

黄葵胶囊对早期糖尿病肾病患者肾小球、肾小管性蛋白/酶的影响

杨腾舜¹, 欧阳俊¹, 李大勇²

(1. 长沙市第一医院内分泌科, 湖南长沙 410005; 2. 长沙市第一医院肾内科)

摘要: **目的** 研究黄葵胶囊对早期糖尿病肾病(DN)患者肾小球、肾小管性蛋白/酶的影响。 **方法** 早期糖尿病肾病患者 124 例, 随机数字表分为对照组 60 例、治疗组 64 例; 两组均采用糖尿病饮食管理、运动治疗, 在控制血糖、血脂的基础上, 治疗组给予黄葵胶囊 5 粒/次, 3 次/天, 持续服药 3 月为一疗程。观察治疗前、后两组血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、糖化血红蛋白(HbA1C)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血脂、血清胱抑素-C(Cys-C)及 24 h 尿微量白蛋白、24 h 尿蛋白定量、尿 N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶(NAG)、尿 β 2-微球蛋白(β 2-MG)的变化。 **结果** 治疗后, 治疗组 24 h 尿微量白蛋白和 24 h 尿蛋白定量、NAG、 β 2-MG 和 Cys-C 较治疗前均明显下降($P < 0.05$); 对照组 24 h 尿微量白蛋白和 24 h 尿蛋白定量也均下降, 但治疗组 24 h 尿微量白蛋白和 24 h 尿蛋白定量低于对照组($P < 0.05$)。对照组治疗前、后血 Cys-C、NAG 和 β 2-MG 差异无显著性($P > 0.05$); 同时, 两组治疗后相比, 差异有显著性($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组 hs-CRP 明显下降, 与对照组相比, 差异有显著性($P < 0.05$)。 **结论** 黄葵胶囊可减少早期 DN 患者肾小球性蛋白尿, 减轻肾小管损伤, 延缓 DN 的进展。

关键词: 黄葵胶囊; 早期糖尿病肾病; 肾小球; 肾小管

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病常见而难治的慢性微血管并发症, 目前已经成为发达国家终末期肾病的首要病因, 在糖尿病患者中发病率为 30% ~ 50%^[1], 近年来, 随着研究的深入, 人们认识到 DN 除了累及肾脏小血管及肾小球外, 也存在肾小管间质的损害^[2]。肾小管损害可加速 DN 的发生、发展, 近端肾小管功能障碍也是早期 DN 的主要表现^[3]。患者早期常缺乏明显的临床症状, 一般肾功能检查往往正常, 待其有明显蛋白尿时, 多数病情已进入不可逆性蛋白尿阶段, 若早期发现、及时治疗, 可延缓 DN 患者的病程进展, 延长终末期肾病出现时间, 从而改善 DN 患者生活质量、提高生存率。因此积极早期干预治疗就显得非常重要。近年来, 黄葵胶囊因对肾小球、肾小管损伤有保护作用^[4]而广泛用于治疗慢性肾脏病, 但对 DN 患者肾小管功能影响的报道不多, 为此, 本研究旨在探讨黄葵胶囊对早期 DN 患者肾小球、肾小管性蛋白/酶的影响。

1 资料及方法

1.1 临床资料

选取湖南省长沙市第一医院 2012 年 1 月 ~ 2013 年 12 月收治的早期糖尿病肾病患者 124 例为研究对象, 其中男 74 例, 女 50 例, 年龄 42 ~ 76 岁, 平均年龄 53.7 ± 5.8 岁, 病程 3 个月 ~ 5 年, 平均病程 2.4 ± 1.8 年。入选患者根据随机数字表分为对照组 60 例、治疗组 64 例。纳入标准: 糖尿病诊断采用中国糖尿病防治指南(2010 年版)标准。DN 分期参考 Mogensen 的 DN 五期分类, 早期糖尿病肾病诊断标准: 糖尿病病史 5 ~ 10 年, 持续性微量白蛋白尿, 24 小时尿微量白蛋白为 30 ~ 300 mg/24 h, 肾功能正常。已合有糖尿病急性并发症、发热、自身免疫系统性疾病、外伤性感染、原发性肾脏疾病、心肝肾功能不全及近期接受过手术治疗的患者均排除在本研究之外。本研究得到了湖南省长沙市第一医院伦理委员会的批准, 所有受试者均签署知情同意书。治疗组 64 例: 男 36 例, 女 28 例, 平均 49.5 ± 10.4 岁; 对照组 60 例, 男 38 例, 女 22 例, 平均 48.1 ± 9.5 岁。两组患者年龄、病程、体质指数、肾功能、血压、HbA1c、hs-CRP、血脂、Cys-C、24 h 尿微量白蛋白和

24 h 尿蛋白定量等客观指标方面无明显统计学意义($P > 0.05$, 表 1), 具有可比性。

表 1 两组患者治疗前情况比较

指标	对照组	治疗组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	48.17 ± 9.59	49.52 ± 10.46	0.451	0.715
病程(年)	8.14 ± 2.03	8.30 ± 1.88	0.589	0.548
体质指数(kg/m ²)	22.31 ± 1.42	22.55 ± 1.63	1.024	0.235
收缩压(mmHg)	134.22 ± 10.91	136.73 ± 11.35	0.697	0.583
舒张压(mmHg)	75.28 ± 4.53	76.34 ± 8.06	0.438	0.162
BUN(mmol/L)	5.41 ± 1.06	5.32 ± 1.13	0.473	0.659
Scr(μmol/L)	63.45 ± 10.21	62.78 ± 14.29	0.434	0.635
TC(mmol/L)	6.68 ± 2.16	6.52 ± 2.31	0.485	0.508
TG(mmol/L)	3.45 ± 1.06	3.66 ± 1.03	0.674	0.684
HbA1C(%)	8.21 ± 0.92	8.13 ± 0.96	0.562	0.569
hs-CRP(mg/L)	5.67 ± 1.36	5.38 ± 1.28	0.349	0.823
Cys-C(mg/L)	1.74 ± 0.82	1.80 ± 0.78	0.627	0.637
微量白蛋白(mg/24 h)	114.52 ± 20.35	114.97 ± 21.10	0.213	0.876
尿蛋白定量(g/24 h)	0.34 ± 0.14	0.36 ± 0.13	0.298	0.78

1.2 治疗方法

所有患者均进行糖尿病饮食管理、运动治疗, 采用口服降血糖药物控制血糖、肠溶阿司匹林 100 mg, 1 次/天、瑞舒伐他汀 10 mg, 1 次/天等基础治疗, 患者空腹血糖控制在 7.0 mmol/L 以下, 餐后血糖控制在 10.0 mmol/L 以下。治疗组在此基础上给予黄葵胶囊(江苏苏中药业集团股份有限公司, 国药准字 Z19990040, 规格: 0.5 g × 30 粒) 治疗, 5 粒/次, 3 次/天, 持续服药 3 月为一疗程。

表 2 两组患者治疗前、后血生化指标变化比较

组别		BUN(mmol/L)	Scr(μmol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HbA1C(%)	hs-CRP(mg/L)
治疗组	治疗前	5.32 ± 1.13	62.78 ± 14.29	6.52 ± 2.31	3.66 ± 1.03	8.13 ± 0.96	5.38 ± 1.28
	治疗后	5.38 ± 0.82	60.35 ± 11.48	4.31 ± 0.94 ^a	1.36 ± 0.87 ^a	6.67 ± 0.27 ^a	3.28 ± 1.23 ^{ab}
对照组	治疗前	5.41 ± 1.06	63.45 ± 10.21	6.68 ± 2.16	3.45 ± 1.06	8.21 ± 0.92	5.67 ± 1.36
	治疗后	5.31 ± 0.87	64.92 ± 9.87	4.27 ± 1.01 ^a	1.27 ± 0.94 ^a	6.75 ± 0.31 ^a	3.62 ± 1.39

与同组治疗前比较, a: $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, b: $P < 0.05$

2.2 两组患者治疗前后肾指标变化

如表 3 所示, 治疗后, 治疗组 24 h 尿微量白蛋白和 24 h 尿蛋白定量、β2-MG、NAG 和 Cys-C 较治疗前均明显下降, 差异有显著性($P < 0.05$); 对照组 24 h 尿微量白蛋白和 24 h 尿蛋白定量也均下降, 但治疗组 24 h 尿微量白蛋白和 24 h 尿蛋白定量低于对照组($P < 0.05$)。对照组治疗前、后血 Cys-C、

1.3 指标评价

1.3.1 血生化指标检测 清晨空腹 10 h 抽取静脉血液测定血清肌酐(Serum creatinine, Scr)、尿素氮(Urea nitrogen, BUN)、糖化血红蛋白(Glycosylated hemoglobin, HbA1c)、超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、血脂、血清胱抑素-C(Cystatin C, Cys-C)。

1.3.2 尿液检测 24 h 尿微量白蛋白和 24 h 尿蛋白定量, 留尿前 24 h 和留尿过程中避免剧烈运动, 禁止高蛋白饮食。留取晨尿测 N-乙酰-β-氨基葡萄糖苷酶(N-acetyl-β-D-glucosaminidase, NAG), 留随机尿测定 β2-微球蛋白(β2-microglobulin, β2-MG)。

1.4 统计学处理

统计分析均在计算机上用 SPSS16.0 软件包完成。检验各组变量正态分布情况, 正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间计量资料比较采用 *t* 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗前后血生化指标变化

如表 2 所示, 两组治疗后血脂中总胆固醇(Total Cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、HbA1c 较治疗前明显下降, 差异有显著性($P < 0.05$), 治疗前后 BUN、Scr 差异无显著性($P > 0.05$); 治疗后, 治疗组 hs-CRP 下降明显, 与对照组相比, 差异有显著性($P < 0.05$)。

NAG 和 β2-MG 差异无显著性($P > 0.05$); 同时, 两组治疗后相比, 差异均有显著性($P < 0.05$)。

3 讨 论

DN 是糖尿病主要的微血管并发症之一, 也是糖尿病的主要死亡原因之一^[5], 糖尿病患者诊断时

表 3 两组患者治疗前、后肾指标变化比较

组别		尿蛋白定量 (g/24 h)	微量白蛋白 (mg/24 h)	NAG (U/L)	β 2-MG (mg/L)	Cys-C (mg/L)
治疗组	治疗前	0.36 \pm 0.13	114.97 \pm 21.10	19.85 \pm 7.54	0.55 \pm 0.12	1.80 \pm 0.78
	治疗后	0.26 \pm 0.14 ^{ab}	68.43 \pm 17.36 ^{ab}	13.25 \pm 6.68 ^{ab}	0.33 \pm 0.18 ^{ab}	1.38 \pm 0.53 ^{ab}
对照组	治疗前	0.34 \pm 0.13	114.52 \pm 20.35	19.23 \pm 7.92	0.51 \pm 0.17	1.74 \pm 0.82
	治疗后	0.32 \pm 0.12 ^a	90.53 \pm 19.65 ^a	18.24 \pm 7.75	0.48 \pm 0.19	1.68 \pm 0.91

与同组治疗前比较, a: $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, b: $P < 0.05$

已有 5% ~ 10% 患者伴有 DN, 英国糖尿病前瞻性研究 (United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS) 统计表明, 糖尿病患者诊断 10 年后的微量白蛋白尿发病率达 25%。DN 是由多种因素造成的, 目前认为 DN 发病可能与遗传易感性、糖脂代谢紊乱及肾小球血流动力学改变等因素有关。以往对 DN 肾小球损伤的研究颇多, 原因为大多数学者认为其蛋白尿由肾小球受损引起膜通透性增加所致, 而 DN 早期的微量白蛋白尿也一直被认为是早期肾小球损伤的指标。近年来研究发现, 肾小管损伤在 DN 的发生、发展中也起着非常重要作用, 有学者提出早期 DN 肾小球病变同时或晚于肾小管损伤^[6], 在尿蛋白与血压均正常的 DM 患者中约有 12% 有肾小管蛋白水平增高, 提示肾小管受损可能发生于肾小球病变之前^[7]。近端肾小管损伤促进早期 DN 的发生与血糖升高、脂质过氧化、氧化应激等因素引起肾小管内皮损伤和毛细血管通透性增强, 进而出现近端肾小管局部缺血、基质蛋白沉积和肾小管硬化有关。DN 进展与肾小管受损和间质纤维化密切相关^[8]。因而, 对 DN 早期同时进行肾小球、肾小管损伤的干预有重要意义。

本研究发现, 黄葵胶囊可以显著减少 24 h 尿微量白蛋白排泄率和 24 h 尿蛋白定量、 β 2-MG 和 NAG、血清 Cys-C。黄葵胶囊的主要成分是黄酮类化合物, 含有 5 种黄酮类化合物单体, 即槲皮素、槲皮素-3-葡萄糖苷、槲皮素-3-洋槐双糖苷、金丝桃苷、杨梅黄素, 均为活泼的氧自由基清除剂, 功用清利湿热, 解毒消肿。研究发现, 黄葵有抗血小板聚集、减轻高凝状态、降低全血黏度、降血脂、抗氧化及清除氧自由基, 提升超氧化物歧化酶的活性、对抗内皮素, 扩张血管, 缓解血管痉挛、调节免疫功能、减轻肾小球免疫炎症反应, 促进免疫复合物清除、保护肾小管功能等多种作用^[9]。它还能明显降低血尿素氮和肌酐、减轻尿蛋白量, 刺激毛细血管通透性增加, 减轻水肿。临床研究表明, 黄酮类药物具有降低糖尿病肾病早期尿蛋白的作用^[10], 能有效降低蛋白

尿, 降低全血及血浆黏滞度, 保护肾功能, 改善肾脏病变进程^[11], 减轻肾小管间质病变, 对糖尿病肾病效果明显。

DN 早期蛋白尿中, 除了白蛋白外还含有大量的低分子量肾小管性蛋白尿, 包括 β 2-MG, 视黄醇结合蛋白 (RBP)、 β 2 糖蛋白等, 它反映近端肾小管的重吸收功能。另外, 还有肾小管上皮细胞分泌的溶酶体酶, 研究最多的是 NAG, 它存在于近端肾小管细胞的溶酶体中, 分子量相对大, 不能通过肾小球滤过, 因此不受血中该酶的影响, 在肾小管上皮细胞变性坏死时明显升高, 是检测肾小管功能异常敏感的指标^[12]。有研究表明, 在 DN 早期, 此酶已开始升高, 并与肾小球损害程度呈正相关。因此, 尿 NAG 和 β 2-MG 是检测肾小管功能特异、敏感的指标。本研究中发现在早期 DN 阶段, 尿 NAG 和 β 2-MG 已明显高于正常, 提示在 DN 早期阶段就存在肾小管功能受损。经黄葵胶囊治疗后, 患者尿 NAG 和 β 2-MG 均有明显下降, 推测黄葵胶囊有保护肾小管上皮细胞、抗肾脏纤维化作用。

血清 Cys-C 是一种低分子量蛋白质, 不受饮食、年龄、性别、炎症反应等因素的影响, 可自由通过肾小球滤过, 在近曲小管重吸收和降解, 产生量比较稳定^[13], 是评价肾小球滤过率的理想指标。血清中 Cys-C 与肾小球滤过率呈现负相关, 当肾小球滤过率降低到 50% 时, 尿肌酐还处于正常范围, 而 Cys-C 出现异常升高, 并随着病情而不断增高。因此 Cys-C 是一种理想的反映 GFR 变化的 Cys-C 内源性标志物。Jeon 等^[14]证实在 2 型糖尿病不同蛋白尿水平的患者血清 Cys-C 水平间有显著差异, 且随着 2 型糖尿病患者尿蛋白排泄的增加, Cys-C 水平也相应升高, 表明 Cys-C 水平与亚临床型肾小管损伤相关, 并成为评价肾脏早期受累 (蛋白尿出现之前) 的指标; 同时表明 Cys-C 可能是反映肾小管上皮细胞损伤的一个敏感指标。本研究中发现在早期 DN 阶段, Cys-C 水平明显高于正常, 经黄葵胶囊治疗后, 患者 Cys-C 水平有明显下降, 推测黄葵胶囊是通过

降低肾小球跨膜压及其滤过膜通透性,减少尿蛋白的排出以及改善内皮功能、抗氧化等作用从而起到保护肾脏作用。

近年来研究发现,糖尿病患者机体处于慢性炎症反应状态,慢性炎症反应参与了DN的形成。hs-CRP是一种炎症标志物,直接参与氧化应激、降低内皮型一氧化氮合酶活性等炎症反应过程,促进早期DN的发生、发展^[15]。本研究结果显示,在常规治疗基础上加用黄葵胶囊后患者血hs-CRP水平明显降低。药理研究发现,黄葵胶囊具有免疫调节功能,不仅能调节细胞免疫功能,还能抑制体液免疫反应程度,从而减轻循环免疫复合物介导的肾损伤作用。此外黄葵胶囊通过抗血小板聚集、抗氧化及清除氧自由基的作用,能改善毛细血管通透性,对肾小球及肾小管的损伤起保护作用^[9]。表明黄葵胶囊可改善早期DN患者的肾小球、肾小管性蛋白/酶和炎症状态,有利于延缓DN的进展。

综上所述,黄葵胶囊作为中药制剂,在基础治疗前提下,可减少早期DN患者肾小球性蛋白尿,减轻肾小管损伤,可改善早期DN患者的炎症状态,有效延缓DN疾病进展值得进一步推广和更深入的研究。

参考文献:

- [1] Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, et al. Diabetic nephropathy[J]. Diabetes Care, 2003, 27 Suppl 1: S94-98.
- [2] Phillips AO, Steadman R. Diabetic nephropathy: the central role of renal proximal tubular cells in tubulointerstitial injury [J]. Histology and histopathology, 2002, 17 (1): 247-252.
- [3] Vallon Volker. The proximal tubule in the pathophysiology of the diabetic kidney[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2011, 300(5): R1009-1022.
- [4] 谢绍锋, 余江毅. 黄蜀葵花治疗肾病研究现状[J]. 山西

中医, 2003, 19(6): 45-46.

- [5] 姚建, 陈名道. 糖尿病肾病及其早期防治[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2002, 18(4): 330-331.
- [6] Asami T, NaKano T, Sakai K, et al. Study on the relation between renal tubular disorders and glomerular dysfunction in the early phase of insulin-dependent diabetes mellitus in children [J]. Nihon Jinzo Gakkai shi, 1992, 34 (1): 57-63.
- [7] 童南伟, 梁苒忠. 糖尿病性肾小管病变[J]. 国外医学内科学分册, 2001, 28(1): 25-28.
- [8] Moresco RN, Sangoi MB, De Carvalho JA, et al. Diabetic nephropathy: traditional to proteomic markers [J]. Clin Chim Acta, 2013, 421: 17-30.
- [9] 尹莲芳, 刘璐, 弓玉祥, 等. 黄蜀葵花对肾病综合征模型大鼠肾小管损伤保护作用的研究[J]. 首都医学院学报, 2000, 21(3): 209-221.
- [10] 徐向进, 张家庆, 黄庆玲. 槲皮素对糖尿病大鼠肾脏非酶糖化及氧化的抑制作用[J]. 中华内分泌代谢杂志, 1998, 14(1): 34-37.
- [11] 单娟萍, 胡作祥. 谷胱甘肽联合黄葵胶囊治疗糖尿病肾病临床观察[J]. 河北医科大学学报, 2008, 29(5): 725-726.
- [12] Moriguchi J, Inoue Y, Kamiyama S, et al. N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) as the most sensitive marker of tubular dysfunction for monitoring residents in non-polluted areas[J]. Toxicol Lett. 2009, 190(1): 1-8.
- [13] Taglieri N, Koenig W, Kaski JC. Cystatin C and cardiovascular risk[J]. Clin Chem, 2009, 55 (11): 1932-1943.
- [14] Jeon YK, Kim MR, Huh JE, et al. Cystatin C as an early biomarker of nephropathy in patients with type 2 diabetes [J]. J Korean Med Sci, 2011, 26(2): 258-263.
- [15] Chen NK, Chong TW, Loh HL, et al. Negative regulatory responses to metabolically triggered inflammation impair renal epithelial immunity in diabetes mellitus [J]. J Mol Med (Berl), 2013, 91(5): 587-598.

(此文编辑: 蒋湘莲)