

维生素 D₃ 注射液联合黄葵胶囊治疗糖尿病肾脏病早期白蛋白尿的疗效观察

孙树果 张继超 秦萌

【摘要】 目的 观察维生素 D₃ 注射液和黄葵胶囊联合治疗糖尿病肾脏病(DKD)早期白蛋白尿的临床疗效。**方法** 将 120 例 DKD 早期白蛋白尿患者采用盲选均分方法分为治疗组 60 例和对照组 60 例。治疗组给予维生素 D₃ 注射液肌肉注射(40 万单位/次,每 4 周 1 次)并给予黄葵胶囊口服(2.5 g/次,每日 3 次),对照组仅口服黄葵胶囊(2.5 g/次,每日 3 次),两组均治疗 16 周。观察治疗前后两组血清 25-羟基维生素 D₃、尿白蛋白/肌酐比值(UACR)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血肌酐、尿素氮和糖化血红蛋白(HbA1c)等指标的变化。**结果** 治疗 16 周后,两组患者 UACR、hs-CRP 均明显下降($P < 0.05$),治疗组 25-羟基维生素 D₃ 的质量浓度(31.0 ± 4.9) ng/ml 较治疗前(19.0 ± 1.4) ng/ml 明显上升($P < 0.05$);两组治疗前后血压、血肌酐、尿素氮水平无明显变化($P > 0.05$)。对照组治疗后 UACR、hs-CRP 分别为(86.8 ± 8.4) mg/g、(0.41 ± 0.11) mg/dl,治疗组治疗后 UACR、hs-CRP 分别为(52.9 ± 6.8) mg/g、(0.32 ± 0.08) mg/dl;与对照组比较,治疗组 UACR、hs-CRP 均显著下降($P < 0.05$)。**结论** 维生素 D₃ 注射液联合黄葵胶囊治疗 DKD 优于单用黄葵胶囊,能有效降低早期尿白蛋白和改善炎症因子,延缓 DKD 的进展。

【关键词】 糖尿病肾脏病;维生素 D₃;黄葵胶囊;尿白蛋白/肌酐比值;超敏 C 反应蛋白

The effect of vitamin D₃ combined with okra capsule treatment on early protein uria in the patients with type 2 diabetic kidney disease SUN Shu-guo, ZHANG Ji-chao, QIN Meng. Department of Endocrinology and Nephrology, Rizhao Central Hospital, Rizhao 276800, China

【Abstract】 Objective To observe the clinical effect of vitamin D₃ combined with okra capsules treatment on early protein uria patients with diabetic kidney disease(DKD). **Methods** 120 proteinuria patients with early DKD were randomly divided into treatment group(60 cases) and control groups(60 cases) by blind separation method. The treatment group was given vitamin D₃ intramuscular injection(400 thousand units per time, once per four weeks)combined with okra capsules (2.5 g per time, tid), The control group was only given okra capsules(2.5 g per time, tid). Both groups were treated for 16 weeks. Before and after treatment, the levels of 25-(OH)D₃, UAlb/Cr (UACR), hs-CRP, serum creatinine, blood urea nitrogen and HbA1c were observed. **Results** After 16 weeks treatment, the levels of UACR, hs-CRP were significantly decreased in two groups after treatment($P < 0.05$). In treatment group, the concentration of 25-(OH)D₃ (19.0 ± 1.4) ng/ml before treatment was significantly increased to (31.0 ± 4.9) ng/ml after treatment($P < 0.05$). The levels of blood pressure, SCr and BUN had no significant changes before and after treatment in two groups ($P > 0.05$). In control group, the level of UACR, hs-CRP is (86.8 ± 8.4) mg/g、(0.41 ± 0.11) mg/dl. Intreatment group, the level of UACR, hs-CRP is (52.9 ± 6.8) mg/g、(0.32 ± 0.08) mg/dl. Compared with control group, UACR, hs-CRP were significantly decreased in treatment group ($P < 0.05$). **Conclusions** Vita-

min D₃ combined with okra capsule treatment on proteinuria patients with early DKD is superior to single okra capsule treatment, could effectively reduce early proteinuria and inflammatory reaction, delay the progression of DKD.

【Key words】 Diabetic kidney diseases; Vitamin D₃; Okra capsules; UACR

糖尿病肾脏病(DKD)是2型糖尿病最主要的微血管并发症之一。近来的流行病学数据显示,我国DKD的发病率为20%~40%,现已成为慢性肾脏病和终末期肾病的主要原因^[1]。DKD治疗的关键在于早期诊断和早期治疗,一旦进展至大量白蛋白尿期,无较好的方法逆转病情,进而发展成尿毒症危及生命。因此,早期积极有效的干预对改善DKD患者的预后具有重要意义。近年研究表明,早期DKD与维生素D的缺乏具有相关性,而单纯补充维生素D治疗DKD疗效不明确^[2]。本文通过对DKD早期白蛋白尿患者进行维生素D₃和黄葵胶囊联合治疗,探讨其临床疗效,现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

选择2015年1月至2017年1月在日照市中心医院内分泌科住院治疗的早期2型DKD患者120例,其中男62例,女58例,年龄40~72岁,平均年龄(58.6±6.4)岁,病程8~12年。入选标准:根据2015年《中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识》的分期标准^[3],早期DKD的诊断标准为尿蛋白/肌酐比值(UACR)在30~300 mg/g之间,持续3个月以上;本研究中,所有入选患者均符合上述诊断标准,在3~6个月内重复检查UACR,3次中至少有2次UACR在30~300 mg/g之间,且排除感染等其他因素,诊断为早期白蛋白尿^[4-5]。排除标准:①合并糖尿病酮症或酮症酸中毒、高渗昏迷等急性并发症者;②存在非糖尿病性肾脏疾病、肝脏疾病、骨质疏松史及其他骨代谢异常等病史者;③存在感染、结缔组织病及肿瘤等疾病者;④采血前服用任何维生素D类药物及钙剂者,存在日光暴晒史者。本研究经日照市中心医院医学伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

二、方法

1. 基线资料的收集 所有入选患者均记录年龄、性别、病程,测量身高、体质量、腰围、收缩压和舒张压等,计算体质量指数(BMI),计算公式为BMI=体质量/身高²(kg/m²)。

2. 分组 采用盲选均分方法将入选的120例患者分为两组,每组各60例。2组的性别、年龄、病程、体质量指数及血压均无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。(表1)

3. 治疗方法 所有入选患者均在糖尿病饮食管理、运动治疗的基础上,口服降糖药物控制血糖,空腹血糖控制在4.4~7.0 mmol/L,餐后血糖控制在4.4~10.0 mmol/L。对照组给予黄葵胶囊(江苏苏中药业集团股份有限公司,批号:14121708)口服,2.5 g/次,每日3次。治疗组在对照组基础上加用维生素D₃(江苏吴中医药集团有限公司,批号:14122501)肌肉注射,40万单位/次,每4周1次,共4次。两组总疗程为16周,观察两组治疗前后各项指标的变化。

4. 标本采集 两组DKD患者治疗前和治疗16周后,分别抽取清晨空腹(禁食8 h以上)静脉血,离心10 min分离血清,运用罗氏Cobasc702自动分析仪检测血糖、血钙、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)等主要生化指标。运用罗氏Cobase602自动电化学发光分析仪测定25-羟基维生素D₃[25-(OH)D₃]的浓度,试剂盒由罗氏诊断产品有限公司提供,批内变异系数高值为3.1%,低值为1.7%。hs-CRP采用免疫投射比浊法进行测定。糖化血红蛋白(HbA1c)运用Lifotronic全自动糖化血红蛋白分析仪,采用高效液相色谱法进行测定。

此外,留取采血当日的第1次晨尿,运用尿白蛋白、肌酐检测系统,采用免疫比浊法直接抗原-抗体凝集反应测定尿白蛋白,采用肌酐比色法测定尿肌

表1 2组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	性别(男/女)	病程(年)	体质量指数(kg/m ²)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)
对照组	58.5±7.8	33/27	8.9±3.5	24.9±3.2	133±14	74±8
治疗组	58.8±5.2	29/31	9.4±3.2	25.1±4.3	129±12	73±9

酞的浓度,每份样品测定 3 次,取平均值,计算 UACR。

三、统计学处理

采用 SPSS 15.0 软件进行分析,计量资料以均数 ± 标准差表示,两组数据之间的比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

一、两组维生素 D 的变化

治疗前,治疗组中 25-(OH) D₃ 缺乏 (< 20 ng/ml) 的患者共 42 例,25-(OH) D₃ 减少 (20 ~ 30 ng/ml) 的患者共 17 例,25-(OH) D₃ 充足 (> 30 ng/ml) 的患者共 1 例;对照组中 25-(OH) D₃ 缺乏的患者共 45 例,25-(OH) D₃ 减少的患者共 13 例,25-(OH) D₃ 充足的患者共 2 例^[6]。两组之间比较,差异无统计学差异 ($P > 0.05$)。

对照组患者的 25-(OH) D₃ 较治疗前有所上升 ($P > 0.05$),而治疗组的 25-(OH) D₃ 浓度较治疗前明显升高 ($P < 0.05$)。(表 2)

二、两组其他临床指标比较

治疗后,两组患者的 UACR、hs-CRP 指标较治疗前均明显下降 ($P < 0.05$)。此外,治疗后治疗组患者的 UACR、hs-CRP 指标明显低于对照组 ($P < 0.05$),但两组的 HbA1c 指标无明显差异 ($P > 0.05$)。两组治疗前后血压、SCr、BUN 及血钙的浓度比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。(表 2)

讨 论

DKD 是 2 型糖尿病患者严重的微血管并发症之一,其早期的临床表现为微量白蛋白尿,如不及时诊断和治疗,继而进展为大量蛋白尿,至今仍无较好的方法逆转病情,最终将逐渐进展到终末期肾病,危及生命。早期有效的逆转 DKD 的微量白蛋白尿是目前研究的热点。已有研究表明,早期 DKD 与维生素 D 的缺乏存在着密切相关性^[7]。UACR 作为 DKD 早期诊断指标具有较高的应用价值^[8]。另

外,25-(OH)D₃ 是公认的反映维生素 D 状态的最合理指标^[6]。本研究以这两项主要指标为切入点研究维生素 D₃ 和黄葵胶囊联合应用治疗 DKD 早期白蛋白尿的疗效。

维生素 D 是脂溶性类固醇衍生物,在人体内转化为活性 1,25-(OH)₂ D₃, 发挥其生物学活性^[9]。其经典作用是调节钙磷代谢,近年研究发现维生素 D 的缺乏与糖尿病之间存在密不可分的关系,维生素 D 通过抑制炎症反应,调节自身免疫反应,促进胰岛素的合成及分泌,增加胰岛素敏感性等机制,对糖尿病及其并发症发挥重要作用^[6]。

Li 等^[10] 研究发现,DKD 与维生素 D 的缺乏密切相关,并且肾脏损害的程度与维生素 D 缺乏量相关。另外,有研究发现维生素 D 缺乏与年龄、糖尿病病程、24h 尿蛋白、SCr 及 HbA1c 等呈相关性^[11]。其他研究表明,维生素 D 受体基因的多态性与 DKD 易感性相关联,维生素 D 受体可对糖尿病导致的肾脏损伤产生保护作用,进而减少白蛋白尿^[12]。维生素 D₃ 肌肉注射后,作用开始时间为 12 ~ 24 h,半衰期为 19 ~ 48 h,在脂肪组织内可长期贮存,作用持续时间最长可达 6 个月。维生素 D₃ 治疗 DKD 的合适剂量目前尚不明确,可能需要超出生理剂量的维生素 D₃ 才能发挥治疗糖尿病并发症的作用^[13]。

本课题组曾开展 90 例 2 型 DKD 患者 UACR 与 25-(OH) D₃ 浓度关系的临床研究,发现 2 型 DKD 患者存在 25-(OH) D₃ 的缺乏,其缺乏程度与 UACR 指标存在相关性,提示补充维生素 D 有可能降低 UACR^[14]。但是,目前医学界对于补充维生素 D 或激活维生素 D 受体能否降低 UACR 和延缓 DKD 尚有争议。

黄葵胶囊主要成分是黄蜀葵花总黄酮,含有芦丁、金丝桃苷和异槲皮苷等,现代药理研究发现具有免疫调节、抑制炎症反应、改善微循环和减轻循环免疫复合物介导的肾损伤等作用^[15]。国内多项研究及 Meta 分析表明黄葵胶囊能够降低 DKD 的尿蛋白,改善肾功能^[16-17]。本研究结果显示,对照组单用

表 2 2 组患者治疗前后临床指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	25-(OH)D ₃ (ng/mL)	hs-CRP(mg/dl)	UACR(mg/g)	血钙(mmol/L)	SCr(μmol/L)	BUN(mmol/L)	HbA1c(%)
治疗组	治疗前	19.1 ± 1.4	0.56 ± 0.11	118.0 ± 11.6	2.1 ± 0.8	70.3 ± 8.2	1.02 ± 0.11	7.1 ± 0.7
	治疗后	31.2 ± 4.9 ^a	0.32 ± 0.08 ^{ab}	52.9 ± 6.8 ^{ab}	2.3 ± 1.1	68.2 ± 6.1	0.91 ± 0.09	6.9 ± 1.0
对照组	治疗前	18.4 ± 2.1	0.54 ± 0.09	120.0 ± 12.3	2.1 ± 0.7	69.3 ± 7.3	1.06 ± 0.12	7.2 ± 0.8
	治疗后	20.1 ± 1.9	0.41 ± 0.11 ^a	86.8 ± 8.4 ^a	2.2 ± 0.9	70.1 ± 8.2	0.96 ± 0.10	7.0 ± 0.9

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$

黄葵胶囊治疗后 UACR、hs-CRP 指标较治疗前明显下降,可能与黄葵胶囊的免疫调节、抗炎及改善微循环等作用有关。

本研究结果显示,治疗组在应用维生素 D₃与黄葵胶囊联合治疗 16 周后 UACR 和 hs-CRP 指标的降低程度明显优于对照组 ($P < 0.05$),其可能机制是:治疗组中 25-(OH)D₃的浓度明显上升后,其抗炎、免疫调节作用增强;黄葵胶囊中黄蜀葵花总黄酮同样具有免疫调节、抗炎、改善微循环和减轻循环免疫复合物对肾损伤的作用;维生素 D₃和黄葵胶囊的联合应用可能协同增强了免疫调节、抗炎、降低尿蛋白等作用。对照组仅用黄葵胶囊治疗 16 周后其 25-(OH)D₃的浓度上升幅度较小,不能增加有效的维生素 D 浓度,对照组与治疗组对 2 型 DKD 患者 UACR 相比 hs-CRP 的降低幅度较小。

本研究结果提示,常规剂量的维生素 D₃和黄葵胶囊联合治疗 DKD 早期白蛋白尿的疗效要优于单用黄葵胶囊治疗,其可以降低尿蛋白、延缓 DKD 病情进展,提示维生素 D₃和黄葵胶囊联合应用可能是一种值得推广的治疗方案,该方案不但可以避免使用大剂量维生素 D 导致高钙血症和骨钙化等不良反应的发生^[18],还可以解决单用黄葵胶囊治疗效果不理想的问题。当然,由于本研究的样本数量较少,对维生素 D₃和黄葵胶囊治疗 DKD 作用机制的研究还不十分明确,对维生素 D₃治疗的最佳剂量也未加以确定,需在以后的研究进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] Zhang L, Long J, Jiang W, et al. Trends in chronic kidney disease in China[J]. N Engl J Med, 2016, 375(9): 905-906.
- [2] Derakhshanian H, Shab-Bidar S, Speakman JR, et al. Vitamin D and diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis[J]. Nutrition, 2015, 31(10): 1189-1194.
- [3] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识[J]. 糖尿病天地(临床), 2016, 31(6): 379-385.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-66.
- [5] 程梁英,周莉,付平. 糖尿病肾脏疾病的早期诊断与治疗[J]. 临床肾脏病杂志, 2016, 16(4): 196-200.
- [6] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 维生素 D 及其类似物的临床应用共识[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2018, 11(1): 1-19.
- [7] Sánchez-Hernández RM, García-Cantón C, Lorenzo DL, et al. The specific relationship between vitamin D deficiency and diabetic nephropathy among patients with advanced chronic kidney disease: a cross-sectional study in Gran Canaria, Spain [J]. Clin Nephrol, 2015, 83(4): 218-224.
- [8] 陈小红,杨澜伟,黄玉霞,等. 尿清蛋白/肌酐比值在筛查糖尿病肾病中的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(2): 193-197.
- [9] 朱丽颖,宁光. 维生素 D 与 2 型糖尿病研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32(8): 635-637.
- [10] Li YC. Vitamin D and diabetic nephropathy[J]. Curr Diab Rep, 2008, 8(6): 464-469.
- [11] Xiao X, Wang Y, Hou Y, et al. Vitamin D deficiency and related risk factors in patients with diabetic nephropathy[J]. J Int Med Res, 2016, 44(3): 673-684.
- [12] 卢从群. 维生素 D 受体对糖尿病肾病小鼠蛋白尿的影响[D]. 郑州大学, 2016.
- [13] 卢金淼,李智平. 补充维生素 D2 与维生素 D3 的应用评价[J]. 世界药物临床, 2013, 34(9): 566-570.
- [14] 孙树果,刘杰,秦萌. 2 型糖尿病肾脏疾病患者尿白蛋白/肌酐比值与 25 羟维生素 D₃ 的关系[J]. 临床肾脏病杂志, 2014, 14(5): 291-294.
- [15] 陆林玲,钱大玮,郭建明,等. 一测多评法测定黄蜀葵花中 7 个黄酮类成分[J]. 药物分析杂志, 2013, 33(12): 2082-2087.
- [16] 刘红,孙伟,顾刘宝,等. 黄葵胶囊联合 ACEI 或 ARB 类药物治疗糖尿病肾病的 Meta 分析[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(5): 1712-1718.
- [17] 封建华,叶建明,赵毅,等. 黄葵胶囊在临床期糖尿病肾病的效果及部分机制的探讨[J]. 世界中医药, 2016, 11(9): 1693-1696.
- [18] 刘建萍,母义明. 1,25 二羟维生素 D₃ 与 2 型糖尿病相关性研究进展[J]. 军事进修学院学报, 2012, 33(9): 989-991.

(收稿日期:2017-11-14 修回日期:2018-5-15)