

芪蛭益肾胶囊联合前列地尔治疗糖尿病肾病临床研究

周宗星, 陈雪妹

平湖市第二人民医院肾内科, 浙江 平湖 314201

[摘要] 目的: 观察芪蛭益肾胶囊联合前列地尔治疗糖尿病肾病 (DKD) 的临床疗效及对肾脏微循环的影响。方法: 选择早期DKD患者90例, 按随机数字表法分为对照组与治疗组各45例。对照组给予前列地尔治疗, 治疗组在对照组基础上加用芪蛭益肾胶囊治疗。比较2组临床疗效、肾功能 [血肌酐 (SCr)、尿素氮 (BUN)、24 h尿蛋白定量 (24h Upro)]、肾脏微循环指标 [内皮素-1 (ET-1)、血栓素B₂ (TXB₂)、一氧化氮 (NO)] 及不良反应情况。结果: 治疗组总有效率为95.56%, 对照组为77.78%, 2组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 2组血清SCr、BUN、24h Upro水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且治疗组各项肾功能指标水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2组ET-1、TXB₂水平较治疗前降低 ($P < 0.05$), NO水平较治疗前升高 ($P < 0.05$); 且治疗组ET-1、TXB₂水平低于对照组 ($P < 0.05$); NO水平高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组不良反应发生率为13.33%, 对照组为17.78%, 2组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 芪蛭益肾胶囊联合前列地尔能够有效提高DKD患者的肾功能, 改善肾脏微循环, 提高临床疗效。

[关键词] 糖尿病肾病; 芪蛭益肾胶囊; 前列地尔; 肾功能; 肾脏微循环

[中图分类号] R587.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2024) 22-0075-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2024.22.015

Clinical Study on Qizhi Yishen Capsules Combined with Alprostadil for Diabetic Kidney Disease

ZHOU Zongxing, CHEN Xuemei

Nephrology Department, Pinghu Second People's Hospital, Pinghu Zhejiang 314201, China

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Qizhi Yishen Capsules combined with Alprostadil on diabetic kidney disease (DKD) and the impact on renal microcirculation. **Methods:** A total of 90 cases of early-stage DKD patients were selected and divided into the control group and the treatment group according to the random number table method, with 45 patients in each group. The control group was treated with Alprostadil, and the treatment group was additionally treated with Qizhi Yishen Capsules based on the treatment of the control group. Clinical effects, kidney function [serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), and 24-hour urinary protein quantification (24-hour Upro)], renal microcirculation indicators [endothelin-1 (ET-1), thromboxane B₂ (TXB₂), and nitric oxide (NO)], and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate was 95.56% in the treatment group and 77.78% in the control group, with significance in the difference ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum SCr, BUN, and 24-hour Upro in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and each kidney function indicator in the treatment group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ET-1 and TXB₂ in the two groups were

[收稿日期] 2024-01-15

[修回日期] 2024-08-20

[作者简介] 周宗星 (1980-), 男, 副主任医师, E-mail: appol8@163.com。

declined when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of NO were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$); the levels of ET-1 and TXB₂ in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$); the level of NO in the treatment group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was 13.33% in the treatment group and 17.78% in the control group, with no significance in the difference ($P > 0.05$). **Conclusion:** Qizhi Yishen Capsules combined with Alprostadil can effectively improve kidney function, renal microcirculation, and clinical effects in treating DKD patients.

Keywords: Diabetic kidney disease; Qizhi Yishen Capsules; Alprostadil; Kidney function; Renal microcirculation

糖尿病肾病(DKD)是糖尿病后期出现的严重微血管合并症状之一。由于机体长期处于代谢紊乱状态,患者的肾脏结构出现损害,肾功能随之下降,随着病情进展可导致肾衰竭,最终表现为终末期肾病。相关研究显示,我国糖尿病患者约有1亿,其中进展为DKD的病例数约占30%^[1]。DKD起病隐匿,且发病率、死亡率均较高,当病情步入显性DKD阶段,高血压和大量蛋白尿随之出现,可迅速进展为终末期肾病,严重威胁患者身体健康和正常工作、生活。针对DKD的早期治疗多以控制症状、减少肾脏不良事件为主。前列地尔作为早期DKD的常用药物,主要成分为前列腺素E₁,能够通过改善肾脏血流,达到降低尿蛋白水平、改善肾脏功能的目的,但临床单一使用疗效有限^[2-3]。中医学认为,DKD主要病因与脏腑虚损有关,由于机体长期处于阴虚燥热,日久伤气,气阴两虚致使水湿、瘀血内阻、浊毒内蕴^[4],治当益气养阴、活血化瘀。相关研究证实,芪蛭益肾胶囊在改善气阴两虚证早期DKD症状中具有良好疗效^[5]。本研究观察芪蛭益肾胶囊联合前列地尔治疗早期DKD的临床疗效,及其对肾功能、肾脏微循环的影响,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参考《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》^[6]早期DKD诊断。有明确的糖尿病史;尿白蛋白排泄率在半年内连续2次超过20 μg/min或尿蛋白定量超过0.5 g/d;DKD早期(Ⅲ期);存在微量白蛋白尿,且尿白蛋白排泄率持续升高。

1.2 辨证标准 参考《糖尿病肾病诊断、辨证分型

及疗效评定标准(试行方案)》^[7]气阴两虚夹瘀证辨证标准。主症:自汗、心悸盗汗、乏力倦怠、眩晕耳鸣现;次症:面色晄白、烦躁失眠、肢体麻木、口渴喜饮、遗精早泄;舌脉:舌质紫暗,有瘀点、瘀斑,舌淡红、苔花剥,脉沉细涩。主症、次症各2项或以上,结合舌脉即可诊断。

1.3 纳入标准 符合以上诊断标准及辨证标准;临床资料完备;患者及亲属了解本研究内容,并签署知情同意书;认知、精神正常。

1.4 排除标准 伴有脏器功能不全者;合并有其他慢性肾脏疾病、血液疾病、免疫疾病或恶性肿瘤者;高血压、水肿等症状难以控制者;对研究药物存在过敏反应者;近2个月内曾进行过相关治疗者;孕期或哺乳期妇女。

1.5 一般资料 选取2021年1月—2023年10月平湖市第二人民医院收治的90例早期DKD患者,按随机数字表法分为对照组与治疗组各45例。治疗组男29例,女16例;平均年龄(52.82±8.52)岁;平均病程(7.18±2.12)年;平均体质量指数(BMI)25.09±4.23;平均空腹血糖(8.60±1.74)mmol/L。对照组男27例,女18例;平均年龄(53.22±8.21)岁;平均病程(7.33±2.03)年;平均BMI 25.42±4.10;平均空腹血糖(8.56±1.86)mmol/L。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经平湖市第二人民医院医学伦理委员会审批通[编号:2024年临审第(48)号]。

2 治疗方法

入院后所有患者均给予降糖、降压、降脂等常

规对症治疗,嘱患者进行合理运动、戒烟酒、优质低蛋白饮食。

2.1 对照组 采用前列地尔注射液(本溪恒康制药有限公司,国药准字H20093175)10 μg加入氯化钠溶液250 mL中静脉滴注,每天1次。共治疗4周。

2.2 治疗组 在对照组基础加用芪蛭益肾胶囊(山东凤凰制药股份有限公司,国药准字Z20210005,规格:0.38 g/粒)口服,每次5粒,每天3次。共治疗4周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①肾功能。于治疗前后采用生化分析仪检测尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)及24 h尿蛋白定量(24h Upro)。②肾脏微循环指标。于治疗前后采用酶联免疫吸附法检测血清内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)和血栓素B₂(TXB₂)水平。③临床疗效。④不良反应。观察记录治疗期间恶心呕吐、头晕头痛、腹痛腹泻、全身乏力等不良反应的发生情况。

3.2 统计学方法 采用SPSS26.0统计学软件处理所有数据。计量资料(肾功能指标、肾脏微循环指标等)经K-S检验后均符合正态分布,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表述,组间及同组治疗前后比较分别采用独立样本和配对样本 t 检验;计数资料(临床疗效、不良反应等)以百分比(%)表述,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗效果

4.1 疗效标准 根据《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)》^[7]评估临床疗效。显效:24h Upro下降幅度不低于50%,血糖、肾功能、尿白蛋白排泄率均变为正常状态,所有临床症状均完全消失;有效:24h Upro下降幅度在50%以下,血糖、肾功能、尿白蛋白排泄率相较治疗前逐渐恢复,所有临床症状均有改善;无效:24h Upro、血糖、肾功能、尿白蛋白排泄率等较之治疗前恶化,临床症状无改善甚至加重。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗组总有效率为95.56%,对照组为77.78%,2组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

4.3 2组治疗前后肾功能指标比较 见表2。治疗前,2组血清SCr、BUN、24h Upro水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组血清SCr、

BUN、24h Upro水平均较治疗前降低($P < 0.05$),且治疗组上述3项水平均低于对照组($P < 0.05$)。

表1 2组临床疗效比较

组别	例数	例数(%)			总有效
		显效	有效	无效	
治疗组	45	18(40.00)	25(55.56)	2(4.44)	43(95.56)
对照组	45	14(31.11)	21(46.67)	10(22.22)	35(77.78)
χ^2 值					4.712
P 值					0.030

表2 2组治疗前后肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	SCr(μ mol/L)	BUN(mmol/L)	24h Upro(mg)
治疗组	治疗前	45	153.84±22.37	13.47±2.14	146.36±24.12
	治疗后	45	87.45±14.62 ^{①②}	8.06±1.75 ^{①②}	70.04±9.78 ^{①②}
对照组	治疗前	45	151.78±24.66	13.55±2.03	147.21±23.87
	治疗后	45	117.38±19.81 ^①	10.79±1.86 ^①	99.35±17.24 ^①

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$;②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.4 2组治疗前后肾脏微循环指标比较 见表3。治疗前,2组ET-1、NO、TXB₂水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组ET-1、TXB₂水平均较治疗前降低($P < 0.05$),NO水平均较治疗前升高($P < 0.05$);且治疗组ET-1、TXB₂水平低于对照组($P < 0.05$);NO水平高于对照组($P < 0.05$)。

表3 2组治疗前后肾脏微循环指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ET-1(pg/L)	NO(μ mol/L)	TXB ₂ (ng/L)
治疗组	治疗前	45	96.37±15.84	41.15±7.42	84.21±13.85
	治疗后	45	72.14±10.48 ^{①②}	65.34±11.13 ^{①②}	50.42±9.25 ^{①②}
对照组	治疗前	45	95.72±15.96	42.57±7.11	83.76±14.23
	治疗后	45	84.69±13.06 ^①	54.85±9.17 ^①	67.68±10.94 ^①

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$;②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.5 2组不良反应发生率比较 见表4。治疗组不良反应发生率为13.33%,对照组为17.78%,2组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表4 2组不良反应发生率比较

组别	例数	例数(%)					发生率
		恶心呕吐	头晕头痛	腹痛腹泻	全身乏力	发生率	
治疗组	45	1(2.22)	2(4.44)	1(2.22)	2(4.44)	6(13.33)	
对照组	45	2(4.44)	1(2.22)	2(4.44)	3(6.67)	8(17.78)	
χ^2 值						0.085	
P 值						0.771	

5 讨论

DKD起病隐匿,缺乏显著指征改变,因此早期发现并诊治对改善疾病症状、延缓疾病进程具有重要意义。临床上一般将Ⅲ期定义为早期DKD阶段,该阶段患者表现为存在持续性微量白蛋白尿,此时实施干预治疗能够有效延缓DKD进展,改善患者的肾功能。前列地尔作为血管活性药物,能够有效抑制血小板聚集、提高缺血区供血供氧、改善血管内皮功能和微循环,在DKD的早期治疗中多有应用,但单独应用难以达到理想疗效^[8],故临床多采用中西药联合治疗以获得更佳疗效。

中医学将DKD归属于肾消、尿浊、消渴等范畴,认为本病发生与正气亏虚、情志波动等内因及邪气侵袭、饮食无度等外因有关,其中尤以气阴两虚夹瘀证较为常见^[9]。患者由于长期存在消渴的症状表现,易使机体出现气虚、阴亏,日久变为气阴两虚,加之饮食无节,导致脾胃受损,进而出现运化失常、水湿内聚、血液运行不畅、瘀滞经络,肾脏无所滋养,疾病病情加重。故治当养阴益气、活血化瘀通络。本研究治疗组采用芪蛭益肾胶囊治疗,该方由黄芪、地黄、女贞子、水蛭、炒僵蚕、土鳖虫、熟地黄、匙羹藤叶、青风藤、车前子等组成,方中黄芪益气固表、利水消肿;地黄养阴生津;女贞子滋补肝肾;水蛭破血逐瘀、通络;炒僵蚕熄风止痉、化痰散结;土鳖虫破血逐瘀;熟地黄活血祛瘀、泻下攻积;匙羹藤叶祛风止痛;青风藤祛风通络;车前子利水通淋、渗湿止泻。诸药合用,共奏益气养阴、利水渗湿、活血化瘀之功效。本研究结果显示,治疗组总有效率高于对照组,SCr、BUN、24h Upro、ET-1、TXB₂水平低于对照组,NO水平高于对照组。提示芪蛭益肾胶囊联合前列地尔能够有效改善DKD患者的肾功能及肾脏微循环,提高临床疗效。究其原因,前列地尔可通过增加红细胞环磷酸腺苷含量,对血管进行有效扩张,降低血管外周阻力,抑制血小板活化和聚集,提高红细胞形变能力;又能通过加快甘油三酯水解和脂蛋白酶激活,降低患者的血脂和血液黏稠度;还可促使血管平滑肌舒张,改善肾脏微循环^[10]。结合现代药理学研究结果,芪蛭益肾

胶囊中黄芪所含多糖成分能够保护肾小管上皮细胞,黄芪甲苷能够通过抑制氧化应激反应,减少肾组织细胞凋亡,进而减轻DKD患者的肾损伤^[11];地黄所含地黄多糖能够通过抑制糖基化终末产物特异性受体的分泌发挥保护DKD患者肾功能的作用^[12];女贞子能够通过调控氧化应激反应,抑制糖尿病进展,进而对DKD患者症状改善起到一定促进作用^[13];水蛭所含水蛭素能够通过抑制基质金属蛋白酶(MMP)-2 mRNA表达进而改善血管内皮状况,减轻肾脏损伤^[14];青风藤兼具器官保护和抗炎疗效^[15];此外,僵蚕^[16]、熟地黄^[17]、匙羹藤叶^[18]等多种药物均具有明显抗炎效果,土鳖虫^[19]、车前子^[20]等可改善血液流变学状态,有效改善肾功能和肾脏微循环。另外,治疗期间2组不良反应发生率无明显差异,提示芪蛭益肾胶囊联合前列地尔治疗安全性良好。

综上,芪蛭益肾胶囊联合前列地尔可使DKD患者的肾功能和肾脏微环境得到有效改善,提高临床疗效,值得临床推广应用。

[参考文献]

- [1] 许璐,徐寒松,陈永华,等.基于数据挖掘探析中医药治疗糖尿病肾病的用药规律[J].湖南中医杂志,2023,39(10):25-28.
- [2] 朱栋良,田晓玲,陈莉,等.肾康栓联合前列地尔治疗糖尿病肾病的疗效及对24h尿蛋白定量、Scr、BUN水平影响[J].中华中医药学刊,2021,39(12):254-258.
- [3] 廉莹,李延玲,周素民.健肾化瘀汤联合前列地尔对早期糖尿病肾病血液流变学及肾功能的影响[J].中华中医药学刊,2021,39(11):66-69.
- [4] 靳端阳,张艳杰,张昊.加味参芪地黄汤对早期糖尿病肾病患者肾功能及微循环的影响[J].新中医,2023,55(1):44-47.
- [5] 佚名.国家药监局批准3个中药创新药玄七健骨片、芪蛭益肾胶囊和坤心宁颗粒上市[J].中国医药导刊,2021,23(11):876.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J].中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-404.
- [7] 中华医学会肾病分会.糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)[J].上海中医药杂志,2007,41(7):7-8.
- [8] 徐艳松,赵杰.左卡尼汀联合前列地尔治疗早期糖尿病肾病患者临床研究[J].中国临床药理学杂志,2020,36(14):1964-1967.
- [9] 李雄,刘燕霞.大补元煎加味对早中期糖尿病肾病气阴两虚夹瘀证患者微炎症状态及肾纤维化相关生长因子的影响[J].河南中医,2023,43(9):1369-1374.

- [10] 吕秀娟, 陈新, 王艳, 等. 贝前列素钠结合前列地尔治疗对老年早期糖尿病肾病患者LAP、PCX及NF- κ B活性的影响[J]. 中国现代药物应用, 2023, 17(15): 113-116.
- [11] 张梅僮, 刘海龙, 王瑞琼, 等. 黄芪化学成分和药理作用及Q-marker预测分析[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(4): 410-419.
- [12] 陈金鹏, 张克霞, 刘毅, 等. 地黄化学成分和药理作用的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(6): 1772-1784.
- [13] 宋敏, 封安杰, 郭庆梅. 女贞子化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中国药房, 2021, 32(24): 3064-3068.
- [14] 柳志诚, 方永晟, 杨国华, 等. 水蛭素的药理作用研究进展[J]. 中国医药科学, 2022, 12(21): 56-59, 115.
- [15] 贾梦雪, 朱静平, 王振兴, 等. 青风藤化学成分、药理和临床应用研究进展[J/OL]. 中华中医药学刊, 1-17[2024-08-19]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20240517.1044.002.html>.
- [16] 代琪, 李康曦, 叶俏波, 等. 僵蚕化学成分、药理作用及毒理学研究进展[J]. 中国药物评价, 2023, 40(5): 402-408.
- [17] 张桥, 陈艳琰, 乐世俊, 等. 大黄炮制的历史沿革及对化学成分、传统药理作用影响的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(3): 539-551.
- [18] 李航, 王志允, 陈乐园, 等. 匙羹藤属植物化学成分及药理活性研究进展[J]. 中南药学, 2023, 21(1): 177-186.
- [19] 韩迪, 程永现, 晏永明. 土鳖虫药理作用研究进展[J]. 中国现代中药, 2022, 24(12): 2501-2513.
- [20] 徐静, 高宁, 匡海学, 等. 车前子及其有效成分的药理作用研究进展[J]. 广东药科大学学报, 2024, 40(4): 164-170.

(责任编辑: 冯天保, 邓乔丹)