

尿毒清颗粒联合贝那普利治疗早期糖尿病肾病的临床研究

崔丽红, 孙长喜

天津市第五中心医院 肾内科, 天津 300450

摘要: **目的** 探讨尿毒清颗粒联合贝那普利治疗早期糖尿病肾病的临床效果。**方法** 选取 2017 年 6 月—2021 年 6 月天津市第五中心医院收治的 300 例早期糖尿病肾病患者, 运用随机数字表法将 300 例患者随机分成对照组和治疗组, 每组各 150 例。对照组口服盐酸贝那普利片, 10 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上口服尿毒清颗粒(无糖型), 每日 6:00、12:00、18:00 时各服 1 袋, 22:00 时服 2 袋, 温开水冲服。两组均连续治疗 12 周。观察两组临床疗效, 比较治疗前后两组肾功能指标[肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)和 24 h 尿蛋白定量(24 h UP)]、欧洲多维健康量表(EQ-5D)评分、肾叶间动脉血流动力学参数[收缩期峰值血流速度(V_{max})、舒张末期血流速度(V_{min})、阻力指数(RI)]及血清基质金属蛋白酶 9(MMP-9)、丙二醛(MDA)、转化生长因子 β 1(TGF- β 1)、血管内皮生长因子(VEGF)水平。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率是 92.7%, 显著高于对照组的 80.7% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 Cr、BUN 水平及 24 h UP 均显著低于治疗前 ($P < 0.05$); 且均以治疗组降低更显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 EQ-5D 指数、EQ-VAS 评分均较治疗前显著增加 ($P < 0.05$); 且均以治疗组升高更显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组肾叶间动脉 V_{max} 、 V_{min} 均显著增高, 肾叶间动脉 RI 则均显著降低 ($P < 0.05$); 且均以治疗组改善更显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 MMP-9 水平均显著升高, 血清 MDA、TGF- β 1 和 VEGF 水平均显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组血清 MMP-9 水平高于对照组, MDA、TGF- β 1 和 VEGF 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 尿毒清颗粒联合贝那普利治疗早期糖尿病肾病的整体疗效满意, 是改善患者肾功能和提高生活质量的安全有效途径, 并能进一步升高血中 MMP-9 水平及下调血中 MDA、TGF- β 1、VEGF 的水平, 值得临床推广。

关键词: 尿毒清颗粒; 盐酸贝那普利片; 早期糖尿病肾病; 基质金属蛋白酶 9; 氧化应激; 促纤维化因子

中图分类号: R977

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2022)11-2545-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.11.020

Clinical study of Niaoduqing Granules combined with benazepril in treatment of early diabetic nephropathy

CUI Li-hong, SUN Chang-xi

Department of Nephrology, Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Niaoduqing Granules combined with benazepril in treatment of early diabetic nephropathy. **Methods** A total of 300 patients with early diabetic nephropathy admitted to Tianjin Fifth Central Hospital from June 2017 to June 2021 were selected and randomly divided into control group and treatment group by random number table method, with 150 cases in each group. Patients in the control group were *po* administered with Benazepril Hydrochloride Tablets, 10 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Niaoduqing Granules (sugar-free type) on the basis of the control group, took one bag with warm boiling water at 6, 12 and 18 o'clock every day, and two bags at 22 o'clock. Both groups were treated for 12 weeks. The clinical effect of the two groups was observed, the renal function indexes [creatinine (Cr), blood urea nitrogen (BUN) and 24-hour urine protein quantitative (24-hour UP)], European five-dimensional health before and after treatment between the two groups. Scale (EQ-5D) score, renal interlobar artery hemodynamic parameters [peak systolic blood velocity (V_{max}), end-diastolic blood velocity (V_{min}), resistance index (RI)] and serum matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), malondialdehyde (MDA), transforming growth factor β 1 (TGF- β 1), vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 92.7%, which was significantly higher than that of the control group (80.7%, $P < 0.05$). After treatment, the serum levels of Cr, BUN and 24 h UP in the two groups were significantly lower than those

收稿日期: 2022-04-01

基金项目: 天津市第五中心医院内科科研项目 (WZX201909)

作者简介: 崔丽红, 主治医师, 研究方向是慢性肾脏病和血液净化。E-mail: cuilihong100736@163.com

before treatment ($P < 0.05$). And the reduction was more significant in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the EQ-5D index and EQ-VAS score of the two groups were significantly increased compared with those before treatment ($P < 0.05$). The increase was more significant in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, V_{\max} and V_{\min} of renal interlobar artery were significantly increased, while RI of renal interlobar artery was significantly decreased in both groups ($P < 0.05$). The improvement was more significant in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, serum MMP-9 water was significantly increased, while serum MDA, TGF- β 1 and VEGF levels were significantly decreased in the two groups ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of MMP-9 in the treatment group were higher than those in the control group, and the levels of MDA, TGF- β 1 and VEGF were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Niaoduqing Granules combined with benazepril has a definite clinical effect in treatment of early diabetic nephropathy, can safely and effectively protect the renal function of patients, improve the life quality, and can further increase the level of MMP-9 in blood and down-regulate the level of MDA, TGF- β 1 and VEGF, which is worthy of clinical promotion. **Key words:** Niaoduqing Granules; Benazepril Hydrochloride Tablets; early diabetic nephropathy; matrix metalloproteinase 9; oxidative stress; pro-fibrotic factor

糖尿病肾病是糖尿病引起的慢性肾病, 典型临床表现为持续性蛋白尿及肾小球滤过率进行性降低。数据显示, 我国糖尿病患者高达 1.16 亿, 其中约 20%~40% 的患者罹患糖尿病肾病, 且此类肾病已成为我国中老年人发生终末期肾脏疾病 (ESRD) 的首要病因^[1-2]。由于该病存在复杂的代谢紊乱, 一旦进入大量白蛋白尿期病情会迅速进展至终末阶段, 且往往较其他肾脏疾病治疗更为棘手, 因此早期防治对于延缓病情发展意义重大。早期糖尿病肾病又称“持续微量白蛋白尿期”, 此时期肾脏病理改变尚可能逆转, 目前临床针对该阶段的处理原则是采用药物治疗 (降压药、降脂药、改善微循环药物等) + 生活方式管理 + 长期随访评估和检查糖尿病并发症的综合管理方案, 旨在改善肾功能、提高生存质量、减少或延缓大量白蛋白尿的发生^[3]。贝那普利属于血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI), 有降低肾脏灌注压、减轻肾脏纤维化、改善肾小球功能等作用, 是治疗早期糖尿病肾病的常用药^[4]。尿毒清颗粒为中药制剂, 有健脾利湿、通腑降浊、活血化瘀之效, 主治脾虚血瘀、脾虚湿浊所致的肾系疾病^[5]。因此, 本研究对早期糖尿病肾病采取尿毒清颗粒联合贝那普利进行治疗, 取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 6 月—2021 年 6 月天津市第五中心医院收治的 300 例早期糖尿病肾病患者, 其中男 167 例, 女 133 例; 年龄 48~72 岁, 平均年龄为 (61.2±4.6) 岁; 糖尿病病程 6~18 年, 平均病程 (9.6±1.7) 年。

纳入标准: (1) 均符合早期糖尿病肾病诊断标准^[6]; (2) 有确切糖尿病史, 病程 6 年以上; (3)

能积极配合完成欧洲多维健康量表 (EQ-5D)、肾功能检查等相关指标评估; (4) 自愿签订知情同意书; (5) 对尿毒清颗粒和贝那普利无使用禁忌证; (6) 年龄 18~75 岁; (7) 经原肾脏保护药物洗脱期。

排除标准: (1) 确诊为其他原发性肾病综合征、急性肾小球肾炎等其他肾脏疾病; (2) 伴有恶性肿瘤、精神疾病或严重心脑血管、消化系统疾病者; (3) 由尿路感染等其他原因导致的蛋白尿者; (4) 既往有肾脏手术史者; (5) 近半年有严重感染、外伤或手术史者; (6) 合并糖尿病急性并发症; (7) 过敏体质者。

1.2 药物

尿毒清颗粒 (无糖型) 由康臣药业 (霍尔果斯) 有限公司生产, 规格 5 g/袋, 产品批号 1703154、1806093、1910126、2012052; 盐酸贝那普利片由海南先声药业有限公司生产, 规格 10 mg/片, 产品批号 20170412、20180925、20191207、20210103。

1.3 分组和治疗方法

运用随机数字表法将 300 例患者随机分成对照组和治疗组, 每组各 150 例。其中对照组男 85 例, 女 65 例; 年龄 51~72 岁, 平均年龄 (61.8±4.3) 岁; 糖尿病病程 6~16 年, 平均病程 (9.4±2.0) 年。治疗组男 82 例, 女 68 例; 年龄 48~70 岁, 平均年龄 (60.9±4.7) 岁; 糖尿病病程 7~18 年, 平均病程 (9.7±1.6) 年。两组一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

所有患者均给予相同的常规综合干预, 包括糖尿病肾病健康教育、饮食控制 (低盐、低脂、低蛋白、糖尿病饮食)、戒烟限酒、适量运动及降脂、控制血压与血糖等对症治疗。对照组口服盐酸贝那普利片, 10 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上口

服尿毒清颗粒（无糖型），每日 6:00、12:00、18:00 时各服 1 袋，22:00 时服 2 袋，温开水冲服。两组患者均连续治疗 12 周。

1.4 疗效判定标准^[7]

显效：临床症状消失，肾功能正常，血糖、糖化血红蛋白（HbA1c）下降 1/3 以上或至正常，尿白蛋白排泄率（UAE）下降 1/2 以上或至正常，24 h 尿蛋白定量（24 h UP）下降 1/2 以上；有效：临床症状好转，肾功能指标正常，血糖、HbA1c、UAE、24 h UP 有所下降，但不及显效标准；无效：临床症状无改变或加重，血糖、HbA1c、UAE、24 h UP 无变化或升高。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 肾功能指标 采集每位患者空腹肘静脉血制备血清标本；运用（上海罗氏公司 cobras8000）生化分析仪测定血清肌酐（Cr）、尿素氮（BUN）水平，检测方法分别为肌氨酸氧化酶法、脲酶法，试剂盒均由上海歌凡生物提供，操作均按说明书。收集患者 7:00 时至次日 7:00 时共 24 h 尿液，以双缩脲比色法（试剂盒均购自上海如吉生物科技有限公司）测定 24 h UP。

1.5.2 EQ-5D 量表评分 该量表包含健康描述系统和视觉模拟量表（EQ-VAS）2 个部分。健康描述系统涵盖行动能力、日常活动能力、自我照顾能力、焦虑或抑郁、疼痛或不舒服 5 个维度，根据患者在 5 个维度 3 个水平（极度困难、有困难、没困难）上做出的选择，通过效用值换算表计算 EQ-5D 指数得分。EQ-VAS 是调查患者在长 20 cm 的视觉刻度尺上指出自己健康状态对应的刻度，底端 0 分代表心目中最差的健康状况，顶端 100 分代表心目中最好的健康状况。EQ-5D 指数和 EQ-VAS 得分越高，则健康状况和生存质量越高^[8]。

1.5.3 肾动脉血流动力学参数 运用深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司 Resona7 型彩色多普勒超声

诊断仪，调整取样线角度，使其与血流间夹角 < 60°，探测患者双侧肾叶间动脉收缩期峰值血流速度（ V_{max} ）、舒张末期血流速度（ V_{min} ）及阻力指数（RI）。

1.5.4 血清细胞因子 选用美国赛默飞世尔公司 LabServ K3 型酶标仪及酶联免疫法（试剂盒均由上海谷研生物科技有限公司提供）检测血清基质金属蛋白酶 9（MMP-9）、转化生长因子 $\beta 1$ （TGF- $\beta 1$ ）、血管内皮生长因子（VEGF）水平；使用上海光学仪器一厂 723N 型可见分光光度计及硫代巴比妥酸比色法（试剂盒均购自南京建成生物工程研究所有限公司）测定血清丙二醛（MDA）；操作均按说明书进行。

1.6 不良反应观察

汇总患者因用药引起的不良反应。

1.7 统计学分析

使用统计软件 SPSS 23.0 处理数据，计数资料以百分比表示，行 χ^2 检验，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组总有效率是 92.7%，显著高于对照组的 80.7%（ $P < 0.05$ ），见表 1。

2.2 两组肾功能指标比较

治疗后，两组血清 Cr、BUN 水平及 24 h UP 均显著低于治疗前（ $P < 0.05$ ）；且均以治疗组降低更显著（ $P < 0.05$ ），见表 2。

2.3 两组 EQ-5D 评分比较

治疗后，两组 EQ-5D 指数、EQ-VAS 评分均较治疗前显著增加（ $P < 0.05$ ）；且均以治疗组升高更显著（ $P < 0.05$ ），见表 3。

2.4 两组肾动脉血流动力学参数比较

治疗后，两组肾叶间动脉 V_{max} 、 V_{min} 均显著增高，肾叶间动脉 RI 则均显著降低（ $P < 0.05$ ）；且均以治疗组改善更显著（ $P < 0.05$ ），见表 4。

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/例	无效/例	总有效率/%
对照	150	47	74	29	80.7
治疗	150	63	76	11	92.7*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.5 两组血清 MMP-9、MDA、TGF-β1 和 VEGF 水平比较

治疗后, 两组患者血清 MMP-9 水均较治疗前显著升高, 血清 MDA、TGF-β1 和 VEGF 水平则均

显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组患者血清 MMP-9 水平显著高于对照组, MDA、TGF-β1 和 VEGF 水平低于对照组, 两组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 2 两组肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on renal function indexes between two groups

组别	n/例	Cr/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)		BUN/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)		24 h UP/g	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	150	134.31 ± 25.92	102.19 ± 17.28*	10.85 ± 2.25	6.25 ± 1.32*	0.38 ± 0.10	0.27 ± 0.07*
治疗	150	138.17 ± 28.26	92.16 ± 14.29* [▲]	9.37 ± 2.31	5.19 ± 0.94* [▲]	0.36 ± 0.09	0.20 ± 0.05* [▲]

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 EQ-5D 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on EQ-5D scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	EQ-5D 指数评分		EQ-VAS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	150	0.61 ± 0.12	0.74 ± 0.17*	51.24 ± 11.42	63.46 ± 10.33*
治疗	150	0.62 ± 0.09	0.83 ± 0.14* [▲]	53.51 ± 13.20	75.85 ± 8.24* [▲]

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 两组肾动脉血流动力学参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on renal artery hemodynamic parameters between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	$V_{\text{max}}/(\text{cm}\cdot\text{s}^{-1})$		$V_{\text{min}}/(\text{cm}\cdot\text{s}^{-1})$		RI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	150	26.96 ± 7.33	30.86 ± 8.05*	10.35 ± 2.74	11.42 ± 3.26*	0.68 ± 0.07	0.64 ± 0.06*
治疗	150	28.01 ± 7.57	33.12 ± 8.21* [▲]	10.02 ± 3.15	12.81 ± 3.54* [▲]	0.69 ± 0.08	0.60 ± 0.05* [▲]

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 两组血清 MMP-9、MDA、TGF-β1 和 VEGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on serum MMP-9, MDA, TGF-β1 and VEGF levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	MMP-9/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	MDA/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	TGF-β1/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	VEGF/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	150	治疗前	75.31 ± 8.87	8.41 ± 2.52	39.24 ± 6.71	279.72 ± 32.73
		治疗后	94.24 ± 10.52*	6.52 ± 1.53*	18.41 ± 3.42*	126.71 ± 13.51*
治疗	150	治疗前	74.98 ± 9.13	8.58 ± 2.34	39.97 ± 6.97	280.27 ± 37.17
		治疗后	114.63 ± 12.36* [▲]	5.66 ± 1.02* [▲]	12.46 ± 2.26* [▲]	92.62 ± 9.62* [▲]

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

2.6 两组不良反应比较

对照组发生头痛、咳嗽、恶心各 2 例, 不良反应发生率是 4.0%; 治疗组发生头痛、恶心各 3 例, 稀便、咳嗽各 2 例, 不良反应发生率是 6.7%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

糖尿病肾病是糖尿病引起的最常见的微血管并发症之一, 全球约 30%~50% 的终末期肾脏疾病由糖尿病肾病所致, 也是我国中老年人发生终末期肾脏疾病的首要病因, 严重危害居民健康和社会经济

发展。该病发病机制具有多样性,目前可概括为遗传易感因素[脱氧核糖核酸(DNA)甲基化、微小核糖核酸(miRNA)过度表达]、氧化应激(活性氧类、内质网应激)、炎症反应[白细胞介素(IL)-18、肿瘤坏死因子- α 等]和代谢异常(蛋白激酶C通路的异常激活、晚期糖基化终末产物的堆积等)^[9]。肾小球基底膜增殖、系膜基质增生和肾脏体积增大是早期糖尿病肾病主要病理生理学改变,随着病情进展,严重者可导致肾小球硬化和肾脏纤维化,故该病早期有效管理对延缓病程进展具有重要意义。贝那普利作为ACEI类药物,主要可通过抑制血管紧张素(Ang) I 转化为 Ang II、拮抗缓激肽降解、下调结缔组织生长因子表达、减少 I 与 III 型胶原蛋白合成等多种途径,发挥降低血管阻力、增加肾素活性、降低血压、改善肾脏血流灌注、促进肾脏细胞自我修复、改善肾小球和肾小管滤过功能等作用,最终达到抑制肾脏纤维化、改善肾功能及减少尿蛋白的目的^[10]。1 项荟萃分析显示,贝那普利可有效降低我国糖尿病慢性肾脏病患者尿微量白蛋白,减轻蛋白尿^[11]。

糖尿病肾病属于中医学“关格”“水肿”“虚劳”等范畴。中医认为,本病为本虚标实之证,且早期以脾肾亏虚为本,湿浊瘀毒为标,治法应以健脾补肾、利湿降浊、化痰解毒为宜。尿毒清颗粒属于泌尿系统药物,主要是由黄芪、大黄、茯苓、姜半夏、苦参、制何首乌等药味经现代制药工艺精制而成的颗粒剂,既能利水渗湿、通腑降浊、活血化瘀、凉血解毒以祛邪,又可健脾益肾、补气养血以扶正,切中早期糖尿病肾病之中医病机要点。现代药理研究表明,尿毒清颗粒具有改善肾血流量、调节机体免疫功能、抑制肾脏系膜细胞增殖、缓解肾脏炎症反应、减轻蛋白尿、改善肾小球高灌注、清除氧自由基、拮抗肾组织纤维化、改善微循环、减轻肾足细胞损伤、改善糖脂代谢等多靶点的药理作用,发挥保护肾脏功能、阻止或延缓肾病慢性进展的作用^[12]。1 项 Meta 分析显示,在血管紧张素系统阻滞剂基础上加用尿毒清颗粒治疗糖尿病肾病能进一步提高总有效率及减少尿蛋白排泄,且安全可靠^[13]。本研究显示,治疗组将尿毒清颗粒与贝那普利二者联用后总有效率达 92.7%,较单用贝那普利的对照组的 80.7% 显著提高;且治疗后,患者肾功能相关指标、EQ-5D 评分均显著优于对照组。另外,本研究发现,两组药物不良反应均少而轻微,提示

应用尿毒清颗粒联合贝那普利是治疗早期糖尿病肾病是安全有效的。

肾脏血流动力学异常是糖尿病肾病发生发展的重要原因,此类患者多伴有血液高凝状态,易引起肾脏微循环障碍,使肾脏血流动力学呈现低速高阻状态,即肾血流量减少,血管阻力增加,进而导致肾脏弥漫性缺血,加剧了肾脏损伤,促使病情持续进展^[14]。糖尿病肾病病程进展的核心在于细胞外基质的聚集,MMP-9 是基质金属蛋白酶家族成员,对细胞外基质有广泛的降解作用,正常情况下其可通过降解肾小管基底膜中的 IV 型胶原和肾间质细胞外基质中 V、VI 型胶原,以避免细胞外基质积聚,但受高血糖等病理因素影响,MMP-9 表达下调或活性下降,致使细胞外基质降解减少,造成肾小球细胞外基质不断增厚及肾间质纤维化持续加重^[15]。MDA 作为细胞生物膜过氧化的主要终产物,可反映早期糖尿病肾病患者体内氧化应激损伤的严重程度,同时 MDA 可诱发细胞突变、死亡及细胞膜变性等改变,还能通过与蛋白质交联形成 Schiff 碱基,使生物分子失活,导致肾小球基底膜增厚等病理改变^[16]。TGF- β 1 是一种活性很强的生长因子,是糖尿病肾病病理过程中的核心因子,可通过引起肾小球基底膜增厚和系膜增生,导致肾小球结构发生改变;亦能通过促进细胞外基质各种成分的表达,激活整合素连接激酶,引起细胞外基质沉积,另外 TGF- β 1 还可诱导肾小管上皮细胞向肌纤维细胞转化,在肾小球硬化和肾间质纤维化中发挥着重要作用^[17]。VEGF 作为一种血管内皮细胞因子,在高血糖和缺氧等病理状态下,可通过激活蛋白激酶 C,促进 VEGF 基因表达,参与肾脏内皮细胞和系膜细胞的病理改变;VEGF 还可促进尿白蛋白外渗,增加血管外基质合成,引起肾脏硬化、萎缩等病理改变,加剧肾功能恶化^[18]。本研究显示治疗后,治疗组对肾叶间动脉血流动力学相关参数及血清 MMP-9、MDA、TGF- β 1、VEGF 浓度的改善作用较对照组更显著;提示,尿毒清颗粒与贝那普利二者联合能更有效地改善早期糖尿病肾病患者肾脏血流动力学、增强体内细胞外基质降解酶活性、减轻机体氧化应激损伤、下调促纤维化因子表达,从而有利于改善肾脏纤维化,延缓或阻止病情发展。

综上所述,尿毒清颗粒联合贝那普利治疗早期糖尿病肾病的整体疗效满意,是改善患者肾功能和提高生活质量的安全有效途径,并能进一步升高血

中 MMP-9 水平及下调血中 MDA、TGF- β 1、VEGF 的水平, 值得临床推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas - 9th Edition [EB/OL]. 2019, Diabetes Atlas, <http://www.diabetesatlas.org>
- [2] Zhang L, Long J, Jiang W, *et al.* Trends in chronic kidney disease in China [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(9): 905-906.
- [3] 刘莉莉, 陈飞, 谢希. 糖尿病肾病诊断及治疗研究进展 [J]. 医学综述, 2020, 26(6): 1188-1192.
- [4] 陈晖, 邵凤民, 程银桢. 贝那普利对糖尿病肾病的防治作用 [J]. 中国新药杂志, 2000, 9(5): 312.
- [5] 孟宪杰, 万毅刚, 魏晴雪, 等. 尿毒清颗粒治疗慢性肾衰竭研究概况 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(21): 3651-3655.
- [6] 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]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(11): 792-801.
- [7] 中华中医药学会肾病分会. 糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案) [J]. 上海中医药杂志, 2007, 41(7): 7-8.
- [8] 胡海燕, 谌卫, 贾猛, 等. 中文版欧洲五维健康量表在慢性肾脏病患者中的信效度研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(8): 690-693.
- [9] 刘蕊, 戴岳. 糖尿病肾病发病机制的研究进展 [J]. 药学与临床研究, 2018, 26(3): 202-205.
- [10] 郑春忠. 盐酸贝那普利药理与临床应用 [J]. 海峡药学, 2007, 19(8): 99-101.
- [11] 刘必成, 张训, 林金秀. 贝那普利降低我国糖尿病慢性肾脏病患者蛋白尿作用的荟萃分析 [J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(4): 324-330.
- [12] 艾思南, 朱泽兵, 郑慧娟, 等. 基于网络药理学分析尿毒清颗粒治疗慢性肾脏病的内在机制 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(5): 409-413.
- [13] 张婧, 李靖, 张海力, 等. 尿毒清颗粒联合血管紧张素系统阻滞剂治疗糖尿病肾病的 Meta 分析 [J]. 世界中医药, 2021, 16(2): 274-283.
- [14] 陈景钗, 肖燕榕, 袁清虹. 2 型糖尿病患者的肾血流动力学变化特点 [J]. 中华全科医学, 2011, 9(12): 1958, 1986.
- [15] 王锡国. 糖尿病肾病患者血清 MMP-9、hs-CRP、TNF- α 变化及意义 [J]. 山东医药, 2010, 50(37): 32-33.
- [16] 殷松楼, 周冬梅, 奚珏, 等. 2 型糖尿病患者氧化应激指标的变化 [J]. 徐州医学院学报, 2010, 30(1): 63-64.
- [17] 刘珊, 曹卫广, 王战建. 血清 PEDF 和 TGF- β 1 在糖尿病肾病早期诊断中的意义 [J]. 河北医药, 2014, 36(12): 1783-1785.
- [18] 张向伟, 柳红芳, 崔赵丽, 等. 早期和临床期糖尿病肾脏病患者血清 MGO、APN、VEGF 水平变化的临床研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(4): 316-319.

[责任编辑 金玉洁]