

百令胶囊联合利拉鲁肽治疗早期糖尿病肾病的疗效观察

李 骏, 梁金玲, 麦高阳

佛山市高明区人民医院 内分泌科, 广东 佛山 528500

摘 要: **目的** 探讨百令胶囊联合利拉鲁肽治疗早期糖尿病肾病的临床效果。**方法** 选取2014年1月—2015年2月佛山市高明区人民医院内分泌科收治的早期糖尿病肾病患者160例,随机分为对照组和治疗组,每组各80例。对照组皮下注射利拉鲁肽注射液,第1周0.6 mg/d,第2周1.2 mg/d,第3周1.8 mg/d,此后维持1.8 mg/d。治疗组在对照组治疗基础上口服百令胶囊,2粒/次,3次/d。两组均连续治疗2个月。观察两组的临床疗效,同时比较两组治疗前后体质量指数(BMI)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、24 h尿白蛋白定量(Upr)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、胱抑素C(CysC)、尿微量白蛋白(mAlb)的变化。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为80.00%、91.25%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组BMI、TC、Upr、BUN、Scr、HbA1c、CysC、mAlb较治疗前显著下降,同组治疗前后差异均有统计学意义($P < 0.05$),且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组TG、FBG均显著降低,同组治疗前后差异均有统计学意义($P < 0.05$),但治疗后两组比较差异无统计学意义。对照组和治疗组的不良反应发生率分别为15.00%、3.75%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 百令胶囊联合利拉鲁肽治疗早期糖尿病肾病具有较好的临床效果,能改善患者的脂代谢、糖代谢及肾功能相关指标,且安全性较高,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 百令胶囊; 利拉鲁肽注射液; 糖尿病肾病; 24 h尿白蛋白定量; 胱抑素

中图分类号: R983 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)02-0174-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.02.011

Clinical observation of Bailing Capsules combined with liraglutide in treatment of early diabetic nephropathy

LI Jun, LIANG Jin-ling, MAI Gao-yang

Department of Endocrinology, People's Hospital of Gaoming District in Foshan City, Foshan 528500, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Bailing Capsules combined with liraglutide in treatment of early diabetic nephropathy. **Methods** Patients (160 cases) with early diabetic nephropathy in Department of Endocrinology of People's Hospital of Gaoming District in Foshan City from January 2014 to January 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 80 cases. The patients in the control group were sc administered with Liraglutide Injection, 0.6 mg/d in the first week, 1.2 mg/d in the second week, 1.8 mg/d in the third week, then the maintain dosage was 1.8 mg/d. The patients in the treatment group were po administered with Bailing Capsules, 2 grains/time, three times daily. The patients in two groups were treated for 2 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the changes of BMI, TC, TG, Upr, BUN, Scr, FBG, HbA1c, CysC, and mAlb in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 80.00% and 91.25%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, BMI, TC, Upr, BUN, Scr, HbA1c, CysC, and mAlb in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, those observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). TG and FBG in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). But there was no statistically significant difference between two groups after treatment. The incidence of adverse reactions in control and treatment groups were 15.00% and 3.75%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Bailing Capsules combined with

收稿日期: 2015-10-26

作者简介: 李 骏 (1959—), 副主任医师, 研究方向是糖尿病的临床研究。Tel: 13929919642 E-mail: Lijun5909@163.com

liraglutide has clinical curative effect in treatment of early diabetic nephropathy, and can improve the indicators related lipid metabolism, sugar metabolism and renal function with high safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Bailing Capsules; Liraglutide Injection; diabetic nephropathy; 24 h urine albumin quantitative; Cystatin C

糖尿病肾病是糖尿病一种比较常见的微血管病变并发症之一,近年来随着糖尿病发病率不断上升,糖尿病肾病的发病也呈现上升趋势,严重危害患者的身体健康^[1]。糖尿病肾病早期主要以微量白蛋白尿为特征,如果在此期间能进行积极治疗,可阻止患者病情发展,延缓肾功能恶化。糖尿病肾病患者一旦出现持续性蛋白尿则病情难以逆转,往往进展至终末期肾衰竭。文献报道利拉鲁肽和百令胶囊单用或者与其他药物联用治疗糖尿病肾病具有较好的治疗效果^[2-4],而利拉鲁肽与百令胶囊联合用药的报道较少。本研究采用百令胶囊联合利拉鲁肽治疗早期糖尿病肾病,取得较好治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年1月—2015年2月佛山市高明区人民医院内分泌科收治的早期糖尿病肾病患者160例作为研究对象,其中男性92例,女性68例;年龄44~70岁,平均年龄(56.4±13.4)岁;病程1.2~2.8年,平均病程(1.8±0.9)年。所有患者诊断符合1999年世界卫生组织糖尿病诊断标准^[5]和Mogenson糖尿病肾病诊断与分期标准^[6]。

纳入标准 符合诊断标准,无精神障碍疾病,能顺畅沟通交流;患者6个月内至少连续2次以上尿白蛋白排泄率(UAER)在20~200 μg/min,24 h尿蛋白定量(Upr)在30~300 mg/d;患者签署知情同意书,自愿参加。

排除标准 合并有原发性肾脏疾病,糖尿病乳酸性酸中毒等急性并发症、泌尿系统感染、心功能不全、肿瘤等因素引起的肾脏疾病;正在参与其他研究项目,不适宜参加本研究。

1.2 药物

百令胶囊由杭州中美华东制药有限公司生产,规格0.5 g/粒,产品批号20131216;利拉鲁肽注射液由诺和诺德(中国)制药有限公司生产,规格3 mL:18 mg,产品批号20131214。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表将所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各80例。其中,对照组男性44例,女性36例;年龄44~71岁,平均年龄(56.6±12.7)

岁;病程1.2~2.9年,平均病程(1.8±0.8)年。治疗组男性48例,女性32例;年龄44~70岁,平均年龄(56.8±11.2)岁;病程1.2~2.7年,平均病程(1.7±0.8)年。两组患者性别、年龄、病程等资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均采用教育、运动、饮食控制等糖尿病的基础治疗。对照组皮下注射利拉鲁肽注射液,第1周0.6 mg/d,第2周1.2 mg/d,第3周1.8 mg/d,此后维持1.8 mg/d。治疗组在对照组治疗基础上口服百令胶囊,2粒/次,3次/d。两组均连续治疗2个月。

1.4 临床疗效判定标准^[7]

显效:治疗后临床症状和体征明显减轻或消失,血肌酐(Scr)下降≥30%,Upr较治疗前下降40%或恢复症状;**有效:**治疗后患者临床症状、体征有明显减轻,10%≤Scr下降<30%,15%≤Upr<40%;**无效:**未达到上述标准者。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

采用日立7180型全自动生化分析仪检测两组患者治疗前后总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、血尿素氮(BUN)、Scr、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、Upr;采用颗粒增强透射免疫比浊法测定胱抑素C(Cys C);采用尿微量蛋白试剂盒检测尿微量白蛋白(mAlb)。观察两组治疗前后体质指数(BMI)的变化。

1.6 不良反应

观察并记录两组患者在治疗过程中有无低血糖、过敏、咽部不适等不良反应发生。

1.7 统计学方法

采用统计学软件SPSS 19.0对所得数据进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 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26例,有效38例,总有效率为80.00%;治疗组显效33例,有效40例,总有效率为91.25%,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 两组观察指标比较

治疗后, 两组 BMI、TC、Upr、BUN、Scr、HbA1c、CysC、mAlb 较治疗前显著下降, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P<0.05$), 且治疗组这些观察指标的

改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后两组患者 TG、FBG 均显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P<0.05$), 但治疗后两组比较差异无统计学意义, 见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/%	无效/例	总有效率/%
对照	80	26	38	16	80.00
治疗	80	33	40	7	91.25*

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 ($\bar{x} \pm s$, $n=80$)

Table 2 Comparison on observational indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=80$)

组别	观察时间	BMI	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	Upr/mg	BUN/(mmol·L ⁻¹)
对照	治疗前	25.90±2.74	5.31±0.92	2.31±0.22	248.6±51.2	8.5±1.4
	治疗后	24.45±2.86	4.46±0.84*	1.91±0.08*	139.6±54.7*	5.4±1.2*
治疗	治疗前	25.71±3.14	5.21±0.81	2.32±0.21	256.8±42.8	8.6±1.5
	治疗后	22.41±2.63*▲	3.61±0.62*▲	1.51±0.11*	102.3±44.5*▲	3.2±0.8*▲
组别	观察时间	Scr/(μmol·L ⁻¹)	FBG/(mmol·L ⁻¹)	HbA1c/%	CysC/(mg·L ⁻¹)	mAlb/(mg·L ⁻¹)
对照	治疗前	199.6±18.4	12.4±3.2	7.36±0.54	6.18±1.55	149.6±13.8
	治疗后	92.9±14.6*	6.9±1.4*	6.96±0.44*	4.04±0.92*	98.3±17.5*
治疗	治疗前	198.4±23.2	12.3±3.4	7.41±0.26	6.28±1.23	150.2±18.6
	治疗后	74.2±9.8*▲	6.6±1.1*	6.62±0.53*▲	3.22±0.80*▲	70.8±14.5*▲

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

2.3 两组不良反应比较

对照组发生 12 例低血糖, 发生率为 15.00%, 治疗组发生 3 例低血糖, 发生率为 3.75%, 两组患者治疗期间未观察到其他严重不良反应, 两组患者耐受性较高, 均能完成治疗疗程, 两者不良反应发生率比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。

3 讨论

随着人口老龄化以及肥胖发生率的增加, 糖尿病的发病率呈逐年上升趋势, 糖尿病肾病发病率也呈逐年上升趋势, 严重危害人们身体健康, 给家庭和社会带来巨大的经济负担。糖尿病肾病的致病因素和发病机制目前尚未完全掌握清楚, 目前认为糖尿病肾病主要与高血糖状态下代谢紊乱、血流动力学异常和蛋白非酶糖化造成的氧化应激损伤、局部炎症改变等因素有关。糖尿病肾病早期诊断与治疗极其重要, 大量研究证实, 尿蛋白是糖尿病早期肾损伤的一个重要的指标, 灵敏度非常高, 通过检测

尿蛋白可以对糖尿病肾病患者的病情进行评估。

利拉鲁肽是一种具有提高抗氧化酶活性的人胰高糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物, 具有多重肾保护功能、抗氧化和抗炎作用^[8]。百令胶囊是一种中药补益剂, 主要成分有腺苷、多种氨基酸、甘露醇、麦角醇、糖及多种维生素、微量元素等^[9], 具有保护患者肾脏免受损害、改善肾脏血液动力学的作用, 同时具有抑制血小板聚集、改善肾脏微循环系统、减少肾脏微血管病变、减少尿白蛋白排泄、改善肾脏功能的功能^[10], 参与调节患者机体血糖、蛋白质、脂肪等代谢, 促进和改善组织细胞损伤的修复, 改善机体免疫功能^[11]。BMI 是衡量人体胖瘦程度的指标, 糖尿病、血脂异常等病情严重时 BMI 会增加。TC、TG 是衡量脂代谢的重要指标, 脂代谢异常时 TC、TG 升高, 大量的脂质在肾小球沉积, 造成肾小球损害, 脂代谢紊乱是糖尿病肾病的一个独立危险因素。FBG、HbA1c 是衡量患者糖代谢的重要指

标,糖代谢异常时 FBG、HbA1c 升高,高血糖使肾脏糖代谢明显增强,高血糖可引起肾小球纤维化,损害肾小球和肾小管细胞功能。Upr、BNU、尿微量蛋白能准确反映患者的肾功能。Scr、CysC 是衡量肾脏有无损伤的一个重要指标,数值升高说明肾脏受损。

本研究结果显示,治疗组治疗的总有效率为 91.25%,对照组为 80.0%,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),说明百令胶囊联合利拉鲁肽治疗早期糖尿病肾病的临床效果比单用利拉鲁肽好,两药联合应用具有协同效应。此外,治疗组患者 BMI、TC、Upr、BUN、Scr、HbA1c、CysC、mAlb 等指标的下降程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),说明百令胶囊联合利拉鲁肽治疗早期糖尿病肾病能显著改善患者的脂代谢、糖代谢及肾功能相关指标^[12]。两组患者治疗期间均未观察到其他严重不良反应,两组患者耐受性较高,均能完成治疗疗程,说明百令胶囊联合利拉鲁肽治疗早期糖尿病肾病具有较高的安全性。

综上所述,百令胶囊联合利拉鲁肽治疗早期糖尿病肾病具有较好的临床效果,能改善患者的脂代谢、糖代谢及肾功能相关指标,且安全性较高,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

[1] 赵 讯,王学敏,林海英. 2 型糖尿病肾病地区发病率

及危险因素分析 [J]. 现代仪器与医疗, 2013, 24(19): 54-56.

[2] 单国浩. 百令胶囊辅治早期糖尿病肾病的疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(31): 81-82.

[3] 杜燕京,封宇飞,傅得兴. 利拉鲁肽的药理及临床研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2010, 32(23): 2115-2119.

[4] 张 敏,叶 茂,于 静. 利拉鲁肽的分子结构及其药理作用 [J]. 湖北民族学院学报: 医学版, 2011, 28(1): 67-70.

[5] World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes Mellitus [R]. Geneva: World Health Organization, 1999.

[6] Mogensen C E, Chachati A, Christensen C K, *et al.* Microalbum inuria: an early marker of renal involvement in diabetics [J]. *Uremia Invest*, 1985, 9(2): 85-95.

[7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 298.

[8] 杨敬东,唐路弘. 利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病的疗效观察 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(23): 1965-1968.

[9] 刘丽娟,马世尧,袁宝荣. 百令胶囊的药理作用及临床应用 [J]. 中成药, 2004, 26(6): 493-496.

[10] 张建伟,顿利杰. 百令胶囊辅助治疗对糖尿病肾病患者血清炎症因子的影响 [J]. 中国药师, 2013, 10(10): 1557-1558.

[11] 沈水娟. 百令胶囊对肾病综合征患者肾小管损伤的保护作用 [J]. 浙江医学, 2002, 24(8): 497-498.

[12] 黄毅岚,杨 虹,汪世梅. 百令胶囊治疗早期糖尿病肾病的系统评价 [J]. 中国药业, 2012, 21(20): 18-21.