

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.20.024

百令胶囊联合辛伐他汀改善糖尿病肾病微炎症状态临床研究*

扈瑞春,徐国庆,任彦芳,张锐莹,景鑫,汤海波,李玉伶,陈秋月

(河北省廊坊市人民医院,河北 廊坊 065000)

摘要:目的 观察百令胶囊联合辛伐他汀对糖尿病肾病微炎症状态的改善效果。方法 选择医院2013年8月至2017年3月收治的糖尿病肾病患者79例,随机分为治疗组(39例)与对照组(40例)。两组患者均接受糖尿病的基础治疗方案,包括控制饮食和运动疗法,口服降糖药或皮下注射胰岛素,并给予优质低蛋白饮食,口服辛伐他汀片,每日1次,每次20mg,治疗组患者在此基础上加服百令胶囊,每日3次,每次20mg。两组患者疗程均为3个月。结果 治疗后,治疗组患者24h尿蛋白定量、C反应蛋白、三酰甘油、白细胞介素6(IL-6)、空腹血糖及总胆固醇水平分别为 $(0.83 \pm 0.39)g$, $(4.24 \pm 1.32)mg/L$, $(2.28 \pm 0.64)\mu mol/L$, $(42.17 \pm 10.27)pg/mL$, $(7.29 \pm 0.64)mmol/L$, $(4.47 \pm 2.01)mmol/L$,较治疗前的 $(1.99 \pm 0.72)g$, $(15.57 \pm 5.83)mg/L$, $(3.23 \pm 0.87)\mu mol/L$, $(92.15 \pm 16.27)pg/mL$, $(10.28 \pm 3.17)mmol/L$, $(6.54 \pm 2.32)mmol/L$,以及对照组治疗后的 $(1.59 \pm 0.75)g$, $(7.32 \pm 1.99)mg/L$, $(2.45 \pm 0.72)\mu mol/L$, $(72.58 \pm 10.37)pg/mL$, $(9.02 \pm 0.58)mmol/L$, $(5.44 \pm 2.51)mmol/L$ 均显著降低($P < 0.05$);两组患者治疗中及治疗后均无全身不良反应发生。结论 百令胶囊联合辛伐他汀治疗糖尿病肾病,在减少蛋白尿的同时,能明显降低血清炎症因子及空腹血糖水平,改善微炎症状态。

关键词:百令胶囊;糖尿病肾病;中医药疗法;微炎症状态

中图分类号:R932;R2-031;R255.4

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)20-0073-03

Clinical Study on Bailing Capsules Combined with Simvastatin on Improving Microinflammatory State of Patients with Diabetic Nephropathy

Hu Ruichun, Xu Guoqing, Ren Yanfang, Zhang Ruiying, Jing Xin, Tang Haibo, Li Yuling, Chen Qiuyue

(Langfang People's Hospital, Langfang, Hebei, China 065000)

Abstract: Objective To observe the clinical effect of Bailing Capsules combined with simvastatin on improving microinflammation state of patients with diabetic nephropathy. **Methods** Totally 79 patients with diabetic nephropathy admitted to our hospital from August 2013 to March 2017 were randomly divided into the treatment group(39 cases) and the control group(40 cases). The two groups received basic treatment regimens for diabetes, including diet control and exercise therapy, oral administration of hypoglycemic drugs or subcutaneous insulin injection, and high-quality low-protein diet, oral administration of Simvastatin Tablets, once a day, 20 mg per time. On this basis, the treatment group was treated with Bailing Capsules, three times a day, 20 mg per time. The two groups were treated for 3 months. **Results** After treatment, the levels 24 h urinary protein quantification, C-reactive protein(CRP), triglyceride, IL-6, fasting blood glucose

*基金项目:2014年河北省廊坊市科学技术研究与发展计划自筹经费项目[2014013039]。

第一作者:扈瑞春,男,硕士研究生,副主任医师,研究方向为肾内科学,(电话)0316-2188175(电子信箱)huruichun_72@sina.com。

- prognosis in acute myocardial infarction: a Japanese single-center retrospective study[J]. Int J Cardiol, 2014, 176(3): 1139-1141.
- [5] 段天兵,向定成,秦伟毅,等. 建立区域协同救治网络对首诊于非冠状动脉介入治疗医院的急性心肌梗死患者再灌注时间及近期预后的影响[J]. 中华心血管病杂志,2014,42(8): 641-645.
- [6] Saleem S, Majeed SM. Impact of diabetes on heart rate variability in patients with acute myocardial infarction[J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2012, 24(2): 50-53.
- [7] 俞幼燕,郑寥寥,钱赛芳,等. 急性心肌梗死患者 QTV 及 HRV 与室性心律失常的相关性[J]. 中国现代医生,2014, 52(6): 11-13.
- [8] 陈惠平,李小荣,肖峰,等. 急性心肌梗死患者梗死相关血管与心率变异性的相关性研究[J]. 中华全科医学,2015, 13(11): 1742-1744.
- [9] 万明勇,郑春华,邹思纹,等. 急性心肌梗死患者 PCI 前后 QT 离散度和心率变异性的比较[J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(16): 1351-1353.
- [10] 覃秀川,王春梅,冯斯婷,等. 血清尿酸水平与急性心肌梗死 PPCI 术后患者临床预后的相关性研究[J]. 中国急救医学, 2013, 33(6): 535-538.
- [11] 崔惠康,张叶. 急诊介入和静脉溶栓治疗对急性心肌梗死患者心率变异性影响[J]. 安徽医药,2013, 17(8): 1400-1401.
- [12] 黄红丽,李卫萍. 急性心肌梗死患者血清尿酸水平与心功能变化的相关性研究[J]. 医学研究杂志,2016, 45(11): 58-60.

(收稿日期:2018-03-21)

and total cholesterol in the treatment group were (0.83 ± 0.39) g, (4.24 ± 1.32) mg/L, (2.28 ± 0.64) μmol/L, (42.17 ± 10.27) pg/mL, (7.29 ± 0.64) mmol/L, (4.47 ± 2.01) mmol/L, which were significantly lower than (1.99 ± 0.72) g, (15.57 ± 5.83) mg/L, (3.23 ± 0.87) μmol/L, (92.15 ± 16.27) pg/mL, (10.28 ± 3.17) mmol/L, (6.54 ± 2.32) mmol/L before treatment, and also significantly lower than (1.59 ± 0.75) g, (7.32 ± 1.99) mg/L, (2.45 ± 0.72) μmol/L, (72.58 ± 10.37) pg/mL, (9.02 ± 0.58) mmol/L, (5.44 ± 2.51) mmol/L in the control group after treatment ($P < 0.05$). There were no systemic adverse reactions in the two groups during or after treatment.

Conclusion Bailing Capsules combined with simvastatin in the treatment of diabetic nephropathy can significantly reduce the levels of serum inflammatory factors and fasting blood glucose while reducing proteinuria, and improve the micro-inflammation state.

Key words: Bailing Capsules; diabetic nephropathy; Chinese medicine therapy; microinflammatory state

糖尿病肾病发病机制分为炎症与非炎症两类,非炎症机制包括糖基化终末产物、遗传因素、血流动力学改变、代谢紊乱及高血压等,炎症机制为糖尿病患者长期微炎症状态和内在免疫系统活化在糖尿病肾病发生、进展中的作用^[1-3]。微炎症状态为一种非微生物引起、慢性进展、低强度的非显性炎症状态,和微生物感染引起炎症不同,表现为机体全身循环中白细胞介素6(IL-6)与肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等单核吞噬系统所衍生活细胞因子和C反应蛋白(CRP)等正向炎性时相反应物水平轻度持续升高^[4]。我院应用百令胶囊联合辛伐他汀治疗糖尿病肾病,发现其对糖尿病肾病微炎症状态有很好的改善作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:参照世界卫生组织(WHO)糖尿病专家委员会1999年美国会议确定的标准^[5],眼底检查有糖尿病视网膜病变,并符合Mogensen糖尿病肾病诊断分期标准,为临床糖尿病肾病IV期;肾功能正常,24h尿蛋白定量 >0.5 g;可逆加剧因素如感染、酸中毒、电解质紊乱、高血压等得到有效控制;年龄14~65岁;本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属知情并签署同意书。

排除标准:1型糖尿病;妊娠期或哺乳期;心、脑血管系统严重并发症及精神病;严重感染;糖尿病高渗性昏迷;糖尿病酮症及酮症酸中毒,糖尿病乳酸性酸中毒等急性并发症;心功能不全;肿瘤;对所用药物有过敏史或用药过程中出现过敏以至于无法观察疗效;未按规定用药以至于无法判断疗效。

病例选择与分组:选取医院2013年8月至2017年3月收治的糖尿病肾病患者79例,按随机数字表法分为治疗组(39例)和对照组(40例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组患者均接受糖尿病的基础治疗方案,包括控制饮食和运动疗法,口服降糖药或皮下注射胰岛素,并给予优质低蛋白 $[0.8 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ 饮食,控制空腹血糖

表1 两组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	高血压 (例)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)
治疗组($n=39$)	20/19	48.8 ± 10.4	25	9.51 ± 3.47
对照组($n=40$)	21/19	46.7 ± 10.6	26	9.58 ± 5.41
χ^2/t 值	0.779	0.862	0.964	1.026
P 值	0.679	0.247	0.128	0.604

(FBG) <7.0 mmol/L,餐后2h血糖(2hPG) <10.0 mmol/L,糖化血红蛋白(HbA_{1c}) $<7.0\%$;尽可能控制血压;口服辛伐他汀片(成都恒瑞制药公司,国药准字H20093943,规格为每片10mg)每日1次,每次20mg。治疗组患者在此基础上加服百令胶囊(杭州中美华东制药公司,国药准字Z10910036,规格为每粒0.2g),每日3次,每次2.0g。两组患者疗程均为3个月。

1.3 观察指标

治疗前及治疗结束时查24h尿蛋白定量、CRP、肌酐(Cr)、三酰甘油(TG)、IL-6、FBG及总胆固醇(TC)水平。

1.4 统计学处理

采用SPSS 11.0统计学软件处理。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以百分率表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2。两组患者治疗过程中均未出现肝功能异常等严重不良反应,无死亡病例。

3 讨论

糖尿病肾病是糖尿病最常见的微血管并发症,病理表现为肾小球硬化,临床主要表现为蛋白尿,并逐渐增多,逐渐出现水钠潴留、高血压、渐进性肾功能损害,最终发展至尿毒症,是造成糖尿病死亡的重要并发症^[6-7]。

研究认为,2型糖尿病广泛存在着细胞因子介导的炎性反应,因此推断其是一种免疫性疾病,炎症在糖尿病的发生、发展及形成中起着重要促进作用。糖尿病肾病患者体内存在炎性反应,而炎性反应也是糖尿病肾病持续进展的因素^[8-10]。减轻机

本栏自由
重庆药友制药有限责任公司
协办

表2 两组患者治疗前后临床指标变化比较

组别	时间	24 h 尿蛋白定量(g)	CRP(mg/L)	Cr(μ mol/L)	TG(mmol/L)	IL-6(pg/mL)	TC(mmol/L)	FBG(mmol/L)
治疗组	治疗前	1.99 $\pm$ 0.72	15.57 $\pm$ 5.83	81.3 $\pm$ 10.4	3.23 $\pm$ 0.87	92.15 $\pm$ 16.27	6.54 $\pm$ 2.32	10.28 $\pm$ 3.17
	治疗后	0.83 $\pm$ 0.39 ^a	4.24 $\pm$ 1.32 ^a	76.3 $\pm$ 9.4	2.28 $\pm$ 0.64 ^a	42.17 $\pm$ 10.27 ^a	4.47 $\pm$ 2.01 ^a	7.29 $\pm$ 0.64 ^a
	t 值	13.057	11.673	1.368	10.582	11.067	9.476	12.116
	P 值	0.015	0.011	0.152	0.029	0.016	0.027	0.012
对照组	治疗前	1.98 $\pm$ 0.73	16.01 $\pm$ 6.51	79.8 $\pm$ 10.6	3.16 $\pm$ 0.74	93.02 $\pm$ 16.38	6.68 $\pm$ 2.31	10.31 $\pm$ 3.25
	治疗后	1.59 $\pm$ 0.75	7.32 $\pm$ 1.99	82.5 $\pm$ 13.2	2.45 $\pm$ 0.72	72.58 $\pm$ 10.37	5.44 $\pm$ 2.51	9.02 $\pm$ 0.58
	t 值	11.769	10.515	0.978	9.553	10.364	10.742	9.267
	P 值	0.041	0.028	0.203	0.038	0.032	0.044	0.045

注:与对照组治疗后比较,^a $P < 0.05$ 。

体炎症状态可减少蛋白尿,延缓糖尿病肾病进展,改善糖尿病肾病预后。

CRP 是机体受到感染或损伤时血浆中浓度迅速升高的一种反应蛋白,其合成和降解主要在肝脏进行,CRP 是炎症急性时相关蛋白(APP)中最敏感的指标,是临床最有效的炎症标志物之一^[11-12]。国内已有研究证实,在 2 型糖尿病病程的早期存在着高水平的 CRP,提示 CRP 可灵敏反映 2 型糖尿病肾病患者的肾脏损伤情况,对 2 型糖尿病的早期诊断有重要的临床价值。

百令胶囊主要成分为人工虫草菌粉,与天然虫草主要功效、成分一致,具有与天然虫草相似的药理作用。中医认为,冬虫夏草味甘、性温,入肺、肾经,有补肺肾、止嗽、益虚损、扶精气功效,广泛应用于治疗慢性肾脏病。冬虫夏草对肾脏的保护作用可能与抑制醛糖还原酶,减轻早期肾小球的高滤过,调节免疫力,减轻炎症反应,抗脂代谢紊乱,降低血糖水平,促进肾小管上皮细胞增生,抑制肾小球系膜细胞、成纤维细胞增殖和抗氧化等作用有关^[13-15]。

辛伐他汀广泛应用于高脂血症,有独立于调脂以外的肾脏保护作用。他汀类对许多本身无明显高脂血症或治疗前后未表现出调脂作用的肾病动物模型,同样能起到减少尿蛋白和改善肾脏病理损害的作用,提示其肾保护作用机制中很可能存在非依赖调脂作用。

综上所述,百令胶囊联合辛伐他汀治疗糖尿病肾病,能显著降低 CRP 水平,改善炎症状态,减少蛋白尿,延缓肾功能减退的自然进程,临床疗效较单用辛伐他汀更佳。

参考文献:

- [1] 李文宏,陈浩,翁晓春,等. 不同血液净化模式对终末期糖尿病肾病患者胰岛素抵抗及微炎症状态的影响[J]. 山东医药, 2015,55(4):34-36.
- [2] Altmann C, Mhh S. The Role of Microglia in Diabetic Retinopathy: Inflammation, Microvasculature Defects and Neurodegeneration[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018,19(1):182-186.

- [3] 易晔,卢远航,冀倩倩. 高通量血液透析对糖尿病肾病透析患者氧化应激及微炎症状态的影响[J]. 重庆医学, 2015, 44(19):2667-2669.
- [4] 赵锦欢,张丽梅,李洋. 灯盏花素对糖尿病肾病的防治作用简介[J]. 中国药业, 2010,19(12):86-87.
- [5] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 第7版. 北京:人民卫生出版社, 2008:341-342.
- [6] Fotiou P, Raptis A, Apergis G, et al. Vitamin status as a determinant of serum homocysteine concentration in type 2 diabetic retinopathy[J]. Journal of Diabetes Research, 2015, 2014(16): 209-214.
- [7] 杨静,蒋文勇,于黔,等. 高通量血液透析对糖尿病肾病维持性血液透析患者氧化应激及微炎症状态的影响[J]. 广东医学, 2016,37(18):2784-2786.
- [8] 郝世军,谢卓敏. 黄葵胶囊联合前列地尔治疗早期糖尿病肾病 27 例[J]. 中国药业, 2013,22(12):138-139.
- [9] 奚悦,李敬林. 三黄糖肾康颗粒对早期糖尿病肾病模型大鼠微炎症状态的影响[J]. 中国全科医学, 2017, 19(30): 3770-3775.
- [10] 王芹. 氯沙坦联合硝苯地平对老年 2 型糖尿病肾病合并高血压患者肾功能的影响[J]. 中国药业, 2012,21(8):38-39.
- [11] 班遵浦. 高通量血液透析对糖尿病肾病患者氧化应激及微炎症状态的影响[J]. 中国地方病防治杂志, 2017,9(6):715.
- [12] Wang G, Zhuo Z, Yang B, et al. Enhanced Homing Ability and Retention of Bone Marrow Stromal Cells to Diabetic Nephropathy by Microbubble-Mediated Diagnostic Ultrasound Irradiation[J]. Ultrasound in Medicine Biology, 2015,41(11):2977-2989.
- [13] 黄毅岚,杨虹,汪世梅. 百令胶囊治疗早期糖尿病肾病的系统评价[J]. 中国药业, 2012,21(20):18-21.
- [14] 赵富利,元民,刘辉. 利拉鲁肽联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病伴肥胖患者疗效及对微炎症状态的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2015,25(15):43-46.
- [15] 陈娣,吴甫民. 百令胶囊辅助治疗原发性肾病综合征疗效及对细胞免疫功能、微炎症状态的影响[J]. 陕西中医, 2017,38(12):1670-1672.

(收稿日期:2017-12-28;修回日期:2018-03-05)