

· 论著 ·

· 中医 · 中西医结合研究 ·

## 血塞通口服制剂联合缬沙坦对早期糖尿病肾病患者炎症因子的影响

李新杰, 武玮, 郭新红, 李含君, 周玉森, 王长江

**【摘要】** 目的 观察血塞通口服制剂与缬沙坦对早期糖尿病肾病 (DN) 炎症因子的影响。方法 选取安徽省亳州市人民医院 2013 年 6 月—2014 年 12 月收治的 90 例早期 DN 患者, 采用随机数字法分为血塞通治疗组 (A 组,  $n=30$ )、缬沙坦治疗组 (B 组,  $n=30$ ) 和血塞通联合缬沙坦治疗组 (C 组,  $n=30$ ), 另选取同期无 DN 的 2 型糖尿病患者 30 例为对照组。对照组患者均给予生活方式干预及控制血糖, A 组在对照组基础上给予血塞通治疗, B 组在对照组基础上给予缬沙坦治疗, C 组在对照组基础上给予血塞通联合缬沙坦治疗。比较 4 组患者治疗前后超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、白介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 水平, A 组、B 组、C 组患者空腹血糖 (FBG)、糖化血红蛋白 (HbA<sub>1c</sub>)、尿素氮 (BUN)、肌酐 (Scr)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平及 24 h 尿清蛋白排泄量 (UAE), 以及 A 组、B 组、C 组患者不良反应发生情况。结果 对照组治疗前后 hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  水平比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); A 组、B 组、C 组治疗后 hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  水平均低于治疗前 ( $P<0.05$ )。A 组、B 组、C 组治疗前后 FBG、HbA<sub>1c</sub>、BUN、Scr、HDL-C 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); A 组、B 组治疗前后 LDL-C、TG 比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); C 组治疗后 LDL-C、TG 水平均较治疗前降低 ( $P<0.05$ ); A 组、B 组、C 组治疗后 UAE 较治疗前降低 ( $P<0.05$ )。治疗期间, A 组、B 组、C 组患者均未出现严重不良反应而中断治疗。结论 血塞通联合缬沙坦可通过降低 hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  水平抑制炎症反应, 减少微量清蛋白的排泄, 达到对早期 DN 的保护作用。

**【关键词】** 糖尿病肾病; 血塞通; 缬沙坦; 炎症因子

**【中图分类号】** R 587.24 **【文献标识码】** A

**Effect of Xuesaitong Oral Preparation Combined with Valsartan on Early Diabetic Nephropathy in Patients with Inflammatory Factors** Li Xin-jie, WU Wei, GUO Xin-hong, et al. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230032, China

**【Abstract】 Objective** To observe the inflammatory factors of xuesaitong soft capsule and valsartan on early diabetic nephropathy (DN). **Methods** 90 cases of early DN patients in the People's Hospital of Bozhou Anhui from June 2013 to December 2014 were selected, they were randomly divided into xuesaitong soft capsule treatment group (A group,  $n=30$ ), valsartan treatment group (B group,  $n=30$ ) and xuesaitong soft capsule combined with valsartan treatment group (C group,  $n=30$ ). Another 30 patients with type 2 diabetes without DN were selected as the control group. The control group was given lifestyle intervention and control of blood glucose, the A group was given xuesaitong soft capsule treatment based on the control group, B group was given valsartan treatment based on the control group, C group was given xuesaitong soft capsule combined with valsartan based on the control group. hs-CRP, IL-6, TNF- $\alpha$  were compared among the 4 groups before and after treatment, FBG, HbA<sub>1c</sub>, BUN, Scr, LDL-C, TG, HDL-C and UAE were compared among A group, B group, C group. Adverse reactions were observed in A group, B group and C group. **Results** There was no significant difference in hs-CRP, IL-6 and TNF- $\alpha$  before and after treatment in the control group ( $P>0.05$ ); IL-6, hs-CRP, TNF- $\alpha$  of A group, B group, C group after treatment was lower than before treatment ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in HbA<sub>1c</sub>, BUN, FBG, Scr, HDL-C before and after treatment in the A group, B group, C group ( $P>0.05$ ). There was no significant difference in LDL-C and TG between before and after treatment in group A and B ( $P>0.05$ ). LDL-C and TG in C group

作者单位: 230032 安徽省合肥市, 安徽医科大学第一附属医院内分泌科 (李新杰, 王长江); 安徽省亳州市人民医院内分泌科 (李新杰, 武玮, 郭新红, 李含君, 周玉森)

通信作者: 王长江, 230032 安徽省合肥市, 安徽医科大学第一附属医院内分泌科; E-mail: chjw82@126.com

were lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ). UAE in A group, B group and C group was lower than that before treatment ( $P < 0.05$ ). During the treatment, A group, B group, C group were not serious adverse reactions and interruption of treatment. **Conclusion** Xuesaitong soft capsule combined with valsartan can reduce hs-CRP, IL-6 and TNF- $\alpha$  levels by inhibiting the inflammatory reaction, reduced urinary albumin excretion, to achieve the protective effect of early DN.

**【Key words】** Diabetic nephropathies; Xuesaitong Oral Preparation; Valsartan; Inflammatory factor

糖尿病肾病 (DN) 是糖尿病常见的并发症之一,也是糖尿病患者主要死亡原因之一。糖尿病引起肾损害的机制极为复杂,至今尚未完全阐明,因此缺乏针对 DN 有效的治疗措施。有研究发现, DN 患者血浆中 C 反应蛋白 (CRP)、白介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 等炎症因子水平均明显增高,提示进行抗炎治疗可能有效<sup>[1]</sup>。有研究显示,中成药联合血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 类药物可延缓 DN 进展,但其具体机制尚未深入探讨<sup>[2]</sup>。本研究拟通过血塞通口服制剂联合缬沙坦治疗早期 DN 患者,观察其对患者血清炎症因子的影响,现报道如下。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取安徽省亳州市人民医院 2013 年 6 月—2014 年 12 月收治的 90 例早期 DN 患者,采用随机数字法分为血塞通口服治疗组 (A 组,  $n = 30$ )、缬沙坦治疗组 (B 组,  $n = 30$ ) 和血塞通口服联合缬沙坦治疗组 (C 组,  $n = 30$ ),另选取同期无 DN 的 2 型糖尿病患者 30 例为对照组。排除标准: 合并糖尿病急性并发症、长期高血压、急慢性肾炎、泌尿道感染以及结缔组织病患者。

1.2 治疗方法 对照组患者均给予生活方式干预,二甲双胍+磺脲类促泌剂或阿卡波糖或胰岛素控制血糖,均未应用他汀类药物及抗凝药物治疗; 维持患者空腹血糖 5~7 mmol/L,餐后血糖 6~10 mmol/L。A 组在对照组基础上给予血塞通口服制剂治疗,0.66g/次,2 次/d。B 组在对照组基础上给予缬沙坦 (北京诺华制药有限公司生产) 治疗,80 mg/次,80~160 mg/d。C 组在对照组基础上给予血塞通口服制剂联合缬沙坦治疗,用药剂量同 A 组、B 组。患者均治疗 3 个月。

1.3 观察指标 比较 4 组患者治疗前后超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、IL-6、TNF- $\alpha$  水平, A 组、B 组、C 组患者空腹血糖 (FBG)、糖化血红蛋白 (HbA<sub>1c</sub>)、尿素氮 (BUN)、肌酐 (Scr)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平及 24 h 尿清蛋白排泄量 (UAE), 以及 A 组、B 组、C 组患者不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计学软件进行统计学分析, 计量资料采用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 治疗前后比较采用配对  $t$  检验; 计数资料比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 4 组患者治疗前后 hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  水平比较 对照组治疗前后 hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); A 组、B 组、C 组治疗后 hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  水平均低于治疗前, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 见表 1)。

2.2 3 组患者治疗前后 FBG、HbA<sub>1c</sub>、BUN、Scr、LDL-C、TG、HDL-C 水平及 UAE 比较 A 组、B 组、C 组治疗前后 FBG、HbA<sub>1c</sub>、BUN、Scr、HDL-C 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); A 组、B 组治疗前后 LDL-C、TG 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); C 组治疗后 LDL-C、TG 水平均较治疗前降低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); A 组、B 组、C 组治疗后 UAE 较治疗前降低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 见表 2)。

2.3 不良反应及随访 治疗期间, A 组、B 组、C 组患者均未出现严重不良反应而中断治疗。每 2 周随访 1 次, 患者均依从性良好, 4 例失访 (对照组 2 例, B 组 1 例、C 组 1 例), 共 116 例患者完成了 3 个月的随访。

### 3 讨论

DN 是一种慢性、炎性反应性疾病<sup>[3]</sup>, 因此, 炎症反应在其发病机制中起关键作用<sup>[4-5]</sup>。张洋等<sup>[6]</sup>通过构建 DN 微炎症反应模型证实, 持续存在的慢性微炎症反应在加速 DN 进展中扮演重要作用。炎症因子 hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  是反映炎症程度的敏感性指标, 在 DN 的发生、发展中起重要作用<sup>[1]</sup>。本研究结果显示, DN 患者治疗后 hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  水平均低于治疗前, 与国外研究相符<sup>[7]</sup>, 表明血塞通口服制剂联合缬沙坦能有效改善 DN 患者体内的炎症反应程度; 且本研究还显示, DN 患者治疗后 DN 各组治疗后 UAE 低于治疗前, 表明血塞通联合缬沙坦能有效减少尿微量清蛋白<sup>[8]</sup>。

表 1 4 组患者治疗前后 hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	hs-CRP (mg/L)				IL-6 (ng/L)				TNF- $\alpha$ (ng/L)			
		治疗前	治疗后	$t_{\text{配对值}}$	$P$ 值	治疗前	治疗后	$t_{\text{配对值}}$	$P$ 值	治疗前	治疗后	$t_{\text{配对值}}$	$P$ 值
对照组	30	5.07 $\pm$ 2.50	4.96 $\pm$ 3.15	3.231	0.060	11.08 $\pm$ 4.78	10.22 $\pm$ 4.98	3.221	0.082	16.10 $\pm$ 5.16	15.16 $\pm$ 5.19	2.892	0.893
A 组	30	6.24 $\pm$ 2.42	4.80 $\pm$ 3.01	2.876	0.001	13.86 $\pm$ 5.67	11.12 $\pm$ 5.62	3.122	0.003	20.48 $\pm$ 6.21	16.32 $\pm$ 5.74	3.035	0.002
B 组	30	6.58 $\pm$ 2.46	4.56 $\pm$ 2.76	3.112	0.003	14.68 $\pm$ 5.72	11.02 $\pm$ 5.19	3.126	0.005	21.62 $\pm$ 6.08	16.12 $\pm$ 5.02	3.472	0.005
C 组	30	6.78 $\pm$ 2.77	3.08 $\pm$ 1.92	5.108	0.006	14.66 $\pm$ 6.06	9.12 $\pm$ 4.45	3.842	0.005	21.86 $\pm$ 6.88	12.87 $\pm$ 5.64	4.830	0.006

注: A 组为血塞通治疗组, B 组为缬沙坦治疗组, C 组为血塞通联合缬沙坦治疗组; hs-CRP = 超敏 C 反应蛋白, IL-6 = 白介素 6, TNF- $\alpha$  = 肿瘤坏死因子  $\alpha$

表2 3组患者治疗前后FBG、HbA<sub>1c</sub>、BUN、Scr、LDL-C、TG、HDL-C水平及UAE比较(̄x±s)

组别	例数	FBG(mmol/L)				HbA <sub>1c</sub> (%)			
		治疗前	治疗后	t <sub>配对值</sub>	P值	治疗前	治疗后	t <sub>配对值</sub>	P值
A组	30	7.23±0.69	7.05±0.78	0.557	0.522	8.03±0.78	7.91±1.05	0.615	0.643
B组	30	7.85±0.70	7.50±0.83	0.945	0.671	7.80±0.75	7.59±1.03	0.909	0.685
C组	30	7.66±0.72	7.46±0.80	0.801	0.582	8.02±0.69	7.82±0.88	0.876	0.778

  

组别	BUN(mmol/L)				Scr(μmol/L)				LDL-C(mmol/L)			
	治疗前	治疗后	t <sub>配对值</sub>	P值	治疗前	治疗后	t <sub>配对值</sub>	P值	治疗前	治疗后	t <sub>配对值</sub>	P值
A组	6.60±0.75	6.49±0.90	0.681	0.593	68.72±8.28	66.75±9.20	0.646	0.781	4.56±0.60	4.10±0.79	1.788	0.154
B组	6.28±0.69	6.15±0.76	0.742	0.702	65.80±10.62	65.12±9.63	0.922	0.833	4.49±0.63	3.84±0.87	1.940	0.081
C组	6.57±0.72	6.23±0.78	1.42	0.607	67.14±10.72	66.18±10.08	1.017	0.983	4.62±0.70	3.32±0.75	6.208	0.003

  

组别	TG(mmol/L)				HDL-C(mmol/L)				UAE(mg/24h)			
	治疗前	治疗后	t <sub>配对值</sub>	P值	治疗前	治疗后	t <sub>配对值</sub>	P值	治疗前	治疗后	t <sub>配对值</sub>	P值
A组	2.58±0.78	2.40±0.70	0.706	0.051	1.11±0.75	1.08±0.69	0.682	0.087	168.57±60.29	142.12±57.92	2.890	0.003
B组	2.70±0.82	2.24±0.78	1.862	0.157	1.25±0.70	1.19±0.72	0.702	0.097	170.62±58.90	138.46±57.82	2.766	0.001
C组	2.61±0.62	1.99±0.59	3.122	0.009	1.18±0.46	1.17±0.51	0.242	0.087	172.02±60.53	112.06±58.62	3.518	0.001

注: FBG = 空腹血糖, HbA<sub>1c</sub> = 糖化血红蛋白, BUN = 尿素氮, Scr = 肌酐, LDL-C = 低密度脂蛋白胆固醇, TG = 三酰甘油, HDL-C = 高密度脂蛋白胆固醇, UAE = 24 h 尿清蛋白排泄量

缬沙坦通过减少肾脏毛细血管对蛋白的通透性,改善血管内皮功能,减少蛋白尿及抑制交感神经活性和内皮素作用而保护肾功能<sup>[9-10]</sup>。研究表明,缬沙坦可以降低肾脏炎症标志物和改善肾脏氧化应激反应,延缓DN进展<sup>[11]</sup>。本研究结果中B组患者治疗后hs-CRP、IL-6、TNF-α水平降低即说明缬沙坦可能参与抑制DN的炎症过程。血塞通口服制剂主要成分为三七总皂苷,有活血化瘀、通脉舒络的作用。现代药理学研究认为,三七总皂苷有扩张血管、使肾血流量增加、降低肾动脉血压、降低机体耗氧、提高机体对缺氧的耐受力、抑制血小板凝集、降低血黏度<sup>[12]</sup>。A组患者治疗后hs-CRP、TNF-α、IL-6水平明显降低,由此推测血塞通口服可能具有抗炎作用。A组、B组、C组患者治疗后UAE均降低,提示血塞通和缬沙坦在治疗早期DN时均可有效减少尿蛋白排泄。国内有学者对DN大鼠动物模型进行研究,采用血栓通注射液联合贝那普利干预,从而降低炎症因子表达,保护DN大鼠肾脏<sup>[7]</sup>。

综上所述,血塞通联合缬沙坦可通过降低hs-CRP、IL-6、TNF-α水平抑制炎症反应,减少尿微量清蛋白的排泄,达到对早期DN的保护作用,且不良反应小,安全性好,适合临床推广应用。

参考文献

[1] Garcí a - Garcí a PM, Getino - Melián MA, Domí nguez - Pimentel et al. Inflammation in diabetic kidney disease [J]. World J Diabetes, 2014, 5 ( 4 ) : 431 - 443.  
 [2] 杨萍, 孙书明, 魏祎, 等. 血栓通与贝那普利对早期糖尿病肾病炎症因子的影响 [J]. 天津医药, 2014, 42 ( 7 ) : 716 - 718.  
 [3] Nguyen DV, Shaw LC, Gmnt MB. Inflammation in the pathogenesis of

microvascular complication in diabetes [J]. Front Endocrinol ( Lausanne ), 2012, 3: 170.  
 [4] Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. Clin Sci ( Lond ), 2013, 124 ( 3 ) : 139 - 152.  
 [5] 韦凌云, 杨丕坚, 李舒敏, 等. 炎症及内皮功能障碍与糖尿病肾病尿蛋白的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34 ( 5 ) : 2445 - 2447.  
 [6] 张洋, 马坤岭, 刘晶, 等. 慢性炎症反应对糖尿病肾病的促进作用 [J]. 中华肾脏病杂志, 2013, 29 ( 9 ) : 681 - 686.  
 [7] Yeo ES, Hwang JY, Park JE, et al. Tumor necrosis factor ( TNF - alpha ) and C - reactive protein ( CRP ) are positively associated with the risk of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes [J]. Yonsei Med J, 2010, 51 ( 4 ) : 519 - 525.  
 [8] 孙雪鹏. 疏血通对糖尿病肾病炎症因子影响的研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23 ( 31 ) : 3497 - 3498.  
 [9] 张剑静, 孙晶. 缬沙坦联合前列地尔治疗糖尿病肾病的临床疗效观察 [J]. 中国现代医生, 2015, 53 ( 11 ) : 32 - 33, 38.  
 [10] 耿坡. 缬沙坦和依那普利治疗慢性肾脏病轻中度蛋白尿的作用 [J]. 中国社区医师, 2014, 30 ( 1 ) : 37 - 38.  
 [11] Zhou G, Cheung AK, Liu X, et al. Valsartan slows the progression of diabetic nephropathy in db/db mice via a reduction in podocyte injury, and renal oxidative stress and inflammation [J]. Clin Sci ( Lond ), 2014, 126 ( 10 ) : 707 - 720.  
 [12] 郑丽阳, 桂定坤, 汪年松. 三七及其活性成分防治肾脏病的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33 ( 10 ) : 2357 - 2360.

( 本文编辑: 毛亚敏 )