

葛根素注射液与维生素 C 联用治疗 2 型 糖尿病肾病 52 例临床研究

李强翔¹ 何美英² 钟慧菊³ 龚汉仁¹ 申道君¹ 李小白²

摘要 目的:观察葛根素注射液联用维生素 C 对 2 型糖尿病肾病的治疗作用及机制。方法:将确诊为 2 型糖尿病肾病的 145 例患者随机分为 3 组。治疗组 52 例,在常规治疗基础上给予葛根素注射液静脉滴注,并口服维生素 C;对照 A 组 48 例,在常规治疗基础上加用葛根素静脉滴注;对照 B 组 45 例,在常规治疗基础上加服维生素 C,3 组均以 2 周为 1 个疗程。观察 3 组治疗前后尿素氮、血肌酐、血脂、糖化血红蛋白、丙二醛、超氧化物歧化酶、24 小时尿白蛋白排泄率等指标的变化。结果:治疗组治疗后除尿素氮、血肌酐、糖化血红蛋白外其他各项指标与治疗前相比均有显著改善 ($P < 0.01$)。结论:葛根素注射液、维生素 C 均有较好的改善肾功能及降低尿蛋白排泄率的作用。二者合用有协同作用,治疗 2 型糖尿病肾病的疗效比单用葛根素或维生素 C 好。

主题词 糖尿病肾病 中西医结合疗法 @ 葛根注射液

Li Qiangxiang¹, He Meiying², Zhong Huiju³, et al

1. 湖南省衡阳市中心医院, 衡阳 417000; 2. 湖南省衡阳市中心医院, 衡阳 417000; 3. 湖南省衡阳市中心医院, 衡阳 417000

Abstract: To observe the therapeutic effect and mechanisms of Puerarin injection combined with vitamin C for treatment of type II diabetic nephropathy. On the basis of routine treatment 145 cases of type II diabetic nephropathy were randomly divided into a treatment group ($n=52$) treated with intravenous drip of Puerarin injection and vitamin C, a control group A ($n=48$) treated with intravenous drip of simple Puerarin injection, and a control group B ($n=45$) treated with simple vitamin C. Two weeks constituted one course. Changes of urea nitrogen, serum creatinine, blood lipid, glycosylated hemoglobin, MDA, SOD and 24 hour urine albumin excretion rate before and after treatment were investigated. After treatment investigated indexes except urea nitrogen, serum creatinine and glycosylated hemoglobin improved significantly in the treatment group ($P < 0.01$). Puerarin injection and vitamin C can markedly improve renal function and decrease urinary protein excretion rate with synergistic action. The effect of combined use on type II diabetic nephropathy is superior to that of simple Puerarin injection or vitamin C.

Key words: Diabetic nephropathy; integrated treatment of Chinese medicine and Western medicine @ Puerarin injection

糖尿病肾病 (DN) 是 2 型糖尿病 (DM) 常见的慢性并发症之一, 是患者致残和过早死亡的主要原因。控制血糖是控制 DM 慢性并发症的重要手段, 但单纯控制血糖不能完全阻断 DN 的发生和发展, 这与 DM 时氧化应激增强有关。导致氧化应激升高的最主要原因是高血糖介导的糖自身氧化和蛋白糖基化^[1], 临床上对 DN 早期出现尿微量蛋白尚无特效的治疗方法。基于氧化糖基化作用可能在 DN 发病中的重要作用, 我们于 2004 年 3 月~2006 年 1 月采用葛根素注射液加维生素 C 治疗 DN 患者微量蛋白尿, 现将结果报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料: 采用双盲随机对照原则, 将年龄、病

程、血压、血糖等临床条件基本相同的 145 例 DN 患者随机分为治疗组 (维生素 C 加葛根素组) 52 例, 男 29 例, 女 23 例, 平均年龄 (50.2 ± 8.7) 岁, 平均病程 (6.8 ± 3.1) 年; 对照 A 组 (葛根素组) 48 例, 男 26 例, 女 22 例, 平均年龄 (49.3 ± 8.5) 岁, 平均病程 (6.4 ± 3.0) 年; 对照 B 组 (维生素 C 组) 45 例, 男 25 例, 女 20 例, 平均年龄 (51.3 ± 8.1) 岁, 平均病程 (6.0 ± 2.9) 年。3 组性别、年龄、病程等差异无显著性意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准: DN 诊断符合 1999 年 WHO 推荐的新标准^[2]: 空腹血糖 $\leq 8 \text{ mmol/L}$, 糖化血红蛋白 $\leq 8\%$, 收缩压 $\leq 140 \text{ mmHg}$, 舒张压 $\leq 90 \text{ mmHg}$, 24 小时尿白蛋白排泄量 (UAE) 为 $30 \sim 300 \text{ mg}$, 并排除其他肾脏疾病及近期使用肾毒性药物者。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法: 3 组均同时给予饮食控制 (每日蛋白摄入量为 30 g 左右) 及口服降血糖药物。对照 A 组在

基金项目: 湖南省衡阳市科委项目 (2005ks01-43)

1 湖南省娄底市中心医院, 娄底市长青中街 51 号 (417000)

2 湖南省衡阳市中心医院

3 中南大学湘雅医院

收稿日期: 2006-03-28 修回日期: 2006-06-03

China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

此基础上以葛根素注射液 (浙江康恩贝制药股份有限公司生产) 10ml (含葛根素 500mg) 加入生理盐水 250ml 中静脉滴注, 每日 1 次; 对照 B 组加服维生素 C (天津药业焦作有限公司, 批号 040217-1) 0.3g 每日 3 次; 治疗组在常规治疗基础上, 给予葛根素注射液静脉滴注并加服维生素 C, 方法与剂量分别同对照 A 组、对照 B 组。

2.2 观察指标和方法: 动态监测平均动脉压。全自动生化仪测定治疗前后空腹血糖、餐后 2 小时血糖、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、血尿素氮 (BUN)、血清肌酐 (SCr)。超氧化物歧化酶 (SOD) 采用黄嘌呤氧化酶法。丙二醛 (MDA) 采用硫代巴比妥酸法。糖化血红蛋白用金标定量法测定。尿白蛋白排泄率 (UAER) 用放射免疫法测定, 公式: $UAER (\mu g/min) = \text{尿白蛋白} (\mu g/ml) \times 24 \text{ 小时尿量} (ml) \div 24 \times 60 (min)$ 。

2.3 统计学方法: 计量资料结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 所有数据用 SPSS10.0 统计软件处理。组内治疗前后数据比较用配对 t 检验, 组间数据比较用 t 检验。

3 治疗结果

3.1 3 组患者治疗前后 UAER、BUN、SCr 变化比较: 表 1 示, 3 组患者治疗后 UAER 均显著下降 ($P < 0.01$), 且以治疗组下降尤为显著 ($P < 0.01$)。

表 1 3 组患者治疗前后 UAER、BUN、SCr 变化比较 $\bar{x} \pm s$

组别	时间	例数	UAER ($\mu g/min$)	BUN ($mmol/L$)	SCr ($\mu mol/L$)
治疗组	治疗前	52	66.8 ± 15.8	6.85 ± 1.52	113.6 ± 21.3
	治疗后	52	33.7 ± 9.4 ▲	6.61 ± 1.48	110.9 ± 19.8
对照 A 组	治疗前	48	63.5 ± 13.9	6.79 ± 1.51	112.7 ± 20.1
	治疗后	48	48.1 ± 10.3	6.58 ± 1.45	109.2 ± 19.5
对照 B 组	治疗前	45	65.2 ± 13.9	6.68 ± 1.51	114.1 ± 17.6
	治疗后	45	47.8 ± 10.3	6.44 ± 1.28	108.9 ± 17.6

与本组治疗前比较, $P < 0.01$; ▲与对照 A 组治疗后比较, $P < 0.01$; ▲与对照 B 组治疗后比较, $P < 0.01$

3.2 3 组患者治疗前后平均动脉压、血糖、糖化血红蛋白变化比较: 表 2 示, 3 组患者空腹血糖、餐后 2 小时血糖、平均动脉压、糖化血红蛋白治疗前后自身和组

间比较差异均无显著性意义 ($P > 0.05$)。

3.3 3 组患者治疗前后 MDA、SOD 变化比较: 表 3 示, 3 组患者治疗后 MDA 较治疗前均显著下降 ($P < 0.01$), SOD 均明显升高 ($P < 0.01$), 且以治疗组改善更为显著 ($P < 0.01$)。

表 2 3 组患者治疗前后平均动脉压、血糖、糖化血红蛋白变化比较 $\bar{x} \pm s$

组别	时间	例数	平均动脉压 ($mmHg$)	空腹血糖 ($mmol/L$)	餐后 2 小时血糖 ($mmol/L$)	糖化血红蛋白 (%)
治疗组	治疗前	52	105.6 ± 7.5	6.8 ± 1.5	9.3 ± 1.3	7.2 ± 1.4
	治疗后	52	103.7 ± 6.6	6.6 ± 1.4	8.9 ± 1.2	6.8 ± 1.4
对照 A 组	治疗前	48	104.3 ± 7.9	6.7 ± 1.4	9.1 ± 1.2	7.1 ± 1.3
	治疗后	48	102.3 ± 7.3	6.5 ± 1.3	8.8 ± 1.1	7.0 ± 1.5
对照 B 组	治疗前	45	104.8 ± 8.0	6.9 ± 1.1	9.2 ± 1.4	7.1 ± 2.3
	治疗后	45	105.3 ± 6.9	6.7 ± 1.3	8.5 ± 1.3	6.9 ± 1.9

表 3 3 组患者治疗前后脂质过氧化物酶变化比较 $\bar{x} \pm s$

组别	时间	例数	MDA ($\mu g/L$)	SOD (U/L)
治疗组	治疗前	52	9.6 ± 1.5	103.6 ± 20.7
	治疗后	52	5.3 ± 0.9 ▲	211.5 ± 33.8 ▲
对照 A 组	治疗前	48	9.4 ± 2.4	108.7 ± 31.1
	治疗后	48	7.4 ± 1.1	161.0 ± 28.7
对照 B 组	治疗前	45	9.1 ± 2.0	105.6 ± 19.8
	治疗后	45	7.8 ± 1.3	157.6 ± 29.4

3.4 3 组患者治疗前后血脂变化比较: 表 4 示, 3 组患者治疗后 TG、TC、LDL-C 均较治疗前显著下降 ($P < 0.01$), HDL-C 明显升高 ($P < 0.01$), 且以治疗组改善尤为显著 ($P < 0.01$)。

4 讨论

随着我国人口老龄化及生活方式的改变, 糖尿病及其并发症患病率逐年增加, DN 亦成为慢性肾功能不全和终末期肾衰需要血液透析的常见原因。早期防治 DN 具有重要的临床意义和社会价值, 但目前尚缺乏满意的药物。

DN 的发病机制较为复杂, 近年研究表明, 过氧化脂质水平增高及晚期糖基化终末化产物 (AGEs) 与糖尿病微血管病变密切相关^[2]。这两种作用引起自由基产生过多, 同时破坏体内的抗氧化能力, 使体内糖、脂、

表 4 3 组患者治疗前后血脂变化比较 $\bar{x} \pm s$

组别	时间	例数	TG	TC	LDL-C	HDL-C
治疗组	治疗前	52	2.6 ± 0.5	6.8 ± 1.0	3.6 ± 0.7	0.6 ± 0.1
	治疗后	52	1.3 ± 0.4 ▲	4.3 ± 0.5 ▲	1.9 ± 0.2 ▲	1.6 ± 0.2 ▲
对照 A 组	治疗前	48	2.7 ± 0.9	6.7 ± 1.1	3.5 ± 0.4	0.7 ± 0.1
	治疗后	48	2.0 ± 0.3	5.5 ± 0.3	2.4 ± 0.1	1.0 ± 0.3
对照 B 组	治疗前	45	2.8 ± 1.2	6.9 ± 1.1	3.7 ± 0.4	0.6 ± 0.2
	治疗后	45	1.9 ± 0.4	5.7 ± 0.8	2.5 ± 0.3	1.1 ± 0.4

核酸等大分子物质氧化产物增多,增多的自由基和氧化产物通过多种机制促进组织器官的重构,加速 DM 并发症的发生发展。有研究发现^[3],随着 DN 的发生,DM 患者 MDA 显著升高,SOD 显著下降,机体自身抗氧化防御系统被破坏后机体氧化与抗氧化体系严重失衡,使得 DM 机体内本来就增多的过氧化脂质物得以大量损伤肾基膜结构而导致滤过屏障缺陷。维生素 C 具有降低自由基生成和增加自由基清除作用,具有较强的抗脂质过氧化、降低糖化血红蛋白、调节血脂作用^[4],因而对防止和延缓 DN 的发生和发展有一定作用。中药葛根提取物葛根素具有改善血流动力性,提高胰岛素受体的敏感性和抑制蛋白质糖基化等作用。葡萄糖耐量因子 (GTF) 有提高胰岛素敏感指数 (ISI) 和促使 HbA_{1c} 水平恢复到正常等重要作用^[5]。葛根素注射液是一种从豆科植物野葛的干燥根中提取的天然药物,由葛根素和 GTF 按一定比例制成,其主要成分为葡萄糖异黄酮,主要作用是扩张冠状动脉和脑血管,改善微循环,抑制血小板聚集,降低血黏度及促进内皮功能;并能抑制血栓素 B₂ (TXB₂),促进前列腺素合成增加,也可能具有阻止 Na⁺ 内流的作用^[6]。因此,对脑梗死、心绞痛等心、脑器官的缺血再灌注损伤具有保护作用,已被广泛应用于缺血性心、脑血管病、高血压、2 型糖尿病及并发症的治疗。UAE 是 DN 诊断的金标准^[7],临床上 DN 应用葛根素注射液后尿微量白蛋白减少^[8]。本研究同时发现 DN 患者体内糖化血红蛋白升高,而血红蛋白 A₁ 水平在一定程度上反映体内 AGEs 的水平^[9]。应用葛根素和维生素 C 治疗后 MDA 水平下降,SOD 显著升高,提示葛根素和维生素 C 可通过增加 SOD 活性,降低 MDA 水平,清除过多的氧自由基,抑制脂质过氧化反应,从而可能抑制 AGEs 的

形成等作用来保护微血管,两药合用有明显的协同作用,但由于本实验时间短,未追踪观察到葛根素和维生素 C 对 HbA_{1c} 的影响。

本研究结果表明,维生素 C 与葛根素联合应用治疗糖尿病早期肾病患者,在减少尿白蛋白方面有明显的协同作用,两药合用对降低尿白蛋白的作用明显优于单独应用葛根素或维生素 C,临床疗效显著,且未见明显副作用,其机理可能通过抑制 DM 患者体内氧化应激反应,进一步抑制机体氧化糖基化。同时两药联用对血糖和血压无不良影响,价格低廉,值得临床推广应用。

参考文献

- 1 Wolff SP, Jiang ZY, Hunt JV. Protein glycation and oxidative stress in diabetes mellitus and ageing. *Free Radic Biol Med*, 1991, 10 (5): 339~352
- 2 祝继华,邱大为,肖勤,等.糖尿病大鼠低密度脂蛋白糖化率与动脉壁胶原含量变化的关系. *重庆医学*, 2000, 29 (3): 214~215
- 3 丁红香,邵美娟. 2 型糖尿病患者血清一氧化氮、超氧化物歧化酶及丙二醛水平的变化. *中国糖尿病杂志*, 2002, 10 (2): 116
- 4 李强翔,李玮,文格波,等.氨基胍和维生素 C 对糖尿病大鼠血脂影响的实验研究. *中国医师杂志*, 2006, 8 (1): 13~15
- 5 赵晓华,李兴,宋征,等.加铬复合纤维对糖尿病大鼠治疗作用观察. *营养学报*, 2000, 22 (4): 312~316
- 6 高鹏,夏成青,王佩燕,等.葛根素对全脑缺血再灌注后脑组织诱导型一氧化氮合酶影响的实验观察. *中华急诊医学杂志*, 2001, 10 (2): 85~86
- 7 Parving HH, Hommel E, Jensen BR, et al Long term beneficial effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney Int*, 2001, 60 (1): 228~234
- 8 林洁欣,孙瑜.葛根素对 2 型糖尿病肾病的疗效观察. *浙江临床医学*, 2004, 6 (2): 130
- 9 洪俊,刘焉芬,梁小文,等.糖尿病视网膜膜病变患者糖化血红蛋白测定的临床意义. *中国实用眼科杂志*, 2001, 19 (10): 756~757

(上接第 911 页)

升,可能是随着病程的延长,有再生能力的肝细胞减少,肝脏纤维间隔及再生结节形成程度愈加严重,肝实质极度减少、硬化,组织学病变无法改善。但在 6 个月治疗期内却无一例死亡,提示联合治疗可延缓肝纤维化形成和肝脏病变进程。本研究结果表明,当飞利肝宁联合苦参素治疗可使乙肝病毒携带者、慢性乙肝、代偿期肝硬化患者血清 LN、HA、PCII、CIV 含量显著下降,阻止或延缓失代偿期肝硬化患者病变进程,且抗慢性乙型肝炎纤维化疗效明显优于单用苦参素。

参考文献

- 1 宋健,王丽莉,朱梁,等.氧化苦参碱对肝纤维化胶原代谢及其基因的影响. *中华肝脏病杂志*, 2003, 11 (11): 697

- 2 甘乐文,王国俊,李玉莉.氧化苦参碱对大鼠肝纤维化的影响. *第二军医大学学报*, 1999, 20 (7): 445~448
- 3 中华医学会传染病与寄生虫病学会、肝病学会联合修订.病毒性肝炎的防治方案. *中华肝脏病杂志*, 2001, 19 (1): 56~62
- 4 王吉耀. 加强对肝硬化及其并发症防治的研究. *中华医学杂志*, 2002, 82 (17): 1153
- 5 谢仕斌,姚集鲁,郑树森,等.血清纤维化指标水平与肝组织纤维图像分析的关系. *中华肝脏病杂志*, 2000, 8 (6): 203
- 6 薛爱玲,胡益民,高宗玲.病毒性肝炎病人血清肝纤维化标志检测及其意义. *中国基层医药*, 2004, 11 (4): 453~454
- 7 林原.龙胆苦武对 CCL₄ 扑热息痛毒性的保护作用. *大连医学院学报*, 1991, 13 (3): 66
- 8 方继伟,范建高.非酒精性脂肪肝的治疗现状. *中华肝脏病杂志*, 2003, 11 (2): 120