

肾康栓联合贝那普利治疗糖尿病肾病的临床研究

刘梦堃, 回亚男, 刘 斌

天津中医药大学第一附属医院 功能检查科, 天津 300381

摘要: **目的** 探讨肾康栓联合盐酸贝那普利片治疗糖尿病肾病的临床疗效。**方法** 选取 2018 年 4 月—2020 年 3 月天津中医药大学第一附属医院收治的 86 例糖尿病肾病患者为研究对象, 根据随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 43 例。对照组口服盐酸贝那普利片, 10 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上给予肾康栓, 每日早中晚各 1 粒, 睡前 2 粒。两组在治疗 8 周后统计疗效。观察两组的临床疗效, 比较两组肾功能指标[白蛋白排泄率(UAER)、尿微量白蛋白、血清胱抑素 C(Cys-C)]和细胞因子[内皮素-1(ET-1)、单核细胞趋化因子-1(MCP-1)、降钙素基因相关肽(CGRP)]水平。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率(93.02%)高于对照组(79.07%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组的 UAER、尿微量白蛋白、Cys-C 水平均显著低于治疗前($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的 UAER、尿微量白蛋白、Cys-C 水平比对照组低($P < 0.05$)。治疗后, 两组的 ET-1、MCP-1 水平显著降低, CGRP 水平显著升高($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组患者的 ET-1、MCP-1 水平比对照组低, CGRP 水平比对照组高($P < 0.05$)。**结论** 肾康栓联合盐酸贝那普利片治疗糖尿病肾病的疗效确切, 可改善肾功能, 调节血清细胞因子水平, 安全性良好, 具有良好的临床价值。

关键词: 肾康栓; 盐酸贝那普利片; 糖尿病肾病; 肾功能; 细胞因子

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)06-1098-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.06.009

Clinical study on Shenkang Suppository combined with benazepril in treatment of diabetic nephropathy

LIU Meng-kun, HUI Ya-nan, LIU Bin

Functional Examination Section, the First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300381, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Shenkang Suppository combined with Benazepril Hydrochloride Tablets in treatment of diabetic nephropathy. **Methods** Patients (86 cases) with diabetic nephropathy in the First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM from April 2018 to March 2020 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 43 cases. Patients in the control group were administered with Benazepril Hydrochloride Tablets, 10 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were given Shenkang Suppository on the basis of the control group, 1 grain in the morning, noon and evening, 2 grains before bed. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and renal function indexes (UAER, urinary microalbumin, and Cys-C) and cytokines (ET-1, MCP-1, and CGRP) in two groups were compared. **Results** The total effective rate of the treatment group was higher than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of UAER, urinary microalbumin, and Cys-C in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, UAER, urinary microalbumin, and Cys-C in the treatment group were lower than those in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ET-1 and MCP-1 were significantly decreased, but the levels of CGRP were significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ET-1 and MCP-1 in the treatment group were lower than those in the control group, but the levels of CGRP in the treatment group was higher than that in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Shenkang Suppository combined with Benazepril Hydrochloride Tablets has clinical curative effect in treatment of diabetic nephropathy, can improve renal function, regulate the level of serum cytokines, with good safety, which has good clinical value.

Key words: Shenkang Suppository; Benazepril Hydrochloride Tablets; diabetic nephropathy; renal function; cytokine

收稿日期: 2020-03-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81373609)

作者简介: 刘梦堃(1968—), 男, 天津人, 副主任医师, 本科, 研究方向为心、血管超声。E-mail: 13207568966@163.com

糖尿病肾病是糖尿病特有的微血管并发症,在糖尿病患者群中的发病率高达40%,且有年轻化趋势,是导致死亡的重要原因^[1]。贝那普利是一种血管紧张素转化酶抑制剂,能抑制血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、醛固酮的释放,提高血液灌注量,有助于改善糖尿病肾病的微血管病变^[2]。肾康栓主要是由大黄、黄芪、丹参、红花4味中药组成,具有健脾益肺、泻下攻积、升清降浊、养血宁心的功效,针对糖尿病肾病的病机^[3]。本研究选取天津中医药大学第一附属医院收治的86例糖尿病肾病患者为研究对象,使用肾康栓联合盐酸贝那普利片治疗,分析其临床疗效。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选取2018年4月—2020年3月天津中医药大学第一附属医院收治的86例糖尿病肾病患者为研究对象。其中男39例,女47例;年龄41~70岁,平均 (52.18 ± 8.21) 岁;病程5~12年,平均病程 (8.26 ± 2.24) 年;平均体质量 (56.71 ± 7.28) kg;临床分期为Ⅲ期41例、Ⅳ期45例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:2型糖尿病^[4];符合糖尿病肾病的诊断标准^[5];近30 d血糖控制在正常范围内;患者知情同意。

排除标准:伴有糖尿病足、视网膜病变等其他并发症;心、脑、肝、肺机体主要器官严重功能不全;原发性肾脏病变;其他病变引起的肾病;易过敏体质;合并其他感染病变;近14 d内免疫抑制剂、激素的治疗史;自身免疫系统、血液系统病变。

1.3 分组方法

根据随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各43例。对照组中男21例,女22例;年龄42~69岁,平均 (52.30 ± 8.29) 岁;病程5.2~11.6年,平均病程 (8.19 ± 2.35) 年;平均体质量 (56.53 ± 7.39) kg;临床分期为Ⅲ期22例、Ⅳ期21例。治疗组中男18例,女25例;年龄41~70岁,平均 (52.09 ± 8.15) 岁;病程5~12年,平均病程 (8.37 ± 2.09) 年;平均体质量 (56.83 ± 7.10) kg;临床分期为Ⅲ期20例、Ⅳ期23例。两组患者在性别、病程、体质量、年龄等资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.4 治疗方法

对照组口服盐酸贝那普利片(北京诺华制药有

限公司生产,规格10 mg/片,产品批号20180320、20190615),10 mg/次,1次/d。治疗组在对照组治疗的基础上给予肾康栓(西安世纪盛康药业有限公司生产,规格3 g/粒,产品批号20180219、20190308),使用一次性指套塞入肛门内至少2 cm,每日早中晚各1粒,睡前2粒。两组在治疗8周后统计疗效。

1.5 疗效标准^[6]

治愈:症状基本消退,肾功能指标正常,尿微量白蛋白较治疗前降低至少一半;好转:症状显著减轻,肾功能基本正常,尿微量白蛋白较治疗前降低不足一半,白蛋白排泄率较治疗前降低;无效:不满足上述标准。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 肾功能指标 在治疗前后使用深圳迈瑞BS-350型全自动生化分析仪进行血常规检查,记录白蛋白排泄率(UAER)、尿微量白蛋白、血清胱抑素C(Cys-C)水平。

1.6.2 血清细胞因子 经静置、抗凝、离心后,取上层血浆,在科华ST-960型酶标仪上采用酶联免疫吸附法检测血清中内皮素-1(ET-1)、单核细胞趋化因子-1(MCP-1)、降钙素基因相关肽(CGRP)水平,试剂盒由深圳迈瑞公司生产。

1.7 不良反应观察

记录两组患者在治疗期间的药物不良反应发生情况,包括头痛、疲乏、嗜睡、恶心、肛门灼热、腹泻。

1.8 统计学处理

数据录入SPSS 24.0处理,疗效、药物不良反应等计数资料比较行 χ^2 检验,细胞因子、肾功能指标以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以独立 t 检验进行组间比较,以配对 t 检验进行组内比较。

2 结果

2.1 两组患者总有效率比较

治疗后,治疗组的总有效率(93.02%)高于对照组(79.07%),差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组肾功能指标比较

治疗后,两组的UAER、尿微量白蛋白、Cys-C水平均显著低于治疗前($P < 0.05$);治疗后,治疗组的UAER、尿微量白蛋白、Cys-C水平比对照组低($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组血清细胞因子比较

治疗后,两组的 ET-1、MCP-1 水平显著降低, CGRP 水平显著升高 ($P<0.05$); 治疗后,治疗组患者的 ET-1、MCP-1 水平比对照组低, CGRP 水平

比对照组高 ($P<0.05$), 见表 3。

2.4 两组的不良反应比较

两组患者在治疗期间药物不良反应的发生率无明显差异, 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	43	15	19	9	79.07
治疗	43	20	20	3	93.02*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表 2 两组 UAER、尿微量白蛋白、Cys-C 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=43$)

Table 2 Comparison on the levels of UAER, urinary microalbumin, and Cys-C between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=43$)

组别	观察时间	UAER/(mg·24 h ⁻¹)	尿微量白蛋白/(g·24 h ⁻¹)	Cys-C/(mg·L ⁻¹)
对照	治疗前	157.23±27.01	0.30±0.09	1.79±0.38
	治疗后	96.07±19.46*	0.18±0.05*	1.41±0.25*
治疗	治疗前	159.85±26.07	0.31±0.08	1.81±0.37
	治疗后	79.64±15.90*▲	0.12±0.03*▲	1.14±0.20*▲

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 ET-1、MCP-1、CGRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=43$)

Table 3 Comparison on the levels of ET-1, MCP-1, and CGRP between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=43$)

组别	观察时间	ET-1/(pg·mL ⁻¹)	MCP-1/(ng·mL ⁻¹)	CGRP/(pg·mL ⁻¹)
对照	治疗前	248.32±20.76	117.98±22.86	41.98±7.27
	治疗后	150.27±18.04*	79.04±18.10*	56.35±8.04*
治疗	治疗前	254.10±21.05	118.65±24.09	42.67±7.19
	治疗后	127.05±16.39*▲	57.20±15.07*▲	63.04±8.35*▲

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 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	头痛/例	疲乏/例	嗜睡/例	恶心/例	肛门灼热/例	腹泻/例	发生率/%
对照	43	2	1	1	0	0	0	9.30
治疗	43	0	1	0	1	2	1	11.63

3 讨论

糖尿病肾病的病程较长,对肾小球功能、组织造成持续的伤害,难以治愈^[7]。糖尿病肾病早期症状为蛋白尿,随着病情发展可造成不可逆的肾功能损害,若不及时控制病情发展可进一步导致肾功能衰竭,甚至死亡^[8]。目前西医对糖尿病肾病缺乏特效药物,以药物治疗为主。

贝那普利可抑制 Ang I 向 Ang II 转化,减轻血管平滑肌收缩,降低血压、肾小球周围血管阻力,改善局部缺血症状,提高血液灌注量,降低肾小球组织损伤,保护肾小球基底膜的完整性^[9]。中医将糖尿病肾病归为“消渴”“尿浊”“肾消病”的范畴,其主要病机为消渴日久,气阴耗散,导致五脏阴阳俱虚,痰湿互结成热,瘀血痰生,湿热、淤血、浊

毒等病理产物蕴结于肾,久病入络,发挥此症^[10]。肾康栓主要组成药味为大黄、黄芪、丹参、红花,能降逆泄浊、逐瘀破积、通利水道、健脾补气、活血化瘀,可用于多种慢性肾脏疾病^[11]。有研究指出,肾康栓能有效促进微血管扩张,改善肾组织血液循环,抑制炎症因子的分泌,阻止细胞外基质、系膜细胞、成纤维细胞增生,抑制间质纤维化和控制肾小球硬化进程,促进肾小管上皮细胞修复,从而有效改善肾功能^[12]。本研究结果发现,治疗后治疗组的总有效率高于对照组。治疗后,治疗组的UAER、尿微量白蛋白、Cys-C水平比对照组低。提示肾康栓联合贝那普利治疗糖尿病肾病的疗效确切,可提高临床疗效,改善患者的肾功能。

糖尿病肾病的发病与血管内皮功能异常相关,ET-1是一种强效的血管收缩因子,能促进血管生长、炎症因子的释放,促使血管纤维化^[13]。CGRP是扩血管因子,能促进内皮细胞增殖,调节细胞免疫反应,拮抗ET-1引起的血管收缩,稳定血压,保护肾小球血管内皮细胞^[14]。MCP-1是一种趋化因子,能促使巨噬细胞向血管内皮炎症部位聚集,加重血管内皮细胞损伤^[15]。本研究结果发现,治疗后,治疗组患者的ET-1、MCP-1水平比对照组低,CGRP水平比对照组高。结果提示肾康栓联合贝那普利能有效改善糖尿病肾病的血管内皮功能,有助于减轻肾组织血管内皮细胞的损伤,延缓病程的发展,发挥治疗效果。本研究结果还发现,两组的药物不良反应无明显差异,提示联合使用肾康栓未明显增加不良反应发生的风险,治疗安全性良好。

综上所述,肾康栓联合盐酸贝那普利片治疗糖尿病肾病的疗效确切,可改善肾功能,调节血清细胞因子水平,安全性良好,具有良好的临床价值。

参考文献

- [1] 谢席胜,艾娜,王宝福,等.糖尿病肾病流行病学研究进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2013,14(10):937-940.
- [2] 龚豪,黄丽,张庆红,等.贝那普利联合前列腺素E1在糖尿病肾病患者治疗中的应用[J].国际检验医学杂志,2018,39(17):2105-2108.
- [3] 施晓星,邵长娟,张红,等.肾康栓联合缬沙坦治疗糖尿病肾病临床观察[J].临床医药文献电子杂志,2015,2(7):1207,1209.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J].中国实用内科杂志,2018,38(4):292-344.
- [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] 王蔚文.临床疾病诊断与疗效判断标准[M].北京:科学技术文献出版社,2010:253.
- [7] 刘琳,卓莉.糖尿病肾病病程演变的新认识[J].国际泌尿系统杂志,2019,39(6):1149-1151.
- [8] 李嘉欣,马婷婷,南一,等.糖尿病肾病发病机制研究进展[J].临床肾脏病杂志,2019,19(11):860-864.
- [9] 曹沛莲,高家彦,陆壁,等.前列地尔联合贝那普利治疗糖尿病肾病蛋白尿的疗效观察[J].实用临床医药杂志,2017,21(21):175-177.
- [10] 文辉.糖尿病肾病中医药治疗研究近况[J].中国中西医结合肾病杂志,2020,21(1):82-83.
- [11] 李改仙,张虹,刘萍,等.肾康注射液与肾康栓序贯治疗糖尿病肾病疗效观察[J].河北医药,2018,40(22):3410-3413.
- [12] 中国中西医结合学会肾脏病专业委员会,中国中药协会肾病中药发展研究专业委员会.肾康制剂(肾康注射液、肾康栓)治疗慢性肾脏病合理应用专家共识[J].中国中西医结合杂志,2019,39(7):784-786.
- [13] 尹欣,孙予怀,吴春旭,等.糖尿病肾病患者血浆一氧化氮、ET-1检测及其临床意义[J].标记免疫分析与临床,2001,8(1):50-53.
- [14] 杨丕坚,吕以培,李舒敏,等.不同时期糖尿病肾病患者血浆ET-1和CGRP含量变化及其临床意义[J].重庆医学,2011,40(5):462-463.
- [15] 丁彦,常红云.糖尿病肾病患者血清hs-CRP、IL-6、MCP-1及Angpt14水平变化特点及临床意义[J].四川医学,2019,40(11):1150-1154.