

盐酸小檗碱联合替米沙坦治疗早期糖尿病肾病的临床观察

李娜*,徐振华(宁波市鄞州区集士港中心卫生院,浙江宁波 315171)

中图分类号 R969.4;R587.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)44-4175-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.44.13

摘要 目的:观察盐酸小檗碱联合替米沙坦治疗早期糖尿病肾病(DN)的临床疗效和安全性。方法:选择76例早期DN患者,按随机数字表法均分为对照组和治疗组。对照组患者在饮食控制和注射胰岛素等常规治疗的基础上给予替米沙坦片80 mg/次,qd;治疗组患者在对照组患者治疗的基础上加服盐酸小檗碱0.4 g/次,tid。两组患者疗程均为12周。评价两组患者的临床疗效,观察两组患者治疗前后尿蛋白排泄率(UAER)、空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2 h PBG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、血压(BP)的变化及不良反应发生情况。结果:治疗组患者总有效率(86.8%)显著高于对照组(63.1%),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组患者UAER较治疗前显著降低,且治疗组患者显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者治疗后FPG、2 h PBG、HbA_{1c}、BP均显著低于同组治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗组患者低血压、排便困难等不良反应发生率为34.2%,显著高于对照组(13.2%),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗期间两组患者均未见其他明显不良反应发生。结论:盐酸小檗碱联合替米沙坦治疗早期DN疗效优于单用替米沙坦,但临床使用时要注意监测其不良反应。

关键词 盐酸小檗碱;替米沙坦;早期糖尿病肾病

Clinical Observation of Berberine Hydrochloride Combined with Telmisartan on Early Diabetic Nephropathy

LI Na, XU Zhen-hua (Ningbo Yinzhou District Jishigang Center Hospital, Zhejiang Ningbo 315171, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of berberine hydrochloride combined with telmisartan on patients with early diabetic nephropathy (DN). METHODS: A total of 76 patients with early DN were randomly divided into control group and treatment group. All patients received the same diabetic diet and insulin injections. Control group took orally Telmisartan tablet 80 mg/time, qd; treatment group received berberine hydrochloride 0.4 g/time, tid on the basis of control group. A treatment course of 2 groups lasted for 12 weeks. Clinical efficacies of 2 groups were evaluated, and the levels of UAER, FPG, 2 h PBG, HbA_{1c}, BP and ADR of 2 groups were observed before and after treatment. RESULTS: Total effective rate of treatment group (86.8%) was significantly higher than that of control group (63.1%); there was statistical significance ($P<0.05$). After therapy, UAER of 2 groups were significantly decreased and that of treatment group was significantly lower than control group; there was statistical significance ($P<0.05$). FPG, 2 h PBG, HbA_{1c}, BP of 2 groups were significantly lower than before; there was statistical significance ($P<0.05$) but there was no statistical significance between 2 groups ($P>0.05$). The incidence of ADR as hypotension and difficult defecation in treatment group was 34.2%, which was significantly higher than control group (13.2%), there was statistical significance between 2 groups ($P<0.05$); no other obvious ADR was found in 2 groups during treatment. CONCLUSIONS: Berberine hydrochloride combined with telmisartan is better than telmisartan alone in the treatment of early DN, but ADR monitoring should be conducted in the clinic.

KEY WORDS Berberine hydrochloride; Telmisartan; Early diabetic nephropathy

糖尿病肾病(DN)是糖尿病慢性微血管病变中的一种并发症,现已成为糖尿病患者死亡的重要因素。血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素Ⅱ受体阻滞药(ARB)联合中药治疗早期DN是减少微量白蛋白尿的主要方法。盐酸小檗碱是从中药黄连、黄柏等植物中提取的生物碱,除具有抗菌作用而被广泛应用于肠道感染外,近年来发现此药还具有治疗心血管疾病方面的作用,包括DN的防治^[1]。因此,笔者观察了盐酸小檗碱联合替米沙坦治疗早期DN患者的临床疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院2010年3月—2013年2月收治的76例早期DN

且均属2型糖尿病患者。所有患者均符合1999年世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准,1个月内连续两次复检,患者尿液中均出现微量白蛋白(20~199 μg/ml),符合早期DN(Ⅲ期)的诊断依据。排除标准:(1)肾炎患者;(2)肾病综合征患者;(3)胶原性疾病患者。按随机数字表法将所有患者均分为对照组和治疗组。其中,对照组男性21例,女性17例,平均(56.3±11.2)岁,糖尿病平均病程(16.1±3.8)年;治疗组男性18例,女性20例,平均(55.9±10.1)岁,糖尿病平均病程(15.9±3.1)年。两组患者的年龄、性别、糖尿病病程等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有患者均知情同意且签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

对照组患者在接受健康教育、糖尿病饮食控制^[2]和胰岛素

*主治医师。研究方向:临床内科。电话:0574-87666441

治疗的基础上,清晨给予替米沙坦片(浙江金立源药业有限公司)80 mg/次, qd, 如有合并高血压且血压控制不良的患者,联合应用钙离子拮抗药等,控制血压(BP)≤130/80 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa);治疗组患者在对照组患者治疗的基础上加服盐酸小檗碱(浙江天瑞药业有限公司)0.4 g/次, tid. 两组患者疗程均为12周。

1.3 观察指标

测量患者晨起BP。收集患者24 h尿液2 ml,采用免疫比浊法(采用hitachi 7180生化分析仪)测定尿白蛋白,连续测定2 d,取其平均值,计算尿微量白蛋白排泄率(UAER)。同时,采用己糖激酶法(宁波美康生物科技股份有限公司)测定患者空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2 h PBG);采用免疫比浊法(北京利德曼生化股份有限公司)测定患者糖化血红蛋白(HbA_{1c})。

1.4 疗效判定标准

(1)显效:症状(非特异症状,如乏力、腰酸、出汗等)明显改善,UAER下降≥60%;(2)有效:症状稍有改善,UAER下降<60%且≥20%;(3)无效:症状无改善或加重,UAER下降<20%或加重。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS 15.1统计学软件对所得数据进行分析。计量

资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,治疗组患者总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
治疗组	38	13(34.2)	20(52.6)	5(13.2)	33(86.8)*
对照组	38	10(26.3)	14(36.8)	14(36.8)	24(63.1)

与对照组比较: * $P < 0.05$

vs. control group: * $P < 0.05$

2.2 两组患者治疗前后各项指标比较

两组患者治疗前各指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者UAER均显著降低,且治疗组患者显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者治疗后FPG、2 h PBG、HbA_{1c}、BP均显著低于同组治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者治疗前、后各项指标比较详见表2。

表2 两组患者治疗前后各项指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of index between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	<i>n</i>	UAER, $\mu\text{g}/\text{min}$	FPG, mmol/L	2 h PBG, mmol/L	HbA _{1c} , %	收缩压, mm Hg	舒张压, mm Hg
治疗组	治疗前	38	145.2 ± 30.9	8.8 ± 1.9	12.7 ± 3.4	8.8 ± 1.8	143.4 ± 10.2	91.5 ± 7.3
	治疗后		69.7 ± 25.8*	6.6 ± 1.7 [#]	9.5 ± 1.6 [#]	6.2 ± 1.6 [#]	123.4 ± 10.1 [#]	72.5 ± 5.2 [#]
对照组	治疗前	38	144.5 ± 31.8	8.6 ± 1.8	12.1 ± 2.6	8.9 ± 1.6	145.3 ± 9.2	92.2 ± 8.1
	治疗后		91.4 ± 29.2	6.9 ± 2.1 [#]	9.6 ± 2.3 [#]	6.7 ± 1.4 [#]	127.1 ± 10.4 [#]	76.4 ± 6.3 [#]

与对照组治疗后比较: * $P < 0.05$;与同组治疗前比较: [#] $P < 0.05$

vs. control group after treatment: * $P < 0.05$; vs. same group before treatment: [#] $P < 0.05$

2.3 不良反应

治疗组患者出现6例低血压,7例排便困难,不良反应发生率为34.2%;对照组患者出现5例低血压,不良反应发生率为13.2%。治疗组患者不良反应发生率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗期间两组患者均未见其他明显不良反应发生。

3 讨论

DN出现的最早病理改变是肾脏肥大和高滤过现象,而临床仅表现为尿微量白蛋白增加。严格的糖、脂肪代谢控制和减少蛋白质的摄入及合理的治疗是预防或延缓早期DN进展的三个重要环节。ARB除可降低血压外,还可减轻尿微量白蛋白的排泄。替米沙坦作为ARB类药物,是所有ARB类药物中唯一能够在常规治疗剂量下激活过氧化物酶增殖体受体 γ (PPAR γ)的药物,而PPAR γ 可以控制糖、脂肪生成代谢及胰岛素敏感性相关基因,改善胰岛B细胞功能,降低胰岛素抵抗,改善糖代谢^[3]。近年来有研究发现,盐酸小檗碱对糖尿病及其并发症,具有改善胰岛素抵抗、降低血压血脂、降尿酸、抗炎、改善血液流变学异常等作用^[4],从而降低糖尿病患者的血液黏稠度和血小板聚集,减少各种炎性细胞因子如C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)数量,使血管壁的损伤减轻^[5-6]。另外,在DN的整个发展过程中,醛糖还原酶和组织蛋白激酶C具有重要作用,醛糖还原酶可致糖尿病患者肾小球毛细血管基膜增厚,肾小球系膜细胞、细胞外基质积聚;组织蛋白激酶C可改变肾小球基底膜结构,导致肾小球毛细血管通透性增加,刺激

肾小球系膜细胞和内皮细胞分泌,肾小球细胞外基质增多^[7]。已有动物研究发现,盐酸小檗碱对糖尿病肾损伤模型大鼠除具有抑制醛糖还原酶和组织蛋白激酶C活性的作用外^[8],还可抑制氧化应激反应和细胞因子的表达^[9],下调炎性细胞因子,降低胰岛素抵抗,增强胰岛素敏感性。

本研究结果显示,治疗组患者治疗后的UAER显著低于对照组,且治疗组总有效率亦显著高于对照组,表明盐酸小檗碱联合替米沙坦治疗早期DN疗效较好;两组患者的血糖、BP水平较治疗前均显著下降,且治疗组更趋稳定,部分患者因此减少了胰岛素或其他降糖药物的剂量,从而降低了患者低血糖的发生率。两组均有患者出现低血压现象,血压在90/60 mm Hg左右,并伴轻微的头晕等不适,但随着治疗时间的延长,均能逐渐好转。治疗组患者出现7例排便困难,均经改变饮食结构或给予通便药物后缓解,这可能与盐酸小檗碱具有抗菌作用,能改变患者肠道菌群正常生长状态有关,但是否会因抑制肠道正常菌群而导致发生B族维生素吸收障碍等不良反应尚需更长时间的临床观察和研究加以证实。

综上所述,盐酸小檗碱联合替米沙坦治疗早期DN疗效优于单纯应用替米沙坦,但临床使用时要注意监测其不良反应。

参考文献

- [1] 林祺, 林镇海. 黄连素在心血管疾病中的应用概况[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(2): 249.
- [2] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 781.

山莨菪碱联合血浆置换对血栓性血小板减少性紫癜患者神经系统症状的影响

刘庆荣^{1*}, 刘洪涛¹, 杨春华¹, 王欢¹, 刘明远^{2#}, 高彩凤¹, 刘艳春¹, 李伟¹, 史研¹, 陈曦¹(1.河北医科大学附属唐山市工人医院血液科, 河北唐山 063000; 2.佳木斯大学基础医学院药理教研室, 黑龙江佳木斯 154007)

中图分类号 R554⁺.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)44-4177-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.44.14

摘要 目的:观察山莨菪碱(Ani)联合血浆置换(PE)对血栓性血小板减少性紫癜(TTP)患者神经系统症状的影响。方法:选择58例伴有神经系统症状的TTP患者随机分为联合治疗组(31例)和对照组(27例)。联合治疗组患者给予PE治疗,置换剂量为40 ml/(kg·d),置换频率为:第1周1次/d,第2周1次/2d,第3周1次/3d;同时给予Ani 25 mg/(m²·d),加入5%葡萄糖注射液250 ml中静脉滴注,持续2~2.5 h。对照组患者单用PE治疗,方案同联合治疗组。两组患者疗程均为21 d。观察两组患者治疗后头痛、癫痫大发作、意识障碍、语言障碍、精神异常等症状改善情况,并观察治疗期间药物相关不良反应。结果:联合治疗组患者头痛、癫痫大发作、意识障碍、语言障碍、精神异常等症状在治疗过程中消失时间显著短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Ani相关不良反应均较轻微,可耐受。结论:Ani联合PE治疗TTP能快速改善患者的神经系统症状,且安全性较好。

关键词 血栓性血小板减少性紫癜;神经系统症状;山莨菪碱;血浆置换;改善

Effect of Anisodamine Combined with Plasma Exchange on the Improvement of Neurological Symptoms in Patients with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

LIU Qing-rong¹, LIU Hong-tao¹, YANG Chun-hua¹, WANG Huan¹, LIU Ming-yuan², GAO Cai-feng¹, LIU Yan-chun¹, LI Wei¹, SHI Yan¹, CHEN Xi¹(1.Dept. of Hematology, The Affiliated Tangshan Worker's Hospital of Hebei Medical University, Hebei Tangshan 063000, China; 2.Dept. of Pharmacology, Basic Medical College, Jiamusi University, Heilongjiang Jiamusi 154007, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the effects and safety of anisodamine (Ani) combined with plasma exchange (PE) on the improvement of neurological symptoms in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). METHODS: 58 TTP patients were randomized into combined treatment group (31 cases) and control group (27 cases). Both groups were given PE with daily dose of 40 ml/(kg·d), replacement frequency of once a day for the first week, every other day for the second week and every 3 days for the third week; combined treatment group was additionally given Ani 25 mg/(m²·d) added into 5% Glucose injection 250 ml intravenously, lasting for 2-2.5 h. Treatment course of 2 groups lasted for 21 d. Headache, epilepsy gravior, disorder of consciousness, language barrier and psychosis of 2 groups were improved after treatment, and related ADR was observed during treatment. RESULTS: The symptoms such as headache, epilepsy gravior, disorder of consciousness, language barrier and psychosis in treatment group disappeared more quickly than in control group; there was statistical significance ($P<0.05$). Ani related ADR was slight and tolerable. CONCLUSIONS: Ani combined with PE can improve neurological symptoms rapidly with good safety.

KEY WORDS Thrombotic thrombocytopenic purpura; Neurological symptoms; Anisodamine; Plasma exchange; Improvement

- [3] 徐振华,徐晓众,武斌,替米沙坦、非洛地平联合二甲双胍治疗高血压合并糖尿病36例[J].中国药业,2010,19(11):53.
- [4] 李航,骆英,熊景,等.盐酸小檗碱治疗糖尿病肾病的临床和实验研究进展[J].中国中西医结合杂志,2012,32(12):1714.
- [5] 张继英,杨造成,李慧芳,等.大剂量黄连素对2型糖尿病患者血液流变学影响的临床研究[J].武警医学,2000,11(11):643.
- [6] 郝钰,邱全璞,吴珺,等.小檗碱对IL-1或TNF诱导的多形核白细胞与内皮细胞粘附的影响[J].中国病理生理杂志,2000,16(7):585.
- [7] 刘慰华,黄河清,邓艳辉,等.黄连素对糖尿病肾损伤大鼠肾功能、氧化应激、肾脏醛糖还原酶的影响[J].中国药理学通报,2008,24(7):955.
- [8] 吕俊华,张世平,潘竟铨.小檗碱对D-半乳糖诱导糖基化模型大鼠血糖、血脂和肝肾功能的影响[J].中国中医基础医学杂志,2007,13(1):47.
- [9] 刘长山,王秀军,柳林,等.黄连素对醛糖还原酶活性的抑制及其防治DN的意义[J].辽宁实用糖尿病杂志,2002,10(3):22.

(收稿日期:2013-06-02 修回日期:2013-08-20)

* 副主任医师,硕士。研究方向:血栓与止血。电话:0315-3722196

通信作者:副教授,博士。研究方向:药动学。电话:0454-8618576。E-mail:liumingyuan12@163.com