

治疗糖尿病肾病的药物研究现状*

零小妹 综述, 刘 嫒[△] 审校(海南医学院药理教研室, 海口 571101)

【关键词】

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.22.052 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)22-3204-02

随着人们生活水平的提高,人均寿命的延长,糖尿病及其慢性并发症对患者的健康和生命造成严重威胁,其中糖尿病肾病(DN)是糖尿病主要的慢性并发症之一,是一种较为常见的疾病,也是导致终末期肾病(ESRD)的主要原因。目前中国已有 9 200 万糖尿病患者,1.48 亿糖尿病前期患者^[1]。随着全球范围内糖尿病患者的不断增加,DN 的患病率也随之提高。在西方国家 DN 是导致 ESRD 的首要病因(约占 35%),在我国这一比例也在逐年上升^[2]。DN 在 1 型糖尿病中患病率为 33%~40%,在 2 型糖尿病中的患病率为 20%~25%^[3]。因此对 DN 的防治已经成为当前临床医生和医药研究人员共同面临的重要课题。研究已证实 DN 的发生和发展包括代谢紊乱、炎症反应、肾小球血流动力改变和遗传易感性等在内的多个方面共同作用的结果。现今医学界认为对 DN 防治的基本措施应包括有效控制血糖、控制血压、抑制肾素-血管紧张素系统(RAS)和调脂治疗等,且临床已证实上述措施可有效降低蛋白尿水平和延缓 DN 的进展。近年来,DN 的治疗取得了很大的进展,尤其在新药开发和药物配伍方面,这些进步极大地改善了 DN 患者临床症状和生活质量。本文现将近几年有关 DN 的药物治疗进展综述如下。

1 西药治疗 DN

目前使用的西药治疗 DN 的主要措施是血糖的控制、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)的应用等。常用的药物主要有胰岛素类降糖药、降血压药物、他汀类调血脂药、PPAR-激动剂等。DN 患者均存在血糖水平控制不佳,血糖过高、过低均会对肾脏造成损伤,也会促进 DN 的发展。对于已经发生 DN 且处于第Ⅲ期的患者(即尿检微量清蛋白水平大于或等于 200 $\mu\text{g}/\text{min}$),严格控制其血糖水平,可以在一定程度上改善肾脏血流动力学状态,降低尿液中微量清蛋白尿水平。对于早期 DN 轻度肾功能不全者,可给予口服降糖药,如格列奎酮、格列齐特等,但对有明显肾功能不全(血清肌酐大于 130 mol/L),口服降糖药疗效不佳的患者,只能用胰岛素治疗。

目前,临床上治疗 DN 的降血压药首选 ACEI 和 ARB,这两种药不仅有良好地降低系统高压作用,而且对出球小动脉的扩张作用大于入球小动脉,从而选择性地降低肾小球高压,改善肾小球内三高,改善肾小球血流动力学损害,抑制肾小球肥大,减少蛋白尿排泄,从而减轻肾损害和延缓 DN 的进展^[4-5]。

牛慧敏等^[6]探讨贝那普利治疗 41 例 DN 患者的临床效果,对所有患者采取随机分组的方法,其中 20 例患者接受贝那普利治疗,为试验组;另外 21 例患者接受缬沙坦治疗,为对照组。观察两组治疗后临床症状的变化,并对两组患者综合疗效

进行评价,最终据此评定贝那普利治疗 DN 的效果。其探讨结果为试验组总有效率达到 90.0%;对照组总有效率达到 76.2%,表明贝那普利治疗 DN 的效果明显,能明显改善患者的肾功能,值得在临床上进一步推广。

李江^[7]报道分析了不同剂量厄贝沙坦在治疗 DN 中的临床效果。将 97 例 DN 患者按照剂量大小划分为治疗组和对照组,治疗组 43 例患者接受大剂量厄贝沙坦(300 mg)治疗,对照组 54 例接受小剂量厄贝沙坦(150 mg)治疗。治疗前均对患者的尿清蛋白、血清钾、血尿素氮(BUN)进行检测,与治疗前后作对比。其分析结果表明治疗组的尿清蛋白、血清钾、BUG 下降均优于对照组($P<0.01$)。所以 DN 患者大剂量应用厄贝沙坦,其尿清蛋白降低优于小剂量厄贝沙坦,可以有效保护糖尿病患者的肾脏,安全性良好,值得临床推广。

由于 DM 患者易出现脂代谢紊乱,而脂代谢异常亦加重糖代谢紊乱,并参与对 DN 的影响。因此,人们也日益关注降脂药对 DN 的治疗作用。Kim 等^[8]的研究显示,洛伐他汀治疗糖尿病大鼠模型 4 d 后,小鼠肾小球中转移生长因子(TGF)- $\beta 1$ 表达明显降低,而原先肥大的肾小球也变小,尿清蛋白排泄率也较治疗前明显降低,提示洛伐他汀可通过抑制肾小球 TGF- $\beta 1$ 的表达改善 DN 症状,延缓肾功能不全的进展。过氧化物酶体增殖体激活受体 γ (PPAR γ)是 PPAR 核受体家族中的一员,在许多生理过程中起重要作用。研究表明 PPAR- γ 的高表达可以保护肾小球,延缓 DN 的发展,其保护主要机制是通过改善机体胰岛素抵抗状态、调节血糖和血压水平,保护上述因素对肾小球细胞的损害作用^[9]。田雪等^[10]研究糖尿病大鼠肾组织中 PPAR- γ 对 TGF- $\beta 1$ 、c-Ski 的调控作用。他们发现 DM 大鼠肾组织中,PPAR- γ 激动剂吡格列酮可能通过上调 c-Ski 的表达抑制 TGF- $\beta 1$ 的表达,对于延缓 DN 进程具有重要意义。

所以以上西药治疗 DN 相关报道说明了西药治疗 DN 具有疗效明确、起效迅速的优点,但由于其作用机制仅针对过敏反应的某一个环节,属于对症治疗,对于存在肾动脉狭窄的患者,服用 ACEI 后可诱发急性肾衰竭;对于晚期 DN 患者,服用 ACEI 可能会引起高钾血症,在临床上仍不能有效地解决 DN 的进展。中药相对于西药而言,其作用机制呈现多层次、多靶点的特点,且不良反应相对较少,但作用相对较慢,如何综合西药和中药的优点,取长补短,成为研究的一种新课题。

2 中药治疗 DN

目前中医对 DN 的规范病名为“消渴肾病”。近年来中医对于 DN 的认识不断深入,发现多种中药成分可防治 DN,可通过抑制晚期糖基化产物(AGEs)形成,抗氧化,调节氧化亚氮

* 基金项目:海南省自然科学基金资助项目(812186);海南医学院科研培育基金项目(HY 2012-009)。

[△] 通讯作者, E-mail: haiyiqueen@163.com。

(NO)、清除自由基,改善血流动力学、免疫调节,抑制醛糖还原酶活性等多靶点作用保护肾脏,显示了中医药治疗本病的良好前景。目前研究认为中药在改善 DN 蛋白尿作用机制主要为(1)改善肾脏血流动力学缓解肾小球的超滤状态;(2)保护肾小球内皮细胞改善肾小球滤过率;(3)改善肾小球滤过屏障;(4)对足细胞病变的干预作用;(5)对肾小球系膜细胞的保护作用;(6)对肾小管损伤的保护作用。

严晋华等^[11]报道用主要成分为三七、黄芪、丹参、玄参组方的复方血栓通胶囊,探讨复方血栓通胶囊对 DN 大鼠肾脏的保护作用,其研究结果表明了复方血栓通胶囊减少 DN 大鼠尿清蛋白,可能与抗氧化应激有关,而与改善细胞外基质代谢无关。

汪辉等^[12]报道用虎杖分别与黄芪、益母草配伍,观察虎杖分别与黄芪、益母草配伍对 DN 模型大鼠糖、脂代谢及血液流变学指标的影响,初步探讨其对 DN 早期干预作用机制,其研究结果表明了虎杖分别配伍黄芪、益母草对 DN 糖、脂代谢及血流变具有调节作用,发生的机制可能通过降低血糖、三酰甘油等水平,降低全血与血浆黏度,改善微循环,发挥其对 DN 干预作用。

张士芬等^[13]报道以黄芪、天花粉、当归、茯苓、白术、赤芍、川芎、红花、桃仁为基本方剂组成加味补阳汤治疗社区老年 DN,其研究结果表明,加味补阳汤立足于传统医学,循证治疗,有效改善了老年 DN 患者的病情,提高了患者的生活质量,降低了病死率,是一种行之有效的防治方法,值得在社区 DN 的防治中推广。类似相关的报道还有邢丽等^[14]探讨补肾活血汤治疗 DN 对尿蛋白的影响,其探讨的结果表明了补肾活血汤可以减少 DN 尿蛋白的排出,在一定程度上改善肾功能。王学琦等^[15]观察温肾汤治疗早期 DN 的临床疗效,发现温肾汤能有效延缓早期 DN 的进展,减少尿蛋白,明显改善血脂。

综上所述,中药治疗 DN 具有一定的优势,中药不良反应小且方药加减灵活,可操作性强,中医辨证论治与整体观念更显特色,这使中医药在治疗 DN 上发挥了强大作用。中医药治疗 DN,不仅可以明显改善临床症状,还可延缓其发展进程,改善肾小球率过滤,保护肾功能,进而改善患者的生存质量。然而,通过总体文献报道来看,目前中医药治疗 DN 的研究还存在诸多不足之处。研究的样本较少,缺乏大样本多中心的随机双盲对照试验,许多试验设计不够合理,缺乏可信度及可重复性。且中医治疗尚无统一的 DN 诊断辨证分型及疗效判定。目前应就上述几点,进行深入研究,并不断发掘更好地治疗理念和方药,进行大样本病例的评定和分析,提高中医药在 DN 治疗中的科学水平,以期达到更好的疗效,减轻 DN 患者的痛苦及负担。

3 中药结合西药治疗 DN

近几年来采用中药结合西药治疗 DN 疗效显著。蔡瑞玉^[16]报道观察中西医结合治疗 DN 的临床疗效。将 60 例确诊为 DN 的Ⅲ期和Ⅳ期患者随机分为对照组和治疗组,对照组 30 例采用西药控制血糖、降血压、抗血小板聚集、调脂、抗感染治疗,治疗组 30 例在对照组治疗的基础上加用益肾活血中药治疗。两组均治疗 2 个月,在治疗过程中,观察两组患者治疗后的临床症状、体征改善情况以及空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白、血清肌酐、BUN、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、24 h 尿蛋白定量等指标的变化情况。其结果表明治疗组总有效率为 90.0%,对照组为 66.7%。所以中西医结合治疗 DN 疗效可靠、安全性高,值得

临床推广应用。

贾学元^[17]报道伊贝沙坦与复方丹参联合应用对早期 DN 患者肾功能及血液流变学的影响及安全性。将 80 例早期 DN 患者分为观察组和对照组各 40 例,均给予糖尿病常规治疗,在此基础上,对照组加用贝那普利,观察组加用伊贝沙坦及复方丹参,治疗 3 个月后评价对肾功能及血液流变学的影响,发现伊贝沙坦与复方丹参联合应用治疗早期 DN 患者,可以有效降低血压,改善肾功能及血液流变学,安全性高,值得临床推广应用。

类似相关的报道还有薛福平等^[18]观察坎地沙坦脂联合地黄叶总苷治疗早期 DN 的疗效,发现地沙坦脂片联合地黄叶总苷对早期 DN 患者的血压、血糖和肾功能影响不大,但能明显降低尿微量清蛋白及血清胱抑素 C,从而延缓临床蛋白尿出现,起到护肾作用。叶洪辉等^[19]探讨糖脉康颗粒联合卡托普利治疗 DN 的临床疗效,结果表明糖脉康颗粒联合卡托普利治疗 DN 改善肾功能,具有显著疗效,提高了患者的生存质量。

以上相关报道说明了中药结合西药治疗 DN 发挥了取长补短的优势,并且采用中药组方治疗 DN 具有作用更彻底、疗效却确、温和持久、不良反应少等优点,也成了近几年来研究治疗 DN 新课题。

DN 是糖尿病发展至终末期的主要微血管并发症,随着病程的延长出现持续性蛋白尿、高血压、水肿、肾小球滤过率降低,肾功能不全、尿毒症,终末期肾衰竭,严重者出现致残甚至死亡。临床治疗主要是控制血糖、血脂、血压,减少蛋白尿,纠正脂质代谢以延缓 DN 的进程。对 DN 患者尽早进行肾脏保护,可有效延缓 DN 发展,提高糖尿病患者生活质量。因此,不管是采用西药还是中药治疗,目的都是延缓 DN 发展,降低病死率,提高糖尿病患者生活质量,并且近几年来关于中药治疗 DN 收效显著,也弥补了西药的缺陷,但其作用相对较慢,如何综合西药和中药的优点,取长补短,成为研究的一种新课题。并且随机医疗技术的不断进步,相信会有更多、更有效的新药出现,同时一些“老药”的作用和药物间的精细配伍也会被不断地发现,这些进步为 DN 的治疗开拓了更广阔的领域,造福于 DN 患者。

参考文献

- [1] Yang WY, Lu JM, Weng JP, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12):1090-1101.
- [2] 王海燕. 肾脏病学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 1996:1414.
- [3] 迟家敏,汪耀,周迎生. 实用糖尿病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2009:511.
- [4] Vejakama P, Thakkinstian A, Lertrattananon D, et al. Renoprotective effects of renin-angiotensin system blockade in type 2 diabetic patients: a systematic review and network meta-analysis[J]. Diabetologia, 2012, 55(3):566-578.
- [5] Lemley KV. When to initiate ACEI/ARB therapy in patients with type 1 and 2 diabetes[J]. Pediatr Nephrol, 2010, 25(10):2021-2034.
- [6] 牛慧敏,李岗,乔艳红. 贝那普利治疗糖尿病肾病 41 例临床观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2013, 34(18):2680.
- [7] 李江. 不同剂量厄贝沙坦治疗糖尿病肾(下转第 3208 页)

- of the Venice2 2010 survey[J]. Euro Surveill, 2010, 15 (47):19730.
- [12] Lamontagne DS, Barge S, Le NT, et al. Human papilloma-virus vaccine delivery strategies that achieved high cover-age in low- and middle-income countries[J]. Bull World Health Organ, 2011, 89(11):821-830.
- [13] Binagwaho A, Wagner CM, Gatera M, et al. Achieving high coverage in Rwanda's National human papillomavir-us vaccination programme[J]. Bull World Health Organ, 2012, 90(8):623-628.
- [14] Chan ZC, Chan TS, Ng KK, et al. A systematic review of literature about women's knowledge and attitudes toward human papillomavirus (HPV) vaccination [J]. Public Health Nurs, 2012, 29(6):481-489.
- [15] Rosenthal SL, Weiss TW, Zimet GD, et al. Predictors of HPV vaccine uptake among women aged 19-26; impor-tance of a physician's recommendation[J]. Vaccine, 2011, 29(5):890-895.
- [16] Davis K, Dickman ED, Ferris D, et al. Human papilloma-virus vaccine acceptability among parents of 10-15-year-old adolescents[J]. Low Genit Tract Dis, 2004, 8(3):188-194.
- [17] Jaspers L, Budiningsih S, Wolterbeek R, et al. Parental ac-ceptance of human papillomavirus (HPV) vaccination in Indonesia: a cross-sectional study[J]. Vaccine, 2011, 29 (44):7785-7793.
- [18] Chow SN, Soon R, Park JS, et al. Knowledge, attitudes, and communication around human papillomavirus(HPV) vaccination amongst urban Asian mothers and physicians [J]. Vaccine, 2010, 28(22):3809-3817.
- [19] Remes P, Selestine V, Changelucha J, et al. A qualitative study of HPV vaccine acceptability among health work-ers, teachers, parents, female pupils, and religious leaders in northwest Tanzania[J]. Vaccine, 2012, 30(36):5363-5367.
- [20] Watson-Jones D, Tomlin K, Remes P, et al. Reasons for receiving or not receiving HPV vaccination in primary schoolgirls in Tanzania; a case control study[J]. PLoS ONE, 2012, 7(10):45231.
- [21] Basu P, Mittal S. Acceptability of human papillomavirus vaccine among the urban, affluent and educated parents of young girls residing in Kolkata, Eastern India[J]. J Ob-stet Gynaecol Res, 2011, 37(5):393-401.
- [22] Arrossi S, Maceira V, Paolino M, et al. Acceptability and uptake of HPV vaccine in Argentina before its inclusion in the immunization program; a population-based survey[J]. Vaccine, 2012, 30(14):2467-2474.
- [23] Vadaparampil ST, Kahn JA, Salmon D, et al. Missed clini-cal opportunities: provider recommendations for HPV vaccination for 11-12 year old girls are limited[J]. Vac-cine, 2011, 29(47):8634-8641.
- [24] Hopkins TG, Wood NJ, West RM, et al. UK health pro-fessionals' attitudes and knowledge regarding Human Papillomavirus (HPV) vaccination; a West Yorkshire Study[J]. J Paediatr Child Health, 2009, 45(11):652-655.
- [25] Qiao YL. Perspective of cervical cancer prevention and control in developing countries and areas [J]. Chin J Cancer, 2010, 29(1):1-3.
- [26] 何美, 赵方辉, 洪颖, 等. 城市地区女性和医护人员对 HPV 及疫苗的认知调查[J]. 中国肿瘤, 2011, 20(7):483-488.

(收稿日期:2014-03-17 修回日期:2014-05-20)

(上接第 3205 页)

- 病临床观察[J]. 基层医学论坛, 2013, 17(19):2503-2504.
- [8] Kim SI, Han DC, Lee HB. Lovastatin inhibits transfor-ming growth factor-beta1 expression in diabetic rat glomemli and cultured rat mesangial cells[J]. J Am Soc Nephrol, 2000, 11(1):80-87.
- [9] 臧会玲, 王春灵, 杨吉春, 等. PPAR γ 在糖尿病肾病中的保护作用[J]. 生理科学进展, 2010, 41(6):435-438.
- [10] 田雪, 于倩, 张捷, 等. 糖尿病大鼠肾组织中 PPAR- γ 对 TGF- β 1、c-Ski 调控作用的研究[J]. 天津医科大学学报, 2013, 19(1):31-35.
- [11] 严晋华, 夏旋, 朱延华, 等. 复方血栓通胶囊对糖尿病肾病大鼠肾脏保护作用的机制初探[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(30):2099-2103.
- [12] 王辉, 叶同生, 陈素华, 等. 虎杖不同配伍对糖尿病肾病大鼠糖、脂代谢及血液流变学指标的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(12):181-184.
- [13] 张士芬, 涂轶佳. 加味补阳汤在社区老年糖尿病肾病防治中的应用[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(14):3407-3408.
- [14] 邢丽, 杨立民. 补肾活血汤治疗糖尿病肾病对尿蛋白的影响[J]. 中国医药指南, 2013, 11(19):421-421.
- [15] 王学琦, 李丰华, 张荣华, 等. 温肾汤治疗早期糖尿病肾病 80 例[J]. 西部中医药, 2013, 26(9):62-63.
- [16] 蔡瑞玉. 中西医结合治疗糖尿病肾病临床疗效观察[J]. 湖北中医杂志, 2013, 35(11):5-6.
- [17] 贾学元. 伊贝沙坦与复方丹参联合应用对早期糖尿病肾病患者肾功能及血液流变学的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2013, 10(4):152-154.
- [18] 薛福平, 袁慧欣, 郭丽君, 等. 坎地沙坦脂联合地黄叶总苷治疗早期糖尿病肾病疗效观察[J]. 武警医学, 2013, 24 (10):857-859.
- [19] 叶洪辉, 张志河, 陈向明. 糖脉康颗粒联合卡托普利治疗糖尿病肾病的临床分析[J]. 国际医药卫生导报, 2013, 19 (22):3440-3443.

(收稿日期:2014-03-04 修回日期:2014-07-12)