

复方丹参滴丸对2型糖尿病肾病患者尿微量白蛋白及微炎症状态的影响

▲中信惠州医院有限公司中信惠州医院肾内科 吴栋良 宫计划 陈燕 杨永铭

近年来，由于人们生活方式的转变及人口老龄化等因素的影响，糖尿病发病率不断增加。流行病学调查显示，我国糖尿病患者总数已高达9240万，糖尿病肾病(DN)是糖尿病患者最常见的慢性微血管并发症之一。在我国，DN发病率逐年增加，已成为引起终末期肾病的第二位病因。目前有研究认为，炎症反应与2型糖尿病及DN的发生发展过程密切相关。中医学理论认为，DN的基本病机为“肾虚血瘀”，认为活血益气是治疗本病的首要措施，且中医药在治疗DN方面取得了较好的效果。因此，本研究以早期2型糖尿病肾病患者为研究对象，旨在探讨复方丹参滴丸对早期DN患者尿微量白蛋白尿及微炎症状态的影响。

资料与方法

>>>>

一般资料

选择2012年1月至2014年4月间，我院肾内科收治的60例2型DN患者，其中男性35例，女性25例；年龄37~73岁，平均(56.2±8.6)岁；病程4~18年，平均(7.3±4.2)年。

纳入标准：(1)符合2005年《中国糖尿病防治指南》中糖尿病的诊断标准和早期糖尿病肾病(微量白蛋白尿期)Mogensen分期标准，即尿蛋白排泄率(UAER)20~200 μg/min；(2)血肌酐<133 μmol/L。

排除标准：(1)1型糖尿病患者；(1)合并急性或慢性肾小球肾

炎、紫癜性肾炎、系统性红斑狼疮性肾炎、高血压肾损害等其他原发或继发性肾脏病者；(3)合并糖尿病酮症、酮症酸中毒等糖尿病严重并发症者；(4)合并严重的心血管、脑血管、肝脏疾病者；(5)精神病不能合作者。

患者随机分为A、B两组，每组30例，并选取同期在我院健康体检中心体检的30例健康成年人作为对照组，包括男性21例，女性9例，年龄31~76岁，平均(54.7±15.4)岁。两组一般资料比较差异无统计学意义(P>0.05)，具有可比性。

治疗方法

两组DN患者均用胰岛素控制血糖，使空腹血糖<7.0 mmol/L，餐后2h血糖<11.1 mmol/L；同时予口服厄贝沙坦(安博维，杭州赛诺菲安万特民生制药有限公司)150 mg/d治疗。对合并有高血压者，控制血压在<130/80 mmHg，可加用钙拮抗剂等其他降压药物。A组在此基础上加用复方丹参滴丸(天津天士力制药有限公司生产)30粒/d，分3次口服，疗程为16周。

观察指标与检测方法

对照组患者于入组次日、DN患者于治疗前

后抽清晨空腹静脉血，检测血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)及白细胞介素-6(IL-6)水平。血清hs-CRP测定采用免疫比浊法，血清TNF-α、IL-6测定采用ELISA法。DN患者分别于治疗前后用放免法测定UAER。所有检测均严格按试剂盒说明书步骤操作。

统计学方法

应用SPSS 13.0统计学软件包进行数据分析，计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，两样本均数的比较采用t检验，均以P<0.05为差异有统计学意义。

讨论

>>>>

2型糖尿病肾病病因尚未完全明确，目前一般认为其发病与遗传、糖脂代谢紊乱、肾小球血液动力学改变、凝血-纤溶异常及细胞因子、氧化应激等多种因素的共同作用有关。

也有学者认为，糖尿病属于一种自然免疫和低度炎症性疾病。近年来，关于微炎症反应与DN相关的研究也逐渐增多。微炎症与病原微生物的感染及全身炎症反应综合征均不同，它是一种免疫性炎症，指机体在各种因素刺激下激活单核巨噬细胞系统释放促炎症细胞因子如白细胞介素-1(IL-1)、IL-6和NF-α等持续存在的轻微炎症反应，具有持续及相对隐匿性的特点。

血清超敏C反应蛋白作为炎症指标在临床上应用广泛。炎症因子如IL-6浓度增高可通过促进脂质氧化而引起胰岛素抵抗、胰岛素分泌功能障碍和代谢综合征的发生，参与促进糖尿病及DN的发生与发展。Navarro等发现，TNF-α与DN的发展呈正相关，是DN合并肾损伤的独立危险因素。

本研究对早期DN患者与对照组患者进行了观察，DN患者血清hs-CRP、TNF-α及IL-6水平均较对照组明显升高，差异有统计学意义，进一步证明早期DN患者即存在微炎症状态。

DN患者一旦出现持续微量白蛋白尿(MAU)，则预示着病程向DN临床期及终末期肾病的进展，如果早期不对MAU进行干预，至少约50%的DN患者将最终进展到终末期肾病需要透析治疗。

中医学理论认为DN的基本病机为“肾虚血瘀”。因此，中医学认为活血益气是治疗本病的首要措施，并

特别强调活血的作用。

复方丹参滴丸是一种新型中药制剂，药物以分子或液体微粒形式在基质中存在，主要成分为丹参、三七、冰片等，活血化瘀、行气止痛是其主要功效，且具有起效迅速、生物利用度高的特点。

丹参是主要的活血化瘀中药，古代医书上有“一味丹参，功同四物(当归、川芎、芍药、熟地)”之说。丹参的水溶性成分主要为丹参素，现代药理研究证明，丹参素具有降低血小板聚集性、抗凝血、调节血脂、钙拮抗、抑制成纤维细胞增生和分泌基质等多种药理作用，并且研究证明其可通过抑制粘附分子起到抗炎作用。

本研究A组患者常规使用控制血糖、血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)的基础上，加用中成药复方丹参滴丸治疗。结果发现，治疗前两组患者的UAER及血清hs-CRP、TNF-α、IL-6水平比较差异无统计学意义(P>0.05)，治疗后两组患者的UAER及血清hs-CRP、TNF-α、IL-6水平均明显下降(P<0.05)，且治疗后A组上述指标明显低于B组(P<0.05)。

这表明常规ARB治疗可以改善DN患者的微炎症状态、降低尿微量白蛋白水平，但联合应用复方丹参滴丸的患者其炎症指标下降更为明显，并进一步降低了尿微量白蛋白水平。

综上所述，早期2型糖尿病肾病存在微炎症状态，复方丹参滴丸可显著降低患者的尿微量白蛋白水平，延缓肾脏病进展，其机制可能与改善DN患者的微炎症状态有关，但其具体作用机制及长期疗效还有待进一步探讨。

结果

>>>>

DN患者与对照组血清hs-CRP、TNF-α及IL-6水平比较

与对照组相比，DN患者的血清hs-CRP、TNF-α及IL-6水平均明显升高，差异均有统计学意义(P<0.05，表1)。

表1 DN患者与对照组血清hs-CRP、TNF-α及IL-6水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	hs-CRP (mg/L)	TNF-α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)
DN组(n=60)	7.23±3.15	32.56±9.63	20.08±6.18
对照组(n=30)	2.61±1.06	12.44±4.66	10.45±4.62
t值	7.797	10.806	7.538
P值	<0.05	<0.05	<0.05

DN患者治疗前后UAER及血清hs-CRP、TNF-α及IL-6水平比较

治疗前两组患者的UAER及血清hs-CRP、TNF-α、IL-6水平差异均无统计学意义(P>0.05)；治疗后两组患者的UAER及血清hs-CRP、TNF-α、IL-6水平均明显下降，差异有统计学意义(P<0.05)，且治疗后A组上述指标明显低于B组，差异有统计学意义(P<0.05，表2)。

表2 DN患者治疗前后UAER及血清hs-CRP、TNF-α及IL-6水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前后	UAER (μg/min)	hs-CRP (mg/L)	TNF-α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)
A组(n=30)	治疗前	113.24±31.28 ^a	7.25±2.92 ^a	31.85±6.24 ^a	21.72±5.63 ^a
	治疗后	58.41±19.64 ^b	5.07±1.24 ^b	19.56±5.94 ^b	13.61±4.42 ^b
	t值	8.146	3.786	7.813	5.425
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
B组(n=30)	治疗前	116.82±27.43	8.16±2.95	32.19±7.40	20.59±6.41
	治疗后	80.35±20.42	6.32±1.06	24.82±6.37	16.62±4.43
	t值	6.124	3.215	4.212	2.815
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	

注：^a治疗前与B组比较，t值分别为0.340、0.859、1.201、0.726，P>0.05；

^b治疗后与B组比较，t值分别为4.270、4.197、3.308、2.635，P<0.05。