

# 复方 $\alpha$ -酮酸片治疗2型糖尿病合并早期糖尿病肾病的临床观察

邹 顺\*,班立丽#,冯莉媚,张明雄,周元芳(昆明医科大学第二附属医院药学部,昆明 650101)

中图分类号 R587.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)35-4981-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.35.23

**摘要** 目的:观察复方 $\alpha$ -酮酸片治疗2型糖尿病(T2DM)合并早期糖尿病肾病(DN)的临床疗效及安全性。方法:选取2013年1月—2015年12月我院收治的T2DM合并早期DN患者180例作为研究对象,采用随机数字表法分为A、B、C组,各60例。C组患者给予基础对症治疗;A组患者在C组基础上口服复方 $\alpha$ -酮酸片2.52 g, tid; B组患者在C组基础上口服复方 $\alpha$ -酮酸片5.04 g, tid。3组患者均连续治疗24周。观察3组患者治疗前后的肾功能指标[血尿素氮(BUN)、血肌酐(Cr)、肾小球滤过率(GFR)、尿白蛋白量(尿ALB)]、血糖指标[空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(PPG)、糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)]、血压指标[收缩压(SBP)、舒张压(DBP)]、营养指标[血清白蛋白(ALB)、前白蛋白(PA)、血红蛋白(Hb)],并记录3组患者不良反应发生情况。结果:治疗前,3组患者肾功能指标、血糖指标、血压指标、营养指标比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,3组患者的尿ALB、HbA<sub>1c</sub>、SBP水平均显著下降,且B组显著低于A组,A组显著低于C组;A、C组患者的ALB、PA、Hb水平均显著下降,且B组显著高于A组,A组显著高于C组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。3组患者的不良反应发生率分别为8.3%、10.0%和6.7%,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:复方 $\alpha$ -酮酸片能显著改善T2DM合并早期DN患者的肾功能,有效控制血糖、血压水平并补充必需营养物质,且具有较高的安全性,较大剂量效果更优。

**关键词** 复方 $\alpha$ -酮酸片;2型糖尿病;糖尿病肾病;疗效;安全性

## Clinical Observation of Compound $\alpha$ -ketoacid Tablet in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Early Diabetic Nephropathy

ZOU Shun, BAN Lili, FENG Limei, ZHANG Mingxiong, ZHOU Yuanfang (Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To observe clinical efficacy and safety of compound  $\alpha$ -ketoacid tablet in the treatment of type 2 diabetic mellitus (T2DM) complicated with early diabetic nephropathy. **METHODS:** A total of 180 T2DM patients with early nephropathy during Jan. 2013-Dec. 2015 selected as research objects were divided into group A, B, C according to random number table, with 60 cases in each group. Group C was given basic symptomatic treatment. Group A was additionally given Compound  $\alpha$ -ketoacid tablets 2.52 g orally, tid, on the basis of group C. Group B was additionally given Compound  $\alpha$ -ketoacid tablets 5.04 g orally, tid, on the basis of group C. Three groups were treated for consecutive 24 weeks. The renal function indexes (BUN, Cr, GFR, urine ALB), blood glucose indexes (FPG, PPG, HbA<sub>1c</sub>), blood pressure indexes (SBP, DBP) and nutritional indexes (serum ALB, PA, Hb) were observed in 3 groups before and after treatment. The occurrence of ADR was recorded in 3 groups. **RESULTS:** Before treatment, there was no statistical significance in renal function indexes, blood glucose indexes, blood pressure indexes or nutritional indexes among 3 groups ( $P>0.05$ ). After treatment, urine levels of ALB, HbA<sub>1c</sub> and SBP were decreased significantly in 3 groups; the group B was significantly lower than the group A; the group A was significantly lower than the group C. The levels of serum ALB, PA and Hb were decreased significantly in group A and C; the group B was significantly higher than the group A; the group A was significantly higher than group C, with statistical significance ( $P<0.05$ ). The incidence of ADR in 3 groups were 8.3%, 10.0% and 6.7% respectively, without statistical significance ( $P>0.05$ ). **CONCLUSIONS:** Compound  $\alpha$ -ketoacid tablet can significantly improve renal function, control blood glucose and blood pressure levels and complete necessary nutrients in T2DM patients with early nephropathy patients with good safety. High dose are more effective.

**KEYWORDS** Compound  $\alpha$ -ketoacid tablet; Type 2 diabetes mellitus; Diabetic nephropathy; Efficacy; Safety

糖尿病肾病(DN)是糖尿病最严重的并发症之一,也是导致终末期肾病的最主要原因之一。早期DN表现为肾小球内高压、高灌注和高滤过,进而出现基底膜增厚和系膜基质增多,最终发生肾小球硬化。早期诊断

\*副主任药师。研究方向:医院药事管理、临床药学。电话:0871-65351281。E-mail:2640793261@qq.com

#通信作者:副教授,硕士。研究方向:医院药事质控管理、临床药学。电话:0871-65351281。E-mail:1148341017@qq.com

和早期治疗对于改善DN患者的预后具有非常重要的临床意义<sup>[1]</sup>。DN的发病机制十分复杂,临床上相继研发出多种针对多种治疗靶点的新型药物,这些药物通过直接或间接发挥抗炎、抗纤维化、抑制尿蛋白生成、改善肾功能等功效,使DN患者临床受益<sup>[2]</sup>。针对DN特别是早期DN治疗方法的研究已成为一项临床焦点课题,本研究对复方 $\alpha$ -酮酸片治疗2型糖尿病(T2DM)早期DN的疗

效及安全性进行了评价,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合世界卫生组织(WHO)制定的T2DM诊断标准<sup>[1]</sup>及《内科学》<sup>[3]</sup>中早期DN诊断标准;(2)24 h尿蛋白定量 $\geq 150$  mg。

排除标准:(1)合并有重要器官功能不全、感染性疾病的患者;(2)入组前3个月内服用过具有肾毒性的药物及降低尿蛋白、保肾药物者。

### 1.2 研究对象

选取2013年1月—2015年12月我院收治的T2DM合并早期DN患者180例,按随机数字表法分为A、B、C组,各60例。其中,A组患者男性33例,女性27例;年龄38~69岁,平均年龄(54.2 $\pm$ 7.4)岁;24 h尿蛋白定量(247.4 $\pm$ 2.2)mg。B组患者男性34例,女性26例;年龄38~67岁,平均年龄(55.2 $\pm$ 6.4)岁;24 h尿蛋白定量(2243.8 $\pm$ 2.6)mg。C组患者男性34例,女性26例;年龄39~68岁,平均年龄(54.5 $\pm$ 6.8)岁;24 h尿蛋白定量(239.9 $\pm$ 2.9)mg。3组患者一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者均知情并签署知情同意书。

### 1.3 治疗方法

C组患者给予控制血压、血糖、低蛋白膳食调节等常规基础治疗;A组患者在C组基础上加服复方 $\alpha$ -酮酸片(北京万生药业有限责任公司,批准文号:国药准字H20093176,规格:0.63 g)2.52 g, tid;B组患者在C组基础上加服复方 $\alpha$ -酮酸片5.04 g, tid。3组患者均连续治疗24周。

### 1.4 观察指标

(1)观察3组患者治疗前后血尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、肾小球滤过率(GFR)、尿白蛋白(尿ALB)等肾功能指标。(2)观察3组患者治疗前后空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(PPG)、糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)等血糖指标及收缩压(SBP)、舒张压(DBP)等血压指标。(3)观察3组患者治疗前后血清白蛋白(ALB)、前白蛋白(PA)、血红蛋白(Hb)等营养指标。上述所有指标均采用日立7600型全自动生化分析仪检测,方法为酶联免疫吸附法,所有试剂均购自北京晶美生物工程有限公司,严格按照说明书操作。(4)记录3组患者不良反应发生情况。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析,计数资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,同组治疗前后采用配对 $t$ 检验,3组之间比较采用单因素方差分析,两两比较采用最小显著差数(LSD)检验;计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3组患者治疗前后肾功能指标比较

3组患者治疗前后的BUN、Cr、GFR水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗前,3组患者尿ALB水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,3组患者的尿ALB水平均显著下降,且B组显著低于A组,A组显著低于C组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表1。

表1 3组患者治疗前后肾功能指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 1 Comparison of renal function indexes among 3 groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	时期	BUN,mmol/L	Cr,mmol/L	GFR,mL/min	尿ALB,mg/24h
A组	60	治疗前	7.04 $\pm$ 1.26	90.4 $\pm$ 14.3	66.6 $\pm$ 4.7	247.4 $\pm$ 2.2
		治疗后	7.02 $\pm$ 1.53	92.2 $\pm$ 15.1	61.8 $\pm$ 5.8	124.4 $\pm$ 3.6 <sup>△</sup>
B组	60	治疗前	7.11 $\pm$ 1.48	91.5 $\pm$ 11.5	65.4 $\pm$ 4.2	243.8 $\pm$ 2.6
		治疗后	7.05 $\pm$ 1.62	89.4 $\pm$ 13.1	62.8 $\pm$ 4.4	85.2 $\pm$ 4.2 <sup>**</sup>
C组	60	治疗前	6.99 $\pm$ 1.76	90.7 $\pm$ 12.2	63.2 $\pm$ 3.9	239.9 $\pm$ 2.9
		治疗后	7.03 $\pm$ 1.48	91.8 $\pm$ 14.7	60.2 $\pm$ 5.3	188.6 $\pm$ 5.1 <sup>*</sup>

注:与治疗前比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与A组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ;与C组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$

Note: vs. before treatment, <sup>\*</sup> $P<0.05$ ; vs. group A, <sup>#</sup> $P<0.05$ ; vs. group C, <sup>△</sup> $P<0.05$

### 2.2 3组患者治疗前后血糖、血压指标比较

3组患者治疗前后的FPG、PPG、DBP水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗前,3组患者的HbA<sub>1c</sub>、SBP水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,3组患者的HbA<sub>1c</sub>、SBP水平均显著下降,且B组显著低于A组,A组显著低于C组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表2(表中,1 mmHg=0.133 kPa)。

表2 3组患者治疗前后血糖、血压指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 2 Comparison of blood glucose and blood pressure indexes among 3 groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	时期	FPG,mmol/L	PPG,mmol/L	HbA <sub>1c</sub> ,%	DBP,mmHg	SBP,mmHg
A组	60	治疗前	7.32 $\pm$ 1.61	13.81 $\pm$ 1.95	8.22 $\pm$ 1.62	88.6 $\pm$ 8.4	142.3 $\pm$ 9.5
		治疗后	7.16 $\pm$ 1.72	14.02 $\pm$ 1.96	6.75 $\pm$ 1.37 <sup>△</sup>	87.2 $\pm$ 7.6	126.4 $\pm$ 8.1 <sup>△</sup>
B组	60	治疗前	7.28 $\pm$ 1.69	14.06 $\pm$ 1.82	8.23 $\pm$ 1.72	88.1 $\pm$ 5.6	140.2 $\pm$ 9.8
		治疗后	7.11 $\pm$ 1.49	13.96 $\pm$ 1.75	6.01 $\pm$ 1.02 <sup>**</sup>	85.2 $\pm$ 6.7	104.4 $\pm$ 7.7 <sup>**</sup>
C组	60	治疗前	7.35 $\pm$ 1.65	13.89 $\pm$ 2.16	8.25 $\pm$ 1.76	84.4 $\pm$ 7.2	141.6 $\pm$ 9.3
		治疗后	7.13 $\pm$ 1.29	14.11 $\pm$ 1.88	7.52 $\pm$ 1.29 <sup>*</sup>	85.9 $\pm$ 6.9	132.8 $\pm$ 8.0 <sup>*</sup>

注:与治疗前比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与A组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ;与C组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$

Note: vs. before treatment, <sup>\*</sup> $P<0.05$ ; vs. group A, <sup>#</sup> $P<0.05$ ; vs. group C, <sup>△</sup> $P<0.05$

### 2.3 3组患者治疗前后营养指标比较

治疗前,3组患者血清ALB、PA、Hb水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,A、C组患者的血清ALB、PA、Hb水平均显著下降,且B组显著高于A组,A组显著高于C组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );B组患者上述指标治疗前后比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表3。

### 2.4 不良反应

3组患者的不良反应发生率分别为8.3%、10.0%和

表3 3组患者治疗前后营养指标比较( $\bar{x} \pm s$ )Tab 3 Comparison of nutritional indexes among 3 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时期	ALB,g/L	PA,mg/L	Hb,g/mL
A组	60	治疗前	41.55±3.18	237.21±14.35	127.64±10.79
		治疗后	35.04±2.26 <sup>a</sup>	181.54±10.73 <sup>a</sup>	96.48±9.19 <sup>a</sup>
B组	60	治疗前	40.81±2.87	232.84±13.81	126.81±11.95
		治疗后	40.15±2.44 <sup>#</sup>	229.56±12.04 <sup>#</sup>	127.06±9.91 <sup>#</sup>
C组	60	治疗前	40.15±2.92	234.06±12.78	128.45±12.77
		治疗后	29.13±2.16 <sup>*</sup>	128.15±11.05 <sup>*</sup>	86.13±7.74 <sup>*</sup>

注:与治疗前比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与A组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ;与C组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$

Note: vs. before treatment, <sup>\*</sup> $P<0.05$ ; vs. group A, <sup>#</sup> $P<0.05$ ; vs. group C, <sup>a</sup> $P<0.05$

6.7%,均为头晕、头痛、恶心呕吐、皮疹、皮肤肿胀等轻度不良反应,经对症治疗后症状均得以缓解或消除,未出现因不良反应而影响治疗进程的病例。3组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 3 讨论

DN是糖尿病最常见的慢性并发症之一。近年来,随着T2DM患病率的不断上升,DN的患病率也随之显著升高<sup>[1]</sup>。根据相关报道,在我国的某些地区,发生DN的糖尿病患者比例超过30%。DN不仅是终末期肾病的主要诱因,也是引发冠心病、脑卒中等心血管事件的高危因素,给患者的身心健康和生活质量都造成了严重的危害<sup>[1]</sup>。T2DM患者通常在不同时期伴发不同程度的肾功能损伤,早期DN的临床表现并不明显。在临床上,早期DN可以通过检测尿微量白蛋白、尿N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶、血清β<sub>2</sub>-微球蛋白等肾功能损伤指标来实现早期诊断<sup>[6]</sup>。如得到恰当的治疗,DN患者的肾功能可以恢复到正常状态;但如果进展到了DN中、晚期,临床症状则比较显著,很多患者会不可避免地进入了肾功能衰竭期。因此,了解DN的分期病症、对早期DN做到及时诊断和恰当治疗是改善患者预后的关键环节<sup>[6]</sup>。

针对DN患者,临床上主要采取合理控制血糖、血压,调节血脂,减少蛋白尿,保护肾功能等治疗措施<sup>[7]</sup>。随着DN发病机制研究的不断深入,血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂、他汀类、维生素D类似物、内皮素拮抗剂、晚期糖基化终末产物抑制剂、免疫抑制剂等特异性治疗药物也被陆续应用于临床<sup>[8]</sup>。对于早期DN,临床多采用有效控制血糖、血压及血脂,低蛋白饮食和生活方式调整等基础方案进行治疗<sup>[9]</sup>,然而长期的低蛋白饮食可导致患者出现营养状态和免疫功能下降,对于疾病的治疗和患者的生活质量造成不良影响。因此,在限制蛋白质摄入量的同时如何有效补充必需营养物质已成为早期DN治疗中的一项重要课题。

复方α-酮酸片是由多种氨基酸组成的复方制剂,主要用于慢性肾功能不全患者。复方α-酮酸片可提供必需氨基酸并尽量减少氨基氮的摄入,从而减少尿素的合

成和蓄积。应用复方α-酮酸片配合低蛋白饮食,可减少氮的摄入,并可避免因蛋白摄入不足及营养不良引起的不良后果。对于T2DM期DN患者,应用复方α-酮酸片结合低蛋白饮食,可降低患者的尿蛋白水平,延缓肾功能受损,并能够在观察期间内使患者的营养学指标、炎症指标及钙、磷指标保持相对稳定<sup>[10]</sup>。本研究结果显示,治疗后,3组患者的尿ALB、HbA<sub>1c</sub>、SBP水平均较治疗前显著下降,B组患者治疗后的尿ALB、HbA<sub>1c</sub>、SBP水平低于A、C组,A组患者治疗后的尿ALB、HbA<sub>1c</sub>、SBP水平显著低于C组,说明应用复方α-酮酸片联合基础疗法治疗早期DN,能够更加显著地改善患者的肾功能并控制血糖、血压水平;当恰当加大用药剂量时,其疗效会更加显著。B组患者治疗后血清的ALB、PA、Hb水平显著高于A组,A组患者治疗后血清的ALB、PA、Hb水平显著高于C组,说明应用复方α-酮酸片联合基础疗法治疗T2DM早期DN,能够在应用低蛋白饮食的情况下补充必要的营养素,特别是较大剂量应用时,可维持营养指标的相对稳定。3组患者的不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),说明较大剂量复方α-酮酸片联合基础疗法治疗T2DM早期DN,不会显著提高治疗不良反应的发生率,具有较高的安全性。

综上所述,复方α-酮酸片能显著改善T2DM早期DN患者的肾功能,有效控制血糖、血压水平并补充必需营养物质,且具有较高的安全性,较大剂量效果更优。但本研究样本量较小,有待扩大样本量进一步深入探讨。

### 参考文献

- [1] 程梦凌,张倩,薛耀明.糖尿病肾病药物治疗进展[J].实用医学杂志,2015,31(22):3793-3795.
- [2] 李玮,苏文弟,王钢.糖尿病肾病分子发病机制及临床应用研究进展[J].国际泌尿系统杂志,2015,35(6):953-955.
- [3] 王吉耀.内科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2010:822.
- [4] 王越,李启富.炎症与糖尿病肾病新进展[J].中华糖尿病杂志,2015,7(11):706-708.
- [5] 郭志红.糖尿病肾病的早期诊断研究进展[J].糖尿病新世界,2015,35(20):73-74.
- [6] 李锦玉,刘孝猛,李波,等.糖尿病肾病的病症及治疗方法进展研究[J].糖尿病新世界,2015,35(20):70-72.
- [7] 韩雅纯,孙林.糖尿病肾病治疗的循证医学新进展[J/CD].中华肾病研究电子杂志,2015,4(5):29-34.
- [8] 余翠,熊钱颖,王李卓,等.糖尿病肾病的发病机制及治疗进展[J].医学综述,2015,21(21):3944-3947.
- [9] 张薇,焦凯.早期糖尿病肾病的预防及治疗进展[J].实用医院临床杂志,2014,11(3):186-188.
- [10] 邱红渝,刘芳,赵黎君,等.复方α-酮酸结合低蛋白饮食延缓2型糖尿病肾病进展的前瞻随机开放性试验[J].四川大学学报(医学版),2012,43(3):425-428.

(收稿日期:2017-01-06 修回日期:2017-04-16)

(编辑:黄 欢)