

• 论著 •

肾炎康复片改善早期糖尿病肾病血管内皮功能

叶婧 张以勤 罗浩 王玉新

【摘要】 目的 探讨肾炎康复片对早期糖尿病肾病患者血浆内皮素-1(ET-1)、血栓调节蛋白(TM)及血管内皮生长因子(VEGF)水平的影响。**方法** 入选 96 例早期糖尿病肾病患者,采用随机数字表法随机分为两组,每组 48 例,对照组接受常规治疗(阿司匹林肠溶片 100 mg/d,qd;阿托伐他汀钙片 20 mg/d,qn;厄贝沙坦片 150 mg/d,qd;降血糖药物或胰岛素控制血糖,疗程 12 周)。治疗组在常规治疗基础上加用肾炎康复片治疗(5 片/次,3 次/d,疗程 12 周)。ELISA 法测定两组患者治疗前、后血浆 ET-1、TM 及 VEGF 水平。**结果** 对照组治疗前血浆 ET-1、TM 及 VEGF 水平分别为 (58.1 ± 15.2) ng/L、 (77.4 ± 15.0) ng/L、 (389.8 ± 68.3) ng/L,治疗后均有明显下降,分别为 (36.5 ± 9.3) ng/L、 (52.3 ± 11.9) ng/L、 (227.6 ± 45.9) ng/L($t = 2.921, 2.752, 2.818, P < 0.01$)。治疗组治疗前血浆 ET-1、TM 及 VEGF 水平分别为 (57.3 ± 14.4) ng/L、 (78.4 ± 16.2) ng/L、 (386.5 ± 66.6) ng/L,治疗后亦均有明显下降,分别为 (22.7 ± 7.6) ng/L、 (31.2 ± 8.7) ng/L、 (157.1 ± 38.2) ng/L($t = 2.877, 2.699, 2.901, P < 0.01$)。治疗组下降更为明显,与对照组相比差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。**结论** 肾炎康复片可降低早期糖尿病肾病患者血浆 ET-1、TM 及 VEGF 水平,改善血管内皮功能。

【关键词】 肾炎康复片;糖尿病肾病;内皮素-1;血栓调节蛋白;血管内皮生长因子

Effects of Shenyan Kangfu Pian on vascular endothelial function in patients with early diabetic nephropathy Ye Jing, Zhang Yiqin, Luo Hao, Wang Yuxin. Department of Nephropathy, The Second Hospital of Xiamen, Xiamen 361021, China

Corresponding author: Wang Yuxin, Email: wyx1000@126.com

【Abstract】 Objective To explore the effects of Shenyan Kangfu Pian on plasma concentrations of endothelin-1 (ET-1), thrombomodulin (TM) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with early diabetic nephropathy. **Methods** 96 patients with early diabetic nephropathy were randomly divided into control group ($n = 48$) and treatment group ($n = 48$) according to a random number table. Patients in control group were treated with routine drugs (aspirin tablet, 100 mg/d qd; atorvastatin tablet, 20 mg/d qn; irbesartan tablet, 150 mg/d qd; oral hypoglycemic agents or insulin). Patients in treatment group were treated with Shenyan Kangfu Pian (5 tablets, tid) and routine drugs for 12 weeks. Plasma ET-1, TM and VEGF were measured with enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The level of plasma ET-1, TM and VEGF in control group were (58.1 ± 15.2) ng/L, (77.4 ± 15.0) ng/L and (389.8 ± 68.3) ng/L before treatment, and were also decreased significantly after treatment [(36.5 ± 9.3) ng/L, (52.3 ± 11.9) ng/L, (227.6 ± 45.9) ng/L, $t = 2.921, 2.752, 2.818, P < 0.01$]. The level of plasma ET-1, TM and VEGF in treatment group were (57.3 ± 14.4) ng/L, (78.4 ± 16.2) ng/L and (386.5 ± 66.6) ng/L before treatment, and were also decreased significantly after treatment [(22.7 ± 7.6) ng/L, (31.2 ± 8.7) ng/L, (157.1 ± 38.2) ng/L, $t = 2.877, 2.699, 2.901, P < 0.01$]. The level of plasma ET-1, TM, VEGF in treatment group were lower than those in control group after treatment (all $P < 0.05$). **Conclusion** Shenyan Kangfu Pian can improve vascular endothelial cell function by decreasing the level of plasma ET-1, TM and VEGF in patients with early diabetic nephropathy.

【Key words】 Shenyan Kangfu Pian; Diabetic nephropathy; Endothelin-1; Thrombomodulin; Vascular endothelial growth factor

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 245-247)

糖尿病肾病是糖尿病常见并发症之一,目前已成为我国慢性肾功能衰竭的主要病因。糖尿病肾病的发病机制目前尚未完全阐明,研究表明血管内皮

损伤特别是肾小球内皮损伤在糖尿病肾病发生、发展中起重要作用^[1]。改善血管内皮功能应为治疗糖尿病肾病的有效方法之一。本文观察肾炎康复片对早期糖尿病肾病患者血浆内皮素-1(ET-1)、血栓调节蛋白(TM)及血管内皮生长因子(VEGF)水平的影响,探讨肾炎康复片对糖尿病肾病血管内皮功能的

表 1 两组患者一般临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(n)	年龄(岁)	性别		病程(年)	体重指数(kg/m ²)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	血尿素氮(mmol/L)	血肌酐(μ mol/L)
			男	女						
对照组	48	61.9 \pm 12.3	31	17	8.6 \pm 4.5	27.2 \pm 4.8	129.6 \pm 9.0	70 \pm 7.3	5.3 \pm 1.3	71.0 \pm 16.3
治疗组	48	61.5 \pm 11.9	29	19	8.2 \pm 5.0	26.9 \pm 4.4	131.2 \pm 8.6	72 \pm 6.6	5.1 \pm 1.6	68.1 \pm 12.9
t 值		1.503	0.1778 ^a		1.768	1.090	0.615	0.580	1.603	1.699
P 值		>0.1	>0.75		>0.05	>0.2	>0.5	>0.5	>0.1	>0.05

注: 1 mmHg=0.133 kPa; a: χ^2 值

作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2012 年 1 月—2013 年 3 月在厦门市第二医院肾内科住院的早期糖尿病肾病(微量白蛋白尿期,即糖尿病患者尿白蛋白 30~300 mg/24 h 或 20~200 μ g/min,排除其他原因引起的白蛋白尿)患者 96 例。其中男性 60 例,女性 36 例,年龄 46~78 岁,平均(61.6 \pm 12.1)岁。所有患者入组前 6 个月内检测 24 h 尿白蛋白定量 3 次,分别为 1 个月、3 个月、6 个月。3 次中至少 2 次阳性,且排除尿路感染及由心、肝及原发性肾脏疾病引起的白蛋白尿。将患者按随机数字表法随机分为肾炎康复片治疗组和对照组(每组 48 例)。肾炎康复片治疗组男 29 例,女 19 例,年龄 46~72 岁,平均(60.3 \pm 12.4)岁;对照组男 31 例,女 17 例,年龄 48~78 岁,平均(62.9 \pm 11.8)岁。

1.2 治疗方案 所有患者均给予低盐、低脂、糖尿病饮食,继续服用降血糖药物或皮下注射胰岛素,控制空腹血糖 \leq 7.0 mmol/L,餐后 2 h 血糖 \leq 10.0 mmol/L,糖化血红蛋白(HbA1c) \leq 7%。两组患者均给予常规治疗(阿司匹林肠溶片 100 mg/d,qd;阿托伐他汀钙片 20 mg/d,qn;厄贝沙坦片 150 mg/d,qd;降血糖药物或胰岛素控制血糖(所有患者采用随机数字表法随机分为两组,均继续使用入组前降糖药物,对照组 2 例、治疗组 2 例使用胰岛素控制血糖,余患者均使用口服药物降糖,以磺脲类为主),治疗组在常规治疗基础上加用肾炎康复片(天津同仁堂股份有限公司)5 片/次,3 次/d,疗程均为 12 周。

1.3 观察指标 两组患者均在治疗开始前及治疗后 12 周检测血浆 ET-1、TM 及 VEGF 水平。ET-1、TM 采用 ELISA 法,VEGF 采用双抗体夹心 ELISA 法。ET-1 试剂盒购自上海森雄公司,TM 试剂盒购自上海华美生物技术公司,VEGF 试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司。

1.4 统计学处理 全部数据用 SPSS 统计软件分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间均数比较采用 t 检验,计数资料采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异具有

统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般临床资料比较 所有患者血压正常(收缩压 < 140 mmHg,舒张压 < 90 mmHg,1 mmHg=0.133 kPa),肾功能正常(男性血肌酐 $< 133 \mu$ mol/L,女性血肌酐 $< 124 \mu$ mol/L,血尿素氮 < 7.1 mmol/L)。两组在年龄、性别、病程、体重指数、血压、血尿素氮、血肌酐等方面差异无统计学意义(表 1)。

2.2 两组患者治疗前/后血浆 ET-1、TM 及 VEGF 水平比较 治疗后两组患者血浆 ET-1、TM 及 VEGF 水平较治疗前均有下降($P < 0.01$),治疗后,治疗组血浆 ET-1、TM、VEGF 水平均低于对照组(P 均 < 0.05),见表 2。

表 2 两组患者治疗前、后血浆 ET-1、TM 及 VEGF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(n)	ET-1 (ng/L)	TM (ng/L)	VEGF (ng/L)
对照组	48	治疗前 58.1 \pm 15.2	77.4 \pm 15.0	389.8 \pm 68.3
		治疗后 36.5 \pm 9.3 ^a	52.3 \pm 11.9 ^a	227.6 \pm 45.9 ^a
治疗组	48	治疗前 57.3 \pm 14.4	78.4 \pm 16.2	386.5 \pm 66.6
		治疗后 22.7 \pm 7.6 ^{ab}	31.2 \pm 8.7 ^{ab}	157.1 \pm 38.2 ^{ab}

注:与治疗前相比,^a $P < 0.01$;与对照组治疗后相比,^b $P < 0.05$; ET-1:内皮素-1;TM:血栓调节蛋白;VEGF:血管内皮生长因子

3 讨论

糖尿病肾病发病机制复杂,糖代谢紊乱、肾血流动力学改变、多种细胞因子的异常表达、遗传基因易感性及氧化应激等因素均参与糖尿病肾病的发生、发展。研究表明,血管内皮损伤特别是肾小球内皮损伤在糖尿病肾病发生、发展过程中起重要作用。

ET-1 是由血管内皮细胞合成和分泌的一种小分子血管活性肽,具有很强的缩血管作用和促进血管平滑肌细胞增殖的作用^[2-3]。绝大多数 ET-1 是由肾小球血管内皮细胞释放的,在肾脏具有广泛的生物活性。糖尿病患者长期糖代谢紊乱,引起血小板功能异常、微循环障碍、组织缺血、缺氧等导致肾小球内皮损伤,ET-1 分泌明显增加。ET-1 不但具有收缩肾小球小动脉,减少肾小球滤过,加重肾组织缺

血、缺氧的作用,而且也能直接刺激血管平滑肌细胞,使肾小球系膜细胞增生、肥大和胶原合成,引起肾血液动力学改变和直接参与微血管病变和肾小球的硬化病变^[4-5]。

VEGF 是一种特异性地作用于血管内皮细胞的多功能细胞因子,具有促进内皮细胞增殖、促进多种致纤维化因子分泌的作用,能诱发细胞外基质沉积、肾小管基底膜增厚及肾间质纤维化,促进肾小球硬化^[6-7]。研究表明,糖尿病患者肾组织中 VEGF 受体表达增加,且与尿白蛋白的形成及内皮细胞损伤所致形态学关系密切,VEGF 介导了糖尿病肾病患者肾小球内皮细胞损伤和功能紊乱的发生^[8]。

TM 是存在于血管内皮细胞膜表面的一种糖蛋白,当内皮细胞受损时,在中性粒细胞弹性蛋白酶的作用下,内皮细胞膜上的 TM 被裂解成可溶性 TM 后释放入血。研究认为,TM 是内皮受损的标志物,多种引起内皮损伤的疾病中血浆 TM 水平平均升高^[9]。血浆 TM 作为内皮损伤的分子标记物能较好地反映糖尿病肾病患者内皮损伤的情况。Hirano 等^[10]研究发现,糖尿病患者微量白蛋白尿期 TM 水平已经升高,大量白蛋白尿期升高更为显著,因此 TM 是糖尿病患者内皮损伤的一个指标。

肾炎康复片是国家保护性中药品种,是著名老中医赵恩俭先生的经典验方,其主要药物组成有生地黄、杜仲、山药、丹参、白花蛇舌草等^[11]。肾炎康复片具有修复受损肾小球足细胞、降低毛细血管通透性、调节机体免疫功能、改善肾脏的血液循环、增强系膜细胞的吞噬和消化作用、促进肾脏病变的修复和纤维蛋白的吸收等药理作用^[12-14]。目前已广泛应用于慢性肾炎、IgA 肾病、膜性肾病及糖尿病肾病等的治疗。本研究应用肾炎康复片治疗早期糖尿病肾病,发现两组患者治疗后血浆 ET-1、VEGF 及 TM 水平均较治疗前均明显下降,这与常规治疗药物特别是厄贝沙坦的应用有关,已有研究表明血管紧张素 II 受体阻断剂能改善血管内皮功能^[15-16]。本研究同时发现肾炎康复片治疗组患者血浆 ET-1、VEGF 及 TM 水平较对照组下降更明显,说明肾炎康复片能进一步降低早期糖尿病肾病患者血浆 ET-1、VEGF 及 TM 水平,改善肾小球内皮功能,对早期糖尿病肾病的治疗有积极的作用。但本研究入选患者例数不多,且缺乏长期疗效观察,有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Palmer AJ, Valentine WJ, Chen R, et al. A health economic analysis of screening and optimal treatment of nephropathy in patients with type 2 diabetes and hypertension in the USA [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(4): 1216-1223.
- [2] Broncel M, Koziróg-Kolacińska M, Andrykowski G, et al. Effect of anthocyanins from *Aronia melanocarpa* on blood pressure, concentration of endothelin-1 and lipids in patients with metabolic syndrome [J]. *Pol Merkur Lekarski*, 2007, 23(134): 116-119.
- [3] Suzuki R, Masaoka H, Hirata Y, et al. The role of endothelin-1 in the origin of cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *J Neurosurg*, 1992, 77(1): 96-100.
- [4] Marsden PA, Dorfman DM, Collins T, et al. Regulated expression of endothelin 1 in glomerular capillary endothelial cells [J]. *Am J Physiol*, 1991, 261(1 Pt 2): F117-F125.
- [5] Mather K, Anderson T, Verma S. Insulin action in the vasculature: Physiology and pathophysiology [J]. *J Vasc Res*, 2001, 38(5): 415-422.
- [6] Senthil D, Choudhury GG, McLaurin C, et al. Vascular endothelial growth factor induces protein synthesis in renal epithelial cells: a potential role in diabetic nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2003, 64(2): 468-479.
- [7] Hoshi S, Shu Y, Yoshida F, et al. Podocyte injury promotes progressive nephropathy in Zucker diabetic fatty rats [J]. *Lab Invest*, 2002, 82(1): 25-35.
- [8] 刘志红, 胡可斌, 周虹, 等. 2 型糖尿病肾病患者肾组织中血管内皮细胞生长因子及其受体的变化 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2001, 10(5): 401-406.
- [9] Aso Y, Inukai T, Takemura Y. Mechanisms of elevation of serum and urinary concentrations of soluble thrombomodulin in diabetic patients: possible application as a marker for vascular endothelial injury [J]. *Metabolism*, 1998, 47(3): 362-365.
- [10] Hirano T, Ookubo K, Kashiwazaki K, et al. Vascular endothelial markers, von Willebrand factor and thrombomodulin index, are specifically elevated in type 2 diabetic patients with nephropathy: comparison of primary renal disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2000, 299(1-2): 65-75.
- [11] 赵恩俭. 我对肾炎的研究与“肾炎康复片”的研制 [J]. *天津中医学院学报*, 1996, 1: 1-2.
- [12] 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.
- [13] 谢席胜, 樊均明, 李会娟, 等. 肾炎康复片在肾脏疾病中的应用及评价 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2007, 8(8): 493-494.
- [14] 胡仲仪, 邵世宏, 邓跃毅. 养阴固肾活血片对肾脏细胞外基质影响的实验研究 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2000, 1(3): 144-145.
- [15] Rueckschloss U, Quinn MT, Holtz J, et al. Dose-dependent regulation of NAD (P)H oxidase expression by angiotensin II in human endothelial cells: protective effect of angiotensin II type 1 receptor blockade in patients with coronary artery disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(11): 1845-1851.
- [16] Hayashi K, Miyamoto A, Berisha B, et al. Regulation of angiotensin II production and angiotensin receptors in microvascular endothelial cells from bovine corpus luteum [J]. *Biol Reprod*, 2000, 62(1): 162-167.

(收稿日期: 2014-01-08)