

肾炎康复片联合恩格列净治疗糖尿病肾病的临床研究

王瑶¹, 吕元军¹, 凌龙¹, 吴玉¹, 程姗姗², 赵欣桐²

1. 天津市天津医院 内分泌科, 天津 300211

2. 天津市天津医院 检验科, 天津 300211

摘要: **目的** 探讨肾炎康复片联合恩格列净片治疗糖尿病肾病的临床效果。**方法** 选取 2022 年 7 月—2023 年 11 月天津市天津医院门诊收治的 70 例糖尿病肾病患者, 用随机表法将患者分为对照组和治疗组, 各 35 例。对照组空腹口服恩格列净片, 10 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组的基础上口服肾炎康复片, 5 片/次, 3 次/d。两组连续治疗 12 周。比较两组的临床疗效、糖代谢指标、肾功能指标和血清炎症指标。**结果** 治疗后, 对照组总有效率为 71.42%, 治疗组的总有效率为 88.57%, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的空腹血糖 (FPG)、糖化血红蛋白 (HbA1c) 均显著降低 ($P < 0.05$), 治疗后, 两组 FPG、HbA1c 组间比较差异无统计学意义。治疗后, 两组尿素氮 (BUN)、血肌酐 (Scr)、尿微量白蛋白/肌酐比值 (UACR) 均较前下降 ($P < 0.05$), 治疗组 BUN、Scr、UACR 比对照组更低 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清转化生长因子 (TGF)- $\beta 1$ 、肿瘤坏死因子 (TNF)- α 水平均较前下降 ($P < 0.05$), 治疗组患者血清 TGF- $\beta 1$ 、TNF- α 水平比对照组更低 ($P < 0.05$)。**结论** 肾炎康复片联合恩格列净片治疗糖尿病肾病提高了临床疗效, 可改善其血糖水平, 发挥肾脏保护作用, 减轻患者的炎症反应。

关键词: 肾炎康复片; 恩格列净片; 糖尿病肾病; 空腹血糖; 糖化血红蛋白; 尿素氮; 血肌酐; 尿微量白蛋白/肌酐比值; 血清转化生长因子- $\beta 1$; 肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R983 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)08-2072-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.08.023

Clinical study on Shenyan Kangfu Tablets combined with empagliflozin in treatment of diabetic nephropathy

WANG Yao¹, LÜ Yuanjun¹, LING Long¹, WU Yu¹, CHENG Shanshan², ZHAO Xintong²

1. Department of Endocrinology, Tianjin Hospital, Tianjin 300211, China

2. Department of Clinical Laboratory, Tianjin Hospital, Tianjin 300211, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical effect of Shenyan Kangfu Tablets combined with Empagliflozin Tablets in treatment of diabetic nephropathy. **Methods** Patients (70 cases) with diabetic nephropathy admitted to the outpatient department of Tianjin Hospital from July 2022 to November 2023 were selected and divided into control group and treatment group by random table method, with 35 cases in each group. Patients in control group were *po* Empagliflozin Tablets on an empty stomach, 10 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* Shenyan Kangfu Tablets on the basis of control group, 5 tablets/time, 3 times daily. Both groups were treated for 12 weeks. The clinical efficacy, glucose metabolism index, renal function index, and serum inflammation index were compared between two groups. **Results** After treatment, the total effective rates of the control group and the treatment group were 71.42% and 88.57%, and the difference between two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, FPG and HbA1c in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and there was no significant difference in FPG and HbA1c between two groups. After treatment, BUN, Scr, and UACR in two groups were lower than before ($P < 0.05$), and BUN, Scr, and UACR in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of TGF- $\beta 1$ and TNF- α were decreased in two groups ($P < 0.05$), and the serum levels of TGF- $\beta 1$ and TNF- α in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Shenyan Kangfu Tablets combined with Empagliflozin Tablets in treatment of diabetic nephropathy can improve the clinical effect, improve the level of blood sugar, protect kidney, and reduce the inflammatory response.

Key words: Shenyan Kangfu Tablets; Empagliflozin Tablets; diabetic nephropathy; FPG; HbA1c; BUN; Scr; UACR; TGF- $\beta 1$; TNF- α

收稿日期: 2024-03-18

作者简介: 王瑶 (1982—), 女, 副主任医师, 硕士, 从事内分泌及代谢性疾病研究。E-mail: frand.amg32@163.com

糖尿病肾病是糖尿病诱发的慢性微血管并发症,其特征是早期出现高滤过和蛋白尿,晚期出现进行性肾功能下降^[1-2],很容易进展为终末期肾病,死亡风险高^[3]。糖尿病肾病被认为是心血管疾病的独立危险因素,在 50 岁以下糖尿病患者中,心血管疾病的死亡率增加主要与糖尿病肾病和微量白蛋白尿有关^[4]。恩格列净是一种钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂,可通过抑制钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 活性减少肾小球近端钠重吸收,使腺苷产生增加,抑制入球小动脉舒张,从而减少肾小球高滤过^[5]。恩格列净对尿微量白蛋白/肌酐比值(UACR)的改善有大型临床研究支持。EMPA-REG OUTCOME 研究显示,治疗 12 周后,恩格列净组的 UACR 自基线变化在微量尿蛋白组为-25%,在大量蛋白尿组为-32%,且在 164 周的治疗期间内正常、微量和大量尿蛋白组 UACR 较安慰剂组均有持续下降,这些结果支持恩格列净对糖尿病患者尿蛋白排泄的短期和长期获益^[6]。肾炎康复片由西洋参、人参、地黄、杜仲(炒)、山药、白花蛇舌草、黑豆、土茯苓、益母草、丹参、泽泻、白茅根、桔梗组成,在贝那普利基础上联合肾炎康复片可改善糖尿病肾病患者肾功能指标、氧化应激指标、内皮功能,且均优于对照组^[7]。另有临床研究表明肾炎康复片可改善糖尿病肾病患者血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、UACR^[8]。本研究探讨了肾炎康复片联合恩格列净片治疗糖尿病肾病的临床研究,为糖尿病肾病的药物治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 7 月—2023 年 11 月天津市天津医院门诊收治的 70 例糖尿病肾病患者。其中男 37 例,女 33 例;年龄 51~69 岁,平均(60.81±2.65)岁;糖尿病病程 5~13 年,平均(8.36±3.38)年;身体质量指数 21.97~29.15 kg/m²,平均(25.28±2.29) kg/m²。本研究通过了天津市天津医院医院伦理委员会审批(批件号 2024 医伦审 070)。

诊断标准^[9]:在明确糖尿病为肾损害的病因并排除其他原因引起的慢性肾脏病情况下,至少具备下列 1 项者即可确诊:(1)排除干扰因素情况下,3~6 个月内的 3 次检测中至少 2 次 UACR 增高≥30 mg/g 或 UACR≥30 mg/24 h (≥20 μg/min)。(2)估算肾小球滤过率(eGFR)<60 mL/(min 1.73 m²)持续超过 3 个月。(3)肾活检符合糖尿病肾病的病

理改变。明确糖尿病与慢性肾脏病之间的因果关系:应综合考虑糖尿病病程、血糖控制情况、肾功能下降程度和速度以及是否合并其他微血管并发症等。

纳入标准:(1)符合糖尿病肾病的诊断标准;(2)年龄 40 周岁以上;(3)具有良好的依从性,保证本研究的完成;(4)对本研究用药物无过敏史;(5)签订知情同意书。

排除标准:(1)非糖尿病肾病;(2)eGFR<45 mL/(min 1.73 m²)和(或)UACR>300 mg/g;(3)年龄小于 40 岁;(4)依从性较差,不能配合本研究的完成;(5)高血压和心脏疾病;(6)入院前钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂用药史;(7)对本研究药物过敏;(8)有恶性肿瘤或血液系统疾病;(9)研究阶段无新发其他糖尿病并发症。

1.2 分组和治疗方法

用随机表法将患者分为对照组和治疗组,各 35 例。其中对照组男 18 例,女 17 例;年龄 52~68 岁,平均(61.47±2.25)岁;糖尿病病程 6~13 年,平均(8.64±3.32)年;身体质量指数 22.15~29.06 kg/m²,平均(25.36±2.12) kg/m²。治疗组男 19 例,女 16 例;年龄 51~69 岁,平均(60.53±2.75)岁;糖尿病病程 5~13 年,平均(8.17±3.46)年;身体质量指数 21.97~29.15 kg/m²,平均(25.16±2.57) kg/m²。两组性别、年龄、糖尿病病程、身体质量指数等一般资料比较无统计学差异,具有可比性。

两组患者均接受基础治疗,包括饮食指导、降糖治疗、运动指导等生活方式干预。对照组空腹口服恩格列净片(正大天晴药业集团股份有限公司生产,规格 10 mg/片,批号 220503402、220912202、221020302),10 mg/次,1 次/d。治疗组在对照组的基础上口服肾炎康复片(天津同仁堂集团股份有限公司生产,规格 0.48 g/片,批号 DP17222、DP17302、DP17371),5 片/次,3 次/d。两组连续治疗 12 周。

1.3 临床疗效评价标准^[10]

显效:临床症状消失;尿白蛋白排泄率降至正常或下降 1/2 以上,血糖、糖化血红蛋白下降 1/3 或恢复正常,24 h 尿蛋白定量下降 1/2 以上;肾功能正常。有效:临床症状较治疗前好转;尿白蛋白排泄率、血糖、糖化血红蛋白有所下降,但不足显效标准,24 h 尿蛋白定量较治疗前下降不到 1/2;肾功能指标正常。无效:临床症状未改善或恶化;实验室指标无变化或升高。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 血糖指标 在治疗前后抽取两组患者静脉血 5 mL，离心（3 800 r/min，8 min）提取血清，西门子 ADVIA2400 全自动生化分析仪检测空腹血糖（FPG）、普莱默斯 Hb9210 全自动糖化血红蛋白分析仪检测糖化血红蛋白（HbA1c）。检测方法：血糖的测定采用己糖激酶法，糖化血红蛋白的测定采用高效液相色谱法。

1.4.2 肾功能指标 在治疗前后抽取两组患者静脉血 5 mL，离心（3 800 r/min，8 min）提取血清，在西门子 ADVIA2400 全自动生化分析仪上检测 Scr、BUN。在治疗前后留取患者的中段尿 10 mL，使用 Afinion AS100 全自动特种蛋白分析仪检测尿微量白蛋白，计算 UACR。检测方法：肌酐的测定采用肌氨酸氧化酶法，尿素氮的测定采用酶法，白蛋白的测定采用散射比浊法。

1.4.3 血清炎症指标 在治疗前后分别抽取两组患者静脉血 5 mL，离心（3 800 r/min，8 min）提取血清，采用酶联免疫吸附试验（ELISA）方法测定肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）、转化生长因子（TGF）- β 1 的水平。

1.5 不良反应观察

用药期间观察两组患者低血糖（低于 3.9 mmol/L）、低血压（低于 90/60 mmHg）、泌尿道感染、过敏性皮疹、胃肠道反应等不良反应发生情况，必要时立即停药，采取相应治疗措施。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据录入和分析。计数资料用率或构成比表示，组间比较用 χ^2 检验，计量资料呈正态分布，采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用独立样本 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组总有效率为 71.42%，治疗组的总有效率为 88.57%，组间比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 1。

2.2 两组血糖指标比较

治疗后，两组患者的 FPG、HbA1c 均显著降低（ $P < 0.05$ ），治疗后，两组 FPG、HbA1c 组间比较差异无统计学意义，见表 2。

2.3 两组肾功能指标比较

治疗后，两组 BUN、Scr、UACR 均较治疗前下降（ $P < 0.05$ ），治疗组 BUN、Scr、UACR 比对照组更低（ $P < 0.05$ ），见表 3。

2.4 两组血清炎症因子比较

治疗后，两组血清 TGF- β 1、TNF- α 水平均较前下降（ $P < 0.05$ ），治疗组血清 TGF- β 1、TNF- α 水平比对照组更低（ $P < 0.05$ ），见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗组不良反应发生率为 5.71%，对照组不良反应发生率为 8.57%，组间比较差异无统计学意义，见表 5。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rates between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	35	9	16	10	71.42
治疗	35	14	17	4	88.57*

与对照组比较：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组 FPG、HbA1c 比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 2 Comparison on FPG and HbA1c between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n/例	观察时间	FPG/(mmol L ⁻¹)	HbA1c/%
对照	35	治疗前	8.41 $\pm$ 2.15	8.61 $\pm$ 2.07
		治疗后	7.23 $\pm$ 1.96*	7.13 $\pm$ 2.04*
治疗	35	治疗前	8.36 $\pm$ 2.24	8.57 $\pm$ 1.71
		治疗后	7.15 $\pm$ 2.18*	7.06 $\pm$ 1.83*

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment.

表 3 两组 BUN、Scr、UACR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on BUN, Scr, and UACR between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	BUN/(mmol L ⁻¹)	Scr/(μmol L ⁻¹)	UACR/(mg g ⁻¹)
对照	35	治疗前	8.69±2.48	97.63±21.87	130.26±16.17
		治疗后	6.53±1.39*	73.54±16.56*	103.27±9.02*
治疗	35	治疗前	8.76±2.17	97.65±22.14	128.49±18.35
		治疗后	5.51±1.23*▲	62.37±12.49*▲	87.97±8.46*▲

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 两组血清 TGF-β1、TNF-α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum levels of TGF-β1 and TNF-α between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TGF-β1/(ng mL ⁻¹)	TNF-α/(ng L ⁻¹)
对照	35	治疗前	40.77±10.58	12.16±3.48
		治疗后	36.29±6.84*	9.15±2.64*
治疗	35	治疗前	42.15±10.43	12.39±3.19
		治疗后	32.05±5.37*▲	5.87±2.38*▲

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 两组不良反应发生率比较

Table 5 Comparison on incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	高钾血症/例	肾损伤/例	低血压/例	血管性水肿/例	血管性水肿/例	发生率/%
对照	35	0	0	1	0	1	8.57
治疗	35	0	1	2	0	0	5.71

3 讨论

根据糖尿病肾病的流行病学数据,约 40%的糖尿病患者有发生糖尿病肾病的风险。糖尿病肾病的发病机制复杂,涉及炎症和肾间质纤维化,两者均与肾损伤的发生、发展密切相关^[11]。

恩格列净作为钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂,可以改善肾小球高滤过状态,保护肾脏。有研究者将医院收治的早期 2 型糖尿病肾病患者随机分为两组,对照组单独采用胰岛素治疗,治疗组给予恩格列净联合胰岛素治疗,结果显示治疗后,治疗组的 UACR 显著低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),提示恩格列净对早期糖尿病肾病有逆转作用^[12]。肾炎康复片可降低糖尿病肾病患者尿蛋白,改善肾功能^[13]。此外,有临床研究显示,使用肾炎康复片联合阿魏酸哌嗪片治疗糖尿病肾病,患者尿蛋白排泄率、24 h 尿蛋白定量和 Scr 水平均低于对照组,提示了二药联合能减少患者蛋白尿,对肾功能有一定保护作用^[14]。本研究结果显示,治疗组的总有效率明显高于对照组(88.57% vs 71.42%),

表明肾炎康复片联合恩格列净在增强糖尿病肾病患者疗效方面优于恩格列净单药治疗。

晚期糖基化终产物、活性氧的产生以及促纤维化细胞因子(如 TGF-β、结缔组织生长因子)的分泌增加是糖尿病肾病最常见的相关因素^[15]。TGF-β 是一种多功能二聚肽,参与肾脏炎症、纤维化,细胞增殖、分化、迁移、凋亡和免疫反应^[16]。在哺乳动物中,TGF-β 有 3 个亚型,即 TGF-β1、TGF-β2 和 TGF-β3^[17]。TGF-β1 被认为是糖尿病肾病进展的主要介导因子。炎症介质参与糖尿病肾病的发生、发展,其中炎性因子 TNF-α 高表达与蛋白尿增加呈正相关^[18]。血糖指标方面,对照组和治疗组均可使空腹血糖、糖化血红蛋白水平下降,但未观察到肾炎康复片联合恩格列净后降糖效果较恩格列净单药增强。肾功能和炎症指标方面,恩格列净单药治疗可以改善糖尿病肾病患者 BUN、Scr、UACR,使血清 TGF-β1、TNF-α 水平下降。治疗后,肾炎康复片联合恩格列净患者 BUN、Scr、UACR、TGF-β1、TNF-α 改善程度优于恩格列净单药治疗,提示肾炎

康复片联合恩格列净对患者肾脏保护效果更优。

综上所述, 肾炎康复片联合恩格列净片治疗糖尿病肾病提高了临床疗效, 可改善其血糖水平, 发挥肾脏保护作用, 减轻患者的炎症反应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sagoo M K, Gnudi L. Diabetic nephropathy: An overview [J]. *Methods Mol Biol*, 2020, 2067: 3-7.
- [2] Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, et al. Microvascular complications of type 2 diabetes mellitus [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2020, 18: 117-124.
- [3] Maggiore U, Budde K, Heemann U, et al. Long-term risks of kidney living donation: review and position paper by the ERA-EDTA DESCARTES working group [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(2): 216-223.
- [4] Albvr V R, Tan S H, Candasamy M, et al. Diabetic nephropathy: An update on pathogenesis and drug development [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(1): 754-762.
- [5] Cherney D Z I, Zinman B, Inzucchi S E, et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(8): 610-621.
- [6] Vallon V, Thomson S C. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(2): 215-225.
- [7] 陈金土. 肾炎康复片联合贝那普利治疗糖尿病肾病临床观察 [J]. *实用中医药杂志*, 2023, 39(6): 1111-1113.
- [8] 谢艳美, 邹晓敏. 肾炎康复片联合缬沙坦治疗糖尿病肾病临床疗效分析 [J]. *糖尿病天地*, 2023, 20(10): 119-120.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南 (2021 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(8): 762-784.
- [10] 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.
- [11] Samsu N. Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 1497449.
- [12] 解合兰, 孙丹丹, 杨明明. 恩格列净治疗早期 2 型糖尿病肾病患者的临床疗效 [J]. *中国药物经济学*, 2020, 15(6): 86-89.
- [13] 王晓丽, 薛倍倍, 李春霞, 等. 肾炎康复片治疗糖尿病肾病研究进展 [J]. *世界中医药*, 2022, 17(4): 565-570.
- [14] 祝继英, 王明贤, 秦佰焰, 等. 肾炎康复片联合阿魏酸哌嗪片对糖尿病肾病微循环障碍的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(15): 212-216.
- [15] Albvr V R, Tan S H, Candasamy M, et al. Diabetic nephropathy: An update on pathogenesis and drug development [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(1): 754-762.
- [16] Gu Y Y, Li X S, Huang X R, et al. Diverse role of TGF- β in kidney disease [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 123.
- [17] Gewin L S. TGF- β and diabetic nephropathy: Lessons learned over the past 20 years [J]. *Am J Med Sci*, 2020, 359(2): 70-72.
- [18] 陈小永, 宋军营, 王自闯. 炎症和氧化应激在糖尿病肾病中的作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(24): 6254-6256.

[责任编辑 解学星]