

坎地沙坦脂联合地黄叶总苷治疗早期糖尿病肾病疗效观察

薛福平¹, 袁慧欣², 郭丽君³, 马冬⁴

【摘要】 目的 观察坎地沙坦脂联合地黄叶总苷治疗早期糖尿病肾病的疗效。**方法** 56 例早期糖尿病肾病患者随机分为两组, 每组 28 例。单药组口服坎地沙坦脂片(商品名: 维尔亚 4 mg/粒, 1 粒/次, 1 次/d), 联合组在口服坎地沙坦脂片基础上联合地黄叶总苷胶囊(0.2 g/粒, 2 粒/次, 2 次/d)。治疗前后测定血压、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、血清尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)、血清胱抑素 C(Cys-C)及尿微量白蛋白(UMA)。**结果** 受试患者的血压、血糖和肾功能在治疗前, 两组差异没有统计学意义, 组内治疗前后比较也无统计学差异。但治疗后两组的 Cys-C、UMA 较治疗前均有降低, 且有统计学意义($P < 0.01$); 而且联合组治疗后变化更加明显, Cys-C 下降为 (0.93 ± 0.65) mg/L, UMA 下降为 (62.5 ± 6.4) μ g/min, 与单药组治疗后相比, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 坎地沙坦脂片联合地黄叶总苷对早期糖尿病肾病患者的血压、血糖和肾功能影响不大, 但能明显降低 UMA 及 Cys-C, 从而延缓临床蛋白尿出现, 起到护肾作用。

【关键词】 糖尿病肾病; 坎地沙坦脂片; 地黄叶总苷; 尿微量白蛋白; 血清胱抑素 C。

【中国图书分类号】 R587.2

Effect of integrated candesartan cilexetil tablets and acteoside capsules on microalbuminuria in patients with early diabetic nephropathy

XUE Fuping¹, YUAN Huixin², GUO Lijun³, and MA Dong⁴. 1. Department of Nephrology, 2. The Central Hospital, 3. Department of Endocrinology, 4. Department of Cardiology, Shanxi Provincial Corps Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Taiyuan 030001, China

【Abstract】 Objective To study the effect of integrated candesartan cilexetil tablets and acteoside capsules on microalbuminuria in patients with early diabetic nephropathy. **Methods** Fifty-six patients with early diabetic nephropathy were recruited and randomly divided into two groups, the single group and the integrated group. In the single group, 28 cases were treated with candesartan cilexetil tablets (4 mg · po · qd); in the integrated group 28 cases were treated with integrated candesartan cilexetil tablets (4 mg · po · bid) and acteoside capsules (0.4 g · po · bid). BP (blood pressure), FBG (fasting blood glucose), 2hFBG (2-hour postprandial blood glucose), Bun, Scr, SCys-C and UMA were examined before and after treatment. **Results** There was no statistically significant difference between the two groups before treatment. After treatment, Cys-C and UMA were lower than that before treatment in both groups ($P < 0.01$), and were remarkably reduced in the integrated group contrasted with the single group ($P < 0.01$). **Conclusions** Integrated candesartan cilexetil tablets and acteoside capsules have no remarkable influence in BP, BG, Bun and Scr, but efficiently decrease the SCys-C and UMA in patients with early diabetic nephropathy. So the onset of clinical proteinuria can be delayed and the renal function can be protected.

【Key words】 diabetic nephropathy; candesartan cilexetil tablets; acteoside capsules; UMA; SCys-C

糖尿病肾病, 又称为糖尿病肾小球硬化症, 为糖尿病最主要的微血管并发症, 也是临床上最常见和最重要的并发症, 最终可引起慢性肾功能不全, 已成为糖尿病患者主要致死病因。蛋白尿水平是糖尿病肾病肾功能恶化最重要的危险因素, 早期以微量白蛋白尿为特征, 在此期接受积极治疗可部分得以逆

转, 可延缓大量蛋白尿和肾功能不全的进展^[1]。近年来国外研究表明, Cys-C 为评价肾小球滤过率的内源性标志物^[2]。血管紧张素 II 受体拮抗药坎地沙坦脂片具有减少蛋白尿和保护肾功能的作用; 地黄叶总苷胶囊具有滋阴补肾、凉血活血之功, 能够使肾小球通透性增高, 减轻肾小球的高滤过, 从而有减少蛋白尿和保护肾功能的作用^[3]。笔者应用坎地沙坦脂片联合地黄叶总苷胶囊治疗早期糖尿病肾病, 取得很好疗效。

作者简介: 薛福平, 硕士, 主治医师, E-mail: wjxfp2008@163.com

作者单位: 030001 太原, 武警山西总队医院: 1. 肾病科, 2. 院部, 3. 内分泌科, 4. 心内科

1 对象与方法

1.1 对象 选取 2008 - 12 至 2011 - 12 在我科住院或门诊治疗的早期 2 型糖尿病肾病 56 例,其中男 34 例,女 22 例,平均 55.6 岁。测定连续留取的 24 h 尿蛋白定量 2 次均为 30 ~ 300 mg/24 h。2 型糖尿病的诊断参照 1997 年美国糖尿病协会诊断标准;糖尿病肾病的诊断参照中国中西医结合学会肾病专业委员会制定的标准^[4]。

1.2 方法 56 例随机分为联合组(坎地沙坦脂片联合地黄叶总苷组, $n = 28$)和单药组(坎地沙坦脂片组, $n = 28$),两组患者仍延续糖尿病饮食、运动、降糖治疗,予以胰岛素和(或)口服降糖药物控制空腹血糖小于 7.0 mmol/L,随机血糖小于 11.1 mmol/L。两组在年龄、性别、血压、血糖、病情、实验室检查方面差异无统计学意义。单药组口服坎地沙坦脂片 4 mg/次,1 次/d,联合组另加服地黄叶总苷 2 粒/次,2 次/d,疗程均为 12 周。

1.3 观察指标 两组患者治疗前后的血压、空腹

血糖、餐后 2 h 血糖监测和肾功能(血 Scr、血 BUN)、Cys - C 及 UMA 测定。血 Scr 采用碱性苦味酸法,血 BUN 采用二乙酰 - 胍法,Cys - C、UMA 均采用免疫增强比浊法,使用 ALYMPUS AU640 全自动生化分析仪检测。受检者血液采用空腹血,用真空分离胶试管采集,2 h 内完成测定。测定尿液为晨尿。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组间血压、血糖、血 Scr、BUN 在治疗前差异无统计学意义;组内治疗前后比较也无统计学差异。Cys - C、UMA 在各组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.01$),治疗后两组间比较也有统计学意义($P < 0.01$,表 1)。受试者均未见明显不良反应。

表 1 坎地沙坦脂是否联合地黄叶总苷治疗早期糖尿病肾病治疗前后部分指标比较 ($n = 28; \bar{x} \pm s$)

比较指标	联合组($n = 28$)		单药组($n = 28$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
SBP (mmHg)	132.78 \pm 10.24	130.46 \pm 12.23	131.57 \pm 11.24	129.88 \pm 11.32
DBP (mmHg)	72.34 \pm 13.11	70.54 \pm 10.13	73.14 \pm 12.01	72.54 \pm 10.31
FBG (mmol/L)	4.11 \pm 0.13	4.43 \pm 0.23	4.22 \pm 0.05	4.14 \pm 0.22
2hPBG (mmol/L)	7.12 \pm 0.23	7.44 \pm 0.14	7.34 \pm 0.52	7.43 \pm 0.31
Scr (μ mol/L)	78 \pm 10	77 \pm 12	76 \pm 11	75 \pm 13
BUN (mol/L)	6.0 \pm 1.6	5.7 \pm 1.3	5.8 \pm 1.3	5.4 \pm 1.4
Cys - C (mg/L)	2.13 \pm 1.27	0.93 \pm 0.65 ^{①②}	2.32 \pm 1.05	1.61 \pm 0.92 ^①
UMA (μ g/min)	116.50 \pm 14.5	62.50 \pm 6.4 ^{①②}	112.50 \pm 16.7	72.50 \pm 8.7 ^①

注:与治疗前比较,① $P < 0.01$;与单药组治疗后比较,② $P < 0.01$

3 讨论

糖尿病早期肾功能损伤主要以微量白蛋白尿为特征,是由于长期高血糖使蛋白质发生非酶促糖基化反应,造成肾小球硬化而导致的损伤。一旦尿常规出现大量蛋白尿,肾脏损害往往已经非常严重甚至不可逆转。所以,糖尿病早期肾损伤的及时治疗,对预防慢性肾功能损伤有重要意义。本实验治疗前两组患者的一般情况比较无统计学差异,两组具有可比性。尤其是血压在治疗前后没有明显变化,说明在此剂量下,地黄叶总苷对血压影响不大,也不存在与坎地沙坦脂片有协同降压的作用。联合应用坎地沙坦脂片和地黄叶总苷治疗早期糖尿病肾病效果

优于单独服用坎地沙坦脂片,连续治疗 12 周后,UMA 及 Cys - C 都有大幅度下降,联合用药发挥了降压效应之外的降蛋白作用。

在早期糖尿病肾病治疗中,即使血压正常,亦应该首选血管紧张素 II 受体阻断药(ARB)或血管紧张素转换酶抑制药^[5]。坎地沙坦脂片作为一种非肽类血管紧张素 II 受体拮抗药,可选择性、竞争性地与血管紧张素 II 受体 I 亚型结合,阻滞血管紧张素介导的生理反应,全面阻断经典和旁路形成的血管紧张素 II 的作用,在受体水平阻断肾素 - 血管紧张素系统的作用,产生全身血管和肾小动脉的扩张,使血压下降和改善肾小球的高代谢状态,从而达到保护肾脏、延缓肾脏病进展的作用。一些研究均证实

坎地沙坦脂片能有效降低尿蛋白,延缓终末期肾脏病的发生^[6,7]。在本实验中,单药组口服坎地沙坦脂治疗后 Cys - C、UMA 较治疗前有所下降,与上述结论一致。

地黄叶总苷胶囊是以地黄叶为原料提取分离所得,其主要药效成分为地黄叶总苷,具有滋阴补肾、凉血活血、摄精止血之功,用于慢性肾小球肾炎气阴两虚证^[8]。动物实验表明,地黄叶总苷胶囊具有降低毛细血管通透性、抗炎、消肿、利尿作用,改善微循环,从而增加肾血流量,能明显降低肾毒血清肾炎大鼠的尿蛋白、升高血浆白蛋白、降低 BUN、胆固醇和肌酐;在大鼠实验的形态学观察,地黄叶总苷胶囊可减轻肾组织的病理损伤(包括肾小球毛细血管基底膜增厚、纤维化样坏死、新月体形成等)及 IgA 在肾小球的沉积。三期临床试验结果表明,地黄叶总苷胶囊能显著降低慢性肾炎患者蛋白尿和血尿水平,能明显改善其面色无华、少气乏力、手足心热、腰痛、浮肿及口干咽燥、咽喉肿痛等症状,同时具有较好的安全性,对患者的血压无明显影响。

糖尿病肾病是糖尿病的严重微血管并发症之一,及时有效地减少 UMA 及 Cys - C 是逆转或延缓早期糖尿病肾病的发生、发展、保护肾脏和减少并发症的关键。本研究表明,坎地沙坦脂片联合地黄叶总苷治疗早期 2 型糖尿病肾病取得良好效果,能有效降低蛋白尿水平,延缓糖尿病肾病的进展,提高患者生活质量,具有一定的临床价值,但其具体机制还有待进一步研究。

【参考文献】

- [1] Keane W F, Brenner B M, de Zeeuw D, *et al.* The risk of developing end stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study [J]. *Kidney Int*, 2003, 63(4): 1499 - 1507.
- [2] 赵英,林成芬,杨劲. 胱抑素 C 及 $\alpha 1$ -微球蛋白检测对糖尿病肾病患者诊断价值的比较分析[J]. *国际检验医学杂志* 2010, 31(9): 935 - 939.
- [3] 周莉,付平,沙朝晖,等. 地黄叶总苷胶囊治疗慢性肾炎气阴两虚的随机双盲阳性药对照试验[J]. *中国循证医学杂志* 2005, 5(9): 675 - 680.
- [4] 叶任高,陈盛,方敬爱. 肾脏病诊断与治疗及疗效标准专题讨论纪要[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2003, 4(6): 355 - 357.
- [5] 谌贻璞. 合理应用血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素 AT1 受体拮抗剂治疗糖尿病肾病[J]. *中国糖尿病杂志* 2003, 11(5): 309.
- [6] Hollenberg N K, Parrin H - H, Viberti G, *et al.* Albuminuria response to very high - dose valsartan in type 2 diabetes mellitus [J]. *Hypertens*, 2007, 25(9): 1921 - 1926.
- [7] Viberti G, Wheeldon N M. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure independent effect [J]. *Circulation*, 2002, 106(6): 672.
- [8] 罗何生. 地黄茎叶总苷提取物的提取工艺. 中国专利, CN1715285A, 2004 - 07 - 02.
- (2013 - 05 - 27 收稿 2013 - 07 - 20 修回)
(责任编辑 武建虎)
- [1] Keane W F, Brenner B M, de Zeeuw D, *et al.* The risk of developing end stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study [J]. *J Biol Chem* 2002, 277(23): 20847 - 20853.
- [5] 孙剑,张浩,刘纪实,等. 来氟米特与霉酚酸酯治疗表现为肾病综合征的过敏紫癜性肾炎的疗效比较[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2008, 9(8): 691 - 693.
- [6] McCormick D, Hall P. The Complexities of proliferating cell nuclear antigen [J]. *Histopathology*, 1992, 21: 591 - 594.
- [7] Huiling W, Gang C, Kate R, *et al.* TLR4 activation mediates kidney ischemia/reperfusion injury [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(10): 2847 - 2859.
- [8] Vabulas R M, Braedel S, Hilf N, *et al.* The endoplasmic reticulum - resident heat shock protein Gp96 activates dendritic cells via the Toll - like receptor 2/4 pathway [J]. *J Infect Dis* 2010, 202(8): 1219 - 1225.
- [9] Verma A, Prasad KN, Gupta RK, *et al.* Toll like receptor 4 polymorphism and its association with symptomatic neurocysticercosis [J]. *J Infect Dis* 2009, 199(10): 1644 - 1650.
- [10] I González - Alvaró, A M Ortiz, C Domínguez - Jiménez, *et al.* Inhibition of tumour necrosis factor and IL - 17 production by leflunomide involves the JAK/STAT pathway [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(10): 1644 - 1650.
- (2013 - 05 - 24 收稿 2013 - 07 - 20 修回)
(责任编辑 岳建华)