

临床研究

黄葵胶囊在临床期糖尿病肾病的效果及部分机制探讨

封建华 叶建明 赵毅 缪静龙

(昆山市第一人民医院肾内科, 昆山, 215300)

摘要 目的:探讨黄葵胶囊治疗临床期糖尿病肾病的临床疗效,及其对某些炎症反应因子的影响,并对其部分机制进行探讨。方法:选择本院内分泌科 2012 年 2 月至 2014 年 2 月收治的 120 例确诊为临床期糖尿病肾病的患者为研究对象,采用随机数字表随机分为 2 组,每组 60 例。对照组给予西医常规的治疗方案。观察组在对照组的基础上加用黄葵胶囊口服治疗,5 粒,3 次/d,2 组均治疗 8 周。同时监测 2 组患者治疗前及治疗后血糖、血脂、血压、肾功能及 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 等炎症反应因子的变化。结果:经治疗后,观察组的有效率明显优于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);2 组的血糖、血脂、血压均得到控制,差异较治疗前均具有统计学意义($P < 0.05$);观察组血糖的控制情况上优于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);2 组血压、血脂的控制情况比较上,差异无统计学意义($P > 0.05$);2 组的尿素氮、24 h 尿蛋白、血肌酐均得到改善,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);观察组尿素氮、24 h 尿蛋白、血肌酐明显优于对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);2 组患者血清中治疗后 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 的含量均有所下降,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);而观察组的下降程度较对照组更为明显,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。结论:黄葵胶囊可改善患者的肾功能,降低糖尿病肾病患者 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8,临床疗效显著,值得临床推广应用。

关键词 黄葵胶囊;糖尿病肾病;肾功;炎症反应因子

Effect of Huangkui Capsule for Diabetic Nephropathy at Clinical Stage and Its Mechanism

Feng Jianhua, Ye Jianming, Zhao Yi, Miao Jinglong

(The First People's Hospital of Kunshan, Kunshan 215300, China)

Abstract Objective: To investigate the therapeutic effect of Huangkui Capsule for diabetic nephropathy at clinical stage and its impact on certain inflammatory factors, and to discuss its mechanism. **Methods:** A hundred and twenty patients who were admitted in the endocrinology department of our hospital from February 2012 to February 2014 and diagnosed as diabetic nephropathy at clinical stage were included as the research subjects and randomly divided into two groups with 60 cases in each. Patients in the control group received conventional western medicine treatment and five Huangkui capsules with three times a day were added for patients in the observation group compared with the control group. Patients in both groups were treated for 8 weeks. Changes of blood sugar, blood lipids, blood pressure, renal function and hs-CRP, TNF- α , IL-6, IL-8 and other inflammatory factors of patients in two groups were carefully monitored before and after treatment. **Results:** After treatment, the efficiency of the observation group was obviously superior to that of the control group, which showed statistically significant difference ($P < 0.05$); blood sugar, blood lipids and blood pressure of the two groups were controlled with statistically significant differences ($P < 0.05$); blood glucose of the observation group was better controlled than that of the control group, showing statistically significant difference ($P < 0.05$); there was no statistically significant difference in control of blood pressure and blood lipids for the two groups ($P > 0.05$). Urea nitrogen, 24 h urine protein and serum creatinine of the two groups were improved with statistically significant differences ($P < 0.05$); those of the observation group were significantly better than those of the control group, showing statistically significant differences ($P < 0.05$). Serum hs-CRP, TNF- α , IL-6, and IL-8 levels after treatment of both the two groups declined, which showed statistically significant differences ($P < 0.05$); and the decrease in the observation group was significant than that of the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusion:** Huangkui capsule may improve renal function for patients with diabetic nephropathy and reduce hs-CRP, TNF- α , IL-6, and IL-8 level with significant clinical effects, which is worthy of clinical application.

Key Words Huang Kui capsule; Diabetic nephropathy; Renal inflammatory cytokines

中图分类号:R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.09.011

随着经济的增长,饮食结构的改变,导致糖尿病的发病率逐年增加^[1]。糖尿病肾病为糖尿病主要的微血管并发症之一,为终末期肾病(End-stage Renal Disease, ESRD)的主要原因之一,占 ESRD 的 15%^[2],近年来甚至呈现逐渐升高的趋势,具有发病率高、病死率高的特点。临床期糖尿病肾病相当于 Mogensen 分期的 IV 期。故如何阻止糖尿病肾病的发展,改善肾功能已经成为了目前临床研究的热点^[3-4]。糖尿病肾病属中医学的“消渴肾病”“肾消”“癃闭”“尿浊”“关格”等范畴,中医学多认为其主要与水液运化失常、湿热蕴结体内所致,病机多为本虚标实、错综复杂,以气血阴阳亏虚为本,气滞血瘀、痰浊湿热等为实。黄葵胶囊具有利尿通淋、消肿解毒等作用^[5],据药理学研究显示^[6],其能抑制炎症反应、改善微循环、抗氧化及清除氧自由基并能改善肾纤维化、减少尿蛋白等作用。故本研究采用黄葵胶囊治疗临床期糖尿病肾病,观察其对肾功能的影响,并监测 2 组患者血清中治疗前及治疗后 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 含量的变化,旨在探讨其治疗糖尿病肾病的机制。现将结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择本院内分泌科 2012 年 2 月至 2014 年 2 月收治的 120 例确诊为临床期糖尿病肾病的患者为研究对象,年龄在 45 ~ 72 岁之间,男 58 例,女 62 例,病程在 10 ~ 12 年左右,所有患者均符合中华医学会糖尿病分会 2010 年制定的《中国 2 型糖尿病防治指南》推荐的标准以及 2007 年美国肾脏协会提出的糖尿病肾病的诊断标准以及丹麦学者 Mogensen 对糖尿病肾病的 IV 期诊断标准。以上所有患者均采用随机数字表随机分为 2 组,每组 60 例。2 组患者在年龄、性别、病程上差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 2 组患者的基本资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	对照组	观察组
例数(n)	60	60 [△]
性别(男/女)	28/32	30/30 [△]
年龄(岁)	53 $\pm$ 7	54 $\pm$ 6 [△]
病程(年)	6 $\pm$ 2	5 $\pm$ 3 [△]

注:△ $P>0.05$,说明 2 组基线水平一致,具有可比性。

1.2 病历选择 1)诊断标准:中华医学会糖尿病分会 2010 年制定的《中国 2 型糖尿病防治指南》推荐的标准以及 2007 年美国肾脏协会提出的糖尿病肾病的诊断标准以及丹麦学者 Mogensen 对糖尿病肾病的 IV 期诊断标准。

1.3 纳入标准 1)年龄 45 ~ 75 岁,性别不限;2)符合以上所有的诊断标准;3)3 个月内尿检查连续两次尿蛋白排泄率(UAE) > 200 Ug/min(300 mg/24 h),24 h 尿蛋白定量 > 0.5 g;4)中医辨证为湿热型;5)所有患者或其家属均知情同意,并签署书面的知情同意书。

1.4 排除标准 1)1 型糖尿病患者;2)Mogensen 对糖尿病肾病分期为 I、II、III 期;3)排除其他可能导致尿蛋白升高的疾病;4)排除严重心脑血管肺肾疾病;5)加入本研究前已参加其他药物试验。

1.5 病例剔除和脱落标准 1)病例入选后发现不符合病例入选标准,或未按试验方案规定治疗的病例,予以剔除;2)入选病例自行退出或完成整个疗程而无法判定疗效的病例,作为脱落处理。

2 治疗方法

所有研究对象治疗前均行常规检查,2 组均给予常规的西医治疗方案。按西医常规的饮食治疗(优质蛋白糖尿病膳食)、控制血糖、控制血压、调节血脂、对症处理等治疗。观察组在对照组的基础上中药制剂黄葵胶囊(江苏省苏中制药厂生产,国药准字 Z19990040,规格 0.5 g/粒)口服治疗,5 粒/次,3 次/d,2 组均治疗 8 周。

2.1 评定标准

2.1.1 临床疗效判定 显效:尿微量白蛋白排泄率或尿蛋白定量减少 > 50%,或转为阴性。有效:尿微量白蛋白排泄率或尿蛋白定量减少 > 30% 但 < 50%。无效:治疗前后尿微量白蛋白排泄率或尿蛋白定量减少量未变甚至上升。有效率 = (显效 + 有效)/总例数 $\times$ 100%。

2.1.2 TNF- α 、IL-6、IL-8 的测定 所有患者于入院时及治疗后抽取空腹静脉血 5 mL,并用离心机 3000 r/min 进行离心 10 min,取上清液。采用 ELISA 法检测 2 组患者血清中治疗前及治疗后 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 含量的水平变化。ELISA 检测试剂盒购自 takara 有限公司,具体操作步骤严格按照试剂说明进行操作。并检测 2 组患者血常规、肝肾功能等。

2.2 统计学方法 对本组研究的数据采用 SPSS 18.0 统计软件进行分析,计量资料以均数标准差($\bar{x} \pm s$)形式表示,采用 t 检验,符合正态分布采用方差分析,不符合正态分布则采用 2 个独立样本秩和检验。对计数资料展开 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 2 组的临床疗效比较 经治疗后,2 组患者的

临床有效率分别为 55.0%、76.7%，观察组的有效率明显优于对照组，差异具有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 2 组患者临床疗效的比较[$n(\%)$]

组别	例数	显效	有效	无效	有效率
对照组	60	6	27	27	55.0%
观察组	60	15	31	14	76.7% *
χ^2					3.107
P					0.011

注：* $P<0.05$ ，差异均具有统计学意义。

3.2 2 组的生化指标比较 经治疗后，2 组的血糖、血脂、血压均得到控制，差异较治疗前均具有统计学意义($P<0.05$)；观察组血糖的控制情况上优于对照组，差异具有统计学意义($P<0.05$)；治疗后 2 组血压、血脂的控制情况比较上，差异无统计学意义($P>0.05$)；2 组的尿素氮、24 h 尿蛋白、血肌酐均得到改善，差异较治疗前均具有统计学意义($P<0.05$)；观察组尿素氮、24 h 尿蛋白、血肌酐明显优于对照组，差异均具有统计学意义($P<0.05$)。见表 3、表 4。

表 3 2 组患者临床疗效的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数		空腹血糖 (mmol/L)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	TG (mmol/L)
对照组	60	治疗前	7.73 $\pm$ 2.41 Δ	151.64 $\pm$ 12.57 Δ	88.55 $\pm$ 10.25 Δ	2.35 $\pm$ 1.65 Δ
		治疗后	6.92 $\pm$ 1.98 *#	143.38 $\pm$ 11.41 *1	84.37 $\pm$ 10.32 *1	2.13 $\pm$ 1.24 *1
观察组	60	治疗前	7.21 $\pm$ 2.32 Δ	153.75 $\pm$ 13.51 Δ	86.53 $\pm$ 11.51 Δ	2.31 $\pm$ 1.58 Δ
		治疗后	6.72 $\pm$ 2.01 *#	141.33 $\pm$ 12.35 *1	85.72 $\pm$ 12.35 *1	2.07 $\pm$ 1.25 *1

注：1) 治疗前， $\Delta P>0.05$ ，说明治疗前 2 组患者空腹血糖、收缩压、舒张压、TG 的含量上差异无统计学意义。2) * $P<0.05$ ，说明 2 组患者的空腹血糖、收缩压、舒张压、TG 均较治疗前降低，差异具有统计学意义。3) # $P<0.05$ ，说明治疗后，观察组患者的空腹血糖控制情况优于对照组，差异具有统计学意义。4) 1 $P>0.05$ ，说明治疗后，2 组患者在收缩压、舒张压、TG 的含量上差异无统计学意义。

表 4 2 组患者肾功能的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数		尿素氮 (mmol/L)	Scr (μ mol/L)	24 h 尿蛋白 (g)
对照组	60	治疗前	15.75 $\pm$ 6.52 Δ	221.53 $\pm$ 53.62 Δ	1.862 $\pm$ 2.68 Δ
		治疗后	11.61 $\pm$ 5.75 *#	131.72 $\pm$ 32.78 *#	1.432 $\pm$ 2.32 *#
观察组	60	治疗前	15.84 $\pm$ 7.34 Δ	219.47 $\pm$ 51.35 Δ	1.873 $\pm$ 2.31 Δ
		治疗后	8.68 $\pm$ 5.78 *#	116.68 $\pm$ 30.65 *#	1.174 $\pm$ 2.05 *#

注：1) 治疗前， $\Delta P>0.05$ ，说明治疗前 2 组患者尿素氮、Scr、24 h 尿蛋白的含量上差异无统计学意义。2) * $P<0.05$ ，说明 2 组患者的尿素氮、Scr、24 h 尿蛋白均较治疗前降低，差异具有统计学意义。3) # $P<0.05$ ，说明治疗后，观察组患者的尿素氮、Scr、24 h 尿蛋白较对照组明显较低，差异具有统计学意义。

表 5 2 组患者 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数		hs-CRP (mg/L)	TNF- α (μ g/mL)	IL-6 (μ g/mL)	IL-8 (g/mL)
对照组	60	治疗前	8.68 $\pm$ 3.15 Δ	56.38 $\pm$ 11.59 Δ	11.35 $\pm$ 3.53 Δ	51.36 $\pm$ 14.3 Δ
		治疗后	3.53 $\pm$ 1.23 *1	40.23 $\pm$ 9.87 *1	6.51 $\pm$ 2.21 *1	43.57 $\pm$ 9.25 *1
观察组	60	治疗前	8.53 $\pm$ 3.09 Δ	55.34 $\pm$ 10.52 Δ	11.31 $\pm$ 3.27 Δ	50.68 $\pm$ 13.9 Δ
		治疗后	1.65 $\pm$ 0.91 *1	30.36 $\pm$ 7.58 *1	4.05 $\pm$ 1.13 *1	31.92 $\pm$ 8.71 *1

注：1) 治疗前， $\Delta P>0.05$ ，说明治疗前 2 组患者 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 的含量上差异无统计学意义。2) * $P<0.05$ ，说明 2 组患者的 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 均较治疗前降低，差异具有统计学意义。3) 1 $P<0.05$ ，说明治疗后，观察组患者的 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 较对照组明显较低，差异具有统计学意义。

3.3 2 组的 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 含量比较 2 组患者血清中治疗后 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 的含量均有所下降，差异均具有统计学意义($P<0.05$)；而观察组的上述指标下降程度较对照组更为明显，差异均具有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

4 讨论

糖尿病肾病^[7] (Diabetic Nephropathy, DN) 是糖尿病引起的严重和危害性最大的一种慢性并发症，由糖尿病引起的微血管病变而导致的肾小球硬化，是本症的特点，亦是 IDDM 患者主要死因^[8]。随着糖尿病治疗手段及技术的不断进步，死于糖尿病急性并发症如酮症酸中毒的患者越来越少，而糖尿病并发的心血管疾病和肾脏疾病却成为近年来糖尿病患者的主要致死、致残原因。而据临床研究表明^[9-11]，糖尿病后期发生糖尿病肾病的发病率与糖尿病的严重程度相关，为最严重的并发症之一，且一旦进入临床期糖尿病肾病，患者 5 年生存期仅为 20% 左右。糖尿病肾病的发病机制十分复杂，其主

要的病理特征主要为炎症反应及纤维化。临床期糖尿病肾病由于体内代谢紊乱导致免疫功能异常、细胞因子代谢紊乱及炎症反应因子等的升高,从而导致肾小球滤过率降低,肾小球动脉硬化等等。然而西医疗法近期疗效佳,但远期疗效不甚理想,中医学作为医学重要的组成部分,在治疗糖尿病肾病上能发挥其优势,据临床研究显示,黄葵胶囊能有效的改善糖尿病肾病的临床症状,但有关其疗效的机制尚属少见。故本研究采用黄葵胶囊治疗临床期糖尿病肾病,观察其对肾功能的影响,并监测2组患者血清中治疗前及治疗后hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8含量的变化,旨在探讨其治疗糖尿病肾病的机制。

黄葵胶囊为中成药制剂,其主要成分为黄蜀葵花,该药首载于宋代《嘉佑本草》,主要功效为清利湿热,解毒消肿,主要适用于糖尿病肾病辨证为湿热症的患者。现代药理学提示^[12-13],黄葵胶囊的主要化学成分为金丝桃苷、异槲皮苷、棉皮苷、槲皮素-3'-葡萄糖苷、槲皮素等构成,能抑制炎症反应,改善微循环,抗氧化、清除自由基,减少肾小管对钠的重吸收、减轻水肿,抗肾纤维化、减少蛋白尿一等作用。适用于糖尿病肾病湿热症见水肿、腰痛,蛋白尿、血尿、舌苔黄腻等。中医认为湿为阴邪,性重浊粘腻,不易驱除,热为阳邪,性主开泄,肾受邪热熏灼而失统摄之能,致精关开多合少,使精微物质从小便漏出,形成蛋白尿。湿热未尽而蛋白尿迁延不愈或反复出现也是肾病的一大特点。临床常见小便短赤或混浊,或者尿时有烧灼涩痛感,舌苔黄腻,脉濡数等,法当从湿热论治。黄葵胶囊主要成份是黄酮类化合物,具有清利湿热,解毒消肿之功效。主要功能有利尿通淋、活血止血、消肿解毒。本研究结果表明,观察组的血糖控制情况、尿素氮、24 h尿蛋白、血肌酐明显优于对照组,说明黄葵胶囊可能是通过增加肾脏微循环作用,改善肾脏血流动力学,并通过抗肾纤维化以此减少蛋白尿,而据动物实验研究表明,黄葵胶囊可能是减少了TGF- β 1及TAK1的表达,抗肾纤维化,从而进一步减少蛋白尿的流出。故其能有效的控制血糖及降低尿素氮、24 h尿蛋白、血肌酐的水平。同时,本研究的结果表明,黄葵胶囊能有效的改善患者血清内相关的炎症反应因子,观察组的hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8等炎症反应因子低于对照组。有研究表明,肾脏为炎症反应介导的重要靶器

官,而炎症反应因子又为肾脏炎症反应的主要病因,两者相互为病理产物。同时,水肿、肾小球滤过、肾纤维化等导致血浆内内毒素水平升高,故导致hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8等炎症反应因子的升高。而黄葵胶囊可能通过清热利湿、解毒消肿等作用,并通过抗炎、抗氧化及清除自由基等的作用从而降低hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8。

综上所述,黄葵胶囊可改善患者的肾功能,降低糖尿病肾病患者hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8,临床疗效显著,值得临床推广应用。

参考文献

- [1]朱敏.糖尿病肾病患者饮食行为影响因素调查分析[J].齐鲁护理杂志,2015,21(15):76-78.
- [2]孙小会.2型糖尿病肾病发生的流行病学特征及其影响因素的分子流行病学研究[D].广州:暨南大学,2013.
- [3]陈聪,张翔,喻嵘,等.左归降糖益肾方对糖尿病肾病MKR鼠肾组织TGF- β 及CTGF mRNA表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(11):93-97.
- [4]崔国利,李升,周奎臣,等.糖尿病肾病患者血清FGF-2、TGF- β 及CD4+、CD8+T细胞的数量变化[J].细胞与分子免疫学杂志,2014,30(2):197-199.
- [5]刘红,孙伟,顾刘宝,等.黄葵胶囊联合ACEI或ARB类药物治疗糖尿病肾病的Meta分析[J].中华中医药杂志,2015,30(5):1712-1718.
- [6]于敏,史耀勋,田谧,等.黄葵胶囊治疗糖尿病肾病机制探讨[J].吉林中医药,2012,32(8):829-831.
- [7]王爱霞.阿托伐他汀联合阿魏酸钠治疗糖尿病肾病的疗效及对肾间质纤维化指标的影响[J].中国现代医学杂志,2015,25(1):98-104.
- [8]李英姿.中西医结合治疗糖尿病肾病疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2010,7(19):2380.
- [9]Reutents A, Atkins CS. Endocrinology[M]. Controb Nephrol, 2011, 170:1-7.
- [10]Hemmingsen B, Lund SS, Cloud C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials[J]. BMJ, 2012(343):d6898.
- [11]张红,章向成,朱大龙.炎症反应与糖尿病肾病[J].国际内分泌代谢杂志,2015,35(1):49-52.
- [12]刘子修,周玲,居文政,等.HPLC法同时测定黄葵胶囊中5种成分的含量[J].中国药房,2011,22(12):1129-1131.
- [13]蒋文勇,杨静,任丽萍,等.黄葵胶囊治疗2型糖尿病患者合并肾脏损害的随机对照临床研究[J].中国临床药理学杂志,2013,29(5):381-382.

(2015-11-16 收稿 责任编辑:张文婷)