

## 黄芪注射液联合螺内酯治疗糖尿病肾病的临床研究

王 敏

湖北江汉油田总医院 肾内科, 湖北 潜江 433124

**摘要:** **目的** 探讨黄芪注射液联合螺内酯片治疗糖尿病肾病的临床疗效。**方法** 选取2015年9月—2017年8月江汉油田总医院收治的糖尿病肾病患者96例作为研究对象,根据随机分组法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各48例。对照组口服螺内酯片,20 mg/次,2次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注黄芪注射液,40 mL加入到0.9%氯化钠250 mL中,1次/d。两组均连续治疗1个月。观察两组的临床疗效,比较两组的肾功能指标、炎症因子水平、稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为70.8%、91.7%,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组24 h微量白蛋白(mALB)、尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、尿白蛋白排泄率(UAER)、 $\beta_2$ -微球蛋白( $\beta_2$ -MG)水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗组这些肾功能指标明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)、HOMA-IR水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗组这些观察指标明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 黄芪注射液联合螺内酯片治疗糖尿病肾病具有较好的临床疗效,可改善肾功能,调节炎症因子,具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 黄芪注射液; 螺内酯片; 糖尿病肾病; 肾功能指标; 炎症因子; 稳态模型评估-胰岛素抵抗指数

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)04-0898-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2018.04.039

## Clinical study of Huangqi Injection combined with spironolactone in treatment of diabetic nephropathy

WANG Min

Department of Nephrology, Jiangnan Oil Field General Hospital, Qianjiang 433124, China

**Abstract: Objective** To investigate the efficacy of Huangqi Injection combined with Spironolactone Tablets in treatment of diabetic nephropathy. **Methods** Patients (96 cases) with diabetic nephropathy in Jiangnan Oil Field General Hospital from September 2015 to August 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 48 cases. Patients in the control group were *po* administered with Spironolactone Tablets, 20 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were *iv* administered with Huangqi Injection on the basis of the control group, 40 mL added into normal saline 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 1 month. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and kidney function indexes, inflammatory factors, and HOMA-IR in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 70.8% and 91.7%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of 24 h mALB, BUN, Scr, UAER, and  $\beta_2$ -MG in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the kidney function indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6, and HOMA-IR in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the inflammatory factors and HOMA-IR in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Huangqi Injection combined with Spironolactone Tablets has clinical curative effect in treatment of diabetic nephropathy, can improve kidney function, and regulate inflammatory factors, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Huangqi Injection; Spironolactone Tablets; diabetic nephropathy; kidney function index; inflammatory factor; HOMA-IR

收稿日期: 2017-09-18

作者简介: 王 敏, 女, 主治医师, 医学硕士, 主要从事肾脏疾病的诊断和治疗。E-mail: jinnhuang29@163.com

糖尿病肾病是糖尿病患者常见的慢性微血管并发症，在糖尿病患者中的发病率可高达40%，是最终导致末期肾病的主要原因<sup>[1]</sup>。糖尿病肾病一旦发作，糖尿病患者常常会出现胰岛素抵抗现象，C反应蛋白（CRP）、肿瘤坏死因子- $\alpha$ （TNF- $\alpha$ ）、白细胞介素-6（IL-6）等炎症因子的分泌，引起慢性炎症，增加动脉粥样硬化发生的风险。因此，及早治疗糖尿病肾病对防止疾病进展有重要意义，可显著提高患者的生活质量。螺内酯对糖尿病肾病具有独立的抗氧化和降低尿8-异前列腺素F $2\alpha$ 、尿白蛋白/尿肌酐的保肾作用<sup>[2]</sup>。黄芪注射液可以显著改善糖尿病肾病患者肾脏状态和纤维化指标，有利于改善疾病的疗效<sup>[3]</sup>。为了探讨螺内酯片联合黄芪注射液治疗糖尿病肾病患者的疗效，本研究选取2015年9月—2017年8月湖北江汉油田总医院收治的96例糖尿病肾病病患者进行治疗，取得了满意的结果。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

选取2015年9月—2017年8月湖北江汉油田总医院收治的糖尿病肾病病患者96例作为研究对象。其中男54例，女42例；年龄40~75岁，平均（52.1±7.0）岁；病程4~15年，平均（6.4±1.2）年；空腹血糖水平（7.73±1.31）mmol/L；糖化血红蛋白（7.98±1.67）%。

纳入标准：研究对象均符合1999年WHO的糖尿病诊断标准<sup>[4]</sup>；根据Megensen分期标准均为糖尿病肾病III期<sup>[5]</sup>；患者或家属对治疗方案知情同意。

排除标准：严重心血管疾病；恶性肿瘤；妊娠期孕妇；肝功能异常；泌尿系统疾病；其他原因引起的肾脏损害；对研究药物过敏者。

### 1.2 分组和治疗方法

根据随机分组法将所有患者分为对照组和治疗组，每组各48例。其中对照组男26例，女22例；年龄41~74岁，平均（52.4±7.1）岁；病程4~15年，平均（6.5±1.1）年；空腹血糖（7.71±1.25）mmol/L；糖化血红蛋白（8.06±1.68）%。治疗组男28例，女20例；年龄40~75岁，平均（51.8±6.9）岁；病程4~14年，平均（6.2±1.3）年；空腹血糖水平（7.74±1.36）mmol/L；糖化血红蛋白（7.91±1.65）%。两组患者的性别、年龄、病程、空腹血糖、糖化血红蛋白等基线资料均无统计学差异，具有可比性。

两组患者在饮食上应低盐、低脂、低蛋白，同

时将血压控制在130/70~145/90 mmHg（1 mmHg=133 Pa），使用胰岛素使空腹血糖控制在7.0 mmol/L以下，餐后血糖控制在10.0 mmol/L以下。对照组口服螺内酯片（杭州民生药业有限公司生产，规格20 mg/片，产品批号T14L012、T15N041），20 mg/次，早晚各1次。治疗组在对照组基础上静脉滴注黄芪注射液（正大青春宝药业有限公司生产，规格10 mL/支，产品批号130613、1410232），40 mL加入到0.9%氯化钠250 mL中，1次/d。两组均连续治疗1个月。

### 1.3 临床疗效评价标准<sup>[6]</sup>

显效：治疗后，患者症状、体征基本消失，24 h尿白蛋白排泄率（UAER）降低超过50%，肾功能指标恢复正常；有效：治疗后，患者症状、体征有所好转，24 h UAER降低在20%~50%，肾功能指标有所好转；无效：治疗后，患者症状、体征无任何好转，24 h UAER降低20%以下。

总有效率=（显效+有效）/总例数

### 1.4 观察指标

**1.4.1 肾功能指标** 治疗前后使用日本 Olympus AU640全自动生化分析仪采用放射免疫分析法检测24 h微量白蛋白（mALB）、尿素氮（BUN）、血肌酐（Scr）、UAER、 $\beta_2$ -微球蛋白（ $\beta_2$ -MG）水平。

**1.4.2 炎症因子水平** 治疗前后采用免疫透射比浊法检测CRP水平，采用酶联免疫吸附法检测TNF- $\alpha$ 和IL-6水平。

**1.4.3 稳态模型评估-胰岛素抵抗指数（HOMA-IR）** 空腹血糖水平采用葡萄糖氧化酶法检测，空腹胰岛素水平采用美联免疫吸附法检测，检测设备为日本 Olympus AU640全自动生化分析仪。

$HOMA-IR = \text{空腹血糖水平} \times \text{空腹胰岛素水平} / 22.5$

### 1.5 不良反应观察

治疗过程中观察两组患者不良反应发生情况，如头晕、咳嗽等。

### 1.6 统计学分析

数据的分析采用应用SPSS 19.0统计学软件进行，*t*检验方法用来检验计量资料，组内比较用配对*t*检验，组间比较用两样本*t*检验；计数资料用 $\chi^2$ 检验方法进行检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组显效22例，有效12例，总有效率为70.8%；治疗组显效27例，有效17例，总

有效率为 91.7%，两组总有效率比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 1。

## 2.2 两组肾功能指标比较

治疗后，两组 24 h mALB、BUN、Scr、UAER、 $\beta_2$ -MG 水平均显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；且治疗组这些肾功能指标明显低于对照组，两组比较差异具有统计学意义

( $P < 0.05$ )，见表 2。

## 2.3 两组炎症因子和 HOMA-IR 比较

治疗后，两组 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6、HOMA-IR 水平均显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；且治疗组这些观察指标明显低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	48	22	12	14	70.8
治疗	48	27	17	4	91.7*

与对照组比较：\* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组肾功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )

Table 2 Comparison on kidney function indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )

组别	观察时间	24 h mALB/(mg·L <sup>-1</sup> )	BUN/(mmol·L <sup>-1</sup> )	Scr/( $\mu$ mol·L <sup>-1</sup> )	UAER/( $\mu$ g·min <sup>-1</sup> )	$\beta_2$ -MG/(mg·L <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	313.72 ± 61.82	5.92 ± 1.34	123.47 ± 20.16	211.94 ± 36.72	1.79 ± 0.41
	治疗后	196.27 ± 38.51*	5.01 ± 0.97*	116.84 ± 17.14*	131.52 ± 21.47*	1.58 ± 0.31*
治疗	治疗前	315.72 ± 63.52	6.04 ± 1.37	125.62 ± 21.84	213.69 ± 38.25	1.81 ± 0.46
	治疗后	159.42 ± 32.75* <sup>▲</sup>	4.36 ± 0.98* <sup>▲</sup>	99.51 ± 15.27* <sup>▲</sup>	91.52 ± 12.46* <sup>▲</sup>	1.33 ± 0.24* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较：\* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：<sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组炎症因子和 HOMA-IR 比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )

Table 3 Comparison on inflammatory factor and HOMA-IR between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )

组别	观察时间	CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )	TNF- $\alpha$ /(ng·L <sup>-1</sup> )	IL-6/(ng·L <sup>-1</sup> )	HOMA-IR
对照	治疗前	9.07 ± 1.69	22.36 ± 7.21	15.02 ± 4.01	3.68 ± 0.83
	治疗后	7.98 ± 1.08*	16.26 ± 4.27*	10.12 ± 2.03*	2.78 ± 0.53*
治疗	治疗前	9.13 ± 1.73	21.73 ± 7.94	14.58 ± 3.79	3.71 ± 0.87
	治疗后	7.28 ± 1.03* <sup>▲</sup>	12.36 ± 3.18* <sup>▲</sup>	8.26 ± 1.97* <sup>▲</sup>	2.36 ± 0.48* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较：\* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：<sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

## 2.3 两组不良反应比较

在治疗过程中，对照组发生头晕 2 例，咳嗽 1 例，不良反应发生率为 6.3%；治疗组发生头晕 1 例，咳嗽 1 例，不良反应发生率为 4.2%，两组不良反应发生率无统计学意义。

## 3 讨论

糖尿病肾病是糖尿病患者的主要合并症之一，其主要是由于糖代谢异常引起的肾小球硬化症，由全身微血管病变引起<sup>[7]</sup>。一旦进展为显性蛋白尿，

病情就会持续恶化，最终导致终末期肾脏病。糖尿病肾病的主要病理特征为肾小球基底膜增厚、系膜基质增多、肾小球硬化等，随着病情进展，逐渐出现足细胞病变、肾小管病变到肾小动脉血管病变，且其严重程度与肾小球滤过率下降等密切相关<sup>[8]</sup>。

螺内酯是醛固酮的竞争性抑制剂，属于一种低效利尿剂，其作用机制主要为通过抑制肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统，作用于远曲小管和集合管，可拮抗醛固酮，防止其对胰岛素信使 RNA (mRNA)

表达产生抑制作用，还可干扰单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 的表达，减弱胰岛素抵抗作用，改善血流动力学，避免方式肾灌注，缓解肾小球压力，对糖尿病肾组织具有保护作用<sup>[9]</sup>。螺内酯还可阻止醛固酮对心、肾等靶器官产生的不利影响，使心脏负荷降低，改善心室的舒张功能，还可改善血管内皮功能，促进内皮细胞合成一氧化氮，进而产生抗心、肾纤维化作用<sup>[10]</sup>。黄芪注射液是黄芪的提取液，其主要成分包括皂苷、黄芪多糖、异黄酮类化合物、硒元素和多种氨基酸。药理学研究表明<sup>[11]</sup>，黄芪多糖可双向调节血糖，还可使负荷后血糖明显下降；可以扩张肾血管，从而改善肾脏血液灌注；具有抗氧化、抗自由基作用；黄芪多糖对肾小球基底膜具有保护作用，可抑制血栓烷 A<sub>2</sub> 产生，并阻止血小板聚集同时促进其解聚，从而改善肾脏血液微循环，缓解肾脏的损害，减少尿蛋白的产生。另外，黄芪多糖还可抑制产 IV 型胶原，减少合成细胞外基质，从而防止肾脏的纤维化，可有效延缓糖尿病肾病的进展。本研究结果中，治疗组的总有效率 (91.7%) 显著高于对照组 (70.8%) ( $P < 0.05$ )，且无明显不良反应发生。提示螺内酯联合黄芪注射液治疗糖尿病肾病的效果显著，且安全性高。

糖尿病肾病的早期发展与机体的慢性炎症状态有密切关系。在糖尿病肾病的早期，CRP 会对肾系膜细胞和肾小管造成炎症损害，从而使 UAER 水平上升<sup>[12]</sup>。TNF- $\alpha$  可抑制肌肉组织胰岛素受体的活性，从而使胰岛素活性下降，抑制脂肪细胞对葡萄糖的转运，使胰岛素抵抗加重<sup>[13]</sup>。IL-6 是一种具有多种生物活性的细胞因子，可促进巨噬细胞的增殖，与组织纤维化有关，通过刺激血管内皮因子的释放，导致肾小管血管内皮细胞受损，进而促进糖尿病肾病的发展<sup>[14]</sup>。本研究中，治疗组患者 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6、HOMA-IR 水平显著低于对照组 ( $P < 0.05$ )。说明螺内酯联合黄芪注射液可显著改善患者的炎症状态，延缓糖尿病肾病的进展。

mALB 是由肝脏分泌的带负电荷的蛋白，绝大多数无法通过滤过膜。当尿 mALB 上升时，表明肾小球筛网选择和电荷选择屏障受损。糖尿病肾病蛋白尿可以用来评价肾小球滤过率的变化，通过使尿蛋白下降，可改善患者预后<sup>[15]</sup>。 $\beta_2$ -MG 绝大部分可通过肾小球滤过，大部分可被近曲小管上皮细胞重吸收，当肾小管功能异常时，尿  $\beta_2$ -MG 明显增加，因此，其可作为评估一种糖尿病肾病损害程度的有

效标志物<sup>[16]</sup>。胰岛素抵抗是糖尿病发展的重要环节，其主要表现为外周组织对胰岛素的反应变慢，胰岛素对葡萄糖摄取和利用上功能受损，机体的胰岛素分泌过多，但血糖却未下降，最后导致高胰岛素血症。HOMA-IR 也就是稳态模型 (HOMA) 的胰岛素抵抗指数，其与糖尿病肾病呈正相关<sup>[17]</sup>。治疗后，治疗组患者 24 h mALB、BUN、Scr、UAER、 $\beta_2$ -MG 水平显著低于对照组 ( $P < 0.05$ )，表明患者肾功能得到有效改善。

综上所述，黄芪注射液联合螺内酯片治疗糖尿病肾病具有较好的临床疗效，可改善肾功能，调节炎症因子，具有一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

- [1] Critchley J A, Zhao H L, Tomlinson B, *et al.* Management of nephropathy in patients with type2 diabetes [J]. *Chin Med J*, 2002, 115(1): 129-135.
- [2] 李世云, 李勤, 李黎, 等. 螺内酯对糖尿病肾病患者尿 8-异前列腺素 F<sub>2 $\alpha$</sub>  的影响 [J]. *中国医师进修杂志*, 2013, 36(7): 1-4.
- [3] 张建军, 黄辉传, 吕伟权, 等. 黄芪注射液对糖尿病肾病患者肾脏状态及纤维化指标的影响研究 [J]. *海南医学院学报*, 2013, 19(7): 938-940.
- [4] 钱荣立. 关于糖尿病的新诊断标准与分型 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2000, 8(1): 5-6.
- [5] Megesen C E, Chretienzen C K. The diabetic Kidney from hyperfiltration andmicroallumin to end-stage renal failure Med [J]. *Clin NorAm*, 1998, 72(5): 1465-1467.
- [6] 杨霓, 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): 7-8.
- [7] 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): 284-285.
- [8] 吕佳璇, 李月红. 糖尿病肾病的研究进展 [J]. *临床内科杂志*, 2016, 33(5): 296-299.
- [9] 刘皆, 叶山东, 胡圆圆, 等. 螺内酯对醛固酮诱导的大鼠肾小球系膜细胞氧化应激及 NF- $\kappa$ B、MCP-1 表达的影响 [J]. *安徽医科大学学报*, 2012, 47(1): 15-19.
- [10] 钟成福, 刘旭阳, 李静, 等. 小剂量螺内酯联合苯扎贝特治疗早期糖尿病肾病尿蛋白白蛋白疗效观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23(16): 1794-1795.
- [11] 李存亮. 黄芪治疗糖尿病作用机制和临床应用研究进展 [J]. *中国现代药物应用*, 2011, 5(24): 124-126.
- [12] 陈孝红, 李江, 高颖斐, 等. 2 型糖尿病肾病患者血清 PEDF、CRP、IL-6 水平与尿白蛋白排泄率相关性分析 [J]. *昆明医科大学学报*, 2014, 35(4): 121-123.
- [13] 陈慧玲, 谢志东, 雷闽湘, 等. 2 型糖尿病患者血浆

- TNF- $\alpha$  水平与胰岛素抵抗的关系 [J]. 中国医师杂志, 2003, 5(10): 1358-1359.
- [14] 陶 谦, 周宣岩, 刘淑会. 炎症相关因子水平联检在 2 型糖尿病肾病患者中的临床意义 [J]. 放射免疫学杂志, 2007, 20(6): 533-535.
- [15] 区文华, 陈小雨, 苏锡康, 等. 尿微量白蛋白联合尿酶检测在糖尿病肾病早期诊断中的意义 [J]. 中国医药导报, 2008, 5(35): 36-37.
- [16] 谢能轩, 熊志泉, 郑丽梅, 等. 血清胱抑素 C 和  $\beta$ 2-微球蛋白在糖尿病肾病诊断中的临床意义 [J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(3): 441-443.
- [17] 操 轩, 胡亚琳, 陈 健. 早期糖尿病肾病与胰岛素抵抗及微炎症状态之间关系的研究 [J]. 临床内科杂志, 2016, 33(1): 28-30.