

至灵胶囊联合替米沙坦治疗早期糖尿病肾病的临床研究

王 伟¹, 齐静雯²

1. 天津市第一中心医院 内分泌科, 天津 300192

2. 天津中草药杂志社有限公司, 天津 300193

摘要: **目的** 探讨至灵胶囊联合替米沙坦治疗早期糖尿病肾病的临床疗效。**方法** 选取2013年1月—2016年1月天津市第一中心医院收治的98例糖尿病肾病患者, 随机分为对照组(50例)和治疗组(48例)。对照组患者口服替米沙坦片, 1片/次, 1次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服至灵胶囊, 2粒/次, 3次/d。两组均连续治疗12周。观察两组的临床疗效, 比较两组患者治疗前后24 h尿蛋白定量、血肌酐(Scr)、尿酸(UA)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C-反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)、内皮素(ET)、一氧化氮(NO)的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为80.00%、93.75%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组24 h尿蛋白定量、Scr、UA、TNF- α 、IL-6、CRP、ET均较治疗前明显降低, NO较治疗前明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组24 h尿蛋白定量、Scr、UA、TNF- α 、IL-6、CRP、ET水平显著低于对照组, NO较治疗前明显升高, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 至灵胶囊联合替米沙坦治疗糖尿病肾病具有较好的临床疗效, 可有效降低炎症因子水平, 改善血管内皮功能, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 至灵胶囊; 替米沙坦片; 糖尿病肾病; 24 h尿蛋白定量; 血肌酐; 尿酸; 肿瘤坏死因子- α ; C-反应蛋白

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)06-1494-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.06.045

Clinical study of Zhiling Capsule combined with telmisartan in treatment of early diabetic nephropathy

WANG Wei¹, QI Jing-wen²

1. Department of Endocrinology, Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China

2. Tianjin Press of Chinese Herbal Medicines, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of Zhiling Capsule combined with telmisartan in treatment of early diabetic nephropathy. **Methods** Patients (98 cases) with early diabetic nephropathy in Tianjin First Center Hospital from January 2013 to January 2016 were randomly divided into control (50 cases) and treatment (48 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Telmisartan Tablets, 1 tablet/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Zhiling Capsules on the basis of the control group, 2 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of 24 h urinary protein quantification, Scr, UA, TNF- α , CRP, IL-6, ET, and NO in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group were 80.00% and 93.75%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, 24 h urinary protein quantification, Scr, UA, TNF- α , IL-6, CRP, and ET in two groups were significantly decreased, but NO was significantly increased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, 24 h urinary protein quantification, Scr, UA, TNF- α , IL-6, CRP, and ET in the treatment group were lower than those in the control group, but NO was higher than that in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Zhiling Capsule combined with telmisartan has significant clinical effect in treatment of early diabetic nephropathy, and can effectively reduce the level of inflammatory factors and improve vascular endothelial function, which has a certain clinical application value.

Key words: Zhiling Capsules; Telmisartan Tablets; diabetic nephropathy; 24 h urinary protein quantification; Scr; UA; TNF- α ; CRP

收稿日期: 2017-12-07

作者简介: 王 伟, 主治医师, 研究方向是内分泌疾病的诊疗。E-mail: maggie0910@yeah.net

糖尿病肾病是糖尿病并发症引起的最严重的病之一，是由糖尿病导致的微血管病变^[1]，每年新增的透析患者中有 35%~40%是由糖尿病肾病引起。糖尿病肾病是糖尿病导致的高糖血症和诱导发生的终末糖基化产物在肾小球基质和基底沉着所致的炎症反应^[2]。目前临床控制糖尿病肾病多采用血管紧张素和血管紧张素转换酶抑制剂两类药物。至灵胶囊主要组分是人工分离出来的冬虫夏草菌丝，作为我国独有的补肺益肾药物，具有提高细胞免疫、填补肾脏阴常不足、调节失调阴阳的作用，广泛用于肾病的治疗^[3]。替米沙坦通过拮抗血管紧张素 II 受体降低血压，同时也可扩张出球小动脉降低肾小球球内高压，以此改善肾小球血流，改善肾小球滤过膜孔径，降低滤过膜通透性，同样广泛用于肾病治疗^[4]。本研究探讨至灵胶囊联合替米沙坦对糖尿病肾病炎症基质及血管内皮因子的影响。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取 2013 年 1 月—2016 年 1 月天津市第一中心医院收治的 98 例糖尿病肾病患者，其中男 52 例，女 46 例；年龄 40~69 岁，平均年龄 (58.6±7.8) 岁；病程 4~16 年，平均病程 (6.83±2.76) 年。所有患者均符合 Mogensen 的糖尿病肾病^[5]及 WHO 糖尿病的诊断标准 (1999)^[6]。所有患者 Mogensen 的分期均为 2~4 期，尿蛋白质定量 0.5~3.5 g/24 h。入组时排除严重心脑血管及肝肾等损害的患者，所有患者均无肝功能异常，无血白细胞降低，对药物无过敏。所有患者均签订知情同意书。

1.2 药物

至灵胶囊由长兴制药有限公司生产，规格 0.25 g/粒，产品批号 20140113；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 (50 例) 和治疗组 (48 例)，其中对照组男 29 例，女 21 例；年龄 42~70 岁，平均年龄 (52.9±4.7) 岁；病程 5~15 年，平均病程 (7.56±3.2) 年。治疗组男 23 例，女 25 例；年龄 43~69 岁，平均年龄 (54.7±5.6) 岁；病程 4~16 年，平均 (6.75±1.68) 年。两组患者一般临床资料比较差异无统计学意义，具有可比性。

两组患者在治疗期间有效控制血糖、血压、血脂等常规指标，进行糖尿病饮食、运动教育，将患

者的糖化血红蛋白 (HbA1c)、空腹 (FPG) 及餐后 2 h 血糖 (2 h PG) 分别控制在 HbA1c≤7.0%、FPG≤7.0 mmol/L、2 h PG≤11.0 mmol/L，同时血压、血脂控制在合理范围内。对照组患者口服替米沙坦片，1 片/次，1 次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服至灵胶囊，2 粒/次，3 次/d。两组均连续治疗 12 周。

1.4 临床疗效评判标准^[7]

显效：24 h 尿蛋白定量下降 50%，患者体征及症状完全缓解；有效：24 h 尿蛋白定量下降 30%或以上，体征及症状明显缓解；无效：24 h 尿蛋白定量无明显变化体征及症状无变化或加重。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

空腹抽取静脉血测量 HbA1c 水平；采用透射免疫比浊法测量 24 h 尿蛋白定量；采用化学法测量血清肌酐 (Scr)、尿酸 (UA) 水平。

治疗前后抽取患者空腹静脉血，采用 ELISA 法定量测定两组肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、C-反应蛋白 (CRP)、白介素-6 (IL-6)、内皮素 (ET)、一氧化氮 (NO) 水平，操作步骤参考试剂盒说明书。

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无药物相关的不良反应发生。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据分析，计数资料采用 χ^2 检验，计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用 *t* 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 19 例，有效 21 例，无效 10 例，总有效率 80.00%；治疗组患者显效 25 例，有效 20 例，无效 3 例，总有效率为 93.75%，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 两组临床指标比较

治疗后，两组 24 h 尿蛋白定量、Scr、UA 均较治疗前明显降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组 24 h 尿蛋白定量、Scr、UA 水平显著低于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组检测因子比较

治疗后，两组 TNF-α、IL-6、CRP、ET 均较治

疗前明显降低, NO 较治疗前明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 TNF- α 、IL-6、CRP、ET、NO 显著优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 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	有效率/%
对照	50	19	21	10	80.00
治疗	48	25	20	3	93.75*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组临床指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on clinical indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	24 h 尿蛋白定量/g	Scr/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	UA/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	HbA1c/%
对照	50	治疗前	2.79 \pm 0.65	131.3 \pm 67.9	637.2 \pm 33.2	6.84 \pm 0.85
		治疗后	1.68 \pm 0.57*	116.7 \pm 52.2*	376.6 \pm 41.0*	6.61 \pm 0.78
治疗	48	治疗前	2.81 \pm 0.63	128.3 \pm 68.3	648.3 \pm 35.7	6.83 \pm 0.73
		治疗后	0.97 \pm 0.58* \blacktriangle	103.4 \pm 51.1* \blacktriangle	336.8 \pm 27.5* \blacktriangle	6.76 \pm 0.64

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组检测因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on detection factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TNF- α /($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	IL-6/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	CRP/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	ET/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	NO/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	50	治疗前	56.89 \pm 12.28	29.83 \pm 6.17	12.20 \pm 3.56	182.17 \pm 8.76	47.64 \pm 4.35
		治疗后	35.41 \pm 9.74*	20.67 \pm 5.22*	7.18 \pm 2.10*	151.07 \pm 7.91*	51.61 \pm 6.78*
治疗	48	治疗前	57.15 \pm 11.23	30.30 \pm 6.13	10.82 \pm 3.72	171.26 \pm 9.45	46.83 \pm 3.73
		治疗后	24.48 \pm 8.52* \blacktriangle	15.40 \pm 3.61* \blacktriangle	5.42 \pm 1.75* \blacktriangle	88.21 \pm 4.37* \blacktriangle	76.76 \pm 5.64* \blacktriangle

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 不良反应

两组患者在治疗过程中没有出现与药物相关的不良反应。

3 讨论

糖尿病肾病是糖尿病最严重的并发症之一, 临床主要表现为蛋白尿, 主要是由于血流及免疫炎症反应等因素导致肾脏微循环障碍^[8], 致使肾小球滤过膜通透性增高, 肾小球重吸收减少, 继而引发高血压、水肿等疾病, 若不及时有效控制会丧失肾脏滤过功能, 最终导致肾脏衰竭。研究表明, 肾小球基质中的系膜细胞除了具有吞噬功能外, 还具有释放 TNF- α 、TGF- β 1、IL-6、等炎症介质和合成基质的作用, 基质合成与介质释放与肾小球的硬化性有直接联系。肾小球硬化与结节是导致糖尿病肾病的最终原因。TNF- α 通过促进其他炎症因子的合成与

释放, 促使细胞黏附因子表达, 同时促进前列腺素 E₂、PAF 的合成与释放, 使炎症细胞聚集与黏附, 通透性增加, 损伤肾小球^[9]。IL-6 通过刺激系膜产生氧自由基, 形成过氧化代谢产物, 这些过氧化物损伤组织细胞和内皮细胞, 增加肾小球基底膜通透性, 临床症状表现出蛋白尿^[10]。

Itoh Y 等^[11]报道称, 糖尿病肾病早期多为血管舒缩失衡和血管内皮受损。ET 是由血管内皮释放的一种活性多肽, 具有很强的缩血管作用, 血液和尿液 ET 的增高会导致糖尿病肾病的发生。相关研究表明, 在糖尿病肾病大鼠血中 NO、NO 合成酶的活性下降可使血管内皮功能失衡, NO 促进细胞外基质分解, 起到抗纤维化的作用^[12]。NO 和 ET 都是内皮细胞的产物, 二者相互制约, 共同参与血管舒缩功能, 一旦失衡, 致使血管持续收缩, 不仅影响

肾脏血流动力学,同时也会使血管平滑肌细胞发生迁移、增殖、表型转化,加速糖尿病肾病的形成与发展。

替米沙坦是血管紧张素受体拮抗剂类药,一方面可抑制足细胞肥大增殖,减少细胞外基质,延缓肾纤维化,另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改善肾小球血流,增强肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体的表达保护肾脏^[13]。至灵胶囊作为虫草制剂能够有效减少蛋白尿,改善肾功能,含有腺嘌呤、尿嘧啶核苷及多种氨基酸,具有补肺益肾的作用,可舒张血管,降低血压,抑制血小板聚集,松弛血管平滑肌,保护动脉血管壁,增加巨噬细胞吞噬能力,提高细胞免疫功能,促进正氮平衡,调节内环境,降低机体炎症因子水平,从而抑制炎症反应,改善血管内皮功能,促进坏死细胞修复,抑制间质纤维化,减轻肾小球的病理变化,保护和改善肾功能。

本研究结果表明,对照组总有效率为80.00%,治疗组总有效率为93.75%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组24h尿蛋白定量、Scr、UA、TNF- α 、IL-6、CRP、ET均较治疗前明显降低,NO较治疗前明显升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组24h尿蛋白定量、Scr、UA、TNF- α 、IL-6、CRP、ET水平显著低于对照组,NO较治疗前明显升高,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

综上所述,至灵胶囊联合替米沙坦治疗糖尿病肾病具有较好的临床疗效,可有效降低炎症因子水平,改善血管内皮功能,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

[1] Breyer M D, Bttinger E, Brosius F C, *et al.* Mouse models of diabetic nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(1): 27-45.

[2] Tan R J, Liu Y. Matrix metalloproteinases in kidney homeostasis and diseases [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 302(11): 1351-1361.

[3] 徐晓燕, 金领微, 周志宏, 等. 至灵胶囊联合缬沙坦治疗慢性肾病的疗效及对患者肾功能的影响 [J]. *中华全科医学*, 2016, 14(12): 2051-2054.

[4] Pugsley M K. The angiotensin-II (AT-II) receptor blocker olmesartan reduces renal damage in animal models of hypertension and diabetes [J]. *Proc West Pharmacol Soc*, 2005, 48(1): 35-38.

[5] Molitch M E, DeFronzo R A Franz M J, *et al.* Nephropathy in diabetic [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(Suppl 1): S94-S98.

[6] 钱荣立, 项坤三, 刘力生, 等. 中国糖尿病防治指南 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2004: 132-134.

[7] 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(5): 355-357.

[8] 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.

[9] 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.

[10] Zheng J M, Yao G H, Cheng Z, *et al.* Pathogenic role of mast cells in the development of diabetic nephropathy: a study of patients at different stages of the disease [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(3): 801-811.

[11] Itoh Y, Nakai A, Kakizawa H, *et al.* Alteration of Endothelin-1 concentration in STZ-Induced diabetic rat nephropathy [J]. *Horm Res*, 2001, 56(5-6): 165-171.

[12] 王 露, 王 薇, 杨咪咪, 等. 血清 SOD、MDA、NO 在波动性高血糖糖尿病大鼠中的表达 [J]. *中国医科大学学报*, 2014, 43(9): 806-808.

[13] 江 霞. 雷公藤多苷联合替米沙坦治疗糖尿病肾病的疗效观察 [J]. *现代药物与临床*, 2015, 30(8): 987-990.