

雷公藤多苷联合替米沙坦治疗糖尿病肾病的疗效观察

江霞

天津市第一中心医院 内分泌科, 天津 300192

摘要: **目的** 探讨雷公藤多苷联合替米沙坦治疗糖尿病肾病的临床疗效。**方法** 选取2012年10月—2014年10月天津市第一中心医院内分泌科收治的2型糖尿病肾病患者126例,随机分为对照组(64例)和治疗组(62例)。对照组在基础治疗上口服替米沙坦片80 mg/次,1次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服雷公藤多苷片,20 mg/次,3次/d。两组均连续治疗12周。观察两组的临床疗效,同时比较两组治疗前后血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、24 h尿蛋白定量、肾小球滤过率(GFR)、糖化血红蛋白(HbA1c)的水平变化。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为85.94%、96.77%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者24 h尿蛋白定量、Scr、BUN、HbA1c水平出现明显降低,GFR较治疗前升高,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** 雷公藤多苷联合替米沙坦治疗糖尿病肾病具有较好的临床疗效,可有效降低患者尿蛋白水平,无不良反应,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 雷公藤多苷片;替米沙坦片;糖尿病肾病;血肌酐;血尿素氮;24 h尿蛋白定量

中图分类号: R983 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)08-0987-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.08.019

Clinical observation of tripterygium glycosides combined with telmisartan in treatment of diabetic nephropathy

JIANG Xia

Department of Endocrinology, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

Abstract: **Objective** To observe the effect of tripterygium glycosides combined with telmisartan in treatment of diabetic nephropathy. **Methods** Patients (126 cases) with diabetic nephropathy in Department of Endocrinology of Tianjin First Central Hospital from October 2012 to October 2014 were randomly divided into control (64 cases) and treatment groups (62 cases). The patients in the control group were *po* administered with Telmisartan Tablets on the basis of foundation treatment, 80 mg/time, once daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Tripterygium Glycosides Tablets, 20 mg/time, three times daily. Two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the efficacy was evaluated, and the changes of Scr, BUN, 24 h urine protein quantitative, GFR, and HbA1c in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 85.94% and 96.77%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, Scr, BUN, 24 h urine protein quantitative, and HbA1c in two groups were significantly reduced. While GFR was significantly increased, 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 differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusions** Tripterygium glycosides combined with telmisartan has good clinical efficacy in treatment of diabetic nephropathy, and can effectively reduce the urinary protein level, which has certain clinical application value.

Key words: Tripterygium Glycosides Tablets; Telmisartan Tablets; diabetic nephropathy; Scr; BUN; 24 h urine protein quantitative

糖尿病肾脏病变(简称糖尿病肾病)是糖尿病引起的危害性最大的慢性并发症之一,是导致终末期肾脏疾病的主要原因^[1]。糖尿病肾病呈逐年上升

的趋势,每年新增的透析患者中有35%~40%是由糖尿病肾病引起。糖尿病肾病的发生和发展机制尚不清楚,目前还没有有效的治疗方法。因此,糖尿

收稿日期: 2015-06-09

基金项目: 天津市卫计委科技基金资助项目(2013kz025)

作者简介: 江霞(1961—),女,主任医师。Tel: (022)23626600 E-mail: liuyang6339@yeah.net

病肾病治疗的关键是早发现、早治疗,以期降低患者蛋白尿。目前临床上控制糖尿病肾病患者的病情多采用血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB) (如替米沙坦) 和血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 2 大类药物^[2-3]。雷公藤多苷作为我国独有的植物免疫抑制剂,广泛应用于原发、继发性肾脏疾病的临床治疗。本研究探讨雷公藤多苷联合替米沙坦对糖尿病肾病的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2012 年 10 月—2014 年 10 月来天津市第一中心医院内分泌科就诊的 2 型糖尿病肾病患者 126 例,其中男 68 例,女 58 例,年龄 32~69 岁,平均年龄 (51.3±7.8) 岁,病程 4~16 年,平均病程 (6.83±1.76) 年。

所有患者均符合 WHO 的糖尿病诊断标准 (1999)^[4],同时, Mogensen 的分期标准均为 2~4 期^[5],血肌酐 (Scr) 水平不高于 165.2 μmol/L。入组时排除心、脑、肝、肾等严重损害的患者,所有患者均无血白细胞降低,无肝功能异常,对雷公藤多苷无过敏。纳入病例时均得到患者和家属同意并签署知情同意书。

1.2 药物

雷公藤多苷片由上海复旦复华药业有限公司生产,规格 10 mg/片,产品批号 111102;替米沙坦片由上海勃林格殷格翰药业有限公司生产,规格 80 mg/片,产品批号 202357A。

1.3 分组和治疗方法

将入选患者随机分为对照组 (64 例) 和治疗组 (62 例),其中对照组男 36 例,女 28 例,年龄 32~68 岁,平均年龄 (50.9±8.7) 岁;病程 4~15 年,平均病程 (6.91±1.32) 年。治疗组男 32 例,女 30 例,年龄 33~69 岁,平均年龄 (51.7±7.6) 岁;病程 5~16 年,平均病程 (6.75±1.68) 年。两组患者年龄、性别组成、病程等一般资料比较差异没有统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予糖尿病的常规治疗方法,有效控制血糖、血脂、血压等常规指标,进行规律且健康的生活方式,同时降低蛋白摄入量,将患者的血糖控制为空腹血糖 (FPG) ≤7.0 mmol/L,餐后 2 h 血糖 (2 hPG) ≤10.0 mmol/L、糖化血红蛋白 (HbA1c) ≤7.0%,血压、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 分别控制在 130/80 mmHg

(1 mmHg=133 Pa)、1.5 mmol/L、2.5 mmol/L 左右。此外,对照组口服替米沙坦片 80 mg/次,1 次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服雷公藤多苷片,20 mg/次,3 次/d。两组均连续治疗 12 周。用药期间密切监测患者的血常规和肝功能。

1.4 临床疗效判定标准^[6]

显效:24 h 尿蛋白定量下降 50%,患者临床症状及体征完全缓解;有效:24 h 尿蛋白定量下降程度超过 30%,临床症状及体征明显缓解;无效:24 h 尿蛋白定量无明显变化,临床症状及体征没有明显改善或病情加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

治疗前后检测两组患者 24 h 尿蛋白定量、Scr、BUN、GFR、HbA1c 的变化。嘱患者留取 24 h 的尿液,做蛋白定量测定;抽取患者的血液标本,采用全自动生化分析仪测定 SCr、尿素氮 (BUN)、HbA1c。用公式计算肾小球滤过率 (GFR)^[7]。

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无腹痛、腹泻、恶心、消化不良、湿疹样皮肤病变、头晕、心悸、白细胞下降等不良反应发生。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件对研究所得数据进行分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,两组间比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组患者显效 26 例,有效 29 例,无效 9 例,总有效率为 85.94%;治疗组患者显效 31 例,有效 29 例,无效 2 例,总有效率为 96.77%,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,两组患者 24 h 尿蛋白定量、Scr、BUN、HbA1c 水平出现明显降低,GFR 较治疗前升高,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 不良反应

治疗过程中两组均未出现腹痛、腹泻、恶心、消化不良、湿疹样皮肤病变、头晕、心悸、白细胞下降等不良反应发生。

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	64	26	29	9	85.94
治疗	62	31	29	2	96.77*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group表2 两组观察指标比较比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on observational indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	24 h 尿蛋白定量/g	Scr/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	BUN/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	GFR/($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$)	HbA1c/%
对照	64	治疗前	3.79 \pm 1.28	127.3 \pm 64.8	7.25 \pm 1.20	72.17 \pm 12.76	7.42 \pm 1.23
		治疗后	2.01 \pm 0.72*	110.7 \pm 52.6*	6.18 \pm 1.07*	80.07 \pm 13.51*	7.01 \pm 1.15*
治疗	62	治疗前	3.85 \pm 1.33	128.4 \pm 65.3	7.36 \pm 1.24	71.26 \pm 13.45	7.39 \pm 1.36
		治疗后	1.51 \pm 0.62* [▲]	105.9 \pm 51.2* [▲]	5.22 \pm 0.91* [▲]	88.21 \pm 12.37* [▲]	6.86 \pm 1.07* [▲]

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

3 讨论

糖尿病最为严重的并发症之一就是糖尿病肾病。蛋白尿是糖尿病肾病最主要的临床表现,在高血糖状态、血流动力学异常及免疫炎症反应等基础上,导致肾脏内微循环障碍^[8],使肾小球滤过膜通透性增高,影响肾小球重吸收,继而引发水肿、高血压等疾病,如得不到有效控制会使肾脏滤过功能丧失,最终导致肾衰竭。因此尿蛋白的程度不仅可反映糖尿病肾病的肾脏损伤严重程度,也是预测糖尿病肾病患者进入终末期肾病的独立危险因素,临床观察证实大量蛋白尿与肾小球滤过率的快速下降有关,且加重肾小球硬化^[9]。因此,如何有效控制蛋白尿是治疗糖尿病肾病的重点问题。及早降低糖尿病患者尿蛋白量,保护肾脏功能,对延缓糖尿病肾病的发展速度具有重要的作用。

替米沙坦属于血管紧张素受体拮抗剂类药物,研究证实,血管紧张素受体拮抗剂对糖尿病肾病具有保护作用,一方面通过有效降低血压、扩张出球小动脉,降低肾小球球内高压而改善肾小球血流动力学;另一方面,此类药物也具有非血流动力学对肾脏的保护作用,除已经证实的通过抑制促细胞增殖、肥大,减少肾小球细胞外基质,延缓肾纤维化发展的作用外^[10],还可通过增强肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体的表达来保护肾脏^[11],另外血管紧张素受体拮抗剂还介导和参与足细胞的保护^[12]。

近来越来越多的研究表明,除代谢因素和血流动力学因素促进糖尿病肾病的发生发展外,糖代谢

异常,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)活化所促发的免疫反应、慢性炎症反应及炎症因子等因素在促进糖尿病肾病进展方面也发挥重要作用,其中,白细胞介素-6、白细胞介素-8、肿瘤坏死因子、转移生长因子、单核细胞趋化因子等在糖尿病肾病患者及实验动物中高表达^[13-14],因此,糖尿病肾病被认为是慢性免疫性疾病。雷公藤多苷是从雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook.f.根中提取的总苷,具有很强的抗炎和免疫抑制作用^[15]。雷公藤多苷用于治疗各种原发性、继发性肾小球肾炎,可以使蛋白漏出量减少,具有控制和稳定蛋白尿的作用。雷公藤多苷具有抗炎、抑制免疫、抑制肾脏系膜细胞及基质增生,减少基底膜阴电荷的丧失,改善电荷屏障等作用^[16]。雷公藤多苷能够抑制体液免疫和细胞免疫,使抗原抗体复合物沉积减少,从而维持肾小球基底膜完整性,通过抑制T细胞增殖来抑制肾小球系膜细胞增生以及调控细胞网络,延缓肾小球硬化及肾间质纤维化^[17]。足细胞病变在糖尿病肾病大量蛋白尿的形成过程中起重要作用^[18],最近体内和体外实验都表明雷公藤对足细胞损伤有很好的保护作用。葛永纯等^[19]研究发现,雷公藤多苷能够有效降低糖尿病肾病患者的蛋白尿,保护肾功能,不良反应少,是治疗糖尿病肾病的有效药物。

本次研究结果显示,治疗组的总有效率为96.77%,明显高于对照组的85.94%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前治疗组及对照组患者Scr、BUN、24 h尿蛋白定量、GFR、HbA1c

等指标比较, 差异无统计学意义, 两组患者治疗后 24 h 尿蛋白定量、Scr、BUN 及 HbA1c 出现明显降低, GFR 较治疗前升高, 具有统计学差异 ($P < 0.05$), 同时治疗组在治疗后 24 h 尿蛋白定量明显低于对照组, 具有统计学差异 ($P < 0.05$)。

综上所述, 雷公藤多苷联合替米沙坦治疗糖尿病肾病具有较好的临床疗效, 可有效降低患者的尿蛋白水平, 无不良反应, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 段 蓉, 李正翔. 金水宝联合血管紧张素受体阻滞剂治疗糖尿病肾病的 Meta 分析 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(1): 78-84.
- [2] 彭 丽, 王扬天, 李艳玲, 等. 糖尿病肾病治疗靶点研究新进展 [J]. 中国综合临床, 2013, 29(6): 667-670.
- [3] 高世平. 雷公藤多苷治疗糖尿病肾病的随机对照研究 [J]. 海南医学, 2012, 23(14): 31-32.
- [4] 高 慧, 马秀萍. 内分泌疾病诊断治疗学 [M]. 北京: 军事医学科学出版社, 1999: 84.
- [5] Molitch M E, DeFronzo R A, Franz M J, et al. Nephropathy in diabetic [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(1): S79-S83.
- [6] 叶任高, 陈裕盛, 方敬爱. 肾脏病诊断与治疗及疗效标准专题讨论纪要 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2003, 4(6): 355-359.
- [7] 王文霞, 贾伟平, 包玉倩, 等. 肾小球滤过率评价糖尿病患者肾功能的意义及方法学比较 [J]. 中华医学杂志, 2007, 87(48): 3385-3388.
- [8] 李惠秀, 曹文富. 糖尿病肾病发病机制及治疗进展 [J]. 重庆医学, 2013, 42(21): 2545-2547, 2568.
- [9] Rossing P, Hommel E, Smidt U M, et al. Reduction in albuminuria predicts a beneficial effect on diminishing the progression of human diabetic nephropathy during antihypertensive treatment [J]. *Diabetologia*, 1994, 37(5): 511-516.
- [10] 李秋月, 李六生, 李桂霞, 等. 坎地沙坦对糖尿病肾病大鼠足细胞 Nephin、Podocin 和 CD2AP 表达的影响 [J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2012, 41(3): 310-314.
- [11] 邢 燕, 叶山东. 足细胞与糖尿病肾病关系的若干研究进展 [J]. 国际老年医学杂志, 2011, 32(1): 39-43.
- [12] 赵璞璞, 欧阳军, 王建生, 等. 雷公藤多苷联合厄贝沙坦对糖尿病肾病大鼠足细胞 nephrin 和 podocin 表达的影响 [J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 5(7): 414-417.
- [13] Navarro-González J F, Mora-Fernández C. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(3): 433-442.
- [14] Ortiz-Mufloz G, Lopez-Parra V, Lopez-Franco O, et al. Suppressors of cytokine signaling abrogate diabetic nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(5): 763-772.
- [15] 张 敏, 王守安, 刘黎星. 雷公藤多苷干预 TLR-NF- κ B 通路发挥免疫抑制作用 [J]. 中草药, 2014, 45(9): 1288-1292.
- [16] 胡可斌, 刘志红, 刘 栋, 等. 雷公藤内酯醇对内皮细胞血管内皮细胞生长因子活性的影响 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2000, 9(3): 229-233.
- [17] 王庆芳, 靳 晖, 李 锋. 前列地尔联合雷公藤多苷片治疗糖尿病肾病蛋白尿的临床研究 [J]. 中国实用医刊, 2014, 41(10): 52-54.
- [18] 刘志红, 李世军, 陈朝红, 等. 糖尿病肾病患者足细胞病变的临床病理特征 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2003(2): 144-148.
- [19] 葛永纯, 谢红浪, 李世军, 等. 雷公藤多苷治疗糖尿病肾病的前瞻性随机对照临床试验 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2010, 19(6): 501-507.