

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.18.020

银杏叶胶囊联合雷公藤多苷治疗 DN 疗效和对患者 CysC、Hcy 及 VEGF 的影响

王妍君, 黄静蓉

(青海大学附属医院肾内科, 西宁 810001)

[摘要] **目的** 探讨银杏叶胶囊联合雷公藤多苷治疗糖尿病肾病(DN)疗效及对患者胱抑素 C(CysC)、同型半胱氨酸(Hcy)、血管内皮生长因子(VEGF)水平的影响。**方法** 选取 2013 年 1 月至 2015 年 4 月于该院接受治疗的 DN 患者 80 例,按照随机数字表法随机分为对照组和观察组($n=40$)。在常规西医治疗基础上,对照组给予雷公藤多苷治疗,观察组在对照组基础上联合银杏叶胶囊治疗。疗程 3 个月,比较两组患者临床疗效、肾功能指标、CysC、Hcy、VEGF 水平及不良反应发生情况。**结果** 观察组和对照组治疗总有效率分别为 92.50% 和 80.00%,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。与对照组相比,治疗后观察组肾功能指标血肌酐、尿素氮、24 h 尿蛋白量、CysC、Hcy、VEGF 水平显著下降($P<0.05$)。治疗期间,两组患者均未出现严重不良反应,观察组和对照组不良反应发生率分别为 17.50% 和 12.50%,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 银杏叶胶囊联合雷公藤多苷治疗 DN 疗效可靠,能够明显改善肾功能,降低血清 CysC、Hcy、VEGF 水平。

[关键词] 银杏叶胶囊;雷公藤多苷;糖尿病肾病;肾功能;胱抑素 C;同型半胱氨酸;血管内皮生长因子

[中图分类号] R587.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)18-2513-03

Efficacy of Ginkgo-Leaf Capsule combined with tripterygium glycoside in treating diabetic nephropathy and its influence on CysC, Hcy and VEGF

Wang Yanjun, Huang Jingrong

(Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai 810001, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy of Ginkgo-Leaf Capsule combined with tripterygium glycoside in the treatment of diabetic nephropathy(DN) and its influence on CysC, Hcy and VEGF. **Methods** Eighty patients with DN treated in our hospital from January 2013 to April 2015 were selected as research subjects and equally divided into the control group and the observation group according to the random number table, 40 cases in each group. Besides the conventional Western medicine treatment, the control group was given tripterygium glycoside, while the observation group was given Kinkgo-Leaf Capsule combined with tripterygium glycoside. The treatment course was 3 months. Then, the curative efficacy, indices of renal function, levels of CysC, Hcy and vascular endothelial growth factor(VEGF), and occurrence situation of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total therapeutic efficacy rate in the observation group and the control group was 92.50% and 80.00% respectively without statistically significant difference ($P>0.05$). In the comparison with the control group after treatment, the renal function indices of serum creatinine, urea nitrogen, 24 h urinary protein, level of serum CysC, Hcy and VEGF in the observation group were statistically decreased ($P<0.05$). During the treatment process, no severe adverse reactions occurred in the two groups. The incidence rate of adverse reactions in the observation group and the control group was 17.5% and 12.5% respectively without statistical difference ($P>0.05$). **Conclusion** Ginkgo-Leaf Capsule combined with tripterygium glycoside is effective and reliable for treating DN, which can significantly improve the renal function, reduces the level of serum CysC, Hcy and VEGF.

[Key words] ginkgo-leaf capsule; tripterygium glycoside; diabetic nephropathy; renal function; cystatin C; homocysteine; vascular endothelial growth factor

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病的严重微血管并发症之一,如果不能得到有效控制,疾病进展,将出现进行性的肾功能损害,直至终末期肾功能衰竭发生,严重威胁患者生命^[1]。临床上,改善肾功能,延缓疾病进程是 DN 的主要治疗目标。有研究显示, DN 患者血清中胱抑素 C(cystatin C, CysC)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平明显升高,且与心血管不良事件发生率密切相关,不利于疾病预后^[2-3]。目前, DN 的治疗方案多样,但仍无统一标准的特效治疗手段,常规的西医治疗效果有限。因此,探讨 DN 的有效治

疗方法一直是困扰临床医生的一大难题。近年来,中医治疗逐渐在 DN 中应用,在延缓 DN 疾病进展中取得一定疗效。本文旨在探讨银杏叶胶囊联合雷公藤多苷治疗 DN 疗效及对患者 CysC、Hcy、VEGF 水平的影响,以期为该疾病的临床治疗提供一定参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2015 年 4 月于本院接受治疗的 DN 患者 80 例,按照随机数字表法将其分为对照组和观察组,每组 40 例。80 例患者均符合 1999 年 WHO 制定的 2 型糖尿病(T2DM)相关诊断标准,属于 DN III 期(参照 Mogen-

son 分期标准), 并排除急性并发症, 感染性疾病、血液系统疾病、肿瘤, 近期应用肾毒性药物, 药物应用禁忌、依从性差等患者。所有入选病例对具体治疗方案知情同意, 自愿参与本研究。其中对照组男 25 例, 女 15 例; 年龄 33~67 岁, 平均(48.80±9.10)岁; 病程 2~18 年, 平均(9.20±3.10)年。观察组男 22 例, 女 18 例; 年龄 34~70 岁, 平均(49.30±9.70)岁; 病程 3~20 年, 平均(9.80±3.70)年。两组患者在性别、年龄及病程等一般资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者均给予常规西医治疗, 主要包括糖尿病健康教育, 控制饮食(蛋白质摄入主要为优质低蛋白, 且总量小于或等于 $0.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 合并高血压者还需限制食盐及脂肪摄入), 适量运动, 控制血糖(空腹血糖目标为 $5.6 \sim 7.0 \text{ mmol/L}$)、控制血压(血压目标值小于或等于 $130/80 \text{ mm Hg}$)、调节血脂等治疗。在此基础上, 对照组给予雷公藤多苷(浙江普洛康裕天然药物有限公司, 国药准字 Z33020778) 20 mg 口服, 3 次/天, 疗程为 3 个月。观察组在对照组基础上联合应用银杏叶胶囊(山东信谊百路达药业有限公司, 国药准字 Z20010169) 0.2 g 口服, 3 次/天, 疗程为 3 个月。

1.2.2 疗效评价及观察指标 3 个月疗程结束后, 进行疗效评价。显效: 治疗后患者临床症状减轻, 24 h 尿蛋白量恢复正常, 或者较治疗前降低大于或等于 50%; 有效: 治疗后患者临床症状减轻, 24 h 尿蛋白量降低, 但较治疗前降低小于 50%; 无效: 治疗后患者临床症状、24 h 尿蛋白量无改善甚至进一步加重。其中显效和有效均为治疗有效。治疗前、后采集空腹静脉血, 留取 24 h 尿液, 检测比较两组患者间血肌酐、尿素氮(自动生化仪检测)、24 h 尿蛋白量(ELISA 法检测)等肾功能指标及血清 CysC(颗粒增强透射免疫比浊法检测)、Hcy(循环酶法检测)、VEGF(ELISA 法检测)水平, 试剂盒购于上海继锦化学科技有限公司。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计学软件进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料以率表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗 3 个月后, 观察组和对照组治疗总有效率分别为 92.50% 和 80.00%, 组间比较差异无统计学意义($\chi^2=2.64, P=0.10$), 见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 [$n(\%)$, $n=40$]

组别	显效	有效	无效	总有效率
对照组	15(37.50)	17(42.50)	8(20.00)	32(80.00)
观察组	22(55.00)	15(37.50)	3(7.50)	37(92.50)

2.2 两组患者治疗前、后肾功能指标比较 治疗前两组患者血肌酐、尿素氮、24 h 尿蛋白量等肾功能指标水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较, 治疗后两组患者上述指标均有不同程度降低($P<0.05$); 与对照组比较, 观察组治疗后血肌酐、尿素氮、24 h 尿蛋白量水平明显降低($P<0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者治疗前、后 CysC、Hcy 及 VEGF 水平比较 治疗前两组患者 CysC、Hcy、VEGF 水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较, 治疗后两组患者上述指标水平均有不同程度降低($P<0.05$); 与对照组比较, 观察组治疗后 CysC、Hcy、VEGF 水平明显降低($P<0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者不良反应比较 治疗期间, 两组患者均未出现严重不良反应。其中对照组一过性肝功能异常 2 例, 胃肠道反应 3 例, 不良反应发生率为 12.50%(5/40); 观察组一过性肝功能异常 3 例, 胃肠道反应 4 例, 不良反应发生率为 17.50%(7/40), 组间不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($\chi^2=0.39, P=0.53$)。

表 2 两组患者治疗前、后肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s, n=40$)

项目	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	124.71±30.82	105.95±22.63 ^a	125.42±31.54	90.21±18.23 ^{ab}
尿素氮(mmol/L)	6.93±1.57	5.84±1.28 ^a	6.67±1.82	4.72±0.92 ^{ab}
24 h 尿蛋白量(g/L)	3.44±1.21	2.26±0.72 ^a	3.23±0.90	1.46±0.53 ^{ab}

^a: $P<0.05$, 与本组治疗前比较; ^b: $P<0.05$, 与对照组治疗后比较。

表 3 两组患者治疗前、后 CysC、Hcy 及 VEGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n=40$)

项目	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CysC(mg/L)	2.72±0.81	2.13±0.52 ^a	2.94±0.76	1.45±0.32 ^{ab}
Hcy($\mu\text{mol/L}$)	27.41±7.24	20.35±5.41 ^a	28.22±6.53	15.14±4.83 ^{ab}
VEGF(pg/mL)	425.63±42.42	401.93±30.57 ^a	426.56±44.81	357.66±29.45 ^{ab}

^a: $P<0.05$, 与本组治疗前比较; ^b: $P<0.05$, 与对照组治疗后比较。

3 讨论

糖尿病是临床上常见的代谢性疾病, 其发病率随生活方式

改变、社会老龄化趋势加剧而表现出不断上升趋势^[4]。当血糖长期不能得到良好控制, 将出现 DN 的严重微血管并发症, 导

致肾功能进行性损害,威胁患者生命^[5]。目前,采用药物控制血糖、血压、减少尿蛋白生成等是常规的西医治疗手段,具有一定的疗效,但在改善患者临床症状、延缓疾病进展方面有待进一步提高。近年来,随着中医药研究的不断深入,联合中药治疗逐渐在 DN 中应用,并表现出一定优势。

中医学认为, DN 属于“消渴”、“水肿”、“虚劳”等范畴,在古代医学中虽无具体病名,但早有记载,并认为肾虚是病机根本,血瘀是病机特点^[6-7]。目前,多种中药已经用于该疾病的治疗中。雷公藤多苷是从雷公藤中提取的一种混合苷,现代药理学证实该药可以通过减少抗原抗体复合物,减轻炎症反应,清除自由基等多种机制调节机体免疫、抗炎症反应而发挥治疗 DN 的目的^[8]。银杏叶胶囊是从银杏叶中提取的中药制剂,含有黄酮类、银杏内酯等药理成分,具有补气化痰通络功效,且其清除氧自由基,抗炎症反应,保护细胞膜,降低血液黏稠度等作用已被证实^[9]。但目前常规西医治疗基础上,银杏叶胶囊联合雷公藤多苷治疗 DN 的研究较少。本研究中,在常规西医治疗基础上应用雷公藤多苷治疗 DN 的总有效率为 80.00%,而联合银杏叶胶囊组治疗总有效率为 92.50%,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),可能与样本量小有关。但治疗后联合银杏叶胶囊组肾功能指标血肌酐、尿素氮、24 h 尿蛋白下降程度更显著,结果表明该联合方案在改善 DN 肾功能方面效果更好,分析原因,一方面二者联合能够增加清除氧自由基、抗炎症反应作用,另一方面银杏叶胶囊能够补肾活血,从而增强治疗疗效。

CysC 是半胱氨酸蛋白酶抑制物超家族成员之一,相对分子质量低,在组织中产生速度恒定,血清浓度主要由肾小球滤过率决定,受其他因素干扰小,较为稳定,能够准确反映肾小球通透性改变^[10-11]。Hcy 是蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中的一个重要中间产物,高水平的 Hcy 可以通过产生大量氧自由基损伤微血管内皮细胞,激活凝血因子、血小板黏附聚集加速微血管硬化及血栓形成等途径损伤肾脏功能,促进 DN 病情进展,已经认为是 DN 的一个独立危险因素^[12-13]。有研究显示, VEGF 作为一种特性极强的内皮生长因子,具有刺激内皮细胞分裂增殖、促进细胞外基质堆积作用,参与了 DN 的病理生理过程,并与 DN 患者的心血管不良事件发生密切相关^[14-15]。还有研究报道,与健康人群相比, DN 患者血清 CysC、Hcy、VEGF 水平显著升高,可促进疾病进展,加重病情^[16-17]。本研究中,两组患者治疗后血清 CysC、Hcy、VEGF 水平均有不同程度降低,而观察组下降程度更显著,结果表明银杏叶胶囊联合雷公藤多苷治疗方案能够改善多种 DN 相关指标,这可能是该联合方案提高 DN 治疗效果的重要作用机制。

综上所述,银杏叶胶囊联合雷公藤多苷治疗 DN 疗效可靠,具有较高的治疗总有效率,能够明显改善肾功能,降低血清 CysC、Hcy、VEGF 水平,且不良反应轻微,临床上值得进一步研究。

参考文献

[1] Koya D. Epidermal growth factor receptor signaling and the progression of diabetic nephropathy[J]. *J Diabetes In-*

vestig, 2015, 6(5): 519-521.

- [2] 唐敏娟,苏珂,龙艳,等. 同型半胱氨酸及胱抑素 C 在糖尿病肾病早期诊断中的应用[J]. *广东医学*, 2012, 33(20): 3095-3097.
- [3] Carranza K, Veron D, Cercado A, et al. Cellular and molecular aspects of diabetic nephropathy and the role of VEGF-A[J]. *Nefrologia*, 2015, 35(2): 131-138.
- [4] 邹晓莹,孙中华,韩晶. 糖尿病患者治疗过程中发生低血糖的原因分析[J]. *中国全科医学*, 2012, 15(6): 690-693.
- [5] Bondeva T, Wolf G. Role of neuropilin-1 in diabetic nephropathy[J]. *J Clin Med*, 2015, 4(6): 1293-1311.
- [6] 刘彦龙. 中医验方通络益肾汤联合氯沙坦治疗糖尿病肾病 42 例疗效评价[J]. *中国药业*, 2014, 23(12): 98-99.
- [7] 胡筱娟,李群,李婷,等. 糖尿病肾病中医证型与瘀血证相关性研究[J]. *陕西中医*, 2012, 33(11): 1487-1488.
- [8] 王刚,胡金焕,边东,等. 雷公藤多苷片配合芪胶升白胶囊对糖尿病肾病 IV 期的影响[J]. *实用药物与临床*, 2012, 15(6): 377-378.
- [9] 刘滇军,刘辉辉,沈建明,等. 银杏叶提取物联合百令胶囊治疗糖尿病肾病 31 例[J]. *河南中医*, 2015, 35(4): 833-834.
- [10] 谢毅娟,陈雪梅,梁国华. 血清胱抑素 C、糖化血红蛋白及血液流变学与 2 型糖尿病肾病的关系[J]. *广东医学*, 2012, 33(4): 496-498.
- [11] 师帅帅,张毅强,温文斌,等. 糖尿病肾病患者钙调节激素和胱抑素 C 的水平及临床意义[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(21): 6068-6069.
- [12] 晏不军,张志红,徐勇,等. 2 型糖尿病周围神经病变患者血清 Hcy 水平与糖尿病肾病的相关性研究[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2015, 35(1): 13-17.
- [13] 李颖. 血清 Hcy 和 MMP-2 水平检测在糖尿病肾病诊断中的应用价值[J]. *中国医药导刊*, 2014, 16(5): 891-892.
- [14] Senthil D, Choudhury GG, Mclaurin C, et al. Vascular endothelial growth factor induces protein synthesis in renal epithelial cells; a potential role in diabetic nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2003, 64(2): 468-479.
- [15] Abdel-Razik A, ElMahdy Y, Hanafy EE, et al. Insulin-like growth factor-1 and vascular endothelial growth factor in malignant and benign biliary obstructions[J]. *Am J Med Sci*, 2016, 351(3): 259-64.
- [16] 李君莲,木合塔尔·麦合素提,蔡迎成. 联合检测血清胱抑素 C 和同型半胱氨酸在 2 型糖尿病肾病早期诊断中的意义[J]. *重庆医学*, 2012, 41(7): 654-655.
- [17] 楚天舒,陈晖,朱清,等. 糖尿病肾病患者血清 HCY、VEGF 水平变化及意义[J]. *山东医药*, 2012, 52(34): 64-65.

(收稿日期:2015-11-16 修回日期:2016-03-01)