

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 09. 020

丹红注射液联合二甲双胍治疗对老年糖尿病肾病患者血糖、胰岛素用量及肾功能的影响

史大虎,王朝辉,陈科峰[△]

河南省郑州阳城医院内分泌肾病风湿科,河南郑州 452470

摘要:目的 探讨丹红注射液联合二甲双胍治疗对老年糖尿病肾病(DN)患者血糖、胰岛素用量及肾功能的影响。**方法** 选取2019年4月至2022年2月该院收治的100例老年DN患者为研究对象,采用奇偶数分组法分为单一组50例和联合组50例。单一组予以二甲双胍治疗,联合组予以丹红注射液联合二甲双胍治疗。分析两组临床疗效,对比两组治疗前及治疗1、2周后血糖[空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(2hPG)]、胰岛素用量、胰岛素抵抗相关指标[抵抗素、脂联素、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)]、肾功能指标[β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、胱抑素C(Cys-C)、血肌酐(Cr)]及氧化应激指标[8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)、丙二醛(MDA)、总抗氧化能力(T-AOC)]水平。**结果** 联合组总有效率为92.00%,高于单一组的74.00%($P<0.05$);治疗2周后联合组FBG、2hPG、抵抗素、脂联素、IGF-1水平及胰岛素用量低于单一组($P<0.05$);治疗1、2周后联合组 β_2 -MG、Cys-C、Cr、8-OHdG、MDA水平低于单一组,T-AOC水平高于单一组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 丹红注射液联合二甲双胍治疗老年DN效果显著,可有效控制血糖,减少胰岛素用量,并可改善胰岛素抵抗、肾功能,减轻机体氧化损伤。

关键词:糖尿病肾病; 丹红注射液; 二甲双胍; 胰岛素; 肾功能

中图法分类号:R587.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)09-1269-04

Effects of Danhong injection combined with metformin on blood glucose control, insulin dosage and renal function in elderly patients with diabetic nephropathy

SHI Dahu, WANG Chaohui, CHEN Kefeng[△]

Department of Endocrinology, Nephrology and Rheumatology, Zhengzhou Yangcheng Hospital, Zhengzhou, Henan 452470, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Danhong injection combined with metformin on blood glucose, insulin dosage and renal function in elderly patients with diabetic nephropathy (DN). **Methods** A total of 100 elderly DN patients admitted to the hospital from April 2019 to February 2022 were selected as the research objects, and divided into the single group and the combined group by odd-even grouping method, 50 cases in each group. The single group was treated with metformin, and the combined group was treated with Danhong injection combined with metformin. The clinical efficacy of the two groups was analyzed, and the blood glucose control [fasting blood glucose (FBG), 2 h PG], insulin dosage, and insulin resistance-related indicators [resistin, adiponectin, insulin-like growth factor-1 (IGF-1)], kidney function indicators [β_2 -microglobulin (β_2 -MG), cystatin C (Cys-C), serum creatinine (Cr)] and oxidative stress indicators [8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG), malonate aldehyde (MDA), total antioxidant capacity (T-AOC)] levels before treatment and 1, 2 weeks after treatment between the two groups were compared. **Results** The total effective rate of the combined group was 92.00%, which was higher than that of the single group (74.00%) ($P<0.05$); After 2 weeks of treatment, the levels of FBG, 2 h PG, resistin, adiponectin, IGF-1 and insulin dosage in the combined group were lower than those in the single group ($P<0.05$); After 1, 2 weeks of treatment, the levels of β_2 -MG, Cys-C, Cr, 8-OHdG and MDA in the combined group were lower than those in the single group, and the level of T-AOC was higher than that in the single group, the differences had statistical significance ($P<0.05$). **Conclusion** Danhong injection combined with metformin, which can effectively control blood sugar, reduce insulin dosage, improve insulin resistance, renal function and reduce oxidative damage, has a significant effect in the treatment of elderly patients with DN.

Key words: diabetic nephropathy; Danhong injection; metformin; insulin; renal function

我国糖尿病发病率逐年上升,持续高糖刺激可降低胰岛功能,引发多种慢性并发症,其中糖尿病肾病(DN)占比约为 33.6%,发病初期予以有效治疗可控制病情进展,若病情发展至中晚期会导致肾功能减退甚至肾衰竭^[1]。二甲双胍常用于治疗糖尿病,可改善胰岛素抵抗状态,提高外周组织葡萄糖吸收/利用率,抑制胃肠道摄取葡萄糖,增强胰岛素敏感性,但单纯使用二甲双胍不能改善血液流变状态^[2]。依据 DN 临床表现,将其归纳为“消渴”“尿浊”,中医学理论认为其治疗根本在于活血化瘀。丹红注射液主要成分为丹参、红花,具有通脉舒络、活血化瘀之效,已有研究表明丹红注射液可有效控制 DN 患者血糖水平,改善肾小球滤过功能,并可抑制氧自由基生成,减轻机体炎症反应,保护血管内皮细胞,加速修复损伤细胞^[3-4]。目前丹红注射液联合二甲双胍治疗老年 DN 的报道相对较少,本研究主要探讨丹红注射液联合二甲双胍对老年 DN 患者血糖、胰岛素用量及肾功能的影响,为临床应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 4 月至 2022 年 2 月本院收治的 100 例老年 DN 患者为研究对象,采用奇偶数分组法分为单一组 50 例和联合组 50 例。单一组男 27 例、女 23 例,年龄 61~70 岁、平均(65.18±1.29)岁,糖尿病病程 1~8 年、平均(4.25±1.02)年。联合组男 30 例、女 20 例,年龄 61~69 岁,平均(64.88±1.12)岁,糖尿病病程 1~7 年,平均(4.18±0.93)年。两组性别、年龄、病程比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会批准,且所有患者均签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准 (1)纳入标准:符合 DN 诊断标准^[5];均为 II 型糖尿病;尿蛋白排泄率 $\geq 200 \mu\text{g}/\text{mb}$;未合并其他原发或继发性肾脏疾病。(2)排除标准:合并恶性肿瘤者;精神障碍者;近期服用糖皮质激素等药物者。

1.3 方法 两组均采用低盐、低脂肪、低蛋白饮食,并在每晚睡觉前皮下注射甘精胰岛素(甘李药业股份有限公司,国药准字 S20130005,规格:3 mL:300 单位),首次剂量为 0.2 U/kg,根据血糖情况调整用量,同时予以血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素 II 受体抑制剂(ARB)类药物,控制血压处于 140/90 mm Hg 以下。单一组在常规治疗基础上口服二甲双胍(北京太洋药业股份有限公司,国药准字 H20090050,规格:每片 0.5 g),每天 4 片。联合组在单一组基础上静脉滴注丹红注射液(山东丹红制药有限公司,国药准字 Z20026866,规格:每支 10 mL),生理盐水(250 mL)内加入丹红注射液(30 mL),每天 1 次。两组均连续治疗 2 周。

1.4 观察指标 (1)比较治疗结束后两组临床疗效^[6]:显效为肾功能恢复正常,血糖降低幅度 $\geq 33\%$,

24 h 尿蛋白定量减少 $\geq 50\%$,尿蛋白排泄率降低幅度 $\geq 50\%$;有效为肾功能恢复正常,10% $\leq$ 血糖降低幅度 $< 33\%$,30% $\leq$ 24 h 尿蛋白定量减少 $< 50\%$,10% $\leq$ 尿蛋白排泄率降低幅度 $< 50\%$;无效为肾功能无变化甚至加重,血糖降低幅度 $< 10\%$,24 h 尿蛋白定量减少 $< 30\%$,尿蛋白排泄率降低幅度 $< 10\%$ 。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

(2)比较治疗前及治疗 1、2 周后两组血糖水平及胰岛素用量:采集两组晨起空腹静脉血 5 mL、餐后 2 h 静脉血 2 mL,空腹静脉血经 3 500 r/min 离心 10 min 分离血清,并置于-20℃冰箱内待测。使用 BS-600 全自动生化分析仪(南京贝登医疗股份有限公司)检测空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 h PG)水平,并记录胰岛素用量。(3)比较治疗前及治疗 1、2 周后两组胰岛素抵抗相关指标:采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清抵抗素、脂联素、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平,检测试剂盒由武汉艾美捷科技有限公司提供。(4)比较治疗前及治疗 1、2 周后两组肾功能指标水平:使用 ADVIA 2400 全自动生化分析仪(德国西门子)检测血清胱抑素 C(Cys-C)、血肌酐(Cr)水平,Cys-C 检测试剂盒由上海臻科生物提供,Cr 检测试剂盒由重庆博士泰生物提供;使用 IM-MAGE800 免疫化学分析仪(美国贝克曼库尔特)检测血清 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)水平,检测试剂盒由武汉博士德生物提供。(5)比较治疗前及治疗 1、2 周后两组氧化应激指标水平:采用 ELISA 检测血清 8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)、总抗氧化能力(T-AOC)水平,采用硫代巴比妥酸法检测丙二醛(MDA)水平,8-OHdG 检测试剂盒由上海臻科生物提供,T-AOC、MDA 检测试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。

1.5 统计学处理 采用 SPSS24.0 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,两组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 单一组显效 15 例、有效 22 例、无效 13 例;联合组显效 30 例、有效 16 例、无效 4 例。联合组总有效率[92.00%(46/50)]高于单一组[74.00%(37/50)],差异有统计学意义($\chi^2=5.741$, $P=0.017$)。

2.2 两组血糖水平、胰岛素用量比较 治疗前两组血糖水平、胰岛素用量比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 1 周后联合组 FBG、2 h PG 水平低于治疗前($P<0.05$);治疗 2 周后两组 FBG、2 h PG 水平、胰岛素用量低于治疗前和治疗 1 周后,且联合组低于单一组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.3 两组胰岛素抵抗相关指标水平比较 治疗前两组抵抗素、脂联素、IGF-1 水平比较,差异均无统计学

意义($P>0.05$)。与治疗前比较,治疗 1、2 周后两组 抵抗素、脂联素、IGF-1 水平降低,且治疗 2 周后低于 治疗 1 周后,差异均有统计学意义($P<0.05$);与单一 组比较,治疗 1 周后联合组脂联素、IGF-1 水平更低 ($P<0.05$),治疗 2 周后联合组抵抗素、脂联素、IGF-1 水平更低($P<0.05$)。见表 2。

2.4 两组肾功能指标水平比较 治疗前两组 β_2 -MG、Cys-C、Cr 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗 1、2 周后两组 β_2 -MG、Cys-C、Cr 水平低

于治疗前,且联合组低于单一组,差异均有统计学区 义($P<0.05$)。见表 3。

2.5 两组氧化应激指标水平比较 治疗前两组 8-OHdG、MDA、T-AOC 水平比较,差异均无统计学区 义($P>0.05$)。与治疗前比较,治疗 1、2 周后两组 8-OHdG、MDA 水平降低,T-AOC 水平升高,差异均有 统计学意义($P<0.05$);与单一组比较,治疗 1、2 周后 联合组 8-OHdG、MDA 水平更低,T-AOC 水平更高, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 1 两组血糖水平、胰岛素用量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	FBG(mmol/L)			2 h PG(mmol/L)			胰岛素用量(IU)		
		治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后	治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后	治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后
联合组	50	9.16±1.53	8.11±1.37 [*]	7.01±1.39 ^{*#}	11.28±2.06	10.42±1.83 [*]	8.24±1.22 ^{*#}	70.06±11.03	66.32±10.06	43.13±9.37 ^{*#}
单一组	50	9.22±1.61	9.02±1.40	8.08±1.33 ^{*#}	11.22±2.01	11.18±1.94	10.08±1.46 ^{*#}	70.21±11.50	68.08±10.39	58.84±9.86 ^{*#}
t		0.191	3.285	3.933	0.147	2.015	6.838	0.067	0.861	8.167
P		0.849	0.001	<0.001	0.883	0.047	<0.001	0.947	0.392	<0.001

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与同组治疗 1 周后比较,[#] $P<0.05$ 。

表 2 两组胰岛素抵抗相关指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	抵抗素(μ g/L)			脂联素(mg/L)			IGF-1(ng/mL)		
		治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后	治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后	治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后
联合组	50	48.85±10.28	40.20±9.24 [*]	28.21±8.40 ^{*#}	25.81±6.61	17.96±4.95 [*]	13.14±3.38 ^{*#}	285.34±55.11	220.32±48.44 [*]	173.06±37.68 ^{*#}
单一组	50	47.83±9.94	40.31±9.43 [*]	35.17±8.72 ^{*#}	25.77±6.59	22.09±6.36 [*]	19.38±4.06 ^{*#}	288.19±56.06	255.12±50.04 [*]	213.80±41.26 ^{*#}
t		0.504	0.059	4.065	0.03	3.624	8.352	0.256	3.533	5.156
P		0.615	0.953	<0.001	0.976	<0.001	<0.001	0.798	0.001	<0.001

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与同组治疗 1 周后比较,[#] $P<0.05$ 。

表 3 两组肾功能指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	β_2 -MG(μ g/mL)			Cys-C(μ g/mL)			Cr(μ mol/L)		
		治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后	治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后	治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后
联合组	50	4.59±1.03	3.66±0.76 [*]	1.72±0.37 ^{*#}	2.84±0.56	2.12±0.35 [*]	1.20±0.21 ^{*#}	94.22±21.40	72.16±16.05 [*]	60.08±13.02 ^{*#}
单一组	50	4.66±1.12	4.03±0.97 [*]	3.41±0.71 ^{*#}	2.79±0.51	2.41±0.40 [*]	1.93±0.34 ^{*#}	92.38±20.79	84.32±18.77 [*]	71.52±17.84 ^{*#}
t		0.325	2.123	14.926	0.467	3.858	12.917	0.436	3.482	3.663
P		0.746	0.036	<0.001	0.642	<0.001	<0.001	0.664	0.001	<0.001

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与同组治疗 1 周后比较,[#] $P<0.05$ 。

表 4 两组氧化应激指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	8-OHdG(ng/mL)			MDA(nmol/L)			T-AOC(U/mL)		
		治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后	治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后	治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后
联合组	50	255.32±55.11	144.32±38.16 [*]	86.65±20.88 ^{*#}	14.38±3.79	9.08±2.01 [*]	5.15±1.06 ^{*#}	26.31±6.77	35.24±9.74 [*]	50.02±11.73 ^{*#}
单一组	50	261.17±61.05	202.21±47.40 [*]	133.76±33.56 ^{*#}	14.45±3.82	11.38±2.83 [*]	8.96±1.13 ^{*#}	26.52±7.14	29.97±8.19 [*]	41.10±10.37 ^{*#}
t		0.503	6.727	8.428	0.092	4.787	17.388	0.151	2.928	4.029
P		0.616	<0.001	<0.001	0.927	<0.001	<0.001	0.880	0.004	<0.001

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与同组治疗 1 周后比较,[#] $P<0.05$ 。

3 讨 论

胰岛素抵抗、胰岛素分泌缺陷、氧化应激、脂质代

谢紊乱与 DN 的发生、发展密切相关,口服降糖药物 后无法控制血糖时需注射胰岛素才可改善病情,但胰

胰岛素用量加大可增加低血糖发生风险,且与体质量、心脑血管并发症有关^[7]。

二甲双胍可降低 FBG 水平,促使周围组织对葡萄糖无氧酵解,抑制肝糖原异生,可抑制氧化应激、炎症反应,改善免疫功能、肾功能,其作用机制可能与抑制核因子- κ B/诱导型一氧化氮合酶/一氧化氮(NO)通路有关^[8-9]。丹红注射液可增强 ATP 酶活化,抑制钙离子内流,减少氧自由基生成,抑制炎症因子及其相关补体激活,并可改善 DN 患者血液流变学,抑制血小板聚集^[10]。徐华等^[11]研究表明:丹红注射液中丹参通心窍、行血止痛、清而兼补,可改善微循环,保护线粒体功能,改善机体能量代谢;红花辛散温通、祛瘀止痛,且具有降血脂、血压及增强免疫力作用,并可增强纤溶酶活性,促进纤维蛋白原溶解,还可抑制血小板聚集,降低内皮素含量,增加 NO 生成量。本研究显示联合组总有效率高于单一组,治疗后联合组 FBG、2 h PG 水平及胰岛素用量低于单一组,这可能与丹红注射液改善肾脏高凝、高黏状态有关,并可促进受损细胞修复,增强肾组织血流量,进而保护肾组织。

抵抗素、脂联素、IGF-1 水平与 DN 的发生、发展密切相关,本研究发现联合治疗后抵抗素、脂联素、IGF-1 水平降低,与高国东等^[12]研究中该指标变化趋势相似,表明联合治疗 2 周后可改善胰岛素抵抗状态。 β_2 -MG、Cys-C 水平可反映肾小球滤过功能^[13]。本研究显示治疗后联合组血清 β_2 -MG、Cys-C、Cr 水平低于单一组,提示联合治疗可明显改善肾功能,进一步明确丹红注射液治疗老年 DN 患者的应用价值。丹红注射液作用机制可能为抑制磷酸二酯酶,增加前列环素 I₂ 生成量,减轻血管内皮细胞损伤,促进纤溶过程,降低尿蛋白排泄,并可发挥抗炎、抗氧化作用,进而改善肾功能^[14]。体内持续高糖水平可促使肾小球周围聚集大量氧自由基,8-OHdG、MDA 水平升高反映氧化应激损伤程度,T-AOC 属于抗氧化酶,其水平升高反映抗氧化能力^[15]。本研究显示治疗 1、2 周后联合组 8-OHdG、MDA 水平低于单一组,而 T-AOC 水平高于单一组,进一步证明了丹红注射液对 DN 患者体内氧化应激的影响。这与丹红注射液抑制脂质过氧化反应有关,并可促进氧自由基转化,加速受损血管内皮细胞修复。

综上所述,丹红注射液联合二甲双胍治疗老年 DN 疗效确切,可控制血糖水平,减少胰岛素用量,降低胰岛素抵抗相关指标水平,改善肾功能,降低氧化应激水平。

参考文献

- [1] 黄雯,梁英,姜琪娜.达格列净联合胰岛素治疗血糖控制欠佳的糖尿病肾病 92 例临床观察[J].山东医药,2021,61(34):59-62.
- [2] 应喜慧,刘伟,李娟.二甲双胍联合血栓通治疗对糖尿病肾病肾功能及血液流变学的影响[J].临床误诊误治,2020,33(10):40-44.
- [3] 林称心,李光智,方团育.丹红注射液辅助前列地尔治疗高龄糖尿病肾病患者的临床效果研究[J].中华中医药学刊,2019,37(6):1491-1493.
- [4] 王锐利,胡春婷,马巧亚,等.丹红注射液联合舍曲林治疗脑卒中后抑郁的疗效及其对血清淀粉样蛋白 A 及炎症炎症指标的影响[J].临床内科杂志,2020,37(5):379-380.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年)[J].中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409.
- [6] 乔高红.丹参酮 II A 磺酸钠注射液联合门冬胰岛素 30 注射液治疗糖尿病肾病的疗效观察[J].现代药物与临床,2018,33(9):2403-2408.
- [7] 曹辉,黄尊,鲁佳,等.厄贝沙坦辅助治疗糖尿病肾病的疗效及对患者肾功能、血清炎症细胞因子水平的影响[J].中华保健医学杂志,2021,23(1):5-8.
- [8] 薛国强,卫欣欣,姚娜,等.二甲双胍通过调控 PARP-1 活性对 II 型糖尿病肾脏的保护作用[J].昆明医科大学学报,2021,42(6):29-37.
- [9] 鲍喜静,李建英,彭一,等.红花黄色素联合二甲双胍对早期糖尿病肾病患者免疫功能和生活质量的影响[J].河北医药,2022,44(7):1042-1045.
- [10] 陈妍鹏,仝真真,李毅,等.激光联合丹红注射液对糖尿病视网膜膜病变的影响[J].中华中医药学刊,2021,39(12):233-236.
- [11] 徐华,陈佳,梁英杰,等.丹红注射液联合替米沙坦治疗早期糖尿病肾病患者的临床疗效观察[J].辽宁中医杂志,2020,47(11):127-129.
- [12] 高国东,杨伟光.羟苯磺酸钙联合前列地尔治疗老年糖尿病肾病患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2020,36(8):943-946.
- [13] 张婷婷,姚建荣,胥华猛,等.血清 Cys-C、 β_2 -MG 联合 Ccr 检测对 2 型糖尿病患者早期肾损伤的诊断价值[J].西部医学,2020,32(10):1547-1550.
- [14] 宋志友,李从圣,孟令毅,等.丹红注射液联合阿托伐他汀钙对急性脑梗死病人血清胱抑素 C、同型半胱氨酸及尿酸的影响[J].蚌埠医学院学报,2022,47(1):33-37.
- [15] 兰志刚,张宝霞,王海燕.丹红注射液对老年糖尿病肾病患者的氧化应激以及代谢状态的影响[J].新疆医科大学学报,2020,43(8):1064-1068.

(收稿日期:2022-07-06 修回日期:2023-01-10)