

丹参多酚酸盐联合百令胶囊对老年糖尿病肾病患者肾功能及血管内皮功能的影响^{*}

王琳琳¹, 李志鹏², 郝秀轻¹, 程锦绣¹, 左路广¹, 刘 华¹, 刘圣君¹

(1. 河北北方学院附属第一医院, 河北 张家口 075000; 2. 河北北方学院, 河北 张家口 075000)

[摘要] 目的: 探讨丹参多酚酸盐联合百令胶囊对老年糖尿病肾病(DN)患者肾功能及血管内皮功能的影响。方法: 70例老年DN患者随机分为观察组和对照组, 对照组患者在给予控制血糖、血压等基础治疗同时静脉滴注丹参多酚酸盐200 mg/次(1次/d, 2周为一疗程, 每月1疗程, 治疗3疗程), 观察组在对照组基础上加服百令胶囊2.5 g/次(3次/d, 口服3月)于治疗前和治疗3月时采集清晨空腹静脉血及留取尿液标本, 测定血清血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、内皮素-1(ET-1)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)及6-酮-前列腺素F1- α (6-Keto-PGF-1 α)水平, 测定尿微量蛋白(mALB)并计算尿蛋白排泄率(UAER)。结果: 治疗前, 两组患者血Scr、BUN、TC、TG、HDL-C、LDL-C、ET-1、sICAM-1、6-Keto-PGF-1 α 、mALB及UAER比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗3月时, 观察组Scr、BUN、TC、TG、LDL-C、mALB、UAER、ET-1、sICAM-1低于对照组, HDL-C、6-Keto-PGF-1 α 高于对照组($P < 0.05$)。结论: 丹参多酚酸盐联合百令胶囊治疗老年DN效果优于丹参多酚酸治疗, 可有效降低DN患者炎症反应, 保护肾血管内皮功能。

[关键词] 丹参多酚酸盐; 百令胶囊; 老年; 糖尿病肾病; 肾功能; 血管内皮功能

[中图分类号] R586.1; R451 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2017)07-0836-04

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2017.07.022

Effect of Salvianolate Combined with Bailing Capsule on the Renal Function and Vascular Endothelial Function in Elder Patients with Diabetic Nephropathy

WANG Linlin¹, LI Zhipeng², Hao Xiuqing¹, CHENG Jinxiu¹, ZUO Luguang¹, LIU Hua¹, LIU Shengjun¹

(1. The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhang Jiakou 075000, Hebei, China;

2. Hebei North University, Zhang Jiakou 075000, Hebei, China)

[Abstract] Objective: To explore the effect of salvianolate combined with Bailing capsule on the renal function and vascular endothelial function in elder patients with diabetic nephropathy (DN). **Methods:** 70 elder patients with DN were randomly divided into observation group and control group. The patients in the control group were treated with basic treatment of blood sugar, blood pressure control, and intravenous injection of salvianolate with 200 mg/time (1 time/d, 1 course a month. 2-week treatment as one course, a total of 3 months). Patients in the observation group were given Bailing capsule 2.5 g/time (3 times/d for 3 months). The morning fasting venous blood and urine specimens before and 3 months after treatment were collected. Scr, BUN, serum lipid (TC, TG, HDL-C, and LDL-C), ET-1, sICAM-1, 6-Keto-PGF-1 α , and mALB were detected. UAER was calculated. **Results:** Scr, BUN, TC, TG, HDL-C, LDL-C, ET-1, sICAM-1, 6-Keto-PGF-1 α , and mALB were compared with UAER, differences were not statistically significant ($P < 0.05$). Three months after

^{*}[基金项目] 河北省张家口市2016年度科研与发展指导计划基金资助项目(1621038D)

网络出版时间: 2017-07-13 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20170713.2304.002.html>

treatment, Scr, BUN, TC, TG, LDL-C, mALB, UAER, ET-1, sICAM-1 of observation group were lower than control group, HDL-C and 6-Keto-PGF-1 α were higher than control group ($P < 0.05$), while 6-Keto-PGF-1 α was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions:** Salvianolate combined with Bailing capsule can effectively reduce the inflammatory reaction in patients with DN, and protect the renal vascular endothelial function in order to better improve the renal function.

[**Key words**] salvianolate; Bailing capsule; elderly; diabetic nephropathy; renal function; vascular endothelial function

糖尿病肾病(DN)是糖尿病(DM)患者并发症之一,老年 DN 患者发病率在近年来呈上升趋势,已成为终末期肾病的首位原因^[1]。研究显示,血管内皮炎症是 DM 慢性并发症的重要因素,在 DN 进展过程中起重要作用^[2]。丹参多酚酸盐具有清除氧自由基、减轻炎症反应、抗脂质过氧化、改善内皮功能等功能^[3],百令胶囊具有抗氧化、减轻炎症反应、保护血管内皮功能、减轻肾小球高滤过、改善肾脏血流动力学、保护肾脏等作用^[4],本研究采用丹参多酚酸盐联合百令胶囊对 DN 患者进行治疗,观察丹参多酚酸盐联合百令胶囊治疗老年 DN 效果,并探讨百令胶囊对老年 DN 患者肾功能及血管内皮功能的影响。

1 临床资料

1.1 一般资料

选取 2015 年 10 月~2016 年 10 月肾内科住院的老年 DN 患者 70 例作为研究对象,所有患者均符合 DN 诊断标准^[5],患者或家属均同意参与本研究,并签署知情同意书。排除严重心肝功能不全、急慢性泌尿系感染、糖尿病酮症、其他原发及继发肾脏疾病、恶性肿瘤等患者,排除合并感染、创伤等患者,排除对相关药物过敏及不能遵从医嘱的患者。将研究对象随机分为观察组和对照组。观察组 35 例,男 20 例,女 15 例;61~80 岁,平均(68.7 \pm 5.2)岁;病程 3~10 年,平均(6.9 \pm 1.5)年;收缩压(125.4 \pm 4.8) mmHg,舒张压(77.9 \pm 5.2) mmHg,空腹血糖(FBG)为(9.3 \pm 1.3) mmol/L。对照组 35 例,男 21 例,女 14 例;61~79 岁,平均(69.3 \pm 4.5)岁;病程 3~10 年,平均(6.8 \pm 1.6)年;收缩压(127.1 \pm 4.3) mmHg,舒张压(77.7 \pm 5.4) mmHg,FBG(9.2 \pm 1.2) mmol/L。2 组患者年龄、性别、病程、血压、FBG 比较,差异无统计学意

义($P > 0.05$)。

1.2 方法

对照组患者给予控制血糖、血压等基础治疗,并进行合理饮食和运动干预,静脉滴注丹参多酚酸盐(上海绿谷制药,国药准字 Z20050249) 200 mg/次(1 次/d),2 周为一个疗程,每月 1 个疗程,共 3 个疗程;观察组患者在对照组治疗的基础上加服百令胶囊(杭州中美华东制药,国药准字 Z10910036) 2.5 g/次(3 次/d),连用 3 个月。

1.3 观察指标

分别于治疗前和治疗 3 月时采集两组患者清晨空腹静脉血,采用全自动生化仪测定血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)及总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等血脂水平;采用 ELISA 法测定内皮素-1(ET-1)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1);放射免疫法测定 6-酮-前列腺素 F1- α (6-Keto-PGF-1 α);同时留取患者尿液标本,采用 ELISA 法测定尿微量蛋白(mALB),并计算尿蛋白排泄率(UAER)。

1.4 统计学分析

数据采用 SPSS 19.0 软件分析,计数资料用率(%)表示,数据比较采用 χ^2 检验;计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,数据比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肾功能指标

两组患者治疗前 Scr、BUN、mALB 及 UAER 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 3 月时,两组患者 Scr、BUN、mALB 及 UAER 水平均较治疗前降低($P < 0.05$),观察组明显低于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组老年 DN 患者治疗前和治疗 3 月时肾功能指标($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Renal function indexes before and 3 months after treatment of both DN groups

肾功能指标	观察组		对照组	
	治疗前	治疗 3 月时	治疗前	治疗 3 月时
Scr($\mu\text{mol/L}$)	187.64 \pm 18.53	104.71 \pm 14.48 ⁽¹⁾⁽²⁾	188.72 \pm 16.38	154.26 \pm 14.55 ⁽¹⁾
BUN(mmol/L)	11.32 \pm 1.24	6.56 \pm 1.17 ⁽¹⁾⁽²⁾	11.43 \pm 1.28	9.71 \pm 1.12 ⁽¹⁾
mALB(mg/L)	49.32 \pm 5.32	21.54 \pm 6.28 ⁽¹⁾⁽²⁾	48.78 \pm 5.43	36.28 \pm 7.33 ⁽¹⁾
UAER(mg)	126.41 \pm 15.78	62.52 \pm 14.39 ⁽¹⁾⁽²⁾	127.37 \pm 16.14	97.24 \pm 13.75 ⁽¹⁾

⁽¹⁾与同组治疗前比较 $P < 0.05$, ⁽²⁾与对照组治疗后比较 $P < 0.05$

2.2 血管内皮功能

两组患者治疗前 ET-1、sICAM-1 及 6-Keto-PGF-1 α 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);

治疗 3 月时,两组患者 ET-1 和 sICAM-1 水平较治疗前降低,6-Keto-PGF-1 α 水平较治疗前升高($P < 0.05$);观察组变化比对照组明显($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组老年 DN 患者治疗前和治疗 3 月时血管内皮功能指标($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Vascular endothelial function indexes before and 3 months after treatment of both DN groups

血管内皮功能指标	观察组		对照组	
	治疗前	治疗 3 月时	治疗前	治疗 3 月时
ET-1(ng/L)	267.49 \pm 16.54	98.87 \pm 14.53 ⁽¹⁾⁽²⁾	268.34 \pm 15.78	237.25 \pm 16.36 ⁽¹⁾
sICAM-1($\mu\text{g/L}$)	575.73 \pm 16.65	234.22 \pm 15.29 ⁽¹⁾⁽²⁾	574.86 \pm 17.24	472.36 \pm 18.53 ⁽¹⁾
6-Keto-PGF-1 α (ng/L)	43.24 \pm 6.47	78.45 \pm 7.36 ⁽¹⁾⁽²⁾	43.35 \pm 6.31	56.35 \pm 7.16 ⁽¹⁾

⁽¹⁾与同组治疗前比较 $P < 0.05$, ⁽²⁾与对照组治疗后比较 $P < 0.05$

2.3 血脂水平

两组患者治疗前 TC、TG、LDL-C 及 HDL-C 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 3 月

时,两组患者 TC、TG 及 LDL-C 水平较治疗前降低,HDL-C 水平较治疗前升高($P < 0.05$);观察组变化比对照组明显($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组老年 DN 患者治疗前和治疗 3 月时血脂水平($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Blood lipid level before and 3 months after treatment of both DN groups

血脂指标(mmol/L)	观察组		对照组	
	治疗前	治疗 3 月时	治疗前	治疗 3 月时
TC	6.46 \pm 1.38	4.18 \pm 1.41 ⁽¹⁾⁽²⁾	6.47 \pm 1.34	5.31 \pm 1.23 ⁽¹⁾
TG	4.81 \pm 0.65	2.62 \pm 0.67 ⁽¹⁾⁽²⁾	4.82 \pm 0.64	3.74 \pm 0.69 ⁽¹⁾
HDL-C	1.04 \pm 0.24	1.72 \pm 0.17 ⁽¹⁾⁽²⁾	1.05 \pm 0.26	1.27 \pm 0.19 ⁽¹⁾
LDL-C	5.35 \pm 1.47	2.66 \pm 1.56 ⁽¹⁾⁽²⁾	5.37 \pm 1.46	4.17 \pm 1.41 ⁽¹⁾

⁽¹⁾与同组治疗前比较 $P < 0.05$, ⁽²⁾与对照组治疗后比较 $P < 0.05$

3 讨论

DN 是一种炎症导致的肾脏微血管性疾病,是导致终末期肾功能衰竭的主要病因^[1]。DN 发病机制是包括糖代谢紊乱、炎症反应、氧化应激、肾素-血管紧张素-醛固酮系统及血流动力学异常改变等多因素共同作用的结果^[6]。DN 患者高灌注、高滤过状态,可导致肾固有细胞损伤,释放大前炎症介质及趋化因子,刺激肾系膜细胞分泌胶原纤维、层粘连蛋白,导致肾小球硬化^[7]。DM 慢性持续炎症反应是 DN 持续发展的关键因素^[8]。

目前 DN 患者的治疗主要是通过改善肾脏氧化应激反应、减少炎症反应、保护血管内皮功能、改善肾脏血流动力学异常等,以改善临床症状、延缓病情发展^[9]。丹参多酚酸盐具有抗氧化、抗血小板聚集、抗凝、改善氧化应激、改善微循环灌注、增加微血管血流速度、改善内皮功能、改善肾功能等作用,可通过抑制醛糖还原酶活性,减轻钙超载对缺血再灌注组织的损伤,促进钾离子通道开放,抑制炎症反应,促进内皮细胞迁移,而发挥保护肾脏的作用^[10,11]。现代药理研究显示,百令胶囊在肾脏疾病中具有调节细胞免疫、降低炎症反应、扩张血管、抗缺氧、抑制血小板聚集、改善血液循环等作

用,可抑制醛糖还原酶,抑制肾小球基底膜增厚及肾小球系膜细胞增殖,延缓减少溶酶体膜破裂,达到保护肾脏的作用^[12]。百令胶囊还可调节免疫、抑制肾小管萎缩和间质纤维化、促进肾小管上皮细胞修复、延缓肾小球基底膜增厚,从而减少蛋白尿,降低血 Scr、BUN 水平,起到保护肾脏,改善肾功能的作用^[13]。本研究观察组治疗后 Scr、BUN、mALB、UAER 低于对照组($P < 0.05$),提示丹参多酚酸盐联合百令胶囊可有效保护肾功能。DM 肾功能损伤的实质是肾血管内皮功能的损伤。ET-1 内皮细胞的损伤是 ET-1 增高的重要机制,具有收缩血管的功能,其水平增高反映血管内皮损伤或功能失调^[14]。6-Keto-PGF-1 α 具有舒张血管的功能,对维持微循环正常状态起重要作用^[15]。血清中 sICAM-1 水平和细胞表面的 ICAM-1 分子数量呈正比,sICAM-1 水平可间接反应内皮细胞表面 ICAM-1 的表达,从而反映炎症的程度^[16]。有学者采用百令胶囊联合丹参多酚酸盐治疗 DNⅣ期,结果显示,百令胶囊联合丹参多酚酸盐可有效降低 IL-6、TNF- α 、ET-1、CRP 等细胞因子水平,改善血脂代谢水平^[12]。本研究观察组治疗后 ET-1、sICAM-1 低于对照组,6-Keto-PGF-1 α 高于对照组($P < 0.05$),提示百令胶囊联合丹参多酚酸盐可通过抑制炎症因子及内皮细胞因子的分泌,减轻内皮细胞损伤,抑制内皮炎症反应,保护内皮功能,最终改善肾功能,延缓病情的发展。以往认为大血管病变与 DM 微血管病变是完全不同的发病过程,近年研究显示,动脉粥样硬化(AS)终点事件与 DM 微血管病变相关,AS 的启动可早于 DM 微血管病变的发生,而血脂升高可导致 AS,加速 DN 患者肾小球滤过功能的下降,加快肾功能损害^[17]。本研究观察组治疗后 TC、TG 及 LDL-C 低于对照组,HDL-C 高于对照组($P < 0.05$),提示丹参多酚酸盐联合百令胶囊可降低 DN 患者血脂水平,从而保护肾功能。

综上所述,丹参多酚酸盐联合百令胶囊可有效降低 DN 患者炎症反应,保护肾血管内皮功能,从而更好的改善肾功能。

4 参考文献

[1] 李泽宇,刘栋,袁文明,等. 糖尿病肾病危险因素及血压控制临界值研究[J]. 中国全科医学, 2014(20):2325-2328.

[2] 韦凌云,杨丕坚,李传舒敏,等. 炎症及内皮功能障碍与

糖尿病肾病患者尿蛋白的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2014(9):2245-2247.

[3] 赵琪,冯春玲,孙玉珍,等. 丹参多酚酸盐治疗老年糖尿病肾病的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2015(4):441-444.

[4] 田晓,魏建芬,刘晓慧,等. 百令胶囊对糖尿病肾病腹膜透析患者 VEGF 活性、炎症因子的影响[J]. 中国现代应用药学, 2014(7):891-894.

[5] 陆菊明,潘长玉. 糖尿病肾病的流行病学和诊断标准[J]. 中国老年多器官疾病杂志, 2002(3):163-165.

[6] 林子桐,张超,沈雪梅. 糖尿病肾病发病机制研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2014(5):765-773.

[7] 吕萌,胡高云,涂志军,等. 糖尿病肾病的发病机制及抗糖尿病肾病化合物的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2014(10):1139-1146.

[8] 张桢,李克明. 丹参多酚酸盐对早期糖尿病肾病患者血清 SOD、MDA 的影响[J]. 中国临床研究, 2014(18):53-55.

[9] 王晓光,谭婷婷,任迪. 补脾益肾活血法对糖尿病肾病患者氧化应激水平及炎症因子的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015(12):1063-1067.

[10] 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(2):184-187.

[11] 章红艳,章兰芳,吴艳华. 注射用丹参多酚酸盐在早期糖尿病肾病治疗中的应用[J]. 医学综述, 2015(15):2867-2869.

[12] 王平,万世文,杜新芝,等. 百令胶囊联合丹参多酚酸盐对糖尿病肾病Ⅳ期的相关性研究[J]. 中国药师, 2016(3):524-526.

[13] 齐亚丹,孙良阁. 百令胶囊联合胰激肽原酶治疗早期糖尿病肾病的疗效观察[J]. 河南医学研究, 2014(2):14-16.

[14] 王叶菊,李翊嘉,王伊萌. 百令胶囊联合卡托普利对糖尿病肾病患者肾功能和胰岛素抵抗的影响[J]. 检验医学与临床, 2016(12):1706-1708.

[15] 祝继英,王明贤,秦佰焰,等. 肾炎康复片联合阿魏酸哌嗪片对糖尿病肾病微循环障碍的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014(15):212-216.

[16] 韦凌云,杨丕坚,李舒敏,等. 丹参多酚酸盐对糖尿病周围神经病变患者炎性细胞因子及血管内皮功能的影响[J]. 中华实用诊断与治疗, 2014(3):303-305.

[17] 张秀娟. 厄贝沙坦对早期糖尿病肾病患者血脂及肾功能的影响[J]. 中西医结合心血管病杂志, 2015(17):142-143.

(2017-03-07 收稿,2017-06-16 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 赵 毅