

尿毒清颗粒辅助治疗早期糖尿病肾病的临床观察

王玉浔*, 安雅臣#, 赵晓晶, 史国辉(河北联合大学附属医院, 河北唐山 063000)

中图分类号 R587.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)20-1881-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.20.22

摘要 目的:观察尿毒清颗粒辅助治疗早期糖尿病肾病(DN)的临床疗效。方法:选取我院133例早期DN患者,随机分成两组,对照组(65例)给予常规西药方案治疗(采用血管紧张素Ⅱ受体拮抗药类或血管紧张素转换酶抑制剂类降压药物控制尿蛋白),治疗组(68例)在对照组治疗基础上加用尿毒清颗粒每次5.0g,每日4次。两组患者均治疗24周。比较治疗前后两组患者的肾功能指标[内生肌酐清除率(Ccr)、尿微量白蛋白(MA)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹血糖(FPG)、血清胱抑素C(Cys C)、肝功能指标[血清白蛋白(ALB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、血红蛋白(Hb)]、血脂指标[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)]等的变化,并记录不良反应。结果:治疗组患者总有效率为83.8%,对照组患者总有效率为60.0%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组治疗后Cys C、MA均较治疗前显著下降,Ccr较治疗前显著上升($P<0.05$ 或 $P<0.01$),而对照组治疗后仅Ccr较治疗前显著上升($P<0.05$);两组患者其他指标治疗前、后比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者均未见严重不良反应发生。结论:早期DN患者在常规西药治疗基础上加用尿毒清颗粒治疗效果明显,可显著降低患者的Cys C和MA水平,改善肾小球滤过功能,且安全性较好。

关键词 尿毒清颗粒;糖尿病肾病;血清胱抑素C;尿微量白蛋白;疗效;安全性

Clinical Observation of Niaodqing Granules in the Treatment of Early Diabetic Nephropathy

WANG Yu-xun, AN Ya-chen, ZHAO Xiao-jing, SHI Guo-hui (The Affiliated Hospital of Hebei United University, Hebei Tangshan 063000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy of Niaodqing granules in the treatment of early diabetic nephropathy (DN). METHODS: 133 patients with early DN of our hospital were randomized into 2 groups. 65 cases of control group were given conventional therapy of western medicine (controlling urine protein by angiotensin II receptor antagonists or angiotensin converting enzyme inhibitor). 68 cases of treatment group were additionally given Niaodqing granules 5.0 g 4 times a day on the basis of control group for 24 weeks. The changes of hepatic function index (Ccr, MA, HbA_{1c}, FPG, Cys C), hepatic function index (ALB, ALT, AST, Hb) and blood lipid index (TC, TG) were compared between 2 groups before and after treatment; ADR were also recorded. RESULTS: Total effective rate of treatment group was 83.8%, and that of control group was 60.0%, there was statistical significance between 2 groups ($P<0.05$); Cys C and MA of treatment group decreased significantly after treatment, while Ccr level increased significantly ($P<0.05$ or $P<0.01$); there was no statistical significance in other index between 2 groups before and after treatment ($P>0.05$). No severe ADR was found in 2 groups. CONCLUSIONS: Niaodqing granules are effective in the treatment of early DN, can significantly reduce Cys C and MA and improve glomerular filtration function with sound safety.

KEY WORDS Niaodqing granule; Diabetic nephropathy; Cysteine C; MA; Therapeutic efficacy; Safety

- [3] Chuang YC, Chuang HY, Lin TK, *et al.* Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis[J]. *Epilepsia*, 2012, 53(1):120.
- [4] Folbergrová J, Jesina P, Haugvicová R, *et al.* Sustained deficiency of mitochondrial complex I activity during long periods of survival after seizures induced in immature rats by homocysteic acid[J]. *Neurochem Int*, 2010, 56(3):394.
- [5] Tan TY, Lu CH, Chuang HY, *et al.* Long-term antiepileptic drug therapy contributes to the acceleration of atherosclerosis[J]. *Epilepsia*, 2009, 50(6):1 579.
- [6] Mintzer S, Mattson RT. Should enzyme-inducing antiepileptic drugs be considered first-line agents?[J]. *Epilepsia*, 2009, 50(Suppl 8):42.
- [7] Castro-Gago M, Novo-Rodríguez MI, Blanco-Barca MO, *et al.* Evolution of serum lipids and lipoprotein (a) levels in epileptic children treated with carbamazepine, valproic acid, and phenobarbital[J]. *J Child Neurol*, 2006, 21(1):48.
- [8] Linnebank M, Moskau S, Semmler A, *et al.* Antiepileptic drugs interact with folate and vitamin B₁₂ serum levels[J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(2):352.
- [9] Menon V, Wang X, Greene T, *et al.* Factors associated with serum leptin in patients with chronic kidney disease[J]. *Clin Nephrol*, 2004, 61(3):163.
- [10] Simko J, Horacek J. Carbamazepine and risk of hypothyroidism: a prospective study[J]. *Acta Neurol Scand*, 2007, 116(5):317.

* 主治医师。研究方向:中西医结合临床。电话:0315-3725896

通信作者:主治医师,硕士。研究方向:内科学。E-mail: anyachen007@126.com

(收稿日期:2012-05-03 修回日期:2013-03-03)

糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN)特有的病理改变是肾小球微血管病变所致肾小球硬化^[1],其病变常累及肾小球、肾小管、肾间质和肾血管。肾脏具有强大的代偿功能,如果在刚出现微量蛋白尿时进行干预治疗,则可防止向大量蛋白尿发展或延缓其发展速度。血清胱抑素C(Cys C)是判断肾小球滤过率(GFR)变化的新的内源性指标,其是近年报道的最敏感的反映肾小球损伤的标志物之一,可早期反映肾小球滤过膜通透性的变化。笔者通过本试验旨在观察尿毒清颗粒辅助治疗早期DN的疗效及对Cys C等指标的影响,探讨其肾脏保护的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2010年1月—2012年8月我院收治的早期DN患者133例,年龄36~69岁,平均50.42岁;男性69例,女性64例;病程2~15年。入选标准:(1)符合世界卫生组织(WHO)1999年制定的糖尿病分型及诊断标准;(2)接受固定方案的有效降糖治疗3个月以上;(3)6个月内连续2次测24 h尿微量白蛋白(MA)>30 mg,且同时排除其他可能原因引起的MA排出增加;(4)近3个月连续2次测糖化血红蛋白(HbA_{1c})<7.5 mmol/L。排除标准:(1)高龄(年龄>70岁);(2)急慢性感染、应用大剂量糖皮质激素、患有高血压、此前使用过血管紧张素Ⅱ受体拮抗药(ARB)或血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)等对尿蛋白产生影响的药物及存在其他影响尿蛋白的因素;(3)血肌酐(Scr)明显升高已超过正常范围(>133 μmol/L)。按随机数字表分成两组,治疗组68例,对照组65例。本试验已通过我院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。两组患者性别、年龄、病程及治疗前肾功能指标[内生肌酐清除率(Ccr)、MA、HbA_{1c}、空腹血糖(FPG)、Cys C]、肝功能指标[血清白蛋白(ALB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、血红蛋白(Hb)]、血脂指标[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)]等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

所有患者分组前均按原发病给予健康教育,适当运动与饮食,控制血糖,根据尿蛋白量采用ARB类或ACEI类降压药物控制尿蛋白,改善微循环等。治疗组在此基础上加用尿毒清颗粒(广州康臣药业有限公司)每次5.0 g,每日4次。两组患者均治疗24周。

1.3 检测指标及方法

(1)治疗组和对照组均在试验开始前及结束后的清晨分别采集静脉血检测Cys C(应用雅培Aeroset全自动生化分析仪,以投射比法进行检测)、FPG、HbA_{1c}、ALB、Hb、ALT、AST、TC、TG、Scr(Ccr采用C-G公式根据Scr计算);(2)留取24 h尿液进行MA检测;(3)根据上述肝功能和血脂指标检测结果评价药物对患者肝功能和血脂的影响,并观察药物的其他相关不良反应。

1.4 疗效判定标准

根据第4届国际中西医结合肾脏病学术会议DN中医药疗效评价标准^[2]。显效:症状或体征减轻或消失,Ccr增加15%,Scr降低15%;有效:症状或体征减轻或消失,Ccr增加5%,Scr降低5%;无效:不符合显效或有效条件者。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Excel 2003软件建立数据库,并用SPSS 16.0统计学软件进行数据处理。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 两组患者疗效比较

治疗结束后,治疗组患者显效36例,有效21例,总有效率为83.8%;对照组患者显效17例,有效22例,总有效率为60.0%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者疗效比较见表1。

表1 两组患者疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of therapeutic efficacies between 2 groups [case(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率, %
治疗组	68	36(52.9)	21(30.9)	11(16.2)	83.8
对照组	65	17(26.2)	22(33.8)	26(40.0)	60.0

2.2 两组患者肾功能指标比较

治疗组患者治疗后Cys C、MA均较治疗前显著下降,Ccr较治疗前显著上升,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);但HbA_{1c}、FPG下降不显著。对照组患者治疗后Ccr较治疗前显著上升,差异有统计学意义($P<0.05$);但Cys C、MA、HbA_{1c}、FPG下降不显著。并且,治疗后两组患者Cys C和MA比较差异亦有统计学意义($P<0.01$)。两组患者肾功能指标比较见表2。

表2 两组患者肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of renal function index between 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗组(68例)		对照组(65例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
Cys C, mg/L	1.93±0.32	1.23±0.20 ^{▲*}	1.88±0.17	1.86±0.29
MA, mg/24 h	190.01±56.88	121.33±45.12 ^{▲*}	188.99±60.01	179.12±68.14
HbA _{1c} , mmol/L	7.02±0.21	6.88±0.56	6.99±0.29	6.94±0.31
FPG, mmol/L	7.12±0.47	6.99±0.32	7.18±0.39	7.02±0.34
Ccr, ml/min	80.33±16.26	107.19±15.99 [*]	82.41±17.21	90.19±18.00 [*]

与本组治疗前比较: * $P<0.05$, [▲] $P<0.01$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P<0.01$

vs. before treatment in the same group: * $P<0.05$, [▲] $P<0.01$; vs. control group after treatment: [▲] $P<0.01$

2.3 两组患者肝功能指标比较

治疗组患者治疗后ALT、AST均较治疗前有所下降,但差异无统计学意义($P>0.05$);对照组患者治疗后ALT、AST均较治疗前有所上升,但差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者肝功能指标比较见表3。

表3 两组患者肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of hepatic function between 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗组(68例)		对照组(65例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ALT, u/L	28.23±7.32	27.98±7.20	27.54±8.17	28.36±8.29
AST, u/L	26.87±6.78	25.28±6.81	28.83±7.94	29.21±8.34
ALB, g/L	31.24±5.33	34.57±6.00	32.76±5.21	34.20±6.78
Hb, g/L	81.19±14.27	89.13±12.66	82.51±14.22	90.14±13.31

2.4 两组患者血脂指标比较

治疗组患者治疗后TC、TG均较治疗前有所下降,但差异

无统计学意义($P>0.05$);对照组患者治疗后TC、TG均较治疗前有所上升,但差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者血脂指标比较见表4。

表4 两组患者血脂指标比较(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of blood lipid index between 2 groups (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

指标	治疗组(68例)		对照组(65例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TC	5.46±1.67	4.93±1.83	4.99±1.71	5.82±1.54
TG	1.81±0.66	1.69±0.99	1.67±0.52	1.89±0.60

2.5 不良反应

治疗组有3例患者用药后出现轻度腹泻,经减少药物剂量或对症处理后,症状消失。两组患者均未发生发热、皮疹等过敏反应,未发生胃肠道、神经系统等严重不良反应,肝功能和血脂指标无明显变化。

3 讨论

由于糖尿病的长期代谢紊乱,可使肾组织发生肾小球微血管病变、肾动脉硬化等病理改变,因此DN成为糖尿病最常见的一种并发症,严重影响了患者的机体功能,所以尽早控制DN的发生和防止其发展尤为重要^[3]。目前,临床上主要以MA的排出增加来发现早期DN,并以此作为DN分期的依据^[4],但MA易受尿路感染、酮症状态、月经期等因素的影响,而Cys C是新近发展起来的评价肾功能早期损害的一个较为理想的标志物。Cys C是半胱氨酸蛋白酶抑制物家族成员之一,它不受性别、年龄、饮食、炎症、血脂、肝脏疾病的干扰,能自由地通过肾小球滤过膜,并在近曲小管重吸收和降解,在近曲小管完全吸收不再重新回到血液中;同时,肾小管本身也不分泌Cys C,肾脏是清除循环中Cys C的唯一器官^[5]。俞根龙等^[6]研究表明,在肾小球滤过功能发生改变的早期,可能当病理上肾小球基底膜仅仅出现轻微改变时,Cys C在血中浓度已经发生变化。吴晓莲^[7]研究认为,Cys C是反映肾小球滤过功能受损的一个更为理想、更可靠、更敏感的指标。因此,本次研究选择Cys C为检测标志物,研究尿毒清颗粒对肾脏保护作用的机制。

尿毒清颗粒为中药复方制剂,由大黄、黄芪、车前草、甘草、茯苓、白术、制何首乌、川芎、菊花、丹参、姜半夏等组成。方中黄芪、党参健脾益气,制何首乌补肾益精,共奏健脾益肾

之功;大黄(生)通腑泄浊,使湿浊之邪从大便而出,白术健脾除湿,茯苓、车前草利尿除湿,姜半夏燥湿和中、降逆止呕,共奏通腑降浊之功;而川芎、丹参有活血化瘀之功,从而使该药具有通腑降浊、健脾利湿、活血化瘀之功效。王琼等^[8]采用尿毒清颗粒的基本组成配方(大黄、黄芪、川芎、白术、茯苓、菊花等)进行体外试验证实,该方剂能抑制糖化终产物(AGEs)引起的肾小球系膜细胞的增殖,减少AGEs作用下肾小球内细胞外基质(ECM)中羟脯氨酸含量的增加,这为尿毒清颗粒抑制DN的发生、发展提供了客观依据。

本研究显示,尿毒清颗粒能够有效地降低早期DN患者的Cys C和MA水平,改善肾小球滤过功能,且未发现对肝功能和血脂等的不良影响,提示其对早期DN有一定的治疗作用,同时亦有着较好的安全性。

参考文献

- [1] Wang X, McLennan SV, Twigg SM. CCN-2 is up-regulated by and mediates effects of matrix bound advanced glycosylated end-products in human renal mesangial cells[J]. *J Cell Commun Signal*, 2011, 5(3):193.
- [2] 宋美玲, 杨敏, 牟新, 等. 中医辨证治疗糖尿病肾病肾功能不全的肾功能指标疗效和证候疗效评价[J]. *北京中医药大学学报*, 2006, 29(6):429.
- [3] 张肆鹏, 郭强忠, 张泽进. 血清胱抑素C在糖尿病肾病早期诊断中的价值[J]. *当代医学*, 2010, 16(20):32.
- [4] 陈灏珠. *实用内科学*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1 033-1 034.
- [5] 苏彩芳, 高岩. 血清胱抑素C测定临床意义探讨[J]. *中国病案*, 2006, 7(6):47.
- [6] 俞根龙, 叶智颖, 李凤儿. 血清胱抑素和微量蛋白联合检测对糖尿病肾病的早期诊断价值[J]. *中国预防医学杂志*, 2010, 11(5):509.
- [7] 吴晓莲. 血清胱抑素C对2型糖尿病肾损伤的早期诊断意义[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2007, 17(8):493.
- [8] 王琼, 汪宁, 余黎, 等. 中药复方对糖基化终末产物培养下的肾小球系膜细胞增殖以及系膜基质增生的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2007, 14(2):35.

(收稿日期:2012-11-21 修回日期:2013-03-18)

国家卫生和计划生育委员会主任李斌赴国家中医药管理局调研

本刊讯 2013年4月26日,国家卫生和计划生育委员会主任李斌赴国家中医药管理局调研。她说,中医药与西医药优势互补,共同维护和增进人民健康,是我国医药卫生事业的重要特征和显著优势,推动中医药事业全面协调可持续发展,必须毫不动摇、不折不扣地坚持中西医并重的方针,要在政策措施、资金投入、项目安排上向中医药倾斜,为中医药“强筋壮骨”,切实促进中西医协调发展。

李斌首先听取了国家卫生和计划生育委员会副主任,国家中医药管理局党组书记、局长王国强关于中医药事业发展的历史沿革、工作新进展等方面情况的介绍。李斌充分肯定中医药系统各方面工作取得的有目共睹的新成就,并对广大中医药工作者长期以来的辛勤工作给予高度评价。她说,中医药在经济社会发展格局中的地位日益突出,为提高人民健

康水平发挥了重要作用,主要体现在以人为本、服务全局的发展理念更加坚定,全面协调可持续发展思路更加清晰,注重发挥特色优势、创新务实的发展方式更加突出,中医药发展成效更加明显。

李斌强调,要落实好中西医并重的方针,更好地发挥中医药在深化“医改”中的作用,在“医改”攻坚期,要利用好中医药这一独具特色的卫生资源,加快推进学术发展,保持和发扬中医药特色优势。

李斌特别指出,中医药系统在人感染H7N9禽流感疫情防控和四川芦山抗震救灾医疗防疫工作中发挥了很好的作用。在下一步工作中,要继续充分发挥中医药特色优势,全力做好病人救治以及群众的健康教育工作,严格落实卫生防疫措施,有序开展灾区中医药系统灾后重建。