

## 丹参多酚酸盐治疗老年糖尿病肾病的临床研究

赵琪, 冯春玲, 孙玉珍, 刘健, 张雪, 李晓萌

大庆市人民医院 药剂科, 黑龙江 大庆 163316

**摘要:** **目的** 通过研究丹参多酚酸盐对老年糖尿病肾病的疗效及对尿 *N*-乙酰  $\beta$ -D-葡萄糖苷酶 (NAG)、转化生长因子- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ )、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 的影响, 探讨丹参多酚酸盐治疗糖尿病肾病的机制及糖尿病肾病发病过程中的关键因子。**方法** 90 例糖尿病肾病患者随机分为 2 组, 每组 45 例, 对照组给予常规治疗, 治疗组在对照组的基础上增加丹参多酚酸盐治疗, 将 200 mg 注射用丹参多酚酸盐加入 200 mL 生理盐水中, 静脉滴注, 1 次/d, 4 周为 1 个疗程。比较两组患者的疗效及 NAG、尿微量白蛋白 (mALB)、 $\beta_2$ -微球蛋白 ( $\beta_2$ -MG)、TGF- $\beta_1$ 、MCP-1 和生化指标的变化。**结果** 治疗后对照组和治疗组的有效率分别为 82.22%、91.11%, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组的尿白蛋白排泄率 (UAER)、肌酐 (Cr)、血尿素氮 (BUN) 均较治疗前明显好转, 且差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 与对照组治疗后比较, 治疗组的 UAER、纤维蛋白原 (FIB) 明显改善, 且差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。治疗后, 两组的 NAG、mALB、 $\beta_2$ -MG、TGF- $\beta_1$  和 MCP-1 均明显好转, 与治疗前相比差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 与对照组治疗后比较, 治疗组的 NAG、 $\beta_2$ -MG、TGF- $\beta_1$  和 MCP-1 显著改善, 且差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 两组的 mALB 差异不具有统计学意义。**结论** 丹参多酚酸盐对糖尿病肾病的治疗作用主要通过调节 TGF- $\beta_1$  和 MCP-1 水平、延缓近端肾小管损伤实现。

**关键词:** 丹参多酚酸盐; *N*-乙酰  $\beta$ -D-葡萄糖苷酶 (NAG);  $\beta_2$ -微球蛋白 ( $\beta_2$ -MG); 转化生长因子- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ); 单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)

中图分类号: R983 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2015)04-0441-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.04.021

## Clinical study of salvianolate in treatment of senile diabetic nephropathy

ZHAO Qi, FENG Chun-ling, SUN Yu-zhen, LIU Jian, ZHANG Xue, LI Xiao-meng

Department of Pharmacy, People's Hospital of Daqing City, Daqing 163316, China

**Abstract: Objective** To study the effect of salvianolate in treatment of senile diabetic nephropathy and the effect on urine *N*-acetyl  $\beta$ -D-glycosidase enzymes (NAG), transforming growth factor- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP 1), to explore the mechanism of treating diabetic nephropathy and the key factors of salvianolate in treatment of diabetic nephropathy. **Methods** Patients (90 cases) with diabetic nephropathy were randomly divided into control and treatment groups. Each group had 45 cases. The patients in control group were treated with conventional therapy. The patients in the treatment group were iv administered with Salvianolate Injection (200 mg diluted with 200 mL physiological saline) on the basis of control group, once daily. One course of treatment was 4 weeks. The clinical efficacy and the changes of NAG, urine microalbumin (mALB),  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -MG), TGF- $\beta_1$ , MCP-1, and biochemical index of two groups were compared. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 82.22% and 91.11%, respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). Urinary albumin excretion rate (UAER), creatinine (Cr), blood urea nitrogen (BUN) in two groups were improved significantly compared with those of control group, and the difference was significant ( $P < 0.01$ ). Compared with control group after treatment, UAER and fibrinogen (FIB) were improved with significant difference ( $P < 0.01$ ). NAG, mALB,  $\beta_2$ -MG, TGF- $\beta_1$  and MCP-1 were improved significantly compared with those of before treatment, and the difference was significant ( $P < 0.01$ ). Compared with control group after treatment, NAG,  $\beta_2$ -MG, TGF- $\beta_1$ , and MCP-1 were improved with significant difference ( $P < 0.01$ ). There was no significant difference in mALB between two groups. **Conclusion** The therapeutic effect of salvianolate on diabetic nephropathy mainly works by regulating the levels of TGF- $\beta_1$  and MCP-1, and delaying the proximal renal tubular damage.

**Key words:** salvianolate; *N*-acetyl  $\beta$ -D-glycosidase enzymes (NAG);  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -MG); transforming growth factor- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ); monocyte chemoattractant protein-1 (MCP 1)

收稿日期: 2015-01-13

作者简介: 赵琪 (1978—), 副主任药师, 研究方向为药物在临床中的合理使用。Tel: (0459)6612281 E-mail: dqzhaopi@tom.com

我国是世界上糖尿病肾病患者最多的国家,探讨糖尿病肾病的发病机制和治疗对改善预后意义重大<sup>[1]</sup>。治疗方案主要集中在血糖、血压控制、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂控制蛋白尿、降脂、抗纤维化治疗及防治并发症上。目前,越来越多的学者关注 *N*-乙酰  $\beta$ -*D*-葡萄糖苷酶(NAG)和细胞因子在糖尿病肾病发病和病情进展中的作用<sup>[2]</sup>。本研究利用丹参多酚酸盐对 90 例糖尿病肾病患者进行治疗,观察其对尿 NAG 和转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)的影响,分析其对肾组织的保护作用,从而探讨其治疗作用的机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

以大庆市人民医院 2014 年 3 月—2014 年 11 月收治的 90 例糖尿病肾病患者为观察对象,诊断标准为美国糖尿病协会 2010 年诊断标准<sup>[3]</sup>。研究共纳入样本 90 例,年龄(63.2±10.5)岁,男性 48 例,女性 42 例,病程(7.2±1.3)年,体质量(69.2±11.2)kg,尿白蛋白排泄率(UAER)为(235.8±71.3)mg/24 h,24 h 尿蛋白(487.1±78.2)mg/24 h,空腹血糖(6.83±2.21)mmol/L。本研究符合纽伦堡关于人体研究伦理学要求,在大庆市人民医院伦理委员会批准和监督下进行,所有患者均知情同意并签署同意书。

### 1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)符合 2 型糖尿病诊断标准;(2)UAER $\geq$ 20  $\mu$ g/min;(3)经常规治疗后,血糖、血压控制良好,空腹血糖 $\leq$ 7.5 mmol/L,收缩压 $\leq$ 140 mmHg,舒张压 $\leq$ 90 mmHg(1 mmHg=133.3 Pa);(4)年龄在 60 岁以上。

排除标准:(1)泌尿系统感染;(2)肾结石、肾血管性高血压、肾小球肾炎患者;(3)各种难治性水肿患者;(4)全身严重代谢紊乱;(5)半年内出现脑血管意外、心梗等严重疾病患者;(6)恶性肿瘤患者。

### 1.3 药物

注射用丹参多酚酸盐由上海绿谷制药有限公司提供,规格 50 mg/瓶,生产批号 13120426。

### 1.4 分组和治疗方案

观察对象以随机数字法分为两组,每组 45 例,治疗组男性 24 例,女性 21 例,年龄(63.4±9.8)岁,病程(7.1±2.4)年,体质量(69.1±10.9)kg,UAER(249.5±74.5)mg/24 h,24 h 尿蛋白(484.3±

102.3)mg/24 h,空腹血糖(6.80±1.32)mmol/L;对照组男性 24 例,女性 21 例,年龄(63.0±11.1)岁,病程(7.3±1.4)年,体质量(69.3±12.5)kg,UAER(231.5±67.5)mg/24 h,24 h 尿蛋白(491.7±58.8)mg/24 h,空腹血糖(6.85±2.91)mmol/L。两组患者在各基线信息上差异均无统计学意义,具有良好的可比性。

两组患者均接受低盐、低脂、优质蛋白饮食,对照组根据血糖、血压进行降糖、降压治疗,给予他汀类药物纠正血脂;治疗组在对照组的基础上增加丹参多酚酸盐治疗,将 200 mg 注射用丹参多酚酸盐加入 200 mL 生理盐水中,静脉滴注,1 次/d,4 周为 1 个疗程。

### 1.5 疗效判断

参考文献对患者进行疗效评价<sup>[4]</sup>。显效:患者明显好转,临床症状、体征全部或基本消失,肾功能正常,UAER 正常或下降 50%及以上;有效:治疗后临床症状好转,肾功能正常或基本正常,UAER 减少 25%~50%;无效:经治疗后临床症状无改善或加重,UAER 改善不足 25%。

有效率=(显效+有效)/总例数

### 1.6 观察指标

治疗前、后利用全自动生化分析仪对两组患者进行肾功能肌酐(Cr)、血尿素氮(BUN)检测,磁珠凝固法检测纤维蛋白原(FIB);留取晨尿,化学比色法进行尿 NAG 测定;免疫比浊法进行尿微量白蛋白(mALB)、 $\beta_2$ -微球蛋白( $\beta_2$ -MG)水平测定,放免法进行 TGF- $\beta_1$ 和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)测定,并测量 mALB,计算 UAER。

### 1.7 不良反应

观察并记录两组患者在治疗过程中有无肝功能、血常规异常等不良反应发生。

### 1.8 统计学分析

资料以 EpiData 软件进行录入和核对,资料分析以 SPSS 20.0 软件包进行,计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,治疗前后和两组比较均采用 *t* 检验,计数资料的比较采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效的比较

治疗后对照组显效 16 例,有效 21 例,有效率为 82.22%;治疗组显效 21 例,有效 20 例,有效率为 91.11%,两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

## 2.2 两组患者 UAER、Cr、BUN、FIB 的比较

治疗后, 两组的 UAER、Cr、BUN 均较治疗前明显好转, 且差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 与对照组治疗后比较, 治疗组的 UAER、FIB 明显改善, 且差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。见表 2。

## 2.3 两组患者 NAG、mALB、 $\beta_2$ -MG、TGF- $\beta_1$ 和 MCP-1 的比较

治疗后, 两组的 NAG、mALB、 $\beta_2$ -MG、TGF- $\beta_1$  和 MCP-1 均明显好转, 与治疗前相比差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 与对照组治疗后比较, 治疗组

的 NAG、 $\beta_2$ -MG、TGF- $\beta_1$  和 MCP-1 显著改善, 且差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 两组的 mALB 差异不具有统计学意义。见表 3。

表 1 两组患者临床疗效的比较

Table 1 Comparison on efficiency between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	45	16	21	8	82.22*
治疗	45	21	20	4	91.11

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组患者治疗前后 UAER、Cr、BUN、FIB 的比较

Table 2 Comparison on UAER, Cr, BUN, and FIB between two groups before and after treatment

组别	UAER/(mg·24 h <sup>-1</sup> )		Cr/( $\mu$ mol·L <sup>-1</sup> )		BUN/(mmol·L <sup>-1</sup> )		FIB/(g·L <sup>-1</sup> )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	235.13±69.77	181.65±61.53**	82.17±38.21	78.21±19.38**	9.47±4.30	8.77±1.26**	6.60±2.12	6.39±1.88
治疗	233.43±37.57	121.34±20.54***	80.32±37.21	62.19±22.32**	9.55±3.64	8.24±4.63**	6.51±1.77	3.41±2.01***

与同组治疗前比较: \*\* $P < 0.01$ ; 与对照组治疗后比较: \*\*\* $P < 0.01$

\* $P < 0.01$  vs same group before treatment; \*\*\* $P < 0.01$  vs control group after treatment

表 3 治疗前后两组患者尿 NAG、mALB、 $\beta_2$ -MG、TGF- $\beta_1$  和 MCP-1 比较

Table 3 Comparison on NAG, mALB,  $\beta_2$ -MG, TGF- $\beta_1$ , and MCP-1 between two groups before and after treatment

组别	NAG/(U·L <sup>-1</sup> )		mALB/(mg·L <sup>-1</sup> )		$\beta_2$ -MG/( $\mu$ g·L <sup>-1</sup> )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	35.13±17.09	33.65±21.19**	26.11±8.43	26.12±7.54**	0.47±0.21	0.39±0.28**
治疗	35.43±17.57	31.34±10.16***	25.93±10.54	26.51±6.43**	0.42±0.12	0.33±0.12***

  

组别	TGF- $\beta_1$ /(ng·mL <sup>-1</sup> )		MCP-1/(ng·L <sup>-1</sup> )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	7.17±1.31	6.27±1.12**	312.60±62.33	266.39±85.21**
治疗	7.15±2.14	5.64±1.63***	316.51±61.77	203.41±42.01***

与同组治疗前比较: \*\* $P < 0.01$ ; 与对照组治疗后比较: \*\*\* $P < 0.01$

\* $P < 0.01$  vs same group before treatment; \*\*\* $P < 0.01$  vs control group after treatment

## 2.4 安全性评价

治疗期间两组患者肝功能及血常规均无明显变化, 未发现严重不良反应。

## 3 讨论

糖尿病肾病是糖尿病的主要慢性并发症, 可以造成肾衰竭, 甚至导致终末肾衰。糖尿病肾病的形成机制可涉及多种因素, 包括细胞因子异常、糖代谢紊乱、血流动力学异常改变以及氧化应激异常等。肾脏先出现肾小球基底膜变化, 逐渐发展为小球硬化、细胞外基质堆积, 直至造成肾衰竭。最新研究认为 TGF- $\beta_1$  在其中可能发挥重要作用<sup>[5]</sup>。TGF- $\beta_1$  能够促进肾组织纤维连接素表达的过程, 引起广泛

地生物学效应。(1) TGF- $\beta_1$  能够直接参与细胞外基质的代谢, 并通过调节胞外基质抑制因子和调节蛋白的合成, 引起胞外基质堆积, 引起肾小球间质纤维化;(2) 在正常情况下调节细胞增殖和分化, 在过量情况下则导致组织纤维化;(3) TGF- $\beta_1$  还可以直接参与到组织、胚胎的生长发育和免疫过程中。在体外研究中, 已有学者利用药物抑制 TGF- $\beta_1$  合成, 从而抑制高糖诱导的纤维连接蛋白等细胞外基质的产生, 发挥肾脏保护作用<sup>[6]</sup>。而 MCP-1 是 TGF- $\beta_1$  作用的上游因子, 它可以通过 TGF- $\beta_1$  介导单核、巨噬细胞募集和浸润, 促进肾组织的病变。徐燕<sup>[7]</sup>在对丹参多酚酸盐对糖尿病肾病治疗的研究

中发现,丹参多酚酸盐的治疗作用很可能与其对细胞因子 TGF- $\beta_1$  和 MCP-1 通路的调节有关,丹参多酚酸盐能够抑制 TGF- $\beta_1$  的合成,从而延缓肾组织慢性纤维化的进程,发挥肾脏保护作用。魏岱林等<sup>[8]</sup>利用依帕司他对糖尿病肾病患者的研究也发现,从 TGF- $\beta_1$  作用的更上一级调节因子醛糖还原酶抑制剂角度出发,抑制 TGF- $\beta_1$  产生,能够很好的保护肾组织,延缓病情的进展。本研究发现丹参多酚酸盐治疗后患者的 TGF- $\beta_1$ 、MCP-1 水平明显降低,与上述学者研究结果一致,很好的证明了 TGF- $\beta_1$ 、MCP-1 在糖尿病肾病病情发展中的作用及抑制 TGF- $\beta_1$ 、MCP-1 可能起到的治疗效果。

目前学者对 NAG 在糖尿病肾病早期诊断中的价值越来越重视<sup>[9]</sup>。在糖尿病肾病早期,由于肾小管损伤,细胞溶酶体酸性水解酶释放,造成尿中 NAG 水平增高。而当肾近曲小管损伤时, $\beta_2$ -MG 重吸收和降解障碍,尿中  $\beta_2$ -MG 的量也会增加。许多学者利用 NAG 和  $\beta_2$ -MG 作为 DN 早期诊断和疗效判断的指标<sup>[10]</sup>。mALB 则被认为是肾小球损伤的敏感指标,它在高糖损伤肾小球血管内皮细胞后,能够通过肾小球血管基底膜,引起尿中含量增加。本研究也显示丹参多酚酸盐治疗后患者的 NAG 和  $\beta_2$ -MG 改善更为显著 ( $P < 0.01$ ),两组的 mALB 变化并无统计学意义,说明药物作用对肾小管的功能恢复更为明显,而对肾小球作用较弱。温海滨等<sup>[11]</sup>在体外肾小管上皮细胞凋亡的研究中发现,丹参多酚酸盐对肾小管上皮凋亡具有明显保护作用,与本临床试验的结果基本一致。但何立群等<sup>[12]</sup>在对马兜铃酸肾病的研究中发现,丹参多酚酸盐也具有改善 mALB 的作用,考虑到 mALB 影响因素较多,患者的酮症状态、血压、运动以及尿路感染等均可影响 mALB 变化,丹参多酚酸盐对肾小球作用仍需进一步探讨。

本研究中除对治疗进行疗效判断外,还采用 UAER、BUN、Cr 等对丹参多酚酸盐的治疗效果进行判断。综合各方面数据,治疗组疗效优于对照组。但两组患者的血 Cr 和 BUN 差异并不明显。结合 NAG、 $\beta_2$ -MG、TGF- $\beta_1$ 、MCP-1 和 mALB 的变化,丹参多酚酸盐对糖尿病肾病的治疗作用主要体现在

调节 TGF- $\beta_1$ 、MCP-1 通路,减少细胞外基质堆积,改善近端肾小管功能上,但受到临床研究的限制,更为具体的机制尚需基础研究进一步支持。

#### 参考文献

- [1] Yang W, Lu J, Weng J, *et al.* Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(12): 1090-1101.
- [2] 唐立平,唐政权,孙红华. 糖尿病肾病的早期诊断及其临床意义 [J]. 中国实用医药, 2010, 10(25): 250-252.
- [3] 常宝成. 2010 版美国糖尿病协会《糖尿病诊疗标准》修订内容解读 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2010, 30(5): 294-301.
- [4] 叶任高,陈裕盛,方敬爱. 肾脏病诊断与治疗及疗效标准专题讨论纪要 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2003, 4(6): 355-359.
- [5] Huang P, Zhang Y, Jiang T, *et al.* Aldose reductase is a potent regulator of TGF- $\beta_1$  induced expression of fibronectin in human mesangial cells [J]. *Mol Biol Rep*, 2010, 37(7): 3097-3103.
- [6] Mohammadi-Karakani A, Asgharzadeh-Haghighi S, Ghazi-Khansari M, *et al.* Determination of urinary enzymes as a marker of early renal damage in diabetic patients [J]. *J Clin Lab Anal*, 2007, 21(6): 413-417.
- [7] 徐燕. 丹参多酚酸盐注射液对糖尿病肾病的保护作用及对 TGF- $\beta_1$ 、MCP-1 的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(19): 2083-2085.
- [8] 魏岱林,许娟. 依帕司他对早期糖尿病肾病患者尿-N-乙酰  $\beta$  氨基葡萄糖苷酶与  $\beta_2$  微球蛋白水平的影响 [J]. 中国医药, 2011, 6(7): 800-803.
- [9] 肖春燕. 尿 mALB 与 NAG 联合检测对糖尿病肾病早期的诊断意义 [J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(2): 101-103.
- [10] Kalansooriya A, Jennings P, Haddad F, *et al.* Urinary enzyme measurements as early indicators of renal insult in type 2 diabetes [J]. *Br J Biomed Sci*, 2007, 64(4): 153-156.
- [11] 温海滨,覃勋,唐峰年,等. 丹参多酚酸盐预处理对肾小管上皮细胞凋亡的保护机制 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(11): 997-999.
- [12] 何立群,黄迪,王云满,等. 丹酚酸 B 改善马兜铃酸肾病作用机制的研究 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2010, 32(6): 766-769.