

· 临床探讨 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.23.035

尿毒清颗粒联合利拉鲁肽治疗糖尿病肾病的效果及对毒素清除情况、BMP-7、NF- κ B 的影响

牟媛珍¹, 仇琳², 罗小龙^{1△}

1. 扶风县人民医院肾病糖尿病科, 陕西宝鸡 722299; 2. 宝鸡市中心医院肾病内科糖尿病科, 陕西宝鸡 721008

摘要:目的 探讨尿毒清颗粒联合利拉鲁肽治疗糖尿病肾病的效果及对毒素清除情况、骨形态发生蛋白 7(BMP-7)、核因子- κ B(NF- κ B)的影响。方法 选取 2017 年 2 月至 2021 年 2 月扶风县人民医院收治的糖尿病肾病患者 100 例作为研究对象, 依据治疗方法将其分为尿毒清颗粒联合利拉鲁肽治疗组(联合治疗组)、单独利拉鲁肽治疗组(单独治疗组), 各 50 例。分析两组患者的血糖代谢指标、肾功能指标、毒素清除情况、BMP-7、NF- κ B、不良反应发生情况。结果 治疗后, 联合治疗组患者的空腹胰岛素(FINS)、空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(PBG)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)均低于单独治疗组($P < 0.05$); 治疗后, 联合治疗组的尿清蛋白排泄率(UAER)、尿素氮(BUN)均低于单独治疗组($P < 0.05$), 胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β)、Ccr 高于单独治疗组($P < 0.05$); 治疗后, 联合治疗组的 Scr、血磷、血尿酸、血尿素、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、血清视黄醇结合蛋白(RBP)、甲状旁腺素(PTH)、半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(CysC)水平均低于单独治疗组($P < 0.05$)。治疗后, 联合治疗组的 BMP-7 水平高于单独治疗组($P < 0.05$), NF- κ B 表达水平低于单独治疗组($P < 0.05$)。联合治疗组患者的不良反应发生率低于单独治疗组($P < 0.05$)。结论 尿毒清颗粒联合利拉鲁肽治疗糖尿病肾病的效果较单独利拉鲁肽治疗好, 更能有效清除毒素, 提升 BMP-7 水平, 降低 NF- κ B 表达水平。

关键词:糖尿病肾病; 尿毒清颗粒; 利拉鲁肽; 肾功能; 毒素; 骨形态发生蛋白 7; 核因子- κ B

中图分类号:R587.2; R692.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)23-3292-04

糖尿病患者极易发生微血管病变等并发症, 其中糖尿病肾病较为常见, 近年来, 糖尿病肾病发病率随着糖尿病发病率的升高而升高, 严重威胁了患者身体健康^[1]。糖尿病肾病患者如果没有得到及时有效的治疗, 会引起持续性蛋白尿, 且病情很难逆转, 严重的情况下还将导致终末期肾衰竭^[2-3]。本研究探讨了尿毒清颗粒联合利拉鲁肽治疗糖尿病肾病的效果及对毒素清除情况、骨形态发生蛋白 7(BMP-7)、核因子- κ B(NF- κ B)的影响, 现将具体内容报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 2 月至 2021 年 2 月在扶风县人民医院就诊的糖尿病肾病患者 100 例作为研究对象, 依据治疗方法将其分为尿毒清颗粒联合利拉鲁肽治疗组(联合治疗组)、单独利拉鲁肽治疗组(单独治疗组), 各 50 例。纳入标准: 符合 2 型糖尿病肾病的诊断标准^[4]。排除标准: 合并自身免疫性疾病。联合治疗组年龄 33~75 岁, 平均(54.26±9.47)岁; 男 28 例(56.00%), 女 22 例(44.00%); 病程: 1~<3 年 21 例(42.00%), 3~5 年 29 例(58.00%)。单独治疗组年龄 34~76 岁, 平均(55.08±9.25)岁; 男 27 例(54.00%), 女 23 例(46.00%); 病程: 1~<3 年 20 例(40.00%), 3~5 年 30 例(60.00%)。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法 单独治疗组患者给予 0.6 mg 利拉鲁肽

皮下注射, 每天 1 次, 1 周后将剂量增加到 1.2 mg, 每天 1 次, 连续治疗 8 周。联合治疗组患者用温水冲服 5.0 g 尿毒清颗粒, 每天 3 次, 大便频率保持在每天 2~3 次, 连续治疗 3 个月。两组均随访 6 个月。

1.3 观察指标 (1) 血糖代谢指标。分别采集患者清晨空腹、餐后 2 h 静脉血, 离心分离上清液, 保存于 -80 °C 冰箱。采用离子交换高压液相色谱法检测人全血糖化血红蛋白(HbA1c)。采用放射免疫测定试剂盒检测空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、餐后 2 h 血糖(PBG)水平(放射免疫法)。胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β) = FINS/(FPG - 3.5) × 20, 胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = FINS × FPG/22.5。(2) 肾功能指标。留取患者过夜 12 h 尿, 加入防腐剂(叠氮钠), 计算尿量, 留取尿液于 4 °C 的冰箱中保存。采用全自动生化分析仪(迈瑞, BS-220)测定血肌酐(Scr)水平(碱性苦味酸重点比色法), 计算内生肌酐清除率(Ccr)并校正(血肌酐法)。采用提供的尿清蛋白测定试剂盒(中国原子能研究所, 放射免疫法)测定尿清蛋白排泄率(UAER)。收集患者清晨新鲜尿液 10 mL, 运用同位素法测定尿素氮(BUN)水平。(3) 毒素清除相关指标: 包括 Scr、血磷、血尿素、血尿酸等血清小分子毒素指标, 以及血清视黄醇结合蛋白(RBP, 免疫透射比浊法)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG, 全自动生化分析仪)、甲状旁腺素(PTH, 放射免疫法)、半胱氨酸蛋白

酶抑制剂 C(CysC,全自动生化分析仪)等血清的中、大分子毒素指标。(4)BMP-7 水平、NF-κB 表达水平。BMP-7 水平测定应用北京博奥森生物技术公司生产的酶联免疫吸附试剂盒,肾组织 NF-κB 表达水平测定采用免疫荧光法。(5)低血糖、腹泻、咽部不适、过敏等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计学软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验,重复测量的计量资料采用方差分析,计数资料以率或构成比表示,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 两组血糖代谢指标比较 两组患者治疗后的 FINS、FPG、PBG、HOMA-IR 均低于治疗前 ($P < 0.05$),HOMA-β 高于治疗前 ($P < 0.05$),但治疗前后 HbA1c 差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后,联合治疗组 FINS、FPG、PBG、HOMA-IR 均低于单独治疗组 ($P < 0.05$),HOMA-β 高于单独治疗组 ($P < 0.05$),但两组患者 HbA1c 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组血糖代谢指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	HbA1c(%)	FINS(mU/L)	FPG(mmol/L)	PBG(mmol/L)	HOMA-β	HOMA-IR
联合治疗组	50	治疗前	7.62±0.53	18.62±3.42	11.32±1.53	8.12±1.32	3.32±1.11	4.26±1.32
		治疗后	7.53±0.41	10.32±1.35 ^{ab}	7.25±0.86 ^{ab}	5.14±0.56 ^{ab}	5.02±0.56 ^{ab}	2.02±0.26 ^{ab}
单独治疗组	50	治疗前	7.58±0.62	19.08±3.52	11.15±1.48	8.08±1.41	3.35±1.10	4.30±1.45
		治疗后	7.42±0.56	14.26±1.78 ^a	8.84±1.06 ^a	6.42±0.75 ^a	4.14±0.58 ^a	3.14±0.45 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与单独治疗组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

2.2 两组肾功能指标比较 两组患者治疗后的 UAER、BUN 均低于治疗前 ($P < 0.05$),Ccr 高于治疗前 ($P < 0.05$);治疗后,联合治疗组 UAER、BUN 均低于单独治疗组 ($P < 0.05$),Ccr 高于单独治疗组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组毒素清除情况比较 两组患者治疗后的 Scr、血磷、血尿酸、血尿素、β₂-MG、RBP、PTH、CysC 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$);治疗后,联合治疗组的 Scr、血磷、血尿酸、血尿素、β₂-MG、RBP、PTH、CysC 水平均低于单独治疗组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	UAER(μg/min)	Ccr(mL/min)	BUN(mmol/L)
联合治疗组	50	治疗前	118.75±9.33	70.83±9.60	13.53±2.14
		治疗后	82.56±9.33 ^{ab}	79.85±9.53 ^{ab}	11.03±1.86 ^{ab}
单独治疗组	50	治疗前	119.25±9.23	70.78±9.33	13.55±2.53
		治疗后	114.75±9.12 ^a	72.73±9.17 ^a	12.14±1.62 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与单独治疗组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

表 3 两组毒素清除情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	Scr(μmol/L)	血磷(mmol/L)	血尿酸(mmol/L)	血尿素(mmol/L)
联合治疗组	50	治疗前	134.02±9.45	2.57±0.36	637.80±9.15	26.12±3.47
		治疗后	108.06±9.56 ^{ab}	1.41±0.25 ^{ab}	351.23±9.46 ^{ab}	20.35±3.00 ^{ab}
单独治疗组	50	治疗前	134.52±9.14	2.53±0.34	631.04±9.47	26.40±3.30
		治疗后	120.45±9.35 ^a	1.90±0.20 ^a	418.55±9.93 ^a	23.66±3.14 ^a

组别	n	时间	β ₂ -MG(mg/L)	RBP(mg/mL)	PTH(pg/mL)	CysC(mg/L)
联合治疗组	50	治疗前	19.20±2.22	112.34±9.81	674.20±9.31	5.70±0.85
		治疗后	10.36±1.28 ^{ab}	81.05±9.51 ^{ab}	416.91±9.62 ^{ab}	2.33±0.31 ^{ab}
单独治疗组	50	治疗前	19.04±2.13	115.23±9.15	679.24±9.46	5.66±0.88
		治疗后	14.81±1.75 ^a	98.70±9.02 ^a	523.58±9.25 ^a	3.60±0.66 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与单独治疗组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

2.4 两组 BMP-7、NF-κB 表达水平比较 两组患者

治疗后的 BMP-7 水平均高于治疗前 ($P < 0.05$),NF-

κB 表达水平均低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后, 联合治疗组的 BMP-7 水平高于单独治疗组 ($P < 0.05$), NF-κB 表达水平低于单独治疗组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组 BMP-7 水平、NF-κB 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	BMP-7(ng/L)	NF-κB
联合治疗组	50	治疗前	1 495.90±58.42	5.45±0.22
		治疗后	1 821.82±141.23 ^{ab}	0.20±0.06 ^{ab}
单独治疗组	50	治疗前	1 494.25±59.25	5.48±0.25
		治疗后	1 632.45±113.56 ^a	1.20±0.16 ^a

注:与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$;与单独治疗组比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.5 两组不良反应发生情况比较 联合治疗组患者的不良反应发生率低于单独治疗组 ($\chi^2 = 12.830, P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组不良反应发生情况比较 [$n(\%)$]

组别	n	低血糖	腹泻	咽部不适	过敏	总发生情况
联合治疗组	50	1(2.00)	0	1(2.00)	0	2(4.00)
单独治疗组	50	4(8.00)	1(2.00)	2(4.00)	2(4.00)	9(18.00)

3 讨 论

糖尿病肾病是糖尿病常见并发症^[5]。近年来,随着社会及人们生活方式的改变,糖尿病的患病率及糖尿病肾病的发生率呈上升趋势^[6]。糖尿病肾病往往起病比较隐匿,初始表现为微量蛋白尿、进而表现为明显蛋白尿,渐进性肾功能损伤、高血压、水肿,出现严重肾功能衰竭,这是糖尿病患者的主要死亡原因之一^[7]。对糖尿病病程较长(一般大于 5 年),血糖、血脂、血压控制不佳的患者应该警惕糖尿病肾病^[8]。目前人们对糖尿病肾病的早期诊断认识不足,以致发现肾功能损伤时往往已处于病程的中晚期,错过了治疗的最佳时期^[9]。因此建议病程较长的糖尿病患者尽量到医院专科就诊,定期复查尿常规、24 h 尿蛋白,尿蛋白/尿肌酐等有关项目,一旦发现问题,及早治疗,避免较早进入终末期肾病^[10]。

尿毒清颗粒是一种复方制剂,组成成分为白术、姜半夏、丹参、茯苓、制何首乌、川芎、甘草、黄芪、大黄等,主要功效为扶正益气、清热解毒等^[11]。研究表明,尿毒清颗粒联合利拉鲁肽治疗能够改善患者的各项临床指标,不良反应较少、用药安全系数较高^[12-13]。本研究结果显示,治疗后,联合治疗组的 FINS、FPG、PBG、HOMA-IR、UAER、BUN 均低于单独治疗组 ($P < 0.05$), HOMA-β、Ccr 高于单独治疗组 ($P < 0.05$); 治疗后,联合治疗组的 Scr、血磷、血尿酸、血尿素、β₂-MG、RBP、PTH、CysC 均低于单独治疗组 ($P < 0.05$); 治疗后,联合治疗组的 BMP-7 高于单独治疗

组 ($P < 0.05$), NF-κB 表达水平低于单独治疗组 ($P < 0.05$); 联合治疗组的不良反应发生率低于单独治疗组 ($P < 0.05$)。本研究结果表明,尿毒清颗粒联合利拉鲁肽治疗能够对糖尿病肾病患者的糖脂代谢及肾功能进行有效改善,且不会引发严重不良反应,具有明显的治疗效果和较高的用药安全性。原因可能为:尿毒清颗粒能够对血小板聚集、系膜细胞增生进行抑制,发挥抗纤维化作用^[14]; 利拉鲁肽能够对肾功能进行多重保护,提升抗氧化酶活性,发挥抗氧化、抗炎作用^[15]。

综上所述,尿毒清颗粒联合利拉鲁肽治疗糖尿病肾病的效果较单独应用利拉鲁肽治疗好,更能有效清除毒素,提升 BMP-7 水平,降低 NF-κB 表达水平,值得推广。

参考文献

- [1] 徐晓洁. 尿毒清联合阿魏酸哌嗪片对糖尿病肾病患者肾功能、蛋白代谢的影响[J]. 当代临床医刊, 2021, 34(3): 90-91.
- [2] 阮毅, 李菁, 黄肖容. 利拉鲁肽治疗老年早期 2 型糖尿病肾病的临床分析[J]. 实用老年医学, 2021, 35(6): 568-571.
- [3] 房开阔. 中西医结合治疗早期糖尿病肾病的疗效[J]. 中国城乡企业卫生, 2021, 36(3): 163-165.
- [4] 单云华, 艾林, 陈雨乔. 利拉鲁肽注射液联合前列地尔注射液治疗糖尿病肾病疗效观察[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(3): 260-263.
- [5] 蓝雅琳, 杜笠, 蒋成燕, 等. 尿毒清颗粒联合氯沙坦钾治疗早期糖尿病肾病的疗效及对氧化应激指标的影响[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(4): 56-59.
- [6] 曹小会, 贾丽艳, 胡艳云. 利拉鲁肽联合肾炎康复片治疗 2 型糖尿病肾病的效果观察[J]. 海南医学院学报, 2020, 26(1): 59-62.
- [7] 梁志刚, 张崧崧, 李宝京, 等. 尿毒清颗粒联合缬沙坦胶囊治疗糖尿病肾病大量蛋白尿临床观察[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(5): 241-244.
- [8] 陈泰起, 龙尚丽, 周健飞, 等. 利拉鲁肽联合甘精胰岛素治疗 2 型糖尿病肾病临床研究[J]. 中国药业, 2020, 29(18): 65-67.
- [9] 郑娜, 安智, 刘华刚. 尿毒清颗粒联合组合型人工肾对糖尿病肾病维持性血液透析患者血脂代谢、炎症反应和细胞免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(20): 2208-2211.
- [10] 翁平, 安洪庆. 不同剂量复方 α 酮酸联合利拉鲁肽治疗早期 2 型糖尿病肾病患者的疗效观察[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2019, 16(3): 63-66.
- [11] 谭菲, 盛瑶环, 何勇. 尿毒清颗粒对糖尿病肾病大鼠肾脏抗炎抗氧化保护作用及对 TGF-β₁/p38MAPK 信号通路影响的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(1): 117-122.
- [12] 梁日英, 符畅, 梁华, 等. 利拉鲁肽抑制 ERS 改善高脂饮

食诱导的 DN 肾损害[J]. 新医学, 2019, 50(11): 826-831.

[13] YF B, WANG C L, XU M Z, et al. The clinical effectiveness and safety of traditional Chinese medicine uremic clearance granule combined with high-flux hemodialysis in the treatment of uremic pruritus: a protocol for systematic review and meta analysis[J]. Medicine, 2021, 100(25): e26423.

[14] HU H C, ZHENG L T, YIN H Y, et al. A significant as-

• 临床探讨 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.23.036

sociation between rhein and diabetic nephropathy in animals: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1473.

[15] LU P H, WANG J Y, CHUO H E, et al. Effects of uremic clearance granules in uremic pruritus: a meta-analysis[J]. Toxins (Basel), 2021, 13(10): 702.

(收稿日期: 2022-02-14 修回日期: 2022-10-04)

tDCS 联合 Schuell 法语言训练在脑梗死后失语患者中的应用效果

陈 杨

新郑天佑中医院内七科, 河南郑州 451100

摘要:目的 探讨经颅直流电刺激(tDCS)联合 Schuell 法语言训练在脑梗死后失语患者中的应用效果。

方法 选取 2020 年 1 月至 2021 年 8 月该院 102 例脑梗死后失语患者作为研究对象, 根据治疗方法不同将其分为 A 组($n=51$)、B 组($n=51$)。A 组接受 tDCS 联合 Schuell 法语言训练治疗, B 组接受 Schuell 法语言训练治疗, 两组均持续治疗 6 周。比较两组治疗后总有效率, 治疗前后中国康复研究中心失语症检查法(CRRCAE)、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)、脑卒中专门化生活质量量表(SS-QOL)、失语指数(AQ)评分, 以及神经功能重建介质[脑源性神经营养因子(BDNF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、神经生长因子(NGF)]水平。**结果** A 组总有效率先较 B 组升高($P<0.05$); 治疗 6 周后 A 组命名、朗读、复述及表达评分, SS-QOL、AQ 评分均较 B 组升高($P<0.05$), NIHSS 评分较 B 组降低($P<0.05$), A 组血清 NGF、BDNF、IGF-1 水平均较 B 组升高($P<0.05$)。**结论** tDCS 联合 Schuell 法语言训练对脑梗死后失语患者治疗效果较好, 可有效调节其神经功能, 重建介质, 缓解病情, 提升患者生活质量。

关键词: 脑梗死; 失语; Schuell 法语言训练; 经颅直流电刺激; 神经功能

中图分类号: R743.3; R493

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)23-3295-03

脑梗死后失语多是由于脑组织缺血、缺氧, 引发局部器质性损伤所致, 属临床常见病症, 可直接影响患者身体健康及生活质量^[1-2]。目前, 临床尚缺乏该病症特效治疗药物, 如何帮助患者恢复语言能力仍是临床亟待解决问题之一。Schuell 法语言训练为临床常用康复治疗方法之一, 可一定程度缓解患者病情, 但单一应用对部分患者言语功能改善效果欠佳^[3]。经颅直流电刺激(tDCS)属脑刺激技术(非侵入性), 可通过电场方式改变细胞膜阈电位及局部电位, 调节大脑运作^[4]。但在 Schuell 法语言训练治疗脑梗死后失语患者基础上, 联合应用 tDCS 治疗能否进一步提升治疗效果, 临床鲜有报道。基于此, 本研究选取本院 102 例脑梗死后失语患者为研究对象, 旨在从疗效、神经功能等层面分析上述两种治疗方式联合应用的价值。现分析如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经本院医学伦理会批准, 选取 2020 年 1 月至 2021 年 8 月本院 102 例脑梗死后失语患者作为研究对象。根据治疗方法不同将其分为 A 组($n=51$)、B 组($n=51$)。A 组中男 30 例, 女 21 例; 年龄 54~73 岁, 平均(65.26 ± 4.72)岁; 病程 7~14 d,

平均(10.50 ± 1.23)d; 脑梗死位置: 侧脑室旁 39 例, 基底节 12 例。B 组中男 28 例, 女 23 例; 年龄 52~74 岁, 平均(64.10 ± 4.83)岁; 病程 7~15 d, 平均(10.66 ± 1.34)d; 脑梗死位置: 侧脑室旁 37 例, 基底节 14 例。两组基线资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 均衡可比。所有患者对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准 (1) 纳入标准: 符合脑梗死相关诊断标准^[5]; 均伴失语症状; 首次发病; 依从性好, 能配合完成相关检查及治疗。(2) 排除标准: 存在免疫系统疾病; 严重恶性肿瘤; 严重器质性病症; 精神异常、认知功能障碍; 对本研究所用治疗及训练干预方案存在禁忌证或不耐受。

1.3 方法 两组患者均常规予以营养神经、改善脑循环、维持水电解质平衡、抗血小板聚集等对症支持。A 组患者接受 tDCS 联合 Schuell 法语言训练治疗, B 组接受 Schuell 法语言训练治疗。两组均持续治疗 6 周。治疗方法: (1) Schuell 法语言训练包括言语构音、听觉刺激、阅读书写、称呼、心理康复及整体语言康复训练等, 每次 30 min, 每天 1 次。(2) tDCS: 取仰卧位, 以 IS200 型智能电刺激仪(四川智能电子实业有限公