

48-52.

[4] 中华中医药学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断与治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(4): 265-270.

[5] 王永炎, 李明富, 戴锡孟, 等. 中医内科学[M]. 6 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 351.

[6] 吴东海, 王国春. 临床风湿病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 235.

[7] 韦 尼, 薛智丰, 陈自佳, 等. 蜡药疗治疗类风湿关节炎膝关节病变 38 例临床研究[J]. 江苏中医药, 2015, 47(10): 35-37.

[8] 冯亮华, 陈旭艳, 冯金芳, 等. 正清风痛宁电致孔透皮给药联合氨基葡萄糖治疗老年膝关节关节炎 31 例[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(17): 4978-4979.

[9] 宗行万之助. 疼痛的估价—用特殊的视觉模拟评分法作参考 (VAS) [J]. 疼痛学杂志, 1994, 2(4): 153.

[10] 吴树旭, 郭俊彪. 水针刀联合玻璃酸钠治疗膝骨性关节炎的 WOMAC 评分和 VAS 评分比较[J]. 哈尔滨医药, 2016, 36(2): 119-120.

[11] 陈 锋, 闵重函, 周 瑛, 等. 蚁参蠲痹胶囊联合西药治疗肾气虚寒型类风湿关节炎 35 例临床观察[J]. 中医杂志, 2016, 57(12): 1045-1048.

[12] 冯建华, 周晓鸿. Th17 在类风湿性关节炎中的研究进展[J]. 皮肤病与性病, 2011, 33(6): 330-332, 316.

[13] 辛增辉, 甘 丽, 肖 丹, 等. 湿热痹片对 AA 大鼠滑膜组织中 MMPs 高表达的改善作用[J]. 临床医学工程, 2011, 18(5): 656-657.

[14] 杨金娜, 刘晓光, 李 覃, 等. Th17/Treg 平衡在类风湿关节炎中作用的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(8): 1045-1048.

[15] 黄建武, 黄建华, 林爱丽. 扶中清痹通络汤联合益赛普对活动期类风湿关节炎患者肿瘤坏死因子- α 及血管内皮生长因子血清含量的影响[J]. 中医正骨, 2013, 25(5): 9-11.

[16] 郭梦如, 何东仪. 经皮给药治疗类风湿关节炎动物实验的中药复方制剂概况[J]. 上海预防医学, 2014, 26(4): 176-179.

黄葵胶囊联合利拉鲁肽对早期糖尿病肾病患者的临床疗效

查 敏¹, 张 舒¹, 阮 园¹, 石 敏², 周 雷¹, 黄莉吉¹, 余江毅^{1*}

[1. 南京中医药大学附属医院 (江苏省中医院), 江苏 南京 210000; 2. 南京医科大学附属淮安第一医院, 江苏 淮安 223001]

摘要: **目的** 观察黄葵胶囊联合利拉鲁肽对早期糖尿病肾病患者的临床疗效。**方法** 60 例患者随机分为黄葵胶囊联合胰岛素组和黄葵胶囊联合利拉鲁肽组, 每组 30 例。治疗 6 个月后, 比较两组 BMI、FBG、HbA1c、UACR、UAER 水平。**结果** 治疗后, 两组 FBG、HbA1c、UACR、UAER 水平均较治疗前显著下降 ($P < 0.01$); 黄葵胶囊联合利拉鲁肽组 UACR、UAER 水平显著低于黄葵胶囊联合胰岛素组, FBG、HbA1c 水平则恰好相反 ($P < 0.05$)。**结论** 黄葵胶囊联合利拉鲁肽对早期糖尿病肾病患者有较好的临床疗效。

关键词: 黄葵胶囊; 利拉鲁肽; 早期糖尿病肾病; 临床疗效

中图分类号: R287 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2018)07-1493-03

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.07.009

Clinical effects of combination therapy of Huangkui Capsules and liraglutide on patients with early diabetic nephropathy

ZHA Min¹, ZHANG Shu¹, RUAN Yuan¹, SHI Min², ZHOU Lei¹, HUANG Li-ji¹,
YU Jiang-yi^{1*}

[1. Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine (Jiangsu Province Hospital of TCM), Nanjing 210000, China; 2. Huai' an No. 1 Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Huai' an 223001, China]

收稿日期: 2017-10-11

基金项目: 江苏省中医院院级课题 (Y17004); 江苏省中医院高峰人才项目 (K2014yrc05)

作者简介: 查 敏 (1985—), 女, 博士, 住院医师, 从事 2 型糖尿病发病机制及其并发症研究。E-mail: zhamin16@163.com

* 通信作者: 余江毅 (1961—), 男, 教授, 主任医师, 从事糖尿病肾病相关研究。E-mail: jiangyiyunjcm@sohu.com

KEY WORDS: Huangkui Capsules; liraglutide; early diabetic nephropathy; clinical effects

糖尿病是常见的代谢性疾病，其高血糖本身及并发症严重危害人类健康，而糖尿病肾病是最严重的慢性并发症之一，也是终末期肾脏病的主要致病原因，起初表现为微量蛋白尿，进而发展成临床蛋白尿，最终导致数年甚至数十年肾功能异常^[1]。研究表明，20% ~ 40% 的糖尿病患者将在 20 ~ 25 年内发生糖尿病肾病，而其中的 20% 在接下来的 10 ~ 20 年内发展成终末期肾病，故找出有效控制甚至逆转蛋白尿的方案是目前亟待解决的问题。

强化降糖降压能控制甚至逆转一部分糖尿病肾病患者的微量蛋白尿和临床蛋白尿，但也有部分患者无明显效果，肾功能迅速下降^[2]。有研究指出，糖尿病肾病患者应用肠促胰素类药物（如利拉鲁肽）治疗时，除了降糖本身外，在降低尿蛋白方面也有效果^[3-5]。同时，黄蜀葵花对糖尿病肾病也可起到治疗作用^[6-8]，课题组前期发现它可降低蛋白尿，减轻肾小球损伤^[9-10]，故本研究将观察黄葵胶囊联合利拉鲁肽对早期糖尿病肾病患者的临床疗效，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组 2016 年 1 月至 2017 年 5 月于江苏省中医院及南京医科大学附属淮安第一医院内分泌科就诊的早期糖尿病肾病患者 64 例，随机分为黄葵胶囊联合胰岛素组和黄葵胶囊联合利拉鲁肽组，排除脱落 4 例，两组各 30 例。

1.2 纳入标准 采用 1999 年世界卫生组织（WHO）2 型糖尿病诊断标准和糖尿病肾病分期标准，至少 2 次尿白蛋白排泄率为 20 ~ 200 μg/min，性别不限，年龄 40 ~ 70 岁，并签署知情同意书。

表 1 2 组 BMI、HbA1c、FBG、UACR、UAER 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=30$)

Tab.1 Comparison of BMI, HbA1c, FBG, UACR, UAER levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=30$)

组别	时间	BMI/(kg·m ⁻²)	FBG/(mmol·L ⁻¹)	HbA1c/%	UACR/(mg·g ⁻¹)	UAER/(μg·min ⁻¹)
黄葵胶囊联合胰岛素组	治疗前	26.5 ± 1.3	10.1 ± 1.4	10.4 ± 1.6	95.2 ± 17.4	103.6 ± 17.5
黄葵胶囊联合胰岛素组	治疗后	27.4 ± 1.4 *	6.7 ± 1.1 **	7.2 ± 1.0 **	67.1 ± 15.4 **	77.5 ± 17.2 **
黄葵胶囊联合利拉鲁肽组	治疗前	26.3 ± 1.5	11.0 ± 1.7	10.6 ± 1.3	94.5 ± 19.5	102.1 ± 19.4
黄葵胶囊联合利拉鲁肽组	治疗后	23.4 ± 1.8 * ##	7.3 ± 1.3 ***	7.8 ± 1.4 ***	56.4 ± 15.1 ***	65.0 ± 19.3 ***

注：与同组治疗前比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；与黄葵胶囊联合胰岛素组治疗后比较，# $P < 0.05$ ，## $P < 0.01$

3 讨论

糖尿病肾病属于中医“消渴”合并“水肿”“尿浊”等范畴，其病因病机主要为消渴患者饮食不节，嗜食肥甘厚味，湿热内蕴，邪毒入络，最喜伤肾，肾失封藏，精微下泄或气化失司，导致水液

1.3 排除标准 血肌酐升高，男性 $>104 \mu\text{mol/L}$ ，女性 $>84 \mu\text{mol/L}$ ；原发性肾脏病及其他继发性肾脏病；合并呼吸道、泌尿生殖道及其他感染性疾病；糖尿病酮症酸中毒、高渗性昏迷等其他急性并发症；妊娠、哺乳期妇女；严重心、肝、肾等其他脏器病变。

1.4 治疗方案 两组患者均适量运动，控制饮食（低盐、低脂、优质低蛋白），黄葵胶囊联合胰岛素组给予相应药物 2.5 g，每天 3 次，并根据患者血糖调整胰岛素用量；黄葵胶囊联合利拉鲁肽组给予利拉鲁肽（第 1 周 0.6 mg/d，第 2 周 1.2 mg/d，第 3 周 1.8 mg/d，以后维持 1.8 mg/d）联合黄葵胶囊（2.5 g），每天 3 次。两组疗程 6 个月。

1.5 观察指标 治疗 6 个月后，两组患者检测 BMI、血、尿，通过 Olympus 全自动生化检测仪检测空腹血糖、HbA1c，留取尿液检测尿白蛋白/肌酐（UACR）和尿白蛋白排泄率（UAER）。

1.6 统计学分析 通过 SPSS 19.0 软件进行分析，数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用 t 检验检测组间差异。 $P < 0.05$ 为有显著差异。

2 结果

实验前，2 组 BMI、HbA1c、FBG、UACR、UAER 水平均无显著差异 ($P > 0.05$)；治疗 6 个月后，2 组 FBG、HbA1c、UACR、UAER 水平均显著降低 ($P < 0.01$)，但前 1 组 BMI 增加，后 1 组恰好相反。另外，黄葵胶囊联合胰岛素组降低 FBG、HbA1c 水平更显著 ($P < 0.05$)，而黄葵胶囊联合利拉鲁肽组在降低 BMI、UACR、UAER 水平方面更有优势 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 1。

潴留。黄葵胶囊可治疗慢性肾炎湿热证，症见浮肿、腰痛、蛋白尿、血尿等，与糖尿病肾病症状吻合，其主要成分是从黄蜀葵花中提取出的总黄酮，具有清利湿热、解毒消肿的功效，适用于湿、热或毒邪所致病证^[11]，目前被广泛应用于治疗各类透

析慢性肾脏病（CKD），如慢性肾炎、肾病综合征、IgA 肾病、膜性肾病、糖尿病肾病等^[2]。而且，黄蜀葵花本身可降低蛋白尿，减轻肾小球损伤^[10, 12-13]，也可用于治疗糖尿病肾病。

利拉鲁肽作为胰高血糖素样肽-1（GLP-1）的类似物，作用机制广泛，具有保护胰岛 β 细胞、降低血糖、减轻体质量、保护心脏、抑制炎症反应等作用^[14]。近期研究发现，利拉鲁肽还能延缓糖尿病肾病者病情进展^[5, 15-16]。

本研究发现，黄葵胶囊联合胰岛素或利拉鲁肽治疗 6 个月后，均可显著降低早期糖尿病肾病患者血糖及尿蛋白，并且前者对 FBG、HbA1c 水平的效果更理想，即在控制血糖方面具有优势，其原因主要在于它可根据患者血糖情况灵活调整胰岛素剂量。然而，胰岛素作为一种促合成激素，可明显增加患者体质量，而黄葵胶囊联合利拉鲁肽治疗时 BMI、UACR、UAER 水平降低更显著，即在控制体质量、治疗肾脏损伤方面的作用更突出。

另外，本研究进一步证实强化降糖能控制甚至逆转一部分早期糖尿病肾病患者的蛋白尿，但黄葵胶囊联合利拉鲁肽降低患者尿蛋白的具体机制不明确，推测可能原因如下：利拉鲁肽作为降糖药物，其抑制炎症反应发生的作用在治疗糖尿病肾病过程中也有突出表现，可下调 TNF-α，减轻氧化应激反应^[5]；黄蜀葵花功效清利湿热、解毒消肿，具有减轻肾小球和肾小管损伤、拮抗血小板聚集、调节免疫、降低蛋白尿等活性，故两者联合使用时既能降糖，还可显示出肾脏保护作用。

参考文献：

[1] Yokoyama H, Araki S, Honjo J, *et al.* Association between remission of macroalbuminuria and preservation of renal function in patients with type 2 diabetes with overt proteinuria[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(10): 3227-3233.

[2] Rossing K, Christensen P K, Hovind P, *et al.* Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients[J]. *Kidney Int*, 2004, 66(4): 1596-1605.

[3] 江思瑜, 梁 婵, 吴晓光. 利拉鲁肽对糖尿病肾病患者炎

症因子影响的研究进展[J]. *中国药房*, 2017, 28(2): 280-283.

[4] 夏小慧, 陈 娟, 张日东, 等. 利拉鲁肽对糖尿病大鼠肾损伤的影响及机制[J]. *山东医药*, 2016, 56(44): 27-30.

[5] Imamura S, Hirai K, Hirai A. The glucagon-like peptide-1 receptor agonist, liraglutide, attenuates the progression of overt diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2013, 231(1): 57-61.

[6] 王 锋, 范亚平, 俞 燕, 等. 黄葵胶囊对慢性肾脏病 3 期患者微炎症状态的影响[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(10): 1709-1710.

[7] 张清德, 曲忠森. 黄葵胶囊对慢性肾脏病患者血清 SOD、MDA、ET、NO 及尿蛋白的影响[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2010, 11(6): 544-545.

[8] 邹洪斌, 张 立, 杨立志. 黄葵胶囊治疗糖尿病肾病的临床疗效观察[J]. *现代预防医学*, 2006, 33(11): 2197-2198.

[9] 余江毅, 熊宁宁, 郭惠芳, 等. 黄蜀葵花醇提物治疗糖尿病肾病的临床观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 1995, 15(5): 263-265.

[10] Ge J, Miao J J, Sun X Y, *et al.* Huangkui capsule, an extract from *Abelmoschus manihot* (L.) medic, improves diabetic nephropathy via activating peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) -α/γ and attenuating endoplasmic reticulum stress in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 189: 238-249.

[11] 赖先银, 赵玉英, 梁 鸿. 黄蜀葵花化学成分的研究[J]. *中国中药杂志*, 2006, 31(19): 1597-1600.

[12] Cai H D, Su S L, Qian D W, *et al.* Renal protective effect and action mechanism of Huangkui capsule and its main five flavonoids[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 206: 152-159.

[13] Mao Z M, Shen S M, Wan Y G, *et al.* Huangkui capsule attenuates renal fibrosis in diabetic nephropathy rats through regulating oxidative stress and p38MAPK/Akt pathways, compared to α-lipoic acid[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 173: 256-265.

[14] Retnakaran R, Kramer C K, Choi H, *et al.* Liraglutide and the preservation of pancreatic β-cell function in early type 2 diabetes: the LIBRA trial[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(12): 3270-3278.

[15] Mann J F E, Ørsted D D, Brown-Frandsen K, *et al.* Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377: 839-848.

[16] de Lucas M D G, Bueno B A, Sierra J O. Liraglutide preserves renal function in overweight diabetic patients with stage 3 chronic kidney disease[J]. *Eur J Intern Med*, 2017, 44: e28-e29.