

知柏地黄丸联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的临床研究

倪晓春, 蒋卫杰, 张旭光, 朱晓宏

上海市静安区市北医院 中医科, 上海 200435

摘要: **目的** 研究知柏地黄丸联合厄贝沙坦片治疗糖尿病肾病的临床疗效。**方法** 选取2017年7月—2018年12月上海市静安区市北医院收治的80例糖尿病肾病患者作为研究对象,采用照抽签方式将所有患者分为对照组和治疗组,每组各40例。对照组患者口服厄贝沙坦片,0.6 mg/次;治疗组患者在对照组治疗的基础上口服知柏地黄丸,1丸/次,2次/d。2周为1个疗程,两组持续治疗4个疗程。观察两组患者的临床疗效,同时比较两组治疗前后的血糖水平、肾功能指标、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77.50%、95.00%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者糖化血红蛋白(HbA1c)和空腹血糖(FBG)水平显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组血糖水平明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、24 h尿蛋白定量(24 h pro)和尿白蛋白排泄率(UAER)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,治疗组肾功能指标水平显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)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,治疗组血清炎症因子水平显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 知柏地黄丸联合厄贝沙坦片治疗糖尿病肾病具有较好的临床疗效,能够改善患者肾功能,降低血清炎症因子水平,安全性较高,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 知柏地黄丸;厄贝沙坦片;糖尿病肾病;血糖;糖化血红蛋白;肾功能;尿素氮;血清炎症因子

中图分类号: R977

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)05-1488-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.05.048

Clinical study on Zhibai Dihuang Pills combined with irbesartan in treatment of diabetic nephropathy

NI Xiao-chun, JIANG Wei-jie, ZHANG Xu-guang, ZHU Xiao-hong

Department of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Jinan District Shibei Hospital, Shanghai 200435, China

Abstract: **Objective** To study the clinical effect of Zhibai Dihuang Pills combined with Irbesartan Tablets in treatment of diabetic nephropathy. **Methods** Patients (80 cases) with diabetic nephropathy in Shanghai Jinan District Shibei Hospital from July 2017 to December 2018 were divided into control and treatment groups by drawing lots, and each group had 40 cases. Patients in the control group were *po* administered with Irbesartan Tablets, 0.6 mg/time. Patients in the treatment group were *po* administered with Zhibai Dihuang Pills on the basis of the control group, 1 pill/time, twice daily. A course of treatment was 3 weeks, and patients in two groups were treated for 4 courses. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the blood glucose level, renal function indexes, and the serum inflammatory factor level in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 77.50% and 95.00%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of HbA1c and FBG were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the blood glucose levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of BUN, Scr, 24 h pro, and UAER in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the renal function indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CRP, TNF- α , and IL-6 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the serum inflammatory

收稿日期: 2019-02-15

作者简介: 倪晓春 (1973—), 女, 江苏连云港人, 主治医师, 本科, 从事中医治疗糖尿病及其并发症。E-mail: sunyy147@126.com

factor level in the treatment group were lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Zhibai Dihuang Pills combined with Irbesartan Tablets has clinical curative effect in treatment of diabetic nephropathy, can improve the renal function of patients, reduce the serum inflammatory factors level, has a high safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Zhibai Dihuang Pills; Irbesartan Tablets; diabetic nephropathy; blood glucose; HbA1c; renal function; BUN; serum inflammatory factor

糖尿病肾病是临床上常见糖尿病并发症, 常见临床表现包括肾间质纤维化、蛋白尿增多等^[1]。其具体发病机制尚不明确, 主要与氧化应激、血流动力学异常和血管微循环障碍相关。厄贝沙坦是一种选择性血管紧张素 II 受体拮抗剂, 能够延缓肾小球硬化和肾小管纤维化, 减少蛋白尿和炎症反应, 从而保护肾脏^[2]。知柏地黄丸是由黄柏、熟地黄和知母等组成的中药制剂, 具有滋阴清热的功效^[3]。本研究选取上海市静安区市北医院收治的 80 例糖尿病肾病患者作为研究对象, 探讨知柏地黄丸联合厄贝沙坦片治疗糖尿病肾病的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 7 月—2018 年 12 月上海市静安区市北医院收治的糖尿病肾病患者作为研究对象 80 例, 男 47 例, 女 33 例; 年龄 37~72 岁, 平均 (53.45 ± 6.48) 岁; 病程 4~16 年, 平均 (7.59 ± 2.75) 年。

纳入标准: (1) 所有患者糖尿病肾病分期为 II~III 期^[4], 且 24 h 尿蛋白定量 (24 h pro) < 0.5 g 或尿蛋白排泄率 (UAER) 在 20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$; (2) 所有患者均知情同意。

排除标准: (1) 患有原发性肾病综合征、双侧肾动脉狭窄等肾脏疾病; (2) 伴有严重心、脑、肝和肾功能不全者; (3) 对本研究所使用药物过敏; (4) 患有精神疾病, 不能配合治疗者。

1.2 分组和治疗方法

采用照抽签方式将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 40 例。对照组男性 24 例, 女性 16 例; 年龄 37~71 岁, 平均 (53.52 ± 6.52) 岁; 病程 4~16 年, 平均 (7.63 ± 2.78) 年。治疗组男性 23 例, 女性 17 例; 年龄 38~72 岁, 平均 (53.38 ± 6.44) 岁; 病程 4~16 年, 平均 (7.55 ± 2.72) 年。两组患者一般资料差异无统计学意义, 具有临床可比性。

对照组患者口服厄贝沙坦片 (江苏恒瑞医药股份有限公司生产, 规格 0.15 g/片, 产品批号 161015、141124), 0.6 mg/次; 治疗组患者在对照组治疗的

基础上口服知柏地黄丸 (山西振东开元制药有限公司生产, 规格 7 g/丸, 产品批号 160623、171014), 1 丸/次, 2 次/d。2 周为 1 个疗程, 两组持续治疗 4 个疗程。

1.3 临床疗效判定标准^[5]

治愈: 尿常规正常, 水肿消失, 血浆蛋白、血脂恢复到正常范围, 肾功能正常, 停药后半年无复发; 好转: 水肿基本消失, 血浆蛋白接近正常, 尿蛋白较原来减少, 但仍维持在微量到 (+) 水平, 肾功能有所改善, 且稳定在一定水平。无效: 未达到以上标准者。

总有效率 = (治愈 + 好转) / 总例数

1.4 观察指标

在治疗前后, 采集两组患者空腹静脉血 3 mL, 使用血糖仪测定糖化血红蛋白 (HbA1c) 和空腹血糖 (FBG) 水平; 使用血液生化分析仪测定尿素氮 (BUN)、血肌酐 (Scr)、24 h pro 和 UAER; 采用酶联免疫吸附法测定 C-反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-6 (IL-6) 水平。

1.5 不良反应观察

比较两组患者在治疗期间是否出现头痛、眩晕、心悸、咳嗽和皮疹等不良反应。

1.6 统计学方法

采用 SPSS19.0 软件进行处理。计数资料比较采用 χ^2 检验, 计量资料比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组治愈 12 例, 好转 19 例, 总有效率为 77.50%; 治疗组治愈 14 例, 好转 24 例, 总有效率为 95.00%, 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 两组血糖水平比较

治疗后, 两组 HbA1c、FBG 水平显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血糖水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	12	19	9	77.50
治疗	40	14	24	2	95.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group表2 两组患者血糖水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on blood glucose level between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	HbA1c/%		FBG/(mmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	9.49 ± 1.14	6.92 ± 0.92*	9.85 ± 1.17	6.98 ± 0.83*
治疗	40	9.53 ± 1.18	6.25 ± 0.81* [▲]	9.79 ± 1.15	6.15 ± 0.75* [▲]

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

2.3 两组肾功能指标比较

治疗后, 两组 BUN、Scr、24 h pro 和 UAER 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, 治疗组肾功能指标水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清炎性因子水平比较

治疗后, 两组 CRP、TNF- α 和 IL-6 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, 治疗组炎性因子水平显著低于对照组, 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

治疗期间, 两组患者发生头痛、眩晕、心悸、皮疹等不良反应, 其中对照组和治疗组不良反应总发生率分别为 7.50%、10.00%, 两组比较差异没有统计学意义, 见表 5。

表3 两组患者肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=40$)Table 3 Comparison on renal function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

组别	观察时间	BUN/(mmol·L ⁻¹)	Scr/(μ mol·L ⁻¹)	24 h pro/(mg·24 h ⁻¹)	UAER/(μ g·min ⁻¹)
对照	治疗前	13.25 ± 2.42	129.85 ± 11.75	1.52 ± 0.31	354.78 ± 30.65
	治疗后	10.46 ± 1.85*	100.78 ± 9.54*	0.95 ± 0.17*	185.96 ± 16.28*
治疗	治疗前	13.30 ± 2.36	129.75 ± 11.68	1.54 ± 0.33	356.85 ± 30.95
	治疗后	8.54 ± 1.28* [▲]	91.35 ± 8.74* [▲]	0.76 ± 0.11* [▲]	124.54 ± 11.41* [▲]

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 两组患者血清炎性因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=40$)Table 4 Comparison on serum inflammatory factor level between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

组别	CRP/(mmol·L ⁻¹)		TNF- α /(ng·L ⁻¹)		IL-6/(ng·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	124.86 ± 23.25	84.85 ± 14.56*	99.74 ± 18.54	68.69 ± 12.74*	85.68 ± 10.69	63.74 ± 8.16*
治疗	125.14 ± 22.98	67.29 ± 11.45* [▲]	99.28 ± 18.40	53.48 ± 10.35* [▲]	85.89 ± 10.71	48.69 ± 6.45* [▲]

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 两组患者不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reaction between two groups

组别	n/例	头痛/例	眩晕/例	心悸/例	皮疹/例	总发生率/%
对照	40	1	1	1	0	7.50
治疗	40	0	2	1	1	10.00

3 讨论

糖尿病肾病的具体发病机制与体内糖代谢发生紊乱有关,从而导致肾脏微血管出现病变,在发病早期没有出现明显的症状,出现少量蛋白尿,如果不及进行治疗,极容易出现大量蛋白尿,进而进展为肾功能衰竭^[6]。所以及时有效地控制血糖、蛋白尿的发生,对于糖尿病肾病的治疗至关重要。

厄贝沙坦能够拮抗血管紧张素Ⅱ受体,从而使肾血管扩张,使肾小球内部的压力减少,从而减少蛋白尿的排出^[7]。糖尿病肾病由糖尿病发展而来,糖尿病在中医属“消渴”范畴,中医学认为其基本病机为阴虚燥热之本虚标实证。知柏地黄丸是由黄柏、熟地黄和知母等组成,具有滋阴清热的功效,在临床上广泛用于治疗糖尿病肾病^[8]。本研究中,治疗后,治疗组总有效率显著高于对照组($P<0.05$)。两组患者的HbA1c和FBG水平均显著降低($P<0.05$),且治疗组患者的HbA1c和FBG水平明显低于对照组($P<0.05$)。

BUN、Scr是临床上检测肾功能的主要指标,但BUN、Scr在早期糖尿病肾病患者体内仍可处于正常水平,当肾小球滤过功能损伤至一半以下时,血BUN的水平才会显著升高^[9]。UAER是评估患者病情和治疗效果的重要指标之一^[10]。24 h pro一直是诊断病理性蛋白尿的金标准^[11]。本研究中,治疗后,两组患者的BUN、Scr、24 h pro和UAER水平均显著降低($P<0.05$);并且治疗组患者BUN、Scr、24 h pro和UAER水平显著低于对照组($P<0.05$)。

相关研究表明糖尿病肾病患者炎性细胞浸润,TNF- α 、IL-6、CRP等炎性因子水平升高,该病的发生发展过程伴随着机体慢性炎症反应^[12]。本研究中,治疗后,两组患者CRP、TNF- α 和IL-6水平均显著降低($P<0.05$);并且治疗组CRP、TNF- α 和IL-6水平显著低于对照组($P<0.05$)。

综上所述,知柏地黄丸联合厄贝沙坦片治疗糖尿病肾病具有较好的临床疗效,能够改善患者肾功能,降低血清炎症因子水平,安全性较高,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 丁志珍,陈卫东.糖尿病肾病发病机制研究进展[J].中华全科医学,2011,9(2):284-285.
- [2] 周晓玲,田开新,任永红,等.厄贝沙坦联合氨氯地平治疗早期糖尿病肾病合并高血压临床疗效观察[J].西南国防医药,2011,21(4):406-407.
- [3] 程淑红.知柏地黄丸合猪苓汤治疗糖尿病肾病30例[J].中医研究,2011,24(2):36-37.
- [4] 宁太果.糖尿病肾病的分期、早期诊断与防治[J].中级医刊,1996,31(4):44-46.
- [5] 吴少祯.常见疾病的诊断与疗效判定(标准)[M].北京:中国中医药出版社,1999:334-336.
- [6] 林子桐,张超,沈雪梅.糖尿病肾病发病机制研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2014,28(5):765-772.
- [7] 白晓宁,侯敏全,王惠芳.厄贝沙坦联合复方丹参滴丸治疗对老年早期2型糖尿病肾病患者尿微量清蛋白的影响[J].中国全科医学,2008,11(20):1839-1841.
- [8] 易先忠.丹参川芎嗪注射液联合知柏地黄丸治疗早期糖尿病肾病疗效[J].中国中医药咨讯,2011,3(20):113,219.
- [9] 刘阳桦.血清CysC、Hcy、BUN、SCr水平检测对早期糖尿病肾病诊断的价值[J].贵州医药,2016,40(8):863-865.
- [10] 朱炜丹,陈丽华,陈江华.前列腺素E1对早期糖尿病肾病患者UAER和内皮细胞功能vWF水平的影响[J].浙江医学,2014,36(19):1638-1639.
- [11] 贾支俊,冯雪凤,郭利利,等.肾小球滤过率、血清肌酐及24 h尿蛋白定量与狼疮肾炎病程相关性研究[J].实用医学杂志,2008,24(3):376-377.
- [12] 樊伟,许春香,崔英,等.炎症因子水平与糖尿病肾病分期的关系[J].中国全科医学,2017(S1):21-23.