

## 丹参多酚酸盐联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的临床研究

富立群<sup>1</sup>, 邵霞<sup>2</sup>

1. 上海市浦东新区周浦医院 营养科, 上海 201318

2. 上海市浦东新区周浦医院 肾内科, 上海 201318

**摘要:** **目的** 观察丹参多酚酸盐联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的临床疗效。**方法** 选取2016年3月—2017年3月在上海浦东新区周浦医院就诊的糖尿病肾病患者76例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各38例。对照组口服厄贝沙坦胶囊, 150 mg/次, 1次/d; 治疗组在对照组的基础上静脉滴注注射用丹参多酚酸盐, 100 mg/次, 1次/d。两组患者均连续治疗2周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者炎症因子水平、肾功能指标和血清氧化应激指标。**结果** 治疗后, 对照组临床效率为84.2%, 显著低于治疗组的92.1%, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平显著降低( $P < 0.05$ ), 且治疗后治疗组hs-CRP、TNF- $\alpha$ 和IL-6水平明显低于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、24 h尿蛋白(UAR)和白蛋白肌酐比值(ACR)水平均显著降低( $P < 0.05$ ), 且治疗后治疗组Scr、BUN、UAR和ACR水平明显低于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者丙二醛(MDA)和8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)水平显著降低( $P < 0.05$ ), 超氧化物歧化酶(SOD)和总抗氧化能力(T-AOC)水平显著升高( $P < 0.05$ ), 且治疗后治疗组MDA、8-OHdG、SOD和T-AOC水平明显优于对照组( $P < 0.05$ )。**结论** 丹参多酚酸盐联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病临床疗效明显, 安全性高, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 注射用丹参多酚酸盐; 厄贝沙坦胶囊; 糖尿病肾病; 超敏C-反应蛋白; 尿素氮; 白蛋白肌酐比值; 氧化应激; 8-羟基脱氧鸟苷

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)11-2973-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.11.047

## Clinical study on salvianolate combined with irbesartan in treatment of diabetic nephropathy

FU Li-qun<sup>1</sup>, SHAO Xia<sup>2</sup>

1. Department of Nutrition, Shanghai Pudong New District Zhoupu Hospital, Shanghai 201318, China

2. Department of Urology, Shanghai Pudong New District Zhoupu Hospital, Shanghai 201318, China

**Abstract: Objective** To observe the curative effect of salvianolate combined with irbesartan in treatment of diabetic nephropathy. **Methods** Patients (76 cases) with diabetic nephropathy in Shanghai Pudong New District Zhoupu Hospital from March 2016 to March 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each had 38 cases. Patients in the control group were *po* administered with Irbesartan Capsules, 150 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *iv* administered with Salvianolate for injection on the basis of the control group, 100 mg/time, once daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the inflammatory factors levels, the renal function indexes, and the serum oxidative stress indexes in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 84.2%, which was significantly lower than 92.1% in the treatment group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the hs-CRP, TNF- $\alpha$ , and IL-6 levels in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and these inflammatory factors levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the Scr, BUN, UAR, and ACR levels in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the renal function indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the MDA and 8-OHdG levels in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), but SOD and T-AOC levels were significantly increased ( $P < 0.05$ ), and the serum oxidative stress indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion**

收稿日期: 2018-03-02

作者简介: 富立群(1970—), 女, 副主任营养师, 本科主要从事老年慢病营养治疗方向的研究。E-mail: shfly19@163.com

Salvianolate combined with irbesartan has obvious clinical curative effect on diabetic nephropathy with high safety, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Salvianolate for injection; Irbesartan Capsules; diabetic nephropathy; hs-CRP; BUN; ACR; oxidative stress; 8-OHdG

糖尿病肾病是糖尿病患者最常见的并发症<sup>[1]</sup>, 主要临床表现为蛋白尿增多, 肾小管和肾间质纤维化等<sup>[2]</sup>。研究表明糖尿病肾病在早期没有临床症状, 但是治疗不及时则可发展为肾衰竭<sup>[3]</sup>。糖尿病肾病的发病机制尚未明确, 但有研究表明血管微循环障碍、血流动力学异常以及氧化应激是导致糖尿病肾病发生发展的重要原因<sup>[3-4]</sup>。目前糖尿病肾病治疗主要以对症治疗为主, 且中西药的联合使用可以弥补西药的不足, 达到更好的治疗效果<sup>[5]</sup>。厄贝沙坦能减少早期糖尿病肾病患者的蛋白尿, 延缓肾小管纤维化和肾小球硬化, 减少炎症进而保护肾脏<sup>[6-7]</sup>。丹参多酚酸盐有改善微循环、清除自由基、抗炎抗脂质过氧化及改善血管内皮功能等作用<sup>[8]</sup>。因此, 本研究采用丹参多酚酸盐联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病, 以评价其临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选取2016年3月—2017年3月在上海市浦东新区周浦医院就诊并自愿参加本研究的76例糖尿病肾病患者为研究对象, 均符合糖尿病肾病的诊断标准<sup>[9]</sup>。其中男40例, 女36例, 年龄42~75岁, 平均年龄(58.36±8.22)岁; 病程2~10年, 平均病程(5.32±2.24)年。所有研究对象血肌酐(Scr) < 256 μmol/L, 排除原发性肾脏疾病、肝功能不全、对研究药物过敏及患有其他严重疾病者。

### 1.2 药物

注射用丹参多酚酸盐由上海绿谷制药有限公司生产, 规格100 mg/瓶, 产品批号1509081、1604122; 厄贝沙坦胶囊由浙江弘盛药业有限公司生产, 规格75 mg/粒, 产品批号311602。

### 1.3 分组及治疗方法

将患者随机分为对照组和治疗组, 每组各38例。其中对照组男18例, 女20例, 年龄42~74岁, 平均年龄(52.15±10.55)岁, 病程2~10年, 平均病程(6.04±2.03)年; 治疗组男22例, 女16例, 年龄45~75岁, 平均年龄(56.22±9.67)岁, 病程2~9年, 平均病程(5.98±2.27)年。两组一般资料比较差异没有统计学意义, 具有可比性。

两组患者均给予基础治疗方法, 包括低盐低脂

饮食、常规降压、降糖、降脂等。对照组口服厄贝沙坦胶囊, 150 mg/次, 1次/d; 治疗组在对照组的基础上静脉滴注注射用丹参多酚酸盐, 100 mg/次, 1次/d。两组患者均连续治疗2周。

### 1.4 疗效判定标准<sup>[10]</sup>

显效: 患者临床症状完全消失, 尿蛋白排泄率降至正常或一半以上, 血糖或糖化血红蛋白下降1/3或正常, 24 h尿蛋白定量降至正常或>50%, 肾功能正常; 有效: 患者临床症状好转, 尿蛋白排泄率降、血糖、糖化血红蛋白下降, 但不足显效标准, 24 h尿蛋白量下降<50%, 肾功能正常; 无效: 临床症状无改善甚至加重, 实验室指标无变化或升高。

总有效率=(显效+有效)/总例数

### 1.5 观察指标

分别于治疗前后抽取两组患者空腹肘静脉血5 mL, 分离血清, 免疫透射比浊法测定超敏C-反应蛋白(hs-CRP)水平、血清白细胞介素-6(IL-6)及肿瘤坏死因子-α(TNF-α); 采用血液生化分析仪检测肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、24 h尿蛋白(UAR)、尿微量白蛋白肌酐比值(ACR); 用毛细管法测定红细胞压积; 采用克劳斯法测定纤维蛋白原; 采用放射免疫沉淀试剂盒测血清丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)以及总抗氧化能力(T-AOC)的含量。

### 1.6 不良反应

观察两组患者治疗期间不良反应发生情况。

### 1.7 统计学分析

采用epidata 3.0软件录入数据, 数据分析用SPSS 18.0, 用 $\bar{x} \pm s$ 对计量资料做统计描述, 用 $t$ 检验对资料进行统计推断; 用构成比计数资料做统计描述, 用 $\chi^2$ 检验对资料进行统计推断。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效10例, 有效22例, 无效6例, 临床总有效率为84.2%; 治疗组显效21例, 有效14例, 无效3例, 临床总有效率为92.1%, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表1。

### 2.2 两组炎症因子比较

治疗后, 两组患者Hs-CRP、TNF-α、IL-6水平

较治疗前显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且与对照组相比, 治疗后治疗组 Hs-CRP、TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平明显低于对照组, 两组患者比较差异具有统计学差异 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组肾功能指标比较

治疗后, 两组患者 Scr、BUN、UAR 和 ACR 水平均显著低于治疗前, 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 Scr、

BUN、UAR 和 ACR 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学差异 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组血清氧化应激指标比较

治疗后, 两组患者 MDA 和 8-OHdG 水平均显著低于治疗前, SOD 和 T-AOC 水平显著高于治疗前, 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 MDA、8-OHdG、SOD 和 T-AOC 水平明显好于对照组, 两组比较差异具有统计学差异 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on the clinical effects between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	38	10	22	6	84.2
治疗	38	21	14	3	92.1*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组炎症因子比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n/例	hs-CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )		TNF- $\alpha$ /(ng·L <sup>-1</sup> )		IL-6/(ng·L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	38	21.33 $\pm$ 5.27	16.34 $\pm$ 3.66*	45.33 $\pm$ 7.65	35.24 $\pm$ 8.34*	42.14 $\pm$ 6.34	25.33 $\pm$ 4.28*
治疗	38	22.15 $\pm$ 6.01	10.64 $\pm$ 2.67* <sup>▲</sup>	44.21 $\pm$ 7.34	22.18 $\pm$ 6.02* <sup>▲</sup>	40.21 $\pm$ 6.65	18.94 $\pm$ 3.00* <sup>▲</sup>

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组肾功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on renal function indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	Scr/( $\mu$ mol·L <sup>-1</sup> )	BUN/(mmol·L <sup>-1</sup> )	UAR/(mg·24 h <sup>-1</sup> )	ACR/(mg·g <sup>-1</sup> )
对照	38	治疗前	95.63 $\pm$ 7.88	10.02 $\pm$ 1.45	1.45 $\pm$ 0.80	8.83 $\pm$ 1.38
		治疗后	80.01 $\pm$ 5.11*	7.98 $\pm$ 0.98*	0.93 $\pm$ 0.68*	6.62 $\pm$ 0.62*
治疗	38	治疗前	96.03 $\pm$ 8.05	9.98 $\pm$ 1.32	1.50 $\pm$ 0.83	9.10 $\pm$ 1.42
		治疗后	58.79 $\pm$ 4.86* <sup>▲</sup>	6.23 $\pm$ 0.84* <sup>▲</sup>	0.75 $\pm$ 0.57* <sup>▲</sup>	4.39 $\pm$ 0.50* <sup>▲</sup>

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 4 两组血清氧化应激指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on serum oxidative stress indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	MDA/(mol·L <sup>-1</sup> )	SOD/(U·mL <sup>-1</sup> )	8-OHd G/(ng·mL <sup>-1</sup> )	T-AOC/(U·mL <sup>-1</sup> )
对照	38	治疗前	8.82 $\pm$ 0.70	70.35 $\pm$ 10.86	183.25 $\pm$ 20.88	15.82 $\pm$ 2.63
		治疗后	6.95 $\pm$ 0.51*	88.53 $\pm$ 15.61*	138.26 $\pm$ 18.81*	24.94 $\pm$ 3.47*
治疗	38	治疗前	8.91 $\pm$ 0.71	68.36 $\pm$ 11.55	179.62 $\pm$ 19.85	16.02 $\pm$ 2.77
		治疗后	4.55 $\pm$ 0.42* <sup>▲</sup>	105 $\pm$ 18.60* <sup>▲</sup>	90.65 $\pm$ 15.70* <sup>▲</sup>	35.25 $\pm$ 3.76* <sup>▲</sup>

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

## 2.5 两组不良反应比较

研究过程中, 两组患者均未发生不良反应, 肝肾功能、血常规、尿常规等均无明显异常。

## 3 讨论

糖尿病肾病的发病机制主要是体内糖代谢紊乱导致肾脏微血管病变, 早期没有明显临床症状, 主要是少量蛋白尿, 发病隐匿, 治疗不及时很容易发生大量蛋白尿, 进而发生发展为肾功能衰竭<sup>[4]</sup>。因此有效控制血糖和蛋白尿的发生, 对糖尿病肾病患者的治疗有重大意义<sup>[11]</sup>。

厄贝沙坦属于血管紧张素 II 受体抑制剂 (ARB), ARB 目前是临床上最常用的治疗糖尿病肾病药物, 它在降低尿蛋白方面有明显的效果, ARB 可以特异性与血管紧张素受体结合, 扩张肾血管, 减少肾小球内部压力, 进而减少蛋白尿排出<sup>[12]</sup>。丹参多酚酸盐是丹参的主要成分, 它具有改善微循环, 改善肾小球滤过率, 进而减少患者蛋白尿的功能<sup>[13]</sup>。本研究结果显示, 联合用药对糖尿病肾病患者的临床疗效、肾功能指标的改善更明显。

研究发现, 糖尿病肾病患者中炎症细胞浸润和炎症因子水平升高, 其发生发展过程伴随慢性炎症反应<sup>[14]</sup>。hs-CRP 是全身炎症反应急性期特异性标志物, TNF- $\alpha$  能促进 T 淋巴细胞和内皮细胞黏附上内皮损伤, IL-6 是血管内皮细胞分泌的前炎症因子, 这三者在糖尿病肾病患者的微循环病变过程起重要作用<sup>[15]</sup>。丹参多酚酸盐具有抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等炎症细胞分泌炎症因子的作用, 对改善炎症因子水平效果良好<sup>[16]</sup>。本研究结果显示, 联合用药后炎症因子水平低于单独使用厄贝沙坦的对照组。

MDA、8-OHdG、SOD 和 T-AOC 作为氧化应激水平指标, 反映机体氧化应激水平和抗过氧化治疗的疗效。研究表明, 糖尿病患者肾脏存在明显的氧化应激反应, 过氧化的应激反应不仅造成肾脏组织的氧化损伤, 还会升高血管紧张素 II 水平, 导致肾小球血流改变, 进一步促进糖尿病肾病发生<sup>[17]</sup>。血管紧张素 II 受体抑制剂 (ARB) 是目前临床上最常用的治疗糖尿病肾病的药物, 它在降低尿蛋白方面有明显的药理作用, 但是在改善微循环、氧化应激反应等方面无明显作用<sup>[18]</sup>。丹参多酚酸盐是丹参的主要成分, 研究发现, 丹参多酚酸盐具有调节血脂、清除自由基以及抗氧化功能<sup>[8, 13]</sup>。本研究发现, 联合用药治疗后患者的血清 MDA 和 8-OHdG 水平均低于对照组, SOD 和 T-AOC 水平高于对照组。

说明丹参多酚酸盐联合厄贝沙坦在改善患者氧化应激反应方面有更好效果, 这可能是丹参多酚酸盐改善高血糖介导的肾组织氧化状态<sup>[19]</sup>, 也可能是激活内皮 NO 合成酶和促前列腺类物质合成, 通过 NO 和前列腺素影响活性物质的合成, 进而发挥更好的抗氧化应激作用。

综上所述, 丹参多酚酸盐联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病, 临床疗效明显, 炎症因子、肾功能指标以及氧化应激反应改善明显, 未发现不良反应, 对糖尿病肾病治疗有一定的临床推广应用价值。

## 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] 谢怀娅, 文煜冰, 刘炳岩, 等. 2 型糖尿病合并特发性膜性肾病与糖尿病肾病的临床表现及预后比较 [J]. 中华肾脏病杂志, 2017, 33(3): 169-174.
- [3] 余翠, 熊钱颖, 王李卓, 等. 糖尿病肾病的发病机制及治疗进展 [J]. 医学综述, 2015, 21(21): 3944-3947.
- [4] 李琳, 李英. 糖尿病肾病进展风险及预后评估的研究进展 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(2): 169-171.
- [5] 梁广新. 中西医结合治疗早期糖尿病肾病临床观察 [J]. 实用中医药杂志, 2015, 31(12): 1138-1139.
- [6] 张莉, 王瑜, 杜桂英, 等. Toll 样受体 4 在糖尿病肾病患者肾组织中的表达及厄贝沙坦的干预作用 [J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2017, 46(1): 40-45.
- [7] 冯光勇, 黄伟, 周峰. 阿魏酸哌嗪联合厄贝沙坦对糖尿病肾病疗效及微循环的影响 [J]. 医学综述, 2017, 23(1): 149-153.
- [8] 赵琪, 冯春玲, 孙玉珍, 等. 丹参多酚酸盐治疗老年糖尿病肾病的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(4): 441-444.
- [9] 胡仁明. 糖尿病肾病的诊断和防治—中国糖尿病肾病诊断和治疗的专家共识解读 [J]. 糖尿病天地: 临床, 2015, 9(9): 447-453.
- [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] 赵鹏鸣, 王俭勤, 梁耀军. 内皮细胞损伤在糖尿病肾病发病机制中的作用 [J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(7): 169-172.
- [12] 王道周, 姚海文, 姚静. 厄贝沙坦联合海昆肾喜治疗老年糖尿病肾病的临床疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(3): 614-615.
- [13] 章红艳, 章兰芳, 吴艳华. 注射用丹参多酚酸盐在早期

- 糖尿病肾病治疗中的应用 [J]. 医学综述, 2015, 21(15): 2867-2869.
- [14] Navarro-González J F, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, *et al.* Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(6): 327-340.
- [15] 黄 静, 常保超, 刘 磊, 等. 糖尿病肾病与炎性细胞因子的研究现状 [J]. 蚌埠医学院学报, 2016, 41(10): 1396-1399.
- [16] 卢伟波, 杨丕坚, 李舒敏, 等. 丹参多酚酸盐对早期糖尿病肾病患者炎症细胞因子及肾血管内皮功能的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(2): 184-187.
- [17] 王艳桥. 氧化应激研究进展及其在糖尿病肾病发病中的作用 [J]. 医学综述, 2010, 16(11): 1681-1684.
- [18] 东 珍, 于秋红, 谷晓宁. 丹红注射液联合厄贝沙坦对糖尿病肾病患者氧化应激反应、肾功能损害的影响 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(15): 2052-2055.
- [19] 张 楨, 李克明. 丹参多酚酸盐对早期糖尿病肾病患者血清 SOD、MDA 的影响 [J]. 中医临床研究, 2014, 6(18): 53-55.