百令胶囊联合坎地沙坦酯治疗糖尿病肾病临床研究

娄东亮，姚欣，张宝珠

开封市人民医院内分泌科，河南 开封 475000

［摘要］**目的：**观察百令胶囊联合坎地沙坦酯治疗糖尿病肾病（DN）的临床疗效。**方法：**采用随机数字表法将184例DN患者分为对照组和观察组各92例。对照组给予坎地沙坦酯片口服治疗，观察组在对照组基础上加用百令胶囊口服治疗。2组疗程均为8周。比较2组临床疗效，以及治疗前后中医证候积分、血糖、肾功能、血清壳多糖酶3样蛋白1（CHI3L1）、层粘连蛋白（LN）、Ⅳ型胶原（Ⅳ-C）水平。**结果：**观察组总有效率为92.39%，对照组为81.52%，2组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后，2组中医证候积分均较治疗前降低（$P<0.05$），且观察组中医证候积分低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组空腹血糖、糖化血糖蛋白、血肌酐、血尿素氮、24 h尿蛋白定量、尿白蛋白排泄率均较治疗前降低（$P<0.05$），且观察组上述各项指标均低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组血清CHI3L1、LN、Ⅳ-C水平均较治疗前降低（$P<0.05$），且观察组上述各项指标均低于对照组（$P<0.05$）。**结论：**百令胶囊联合坎地沙坦酯治疗DN疗效显著，可有效控制血糖，改善肾功能，降低中医证候积分和血清学纤维化指标，有效延缓肾纤维化进程。

［关键词］糖尿病肾病；百令胶囊；坎地沙坦酯；肾功能；壳多糖酶3样蛋白1
［中图分类号］R587.2 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）12-0063-04
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.12.013

Clinical Study on Bailing Capsules Combined with Candesartan Cilexetil for Diabetic Nephropathy

LOU Dongliang, YAO Xin, ZHANG Baozhu

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of Bailing Capsules combined with Candesartan Cilexetil for diabetic nephropathy (DN). **Methods:** A total of 184 cases of DN patients were divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 92 cases in each group. The control group was given the oral administration of Candesartan Cilexetil Tablets, and the observation group was additionally given the oral administration of Bailing Capsules based on the treatment of the control group. Both groups were treated for eight weeks. The traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, and the levels of blood glucose, kidney function, and chitinase 3-like protein 1 (CHI3L1), laminin (LN), and type Ⅳ collagen (Ⅳ-C) in serum before and after treatment, as well as the clinical effects in the two groups were compared. **Results:** The total effective rate was 92.39% in the observation group and 81.52% in the control group, the difference being significant ($P<0.05$). After treatment, TCM syndrome scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and TCM syndrome score in the observation group was lower than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of fasting blood glucose, glycated glycoprotein, serum creatinine, blood urea nitrogen, 24-hour urinary protein quantification, and urinary albumin excretion rate in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the above indexes in

［收稿日期］2022-06-08
［修回日期］2023-03-22
［作者简介］娄东亮（1981-），男，副主任医师，E-mail：pour00mry@163.com。

the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of CHI3L1, LN and Ⅳ-C in serum in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the above indexes in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Bailing Capsules combined with Candesartan Cilexetil has a significant curative effect in the treatment of DN, which can effectively control blood glucose, improve kidney function, reduce TCM syndrome scores and serum fibrosis indexes, and effectively delay the progression of renal fibrosis.

Keywords: Diabetic nephropathy; Bailing Capsules; Candesartan Cilexetil; Kidney function; Chitinase 3-like protein 1

糖尿病肾病(DN)是糖尿病常见的微血管并发症，持续性高血糖可致机体出现微量白蛋白尿，并介导氧化应激、炎症反应，加速肾衰竭甚至死亡，故本病应尽早诊断及治疗[1]。西医治疗DN主要采用调节血糖、血压、血脂，坎地沙坦酯为选择性血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂，可加强肾小球滤膜作用、促进肾脏血流、降低蛋白尿水平[2]。中医学认为，DN归属于水肿、关格等范畴，与肺、脾、肾有关，多因脾肺气虚、肾气不固所致，治疗以益气固表、健脾固肾为主[3]。百令胶囊具有补肺肾、益精气等功效，临床可用于治疗脾肾虚损的诸多病症[4]。本研究观察百令胶囊联合坎地沙坦酯治疗DN患者的临床疗效，结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南》[5]中DN诊断标准。早期患者缺乏特异性症状，病情发展可出现腰酸腿痛、耳鸣、头晕、恶心呕吐、水肿、乏力、皮肤瘙痒、手足抽搐等症状；尿中排出白蛋白、红细胞，尿液筛查显示尿糖水平升高；眼底造影可见微动脉瘤；早期DN肾脏体积增大，终末期肾脏体积缩小；血清肌酐水平升高。

1.2 辨证标准 符合《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)》[6]中脾肾气虚证标准。主症：纳呆、疲乏、小便频数或清长或浑浊如脂膏；次症：腰膝酸软、肢体浮肿、面色苍白、少尿；舌脉：舌淡胖、苔簿白，脉细滑。

1.3 纳入标准 符合上述脾肾气虚证辨证及DN诊断标准；确切糖尿病病史；6个月内连续2次尿白蛋白排泄率(UAER)＞30 mg/24 h，显性蛋白尿＞0.5 g/24 h；患者及其家属知情同意。

1.4 排除标准 出现严重器质性心、肝功能不全者；诊断为Ⅰ型糖尿病及其他特殊类型糖尿病者；伴有酮症酸中毒、IgA肾病、狼疮性肾炎等原发或继发性肾脏病者；伴有严重高血压、心力衰竭、低蛋白血症者；妊娠或哺乳期妇女；对本次研究所用药物过敏或有药物禁忌证者。

1.5 一般资料 收集2019年12月—2021年12月开封市人民医院收治的184例DN患者，采用随机数字表法分为对照组和观察组各92例。对照组男51例，女41例；年龄35～76岁，平均(56.75±5.45)岁；病程2～10年，平均(6.65±2.27)年。观察组男49例，女43例；年龄35～75岁，平均(56.41±5.54)岁；病程2～9年，平均(6.57±2.36)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。本研究经开封市人民医院医学伦理委员会审批通过后执行(伦审编号2019031)。

2 治疗方法

2组均给予降糖、降压、调脂、糖尿病饮食、运动指导等常规治疗。

2.1 对照组 给予坎地沙坦酯片(重庆圣华曦药业股份有限公司，国药准字H20030771)口服，每次4～8 mg，必要时剂量增加至12 mg，每天1次。

2.2 观察组 在对照组基础上加用百令胶囊(杭州中美华东制药有限公司，国药准字Z10910036)口服，每次2～6粒，每天3次。

2组疗程均为8周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①血糖、肾功能。采用全自动生化分析仪检测：空腹血糖(FBG)、糖化血糖蛋白(HbA1c)、血肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)水平，采用磺基水杨酸法检测24 h尿蛋白定量(24 h Upro)，采用免疫散射浊度法测定UAER。②中医证候积分。根据《糖尿

病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准（试行方案）》[6]对中医证候（包括四肢酸痛、眩晕耳鸣、尿浊、目涩、舌苔、脉象等）按无、轻、中、重度分别计0~3分，满分18分，分数越高症状越严重。③血清学纤维化指标。清晨抽取患者5 mL空腹静脉血液，以3 500 r/min、半径12 cm离心后取上层清液，保存于-80 ℃冰箱中。采用酶联免疫吸附法（ELISA）检测血清壳多糖3样蛋白1（CHI3L1）水平，试剂盒购自上海酶联免疫生物有限公司；采用Western blot法检测层粘连蛋白（LN）水平；采用增强化学发光免疫法检测Ⅳ型胶原（Ⅳ-C）水平。操作均严格按照试剂盒说明书执行。

3.2　统计学方法　采用SPSS21.0统计学软件分析所有数据。计量资料符合正态分布者以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，同组治疗前后比较行配对t检验，组间比较采用成组t检验。计数资料以百分比（%）表示，行χ^2检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

4　疗效标准与治疗结果

4.1　疗效标准　参考《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准（试行方案）》[6]判定疗效。显效：患者体征症状彻底消失，血糖、肾功能指标均恢复正常水平，24 h Upro水平下降≥40%；有效：患者体征症状显著改善，血糖、肾功能指标好转，24 h Upro水平下降<40%；无效：患者体征症状无改善甚至加重，血糖、肾功能及24 h Upro水平无好转。

4.2　2组临床疗效比较　见表1。观察组总有效率为92.39%，对照组为81.52%，2组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。

表1　2组临床疗效比较　例

组　别	例数	显效	有效	无效	总有效率（%）
对照组	92	44	31	17	81.52
观察组	92	49	36	7	92.39①

注：①与对照组比较，$P<0.05$

4.3　2组治疗前后中医证候积分比较　见表2。治疗前，2组中医证候积分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组中医证候积分均较治疗前降低（$P<0.05$），且观察组中医证候积分低于对照组（$P<0.05$）。

4.4　2组治疗前后血糖、肾功能水平比较　见表3。治疗前，2组FBG、HbA1c、SCr、BUN、24 h Upro、UAER水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组FBG、HbA1c、SCr、BUN、24 h Upro、UAER水平均较治疗前降低（$P<0.05$），且观察组上述各项指标均低于对照组（$P<0.05$）

表2　2组治疗前后中医证候积分比较（$\bar{x}\pm s$）　分

组　别	例数	治疗前	治疗后
对照组	92	13.24±5.57	5.95±2.35①
观察组	92	13.26±5.48	3.65±2.27①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

表3　2组治疗前后血糖、肾功能比较（$\bar{x}\pm s$）

指　标	对照组（例数=92）		观察组（例数=92）	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
FBG（mmol/L）	9.46±2.23	7.24±1.19①	9.28±2.56	6.24±0.12①②
HbA1c（%）	19.34±1.13	9.23±1.00①	19.23±1.26	6.56±0.56①②
SCr（μmol/L）	117.24±10.76	95.46±5.56①	118.23±10.56	83.23±2.34①②
BUN（mmol/L）	11.35±1.89	7.45±1.25①	11.75±1.82	5.19±0.26①②
24 h Upro（mg）	131.51±10.23	97.94±5.34①	132.36±10.62	73.44±2.45①②
UAER（μg/min）	201.59±10.85	145.28±5.47①	202.45±10.41	113.25±3.85①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.5　2组治疗前后血清学纤维化指标比较　见表4。治疗前，2组CHI3L1、LN、Ⅳ-C水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组血清CHI3L1、LN、Ⅳ-C水平均治疗前降低（$P<0.05$），且观察组上述各项指标均低于对照组（$P<0.05$）。

表4　2组治疗前后血清学纤维化指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	时　间	例数	CHI3L1（ng/mL）	LN（ng/mL）	Ⅳ-C（μg/L）
对照组	治疗前	92	40.34±5.20	2.88±0.41	79.54±5.74
	治疗后	92	36.08±2.23①	1.53±0.19①	49.37±2.14①
观察组	治疗前	92	40.48±5.29	2.89±0.39	80.25±5.49
	治疗后	92	30.29±1.10①②	1.19±0.15①②	40.17±1.08①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

5　讨论

糖尿病损伤的主要靶器官是肾脏，早期DN是肾小球微血管发生慢性病变，病理特征为肾小球系膜增生、基底膜增厚、肾小管萎缩、肾间质纤维化、出球动脉透明变性等。DN与血压、血糖、血脂有关，多因糖、脂代谢紊乱、氧化应激、炎症反应、血流异常等因素诱发，失于治疗可造成不可逆性肾损伤，甚至肾衰竭。临床上常用坎地沙坦酯治疗DN，坎地沙坦酯可在体内迅速被水解成活性代谢物坎地沙坦，而坎地沙坦为选择性血管紧张素Ⅱ受体（AT1）拮抗剂，通过与血管平滑肌AT1受体结合而

阻断肾素-血管紧张素，有效降低肾小球内压力，可减少蛋白尿水平，延缓肾小球硬化，改善肾脏血流动力学水平及肾小球内高滤过、高灌注、高压状态，减轻肾脏损害[7-8]。

中医学认为，DN归属于水肿、尿浊、消渴、虚劳等范畴。患者消渴日久损伤肾脏，体内水液潴留、泛溢肌肤，浊毒、湿热、瘀血内蕴，导致脾失转输、肺失通调、肾失开阖，发为全身浮肿、脏腑功能衰退。故DN基本病机为脾肾亏虚、气阴两虚、本虚标实；治疗宜以活血、通络、益气、养阴、固肾为主。百令胶囊可补肺益肾、益精填髓，用于治疗肾肺两虚之证，可缓解腰背酸痛、气喘、咳嗽、咯血等症状。冬虫夏草为冬虫夏草菌、蝙蝠蛾科幼虫复合体，主要成分是发酵冬虫夏草菌粉(Cs-C-Q80)，含有虫草多糖、虫草酸、维生素B_{12}、麦角脂醇等，有抗肿瘤、抗疲劳、改善免疫系统功能等作用[9]。

本研究结果显示，治疗后观察组总有效率高于对照组，中医证候积分低于对照组；说明百令胶囊联合坎地沙坦酯治疗可改善患者中医证候，显著提高临床疗效。治疗后，2组FBG、HbA1c、SCr、BUN、24 h Upro、UAER水平均较治疗前降低，且观察组各项指标均低于对照组；说明百令胶囊联合坎地沙坦酯可进一步改善患者肾功能，有效控制血糖，降低微量白蛋白尿水平。SCr、BUN、FBG、UAER为最典型肾功能指标，肾功能不全患者长期处于高血糖状态，受氧化应激、血流动力学紊乱等影响，刺激肾脏细胞合成炎性因子，使肾小球进一步损伤，加重肾功能损害。百令胶囊可抑制醛糖还原酶活性，改善肾血流，降低肾小球滤过率，抑制肾小球硬化，清除自由基、抑制血小板聚集，改善受损肾小管上皮细胞，阻止肾小球系膜细胞、成纤维细胞的发展；并可调节免疫力，纠正脂代谢紊乱，降低脂质过氧化物水平；并通过减轻炎症反应而改善肾功能[10]。

CHI3L1为分泌型糖蛋白，肝脏表达最多，分泌到胞外基质，变异会影响YKL-40蛋白分泌，在炎症、组织重塑过程中发挥作用，可诊断、监测慢性感染和组织纤维化。糖尿病患者血清CHI3L1活性升高，对糖尿病并发症预测具有一定的临床价值[11]。血清LN水平与Ⅳ型胶原相平行，可用于诊断肝纤维化、门脉高压，还与糖尿病、肿瘤浸润转移相关。DN患者血浆中内皮素-1水平异常升高，产生Ⅳ型胶原和蛋白多糖，刺激生成血管紧张素Ⅱ，抑制丝氨酸蛋白酶、胶原酶、纤溶酶原激活因子，促进整合素表达、细胞基质增生，导致Ⅳ-C的高表达。Ⅳ-C为胶原成分，组成基底膜骨架，糖尿病状态下，Ⅳ-C mRNA表达水平影响肾小球基底膜、系膜，改变肾组织纤维化。本研究结果显示，治疗后2组血清CHI3L1、LN、Ⅳ-C水平均降低，观察组3项指标低于对照组，说明百令胶囊联合坎地沙坦酯治疗可降低患者血清学纤维化指标水平。有研究表明，百令胶囊联合坎地沙坦酯可抑制Ⅳ-C水平表达，阻止肾脏病变进展[12]。

综上所述，百令胶囊联合坎地沙坦酯治疗DN可有效控制血糖，改善肾功能及中医证候，延缓肾脏纤维化进程，提高临床治疗效果。

[参考文献]

[1] NAGIB A M, ELSAYED MATTER Y, GHEITH O A, et al. Diabetic Nephropathy Following Posttransplant Diabetes Mellitus[J]. Exp Clin Transplant, 2019, 17(2): 138-146.
[2] QI C, MAO X, ZHANG Z, et al. Classification and Differential Diagnosis of Diabetic Nephropathy[J]. Diabetes Res, 2017, 20(5): 137-138.
[3] 杜晓妹，王琳. 中医药治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志，2020，29(23)：2615-2619.
[4] 胡甲丰. 百令胶囊联合前列地尔注射液治疗对慢性肾衰竭患者肾功能、微炎症状态的影响[J]. 新中医，2023，55(4)：73-77.
[5] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J]. 中华糖尿病杂志，2019，11(1)：15-28.
[6] 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.
[7] 汪庆飞，高家荣，张配. 坎地沙坦酯联合氢氯噻嗪治疗中重度高血压的临床疗效比较[J]. 中华全科医学，2019，17(7)：1132-1134.
[8] 陈珊珊，程慧茹，闫寒冰，等. 肾衰宁胶囊联合坎地沙坦酯治疗糖尿病肾病的临床研究[J]. 现代药物与临床，2020，35(8)：1609-1612.
[9] 赵鹏，杨明，邓愍民. 近5年天然冬虫夏草与发酵虫草菌粉药理研究进展[J]. 药品评价，2020，17(19)：5-8.
[10] 占芬芬. 百令胶囊辅助治疗对糖尿病肾病患者疗效、肾功能及微炎症状态的影响[J]. 新中医，2020，52(10)：56-59.
[11] 张钢，王海芳，杨志森. 血清CHI3L1、SOCS3对2型糖尿病患者早期糖尿病肾病的预测价值[J]. 国际检验医学杂志，2023，44(5)：561-564.
[12] 马嘉，赵志琴，王婧，等. 百令胶囊联合ACEI/ARB治疗慢性肾小球肾炎的meta分析[J]. 中国医药科学，2022，12(24)：37-41.

(责任编辑：冯天保，邓乔丹)