

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.25.022

葛根素注射液联合还原型谷胱甘肽治疗糖尿病肾病的疗效观察

朱丹平¹, 费曜²

(1. 重庆市中医院内分泌科 400021; 2. 重庆医科大学中医药学院 400016)

[摘要] **目的** 观察葛根素注射液联合还原型谷胱甘肽注射液治疗Ⅲ期糖尿病肾病(DN)的临床疗效。**方法** 选取 100 例于 2015 年 1 月至 2016 年 10 月在重庆市中医院确诊为Ⅲ期 DN 并住院治疗的患者,按照随机数字表法将其分为对照组和观察组,每组各 50 例。两组患者均予以控制血糖、血脂及血压等基础治疗,对照组在一般治疗的基础上加用还原型谷胱甘肽注射液 1.8 g/d,而观察组在对照组的基础上加用葛根素注射液 300 mg/d,两组患者均治疗 4 周;分别于治疗前、后检测两组患者的空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 h PG)、血压、血脂、血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、尿 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、24 h 尿总蛋白、尿清蛋白及尿 N-乙酰- β -D 氨基葡萄糖苷酶(NAG)等指标。**结果** 治疗后,观察组和对照组患者的 FPG、2 h PG、血压、血脂较治疗前均有改善,但观察组的改善程度优于对照组($P < 0.05$);观察组和对照组患者的 SCr、BUN、尿 24 h 总蛋白、24 h 尿清蛋白和尿 β_2 -MG、尿 NAG 水平均有不同程度降低,较治疗前均明显改善($P < 0.05$),但观察组的改善程度优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 葛根素注射液联合还原型谷胱甘肽注射液治疗Ⅲ期 DN 疗效显著,不良反应少,安全有效,可在临床推广应用。

[关键词] 谷胱甘肽;葛根素;糖尿病肾病**[中图分类号]** R587.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)25-3520-03

Clinical efficacy of puerarin injection combined with reduced glutathione in treatment of diabetic nephropathy

Zhu Danping¹, Fei Yao²

(1. Department of Endocrinology, Chongqing Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021, China;

2. Pharmacy College of Traditional Chinese Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To observe the clinical effects of puerarin injection combined with reduced glutathione in the treatment of stage III of diabetic nephropathy. **Methods** One hundred inpatients with stage III of diabetic nephropathy in the Chongqing Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2015 to October 2016 were selected and divided into the observation group and control group according to the random number table method, 50 cases in each group. Both groups took the basic therapy of controlling blood sugar, blood lipids and blood pressure. On the basis of general treatment, the control group was added with reduced glutathione injection 1.8 g/d, while on the basis of the control treatment, the observation group was added with puerarin injection 300 mg/d. Both groups were treated for 4 weeks. Fasting plasma glucose (FPG), 2 h postprandial plasma glucose (2 h PG), blood pressure, blood fat, serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), 24 h urinary total protein, urine albumin, urine β_2 micro-globulin (β_2 -MG), NAG, and other indicators before and after treatment were detected in the two groups. **Results** FPG, 2 h PG, blood pressure and blood fat after treatment in the observation group and control group were improved, but the improvement in the observation group was better than that in the control group ($P < 0.05$); the levels of SCr, BUN, 24 h urine protein, urine albumin and β_2 micro-globulin and urine NAG in the observation group and control group patients were reduced to some extent ($P < 0.05$), which were significantly improved compared with before treatment ($P < 0.05$), but the improvement degree in the observation group were better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Puerarin injection combined with reduced glutathione injection has obvious therapeutic effect in treating the stage III of diabetic nephropathy, and has less adverse reactions, is safe and effective and can be promoted and applied in clinic.

[Key words] glutathione; puerarin; diabetic nephropathies

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是导致终末期肾病的主要原因之一,也是糖尿病最严重的并发症之一。DN 的发病有多种不同的细胞及细胞因子参与,其中最主要的发病机制有糖脂代谢紊乱、组织缺氧、氧化自由基形成、炎症信号通路的激活、血流动力学的改变以及肾素血管紧张素 II-醛固酮系统(RAS 系统)激活等,然而其具体的分子作用机制仍未阐明。近年来,氧化应激学说成为 DN 的研究热点,研究表明,改善机体氧化应激状态可防治 DN 等糖尿病慢性并发症^[1]。还原型谷胱甘肽具有抗氧化、清除氧自由基作用,从而起到保护受损肾脏的作用。目前,还原型谷胱甘肽多应用于临床治疗糖尿病慢性并发症^[2]。葛根素是提取于野葛或甘葛藤根中的一种黄

酮苷类,目前临床上广泛用于治疗心脑血管疾病,主要作用为扩张心脑血管,从而降低心肌耗氧量及改善微循环、抗血小板聚集等^[3]。本院采用葛根素注射液联合还原型谷胱甘肽治疗 100 例Ⅲ期 DN 患者,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 选取 2015 年 1 月至 2016 年 10 月在重庆市中医院确诊并住院治疗的Ⅲ期 DN 患者 100 例,男 62 例,女 38 例;按照随机数字表法分为观察组和对照组各 50 例,观察组年龄 16~60 岁,平均(37.64±12.56)岁,体质量 45~87 kg,平均(62.37±12.12)kg,病程 5~20 年;对照组年龄 15~61 岁,平均(38.23±12.24)岁,体质量 42~89 kg,平均(63.32±13.52)kg,

表 1 两组患者治疗前后血糖、血压、血脂比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n	FPG(mmol/L)	2 h PG(mmol/L)	SBP(mm Hg)	DBP(mm Hg)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)
对照组	治疗前	50	9.2±2.3	18.9±5.2	152.1±10.2	94.5±7.4	7.74±1.42	2.84±0.45
	治疗后	50	7.3±1.5 [#]	11.2±2.3 [#]	131.2±6.2 [#]	73.2±10.4 [#]	5.73±1.32 [#]	2.32±0.81 [#]
观察组	治疗前	50	9.4±2.2	18.6±5.4	152.4±10.2	93.4±8.5	7.55±1.23	2.77±0.62
	治疗后	50	5.6±1.5 ^{*##}	8.5±1.4 ^{*##}	122.4±5.4 ^{*##}	62.3±8.7 ^{*##}	4.05±0.65 ^{*##}	1.82±0.74 ^{*##}

*: $P < 0.05$, 与对照组比较; #: $P < 0.05$, ##: $P < 0.01$, 与本组治疗前比较

表 2 两组患者治疗前后肾功能各指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n	SCr ($\mu\text{mol/L}$)	BUN (mmol/L)	24 h 尿总蛋白(g/d)	尿清蛋白 (mg/d)	尿 β_2 -MG (mg/L)	尿 NAG (U/L)
对照组	治疗前	50	294.6±71.3	14.6±4.2	2.0±0.4	1.3±0.2	4.0±0.7	27.9±7.0
	治疗后	50	184.6±50.4 [#]	9.4±2.6 [#]	1.7±0.5 [#]	1.1±0.2 [#]	2.5±0.3 [#]	11.9±3.2 [#]
观察组	治疗前	50	287.2±83.2	14.5±4.2	2.1±0.3	1.4±0.2	3.7±0.3	26.6±6.2
	治疗后	50	156.7±32.4 ^{*##}	7.2±1.5 ^{*##}	1.5±0.3 ^{*##}	0.9±0.1 ^{*##}	1.2±0.3 ^{*##}	6.5±1.6 ^{*##}

*: $P < 0.05$, 与对照组比较; #: $P < 0.05$, ##: $P < 0.01$, 与本组治疗前比较

病程 4~18 年。两组患者年龄、体质量、性别、病程、疾病分期等一般资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准,所有受试患者均知情同意并签署知情同意书。纳入标准:(1)符合 1999 年世界卫生组织(WHO)关于糖尿病的诊断标准;(2)根据 Mogensen 糖尿病分期标准诊断为 III 期 DN 的患者,即肾小球滤过率(GFR)正常,尿常规蛋白阴性,尿微量清蛋白排泄率(UAER)20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$,24 h 尿清蛋白 30~300 mg。排除标准:(1)急慢性肾炎、急慢性肾功能不全等原发性肾脏疾病;(2)反复泌尿系统感染、泌尿道结石等尿道疾病;(3)患有严重心、肺、肝疾病;(4)自身免疫性疾病;(5)凝血功能异常或有出血表现;(6)有肾毒性药物服用史;(7)有葛根素或还原型谷胱甘肽过敏史。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 入院后两组患者均予以健康宣教,指导患者严格遵从糖尿病饮食,且两组患者均予以控制血糖、血压、血脂等一般治疗。根据患者病情口服降糖药或注射胰岛素降血糖治疗,使空腹血糖(FPG)维持 4.0~6.0 mmol/L;DN 伴高血压患者口服降压药使血压波动于 100/80~130/90 mm Hg;DN 伴高脂血症患者予以阿托伐他汀钙片降脂治疗,使血脂总胆固醇(TC)≤5.20 mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)≤3.12 mmol/L;高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)≥1.04 mmol/L;三酰甘油(TG)≤1.70 mmol/L。对照组在上述一般治疗的基础上,加用还原型谷胱甘肽注射液 1.8 g(阿拓莫兰,每支 0.6 g,重庆药友制药有限责任公司)加入 5%葡萄糖注射液 250 mL 中静脉滴注,每日 1 次;观察组在对照组治疗的基础上加用注射用葛根素 300 mg(每支 200 mg,浙江康恩贝制药股份有限公司)加入生理盐水 250 mL 静脉滴注,每日 1 次;两组患者均治疗 4 周。

1.2.2 观察指标 观察 2 组患者治疗前后的空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 h PG)、舒张压(DBP)、收缩压(SBP)、TG、TC、血清肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)、24 h 尿清蛋白、24 h 尿总蛋白、尿 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)及尿 NAG 水平。比较两组患者治疗前、后上述各项指标,并评价其治疗效果。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件对数据进行统计学分析。计数资料用率表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗前后血糖、血脂及血压比较 治疗前,两组患者间血糖(FPG、2 h PG)、血压(DBP、SBP)、血脂(TC、TG)差异无统计学意义 ($P > 0.05$),同一组内治疗前后进行比较,对照组患者血糖、血压、血脂与治疗前比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),而观察组治疗后与治疗前相比,差异具有统计学意义 ($P < 0.01$),治疗后,观察组与对照组相比较,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),说明治疗后观察组和对照组血糖、血压、血脂较治疗前均有改善,但观察组改善程度优于对照组,见表 1。

2.2 两组患者治疗前后肾功能指标比较 比较两组患者治疗前后肾功能指标变化(包括 BUN、SCr、24 h 尿总蛋白及清蛋白、 β_2 -MG、尿 NAG 水平),观察组治疗后较治疗前肾功能各指标均明显下降 ($P < 0.01$),对照组治疗后肾功能各指标较治疗前均下降 ($P < 0.05$);观察组治疗后肾功能各指标与对照组治疗后比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),即观察组改善肾功能的疗效优于对照组,见表 2。

2.3 不良反应 两组患者均未出现恶心呕吐、腹痛腹泻、发热畏寒、头晕头痛、肌肉酸痛等不良反应,且无 1 例患者退出本研究。

3 讨 论

研究表明,约有 50% 的糖尿病患者可并发肾脏疾病^[4]。DN 是由糖尿病引发的慢性微血管病变,其临床表现主要包括肌酐、尿素氮升高、水肿、蛋白尿等,其主要病理表现为肾小球系膜细胞增生及细胞外基质增多,即肾小球基底膜增厚,从而引起肾小球硬化及肾小管间质纤维化,最终导致肾衰竭,是导致 DN 患者死亡的重要原因之一^{—[5-6]}。

近年来研究表明,糖尿病的发生发展机制与机体的氧化应激作用增强及血流动力学改变关系密切^[7-8],其中氧化应激作用增强则是促进糖尿病各种并发症发生发展的重要因素。机体在正常情况下,氧化应激反应所产生的氧化自由基可被机体的抗氧化系统所清除;当糖尿病时,机体糖代谢及组织氧化代谢紊乱可引起微血管病变,继而产生大量的活性氧簇(ROS)蓄积体内,而过量的 ROS 可激活机体转录因子及信号转导级联通路,从而使肾脏基底膜增厚、增加肾小球滤过率,启动 DN 的发病机制并参与疾病发生发展。因此,通过抗氧化治疗及改善

机体微循环障碍等治疗措施,可控制 DN 患者的病情进展及改善其生活质量。

研究表明,各种致病因子使 DN 患者体内谷胱甘肽明显减少,故通过补充外源性谷胱甘肽可改善糖尿病患者肾损害^[9]。研究发现,葛根素不仅可通过抑制血小板聚集及降低微循环的血液黏度改善 DN 患者微循环状态,还能显著抑制非酶基化反应,改善肾脏系膜区的结构、功能及减少尿清蛋白形成,从而改善 DN 患者肾功能。本研究发现,在降糖、调脂、降压等一般治疗的基础上,予以葛根素联合还原型谷胱甘肽治疗Ⅲ期 DN 患者较单用还原型谷胱甘肽组能够更好地减少尿蛋白排泄,降低尿 NAG 和尿 β_2 -MG 水平,有效降低血清 SCr、BUN 及 24 h 尿总蛋白,从而改善患者的肾功能。这可能与葛根素能抑制血小板聚集,抑制机体非酶基化反应有关,从而有效改善肾血流量和肾小球滤过,逆转肾功能和改善蛋白尿^[10-11]。

本研究中,两组患者均采用常规降糖、降压、调脂等一般治疗,对照组在一般治疗的基础上加用平常还原型谷胱甘肽,观察组则在对照组的基础上加用葛根素注射液联合治疗Ⅲ期糖尿病肾病患者,经过积极治疗后,两组患者的血糖、血压、血脂均得以改善,肾功能各项指标与治疗前比较均有明显下降($P < 0.05$),但观察组与对照组相比,观察组在改善血糖、血压、血脂及肾功能方面效果疗效更为显著($P < 0.05$),二者联用发挥了明显的协同作用,对于改善 DN 患者病情效果更显著。

综上所述,Ⅲ期 DN 患者采用葛根素联合还原型谷胱甘肽治疗不仅可改善患者血糖、血压及血脂等基本情况,对于改善肾功能也具有较好的治疗效果,从而延缓 DN 患者的肾脏损害,且药物不良反应少,安全性高,因此可作为Ⅲ期 DN 患者综合治疗的措施之一,值得在临床推广应用。

参考文献

[1] 许金芹,吴秀霞,陈蕾.葛根素注射液联合洛丁新治疗糖尿病肾病 40 例临床观察[J].中外医学研究,2011,9(16):39-40.

(上接第 3519 页)

确、有效的护理配合可降低患者的病死率^[12]。护理过程中,加强与患者及家属的沟通,取得患者的配合,有效镇痛,避免胸腔腔内压增高导致的血肿破裂。脑损伤、胸部创伤应注意抗休克与补液治疗的矛盾,经下肢按照“限制性液体复苏”的原则进行补液。严密观察血肿的进展,保持胸腔闭式引流管的通畅,及时发现血肿破裂征兆,及时予以手术干预。

参考文献

[1] 陈仿.损伤控制外科技术在严重腹部创伤急救中的临床应用分析[J].中国现代医学杂志,2010,20(15):2376-2378.

[2] 王正国.灾难和事故的创伤救治[M].北京:人民卫生出版社,2005:95.

[3] 何鹏.重症胸部创伤救治[M].北京:人民军医出版社,2002:15.

[4] 高劲谋.多发伤和创伤评分[J].中华创伤杂志,2007,23(3):161-163.

[2] 肖云,肖洁,谢辉,等.灯盏花素联合还原型谷胱甘肽治疗糖尿病肾病的临床疗效[J].中国老年学杂志,2014,4(8):2042-2044.

[3] 陈劲柏,谢浩洋,周忠东,等.葛根素对上肢外伤性肿胀的疗效观察[J].中华中医药学刊,2009,27(6):1285-1288.

[4] Burrows R, Li Y, Geiss S. Incidence of treatment for end-stage renal disease among individuals with diabetes in the U. S. continues to decline[J]. Diabetes Care, 2010, 33(1): 73-77.

[5] 吕飞,唐丽琴.炎症因子在糖尿病肾病相关信号通路中的作用[J].中国药房,2012,21(18):1706-1709.

[6] 邱春娟,吕肖锋,赵晶. α 硫辛酸对早期糖尿病肾病患者氧化应激水平的影响及对肾脏的保护作用[J].中国医药,2013,8(9):1246-1248.

[7] Qi M, Wu Z, Wu G, et al. Renoprotective effect of breviscapine through suppression of renal macrophage recruitment in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Nephron Exp Nephrol, 2006, 104(4): 147-157.

[8] Ran J, Xiong X, Liu W, et al. Increased plasma adiponectin closely associates with vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2010, 88(2): 177-183.

[9] Saitoh T, Satoh H, Nobuhara M, et al. Intravenous glutathione prevents renal oxidative stress after coronary angiography more effectively than oral N-acetylcysteine[J]. Heart Vessels, 2011, 26(5): 465-472.

[10] Satirapoj B. Review on pathophysiology and treatment of diabetic kidney disease[J]. J Med Assoc Thai, 2010, 93(Suppl 6): S228-241.

[11] Stanton RC. Oxidative stress and diabetic kidney disease[J]. Curr Diab Rep, 2011, 11(4): 330-336.

(收稿日期:2016-12-26 修回日期:2017-06-14)

[5] 裘法祖.外科学[M].4版.北京:人民卫生出版社,1995:110.

[6] 张连阳,姚元章.简明创伤救治学[M].重庆:重庆出版社,2008:219.

[7] 周小妹.浅谈胸腔闭式引流的护理[J].临床肺科杂志,2010,15(3):449-450.

[8] 马开兰.损伤控制骨科在严重骨盆骨折救治中的实施和护理[J].中华护理杂志,2008,43(4):311-313.

[9] 吴季卿.腹部交通伤的急救与护理[J].护士进修杂志,2006,2(2):188-189.

[10] 高劲谋.骨盆骨折合并脏器损伤的救治[J].创伤外科杂志,2011,13(4):289-291.

[11] 艾涛,胡平,高劲谋.等.紧急剖胸术在胸部创伤救治中的应用[J].重庆医学,2015,44(11):1507-1509.

[12] 王伟力,田丽,刘贵中,等.影响胸腹联合伤患者预后的护理因素分析[J].山东医药,2014,54(33):105-106.

(收稿日期:2016-12-19 修回日期:2017-06-06)