

· 药物与临床 ·

复方川芎胶囊联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病患者的疗效观察

陈海燕(上海第二军医大学附属长征医院内分泌科,上海 200003)

[摘要] 目的 观察复方川芎胶囊联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的疗效。方法 将323例糖尿病肾病患者随机分为两组,对照组162例给予厄贝沙坦,试验组在厄贝沙坦治疗基础上给予复方川芎胶囊。结果 疗程结束后,试验组患者血清胱抑素C、血肌酐水平、24h尿蛋白量均下降,且组间比较差异有显著性。结论 复方川芎胶囊联合厄贝沙坦应用可减少患者血清胱抑素C、血肌酐水平,复方川芎胶囊联合厄贝沙坦疗效与单用厄贝沙坦相比,对糖尿病肾病患者有较好的肾脏保护作用。

[关键词] 复方川芎胶囊;厄贝沙坦;糖尿病肾病

[中图分类号] R977.1⁺ **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2012)01-0055-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.01.015

Clinical efficacy of Compound Chuanqiong capsules and irbesartan in patients with diabetic nephropathy

CHEN Hai-yan (Department of endocrinology, Changzheng hospital affiliated to Second Military Medical University Shanghai 200003, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of combination of Compound Chuanqiong capsules and irbesartan in patients with diabetic nephropathy. **Methods** 323 patients with diabetic nephropathy were randomly divided into 2 groups. Group I (Compound chuanqiong capsules plus Irbesartan group, $n = 161$) and Group II (Irbesartan group, $n = 162$). After 6 months follow-up, cystatin C, serum creatinine, 24 h urine protein quantitate were respectively detected and compared before and after treatment. **Results** Compared to patients in the control group cystatin C, the patients' serum creatinine, 24 h urine protein quantities decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of Compound Chuanqiong capsules and irbesartan was more effective than irbesartan alone in the treatment of diabetic nephropathy.

[Key words] Compound Chuanqiong capsules; irbesartan; diabetic nephropathy

糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN)是一种常见的糖尿病慢性并发症,在临床上已经成为慢性肾功能衰竭的主要原因之一,若不及时救治将会严重影响糖尿病患者的生活质量甚至导致死亡^[1]。在糖尿病肾病的治疗措施中,减少尿蛋白的排泄对于中止进行性肾损害,延缓肾功能衰竭有极为重要的作用。既往研究证实传统中药川芎能够改善肾脏微循环,增加肾脏血流,改善肾功能的报道^[2,3]。PRIME(厄贝沙坦死亡率和发病率评估研究)的研究^[4,5],也提示厄贝沙坦有独立于降压作用之外的肾脏保护作用。因此,为了观察两药联合治疗对糖尿病肾病患者的肾脏保护作用,我们使用该方案对323例糖尿病肾病患者进行了治疗比较,现将结果报道如下:

1 资料和方法

1.1 研究对象 选择2006年12月至2010年6月

在我科住院治疗323名糖尿病肾病患者。所有患者的诊断均符合世界卫生组织糖尿病诊断标准(1999年)和美国糖尿病协会(ADA)对DN的诊断标准(1997年)^[6]。其中男性172例,女性151例,年龄45~73岁,平均年龄(68.4±6.1)岁。其中根据ADA标准将DN分Ⅲ期,早期:151例,中期:126例;晚期:46例。所有本研究中的患者均同意并签署了知情同意书。采用随机编组的方法分为两组,试验组161例,对照组162例。

1.2 检测仪器及方法 研究中使用的仪器包括Heal Force Neofuge 23R离心机(上海力申科学仪器有限公司);Axiom Artis型心脏造影机(德国西门子公司);AU400型全自动生化分析仪(日本奥林巴斯有限公司),血清胱抑素C(Cys C)检测试剂盒由北京九强公司生产。

所有入选患者均采集一般病史资料,包括吸烟史、高血压病史、高脂血症史、糖尿病史及术前用药史等,记录体重指数(BMI),进行DN分期。对照组给予口服厄贝沙坦片(杭州赛诺菲)150 mg,1次/d,试验

[作者简介] 陈海燕(1985-),女,硕士,医师。Tel:(021)81885372, E-mail: ducky.chy@163.com.

组服用复方川芎胶囊(山东凤凰)4粒/d,每日3次/d,此外试验组继续服用厄贝沙坦,剂量用法同对照组。2组在用药前和疗程结束(8周)后均测定空腹血糖、血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、24h尿蛋白定量、血清光抑素C。随访期间每天测量血压2次。

疗程结束后对每位患者进行疗效评价,主要根据患者的主诉、症状、体征和实验室检查结果。疗效分为显效、有效、无效。标准分别如下:显效指症状及体征消失,24h尿蛋白减少50%以上,血肌酐减少10%以上,空腹血糖接近正常;有效指症状及体征减轻,血肌酐(Scr)、尿蛋白较前减少;无效指未达到上述标准或症状及尿蛋白加重^[7]。

1.3 统计学分析 全部数据由第三方人员独立分析。采用SAS 9.1 统计分析软件进行统计学分析。计量数据用均数±标准差表示,根据变量的分布组间比较用t检验或Wilexon非参数检验。计数数据采用Pearson卡方检验或Fisher S确切检验进行分析。所有的统计检验均采用双侧检验,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的基线特征比较 两组患者在病例数、性别、年龄、DN分期、术前血肌酐、光抑素C、既往病史及血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)/血管紧张素II受体拮抗剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)应用情况等均无显著性差异(见表1)。

表1 两组患者的基线特征比较

基线情况	对照组 (162例)	试验组 (161例)	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	65.3 ± 8.1	66.8 ± 10.3	0.87
男性(例)	89	83	0.95
高血压病(例)	68	70	0.11
冠心病(例)	36	40	0.08
吸烟(例)	29	31	0.46
空腹血糖(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	8.8 ± 0.7	8.6 ± 1.2	0.88
血肌酐(umol/L, $\bar{x} \pm s$)	156 ± 3.5	159 ± 2.1	0.09
血管紧张素转换酶抑制剂(例)	60	58	0.76
血管紧张素II受体阻滞剂(例)	22	26	0.12
血清光抑素C(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	2.63 ± 0.78	2.59 ± 0.45	0.55
糖尿病肾病早期(例)	79	72	0.07
糖尿病肾病中期(例)	61	65	0.23
糖尿病肾病晚期(例)	22	24	0.11

2.1 两组患者治疗前后肾功能各指标的变化结果比较 2组治疗前Cys-c、Scr、24h尿蛋白定量水平间差别无统计学意义(P>0.05);治疗后Cys-c、Scr、24h尿蛋白定量均较治疗前明显下降,且治疗

组效果更佳,2组比较均有统计学意义(P<0.05), (见表2)。

表2 两组患者治疗后肾功能结果的比较

组别	n	血清光抑素C (mg/L, $\bar{x} \pm s$)	血肌酐 (umol/L, $\bar{x} \pm s$)	24h尿蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$)
试验组	162	1.89 ± 0.73	91.5 ± 3.8	1.78 ± 0.4
对照组	161	2.43 ± 0.56	112.8 ± 8.7	1.67 ± 0.3
P值		0.02	0.01	0.04

2.3 疗程结束后两组患者的疗效评价 两组患者疗程结束后,试验组显效和有效的患者人数明显较对照组增加,且存在统计学意义(见表3)。

表3 疗程结束后两组患者的疗效评估

组别	显效	有效	无效	有效率	显效率
试验组	35	77	49	69.57%	21.74%
对照组	23	69	70	56.79%	14.20%
P值	0.03	0.04	0.01		

3 讨论

糖尿病肾病(DN)是糖尿病常见的并发症,其发病机制较复杂,肾脏血流动力学异常并导致高灌注、糖代谢紊乱所致生化改变、高血压病以及激素水平的异常、细胞因子作用、基因遗传因素均参与发病^[8]。其中血液流变异常是糖尿病微血管病变的重要因素,表现为高凝、高粘、高凝集及红细胞变形能力下降,导致血瘀和微血管内血栓构成,致肾脏缺血缺氧、肾功能受损^[9]。

本研究的结果显示,复方川芎胶囊联合厄贝沙坦应用可减少患者血清光抑素C、血肌酐水平。光抑素C、血肌酐在临床上主要用于对患者肾功能的监测,相比于肌酐水平,光抑素C反映肾功能的受损程度更为敏感。与对照组相比,试验组患者尿蛋白也明显减少。糖尿病肾病的患者其尿蛋白明显增加,尿蛋白对肾脏有破坏作用,表现:①对肾小球系膜细胞具有毒性作用,大量的血浆蛋白在肾小球系膜区沉积可引起系膜细胞损伤、系膜细胞增殖和系膜基质生成增加,从而导致肾小球硬化;②可损害肾小管间质,近端肾小管上皮细胞过度重吸收白蛋白导致胞浆内溶酶体活性增高,可致细胞损伤。因此本研究的结果也同样证明了,复方川芎胶囊联合厄贝沙坦疗效与单用厄贝沙坦相比,对糖尿病肾病患者有较好的肾脏保护作用。

厄贝沙坦为选择性AT1拮抗剂,PRIME研究首次证明,在高血压伴早期和晚期2型糖尿病肾病患者中,厄贝沙坦的肾脏保护作用独立于它的降压

作用^[4,5]。IRMA2 研究表明,除血压控制外,厄贝沙坦还以剂量依赖性形式直接减少白蛋白尿和糖尿病肾病的发生率^[10]。因此厄贝沙坦不仅通过拮抗血管紧张素Ⅱ的血管收缩作用产生降压作用,同时血流动力学效应方面可降低肾小球内高压、高灌注、高滤过,非血流动力学效应方面可改善肾小球滤过膜选择通透性及减少肾脏细胞外基质积聚,以发挥肾脏保护作用。

中医认为,糖尿病肾病的病因是由于消渴日久,肾器受损,精枯血燥,脉络瘀阻^[9],血液运行不畅,瘀阻肾络,肾失封藏固涩,精微下注^[11]。糖尿病病人长期高血糖使血粘度升高导致血流缓慢,微循环障碍,脏器灌注量减少,组织缺血缺氧而产生的各种并发症^[12]。因而,可以认为瘀血是糖尿病血管、神经并发症产生的根源。

复方川芎胶囊的成分为川芎和当归,药理研究证实川芎主要有抗心肌缺血作用、有抗心律失常作用、扩张外周血管和降血压作用^[13]。当归有改善冠状动脉供血和心肌供氧作用、扩张血管,增加器官血流及改善微循环等作用^[14]。从复方川芎胶囊的组方来看,性质偏温,功效为行气通脉,养血活血,祛瘀止痛。不仅常用于冠心病稳定型心绞痛的治疗,同时还通过扩张血管来改善肾脏和全身微循环供氧、抑制肾小球电荷屏障破坏并促进肾小球屏障修复、降低肾小球内压而减少蛋白漏出以延缓肾损伤进展。因此本研究运用厄贝沙坦联合复方川芎胶囊治疗糖尿病肾病,总有效率明显优于单用西药治疗的对照组,可明显减轻糖尿病病人的临床症状,延缓肾衰病程的进展,值得临床推广。

【参考文献】

- [1] 陈灏珠. 实用内科学: 七册[M]. 12 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1015.
- [2] 唐 兰, 朱西娥, 梁已安, 等. 磷酸川芎嗪对糖尿病周围血管病变的疗效初探[J]. 中国糖尿病杂志, 1997, 5(6): 323.
- [3] 张曼华. 中药川芎嗪合并消栓灵治疗糖尿病性周围神经病变 50 例体会[J]. 山东医药, 1995, 35(9): 32.
- [4] 朱开元. 安博维提供全面有效的肾脏保护作用[J]. 国际心血管病杂志, 2007, 4: 305.
- [5] 李春君, 张秋梅. 厄贝沙坦对糖尿病高血压的降压疗效及肾脏保护作用[J]. 实用糖尿病学, 2006, 5: 41.
- [6] 苏 毅. 糖尿病肾病发病机制研究进展[J]. 中国实用医药, 2009, 5: 231.
- [7] Tu X, Chen X, Xie Y, *et al.* Anti-inflammatory renoprotective effect of clopidogrel and irbesartan in chronic renal injury[J]. J Am Soc Nephrol. 2008, 19(1): 77.
- [8] 唐 霓. 糖尿病血液流变性改变与微血管病变关系的研究进展[J]. 微循环学杂志, 2007, 3: 60.
- [9] Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, *et al.* The Effect of Irbesartan on the Development of Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes[J]. N Engl J Med, 2001, 345(12): 870.
- [10] 张宏宇. 中西医结合治疗早期糖尿病肾病 31 例 I 临床观察[J]. 实用诊断与治疗杂志, 2004, 18(4): 296.
- [11] 杨广智. 化瘀固肾散治疗糖尿病早期肾病 94 例临床观察[J]. 山西中医, 2003, 19(6): 14.
- [12] 焦 鹏. 益气活血化痰法治疗早期糖尿病肾病 40 例[J]. 新中医, 2004, 33(11): 34.
- [13] 周 江. 川芎有效成分及其药理作用研究概况[J]. 浙江中医杂志, 2007, 10: 614.
- [14] 玄 阳. 当归的药理作用研究进展分析[J]. 医学信息, 2011, 24(5): 1938.

[收稿日期] 2011-12-08

[修回日期] 2011-12-18

(上接第 7 页)

- [18] Lee, E. S, *et al.* Tumor pH-responsive flower-like micelles of poly(L-lactic acid)-b-poly(ethylene glycol)-b-poly(L-histidine) [J]. J Control Release, 2007, 123(1): 19.
- [19] Lee, E. S, *et al.* Super pH-sensitive multifunctional polymeric micelle for tumor pH(e) specific TAT exposure and multidrug resistance[J]. J Control Release, 2008, 129(3): 228.
- [20] Sawant, R. M, *et al.* "SMART" drug delivery systems: double-targeted pH-responsive pharmaceutical nanocarriers[J]. Bioconjug Chem, 2006, 17(4): 943.
- [21] Sethuraman, V. A. and Y. H. Bae, TAT peptide-based micelle system for potential active targeting of anti-cancer agents to acidic solid tumors[J]. J Control Release, 2007, 118(2): 216.
- [22] Kessenbrock, K, V. Plaks, and Z. Werb, Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment [J]. Cell, 2010, 141(1): 52.

- [23] Chau, Y., F. E. Tan, and R. Langer. Synthesis and characterization of dextran-peptide-methotrexate conjugates for tumor targeting via mediation by matrix metalloproteinase II and matrix metalloproteinase IX[J]. Bioconjug Chem, 2004, 15(4): 931.
- [24] Chau, Y, *et al.* Antitumor efficacy of a novel polymer-peptide-drug conjugate in human tumor xenograft models[J]. Int J Cancer, 2006, 118(6): 1519.
- [25] Hatakeyama, H, *et al.* Development of a novel systemic gene delivery system for cancer therapy with a tumor-specific cleavable PEG-lipi[J]. Gene Ther, 2007, 14(1): 68.
- [26] Mok, H, *et al.* PEGylated and MMP-2 specifically dePEGylated quantum dots: comparative evaluation of cellular uptake [J]. Langmuir, 2009, 25(3): 1645.

[收稿日期] 2011-05-07

[修回日期] 2011-06-02