

黄葵胶囊联合雷公藤多苷片治疗糖尿病肾病的临床观察

张广斌*,张效东(解放军第159中心医院,河南驻马店 463001)

中图分类号 R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)36-3428-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.36.20

摘要 目的:观察黄葵胶囊联合雷公藤多苷片治疗糖尿病肾病(DN)的临床疗效及安全性。方法:将136例DN患者随机均分为试验组和对照组,在给予糖尿病基础治疗的同时,试验组患者给予黄葵胶囊5粒,口服,3次/d,并给予雷公藤多苷片20 mg,口服,3次/d;对照组患者仅给予雷公藤多苷片20 mg,口服,3次/d。两组患者疗程均为12周。观察患者治疗的总有效率及肾功能、血脂、血糖、氧化应激指标的改善及不良反应情况。结果:治疗后试验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($P<0.05$);试验组患者治疗后肾功能、血脂、血糖、氧化应激指标的改善均显著优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。所有患者不良反应均可耐受,未见严重不良反应发生。结论:黄葵胶囊联合雷公藤多苷片较单用雷公藤多苷片治疗DN疗效更显著,且安全性较好。

关键词 黄葵胶囊;雷公藤多苷片;糖尿病肾病;氧化应激;疗效;安全性

Clinical Observation of *Abelmoschus moschatus* Capsule Combined with Tripterygium Glycosides Tablets in the Treatment of Diabetic Nephropathy

ZHANG Guang-bin, ZHANG Xiao-dong (No. 159 Central Hospital of PLA, Henan Zhumadian 463001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of *Abelmoschus moschatus* capsule combined with Tripterygium glycosides tablets in the treatment of diabetic nephropathy (DN). METHODS: 136 DN patients were randomly divided into experimental group and control group. Based on diabetes mellitus routine therapy, experimental group was additionally given 5 pieces of *A. moschatus* capsule orally, 3 times a day and Tripterygium glycosides tablets 20 mg orally, 3 times a day; control group was additionally given Tripterygium glycosides tablets only 20 mg orally, 3 times a day. Treatment courses of 2 groups lasted for 12 weeks. Total effective rate, the improvement of renal function, blood lipid, blood glucose and oxidative stress index were observed, and ADR was also observed. RESULTS: The total effective rate of experimental group was significantly higher than that of control group; there was statistical significance ($P<0.05$). The improvement of renal function, blood lipid, blood glucose and oxidative stress index in experimental group were significantly better than in control group; there was statistical significance ($P<0.05$ or $P<0.01$). ADR were tolerable to all patients, and no severe ADR was found. CONCLUSIONS: *A. moschatus* capsule combined with Tripterygium glycosides tablets on DN is better than Tripterygium glycosides tablets alone in therapeutic efficacy and safety.

KEYWORDS *Abelmoschus moschatus* capsule; Tripterygium glycosides tablets; Diabetic nephropathy; Oxidative stress; Therapeutic efficacy; Safety

抑制了Ferguson反射,使脑垂体分泌的催产素减少,故应补充外源性催产素,增强子宫收缩力^[6]。两组新生儿1 min、5 min Apgar评分比较,差异无统计学意义,表明硬膜外给予小剂量地佐辛对新生儿无明显影响。另外,镇痛组产妇自然分娩率显著高于对照组,剖宫产率显著低于对照组,差异均有统计学意义,可能是对照组产妇分娩疼痛时情绪紧张、焦虑、进食减少,子宫收缩乏力,引起产程延长,从而导致剖宫产^[7]。

综上所述,地佐辛复合低浓度罗哌卡因硬膜外自控分娩镇痛安全、有效,可有效降低剖宫产率。但是,由于本研究纳入观察的样本量较小,此结论还有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] 巩红岩,秦元旭,岳修勤.地佐辛配伍罗哌卡因硬膜外

PCA用于产后阵痛[J].中国新药杂志,2011,20(5):444.

[2] Hawkins JL. Epidural analgesia for labor and delivery[J]. *N Engl J Med*, 2010,362(16):1 503.

[3] 谭成平.地佐辛用于硬膜外镇痛的有效性和舒适性分析[J].中国当代医药,2012,19(25):101.

[4] 谷新荣,吴书宝,翟小猛,等.地佐辛在全髌置换术后硬膜外镇痛的临床应用[J].中国医药指南,2011,9(21):76.

[5] 陈兰凤,金豪杰,高宝斌,等.不同浓度罗哌卡因复合布托啡诺行硬膜外分娩镇痛的量效观察[J].中国临床药理学与治疗学,2013,18(10):1 126.

[6] 郑丽娟,胡祖荣,贾杰,等.硬膜外分娩镇痛对产痛、产程及分娩结局的影响[J].吉林医学,2013,34(5):814.

[7] 张建华,孔蕊,崔利娜,等.罗哌卡因联合芬太尼用于产妇自控硬膜外分娩镇痛的疗效观察[J].中国药房,2012,23(32):3 016.

(收稿日期:2014-03-30 修回日期:2014-07-03)

* 副主任药师。研究方向:临床药理学。电话:0396-2957524。E-mail:zhgb159@163.com

糖尿病肾病(DN)是糖尿病患者主要死亡原因之一,同时也是糖尿病全身性微血管病变主要表现,临床特征为蛋白尿、渐进性肾功能损伤。DN是引起终末期肾病(ESRD)的主要原因之一,在欧美发达国家是导致ESRD的首位原因(30%~40%)^[1],在我国为第二位原因^[2]。资料显示,黄葵胶囊的主要原料黄蜀葵花含有多种黄酮类成分,可有效阻止DN患者肾功能衰退,降低微量白蛋白^[3]。雷公藤多苷片具有抗炎和免疫抑制作用,其体内与体外试验都表明对足细胞损伤有很好的保护作用。本研究旨在探讨黄葵胶囊联合雷公藤多苷片治疗DN的临床疗效以及对氧化应激反应的影响,以为临床进一步应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院2012年6月—2013年6月临床确诊为DN伴蛋白尿患者136例,其中男性72例,女性64例。将所有患者按随机数字表法均分为试验组和对照组。试验组男性38例,女性30例,平均年龄(57.8±12.6)岁,平均病程(7.2±2.4)年;对照组男性37例,女性31例,平均年龄(58.4±11.7)岁,平均病程(6.8±3.2)年。两组患者在性别、年龄、病程及病情等方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者或家属均签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合世界卫生组织(WHO)1999年颁布的糖尿病诊断标准及DN的诊断标准^[4];(2)根据肾脏病预后和生存质量工作组(K/DOQI)制定的相关指南分期为慢性肾脏病(CKD)2~3期患者。排除标准:(1)原发性高血压肾病及肾脏其他疾病引起蛋白尿增高者;(2)对治疗药物过敏或因其他原因不能耐受治疗药物者;(3)存在危及生命的并发症者;(4)合并严重全身感染性疾病及肿瘤者;(5)合并丙酮酸中毒、高渗性非酮症糖尿病昏迷、低血糖症等糖尿病并发症者;(6)血肌酐高于254 μmol/L、白细胞计数(WBC)低于 $4.0\times 10^9 L^{-1}$ 、血小板计数低于 $100\times 10^9 L^{-1}$ 者。

1.3 治疗方法

两组患者均给予糖尿病基础治疗,包括控制饮食和适当的运动及锻炼,口服降糖药阿卡波糖片,伴高血脂症者给予他汀类降脂药,伴明显水肿者给予利尿药,伴明显低蛋白血症者适量补充白蛋白,合并高尿酸血症者服用降尿酸的药物,合并血液高凝状态者服用抗凝药。在此基础上,试验组患者给予

黄葵胶囊5粒,口服,3次/d(江苏苏中药业股份有限公司,每粒含黄葵生药0.5 g),并予以雷公藤多苷片20 mg,口服,3次/d(江苏美通制药有限公司,规格:10 mg/片);对照组患者单用雷公藤多苷片20 mg,口服,3次/d。两组患者疗程均为12周。

1.4 观察指标

两组患者均于治疗前及治疗后记录症状、体征变化,并检测肾功能[24 h尿蛋白定量、24 h尿蛋白排泄率(AER)、血肌酐(Scr)、尿肌酐(Cr)、血尿素氮(BUN)]、血脂[甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)]、血糖[空腹血糖(FBG)]、氧化应激[丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)]等指标,同时观察不良反应发生情况。

1.5 疗效判断标准

参照1998年全国中西医结合糖尿病学术会议拟定标准^[5]。显效:症状、体征基本消失,24 h尿蛋白定量下降50%以上,BUN、Scr下降30%以上;有效:症状好转,24 h尿蛋白定量、BUN、Scr下降不足显效标准;无效:症状及24 h尿蛋白定量、BUN、Scr均无改善,甚至加重。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法

所有数据采用SPSS 17.0统计学软件处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 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 两组患者治疗后临床疗效比较

治疗后试验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)

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, %
试验组	68	35	28	5	92.65
对照组	68	27	26	15	77.94

2.2 两组患者治疗前后肾功能、血脂、血糖指标比较

治疗后除对照组患者BUN外,两组患者肾功能、血脂、血糖指标均有所改善,与治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);并且试验组患者各指标改善均显著优于对照组,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后肾功能、血脂、血糖指标比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of renal function, blood glucose and blood lipid index between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	<i>n</i>	BUN,mmol/L	Cr,mmol/L	24 h尿蛋白定量,g	Scr,mmol/L	AER,mg/d	TG,g/L	TC,mmol/L	FBG,mmol/L
对照组	治疗前	68	11.08±2.38	133.19±16.20	2.98±1.45	137.1±12.4	54.6±6.4	2.77±0.54	6.17±0.58	10.6±2.5
	治疗后		9.42±1.84	128.81±13.52**	0.79±0.43**	116.2±10.6*	35.2±3.8*	2.51±0.37*	5.64±0.62**	9.5±2.3*
试验组	治疗前	68	11.24±2.18	133.27±15.36	2.85±1.37	144.5±11.8	58.2±6.6	2.78±0.48	6.16±0.78	10.2±2.5
	治疗后		6.15±1.72**	125.62±12.25***	0.27±1.42***	97.8±14.3***	25.9±2.8***	2.18±0.35***	5.24±0.47***	8.7±1.5***

与同组治疗前比较: * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 与对照组治疗后比较: * $P<0.05$, ** $P<0.01$

vs. before treatment: * $P<0.05$, ** $P<0.01$; vs. control group after treatment: * $P<0.05$, ** $P<0.01$

2.3 两组患者治疗前后氧化应激指标比较

治疗后两组患者氧化应激指标均有所改善,与治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);并且试验组患者氧化应激指标改善均显著优于对照组,两组比较差异均有

统计学意义($P<0.01$),详见表3。

2.4 不良反应

试验组患者服用黄葵胶囊后出现恶心、腹胀4例,改为餐后服用后症状消失;未发现与服用雷公藤多苷片相关的不良

表3 两组患者治疗前后氧化应激指标比较($\bar{x} \pm s$)Tab 3 Comparison of oxidative stress index between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n	MDA,nmol/ml	SOD,ng/ml
对照组	治疗前	68	7.8±1.0	88.2±15.6
	治疗后		6.5±1.2*	125.2±12.5*
试验组	治疗前	68	8.6±1.2	99.3±16.8
	治疗后		3.8±0.8***	150.6±10.7***

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

vs. before treatment: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; vs. control group after treatment: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

反应。对照组患者服用雷公藤多苷片后3例出现白细胞减少,减少雷公藤多苷片剂量并同时给予升白细胞药物治疗后好转;1例出现肝功能轻度异常、转氨酶升高,减少雷公藤多苷片剂量并加用保肝药物治疗后好转。两组均无中途退出治疗患者。

3 讨论

DN是糖尿病最主要的血管并发症之一,最终可发展为CKD,是造成糖尿病患者致死和致残的主要原因。DN的发病机制十分复杂,尚未完全阐明,研究证实其发生发展多是由遗传、高血糖、高血压、高血脂和血管活性物质、生长因子、细胞因子、炎症递质水平升高及炎细胞浸润等多因素综合作用的结果^[6]。DN主要病理改变是肾小球硬化,其临床表现为蛋白尿、高血压和肾功能受损。蛋白尿作为DN最主要的临床表现,同时也是DN肾小球硬化、肾功能恶化的独立危险因素。因此,降低尿蛋白水平在DN的治疗中具有重要意义。另外,徐伟明等^[7]研究认为,氧化应激反应会导致体内氧化和抗氧化作用失衡,进而引发中性粒细胞炎性浸润,蛋白酶分泌增加,产生大量氧化中间产物,促进了DN的发生和发展。因此,降低DN患者的氧化应激水平,将有助于延缓DN的进展。

黄葵胶囊临床上主要用于肾炎的治疗,具有抗炎、利尿、消肿、抗血小板聚集的作用,能够有效地治疗肾病综合征^[8-9]、慢性肾炎湿热证^[10]、慢性肾小球肾炎^[11]、DN^[12]等疾病。已有研究表明其有效成分为黄酮类,其中主要是以金丝桃苷为主的黄酮醇苷及其苷元^[13]。动物实验表明,黄酮类药物具有降低DN早期尿蛋白水平的作用^[14]。雷公藤多苷片是一种清热解毒、祛风通络、舒筋活血、除湿去肿止痛的中药,其降低尿蛋白水平的作用机制可能与其消除基底膜上免疫复合物,增强毛细血管壁阴电荷,保护和修复肾小球滤过膜通透性和抑制系膜增生有关。

本研究结果表明,治疗后试验组患者总有效率显著高于对照组,表明黄葵胶囊联合雷公藤多苷片较单用雷公藤多苷片治疗DN疗效更好。治疗后试验组患者肾功能、血脂、血糖指标改善均显著优于对照组,组间比较差异均有统计学意义;治疗后试验组患者氧化应激指标改善均显著优于对照组,组间比较差异均有统计学意义。表明黄葵胶囊联合雷公藤多苷

片较单用雷公藤多苷片能更有效地抑制DN患者体内的氧化应激反应,从而更有效地降低尿蛋白水平。所有患者不良反应均可耐受,未见严重不良反应发生,表明黄葵胶囊联合雷公藤多苷片治疗DN的安全性较好。

综上所述,黄葵胶囊联合雷公藤多苷片较单用雷公藤多苷片治疗DN疗效更显著,能够更有效地抑制DN患者体内的氧化应激反应,从而更有效地降低尿蛋白水平,且安全性较好。由于本研究纳入的样本量较小,此结论尚有待大样本、多中心研究进一步验证。

参考文献

- [1] Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, *et al.* The importance of diabetic nephropathy in current nephrological practice[J]. *Nephrol Dial Transpl*, 2003,18(9):1 716.
- [2] Caramori ML, Mauer M. Diabetes and nephropathy[J]. *Curr Opin-Nephrol Hy*, 2003,12(3):273.
- [3] 张小刚,张小丽.黄葵胶囊治疗早期糖尿病肾病蛋白尿的疗效观察[J].*中国中西医结合肾病杂志*,2005,6(6):336.
- [4] 钱荣立.关于糖尿病的新诊断标准与分型[J].*中华糖尿病杂志*,2000,8(1):5.
- [5] 张连云,和青松,郭明好,等.黄葵胶囊联合雷公藤多苷片治疗糖尿病肾病的临床疗效观察[J].*现代中西医结合杂志*,2010,19(2):142.
- [6] Navarro JF, Mora C, Macia M, *et al.* Inflammatory parameters are independently associated with urinary albumin in Type 2 diabetes mellitus[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003,42(1):53.
- [7] 徐伟明,陈海兰,曹春宇,等.黄葵胶囊联合厄贝沙坦对早期糖尿病肾病患者肾病患者氧化应激的临床观察[J].*中国中西医结合肾病杂志*,2013,14(10):910.
- [8] 熊宁宁.黄蜀葵花治疗乳糜尿26例及实验研究[J].*辽宁中医杂志*,1996,23(5):232.
- [9] 姚传敏.甲花提取液对淋病双球菌的抑菌效果[J].*江苏中医药*,1994,15(1):43.
- [10] 顾海珠,宋金斌.黄蜀葵花的研究进展[J].*中药材*,1998,21(3):158.
- [11] 王莉,王丽,万晓京,等.黄葵胶囊治疗慢性肾脏疾病的临床观察[J].*中医药信息*,2002,19(1):36.
- [12] 余江毅,熊宁宁,郭惠芳,等.黄蜀葵花醇提物治疗糖尿病肾病的临床观察[J].*中国中西医结合杂志*,1995,15(5):263.
- [13] 刘晓刚,刘素雁.黄葵胶囊对实验性肾病综合症的疗效观察和机制探讨[J].*哈尔滨医科大学学报*,2005,39(4):34.
- [14] 姚骥如,孙莹.雷公藤多苷的临床应用进展[J].*中国新药与临床杂志*,2010,29(3):179.

(收稿日期:2014-06-16 修回日期:2014-08-12)