

百令胶囊结合丹参多酚酸盐对糖尿病肾病Ⅳ期老年患者肾功能和血糖情况影响分析

孙胜奎 范银燕 左丽娜 廖建红

(湖北省黄石市第二医院,黄石,435000)

摘要 目的:探讨百令胶囊辅助丹参多酚酸盐应用于老年糖尿病肾病Ⅳ期患者,对其血糖水平与肾功能的调节作用。方法:选取2017年1月至2018年1月湖北省黄石市第二医院收治的老年糖尿病肾病Ⅳ期病例130例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组65例。对照组采取丹参多酚酸盐单给药物治疗,观察组采取百令胶囊+丹参多酚酸盐治疗。比较治疗前和治疗4周后的2组在血糖水平和肾功能指标方面的变化。结果:1)观察组肾功能 $\beta 2$ -MG(2.03 ± 0.84) mmol/L、UPE(120.61 ± 9.25) mg/d、Scr(220.56 ± 12.18) μ mol/L、BUN(2.42 ± 0.69) mmol/L、UAER(325.13 ± 12.08) mg/24 h显著低于对照组($P < 0.05$);2)观察组Leptin(7.03 ± 1.09) ng/mL、2 hPG(7.61 ± 0.85) mmol/L、HbA1c(7.56 ± 1.23)%、FPG(5.13 ± 1.24) mmol/L显著低于对照组,APN(15.22 ± 2.16) mg/L显著高于对照组($P < 0.05$);3)观察组总不良反应率7.69%和对照组9.23%差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:对于老年糖尿病肾病Ⅳ期患者,可采取百令胶囊配合丹参多酚酸盐的中西医结合治疗模式,能有效控制患者血糖水平,改善多项肾功能指标,不良反应较少,具有良好的临床应用价值。

关键词 百令胶囊;丹参多酚酸盐;糖尿病肾病Ⅳ期;肾功能;血糖情况

Effects of Bailing Capsule Combined with Salvia Miltiorrhiza Polyphenolic Acid on Renal Function and Blood Glucose in Elderly Patients with Stage IV Diabetic Nephropathy

Sun Shengkui, Fan Yinyan, Zuo Lina, Liao Jianhong

(The Second Hospital of Huangshi, Huangshi 435000, China)

Abstract Objective: To investigate the regulation effect of Bailing Capsule combined with salvia miltiorrhiza polyphenolic acid on renal function and blood glucose in elderly patients with stage IV diabetic nephropathy. **Methods:** From January 2017 to January 2018, 130 cases of elderly patients with stage IV diabetic nephropathy were selected in the Second Hospital of Huangshi. According to different treatment methods, they were randomly divided into an observation group and a control group. There were 65 cases in each group. The control group was treated with salvia miltiorrhiza polyphenolic acid alone and the experimental group was treated with Bailing Capsule combined with salvia miltiorrhiza polyphenolic acid. The changes of blood glucose and renal function were compared before and after the treatment for 4 weeks. **Results:** 1) In the observation group, the renal function $\beta 2$ -MG(2.03 ± 0.84) mmol/L, UPE(120.61 ± 9.25) mg/d, Scr(220.56 ± 12.18) μ mol/L, BUN(2.42 ± 0.69) mmol/L, UAER(325.13 ± 12.08) mg/24 h were significantly lower than that of the control group($P < 0.05$); 2) In the observation group, Leptin(7.03 ± 1.09) ng/mL, 2 hPG(7.61 ± 0.85) mmol/L, HbA1c(7.56 ± 1.23)%, FPG(5.13 ± 1.24) mmol/L were significantly lower than that of the control group and APN(15.22 ± 2.16) mg/L was significantly higher than that of the control group($P < 0.05$); 3) There was no significant difference in the total adverse reaction rate between the observation group(7.69%) and the control group(9.23%) ($P > 0.05$). **Conclusion:** For the elderly patients with stage IV diabetic nephropathy, combined therapy of traditional Chinese medicine and western medicine of Bailing Capsule combined with salvia miltiorrhiza polyphenolic acid can effectively control the blood glucose level of the patients, improve renal function indexes, and there are less toxic and side effects which has good clinical application value.

Key Words Bailing capsule; Salvia miltiorrhiza polyphenolic acid; Diabetic nephropathy stage IV; Renal function; Blood glucose

中图分类号:R256.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.09.039

糖尿病肾病属于糖尿病微血管并发症中最的一种,是造成糖尿病患者致残、死亡的最主要因素。近几年有研究表明^[1],糖尿病肾病已成为终末期肾病首要病因,占糖尿病全部并发症中的1/5~2/5。

基金项目:湖北省卫计委2015-2016年度科研立项项目(2015-SD45)

作者简介:孙胜奎(1984.12—),男,本科,主治医师,研究方向:糖尿病、内分泌、老年病,E-mail:sunshengkui09@aliyun.com

由于本病早期症状较为隐匿,进展较慢,常常难以受到足够的重视,而一旦进展到大量蛋白尿期,患者则会出现肾功能损害加剧的现象,且难以逆转。丹参多酚酸盐具有活血、化瘀、通脉等多重疗效,在糖尿病肾病治疗中取得一定效果^[2]。但随着中西医结合治疗理念的逐步完善,百令胶囊结合丹参多酚酸盐的治疗模式为糖尿病肾病Ⅳ期的治疗提供了新思路,本研究现将实验结果加以整理,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2018 年 1 月湖北省黄石市第二医院收治的老年糖尿病肾病Ⅳ期病例 130 例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组 65 例。2 组患者一般资料经统计学分析,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

1.2 诊断标准 达到《中国糖尿病防治指南》内关于糖尿病的诊断准则^[3]:患者空腹血糖不低于 7.0 mmol/L,随机血糖不低于 11.1 mmol/L,微量白蛋白尿超过 $>30\text{ mg/d}$ 。糖尿病肾病以 Mogensen 分期法评价结果为Ⅳ期,6 个月期间尿白蛋白排出量 500 mg/24 h 的情形超过 3 次。

1.3 纳入标准 1)患者均无心脑血管疾病;2)签署知情同意书;3)无肝功能不全;4)年龄低于 70 岁;5)均为 2 型糖尿病;6)无其他肾脏实质性病变;7)无血液系统与感染性疾病^[4]。

1.4 排除标准 1)合并恶性肿瘤;2)存在药物过敏反应;3)近 3 个月有相同药物治疗史者;4)存在出血倾向者;5)妊娠及哺乳期者^[4]。

1.5 治疗方法 对全部受试者开展对症治疗,使用胰岛素进行血糖的控制,注意摄入低蛋白、低盐饮食。对照组采取注射用丹参多酚酸盐治疗(上海绿谷制药有限公司,国药准字 Z20050249):取 200 mg,充分溶于 250 mL 0.9% 氯化钠注射液中,静脉注射,

1 次/d,持续治疗 4 周。观察组基于对照组,给予百令胶囊(杭州中美华东制药公司,国药准字 Z10910036):服用 2.5 g/次,早晚服用,口服 4 周。

1.6 观察指标 血液采集时间是在使用药物治疗前和治疗 4 周后,采集 2 组患者空腹 4 mL 外周静脉血,分装在 2 个试管内。取一份血液样本进行肾功能指标的检测,以美国贝克曼库尔特公司生产的全自动生化分析仪(型号为:AU680)进行,检测血肌酐(Serum creatinin,Scr)浓度,方法为碱性苦味酸法;尿素氮(Usea Nitrogen,BUN)浓度,方法为二乙酰一肟法; β_2 -微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG),方法为免疫测定法。采集患者 24 h 尿液,兑入 5 mL 甲苯防腐,检测尿蛋白排出量(Urinary Protein Excretion,UPE),方法为磺基水杨酸比浊法,并计算尿白蛋白排泄率(Urinary Albumin Excretion Rate,UAER)。用另一份血液样本进行血糖相关指标的检测,包括糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin,HbA1c),检测方法为高压液相层分析;脂联素(Adiponectin,APN),方法为胶体金免疫层析技术;血清瘦素(Leptin),方法为放射免疫法。上述试剂盒均由上海信裕生物科技公司提供。另外用强生稳豪血糖仪及配套试纸检测餐后 2 h 血糖(2-hour Postprandial Blood Glucose,2 hPG)和空腹血糖(Fasting Blood-glucose,FPG)。观察 2 组用药期间的不良反应情况,并记录比较。

1.7 统计学方法 建立临床资料的数据库,使用统计学程序 CHISS 进行数据分析,并发症等计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验, β_2 -MG、Leptin 等计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者肾功能指标变化的比较 用药前,2 组肾功能指标表达浓度差异无统计学意义($P>$

表 1 2 组患者组间一般资料情况比较

项目		观察组($n=65$)	对照组($n=65$)	统计值	P 值
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		51.43 $\pm$ 2.95	48.69 $\pm$ 2.73	1.241	>0.05
性别[例(%)]	男	37(56.92)	35(53.85)	2.072	>0.05
	女	28(43.08)	30(46.15)		
糖尿病病程($\bar{x}\pm s$,年)		4.17 $\pm$ 0.95	4.08 $\pm$ 0.88	0.963	>0.05
肾病程($\bar{x}\pm s$,年)		2.79 $\pm$ 0.67	2.62 $\pm$ 0.59	0.847	>0.05
血压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	收缩压	124.96 $\pm$ 10.24	120.45 $\pm$ 11.35	2.049	>0.05
	舒张压	78.19 $\pm$ 5.67	75.63 $\pm$ 6.14		
并发症[例(%)]	高血压	5(7.69)	4(6.15)	1.546	>0.05
	高脂血症	3(4.62)	4(6.15)		
	冠心病	2(3.08)	1(1.54)		

表 2 组间肾功能指标变化情况($\bar{x} \pm s$)

组别	Scr($\mu\text{mol/L}$)	BUN(mmol/L)	$\beta 2\text{-MG}$ (mmol/L)	UPE(mg/d)	UAER(mg/24 h)
对照组($n = 65$)					
用药前	401. 98 $\pm$ 15. 51	9. 04 $\pm$ 2. 36	5. 09 $\pm$ 1. 07	176. 98 $\pm$ 13. 77	568. 70 $\pm$ 20. 63
用药后	351. 32 $\pm$ 13. 39	5. 38 $\pm$ 1. 52	3. 68 $\pm$ 1. 15	141. 77 $\pm$ 10. 38	416. 96 $\pm$ 17. 24
观察组($n = 65$)					
用药前	412. 04 $\pm$ 17. 36	9. 15 $\pm$ 2. 72	5. 18 $\pm$ 1. 05	181. 04 $\pm$ 11. 62	579. 45 $\pm$ 21. 79
用药后	220. 56 $\pm$ 12. 18	2. 42 $\pm$ 0. 69	2. 03 $\pm$ 0. 84	120. 61 $\pm$ 9. 25	325. 13 $\pm$ 12. 08

表 3 组间血糖水平变化情况($\bar{x} \pm s$)

组别	HbA1c(%)	APN(mg/L)	Leptin(ng/mL)	2 hPG(mmol/L)	FPG(mmol/L)
对照组($n = 65$)					
用药前	11. 98 $\pm$ 2. 16	6. 04 $\pm$ 0. 74	17. 09 $\pm$ 2. 07	14. 98 $\pm$ 1. 77	13. 70 $\pm$ 2. 63
用药后	9. 32 $\pm$ 2. 05	9. 38 $\pm$ 1. 67	12. 74 $\pm$ 2. 11	9. 77 $\pm$ 1. 38	6. 96 $\pm$ 0. 68
观察组($n = 65$)					
用药前	12. 04 $\pm$ 2. 41	6. 15 $\pm$ 0. 83	18. 18 $\pm$ 3. 24	14. 04 $\pm$ 1. 62	14. 45 $\pm$ 2. 79
用药后	7. 56 $\pm$ 1. 23	15. 22 $\pm$ 2. 16	7. 03 $\pm$ 1. 09	7. 61 $\pm$ 0. 85	5. 13 $\pm$ 1. 24

表 4 组间不良反应率发生情况的比较[例(%)]

组别	咽部不适	碱中毒	流涎	面部潮红	呕吐	头痛	胸闷	总不良反应率
观察组($n = 65$)	1(1. 54)	0(0. 00)	0(0. 00)	1(1. 54)	0(0. 00)	2(3. 08)	1(1. 54)	5(7. 69)
对照组($n = 65$)	0(0. 00)	1(1. 54)	2(3. 08)	2(3. 08)	1(1. 54)	0(0. 00)	0(0. 00)	6(9. 23)

0. 05), 用药后, 2 组 Scr、BUN、 $\beta 2\text{-MG}$ 、UPE、UAER 均显著降低($P < 0. 05$), 观察组各项肾功能指标均显著低于对照组($P < 0. 05$)。见表 2。

2. 2 2 组患者血糖水平变化的比较 用药前, 2 组各项血糖相关指标差异无统计学意义($P > 0. 05$), 用药后, 2 组 APN 均显著上升, HbA1c、Leptin、2 hPG、FPG 均显著降低($P < 0. 05$), 观察组 APN 均显著高于对照组, 其余各项指标均显著低于对照组($P < 0. 05$)。见表 3。

2. 3 2 组患者不良反应发生情况比较 观察组总不良反应率 7. 69%, 对照组 9. 23%, 差异无统计学意义($P > 0. 05$)。见表 4。

3 讨论

糖尿病肾病为一类多因素参与的肾脏微血管并发症, 其病理学机制为清蛋白滤出, 肾小球基底膜厚度增加, 肾脏血流灌注提高, 使其处于高灌注、高滤过状态, 细胞外基质进行性积聚, 形成肾固有细胞损伤, 并分泌多种趋化因子和炎性反应物质, 对肾系膜细胞造成刺激, 产生大量胶原纤维、层粘连蛋白, 促使肾小球硬化、间质纤维化发生, 进而诱发病本^[5-7]。糖尿病肾病Ⅳ期患者多具有持续大量蛋白尿的特点, UPE 与 UAER 明显升高, 使其肾功能不可逆转的下降, 其中 Scr 为肌肉组织代谢产物, 当患者肾功能不全时, 大量 Scr 蓄积在体内, 形成对机体有害的

毒素; BUN 为蛋白质代谢产物, 在肾小球滤过率低于正常水平 50% 时, BUN 会出现快速增加的变化, 积蓄体内有毒的氨^[8]; $\beta 2\text{-MG}$ 为一类小分子球蛋白, 多是由淋巴细胞、多形核白细胞释放的, 有近端肾小管功能的作用, 在糖尿病肾病Ⅳ期病变患者中, 受到慢性肾衰、肾小管损伤等因素影响, $\beta 2\text{-MG}$ 往往会出现高表达^[9-10]。本研究观察了糖尿病肾病Ⅳ期患者治疗前后肾功能变化, 结果显示, 观察组患者经过治疗后肾功能指标 BUN、 $\beta 2\text{-MG}$ 、UPE、Scr、UAER 均显著低于治疗前和对照组($P < 0. 05$), 提示观察组对肾功能的保护作用更为明显。

糖尿病肾病发病时, 大量相关细胞因子均存在异常表达, 其中高血糖为糖尿病肾病最常见的临床表现, 有研究认为^[11], 高血糖是机体代谢异常通路最重要诱因, 是本病发生的始发因素。糖代谢紊乱与糖尿病肾病Ⅳ期疾病进展直接的关系可能是, 当患者处于糖尿病肾病情况下, 机体 50% 左右的葡萄糖要依靠肾脏来代谢, 为肾脏糖负荷增加了较大负担, 而长期的高血糖状态, 造成更多的糖基化代谢产物被生成及释放, 这些糖基化终末代谢产物作用在患者肾脏部位, 可造成肾小球孔径变大、电荷选择性丧失, 使肾小球基底膜增厚, 滤过膜的通透性改变, 继而诱发白蛋白尿^[12]。同时, 高血糖状态还会造成血浆胶体渗透压增加, APN 与 Leptin 异常升高。其

中 APN 为一类多域蛋白质,具有促进葡萄糖与脂肪酸氧化物吸收的作用,以此改变胰岛素敏感效应,在糖尿病肾病Ⅳ期患者中,APN 表达浓度显著降低;Leptin 通常是白色脂肪组织所合成及分泌的,为一类肥胖基因编码蛋白质,具有促进新陈代谢,维持能量平衡,调节脂肪储存的作用^[13]。通过本研究观察,观察组在治疗后患者 Leptin、2 hPG、FPG、HbA1c 显著下降,APN 显著上升($P < 0.05$),提示观察组对血糖及糖尿病肾病Ⅳ期患者相关指标的调控作用更为有效。

在糖尿病肾病的常用药物中,丹参多酚酸盐主要是由丹参乙酸镁构成的,其药理学机制是通过钾通道的开放,改善了机体炎性反应,使血管内皮细胞得到有效的迁移,缓解了钙超载症状,降低了醛糖还原酶活性,因而对促进微血管血流,抗血小板、抗氧化,修复缺血再灌注损伤组织,增强微循环灌注有良好效果,提升了患者的肾功能,维持了血糖稳定^[14]。

在中医学理念中,糖尿病肾病又叫做“消渴肾病”,归为“水肿”“胀满”等范畴。其中《圣济总录》中记载了:“消肾,小便白池如凝脂,形体羸弱”,初步说明了“消肾”的概念,认为蛋白尿为消渴肾病最主要的并发症之一。通过我国古代传统医学对糖尿病肾病的认知,我们认为,糖尿病肾病的病机属于肺、胃、肾三脏阴伤,肾阳虚衰,阴损及气,日久造成气血两伤,浊毒内停^[15]。百令胶囊的主要成分是腺苷、虫草多糖、氨基酸、虫草酸、虫草素等,经过人工低温发酵制成,为冬虫夏草无性型菌丝体干粉制剂。其中冬虫夏草在我国古代医家著作《本草从新》中明确指出^[16],其有“保肺益肾、止血化痰、已劳嗽”的作用。经过现代药理学证实,其有效成分中的氨基酸、腺苷等物质对促进肾小管上皮细胞增生,促进血液循环、改善细胞免疫功能、防止血小板聚集有明显效果。通过观察 2 组不良反应,发现 2 组具有较为相似的不良反应率,且症状均较为轻微,无需其他治疗措施,可自行缓解。

综上所述,百令胶囊配合丹参多酚酸盐适用于糖尿病肾病Ⅳ期的治疗,能够有效改善患者肾功能,促进患者血糖平衡,同时不良反应较小。

参考文献

- [1] Zubiri I, Posadaayala M, Sanzmaroto A, et al. Diabetic nephropathy induces changes in the proteome of human urinary exosomes as revealed by label-free comparative analysis[J]. Journal of Proteomics, 2014,96(2):92-102.
- [2] 王琳琳,李志鹏,郝秀轻,等.丹参多酚酸盐联合百令胶囊对老年

糖尿病肾病患者肾功能及血管内皮功能的影响[J]. 贵州医科大学学报,2017,42(7):836-839.

- [3] Yokoyama H, Deckert T. Central Role of TGF- β in the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy and Macrovascular Complications: A Hypothesis[J]. Diabetic Medicine A Journal of the British Diabetic Association, 2015,13(4):313-320.
- [4] 王平,高会智,万世文,等. 羟苯磺酸钙分散片联合百令胶囊治疗糖尿病肾病Ⅳ期临床观察[J]. 中国药师,2015,18(6):967-969.
- [5] 刘春燕,陈云霞,苏俊平,等. 百令胶囊对糖尿病肾病患者单核细胞 Toll 样受体 4 表达及炎性因子的影响[J]. 河北医药,2015,37(24):3703-3706.
- [6] 唐国文,黄宗海,王会清. 前列地尔联合百令胶囊对早期糖尿病肾病患者肾功能和血清炎症因子的影响[J]. 海南医学院学报,2015,21(5):645-650.
- [7] Chowdhury T A, Dyer P H, Kumar S, et al. Lack of association of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with diabetic nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus[J]. Diabetic Medicine A Journal of the British Diabetic Association, 2015,14(10):837-840.
- [8] Jha J C, Gray S P, Barit D, et al. Genetic targeting or pharmacologic inhibition of NADPH oxidase nox4 provides renoprotection in long-term diabetic nephropathy[J]. Journal of the American Society of Nephrology Jasn, 2014,25(6):1237-1254.
- [9] 武莉,闫大钧,荆仕娟,等. 缬沙坦联合百令胶囊对早期糖尿病肾病患者尿蛋白排泄率的影响观察[J]. 中国药师,2014,17(9):1532-1534.
- [10] De N L, Gabbai F B, Liberti M E, et al. Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors and prevention of diabetic nephropathy: targeting the renal tubule in diabetes[J]. American Journal of Kidney Diseases the Official Journal of the National Kidney Foundation, 2014,64(1):16-24.
- [11] Yagame M, Suzuki D, Jinde K, et al. Significance of urinary type IV collagen in patients with diabetic nephropathy using a highly sensitive one-step sandwich enzyme immunoassay[J]. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2015,11(2):110-116.
- [12] Zhang M Z, Wang Y, Pauksakon P, et al. Epidermal growth factor receptor inhibition slows progression of diabetic nephropathy in association with a decrease in endoplasmic reticulum stress and an increase in autophagy[J]. Diabetes, 2014,63(6):2063-2072.
- [13] Kuno Y, Iyoda M, Shibata T, et al. Sildenafil, a phosphodiesterase type 5 inhibitor, attenuates diabetic nephropathy in non-insulin-dependent Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats[J]. British Journal of Pharmacology, 2015,162(6):1389-1400.
- [14] 王平,万世文,杜新芝,等. 百令胶囊联合丹参多酚酸盐对糖尿病肾病Ⅳ期的相关性研究[J]. 中国药师,2016,19(3):524-526.
- [15] 王叶菊,李翊嘉,王伊萌. 百令胶囊联合卡托普利对糖尿病肾病患者肾功能和胰岛素抵抗的影响[J]. 检验医学与临床,2016,13(12):1706-1708.
- [16] 田晓,魏建芬,刘晓慧,等. 百令胶囊对糖尿病肾病腹膜透析患者 VEGF 活性、炎症因子的影响[J]. 中国现代应用药学,2014,31(7):891-894.