

左卡尼汀联合阿魏酸哌嗪对糖尿病肾病患者的治疗效果研究

朱冠男, 王祝娟*

榆林市第二医院 肾内科, 陕西 榆林 719000

摘要: **目的** 研究左卡尼汀口服溶液联合阿魏酸哌嗪片对糖尿病肾病患者的治疗效果。**方法** 选择2015年6月—2018年6月榆林市第二医院收治的100例糖尿病肾病患者, 随机分为两组。对照组口服阿魏酸哌嗪片治疗, 2片/次, 3次/d。观察组联合口服左卡尼汀口服溶液, 10 mL/次, 2次/d。两组患者均治疗4周。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组治疗前后的血清炎症因子、24 h尿蛋白定量、尿白蛋白排泄率、血肌酐、血尿素氮以及肌酐清除率。**结果** 治疗后, 观察组的总有效率为86.00%, 明显高于对照组的70.00%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组治疗后的血清白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C反应蛋白 (CRP) 水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组治疗后的24 h尿蛋白定量、尿白蛋白排泄率以及肌酐清除率均明显降低, 血肌酐、血尿素氮水平升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组肾功能指标明显优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 左卡尼汀口服溶液联合阿魏酸哌嗪片有助于提高糖尿病肾病患者的治疗效果, 改善患者的微炎症状态和肾功能, 值得推广应用。

关键词: 左卡尼汀口服溶液; 阿魏酸哌嗪片; 糖尿病肾病; 微炎症状态

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2019) 10-2066-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.10.030

Therapeutic effect of levocarnitine combined with piperazine ferulate on diabetic nephropathy

ZHU Guannan, WANG Zhujuan

Department of Nephrology, Yulin Second Hospital, Yulin 719000, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of Levocarnitine Oral Solution combined with Piperazine Ferulate Tablets on patients with diabetic nephropathy. **Methods** Selected 100 cases of patients with diabetic nephropathy who were treated in Yulin Second Hospital from June 2015 to June 2018 were divided into two groups randomly. The control group was treated with Piperazine Ferulate Tablets, 2 tablets/time, three times daily. Patients in the observation group were *po* administered with Levocarnitine Oral Solution, 10 mL/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy in two groups were observed, and the serum inflammatory factors, 24 h urinary protein, urinary albumin excretion rate, serum creatinine, blood urea nitrogen, and creatinine clearance rate before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the effective rate of the observation group was 86.00%, which was significantly higher than 70.00% in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of IL-6, TNF- α , and CRP in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the indexes in observation group were significantly lower than those in the control group, with significant differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the 24 h urine protein quantitative, urinary albumin excretion rate, and creatinine clearance rate in two groups were significantly decreased, but the serum creatinine and blood urea nitrogen were increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the renal indexes in the observation group were obviously better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Levocarnitine Oral Solution combined with Piperazine Ferulate Tablets can help improve the

收稿日期: 2019-03-26

第一作者: 朱冠男(1986—), 男, 陕西榆林人, 本科, 主治医师, 研究方向为急、慢性肾脏病及血液净化。Tel: 18091278915 E-mail: zhuguannan_1986@163.com

*通信作者: 王祝娟(1972—), 女, 陕西佳县人, 本科, 主治医师, 研究方向为急、慢性肾脏病及血液净化。Tel: 18992246926 E-mail: zhuguannan_1986@163.com

therapeutic effect of diabetic nephropathy patients, and improve their micro inflammatory state and renal function, which has a certain clinical application value.

Key words: Levocarnitine Oral Solution; Piperazine Ferulate Tablets; diabetic nephropathy; micro inflammatory state

随着糖尿病患者病程的不断进展,会造成全身性能量生成障碍,引起糖尿病肾病、糖尿病心力衰竭和糖尿病视网膜病变等并发症。糖尿病肾病患者主要表现为渐进性肾功能受损、蛋白尿、水肿和高血压等特征,到晚期会出现严重的肾功能衰竭,是导致糖尿病患者死亡的一个重要原因^[1-2]。阿魏酸哌嗪不仅可以保护肾脏,减轻肾脏受损程度,还可以对内皮素引发的血管收缩及平滑肌细胞增殖进行有效的拮抗,从而松弛血管平滑肌,主要用于高血压肾病、糖尿病肾病、原发性肾病等肾脏疾病的治疗中,但采取单一药物无法取得满意的治疗效果^[3]。左卡尼汀可以调节血糖代谢,改善机体能量代谢。本研究主要探讨了左卡尼汀联合阿魏酸哌嗪对糖尿病肾病患者的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2015年6月—2018年6月榆林市第二医院收治的100例糖尿病肾病患者作为研究对象,均符合相关的诊断标准^[4],所有患者均签署知情同意书。排除合并有糖尿病酮症酸中毒和严重感染患者,对药物过敏的患者,急慢性肾小球肾炎、高血压性肾损害、尿路梗阻以及尿路感染等疾病引起的继发性肾脏疾病患者,随机分为两组。观察组50例,男28例,女22例;年龄48~79岁,平均(59.72±11.35)岁;病程6~17年,平均(9.32±1.45)年。对照组50例,男27例,女23例;年龄47~80岁,平均(60.34±11.29)岁;病程6~18年,平均(9.13±1.24)年。两组患者的基线资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 治疗方法

两组患者均皮下注射胰岛素或口服降糖药物,并且进行运动及饮食干预。对照组口服阿魏酸哌嗪片(成都亨达药业有限公司,国药准字H20067115,规格100 mg/片,批号:20111205、140104、150101、151001)治疗,2片/次,3次/d。观察组在对照组治疗的基础上联合口服左卡尼汀口服溶液(常州兰陵制药有限公司,国药准字H20000522,规格5 mL:1 g,生产批号:1509032、21403260、1610024、1706021),10 mL/次,2次/d。两组患者均治疗4周。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效评估标准^[4] 治愈:患者的尿白蛋白排泄率和肌酐清除率均恢复正常,临床症状全部消失;显效:患者的临床症状积分值降低幅度超过80%,尿白蛋白排泄率降低30%,肌酐清除率恢复正常;有效:患者的临床症状积分值降低幅度超过40%,尿白蛋白排泄率降低10%,肌酐清除率恢复正常;无效:患者的临床症状积分值降低幅度小于40%,尿白蛋白排泄率和肌酐清除率无改善。

总有效率=(治愈+显效+有效)/总例数

1.3.2 炎症因子水平 采用ELISA法检测两组治疗前后的血清白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超敏C反应蛋白(CRP)水平,试剂盒均购自上海锐翌生物科技有限公司。

1.3.3 肾功能指标 比较两组治疗前后的24 h尿蛋白定量、尿白蛋白排泄率、血肌酐、血尿素氮以及肌酐清除率。采用双缩脲比色法检测两组的24 h尿蛋白定量,放射免疫法检测尿白蛋白排泄率,碱性苦味酸法检测血肌酐水平,紫外-谷氨酸脱氢酶法检测血尿素氮水平,试剂盒均购自上海锐翌生物科技有限公司。

1.4 统计学分析

采用SPSS 19.0软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间和组内对比用方差分析和 t 检验,组间率的比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比

治疗后,观察组有效率为86.00%,明显高于对照组的70.00%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组血清IL-6、TNF- α 、CRP水平对比

两组治疗后的血清IL-6、TNF- α 、CRP水平均明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P <$

表1 两组临床疗效对比

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	50	3	17	15	15	70.00
观察	50	6	23	20	7	86.00*

与对照组比较:* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

0.05);且观察组IL-6、TNF- α 、CRP明显低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组肾功能指标对比

两组治疗后的24 h尿蛋白定量、尿蛋白排泄率以及肌酐清除率均明显降低,血肌酐、血尿素氮水平升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意

义($P<0.05$);且观察组肾功能指标明显优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 不良反应

两组患者的血尿常规、肝功能以及电解质均未发生异常。对两组患者均随诊1个月,无1例患者由于低血压、低血糖和消化道反应而就诊。

表2 两组血清IL-6、TNF- α 、CRP水平对比

Table 2 Comparison on serum levels of IL-6, TNF- α and CRP between two groups

组别	n/例	观察时间	IL-6/(ng·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·mL ⁻¹)	CRP/(ng·L ⁻¹)
对照	50	治疗前	115.72±24.39	23.49±5.62	6.95±1.43
		治疗后	109.32±18.47 [#]	19.83±4.15 [#]	6.14±1.25 [#]
观察	50	治疗前	114.63±21.58	22.94±5.13	6.92±1.38
		治疗后	85.43±12.51 ^{#*}	12.67±3.42 ^{#*}	4.35±1.09 ^{#*}

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 两组肾功能指标对比

Table 3 Comparison on renal indexes between two groups

组别	n/例	观察时间	24 h 尿蛋白定量/mg	尿蛋白排泄率/(μ g·min ⁻¹)	血肌酐/(μ mol·L ⁻¹)	血尿素氮/(mmol·L ⁻¹)	肌酐清除率/(mL·min ⁻¹)
对照	50	治疗前	183.27±27.45	125.83±22.56	83.49±12.23	5.13±0.97	133.73±24.52
		治疗后	141.52±23.89 [#]	98.47±15.63 [#]	89.16±14.34 [#]	5.38±0.53 [#]	115.61±20.78 [#]
观察	50	治疗前	184.52±28.23	124.19±23.82	84.27±13.46	5.12±0.89	133.54±23.26
		治疗后	112.57±21.19 ^{#*}	71.25±13.73 ^{#*}	97.38±12.25 ^{#*}	5.79±0.64 ^{#*}	99.13±15.85 ^{#*}

与同组治疗前比较:[#] $P<0.05$;与治疗后对照组比较:^{*} $P<0.05$

[#] $P<0.05$ vs same group before treatment; ^{*} $P<0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

糖尿病肾病患者具有极为复杂的发病机制,主要包括肾小球血液动力学改变、长期高血糖、炎症因子的作用以及肾素-血管紧张素系统受到损伤等^[5-6]。一旦糖尿病肾病患者出现蛋白尿,病情会无法逆转且发生进行性加重,最后出现功能衰竭。因而,及时防治糖尿病肾病对糖尿病患者极为重要。阿魏酸哌嗪具有抑制血小板聚集、扩张血管、疏通微循环、抗蛋白非酶糖基化、抑制炎症反应、调节血脂、清除自由基以及抗氧化等多种功能,能有效调节血管舒缩功能、抑制间质细胞增殖以及肌成纤维细胞生成,改善微循环^[7-10]。左卡尼汀可以有效促进脂类代谢,使缺氧和缺血时堆积的脂酰辅酶A转运至线粒体中,以进一步进行 β -氧化,产生腺嘌呤核苷三磷酸供能。因此,左卡尼汀可以为脑、心肌以及肾等肌肉细胞提供能量来源,通过增加能量的产生而使机体组织器官的供能得以提高,并且能调节血中氨含量,降低过高辅酶A的毒性,有效保护机

体^[11-12]。本研究发现,治疗后,观察组的总有效率显著高于对照组($P<0.05$);表明左卡尼汀以及阿魏酸哌嗪联合使用可以有助于提高糖尿病肾病患者的治疗效果,其原因主要与二者联用,协同发挥作用有关。

目前微炎症状态与肾脏受损之间的关系已成为临床上广泛关注的热点问题。有研究发现,微炎症状态与糖尿病肾病患者的发生和病情的进一步发展紧密相关^[13-14]。微炎症状态的发生原因包括代谢产物的堆积、蛋白质合成后修饰、氧化应激、贫血、营养不良和高半胱氨酸血症等^[15]。微炎症状态会使机体肾脏的受损程度大大加剧,引发心血管事件或使营养状态更为恶化。两组治疗后的血清IL-6、TNF- α 、CRP水平均显著降低($P<0.05$),且观察组更为明显($P<0.05$)。表明左卡尼汀能通过控制机体的氧化应激状态,对多种炎症介质的产生进行有效的抑制,而发挥抗炎作用,降低机体的微炎症水平。

糖尿病肾病患者从出现蛋白尿开始,肾功能会快速降低,最终引发终末期肾衰竭,严重者会导致患者死亡^[16]。尿微量清蛋白是临床上诊断糖尿病肾病和评估病变阶段的关键性指标。血肌酐以及血尿素氮在血中的含量取决于机体肾脏的排泄能力,因此能在一定程度上客观反映肾功能受损的程度。两组治疗后的24 h尿蛋白定量、尿白蛋白排泄率以及肌酐清除率均明显降低,血肌酐、血尿素氮水平明显升高($P<0.05$),且观察组更为明显($P<0.05$)。表明在阿魏酸哌嗪治疗的基础上联合使用左卡尼汀可以有助于减少糖尿病肾病患者的蛋白尿、逆转肾功能。

综上所述,左卡尼汀口服溶液联合阿魏酸哌嗪片可以有助于提高糖尿病肾病患者的临床治疗效果,改善患者的微炎症状态和肾功能指标,值得应用推广。

参考文献

- [1] 杨晓晖,龙泓竹.糖尿病肾脏病的诊断和治疗[J].中华全科医学,2017,15(6):915-916.
- [2] Flyvbjerg A. The role of the complement system in diabetic nephropathy [J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13(5): 311-318.
- [3] 王叶菊,李燕妮,鲁乃宏.阿托伐他汀钙片联合阿魏酸哌嗪片治疗糖尿病肾病的疗效观察[J].现代药物与临床,2016,31(4):467-470.
- [4] 黎磊石,刘志红.中国肾脏病学[M].北京:人民军医出版社,2008:640.
- [5] 吕楚凤,方成.糖尿病及糖尿病肾病的自身免疫[J].中国糖尿病杂志,2017,25(3):281-284.
- [6] Xue R, Gui D K, Zheng L Y, et al. Mechanistic insight and management of diabetic nephropathy: recent progress and future perspective [J]. Journal of Diabetes Research, 2017, 2017: 1-7.
- [7] 龙敏,程伟,王波,等.阿魏酸哌嗪联合谷胱甘肽治疗糖尿病肾病的临床观察[J].中国药房,2016,27(35):4988-4989,4990.
- [8] 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.
- [9] 王智霞,乔玉春.联合检测微循环、脂代谢及炎症相关因子对阿魏酸哌嗪治疗糖尿病肾病的临床评价[J].河北医药,2016,38(17):2663-2665,2666.
- [10] 王春来,刘阳,刘涛,等.阿魏酸哌嗪联合厄贝沙坦治疗慢性肾衰疗效及安全性分析[J].西南国防医药,2017,27(1):31-34.
- [11] 夏朝霞,路伟,汪代杰,等.左卡尼汀联合前列地尔治疗糖尿病肾病的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(13):1172-1174.
- [12] 张玲,李益明,王志方,等.左卡尼汀对糖尿病肾病患者肾脏血流及血脂的影响[J].实用临床医药杂志,2017,21(9):185-186.
- [13] 马玲,云鹏.血液透析与血液灌流疗法改善糖尿病肾病透析者微炎症状态的作用[J].重庆医学,2017,46(6):767-769.
- [14] 张瑶,汪力,高芳,等.阿托伐他汀对糖尿病肾病微炎症状态的影响[J].西部医学,2016,28(2):215-217,220.
- [15] 谢平.高通量血液透析对糖尿病肾病患者的微炎症与氧化应激相关因子的作用[J].临床和实验医学杂志,2016,15(5):462-464.
- [16] 敖小凤.中性粒细胞与淋巴细胞绝对比值和糖尿病肾病合并肾功能损伤的相关性研究[J].中国慢性病预防与控制,2017,25(9):708-711.