·临床药学·

木丹颗粒联合厄贝沙坦对早期糖尿病肾病血浆转化生长因子 β_1 和同型半胱氨酸的影响:一项随机、开放、平行、对照研究

李伟华,狄会峰,陈颖颖,王德宝,刘鹏

(莱芜市人民医院,山东 莱芜 271100)

摘要:目的 探讨木丹颗粒联合厄贝沙坦对2型糖尿病早期肾病患者血浆转化生长因子 β_1(TGF-β_1)和同型半胱氨酸(Hcy)的影响。**方法** 采用前瞻性随机、开放、平行、对照的研究方法,将72例2型糖尿病早期肾病患者按随机数字表法分为厄贝沙坦组和木丹颗粒联合厄贝沙坦组(联合治疗组),观察2组基线及治疗48周后尿白蛋白排泄率(UAER)、尿 β_2 微球蛋白(β_2-MG)、血浆转化生长因子 β_1 及同型半胱氨酸等水平的变化。**结果** 2组患者基线指标比较无统计学差异($P>0.05$)。治疗48周后,2组治疗前后差值比较显示,联合治疗组较厄贝沙坦组能更好地降低尿白蛋白排泄率、尿 β_2 微球蛋白和血浆血浆转化生长因子 β_1 水平[(-37±12 对-22±10) $\mu g \cdot min^{-1}$,(-0.40±0.17 对-0.24±0.12) $mg \cdot L^{-1}$,(-31±15 对-14±12) $U \cdot L^{-1}$,均 $P<0.01$]。**结论** 与厄贝沙坦单药治疗相比,木丹颗粒联合厄贝沙坦能更好地降低血浆转化生长因子 β_1 水平,减少尿白蛋白排泄和尿 β_2 微球蛋白,可能具有一定的肾脏保护功能。

关键词: 木丹颗粒;糖尿病肾病;转化生长因子 β_1;同型半胱氨酸

中图分类号: R587.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 2095-5375(2016)09-0545-004

doi:10.13506/j.cnki.jpr.2016.09.015

Effects of Mudan Particles combined with irbesartan on the levels of serum transforming growth factor-β_1 and homocysteine in patients with early diabetic nephropathy: A randomized,open,parallel,controlled study

LI Weihua,DI Huifeng,CHEN Yingying,WANG Debao,LIU Peng

(*The People's Hospital of Laiwu City,Laiwu 271100,China*)

Abstract: Objective To investigate the effects of Mudan Particles combined with irbesartan on the levels of serum transforming growth factor-β_1(TGF-β_1) and homocysteine(Hcy) in patients with early diabetic nephropathy. **Methods** Application of prospectively randomized,open,parallel,controlled methods,a total of 72 patients with early diabetic nephropathy were selected,and were randomly divided into two groups for Mudan Particles combined with irbesartan (combined therapy) or irbesartan treatment,respectively. Changes in urinary albumin excretion rate(UAER),urine β_2-microglobulin(β_2-MG),the levels of serum TGF-β_1 and Hcy were measured and compared between two groups at both pre- and post-treatment of 48 weeks. **Results** There were no statistically significant difference in the baseline clinical characteristics of study participants between two treatment groups($P>0.05$). Comparison of therapy-related differences between groups showed that the combined therapy was better in reducing UAER,urine β_2-MG and serum TGF-β_1 than the irbesartan group [(-37±12 vs -22±10) $\mu g \cdot min^{-1}$,(-0.40±0.17 vs -0.24±0.12) $mg \cdot L^{-1}$,(-31±15 vs -14±12) $U \cdot L^{-1}$,respectively,all $P<0.01$]. **Conclusion** Compared with irbesartan monotherapy,Mudan Particles combined with irbesartan treatment can better reduce serum TGF-β_1 levels,decrease UAER and urine β_2-MG,and may exert kidney protection effects in patients with early diabetic nephropathy.

Key words: Mudan Particles;Diabetic nephropathy;Transforming growth factor-β_1;Homocysteine

作者简介: 李伟华,男,主管药师,研究方向:临床药学,E-mail:sdzylwh@163.com

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

糖尿病肾病是糖尿病最主要的微血管并发症之一，也是导致终末期肾病的主要原因。既往研究显示，转化生长因子 β_1（TGF-β_1）和同型半胱氨酸（Hcy）参与了糖尿病肾病的发生与发展，可以反映糖尿病肾病的肾脏损害程度[1]。木丹颗粒治疗糖尿病周围神经病变疗效显著[2]，然而，其对糖尿病肾病的疗效尚无相关研究。本研究通过观察木丹颗粒联合厄贝沙坦对早期 2 型糖尿病肾病患者尿白蛋白排泄率（UAER）、血浆 TGF-β_1 及 Hcy 水平的影响，探讨木丹颗粒治疗效果及其机制。

1　对象与方法

1.1　对象　选择 2013 年 7 月至 2014 年 6 月在本院内分泌科住院及门诊就诊的 72 例早期 2 型糖尿病肾病患者作为研究对象，其中男性 27 例，女性 45 例，年龄（57±8）岁。研究方案通过医院研究伦理委员会批准。

诊断标准：①2 型糖尿病：符合 1999 年世界卫生组织 2 型糖尿病诊断标准；②早期糖尿病肾病：依据 Mogenson 的糖尿病肾病诊断与分期标准，UAER 20～199 μg·min^{-1} 为早期糖尿病肾病。

纳入标准：年龄<70 岁；血糖控制良好，空腹血糖<7.2 mmol·L^{-1}，餐后 2 h 血糖 7.8～11.1 mmol·L^{-1}；UAER 为 20～199 μg·min^{-1}；近 3 月未服用叶酸、维生素 B_{12}、别嘌呤醇等影响 Hcy 和血尿酸的药物；不伴有甲状腺功能障碍等影响 Hcy 和血尿酸代谢的疾病；近 3 月未服用血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）和血管紧张素受体拮抗剂（ARB）。

排除标准：原发性肾脏疾病；合并妊娠及哺乳期妇女；伴有高血压、严重血脂紊乱；糖尿病急性并发症；恶性肿瘤、严重心肝脑等疾病。

所有入选对象按随机数字表法分为木丹颗粒联合厄贝沙坦组（联合治疗组）和厄贝沙坦组，联合治疗组 36 例，其中 1 例腹泻而退出本研究，失访 1 例，最终入组 34 例，男 13 例，女 21 例，年龄（58±7）岁，糖尿病病程（8.7±2.7）年；厄贝沙坦组 36 例，失访 1 例，最终入组 35 例，男 12 例，女 23 例，年龄（57±9）岁，糖尿病病程（8.9±2.5）年。两组患者年龄、性别及糖尿病病程比较无统计学差异。所有患者签署书面知情同意书。

1.2　方法　2 组均给予糖尿病教育、优质低蛋白饮食［0.8 g·（kg·d）$^{-1}$］、适当运动、胰岛素皮下注射控制血糖。厄贝沙坦组在此基础上加用厄贝沙坦（商品名安博维，杭州赛诺菲制药有限公司）150 mg/次，1 次/天；联合治疗组在厄贝沙坦组的基础上加用木丹颗粒（辽宁奥达制药有限公司）7 g/次，3 次/天。研究过程中采取电话及门诊随访的方式。每月通过集体授课结合音像和印刷材料等方式宣传健康生活方式。定期检测血糖，每 2～3 个月检查糖化血红蛋白（HbAc1），及时调整胰岛素剂量。如果 FPG>7.2 mmol·L^{-1} 且 2 h PG>11.1 mmol·L^{-1}，则调整基础胰岛素或预混人胰岛素类似物剂量，使血糖达标；此时若 2 h PG 仍大于 11.1 mmol·L^{-1}，则加用餐时短效胰岛素类似物，使血糖稳定在 FPG<7.2 mmol·L^{-1}，2 h PG 7.8～11.1 mmol·L^{-1}。定期监测血压，每次测量 2 次取其平均值作为血压值，使血压稳定在正常范围。

本研究主要观察指标为 2 组治疗前后 UAER 的变化；次要观察指标包括血浆 TGF-β_1、Hcy、血尿酸、血压等变化。

所有患者在治疗前后行口服葡萄糖耐量试验，测量身高、体重、血压。FPG 和 2 h PG 采用葡萄糖氧化酶法进行测量。HbAc1 的检测采用高压液相色谱法。血清肌酐、血脂在自动生化分析仪上测定。空腹血清胰岛素（FINS）和尿 β_2-MG 的测定采用放射免疫法。UAER 采用放射免疫法测定 24 小时尿白蛋白总量。由有经验的检验技师在不知道患者分组的情况下进行了上述指标的检测。胰岛素抵抗以稳态模型评估的胰岛素抵抗指数（HOMA-IR = FPG × FINS /22.5）表示。采用放射免疫法测定 Hcy，血浆 TGF-β_1 采用双抗体夹心酶联免疫吸附法（ELISA）方法测定。

1.3　统计学处理　采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析，符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示。组内治疗前后比较采用配对资料 t 检验，组间比较采用独立样本 t 检验，计数资料采用卡方检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组治疗前后各观察项指标比较　两组患者治疗前各观察项指标比较差异均无统计学意义（$P>0.05$，见表 1）。厄贝沙坦组治疗 48 周后，UAER、尿 β_2-MG 较治疗前水平降低，差异有统计学意义（$P<0.05$），其他各观察项指标与治疗前比较虽无统计学差异（$P>0.05$），但血浆 TGF-β_1、Hcy、血尿酸、SBP 及 DBP 水平较治疗前均有下降的趋势。而联合治疗组治疗后，UAER、尿 β_2-MG 及血浆 TGF-β_1 水平较治疗前降低，差异有统计学意义（$P<0.05$），血浆 Hcy、血尿酸、SBP 及 DBP 水平较治疗前有降低的趋势（$P>0.05$，见表 1）。

2.2　两组治疗后各观察项指标比较　进一步比较两组各观察项治疗前后的差值，结果显示联合治疗组较厄贝沙坦组能更好地降低 UAER、尿 β_2-MG 和血浆 TGF-β_1 水平，差异有统计学意义（$P<0.05$，见表 1）。

2.3　不良反应　联合治疗组有 1 例在治疗初期出现轻度腹泻，症状轻微，停药后好转，但患者要求退出本试验。厄贝沙坦组未出现不良反应。

3　讨论

本研究结果显示，厄贝沙坦治疗能明显降低早期糖尿病肾病患者的 UAER，减少尿 β_2-MG，说明其对肾小球和肾小管均有良好的保护作用。近期有研究显示，厄贝沙坦可能具有降低血尿酸的作用[3]，但仍存在争议[4]。本研究显示，入组基线血尿酸值较高，可能与入组患者年龄较大、合并较多更年期妇女有关，同时观察到厄贝沙坦有降低血尿酸的趋势。研究显示，血尿酸对肾脏尤其是肾小管有明显的损害作用[5]，而严格控制血尿酸有助于保护肾脏功能[6]。Hcy 可以造成肾脏微循环障碍，促进蛋白尿的生成，而肾损伤可导致肾小管 Hcy 代谢异常，造成高 Hcy 血症，进而加重肾损害，导致恶性循环。降低血浆 Hcy 水平有助于保护肾脏[7]。廖丽娅等[8]研究发现，厄贝沙坦能协同叶酸显著降低老年 H 型高血压合并糖尿病患者的血浆 Hcy 水平，降低蛋白尿。而本

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

研究发现,厄贝沙坦治疗后 Hcy 只有降低的趋势,同时这种降低趋势是因为药物本身的作用还是肾脏功能改善的后遗效应尚不清楚。对于血尿酸和 Hcy,因为是次要观察指标,尚需扩大样本量及更长的观察时间进一步研究。

表 1 两组治疗前后各观察项指标的变化($\bar{x}\pm s$)

组别	厄贝沙坦组($n=35$)			联合治疗组($n=34$)		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
体重指数($kg\cdot m^{-2}$)	25.9±1.4	25.8±1.5	−0.1±0.4	26.1±1.5	25.9±1.3	−0.2±0.5
收缩压(mmHg)	128±6	125±7	−3±4	129±7	126±5	−3±3
舒张压(mmHg)	79±6	77±5	−2±3	78±7	76±5	−2±2
FPG($mmol\cdot L^{-1}$)	6.22±0.60	6.31±0.51	0.09±0.30	6.17±0.67	6.33±0.45	0.16±0.70
P2hPG($mmol\cdot L^{-1}$)	9.42±0.93	9.54±0.74	0.12±0.66	9.34±1.01	9.49±0.88	0.15±0.46
HbA1c(%)	6.88±0.57	6.94±0.65	0.06±0.34	6.96±0.49	7.08±0.59	0.12±0.44
HOMA-IR	3.66±0.70	3.72±0.79	0.06±0.21	3.65±0.77	3.69±0.65	0.04±0.17
总胆固醇($mmol\cdot L^{-1}$)	5.19±0.65	5.32±0.72	0.13±0.24	5.26±0.77	5.29±0.70	0.03±0.12
LDL-C($mmol\cdot L^{-1}$)	2.94±0.56	3.01±0.64	0.07±0.22	2.98±0.60	3.01±0.54	0.03±0.18
HDL-C($mmol\cdot L^{-1}$)	0.96±0.16	0.94±0.14	−0.02±0.06	0.98±0.18	0.97±0.19	−0.01±0.07
三酰甘油($mmol\cdot L^{-1}$)	2.15±0.53	2.19±0.57	0.04±0.15	2.10±0.61	2.06±0.55	−0.04±0.22
血肌酐($\mu mol\cdot L^{-1}$)	74±10	75±11	1±6	75±12	75±10	0±4
血尿酸($\mu mol\cdot L^{-1}$)	448±40	426±45	−22±20	445±36	420±39	−25±16
吸烟(%)	7(20.0%)	3(8.6%)	4(11.4%)	8(23.6%)	4(11.8%)	4(11.8%)
UAER($\mu g\cdot min^{-1}$)	109±47	87±40[b]	−22±10	106±51	69±31[ab]	−37±12[a]
TGF-β_1($U\cdot L^{-1}$)	88±21	74±18	−14±12	90±23	59±15[ab]	−31±15[a]
Hcy($\mu mol\cdot L^{-1}$)	15.8±3.2	14.5±2.8	−1.3±1.7	15.4±2.9	13.9±2.5	−1.5±1.6
尿 β_2-MG($mg\cdot L^{-1}$)	1.15±0.28	0.91±0.22[b]	−0.24±0.12	1.19±0.33	0.79±0.25[b]	−0.40±0.17[a]

注:FPG:空腹血糖;P2hPG:餐后 2 h 血糖;HbA1c:糖化血红蛋白;HOMA-IR:稳态模型评估的胰岛素抵抗指数;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;UAER:24 h 尿白蛋白排泄率;TGF-β_1:转化生长因子 β_1;Hcy:同型半胱氨酸;尿 β_2-MG:尿 β_2 微球蛋白。与厄贝沙坦组比较,[a]$P<0.05$;与本组治疗前相比,[b]$P<0.05$

木丹颗粒主要由丹参、红花、延胡索、鸡血藤等 9 味中药成分构成,可以起到益气活血等功效。既往研究显示,木丹颗粒可能通过抑制血小板聚集、改善微循环、抑制醛糖还原酶活性等机制在治疗糖尿病神经并发症方面有良好疗效[9]。本研究显示,木丹颗粒联合厄贝沙坦治疗较单用厄贝沙坦能更好地降低 UAER 和尿 β_2-MG,提示木丹颗粒可能具有减少尿蛋白、保护肾脏的功能。同时,木丹颗粒还能降低血浆 TGF-β_1 水平。TGF-β_1 可通过促进肾小球细胞肥大及纤维化、影响细胞外基质代谢等机制造成肾脏损害[10]。研究显示,醛糖还原酶基因可能作为 TGF-β_1 的反应性基因,参与了人系膜细胞中 TGF-β_1 诱导的细胞外基质成分纤连蛋白表达的调控,导致肾脏纤维化[11]。而抑制醛糖还原酶的表达,则可能抑制了高糖对 TGF-β_1 的激活,有助于糖尿病肾病的防治[12]。因此,木丹颗粒可能通过抑制醛糖还原酶进而降低 TGF-β_1 水平,发挥治疗糖尿病肾病的作用。同时,本研究未观察到木丹颗粒对血浆 Hcy 的影响。

总之,与厄贝沙坦单药治疗相比,木丹颗粒联合厄贝沙坦能更好地降低血浆 TGF-β_1 水平,减少 UAER 和尿 β_2-MG,保护肾脏功能。

参考文献:

[1] 刘鹏,王德宝,张凤梅,等.替米沙坦对早期糖尿病肾病患者血浆同型半胱氨酸及转化生长因子 β_1 水平的影响[J].中华全科医师杂志,2012,11(8):611-613.

[2] 邢清,母义明,陈康,等.木丹颗粒联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床观察[J].中国糖尿病杂志,2014,22(8):715-717.

[3] NAKAMURA M,SASAI N,HISATOME I,et al.Effects of irbesartan on serum uric acid levels in patiengs with hypertension and diabetes[J].Clin Pharmacol,2014(6):79-86.

[4] SMINK P A,BAKKER S J,LAVERMAN G D,et al.An initial reduction in serum uric acid during angiotensin receptor blocker treatment is associated with cardiovascular protection:a post-hoc analysis of the RENAAL and IDNT trials[J].J Hypertens,2012,30(5):1022-1028.

[5] BJORNSTAD P,LANASPA M A,ISHIMOTO T,et al.Fructose and uric acid in diabetic nephropathy[J].Diabetologia,2015,58(9):1993-2002.

[6] LIU P,CHEN Y Y,WANG B,et al.Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia:3-year randomized parallel-controlled study[J].Clin Endocrinol,2015,83(4):475-482.

[7] 刘鹏,陈颖颖,王德宝,等.甲状腺素治疗对 2 型糖尿病早期肾病合并亚临床甲状腺功能减退老年患者同型半胱氨酸和尿白蛋白排泄率的影响[J].中华内分泌代谢杂志,2013,29(10):858-861.

[8] 廖丽娅,邓红艳,姜红峰.厄贝沙坦对老年 H 型高血压合并糖尿病患者靶器官损害的相关研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2015,17(8):873-875.

(下转第 558 页)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

估。这项研究利用了丰富的登记信息、随机停药设计，试验人群包含了有阿片样药物服用史和初次服用阿片样药物的受试者。在 12 周的双盲治疗期以后，标签公开期间逐渐增加剂量以观察 Troxyca ER 在受试者中的效果。Troxyca ER 中羟考酮的日总剂量范围为 20～160 mg，服用两个相同剂量之间相隔约 12 h。患有可控制疼痛（定义为疼痛强度数字评分尺度［NRS］≤4）的患者被随机分入 12 周双盲治疗期间或继续服用 Troxyca ER 或改为服用安慰剂。在整个研究中允许抢救药物（一直到每天 3 g 对乙酰氨基酚）治疗突发性疼痛的发作。在标签公开期的前 3 周，允许即释盐酸羟考酮（单独组成产品）用于治疗前的初始转换。

共有 410 名受试者进入标签公开剂量逐渐增加期，281 名受试者剂量成功增加到 Troxyca ER 之上，并且随机进入双盲治疗期：134 名服用安慰剂，147 名服用 Troxyca ER。有 425.5%的受试者之前接受过阿片类药物治疗。在标签公开期，57%的受试者为女性，43%为男性，多数受试者小于 65 岁（89%），白种人占 73%。在双盲治疗期，56%受试者为女性和 44%为男性，年龄中位数为 51 岁，多数受试者（73%）为白种人。安慰剂组和 Troxyca ER 组的人口统计学是相似的。

总共有 188 名受试者（67%）完成了双盲治疗期，包括 107 名（73%）Troxyca ER 组受试者和 81 名（60%）安慰剂受试者。与 Troxyca ER 组（3%）相比，安慰剂组的更多受试者由于缺乏疗效而停止试验；与安慰剂组（7%）相比，Troxyca ER 组的更多受试者（10%）由于不良反应而停止试验。

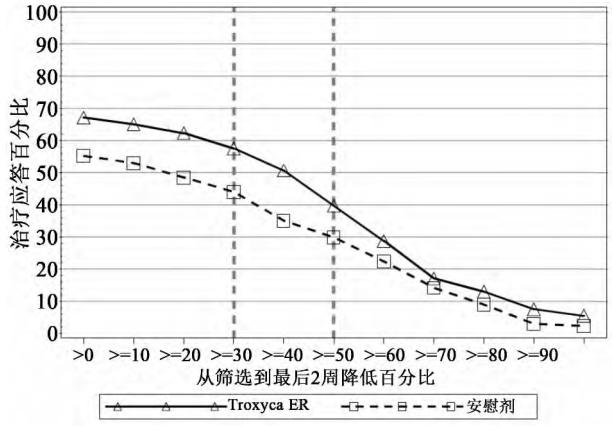


图 3　从筛选到最后 2 周的每周平均日疼痛评分的百分比降低结果

与安慰剂组相比较，Troxyca ER 治疗的每周平均疼痛强度 NRS 评分从随机基线值到 11 周和 12 周的平均值的平均变化在统计学上更加优越。与筛选时相比，每组中在最后 2 周证明改善的患者（应答）百分比见图 3。与安慰剂比较，从筛选开始到第 11 周和第 12 周的每周平均 NRS 疼痛强度评分降低≥30%的受试者中，接受 Troxyca ER 治疗的占有更高比例（Troxyca ER 组和安慰剂组分别为 58%、44%），并且 40%的接受 Troxyca ER 治疗的受试者和 30%的接受安慰剂治疗的受试者疼痛强度评分降低了 50%。

4　规格与剂量

Troxyca ER 缓释胶囊（盐酸羟考酮/盐酸纳曲酮）：10 mg/1.2 mg、20 mg/2.4 mg、30 mg/3.6 mg、40 mg/4.8 mg、60 mg/7.2 mg 和 80 mg/9.6 mg。Troxyca ER 的初始计量为 10 mg/1.2 mg，两次服药间隔 12 h。

5　适应证

Troxyca ER 用于需要日常全天候长期接受阿片类药物治疗的严重疼痛，以及用于其他替代方案不足以控制的严重疼痛。

6　不良反应

Troxyca ER 最常见的不良反应有：恶心、便秘、呕吐、头痛和嗜睡。

参考文献：

[1] 徐建国.盐酸羟考酮的药理学和临床应用［J］.临床麻醉学杂志，2014，30（5）：511-513.
[2] 冀雪.低剂量纳曲酮治疗慢性疼痛的研究进展［J］.天津化工，2014，28（6）：1-3.
[3] 阴元魁，高永良，李明亚.羟考酮的研究进展［J］.中国医院药学杂志，2008，28（1）：57-59.
[4] 张杜枭，葛卫红，于锋，等.羟考酮临床治疗研究进展［J］.药学与临床研究，2014，22（6）：527-531.
[5] 杨征，江孝香，李桦，等.国产盐酸纳曲酮人体耐受性试验［J］.中国临床药理学杂志，1999，15（3）：187-190.
[6] 张树来，卞晓洁，丁黎，等.盐酸纳曲酮片在健康人体的药代动力学和相对生物利用度［J］.中国临床药理学杂志，2007，23（2）：126-129.

（上接第 547 页）

[9] 吕锐，李尧军，田桂芳，等.木丹颗粒治疗糖尿病周围神经病变的作用机制［J］.中国新药杂志，2009，18（2）：123-126.
[10] 秦建华，蔚桦，欧三桃.RAAS、血清转化生长因子-β_1对糖尿病肾病伴高血压患者肾功能影响研究［J］.中国中西医结合肾病杂志，2015，16（3）：219-221.
[11] 黄平，张月娟，蒋涛，等.p38 MAPK 信号通路与醛糖还原酶对转化生长因子 β_1 诱导人系膜细胞纤连蛋白表达的影响［J］.中华病理学杂志，2015（44）：778-782.
[12] 刘慧丽，袁立，杨云青.醛糖还原酶遗传缺失可显著减缓 C57BL/6 小鼠糖尿病肾病进程［J］.中华糖尿病杂志，2010，2（5）：354-361.

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net