

肾衰宁颗粒联合甘精胰岛素治疗糖尿病肾病的临床研究

石爱杰, 曹朕笃, 陈钰泱

天津市东丽区东丽医院 肾内科, 天津 300300

摘要: **目的** 探究肾衰宁颗粒联合甘精胰岛素注射液治疗糖尿病肾病的临床疗效。**方法** 选取2016年2月—2017年6月天津市东丽区东丽医院收治的92例糖尿病肾病患者为研究对象,根据治疗方案将患者随机分为对照组和治疗组,每组各46例。对照组每天傍晚皮下注射甘精胰岛素注射液,初始剂量8 IU,根据患者空腹血糖水平,调整注射剂量1次/3 d,调整幅度为2 IU。治疗组在对照组治疗的基础上口服肾衰宁颗粒,1袋/次,3次/d。两组治疗时间均为8周。观察两组临床疗效,比较治疗前后两组患者的肾功能指标、血糖水平、血清炎症因子水平。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为71.74%、82.61%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)、24 h尿蛋白(24 h UP)水平均显著降低,肌酐清除率(CCr)水平显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组肾功能指标显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FBG)、餐后两小时血糖(2 hPG)水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)和白细胞介素-8(IL-8)水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。且治疗后,治疗组血清炎症因子水平均显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 肾衰宁颗粒联合甘精胰岛素注射液治疗糖尿病肾病具有较好的临床疗效,可显著改善患者的肾功能,降低机体炎症因子,具有一定的临床推广价值。

关键词: 肾衰宁颗粒;甘精胰岛素注射液;糖尿病肾病;肾功能;血糖;炎症因子

中图分类号: R983 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)02-0451-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.02.039

Clinical study on Shenshuaining Granules combined with insulin glargine in treatment of diabetic nephropathy

SHI Ai-jie, CAO Zhen-du, CHEN Yu-yang

Department of Renal Medicine, Dongli Hospital of Dongli District in Tianjin, Tianjin 300300, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Shenshuaining Granules combined with Insulin Glargine Injection in treatment of diabetic nephropathy. **Methods** Patients (92 cases) with diabetic nephropathy in Dongli Hospital of Dongli District in Tianjin from February 2016 to June 2017 were randomly divided into control and treatment groups according to treatment regimen, and each group had 46 cases. Patients in the control group were sc administered with Insulin Glargine Injection at dusk, starting dosage 8 IU, adjusted dosage to once every 3 d. According to the level of patient's FBG, the adjustment range was 2 IU. Patients in the treatment group were po administered with Shenshuaining Granules on the basis of the control group, 1 bag/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the renal function indexes, blood glucose and the serum inflammatory cytokine level in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 71.74% and 82.61%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of BUN, Scr, and 24 h UP in two groups were significantly decreased, but CCr level was significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of BUN, Scr, 24 h UP and CCr in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of HbA1c, FBG, and 2 hPG were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the hs-CRP, TNF- α , IL-6, and IL-8 levels in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the hs-CRP, TNF- α , IL-6, and IL-8

收稿日期: 2018-06-01

作者简介: 石爱杰(1976—),女,主治医师,本科,研究方向为肾脏相关疾病及肾脏科血液净化治疗。E-mail: saj32568@163.com

levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Shenshuaining Granules combined with Insulin Glargine Injection has clinical curative effect in treatment of diabetic nephropathy, can significantly improve renal function, reduce inflammatory factors, which has a certain clinical application value.

Key words: Shenshuaining Granules; Insulin Glargine Injection; diabetic nephropathy; renal function; blood glucose; inflammatory factor

糖尿病肾病不但是一种常见的糖尿病并发症,同时也是引起终末期肾病最为主要的原因。现阶段并没有能够有效彻底治愈糖尿病肾病的治疗方法。西医治疗糖尿病肾病虽取得一定疗效,但其单独使用时疗效和安全性并不理想^[1],甘精胰岛素是一种新型胰岛素的类似药物,是通过 DNA 重组技术形成的,经皮下注射,降糖效果较好^[2]。中医药治疗糖尿病肾病不仅能调节血压和血糖,还可降低蛋白尿,减少毒副作用,改善肾功能^[3-4]。肾衰宁颗粒具有活血化瘀、益气健脾、通腑泄浊的功效,已被广泛应用于慢性肾衰疾病的治疗^[5]。本研究选取天津市东丽区东丽医院收治的 92 例糖尿病肾病患者为研究对象,探讨肾衰宁颗粒联合甘精胰岛素注射液的疗效,取得了满意的结果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 2 月—2017 年 6 月天津市东丽区东丽医院收治的 92 例糖尿病肾病患者为研究对象。其中男 43 例,女 49 例,年龄 43~70 岁,平均年龄 (57.21 ± 12.42) 岁;糖尿病病程 5~12 年,平均病程 (9.18 ± 2.48) 年;糖尿病肾病病程 6~36 个月,平均病程 (26.05 ± 9.78) 个月。参照《糖尿病肾病防治专家共识》^[6],依据 Mogensen 分期法,糖尿病肾病 III 期:尿白蛋白排泄率 (UAER) 20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$,肾小球基底膜厚度增加,系膜基质变宽。

纳入标准:已被确诊为糖尿病肾病;年龄在 18~80 岁;30 d 中空腹血糖 (FBG) 超过 8 mmol/L 且未服用过本研究中药物;患者已知情同意。

排除标准:合并心、肝、脑、肺等器官严重受损者;原发或继发性肾小球疾病者;配合度低,精神异常者;对使用药物过敏者。

1.2 分组和治疗方法

根据治疗方案将所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各 46 例。对照组男 22 例,女 24 例,年龄 44~69 岁,平均年龄 (56.46 ± 12.08) 岁;糖尿病病程 6~12 年,平均病程 (9.22 ± 2.04) 年,糖尿病肾病病程 8~36 个月,平均病程 (26.48 ± 9.36)

月。治疗组男 21 例,女 25 例,年龄 43~70 岁,平均年龄 (57.29 ± 12.67) 岁;糖尿病病程 5~12 年,平均病程 (8.46 ± 2.75) 年,糖尿病肾病病程 6~34 个月,平均病程 (25.48 ± 10.01) 个月。两组患者在性别、年龄、病程等一般资料对比无显著差异,具有可比性。

两组均进行降血糖、降血压、保持合理运动、饮食、调节酸碱和水电解质平衡等常规治疗。对照组每天傍晚皮下注射甘精胰岛素注射液[珠海联邦制药股份有限公司生产,规格 3 mL:300 单位(笔芯),产品批号 20160009、20161215],初始剂量 8 IU,根据患者空腹血糖水平,调整注射剂量 1 次/3 d,调整幅度为 2 IU。治疗组在对照组治疗的基础上口服肾衰宁颗粒(山西德元堂药业有限公司生产,规格 5 g/袋,产品批号 20150503、20160829),1 袋/次,3 次/d。两组治疗时间均为 8 周。

1.3 临床疗效标准^[7]

显效:临床症状基本消失,UAER 恢复正常或降低超过 1/2,血糖、糖化血红蛋白 (HbA1c) 降低 1/3 或基本恢复正常,肾功能指标基本恢复正常水平;有效:临床症状有所改善,UAER、血糖和 HbA1c 明显下降,肾功能指标水平下降不超过 1/2;无效:临床症状基本无变化,肾功能指标或实验室指标未见降低甚至升高。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

收集治疗前后患者空腹静脉血 6 mL,使用全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)检测尿素氮 (BUN)、肌酐 (Scr)、肌酐清除率 (CCr)、HbA1c、FBG、餐后两小时血糖 (2 hPG);采用磺基水杨酸法检测 24 h 尿蛋白 (24 h UP);采用 ELISA (试剂盒从武汉默沙克生物科技有限公司购买)法检测超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 和白细胞介素-8 (IL-8) 水平。

1.5 不良反应的观察

观察两组患者治疗时不良反应的发生情况,包

括腹泻、眩晕头痛、低血糖等。

1.6 统计学方法

使用SPSS 22.0软件对实验数据进行处理分析, 计数资料的对比使用 χ^2 检验, 计量资料的表示使用 $\bar{x} \pm s$, 计量资料的对比使用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效13例, 有效20例, 无效13例, 临床总有效率为71.74%; 治疗组显效18例, 有效20例, 无效8例, 临床总有效率为82.61%, 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 两组患者肾功能指标比较

治疗后, 两组BUN、Scr、24 h UP水平均显著降低, CCr水平显著升高, 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BUN、Scr、24 h UP和CCr水平显著优于对照组, 两组比

较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表2。

2.3 两组血糖水平比较

治疗后, 两组血糖HbA1c、FBG、2 hPG水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表3。

2.4 两组血清炎症因子水平比较

治疗后, 两组hs-CRP、TNF- α 、IL-6和IL-8水平均显著降低, 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hs-CRP、TNF- α 、IL-6和IL-8水平均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表4。

2.5 两组不良反应比较

在治疗过程中, 对照组发生腹泻1例, 眩晕头痛1例, 低血糖2例, 不良反应发生率为8.70%。治疗组发生腹泻1例, 低血糖2例, 不良反应发生率为6.52%。两组不良反应出现率比较差异无统计学意义。

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	总有效率/%
对照	46	13	20	13	71.74
治疗	46	18	20	8	82.61*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组患者肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

Table 2 Comparison on renal function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	观察时间	BUN/(mmol·L ⁻¹)	Scr/(μ mol L ⁻¹)	CCr/(mL min ⁻¹)	24h UP/g
对照	治疗前	8.29 \pm 1.86	85.37 \pm 9.63	86.79 \pm 11.63	2.73 \pm 0.60
	治疗后	7.60 \pm 1.03*	73.20 \pm 18.77*	105.24 \pm 19.26*	1.80 \pm 0.35*
治疗	治疗前	8.56 \pm 1.67	82.49 \pm 8.71	85.37 \pm 10.82	2.69 \pm 0.52
	治疗后	6.95 \pm 1.12* [▲]	60.29 \pm 17.46* [▲]	116.49 \pm 18.43* [▲]	1.53 \pm 0.29* [▲]

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 两组血糖水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

Table 3 Comparison on blood glucose level between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	观察时间	HbA1c/%	FBG/(mmol L ⁻¹)	2 hPG/(mmol L ⁻¹)
对照	治疗前	8.95 \pm 1.63	12.04 \pm 2.00	19.73 \pm 5.20
	治疗后	6.98 \pm 1.37*	6.49 \pm 1.72*	9.54 \pm 2.60*
治疗	治疗前	8.92 \pm 1.58	11.86 \pm 1.73	19.65 \pm 5.17
	治疗后	7.05 \pm 1.31*	6.53 \pm 1.69*	9.38 \pm 2.47*

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 两组血清炎症因子水平 ($\bar{x} \pm s, n = 46$)Table 4 Comparison on serum inflammatory cytokine level between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	观察时间	hs-CRP/(mg L ⁻¹)	TNF- α /(ng L ⁻¹)	IL-6/(mg L ⁻¹)	IL-8/(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	16.76 \pm 4.19	60.11 \pm 10.68	7.19 \pm 2.58	15.92 \pm 3.16
	治疗后	9.52 \pm 2.86*	40.16 \pm 8.80*	6.08 \pm 1.54*	10.63 \pm 2.80*
治疗	治疗前	16.25 \pm 4.30	59.82 \pm 9.89	7.06 \pm 2.47	16.04 \pm 3.91
	治疗后	6.28 \pm 1.77* [▲]	33.76 \pm 7.35* [▲]	5.26 \pm 1.11* [▲]	7.89 \pm 2.75* [▲]

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

3 讨论

近年来,糖尿病在老年人中的发病率呈逐年上升趋势,而糖尿病肾病是糖尿病中一种常见的慢性并发症,随着病情的发展,患者的病情严重越发难以控制,甚至促使患者死亡,然而现阶段临床上并无有效的治愈方法。西医治疗主要以服用降糖药以调整患者的病情,但临床疗效并不显著,且容易产生较多的并发症,故病情难以得到有效的控制。甘精胰岛素是一种新型的胰岛素类似物,经皮下注射促使机体分泌胰岛素,且皮下注射能够降低药物吸收的速度,用药方便,患者配合度较好^[8]。中医对糖尿病肾病发病机制的了解主要为体质阴虚,日久消渴,伤阴耗气,痰湿、浊毒、血瘀等致使脉络受阻,脾肾两虚,气血缺乏等血瘀证^[9],而中药在治疗糖尿病肾病的临床实践中,不仅可调节患者血压和血糖,还可使蛋白尿、毒副作用降低,最终达到改善患者肾功能的作用,发展前景较好^[3]。肾衰宁颗粒主要组分有丹参、黄连、大黄、太子参、红花、牛膝、陈皮、半夏(制)、茯苓、甘草,具有通腑泄浊、益气健脾、活血化瘀等功效,主要用于治疗慢性肾脏病中^[10]。

本研究结果显示,治疗后,两组患者BUN、Scr、24 h UP、HbA1c、FBG、2 hPG水平均显著降低,CCr显著升高,说明甘精胰岛素单独用药和联合用药均能够显著改善患者肾功能和血糖水平。同时治疗组BUN、Scr、24 h UP均显著低于对照组,CCr显著高于对照组,说明联合用药较单独用药更能改善患者肾功能,其作用机制可能是甘精胰岛素有效控制患者血糖,而有效的血糖控制可降低患者微量白蛋白尿水平,进而改善患者肾功能^[11]。而两组患者HbA1c、FBG、2 hPG无显著差异,说明甘精胰岛素可有效降低患者血糖水平,肾衰宁颗粒对血糖水平改善并不明显。

有研究发现^[12],人体内高糖状态通过诱导葡萄

糖毒性产物的生成、激活氧化应激反应、Toll样受体信号转导机制和胰岛素抵抗机制,进而引发炎症反应,释放出大量的炎症因子,如单核细胞趋化蛋白、hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8等,进一步使肾脏功能受到损害。本研究结果显示,治疗后,两组hs-CRP、TNF- α 、IL-6和IL-8水平显著降低,说明甘精胰岛素单独用药和联合用药都可降低患者的炎症反应。同时治疗组hs-CRP、TNF- α 、IL-6和IL-8水平显著低于对照组,说明联合用药较甘精胰岛素单独用药更能够降低患者的炎症反应。通过对治疗后患者临床疗效的分析发现,联合用药的临床总有效率显著高于甘精胰岛素单独用药,进一步说明联合用药可显著改善患者的临床疗效。且两组患者不良反应出现率无显著差异,对本研究相关治疗不产生影响。

综上所述,肾衰宁颗粒联合甘精胰岛素注射液治疗糖尿病肾病具有较好的临床疗效,可显著改善患者的肾功能,降低机体炎症因子,具有一定的临床推广价值。

参考文献

- [1] 李惠秀,曹文富. 糖尿病肾病发病机制及治疗进展 [J]. 重庆医学, 2013, 42(21): 2545-2547, 2568.
- [2] 佟芳,彭娜. 肾炎康复片联合甘精胰岛素治疗糖尿病肾病的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(6): 1070-1073.
- [3] 李佑生,王文健. 中医药防治糖尿病肾病的机制研究述评 [J]. 上海中医药杂志, 2005, 39(10): 56-59.
- [4] 代晓颖,张燕,易静,等. 中医药降低早期糖尿病肾病蛋白尿水平疗效的Meta分析 [J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(2): 144-150.
- [5] 王晞. 肾衰宁颗粒联合沙格列汀治疗糖尿病肾病的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(5): 884-887.
- [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] 刘云慧, 侯丽琼, 赵铁耘, 等. 两种甘精胰岛素治疗糖尿病的疗效及安全性比较: 多中心、随机、开放、对照试验 [J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 6(6): 377-381.
- [9] 郭利莎, 沈玉燕, 赵玲, 等. 当代名中医临床辨治糖尿病肾病规律探讨 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(4): 427-428, 439.
- [10] 王骏, 周俊, 李翼. 羟苯磺酸钙联合肾衰宁颗粒治疗慢性肾衰竭的效果分析 [J]. 当代医药论丛, 2017, 15(12): 21-22.
- [11] 徐向君, 储虹. 不同类型胰岛素对糖尿病肾病患者血糖及尿蛋白排泄率的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(23): 5809-5810.
- [12] 尚婷婷, 蒋少云, 邓嘉胤. 高糖影响组织炎症的相关分子机制 [J]. 天津医药, 2012, 40(8): 855-857.