

雷公藤多苷片联合复方灵芝健肾方治疗 早期糖尿病肾病的临床效果

郝海英 袁 铮 李伟伟 郝晓娟 程海峰

(河北省邯郸市中心医院肾内科, 邯郸, 056001)

摘要 目的:观察雷公藤多苷片联合复方灵芝健肾方治疗早期糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)的临床疗效及其对血清炎症反应介质、肾功能及血管内皮功能的影响。方法:选取2015年4月至2016年12月邯郸市中心医院收治的早期DN患者126例作为研究对象,按随机数字表法将纳入病例分为对照组和观察组,每组63例。对照组给予基础治疗及雷公藤多苷片,观察组在对照组治疗的基础上给予复方灵芝健肾方,2组均治疗3个月。观察2组患者临床疗效,血清炎症反应介质如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-18水平,肾功能如血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、尿白蛋白排泄率(UREA),血管内皮功能如一氧化氮(NO)、血管内皮生长因子(VEGF)、内皮素-1(ET-1)丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)变化情况。结果:2组治疗后SCr、BUN、UREA、TNF- α 、IL-6、IL-18、ET-1、MDA较本组治疗前明显降低,NO、SOD、VEGF明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗后上述指标变化更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组治疗后总有效率为92.06%,对照组治疗后总有效率为77.78%,观察组明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:雷公藤多苷片联合复方灵芝健肾方可通过改善血管内皮功能,降低血清炎症反应介质,改善肾功能,抗氧化应激作用,提高早期糖尿病肾病的临床治疗效果。

关键词 雷公藤多苷片;复方灵芝健肾方;早期糖尿病肾病;炎症反应介质;肾功能;血管内皮功能;氧化应激;临床疗效

Clinical Study on Tripterygium Wilfordii Glycosides Tablets Combined with Compound Ganoderma Kidney Invigorating Method in the Treatment of Early Diabetic Nephropathy

Hao Haiying, Yuan Zheng, Li Weiwei, Hao Xiaojuan, Cheng Haifeng

(Department of Renal Medicine, Handan Central Hospital, Handan 056001, China)

Abstract Objective: To observe the clinical effect of tripterygium wilfordii glycosides tablets combined with compound ganoderma kidney invigorating method in the treatment of early diabetic nephropathy (DN) and the influences on the level of serum inflammatory factors, renal function and the vascular endothelial function. **Methods:** A total of 126 cases of early DN in our hospital from April 2015 to December 2016 were selected as research subjects, and divided into the observation group and the control group according to random number table, with 63 cases in each group. The control group was given the basic treatment and tripterygium glycosides tablets, while the observation group was given compound ganoderma kidney invigorating method based on the treatment of the control group. Two groups were treated for 3 months. The clinical curative effect, the level of serum inflammatory factors (TNF- α , IL-6, IL-18), the renal function (SCr, BUN, UREA), the vascular endothelial function (ET-1, MDA, NO, SOD, VEGF) of two groups were observed. **Results:** The levels of SCr, BUN, UREA, TNF- α , IL-6, IL-18, ET-1, MDA were decreased, and the levels of NO, SOD, VEGF were increased markedly of two groups ($P < 0.05$). The above indexes of the observation group were changed more obviously than the control group. The differences were statistically significant ($P < 0.05$). The total effective rate of the observation group was 92.06%, while the total effective rate of the control group was 77.78%. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Tripterygium wilfordii glycosides tablets combined with compound ganoderma kidney invigorating method can improve the vascular endothelial function and the renal function, reduce the level of serum inflammatory factors, resist oxidative stress, and improve the clinical effect of early diabetic nephropathy.

Key Words Tripterygium wilfordii glycosides tablets; Compound ganoderma kidney invigorating method; Early diabetic nephropathy; Serum inflammatory factors; Renal function; Vascular endothelial function; Clinical effective rate; Oxidative stress

中图分类号:R283;R587.1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.09.015

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)是糖尿病的微血管并发症,其发病率随着糖尿病病程的延

长而上升,中晚期可出现高血压、水肿、蛋白尿、进行性肾功能损害等,最终引起肾衰竭而导致糖尿病患

者死亡。有典型糖尿病肾小球病变的 DN,即使血糖和血压控制良好,也难以控制其肾功能衰竭恶化。因此糖尿病肾病早期如得到及时诊断和有效治疗,可延缓或逆转肾损害,控制病情进展,对患者的预后具有重要的影响^[1-2]。国内外研究表明, DN 与炎症反应、微血管病变、免疫功能紊乱及氧化应激系统失调存在相关性^[3-4]。雷公藤多苷片具有较强的免疫调节、抗炎、抗氧化作用,可明显降低患者的蛋白尿及修复肾小球足细胞作用^[5]。中药制剂是治疗 DN 的良好辅助药物,复方灵芝健肾方有助于调节肾小球内压,发挥保护肾血管内皮功能、抗炎、调节免疫、改善肾功能作用^[6]。因此,本研究对雷公藤多苷片联合复方灵芝健肾方治疗 DN 的疗效进行探究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 4 月至 2016 年 12 月我院收治的早期 DN 患者 126 例作为研究对象。按随机数字表法将 126 例分为对照组和观察组,每组 63 例。对照组中男 34 例,女 29 例;年龄 39~78 岁,平均年龄(56.8±4.7)岁;病程 3~18 年,平均病程(7.9±2.4)年。观察组中男 31 例,女 32 例;年龄 42~81 岁,平均年龄(56.2±4.1)岁;病程 4~20 年,平均病程(8.3±2.7)年。2 组患者在性别、年龄、病程等一般资料方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 1)所有病例均符合美国糖尿病协会(ADA)关于 DN 的诊断标准^[7];2)符合医学伦理学要求,经伦理委员会批准(伦理审批号:20170508),患者及其家属知情同意,并签署知情同意书。

1.3 纳入标准 1)近 3 个月内连续 2 次尿蛋白排泄率 20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$,24 h 尿蛋白定量 $<0.5\text{ g}$ 。

1.4 排除标准 1)非糖尿病导致的肾功能受损者;2)对研究药物过敏者;3)严重感染患者;4)使用镇痛剂、类固醇、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)及抗凝药物者;5)妊娠或哺乳期妇女;6)合并慢性心、肝、肾功能障碍者。

1.5 脱落与剔除标准 1)观察期间服用其他影响疗效判定的药物;2)因依从性差无法遵医嘱完成药物疗程者;3)用药期间出现严重不良反应需紧急停药者;4)正在参加其他药物试验的患者。

1.6 治疗方法 2 组患者均给予内科常规护理及对症治疗,包括控制血压,降脂,调节血糖等,同时给予低脂、低盐饮食,适当运动,健康教育等基础干预。对照组同时给予雷公藤多苷片(远大医药黄石飞云

制药有限公司,国药准字:Z42021212)治疗,20 mg/片,口服,1~1.5 mg/(kg·d),分 3 次服用。观察组在对照组治疗的基础上联合复方灵芝健肾方治疗。组方黄芪、冬虫夏草精各 60 g,灵芝、川芎各 90 g。将上述药物加水 500 mL 并浸泡 4 h,大火煮沸后改为文火煎至 250 mL,早晚饭后温服,1 剂/d,4 周为 1 个疗程。2 组均持续治疗 3 个月。

1.7 观察指标 1)肾功能:分别于治疗前后检测 2 组患者血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、尿蛋白排泄率(UREA)水平;2)氧化应激水平:分别于治疗前后检测患者丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)水平;3)血清炎症反应介质:分别于治疗前后检测患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-18 水平;4)血管内皮功能:分别于治疗前后检测患者一氧化氮(NO)、血管内皮生长因子(VEGF)、内皮素-1(ET-1)水平。

1.8 疗效判定标准 显效:肾功能不全、水肿、蛋白尿、肾病综合征等临床症状显著改善,血糖水平恢复正常,UREA 下降 $\geq 50\%$;有效:肾功能不全、水肿、蛋白尿、肾病综合征等临床症状有所改善,血糖水平下降 $\geq 20\%$,UREA 下降 20%~49%;无效:未达到上述标准。总有效率为显效例数、有效例数之和与总例数比值^[8]。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,进行 t 检验;计数资料以率表示,用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者肾功能比较 2 组患者治疗前 SCr、BUN、UREA 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);2 组治疗后 SCr、BUN、UREA 较本组治疗前明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗后 SCr、BUN、UREA 明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组患者血清炎症反应介质 TNF- α 、IL-6、IL-18 水平比较 2 组治疗前 TNF- α 、IL-6、IL-18 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);2 组治疗后 TNF- α 、IL-6、IL-18 水平较本组治疗前明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗后 TNF- α 、IL-6、IL-18 水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组患者 MDA、SOD、NO、ET-1、VEGF 水平比较 2 组患者治疗前 NO、ET-1、VEGF、SOD、MDA 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);过治疗后,2 组

ET-1、MDA 水平明显降低 ($P < 0.05$), NO、SOD、VEGF 水平明显升高 ($P < 0.05$), 观察组 ET-1、MDA 水平下降程度更明显 ($P < 0.05$), NO、SOD、VEGF 水平上升程度更明显 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 2 组 SCr、BUN、UREA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	SCr (mmol/L)	BUN (mmol/L)	UREA (mg/24 h)
对照组 ($n = 63$)			
治疗前	89.7 ± 15.8	5.9 ± 1.3	334.7 ± 65.8
治疗后	65.3 ± 9.8*	4.3 ± 0.8*	216.3 ± 45.9*
观察组 ($n = 63$)			
治疗前	88.3 ± 16.3	6.1 ± 1.4	328.8 ± 52.1
治疗后	45.2 ± 7.5* [△]	3.1 ± 0.4* [△]	103.2 ± 33.7* [△]

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, [△] $P < 0.05$

表 2 2 组炎症反应介质比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	IL-6	IL-18	TNF- α
对照组 ($n = 63$)			
治疗前	33.87 ± 9.72	314.82 ± 46.82	17.28 ± 4.81
治疗后	13.24 ± 3.74*	256.93 ± 36.73*	7.62 ± 1.97*
观察组 ($n = 63$)			
治疗前	34.63 ± 9.63	316.80 ± 47.02	17.39 ± 5.03
治疗后	7.61 ± 1.97* [△]	187.90 ± 28.61* [△]	4.53 ± 0.96* [△]

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, [△] $P < 0.05$

2.4 2 组患者临床疗效比较 观察组的治疗总有效率为 92.06%, 对照组的总有效率为 77.78%, 观察组明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

3 讨论

糖尿病肾病(DN)的发病机制尚不明确, 给临床治疗带来一定的难度。研究发现, DN 与炎症反应、微血管病变、血管内皮功能、免疫功能紊乱及氧化应

激系统失调存在相关性^[9]。早期 DN 血清炎症反应介质水平显著高于正常人, 且微炎症反应状态会随着尿蛋白排泄的增多而加重^[10]。ET-1 和 NO 是由血管内皮细胞合成的细胞因子, 两者平衡存在可调节血管收缩舒张功能, NO 适度升高, ET-1 降低, 可以改善血管内皮功能, VEGF 可促进受损内皮修复^[11]。丙二醛(MDA)水平可反映氧自由基损伤组织的程度, 超氧化物歧化酶(SOD)是一种抗氧化酶, 具有抵抗自由基损伤的作用^[12]。

中医学将 DN 归于“水肿”“消渴”等范畴, 认为该病与脾肾关系密切。《灵枢·五变》中指出: 五脏皆柔弱者, 善病消瘴。《诸病源候论》中论述: 水病无不由脾肾虚所为。《辨证录》中指出: 夫消渴之症, 皆脾坏而肾败。中医认为该病病机为脾肾两虚, 肾为先天之本, 主水液, 肾阴亏虚、水液失调、热盛伤津、阴虚水热、阳不化气, 发为水肿^[13-14]。脾胃虚弱、生化乏源、升降失常、水湿内蕴、发为消渴; 久病不愈、阴虚生热、耗气伤阴、损伤血络、血行不畅、湿瘀互结, 发为消渴。该病为本标虚实之症, 治疗原则是健脾补肾、益气活血^[15]。

雷公藤多苷片具有清热解毒、消肿止痛等多种功效。其含有少量生物碱, 属于非甾体类免疫抑制剂, 能够有效抑制细胞和体液免疫, 抑制细胞增殖并诱导其凋亡, 减少炎症反应介质的产生与分泌, 可抑制肾小球系膜细胞增生及调控细胞因子网络, 并能维持肾小球基底膜完整性, 延缓肾间质纤维化。此外该药物可清除沉积于基底膜上的复合物, 修复基底膜蛋白, 通过改善肾小球滤过膜通透性从而降低尿蛋白水平, 提高肾功能^[16-17]。复方灵芝健肾方中灵芝可益气养血、健脾补肾; 黄芪具有利水消肿、

表 3 2 组 NO、ET-1、VEGF、SOD、MDA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	NO (mg/L)	ET-1 (ng/L)	VEGF (ng/L)	SOD (U/mL)	MDA (mmol/L)
对照组 ($n = 63$)					
治疗前	1.45 ± 0.24	137.6 ± 16.7	243.7 ± 23.8	62.7 ± 8.3	7.9 ± 1.8
治疗后	1.92 ± 0.23*	102.7 ± 12.5*	317.8 ± 16.2*	89.9 ± 12.7*	5.2 ± 0.8*
观察组 ($n = 63$)					
治疗前	1.44 ± 0.26	136.8 ± 17.3	240.9 ± 26.7	63.1 ± 8.5	7.8 ± 1.3
治疗后	2.37 ± 0.36* [△]	87.3 ± 9.8* [△]	367.2 ± 18.3* [△]	122.9 ± 13.2* [△]	3.7 ± 0.7* [△]

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, [△] $P < 0.05$

表 4 2 组临床疗效比较

组别	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	总有效率 [例 (%)]
对照组 ($n = 63$)	25	24	14	49 (77.78)
观察组 ($n = 63$)	31	27	5	58 (92.06)*

注:与对照组治疗后比较, * $P < 0.05$

补中益气之功效;冬虫夏草精善补虚填精、益肾补髓;川芎可活血化瘀、祛风止痛,诸药合用共奏健脾补肾、补中益气之功效。现代药理研究表明,灵芝中有效成分灵芝多糖能够改善氧化应激反应,抑制系膜细胞增生,并能保护肾功能^[18];黄芪中黄芪多糖可改善肾血液循环,纠正脂代谢紊乱,并通过减轻通透性蛋白尿而保护肾脏,此外其还能提高 NO,降低 ET-1,抑制炎症反应,保护肾脏^[19]。冬虫夏草精含有冬虫夏草多糖、脂肪酸等多种活性成分,能够有效抑制氧化应激反应,改善脂代谢紊乱,调节细胞因子,并能降解细胞外基质,抗肾细胞凋亡^[20]。

本研究结果表明,2组治疗后血清 SCr、BUN、U-REA 较本组治疗前明显降低,观察组 SCr、BUN、U-REA 降低更明显,表明雷公藤多苷片联合复方灵芝健肾方可明显改善早期 DN 患者肾功能。2组治疗后血清炎症反应介质 TNF- α 、IL-6、IL-18 水平较本组治疗前明显降低,观察组下降更明显,表明2种药物联合应用治疗早期 DN 可发挥更强的抗炎效果。2组患者治疗后血清 ET-1、MDA 水平明显降低,NO、SOD、VEGF 水平明显升高,观察组上述指标变化更明显,表明雷公藤多苷片联合复方灵芝健肾方可明显改善早期 DN 患者血管内皮功能,发挥抗氧化应激作用。观察组治疗后总有效率明显高于对照组,表明两者联合应用治疗早期 DN 临床效果显著。

综上所述,雷公藤多苷片联合复方灵芝健肾方可通过改善血管内皮功能,降低血清炎症反应介质,改善肾功能,抗氧化应激作用,提高早期糖尿病肾病的临床治疗效果。

参考文献

[1] Liu T, Duan W, Nizigiyimana P, et al. Alpha-mangostin attenuates diabetic nephropathy in association with suppression of acid sphingomyelinase and endoplasmic reticulum stress[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 496(2):394-400.

[2] Dissanayake AM, Wheldon MC, Ahmed J, et al. Extending Metformin Use in Diabetic Kidney Disease: A Pharmacokinetic Study in Stage 4 Diabetic Nephropathy[J]. *Kidney Int Rep*, 2017, 2(4):705-712.

[3] 张馨, 陆付耳. 抗炎与免疫调节在糖尿病肾病治疗中的地位[J].

中国中西医结合杂志, 2010, 30(6):649-654.

[4] Fu Y, Wang C, Zhang D, et al. Increased TRPC6 expression is associated with tubular epithelial cell proliferation and inflammation in diabetic nephropathy[J]. *Mol Immunol*, 2018, 94:75-81.

[5] 刘凌汐, 于洋. 雷公藤多苷片联合复方 α -酮酸片治疗糖尿病肾病的临床观察[J]. *中国药房*, 2017, 28(33):4654-4657.

[6] 刘晓利. 复方灵芝健肾汤治疗糖尿病肾病的临床研究[D]. 济南: 济南大学, 2016:34-42.

[7] 谢锦桃, 刘军, 伍远征, 等. 2011 年美国糖尿病协会糖尿病诊疗标准执行纲要解读[J]. *中国全科医学*, 2011, 14(18):1993-1997.

[8] 高飞. 黄葵胶囊联合雷公藤多苷片对比单用雷公藤多苷片治疗糖尿病肾病有效性和安全性的 Meta 分析[J]. *中国药房*, 2015, 26(33):4675-4678.

[9] 崔洪臣. 氧化应激与糖尿病肾病[J]. *临床内科杂志*, 2015, 32(1):65-66.

[10] 彭书磊. 健脾补肾活血法治疗糖尿病肾病的临床研究及对炎症因子的影响[D]. 济南: 山东中医药大学, 2014:24-31.

[11] 战慧敏. 刺络泻血对高脂血症模型大鼠血脂、脂代谢酶及 NO、ET-1 的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017:28-39.

[12] 赵广高, 苏全生, 仇乃民, 等. 高温环境下大鼠一次性有氧运动后血 IL-2、SOD、MDA、SOD/MDA 指标的变化研究[J]. *成都体育学院学报*, 2011, 37(4):86-90.

[13] 孔繁婧. 糖尿病肾病中医证治规律探究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016:112-119.

[14] 张丹. 糖尿病肾病中医证型与实验室指标间相关性研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2017:76-89.

[15] 武曦蕩. 糖尿病肾病中医证候分布特点及中药干预糖尿病肾病的临床研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013:88-96.

[16] 张海超. 雷公藤多苷片辅助治疗糖尿病肾病 IV 期 66 例[J]. *中国药业*, 2015, 24(24):248-249.

[17] 张秋萍, 田振, 刘志宏, 等. 雷公藤多苷片的抗炎作用及体内药效动力学研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(6):122-124.

[18] 常珊珊, 周丹, 孟国梁, 等. 灵芝多糖对高脂性脂肪肝大鼠氧化应激的影响[J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(20):3102-3106.

[19] 王允亮, 张昱, 王洪霞, 等. 加味黄芪赤风汤对阿霉素肾病大鼠蛋白尿及血清 NO、ET-1 和 TGF- β 1 的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2010, 5(10):852-854.

[20] 孙立华, 吴爱英, 张春辉. 高效液相色谱-蒸发光散射检测器法测定虫草精口服液中的黄芪甲苷的含量[J]. *中国现代应用药学*, 2004, 21(6):485-487.

(2018-01-31 收稿 责任编辑: 杨觉雄)