

芪蛭降糖胶囊治疗糖尿病肾脏疾病 3b 期大量蛋白尿的多中心、随机对照研究

郭兆安¹ 于春江² 柳刚³ 孟凡辰⁴ 李悦⁵ 彭书玲⁶

摘要 目的 观察芪蛭降糖胶囊治疗糖尿病肾脏疾病(diabetic kidney disease,DKD) 3b 期大量蛋白尿的疗效和安全性。**方法** 将符合 DKD 3b 期诊断标准的患者采用随机数字表法分为试验组和对照组,每组 84 例。两组患者先进行 2 周的洗脱期治疗,后给予西医基础治疗,对照组予缬沙坦胶囊 160 mg,每日 1 次,试验组给予芪蛭降糖胶囊,每次 5 粒,每日 3 次。以随访点为基线,随访 1、3、6 个月,观察指标为血压、24 h 尿蛋白定量(24 h UPQ)、血浆白蛋白(ALB)、血清肌酐(Scr),并计算肾小球滤过率(eGFR)。同时记录两组患者低血糖反应、凝血功能异常、胃肠道反应、过敏反应、高钾血症、肌酐倍增及总体不良事件的发生率。**结果** 最终纳入有效病例试验组 81 例,对照组 80 例。与治疗前比较,对照组收缩压、舒张压均在治疗后 1 个月明显下降($P < 0.05$),6 个月时下降更显著($P < 0.01$),对照组收缩压在随访 1、3、6 个月,舒张压在第 6 个月时均低于同期试验组水平($P < 0.05$)。随访第 1、3、6 个月,试验组 24 h UPQ 均显著低于治疗前($P < 0.01$),同时也低于同期对照组($P < 0.05$),对照组随访 1、3、6 个月 24 h UPQ 与治疗前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。试验组 ALB 呈上升趋势,在随访的第 6 个月明显高于本组治疗前($P < 0.05$),也高于对照组同期水平($P < 0.05$),对照组 ALB 水平无明显变化。两组患者 Scr 均呈升高趋势,在随访的第 3、6 个月,试验组 Scr 均高于治疗前($P < 0.05$),而对照组 Scr 升高的幅度高于试验组,3 次随访均明显高于治疗前($P < 0.05$)。两组 eGFR 呈下降趋势,对照组下降幅度高于试验组($P < 0.05$)。试验组随访 1、3、6 个月肾功能进展例数分别为 0 例、8 例(9.55%)、18 例(21.4%);对照组分别为 7 例(8.3%)、18 例(21.4%)、34 例(40.5%),随访第 3、6 个月时,两组肾功能进展例数比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 芪蛭降糖胶囊能有效减少 DKD 3b 期患者蛋白尿,延缓肾功能进展。

关键词 糖尿病肾脏疾病;芪蛭降糖胶囊;蛋白尿;血管紧张素 II 受体拮抗剂

Treatment of Stage 3b Diabetic Kidney Disease Patients with Macroalbuminuria by Qizhi Jiangtang Capsule: a Multicenter Randomized Control Clinical Study GUO Zhao-an¹, YU Chun-jiang², LIU Gang³, MENG Fan-chen⁴, LI Yue⁵, and PENG Shu-ling⁶ 1 Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan (250011), China; 2 Scientific Research and Venture Base for Postdoctoral, Jilin (136001), China; 3 Department of Nephrology, Second Affiliated Hospital of Shandong University, Ji'nan (250033), China; 4 Department of Nephrology, Clinical College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan (250011), China; 5 Department of Nephrology, Lianhe Hospital of Dezhou, Shandong (253000), China; 6 Department of Traditional Chinese Medicine, The People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou (450003), China

ABSTRACT Objective To observe the efficacy and safety of Qizhi Jiangtang Capsule (QJC) in treating stage 3b diabetic kidney disease (DKD) patients with macroalbuminuria. **Methods** Patients who conformed to the diagnostic criteria of stage 3b DKD were randomly assigned to two groups according to

基金项目:山东省 2013-2014 年度中医药科技发展计划项目(No. 2013ZDZK-027)

作者单位:1. 山东中医药大学附属医院肾内科(济南 250011); 2. 吉林省博士后科研创业基地(吉林 136001); 3. 山东大学第二附属医院肾内科(济南 250033); 4. 山东中医药大学临床学院肾内科(济南 250011); 5. 德州联合医院肾内科(山东 253000); 6. 郑州市人民医院中医科(郑州 450003)

通讯作者:郭兆安, Tel: 0531-68617830, E-mail: gza63@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2014.09.1047

random digital table, the experiment group and the control group, 84 in each group. All patients received a two-week elution period, and then were treated with basic Western therapy. Patients in the experiment group took QJC, 5 pills per time, 3 times a day, while those in the control group took Valsartan Capsule 160 mg each time, once daily. The observation period of follow-ups was limited within 6 months, and the time points were set as the baseline, 1st month, 3rd month, and 6th month. Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBS), 24 h urine protein quantitative (24 h UPQ), plasma albumin (ALB), and serum creatinine (SCr) were detected and recorded, and estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated. The occurrence of hypoglycemic reaction, coagulation disorder, gastrointestinal tract reaction, allergy, hyperkalemia, doubling of creatinine, and overall adverse events were observed and recorded at same time. Results Finally 81 patients in the experiment group and 80 patients in the control group were effectively included. Compared with the baseline level, SBP and DBS obviously decreased in the control group at month 1 of treatment ($P < 0.05$), and more significantly decreased at month 6 of treatment ($P < 0.01$). SBP at month 1, 3, and 6 of follow-ups; DBS at month 6 of follow-ups was lower in the control group than in the experiment group ($P < 0.05$). At month 1, 3, and 6 of follow-ups, 24 h UPQ of the experiment group was significantly lower than the baseline level ($P < 0.01$). It was also significantly lower than the level of the control group at the same time point ($P < 0.05$). There was no significant difference in 24 h UPQ at month 1, 3, and 6 of follow-ups between the control group and the baseline level ($P > 0.05$). ALB of the experiment group showed an increasing trend. It was significantly higher than the baseline level at month 6 ($P < 0.05$), which was also higher than that of the control group at same period ($P < 0.05$). There was no significant difference in the ALB level in the control group ($P > 0.05$). SCr of two groups showed an increasing trend. SCr of the experiment group was significantly higher at month 1, 3, and 6 follow-ups than the baseline level ($P < 0.05$). But the increment of SCr was higher in the control group than in the experimental group, and obviously higher than the baseline levels ($P < 0.05$). eGFR of both groups showed a decreasing trend. The decrement was higher in the control group than in the experimental group ($P < 0.05$). The proportion of progression of renal functions at month 1, 3, and 6 of follow-ups in the experimental group was 0.0% (0 case), 9.55% (8 cases), and 21.4% (18 cases), while they were 8.3% (7 cases), 21.4% (18 cases), and 40.5% (34 cases) in the control group. There was no statistical difference in the proportion of progression of renal functions between the two groups at month 3 and 6 of follow-ups ($P < 0.05$). There was no statistical difference in the incidence of adverse reactions between two groups ($P > 0.05$). Conclusion QJC could effectively reduce urinary protein of patients with stage 3b DKD, and delay the progression of renal functions.

KEYWORDS diabetic kidney disease; Qizhi Jiangtang Capsule; proteinuria; angiotensin II receptor blocker

蛋白尿是糖尿病肾脏疾病(diabetic kidney disease, DKD)病程进展的危险因素,严格控制 DKD 患者尿蛋白水平已成为延缓病情进展的基础治疗之一,将 DKD 患者尿蛋白控制在 1.1 g/24 h 以下,已与血糖控制、血压控制共同成为预防 DKD 进展的目标^[1]。临床研究表明,芪蛭降糖胶囊能显著降低早期 DKD 患者的尿微量白蛋白(urine microalbumin, mALB)及 mALB/尿肌酐(urine creatinine, UCr),稳定肾功能^[2]。实验研究表明,芪蛭降糖胶囊通过下调单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)、MCP-1

mRNA 在肾组织及 CD31 和 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)在肾小动脉的表达,阻断炎症反应,从而改善肾组织和血管结构的病理损害^[3]。而芪蛭降糖胶囊对 DKD 大量蛋白尿的患者是否仍有治疗效果有待验证,笔者以血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin II receptor blockers, ARB)缬沙坦为对照,对芪蛭降糖胶囊治疗 DKD 大量蛋白尿进行前瞻性、多中心、随机对照研究,现将结果报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 (1)符合 2 型糖尿病(type 2 dia-

betes mellitus, T2DM) 诊断标准^[4]; (2) DKD 大量蛋白尿诊断标准参照“National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NFK-KDOQI) 指南”提出的肾小球滤过率(eGFR) 结合尿蛋白定量: 尿蛋白排泄率(urinary albumin excretion rates, UAER) >200 $\mu\text{g}/\text{min}$, 或随机尿白蛋白/肌酐(ACR) >300 mg/g, 且计算 eGFR 属于 CKD 3b 期, 即 eGFR 45 ~59 mL/(min · 1.73 m²)^[5]。

2 纳入及排除标准 纳入标准: 符合上述 DKD 大量蛋白尿诊断标准; 由眼科确诊合并糖尿病视网膜病变; 性别不限, 年龄 30 ~65 岁; 能提供详细联系方式, 短期内无迁徙, 愿意配合随访; 患者知情同意, 依从性较好。排除标准: 确诊为 DM 合并非糖尿病肾脏病(non-diabetic renal disease, NDRD), 如: 无糖尿病视网膜病变、GFR 较低或迅速降低、蛋白尿急剧增多或肾病综合征、顽固性高血压、尿沉渣活动表现、其他系统性疾病的症状或体征、血管转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI) 或 ARB 开始治疗后 2 ~3 个月内 GFR 下降超过 30%; 确诊为 1 型糖尿病者; UAER < 200 $\mu\text{g}/\text{min}$, 或 ACR <300 mg/g, eGFR <44 mL/(min · 1.73 m²), 或 eGFR >60 mL/(min · 1.73 m²); 对本药过敏者; 活动性肝炎患者; 有严重的高血压且难以控制者; 近 1 个月内出现严重感染(如肺部感染、急性肾盂肾炎、皮肤软组织、蜂窝组织炎等); 患者合并心绞痛、心肌梗死、心力衰竭、酮症酸中毒、肿瘤、脑血管疾病等, 应用肾毒性药物; 不能提供详细联系方式, 短期内迁徙, 不愿意配合随访; 依从性差。病例剔除、脱落及终止试验的标准, 同文献[2]。

3 一般资料 168 例病例来源于 2011 年 1 月—2013 年 6 月山东中医药大学附属医院肾内科(122 例)、山东大学第二附属医院肾内科(20 例)、德州联合医院肾内科(10 例)、郑州市人民医院中医科(16 例)专家门诊的 DKD 大量蛋白尿患者。洗脱期末根据随机数字表法将患者分为试验组和对照组。试验组 84 例, 男 46 例, 女 38 例, 年龄 41 ~63 岁, 平均年龄(52.38 ± 9.67) 岁, DM 病程(110.4 ± 40.8) 个月, 随访中剔除 1 例, 脱落 2 例, 最终有效病例 81 例; 对照组 84 例, 男 44 例, 女 40 例, 年龄 40 ~64 岁, 平均年龄(50.62 ± 9.34) 岁, DM 病程(111.6 ± 48.0) 个月, 随访中剔除 1 例, 脱落 2 例, 因反复出现高钾血症终止试验 1 例, 最终纳入有效病例 80 例。两组患者入组年龄、性别、血压、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c) 等一般资料比较, 差异无统计学意义

($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会审查通过。

4 研究方案

4.1 用药方法

4.1.1 洗脱期 入选病例先进入为期 2 周的洗脱期。此间停止使用 ACEI、ARB 等 RAS 阻断剂。降压药物首选二氢吡啶类钙拮抗剂, 如血压控制不佳可再加用 β 受体阻滞剂和(或)利尿剂, 尽量使患者入组时的血压控制在 140/90 mmHg 以下。

4.1.2 基础治疗 给予患者低盐、优质低蛋白 DM 饮食, 保证足够的热量, 降糖措施不限, 使之达标, 监测 FBG 及餐后 2 h 血糖(2 h PBG)、HbA1c。血糖控制范围: FBG < 7 mmol/L、2 h PBG < 10.0 mmol/L、HbA1c < 7%^[1]。通过饮食控制、运动或通过服用不影响蛋白排泄的降脂药物使血脂达标, 降压措施同洗脱期。可给予其他治疗, 如利尿消肿等, 但观察期间禁止输注白蛋白。

4.2 治疗方法 两组均给予西医基础治疗, 对照组同时加用缬沙坦胶囊(北京诺华制药公司, 批号: H20040217) 口服, 80 mg/粒, 每日 1 次, 每次 2 粒, 8:00 顿服。服药 10 天内监测血压, 出现低血压患者, 首先减量钙离子拮抗剂或 β 受体阻滞剂或利尿剂; 停用非 ARB 类降压药, 仍持续低血压者, 缬沙坦胶囊减量至 80 mg/d。20 天后复查肾功能及电解质, 如 SCr 进行性升高超过基线值 50%, 且高于 176 $\mu\text{mol}/\text{L}$, 缬沙坦胶囊减量至 80 mg/d, 观察 10 天, 如 SCr 下降, 继续观察, 如无下降, 停用 ARB, 退出观察。随访中如血钾 >6.0 mmol/L, 停用 ARB, 对症降血钾治疗, 10 天后复查血钾, 如恢复正常, 加用缬沙坦胶囊 80 mg/d, 继续随访观察, 如不能恢复, 退出观察。试验组则给予芪蛭降糖胶囊(吉林一正药业集团有限公司生产, 批号: Z10950116) 口服, 0.5 g/粒, 每日 3 次, 每次 5 粒, 饭后顿服。服药 10 天后复查肝功能和凝血 4 项, 如出现明显肝功能异常(AST 或 ALT 超过正常值上限 2 倍者) 或凝血障碍(鼻腔、齿龈出血、尿血、凝血 4 项指标异常), 可减至每次 3 粒, 每日 3 次, 继续服用 10 天; 如不能恢复, 则予停药, 如恢复正常, 可继续服用; 服药期间如发生低血糖反应, 则先减少其他降糖药用量; 如仍发生低血糖反应, 则将芪蛭降糖胶囊减至每次 3 粒, 每日 3 次, 继续服用 10 天; 如不能恢复, 则停药。治疗过程中因各种原因停药超过 1 个月者, 退出观察。

5 观察与随访 观察与随访时间为 6 个月。常规随访点为入组时、治疗 1、3、6 个月, 如病情需要可缩短随访间隔时间, 随访点记录血压、血糖、服药情况、

实验室检查指标等,详细记录疗效及不良事件。随访终点为 eGFR 下降 50% 或 SCr 倍增,或达到终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD) eGFR < 15 mL/(min · 1.73 m²) 或开始肾脏替代治疗,发生心血管事件或死亡。如患者未按规定时间门诊随访,需电话随访,询问患者未能随访的原因、服药情况及是否达到随访终点或失访。

6 观察指标

6.1 疗效指标

6.1.1 血压 于治疗前及每个随访点进行血压测量,患者平静状态休息 15 min 后采用台式血压计测右上臂血压,间隔 15 min 测量 2 次,取平均值。

6.1.2 24 h 尿蛋白定量(24 h urine protein quantitative, 24 h UPQ) 采用双缩脲法在治疗前及每个随访点均测定,留取 24 h 尿液前禁用利尿剂及输注白蛋白。

6.1.3 血浆白蛋白、肾功能指标、血糖、血脂、HbA1c 及电解质测定 血浆白蛋白、肾功能指标、血糖、血脂、HbA1c 由血生化自动分析仪测定。eGFR < 44 mL/(min · 1.73 m²) 定义为肾功能不全,eGFR 下降超过基线值 25% 定义为肾功能进展。估算 eGFR 采用简化 MDRD 公式^[6]。

6.2 不良反应 指在试验过程中出现低血糖反应、凝血功能异常、肝功能异常、胃肠道反应、过敏反应、高钾血症(钾离子 > 6.0 mmol/L)、Cr 倍增等并发症。出现不良事件需分析是疾病本身还是治疗药物所致。

7 统计学方法 采用 SPSS 11.0 软件包进行统计学分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。计数资料以例数或百分数表示,采用 χ^2 检验;不同时间点的血压、24 h UPQ、血浆白蛋白、SCr 和 eGFR 水平比较采用两独立样本重复测量的方差分析,再进行两两比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组临床指标变化情况比较(表 1)

1.1 两组血压下降情况比较 与治疗前比较,对照组收缩压、舒张压均在治疗后 1 个月明显下降($P < 0.05$),6 个月时下降更显著($P < 0.01$),且收缩压在治疗第 1、3、6 个月、舒张压在治疗 6 个月时均低于同期试验组水平($P < 0.05$);试验组舒张压也有所下降,但仅在治疗 6 个月时明显低于治疗前($P < 0.05$),考虑为基础治疗所致。

1.2 两组患者 24 h UPQ、血浆白蛋白、肾功能指标比较 与治疗前比较,试验组在治疗 1、3、6 个月 24 h UPQ 均显著降低($P < 0.01$),同时也低于同期对照组($P < 0.05$);对照组治疗 1、3、6 个月 24 h UPQ 与治疗前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。试验组血浆白蛋白呈上升趋势,在治疗 6 个月时明显高于本组治疗前($P < 0.05$),也高于对照组同期水平($P < 0.05$);在治疗 1、3、6 个月时对照组血浆白蛋白水平与本组治疗前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

在随访过程中,两组患者 SCr 均呈升高趋势。在治疗 3、6 个月时,试验组肌酐均高于治疗前($P < 0.05$),3 次随访升高的幅度分别为 2.1%、10.2%、21.8%;而对照组 SCr 升高的幅度高于试验组,3 次随访均明显高于治疗前($P < 0.05$),升高幅度分别为 8.3%、22.5%、41.4%。在治疗第 3、6 个月,对照组 SCr 高于试验组水平($P < 0.05$)。与 SCr 相对应,两组 eGFR 呈下降趋势,试验组下降幅度分别为 4.7%、11.3%、15.5%,对照组分别为 11.3%、21.6%、27.8%;试验组治疗 3、6 个月时 eGFR 水平明显低于本组治疗前($P < 0.05$),对照组 3 次随访均低于本组治疗前($P < 0.05$)。与对照组比较,在治疗第 3、6 个月试验组 eGFR 水平明显升高($P < 0.05$)。

表 1 两组治疗前后临床指标变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	24 h UPQ (g/24 h)	血浆白蛋白 (g/L)	SCr ($\mu\text{mol/L}$)	eGFR [mL/(min · 1.73 m ²)]
试验	81	治疗前	150.0 ± 16.3	96.4 ± 8.5	3.37 ± 1.35	29.7 ± 5.6	108.5 ± 23.7	54.8 ± 10.7
		治疗 1 个月	148.5 ± 15.4 [△]	92.7 ± 7.8	2.62 ± 1.47 ^{**△}	31.2 ± 6.1	110.8 ± 22.3	52.2 ± 9.5
		3 个月	145.8 ± 14.3 [△]	90.3 ± 7.1	2.15 ± 1.13 ^{**△}	34.4 ± 5.9	119.6 ± 24.5 ^{*△}	48.6 ± 8.9 ^{*△}
		6 个月	143.4 ± 13.2 ^{*△}	88.6 ± 7.0 ^{*△}	1.83 ± 0.96 ^{**△△}	36.8 ± 6.4 ^{*△}	132.1 ± 25.0 ^{**△△}	46.3 ± 7.6 ^{*△}
对照	80	治疗前	148.2 ± 19.8	95.7 ± 8.1	3.48 ± 1.42	30.1 ± 6.0	111.7 ± 21.4	55.1 ± 11.0
		治疗 1 个月	140.6 ± 12.8 [*]	90.2 ± 6.8 [*]	3.21 ± 1.32	32.9 ± 5.2	121.0 ± 23.4 [*]	48.9 ± 9.1 [*]
		3 个月	138.9 ± 10.9 [*]	86.2 ± 6.5 [*]	3.16 ± 1.24	31.6 ± 5.4	136.8 ± 25.6 ^{**}	43.2 ± 7.4 ^{**}
		6 个月	135.4 ± 8.5 ^{**}	82.5 ± 6.4 ^{**}	3.35 ± 1.37	30.2 ± 5.8	157.9 ± 29.8 ^{**}	39.8 ± 7.2 ^{**}

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组同期比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$ 。

2 两组患者肾功能进展情况比较 在治疗 1、3、6 个月, 试验组肾功能进展分别为 0 例(0.0%)、8 例(9.55%)、18 例(21.4%); 对照组分别为 7 例(8.3%)、18 例(21.4%)、34 例(40.5%)。随访第 3、6 个月时, 两组肾功能进展比例比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 两组不良反应发生情况比较(表 2) 两组患者低血糖反应、凝血功能异常、胃肠道反应、过敏反应、高钾血症、肌酐倍增发生率及总体不良反应比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。试验组 4 例患者出现低血糖反应, 减少降糖药用量后恢复正常; 8 例患者用药 3 个月后出现胃脘部不适, 但未出现恶心呕吐, 对症处理后仍能坚持用药, 未退出观察; 对照组出现高钾血症 8 例, 其中 7 例经处理后恢复正常, 1 例因反复高钾血症退出治疗, 随访终点时 2 例患者出现 SCr 倍增。

表 2 两组患者不良反应发生情况比较 [例(%)]

项目	试验组(84 例)	对照组(84 例)
低血糖反应	4(4.8)	0
凝血功能异常	1(1.2)	0
肝功能异常	2(2.4)	4(4.8)
胃肠道反应	8(9.5)	3(3.6)
过敏反应	1(1.2)	3(3.6)
高钾血症(钾离子 > 6.0 mmol/L)	1(1.2)	8(9.5)
肌酐倍增	0(0.0)	2(2.4)
总体不良反应	17(20.2)	20(23.8)

讨 论

2007 年美国国家肾脏病基金会(NKF)制定的“KDOQI 糖尿病和慢性肾脏病临床实践指南和推荐”^[5]提出, 用 DKD 代替以往的糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN), 并提出用尿蛋白定量结合估算 eGFR 对糖尿病患者进行评估。2009 年 KDOQI-CKD 分期修改意见将 CKD3 期分为 3a 和 3b 两个亚期^[7]。本研究旨在观察芪蛭降糖胶囊治疗 DKD 大量蛋白尿 3b 期患者的临床疗效和安全性。

对 DKD 不同程度蛋白尿的相关因素分析表明, 蛋白尿可较好地反映肾小球、肾小管、间质病变的程度及预后, 是影响 DKD 患者预后的可逆转的危险因素^[8]; 24 h UPQ 水平可反映 DKD 肾脏损伤的严重程度, 也是预测 DKD 患者进入 ESRD 的独立危险因素, 临床观察证实大量蛋白尿与 eGFR 快速下降有关^[1]。因此, 积极控制蛋白尿对延缓 DKD 大量蛋白尿 3b 期极为重要。

芪蛭降糖胶囊由黄芪、制水蛭、生地、黄精 4 味中药组成, 具有益气养阴、活血通络的功效。肾小球血管

内皮细胞损伤是产生蛋白尿的重要原因^[9]。既往研究证实, 芪蛭降糖胶囊能有效降低 DKD 早期患者的血管内皮素(endothelin, ET)水平, 升高 NO, 对血管内皮细胞具有保护作用, 从而减少尿蛋白的排泄^[2]。该研究还表明, 芪蛭降糖胶囊能降低血栓素 B₂(TXB₂)水平, 升高 6-酮前列腺素 F₁α(6-keto prostaglandin F₁α, 6-K-PGF₁α)水平, 维持 TXA₂/PGI₂动态平衡, 从而达到保护血管、减少蛋白尿的目的。DN 发生、发展多与炎症因子影响导致肾脏血管壁增生硬化有关, 实验研究证实, 芪蛭降糖胶囊通过下调 DN 大鼠 MCP-1、MCP-1 mRNA 在肾组织、CD31 和 α-SMA 在肾小动脉的表达, 阻断炎症反应, 改善肾组织和血管结构病理损害, 从而对 DN 起到治疗作用^[3]。

本研究观察了芪蛭降糖胶囊对 DKD 大量蛋白尿 3b 期患者尿蛋白的影响, 结果表明, 在应用芪蛭降糖胶囊治疗后 1、3、6 个月后, 患者尿蛋白分别较治疗前下降 22.3%、36.2%、45.75%, 且试验组 SCr 上升速度缓于对照组, eGFR 下降幅度小于对照组, 提示芪蛭降糖胶囊治疗 DKD 大量蛋白尿 3b 期患者能减少蛋白尿排泄, 延缓肾功能进展。其疗效考虑与上述机制有关。

本研究显示, 试验组有 4 例患者出现低血糖反应, 减少降糖药用量后恢复正常; 有 8 例患者出现胃脘部不适, 但未出现恶心呕吐的表现, 考虑与胶囊对胃的直接刺激有关。试验组未出现严重的凝血功能异常和肝功能障碍。本研究 ARB 的疗效差于以往的国外研究^[10,11], 考虑其原因一为 ARB 剂型不同, IDNT 和 RENAAL 试验选择的治疗药物分别为厄贝沙坦和氯沙坦, ARB 药物类型不同, 疗效也可能有差别; 另外, 观察时间短可能是另一方面因素, IDNT 和 RENAAL 试验随访时间分别为 2.6、3.4 年, 而本研究随访时间仅 6 个月。

综上, 芪蛭降糖胶囊能有效降低 DKD 大量蛋白尿 3b 期患者蛋白尿, 延缓肾功能进展, 且不良反应发生率低。对于 DKD 3b 期患者, 在综合治疗的基础上, 给予芪蛭降糖胶囊治疗将有助于减少蛋白尿, 延缓肾功能进展。本研究的不足之处在于随访时间短, 因此芪蛭降糖胶囊在改善 DKD 患者远期预后作用方面尚需要进一步在扩大样本量的基础上进行长期随访。

参 考 文 献

- [1] 葛永纯, 谢红浪, 李世军, 等. 雷公藤多苷治疗糖尿病肾病的前瞻性随机对照临床试验[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2012, 19(6): 501-507, 533.
- [2] 郭兆安, 于春江, 李悦, 等. 芪蛭降糖胶囊治疗糖尿病肾

- 病Ⅲ期的临床研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20(6): 261-265.
- [3] 李悦, 于春江, 郭兆安, 等. 芪蛭降糖胶囊对糖尿病肾病大鼠肾实质小动脉内膜/中膜厚度比与炎性因子的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(10): 858-863.
- [4] 钱荣立摘译. 关于糖尿病的新诊断标准与分型[J]. 中国糖尿病杂志, 2000, 8(1): 5-6.
- [5] The National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease[J]. Am J Kidney Dis, 2007, 49(Suppl 2): 12-15.
- [6] Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation [J]. Ann Intern Med, 1999, 130(6): 461-470.
- [7] Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference Report[J]. Kidney Int, 2011, 80(1): 17-28.
- [8] 周建辉, 陈香美, 谢院生, 等. 糖尿病肾病不同程度蛋白尿的相关因素分析及随访[J]. 中华肾脏病杂志, 2005, 21(5): 251-255.
- [9] 李韬, 方朝晖. 糖尿病血管内皮损伤机制研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2010, 22(3): 275-277.
- [10] Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy[J]. N Engl J Med, 2001, 345(12): 861-869.
- [11] Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2001, 345(12): 851-860.

(收稿:2013-12-17 修回:2014-06-05)

“2014 中医药科研设计与 SCI 论文写作培训班(上)”顺利召开

2014 年 4 月 19—20 日,中国中西医结合杂志社“2014 中医药科研设计与 SCI 论文写作培训班(上)”于南京市召开,来自全国各地 260 余名专家、学员参加此次培训班。中国中医科学院副院长刘保延教授在开幕式上致辞,中国科学院院士陈可冀教授、香港浸会大学中医药学院卞兆祥教授、上海中医药大学副校长季光教授、中国中医科学院西苑医院副院长史大卓教授、上海中医药大学肝病研究所所长刘成海教授、江苏省中医院呼吸科主任周贤梅教授、中国中医科学院广安门医院李光熙教授、中国中医科学院心血管病研究所副所长徐浩教授、第二军医大学附属长征医院心内科梁春教授、江苏省人民医院心血管内科张海峰教授、Chinese Journal of Integrative Medicine 副编审郭艳编辑等介绍科研设计及论文发表经验。以此次培训班授课内容为基础,编辑部将出版相关书籍,使更多人可以了解专家授课内容。

Chinese Journal of Integrative Medicine 创办于 1995 年,主编为陈可冀院士,是我国第一本被 SCI 收录的中医、替代医学及结合医学领域的杂志。2014 年 7 月公布本刊 2013 年 SCI 影响因子为 1.401,较以往继续稳步提升,在补充替代医学杂志领域学科排名也由 2012 年的 16 名上升至现在的第 11 名。为进一步提高我国中医、中西医结合临床医生、科研人员的科研设计及 SCI 论文写作技巧,促进科研成果转化,中国中西医结合杂志社编辑部召开了相关培训班。培训班针对临床研究、基础研究、系统综述等不同类型文章邀请具有丰富经验的专家学者讲述发表经验及写作技巧。

“2014 中医药科研设计与 SCI 论文写作培训班(下)”也将在今年 11 月于福州召开,期待您下次参会!