

百令胶囊对尿蛋白阴性的糖尿病肾脏疾病患者踝肱指数、趾肱指数及氧化应激的影响

邓一岚¹, 尹友生², 韦家智², 赵春荣¹

(1. 桂林医学院第二附属医院, 广西桂林 541001; 2. 桂林医学院附属医院, 广西桂林 541001)

[摘要] 目的:探讨尿蛋白阴性的糖尿病肾脏疾病发生可能的机制及百令胶囊的干预作用。方法:选择尿蛋白阴性的2型糖尿病患者200例,其中尿蛋白阴性的糖尿病肾脏疾病患者100例(NDN组),无白蛋白尿2型糖尿病患者肾功能正常患者100例(对照组)。比较两组的临床资料和实验室检查,Logistic回归分析肾功能下降的影响因素。NDN组分为常规治疗组、百令胶囊治疗组,每组50例,常规治疗组仅予胰岛素严格控制血糖,百令胶囊治疗组在常规治疗组治疗的基础上加用百令胶囊,5粒/次,3次/d,共服用8周,对比两组患者治疗前后检查的变化。结果:在尿蛋白阴性的糖尿病肾脏疾病患者中踝肱指数(ABI),趾肱指数(TBI),肾小球滤过率(eGFR)显著低于对照组[ABI(0.82±0.17)VS(1.07±0.51),TBI(0.64±0.16)VS(0.99±0.23),eGFR(49.5±6.5)VS(95.4±7.1)mL·min⁻¹·(1.73m²)⁻¹,血清8-异前列腺素F_{2α}(8-iso-PGF_{2α}),颈动脉内中膜厚度(CIMT)显著高于对照组[8-iso-PGF_{2α}(18.72±3.2)VS(8.21±1.9)μg·L⁻¹,CIMT(1.13±0.19)VS(0.71±0.17)mm](P<0.05)。尿蛋白阴性的糖尿病肾脏疾病患者GFR与ABI,TBI呈显著正相关(P<0.05);8-异前列腺素F_{2α},ABI,TBI为尿蛋白阴性的糖尿病肾脏疾病患者的独立危险因素(P<0.005,P<0.001,P<0.001);百令胶囊治疗组治疗后ABI,TBI较常规治疗组改善更明显[ABI(0.98±0.35)VS(0.81±0.35),TBI(0.92±0.23)VS(0.62±0.22)],且差异有统计学意义(P<0.05),8-iso-PGF_{2α}下降更明显[(9.34±2.8)VS(18.08±4.1)μg·L⁻¹],且差异有统计学意义(P<0.05)。结论:尿蛋白阴性的糖尿病肾脏疾病发生可能与动脉硬化、氧化应激有关,使用百令胶囊干预能延缓其发展。

[关键词] 糖尿病;糖尿病肾脏疾病;氧化应激;动脉粥样硬化;百令胶囊

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)20-0196-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015200196

Effect of Bailing Capsule on Ankle Brachial Index, Toe Brachial Index and Oxidative Stress in Diabetic Nephropathy with Normoalbuminuria DENG Yi-lan¹, YIN You-sheng², WEI Jia-zhi², ZHAO Chun-rong¹
(1. The Second Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin 541001, China; 2. Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin 541001, China)

[Abstract] **Objective:** To determine the possible mechanism in diabetic nephropathy with normoalbuminuria and the effect of Bailing capsule on intervention. **Method:** Two hundred diabetes patients without micro albuminuria were selected and randomly divided into 2 groups, NDN group (n=100) and control group (n=100). Two groups were studied to compare the clinical data and laboratory results. Logistic regression analysis was used for the impacting factors of renal impairment. The NDN group was further divided into 2 groups: routine group (n=50) was treated with insulin. The Bailing capsule group (n=50) was treated with Bailing capsule combined with insulin. After 8 weeks, the clinical data and laboratory results in two groups were compared before and after treatment. **Result:** Normoalbuminuria diabetic nephropathy patients showed that the ankle-brachial index (ABI), toe-brachial index (TBI) and glomerular filtration rate (eGFR) were lower than that of the control group [ABI (0.82±0.17) VS (1.07±0.51), TBI (0.64±0.16) VS (0.99±0.23), eGFR (49.5±6.5) VS (95.4±7.1) mL·min⁻¹·(1.73m²)⁻¹] (P<0.05), serum 8-isoprostaglandin F_{2α} (8-iso-PGF_{2α}) and carotid intima-media thickness (CIMT) were higher than that of the control group [8-iso-PGF_{2α} (18.72±3.2) VS (8.21±1.9) μg·L⁻¹, CIMT (1.13±0.19) VS (0.71±0.17) mm] (P<0.05). GFR was significantly positively correlated with ABI and TBI in patients with normoalbuminuria diabetic nephropathy (r=0.432, 0.374, P<0.05). ABI, TBI and 8-iso-PGF_{2α} were independent risky factors of renal impairment in patients with normoalbuminuria diabetic

[收稿日期] 20150301(003)

[第一作者] 邓一岚,主治医师,从事肾内风湿免疫学研究,Tel:13717171333,E-mail:dengyilan@aliyun.com

nephropathy ($P < 0.005$, $P < 0.001$, $P < 0.001$). After treatment, the 8-iso-PGF_{2α} in the Bailing capsule group was decreased more significantly than routine group [(9.34 ± 2.8) VS (18.08 ± 4.1) μg·L⁻¹]. After treatment the ABI, TBI in the Bailing capsule group was increased more significantly than routine group [ABI (0.98 ± 0.35) VS (0.81 ± 0.35), TBI (0.92 ± 0.23) VS (0.62 ± 0.22)] ($P < 0.05$). **Conclusion:** The incidence of normoalbuminuria diabetic nephropathy may be associated with atherosclerosis and oxidative stress. The intervention with Bailing capsule can delay the development of normoalbuminuria diabetic nephropathy.

[**Key words**] diabetes; diabetic nephropathy; oxidative stress; atherosclerosis; Bailing capsule

糖尿病肾脏疾病是 2 型糖尿病最严重的并发症之一,每年新发的终末肾脏病中约 50% 由糖尿病肾病引起^[1]。目前临床上糖尿病肾脏疾病的早期检测主要通过测定尿蛋白分泌率。随着对糖尿病研究的深入,发现部分糖尿病患者表现为不伴尿蛋白的肾功能下降,称为“尿蛋白阴性的糖尿病肾脏疾病”(NDN),而且 2 型糖尿病患者中此种尿蛋白阴性的糖尿病肾脏疾病发生率并不低,同时此类患者进展至终末期肾脏病的风险和发生心血管不良事件的风险均较高^[2],且与周围血管病变相关^[3]。提示此类患者可能为全身血管动脉粥样硬化在肾脏的表现。

现代医学治疗手段包括控制血糖、血压、调脂等治疗,但其作用均有限,迄今无疗效明确的西药能阻止其肾功能损害的自然进程。近年来的研究表明中医药在治疗糖尿病肾脏疾病、保护肾功能方面有独特的优势,同时中成药对氧化应激及动脉粥样硬化独特的调节作用^[4]。笔者认为 NDN 的病机核心是

肺、脾、肾三脏虚损、邪气留滞,而百令胶囊具有补肺肾、益精气之功效,本次研究着重观察氧化应激及动脉粥样硬化在 NDN 发生起的作用及百令胶囊干预治疗,旨在为临床治疗提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 5 月—2014 年 9 月在桂林医学院第二附属医院住院治疗的尿蛋白阴性的 2 型糖尿病患者 200 例,其中 NDN 患者 100 例(NDN 组),无白蛋白尿 2 型糖尿病患者肾功能正常患者 100 例(对照组),NDN 组性别组成:男 48 例,女 52 例,年龄(50.7 ± 3.8)岁;对照组性别组成:男 53 例,女 47 例,年龄(50.6 ± 4.5)岁,两组年龄,性别比例比较差异无统计学意义。NDN 组 100 例随机分为常规治疗组(50 例)及百令胶囊治疗组(50 例),常规治疗组性别组成:男 26 例,女 24 例,年龄(50.3 ± 4.2)岁;百令胶囊治疗组性别组成:男 25 例,女 25 例,年龄(51.2 ± 3.7)岁,两组年龄,性别比例比较差异无统计学意义。见表 1。

表 1 两组一般指标的比较

Table 1 Comparison of general indexes between two groups

组别	病程/月	年龄/岁	男/女/例	SBP/mmHg	DBP/mmHg	BMI/kg·m ⁻²	视网膜病变/%
对照	47.3 ± 5.4	50.6 ± 4.5	53/47	137 ± 12.1	80 ± 7.6	20.8 ± 2.2	21
NDN	50.0 ± 10.6	50.7 ± 3.8	48/52	135 ± 10.2	84 ± 8.3	21.5 ± 2.0	23

注:1 mmHg = 0.133 kPa。

1.2 诊断标准 NDN 的定义:① 2 型糖尿病患者;② 肾小球滤过率(GFR)或估算肾小球滤过率(eGFR) ≤ 60 mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹;③ 24 h 尿微量白蛋白定量 < 30 mg,或尿微量白蛋白排泄率 < 20 μg·min⁻¹,或随机尿微量白蛋白 < 17 mg·L⁻¹^[4]。

1.3 纳入标准 符合 NDN 诊断标准;年龄 40 ~ 70 岁;取得患者知情同意。

1.4 排除标准 ① 泌尿系统急慢感染、慢性肾病、高血压性肾损害、急慢性肾炎及其他原发及继发性肾脏疾病者;② 血液系统疾病、肿瘤、风湿免疫系统疾病及药物等影响尿蛋白排泄的情况者;③ 1 型糖尿病患者及糖尿病伴严重急性并发症者;④ 合并严

重心、肝、脑疾病患者。

1.5 治疗方法 常规治疗组除常规的饮食、运动控制外,予胰岛素严格控制血糖,血糖控制:空腹血糖控制在 7 mmol·L⁻¹,餐后 2 h 血糖控制在 10 mmol·L⁻¹;百令胶囊组在常规治疗组基础上加用百令胶囊(杭州中美华东制药有限公司,国药准字 Z10910036,每粒含冬虫夏草菌丝 0.2 g),5 粒/次,3 次/d,共服用 8 周。

1.6 观察指标 ① 询问所有患者病程。测量记录入院时血压、体重、身高,并计算体质指数(body mass index, BMI) = 体重(kg)/身高(m)²;② 所有患者均采集空腹静脉血及 24 h 尿标本,由桂林医学院生化实

实验室用 Olympus 400 全自动生化仪测定肌酐,胆固醇(TC),三酰甘油(TG),高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C),低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C);全自动血液分析仪测定白细胞(WBC)总数和分类数;采用酶联免疫吸附法测定血清 8-异前列腺素 $F_{2\alpha}$ (8-iso-PGF_{2 α});放免法测定 24 h 尿白蛋白浓度;糖化血红蛋白(HbA1c)使用挪威产的多功能全定量金标检测仪测定;根据 Cockcroft-Gault 公式计算肾小球滤过率(eGFR) = (140 - 年龄) × 体重(kg) × K/血浆肌酐($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。K:男性为 1.25,女性为 1.03。③颈动脉内中膜厚度(CIMT),踝肱指数(ABI)和趾肱指数(TBI),应用美国 GE 公司 LOGIQ-500 彩色超声探查左,右颈总动脉的动脉分叉处,分叉下 1,2 cm 及分叉上 1 cm 处颈内动脉的内膜中层厚度,取每侧颈总动脉 3 点的动脉内膜中层厚度中的最大值代表该侧颈

总动脉的内膜中层厚度,并取两侧的均值代表颈总动脉的动脉内膜中层厚度;两侧颈内动脉的动脉内膜中层厚度均值代表颈内动脉的动脉内膜中层厚度;颈总动脉及颈内动脉的动脉内膜中层厚度均值代表 CIMT。采用日本林电器株式会社多普勒血流探测仪测定双下肢 ABI 和 TBI。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 15.0 统计软件处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较用 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验。用单因素相关分析(Pearson 相关分析)分析变量间的关系,多因素分析采用多元回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组各项指标的比较 NDN 组患者 ABI, TBI 显著低于对照组, CIMT, 8-iso-PGF_{2 α} 显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组观察指标的比较($\bar{x} \pm s, n = 50$)

Table 2 Comparison shopping of observation indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

组别	TC/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	TG/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	LDL-C/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	HDL-C/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	HbA1c/%	eGFR/ $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$
对照	5.05 ± 0.51	1.54 ± 0.27	3.23 ± 0.42	1.03 ± 0.12	7.71 ± 0.91	95.4 ± 7.1
NDN	5.12 ± 0.61 ¹⁾	1.61 ± 0.31	3.18 ± 0.33	1.04 ± 0.17	7.62 ± 1.30	49.5 ± 6.5 ¹⁾
组别	尿白蛋白/ $\text{mg}/24\text{ h}$	ABI	TBI	CIMT/ mm	8-iso-PGF _{2α} / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	
对照	24.8 ± 2.6	1.07 ± 0.51	0.99 ± 0.23	0.71 ± 0.17	8.21 ± 1.9	
NDN	22.7 ± 4.4 ¹⁾	0.82 ± 0.17 ¹⁾	0.64 ± 0.16 ¹⁾	1.13 ± 0.19 ¹⁾	18.72 ± 3.2 ¹⁾	

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 NDN 组患者的相关性和回归分析结果 对 NDN 组患者的 GFR 与年龄,性别,BMI,病程,SBP, DBP,TC,TG,HDL-C,LDL-C,HbA1C,8-iso-PGF_{2 α} ,24 h 尿白蛋白水平,ABI,TBI,CIMT 行相关分析,提示 GFR 与病程呈显著的负相关($P < 0.05$),与 ABI, TBI 呈显著的正相关($P < 0.05$)。以 GFR 为应变量,以年龄,性别,BMI,病程,SBP,DBP,TC,TG,8-iso-PGF_{2 α} ,HDL-C,LDL-C,HbA1C,24 h 尿白蛋白水平,ABI,TBI,CIMT 为自变量进行多元回归分析,提示 ABI,TBI,8-iso-PGF_{2 α} 水平是影响 GFR 的独立危险因素($P < 0.005, P < 0.001, P < 0.001$)。

2.3 NDN 患者常规治疗组与百令胶囊治疗组治疗前后各项指标的比较 NDN 患者常规治疗组治疗前与百令胶囊治疗组治疗前的各指标差异无统计学意义,百令胶囊治疗组治疗后 ABI,TBI 较常规治疗组改善更明显,且差异有统计学意义($P < 0.05$),8-iso-PGF_{2 α} 下降更明显,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

3 讨论

在 2 型糖尿病患者中发生尿蛋白阴性的糖尿病

肾脏疾病发病机制仍未阐明,同时无此组患者的病理学研究。目前认为微量白蛋白尿是全身性内皮细胞损伤在肾脏的表现,是糖尿病微血管病变的标志物之一^[5]。有研究表明糖尿病患者肾功能下降与微量白蛋白尿相互独立;且与糖尿病其他微血管并发症不相关^[6]。均表明经典的糖尿病肾脏病的发病机制并不足以解释尿蛋白阴性的糖尿病肾脏疾病的发生。

本研究表明在尿蛋白阴性的糖尿病肾脏疾病患者 GFR 下降较肾功能正常患者具 CIMT 增厚, TBI 及 ABI 下降等特点,而血糖、血压、血脂及视网膜并发症在两组间无明显差别;回归分析提示 ABI, TBI 为独立危险因素,同时在尿蛋白阴性的糖尿病肾脏疾病患者中 GFR 下降与尿白蛋白的程度无相关,与糖尿病视网膜病变的发生无相关,提示其与通常的糖尿病微血管病变引起肾病不同,更加类似于动脉粥样硬化。ABI 及 TBI 是糖尿病周围血管疾病的诊断依据,也是动脉硬化的评估指标,研究表明 ABI 异常是心、脑血管事件的独立预测因子^[7],而 2 型糖尿病患者中肾功能下降为心血管不良事件的独立危险因素,且与周围血管病变相关^[8]。本研究提示在

表 3 NDN 患者常规治疗组与百令胶囊治疗组治疗前后参数比较 ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

Table 3 Comparison of parameters between routine group and Bailing capsule group before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

组别	时间	TC/mmol·L ⁻¹	TG/mmol·L ⁻¹	LDL-C/mmol·L ⁻¹	HDL-C/mmol·L ⁻¹	HbA1c/%	eGFR/mL·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹
百令胶囊	治疗前	5.16 ± 0.43	1.57 ± 0.26	3.22 ± 0.37	1.03 ± 0.16	7.74 ± 1.42	50.6 ± 4.25
	治疗后	5.08 ± 0.32	1.62 ± 0.15	3.12 ± 0.48	1.00 ± 0.32	7.54 ± 1.48	49.7 ± 5.21
常规治疗	治疗前	5.10 ± 0.29	1.63 ± 0.32	3.16 ± 0.71	1.05 ± 0.12	7.42 ± 0.68	48.1 ± 3.90
	治疗后	5.12 ± 0.37	1.48 ± 0.64	3.22 ± 6.28	1.08 ± 0.24	7.44 ± 0.78	49.5 ± 9.78

组别	时间	尿白蛋白/mg·(24 h) ⁻¹	ABI	TBI	CIMT/mm	8-iso-PGF _{2α} /μg·L ⁻¹
百令胶囊	治疗前	24.2 ± 4.46	0.77 ± 0.25	0.58 ± 0.17	1.15 ± 0.17	19.52 ± 4.5
	治疗后	25.4 ± 5.36	0.98 ± 0.35 ^{1,2)}	0.92 ± 0.23 ^{1,2)}	1.12 ± 0.18	9.34 ± 2.8 ^{1,2)}
常规治疗	治疗前	20.4 ± 5.42	0.84 ± 0.30	0.67 ± 0.18	1.11 ± 0.14	17.68 ± 3.4
	治疗后	22.2 ± 3.24	0.81 ± 0.35	0.62 ± 0.22	1.13 ± 0.24	18.08 ± 4.1

注:与同组治疗前比较¹⁾P < 0.05;与常规组治疗后比较²⁾P < 0.05。

尿蛋白阴性的糖尿病肾脏疾病患者中 GFR 的下降可能与动脉硬化有关。本研究结果提示在尿蛋白阴性的糖尿病肾脏疾病患者的肾功能下降可能与动脉硬化有关,可能为全身血管动脉粥样硬化在肾脏的表现。同时本研究发现在 NDN 患者中,外周血 8-iso-PGF_{2α}水平增高,8-iso-PGF_{2α}是 NDN 的独立危险因素,而 8-iso-PGF_{2α}是反映组织氧化应激状态的稳定、可靠指标^[9],提示氧化应激对于尿蛋白阴性的糖尿病肾脏疾病的发生、发展具有重要作用。

虫草真菌具有抗炎、抗氧化及调节免疫的作用。百令胶囊是冬虫夏草菌种经低温发酵研制而成的纯中药制剂,与天然虫草主要成分一致,主要成分是人参虫草菌粉;主要含有虫草酸、D-甘露醇、载体生物碱、虫草多糖、多种氨基酸、多种微量元素及维生素等成分^[10]。在本研究中使用百令胶囊治疗后 NDN 患者的 8-iso-PGF_{2α}下降,TBI,ABI 升高,提示百令胶囊可延缓 NDN 发展,其可能的机制:①百令胶囊能拮抗氧自由基,减轻氧化应激,保护血管内皮,减轻动脉粥样硬化,同时对肾小管上皮细胞有保护作用,减轻肾间质纤维化^[11];②百令胶囊可调节糖尿病患者细胞免疫,降低炎症反应,改善糖尿病患者内皮功能,从而减轻动脉粥样硬化^[10]。

综上所述,NDN 的发生可能与动脉硬化、氧化应激有关,使用百令胶囊干预能延缓其发展,但本研究的研究对象限于住院的 2 型糖尿病患者,且例数较少,有一定局限,需要进一步扩大研究对象的范围和数量。

【参考文献】

[1] Kramer H J, Nguyen Q D, Curhan G, et al. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus [J]. JAMA, 2003, 289(7): 3273-3277.
[2] Garg A X, Kiberd B A, Clark W F, et al. Albuminuria

and renal insufficiency prevalence guides population screening: results from the NHANES III [J]. Kidney Int, 2002, 6(1): 2165-2175.
[3] Yokoyama H, Sone H, Oishi M, et al. Prevalence of albuminuria and renal insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Clinical Data Management study (JDDM15) [J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(4): 1212-1219.
[4] 夏成霞, 陆曙. 中药改善高血压病血管内皮功能的研究进展 [J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(4): 378-381
[5] Eleftheriadis T, Antoniadi G, Pissas G, et al. The renal endothelium in diabetic nephropathy [J]. Ren Fail, 2013, 35(7): 592-599.
[6] Retnakaran R, Cull C A, Thorne K I, et al. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U. K. prospective diabetes study 74 [J]. Diabetes, 2006, 55(3): 1832-1839.
[7] Suominen V, Rantanen T, Venermo M, et al. Prevalence and risk factors of PAD among patients with elevated ABI [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2008, 35(6): 709-714.
[8] Knobler H, Zornitzki T, Vered S, et al. Reduced glomerular filtration rate in asymptomatic diabetic patients predictor of increased risk for cardiac events independent of albuminuria [J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 44(1/2): 2142-2148.
[9] Helmersson J, Arnlöv J, Vessby B, et al. Serum selenium predicts levels of F2-isoprostanes and prostaglandin F2alpha in a 27 year follow-up study of Swedish men [J]. Free Radic Res, 2005, 39(7): 763-770.
[10] 朱运锋, 谌贻璞, 芮宏亮, 等. 虫草菌粉对慢性马兜铃酸肾病大鼠模型肾间质纤维化的保护作用 [J]. 中华医学杂志, 2007, 87(38): 2667-2771.
[11] 李舒敏, 杨丕坚, 吕以培, 等. 百令胶囊对早期糖尿病肾病患者的血管内皮功能及 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(11): 258-261.

【责任编辑 邹晓翠】