

肾炎康复片对早期糖尿病肾病患者肾小球、肾小管标志性蛋白/酶的影响

任惠珠 杨菊红 郑妙艳 王颖 孔岩 郭航 单春艳

【摘要】 目的 研究肾炎康复片对早期糖尿病肾病患者肾小球、肾小管标志性蛋白/酶的影响。**方法** 早期糖尿病肾病患者 50 例,随机分为治疗组和对照组,各 25 例,两组均采用糖尿病适宜的饮食、运动方案,在控制血糖、血脂等基础上,治疗组给予肾炎康复片 5 片,每日 3 次口服,3 个月为 1 个疗程,对照组给予安慰剂。观察治疗前、后两组血肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN)、糖化血红蛋白 A1c (HbA1c)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 及 24 h 尿总蛋白、白蛋白、N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶 (NAG)、 β_2 -微球蛋白 (β_2 -MG)、视黄醇结合蛋白 (RBP) 的变化。**结果** 治疗组治疗后血 hs-CRP 由 (4.52 ± 2.01) mg/L 降至 (3.09 ± 0.85) mg/L,尿 NAG 由 (19.28 ± 7.04) U/L 降至 (13.70 ± 6.61) U/L, β_2 -MG 由 (0.56 ± 0.13) mg/L 降至 (0.35 ± 0.20) mg/L, RBP 由 (2.83 ± 1.21) mg/L 降至 (1.40 ± 0.69) mg/L,较治疗前明显下降,差异有统计学意义 (t 值分别为 2.808, 4.523, 3.418, 3.977, $P < 0.05$),而对照组治疗前、后无明显变化 (P 均 > 0.05)。治疗组治疗后 24 h 尿总蛋白由 (0.40 ± 0.12) g/24 h 降至 (0.28 ± 0.15) g/24 h, ALB 由 (105.91 ± 41.50) mg/24 h 降至 (65.05 ± 42.52) mg/24 h,治疗前、后差异有统计学意义 (t 值分别为 5.726, 4.234, P 均 < 0.05),对照组 24 h 尿总蛋白和 ALB 也均下降 (t 值分别为 2.325, 1.701, P 均 < 0.05),但治疗组下降更明显 ($P < 0.05$)。**结论** 肾炎康复片可减少肾小球性尿蛋白排泄,减轻肾小管损伤。

【关键词】 肾炎康复片;早期糖尿病肾病;肾小球;肾小管;标志性蛋白/酶

Effects of Shenyankangfu tablet on glomerular and tubular iconic protein/enzyme in patients with early diabetic nephropathy Ren Huizhu, Yang Juhong, Zheng Miaoyan, Wang Ying, Kong Yan, Guo Hang, Shan Chunyan. Department of Nephrology, The Metabolic Disease Hospital, Tianjin Medical University, Key Lab of Hormones and Development, Ministry of Health, Tianjin 300070, China
Corresponding author: Shan Chunyan, Email: chunyan.shan@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of Shenyankangfu tablet on glomerular and tubular iconic protein/enzyme in patients with early diabetic nephropathy. **Methods** Fifty patients with early diabetic nephropathy were randomly divided into treatment group ($n=25$) and control group ($n=25$). Both groups adopted the diabetic diet, exercise programs. Patients in the treatment group were treated with Shenyankangfu tablet on the base of their blood glucose and lipids control, while patients in the control group received placebo. The changes of serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c), hs-C reactive protein (CRP), and 24-hour urine total protein, albumin, N-acetyl- β -amino-glucosidase (NAG), β_2 -microglobulin (β_2 -MG), retinol binding protein (RBP) before and after the treatment were tested. **Results** The blood hs-CRP, urinary NAG dropped, β_2 -MG, RBP decreased significantly in treatment group (all $P < 0.05$), but did not change in control group (all $P > 0.05$). The level of blood hs-CRP decreased from (4.52 ± 2.01) mg/L to (3.09 ± 0.85) mg/L, urinary NAG dropped from (19.28 ± 7.04) U/L to (13.70 ± 6.61) U/L, β_2 -MG reduced from (0.56 ± 0.13) mg/L to (0.35 ± 0.20) mg/L, RBP decreased from (2.83 ± 1.21) mg/L to (1.40 ± 0.69) mg/L respectively (t value were 2.808, 4.523, 3.418 and 3.977, all $P < 0.05$) in treatment group. After treatment, 24-hour urinary total protein and albumin decreased in both groups (all $P < 0.05$), but reduced more in treatment group ($P < 0.05$). The level of 24-hour urinary total protein decreased from (0.40 ± 0.12) g/24 h to (0.28 ± 0.15) g/24 h, and urinary albumin decreased from (105.91 ± 41.50) mg/24 h to (65.05 ± 42.52) mg/24 h, respectively (t value were 5.726, 4.234, all $P < 0.05$) in treatment group. **Conclusion** Shenyankangfu tablet can reduce glomerular urinary protein excretion and tubular injury.

【Key words】 Shenyankangfu tablet; Early diabetic nephropathy; Glomerular; Tubular; Iconic protein/enzyme

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 158-161)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.03.004

基金项目: 天津市自然科学基金重点资助项目 (13JCZDJC30500)

作者单位: 300070 天津医科大学代谢病医院糖尿病肾病科, 卫生部激素与发育重点实验室

通信作者: 单春艳, Email: chunyan.shan@hotmail.com

糖尿病肾病是糖尿病慢性微血管并发症之一,是终末期肾病的主要原因。近年来随着研究的深入,人们认识到糖尿病肾病除肾小球受损外,也存在肾小管间质病变^[1]。肾小管受损可加速糖尿病肾病的发展,与肾功能恶化有关,肾小管病变对糖尿病肾病的发生、发展起重要作用^[2]。近端肾小管功能障碍是早期糖尿病肾病的主要表现^[3]。因此,早期干预肾小管损伤具有重要意义,但目前缺乏此类干预研究。由于肾炎康复片具有保护肾间质并延缓肾脏纤维化的作用,为此,本研究旨在分析肾炎康复片对早期糖尿病肾病患者肾小球、肾小管标志性蛋白/酶的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择天津医科大学代谢病医院 2013 年 1—7 月早期糖尿病肾病患者 50 例,男 26 例,女 24 例,年龄(54.0 ± 6.9)岁,病程(9.1 ± 2.2)年。入选患者随机分为两组:治疗组 25 例,对照组 25 例。经天津医科大学伦理委员会审查,本研究符合卫生部《涉及人的生物医学研究伦理审查办法(试行)》及赫尔辛基宣言关于生物学人体试验的相关规定,受试者均签署知情同意书。

1.2 入选标准 糖尿病诊断及分型采用中国 2 型糖尿病防治指南(2007 年版)糖尿病诊断标准。糖尿病肾病分期参考 Mogensen 分期,早期糖尿病肾病诊断标准:5~10 年的糖尿病病史,持续性微量白蛋白尿,尿白蛋白排泄量 30~300 mg/24 h,肝、肾功能正常。

1.3 排除标准 糖尿病急性代谢紊乱、发热、原发性肾脏疾病、泌尿系统感染、原发性高血压、心力衰竭等。

1.4 治疗方法 两组患者均采用糖尿病适宜的饮食、运动方案,均应用口服降糖药物控制血糖、他汀

类药物调整血脂等基础治疗。治疗组在此基础上给予肾炎康复片(天津同仁堂股份有限公司),每次 5 片,每日 3 次口服治疗,3 个月为 1 个疗程;对照组给予安慰剂(天津同仁堂股份有限公司提供,与肾炎康复片大小、颜色、外形相同,由淀粉制成,无药效和不良反应)。

1.5 实验室检测 (1)血生化指标检测:清晨空腹 8 h 取静脉血测定血肌酐、尿素氮、HbA1c、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)。(2)尿液检测:留取 24 h 尿液,检测 24 h 尿总蛋白、白蛋白,留尿前 24 h 和留尿过程中避免剧烈运动,禁止高蛋白饮食,正常上限分别为 0.15 g 和 30 mg;留取晨尿测 N-乙酰-β-氨基葡萄糖苷酶(NAG),留取随机尿测 β₂-微球蛋白(β₂-MG)和视黄醇结合蛋白(RBP),正常上限分别为 12 U/L,0.30 mg/L,0.7 mg/L,超过上限值视为异常。

1.6 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间及治疗前、后比较采用 *t* 检验,用 Pearson 相关系数检验治疗组治疗前、后 hs-CRP 变化与肾小球、肾小管标志性蛋白/酶变化值之间的相关性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前情况比较 治疗组 25 例,男 14 例,女 11 例,平均年龄(53.6 ± 6.5)岁;对照组 25 例,男 12 例,女 13 例,平均年龄(54.3 ± 7.2)岁。两组患者年龄、性别、病程、体重指数、血压、肾功能、HbA1c、血脂、24 h 尿总蛋白和白蛋白等临床资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

2.2 两组患者治疗前、后血生化指标比较 治疗组治疗后血 hs-CRP 由(4.52 ± 2.01) mg/L 降至(3.09 ± 0.85) mg/L, HbA1c 由(9.06 ± 1.90)%降至(7.81 ± 1.18)%,差异有统计学意义(P 均 < 0.05),治疗组治疗前、后

表 1 两组患者治疗前情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	病程(年)	体重指数(kg/m ²)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	BUN(mmol/L)	Cr(μmol/L)
治疗组	53.6 ± 6.5	8.9 ± 2.1	25.0 ± 2.1	123.8 ± 12.2	78.6 ± 8.0	5.34 ± 1.10	63.71 ± 13.23
对照组	54.3 ± 7.2	9.3 ± 2.6	25.8 ± 2.4	125.7 ± 10.2	75.2 ± 6.4	5.47 ± 1.03	65.24 ± 9.23
<i>t</i> 值	0.361	0.598	1.223	0.597	1.659	0.431	0.474
<i>P</i> 值	0.720	0.552	0.225	0.553	0.104	0.668	0.638
组别	HbA1c(%)	hs-CRP(mg/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	TP(g)	ALB(mg)
治疗组	9.06 ± 1.90	4.52 ± 2.01	4.81 ± 0.46	1.73 ± 0.36	2.90 ± 0.39	0.40 ± 0.12	105.91 ± 41.50
对照组	9.31 ± 2.03	4.66 ± 1.89	4.93 ± 0.76	1.68 ± 0.37	3.01 ± 0.33	0.39 ± 0.12	103.59 ± 35.81
<i>t</i> 值	0.450	0.254	0.675	0.484	1.077	0.295	0.212
<i>P</i> 值	0.665	0.801	0.503	0.630	0.287	0.770	0.833

注:BUN:尿素氮;Cr:肌酐;HbA1c:糖化血红蛋白;hs-CRP:超敏 C 反应蛋白;TC:总胆固醇;TG:甘油三酯;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;TP:24 h 尿总蛋白;ALB:白蛋白;1 mmHg=0.133 kPa

表 2 两组患者治疗前、后血生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		BUN(mmol/L)	Ser(μ mol/L)	HbA1c(%)	hs-CRP (mg/L)
治疗组	25	治疗前	5.34 \pm 1.10	63.71 \pm 13.23	9.06 \pm 1.90	4.52 \pm 2.01
		治疗后	5.39 \pm 0.89	62.79 \pm 10.51	7.81 \pm 1.18 ^a	3.09 \pm 0.85 ^{ab}
		<i>t</i> 值	0.179	0.336	5.245	2.808
		<i>P</i> 值	0.859	0.740	<0.001	0.010
对照组	25	治疗前	5.47 \pm 1.03	65.24 \pm 9.23	9.31 \pm 2.03	4.66 \pm 1.89
		治疗后	5.23 \pm 0.86	64.06 \pm 6.34	7.96 \pm 1.44 ^a	4.30 \pm 1.13
		<i>t</i> 值	1.401	0.995	5.848	1.388
		<i>P</i> 值	0.174	0.329	<0.001	0.178

注:与治疗前相比 ^a*P*<0.05;与对照组治疗后相比 ^b*P*<0.05; BUN:尿素氮;Ser:肌酐;HbA1c:糖化血红蛋白;hs-CRP:超敏 C 反应蛋白

表 3 两组患者治疗前、后肾小球、肾小管标志性蛋白/酶比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		总蛋白(g/24h)	ALB (mg/24 h)	NAG(U/L)	β_2 -MG(mg/L)	RBP(mg/L)
治疗组	25	治疗前	0.40 \pm 0.12	105.91 \pm 41.50	19.28 \pm 7.04	0.56 \pm 0.13	2.83 \pm 1.21
		治疗后	0.28 \pm 0.15 ^{ab}	65.05 \pm 42.52 ^{ab}	13.70 \pm 6.61 ^{ab}	0.35 \pm 0.20 ^{ab}	1.40 \pm 0.69 ^{ab}
		<i>t</i> 值	5.726	4.234	4.523	3.418	3.977
		<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	0.002	0.001
对照组	25	治疗前	0.39 \pm 0.12	103.59 \pm 35.81	19.01 \pm 7.43	0.52 \pm 0.19	2.89 \pm 1.30
		治疗后	0.35 \pm 0.13 ^a	90.84 \pm 42.80 ^a	18.10 \pm 7.31	0.50 \pm 0.22	2.87 \pm 1.5
		<i>t</i> 值	2.325	1.701	0.848	0.573	0.201
		<i>P</i> 值	0.029	0.047	0.405	0.572	0.843

注:与治疗前相比 ^a*P*<0.05;与对照组治疗后相比 ^b*P*<0.05; ALB:白蛋白;NAG:N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶; β_2 -MG: β_2 微球蛋白;RBP:视黄醇结合蛋白

血尿素氮和肌酐无明显变化(*P*均>0.05);对照组治疗后 HbA1c 由(9.31 \pm 2.03)%降至(7.96 \pm 1.44)%,与治疗前相比,差异有统计学意义(*P*<0.05),对照组治疗前、后血 hs-CRP、BUN 和肌酐无明显变化(*P*均>0.05)。治疗后,治疗组血 hs-CRP 明显下降,与对照组相比,差异有统计学意义(*P*<0.05)。两组患者 HbA1c 均较治疗前明显下降(*P*<0.05),但两组间无差异(*P*>0.05),见表 2。

2.3 两组患者治疗前、后肾小球、肾小管标志性蛋白/酶比较 治疗后,治疗组 24h 尿总蛋白由(0.40 \pm 0.12)g/24h 降至(0.28 \pm 0.15)g/24h,白蛋白由(105.91 \pm 41.50)mg/24h 降至(65.05 \pm 42.52)mg/24h,治疗前、后差异有统计学意义(*P*均<0.05);对照组 24h 尿总蛋白和白蛋白也均下降,但治疗组 24h 尿总蛋白和白蛋白水平低于对照组(*P*<0.05)。治疗后治疗组尿 NAG 由(19.28 \pm 7.04)U/L 降至(13.70 \pm 6.61)U/L, β_2 -MG 由(0.56 \pm 0.13)mg/L 降至(0.35 \pm 0.20)mg/L,RBP 由(2.83 \pm 1.21)mg/L 降至(1.40 \pm 0.69)mg/L,与治疗前相比,差异有统计学意义(*P*均<0.05),而对照组治疗前、后尿 NAG、 β_2 -MG、RBP 无明显变化(*P*>0.05);

同时,两组治疗后相比,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 3。

2.4 治疗组治疗前、后血 hs-CRP 的变化值(Δ hs-CRP)与相关指标变化值间的 *Person* 相关分析 治疗组治疗前、后 Δ hsCRP 与 HbA1c、24h 尿总蛋白、白蛋白和 β_2 -MG 的变化值呈正相关(*r*值分别为 0.475,0.497,0.644,0.528,*P*均<0.05),见表 4。

表 4 治疗组 hs-CRP 的变化值与相关指标间的

Pearson 相关系数分析

	Δ HbA1c	Δ TP	Δ ALB	Δ NAG	Δ β_2 -MG	Δ RBP
<i>r</i> 值	0.475	0.497	0.644	0.122	0.528	0.358
<i>P</i> 值	0.016	0.012	0.01	0.562	0.007	0.079

注:hs-CRP:高敏 C 反应蛋白;TP:24h 尿总蛋白;ALB:白蛋白;NAG:N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶; β_2 -MG: β_2 微球蛋白;RBP:视黄醇结合蛋白

3 讨论

目前糖尿病肾病中肾小球病变已得到广泛重视。研究发现,肾小管病变在糖尿病肾病的发生、发展中也起重要作用,某些肾小管指标也能预测糖尿病肾病的出现^[4-5]。近端肾小管受损可促进早期糖尿

病肾病的发生。其机制为血糖升高、氧化应激、脂质过氧化等导致肾小管上皮细胞受损,而受损细胞分泌多种物质,导致内皮损伤和毛细血管通透性增强。随着近端肾小管受损的加剧,出现局部缺血、基质蛋白沉积、肾间质纤维化和肾小球硬化。糖尿病肾病进展与肾小管受损和间质纤维化密切相关^[23,6]。因此,在糖尿病肾病早期干预肾小球、肾小管损伤有重要意义。

本研究发现,肾炎康复片可以显著减少 24 h 尿总蛋白和白蛋白。肾炎康复片为中药复方制剂,君药是西洋参,西洋参、人参、生地黄具有益气养阴的功效;杜仲、山药、黑豆具有补肾健脾的作用;白花蛇舌草、桔梗能清热解毒;丹参、益母草活血化瘀;泽泻、土茯苓利水消肿。全方标本兼治、协调阴阳、扶正祛邪,使脏腑气血恢复正常,能多靶点治疗糖尿病肾病,不仅能改善患者腰膝酸软、头晕耳鸣的症状,而且还能修复足细胞,改善肾脏血液循环,阻止蛋白流失,改善肾功能^[7,9]。

反映近端肾小管功能的指标有很多,主要可以分为两类:第一类:从肾小球自由滤过,正常情况下由近端肾小管重吸收,尿中含量甚微,当肾小管受损时,因重吸收下降,尿中含量增高,以 β_2 -MG 和 RBP 为代表,反映近端肾小管的重吸收功能,是目前常用的测定肾小管功能的小分子蛋白质。第二类:肾小管上皮细胞受损后由胞质释放或从细胞膜脱落而进入尿液的酶,以 NAG 为代表,NAG 存在于近端肾小管细胞的溶酶体中,相对分子质量较大,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,由溶酶体将其释放至尿中,尿 NAG 水平明显升高,是检测肾小管功能异常敏感的指标^[10]。因此尿 β_2 -MG、RBP 和 NAG 是检测肾小管功能敏感、特异的指标。本研究发现在早期糖尿病肾病阶段,尿 NAG、 β_2 -MG、RBP 已明显高于正常,提示在糖尿病肾病的早期阶段就已经存在肾小管功能受损,与国外学者用转基因方法发现糖尿病肾病早期存在肾小管上皮细胞凋亡和萎缩,近端肾小管是糖尿病肾病早期主要的受损部位的结论相符^[10]。经肾炎康复片治疗后,患者尿 NAG、 β_2 -MG、RBP 明显下降,提示肾炎康复片对肾小管有保护作用,与动物实验肾炎康复片可以延缓肾间质纤维化的进展,减少肾病大鼠肾脏细胞外基质的沉积,抑制肾小管上皮细胞变性、坏死相符^[7,9,11]。

近年来研究发现,慢性炎症反应参与糖尿病肾病的形成。糖尿病时机体处于慢性炎症反应状态^[12]。

hs-CRP 是一种炎症标志物,直接参与炎症反应过程,参与氧化应激,降低内皮型一氧化氮合酶活性、刺激血管内皮释放炎症因子,通过影响内皮细胞功能,加速肾血管动脉粥样硬化的进展,促进早期糖尿病肾病的发生和发展^[12-15]。经肾炎康复片治疗后血 hs-CRP 水平明显降低,hs-CRP 的降低与 HbA1c 下降及尿总蛋白、白蛋白和 β_2 -MG 的排泄减少相关,初步提示肾炎康复片降低肾小球、肾小管标志蛋白/酶可能与其有效降低炎症反应状态有关。

因此,肾炎康复片作为中药复方制剂,对肾小球和肾小管均有保护作用。对于早期糖尿病肾病患者,在基础治疗前提下,应用肾炎康复片治疗,可有效延缓疾病进展,值得临床推广应用。

参 考 文 献

- [1] Phillips AO, Steadman R. Diabetic nephropathy: the central role of renal proximal tubular cells in tubulointerstitial injury [J]. *Histol Histopathol*, 2002, 17(1): 247-252.
- [2] Bonventre JV. Can we target tubular damage to prevent renal function decline in diabetes? [J]. *Semin Nephrol*, 2012, 32(5): 452-462.
- [3] Vallon V. The proximal tubule in the pathophysiology of the diabetic kidney [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011, 300(5): R1009-R1022.
- [4] Jenkin KA, Verty AN, McAinch AJ, et al. Endocannabinoids and the renal proximal tubule: an emerging role in diabetic nephropathy [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44(11): 2028-2031.
- [5] Kim SS, Song SH, Kim IJ, et al. Urinary cystatin C and tubular proteinuria predict progression of diabetic nephropathy [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(3): 656-661.
- [6] Moresco RN, Sangoi MB, De Carvalho JA, et al. Diabetic nephropathy: traditional to proteomic markers [J]. *Clin Chim Acta*, 2013, 421: 17-30.
- [7] 谢红, 黄智勇, 刘玉. 肾炎康复片治疗肾小球肾炎的作用机理及疗效观察 [J]. *河南中医学院学报*, 2005, 20(5): 22-23.
- [8] 徐疆, 陈文玲. 肾炎康复片治疗糖尿病肾病疗效观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2009, 18(4): 374-375.
- [9] 邓跃毅, 陈以平, 唐红, 等. 肾炎康复片治疗糖尿病肾病的疗效观察 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2005, 6(3): 151-153.
- [10] 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.
- [11] 郭振球. 慢性肾脏病与微观证治学研究 [J]. *河南中医*, 2007, 27(1): 13-15.
- [12] 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.
- [13] 马广蕊, 金秀平. 不同病程 2 型糖尿病患者血清 C 反应蛋白水平的比较 [J]. *中国全科医学*, 2011, 14(5): 494-496.
- [14] 吴慧芳. 2 型糖尿病肾病患者超敏 C 反应蛋白的测定及分析 [J]. *实用全科医学*, 2008, 6(6): 594-595.
- [15] 许敏玲, 袁帅, 丁德良. 糖尿病肾病不同进展阶段的微炎症状态及其干预治疗研究 [J]. *解剖学研究*, 2010, 32(2): 121-125.

(收稿日期: 2013-12-12)