结合杂志,2014,23(31):3497-3498.
[16] 杜渊,李春庆.黄葵胶囊对临床蛋白尿期糖尿病肾病的治疗价值[J].中国中西医结合肾病杂志,2015,16(7):610-611.
[17] 高飞.黄葵胶囊联合雷公藤多苷片对比单用雷公藤多苷片治疗糖尿病肾病有效性和安全性的 Meta 分析[J].中国药房,2015,26(33):4675-4678.
[18] 苏清敏,孟红梅,张秋芬,等.黄葵胶囊治疗糖尿病肾病对患者炎症反应及血脂水平的影响[J].临床合理用药,2015,8(4):95-97.
[19] 马树勋.黄葵联合雷公藤多苷治疗老年糖尿病肾病临床观察[J].中国农村卫生,2012(2):328.
[20] 杜先凤,高渝.黄葵胶囊联合小剂量雷公藤多苷治疗糖尿病肾病蛋白尿的疗效观察[J].中国中西医结合肾病杂志,2011,12(9):822-823.
[21] 张绿凤,秦林芳,宋纯东.雷公藤多苷治疗糖尿病肾病 30 例[J].中医临床研究,2015,7(19):63-64.
[22] 李显波,严跃红.雷公藤多苷对糖尿病肾病大鼠的实验研究[J].山西中医,2015,31(4):49-50.

[责任编辑 张丰丰]