

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.26.010

尿毒清联合 ARB/ACEI 治疗糖尿病肾病大量蛋白尿的疗效观察

胡勤锦¹, 闫振成^{2△}

(1. 重庆市第七人民医院内分泌肾病科 400054; 2. 第三军医大学大坪医院/野战外科研究所
高血压内分泌科, 重庆 400042)

摘要:目的 观察尿毒清颗粒联合血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(ARB)类药物对糖尿病肾病不同分期的疗效。方法 将 46 例糖尿病肾病患者分为对照组和治疗组, 每组各 23 例。两组患者均常规降糖治疗, 对照组给予 ACEI 或 ARB 类药物; 治疗组在对照组治疗的基础上联用尿毒清颗粒每日 4 次, 每次 5 g, 连续服药 4 周, 观察治疗前后 24 h 尿微量蛋白、24 h 尿蛋白定量、血肌酐、尿素氮、胱抑素的变化。结果 两组治疗后 24 h 尿微量蛋白、24 h 蛋白定量均较治疗前减少 ($P<0.01$)。对于糖尿病肾病Ⅲ期患者, 治疗组和对照组在减少尿蛋白的治疗上差异无统计学意义 ($P>0.05$), 对于糖尿病肾病Ⅳ期患者, 治疗组较对照组尿蛋白明显减少 ($P<0.05$)。结论 ACEI 或 ARB 类药物联合尿毒清颗粒治疗糖尿病肾病大量蛋白尿患者疗效确切。

关键词:尿毒清颗粒; 糖尿病肾病; 血管紧张素转换酶抑制药; 血管紧张素受体拮抗剂

中图分类号: R587.1 文献标识码: A 文章编号: 1671-8348(2014)26-3436-03

Efficacy observation on Uremic Clearance Granule combined with ARB or ACEI for treating massive proteinuria in patients with diabetic nephropathy

Hu Qinjin¹, Yan Zhencheng^{2△}

(1. Department of Endocrinology and Nephrology, Chongqing Municipal Seventh People's Hospital, Chongqing 400054, China;
2. Department of Hypertension and Endocrinology, Daping Hospital/Research Institution of Surgery,
Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: **Objective** To observe the effects of Uremic Clearance Granule combined with angiotensin receptor blockers(ARB) or angiotensin converting enzyme inhibitors(ACEI) in treating different period of diabetic nephropathy(DN). **Methods** 46 patients with DN were divided into the control group and the treatment group, 23 cases in each group. The two groups were given the routine hypoglycemic therapy. The control group was treated with ACEI or ARB, while the treatment group was given Uremic Clearance Granule 5 g each time, four times daily for successive 4 weeks. Then the indexes of serum creatinine, blood urea nitrogen, cystatin-C, microalbumin and 24 h urine total protein at 24 h before and after treatment were observed. **Results** The microalbumin and 24 h urine total protein after treatment in the two groups were reduced compared with before treatment ($P<0.01$). In the patients with the stage Ⅲ of DN, the urine protein decrease after treatment had no statistical difference between the two groups ($P>0.05$). In the patients with the stage Ⅳ of DN, on the basis of ACEI or ARB adding Uremic Clearance Granule could significantly decrease the urine protein ($P<0.05$). **Conclusion** ACEI or ARB combined with Uremic Clearance Granule has definite effect for treating massive proteinuria of DN.

Key words: Uremic Clearance Granule; diabetic nephropathies; angiotensin-converting enzyme inhibitors; angiotensin receptor blockers

糖尿病是一种常见病、多发病, 易出现血管、神经、肾脏等多种组织器官并发症, 我国现有糖尿病患者人数近亿^[1], 居全球之首, 有研究预计到 2025 年我国将有 2 亿人口患糖尿病^[2], 严重威胁到人类的健康。糖尿病肾病(DN)是糖尿病最主要的微血管并发症之一, 在糖尿病患者中发病率为 20%~40%, 病变可累及肾小管、肾小球和肾间质, 可导致慢性肾衰竭^[3], 已成为糖尿病患者的主要死亡原因之一。DN 一旦发生, 其病情恶化速度和程度将很难控制, 进入大量蛋白尿期更难逆转。因此, 早发现、早治疗可有效避免病情恶化进展, 阻止 DN 大量蛋白尿发展成为糖尿病肾衰竭、尿毒症, 从根本上提高 DN 患者的生存质量。本研究在血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血

管紧张素受体拮抗剂(ARB)基础上加用尿毒清颗粒对 DN 大量蛋白尿患者进行短期治疗, 取得了较好的疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 46 例 DN 患者均来源于 2011 年 6~10 月第三军医大学大坪医院高血压内分泌科住院患者, 分为两组, ACEI 或 ARB 类药物联合尿毒清颗粒组(治疗组)23 例, 男 13 例, 女 10 例, 年龄 37~81 岁, 平均(60.1±11.4)岁, 病程 1 周至 22 年, 平均(8.2±6.3)年, ACEI 或 ARB 类药物组(对照组)23 例, 男 10 例, 女 13 例, 年龄 39~86 岁, 平均(62.2±11.4)岁, 病程 1 个月至 30 年, 平均(9.0±6.5)年。两组在性别、年龄、病程、病情及并发症等差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 具

作者简介: 胡勤锦(1982—), 硕士研究生, 主治医师, 主要从事糖尿病、糖尿病肾病、糖尿病神经病变的研究。 △ 通讯作者, Tel: 13983656682; E-mail: zhenchengyan@sina.com。

表 1 两组治疗前后各项指标变化(±s)

组别	时间	n	BUN(mmol/L)	Scr(μmol/L)	胱抑素 C	24 h 尿微量蛋白(mg/d)	24 h 尿蛋白定量(g/d)
对照组	DN Ⅲ期治疗前	11	6.96±3.14	79.53±20.43	1.08±0.31	88.02±42.09	0.27±0.11
	DN Ⅲ期治疗后	11	5.81±1.11	78.98±13.16	1.01±0.30	53.03±46.03 ^a	0.16±0.11 ^b
	DN Ⅳ期治疗前	12	7.90±2.71	130.97±111.07	1.45±0.58	694.78±319.71	2.04±1.46
	DN Ⅳ期治疗后	12	7.41±2.32	129.49±103.18	1.36±0.61	382.70±288.11 ^a	1.13±0.93 ^b
治疗组	DN Ⅲ期治疗前	10	7.33±3.53	125.50±59.70	1.37±0.44	94.78±53.45	0.42±0.23
	DN Ⅲ期治疗后	10	5.84±1.63	113.71±47.36	1.17±0.51 ^b	36.64±26.42 ^a	0.21±0.11 ^b
	DN Ⅳ期治疗前	13	8.07±4.31	178.42±118.22	1.89±0.95	1 657.51±1 022.98	4.70±3.94
	DN Ⅳ期治疗后	13	8.65±3.33	165.72±85.13	1.49±0.66 ^{ac}	717.28±567.68 ^{ac}	2.31±2.19 ^{ac}

^a:*P*<0.01,^b:*P*<0.05,与同组治疗前比较;^c:*P*<0.05,与对照组比较。

有可比性。

1.1.1 纳入标准 所有患者均符合 1999 年 WHO 2 型糖尿病诊断标准,同时符合 Mogensen 分期标准,早期 DN 期和临床 DN 期标准如下,Ⅲ期:尿微量蛋白大于 30 mg/d,且小于 300 mg/d;Ⅳ期:尿微量蛋白大于 300 mg/d。原发病因仅限于 DN;血清肌酐(Scr)3 个月内持续小于 265 μmol/L;入选前至少一周未应用 ACEI 或 ARB 类药物。

1.1.2 排除标准 不符合入选标准者;不能按规定用药和配合指标检测者;第 V 期 DN 患者;有原发性肾病与高血压肾动脉硬化等引起的其他继发性肾小球疾病;合并有严重的心血管、肝脏和造血系统等疾病、神经病患者;近期无酮症酸中毒、发热、心力衰竭、慢性肾炎、尿路感染等影响尿蛋白的因素;对 ACEI 类、ARB 类药物和尿毒清过敏者;治疗期间使用其他治疗肾病类中药制剂的患者;近期有使用明显影响肾功能药物的患者;妊娠及哺乳期妇女;年龄小于 18 岁者。

1.1.3 治疗期间可以使用的药物 其他降压药:若收缩压大于 130 mm Hg 或舒张压大于 80 mm Hg,则加用其他降压药(除外 ACEI 类和 ARB 类药物,建议使用 β-受体阻滞剂或非二氢吡啶类钙离子拮抗剂);抗凝、抗血小板类药物;降糖、降脂药物。

1.2 方法 两组患者均给予糖尿病教育、饮食控制、适量运动、口服降糖药或使用胰岛素。给予低盐、低糖、低磷、优质蛋白质(18 g·kg⁻¹·d⁻¹)饮食,两组均控制空腹血糖于 8.5 mmol/L 以下,控制血压于 130~110/80~75 mm Hg,对症治疗予以纠正水电解质及酸碱平衡失调及改善贫血、控制感染等。对照组给予 ARB 或 ACEI 类药物,治疗组在对照组基础上联合尿毒清颗粒(广州康臣药业集团,批准文号:国药准字 Z10970122)每日 4 次,温水冲服,分别于 6:00、12:00、18:00、22:00 各服一袋(5 g)。两组均连续服药 4 周。

1.3 疗效观察

1.3.1 观察指标 两组患者治疗前后分别检测 24 h 尿微量蛋白量、24 h 尿蛋白定量、Scr、尿素氮(BUN)、血清胱抑素 C。

1.3.2 疗效评定标准 (1)显效:自觉症状体征显著好转或基本消失,24 h 尿蛋白、BUN、Scr 其中一项降低 30%以上。(2)有效:自觉症状体征减轻,24 h 尿蛋白、BUN、Scr 较前降低。(3)无效:自觉症状体征不减轻或加重,24 h 尿蛋白、BUN、Scr、无明显改善或反而恶化。

1.4 统计学处理 用 SPSS17.0 软件进行统计学处理,计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内资料治疗前后比较采用配对样本 *t* 检验,组间计量资料的比较采用独立样本 *t* 检验,计数资料采用率表示,比较采用 χ^2 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗前后生化指标的比较 两组患者治疗后血糖、血压均得到控制,但两组治疗后 Scr 和 BUN 与治疗前比较均差异无统计学意义(*P*>0.05),治疗组胱抑素 C 较治疗前下降(*P*<0.05),两组治疗后 24 h 尿微量蛋白较治疗前明显减少(*P*<0.01),两组 24 h 尿蛋白定量均较治疗前减少,治疗组 DN Ⅳ期患者 24 h 蛋白定量减少更为明显。而治疗组与对照组相比较,在 DN Ⅲ期患者中,治疗组与对照组在 Scr、BUN、胱抑素 C、24 h 尿微量蛋白及 24 h 尿蛋白定量等方面差异无统计学意义(*P*>0.05),而在 DN Ⅳ期大量蛋白尿患者中,治疗组与对照组比较,治疗前后 Scr、BUN 未见变化(*P*>0.05),但治疗组在降低胱抑素 C,减少 24 h 尿微量蛋白及 24 h 尿蛋白定量等方面优于对照组(*P*<0.05),见表 1。

2.2 两组患者临床疗效比较 两组患者治疗后患者症状和体征均有所改善,自觉症状减轻,其中对照组显效 12 例,有效 8 例,无效 3 例。有效率为 87.0%,治疗组显效 16 例,有效 7 例,无效 0 例,总有效率 100%,两组疗效比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。

3 讨 论

DN 是糖尿病进一步发展的主要并发症,主要病理改变为肾小球硬化,其临床主要表现为蛋白尿、水肿、高血压和氮质血症,对糖尿病患者,微量蛋白尿预示着 DN 的发生,是广泛血管损害的一种标志^[4],早期干预治疗可以使多达 58%患者的微量蛋白尿逆转^[5],延缓糖尿病肾病进展为尿毒症。胱抑素 C 是胱氨酸蛋白酶的一种抑制剂,是由机体所有有核细胞产生,产生率恒定,不受其他因素(如年龄、性别、饮食、炎症等)的影响,血清胱抑素 C 与尿微量清蛋白定期联合检测对 DN 的早期发现、预防、控制、治疗具有重要的临床应用价值^[6],因此在本次试验中选取 BUN、Scr、胱抑素 C、24 h 尿微量蛋白、24 h 尿蛋白定量等作为试验观察指标。

大量研究证实 ARB 或 ACEI 类药物用于 DN 患者可明显减少尿微量蛋白^[7-8],ACEI 对血管紧张素转换酶(ACE)具有直接抑制作用,能抑制血管紧张素Ⅰ(Ang Ⅰ)转换为血管紧张素Ⅱ(Ang Ⅱ),减慢有扩张血管作用的缓激肽的降解,有效减慢糖尿病患者肾功能的衰退,已被美国糖尿病学会(ADA)和中华医学会糖尿病分会制定的中国 2 型糖尿病防治指南(2007 版)推荐为 DN 治疗的首选药物,ARB 从受体水平阻断内源和外源性的 Ang Ⅱ所

产生的各种药理作用,因此作用彻底,并且通过选择性阻断 Ang II 与 AT1 受体的结合使 Ang II 水平升高,后者与 AT2 受体结合后产生独特的抗增殖作用^[9],因此本文选用上述两类药物用于此次研究中 DN 治疗的阳性对照。

尿毒清颗粒由大黄、黄芪、党参、制何首乌、白芍、白术、茯苓、车前草、川芎、丹参等组成,具有健脾益肾、通腑降浊、活血化瘀之功,可使湿浊瘀毒之邪由二便分消于体外。对于 DN,尿毒清颗粒能降低糖尿病患者尿蛋白排泄,降低血肌酐、尿素氮水平,改善肾脏病理,稳定残存肾功能^[10],但相关研究未对 DN 患者进行分层研究,亦未进行阳性药物对照。本次试验把入组的 DN 患者分为临床蛋白尿期、大量蛋白尿期,给予对应治疗,通过结果分析发现对于 DN 患者,单独使用 ABR/ACEI,或在其基础上加用尿毒清均可减少患者尿微量蛋白及蛋白,再次证实了 ABR/ACEI 和尿毒清均是有效地减少 DN 尿蛋白的治疗药物,但两组患者治疗前后肾功能指标均无明显改善,与相关尿毒清研究不太相符,可能与治疗时间过短有关,如果延长治疗时间,也许能有阳性发现。需要指出的是,本研究结果发现单独使用 ABR/ACEI,或在其基础上加用尿毒清,对于 DN III 期患者,在减少尿蛋白方面无明显差异,但是对于大量蛋白尿患者,本文发现加用尿毒清后其效果优于单用 ABR/ACEI,为临床工作中对于大量蛋白尿患者的治疗给出指导。在临床工作中,很多患者初次就诊表现为大量蛋白尿,因此,对于 DN IV 期患者,也就是大量蛋白尿的患者,可在在使用 ABR/ACEI 基础上加用尿毒清协同减少患者尿蛋白,延缓肾功能衰竭。

参考文献:

[1] Yang WY, Lu JM, Weng JP, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl Med, 2010, 362(12):1090-1101.

[2] Yoon KH, Lee JH, Kim JW, et al. Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia[J]. Lancet, 2006, 368 (9548): 1681-1688.

[3] 施卫星,李秀央. 糖尿病患者慢性并发症患病率及相关因素分析[J]. 中华流行病学杂志, 2004, 25(1): 60-64.

[4] 陈淑香,张春玲,陈家功. 中西医联合用药对糖尿病肾病患者肾功指标的影响[J]. 实用药物与临床, 2008, 11(4): 220-221.

[5] Ronald KC, Gordon CW, George LK, et al. Joslin 糖尿病学[M]. 潘长玉,译. 北京:人民卫生出版社, 2007: 842-843.

[6] 张丽琴,张俊英. 2 型糖尿病患者血清胱抑素 C 尿微量清蛋白检测的临床应用[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(13): 1514-1515.

[7] Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, et al. ACE inhibitors and AT-1 receptor antagonists-beyond the hemodynamic effect[J]. Nephrol Dial Transplant, 2000, 15(5): 561-565.

[8] Raij L. Recommendations on the management of special populations: renal disease in diabetes[J]. Am Hypertens, 2003, 16(11): 46-49.

[9] Taal MW, Brenner BM. Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to an angiotensin II antagonists[J]. Kidney Int, 2000, 57(5): 1803-1817.

[10] 杨健. 苯那普利联合尿毒清治疗糖尿病肾病临床观察[J]. 中国医药指南, 2008, 6(2): 59-60.

[1] Yang WY, Lu JM, Weng JP, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl Med, 2010, 362(12):1090-1101.

(上接第 3435 页)

[3] 钟武装,肖丽萍,蔡敏捷. 早期肠内营养对老年胃癌患者术后免疫功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(2): 280-282.

[4] 郭明发. 食管癌患者术后早期肠内营养的疗效观察[J]. 肠外与肠内营养, 2011, 18(4): 218-220, 224.

[5] Cerantola Y, Huebner M, Grass F, et al. Immunonutrition in gastrointestinal surgery[J]. Br J Surg, 2011, 98(1): 37-48.

[6] Sobotka L. 临床营养基础[M]. 蔡威,译. 上海:上海交通大学出版社, 2013: 313-318.

[7] 王宏星,夏艳,邵少英. 术前和术后肠内营养对胃癌患者术后营养状况及免疫功能的影响[J]. 西安交通大学学报:医学版, 2011, 32(3): 375-378.

[8] Weng DS, Zhou J, Zhou QM, et al. Minimally invasive treatment combined with cytokine-induced killer cells therapy lower the short-term recurrence rates of hepato-

cellular carcinomas[J]. J Immunother, 2008, 31(1): 63-71.

[9] 徐小波,董蜀华. 不同麻醉方式对老年患者术后肺部感染的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(13): 3136-3138.

[10] 郑朝旭,冯强,刘骞,等. 经皮空肠营养置管肠内营养应用于全胃切除术胃癌患者的临床研究[J]. 中华普通外科杂志, 2012, 27(6): 495-498.

[11] 刘国辉,康新,陈功,等. 肠内营养对放射性肠炎患者肠屏障功能及机体免疫反应的影响[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2012, 32(6): 612-615.

[12] 陈思曾,刘新,林永堃,等. 术后早期肠内营养对结直肠癌患者营养状态、免疫功能及应激反应的影响[J]. 福建医科大学学报, 2007, 41(3): 264-267.

(收稿日期:2014-04-17 修回日期:2014-05-30)

(收稿日期:2014-03-17 修回日期:2014-06-13)