

# 雷公藤多苷片联合复方 $\alpha$ -酮酸片治疗糖尿病肾病的临床观察

刘凌汐\*, 于 洋(武汉市普仁医院, 武汉 430081)

中图分类号 R587.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)33-4654-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.33.13

**摘要** 目的:观察雷公藤多苷片联合复方 $\alpha$ -酮酸片治疗糖尿病肾病(DN)的疗效和安全性。方法:186例糖尿病肾病患者随机分为对照组(93例)和研究组(93例)。在常规治疗的基础上,对照组患者给予雷公藤多苷片20 mg,口服,每日3次;研究组患者在对照组治疗的基础上给予复方 $\alpha$ -酮酸片3.78 g,口服,每日3次。两组均连续治疗3个月。观察两组患者的临床疗效,治疗前肾功能[肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、胱抑素C(CysC)、肾小球滤过率(GFR)、24 h尿蛋白]、肾间质纤维化指标[血清同型半胱氨酸(Hcy)、血管内皮生长因子(VEGF)、肝细胞生长因子(HGF)、转化生长因子 $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )]、氧化应激指标[总抗氧化能力(T-AOC)、超氧化物歧化酶(SOD)、晚期蛋白氧化产物(AOPP)、丙二醛(MDA)]水平及不良反应发生情况。结果:两组患者治疗过程中未出现患者脱落,均完成治疗。研究组患者总有效率(91.39%)显著高于对照组(80.65%),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,两组患者Scr、BUN、CysC、24 h尿蛋白、Hcy、VEGF、TGF- $\beta_1$ 、AOPP、MDA水平均显著低于同组治疗前,且研究组显著低于对照组;两组患者GFR、HGF、T-AOC、SOD水平均显著高于同组治疗前,且研究组显著高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:雷公藤多苷片联合复方 $\alpha$ -酮酸片治疗DN的疗效显著,且未增加不良反应的发生。

**关键词** 糖尿病肾病;雷公藤多苷片;复方 $\alpha$ -酮酸片;疗效;安全性

## Clinical Observation of Tripterygium Tablets Combined with Compound $\alpha$ -Keto Acid Tablets in the Treatment of Diabetic Nephropathy

LIU Lingxi, YU Yang (Wuhan Puren Hospital, Wuhan 430081, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy and safety of Tripterygium tablets combined with Compound  $\alpha$ -keto acid tablets in the treatment of diabetic nephropathy (DN) patients. METHODS: A total of 186 DN patients were randomly divided into control group (93 cases) and study group (93 cases). Based on routine treatment, control group was given Tripterygium tablet 20 mg orally, 3 times a day; study group was additionally given Compound  $\alpha$ -keto acid tablet 3.78 g orally, 3 times a day, on the basis of control group. Both groups were treated for consecutive 3 months. Clinical efficacies of 2 groups were observed, and the levels of renal function indexes (Scr, BUN, CysC, GFR, 24 h urine protein), renal interstitial fibrosis indexes (Hcy, VEGF, HGF, TGF- $\beta_1$ ) and oxidative stress indexes (T-AOC, SOD, AOPP, MDA), the occurrence of ADR were also observed before and after treatment. RESULTS: No patient withdrew from the experiment in 2 groups, and all completed the treatment. Total response rate of study group (91.39%) was significantly higher than that of control group (80.65%), with statistical significance ( $P<0.05$ ). After treatment, the levels of Scr, BUN, CysC and 24 h urine protein, Hcy, VEGF, TGF- $\beta_1$ , AOPP and MDA in 2 groups were significantly lower than before, and the study group was significantly lower than the control group; the levels of GFR, HGF, T-AOC and SOD in 2 groups were significantly higher than before treatment, and the study group was significantly higher than the control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: Tripterygium tablets combined with Compound  $\alpha$ -keto acid tablets show significant therapeutic efficacy for DN patients but do not increase the occurrence of ADR.

**KEYWORDS** Diabetic nephropathy; Tripterygium tablets; Compound  $\alpha$ -keto acid tablets; Therapeutic efficacy; Safety

糖尿病肾病(Diabetes nephropathy, DN)是糖尿病最常见的慢性全身性微血管并发症之一<sup>[1]</sup>,以肾小球基底膜增厚、系膜增生、肾小管-间质纤维化为主要病理变化,是引起终末期肾病的第二大原因。DN在糖尿病发病10年后多发,其发生率约有40%~50%<sup>[2]</sup>,并随着糖尿病发病率的升高呈不断上升趋势。与其他肾病不同, DN常伴有糖脂代谢紊乱,在治疗上难度较大,且临床尚无标准方案,目前主要以控制血压、血糖,减少蛋白摄入等常规对症方案来控制病情进展<sup>[3]</sup>,但对于已经发生的

蛋白尿等改善有限。雷公藤多苷是中药雷公藤的提取物,对包括DN在内的多种肾病引起的蛋白尿具有较好的治疗效果<sup>[4-5]</sup>。复方 $\alpha$ -酮酸片是含有多种氨基酸组成的复方制剂,可有效延缓DN患者的肾功能损伤,避免营养不良的发生<sup>[6]</sup>。为此,在本研究中笔者观察了雷公藤多苷片联合复方 $\alpha$ -酮酸片治疗DN的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择2014年1月—2016年4月我院肾内科收治的

\*副主任医师。研究方向:肾脏病。E-mail:807061039@qq.com

186例DN患者,按随机数字表法将所有患者分为对照组(93例)和研究组(93例)。对照组男性52例,女性41例;年龄( $51.36 \pm 10.63$ )岁;糖尿病病程( $8.94 \pm 4.06$ )年。研究组男性54例,女性39例;年龄( $51.77 \pm 10.94$ )岁;糖尿病病程( $8.85 \pm 4.12$ )年。两组患者性别、年龄、病程等基本资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均签署了知情同意书。

## 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①均经实验室指标、尿常规等检查确诊;②均符合《中国2型糖尿病防治指南(2010年版)》中的相关诊断标准<sup>[7]</sup>,空腹血糖 $\geq 7.0$  mmol/L,餐后2 h血糖 $\geq 11.0$  mmol/L;③DN分期为Ⅲ~Ⅳ期;④尿白蛋白 $> 30$  mg/24 h。排除标准:①合并糖尿病酮症酸中毒、高血糖、高渗透压综合征等;②合并恶性肿瘤、血液系统疾病、感染性疾病;③肾原发病变、中重型高血压、自身免疫性疾病等原因引起的肾功能异常;④剔除近期服用肾毒性药物及雷公藤多苷存在使用禁忌。

## 1.3 治疗方法

所有患者均予低蛋白、糖尿病饮食,合理控制体质量,适当运动,控制血压、血糖,纠正血脂紊乱,给予肾素-血管紧张素系统抑制剂等常规治疗;在此基础上,对照组患者给予雷公藤多苷片(江苏美通制药有限公司,规格:10 mg/片,批准文号:国药准字Z32021007)20 mg,口服,每日3次;研究组患者在对照组治疗的基础上给予复方 $\alpha$ -酮酸片(北京费森尤斯卡比医药有限公司,规格:0.63 g/片,批准文号:国药准字H20041442)3.78 g,口服,每日3次。两组均连续治疗3个月。

## 1.4 观测指标

观察两组患者治疗前肾功能[肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、胱抑素C(CysC)、肾小球滤过率(GFR)、24 h尿蛋白]、肾间质纤维化指标[血清同型半胱氨酸(Hcy)、血管内皮生长因子(VEGF)、肝细胞生长因子(HGF)、转化生长因子 $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )、氧化应激指标[总抗氧化能力(T-AOC)、超氧化物歧化酶(SOD)、晚期蛋白氧化产物(AOPP)、丙二醛(MDA)]水平及不良反应发生情况。采用iChem-340型全自动生化分析仪(深圳市库贝尔生物科技股份有限公司)检测Scr、BUN、CysC水平;采用ADVIA 2400型全自动生化分析仪(德国西门子公司)检测24 h尿蛋白水平;采用DG5033A型全自动酶标仪(南京华东电子集团医疗装备有限责任公司)以酶联免疫吸

附(ELISA)法检测Hcy、VEGF、HGF、TGF- $\beta_1$ 水平(试剂盒均由广州润坤生物科技有限公司提供);采用DG5033A型全自动酶标仪(北京恒奥德科技公司提供)以ELISA检测T-AOC、SOD、AOPP、MDA水平(试剂盒均由广州润坤生物科技有限公司提供)。GFR=(140-年龄) $\times$ 体质量/Scr $\times 72$ ( $\times 0.85$ 女性)。

## 1.5 疗效判定标准

显效:临床症状、体征明显消失,24 h尿蛋白水平下降 $\geq 50\%$ ,Scr水平下降 $\geq 30\%$ ;有效:临床症状、体征有所好转,24 h尿蛋白定量下降30%~ $< 50\%$ ,Scr水平下降10%~ $< 30\%$ ;无效:未达上述标准<sup>[8-9]</sup>。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

## 1.6 统计学方法

采用SPSS 18.0统计软件对数据进行分析。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 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者完成治疗情况

两组患者治疗过程中未出现患者脱落,均完成治疗。

### 2.2 两组患者临床疗效比较

研究组患者总有效率显著高于对照组,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(%)]

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

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率,%
对照组	93	34(36.56)	41(44.09)	18(19.35)	80.65
研究组	93	50(53.76)	35(37.63)	8(8.61)	91.39*

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$

Note: vs. control group, \* $P < 0.05$

### 2.3 两组患者治疗前后肾功能比较

治疗前,两组患者肾功能比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者Scr、BUN、CysC、24 h尿蛋白水平均显著低于同组治疗前,且研究组显著低于对照组;两组患者GFR水平显著高于同组治疗前,且研究组显著高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表2。

### 2.4 两组患者治疗前后肾间质纤维化指标比较

治疗前,两组患者肾间质纤维化指标比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者Hcy、VEGF、TGF- $\beta_1$ 水平均显著低于同组治疗前,且研究组显

表2 两组患者治疗前后肾功能比较( $\bar{x} \pm s$ )Tab 2 Comparison of renal function between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时段	Scr, $\mu\text{mol/L}$	BUN, $\text{mmol/L}$	CysC, $\text{mg/L}$	GFR, $\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$	24 h 尿蛋白, $\text{mg}$
对照组	93	治疗前	122.47 $\pm$ 10.73	7.06 $\pm$ 0.89	1.24 $\pm$ 0.16	63.75 $\pm$ 7.75	118.64 $\pm$ 13.14
		治疗后	103.27 $\pm$ 9.83*	5.88 $\pm$ 0.79*	1.07 $\pm$ 0.15*	70.45 $\pm$ 8.15*	95.45 $\pm$ 11.08*
研究组	93	治疗前	122.83 $\pm$ 10.65	7.11 $\pm$ 0.93	1.22 $\pm$ 0.13	63.68 $\pm$ 7.69	118.33 $\pm$ 13.21
		治疗后	89.74 $\pm$ 9.64**	4.26 $\pm$ 0.58**	0.83 $\pm$ 0.11**	76.19 $\pm$ 8.43**	82.15 $\pm$ 10.65**

注:与治疗前比较, \* $P < 0.05$ ; 与对照组比较, \*\* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P < 0.05$ ; vs. control group, \*\* $P < 0.05$

著低于对照组; 两组患者 HGF 水平显著高于同组治疗前, 且研究组显著高于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 详见表 3。

表3 两组患者治疗前后肾间质纤维化指标比较( $\bar{x} \pm s$ )Tab 3 Comparison of indexes of renal interstitial fibrosis between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时段	Hcy, $\mu\text{mol/L}$	VEGF, $\text{pg/mL}$	HGF, $\text{ng/dL}$	TGF- $\beta_1$ , $\text{pg/mL}$
对照组	93	治疗前	29.64 $\pm$ 4.22	427.77 $\pm$ 28.64	147.65 $\pm$ 18.74	195.76 $\pm$ 22.13
		治疗后	19.38 $\pm$ 2.62*	396.76 $\pm$ 26.12*	168.77 $\pm$ 20.73*	169.87 $\pm$ 21.34*
研究组	93	治疗前	29.71 $\pm$ 4.24	427.84 $\pm$ 28.58	147.72 $\pm$ 18.66	195.81 $\pm$ 22.17
		治疗后	13.94 $\pm$ 1.78**	348.45 $\pm$ 25.13**	194.26 $\pm$ 21.13**	154.25 $\pm$ 20.01**

注:与治疗前比较, \* $P < 0.05$ ; 与对照组比较, \*\* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P < 0.05$ ; vs. control group, \*\* $P < 0.05$

## 2.5 两组患者治疗前后氧化应激指标比较

治疗前, 两组患者氧化应激指标比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后, 两组患者 T-AOC、SOD 水平均显著高于同组治疗前, 且研究组显著高于对照组; 两组患者 AOPP、MDA 水平均显著低于同组治疗前, 且研究组显著低于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 详见表 4。

表4 两组患者治疗前后氧化应激指标比较( $\bar{x} \pm s$ )Tab 4 Comparison of oxidative stress indexes between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时段	T-AOC, U/mL	SOD, U/L	AOPP, $\mu\text{mol/L}$	MDA, $\mu\text{mol/L}$
对照组	93	治疗前	8.16 $\pm$ 1.24	72.35 $\pm$ 10.04	138.54 $\pm$ 16.67	6.17 $\pm$ 0.85
		治疗后	10.84 $\pm$ 1.52*	87.76 $\pm$ 11.16*	103.24 $\pm$ 12.13*	5.06 $\pm$ 0.72*
研究组	93	治疗前	8.19 $\pm$ 1.21	72.28 $\pm$ 10.11	138.49 $\pm$ 16.58	6.15 $\pm$ 0.81
		治疗后	16.64 $\pm$ 2.35**	101.34 $\pm$ 13.27**	75.65 $\pm$ 10.07**	3.02 $\pm$ 0.43**

注:与治疗前比较, \* $P < 0.05$ ; 与对照组比较, \*\* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P < 0.05$ ; vs. control group, \*\* $P < 0.05$

## 2.6 不良反应

两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 详见表 5。

## 3 讨论

DN 是糖尿病最为严重的一个并发症, 蛋白尿是该病的主要表现。机体长期处于高血糖、血流动力学异常

表5 两组患者不良反应发生率比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of the incidence of ADR between 2 groups [case(%)]

组别	n	胃肠道不适	肝功能损伤	白细胞下降	血肌酐升高	总发生率, %
对照组	93	3(3.23)	5(5.38)	3(3.23)	1(1.08)	12.90
研究组	93	4(4.30)	4(4.30)	1(1.08)	0(0)	9.68

及免疫炎性等状态下, 会对肾脏内微循环造成破坏, 导致肾小球滤过膜通透性升高, 不利于肾小球的重吸收, 进而引起水肿、高血压等症, 如未及时有效的治疗干预, 随着病情发展可能会导致肾脏滤过功能丧失, 最终出现肾衰竭, 对患者的生命健康造成极大威胁<sup>[10]</sup>。蛋白尿水平不但能反映 DN 患者的肾脏损伤程度, 还可作为 DN 患者预测发生终末期肾病的独立危险因素。临床研究证实, 蛋白尿与 GFR 的快速降低有关, 且可加重肾小球硬化<sup>[11]</sup>。因此, 如何有效减少和控制蛋白尿是治疗 DN 的关键。

雷公藤多苷含有环氧二萜内酯类化合物, 除具有较强的抗炎、免疫抑制、抗菌、抗肿瘤等作用外<sup>[12]</sup>, 还可修复足细胞, 提高蛋白尿的近期疗效。其机制主要为: (1) 通过保护、修复肾小球基底膜涎蛋白, 有效维持肾小球基底膜电荷屏障的完整性, 进而减少和控制尿蛋白排泄; (2) 改善肾小球机械屏障损伤; (3) 抑制免疫应答, 雷公藤多苷可诱导肾性蛋白尿患者外周血单个核细胞凋亡; (4) 诱导系膜细胞凋亡, 抑制系膜细胞、系膜基质增殖<sup>[13]</sup>。大部分肾小球肾炎患者会伴有不同程度的系膜细胞、系膜基质增殖, 而增殖系膜细胞所释放的多种细胞因子和炎性介质会加重对肾小球的损伤, 从而形成蛋白尿。

复方  $\alpha$ -酮酸为 4 种酮代氨基酸钙、1 种羟代氨基酸钙和 5 种氨基酸组成的复方制剂, 能在体内转化为氨基酸, 防止低蛋白饮食引起的营养不良, 同时其不含氨基氮, 不会增加尿素等代谢物, 对肾小管功能具有一定的保护作用<sup>[14]</sup>。本研究结果显示, 研究组患者总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义。治疗后, 两组患者 Scr、BUN、CysC、24 h 尿蛋白水平均显著低于同组治疗前, 且

研究组显著低于对照组;两组患者GFR水平显著高于同组治疗前,且研究组显著高于对照组,差异均有统计学意义。这提示,雷公藤多苷片联合复方 $\alpha$ -酮酸片能有效降低DN患者的尿蛋白水平,恢复肾功能,提高疗效。

Hcy为机体内蛋氨酸、半胱氨酸代谢过程中的重要中间产物,高水平Hcy能产生氧自由基,加重氧化反应对血管内皮的损伤,促进DN病情进展;VEGF能刺激血管内皮细胞和细胞外基质增殖,增加血管通透性,促进新生血管形成,其血清水平与肾小球结节样病变程度有关;HGF是肝细胞生长因子,可通过细胞外基质(ECM)的降解,来促进损伤的肝、肾组织修复,减轻间质纤维化,保护肾功能;TGF- $\beta_1$ 可参与DN的发生发展过程,在调节肾脏细胞增殖和分化、增加ECM含量、破坏肾小球滤过屏障、促进肾小管-间质纤维化中具有重要作用。本研究结果显示,治疗后,两组患者Hcy、VEGF、TGF- $\beta_1$ 水平均显著低于同组治疗前,且研究组显著低于对照组;两组患者HGF水平显著高于同组治疗前,且研究组显著高于对照组,差异均有统计学意义。这提示,雷公藤多苷片联合复方 $\alpha$ -酮酸片能提高DN患者的机体抗纤维化能力,抑制肾间质纤维化,防止病情进展。

氧化应激反应造成的损伤在DN的发生发展中扮演重要角色,高血糖能够刺激机体产生过多氧化产物。SOD是重要的抗氧化物质,能够清除氧自由基,阻断氧化反应;T-AOC反映总抗氧化能力;AOPP是氧化应激反应产物,与氧自由基水平正相关;MDA为脂质氧化终产物;AOPP、MDA水平能反映氧化应激反应程度<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,治疗后,两组患者T-AOC、SOD水平均显著高于同组治疗前,且研究组显著高于对照组;两组患者AOPP、MDA水平均显著低于同组治疗前,且研究组显著低于对照组,差异均有统计学意义。这表明,雷公藤多苷片联合复方 $\alpha$ -酮酸片可以提高DN患者抗氧化能力,减轻氧化应激反应造成的损伤。安全性方面,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义。这说明,雷公藤多苷片联合复方 $\alpha$ -酮酸片未增加不良反应的发生。

综上所述,雷公藤多苷片联合复方 $\alpha$ -酮酸片治疗DN的疗效显著,且未增加不良反应的发生。由于本研究纳入的样本量较小,中心单一,故此结论有待大样本、

多中心研究进一步证实。

## 参考文献

- [1] 李惠秀,曹文富.糖尿病肾病发病机制及治疗进展[J].重庆医学,2013,43(21):2545-2547、2568.
- [2] 张秀丽,赵秀玲,王君花,等.浅谈糖尿病肾病的护理体会[J].大家健康:下旬版,2014,8(4):227.
- [3] 朱志标.糖尿病肾病治疗新进展[J].医学综述,2014,20(21):3938-3940.
- [4] 王军涛.雷公藤多苷片治疗糖尿病肾病大量蛋白尿的疗效观察[J].中国继续医学教育,2015,51(24):184-185.
- [5] 张宝凤.缙沙坦联合雷公藤多苷治疗慢性肾小球肾炎蛋白尿的临床观察[J].医疗装备,2016,29(8):132-133.
- [6] 郑焱,於松达.不同剂量复方 $\alpha$ -酮酸治疗早期2型糖尿病肾病的疗效及安全性分析[J].中国医院药学杂志,2015,35(11):1030-1032、1056.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南:2010年版[J].中国实用乡村医生杂志,2012,17(6):1-9.
- [8] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:263-264.
- [9] 陈燕,张耀全,胡宏.海昆肾喜胶囊治疗糖尿病肾病98例的临床疗效[J].中国新药杂志,2015,24(14):1628-1630.
- [10] 李栩,冯波.糖尿病肾病:亚洲糖尿病患者的状况和防治策略[J].中华临床医师杂志:电子版,2013,15(8):3249-3252.
- [11] 余翠,熊钱颖,王李卓,等.糖尿病肾病的发病机制及治疗进展[J].医学综述,2015,39(21):3944-3947.
- [12] 黄静,张继强,陈峥,等.雷公藤多苷治疗糖尿病肾病IV期患者疗效的系统评价[J].中国中药杂志,2015,40(15):3100-3109.
- [13] 雷龙涛,杨帅平,陈景斌,等.复方 $\alpha$ -酮酸对糖尿病肾病肾小管功能的影响[J].临床医药文献电子杂志,2015,46(28):5782-5783.
- [14] 马海建,巫冠中.糖尿病肾病发病分子机制[J].现代生物医学进展,2014,14(16):3184-3187.
- [15] 徐元华,王梅.糖尿病肾病患者接受酮酸联合低蛋白饮食后氧化应激损伤程度、RAS活性、足细胞脱落情况的评估[J].海南医学院学报,2016,22(6):551-554.

(收稿日期:2016-12-13 修回日期:2017-09-20)

(编辑:陈宏)