

益肾化湿颗粒联合坎地沙坦酯治疗糖尿病肾病的临床研究

陈 捷

山东中医药大学第二附属医院 内分泌科, 山东 济南 250001

摘 要: **目的** 探讨益肾化湿颗粒联合坎地沙坦酯治疗糖尿病肾病的有效性与安全性。**方法** 选取2016年1月—2017年1月在山东中医药大学第二附属医院治疗的糖尿病肾病患者145例,根据用药方案的不同分成对照组(72例)和治疗组(73例)。对照组患者口服坎地沙坦酯片,2片/次,1次/d;治疗组在对照组的基础上口服益肾化湿颗粒,1袋/次,3次/d。所有患者均治疗1个月。观察两组患者临床疗效,比较治疗前后两组患者炎症因子水平、糖化血红蛋白(HbA1c)、内脂素水平、24 h尿蛋白定量、血肌酐、尿素氮和不良反应情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组临床总有效率分别为84.72%和97.26%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6水平显著降低($P < 0.05$);且治疗组患者上述炎症因子水平降低更明显($P < 0.05$)。治疗后,两组患者HbA1c和内脂素水平显著降低($P < 0.05$);且治疗组患者HbA1c和内脂素水平明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者24 h尿蛋白定量、血肌酐和尿素氮水平均显著下降($P < 0.05$);且治疗组患者上述各指标明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗期间,治疗组患者不良反应发生率为2.74%,明显低于对照组的13.89%,两组患者比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 益肾化湿颗粒联合坎地沙坦酯治疗糖尿病肾病具有疗效好、安全性高的特点,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 肾化湿颗粒;坎地沙坦酯片;糖尿病肾病;临床疗效;炎症因子;糖化血红蛋白;内脂素;血肌酐;不良反应

中图分类号: R983 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)05-1121-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.05.026

Clinical study on Yishen Huashi Granules combined with candesartan in treatment of diabetic nephropathy

CHEN Jie

Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, China

Abstract: **Objective** To explore the efficacy and safety of Yishen Huashi Granules combined with candesartan in treatment of diabetic nephropathy. **Methods** Patients (145 cases) with diabetic nephropathy in the Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine from January 2016 to January 2017 were divided into control (72 cases) and treatment (73 cases) according to different treatment. Patients in the control group were *po* administered with Candesartan Cilexetil Tablets, 2 tablets/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Yishen Huashi Granules on the basis of the control group, 1 bag/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 1 month. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the levels of inflammatory factors, HbA1c, Visfatin, 24 h urine protein quantitative, serum creatinine and urea nitrogen, and the adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 84.72% and 97.26% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the tumor necrosis factor- α and IL-6 levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And these inflammatory factors levels in the treatment group after treatment were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the HbA1c and visfatin levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And the HbA1c and visfatin levels in the treatment group after treatment were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the 24 h urine protein quantitative, serum creatinine and urea nitrogen levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And these indicators level in the treatment group after treatment was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of adverse reactions in the treatment group was 2.74%, which was significantly lower than 13.89% in the control group, with

收稿日期: 2017-12-15

作者简介: 陈 捷 (1972—), 硕士, 副主任医师, 主要从事内分泌科工作。E-mail: yanihc@163.com

significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Yishen Huashi Granules combined with candesartan has good curative effect and high safety in treatment of diabetic nephropathy, which has a certain clinical application value.

Key words: Yishen Huashi Granules; Candesartan Cilexetil Tablets; diabetic nephropathy; clinical efficacy; inflammatory factor; HbA1c; visfatin; serum creatinine; adverse reaction

糖尿病肾病是临床内分泌科患者常见的糖尿病并发症,其发病与糖尿病长期对肾脏造成损伤有关。临床研究发现,糖尿病肾病不仅是1型糖尿病患者的主要死亡原因,也是2型糖尿病患者重要的死亡因素之一^[1]。除肾移植外,临床上对于糖尿病肾病没有非常有效的治疗方式,且肾移植费用较高,匹配的肾源也难以获得^[2]。坎地沙坦酯是一种血管紧张素受体拮抗剂,具有改善肾脏血流、减少蛋白尿、改善肾小球滤膜等多种药理活性,临床上对于糖尿病肾病的治疗具有显著作用^[3]。益肾化湿颗粒是一种中药制剂,主要包括人参、黄芪、白术、茯苓、泽泻、半夏、羌活、独活等多种中药组分,具有升阳补脾、益肾化湿、利水消肿的功效,有助于改善糖尿病肾病患者的蛋白尿水平^[4]。本文探讨了益肾化湿颗粒联合坎地沙坦酯治疗糖尿病肾病的有效性与安全性,为糖尿病肾病的治疗提供一定的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2016年1月—2017年1月在山东中医药大学第二附属医院进行治疗的145例糖尿病肾病患者为研究对象,入组患者均符合《糖尿病肾病防治专家共识(2014年版)》中诊断^[5],且患者本人或者家属签订知情同意书。其中男95例,女50例;年龄44~76岁,平均年龄(57.03 ± 7.15)岁;病程1~14年,平均病程(7.18 ± 2.11)年;合并冠心病38例,合并高血压42例。

1.2 药物

坎地沙坦酯片由重庆圣华曦药业股份有限公司生产,规格4 mg/片,产品批号20151103;益肾化湿颗粒由广州康臣药业有限公司生产,规格10 g/袋,产品批号151210。

1.3 分组及治疗方法

将145例患者随机分成对照组(72例)和治疗组(73例),其中对照组男48例,女24例;年龄44~75岁,平均年龄(56.95 ± 7.19)岁;病程1~14年,平均病程(7.25 ± 2.11)年;合并冠心病20例,合并高血压20例。治疗组男47例,女26例;年龄46~76岁,平均年龄(57.21 ± 7.08)岁;病程

1~13年,平均病程(7.09 ± 2.15)年;合并冠心病18例,合并高血压22例。两组患者一般资料进行比较分析发现差异无统计意义,具有可比性。

对照组患者口服坎地沙坦酯片,2片/次,1次/d;治疗组在对照组的基础上口服益肾化湿颗粒,1袋/次,3次/d。所有患者均规律治疗1个月。

1.4 疗效评价标准

根据《糖尿病及其并发症中西医诊治学》中内容自拟疗效标准^[6]。显效:治疗后,患者各项临床症状均显著改善,同时其尿蛋白量在20 $\mu\text{g}/\text{min}$ 以下或者其相比于治疗前下降50%以上;有效:患者各项临床症状均有所改善,同时其尿蛋白量均较治疗前下降,但未下降50%以上;无效:患者各项临床症状均无改善或者恶化,同时其尿蛋白量未下降甚至升高者。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 炎症因子水平 采用肿瘤坏死因子- α 检测试剂盒(上海信裕生物科技有限公司)、白细胞介素-6检测试剂盒(上海晶抗生物工程有限公司)分别对两组患者治疗前后的肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6水平进行检测。

1.5.2 糖化血红蛋白(HbA1c)、内脂素水平 分别采用糖化血红蛋白检测试剂盒(武汉明德生物科技股份有限公司)以及人内脂素 Visfatin ELISA 分析试剂盒(武汉艾美捷科技有限公司)对患者治疗前后HbA1c、内脂素水平进行检测。

1.5.3 24 h尿蛋白定量 治疗前后收集患者24 h尿液,采用微量白蛋白检测试剂盒(基蛋生物科技股份有限公司)检测其浓度,计算出患者的24 h尿蛋白定量。

1.5.4 血肌酐和尿素氮水平 分别采用血肌酐检测试剂盒(北京博迈斯科技发展有限公司)、尿素氮检测试剂盒(上海江莱生物科技有限公司)检测患者治疗前后的血肌酐和尿素氮水平。

1.6 不良反应

对治疗期间两组患者发生的不良反应进行统计,然后根据统计结果计算不良反应发生率。

1.7 统计学方法

本次研究中的统计数据均采用 SPSS 18.0 软件进行处理, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用 χ^2 检验, 计数资料以率表示, 采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床效果比较

治疗后, 对照组显效 42 例, 有效 19 例, 无效 11 例, 总有效率为 84.72%; 治疗组显效 49 例, 有效 22 例, 无效 2 例, 总有效率为 97.26%, 两组临床疗效比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者炎症因子水平比较

治疗后, 两组患者的肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者上述炎症因子水平降低更明显, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者 HbA1c、内脂素水平比较

治疗后, 两组患者 HbA1c 和内脂素水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P <$

0.05); 且治疗后治疗组患者 HbA1c 和内脂素水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组 24 h 尿蛋白定量、血肌酐和尿素氮比较

治疗后, 两组患者 24 h 尿蛋白定量、血肌酐和尿素氮水平均显著均下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者上述各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 4。

2.5 两组患者不良反应发比较

治疗期间, 两组患者发生的主要不良反应包括恶心、呕吐, 皮疹, 失眠以及肝功能异常等, 治疗组患者不良反应发生率为 2.74%, 明显低于对照组的 13.89%, 两组患者不良反应发生率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

3 讨论

糖尿病肾病是糖尿病发展末期并发的一种微血管病变, 若不及时治疗可最终导致肾衰竭的发生, 甚至导致死亡, 因此严重影响患者的生活质量和生

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	72	42	19	11	84.72
治疗	73	49	22	2	97.26*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on inflammatory factors levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	肿瘤坏死因子- α /(ng·L ⁻¹)		白细胞介素-6/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	72	55.10 ± 17.24	35.87 ± 10.13*	16.84 ± 2.67	12.94 ± 2.36*
治疗	73	55.19 ± 17.16	22.17 ± 9.14*▲	16.77 ± 2.71	8.16 ± 2.14*▲

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

表 3 两组 HbA1c 和内脂素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on HbA1c and visfatin levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	HbA1c/%		内脂素/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	72	10.29 ± 0.85	8.86 ± 0.65*	125.08 ± 30.59	97.64 ± 13.99*
治疗	73	10.31 ± 0.83	7.18 ± 0.52*▲	124.97 ± 30.64	74.98 ± 11.65*▲

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

表4 两组24 h尿蛋白定量、血肌酐和尿素氮比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on 24 h urine protein quantitative, serum creatinine, and urea nitrogen between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	24 h 尿蛋白定量/mg		血肌酐/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)		尿素氮/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	72	135.56 $\pm$ 16.67	100.43 $\pm$ 10.27*	175.34 $\pm$ 34.29	126.73 $\pm$ 22.58*	11.85 $\pm$ 1.63	7.98 $\pm$ 0.82*
治疗	73	135.49 $\pm$ 16.73	65.33 $\pm$ 8.82* [▲]	176.97 $\pm$ 35.46	89.57 $\pm$ 17.34* [▲]	11.67 $\pm$ 1.54	5.49 $\pm$ 0.67* [▲]

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

表5 两组不良反应发比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心、呕吐/例	皮疹/例	失眠/例	肝功能异常/例	发生率/%
对照	72	3	3	2	2	13.89
治疗	73	1	1	0	0	2.74*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

命安全^[7]。该病的发病机制比较复杂,临床上并未完全阐明其发病机制,但是目前认为高血压、高血糖是其发生发展的重是要原因,另外血液黏稠度升高、血小板聚集性增强以及血管内皮细胞损伤均是糖尿病肾病微血管病变的独立危险因素^[8]。美国糖尿病学会以及中华医学会糖尿病学分会均推荐坎地沙坦酯用于治疗糖尿病肾脏病变,其能够显著延缓肾小球的硬化、减轻尿蛋白的流出,同时还能够降低肾小球内高压,减轻肾脏的病变^[9]。益肾化湿颗粒属于中成药范畴,其药理活性广泛,如抗氧化、抗炎、抑制血栓形成等,中医认为其具有升阳补脾,益肾化湿,利水消肿的功效,药理学研究表明其能够稳定肾功能、降低肾病患者尿液中的蛋白的作用^[10]。

近年来关于糖尿病肾病发病机制与炎症因子水平之间关系的研究屡见报道,长期高血糖状态可在机体内形成晚期糖化终产物,从而刺激多种炎症因子的分泌引发炎症的级联反应^[11]。肿瘤坏死因子- α 是一种具有多种药理活性的细胞因子,可通过多种途径来损伤肾组织:(1)刺激肾脏细胞内氧自由基的产生,进而损伤肾小球;(2)抑制肾小球系膜细胞的抗凝血作用,诱发血栓形成;(3)直接促进肾脏细胞的直接凋亡^[12]。白细胞介素-6又是糖尿病肾病发生与发展过程中的另一重要炎症因子,它能够引起肾小球细胞增殖而使得肾小球滤过膜增厚,增加毛细管通透性,尿蛋白水平增高^[13]。因此本研究对两组患者肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6血清水平进行了检测,结果发现治疗后两组患者的肿瘤坏

死因子- α 以及白细胞介素-6水平均显著降低,且治疗组患者各指标降低的更为明显,说明益肾化湿颗粒与坎地沙坦酯联合应用可显著降低糖尿病肾病患者体内的炎症反应,减轻患者蛋白尿水平。

糖化血红蛋白是人体血液中由血红蛋白与血糖相结合的产物,临床上常用来反映过去2个月患者血糖控制情况,具有很强的参考意义^[14]。正常人尿液中含有极微量的蛋白质,只有当肾脏出现病变时才可能在其尿液中检测出蛋白质,往往采用尿白蛋白排泄率来评价患者的肾功能状态^[15]。内脏脂肪素是一种近年来发现的脂肪细胞因子,据相关研究表明,内脂素水平与糖尿病肾病患者的尿白蛋白排泄率呈正相关,因此认为其可能参与了糖尿病肾病的发生与发展过程^[16]。本次研究中,治疗后两组患者的HbA1c、内脂素水平、24 h尿蛋白定量、血肌酐和尿素氮水平均显著降低,同时采用用益肾化湿颗粒联合坎地沙坦酯治疗的治疗组患者HbA1c、内脂素水平、24 h尿蛋白定量、血肌酐和尿素氮水平均明显低于采用坎地沙坦酯单独治疗的对照组患者,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),表明益肾化湿颗粒与坎地沙坦酯联合使用可从分子水平改善糖尿病肾病患者的肾功能状态以及血糖控制水平,具有一定的积极意义。另外,两组患者治疗后,治疗组临床总有效率为97.26%,显著高于采用坎地沙坦酯单独治疗的对照组患者84.72%($P < 0.05$)。治疗期间两组患者出现了一些轻微的不良反应,包括恶心、呕吐,皮疹,失眠以及肝功能异常等,且

治疗组患者不良反应发生率显著低于对照组患者,两组比较差异具有统计学意义,说明益肾化湿颗粒与坎地沙坦酯联合治疗糖尿病肾病可显著降低坎地沙坦酯单独治疗的不良反应,安全性较高。

综上所述,益肾化湿颗粒联合坎地沙坦酯治疗糖尿病肾病具有疗效好、安全性高的特点,值得在临床上推广应用。

参考文献

- [1] 张舒媛,王东超,李 博,等. 糖尿病肾病研究进展 [J]. 世界中医药, 2015, 12(10): 1621-1625.
- [2] 孙毅宏,富丽萍. 糖尿病肾病的治疗进展 [J]. 医学综述, 2015, 21(17): 3191.
- [3] 黄继义,张凤岭,钟鸿斌,等. 银杏达莫注射液联合坎地沙坦酯治疗早期糖尿病肾病的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(12): 2485-2488.
- [4] 张国胜,侯小静,朱广领. 益肾化湿颗粒和舒洛地特软胶囊联合治疗糖尿病肾病的疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(24): 6910-6912.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014年版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 6(11): 792-801.
- [6] 吕仁和,赵进喜. 糖尿病及其并发症中西医诊治学 [M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 64-66.
- [7] 王德全,张秀英. 糖尿病肾病的发病情况及危害 [J]. 山东医药, 1999, 39(6): 37.
- [8] 李敏州,高彦彬,马鸣飞,等. 糖尿病肾病发病机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(22): 344-349.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(10): 447-498.
- [10] 于长国,曾春艳. 益肾化湿颗粒治疗慢性肾炎蛋白尿临床观察 [J]. 内蒙古中医药, 2013, 32(2): 6-7.
- [11] 吴国仲,吴永贵. 糖尿病肾病发病炎症机制研究进展 [J]. 国际泌尿系统杂志, 2005, 25(3): 363-367.
- [12] 李伟民,傅祖植,李 华,等. 糖尿病肾病患者肿瘤坏死因子 α 含量检测及临床意义 [J]. 实用老年医学, 2001, 15(3): 130-131.
- [13] 宋海翔,王子芬. 早期糖尿病肾病患者尿白细胞介素 6 变化的意义 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2004, 5(6): 340-341.
- [14] 刘运双,曾 平,彭国瑞,等. 糖化血红蛋白 HbA1c 研究进展 [J]. 国际检验医学杂志, 2007, 28(2): 159-161.
- [15] 栾晓军,陈劲松,陈小雨,等. 2 型糖尿病肾病患者平均血糖、血糖波动与尿白蛋白排泄率的相关研究 [J]. 内科急危重症杂志, 2010, 16(1): 17-19.
- [16] 安 丽,王秋月. Visfatin 与胰岛素抵抗及糖尿病肾病的发病机制 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2015, 35(4): 248-251.