

中图分类号: R969.4; R587.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)14-0105-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.14.026



百令胶囊联合达格列净治疗早期糖尿病肾病临床观察*

王海燕, 陈红燕, 唐 健

(安徽省合肥市庐江县人民医院, 安徽 合肥 231500)

摘要:目的 探讨百令胶囊联合达格列净治疗早期糖尿病肾病(DN)的临床疗效。方法 选取医院2020年2月至2023年2月收治的早期DN患者103例,按治疗方案的不同分为对照组(46例)和观察组(57例)。两组患者均予常规治疗及口服达格列净片控制血糖,观察组患者加服百令胶囊。两组均连续治疗12周。结果 观察组总有效率为89.47%,显著高于对照组的71.74%($P < 0.05$)。治疗后,两组患者的中医证候积分均显著降低;空腹血糖、餐后2h血糖、糖化血红蛋白、丙二醛水平均显著降低,超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶水平均显著升高;血尿素氮、血清肌酐水平及尿蛋白与肌酐比值均显著降低,预估肾小球滤过率均显著升高;超敏C反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素6水平均显著降低;且观察组患者的上述指标均显著优于对照组($P < 0.05$)。观察组与对照组患者不良反应发生率相当(3.51%比2.17%, $P > 0.05$)。结论 百令胶囊联合达格列净治疗早期DN,可改善患者的血糖水平、氧化应激状态、肾功能及临床症状,减轻炎症反应。

关键词:百令胶囊;达格列净;糖尿病肾病;早期;炎症反应;临床疗效

Clinical Observation of Bailing Capsules Combined with Dapagliflozin in the Treatment of Early Diabetic Nephropathy

WANG Haiyan, CHEN Hongyan, TANG Jian

(Lujiang County People's Hospital, Hefei, Anhui, China 231500)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Bailing Capsules combined with dapagliflozin in the treatment of early diabetic nephropathy (DN). **Methods** A total of 103 patients with early DN admitted to the hospital from February 2020 to February 2023 were selected and divided into the control group (46 cases) and the observation group (57 cases) based on different treatment regimens. The patients in the two groups were given conventional treatment and oral Dapagliflozin Tablets to control blood glucose, on this basis, the patients in the observation group were given Bailing Capsules. Both groups were treated continuously for 12 weeks. **Results** The total effective rate in the observation group was 89.47%, which was significantly higher than 71.74% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores in the two groups significantly decreased; the fasting blood glucose (FBG), 2-hour postprandial blood glucose (2 hPG), glycosylated

*基金项目:安徽省中医药传承创新科研项目[2020zcyb17]。

第一作者:王海燕,女,大学本科,主治医师,研究方向为基础肾脏疾病,(电子信箱)18269798105@163.com。

PD-1 antibody combination treatment activates CD₈⁺ T cells through reduction of tumor-associated macrophage and activation of the interferon pathway [J]. PLoS One, 2019, 14(2):e0212513.

[6] 滕颖,丁晓燕,李文东,等. 程序性细胞死亡受体1抑制剂联合仑伐替尼治疗晚期原发性肝癌的效果及不良反应[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(3):606-610.

[7] LI W, NI CF. Current status of the combination therapy of transarterial chemoembolization and local ablation for hepatocellular carcinoma [J]. Abdom Radiol (NY), 2019, 44(6): 2268-2275.

[8] LLOVET JM, LENCIONI R. mRECIST for HCC: performance and novel refinements[J]. J Hepatol, 2020, 72(2):288-306.

[9] SHAO CH, GUO XJ. Progress in research on liver Xreceptor and liver cancer[J]. Modern Oncology, 2021, 29(4):700-703.

[10] LI X, RAMADORI P, PFISTER D, et al. The immunological and metabolic landscape in primary metastatic liver cancer[J].

Nat Rev Cancer, 2021, 21(9):541-557.

[11] 张凯丽,张新,杨宝山. 原发性肝癌组织中RNA解旋酶DDX21表达与预后的相关性分析[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(19):3610-3615.

[12] FU Z, LI X, ZHONG J, et al. Lenvatinib in combination with transarterial chemoembolization for treatment of unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): a retrospective controlled study[J]. Hepatol Int, 2021, 15(3):663-675.

[13] DING X, SUN W, LI W, et al. Transarterial chemoembolization plus lenvatinib versus transarterial chemoembolization plus sorafenib as first-line treatment for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a prospective randomized study[J]. Cancer, 2021, 127(20):3782-3793.

[14] 黄国林,蓝晓步,秦艳娥,等. 环状RNA在肝癌耐药中的作用及机制研究进展[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(1):13-17.

收稿日期:2023-10-08;修回日期:2024-02-05

hemoglobin (HbA_{1c}) and malondialdehyde (MDA) levels significantly decreased; the superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH - Px) levels significantly increased; the blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (SCr) levels, and urine albumin / creatinine ratio (UACR) significantly decreased, and estimated glomerular filtration rate (eGFR) significantly increased; the hypersensitive C - reactive protein (hs - CRP), tumor necrosis factor - α (TNF - α) and interleukin - 6 (IL - 6) levels significantly decreased ($P < 0.05$). The above indexes in the observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (3.51% vs. 2.17%, $P > 0.05$). **Conclusion** Bailing Capsules combined with dapagliflozin can improve blood glucose levels, oxidative stress state, renal function and clinical symptoms, and relieve the inflammatory reactions in patients with early DN.

Key words: Bailing Capsules; dapagliflozin; diabetic nephropathy; early; inflammatory reaction; clinical efficacy

糖尿病为慢性非传染性疾病,可损害多个重要器官。糖尿病肾病(DN)为其常见并发症,临床主要表现为尿白蛋白升高、肾小球滤过率下降等,是导致终末期肾脏病的主要病因,严重危害人类的生命健康^[1]。DN共分为5期,其中Ⅲ期为早期DN期,该阶段进行有效的干预可控制及延缓肾病的发展,改善预后^[2]。DN防治多采取降血压、降血糖、饮食控制等措施。达格列净是钠 - 葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂类降血糖药,可改善患者的血糖状态,但单一方案疗效欠佳^[3]。百令胶囊是对早期肾小管间质纤维化有保护作用的中成药,可改善肾功能,减少尿蛋白^[4]。本研究中探讨了两药联用治疗早期DN的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合早期DN的诊断标准^[5];年龄 ≥ 18 岁。本研究方案经医院医学伦理委员会批准(伦理编号:ljjy2020 - 003);患者家属签署知情同意书。

排除标准:合并慢性肾炎、痛风、红斑狼疮等致尿微量白蛋白排泄率升高的原发性疾病;合并重要脏器功能严重异常;合并糖尿病酮症酸中毒、高渗高血糖综合征等急性并发症;合并非糖尿病肾损害;合并恶性肿瘤;合并严重心脑血管疾病;认知障碍或精神疾病;对本研究拟用药物过敏;妊娠期或哺乳期。

病例选择与分组:选取医院2020年2月至2023年2月收治的早期DN患者103例,按治疗方案的不同分为对照组(46例)和观察组(57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

两组患者均根据其基础病证予血压、血脂、血糖控制等常规对症治疗,并予达格列净片[英国AstraZeneca Pharmaceuticals LP., 国药准字J20170040,规格为每片10 mg(以C₂₁H₂₅ClO₆计)]口服,每次10 mg,每日1次;观察组患者予百令胶囊(杭州中美华东制药江东有限公司,国药准字Z10910036,规格为每粒0.5 g)口服,每次2 g,每日3次。两组均连续治疗12周。

表1 两组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	24h尿微量白蛋白 ($\bar{X} \pm s$,mg)
观察组(n=57)	38/19	54.31 \pm 11.65	8.92 \pm 3.11	26.85 \pm 5.14	139.37 \pm 24.68
对照组(n=46)	29/17	55.01 \pm 11.87	9.01 \pm 3.09	26.27 \pm 4.98	141.56 \pm 22.79
χ^2/t 值	0.147	0.3001	0.146	0.577	0.463
P值	0.701	0.764	0.884	0.565	0.644

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)中医证候积分^[6]。包括倦怠乏力、口干口苦、腰膝酸软、腕腹胀满、食少纳呆、口中黏腻、恶心呕吐等项目,按症状程度的重、中、轻、无分别计为4分、3分、2分、1分,统计总分。2)血糖相关指标。采集患者晨起空腹静脉血和餐后2h静脉血,4 000 r/min离心5 min,分离,得血清,采用全自动生化分析仪分别检测空腹血糖(FBG)和餐后2h血糖(2hPG)水平,采用糖化血红蛋白(HbA_{1c})分析仪检测HbA_{1c}水平。3)氧化应激指标。取患者晨起空腹静脉血,4 000 r/min离心5 min,分离,得血清,采用双抗夹心酶联免疫吸附试验法检测超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH - Px)、丙二醛(MDA)水平。4)肾功能指标。取患者晨起中段尿液5 mL及空腹静脉血,采用全自动生化分析仪检测血尿素氮(BUN)、血清肌酐(SCr)水平,并以免疫比浊法、苦味酸法检测尿白蛋白、尿肌酐水平,计算尿白蛋白与肌酐比值(UACR)及预估肾小球滤过率(eGFR)^[7]。5)炎症反应指标。按双抗夹心酶联免疫吸附试验法检测超敏C反应蛋白(hs - CRP)、肿瘤坏死因子 - α (TNF - α)、白细胞介素6(IL - 6)水平。

疗效判定^[8-9]:显效,UACR恢复至正常范围或下降 $> 50\%$,SCr降低 $> 25\%$,临床症状明显好转或消失;有效,UACR下降30%~50%,SCr改善但程度不及显效,临床症状好转;无效,UACR下降 $< 30\%$,SCr未改善,临床症状无改善或加重。总有效=显效+有效。

安全性:记录患者治疗期间发热、皮疹、胃肠道反

应等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)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至表7。观察组患者中医证候积分由治疗前的(50.77 ± 11.68)分降至治疗后的(21.62 ± 9.03)分($P < 0.05$),对照组患者由(49.83 ± 10.97)分降至(30.13 ± 10.67)分($P < 0.05$),且两组治疗后有显著差异($P < 0.05$)。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组($n=57$)	32(56.14)	19(33.33)	6(10.53)	51(89.47)
对照组($n=46$)	18(39.13)	15(32.61)	13(28.26)	33(71.74)
χ^2 值				5.322
P 值				0.021

表3 两组患者血糖相关指标比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of blood glucose - related indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	HbA _{1c} (%)		2hPG(mmol/L)		FBG(mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=57$)	8.01 ± 0.53	6.32 ± 0.29*	12.11 ± 0.88	8.26 ± 0.59*	7.70 ± 0.35	6.61 ± 0.36*
对照组($n=46$)	8.00 ± 0.51	6.93 ± 0.34*	12.07 ± 0.84	9.10 ± 0.70*	7.72 ± 0.38	7.03 ± 0.49*
t 值	0.097	9.825	0.234	6.608	0.276	5.011
P 值	0.923	0.000	0.815	0.000	0.782	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4至表6同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$ (for Tab. 3 - 6).

表4 两组患者氧化应激指标比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of oxidative stress indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	MDA(nmol/L)		SOD(U/mL)		GSH-Px(IU/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=57$)	6.43 ± 0.89	3.98 ± 0.27*	48.36 ± 16.73	70.79 ± 19.51*	183.42 ± 8.19	236.35 ± 9.64*
对照组($n=46$)	6.41 ± 0.92	5.07 ± 0.39*	48.86 ± 16.77	59.33 ± 17.83*	182.97 ± 8.03	209.75 ± 9.31*
t 值	0.112	16.720	0.151	3.079	0.280	14.136
P 值	0.911	0.000	0.881	0.003	0.780	0.000

表5 两组患者肾功能指标比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of renal function indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	BUN(mmol/L)		SCr(μ mol/L)		UACR(mg/g)		eGFR[mL/(min·1.73m ²)]	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=57$)	6.92 ± 0.51	5.42 ± 0.22*	113.37 ± 7.10	89.31 ± 4.62*	192.51 ± 17.29	120.34 ± 11.87*	48.19 ± 6.83	80.23 ± 7.91*
对照组($n=46$)	6.93 ± 0.47	5.93 ± 0.30*	112.82 ± 6.97	100.63 ± 5.71*	190.88 ± 17.16	159.47 ± 15.99*	48.66 ± 6.91	65.76 ± 8.28*
t 值	0.102	9.946	0.395	10.874	0.477	14.247	0.345	9.039
P 值	0.919	0.000	0.694	0.000	0.634	0.000	0.731	0.000

表6 两组患者炎症反应指标比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 6 Comparison of inflammatory reaction indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	hs-CRP(mg/L)		TNF- α (ng/L)		IL-6(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=57$)	10.91 ± 1.46	3.83 ± 0.63*	51.72 ± 10.36	27.54 ± 6.10*	25.29 ± 3.17	11.96 ± 2.87*
对照组($n=46$)	10.92 ± 1.52	6.03 ± 0.83*	51.83 ± 10.41	37.32 ± 7.35*	24.89 ± 3.20	17.35 ± 2.93*
t 值	0.034	14.849	0.054	7.380	0.634	9.388
P 值	0.973	0.000	0.958	0.000	0.528	0.000

表7 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 7 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%)]

组别	发热	皮疹	胃肠道反应	合计
观察组($n=57$)	0(0)	1(1.75)	1(1.75)	2(3.51)
对照组($n=46$)	1(2.17)	0(0)	0(0)	1(2.17)
χ^2 值				0.036
P 值				0.850

3 讨论

糖尿病是由胰岛功能减退、胰岛素抵抗所致代谢紊乱综合征。随着病程的进展,患者会出现各种急性或慢性并发症。急性并发症以糖尿病高渗性昏迷、糖尿病酮症、低血糖、糖尿病酮症酸中毒等多见,慢性并发症多为大血管或微血管并发症。早期DN属微血管疾病,临床表现为无症状或微量蛋白尿、高血压、水肿等,其发病机制与肾小球长期处于高灌注、高滤过状态下致肾小球基底膜增厚有关,若未及时治疗,其发展至终末期肾脏病仅需7~10年,故采取积极有效的治疗手段延缓DN肾损伤是早期DN治疗的关键^[10-11]。

早期DN治疗以控制血糖、降低肾脏肾小球囊内压、减少蛋白尿及控制饮食为主。达格列净片属新型口服降血糖药,可选择性阻断钠-葡萄糖协同转运蛋白2的表达,降低肾糖阈值,抑制葡萄糖在近曲肾小管的重吸收,并促进其随尿液排出而达到降血糖的目的;同时

也具有降血压及肾脏保护作用^[12]。中医理论认为, DN属“消渴病”“水肿”范畴, 病机在于阴虚燥热, 累及脾、肾, 灼耗肾阴, 损伤脾气, 致正气不足、脾肾亏虚而水液代谢失常、痰浊瘀血积聚, 治疗应以益肾固本为主。百令胶囊主要成分为发酵的冬虫夏草菌粉, 具有补肺肾、益精气之功效, 用于治疗慢性肾功能不全及慢性支气管炎^[13]。本研究结果显示, 与对照组比较, 观察组治疗后的临床总有效率显著更高, 中医证候积分显著更低, 且两组患者的不良反应发生率相当。血糖水平可直观地反映药物的疗效, 本研究中两组患者治疗后的HbA_{1c}, 2 hPG, FBG均显著降低, 且观察组患者上述指标均低于对照组。提示联合用药治疗早期DN的临床疗效较好, 可进一步缓解临床症状, 且安全性良好。

SCr是临床肾功能检验的主要指标, 为人体肌肉代谢产物, 由肌肉肌酸通过不可逆的非酶脱水反应生成并释放入血液, 通过肾小球滤过, 最终随尿排泄; 肾脏功能严重受损时其水平将升高。BUN由人体蛋白质分解代谢产生, 多数由肾脏排泄, 其异常升高表明肾功能遭到破坏。UACR常用于评估早期肾病, 当其超过正常值时表明肾功能损伤加重。eGFR为衡量肾功能的常用指标, 其值较低表明肾小球滤过功能受阻。本研究中, 两组治疗后的SCr和BUN水平及UACR均显著降低, eGFR均显著升高, 且观察组的上述指标均显著优于对照组。该结果与既往研究相似^[13], 提示联合用药可有效改善早期DN患者的肾功能, 防止肾功能的进一步恶化, 延缓肾病的发展。氧化应激会导致细胞膜表面和脂质的过氧化, MDA水平升高会损伤细胞并促使细胞老化死亡, SOD和GSH - Px水平降低会使机体抗氧化能力下降, 肾脏损伤病情加重^[14]。本研究中, 两组患者治疗后的SOD和GSH - Px水平均显著升高, MDA水平均显著降低, 且观察组上述指标均显著优于对照组。提示联合用药可进一步提高早期DN患者的抗氧化应激能力, 有助于过氧化脂质、自由基的清除, 减轻细胞膜损伤。

微炎症反应状态常见于DN患者, 是指由代谢产物蓄积、氧化应激等非感染因素引起的低水平且持续存在的炎症状态, 长期处于微炎症状态会导致营养不良、动脉粥样硬化、肾淀粉样变性等并发症, 影响肾功能, 增加心脑血管疾病及死亡风险。hs - CRP, TNF - α , IL - 6是常用炎症反应指标, 当机体处于微炎症反应状态时其水平升高^[15-16]。本研究结果显示, 两组患者治疗后的hs - CRP, TNF - α , IL - 6水平均显著降低, 且观察组上述指标均显著低于对照组。提示联合用药可明显减轻患者的微炎症反应状态, 有助于保护其肾功能, 改善预后。

综上所述, 百令胶囊联合达格列净治疗早期DN,

可改善患者的血糖水平、氧化应激状态、肾功能及临床症状, 减轻炎症反应。

参考文献

- [1] YUAN CM, NEE R, CECKOWSKI KA, et al. Diabetic nephropathy as the cause of end - stage kidney disease reported on the medical evidence form CMS2728 at a single center[J]. Clin Kidney J, 2017, 10(2): 257 - 262.
- [2] 余凤娇, 陈倩文. 司美格鲁肽联合替米沙坦治疗早期糖尿病肾病临床研究[J]. 中国药业, 2023, 32(13): 99 - 102.
- [3] 张志勇, 李明旭, 于海, 等. 达格列净治疗糖尿病肾病 84 例临床疗效观察[J]. 第二军医大学学报, 2021, 42(9): 1062 - 1066.
- [4] 权泽威, 孔天宇, 哈利, 等. 前列地尔对老年糖尿病肾病病人氧化应激、炎症因子及血管内皮因子的影响[J]. 实用老年医学, 2018, 32(6): 572 - 576.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(1): 15 - 28.
- [6] 梁家琦, 王亚菲, 高慧娟, 等. 糖肾汤治疗糖尿病肾病早期(Ⅲ期)的临床疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(1): 566 - 569.
- [7] 王欢, 刘仲仲, 张娜, 等. 急性缺血性卒中患者入院eGFR水平与短期预后不良关系的研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2023, 26(5): 534 - 539.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 153.
- [9] 吕仁和, 赵进喜. 糖尿病及其并发症中西医结合诊治学(第2版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 590 - 628.
- [10] 王梅, 黄茂莲, 曹宇星. 羧苯磺酸钙联合替米沙坦治疗早期糖尿病肾病疗效观察[J]. 中国药业, 2022, 31(7): 98 - 101.
- [11] KIM Y, LIM JH, KIM MY, et al. The Adiponectin Receptor Agonist AdipoRon Ameliorates Diabetic Nephropathy in a Model of Type 2 Diabetes[J]. J Am Soc Nephrol, 2018, 29(4): 1108 - 1127.
- [12] 宋洁, 王涛, 程晨, 等. 达格列净治疗早期糖尿病肾病的疗效以及对调节性T细胞的影响[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2022, 42(10): 1409 - 1414.
- [13] 郑安, 阮宜敏, 陈永青. 参芪地黄汤联合达格列净对糖尿病肾病肾功能及氧化应激、微炎症状态的影响[J]. 中药材, 2022, 45(11): 2760 - 2763.
- [14] 盛红梅, 汪瑛, 陈少飞, 等. 益肾化浊汤治疗糖尿病肾病肾阴阳两虚证 32 例临床观察[J]. 安徽中医药大学学报, 2023, 42(4): 29 - 33.
- [15] YANOWSKY - ESCATELL FG, ANDRADE - SIERRA J, PAZARÍN - VILLASENOR L, et al. The role of dietary antioxidants on oxidative stress in diabetic nephropathy[J]. Iran J Kidney Dis, 2020, 14(2): 81 - 94.
- [16] 付春娟. 2 型糖尿病患者微炎症状态与血管功能状态的关系探究[J]. 中国医学创新, 2021, 18(25): 109 - 113.

(收稿日期: 2023 - 08 - 21; 修回日期: 2023 - 11 - 10)