

· 慢病防治研究 ·

雷公藤多苷联合替米沙坦对糖尿病肾病患者 肾功能和血流变的影响

涂传发, 王丽君, 顾玲佳, 陶海英

温州医科大学附属黄岩医院内分泌代谢科, 浙江 温州 318020

摘要: **目的** 探讨雷公藤多苷联合替米沙坦对糖尿病肾病患者肾功能和血流变的影响。**方法** 以随机数字法将2014年6月—2016年1月温州医科大学附属黄岩医院收治的216例糖尿病肾病患者随机分为2组, 每组108例。对照组给予替米沙坦, 观察组在对照组的基础上加用雷公藤多苷。治疗前后, 检测患者肾功能指标[尿 β 2-MG、24 h尿微量白蛋白排泄率(UAER)、24 h尿蛋白定量(UP)、肾小球滤过率(GFR)]、血液生化指标[血白细胞(WBC)、血清肌酐(Scr)、尿素氮(Bun)、糖化血红蛋白(HbA1c)]、血液流变[血浆黏度(PV)、纤维蛋白原(PF)、全血高切黏度(HBV)、全血低切黏度(LBV)]; 并统计2组的治疗效果。**结果** 治疗后, 2组 β 2-MG、UAER、UP、GFR水平均明显降低($P < 0.05$), 且观察组 β 2-MG、UAER、UP、GFR水平改善情况优于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 2组WBC、Scr、Bun、HbA1c水平均明显改善($P < 0.05$), 且观察组WBC、Scr、Bun、HbA1c水平的改善显著优于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 2组PV、PF、HBV、LBV水平均明显改善($P < 0.05$), 且观察组PV、PF、HBV、LBV水平的改善显著优于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 观察组治疗总有效率为90.7%, 显著高于对照组的79.6% ($P < 0.05$)。**结论** 雷公藤多苷联合替米沙坦可有效改善糖尿病肾病患者肾功能和血液微循环, 治疗效果满意。

关键词: 雷公藤多苷; 替米沙坦; 糖尿病肾病

中图分类号: R587.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2017)09-1527-03

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.09.023

Effect of tripterygium wilfordii polyglycoside combined telmisartan on renal function and hemorheology in patients with diabetic nephropathy TU Chuan-fa, WANG Li-jun, GU Ling-jia, et al. Department of Endocrinology and Metabolism, Huangyan Hospital, Wenzhou, Zhejiang 318020, China

Abstract: Objective To investigate the effect of tripterygium wilfordii polyglycosides combined telmisartan on renal function and hemorheology in patients with diabetic nephropathy. **Methods** Two hundred and sixteen cases of diabetic nephropathy were randomly divided into two groups, with 108 cases in each group. The patients in the control group received telmisartan, while the patients in the observation group received additional tripterygium wilfordii polyglycosides. Before and after the treatment, the renal function indicators (Urine β 2-MG, UAER, UP and GFR), blood biochemical indicators (WBC, Scr, Bun, HbA1c), hemorheology (PV, PF, HBV, LBV) of both groups were detected. And the total effective rate of two groups were accounted. **Results** After the treatment, β 2-MG, UAER, UP and GFR levels of both groups were significantly improved ($P < 0.05$), and the β 2-MG, UAER, UP and GFR improvements of the observation group were significantly better than those of the control group ($P < 0.05$). After the treatment, WBC, Scr, Bun and HbA1c levels of both groups were significantly improved ($P < 0.05$), and the WBC, Scr, Bun and HbA1c improvements of the observation group were significantly better than those of the control group ($P < 0.05$). After the treatment, PV, PF, HBV and LBV levels of both groups were significantly improved ($P < 0.05$), and the PV, PF, HBV and LBV improvements of the observation group were significantly better than those of the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of the observation group was 90.7%, which was significantly higher than that of control group (79.6%, $P < 0.05$). **Conclusion** Tripterygium wilfordii polyglycoside combined with telmisartan could effectively improve the renal function and hemorheology of patients with diabetic nephropathy, with satisfactory effect.

Key words: Tripterygium wilfordii polyglycosides; Telmisartan; Diabetic nephropathy

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病的一种常见慢性微血管并发症。DN患者起初不易察觉,主要表现为肾小球滤过高、肾脏肥大,可通过控制血糖缓解病情。如不及时治疗患者会出现蛋白尿,随着病情的持续发展,肾小球病变等肾脏病开始出现。病情进一步恶化,蛋白尿、肾小球病变等症状持续加重,最终会导致肾衰竭,危及生命^[1]。临床研究显示, DN是形成肾脏重症病的重要原因,及早进行降糖、消

炎和微血管病变治疗可有效控制病情,为治疗此疾病的关键^[2]。雷公藤多苷和替米沙坦临床是治疗DN的有效药物,能有效改善血液微循环,提高肾功能。我院采用雷公藤多苷联合替米沙坦治疗DN,效果满意。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2014年6月—2016年1月间我院收治的DN患者216例,随机数字法将患者分为2组,每组108例。对照组:男性62例,女性46例;年龄

45~75岁,平均(52.3±6.3)岁;病程2~16年,平均(6.3±2.1)年;Mogensen分期:Ⅲ期64例,Ⅳ期44例。观察组:男性66例,女性42例;年龄43~74岁,平均(51.2±5.9)岁;病程1~17年,平均(6.1±2.3)年;Mogensen分期:Ⅲ期68例,Ⅳ期40例。2组在性别、年龄、病程、分期方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,本研究已经通过临床伦理委员会的批准,均签订知情同意书并得到家属同意。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①符合WHO的糖尿病诊断标准(1999)^[3];②按照Mogensen分期^[4],患者均为Ⅲ~Ⅳ期;③Scr水平不高于175.5 μmol/L。排除标准:①有严重心脑血管病的患者;②有肝肾严重损坏的患者;③尿路感染等使尿蛋白升高的患者;④有精神疾病或对实验药物过敏的患者。

1.3 治疗方法 患者入院后,合理作息、低糖饮食,进行必要的降糖、降压治疗。对照组患者给予替米沙坦治疗(勃林格殷格翰(德国),国药准字J20090089),餐后口服,40 mg/次,1次/d。观察组在替米沙坦治疗的基础上加用雷公藤多苷(远大医药黄石飞云制药有限公司,国药准字Z42021212),餐后口服,1.5 mg/(kg·d),分3次服用。2组均治疗4周。

1.4 观察指标 治疗前后,留取患者晨尿,用放射免疫法检测β2-MG、UAER和UP;取患者空腹静脉血,检测WBC指标,并在离心后取血清,采用全自动生化分析仪检测Scr、Bun及HbA1c,计算GFR(ml/min), $eGFR = 175 \times [Scr(mg/dl)] - 1.234 \times [年龄(岁)] - 0.179 \times 性别(男性 = 1.00, 女性 = 0.79)$;测定血浆PV、PF、HBV和LBV水平。

1.5 疗效标准 疗效标准参考《新药临床研究指导原则》^[6]。显效:患者UP值下降≥50%,体征和症状有显著改善;有效:患者UP值下降≥30%,症状和体征有一定改善;无效:患者UP值下降<30%或增大,症状和体征无改善或加重。以显效与有效之和计算总有效率。

1.6 统计学方法 采用SPSS 18.0统计软件对收集的数据进行分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,并用t检验;计数资料用 χ^2 检验。等级资料采用秩和检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组DN患者肾功能指标比较 治疗后,2组β2-MG、UAER及UP水平均明显降低,GFR水平增高($P < 0.05$),且观察组β2-MG、UAER、UP及GFR水平改善情况优于对照组($P < 0.05$),见表1。

2.2 2组患者血液生化指标变化的比较 治疗后,2组WBC、Scr、Bun及HbA1c水平均明显改善($P < 0.05$),且观察组WBC、Scr、Bun及HbA1c水平的改善

显著优于对照组($P < 0.05$),见表2。

表1 2组患者肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	β2-MG(mmol/L)	UAER(μg/min)	UP(g/24 h)	GFR(ml/min)
对照组	108	治疗前	3.14±0.61	156.94±36.22	1.44±0.28	72.41±12.23
		治疗后	1.52±0.33 ^a	96.25±23.14 ^a	0.73±0.24 ^a	80.73±11.26 ^a
观察组	108	治疗前	2.94±0.58	157.37±35.34	1.43±0.29	72.23±12.09
		治疗后	0.84±0.21 ^{ab}	58.68±23.71 ^{ab}	0.47±0.23 ^{ab}	87.47±11.25 ^{ab}

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$ 。

表2 2组DN患者血液生化指标变化的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	WBC($\times 10^9/L$)	Scr(μmol·s)	Bun(mmol/L)	HbA1c(%)
对照组	108	治疗前	6.72±1.42	127.99±25.43	7.31±1.22	7.41±1.22
		治疗后	6.01±1.22 ^a	110.62±20.34 ^a	6.24±1.01 ^a	7.04±1.11 ^a
观察组	108	治疗前	6.63±1.58	126.96±24.39	7.24±1.25	7.38±1.25
		治疗后	5.45±1.37 ^{ab}	101.31±20.28 ^{ab}	5.23±1.09 ^{ab}	6.65±1.19 ^{ab}

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 2组患者血流变变化的比较 治疗后,2组PV、PF、HBV和LBV水平均明显改善($P < 0.05$),且观察组PV、PF、HBV和LBV水平的改善显著优于对照组($P < 0.05$),见表3。

表3 2组DN患者血流变变化的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	PV(mpa·s)	PF(g/L)	HBV(mpa·s)	LBV(mpa·s)
对照组	108	治疗前	1.97±0.41	4.59±0.69	6.63±1.44	12.55±2.45
		治疗后	1.59±0.32 ^a	3.76±0.48 ^a	5.37±0.81 ^a	10.45±2.64 ^a
观察组	108	治疗前	1.98±0.38	4.62±0.64	6.64±1.53	12.62±2.53
		治疗后	1.32±0.29 ^{ab}	3.21±0.47 ^{ab}	4.15±0.82 ^{ab}	7.89±2.34 ^{ab}

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.4 2组临床疗效比较 治疗后,观察组治疗总有效率为90.7%,显著高于对照组的79.6%($P < 0.05$),见表4。

表4 2组DN患者疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
观察组	108	52(48.1)	46(42.6)	10(9.3)	98(90.7)
对照组	108	40(37.0)	46(42.6)	22(20.4)	86(79.6)
Z值				-2.192	
P值				0.028	

3 讨论

近年来,我国城镇居民的生活水平已有很大提升,糖尿病的发病率也在逐年增高,而DN作为糖尿病的并发症之一,其发病率也有上升趋势^[5]。糖尿病患者的血压、血糖变化异常可导致血液各项指标发生变化,并诱发肾脏血液微循环障碍。肾脏供血不畅会导致肾小球水肿、病变,其滤过作用和重吸收能力降低,使患者出现蛋白尿,病情进一步恶化,即引发DN。如不及时治疗,肾脏损害程度不断加深,最终出现肾衰竭,危及生命^[6]。因此,及早进行DN患者的对症治疗意义重大。

替米沙坦为异性血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂,可有效抑制细胞增殖,减轻肾小球损伤和肾脏病变,起到对肾脏的保护作用^[7]。同时,替米沙坦可有效降低患者血压,扩张肾脏部位血管,促进肾脏血(下转第1595页)

perfusion imaging[J]. Zhonghua yi xue za zhi, 2014, 94(11):866-868.

- [11] Li M, Luo Z, Chen X, et al. Use of contrast-enhanced ultrasound to monitor rabbit renal ischemia-reperfusion injury and correlations between time-intensity curve parameters and renal ICAM-1 expression [J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2015, 59(2):123-131.
- [12] Nieminen T, Toivanen PI, Laakkonen JP, et al. Slit2 modifies VEGF-induced angiogenic responses in rabbit skeletal muscle via reduced eNOS activity[J]. Cardiovasc Res, 2015, 107(2):267-276.
- [13] Das JR, Gutkind JS, Ray PE. Circulating Fibroblast Growth Factor-2, HIV-Tat, and Vascular Endothelial Cell Growth Factor-A in HIV-In-

fecting Children with Renal Disease Activate Rho-A and Src in Cultured Renal Endothelial Cells [J]. PLoS One, 2016, 11(4):e0153837.

- [14] Song S, Guo H, Jiang Z, et al. Self-assembled microbubbles as contrast agents for ultrasound/magnetic resonance dual-modality imaging [J]. Acta Biomater, 2015, 24:266-278.
- [15] Zucchi FC, Tsanaclis AM, Moura-Dias Q Jr, et al. Modulation of angiogenic factor VEGF by DNA-hsp65 vaccination in a murine CNS tuberculosis model [J]. Tuberculosis (Edinb), 2013, 93(3):373-380.

(本文编辑:代莹莹)

收稿日期:2016-11-25

(上接第1528页)

液微循环,改善患者PV、PF、HBV和LBV水平,进而提高肾小球滤过和重吸收能力^[8]。雷公藤多甙有祛风除湿、消肿解毒、舒络通筋的功效,可有效消除肾小球水肿,减少体内蛋白流失,延缓肾小球病变,提高肾脏血管供血能力和机体免疫能力^[9]。同时,雷公藤多甙可抑制机体免疫反应和肾小球基质细胞增生,使肾脏部位抗体、抗原沉积减少,消除血液微循环障碍^[10]。高素华等^[11]研究显示,雷公藤多甙可有效对肾脏进行修复,改善患者症状,治疗效果可达到85.8%。本组探讨了雷公藤多甙联合替米沙坦治疗DN的临床疗效,结果显示联合治疗效果达到了90.7%,提示联合用药具有较好的临床疗效。

DN患者主要临床特征为 β 2-MG、UAER及UP水平升高,GFR水平降低,表明肾小球滤过和重吸收作用降低,大量蛋白流失,肾脏病变持续加重^[12]。临床用 β 2-MG、UAER及UP水平对DN患者肾功能况进行评价,同时也是治疗效果的判断指标^[13]。本组结果:治疗后,两组 β 2-MG、UAER及UP水平均明显降低,GFR水平增高($P < 0.05$),且观察组 β 2-MG、UAER、UP及GFR水平改善情况优于对照组($P < 0.05$)。该结果提示了雷公藤多甙联合替米沙坦可有效改善患者肾小球滤过和重吸收作用,提高肾功能。

血管活性物质代谢异常、高血压、糖尿病等都是DN发生、发展的重要因素。DN患者常伴随着部分血液生化指标的变化,如微血管代谢异常,可使WBC水平升高,肾小球病变使Scr、Bun及HbA1c水平升高^[14]。因此,通过以上指标的变化可判断患者机体肾脏组织的恢复情况,也可作为治疗效果的判断指标^[15]。本组结果:治疗后,两组WBC、Scr、Bun及HbA1c水平均明显改善($P < 0.05$),且观察组WBC、Scr、Bun及HbA1c水平的改善显著优于对照组($P < 0.05$)。该结果提示了雷公藤多甙联合替米沙坦可有效改善肾脏病变。

综上所述,雷公藤多甙联合替米沙坦可有效改善糖尿病肾病患者肾脏血液微循环,提高其肾功能,治疗

效果满意。

参考文献

- [1] 查华英,史耀勋. 缬沙坦与雷公藤多甙及川芎嗪联合治疗糖尿病肾病蛋白尿的效果研究[J]. 中国现代医生, 2014, 52(7):62-64.
- [2] Ranasinghe W K B, Sengupta S, Williams S, et al. The effects of non-specific HIF1 α , inhibitors on development of castrate resistance and metastases in prostate cancer [J]. Cancer Medicine, 2014, 3(2):245-251.
- [3] 应优优,李可,黄若妃. 胰岛素皮下泵持续注射对2型糖尿病肾病疗效的研究[J]. 浙江临床医学, 2017, 19(1):24-26.
- [4] 霍岩,吴敏. 雷公藤多甙联合心肝宝治疗早期糖尿病肾病的临床疗效观察[J]. 中国实用医药, 2016, 11(21):132-133.
- [5] Toth PP. Review of the AMADEO study: reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy with telmisartan versus losartan. Commentary [J]. Postgraduate Medicine, 2010, 122(2):165-168.
- [6] 黄静,张继强,陈峥,等. 雷公藤多甙治疗糖尿病肾病IV期患者疗效的系统评价[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(15):3100-3109.
- [7] 刘建林,李惠,王慧超,等. 雷公藤多甙对糖尿病肾病患者血及尿中MCP-1的影响[J]. 中国现代医生, 2015, 53(17):8-10.
- [8] 赵金香,李耀华,谢萍. 黄葵胶囊对糖尿病肾病血液透析患者微炎症和氧化应激状态的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(2):21-24.
- [9] Balakumar P, Bishnoi HK, Mahadevan N. Telmisartan in the management of diabetic nephropathy: a contemporary view [J]. Current Diabetes Reviews, 2012, 8(3):183-190.
- [10] Satohoriguchi C, Ogawa D, Wada J, et al. Telmisartan attenuates diabetic nephropathy by suppressing oxidative stress in db/db mice [J]. Nephron Experimental Nephrology, 2012, 121(3-4):97-108.
- [11] 高素华,叶赏和,胡国华,等. 黄葵胶囊联合雷公藤多甙对糖尿病肾病患者血纤维化指标及疗效的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(5):1219-1220.
- [12] 富佳杰,朱斌,殷佳珍,等. 益气补肾中药与雷公藤多甙联合缬沙坦治疗脾肾气虚型糖尿病肾病的随机对照研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(10):881-883.
- [13] Lezcano EJ, Iñigo P, Larraga AM, et al. Caloric restriction or telmisartan control dyslipidemia and nephropathy in obese diabetic Zuckerrats [J]. Diabetology & Metabolic Syndrome, 2014, 6(1):10.
- [14] 孙昕,刘卫. 复方川芎嗪对糖尿病肾病模型大鼠血液流变学及血气的影响[J]. 中国药房, 2017, 28(7):909-912.
- [15] 纪永松,程岚,石智勇. 双倍剂量雷公藤多甙治疗糖尿病肾病大量蛋白尿的临床观察[J]. 中国实用医刊, 2014, 41(7):60-62.

(本文编辑:谢飞凤)

收稿日期:2016-12-25