

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.21.023

雷公藤多苷联合复方 α -酮酸对糖尿病肾病 肾间质纤维化及氧化应激的影响

刘 畅,李桂芳,王英南,刘晓燕,金凤表

(承德医学院附属医院内分泌科,河北 承德 067000)

摘要:目的 探讨雷公藤多苷联合复方 α -酮酸治疗糖尿病肾病(DN)的疗效及对肾间质纤维化及氧化应激的影响。方法 选择医院2014年1月至2017年5月收治的DN患者93例,随机分为对照组(46例)和治疗组(47例)。对照组患者给予雷公藤多苷治疗,治疗组患者给予雷公藤多苷联合复方 α -酮酸治疗,两组均连续治疗3个月。结果 治疗组总有效率为93.62%,明显高于对照组的78.26%($\chi^2=4.559$, $P=0.033$)。治疗后,两组患者血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、胱抑素C(CysC)、24h尿蛋白定量、血管内皮生长因子(VEGF)、同型半胱氨酸(Hcy)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、丙二醛(MDA)、晚期蛋白氧化产物(AOPP)水平相比治疗前均降低,且治疗组降幅更明显($P<0.05$);两组患者肝细胞生长因子(HGF)、超氧化物歧化酶(SOD)及总抗氧化能力(T-AOC)水平相比治疗前均上升,且治疗组升幅更明显($P<0.05$)。两组治疗过程中不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.595$, $P=0.440$)。结论 雷公藤多苷联合复方 α -酮酸治疗DN的临床疗效显著,能改善肾功能,抑制肾间质纤维化,减轻氧化应激反应,且安全性较好,值得临床推广。

关键词:糖尿病肾病;雷公藤多苷;复方 α -酮酸;临床疗效;肾间质纤维化;氧化应激

中图分类号:R969.4;R2-031

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)21-0073-04

Effect of Tripterygium Glycosides Combined with Compound α -Keto Acid on Renal Interstitial Fibrosis and Oxidative Stress in Patients with Diabetic Nephropathy

Liu Chang, Li Guifang, Wang Yingnan, Liu Xiaoyan, Jin Fengbiao

(Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, China 067000)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of tripterygium glycosides combined with compound α -keto acid in the treatment of diabetic nephropathy(DN) and its effect on renal interstitial fibrosis and oxidative stress. **Methods** Totally 93 patients with DN

第一作者:刘畅,女,满族,大学本科,讲师,研究方向为内分泌与代谢疾病,(电子信箱)ggkf1979@foxmail.com。

171(15): 3604-3619.

- [16] Huang KL, Lu WC, Wang YY, et al. Comparison of agomelatine and selective serotonin reuptake inhibitors/serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in major depressive disorder: A meta-analysis of head-to-head randomized clinical trials[J]. Aust N Z J Psychiatry, 2014, 48(7): 663-671.
- [17] 邹卿,袁也丰,孙伟铭,等.阿戈美拉汀与SSRI、SNRI类药物联合治疗抑郁疗效与安全性的Meta分析[J].重庆医科大学学报,2017,42(10): 1288-1292.
- [18] Quera-Salva MA, Hajak G, Philip P, et al. Comparison of agomelatine and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder patients[J]. Int Clin Psychopharmacol, 2011, 26(5): 252-262.
- [19] Shu L, Sulaiman AH, Huang YS, et al. Comparable efficacy and safety of 8 weeks treatment with agomelatine 25-50 mg or fluoxetine 20-40 mg in Asian out-patients with major depressive disorder[J]. Asian J Psychiatr, 2014, 4(8): 26-32.
- [20] Descamps A, Rousset C, Millan MJ, et al. Influence of the novel antidepressant and melatonin agonist/serotonin2C receptor antagonist, agomelatine, on the rat sleep-wake cycle architecture[J]. Psychopharmacology (Berl), 2009, 205(1): 93-106.
- [21] Freiesleben SD, Furczyk K. A systematic review of agomelatine-induced liver injury[J]. J Mol Psychiatry, 2015, 3(1): 4-16.
- [22] Perlemuter G, Cacoub P, Valla D, et al. Characterisation of Agomelatine-Induced Increase in Liver Enzymes: Frequency and Risk Factors Determined from a Pooled Analysis of 7 605 Treated Patients[J]. CNS Drugs, 2016, 30(9): 877-888.
- [23] Reichenpfader U, Gartlehner G, Morgan LC, et al. Sexual dysfunction associated with second-generation antidepressants in patients with major depressive disorder: results from a systematic review with network meta-analysis[J]. Drug Safety, 2014, 37(1): 19-31.
- [24] Montejo AL, Deakin JF, Gaillard R, et al. Better sexual acceptability of agomelatine (25 and 50 mg) compared to escitalopram (20 mg) in healthy volunteers. A 9-week, placebo-controlled study using the PRSexDQ scale[J]. J Psychopharmacol, 2015, 29(10): 1119-1128.
- [25] 沈仲夏,钱敏才,蔡敏,等.阿戈美拉汀治疗抑郁症及其对患者性功能的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2016, 21(7): 806-809.

(收稿日期:2018-01-10;修回日期:2018-05-04)

admitted to our hospital from January 2014 to May 2017 were selected and randomly divided into the control group(46 cases) and the treatment group(47 cases). The control group was treated with tripterygium glycosides, while the treatment group was treated with tripterygium glycosides combined with compound α -keto acid. The two groups were treated for 3 months. **Results** The total effective rate of the treatment group was 93.62%, which was significantly higher than 78.26% of the control group($\chi^2=4.559$, $P=0.033$). After treatment, the levels of serum creatinine(SCr), blood urea nitrogen(BUN), cystatin C(CysC), 24 h urinary protein quantification, vascular endothelial growth factor(VEGF), homocysteine(Hcy), transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1), malondialdehyde(MDA) and advanced oxidation protein products(AOPP) in the two groups were lower than those before treatment, and the decrease in the treatment group was more significant($P<0.05$). While the levels of hepatocyte growth factor(HGF), superoxide dismutase(SOD) and total antioxidant capacity(T-AOC) in the two groups were higher than those before treatment, and the increase in the treatment group was more significant($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence rate of adverse reactions between the two groups($\chi^2=0.595$, $P=0.440$). **Conclusion** Tripterygium glycosides combined with compound α -keto acid is effective in the treatment of DN, it can improve renal function, inhibit renal interstitial fibrosis and reduce oxidative stress. It is safe and worthy of clinical promotion.

Key words: diabetic nephropathy; tripterygium glycosides; compound α -keto acid; clinical effect; renal interstitial fibrosis; oxidative stress

糖尿病肾病(diabetes nephropathy, DN)是临床常见的糖尿病慢性全身性微血管并发症,病理变化为肾小球系膜增生、基底膜增厚、肾小管-间质纤维化,是终末期肾病的第二大致病因素,也是引起糖尿病患者死亡的主要原因^[1]。DN 在我国发病率为 40%~50%,多发生于 5 年或更长病史的糖尿病患者中,且近年来随着饮食结构的转变有逐年增高趋势,严重威胁着人们的身体健康^[2]。DN 常并发有糖脂代谢紊乱,治疗难度较大,临床尚无标准的治疗方案。目前,西医治疗 DN 主要采用控制血糖、调整血压、纠正血脂紊乱及控制蛋白尿等的综合治疗手段,虽能延缓 DN 进展,改善肾功能,但无法逆转这一病变,难以从根本上治愈 DN^[3]。雷公藤多苷是中药雷公藤的提取物,具有通络活血、祛风除湿、消肿止痛的作用,临床多用于肾小球肾炎、类风湿等疾病的治疗^[4]。复方 α -酮酸是含有多种氨基酸的复方制剂,能改善肾功能损伤,防止营养不良^[5]。本研究中探讨了雷公藤多苷联合复方 α -酮酸治疗 DN 的疗效及对肾间质纤维化及氧化应激的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国 2 型糖尿病防治指南:2010 年版》中 DN 的诊断标准^[6];年龄 ≥ 18 岁;本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:1 型糖尿病;血液系统疾病、恶性肿瘤、感染性疾病;高渗透压综合征、高血糖、糖尿病酮症酸中毒等;严重心、肝、肾等功能不全;精神类疾病;妊娠期或哺乳期;继发性肾功能异常。

病例选择与分组:选择我院 2014 年 1 月至 2017 年 5 月收治的 DN 患者 93 例,按随机数字表法分为对照组(46 例)和治疗组(47 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。

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)	病程($\bar{X} \pm s$)	
			DN(月)	糖尿病(年)
对照组($n=46$)	26/20	51.63 $\pm$ 10.80	13.16 $\pm$ 3.10	9.05 $\pm$ 4.12
治疗组($n=47$)	25/22	52.01 $\pm$ 11.33	13.85 $\pm$ 3.64	8.96 $\pm$ 4.57
χ^2/t 值	0.104	0.165	0.983	0.100
P 值	0.747	0.434	0.164	0.460

1.2 方法

两组患者均给予常规治疗;适当运动,但要避免过度劳累;保持良好心态;合理控制体质量;低盐、低蛋白饮食,少食油炸食物;口服降糖药或胰岛素控制血糖,使空腹血糖(FBG) < 7.0 mmol/L,餐后 2 h 血糖 < 10.0 mmol/L;口服肾素-血管紧张素系统抑制剂以降低尿蛋白。对照组患者给予雷公藤多苷片(远大医药黄石飞云制药有限公司,国药准字 Z42021212,规格为每片 10 mg)口服,每次 20 mg,每日 3 次;治疗组患者在对照组治疗的基础上联合给予复方 α -酮酸片(北京费森尤斯卡比医药有限公司,国药准字 H20041442,规格为每片 0.63 g)口服,每次 3.78 g,每日 3 次。两组均连续治疗 3 个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准^[7]

于治疗前后,采集两组患者空腹静脉血 10 mL,其中 5 mL 用于检测肾功能相关指标,另外 5 mL 以 2 000 r/min 的转速离心 15 min,分离血清,用于检测肾间质纤维化指标和氧化应激相关指标。采用 AU640 型全自动生化分析仪(奥林巴斯公司)测定血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、胱抑素 C(CysC)及 24 h 尿蛋白定量。肾间质纤维化指标包括血管内皮生长因子(VEGF)、同型半胱氨酸(Hcy)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)及肝细胞生长因子(HGF),氧化应激相关指标包括丙二醛(MDA)、晚期蛋白氧化产物(AOPP)、超氧化物歧化酶(SOD)及总

抗氧化能力(T-AOC),均采用双抗夹心酶联免疫吸附(ELISA)法测定,检测试剂盒均购自上海江莱生物科技有限公司,严格按说明书操作。

显效:贫血、水肿、肾衰竭、高血压等临床症状消失,SCr 水平下降 30% 以上,24 h 尿蛋白水平下降 50% 以上;有效:贫血、水肿、肾衰竭、高血压等临床症状有所好转,SCr 水平下降 10% ~ 30%,24 h 尿蛋白水平下降 30% ~ 50%;无效:贫血、水肿、肾衰竭、高血压等临床症状无改善甚至加重,SCr 水平下降不到 10%,24 h 尿蛋白水平下降不到 30%。以前两者合计为总有效。

记录并比较两组患者治疗过程中胃肠道反应、肝损伤、白细胞下降、肌酐倍增等不良反应的发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件包处理数据。计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{X} \pm s$)表示,数据正态分布,方差齐性,采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。治疗过程中,两组均无严重不良反应发生,对照组有肝损伤 2 例,白细胞下降、肌酐倍增、胃肠道反应各 1 例,不良反应发生率为 10.87%;治疗组有胃肠道反应 2 例、肝损伤 1 例,不良反应发生率为 6.38%。两组治疗过程中不良反应发生率比较,差异

无统计学意义($\chi^2 = 0.595$, $P = 0.440$),且对症治疗后均得到缓解,不影响治疗。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组($n = 46$)	16(34.78)	20(43.48)	10(21.74)	36(78.26)
治疗组($n = 47$)	25(53.19)	19(40.43)	3(6.38)	44(93.62)*

注:与对照组比较, $\chi^2 = 4.559$,* $P = 0.033$ 。

3 讨论

目前,DN 的发病机制尚不明确,认为可能与糖脂代谢紊乱、氧化应激、炎症和免疫损伤、血流动力学改变、遗传基因易感性、血管活性物质等多种因素有关,主要表现为大量持续性蛋白尿^[8]。尿蛋白水平能反映 DN 患者肾脏的损伤程度,是预测 DN 进展的独立危险因素。研究表明,蛋白尿与肾小球滤过率下降有关,会加重肾小球硬化^[9]。目前,临床治疗 DN 主要采用控制血糖水平、控制蛋白尿、改善代谢紊乱、改变生活和饮食习惯等综合治疗措施,虽能改善临床症状,延缓 DN 进展,但疗效欠佳。雷公藤多苷是从中药雷公藤中提取的混合苷,含有雷公藤甲素、雷公藤乙素、雷公藤红素等多种成分,具有抗炎、抗菌、抗肿瘤、免疫抑制、改善蛋白尿等多种作用^[10]。复方 α -酮酸是含有 1 种羧代氨基酸钙、4 种酮代氨基酸钙、5 种氨基酸的复方制剂,在体内转化为氨基酸以防止营养不良,且不含有氨基氮,并不会增

表 3 两组患者肾功能相关指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	SCr($\mu\text{mol/L}$)		BUN(mmol/L)		CysC(mg/L)		24 h 蛋白尿定量(mg)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n = 46$)	122.75 $\pm$ 9.34	102.15 $\pm$ 7.05*	7.10 $\pm$ 0.82	5.89 $\pm$ 0.71*	1.23 $\pm$ 0.13	1.03 $\pm$ 0.10*	118.47 $\pm$ 10.35	96.28 $\pm$ 8.40*
治疗组($n = 47$)	122.08 $\pm$ 8.41	88.36 $\pm$ 6.47*	7.04 $\pm$ 0.90	4.25 $\pm$ 0.55*	1.21 $\pm$ 0.16	0.81 $\pm$ 0.08*	117.69 $\pm$ 9.45	81.14 $\pm$ 7.22*
t 值	0.364	9.831	0.336	12.468	0.661	11.728	0.380	9.328
P 值	0.358	0.000	0.369	0.000	0.255	0.000	0.353	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。下表同。

表 4 两组患者肾间质纤维化相关指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	VEGF(pg/mL)		Hcy($\mu\text{mol/L}$)		TGF- β_1 (pg/mL)		HGF(ng/dL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n = 46$)	428.35 $\pm$ 25.10	395.51 $\pm$ 22.84*	29.40 $\pm$ 3.75	19.56 $\pm$ 2.18*	194.83 $\pm$ 20.61	167.28 $\pm$ 18.55*	146.35 $\pm$ 17.22	169.28 $\pm$ 20.54*
治疗组($n = 47$)	427.96 $\pm$ 24.34	341.06 $\pm$ 20.51*	29.28 $\pm$ 3.61	13.67 $\pm$ 1.72*	193.77 $\pm$ 19.50	152.34 $\pm$ 15.58*	147.02 $\pm$ 18.41	197.58 $\pm$ 21.14*
t 值	0.076	12.102	0.157	14.482	0.255	4.209	0.181	6.546
P 值	0.470	0.000	0.438	0.000	0.400	0.000	0.428	0.000

表 5 两组患者氧化应激相关指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	MDA($\mu\text{mol/L}$)		AOPP($\mu\text{mol/L}$)		SOD(U/L)		T-AOC(U/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n = 46$)	6.16 $\pm$ 0.71	5.02 $\pm$ 0.64*	138.03 $\pm$ 12.24	101.25 $\pm$ 10.88*	72.14 $\pm$ 8.66	88.27 $\pm$ 10.18*	8.10 $\pm$ 1.05	10.97 $\pm$ 1.26*
治疗组($n = 47$)	6.14 $\pm$ 0.68	3.01 $\pm$ 0.35*	137.87 $\pm$ 13.05	75.12 $\pm$ 8.45*	71.04 $\pm$ 9.05	102.45 $\pm$ 11.71*	8.12 $\pm$ 1.11	16.58 $\pm$ 2.14*
t 值	0.139	18.845	0.061	12.951	0.599	6.227	0.089	15.363
P 值	0.445	0.000	0.476	0.000	0.275	0.000	0.465	0.000

加尿素等物质,具有保护肾小管功能的作用^[11]。

本研究结果显示,雷公藤多苷联合复方 α -酮酸治疗DN的临床疗效显著。这可能是由于雷公藤多苷联合复方 α -酮酸治疗DN具有协同作用,疗效较好^[12]。两组治疗后SCr,BUN,CysC及24h尿蛋白定量水平均低于治疗前,且治疗组降低更明显($P < 0.05$),提示雷公藤多苷联合复方 α -酮酸能明显改善DN患者的肾功能。雷公藤多苷通过抑制肾脏中巨噬细胞的活化和浸润来下调VEGF mRNA的表达,降低炎症因子水平,抑制系膜细胞基质的增殖,从而减轻肾损伤^[13]。雷公藤多苷联合复方 α -酮酸能减轻肾小球机械屏障损伤,保护肾小管,从而改善患者的肾功能^[14]。

本研究结果显示,两组治疗后的VEGF,Hcy,TGF- β_1 水平均较治疗前低,两组HGF水平均较治疗前高,且治疗组VEGF,Hcy,TGF- β_1 ,HGF水平变化均优于对照组($P < 0.05$),提示雷公藤多苷联合复方 α -酮酸能明显抑制DN患者肾间质纤维化。VEGF刺激血管内皮细胞与细胞外基质增殖,提高血管通透性,促进新生血管的形成,与肾小球结节样病变有一定相关性^[15]。Hcy是机体内半胱氨酸、蛋氨酸代谢的中间产物,其血清水平升高导致氧自由基产生,加剧氧化反应对血管内皮的损伤,导致病情恶化^[16]。TGF- β_1 在DN的发生、发展中有重要作用,能调节肾脏细胞的增殖和分化,促进肾小管-间质纤维化^[17]。HGF通过调节细胞外基质的降解来促进肝肾等损伤组织的修复,减轻间质纤维化,发挥保护肾功能的作用^[18]。雷公藤多苷联合复方 α -酮酸可能会提高机体的抗纤维化能力,从而抑制肾间质纤维化。

本研究结果显示,两组治疗后MDA及AOPP水平相比治疗前均降低,SOD及T-AOC水平相比治疗前均升高,且治疗组上述指标变化均优于对照组($P < 0.05$),提示雷公藤多苷联合复方 α -酮酸能明显减轻DN患者氧化应激反应。MDA,AOPP,SOD,T-AOC均是氧化应激反应的重要指标,氧化应激反应在DN的发生、发展中有重要作用。雷公藤多苷联合复方 α -酮酸能提高患者机体的抗氧化能力,减轻氧化应激反应对机体的损伤^[19]。另外,本研究结果提示,雷公藤多苷联合复方 α -酮酸治疗DN安全性较好。

综上所述,雷公藤多苷联合复方 α -酮酸治疗DN的临床疗效显著,能改善肾功能,抑制肾间质纤维化,减轻氧化应激反应,且

安全性较好,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 罗加凯,李志红,尹飞,等. 糖尿病肾病的临床特征及其危险因素研究[J]. 临床荟萃,2017,32(9): 763-766.
- [2] 余晓波,余永壮. 糖尿病肾病的发病机制及治疗进展[J]. 中国临床新医学,2017,10(10): 1022-1025.
- [3] 阮一平. 糖尿病肾病治疗的进展[J]. 福建医药杂志,2017,39(6): 9-13.
- [4] 陈鹿何,成俊芬. 雷公藤多苷治疗炎症性疾病的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘,2017,17(72): 13-14.
- [5] 邹顺,班立丽,冯莉媚,等. 复方 α -酮酸片治疗2型糖尿病合并早期糖尿病肾病的临床观察[J]. 中国药房,2017,28(35): 4981-4983.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南: 2010年版[J]. 中国实用乡村医生杂志,2012,17(6): 1-9.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社,2002: 263-264.
- [8] 孙迎春,解汝娟. 糖尿病肾病发病机制的研究进展[J]. 医学综述,2017,23(16): 3286-3290.
- [9] 朱俊. 细胞因子在糖尿病肾病发生、发展过程中的作用[J]. 河北医药,2017,39(15): 2369-2371.
- [10] 蒯巧林. 雷公藤多苷治疗糖尿病肾病的效果和安全性[J]. 中外医学研究,2017,15(26): 10-11.
- [11] 张敏,王璐. 复方 α -酮酸辅助治疗对早期糖尿病肾病患者血清肾功能指标以及营养状态的影响[J]. 海南医学院学报,2016,22(21): 2558-2561.
- [12] 刘凌汐,于洋. 雷公藤多苷片联合复方 α -酮酸片治疗糖尿病肾病的临床观察[J]. 中国药房,2017,28(33): 4654-4657.
- [13] 陈卫东. 肾炎康联合雷公藤多苷对早期糖尿病肾病炎症因子及肾功能的影响[J]. 实用糖尿病杂志,2017,13(5): 45-46.
- [14] 费沛,张庆红,胡兆雄. 雷公藤多苷联合酮酸低蛋白饮食对老年糖尿病肾病患者肾功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(17): 1882-1884.
- [15] 廖涛生,冯涛,刘炳贤,等. 肾小球滤过率与血清VEGF、胆红素水平在糖尿病肾病中的关系研究[J]. 标记免疫分析与临床,2017,24(11): 1263-1268.
- [16] 何凌志,龙峥嵘. Cys-C、hs-CRP和Hcy联合检测对糖尿病肾病的早期诊断价值[J]. 吉林医学,2017,38(12): 2335-2337.
- [17] 热孜万古丽·阿布都拉,宋雪. 厄贝沙坦联合阿托伐他汀治疗对早期糖尿病肾病患者血清CysC、Hcy、TNF- α 、ET、TGF- β_1 水平的影响[J]. 海南医学院学报,2017,23(20): 2776-2782.
- [18] 姚玉红,郭莉阁. 糖肾宁对气阴两虚夹瘀型早期糖尿病肾病患者HGF、CysC和TGF- β_1 水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(12): 139-142.
- [19] 翟海峰. 雷公藤提取物联合 α -酮酸对糖尿病肾病患者血清同型半胱氨酸及血管内皮生长因子水平的影响[J]. 中国医药科学,2017,7(16): 44-47.

(收稿日期:2017-12-28;修回日期:2018-05-07)

本栏目

国药控股云南有限公司

协办