

阿拓莫兰联合百令胶囊治疗糖尿病肾病合并高血压的临床研究

李 英¹ 陈德森² 李 莉²

(1 湖北医药学院附属太和医院骨 II 科,十堰,442000; 2 湖北医药学院机能实验室,十堰,442000)

摘要 目的:观察阿拓莫兰联合百令胶囊对糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)合并高血压患者肾功能的保护作用。方法:将 366 例糖尿病肾病合并高血压患者随机分为阿拓莫兰、百令胶囊组、联合治疗组,在给予一般治疗的基础上分别给予阿拓莫兰、百令胶囊联合治疗,疗程 2 个月,于治疗前后测收缩压(Systolic Blood Pressure, SBP)、舒张压(Diastolic Blood Pressure, DBP)、尿素氮(Blood Urea Nitrogen, BUN)、肌酐(Creatinine, SCr)、尿微量白蛋白(Microalbuminuria, mALB)、 β_2 微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG)等。结果:与单用阿拓莫兰或百令胶囊比较,联合治疗 BUN、SCr、mALB、 β_2 -MG 进一步下降($P < 0.05$)。结论:阿拓莫兰联合百令胶囊对糖尿病肾病合并高血压的疗效可靠,且较单用其中一种药物具有更确切的肾脏保护作用。

关键词 糖尿病肾病合并高血压;阿拓莫兰;百令胶囊;临床研究

Clinical Study on The Combined Application of Atomolan and Bailing Capsule in Treating Diabetic Nephropathy with Hypertension

Li Ying¹, Chen Desen², Li Li²

(1 Hubei University of Medicine Affiliated Taihe Hospital; 2 Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China)

Abstract Objective: To observe the protective effect on kidney function of the combined application of Atomolan and Bailing capsule in treating diabetic nephropathy with hypertension. **Methods:** Three hundred and sixty six patients with diabetic nephropathy were randomly divided into Atomolan group, Bailing capsule group, and the combined treatment group. Except from the basic general treatment, patients were respectively given Atomolan, Bailing capsule and combined treatment for two months. The levels of blood pressure, diastolic blood pressure, blood urea nitrogen, creatinine, urine albumin, β_2 -microglobulin before and after treatment were measured. **Results:** Compared with the only application of Atomolan or Bailing capsule, the combined application of both drugs further decreased the level of urea nitrogen, creatinine, urine albumin, and β_2 -microglobulin ($P < 0.05$). **Conclusion:** The combined application of Atomolan and Bailing capsule shows reliable therapeutic effect and definite protective effect on kidney in treating diabetic nephropathy hypertension.

Key Words Diabetic nephropathy with hypertension; Atomolan; Bailing capsule; Clinical study

中图分类号: R255.4; R286; R587.1; R544.1 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2014.03.014

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)是晚期糖尿病最重要的微血管并发症之一^[1],是终末期肾病的主要原因,也是糖尿病的主要死因。DN 发病可能与高血压、高血糖、高血脂、血流动力学障碍等因素有关^[2],而高血压往往又加快了 DN 终末期肾病的进程。其临床主要表现为蛋白尿,渐进性肾功能损害,高血压,水肿等,死亡率^[3]。本研究阿拓莫兰联合百令胶囊治疗 DN 合并高血压,取得了较好的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2010 年 2 月至 2012 年 7 月在我院住院的 DN 合并高血压患者 366 例,参照《肾脏病学》,DN 的诊断标准为^[4]:长期糖尿病病史(5 年以上);24 h 尿 mALB (20~200) $\mu\text{g}/\text{min}$ 或尿蛋白持续阳性;同时有糖尿病的眼底病变;排除其他引起蛋白尿的

相关因素;属 Mogensen 分期的四期(临床 DN 期)^[5]。疗效判定标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]制定,以上 366 例均合并高血压。其中男性 180 例,女性 186 例;年龄 42~70 岁,平均(58 $\pm$ 5)岁。随机分为阿拓莫兰组、百令胶囊组、联合治疗组。

1.2 治疗方法 所有病例均给予糖尿病饮食,常规治疗主要进行降血糖、控制血压、调脂的基础治疗。阿拓莫兰组在此基础治疗上加用阿拓莫兰(还原型谷胱甘肽);百令胶囊治疗组加服百令胶囊(杭州中美华东制药有限公司生产)每次 5 粒,3 次/d;联合治疗组给予滴注阿拓莫兰并加口服百令胶囊,疗程均为 2 个月,治疗结束后检测相关指标变化。

1.3 观察指标 3 组病例分别于治疗前后测量收缩压、舒张压,按文献^[7]用颗粒增强透射免疫比浊法测定

mALB、 β_2 -MG,试剂盒由丹麦 Dako Cytom ation 公司提供。BUN 和 SCr 用酶比浊法测定,试剂盒由上海德赛诊断系统有限公司提供。记录 mALB、BUN、SCr 及 β_2 -MG 水平。所有操作均按说明采用日立 7170 全自动生化分析仪上严格执行。

1.4 统计学处理 实验数据均以($\bar{x} \pm s$)表示^[8],指标的比较采用单因素方差分析,组间差异则采用 Dunnett 检验。

2 结果

2.1 治疗前后 SBP、DBP 比较 3 组病例进行降血糖、控制血压、调脂的基础治疗 2 个月后 SBP 及 DBP 比较有统计学意义($P < 0.05$)。但 3 组病例治疗后 SBP 及 DBP 组间比较差异无统计学意义,见表 1。

表 1 治疗前后 SBP 及 DBP 比较($\bar{x} \pm s, n = 122$)

组别	SBP(mmHg)		DBP(mmHg)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
阿拓莫兰组	170.294 ± 28.53	152.33 ± 11.46 *	116.96 ± 8.29	101.72 ± 7.70 *
百令胶囊组	171.31 ± 28.38	149.21 ± 10.23 *	115.57 ± 8.45	99.01 ± 6.64 *
联合治疗组	169.57 ± 18.19	147.48 ± 11.27 *	115.01 ± 8.49	100.33 ± 7.14 *

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 治疗前后各组 mALB 和 β_2 -MG 比较 阿拓莫兰组或百令胶囊组治疗 2 个月后,mALB 和 β_2 -MG 均较治疗前不同程度下降($P < 0.05$),两者间的 mALB 和 β_2 -MG 差异无统计学意义;而联合治疗组的 mALB 和 β_2 -MG 不但较治疗前显著下降,较单用任一药物亦有明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 治疗前后 mALB 和 β_2 -MG 比较($\bar{x} \pm s, n = 122$)

组别	mALB(mg/L)		β_2 -MG(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
阿拓莫兰组	59.21 ± 5.37	27.57 ± 1.91	1.29 ± 0.35	0.71 ± 0.06
百令胶囊组	58.92 ± 4.59	25.33 ± 1.48	1.51 ± 0.21	0.74 ± 0.07
联合治疗组	60.32 ± 4.57	16.29 ± 1.21 *△▲	1.67 ± 0.44	0.41 ± 0.03 *△▲

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$;与阿拓莫兰组比较, △ $P < 0.05$;与百令胶囊组比较, ▲ $P < 0.05$ 。

2.3 治疗前后 SCr 和 BUN 水平比较 阿拓莫兰组和百令胶囊组治疗 2 个月后,SCr 和 BUN 水平均较治疗前有所下降但未达正常水平,3 组间比较差异无统计学意义。联合治疗组的 SCr 和 BUN 水平较治疗前显著下降($P < 0.05$),且较单用任一药物亦有明显下降,与阿拓莫兰组或百令胶囊组比较($P < 0.05$),见表 3。

表 3 治疗前后 SCr 和 BUN 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 122$)

组别	SCr(μ mol/L)		BUN(mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
阿拓莫兰组	265.24 ± 28.51	198.31 ± 15.46 *	17.54 ± 4.22	12.71 ± 3.72 *
百令胶囊组	264.39 ± 28.35	182.29 ± 10.21 *	15.53 ± 4.46	10.01 ± 2.68 *
联合治疗组	266.57 ± 28.91	152.94 ± 8.23 *△▲	16.71 ± 5.41	9.39 ± 1.14 *△▲

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$;与阿拓莫兰组比较, △ $P < 0.05$;与百令胶囊组比较, ▲ $P < 0.05$ 。

3 讨论

DN 伴高血压临床比较常见,是糖尿病的主要死因之一,中医学认为 DN 属于“消渴”范畴,因阴虚燥热,病久及肾,肾虚下元不固所致^[9]。临床表现为蛋白尿、高血压、水肿以及氮质血症^[10]。蛋白尿是 DN 早期的临床标志,也是加重肾脏损害的重要因素,病理机制是由于血管紧张素 II 促使血压升高^[11-12],促进肾小球硬化,导致肾小球滤过作用受损而形成大量蛋白尿^[13],另高血压时可通过肾小球内压而加重尿清蛋白排除,加速肾脏病变进展并促进肾功能的恶化。因此严格控制血压、降低蛋白尿是延缓 DN 进展为肾功能衰竭的基本措施。

氧化应激是 DN 伴高血压血管病变的主要病理生理基础,故而抗氧化对糖尿病肾损害具有保护作用。本研究结果显示,治疗 2 个月后单用阿拓莫兰或百令胶囊能有效降低尿 mALB、SCr、BUN 及 β_2 -MG 等指标水平,但不能降到正常水平且两组间无显著性差异。阿拓莫兰是人类细胞质中自然合成的一种肽,由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸组成,含有巯基(-SH),对氧化损伤具有保护作用^[14],广泛分布于机体各器官内,为维持细胞生物功能具有重要作用。本品能激活多种酶,如-SH 酶等,从而促进糖、脂肪及蛋白质代谢,并能影响细胞的代谢过程;它可通过-SH 与体内的自由基结合^[15],可以转化成容易代谢的酸类物质从而加速自由基的排泄,清除有害的过氧化物代谢产物^[16],能有效降低 β_2 -MG 水平使肾小管免受损伤。百令胶囊为冬虫夏草菌经发酵制成虫草菌糖,具有与天然虫草基本一致的药理作用^[17],补肺肾,益精气。主要成份有腺苷、虫草素、蛋白质、多种氨基酸等,具有抗肾衰作用^[18]。现研究证实,冬虫夏草有抗炎、调节机体免疫功能、抗脂质代谢作用,其腺苷可使超氧化物歧化酶升高,清除自由基,降低脂质过氧化物,改善肾血流,改善肾功能^[19]。本研究显示,百令胶囊能明显清除血清 SCr 及 BUN,说明百令胶囊对 DN 伴高血压具有保护作用,其作用机制可能为抗炎减少炎性递质的产生,清除自由基抑制脂质过氧化,抑制横纹肌溶解。联合治疗使以上生化指标进一步下降,与阿拓莫兰或百令胶囊比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示两者联合使用在治疗 DN 伴高血压时具有协同作用,可增大肾脏血流量^[20]及肾小球滤过率,改善微循环,降低肾小管对肌酐及尿素的重吸收,有效降低蛋白尿进而改善肾功能。

综上所述,本实验研究证实阿拓莫兰联合百令胶
(下接第 315 页)

($P < 0.05$)。中药辅助治疗可以降低早期糖尿病肾病尿白蛋白排泄率,其作用可能是通过改善肾小球基底膜的通透性而减少尿蛋白的丢失,和(或)是促进肝脏合成白蛋白有关^[16]。控制血压可减少尿白蛋白排出,控制血糖可减少高血糖对微血管的损害,延缓肾病综合患者的病程进展^[8],本研究采用益气活血补肾汤剂后,患者的血压、血糖改善效果优于常规西药治疗($P < 0.05$)。综上所述,益气活血补肾类中药能够提高 DN 的治疗效果,其作用机理可能与降低尿蛋白、血糖和血压,保护肾脏有关。

参考文献

- [1] Mäkinen VP, Kangas AJ, Soininen P, et al. Metabolic phenotyping of diabetic nephropathy[J]. Clin Pharmacol Ther, 2013, 94(5): 566–9.
- [2] Haneda M. Diabetes mellitus related common medical disorders recent progress in diagnosis and treatment. Topics; 1. Pathophysiology, diagnosis and treatment; 7. Chronic kidney disease[J]. Nihon Naika Gakkai Zasshi, 2013, 102(4): 875–881.
- [3] 何建龙. 益气活血补肾汤联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病 37 例[J]. 陕西中医, 2011, 32(7): 822–823.
- [4] 仇绍. 自拟益肾活血汤对糖尿病肾病尿蛋白蛋白的影响[J]. 实用中医内科杂志, 2010, 24(11): 70–71.
- [5] Bos M, Agyemang C. Prevalence and complications of diabetes mellitus in Northern Africa, a systematic review[J]. BMC Public Health, 2013, 25(4): 387.

- [6] Gäckler D, Jäkel S, Fricke L. Diabetes and kidneys[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2013, 138(18): 949–955.
- [7] 陈亚龙, 何屹. 中医辨证治疗糖尿病肾病 21 例临床分析[J]. 中国医药导报, 2009, 6(19): 126–127.
- [8] 王保明, 卢绍霞, 张伟. 益气活血补肾为主治疗糖尿病肾病尿微量白蛋白临床研究[J]. 实用中医内科杂志, 2010, 24(9): 73–74.
- [9] 王兴民, 孙克晓, 季海峰, 等. 厄贝沙坦联合补肾益气活血汤治疗早期糖尿病肾病 36 例临床观察[J]. 中国中医药科技, 2011, 18(3): 232–233.
- [10] 陈忠伟, 王跃, 包立振, 补肾益气活血丸联合依那普利治疗糖尿病肾病临床研究[J]. 新中医, 2008, 40(6): 17–18.
- [11] Feng M, Yuan W, Zhang R, et al. Chinese herbal medicine Huangqi type formulations for nephrotic syndrome[J]. Cochrane Database, 2013, 5(6): 335.
- [12] 陈忠伟, 包立振, 谭荣平, 等. 中西医结合治疗糖尿病肾病 44 例临床研究[J]. 云南中医中药杂志, 2008, 29(8): 6–7.
- [13] 李国富, 刘婷包, 蓓艳. 葛根素对 2 型糖尿病肾病的疗效[J]. 中华肾脏病杂志, 2011, 27(1): 66–70.
- [14] 秦瑞君, 潘月丽. 黄芪党参水煎剂对阿霉素诱导的大鼠肾病综合征的治疗作用[J]. 中西医结合研究, 2013, 2(2): 69–71.
- [15] 兰珍. 丹参川芎嗪治疗早期糖尿病肾病的疗效及对炎症因子的影响[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(7): 1693–1694.
- [16] 陈好利, 万毅刚, 赵青, 等. 糖尿病肾病肾组织炎症信号通路 p38MAPK 的调节机制及中药的干预作用[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(14): 2268.

(2013-09-02 收稿 责任编辑: 曹柏)

(上接第 312 页)

囊对 DN 伴高血压的疗效可靠, 下一步我们将采用大鼠 DN 伴高血压的动物模型观察两者对 DN 伴高血压的影响, 进而提示其作用机理, 为临床用药提供理论依据。

参考文献

- [1] 温玉糖. 尿病肾病Ⅳ期并发重度水肿治疗方式探讨[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 20(7): 285–286.
- [2] Ribeiro Oliveira AJ, Nogueira AI, Pereira RM, et al. Therenin angiotensin system and diabetes anupdate[J]. Vasc Health Risk Manag, 2008, 4(4): 787–803.
- [3] 高菁, 李靖, 莫士安, 等. 益气养阴、活血化痰散结法治疗 II 型糖尿病肾病Ⅲ、Ⅳ期气阴两虚夹瘀型 40 例临床研究[J]. 世界中医药, 2013, 8(5): 530–531.
- [4] 王丽萍, 朱本章. 糖尿病肾病 71 例死因分析[J]. 陕西医学杂志, 2009, 38(3): 371–372.
- [5] 钱荣立, 项坤三, 刘力生, 等. 中国糖尿病防治指南[M]. 北京: 中华糖尿病杂志社出版, 2003: 9–11.
- [6] 高菁, 孙悦, 李靖, 等. 益肾排浊法治疗慢性肾功能不全临床观察[J]. 世界中医药, 2012, 7(1): 16–17.
- [7] 熊永瑞. 高敏 C 反应蛋白、 β_2 微球蛋白及尿微量蛋白联合检测在糖尿病诊断中的中的应用[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(13): 1655–1656.
- [8] 张伟, 邢练军, 季光, 等. 百令胶囊对慢性乙型肝炎抗肝纤维化的临床研究[J]. 世界中医药, 2007, 2(1): 13–14.
- [9] 朱立群, 何晓红, 赵玲, 等. 益气补肾活血排毒中药治疗氮质血症期糖尿病肾病的疗效观察[J]. 世界中医药, 2007, 2(1): 17–18.

- [10] 李景, 王颖辉, 庞博, 等. 糖尿病肾病辨证分型研究进展[J]. 世界中医药, 2013, 8(5): 495–496.
- [11] 郑京, 吴欣, 洪江淮, 等. 缬沙坦与洛丁新及其联合应用治疗糖尿病肾病的疗效比较[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2004, 5(6): 343–343.
- [12] 王晓彤, 赵明娟. 硝苯地平缓释片与依那普利联用对高血压患者蛋白尿的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2004, 5(3): 162–164.
- [13] 司晓芸, 贾汝汉, 黄从新, 等. 氯沙坦对早期慢性肾衰竭患者蛋白尿和肾功能的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2004, 1(3): 161–163.
- [14] 孟晓燕, 黄向阳, 王英, 等. 还原型谷胱甘肽对顺铂致大鼠急性肾损伤氧化应激的影响[J]. 中外医学研究, 2013, 11(30): 9–10.
- [15] D'Alerio M, cerella c, De Nicola M, et al. Apoptotic GSH extmsion is associated wish free radical generation[J]. Ann N Y Acad sci, 2003, 1010(10): 449–452.
- [16] Demirbilek s, Emre MH, Aydin EN, et al. Sulfasalazine reduces innammatory renal injury in unilateral ureteml obstmction[J]. Pediatr Nephrol, 2007, 22(6): 804–812.
- [17] 李辉锋, 夏祖生. 贝那普利联合百令胶囊治疗慢性肾炎临床观察[J]. 当代医学, 2011, 17(29): 135–135.
- [18] 池艳春, 郭静, 王丹. 百令胶囊对糖尿病肾病大鼠 TGF- β 1/Smad 信号通路影响的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2010, 17(3): 204–205.
- [19] 高菁, 孙悦, 李靖, 等. 益肾排浊法治疗慢性肾功能不全临床观察[J]. 世界中医药, 2012, 7(1): 17–18.
- [20] 丁伟伟, 费德升, 李玉卿, 等. 单味中药治疗慢性肾炎蛋白尿研究进展[J]. 浙江中西医结合杂志, 2009, 8(9): 512–513.

(2013-06-19 收稿 责任编辑: 徐颖)