

# 虫草胶囊联合依那普利治疗早期糖尿病肾病

李海剑\*, 刘慧, 李玉东, 陶雅非, 任东升

(南阳市中心医院, 河南 南阳 473009)

**[摘要]** 目的:观察虫草胶囊联合依那普利对早期糖尿病肾病患者尿蛋白排泄水平的影响。方法:68例2型早期糖尿病肾病患者,随机分为对照组34例(依那普利)和治疗组34例(依那普利联合虫草胶囊)。疗程均为12周。观察UAER,24h尿蛋白定量,尿 $\alpha_1$ -MG、尿 $\beta_2$ -MG水平的变化。结果:对照组治疗后UAER、24h尿蛋白定量、尿 $\alpha_1$ -MG、尿 $\beta_2$ -MG分别为 $(167.4 \pm 19.2) \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ,  $(89.1 \pm 15.0) \text{mg}$ ,  $(19.1 \pm 8.1) \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $(331.5 \pm 36.5) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,均较治疗前降低,差异有显著性( $P < 0.05$ ),治疗组分别为 $(115.2 \pm 16.3) \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ,  $(58.9 \pm 18.6) \text{mg}$ ,  $(15.2 \pm 7.9) \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $(272.3 \pm 33.8) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,也较治疗前降低,较对照组降低更明显,差异有显著性( $P < 0.05$ )。两组治疗后HbA1c较治疗前略有下降,但差异无显著性。结论:虫草胶囊联合依那普利能明显降低早期糖尿病肾病患者尿蛋白水平,使肾脏损伤程度减低,较单用依那普利作用明显。

**[关键词]** 发酵虫草;依那普利;糖尿病肾病;尿白蛋白排泄率

**[中图分类号]** R 287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)11-0277-03

## Effects of Cordyceps Sinensis Mycelium Combined with Enalapril on Proteinuria in Patients with Early Diabetic Nephropathy

LI Hai-jian\*, LIU Hui, LI Yu-dong, TAO Ya-fei, REN Dong-sheng

(Nanyang Central Hospital, Nanyang 473009, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effects of cordyceps sinensis mycelium combined with enalapril on proteinuria in patients with early diabetic nephropathy. **Method:** Sixty-eight patients with early diabetic nephropathy were randomly divided into control group treated with enalapril and treatment group treated with enalapril and Cordyceps Sinensis Mycelium, each group was treated for 12 weeks. The urinary albumin ejection rate (UAER), 24-hour urine protein, urine  $\alpha_1$ -microglobulin ( $\alpha_1$ -MG),  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -MG) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) were measured before and after the treatment. **Result:** After treatment UAER, 24-hour urine

**[收稿日期]** 20111024(018)

**[通讯作者]** \*李海剑, 硕士, 主治医师, 从事慢性肾衰的防治研究, Tel: 13937714861, E-mail: lhj276@163.com

- [3] 刘伶俐, 刘忠象. 电针结合康复治疗中风痉挛性偏瘫[J]. 针灸临床杂志, 2010, 26(12): 34.
- [4] 中华人民共和国卫生部医政司. 中国康复医学诊疗规范[M]. 北京: 华夏出版社, 1998: 60.
- [5] 胡轩宙, 李国安, 王波, 等. 针灸推拿治疗中风后肌张力增高的研究进展[J]. 上海针灸杂志, 2011, 30(2): 137.
- [6] 刘志斌, 杨冀平, 李连章. 中风硬瘫病机分层及转化特点[J]. 中医研究, 2008, 21(8): 5.
- [7] 凌方明, 陈景亮, 高敏. 中风后痉挛性瘫痪相关理论及辨证论治探讨[J]. 中国中医药信息杂志, 2004, 17(7): 646.
- [8] 中国药典. 一部[S]. 2005: 375.
- [9] 陈友香, 张莹雯. 中风回春丸对缺血性中风病(脑梗死)患者血脂、血液流变学的影响[J]. 中药药理与临床, 2003, 19(2): 47.
- [10] 张彤, 张莉, 张惠敏, 等. 针刺治疗急性缺血性卒中的系统评价[J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(1): 101.

[责任编辑 何伟]

protein,  $\alpha_1$ -MG,  $\beta_2$ -MG in both groups were significantly decreased compared with that before treatment ( $P < 0.05$ ) and the difference in combination group was significantly greater than that in single medication group ( $P < 0.05$ ). The difference of HbA1c before and after treatment had no statistical significance in both groups.

**Conclusion:** The treatment with both cordyceps sinensis mycelium and enalapril can decrease proteinuria of Patients with early diabetic nephropathy markedly, and is better than the treatment with enalapril only.

[Key words] Cordyceps Sinensis Mycelium; enalapril; early diabetic nephropathy; urinary albumin ejection rate

随着生活方式的改变以及老龄化社会的到来, 糖尿病的发病率日益增高。中国糖尿病人群数量占全球的 1/3。糖尿病的慢性血管并发症尤其是糖尿病肾病, 对患者的生命和生活质量威胁极大<sup>[1]</sup>。糖尿病肾病是糖尿病全身性微血管病变表现之一, 表现为微量蛋白尿排泄增多, 继而出现临床蛋白尿、渐进性肾功能损害、高血压、水肿, 晚期出现严重肾功能衰竭, 是糖尿病患者的主要死亡原因之一<sup>[2]</sup>。传统中医药在早期糖尿病的治疗具有疗效独特、副作用小等优势<sup>[3]</sup>。本研究采取发酵虫草制剂和依那普利联合应用, 探索早期干预糖尿病肾病的有效治疗方案。

### 1 临床资料

**1.1 一般资料** 筛选 2008 年 1 月—2011 年 1 月在我院就诊的 2 型糖尿病患者, 选取 2 型糖尿病并发早期糖尿病肾病患者 68 例, 男, 35 例, 女, 33 例。患者年龄 45 ~ 83 岁, 平均 (54.7 ± 7.9) 岁, 糖尿病病史 5 ~ 17 年。随机分为对照组 34 例和治疗组 34 例, 两组患者性别、年龄、临床基本情况无统计学差异, 具有可比性。

**1.2 纳入标准** 参照中国糖尿病防治指南, 依然采用 1999 年 WHO 的诊断标准, 确诊为 2 型糖尿病, 且有持续微量白蛋白尿, 尿白蛋白排泄率 (UAER) 30 ~ 300 mg · d<sup>-1</sup>。

**1.3 排除标准** ①妊娠哺乳期妇女、原发性高血压、心衰、尿路感染、急慢性肾炎、发热、酮症酸中毒及服用肾毒性药物等可能引起尿蛋白异常的因素。②不合并其他系统的严重疾病。③不符合上述纳入标准的患者。

### 2 方法

**2.1 治疗** 所有患者均给予糖尿病基础治疗, 包括控制饮食、适量运动、口服降糖药或胰岛素皮下注射, 使空腹血糖 (FBG) 控制在 < 7.0 mmol · L<sup>-1</sup>, 餐后 2 h 血糖 7.8 ~ 11.1 mmol · L<sup>-1</sup>, 糖化血红蛋白 (HbA1c) < 7.0%。对于合并有高血压患者, 给予硝苯地平缓释片和/或  $\beta$  受体阻滞剂, 使血压控制在

130/80 mmHg 以下。在此基础上, 对照组每日给予依那普利 10 mg, 顿服; 治疗组给予依那普利 10 mg, 顿服, 发酵虫草胶囊 (0.33 g/粒) 5 粒, 口服, 每日 3 次。两组观察疗程均为 12 周。

**2.2 观察指标** 每组患者治疗前后, 检测尿白蛋白排泄率 (UAER)、24 h 尿蛋白定量、糖化血红蛋白 (HbA1c)、尿  $\alpha_1$  微球蛋白 ( $\alpha_1$ -MG) 和尿  $\beta_2$  微球蛋白 ( $\beta_2$ -MG) 水平的变化。

**2.3 统计学分析** 数据用  $\bar{x} \pm s$  表示, 应用 SPSS 12.0 进行统计学分析, 组间比较采用 *t* 检验, 以  $P < 0.05$  为有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 检测指标的变化** 治疗 12 周后, 两组患者 UAER 24 h 尿蛋白定量、尿  $\alpha_1$ -MG 和尿  $\beta_2$ -MG 水平与治疗前相比, 均有明显下降, 有统计学差异 ( $P < 0.05$ )。治疗组较对照组改善更为明显 ( $P < 0.05$ )。两组患者 (HbA1c) 较治疗前下降 ( $P < 0.05$ )。但两组之间相比无统计学差异, 见表 1 ~ 2。

表 1 两组患者治疗前后尿蛋白的变化 ( $\bar{x} \pm s, n = 34$ )

组别	时间	UAER/mg · d <sup>-1</sup>	24 h 尿蛋白定量/mg
对照	治疗前	223.5 ± 21.4	97.2 ± 14.9
	治疗后	167.4 ± 19.2 <sup>1)</sup>	89.1 ± 15.0 <sup>1)</sup>
治疗	治疗前	241.3 ± 23.7	94.3 ± 22.7
	治疗后	115.2 ± 16.3 <sup>1,2)</sup>	58.9 ± 18.6 <sup>1,2)</sup>

注: 与治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 与对照组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$  (表 2 同)。

表 2 两组患者治疗前后各项指标变化 ( $\bar{x} \pm s, n = 34$ )

组别	时间	U $\alpha_1$ -MG /mg · L <sup>-1</sup>	U $\beta_2$ -MG /μg · L <sup>-1</sup>	HbA1c /%
对照	治疗前	25.3 ± 7.6	421.4 ± 48.1	6.21 ± 0.49
	治疗后	19.1 ± 8.1 <sup>1)</sup>	331.5 ± 36.5 <sup>1)</sup>	5.23 ± 0.67 <sup>1)</sup>
治疗	治疗前	23.4 ± 6.3	441.4 ± 52.7	6.33 ± 0.37
	治疗后	15.2 ± 7.9 <sup>1,2)</sup>	272.3 ± 33.8 <sup>1,2)</sup>	5.48 ± 0.58 <sup>1)</sup>

**3.2 不良反应** 对照组和治疗组均有 3 名患者在治疗早期 (2 周之内) 出现轻微干咳, 但能够耐受, 随

后逐渐消失,没有影响治疗过程。

#### 4 讨论

糖尿病肾病的发病机制包括,高血糖造成肾小球高滤过率增高;蛋白的非酶糖基化、多元醇旁路代谢途径和活性增加,导致肾小球基底膜和系膜胶原合成增加和细胞内渗透性增加等;改变肾小球滤过屏障的电化学性和电荷选择性,导致蛋白滤过增加,出现蛋白尿。而血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)能降低肾小球毛细血管内压,减轻肾小球的高滤状态,改善肾小球通透性。还能提高胰岛素敏感性,减少非酶糖基化,阻止肾小球基膜增厚。

研究表明糖基化终末产物(AGE)在形成过程中可以产生大量活性氧自由基,而且当抗氧化剂(如SOD)被AGE修饰时,其活力降低,进一步加重氧化应激<sup>[4]</sup>。

国外研究表明,Ang II可以促进AGE生成增多,Ang II与AT1受体结合后,又能增加细胞糖基化终末产物受体(RAGE)的表达,促进AGE与RAGE的结合。厄贝沙坦在体动物实验可以通过抑制RAGE的表达,减轻AGE诱导的肾近曲小管上皮细胞损伤<sup>[5]</sup>;而苯那普利也可以通过抑制AGE通路,减轻自发性高血压大鼠(SHR)的肾脏损害<sup>[6]</sup>。

发酵虫草胶囊目前在国内临床应用较为普遍,主要用于慢性支气管炎、慢性肾功能不全的辅助治疗。有研究报道,发酵虫草菌粉可降低糖尿病患者肾组织中的转化生长因子- $\beta$ ,而转化生长因子- $\beta$ 可导致肾小球肥大、细胞外基质增多<sup>[7]</sup>。国内有研究表明,冬虫夏草提取物具有体内调血脂与体外抗氧化的双重活性,还能够减轻过氧化损伤,保护肝细胞,减少胶原生成,阻断和逆转二甲基亚硝胺大鼠肝纤维化,能增加皮肤成纤维细胞的抗氧化能力<sup>[8-10]</sup>。

本研究采用发酵虫草胶囊和依那普利联合治疗早期糖尿病肾病患者,结果显示,两种药物均能够有效减少早期糖尿病肾病尿微量白蛋白、 $\alpha_1$ -微球蛋白、 $\beta_2$ -微球蛋白的排泄,延缓糖尿病肾病的进展,且联合用药由于单用依那普利组。为临床治疗早期糖

尿病肾病提供了一种有效的联合治疗方案,可能与调节RAS系统、抗氧化、减轻氧化应激有关,其具体分子生物学机制还有待于进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. *N Engl J Med*, 2010,362(12):1090.
- [2] 陈灏珠.实用内科学[M].北京:人民卫生出版社,2006:1033.
- [3] 张萌佳,张洁.糖尿病肾病中医药临床研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2009,15(7):95.
- [4] Yan S F, Ramasamy R, Schmidt A M. The RAGE axis: a fundamental mechanism signaling danger to the vulnerable vasculature [J]. *Circ Res*, 2010, 106(5):842.
- [5] Matsui T, Yamagishi S, Takeuchi M, et al. Irbesartan inhibits advanced glycation end product(AGE)-induced proximal tubular cell injury *in vitro* by suppressing receptor for AGEs (RAGE) expression [J]. *Pharmacol Res*, 2010,61(1):34.
- [6] Liu X P, Pang Y J, Zhu W W, et al. Benazepril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, alleviates renal injury in spontaneously hypertensive rats by inhibiting advanced glycation end-product-mediated pathways[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2009,36(3):287.
- [7] 胡杨青,周巧玲,刘抗寒,等.冬虫夏草对糖尿病肾病鼠肾组织转化因子- $\beta$ /C-myc表达的影响[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2005,14(5):413.
- [8] 姜微哲,渠凯,朱海波.冬虫夏草提取物调血脂与抗氧化活性[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(12):127.
- [9] 李风华,刘平,王春树.虫草菌丝逆转二甲基亚硝胺诱导大鼠肝纤维化的有效组分及其作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(9):164.
- [10] 李华,叶曦杰,李伯勤,等.虫草多糖对皮肤成纤维细胞抗氧化能力的影响[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(4):160.

[责任编辑 邹晓翠]