

降糖精治疗早期糖尿病肾病患者的疗效 及其对尿微量白蛋白的影响

薛莉, 袁艳娟, 苏敏

南通市中医院肾脏内分泌科, 江苏 南通 226001

摘要: **目的** 探讨降糖精对早期糖尿病肾病(DN)患者疗效及尿微量白蛋白(UMA)的影响。**方法** 连续选择2016年8月至2017年9月明确诊断DN的患者42例,随机分为对照组与观察组,每组各21例。对照组予以降糖、降压等常规西医治疗,观察组在对照组治疗基础上联合南通市中医院自制制剂降糖精(批准文号:苏药制字Z04001366,含黄芪、制黄精、薏苡仁、葛根、山药、生山楂、水蛭、白芥子等)治疗,每日3次,每次10g,温水冲服。两组疗程均为8周。分别观察两组患者治疗前后UMA、尿 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、血尿素氮(BUN)及血肌酐(SCr)等指标变化情况。并结合患者临床症状及体征改善情况评价不同方案间疗效的差异。此外,分别观察两组患者药物相关不良反应发生情况以评价其安全性。**结果** 观察组患者治疗总有效率为85.71%,较对照组(66.67%)略有升高,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗前两组患者中医症候积分无统计学差异($P > 0.05$),治疗后2、4、8周,两组患者中医症候积分比治疗前明显下降,且观察组低于对照组($P < 0.05$)。治疗前两组患者残余肾功能(RRF)和尿量无统计学差异($P > 0.05$);治疗后,两组患者RRF和尿量均比治疗前明显下降($P < 0.01$),且对照组低于观察组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。治疗后,两组患者的UMA、 β_2 -MG、BUN水平较治疗前均有显著下降,且观察组患者UMA及 β_2 -MG水平较对照组显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者药物相关不良反应发生率未见统计学差异($P > 0.05$)。两组患者治疗过程中均未见明显药物相关不良反应发生。**结论** 降糖精颗粒可显著提高早期DN患者的临床疗效,并能降低患者UMA、 β_2 -MG及BUN水平,且用药过程安全性良好。

关键词: 糖尿病肾病; 尿微量白蛋白; 降糖精; 安全性

中图分类号: R 587.2 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2018)12-1624-04

Effect of Jiangtangjing granule on early diabetic nephropathy and its influence on urinary microalbumin

XUE Li, YUAN Yan-juan, SU Min

Department of Renal Endocrinology, Nantong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nantong, Jiangsu 226001, China

Abstract: Objective To investigate the influences of Jiangtangjing granule on the curative effect of early diabetic nephropathy (DN) and on urinary microalbumin (UMA). **Methods** Forty-two patients with confirmed DN from August 2016 to September 2017 were selected and randomly divided into control group and observation group ($n = 21$, each). The routine western medicine such as hypoglycemia and hypotension was given in control group, and the Jiangtangjing granule [self-made preparations of Nantong Hospital of Traditional Chinese Medicine, approval number: Z04001366, containing Huangqi (*Astragalus propinquus*), Huangjing (*Polygonatum sibiricum*), Yiyi (*Coix lacryma-jobi* seed), Gegen (*Pueraria lobata* root), Shanyao (*Dioscorea polystachya*), Shanzha (*Crataegus cuneata*), Shuizhi (*Hirudomedicinalis*) and Baijiezi (*Sinapis alba* seed)] was added in observation group based on the routine treatment. All patients took medicine 3 times a day, 10 g each time with warm water for 8 weeks in both two groups. The change in the levels of UMA, urinary beta-2-microglobulin (β_2 -MG), blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (SCr) were observed before and after treatment; the difference of curative effect was evaluated based on the improvement of clinical symptoms and signs; the incidence of adverse drug reactions (ADR) was observed to evaluate their safety in two groups. **Results** The total effective rate was 85.71% in observation group and 66.67% in control group, but there was no statistical difference ($P > 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in Traditional Chinese Medicine (TCM) syndrome scores between two groups ($P > 0.05$). After 2-, 4- and 8-week of treatment, TCM symptom scores decreased significantly compared with those before

treatment in both two groups, and they were significantly lower in observation group than those in control group (all $P < 0.05$). Before treatment, there were no significant differences in residual renal function (RRF) and urine volume between two groups ($P > 0.05$). After treatment, RRF and urine volume were significantly lower than those before treatment in two groups and decreased significantly in observation group compared with control group ($P < 0.05$); UMA, β_2 -MG, BUN and other indicators were significantly lower than those before treatment in both two groups, and UMA and β_2 -MG in observation group were significantly lower than those in control group (all $P < 0.05$). No obvious adverse drug reactions occurred during the treatment in both two groups without statistical difference in the incidence of drug related adverse reactions between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Jiangtangjing granule can significantly improve the clinical efficacy of early DN patients and reduce the levels of UMA, β_2 -MG and BUN. The safety of medication-use process is good.

Key words: Diabetic nephropathy; Urinary microalbuminuria; Jiangtangjing granule; Safety

糖尿病肾病 (DN) 是糖尿病继发的最为常见也是最为严重的血管并发症, 其早期常无明显症状, 发现时即已有肾脏损害, 是慢性肾脏病重要的原发病因之一^[1]。早期 DN 患者的主要表现为尿液中微量白蛋白的产生, 若通过有效的干预措施阻止早期 DN 患者尿微量白蛋白的形成, 则可能大大减缓甚至逆转 DN 的进展^[2]。目前为止, 传统西医治疗对此尚存在一定的局限性, 降糖精颗粒是本院自制制剂, 由黄芪、制黄精、薏苡仁、葛根、山药、生山楂、水蛭、白芥子等诸药组成, 具有补益脾肾之功效^[3]。笔者采用降糖精颗粒治疗早期 DN 取得满意疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续选择本院内分泌科 2016 年 8 月至 2017 年 9 月收治并明确诊断早期 DN 的患者 42 例, 其中男性 23 例, 女性 19 例; 年龄 44 ~ 67 (53.28 ± 6.51) 岁。采用随机数字表法将受试患者分为对照组与观察组, 每组各 21 例。对照组男性 11 例, 女性 10 例; 年龄 44 ~ 63 (51.22 ± 7.13) 岁; 病程 5 ~ 20 (10.19 ± 3.13) 年。观察组男性 12 例, 女性 9 例; 年龄 48 ~ 67 (55.06 ± 5.11) 岁; 病程 3 ~ 20 (11.01 ± 2.26) 年。两组基线资料间未见统计学差异, 具有可比性 ($P > 0.05$)。治疗前均征得受试对象的知情同意, 试验内容获本院医学伦理委员会批准。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准: 符合 DN 诊断标准^[4], (1) 有确切的糖尿病史; (2) 早期 DN 期: 出现持续微量白蛋白尿, 尿白蛋白排泄率 (UAER) 持续在 20 ~ 200 $\mu\text{g}/\text{min}$, 并排除其他原因引起 UAER 增加者; (3) 患者签署知情同意书。排除标准: (1) 其他病因所致的肾脏疾病; (2) 合并严重的肝肾功能不全者; (3) 妊娠及哺乳期妇女; (4) 相关药物过敏者。

1.3 脱落或剔除标准 (1) 误诊; (2) 治疗期间, 因出现其他疾病从而影响本研究疗效判断者; (3) 依从性较差, 不能配合本研究; (4) 治疗期间出现严重并发症者; (5) 未能按医嘱用药, 服药量 $< 80\%$ 或

120% 者; (6) 治疗期间, 私自服用其他治疗药物影响本研究结果者; (7) 中途退出的患者。

1.4 治疗方法 对照组: 一般治疗上予以优质低蛋白糖尿病饮食并嘱患者适量饮水, 药物治疗上予以口服降糖药物或皮下注射胰岛素控制血糖, 口服以血管紧张素转换酶抑制剂为基础的降压药物控制血压。观察组: 在对照组治疗基础上加用本院制剂降糖精颗粒 (批准文号: 苏药制字 Z04001366), 每次 10 g, 每日 3 次, 温水冲服。两组患者疗程均为 8 周。

1.5 观察指标 (1) 疗效评价^[5]: 显效, 患者临床症状、体征消失, 尿总蛋白量 $< 30 \text{ rag}/24 \text{ h}$, UAER $< 20 \mu\text{g}/\text{min}$; 有效: 患者临床症状、体征明显好转, 尿总蛋白量 $< 150 \text{ rag}/24 \text{ h}$, UAER $< 150 \mu\text{g}/\text{min}$; 无效, 患者临床症状、体征无明显改善, 尿总蛋白量 $> 250 \text{ rag}/24 \text{ h}$, UAER $> 200 \mu\text{g}/\text{min}$ 。总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总病例数 $\times 100\%$ 。(2) 采用中医症候积分对患者症状进行评分^[6]: 分别从患者的少气乏力、面色无华、食少纳呆等症状进行评分。①0 分, 无此症状; ②1 分, 偶尔有, 但不影响日常生活和工作; ③2 分, 经常有, 对日常生活和工作有轻度影响; ④3 分, 一直有, 严重影响患者日常生活和工作。(3) 观察两组患者治疗前后相关指标: 尿微量白蛋白 (UMA)、尿 β_2 微球蛋白 (β_2 -MG)、血尿素氮 (BUN) 及血肌酐 (SCr) 等指标变化情况。(4) 观察两组患者治疗前后残余肾功能 (RRF)、尿量变化: $\text{RRF} = [(\text{尿液尿素氮浓度}/\text{血清尿素氮浓度}) \times 24 \text{ h 尿量}/1440 + (\text{尿液肌酐浓度}/\text{血清肌酐浓度}) \times 24 \text{ h 尿量}/1440]/2$; $\text{RRF 下降速率} = (\text{治疗前 RRF} - \text{治疗后 RRF})/\text{观察时间}$; $\text{尿量下降速率} = (\text{治疗前尿量} - \text{治疗后尿量})/\text{观察时间}$ ^[7]。(5) 观察两组患者治疗过程中药物相关不良反应发生情况。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 不同时点与治疗前比较及各时点组间比较采用重复测量资料两因素方差分析及两两比较的 LSD-*t* 检验; 计数资料采用百分比

表示,运用 χ^2 检验进行统计学分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较 观察组治疗总有效率较对照组稍升高,但差异无统计学意义($\chi^2 = 2.261, P = 0.132$)。见表 1。

2.2 两组患者治疗前后中医症候积分比较 治疗前两组患者中医症候积分无统计学差异($P > 0.05$);治疗后 2、4、8 周,两组患者中医症候积分比治疗前明显下降,且观察组低于对照组($P < 0.01$)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后 RRF 和尿量比较 治疗前两组患者 RRF 和尿量无统计学差异($P > 0.05$);治疗后,两组患者 RRF 和尿量均比治疗前明显下降($P < 0.01$),且对照组低于观察组($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 3。

2.4 两组患者治疗前后相关生化指标间比较 两组患者治疗前 UMA、 β_2 -MG、BUN 及 SCr 等指标间均未

见显著差异;治疗后,两组患者的 UMA、 β_2 -MG、BUN 水平较治疗前均有显著下降(P 均 < 0.05),且观察组患者 UMA 及 β_2 -MG 水平较对照组明显降低($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 安全性评价 两组患者治疗过程中均未见明显药物相关不良反应发生。

表 1 两组患者疗效比较 (例)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	21	5	9	7	66.67
观察组	21	11	7	3	85.71
χ^2 值					2.261
P 值					0.132

表 2 两组患者治疗前后中医症候积分比较 ($n = 21$, 分, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后 2 周	治疗后 4 周	治疗后 8 周
对照组	6.62 ± 1.08	5.54 ± 0.52 *	4.53 ± 0.48 *	3.23 ± 0.35 *
观察组	6.63 ± 1.02	4.16 ± 0.68 *	3.68 ± 0.53 *	1.38 ± 0.32 *
t 值	0.316	7.506	5.557	17.876
P 值	0.975	0.000	0.000	0.000

注:与本组治疗前相比, * $P < 0.01$ 。

表 3 两组患者治疗前后 RRF 和尿量比较 ($n = 21$, $\bar{x} \pm s$)

组别	RRF (ml/min)				尿量 (ml)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	2.12 ± 1.28	0.58 ± 0.57	6.036	0.000	590.56 ± 22.64	317.35 ± 11.45	48.457	0.000
观察组	2.13 ± 1.32	1.14 ± 0.98	4.248	0.000	589.64 ± 21.73	455.41 ± 11.62	38.417	0.000
t 值	0.325	2.263			0.345	25.441		
P 值	0.978	0.025			0.854	0.000		

注:与本组治疗前相比, * $P < 0.05$;与同时点对照组相比, $\Delta P < 0.05$ 。

表 4 两组患者治疗前后相关生化指标比较 ($n = 21$, $\bar{x} \pm s$)

组别	UMA (mg/L)		β_2 -MG (μ g/L)		BUN (mmol/L)		SCr (μ mol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	413.29 ± 33.16	352.14 ± 21.26 *	2261.95 ± 144.28	2006.39 ± 144.52 *	9.64 ± 1.15	8.66 ± 1.33 *	96.34 ± 8.85	83.21 ± 5.94
观察组	431.94 ± 36.09	216.33 ± 22.04 * Δ	2305.37 ± 163.02	1732.84 ± 152.41 * Δ	9.59 ± 1.41	8.48 ± 0.94 *	97.21 ± 7.39	84.29 ± 6.11

注:与本组治疗前相比, * $P < 0.05$;与同时点对照组相比, $\Delta P < 0.05$ 。

3 讨论

DN 是糖尿病最为常见及严重的并发症,目前具体机制尚不完全明了。目前认为 DN 的发生与遗传因素和环境因素有关。新近研究表明,在 DN 的发病中糖代谢紊乱及在此基础上继发的血流动力学和血液流变学障碍共同参与^[8]。由于糖代谢紊乱诱发体内氧化应激反应强度增加,对包括肾小球细胞在内的全身多种细胞产生损害^[9]。因而,有效控制体内紊乱的糖代谢过程,抑制体内氧化应激等炎症反应的强度,对改善 DN 患者的预后具有重要意义。早期 DN 患者往往肾小球损伤程度尚轻,如若能有效阻断其致病因素,患者往往能够依靠剩余的肾单位保证正常的生理需要,从而避免进展为慢性肾脏病^[10]。

祖国医学认为, DN 的发生属“肾消”范畴。系消

渴病久,耗气伤阴,加之风湿内扰,致肾气亏乏,下元不固,使精微物质下泄,则见蛋白尿;另肾失开阖,水道失畅,加之膀胱气化不利,水液内聚,再加之痰浊、水湿、瘀血之邪内生,则见水肿;此外,肝肾不足,肝阳上亢,则见血压升高;脾虚失运,肾气亏虚,则津液不得输布,综上述因乃至病发^[11-13]。传统西医针对早期 DN 的治疗原则主要以对症处理为主,因 DN 发病因素多样,单纯对症处理往往难以阻止疾病的进一步进展。故从其主要发病机制入手,从源头干预疾病的进展才是控制早期 DN、预防其进展的有效手段。降糖精颗粒是本院自制制剂,主要成分由黄芪、制黄精、薏苡仁、葛根、山药、生山楂、水蛭、白芥子等诸药组成。方中黄芪为君药,起升清阳、布精微、补肺气之功效^[14];制黄精、薏苡仁、葛根诸药为臣,起清热滋阴、生津润燥之功;生山楂、白芥子、水蛭诸药为佐,以通

络祛瘀;另以山药并理,助健脾补肾。诸药合用,共奏化浊通络、益气健脾之功效。此外,现代药理学研究也表明,益气健脾的中药具有改善受损胰岛细胞功能及抑制糖原生的疗效,且方中通络活血成分的药物对改善糖尿病引起的血液动力学改变及其继发的微血栓形成具有良好的治疗作用^[15-16]。本研究中,笔者对比观察了传统西医方案与联合降糖精颗粒方案对早期 DN 患者的疗效及 UMA 的影响。观察发现,联合降糖精颗粒治疗的患者,其总有效率为 85.71%,较对照组患者治疗总有效率 66.67% 有所升高,提示降糖精颗粒有助于改善早期 DN 患者的临床疗效。随治疗时间的推移,观察组临床症状改善比对照组更加明显,其中医症候积分下降明显。观察组的 RRF 和尿量下降速率均小于对照组,这是因为降糖精颗粒通过补充肺肾气,从而预防患者精微物质的流失,改善肾小球滤过屏障,对患者的残余尿量进行保护。而通过对两组患者治疗前后相关生化检查等客观指标观察发现,两组患者治疗后 UMA、 β_2 -MG、BUN 等指标较治疗前均有显著下降,且观察组患者 UMA 及 β_2 -MG 两指标较对照组显著降低,提示加用降糖精颗粒治疗可促进患者肾功能修复。且降糖精颗粒使用过程安全性良好。

综上所述,降糖精颗粒能降低患者 UMA、 β_2 -MG 及 BUN 水平,且用药过程安全性良好。能否在提高早期 DN 患者临床疗效上获得有统计学意义的证据,尚待扩大样本量进一步研究。

参考文献

- [1] 郭笑丹,徐杰,田黎,等. 2 型糖尿病患者糖尿病肾病的危险因素临床分析[J]. 陕西医学杂志,2015,44(4):457-458.
- [2] 罗蕴龄,陈宜方,何东元,等. 黄芪甲苷对糖尿病肾病大鼠足细胞的影响及其机制研究[J]. 浙江医学,2014,36(7):545-549,635.
- [3] 曹拥军,陈亚琴,李靖,等. 降糖精颗粒治疗 2 型糖尿病疗效观察及机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(7):307-309.
- [4] 李春梅,林华棒,梁世周. 同型半胱氨酸与性激素结合球蛋白联合检测在糖尿病肾病早期诊断中的意义[J]. 浙江医学,2016,38(4):295-297.
- [5] 陈露,张春玲,宋庆娜,等. 中药熏洗联合辨证施护辅助治疗气阴两虚型 DN 早中期的疗效评价[J]. 贵州医药,2016,40(10):1095-1097.
- [6] 范志华,王晓婷,崔云,等. 糖尿病肾病中医症候分布特点及中药干预探讨[J]. 中国卫生标准管理,2016,7(15):140-141.
- [7] 郭瑞. 维持性血液透析患者应用不同血液净化方式对残余肾功能影响的临床研究[J]. 中国实用医刊,2015,42(10):1-3.
- [8] Hinden L, Udi S, Drori A, et al. Modulation of renal GLUT2 by the cannabinoid-1 receptor: implications for the treatment of diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2018, 29(2):434-448.
- [9] 王寒啸. 糖尿病微血管病变患者糖化血红蛋白、超敏 C 反应蛋白联合检测价值分析[J]. 白求恩医学杂志,2014(2):128-129.
- [10] 秦影,李冰. 肾小管损伤标志物在糖尿病肾病中的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2016,17(6):560-561.
- [11] 杨明丽,呼兴华,胡筱娟. 益肾活血汤治疗气阴两虚兼血瘀证糖尿病肾病疗效观察[J]. 陕西中医,2014,35(4):408-410.
- [12] 陈培智,陈绍辉,李树浩,等. 中西医结合治疗糖尿病肾病的临床观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2002,3(3):145-147.
- [13] 杨婷,杨晓晖. 糖尿病的中医特色疗法[J]. 中华全科医学,2017,15(10):1642-1643.
- [14] 蔡然,崔建华. 黄芪注射液对早期糖尿病肾病患者尿蛋白及细胞因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(28):3117-3119.
- [15] 薛莉,瞿伟,苏敏. 降糖精对老年 2 型糖尿病糖脂代谢的影响[J]. 实用中医内科杂志,2010,24(8):60-61.
- [16] 贺清珍,刘平侠,程艳荣,等. 益气养阴方对气阴两虚证 2 型糖尿病患者血脂、糖代谢指标的影响[J]. 中国临床研究,2017,30(2):265-267.

收稿日期:2018-07-10 编辑:王娜娜