

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.15.019

文章编号: 1005-8982(2016)15-0102-04

黄芪联合缬沙坦治疗糖尿病肾病及对尿亮氨酸 氨基肽酶、足细胞标志蛋白水平的影响

刘曙艳, 邓晓明

(郑州大学第一附属医院 中西医结合科, 河南 郑州 450052)

摘要:目的 探讨黄芪联合缬沙坦治疗糖尿病肾病(DN)的临床疗效及对尿亮氨酸氨基肽酶(LAP)和足细胞标志蛋白(PCX)水平的影响。**方法** 选取 2014 年 5 月 -2015 年 5 月该院收治的 74 例 DN 患者为研究对象,随机分为对照组 37 例和黄芪治疗组 37 例,对照组接受糖尿病的常规治疗,并口服缬沙坦,黄芪治疗组在对照组的基础上应用中药黄芪注射液,比较两组的临床治疗效果及尿 LAP、PCX 水平。**结果** 黄芪治疗组的总有效率为 86.5%,高于对照组的总有效率 64.9% ($\chi^2=4.702, P<0.05$),黄芪治疗组的疗效优于对照组 ($u=2.913, P<0.01$)。与对照组比较,黄芪治疗组的 24 h 尿蛋白、尿微量白蛋白和血肌酐水平均降低,差异有统计学意义 ($t=3.744, 12.752$ 和 $2.949, P<0.01$)。治疗后对照组患者与治疗前比较, LAP 水平下降 ($t=3.812, P<0.05$), 而 PCX 水平略有下降,但与治疗前比较差异无统计学意义 ($t=2.591, P>0.05$);黄芪治疗组患者接受黄芪注射液与缬沙坦联合治疗后 LAP 和 PCX 水平较治疗前均下降 ($t=7.694$ 和 $9.312, P<0.01$)。接受不同治疗后两组患者 LAP 和 PCX 水平比较,差异有统计学意义 ($t=7.803$ 和 $5.693, P<0.01$)。**结论** 黄芪联合缬沙坦治疗糖尿病肾病效果较好,可有效降低患者尿 LAP 和 PCX 水平,明显改善患者临床症状,值得临床推广应用。

关键词: 黄芪;缬沙坦;糖尿病肾病;亮氨酸氨基肽酶;足细胞标志蛋白

中图分类号: R587.2

文献标识码: B

Effect of Astragalus injection combined with Valsartan on urine LAP and PCX in treating diabetic nephropathy

Shu-yan Liu, Xiao-ming Deng

(Department of Integrative Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China)

Abstract: Objective To explore the effect of Astragalus injection combined with Valsartan on urine leucine arylamidase (LAP) and podocalyxin (PCX) in treating diabetic nephropathy. **Methods** The 74 diabetic nephropathy patients in our hospital from May 2014 to May 2015 were randomly divided into control group (37 cases) and Astragalus-treated group (37 cases). The control group received conventional diabetes treatment with Valsartan. Astragalus-treated group was treated with Chinese herbal medicine Astragalus injection in addition to the treatment for the control group. The clinical results and urine LAP and PCX levels were compared. **Results** The total effective rate of the Astragalus-treated group (86.5%) was significantly higher than that of the control group (64.9%; $\chi^2 = 4.702, P < 0.05$). The efficacy of the Astragalus-treated group was better than that of the control group ($u = 2.913, P < 0.01$). The 24-h urinary protein, urine albumin and serum creatinine levels of the Astragalus-treated group were significantly reduced compared to those of the control group ($t = 3.744, 12.752$ and $2.949; P < 0.01$). In the control group, the LAP level significantly decreased after treatment ($t = 3.812, P < 0.05$), but the PCX level only slightly decreased after treatment without significant difference ($t = 2.591, P > 0.05$). In the Astragalus-treated group, the LAP and PCX levels after treatment

收稿日期: 2015-10-28

[通信作者] 邓晓明, Tel: 13598822767

significantly decreased compared with pre-treatment ones ($t = 7.694$ and 9.312 ; $P < 0.01$). LAP and PCX levels after treatment had significant differences between the two groups ($t = 7.803$ and 5.693 ; $P < 0.01$).

Conclusions Astragalus combined with Valsartan has better clinical efficacy than Valsartan alone for the treatment of diabetic nephropathy. It can effectively reduce urinary levels of LAP and PCX and improve the clinical symptoms. It has considerable value in the clinical application.

Keywords: Astragalus; Valsartan; diabetic nephropathy; leucine arylamidase; podocalyxin

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病患者最常见的一种微血管合并症^[1],在我国的发病率呈现逐年上升的趋势^[2],到目前为止已经成为诱导终末期肾脏疾病的第 2 病因,仅排在肾小球肾炎之后。由于其发生的代谢紊乱较为复杂,一旦病情加重发展到终末期,与其他肾脏疾病比较其治疗通常更为棘手。蛋白尿、水肿及渐进性的肾脏损害为其临床主要表现,到晚期甚至会出现严重的肾衰竭^[3]。必须及时进行针对性的治疗,否则随着疾病进展将会发生终末期肾衰竭。糖尿病肾病对患者的生命健康与生活质量造成了严重影响,且治疗花销巨大,给家庭带来沉重的经济负担^[4],糖尿病肾病是糖尿病患者的主要死亡原因之一,统计数据显示死于肾衰竭的糖尿病患者达 5%~10%。因此,寻找安全有效的治疗方法以治疗糖尿病肾病具有重大意义^[5]。本研究探讨黄芪与缬沙坦联合应用治疗糖尿病肾病的临床疗效及对亮氨酸氨基肽酶(leucine arylamidase, LAP)和足细胞标志蛋白(Podocalyxin, PCX)水平的影响,以期为临床选择合适的治疗糖尿病肾病方案提供更多的参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2014 年 5 月 -2015 年 5 月本院收治的 74 例糖尿病肾病患者为研究对象,随机分成两组:对照组和黄芪治疗组,各 37 例。本研究通过医院伦理委员会的批准。纳入标准:①根据相关诊断标准^[6]确诊为糖尿病肾病患者;②年龄为 18~80 岁。排除标准:①原发性肾小球疾病患者或合并肾小管功能障碍的患者;②肾功能恶化迅速,或伴有肾病综合征及短期即发生大量蛋白尿的患者;③自身免疫疾病、肿瘤等引起的继发性肾脏损害患者;④合并严重感染或心脑血管及肝脏等严重疾病的患者;⑤出现失语、偏瘫等神经功能障碍症状患者。对照组中男性 20 例,女性 17 例;平均年龄(56.7 ± 7.5)岁;病程(10.6 ± 7.5)年;空腹血糖(6.78 ± 0.29)mmol/L,餐后血糖($7.89 \pm$

0.23)mmol。黄芪治疗组中男性 18 例,女性 19 例;平均年龄(60.2 ± 8.4)岁;病程(9.8 ± 8.5)年;空腹血糖(6.80 ± 0.27)mmol/L,餐后血糖(7.82 ± 0.25)mmol。两组在性别、年龄、病程及血糖等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),可进行其他指标的比较。

1.2 方法

所有纳入患者先接受糖尿病常规治疗:胰岛素降糖治疗、控制饮食、适当运动、健康教育,所有患者血糖均控制在空腹血糖 ≤ 7.0 mmol/L,餐后 2 h 血糖 ≤ 8.0 mmol/L。对照组在该基础上口服缬沙坦(北京诺华制药有限公司)80 mg,1 次/d,连续使用 3 周;黄芪治疗组除与对照组同样方式口服缬沙坦外,还给予黄芪注射液(黑龙江珍宝岛药业股份有限公司)20 ml,加至 250 ml 0.9%的氯化钠注射液中静脉滴注,1 次/d,3 周为 1 疗程。

取患者晨尿 10 ml 备用,使用日本日立 7180 型仪器检测肾功能,采用终点法测定 24 h 尿白蛋白含量,免疫比浊法测定微量白蛋白,酶法测定尿肌酐含量,采用酶联免疫吸附实验试剂盒检测患者尿 LAP 和 PCX 水平。

1.3 疗效评判标准

根据相关评定标准^[7]将疗效分为显效、有效和无效 3 个等级。显效:24 h 内尿蛋白水平维持正常或与治疗前比较降低 $>40\%$;有效:24 h 内尿蛋白水平与治疗前比较降低 $<40\%$;无效:24 h 内尿蛋白水平与治疗前比较没有降低甚至上升。有效率 = (显效 + 有效) / 总例数。

1.4 观察指标

观察记录所有患者治疗前和治疗后的 24 h 尿白蛋白、血肌酐、微量白蛋白含量,及患者尿 LAP 和 PCX 水平。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较用配对 t 检验,两组间比较用成组 t 检验。计数资料以例数 (%)的形式表示,采用 χ^2 检验;等级资料组间比较

用 Ridit 分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较

对照组的总有效率为 64.9%, 黄芪治疗组的总有效率为 86.5%, χ^2 检验结果显示对照组的总有效率低于黄芪治疗组 ($\chi^2 = 4.702, P < 0.05$)。将两组频数合并作为标准组进行 Ridit 分析, 两组间比较, 差异有统计学意义 ($u = 2.913, P < 0.01$)。对照组的 R 值为 0.592, 黄芪治疗组的 R 值为 0.408, 该等级资料从疗效好到疗效差依次排列, 黄芪治疗组的 R 值较小, 即其疗效优于对照组。见表 1。

2.2 两组患者肾功能比较

治疗前, 两组患者的 24 h 尿蛋白含量、尿微量白蛋白和血肌酐水平比较差异无统计学意义 ($t = 0.246, 0.393$ 和 $0.487, P > 0.05$)。对照组患者应用缬沙坦治疗后, 其 24 h 尿蛋白、尿微量白蛋白和血肌酐水平与治疗前比较均下降 ($t = 2.690, 3.151$ 和 $2.732, P < 0.05$);

黄芪治疗组患者接受黄芪注射液与缬沙坦联合治疗后 3 项肾功能指标与治疗前比较亦下降 ($t = 6.953, 10.733, 2.954, P < 0.05$)。在接受不同治疗后两组患者 24 h 尿蛋白、尿微量白蛋白和血肌酐水平组间比较差异有统计学意义 ($t = 3.744, 12.752$ 和 $2.949, P < 0.01$)。见表 2。

2.3 两组患者尿 LAP 和 PCX 水平比较

治疗前, 两组患者的 LAP 和 PCX 水平比较, 差异无统计学意义 ($t = 1.402$ 和 $0.704, P > 0.05$)。与治疗前比较, 经缬沙坦治疗后的对照组患者 LAP 水平下降 ($t = 3.812, P < 0.05$), 而 PCX 水平略有下降, 但与

表 1 两组患者临床疗效比较 [n=37, 例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
对照组	10(25.0)	14(28.1)	13(37.5)	24(64.9)
黄芪治疗组	22(55.3)	10(29.8)	5(12.8)	32(86.5)
u/χ^2 值	2.913			4.702
P 值	0.004			0.030

表 2 两组患者肾功能比较 (n=37, $\bar{x} \pm s$)

组别	24 h 尿蛋白/g		t 值	P 值	尿微量白蛋白/(mg/L)		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	1.26 ± 0.18	0.91 ± 0.43	2.690	0.035	48.96 ± 3.88	36.91 ± 5.16	3.151	0.023
黄芪治疗组	1.25 ± 0.17	0.54 ± 0.42	6.953	0.008	50.02 ± 4.15	22.57 ± 4.49	10.733	0.002
t 值	0.246	3.744			0.393	12.752		
P 值	0.593	0.005			0.486	0.000		

组别	血肌酐/(mol/L)		t 值	P 值
	治疗前	治疗后		
对照组	73.18 ± 13.24	69.91 ± 9.56	2.732	0.031
黄芪治疗组	70.52 ± 11.58	63.57 ± 8.92	2.954	0.026
t 值	0.487	2.949		
P 值	0.457	0.009		

治疗前比较差异无统计学意义 ($t = 2.591, P > 0.05$); 黄芪治疗组患者接受黄芪注射液与缬沙坦联合治疗后 LAP 和 PCX 水平与治疗前比较均下降 ($t = 7.694$

和 $9.312, P < 0.01$)。在接受不同治疗后两组患者 LAP 和 PCX 水平比较差异有统计学意义 ($t = 7.803$ 和 $5.693, P < 0.01$)。见表 3。

表 3 两组患者 LAP 和 PCX 水平比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	LAP		t 值	P 值	PCX		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	15.06 ± 0.97	12.25 ± 1.12	3.812	0.020	2.87 ± 0.48	2.51 ± 0.58	2.591	0.037
黄芪治疗组	14.85 ± 1.09	9.92 ± 1.43	7.694	0.007	2.95 ± 0.37	1.53 ± 0.74	9.312	0.003
t 值	1.402	7.803			0.704	5.693		
P 值	0.095	0.001			0.315	0.004		

3 讨论

糖尿病肾病属于糖尿病中比较严重且常见的一种微血管病变^[8-10],主要病理方面的改变为肾小球出现肥大、系膜区呈现扩张及基底膜明显增厚,造成结节状或弥漫性肾小球硬化^[11]。该病的病因较为复杂,到目前为止,糖尿病肾病的病理机制还没有完全明确,但糖脂代谢紊乱、氧自由基攻击、肾内血流动力学异常、某些细胞因子及遗传基因等因素与该病发病有关被大多数学者认可^[12]。

在糖尿病肾病发病机制中肾素-血管紧张素系统被激活,而缬沙坦药物是一种血管紧张素 II 受体的拮抗剂,能扩张肾脏内肾小球小动脉,增加肾小球的滤过率,使肾脏血流量增加,蛋白尿排出减少。另外,缬沙坦还具有利钠作用,保护肾脏^[13]。本研究结果显示,与治疗前比较,对照组患者经缬沙坦治疗后 24 h 尿蛋白含量、尿微量白蛋白和血肌酐水平均下降;PCX 水平略有下降,但与治疗前比较差异无统计学意义,LAP 水平则下降。说明缬沙坦对糖尿病肾病具有良好的治疗效果。

传统医学持有观点认为,糖尿病主要病因及表现为气阴两虚,随着疾病进展后损伤肾脏,导致肾脏亏虚^[14]。黄芪性甘温,归于肺经,具有补气升阳、益卫固表的功能。现代医学研究表明,黄芪注射能够改变血液动力学异常,保护红细胞,抑制血小板黏附,降低全血黏度,改善微循环,抗缺氧,调节免疫功能,增加肾血流量,保护肾小球,降低其基膜的通透性,改善肾脏肥大情况,使尿蛋白水平下降。与缬沙坦合用可提高糖尿病肾病的治疗效果,本次研究结果显示,对照组的总有效率为 64.9%,黄芪治疗组的总有效率为 86.5%,对照组的总有效率低于黄芪治疗组。将两组频数合并作为标准组进行 Ridit 分析,计算出对照组的 R 值为 0.592,黄芪治疗组的 R 值为 0.408,黄芪治疗组的疗效优于对照组。24 h 尿蛋白、尿微量白蛋白和血肌酐水平为临床常用的肾功能指标。本次检测结果显示,两组患者 3 项指标治疗后与治疗前比较差异无统计学意义。在接受不同治疗后两组患者 24 h 内尿蛋白、血肌酐即尿微量白蛋白水平比较差异有统计学意义。

LAP 在肾脏的肾小管中含量最多,是评估肾小管滤过功能的重要指标;PCX 即尿足萼蛋白,是由足细胞表达的一种糖蛋白,参与形成肾小球的电荷屏障,是评估肾小球足细胞功能的重要指标^[15],两者可反映糖尿病肾病的严重程度。本次检测结果显示,治疗

前两组患者的 LAP 和 PCX 水平比较差异无统计学意义。黄芪治疗组患者接受黄芪注射液与缬沙坦联合治疗后 LAP 和 PCX 水平与治疗前比较均下降。接受不同治疗后两组患者 LAP 和 PCX 水平比较,差异有统计学意义。

综上所述,黄芪与缬沙坦联合应用治疗糖尿病肾病效果较好,可有效降低患者尿 LAP 和 PCX 水平,明显改善患者临床症状,值得临床推广应用。

参 考 文 献:

- [1] 高霞,叶凤,周赤燕. PKC- β 抑制剂 LY333531 对糖尿病肾脏 NADPH 氧化酶与 SOD 蛋白表达的影响[J]. 首都医科大学学报, 2011, 23(3): 392-396.
- [2] 谢席胜,艾娜,王宝福,等. 糖尿病肾病流行病学研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(10): 937-940.
- [3] 陈荷,张毅,赵月萍. 糖尿病肾病的临床特征及危险因素分析[J]. 西部医学, 2012, 24(1): 92-93.
- [4] 祝菁菁,范文君,黄韻宇,等. 我国 2 型糖尿病及糖尿病肾病的经济负担现状[J]. 中国卫生经济, 2013, 32(4): 32-34.
- [5] MARKUS A, INA O, KAROLINE V W, et al. Additional stimulation of sGC on top of standard treatment with ARB's may offer a new therapeutic approach for the treatment of diabetic nephropathy resistant to ARB treatment alone[J]. American Journal of Medicine, 2011, 16(16): 363-371.
- [6] 赵令君,刘玉峰,吴淋淋,等. 糖尿病肾病最新国际病理诊断标准的临床应用研究[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(5): 847-848.
- [7] 耿峰,滕涛. 中西医结合治疗早期糖尿病肾病 30 例临床观察[J]. 实用中西医结合临床, 2010, 10(2): 22-23.
- [8] 张颖. 黄芪注射液联合缬沙坦治疗糖尿病肾病的效果观察 [J]. 解放军医药杂志, 2012, 24(8): 52-54.
- [9] HAMANO K, NAKADAIRA I, SUZUKI J, et al. N-terminal fragment of probrain natriuretic peptide is associated with diabetes microvascular complications in type 2 diabetes [J]. Vasc Health Risk Manag, 2014, 6(10): 649.
- [10] HUANG G M, HUANG K Y, LEE T Y, et al. An interpretable rule-based diagnostic classification of diabetic nephropathy among type 2 diabetes patients[J]. BMC Bioinformatics, 2015, 16 (Suppl 1): 1-10.
- [11] 江旭锋,曾庆春,刘军杰,等. 壮通饮对糖尿病肾病大鼠肾小球病理改变的影响[J]. 右江医学, 2015, 43(1): 1-5.
- [12] 林子桐,张超,沈雪梅. 糖尿病肾病发病机制研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2014, 28(5): 765-773.
- [13] 原守平. 复方地龙胶囊和缬沙坦联合治疗对老年早期糖尿病肾病尿微量白蛋白的影响[J]. 吉林医学, 2015, 36(14): 3087-3088.
- [14] 李淑菊,迟继铭,张佩青. 补肾活血方对糖尿病肾病尿 PCX 排泄影响的研究[J]. 中医药信息, 2011, 28(3): 73-74.
- [15] 张向伟. 尿 LAP、PCX 与糖尿病肾病分期和中医证候关系研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2014.

(申海菊 编辑)