

百令胶囊辅助治疗高尿酸血症伴微量白蛋白尿临床观察

刘华 林娜 吴雷云 李银平 李文 董星彤 邓英辉

(首都医科大学宣武医院肾内科 北京 100053)

摘要 目的:观察百令胶囊辅助治疗高尿酸血症伴微量白蛋白尿患者的尿微量白蛋白变化,探讨其对高尿酸血症肾损害的作用。**方法:**高尿酸血症伴尿微量白蛋白升高患者 67 例随机分为对照组 32 例和观察组 35 例。两组患者均给予常规降尿酸治疗,观察组同时加用百令胶囊。治疗 12 周后比较两组患者治疗前后尿白蛋白排泄率(UAER),以及超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、尿酸(UA)等指标变化。**结果:**治疗后两组患者的 UA、UAER 均较治疗前明显下降($P < 0.05$),且观察组治疗后 UAER 水平明显低于对照组($P < 0.05$),两组治疗后 UA 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后观察组 hs-CRP 水平较前显著下降($P < 0.05$),且明显低于对照组($P < 0.05$)。两组其他指标治疗前后无明显变化($P > 0.05$)。**结论:**百令胶囊辅助治疗可降低高尿酸血症患者尿微量白蛋白水平,减轻高尿酸血症导致的早期肾损害。

关键词 高尿酸血症;尿微量白蛋白;百令胶囊;尿白蛋白排泄率

中图分类号:R286 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2019)11-0736-04

Clinical Observation on Adjuvant Treatment of Hyperuricemia with Microalbuminuria by Bailing Capsule

Liu Hua, Lin Na, Wu Leiyun, Li Yinping, Li Wen, Dong Xingtong, Deng Yinghui

Department of Nephrology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

ABSTRACT Objective: To observe clinical influence of bailing capsule in adjuvant treatment of hyperuricemia with microalbuminuria and to explore the effect of Bailing capsule on renal impairment caused by hyperuricemia. **Methods:** Sixty-seven patients with hyperuricemia were randomly divided into two groups. 32 patients of control group were given basic treatment, 35 patients of observation group were added bailing capsule on the basis of the basic treatment. After 12 weeks of treatment, the urinary albumin excretion rate (UAER) was compared between the two groups before and after treatment, as well as levels of hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN) and uric acid (UA). **Results:** The levels of UAER and UA of the two groups after treatment were significantly decreased than before ($P < 0.05$), additionally, level of UAER in observation group was lower than that in control group ($P < 0.05$), and there was no statistically significant difference in level of UA between the two groups after treatment ($P > 0.05$). The level of hs-CRP in observation group was significantly lower than before ($P < 0.05$), and significantly lower than that of control group after treatment ($P < 0.05$). There were no statistically significant differences in level of other indicators between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Bailing capsule adjuvant treatment can reduce the level of microalbuminuria in patients with hyperuricemia, can alleviate the early renal damage caused by hyperuricemia.

KEY WORDS Hypemuricemia; Microalbuminuria; Bailing capsule; Urinary albumin excretion rate

伴随着生活水平的提高,高尿酸血症患病率越来越高,已经逐渐成为全球性的公共健康问题。高尿酸血症不但是糖尿病、高血压、心血管疾病的独立危险因素,血尿酸水平还与肾功能不全的发病率和病死率呈正相关^[1,2],因此对高尿酸血症导致的肾损害进行早期筛查和防治,已经成为近年来关注的焦点。微量白蛋白尿(microalbuminuria, MA)做为内皮损害的标志,是高尿酸血症早期肾损害的敏感指标,还是肾脏病预后及死亡的独立危险因素和预测因子^[3]。百令

胶囊是人工发酵的冬虫夏草菌丝体干粉制剂,药理研究证实,在治疗肾脏病中具有调节免疫、抗氧化、抗间质纤维化、降低炎症反应的作用,可以降低原发肾小球疾病、糖尿病肾病的蛋白尿、调节肾移植术后免疫反应^[4-6],但对其改善高尿酸血症导致肾损害方面的研究报道较少。本研究观察百令胶囊辅助治疗高尿酸血症对患者微量白蛋白水平的影响,寻求对高尿酸血症患者早期肾损害可能的干预措施。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择 2017 年 6 月~2018 年 6 月在我院体检中心筛查及门诊就诊的高尿酸血症患者 67 例,年龄 20~45 岁,均符合中国专家共识关于高尿酸血症的诊断标准^[7]:正常嘌呤饮食状态下,非同日 2 次空腹血尿酸水平:男性>420 mmol·L⁻¹,女性>360 mmol·L⁻¹。所有患者常规化验 12 h 尿白蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate, UAER),以 20 μg·min⁻¹<UAER<200 μg·min⁻¹ 为 MA 阳性^[8]。排除标准:除外糖尿病、高血压、冠心病等器质性疾病患者,除外急慢性感染性疾病患者。入组患者血常规、肝功能均未见异常。本研究方案经医院伦理委员会审批,入选患者均签署知情同意书。

入选患者采用随机数字表法随机分为对照组 32 例和观察组 35 例。两组患者的年龄、性别、体重指数(BMI)、血压等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者治疗前一般资料比较($n, \bar{x} \pm s$)

项目	对照组($n=32$)	观察组($n=35$)
年龄(岁)	37.6±4.2	38.3±4.6
性别(男/女)	18/14	20/15
BMI(kg·m ⁻²)	23.96±2.69	24.10±2.81
收缩压(mmHg)	129.6±10.2	128.8±11.0
舒张压(mmHg)	67.9±10.6	70.7±11.3

1.2 治疗方法

两组患者均采用低嘌呤饮食减少尿酸来源,给予苯溴马隆片(昆山龙灯瑞迪制药公司,规格:50 mg/片,批号:1709383) 100 mg, po, qd 促进尿酸排出。观察组在此基础上加用百令胶囊(杭州中美华东制药有限公司,规格:0.5 g/粒,批号:1809315) 2.0 g, po, tid。两组疗程均为 12 周。

表 2 治疗前后两组患者 UA、UAER、SCr、hs-CRP、BUN 水平变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别		UA (mmol·L ⁻¹)	UAER (μg·min ⁻¹)	hs-CRP (mg·L ⁻¹)	SCr (μmol·L ⁻¹)	BUN (mmol·L ⁻¹)
对照组($n=32$)	治疗前	480.1±49.6	67.9±22.3	4.69±0.95	87.85±11.98	7.12±0.51
	治疗后	331.2±36.8 ^a	39.5±10.6 ^a	4.58±0.87	86.53±12.15	6.98±0.45
观察组($n=35$)	治疗前	486.8±48.5	68.6±23.5	4.75±0.98	87.92±13.27	7.61±0.82
	治疗后	330.6±29.7 ^a	27.9±10.1 ^{ab}	3.12±0.65 ^{ab}	86.37±11.62	7.02±0.43

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

表 3 两组治疗前后 TG、TC、LDL-C、GLU 水平变化比较($\bar{x} \pm s, \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)

组别		TG	TC	LDL-C	GLU
对照组($n=32$)	治疗前	2.15±0.79	4.93±0.78	3.23±0.59	5.12±0.32
	治疗后	2.10±0.63	4.89±0.72	3.15±0.62	4.86±0.50
观察组($n=35$)	治疗前	2.12±0.81	4.91±0.82	3.27±0.61	4.90±0.35
	治疗后	2.08±0.76	4.88±0.79	3.17±0.58	4.78±0.37

1.3 观察指标

两组患者分别于治疗前 1 d 及治疗结束后 1 d 清晨,采取空腹 10 h 以上静脉血,检测血糖(GLU)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、尿酸(UA);留取过夜 12 h 尿液,采用免疫透射比浊法测定 UAER,女性患者标本避开月经期。

治疗期间观察并记录两组患者药品不良反应发生情况,监测两组患者血常规和肝功能变化。

1.4 统计学处理

用 SPSS 17.0 统计软件处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 UA、UAER、BUN、SCr、hs-CRP 水平变化比较

治疗前,两组患者的 UA、UAER、hs-CRP、SCr、BUN 等指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的 UA、UAER 均较治疗前明显下降($P<0.05$),且观察组治疗后 UAER 水平明显低于对照组($P<0.05$),两组治疗后 UA 水平差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组 hs-CRP 水平较前显著下降($P<0.05$),且明显低于对照组($P<0.05$),而对照组治疗前后 hs-CRP 水平无明显变化($P>0.05$)。两组 SCr、BUN 水平治疗前后无明显变化($P>0.05$)。见表 2。

2.2 两组治疗前后 TG、TC、LDL-C、GLU 水平变化比较

两组患者治疗前后 TG、TC、LDL-C、GLU 水平无明显变化($P>0.05$),组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.3 两组药品不良反应比较

观察组 1 例患者出现腹胀、便秘等胃肠道不适,可以耐受继续治疗。两组患者均未见血细胞降低、皮疹、肝功能损害等严重不良反应发生。

3 讨论

随着社会生活方式的改变,高尿酸血症发病率不断升高。近年来对我国 9 个省市 15 706 例 35~70 岁人群的调查显示,高尿酸血症的患病率约为 12%^[7]。美国国家健康和营养调查 (NHANES) 显示,1988~1994 年全美国高尿酸血症患病率为 3.2%,而 2007~2008 年高尿酸血症患病率上升至 21.4%^[9]。高尿酸血症已逐渐成为一个严重的社会问题,其防治成为全球焦点。高尿酸血症不仅会导致痛风发作,还与心血管疾病、糖尿病、高血压、肥胖症、高脂血症、慢性肾脏病等疾病密切相关,是原发性高血压、脑卒中、心血管事件的发生和死亡等呈独立危险因素^[10],血尿酸水平升高与高血压患者心血管疾病病死率相关,尿酸水平可作为独立预测冠状动脉硬化性心脏病病死率的参数^[11],越来越多的证据还显示血尿酸水平和胰岛素抵抗呈正相关^[12]。

流行病学研究显示,高尿酸血症是慢性肾脏病发生发展的一个独立危险因素,高尿酸血症患者的肾病发生率达 15.1%,而血尿酸正常人群的肾病发生率仅为 2.9%,慢性痛风患者肾损害的发病率更高达 86.3%,可见高尿酸血症患者发生慢性肾脏病的概率明显高于尿酸正常者^[13]。高尿酸血症与慢性肾脏病的发生发展密切相关,Li 等^[14]的 Meta 分析显示,血尿酸水平升高可增加慢性肾功能不全发展的风险。日本研究人员发现,血清尿酸水平升高与肾小球滤过率估计值的改变呈负相关,对肾衰竭的发病率和病死率有独立预测作用^[15]。高尿酸血症还是糖尿病患者肾功能不全的危险因素^[16]。

MA 被认为是弥漫性内皮功能损伤的标记^[17],不仅是肾脏的早期损伤指标,也是心血管疾病发生、肾脏病预后及死亡的独立危险因素和预测因子^[18],因此 K/DOQI 指南推荐在肾脏病、高血压等心血管疾病高危人群中筛查 MA^[19],国内对北京市成年人慢性肾脏病流行病学调查表明,高尿酸血症伴 MA 阳性比例明显升高,是早期肾损害的诊断标志和干预靶点^[20]。因此对高尿酸血症伴 MA 这一高危人群进行早期筛查测定,有助于提高慢性肾脏病的知晓率,进一步采取干预性治疗,有利于改善临床预后。

百令胶囊是经分离的冬虫夏草菌丝,具有抗炎、

调节免疫、减轻细胞脂质氧化的作用,既往的一系列研究主要集中在对糖尿病肾病的保护作用方面,研究表明冬虫夏草降低糖尿病肾病大鼠血管生长因子等炎症因子的表达^[21],降低糖尿病肾病患者血清炎症因子的水平,从而机制炎症反应^[22]。百令胶囊降低早期糖尿病肾病的蛋白尿,延缓糖尿病肾脏病的进展^[23];百令胶囊通过降低糖尿病肾病大鼠转化生长因子-β(TGF-β)/Smad 信号通路的表达,从而有助于减轻肾间质纤维化^[24];百令胶囊还可以抑制马兜铃酸肾病小鼠 TGF-β、结缔组织生长因子表达,减轻肾间质炎症及纤维化,延缓肾功能恶化^[25]。对于慢性肾衰竭患者,在常规治疗基础上,百令胶囊联合应用加用前列地尔,均能有效降低 BUN、SCr 及 24h 尿蛋白定量,延缓肾衰竭进展^[26]。

百令胶囊针对高尿酸血症肾损害的研究较少,高尿酸导致肾损害机制比较复杂,可能调控炎症因子的表达,通过氧化应激、炎症反应等途径诱导肾小球系膜细胞增殖,导致小球硬化^[27],促进肾小管上皮细胞凋亡,导致肾小管萎缩及间质发生纤维化,促进慢性肾脏病进展^[28]。本研究结果显示,百令胶囊辅助治疗可降低高尿酸血症伴早期肾损害患者 MA 及 hs-CRP 水平,其抗炎的作用独立于血尿酸水平下降,可能由于分离的冬虫夏草菌丝,通过调控炎症因子的表达降低炎症反应,抑制肾小球系膜细胞的增殖,促进肾小管上皮细胞修复,延缓肾小球硬化,抑制肾小管萎缩和肾间质纤维化,因而发挥有效的保护肾功能作用。

高尿酸血症作为重要的公共健康问题,因高患病率导致日益增长的肾脏损害,应引起全社会的高度重视。血尿酸水平是 UAER 升高重要的危险因素,高尿酸血症作为慢性肾脏病的重要危险因素,其致病机制复杂,MA 不但是肾脏的早期损伤指标,也是肾脏病预后的独立危险因素。探讨百令胶囊治疗高尿酸血症前后患者 MA 变化,将为高危人群肾损害的早期预防提供依据。高尿酸血症患者做为慢性肾脏病的高危人群,应常规行 MA 筛查,在常规降尿酸同时、给予冬虫夏草等保护措施,早期阻断高尿酸血症对肾损害的致病途径,从而有助于延缓肾功能恶化。

参 考 文 献

1 Levy GD, Rashid N, Niu F, et al. Effect of urate-lowering therapies on renal disease progression in patients with hyperuricemia[J]. J Rheumatol, 2014, 41(5): 955-962

- 2 Sampson AL, Singer RF, Walters GD. Uric acid lowering therapies for preventing or delaying the progression of chronic kidney disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2017, 10: CD009460
- 3 Sung KC,Ryu S, Lee JY, et al. Urine albumin/creatinine ratio below 30 mg/g is a predictor of incident hypertension and cardiovascular mortality[J]. *J Am Heart Asso*,2016,5(9) : e003245
- 4 肖前锋. 百令胶囊联合缬沙坦辅助治疗肾病综合征临床观察[J]. *中国现代医生*,2019,57(1) :48-50
- 5 徐进,邵文良. 百令胶囊联合二甲双胍对早期糖尿病肾病患者血清炎症因子的影响[J]. *中国中西医结合肾病杂志*,2018,19(5) :447-448
- 6 丁晨光, 田普训, 靳占奎, 等. 冬虫夏草制剂在肾移植受者中的临床应用和机制探讨[J]. *中国中西医结合杂志*, 2009,29(11) :975-978
- 7 中华医学会内分泌学年会. 高尿酸血症和痛风治疗的 中国专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(11) : 913-920
- 8 National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification [J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(2 suppl 1) :S1-266
- 9 Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population; the national health and nutrition examination survey 2007-2008 [J]. *Arthritis Rheum*,2011,63(10) :3136-3141
- 10 Sanchez-Lozada LG, Nakagawa T, Kang DH, et al. Hormonal and-cytokine effects of uric acid[J]. *Cur Opin Nephrol Hypertens*,2006,15(1) :30-33
- 11 Tian TT, Li H, Chen SJ, et al. Serum uric acid as an independent risk factor for the presence and severity of early-onset coronary artery disease: a case-control study [J]. *Dis Markers*,2018,10(23) :1236837
- 12 Tamaba S, Nishizawa H, Funahashi T, et al. Relationship between the serum uric acid level, visceral fat accumulation and serum adiponection concentration in Japanese men [J]. *Intern Med*,2008,47(13) :1175-1180
- 13 Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, et al. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort [J]. *Am J Kidney Dis*,2004,44(4) :642-650
- 14 Li L, Yang C, Zhao Y, et al. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies [J]. *BMC Nephrol*,2014,15: 122
- 15 Kamei K, Konta T, Hirayama A, et al. A slight increase within the normal range of serum uric acid and the decline in renal function: associations in a community-based population [J]. *Nephrol Dial Transplant*,2014,29(12) :2286-2292
- 16 Zoppini G, Targher G, Chonchol M, et al. Serum uric acid levels and incident chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function [J]. *Diabetes Care*,2012,35(1) :99-104
- 17 Karalliedde J, Viberti G. Micromalbuminuria and cardiovascular risk [J]. *Am J Hypertens*,2004,17:986-993
- 18 Waehltell K, Ibsen H, Olsen MH, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study [J]. *Ann Intern Med*, 2003, 139:901-906
- 19 Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and anti-hypertensive agents in chronic kidney disease [J]. *Am J Kidney Dis*,2004,43(5 Suppl 1) :S1-290
- 20 樊晓红, 蔡建芳, 高碧霞, 等. 普通人群尿白蛋白排泄率与血尿酸的关系 [J]. *中华内科杂志*,2011,50:550-554
- 21 袁明霞, 唐荣, 周巧玲, 等. 冬虫夏草对糖尿病肾病大鼠肾组 HIF-1 α 及 VEGF 表达的影响 [J]. *中南大学学报*, 2013, 38(5) :448-457
- 22 张建伟, 顿利杰. 百令胶囊辅助治疗对糖尿病肾病患者血清炎症因子的影响 [J]. *中国药师*,2013,16(10) :1557-1558
- 23 黄毅岚, 杨虹, 汪世梅. 百令胶囊治疗早期糖尿病肾病的系统评价 [J]. *中国医药*,2012,21(20) :18-21
- 24 池艳春, 郭静, 王丹. 百令胶囊对糖尿病肾病大鼠 TGF- β /Smad 信号通路影响的实验研究 [J]. *中国中医药科技*, 2010, 17(3) :204-205
- 25 陈洁, 孙建平. 氯沙坦和百令胶囊对马兜铃酸肾病小鼠肾间质纤维化过程的干预研究 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*,2008,5(9) :440-442
- 26 黄龙, 吴杰, 廖婷婷. 前列地尔联合百令胶囊治疗慢性肾衰竭疗效观察 [J]. *中国药师*,2014,17(7) :1162-1164
- 27 Yu S, Ren Q, Wu W. Effects of losartan on expression of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in hyperuricemic nephropathy rats [J]. *Recept Signal Transduct Res*,2015,35(5) :458-461
- 28 林章梅, 张荣山, 范晨雪, 等. 非布司他对高尿酸血症大鼠肾小管上皮间质转化及血清 IL-6、转化生长因子 β 1 的影响 [J]. *中华内科杂志*,2017,56(5) :363-367

(2019-05-13 收稿 2019-09-04 修回)