

双倍剂量雷公藤多苷联合替米沙坦 治疗早期糖尿病肾病 32 例

吴采忠

(浙江省义乌市中医院肾内科,322000)

[摘要] 目的 观察双倍剂量雷公藤多苷联合替米沙坦治疗早期糖尿病肾病(DN)的临床疗效。方法 早期 DN 患者 62 例,分为治疗组 32 例,对照组 30 例。治疗组服用雷公藤多苷 40 mg, tid,联合替米沙坦 80 mg, bid。对照组采用替米沙坦 80 mg, bid, po。2 组疗程均为 3 个月。观察 2 组患者治疗前后尿清蛋白排泄率(UAER)、24 h 尿蛋白定量、尿 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、血清清蛋白(ALB)、血肌酐(SCr)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)等指标变化。结果 疗程结束后治疗组 UAER、24 h 尿蛋白定量、尿 β_2 -MG 及 SCr 水平均明显降低,治疗过程中不良反应少。结论 双倍剂量雷公藤多苷联合替米沙坦对早期 DN 有较好的临床疗效。

[关键词] 雷公藤多苷;肾病,糖尿病;尿蛋白

[中图分类号] R972.4;R587.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2010)09-1173-03

糖尿病肾病(DN)是糖尿病的严重慢性并发症之一。在我国 DN 患者已占糖尿病患者总数的约 15%,且以每年 8%~10% 的速度递增^[1]。研究认为,炎症是 DN 发病中关键的一环^[2]。雷公藤多苷具有独特的抗炎及免疫抑制作用^[3]。2006 年 11 月~2008 年 11 月,笔者采用双倍剂量雷公藤多苷联合替米沙坦治疗早期 DN,取得较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料 我院住院和门诊 DN 患者 62 例,符合美国糖尿病协会(ADA)1997 年诊断和分型标准;DN 的分期诊断符合南京军区南京总医院推荐的诊断标准^[4],确诊为糖尿病早期肾病。排除急慢性肾炎、泌尿系凝结核等其他因素引起的蛋白尿。病程 5~10 a,糖尿病发病前无高血压病史,血肌酐(SCr) $<177 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,均已排除心力衰竭、尿道感染及其他引起尿清蛋白增高疾病,无其他肝、肾和内分泌疾病,所有 DN 患者均给予包括饮食控制及根据病情选用口服降糖药或皮下注射胰岛素的常规治疗,治疗期间控制血糖的药物不变。随机分为治疗组 32 例,其中男 20 例,女 12 例,年龄 36~75 岁,平均(48.0 \pm 25.6)岁;对照组 30 例,其中男 19 例,女 11 例。年龄 38~

78 岁,平均(49.6 \pm 26.2)岁,两组患者治疗前血压、血脂均在正常范围,年龄、性别、病程等指标经统计学分析具有可比性($P>0.05$)。并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 治疗组用雷公藤多苷(浙江得恩德制药有限公司生产,批准文号:国药准字 Z33020422)40 mg, tid, po,联合替米沙坦 80 mg, bid, po。对照组单用替米沙坦 80 mg, bid, po。2 组疗程均为 3 个月。

1.3 观察指标 观察 2 组患者治疗前后尿清蛋白排泄率(UAER)、24 h 尿蛋白定量、尿 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、血清清蛋白(ALB)、SCr、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FBG)等指标变化。

1.4 统计学方法 统计学分析使用 SPSS 12.0 统计软件,显著性标准为 $P<0.05$,数据用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用完全随机的两样本均数比较的 U 检验。

2 结果

2.1 2 组患者尿液检测指标比较 疗程结束后治疗组 UAER、24 h 尿蛋白定量、尿 β_2 -MG 水平与治疗前比较均明显降低($P<0.01$),治疗后与对照组比较差异有极显著性($P<0.01$)。见表 1。

表 1 2 组患者治疗前后尿液指标比较

组别与时间	例数	UAER/ ($\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$)	尿 β_2 -MG/ ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	24 h 尿蛋白定量/ g
治疗组	32			
治疗前		456.2 \pm 58.4	41.38 \pm 7.89	3.01 \pm 0.89
治疗后		189.4 \pm 28.6 ^{*1*2}	29.28 \pm 6.99 ^{*1*2}	0.79 \pm 0.56 ^{*1*2}
对照组	30			
治疗前		460.3 \pm 50.4	46.74 \pm 8.46	2.88 \pm 1.00
治疗后		456.8 \pm 49.9	43.49 \pm 6.88	1.63 \pm 0.88 ^{*1}

与本组治疗前比较,^{*1} $P<0.01$;与对照组同时间比较,^{*2} $P<0.01$

2.2 2组患者血生化指标比较 SCr 与治疗前比较 $P < 0.01$; 与对照组比较 $P < 0.01$, 其他指标均差异无显著

性 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 2组患者治疗前后血生化指标比较

组别与时间	例数	ALB/ ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	SCr/ ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	ALT/ ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	FBG/ ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	HbA1c/ %
治疗组	32					
治疗前		34.2±4.6	144.6±25.4	24.1±6.7	6.1±1.8	6.8±0.5
治疗后		35.4±3.7	117.6±23.2 ^{*1}	28.1±5.6	6.4±1.9	6.9±0.7
对照组	30					
治疗前		33.6±4.9	150.3±23.7	24.5±4.4	6.2±1.7	6.7±0.4
治疗后		32.5±3.1	147.2±32.1	25.3±6.1	6.4±1.3	6.9±0.3

与对照组治疗后比较,或与本组治疗前比较,^{*1} $P < 0.01$

2.3 不良反应 治疗组 4 例患者出现腹胀、恶心、食欲下降等胃肠道反应;3 例女性患者于治疗第 10 周时出现月经紊乱,服用调经中药后月经恢复,坚持服药整个疗程结束后,月经紊乱消失。肝功能:ALT 升高 4 例,用联苯双酯滴丸 10 粒,tid,po,葡醛内酯 0.2 g,tid,po。2 周后,ALT 均降至正常即停药。对照组:腹痛、腹泻、消化不良、后背痛、胸痛、肌痛流感样症状、嗜酸粒细胞增多症、血小板减少症各 1 例,经对症处理消失。2 组整个疗程无退出治疗病例。

3 讨论

自从 1977 年黎磊石等^[5]首次证实雷公藤对肾小球肾炎有减少蛋白尿、消水肿的作用以来,雷公藤制剂在肾内科的应用日益广泛。随后胡伟新等^[6]首次报道应用双倍剂量雷公藤多苷(T II)治疗原发性肾病综合征的疗效,但有关双倍剂量雷公藤治疗 DN 的报道并不多见。

雷公藤多苷是目前临床上使用较多的非甾体类免疫抑制剂,对细胞免疫及体液免疫均有抑制作用^[7],能减少抗原抗体复合物的沉积,维持肾小球基底膜屏障的完整性,诱导细胞凋亡及抑制细胞增殖,抑制细胞核因子(NF)- κB 和白细胞介素(IL)-1,2,6 的产生,抑制肾小球系膜细胞增生及调控细胞因子网络,延缓肾小球硬化及肾间质纤维化。南京军区总院已把雷公藤多苷作为治疗早中期的常规药物^[3]。

临床上雷公藤的应用剂量也是从实践中取得,随着临床上使用雷公藤剂量的增大,发现疗效也相应提高。黎磊石等^[8]早期研究发现,6 mg·kg⁻¹·d⁻¹雷公藤对小白鼠 Masngi 肾炎无效,而剂量增加到 10 mg·kg⁻¹·d⁻¹时,小鼠尿蛋白排泄量明显减少。范

勇毅等^[9]研究发现,雷公藤对细胞免疫的抑制效应与剂量有关,50 mg·kg⁻¹·d⁻¹雷公藤可显著提高皮肤移植的存活。胡新伟等^[6]发现双倍剂量雷公藤对肾病综合征具有良好疗效。这些都说明雷公藤的疗效与剂量有密切关系。

雷公藤多苷常规剂量是 20 mg,每天 3 次,本研究采用的是 40 mg,每天 3 次,为双倍剂量,而且持续 3 个月。结果显示,治疗组疗程结束时 UAER、24 h 尿蛋白定量、 β_2 -MG、SCr 均显著低于对照组 ($P < 0.01$),提示雷公藤多苷对 DN 患者的肾小球、肾小管均有保护作用,能够减轻局部的炎症反应,降低蛋白尿,保护肾功能。而对 ALB、ALT、FBG 及 HbA1c 无明显改变。其肝功能损害及女性患者月经紊乱通过适当用药可以改善。

本研究取得较为满意的临床效果,其原因有:①增加雷公藤多苷的用量,使其免疫抑制作用倍增;②联合替米沙坦应用进一步提高了雷公藤多苷的疗效;③通过防止肾小球内凝血、抗炎作用及抑制系膜细胞增殖和细胞外基质合成,提高了早期 DN 的临床疗效。笔者认为双倍剂量雷公藤多苷联合替米沙坦应用于 DN 的治疗,具有临床疗效满意、高效价廉、不良反应少的优点,但由于临床资料不多,尚待进一步积累资料与研究。

[DOI] 10.3870/yydb.2010.09.022

[参考文献]

- [1] 韩晓芳,潘时钟,杨立勇.血清转化生长因子(TGF)- β_1 水平与糖尿病肾病相关性研究[J].福建医药杂志,2005,27(2):115-117.
- [2] 袁江姿,倪兆慧.炎症与糖尿病肾病研究的新认识[J].国外医学:泌尿学分册,2003,23(5):532-534.
- [3] 黎磊石,刘志红.雷公藤在肾脏病领域应用的前景[J].肾脏病与透析肾移植杂志,1997,6(3):203-204.
- [4] 解放军肾脏病研究所学术委员会.糖尿病肾病诊断及治疗规范[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2004,13(5):463-

[收稿日期] 2009-11-16 [修回日期] 2010-01-08

[作者简介] 吴采忠(1970-),男,浙江义乌人,主治医师,学士,从事临床肾内科工作。电话:(0)13705793974,E-mail:ywwucz@163.com。

- 465.
- [5] 黎磊石,刘志红.雷公藤治疗肾炎的理论与实践[M]//王金黄,刘干中.中药药理与临床研究进展.北京:中国科学技术出版社,1992:104-120.
- [6] 胡伟新,唐政,姚小丹,等.双倍剂量雷公藤多苷治疗原发性肾病综合征的近期疗效[J].肾脏病与透析肾移植杂志,1997,6(3):210-214.
- [7] 孙文学,戴勇.雷公藤多苷治疗肾小球肾炎的分子机制研究进展[J].医学综述,2003,9(11):702-704.
- [8] 黎磊石,张训,陈惠萍,等.雷公藤治疗肾炎的临床与实验研究[J].中华医学杂志,1982,62(10):581-584.
- [9] 范勇毅,陈绍先.雷公藤多苷的免疫学效应[J].中国实验临床免疫学杂志,1990,2(6):40-43.

结核病患者服用利福平 出现药物热后改用利福喷丁 42 例

张伟,任欣,朱琪,孙学智,曾洁

(武汉市结核病防治所结核科,430030)

[摘要] 目的 观察结核病患者服用利福平出现药物热后改用利福喷丁的效果。方法 肺结核患者服用利福平出现药物热 42 例,后改用利福喷丁,0.15 g,po,qd。结果 40 例患者改用利福喷丁后未发热,2 例患者服用利福喷丁后再度发热,两药发生交叉药物热仅 4.8% (2/42)。结论 利福平致药物热患者试用利福喷丁安全,未出现严重不良反应。

[关键词] 利福平;利福喷丁;药物热;结核病

[中图分类号] R978.3;R521

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2010)09-1175-02

利福平对结核杆菌有很强的抗菌作用,是临床常用的一线抗结核药,在结核病的临床治疗中占有重要地位。在临床使用过程中,其不良反应除了胃肠道刺激症状及肝损害以外,药物热亦时有发生,报道其发生率 4.4%^[1],给临床治疗带来困难。2003 年 1 月~2009 年 12 月,笔者对服利福平发生药物热的结核病患者给予利福喷丁替代治疗,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析我院结核病住院患者 28 517 例,明确利福平药物热患者 207 例,其中并发皮疹 102 例,单纯表现为药物热 105 例。有 42 例患者同意试用利福喷丁,其中,男 32 例,女 10 例;年龄 13~65 岁,平均 44 岁。42 例患者均为初治病例,其中Ⅲ型肺结核 35 例,结核性胸膜炎 5 例,血行播散型肺结核 2 例。涂菌阳性 11 例,涂菌阴性 31 例,既往有药物致变态反应史 11 例。

1.2 临床表现与诊断方法 42 例结核患者抗结核治疗 1~21 d,平均(5±3) d 内出现发热,体温 38.5~40.1℃,平均 39.2℃,热型有弛张热、稽留热,伴有恶

寒(或寒战)周身不适、头痛、肌肉疼痛、关节痛、淋巴结肿痛和消化系症状和皮疹等。本组 42 例患者均为单纯性药物热,停用利福平后 1~2 d 内症状消失,再次试用利福平胶囊 0.15 g 后均再度发热,确诊为利福平发热后纳入观察。

1.3 治疗方法 患者停用利福平,症状消失 3 d 后,征得患者同意试用利福喷丁胶囊(无锡山禾制药集团生产,批准文号:国药准字 H10940012)0.15 g,po,qd,如不发热次日再服 0.3 g,qd,连服 1 周后改每周 2 次服用,方案:2HLZE/4HL 36 例,2HLZS/4HL 6 例(H:异烟肼,Z:吡嗪酰胺,S:链霉素,E:乙胺丁醇,L:利福喷丁)。如服用又出现发热即停止试用,改用其他药物治疗。

2 结果

40 例患者服用利福喷丁胶囊,未出现发热及其他不适;2 例患者试用利福喷丁胶囊 0.15 g 后再度发热,停药后体温恢复正常。利福喷丁与利福平的交叉药物热发生率 4.8% (2/42),2 例交叉药物热的患者服用利福喷丁后又出现发热,停用利福喷丁后体温很快降至正常,未发生其他不良反应。

3 讨论

药物热即是药物本身引起的发热。药物热产生机制可能与下列因素有关:①药物致变态反应:药物作为

[收稿日期] 2010-04-21 **[修回日期]** 2010-05-04

[作者简介] 张伟(1972-),男,湖北武汉人,主治医师,从事结核病防治工作。电话:027-83602339,E-mail:627664874@qq.com。