

# 黄葵胶囊联合还原型谷胱甘肽在糖尿病肾病中的应用

孙道崎 黄德芳 薛俊 张安星 俞丹

(江苏省无锡市第三人民医院, 无锡, 214000)

**摘要** 目的:探讨黄葵胶囊联合还原型谷胱甘肽(GSH)在糖尿病肾病中的应用效果。方法:选取2016年2月至2017年1月江苏省无锡市第三人民医院收治的糖尿病肾病患者128例,按照随机数字表法分为对照组与观察组,每组64例。对照组患者给予GSH静脉滴注,观察组患者则在此基础上加用黄葵胶囊联合治疗,通过观察治疗前后血糖、血脂、肾功能判定疗效,监测用药前后血清 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(GGT)、晚期糖基化终末产物(AOPP)、白介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )水平。结果:观察组的临床疗效高达90.6%,与对照组的76.6%比较升高显著( $P < 0.05$ );治疗后观察组患者的血糖、血脂、肾功能显著低于治疗前及对照组( $P < 0.05$ );治疗后观察组的GGT、AOPP、IL-1 $\beta$ 低于治疗前及对照组( $P < 0.05$ )。结论:黄葵胶囊联合GSH利于控制血糖,调节脂质代谢紊乱,改善肾功能,疗效理想,其机制可能与调控血清中GGT、AOPP、IL-1 $\beta$ 水平以减轻机体的氧化应激损伤、微炎症反应状态密切相关。

**关键词** 糖尿病肾病;黄葵胶囊;还原型谷胱甘肽;糖脂代谢;肾功能

## Study on Application of Huangkui Capsule and GSH in Treating Diabetic Nephropathy

Sun Daoqi, Huang Defang, Xue Jun, Zhang Anxing, Yu Dan

(The Third People's Hospital of Wuxi, Wuxi 214000, China)

**Abstract Objective:** To study the effectiveness of Huangkui capsule and GSH in treating diabetic nephropathy. **Methods:** A total of 128 patients with diabetic nephropathy who were admitted and treated in our hospital from February 2016 to January 2017 were randomly divided into control group of 64 cases and observation group of 64 cases. Patients in the control group were treated with GSH, while patients in the observation group were given Huangkui capsule and GSH. The effectiveness was determined by observing the changes of blood sugar, blood fat and kidney function, and monitoring the changes of GGT, AOPP and IL-1 $\beta$  level. **Results:** The clinical efficiency for patients in the observation group was 90.6%, which was higher than 76.6% in the control group ( $P < 0.05$ ); The indexes of blood sugar, blood fat and kidney function for patients in the observation group were lower than that of the control group ( $P < 0.05$ ); The levels of GGT, AOPP and IL-1 $\beta$  for patients in the observation group were lower than that of the control group after treatment ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Huangkui capsule and GSH are good in controlling blood glucose, lipid metabolic disorder and improving renal function, with satisfactory clinical effects. The mechanism may be associated with regulating the levels of GGT, AOPP and IL-1 $\beta$  to reduce the body state of oxidative stress damage, micro inflammation reaction, which is worthy of clinical promotion.

**Key Words** Diabetic nephropathy; Huangkui capsule; GSH; Glucose lipid metabolism; Renal function; GGT; AOPP; IL-1 $\beta$

中图分类号:R282;R587.1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.04.012

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)是糖尿病患者最常见的慢性微血管并发症,蛋白尿和肾功能异常为其主要临床表现,血糖波动对肾功能产生持续损害是导致终末期肾病(End-stage Renal Disease, ESRD)及死亡的主要原因<sup>[1-2]</sup>。研究显示,临床约有30%的糖尿病患者最终发展为DN<sup>[3]</sup>。现代医学证实, DN患者普遍存在微炎症反应与氧化应激状态,机体的高血糖引起抗氧化与氧化系统失衡,诱导肾脏固有细胞发生氧化应激,伤及肾脏<sup>[4-5]</sup>。因此,早期采取有效方式控制微炎症反应、改善氧化应

激状态是临床诊治DN的重要思路。还原型谷胱甘肽(GSH)是由谷氨酸、甘氨酸、半胱氨酸组成的生物活性三肽,于肾脏组织内广泛分布,是体内天然存在的抗氧化剂,近年来为临床治疗肾脏病所常用,且已取得一定的效果。临床研究证实, GSH参与糖、脂肪及蛋白质的代谢,在肾脏的抗氧化过程中具有重要的作用,还可以改善体内微炎症反应状态<sup>[6]</sup>。外源性补充GSH能部分复活被活性氧损伤的含巯基的蛋白质或酶,减轻肾脏损伤。黄葵胶囊作为一种含有黄酮类物质的中成药,与GSH协同作用治疗

基金项目:2014年新疆克孜勒苏柯尔克孜自治州科研项目(35)

作者简介:孙道崎(1982.12—),男,本科,主治医师,内科副主任,研究方向:内分泌与营养代谢性疾病, E-mail:65337191@qq.com

通信作者:黄德芳(1963.10—),女,硕士,主任医师,内分泌科副主任,研究方向:内分泌与营养代谢性疾病, E-mail:1369142287@qq.com

DN的临床疗效满意,但是具体作用机制有待进一步研究。本研究重点探讨黄葵胶囊联合GSH在DN中的应用效果,探讨可能的作用机制。现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年2月至2017年1月我院收治的脾肾气虚挟湿热证糖尿病肾病患者,共计128例。患者均签署知情同意书。按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组64例。对照组男40例,女24例;年龄40~75岁,平均年龄(57.2±5.7)岁;糖尿病病程2~20年,平均病程(7.7±3.5)年;观察组男38例,女26例;年龄40~75岁,平均年龄(56.8±6.2)岁;糖尿病病程2~19年,平均病程(7.4±3.4)年;2组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

1.2 诊断标准 所有患者诊断符合《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准》<sup>[7]</sup>中有关糖尿病肾病的诊断标准。

1.3 纳入标准 1)年龄40~75岁;2)主症:小便频数或清长,或浑浊如脂膏,脘腹胀满,纳呆,恶心,疲乏;次症:面色苍白,口有秽臭,渴不多饮,腰膝酸软,头重如裹,肢体重着,或少尿,肢体浮肿,舌红,胖,齿痕,苔黄腻,脉细滑数,中医辨证为脾肾气虚挟湿热证。3)患者有明确的糖尿病病史,常伴有高血压,有肾病综合征的临床特点,尿白蛋白排出率(UAER)在6个月内连续2次 $>20\mu\text{g}/\text{min}$ (或 $>30\text{mg}/24\text{h}$ );4)本研究经医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

1.4 排除标准 排除合并感染或其他严重并发症须中途采取他药治疗者;排除中医证型不符者;排除1型糖尿病患者;排除存在慢性腹泻、尿道感染、结核病、心力衰竭、肾病综合征、肾小球肾炎等影响尿蛋白者;排除其他原因导致的继发性肾损害者;排除妊娠期、哺乳期者;排除精神障碍、痴呆者;排除合并严重心肺、肝肾器质性病变者;排除肾功能迅速恶化者;排除血压、血糖不稳定干扰蛋白尿者。

1.5 脱落与剔除标准 1)依从性差、药物过敏反应严重者;2)无故失联者;3)资料缺失不完整影响到研究结果判定者。

1.6 治疗方法 指导2组患者进行规律作息,养成科学的生活方式,控制饮食,适当运动,控制体重、血糖、血压、血脂,适当给予维持水电解质平衡、营养支持等常规治疗。对照组患者加用GSH(国药准字H19991068,重庆药友制药有限责任公司)1.2g,

1次/d,静脉滴注,2周为1个疗程,2组均连续治疗4个疗程。观察组患者则在GSH基础上加用黄葵胶囊(江苏苏中药业集团股份有限公司,国药准字Z19990040),5粒/次,3次/d,2周为1个疗程,2组均连续治疗4个疗程。

1.7 观察指标 1)治疗前后用日立HITACHI7600型全自动生化仪测定空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、24h尿蛋白定量(UTP)、尿白蛋白排泄率(UAER)、尿 $\beta_2$ 微球蛋白( $\beta_2$ -MG)、血肌酐(SCr)水平。2)治疗前后采用生化比色法检测血清 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(GGT)水平;采用AOPP夹心法酶联免疫吸附试验测定晚期糖基化终末产物(AOPP);采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定白介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )水平,试剂盒由北京北方生物研究所提供,操作严格按照说明书进行。

1.8 疗效判定标准 参照《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准》<sup>[7]</sup>判定。显效:症状、体征消失或明显改善,糖脂指标恢复正常或降低1/3,UTP下降 $\geq 1/2$ ,肾功能正常。有效:各方面均有所好转,UTP下降 $< 1/2$ 。无效:各方面未见改变。

1.9 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件分析数据,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用 $t$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2组糖尿病肾病患者有效率比较 观察组显效38例,有效20例,无效6例,有效率90.6%,对照组显效30例,有效19例,无效15例,有效率76.6%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

2.2 2组糖尿病肾病患者血糖、血脂代谢比较 治疗前,2组患者的血糖、血脂水平差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,观察组患者的血糖、血脂水平显著低于治疗前及对照组患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

2.3 2组肾功能比较 治疗前,2组肾功能差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,观察组肾功能UTP、UAER、 $\beta_2$ -MG、SCr低于治疗前及对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

2.4 2组糖尿病肾病患者GGT、AOPP、IL-1 $\beta$ 比较 治疗前,2组患者的血清因子水平差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,观察组GGT、AOPP、IL-1 $\beta$ 低于治疗前及对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

表 1 2 组糖尿病肾病患者血糖、血脂代谢比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	FPG (mmol/L)	2 hPG (mmol/L)	HbA1c (%)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
对照组 (n = 64)						
治疗前	9.35 ± 2.30	12.57 ± 2.72	10.74 ± 1.36	3.47 ± 0.85	7.33 ± 1.52	3.10 ± 0.56
治疗后	7.02 ± 2.15*	8.54 ± 2.35*	6.85 ± 1.27*	2.62 ± 0.53*	6.37 ± 1.18*	2.34 ± 0.21*
观察组 (n = 64)						
治疗前	9.37 ± 2.42	12.60 ± 2.77	10.83 ± 1.37	3.50 ± 0.88	7.35 ± 1.60	3.12 ± 0.59
治疗后	6.33 ± 1.65* <sup>△</sup>	8.04 ± 2.13* <sup>△</sup>	6.24 ± 1.05* <sup>△</sup>	1.32 ± 0.40* <sup>△</sup>	4.15 ± 1.12* <sup>△</sup>	1.85 ± 0.17* <sup>△</sup>

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$

表 2 2 组糖尿病肾病患者肾功能比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	UTP (g/24 h)	UAER (mg/24 h)	$\beta_2$ -MG (mg/L)	SCr (mmol/L)
对照组 (n = 64)				
治疗前	2.45 ± 0.17	324.22 ± 67.98	0.58 ± 0.23	88.75 ± 13.21
治疗后	1.74 ± 0.11*	174.34 ± 37.42*	0.40 ± 0.21*	82.18 ± 11.63*
观察组 (n = 64)				
治疗前	2.48 ± 0.20	330.51 ± 65.85	0.60 ± 0.24	89.04 ± 13.37
治疗后	1.31 ± 0.08* <sup>△</sup>	102.75 ± 29.33* <sup>△</sup>	0.31 ± 0.15* <sup>△</sup>	80.12 ± 10.49* <sup>△</sup>

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$

表 3 2 组 GGT、AOPP、IL-1 $\beta$  比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	GGT (IU/L)	AOPP ( $\mu$ g/L)	IL-1 $\beta$ ( $\mu$ g/L)
对照组 (n = 64)			
治疗前	35.74 ± 18.26	57.85 ± 18.62	0.53 ± 0.12
治疗后	30.28 ± 16.45*	45.23 ± 11.74*	0.24 ± 0.07*
观察组 (n = 64)			
治疗前	36.02 ± 20.17	58.12 ± 20.26	0.56 ± 0.23
治疗后	23.62 ± 13.11* <sup>△</sup>	34.51 ± 10.20* <sup>△</sup>	0.17 ± 0.04* <sup>△</sup>

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$

### 3 讨论

DN 属中医学“消渴”合并“水肿”“肾萎”“关格”“尿浊”等范畴,患者多因素体禀赋不足、饮食不节,嗜食肥甘厚味,导致脾虚不健运,化生湿热,湿热内蕴,邪毒入络,伤及肾元,肾失封藏,则精微下泄,气化失司,则水液代谢障碍,发为水液潴留。正如《圣济总录》中所言:“消渴日久,肾气受伤,肾主水,肾气虚衰,气化失常,开阖不利,水液聚于体内而发为水肿”。可见,脾肾气虚挟湿热为 DN 患者的主要病机特点。本研究所用黄葵胶囊是由中药黄蜀葵的有效成分精制而成的中成药,黄蜀葵于《嘉佑本草》最早记载,入心、肾、膀胱经,为甘寒之品,功可利水通淋、清热解毒;现代药理研究认为,黄蜀葵以黄酮类化合物为主要化学成分,有抗炎、抗凝、抑菌、降低免疫反应及炎性反应复合物沉积、降脂、减轻肾小管损伤、抗氧化等作用。对于慢性肾病患者而言,既可控制肾小球免疫炎性反应炎性因子的释放以改善机体微炎性反应状态;还可通过抑制 caspase-3 和

caspase-8 的表达,减少 ED1 + 和 ED3 + 巨噬细胞浸润,可清除氧自由基,降低脂质过氧化酶水平,增加毛细血管通透性,减轻机体水肿,缓解肾小管间质病变,保护肾脏免受损害<sup>[8]</sup>;能够使机体发挥血小板聚集抵抗作用,改善机体高凝状态,还能改善机体微炎性反应状态,促进肾小管上皮细胞的修复,降低 BUN、Scr,减轻尿蛋白量,保护肾脏功能<sup>[9-11]</sup>。

本研究结果显示,黄葵胶囊联合 GSH 进行中西医结合治疗 DN 患者的有效率显著升高 ( $P < 0.05$ );2 组患者经治疗后的糖脂代谢及肾功能均有所改善,观察组的改善程度优于对照组 ( $P < 0.05$ )。这证实, DN 患者体内存在明显的糖脂代谢紊乱及肾功能损害,而黄葵胶囊联合 GSH 协同作用肯定,利于控制血糖,调节脂质代谢紊乱,改善肾功能,其效果优于单纯 GSH 治疗。不仅如此, DN 患者血清中 GGT、AOPP、IL-1 $\beta$  水平存在高表达,提示 DN 患者机体存在明显的氧化应激状态及炎性反应,两者是加重肾脏损害的主要原因。现代医学认为, DN 患者处于高血糖、脂代谢紊乱状态,其发生发展是糖脂代谢异常、血流动力学改变、血管活物质及炎性递质增加、炎性细胞浸润等综合作用的结果<sup>[12-14]</sup>。机体的糖脂代谢紊乱一方面可以使机体产生过多的而不能被肾组织内抗氧化物质迅速清除的氧化应激产物,且 GGT、AOPP 增多,GGT 作为一种膜结合糖蛋白,于肾内分布最多,可通过调节糖代谢、炎性反应、内皮功能、氧化应激等多方面增加 2 型糖尿病的尿蛋白水平,加重肾脏损害<sup>[15-16]</sup>。AOPP 可促进氧

化酶的激活,还可结合巨噬细胞及单核细胞,促进分泌黏附分子,使机体产生氧化应激和炎症反应,释放更多参与免疫、炎症反应过程的炎症递质,引起机体的免疫与微炎症反应<sup>[17]</sup>,还可使葡萄糖大量转化为山梨醇,通过渗透性作用伤及肾脏细胞;另一方面,糖脂代谢紊乱可使患者易发生代谢应激反应,体内产生大量的活性氧,刺激活化的巨噬细胞分泌大量的IL-1 $\beta$ ,从而引起血管扩张和白细胞介导的组织坏死,加重肾脏的慢性炎症反应<sup>[18-20]</sup>。可见,机体氧化应激状态及炎症反应对于DN的病情发展尤为关键,两者相互作用最终引起DN。本研究中,随着用药后病情的好转,血清中GGT、AOPP、IL-1 $\beta$ 水平显著降低,以观察组的变化更大( $P < 0.05$ ),这进一步证实,血清中GGT、AOPP、IL-1 $\beta$ 等参与DN的病情进展,参与肾脏保护的过程,与DN病情活动有关。另外,结合本研究结果,可以证实黄葵胶囊联合GSH改善机体氧化应激及微炎症反应状态、发挥肾脏保护功能的机制可能是与调控血清中GGT、AOPP、IL-1 $\beta$ 水平有一定的相关性。

综上所述, DN患者体内存在明显的糖脂代谢紊乱、氧化应激状态、炎症反应及肾功能损害。黄葵胶囊联合GSH可能通过调控血清中GGT、AOPP、IL-1 $\beta$ 水平以改善机体氧化应激及微炎症反应状态、发挥肾脏保护功能,疗效满意,值得临床推广运用。

#### 参考文献

[1] Hwang S, Park J, Kim J, et al. Tissue expression of tubular injury markers is associated with renal function decline in diabetic nephropathy [J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(12): 1704-1709.

[2] Li Z, Zhang W. Protective effect of berberine on renal fibrosis caused by diabetic nephropathy [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(2): 1055-1062.

[3] Ahn JH, Yu JH, Ko SH, et al. Prevalence and determinants of diabetic nephropathy in Korea; Korea national health and nutrition examination survey [J]. *Diabetes Metab J*, 2014, 38(2): 109-119.

[4] Mima A. Inflammation and oxidative stress in diabetic nephropathy: new insights on its inhibition as new therapeutic targets [J]. *J Diabetes Res*, 2013, 2013: 248563.

[5] Florez JC. Genetics of Diabetic Kidney Disease [J]. *Semin Nephrol*, 2016, 36(6): 474-480.

[6] 靳新东, 牛喜平. 还原型谷胱甘肽对早期糖尿病肾病患者血液指标的作用 [J]. *海南医学院学报*, 2015, 21(12): 1633-1635, 1639.

[7] 中华中医药学会肾病分会. 糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案) [J]. *上海中医药杂志*, 2007, 41(7): 7-8.

[8] 于敏, 史耀勋, 田溢, 等. 黄葵胶囊治疗糖尿病肾病机制探讨 [J]. *吉林中医药*, 2012, 32(8): 829-831.

[9] Andrésdóttir G, Jensen ML, Carstensen B, et al. Improved prognosis of diabetic nephropathy in type 1 diabetes [J]. *Kidney Int*, 2015, 87(2): 417-426.

[10] Laustsen C, Nielsen PM, Nørlinger TS, et al. Antioxidant treatment attenuates lactate production in diabetic nephropathy [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 312(1): F192-199.

[11] 秦玉萍, 卫巍, 王冯勤, 等. 黄葵胶囊联合还原型谷胱甘肽治疗糖尿病肾病的临床效果分析 [J]. *南通大学学报: 医学版*, 2016, 36(3): 232-234.

[12] Chen Y, Cai G, Sun X, et al. Treatment of chronic kidney disease using a traditional Chinese medicine, *Flos Abelmoschus manihot* (Linnaeus) Medicus (Malvaceae) [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2016, 43(2): 145-148.

[13] Kishore L, Kaur N, Singh R. Nephroprotective effect of *Paeonia emodi* via inhibition of advanced glycation end products and oxidative stress in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic nephropathy [J]. *J Food Drug Anal*, 2017, 25(3): 576-588.

[14] An L, Zhou M, FMMT M, et al. *Salvia miltiorrhiza* Lipophilic Fraction Attenuates Oxidative Stress in Diabetic Nephropathy through Activation of Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 [J]. *Am J Chin Med*, 2017, 45(7): 1441-1457.

[15] 赵应飞, 李哈, 钱成荣, 等. 2型糖尿病胰岛素抵抗与血清 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶及尿清蛋白肌酐比值的相关研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(5): 700-701.

[16] 魏卓, 刘雅文, 程熠, 等. 血清 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶与2型糖尿病及并发糖尿病肾病的相关性研究 [J]. *中国实验诊断学*, 2017, 21(1): 66-69.

[17] 王晓光, 谭婷婷, 任迪. 补脾益肾活血法对糖尿病肾病患者氧化应激水平及炎症因子的影响 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2015, 16(12): 1063-1067.

[18] 任敏, 张谨, 周斌社, 等. 辛伐他汀联合厄贝沙坦对糖尿病肾病患者AOPP、ICAM-1、IL-1 $\beta$ 水平的影响 [J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(13): 1816-1818.

[19] Ye Y, Chen Q, Li J, et al. CXCL16 deficiency attenuates diabetic nephropathy through decreasing oxidative stress and inflammation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 491(3): 848-854.

[20] El-Horany HE, Abd-Ellatif RN, Watany M, et al. NLRP3 expression and urinary HSP72 in relation to biomarkers of inflammation and oxidative stress in diabetic nephropathy patients [J]. *IUBMB Life*, 2017, 69(8): 623-630.

(2017-05-08 收稿 责任编辑: 杨觉雄)