

益肾化湿颗粒联合舒洛地特 对早期老年糖尿病肾病氧化应激及内皮功能的影响

胡漪玲, 关文明, 徐伟芹

(漯河市第二人民医院, 河南 漯河 462000)

[摘要] **目的:**观察益肾化湿颗粒联合舒洛地特对早期老年糖尿病肾病(DN)氧化应激及内皮功能的影响。**方法:**86例早期糖尿病肾病患者随机分成两组,两组均给予常规治疗,对照组加用舒洛地特注射液肌肉注射 600 LSU(酯酶单位),1次·d⁻¹,连续治疗2周后,口服舒洛地特软胶囊,1粒/次,2次/d,连续治疗4个月。观察组在对照组治疗的基础上加用益肾化湿颗粒,10g·次⁻¹,3次/d。连续治疗4个月。观察治疗前后血糖,血肌酐(SCr),超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA),血管性血友病因子(vWF),内皮素(ET)-1以及24h尿蛋白排泄率(24hUAER)。**结果:**与治疗前比较,两组24hUAER和SCr水平明显下降($P < 0.05$, $P < 0.01$),尤其观察组更加明显[分别为(72.3 ± 15.8) mg·(24 h)⁻¹, (65.8 ± 20.6) μmol·L⁻¹],与对照组[分别为(87.6 ± 17.2) mg·(24 h)⁻¹, (91.6 ± 23.8) μmol·L⁻¹]比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。治疗后观察组MDA, vWF, ET-1[分别为(4.01 ± 0.4) μmol·L⁻¹, (159.5 ± 26.4)% , (55.7 ± 7.2) ng·L⁻¹]较治疗前明显下降(均 $P < 0.05$),与对照组[分别为(5.31 ± 0.51) μmol·L⁻¹, (181.3 ± 28.2)% , (60.4 ± 7.5) ng·L⁻¹]比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后观察组SOD[(129.3 ± 7.1) U·mL⁻¹]较治疗前明显上升($P < 0.05$),与对照组[(70.2 ± 4.5) U·mL⁻¹]比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**益肾化湿颗粒具有较强抗氧化作用,能有效的延缓血管内皮的损伤,减少蛋白尿的排出,而且联合舒洛地特共同治疗,调节血管内皮功能的效果更加明显,延缓早期DN发展。

[关键词] 糖尿病肾病; 益肾化湿颗粒; 舒洛地特; 氧化应激; 内皮功能

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)05-0211-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016050211

Effect of Yishen Huashi Granules Combined with Sulodexide on Oxidative Stress and Endothelial Function in Early Diabetic Nephropathy of Elder Patients

HU Yi-ling, GUAN Wen-ming, XU Wei-qing

(Luohe Second People's Hospital, Luohe 462000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Yishen Huashi granules combined with sulodexide on oxidative stress and endothelial function in early diabetic nephropathy of elder patients. **Method:** The 86 patients with early diabetic nephropathy were randomly divided into control group and observation group. Both groups were given with conventional therapy. The patients in control group were also treated with sulodexide intramuscular injection 600 LSU, once daily; after continuous treatment for 2 weeks, sulodexide soft capsules were orally taken, 1 capsule/time, 2 times daily, and continuous for 4 months. The patients in observation group were also treated with Yishen Huashi granules based on the treatment of control group, 10 g/time, 3 times daily, and continuous for 4 months. Blood glucose, serum creatinine (SCr), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), vascular pseudo von Willebrand factor (vWF), endothelin (ET)-1 and 24 h urinary albumin excretion rate (24 h UAER) were observed before and after treatment. **Result:** The levels of 24 h UAER and SCr in the two groups were significantly decreased after treatment ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The levels of 24 h UAER and SCr in the observation group were (72.3 ± 15.8) mg·(24 h)⁻¹, and (65.8 ± 20.6) μmol·L⁻¹, significantly lower than

[收稿日期] 20150719(003)

[第一作者] 胡漪玲, 主治医师, 从事内科常见疾病研究, Tel: 0395-2964501, E-mail: hyiling80@sina.com

(87.6 ± 17.2) $\text{mg} \cdot (24 \text{ h})^{-1}$, (91.6 ± 23.8) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ in the control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). The levels of MDA, vWF, and ET-1 in the observation group were (4.01 ± 0.4) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, (159.5 ± 26.4)%, and (55.7 ± 7.2) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ after treatment, significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$) and significantly lower than (5.31 ± 0.51) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, (181.3 ± 28.2)%, and (60.4 ± 7.5) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ in the control group after treatment, with statistically significant difference ($P < 0.05$). The level of SOD in the observation group was (129.3 ± 7.1) $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ after treatment, significantly higher than the level before treatment ($P < 0.05$) and significantly higher than (70.2 ± 4.5) $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ in the control group after treatment, with statistically significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion:** Yishen Huashi granules have strong antioxidant effect, which can effectively delay the vascular endothelial injury and reduce urinary protein excretion. Yishen Huashi granules combined with sulodexide have more obvious effect on regulating vascular endothelial function and delaying the development of early diabetic nephropathy.

[Key words] diabetic nephropathy; Yishen Huashi granules; sulodexide; oxidative stress; endothelial function

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)为糖尿病(DM)患者常见的并发症,为终末期肾病发生的重要因素,其发病机制尚未阐明。统一机制学说认为糖尿病患者全身及肾脏局部氧化应激及其导致的血管内皮损伤伴随了 DN 的发生和发展的整个过程^[1],因此抗氧化应激可能成为延缓 DN 发生和发展的有效方法。目前西医针对糖尿病肾病的治疗注重控制血糖和血压,低蛋白饮食,降脂及血管紧张素等药物的干预治疗,虽然这些方案可以适当的减缓糖尿病肾病的发展,但该病所带来的死亡率和给社会增添的负担仍然很高。文献显示,中医药临床治疗能有效改善患者的肾功能,延缓 DN 的进展^[2]。研究发现,舒洛地特能有效改善 DN 患者的尿蛋白,保护肾功能^[3]。益肾化湿颗粒具有消水利肿、升阳补脾、益肾化湿之功效,能改善 DN 患者的肾功能^[4]。本研究重点考察益肾化湿颗粒和舒洛地特软胶囊联合应用对早期糖尿病肾病患者氧化应激和内皮功能指标的影响,为糖尿病肾病的预防和治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 1 月—2014 年 1 月在本院接受治疗的 86 例早期老年糖尿病肾病患者作为研究对象,其中男 49 例,女 37 例。年龄 51 ~ 83 岁,平均(65.7 ± 5.4)岁。病程 3 ~ 15 年,平均病程(7.3 ± 3.9)年。采用随机数字法将所有患者分成两组,观察组 45 例,其中男 26 例,女 19 例。年龄 52 ~ 83 岁,平均(65.8 ± 5.5)岁。病程 3 ~ 14 年,平均病程(7.1 ± 3.8)年。对照组 41 例,其中男 23 例,女 18 例。年龄 51 ~ 83 岁,平均(65.4 ± 5.2)岁。病程 3 ~ 15 年,平均病程(7.4 ± 3.8)年。两组患者在

年龄、性别、病程、肌酐和 24 h 尿蛋白水平等一般资料方面比较,差异无统计学意义。

1.2 诊断标准 符合 1999 年世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准;符合 Megensen 标准分期 III 期标准,尿白蛋白排泄率(UAER)3 个月内连续 2 次为 30 ~ 300 $\text{mg}(24 \text{ h})^{-1}$,肾小球滤过率(GFR)开始下降至接近正常 130 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ^[5]。

1.3 纳入与排除标准 纳入标准:年龄 > 30 岁;给予药物治疗并知情同意。排除标准:吸烟;长期使用抗氧化剂药物患者;经尿检、肾穿刺活检等排除其他肾病和肾毒性药物史的患者;排除酮症酸中毒、高血压、泌尿系统感染等患者^[6]。

1.4 方法 两组患者均接受饮食控制,采用胰岛素降糖,阿莫昔司降血脂,口服氯沙坦钾降压,合理运动。在此治疗的基础上,对照组加用舒洛地特注射液(伟素,意大利阿尔法韦士曼药厂,注册证号 H20140119)肌肉注射 600 LSU,1 次/d,连续疗程 2 周后,舒洛地特软胶囊[阿尔法韦士曼(中国),国药准字 H20080618]口服,1 粒/次,2 次/d,连续治疗 4 个月。观察组在对照组的治疗基础上加用益肾化湿颗粒(广州康臣药业有限公司,国药准字 Z20090250),10 g/次,3 次/d。连续治疗 4 个月。

1.5 观察指标 ①患者治疗前、后空腹 12 h 采集静脉血,日本 OlympusAU1000 全自动生化仪测定空腹葡萄糖(FBG),餐后 2 h 葡萄糖(2 h PG),血肌酐(SCr)。黄嘌呤氧化酶法测定血清超氧化物歧化酶(SOD)活性,化学比色法测定丙二醛(MDA)的含量。酶联免疫(ELISA)法测定血管性血友病因子(vWF),放射免疫分析法测定内皮素(ET)-1。②采集 24 h 尿液,放射性免疫法测定 UAER 水平。试剂

盒均由南京建成生物研究所提供。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 14.0 统计软件包进行分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较 t 检验。计数资料采用百分比,统计学分析采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血糖,24 h UAER,SCr 的变化 两组治疗前后 FBG 和 2 h PG 水平变化不明显,差异比较无统计学意义。治疗后。两组 24 h UAER 和 SCr 水平较

治疗前明显下降 ($P < 0.05, P < 0.01$),尤其观察组更加明显,与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 氧化应激指标、血管内皮功能比较 治疗后观察组 MDA, vWF, ET-1 较治疗前明显下降 ($P < 0.05$),与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后观察组 SOD 较治疗前明显上升 ($P < 0.05$),与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者治疗前后血糖,24 h UAER,SCr 的变化 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Changes of blood glucose, 24 h UAER and SCr before and after treatment in two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	FBG/mm \cdot L $^{-1}$	2 h PG/mm \cdot L $^{-1}$	24 h UAER/mg \cdot (24 h) $^{-1}$	SCr/ μ mol \cdot L $^{-1}$
对照	41	治疗前	5.39 \pm 1.27	7.86 \pm 1.89	131.2 \pm 16.2	104.2 \pm 32.5
		治疗后	5.26 \pm 1.38	7.49 \pm 1.62	87.6 \pm 17.2 ¹⁾	91.6 \pm 23.8 ¹⁾
观察	45	治疗前	5.41 \pm 1.25	7.82 \pm 1.86	139.3 \pm 13.8	103.7 \pm 31.6
		治疗后	5.22 \pm 1.28	7.34 \pm 1.52	72.3 \pm 15.8 ^{2,3)}	65.8 \pm 20.6 ^{2,3)}

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与对照组比较³⁾ $P < 0.05$ (表 2 同)。

表 2 两组患者治疗前后氧化应激指标、血管内皮功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of oxidative stress and vascular endothelial function before and after treatment in two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	MDA/ μ mol \cdot L $^{-1}$	SOD/U \cdot mL $^{-1}$	vWF/%	ET-1/ng \cdot L $^{-1}$
对照	41	治疗前	6.19 \pm 0.52	61.7 \pm 6.3	189.5 \pm 22.3	65.32 \pm 8.2
		治疗后	5.31 \pm 0.51	70.2 \pm 4.5	181.3 \pm 28.2	60.4 \pm 7.5 ¹⁾
观察	45	治疗前	6.22 \pm 0.49	60.8 \pm 6.3	187.6 \pm 21.5	66.5 \pm 8.1
		治疗后	4.01 \pm 0.46 ^{1,3)}	129.3 \pm 7.1 ^{1,3)}	159.5 \pm 26.4 ^{1,3)}	55.7 \pm 7.2 ^{2,3)}

2.3 相关性分析 vWF,ET-1 与 MDA 水平呈负相关,与 SOD 呈正相关(均 $P < 0.05$)。患者采用益肾化湿颗粒联合舒洛地特治疗 4 个月后,采用单因素相关统计分析,结果显示 vWF,ET-1 的变化幅度与 MDA 水平呈负相关,与 SOD 呈正相关(均 $P < 0.05$)。

2.4 不良反应 患者均无肾功能衰竭和肝功能异常变化。对照组头痛 1 例,头晕 1 例,口干 1 例,不良反应发生率 7.31%;观察组头痛 1 例,头晕 2 例,口干 1 例,不良反应发生率 8.89%。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义。

3 讨论

糖尿病肾病为常见的糖尿病微血管并发症,为终末期肾功能衰竭发生因素之一。DN 的发生与糖和脂代谢紊乱、肾血流动力学改变、氧化应激等因素存在一定的联系^[7]。研究显示糖代谢的紊乱增加葡萄糖氧化作用,结果导致自身的抗氧化系统受到严重的破坏,机体的自由基增加,肾氧化损伤和炎症

加重,并进一步引发肾脏白蛋白滤过率增加,而 LDL 氧化修饰产物协同加重肾损伤,最终产生 DN^[8]。而血管内皮功能的改变与患者的氧化应激程度关系密切,过多的氧自由基影响血管内皮细胞的增殖,并通过核转录因子(NF- κ B)的激活促进血管内皮功能损伤。同时氧化应激抑制血管内皮 eNOS 的表达,结果 NO 水平降低,并引发 ET-1 水平增加。NO 和 ET-1 水平失衡导致肾脏血管收缩,肾血流量减少,出现血管平滑肌增生,胶原蛋白水平增加,严重时出现肾小球基底膜增厚,并出现蛋白尿^[9]。因此,机体抗氧化治疗能延缓 DN 的发生和发展。

益肾化湿颗粒为纯中药制剂,具有升阳补脾、益肾化湿以及利水消肿等功能。主要由人参、黄芪、白术、茯苓、泽泻、半夏、羌活、独活、防风、柴胡、黄连、白芍、陈皮等组成,其中人参中的人参皂苷、多糖、维生素能增强和调节人体免疫机能,激活人体抗氧化功能;黄芪能有效的抑制补体激活,清除氧自由基效果明显;茯苓中的多糖能提高机体的免疫功能,促进

肾小球基底膜的修复,并有效的降低尿蛋白水平^[10]。舒洛地特为一种葡萄糖胺聚糖,可以与机体内的蛋白质结合,对血管内皮细胞具有一定的亲和力,通过与血管内皮病变区域结合,能有效的协调血管壁电荷,减少肾小球内血管内皮损伤的发生,降低基底膜病变,改善肾小球的通透性,调节尿蛋白水平,恢复肾功能^[8]。

DN的发生与机体的氧化应激损伤存在一定的关系,ROS的过多的增加容易加重患者的组织损伤。氧化应激导致的脂质过氧化物能直接造成脂质、蛋白质等大分子物质氧化或再氧化损伤。同时氧化应激损伤还会导致巨噬细胞的聚集并出现炎症浸润^[11],并进一步影响血管内皮功能^[12]。SOD具有清除超氧阴离子自由基功能,减少机体的氧化应激损伤的发生,协调患者的氧化与抗氧化平衡网络。因此,SOD活性可以代表机体对自由基的清除能力。MDA是细胞膜的不饱和脂肪酸过氧化产物,可反应氧自由基的活性,因此MDA能体现患者机体发生脂质过氧化情况,并能间接反映血管损伤程度。本研究中,观察组患者加用益肾化湿颗粒治疗,SOD较治疗前明显上升,MDA明显下降,同时血肌酐和UAER均明显降低,提示益肾化湿颗粒抗氧化作用非常明显,能减少尿蛋白,保护患者的肾功能。而且,通过比较vWF,ET-1水平发现,观察组vWF,ET-1水平降低明显。通过相关分析显示,vWF,ET-1水平的变化与血清中SOD和MDA的水平改变存在相关性,提示机体在舒洛地特改善血管内皮功能的基础上,通过益肾化湿颗粒降低机体氧化应激水平,进一步协调并保护血管内皮功能,保护肾脏,延缓DN的发生和发展。

总之,益肾化湿颗粒具有较强抗氧化作用,能有效的延缓血管内皮的损伤,减少蛋白尿的排出,而且联合舒洛地特共同治疗,调节血管内皮功能的效果更加明显,能有效的延缓早期DN发展。

[参考文献]

- [1] Kashihara N, Haruna Y, Kondeti V K, et al. Oxidative stress in diabetic nephropathy [J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17(34):4256-4269.
- [2] 卢鹏,吴玉梅. 中药治疗糖尿病肾病分子机制研究进展[J]. *山东医药*, 2014, 55(46):98-100.
- [3] 陈玲,杨仁勇. 舒洛地特治疗糖尿病肾病的疗效观察[J]. *武汉大学学报:医学版*, 2013, 34(3):450-452, 456.
- [4] 张国胜,侯小静,朱广领. 益肾化湿颗粒和舒洛地特软胶囊联合治疗糖尿病肾病的疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(24):6910-6912.
- [5] 郭存霞,陈小永,解红霞,等. 糖肾1号方治疗早期糖尿病肾病44例[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(14):211-214.
- [6] 伏杭江,杜方翀,胡燕,等. 前列地尔治疗对2型糖尿病肾病患者氧化应激损伤的影响[J]. *医学研究学报*, 2013, 26(8):801-803.
- [7] Sedeek M, Nasrallah R, Touyz R M, et al. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and the kidney: friend and foe[J]. *Am Soc Nephrol*, 2013, 24(10):1512-1520.
- [8] 杨磊,郭娟. 百令胶囊对早期糖尿病肾病氧化应激的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(16):3518-3519.
- [9] 卢伟波,杨丕坚,李舒敏,等. 丹参多酚酸盐对早期糖尿病肾病患者炎症细胞因子及肾血管内皮功能的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(2):184-187.
- [10] 张振宇,王冬梅,刘孝琴,等. 益肾化湿颗粒联合替米沙坦治疗早期糖尿病肾病的临床观察[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(23):3988-3989.
- [11] 高俊杰,汪芳丽,王卫松,等. 舒洛地特联合黄芪注射液治疗早期糖尿病肾病的临床观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2013, 22(33):3680-3682.
- [12] Singh D K, Winocour P, Farrington K. Oxidative stress in early diabetic nephropathy: fueling the fire[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7(3):176-183.

[责任编辑 邹晓翠]