

甘地胶囊辅助治疗糖尿病肾病的疗效观察[△]

魏昕*,姚慧娟,刘艳,张健*(上海交通大学医学院附属新华医院药剂科,上海 200092)

中图分类号 R587.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)02-0225-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.02.25

摘要 目的:观察甘地胶囊辅助治疗糖尿病肾病的疗效及不良反应。方法:41例糖尿病肾病患者按随机数字表法分为对照组20例和试验组21例。两组患者均采用常规糖尿病治疗方案,且采用糖尿病饮食。在此基础上,对照组患者加服安慰剂,每次3粒,tid;试验组患者加服甘地胶囊,每次3粒,tid。2个月为1个疗程,两组均治疗3个疗程。比较两组患者治疗前后血糖、24h尿微量白蛋白定量、肝肾功能、血脂、血常规等各项指标。结果:治疗4个月后,试验组患者的临床疗效优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗6个月后,两组患者的血总蛋白和白蛋白水平明显提高,与治疗前比较差异具有统计学意义($P<0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者血脂水平均有降低,但与治疗前及组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);虽然治疗后试验组患者的空腹血糖水平略微升高,但是餐后2h血糖以及反映2~3周平均血糖水平的HbA_{1c}有所下降,且与治疗前及对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者不良反应比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:甘地胶囊辅助治疗糖尿病肾病疗效较好,且未见明显不良反应。

关键词 甘地胶囊;糖尿病肾病;临床疗效

Efficacy Observation of Adjunctive Treatment of Gandi Capsules for Diabetic Nephropathy

WEI Xin, YAO Huijuan, LIU Yan, ZHANG Jian (Dept. of Pharmacy, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao-tong University School of Medicine, Shanghai 200092)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy and ADR of Gandi capsule for diabetic nephropathy. METHODS: 41 patients with diabetic nephropathy were randomly divided into control group (20 cases) and trial group (21 cases). Both group received routine diabetes therapy scheme and diabetic diet. Based on this, control group was additionally given placebo, 3 pills/time, tid; trial group was additionally given Gandi capsules, 3 pills/time, tid. A treatment course lasted for 2 months, and all of them received 3 courses of treatment. Plasma glucose, 24 h urine micro albumin quantity, liver/renal function, lipids and routine blood test were compared between 2 groups before and after treatment. RESULTS: After 4 months of treatment, clinical efficacy of trial group was better than that of control group, with statistical significance ($P<0.05$); after 6 months of treatment, total protein and albumin in blood increased in 2 groups, there was statistical significance, compared with before treatment ($P<0.05$); but there was no statistical significance between 2 groups ($P>0.05$); blood lipid of 2 groups decreased after treatment, there was no statistical significance, compared with before treatment and between 2 groups ($P>0.05$); fasting blood glucose of trial group increased slightly after treatment, but postprandial 2 h blood glucose HbA_{1c} (reflecting 2-3 weeks average blood glucose) decreased, there was no statistical significance, compared with before treatment and control group ($P>0.05$). there was no statistical significance between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Adjunctive treatment of Gandi capsule is effective for diabetic nephropathy without obvious ADR.

KEYWORDS Gandi capsule; Diabetic nephropathy; Clinical efficacy

糖尿病患者中有20%~40%会发生糖尿病肾病(Diabetic nephropathy),而糖尿病肾病是导致肾功能衰竭的主要原因^[1]。早期糖尿病肾病的特征是尿中白蛋白排泄量轻度增加(微量白蛋白尿),逐步进展至大量白蛋白尿和血清肌酐水平上升,最终发生肾功能衰竭。在糖尿病肾病的早期阶段,通过严格控制血糖和血压,可防止或延缓病程发展,但尚无特效药物或治疗方法。基于其发病多因气阴不足、瘀血而成,通过临床摸索,笔者采用以益气养阴活血祛瘀为主的甘地胶囊辅助治疗糖尿病肾病。本课题组从2011年立项开始,经过严格的药物临床试验设计、制订临床试验观察表(CRF表)和知情同意书,于2012年通过医院伦理委员会批准(新华医院伦理: XH-EC-C-2012-011),遵循纳入和排除标准,采用单盲、随机、对照

[△]基金项目:上海市科学技术委员会科研计划项目课题(No.11DZ1972500)

* 临床药师,硕士。研究方向:代谢性疾病。电话:021-25077156。E-mail:weixin924@126.com

通信作者:主任药师,硕士生导师。研究方向:药物代谢。电话:021-25077151。E-mail:zj_boss@126.com

的研究方法,于2012年10月—2014年9月共纳入糖尿病肾病受试者41例完成临床研究,并获得完整数据,显示该药可以改善肾功能、延缓疾病进展。

1 资料与方法

1.1 纳入、排除与中止试验标准

1.1.1 纳入标准 (1)符合糖尿病肾病诊断标准,临床分期属于早期糖尿病肾病(Ⅲ期)或糖尿病肾病(Ⅳ期);(2)导入期起始糖化血红蛋白(HbA_{1c}) $\leq 8.5\%$;(3)在导入期起始及导入期末,以下检测两次结果均符合标准者方可进入试验:①肾小球滤过率(GFR) ≥ 30 ml/min;②4.4 mmol/L \leq 空腹血糖 ≤ 8.0 mmol/L;③4.4 mmol/L \leq 餐后2h血糖 ≤ 11.1 mmol/L;④随机晨尿的尿白蛋白排泄率(UAER):30~300 mg/g(早期糖尿病肾病), >300 mg/g(糖尿病肾病);⑤90/60 mm Hg \leq 血压 $\leq 149/99$ mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa);(4)符合气阴两虚证辨证分型标准;(5)年龄20~70岁;(6)签署知情同意书;(7)能接受糖尿病肾病饮食。

1.1.2 排除标准 (1)尿蛋白定量 >3.5 g/24 h者;(2)1型糖尿病患者;(3)合并有心、脑、肺、肝(丙氨酸转氨酶 ≥ 1.5 倍正常

值上限)和造血系统等严重原发性疾病患者;(4)对方案中使用的药物过敏,或者过敏体质者;(5)妊娠期及哺乳期妇女或有生育计划者;(6)法律规定的残疾患者(盲、聋、哑、智力障碍、精神障碍、肢体残疾);(7)怀疑或确有酒精、药物滥用病史的患者;或者根据研究者的判断,易造成失访的情况,如工作环境经常变动等的患者;(8)3个月内参加过其他临床试验者;(9)需要长期接受激素治疗的患者;(10)既往有糖尿病酮症酸中毒史者;(11)有原发性肾小球肾炎或除糖尿病肾病之外的继发性肾炎患者;(12)难治性高血压患者;(13)近2周内严重的感染者;(14)研究者预计依从性差或不能配合者;(15)泌尿系统感染造成的尿蛋白阳性者。

泌尿系统感染造成的尿蛋白阳性者。

1.1.3 中止试验标准 (1)出现不良事件不适宜继续接受试验者;(2)试验过程治疗无效且病情加重者;(3)受试者发生某些严重合并症或并发症;(4)受试者依从性差,违背试验方案。

1.2 研究对象

选取我院2012年10月—2014年9月病例资料完整、符合糖尿病肾病诊断标准的病例41例,按随机数字表法分为对照组20例和试验组21例。两组患者在年龄、血糖、24 h尿微量白蛋白定量、肝肾功能等实验室指标、血常规等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。

表1 两组患者病例资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of patient's information between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	性别,例 n 男 女性	年龄,岁	空腹血糖, mmol/L	餐后2h血 糖,mmol/L	24 h尿微量 白蛋白定量, mg	HbA _{1c} ,%	丙氨酸转 氨酶,U/L	天冬氨酸转 氨酶,U/L	总胆红素, $\mu\text{mol/L}$	尿素氮, mmol/L	血肌酐, $\mu\text{mol/L}$	白细胞, $\times 10^9\text{L}^{-1}$	红细胞, $\times 10^{12}\text{L}^{-1}$	血红蛋白, g/L	血小板, $\times 10^9\text{L}^{-1}$	总蛋白,g/L	白蛋白,g/L	总胆固醇, mmol/L	甘油三酯, mmol/L	高密度脂蛋 白,mmol/L	低密度脂蛋 白,mmol/L		
对照组	20	14	6	61.85±9.73	8.29±2.95	12.64±4.54	271±246	7.96±1.91	30.45±22.85	24.90±11.15	15.31±14.04	5.88±1.07	66.65±10.98	6.21±1.34	4.53±0.60	140.40±23.44	194.25±45.11	68.07±8.05	39.55±8.19	4.86±1.06	2.08±1.07	1.32±0.29	3.00±0.85
试验组	21	18	3	61.76±8.41	8.69±3.07	13.56±5.03	313±336	8.13±2.17	23.62±11.28	21.71±9.32	13.82±5.26	5.75±1.22	71.41±16.50	6.84±2.43	4.46±0.58	138.52±17.33	183.62±46.53	66.83±6.58	39.85±4.46	4.35±0.68	1.91±1.40	1.30±0.28	2.61±0.57
P			0.224	0.423	0.791	0.616	0.114	0.098	0.051	0.603	0.670	0.672	0.245	0.241	0.784	0.085	0.900	0.527	0.492	0.138	0.618	0.862	0.129

1.3 给药方案

所有患者在治疗期间接受糖尿病肾病饮食,蛋白质摄入量保持恒定(每天0.6~0.8 g/kg),主要为肉类及蛋类优质蛋白,控制主食量,禁甜食及水果,蔬菜不限量。研究期间,原有的糖尿病治疗方案,如口服降糖药和胰岛素的剂量和频次保持不变。

在此基础上,对照组患者给予安慰剂口服,每次3粒,tid;试验组患者给予甘地胶囊口服,每次3粒,tid。2个月为一疗程,两组均治疗3个疗程。甘地胶囊(批准文号:沪药制字Z04180947,规格:0.3 g/粒)和安慰剂均由上海方心制药有限公司提供。

1.4 观察指标

空腹血糖、餐后2 h血糖、24 h尿微量白蛋白定量、HbA_{1c};肝/肾功能;血脂(总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白);血常规;临床疗效。

1.5 临床疗效和安全性评估

1.5.1 临床疗效评估^[2] (1)显效:24 h尿微量白蛋白定量下降 $\geq 50\%$;临床症状及体征消失;(2)有效:24 h尿微量白蛋白定量下降30%~50%;临床症状及体征基本消失;(3)无效:24 h尿微量白蛋白定量下降 $< 30\%$;临床症状及体征无改善甚至加重。以显效率+有效率判断临床疗效。

1.5.2 安全性评估 从肝/肾功能、骨髓抑制(血常规)等方面进行评估。

1.6 统计学方法

应用SPSS 16.0软件对数据进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,数据比较采用 t 检验;等级资料采用交叉列连表分析(Crosstabs)。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效评估

2.1.1 临床疗效 治疗2个月,试验组患者的临床疗效优于对照组,但差异不具有统计学意义($P>0.05$);治疗4个月,试验组患者的临床疗效优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗6个月,这种优势更加明显。两组患者临床疗效比较见表2。

2.1.2 血脂和血糖水平 治疗6个月,两组患者的总蛋白

和白蛋白水平明显提高,与治疗前比较差异具有统计学意义($P<0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者血脂水平均有降低,但与治疗前及组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);虽然治疗后试验组患者的空腹血糖水平略微升高,但是餐后2 h血糖以及反映2~3周平均血糖水平的HbA_{1c}有所下降,且与治疗前及对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者血脂和血糖水平的比较分别见表3、表4。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between 2 groups[case (%)]

时期	分组	显效	有效	无效	合计	P
治疗2个月后	对照组	2(10.0)	6(30.0)	12(60.0)	20(100)	0.24
	试验组	6(28.6)	7(33.3)	8(38.1)	21(100)	
治疗4个月后	对照组	1(5.0)	7(35.0)	12(60.0)	20(100)	0.009
	试验组	9(42.9)	2(9.5)	10(47.6)	21(100)	
治疗6个月后	对照组	2(10.0)	1(5.0)	17(85.0)	20(100)	0.019
	试验组	9(42.9)	3(14.3)	9(42.9)	21(100)	

表3 两组患者血脂水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of blood lipid levels of patients between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时期	总蛋白,g/L	白蛋白,g/L	总胆固醇,mmol/L	甘油三酯,mmol/L	高密度脂蛋白, mmol/L	低密度脂蛋白, mmol/L
对照组	20	治疗前	68.07±8.05	39.55±8.19	4.86±1.06	2.08±1.07	1.32±0.29	3.00±0.85
		治疗6个月后	72.23±4.51*	43.19±2.26*	4.58±0.78	2.04±1.27	1.26±0.19	2.86±0.65
试验组	21	治疗前	66.83±6.58	39.85±4.46	4.35±0.68	1.91±1.40	1.30±0.28	2.61±0.57
		治疗6个月后	71.87±4.46*	43.52±2.39*	4.15±0.61	1.88±1.13	1.27±0.29	2.52±0.43

与治疗前比较,* $P<0.05$

vs. before treatment,* $P<0.05$

表4 两组患者血糖水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of blood glucose levels of patients between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时期	空腹血糖,mmol/L	餐后2h血糖,mmol/L	HbA _{1c} ,%
对照组	20	治疗前	8.29±2.95	12.63±4.54	7.96±1.91
		治疗6个月后	8.08±1.99	12.44±4.45	6.79±1.08
试验组	21	治疗前	8.70±3.07	13.55±5.03	8.13±2.17
		治疗6个月后	8.80±2.78	11.66±4.42	7.38±1.26

2.2 不良反应

治疗前后,两组患者均未见明显不良反应,肝/肾功能、血

常规等未见明显异常,且组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表5。

表5 两组患者不良反应比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 5 Comparison of ADR between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时期	丙氨酸转氨酶,U/L	天冬氨酸转氨酶,U/L	总胆红素, $\mu\text{mol/L}$	尿素氮, mmol/L	血肌酐, $\mu\text{mol/L}$	白细胞, $\times 10^9\text{L}^{-1}$	红细胞, $\times 10^{12}\text{L}^{-1}$	血红蛋白,g/L	血小板, $\times 10^9\text{L}^{-1}$
对照组	20	治疗前	30.45±22.85	24.90±11.15	15.31±14.04	5.88±1.07	66.65±10.98	6.21±1.34	4.53±0.60	140.40±23.44	194.25±45.11
		治疗6个月后	26.05±19.32	20.95±11.64	11.68±4.51	5.94±1.29	66.45±10.09	6.48±1.46	4.57±0.45	140.30±16.34	202.10±44.26
试验组	21	治疗前	23.62±11.28	21.71±9.32	13.82±5.26	5.75±1.22	71.41±16.50	6.84±2.43	4.46±0.58	138.52±17.33	183.62±46.53
		治疗6个月后	23.00±10.91	19.85±5.95	13.35±3.94	6.16±1.27	76.76±27.51	6.82±1.25	4.60±0.46	140.52±15.11	194.43±49.25

3 讨论

在大多数国家,糖尿病肾病已成为导致肾功能衰竭的最常见病因^[3-4]。早期糖尿病肾病的特征是间断微量白蛋白尿,逐步进展至持续性微量白蛋白尿、显性白蛋白尿和尿白蛋白与肌酐比值上升,最终发生肾功能衰竭,需要透析或肾移植。大量白蛋白尿的患者更容易出现肾功能衰竭^[5]。在糖尿病肾病的早期阶段通过严格控制血糖和血压,可防止或延缓病程的发展。目前,糖尿病肾病的治疗以控制代谢异常和血流动力学异常为主,在临床工作中,主要包括控制血糖^[6-10]、血脂^[11-14]、血压^[15-16],但仍缺乏特异性的治疗药物。

中医学虽没有糖尿病肾病这一病名,但文献记载消渴病所出现的尿浊、水肿、胀满、肾消等证与糖尿病肾病的临床表现十分相似,其主要病理机制在于阴精亏损、燥热内胜。甘地胶囊由黄芩、黄芪、山茱萸、地黄、余甘子、益母草、僵蚕、槐米(炭)等中药组成,具有活血通络、益气养阴、调补脾肾、清热解郁的功能,可用于治疗糖尿病血管病变气阴两虚血络瘀阻之证。

本研究试验组患者在常规饮食、血糖控制的基础上加用甘地胶囊,治疗4个月后临床疗效优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),治疗6个月后,这种优势更加明显。提示甘地胶囊可显著减少糖尿病肾病患者24h尿微量白蛋白排泄,延缓糖尿病肾病进展,保护和改善肾脏功能,从而提高患者的生活质量,且患者在服用甘地胶囊2个疗程(4个月)后有明显改善。但因糖尿病肾病的治疗是一个长期而漫长的过程,6个月的周期还不能完全达到临床治疗需求,进一步研究可以适当延长治疗周期;同时,可以通过优化制剂工艺等方式减少服药次数,提高患者用药依从性。

参考文献

[1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7): 447.

[2] 冯建春, 倪青. 糖肾胶囊治疗糖尿病肾病的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 3(20): 212.

[3] Centers for Disease Control and Prevention. *National diabetes fact sheet*, 2011[EB/OL].[2014-09-02].http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2011.pdf.

[4] Tapp RJ, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Albuminuria is evident in the early stages of diabetes onset: results from the Australian diabetes, obesity, and lifestyle study (AusDiab)[J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 44(5): 792.

[5] Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, et al. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study[J]. *BMJ*, 1997, 314(7 083): 783.

[6] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(15): 1 577.

[7] Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, et al. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *Kidney Int*, 2013, 83(3): 517.

[8] Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(2): 129.

[9] Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24): 2 545.

[10] Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycemia on microvascular complications of type 2 diabetes in ACCORD: a randomized trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9 739): 419.

[11] Sacks FM, Hermans MP, Fioretto P, et al. Association between plasma triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol and microvascular kidney disease and retinopathy in type 2 diabetes mellitus: a global case-control study in 13 countries[J]. *Circulation*, 2014, 129(9): 999.

[12] Ishibashi Y, Yamagishi S, Matsui T, et al. Pravastatin inhibits advanced glycation end products (AGEs)-induced proximal tubular cell apoptosis and injury by reducing receptor for AGEs (RAGE) level[J]. *Metabolism*, 2012, 61(8): 1 067.

[13] Gao P, Wu X, Shui H, et al. Fluvastatin inhibits high glucose-induced nuclear factor kappa B activation in renal tubular epithelial cells[J]. *J Nephrol*, 2013, 26(2): 289.

[14] Toba H, Mitani T, Takahashi T, et al. Inhibition of the renal renin-angiotensin system and renoprotection by pitavastatin in type 1 diabetes[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2010, 37(11): 1 064.

[15] de Galan BE, Zoungas S, Chalmers J, et al. Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the action in diabetes and vascular disease: preterax and diamicron modified release controlled evaluation (ADVANCE) trial[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(11): 2 328.

[16] Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(19): 1 941.

(收稿日期:2015-02-08 修回日期:2015-05-06)

(编辑:胡晓霖)