

普罗布考联合阿魏酸哌嗪片治疗糖尿病肾病的临床研究

耿毓汕

天津市滨海新区大港医院 血液透析科, 天津 300270

摘要: **目的** 研究普罗布考联合阿魏酸哌嗪片治疗糖尿病肾病的临床疗效。**方法** 选择2012年3—2014年9月在天津市滨海新区大港医院收治的糖尿病肾病患者80例,随机分为对照组和治疗组,每组各40人。所有患者均给予糖尿病肾病的常规治疗。在此基础上,对照组餐后30 min口服阿魏酸哌嗪片,4片/次,3次/d。治疗组口服普罗布考片,4片/次,2次/d,阿魏酸哌嗪片的用法用量同对照组。两组均连续治疗12周。比较两组的临床疗效,同时比较两组治疗前后胱抑素C(Cys C)、高敏C反应蛋白(hs-CRP)、转换生长因子 β_1 (TGF- β_1)、尿微量白蛋白排泄率(UAER)、血清肌酐(Scr)、丙二醛(MDA)、血尿素氮(BUN)、尿 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)变化情况。**结果** 对照组和治疗组总有效率分别为72.5%、87.5%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组各观察指标均有所改善,其中Cys C、hs-CRP、TGF- β_1 、UAER、Scr、MDA、BUN、 β_2 -MG显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 普罗布考联合阿魏酸哌嗪片治疗糖尿病肾病具有较好的临床疗效,可以有效抑制炎症发生过程、减轻蛋白尿,为糖尿病肾病的治疗提供了新方法。

关键词: 普罗布考片;阿魏酸哌嗪片;糖尿病肾病;高敏C反应蛋白;转换生长因子;尿微量白蛋白排泄率;血尿素氮、尿 β_2 微球蛋白

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2015)03-0287-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.03.013

Clinical study of probucol combined with Piperazine Ferulate Tablets in treatment of diabetic nephropathy

GENG Yu-shan

Department of Hemodialysis Division, Dagang Hospital of Tianjin Binhai New Area, Tianjin 300270, China

Abstract: objective To investigate the clinical effect of probucol combined with Piperazine Ferulate Tablets in treatment of diabetic nephropathy. **Methods** The patients with diabetic nephropathy (80 cases) of Dagang Hospital of Tianjin Binhai New Area from March 2012 to September 2014 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 40 cases. All patients were given conventional treatment of diabetic nephropathy. The patients in the control group were *po* administered with Piperazine Ferulate Tablets 30 min after meal, 4 tablets/time, three times daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Probuco Tablets, 4 tablets/time, twice daily, and the usage and dosage of Piperazine Ferulate Tablets were the same as the control group. The patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the efficacy was evaluated, and the changes of Cys C, hs-CRP, TGF- β_1 , UAER, SCr, MDA, BUN, and β_2 -MG were compared. **Results** The efficacies in the control and treatment groups were 72.5% and 87.5%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, Cys C, hs-CRP, TGF- β_1 , UAER, SCr, MDA, BUN, and β_2 -MG were significantly reduced, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And these indicators in treatment group improved better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Probuco combined with Piperazine Ferulate Tablets has the good clinical effect in treatment of diabetic nephropathy, and can effectively restrain the inflammation process, while can reduce proteinuria, which provides a new way for the treatment of diabetic nephropathy.

Key words: Probuco Tablets; Piperazine Ferulate Tablets; diabetic nephropathy; hs-CRP; TGF- β_1 ; UAER; BUN; β_2 -MG

收稿日期: 2015-02-10

作者简介: 耿毓汕(1974—),女,主治医师,工作于天津市滨海新区大港医院血液透析科。Tel: 13682169188 E-mail: tjgengyushan@126.com

糖尿病肾病是糖尿病患者常见的严重并发症之一，主要特征是微血管病变，若得不到及时治疗患者会发展成终末期肾衰竭，是造成糖尿病患者死亡的重要原因。糖尿病肾病初期的病理变化表现为肾小管间质纤维化，会直接导致肾功能恶化，所以肾功能下降严重程度和判断预后的最重要指标是肾小管间质纤维化^[1]。

现代医学常规治疗此病包括调节饮食、降低血糖、调节脂代谢紊乱等，虽然有一定的疗效，但是用药繁多，不良反应较大。研究发现，普罗布考有抗炎、抗氧化、降低尿蛋白的作用^[2]。阿魏酸哌嗪片具有抗血小板聚集、扩张微血管等作用，能通过起到抑制系膜外基质的增生来达到保护肾脏功能和延缓肾小球硬化的作用^[3]。本文研究了普罗布考联合阿魏酸哌嗪片治疗糖尿病肾病的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2012 年 3—2014 年 9 月天津市滨海新区大港医院门诊就诊的糖尿病肾病患者 80 例，其中男 39 例，女 41 例，年龄 43~75 岁，平均年龄 (54.4±2.5) 岁，病程 4~18 年。所有患者均符合糖尿病肾病的诊断标准^[4]，排除糖尿病急性并发症、脏器并发症、妊娠以及感染等。所有患者均签署知情同意书。

1.2 药物

普罗布考片由齐鲁制药有限公司生产，规格 0.125 g/片，产品批号 2050151KL；阿魏酸哌嗪片由湖南千金湘江药业股份有限公司，规格 50 mg/片，产品批号 111002、130917。

1.3 分组和治疗方法

所有患者按照随机数字表法随机分为治疗组和对照组，每组 40 例。其中治疗组男 18 例，女 22 例；年龄 44~70 岁，平均年龄 (54.7±2.5) 岁；病程 4~17 年，平均病程 (9.3±1.2) 年。对照组男 21 例，女 19 例；年龄 43~75 岁，平均年龄 (54.1±2.3) 岁；病程 5~18 年，平均病程 (9.7±1.4) 年。两组患者在年龄、病程、性别组成等方面差异均无统计学意义，具有可比性。

所有患者均给予糖尿病肾病的常规治疗，包括降血糖、降血压治疗，将患者血糖水平控制在空腹血糖 ≤7.0 mmol/L，餐后 2 h 血糖 ≤11 mmol/L，将血压控制在 130 mmHg/80 mmHg (1 mmHg=133 Pa) 以下。在此基础上，对照组餐后 30 min 口服阿魏酸哌嗪片，4 片/次，3 次/d。治疗组口服普罗布考片，

4 片/次，2 次/d，阿魏酸哌嗪片的用法用量同对照组。两组患者均连续治疗 12 周。

1.4 临床疗效判定标准^[5]

显效：症状消失，尿白蛋白排泄率降低至正常，血糖、糖化血红蛋白恢复正常，24 h 尿蛋白定量下降 1/2 以上，肾功能恢复正常；有效：症状较治疗前有所好转，尿白蛋白排泄率、血糖和糖化血红蛋白有所下降，但是没有恢复正常，24 h 尿蛋白定量下降不足 1/2，肾功能正常；无效：患者症状没有好转，各指标无明显变化。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

检测两组患者治疗前、后血清胱抑素 C (Cys C)、高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、转换生长因子 β₁ (TGF-β₁)、尿微量白蛋白排泄率 (UAER)、血清肌酐 (Scr)、丙二醛 (MDA)、血尿素氮 (BUN)、尿 β₂ 微球蛋白 (β₂-MG) 变化情况。

1.6 不良反应

观察并记录两组患者在治疗过程中有无咳嗽、转氨酶异常、胃肠道反应等不良反应发生。

1.7 统计学方法

本次研究数据均采用 SPSS 17.0 统计学软件进行分析和处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 *t* 检验。计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组显效 15 例，有效 14 例，总有效率 72.5%；治疗组显效 17 例，有效 18 例，总有效率为 87.5%，两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组观察指标比较

治疗后，两组各观察指标均有所改善，其中，Cys C、hs-CRP、TGF-β₁、UAER、Scr、MDA、BUN、β₂-MG 显著降低，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组不良反应比较

对照组出现转氨酶异常 2 例，咳嗽 2 例；治疗组出现胃肠道异常 3 例，咳嗽 1 例，两组均未发生其他严重不良反应，未出现中断治疗的情况。

3 讨论

糖尿病肾病是糖尿病患者最常见的慢性微血管

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	40	15	14	11	72.5
治疗	40	17	18	5	87.5*

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

表2 两组观察指标比较 ($\bar{x} \pm s, n=40$)

Table 2 Comparison on observational indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n=40$)

组别	观察时间	Cys C/(mg·L ⁻¹)	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	TGF-β ₁ /(ng·mL ⁻¹)	UAER/(mg/24 ⁻¹ h ⁻¹)
对照	治疗前	1.91±0.53	6.41±0.92	55.2±7.14	261.2±24.3
	治疗后	1.34±0.41*	4.13±0.69*	39.3±4.89*	201.1±18.2*
治疗	治疗前	1.96±0.57	6.51±0.94	56.3±7.26	271.5±25.2
	治疗后	0.81±0.31* [▲]	2.14±0.41* [▲]	24.1±3.21* [▲]	172.3±13.5* [▲]

组别	观察时间	Scr/(μmol·L ⁻¹)	MDA/(μmol·L ⁻¹)	BUN/(mmol·L ⁻¹)	β ₂ -MG/(μg·L ⁻¹)
对照	治疗前	97.4±24.2	5.81±1.62	14.03±2.75	63.52±5.97
	治疗后	78.5±14.2*	4.22±1.51*	12.35±3.65*	44.53±6.01*
治疗	治疗前	102.3±21.2	5.51±1.72	13.05±2.80	65.52±5.91
	治疗后	67.8±12.2* [▲]	2.32±0.61* [▲]	5.91±2.52* [▲]	29.54±6.02* [▲]

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: [▲]P<0.05

*P<0.05 vs same group before treatment; [▲]P<0.05 vs control group after treatment

并发症之一,严重危害人类的健康,如不及时治疗,会导致肾衰竭等严重后果,所以应该早发现,早治疗,尽可能延缓糖尿病肾病的进一步恶化^[6-7]。糖尿病患者的血液往往呈现高聚、高凝状态,影响微循环,阻止微血管内血液物质交换,导致血管壁损伤,从而形成微血管并发症。糖尿病肾病发病原因复杂,可能涉及的因素有炎症介质、糖代谢紊乱、遗传、氧化应激、肾脏血流动力学异常等^[8]。在高糖、蛋白尿、慢性缺氧等因素作用下,极易引起肾小管上皮细胞结构和功能损伤,此变化的起始因素被认为是肾间质纤维化,肾间质纤维化是由于体内多种生长因子参与炎症反应、加速细胞外沉积而导致的,肥大细胞能促进间质纤维化^[9]。尿微量白蛋白是早期糖尿病肾病反映患者微血管病变的重要指标。

普罗布考具有较强的抗氧化、抗炎、抗衰老作用^[10]。目前研究发现,普罗布考能通过多种途径对糖尿病患者的肾脏起到一定的保护作用,并且能够改善机体的氧化应激状态,调节血脂,降低患者蛋白尿,从而缓解患者病情^[11]。研究发现,普罗布考可以明显降低患者血清 hs-CRP 和炎性介质,降低患者的蛋白尿水平^[12]。阿魏酸哌嗪片主要成分是阿

魏酸钠,临床及实验表明其能减轻肾组织损伤来保护肾脏;同时可以抑制胆固醇的合成,清除自由基,加速修复肾组织损伤。阿魏酸钠能够抑制血小板聚集,改善肾脏血液循环。同时,阿魏酸哌嗪片还具有扩张微血管、解聚聚集的血小板、减轻血液高凝状态、降低尿蛋白等作用,可以通过改善肾小球的高滤过作用来减轻对肾脏的损害,改善肾功能,对于治疗糖尿病肾病具有一定的疗效^[13]。

hs-CRP 能够反映患者的炎症状态,具有比较高的敏感性和可靠性,hs-CRP 本身能够引起糖尿病肾病的发生,普罗布考可以抑制炎症因子表达从而抑制炎症的发生过程,减轻蛋白尿。TGF-β₁ 参与细胞外基质纤维化,抑制 TGF-β₁ 表达能够提供缓解糖尿病肾病患者病情进展的新方法。本研究结果显示,治疗组 hs-CRP、TGF-β₁ 的改善程度优于对照组,提示普罗布考联合阿魏酸哌嗪片在治疗糖尿病肾病方面能够更加有效地降低尿蛋白、改善肾脏间质损伤、改善肾功能,两者联用可能有协同作用。治疗组治疗后 Scr、MDA、BUN、β₂-MG 各项指标均有显著改善,且治疗组各观察指标的改善程度优于对照组,表明普罗布考联合阿魏酸哌嗪片能够对糖尿

病肾病起到更好的保护作用。

综上所述, 普罗布考联合阿魏酸哌嗪片治疗糖尿病肾病具有较好的临床疗效, 可以有效抑制炎症发生过程、减轻蛋白尿, 为糖尿病肾病的治疗提供了新方法。

参考文献

- [1] 李惠清, 于海英. 阿托伐他汀联合阿魏酸钠治疗糖尿病肾病肾间质纤维化的临床研究 [J]. 实用临床医学, 2014(34): 121-122.
- [2] 赖名淦, 梁海桥. 普罗布考对早期糖尿病肾病患者血脂和炎症细胞因子 hs-CRP、IL-1、IL-6 水平的影响研究 [J]. 北方药学, 2013, 10(7): 105-106.
- [3] 杨岳, 冯胜刚, 白亚君, 等. 阿魏酸哌嗪联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的疗效观察 [J]. 川北医学院学报, 2012, 27(5): 457-459.
- [4] 叶任高, 陆再英. 内科学 [M]. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 810.
- [5] 石东英. 来氟米特治疗老年糖尿病肾病的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(12): 1376-1379.
- [6] 文立华, 郑少雄. 普罗布考对糖尿病肾病患者尿 8-羟基脱氧鸟苷水平的影响 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2012, 32(3): 205-207.
- [7] 李跃红, 陈健, 王清华, 等. 普罗布考联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的疗效观察 [J]. 医学临床研究, 2012, 29(9): 1731-1732.
- [8] 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*, 2013, 60(1): 24-32.
- [9] Toth T, Jakatics R, Jimi S, et al. Mast cells in rapidly progressive glomerulonephritis [J]. *JAM Soc Nephrol*, 2013, 10(7): 1498-1550.
- [10] 李荣霏, 卢琼, 易高众, 等. 普罗布考对早期糖尿病肾病患者血清超敏 C 反应蛋白和炎症因子表达的影响 [J]. 中国药业, 2013, 22(4): 10-11.
- [11] 努尔曼·麦提祖农. 普罗布考对糖尿病肾病治疗的临床研究 [J]. 中国医药科学, 2013, 3(17): 105-106.
- [12] 李怀山, 张颖丽, 吴恩亮, 等. 普罗布考对早期糖尿病肾病患者炎症反应及纤维化程度的影响 [J]. 山东医药, 2014, 54(29): 82-83.
- [13] 祝继英, 王明贤, 秦佰焰, 等. 肾炎康复片联合阿魏酸哌嗪片对糖尿病肾病微循环障碍的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(15): 212-216.