

门冬胰岛素注射液对糖尿病肾病的疗效及患者 SOD、MDA 影响

李少昆¹, 贾海梅¹, 哈海枫¹, 安生花²

1. 青海省交通医院 内分泌科, 西宁 青海 810001

2. 青海大学医学院附属医院 肿瘤内科, 西宁 青海 810008

摘要: **目的** 探究门冬胰岛素在治疗糖尿病肾病(DN)中的疗效及其对患者超氧化物歧化酶(SOD)及丙二醛(MDA)的影响。**方法** 选取2015年1月—2016年1月于青海省交通医院收治的96例DN患者,按照随机数字表法均分为实验组和对照组,每组48例,对照组患者给予皮下注射合成胰岛素进行治疗,实验组给予皮下注射门冬胰岛素,在治疗1、3、5 d测定两组空腹血糖(FPG)及餐后2 h血糖(2hPG)并对比,在治疗第5天对两组24 h尿微量白蛋白排泄率(UAER)及内生肌酐清除率(Ccr)进行测定对比,而后对两组治疗前后SOD及MDA水平进行测定并对比。**结果** 经治疗,两组在治疗1、3、5 d后的FPG及2hPG均低于治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);实验组在治疗第3、5天时的FPG及2hPG均低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗5 d后测量结果显示,两组UAER水平均明显降低,Ccr水平明显升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);实验组UAER水平显著低于对照组,Ccr水平高于对照组,两组差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前两组SOD及MDA水平差异不具有统计学意义;治疗后,两组SOD水平均显著升高,MDA水平均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);实验组的SOD水平显著高于对照组,MDA水平显著低于对照组,组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 门冬胰岛素在治疗糖尿病肾病方面效果肯定,同时该药能够提高糖尿病肾病患者SOD、降低MDA水平,对患者的治疗具有积极意义。

关键词: 门冬胰岛素;糖尿病肾病;SOD;MDA

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)08-1490-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.08.024

Effects of Aspart Insulin Injection on diabetic nephropathy and effects on SOD and MDA

LI Shaokun¹, JIA Haimei¹, HA Haifeng¹, AN Shenghua²

1. Department of Endocrinology, Qinghai Traffic Hospital, Xining 810001, China

2. Department of oncology, Affiliated Hospital of Medical College of Qinghai University, Xining 810008, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of insulin aspart in the treatment of diabetic nephropathy (DN) and its effects on superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA). **Methods** 96 patients with DN who were admitted to our hospital from January 2015 to January 2016 were randomly divided into experimental group and control group according to random number table method, 48 cases in each group. Patients in control group were given hypodermic injection of synthetic insulin. The rats in experimental group were injected subcutaneously with insulin aspart, the fasting blood glucose (FPG) and 2h postprandial blood glucose (2hPG) were measured at 1, 3 and 5 days after treatment. The blood glucose of 24 h urine microalbumin (UAER) and endogenous creatinine clearance (Ccr) were measured and compared, and then the two groups before and after treatment SOD and MDA levels were measured and compared. **Results** The 1, 3, 5 d FPG and 2 h PG in the experimental group were lower than those in the control group after treatment ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the two groups before treatment. The level of UAER in the 5th day after treatment was significantly lower than that in the control group, and the Ccr was higher than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in SOD and MDA levels between the two groups before treatment. The SOD level in the 5th day after treatment was significantly higher than that in the control group, the MDA level was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Aspart insulin in the treatment of diabetic nephropathy is worthy of affirmation. At the same time, this medicine can improve the level of SOD in patients with diabetic nephropathy, and has

收稿日期: 2018-05-15

第一作者: 李少昆(1973—),男,青海西宁市人,本科,主治医师,研究方向为糖尿病。E-mail: lishaokun4321@sina.com

positive significance for the treatment of patients.

Key words: aspart insulin; diabetic nephropathy; SOD; MDA

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病发展至后期常见的并发症之一, 临床表现包括蛋白尿、肾功能改变、视网膜病变、贫血、高血压等, 是晚期糖尿病患者最常见的微血管病变。流行病学数据显示^[1], 随着现阶段居民饮食结构和生活方式的改变, DN 的发病率呈现逐年上升趋势, 已逐渐成为引发终末期肾病的主要原因, 学者范文君^[2]的报告也指出, 我国 DN 的发病逐渐呈现年轻化趋势, 20 世纪末经肾活检发现 DN 比率约为 2.57%, 而至 21 世纪该比率升至 4.31%, 且患者年龄由 53 岁降至 50.8 岁。研究显示, DN 的发生受多因素综合影响, 诸如高血糖、高血压、遗传因素等均能够增加该病的发病率, 该病具有病程长、难治愈等特点, 初期的临床表现主要为蛋白尿, 而后患者逐渐出现肾功能改变, 蛋白的持续丢失使患者出现浮肿、贫血等症状, 病情发展至后期多出现肾功能衰竭, 引发尿毒症, 导致死亡^[3-4]。现阶段 DN 的治疗手段主要包括透析治疗、肾移植、药物治疗等, 其中药物治疗是最常见, 也是使用率最广的治疗手段^[5], 门冬胰岛素是利用基因重组技术创造的胰岛素, 具有快速降血糖的作用, 本文作者通过研究发现, 将门冬胰岛素应用于 DN 患者的治疗中, 能够提高治疗效果, 提高患者体内 SOD 水平、降低 MDA 的水平。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月—2016 年 1 月于青海省交通医院确诊并进行治疗的 96 例糖尿病肾病患者为研究对象, 按照随机数字表法均分为实验组和对照组, 每组各 48 例患者, 其中对照组中男性 25 例, 女性 23 例, 年龄 34~65 岁, 平均年龄 (43.6±5.6) 岁, 病程 4~12 年, 平均病程 (8.6±1.5) 年, 实验组中男性 24 例, 女性 24 例, 年龄 35~64 岁, 平均年龄 (42.9±6.4) 岁, 病程 5~11 年, 平均病程 (9.1±0.3) 年, 两组患者一般资料如性别、年龄、病程等对比差异不具有统计学意义, 具有可比性。

纳入标准: (1) 所有患者均符合 2010 年由美国肾脏病学会制定的 DN 病例诊断标准^[6]; (2) 患者年龄位于 30~70 岁; (3) 早期肾脏病变患者; (4) 患者意识清晰, 能够配合调研; (5) 所有患者对本

调研过程、方法、原理清楚明白并签署知情同意书; 排除标准: (1) 合并精神疾患者; (2) 合并其他器质性病变如肾衰竭、冠心病等; (3) 合并泌尿系统感染影响检测结果者; (4) 妊娠或哺乳期妇女; (5) 生活无法自理者。

1.2 方法

两组患者均指定专人进行饮食、运动和心理指导, 并为其制定饮食食谱、运动计划及疏导方案, 确保两组患者糖尿病病情能够得到有效控制, 对照组在上述一般护理基础上加用皮下注射人胰岛素 (丹麦诺和诺德公司, 规格 300 U/3 mL, 产品批号 AVG0014) 进行治疗, 使用方法为每日三餐前半小时, 皮下注射, 而后于每日 21:00 加用 1 次, 合计 4 次/d; 实验组在一般护理干预如心理辅导、饮食运动指导上与对照组一致, 但每日注射药物换为门冬胰岛素 (丹麦诺和诺德公司, 规格 300 U/3 mL, 产品批号 BP51587), 使用剂量与对照组一致, 4 次/d, 注意用药前适当评估患者耐受性, 使用药品剂量应逐渐加大, 避免患者出现低血糖症状。治疗 5 d 后比较疗效。

1.3 评定指标及标准

1.3.1 治疗后 FPG 及 2hPG 使用 Abbott YZB16 行血糖仪于治疗后的第 1、3、5 天对两组患者的空腹血糖进行测定, 同时对三餐后 2 h 血糖进行测定。

1.3.2 治疗前后尿白蛋白排泄率 (UAER) 及内生肌酐清除率 (Ccr) 使用西门子 immulie 化学发光仪利用化学发光免疫分析法对两组患者的 UAER 进行测定对比, 并使用日本 OLYMPUS-AU1000 型全自动生化分析仪对两组患者的 Ccr 进行测定对比。

1.3.3 治疗前后 SOD 及 MDA 水平 两组患者均于治疗前及治疗 5 d 后采取 5 mL 静脉血, 使用重庆市松朗电子仪器有限公司研制的 H3-18K 型离心机对血样进行离心, 抽取血清, 而后依据邻苯三酚比色法使用南京建成生物工程研究所研制的试剂盒对患者血清中的 SOD 及 MDA 含量进行测定对比。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 22.0 对采集的数据实施分析, 计数资料以率 (%) 的形式表示, 采用 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示, 采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组治疗后 FPG 及 2hPG 对比

经测量对比, 治疗前两组 FPG 及 2hPG 区别不大, 差异不具有统计学意义; 经治疗, 两组在治疗 1、3、5 d 后的 FPG 及 2hPG 均低于治疗前, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 实验组在治疗第 3、5 天时的 FPG 及 2hPG 均低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组 UAER 及 Ccr 对比

经测量比较, 两组治疗前 UAER 及 Ccr 区别不大, 差异不具有统计学意义。治疗 5 d 后测量结果显示, 两组 UAER 水平均明显降低, Ccr 水平明显

升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 实验组 UAER 水平显著低于对照组, Ccr 水平高于对照组, 两组差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组治疗前后 SOD 及 MDA 水平对比

治疗前两组 SOD 及 MDA 水平区别不大, 差异不具有统计学意义; 治疗后, 两组 SOD 水平均显著升高, MDA 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 但实验组的 SOD 水平显著高于对照组, MDA 水平显著低于对照组, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组 FPG 及 2hPG 对比

Table 1 Comparison on FPG and 2hPG between two groups

治疗时间	组别	n/例	FPG/ (mmol·L ⁻¹)	2hPG/ (mmol·L ⁻¹)		
				早餐	午餐	晚餐
治疗前	对照	48	6.2±1.2	12.4±1.8	12.3±2.1	12.2±2.1
	实验	48	6.3±1.1	12.6±1.8	12.5±2.0	12.6±2.2
治疗 1 d	对照	48	5.9±0.6*	8.5±2.1*	7.8±1.4*	8.2±1.2*
	实验	48	5.6±0.7*	8.2±1.3*	8.0±0.8*	8.3±0.8*
治疗 3 d	对照	48	5.7±0.5*	7.5±0.7*	7.6±1.7*	7.2±0.7*
	实验	48	5.1±0.4*#	6.4±1.1*#	6.5±1.2*#	6.4±1.0*#
治疗 5 d	对照	48	5.7±0.8*	7.2±0.8*	7.2±1.0*	7.3±1.1*
	实验	48	5.1±0.5*#	6.2±1.0*#	6.3±0.7*#	6.2±0.9*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 2 两组 UEAR 及 Ccr 对比

Table 2 Comparison on UEAR and Ccr between two groups

组别	n/例	UEAR/ (μg·min ⁻¹)		Ccr/ (mL·min ⁻¹)	
		治疗前	治疗 5 d 后	治疗前	治疗 5 d 后
对照	48	76.9±13.2	36.2±6.5*	80.9±10.4	81.0±7.5*
实验	48	78.9±11.5	26.1±3.5*#	81.2±10.5	83.6±12.5*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组 SOD 及 MAD 水平对比

Table 3 Comparison on SOD and MAD levels between two groups

组别	n/例	SOD/ (U·mL ⁻¹)		MAD/ (U·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	174.3±16.2	215.3±31.2*	63.1±5.8	59.2±7.8*
实验	48	171.2±15.6	221.4±30.5*#	62.5±6.5	58.1±6.2*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

随着近些年人民饮食习惯和生活方式的改变,糖尿病的发病率呈现逐年增长趋势,临床研究显示,糖尿病的发展会对肾脏滤过作用产生影响,引发蛋白尿,而肾脏滤过率的改变会使肾脏病变程度逐渐加重,最终引发DN,发展为肾衰竭,引发患者死亡^[7-8]。DN的主要临床症状包括蛋白尿、高血压、贫血等,其发病机制现尚不清楚,仅能确定遗传、炎症因素、糖代谢异常、氧化应激反应多因素价值影响引发了DN的发生,DN的病程较长,可长达数十年,该病初期临床症状不明显,一旦发现多已发展至后期,病情无法扭转,患者肾脏功能已出现严重损害,故而早期的诊断和预防是治疗DN的关键^[9-10]。现阶段DN的早期治疗手段主要为控制血糖血压,由于某些病人对降血糖药敏感性不强,故而胰岛素治疗是较为简单和实用的控制患者血糖的方式。然而临床使用中发现,胰岛素起效较慢,同时使用中可引发低血糖、过敏反应或胰岛素抵抗等并发症的出现^[11],降低了该药的使用范围,故而现阶段积极寻找胰岛素替代物成为医学工作者研究的重点。

门冬胰岛素是由诺和诺德医药公司生产的胰岛素类似物,相比于普通人胰岛素,该药具有起效快、不易产生耐药性、减少低血糖发生率等优点,苏本利^[12]指出,胰岛素使用后产生的低血糖反应会增加心血管事件的发生率,同时对患者神经系统产生一定损害,该学者指出,门冬胰岛素具有较高的可溶性,使用后能够迅速产生作用,一方面增加了应用该药的便利性,另一方面也增加了该药的安全性,降低了夜间低血压的发生概率;高秀艳的研究^[13]也指出,相比于普通人胰岛素,门冬胰岛素能够显著降低妊娠糖尿病患者的FPG和2hPG,同时好降低了使用中不良反应如感染、高血压的发生率,提示门冬胰岛素在治疗妊娠糖尿病中效果值得肯定。

本文通过设立实验组和对照组的方式,就门冬胰岛素在治疗DN患者中的疗效及该药对患者体内SOD、MAD水平的影响做了探究,结果显示,相比于传统的人胰岛素,使用门冬胰岛素的实验组患者UAER及Ccr得到显著改善,FPG及2hPG低于对照组,提示治疗效果较好,同时对两组患者治疗前后SOD和MAD水平的分析可以发现,门冬胰岛素在改善DN患者体内SOD及MAD水平方面效果显著,上文提到,DN的发病与过氧化损伤存在一

定关联,过量的自由基会对患者身体造成一定损伤,损害细胞膜的结构和活性,在糖尿病的发病进程中,过氧化物会引发血管炎症的发生,进而引发肾微血管病变,诱导DN的发生^[14-15]。而SOD是机体中较为常见的过氧化物清除剂,能够通过减少体内MDA的含量进而达到改善DN进程的效果^[16],本研究结果提示,门冬胰岛素能够提高糖尿病患者体内SOD的含量,提示该药对DN具有一定的治疗作用。

总而言之,门冬胰岛素能够显著改善DN患者临床症状,同时提高患者体内SOD含量,降低体内MDA水平,对DN患者进行有效治疗,值得进行临床推广。

参考文献

- [1] Ibrahim D S, Abd ElMaksoud M A. Effect of strawberry (*Fragaria × ananassa*) leaves extract on diabetic nephropathy in rats [J]. Int J Exp Pathol, 2015, 96(2): 87-93.
- [2] 范文君, 祝菁菁, 黄韻宇, 等. 我国糖尿病肾病的流行现状及其危险因素 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2013, 21(6): 748-751.
- [3] 金洁娜, 孙慧艳, 徐赵钊, 等. 前列地尔治疗早期糖尿病肾病疗效及安全性观察 [J]. 重庆医学, 2016, 45(10): 1337-1338.
- [4] 胡国庆, 陈筑红. 益气养阴活血汤治疗气阴两虚型早期糖尿病肾病临床疗效研究 [J]. 中国药业, 2016, 25(15): 43-45.
- [5] 蔡 镇. 莲子清心饮对糖尿病肾病临床疗效及 24h 尿蛋白定量的影响 [J]. 中医药信息, 2016, 33(2): 66-68.
- [6] 赵令君, 刘玉峰, 吴淋淋, 等. 糖尿病肾病最新国际病理诊断标准的临床应用研究 [J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(5): 847-848.
- [7] 谢绍锋, 黄莉吉, 刘 超. 糖尿病肾病防治的临床研究进展 [J]. 江苏医药, 2013, 39(1): 90-92.
- [8] Bo H K, Lee E S, Ran C, et al. Protective Effects of Curcumin on Renal Oxidative Stress and Lipid Metabolism in a Rat Model of Type 2 Diabetic Nephropathy [J]. Yonsei Med J, 2016, 57(3): 664-673.
- [9] 刘 莉, 魏 莱, 候 君, 等. 维格列汀联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病肾病患者疗效及其对血清炎症因子的影响 [J]. 疑难病杂志, 2016, 15(11): 1124-1126.
- [10] 李 博. 中西医结合治疗早期糖尿病肾病的疗效观察 [J]. 中国民族民间医药, 2016, 25(9): 89-91.
- [11] 冯光勇, 黄 伟, 周 峰. 阿魏酸腺嘌呤联合厄贝沙坦对糖尿病肾病疗效及微循环的影响 [J]. 医学综述, 2017, 23(1): 149-153.

- [12] 苏本利. 双时相门冬胰岛素 30 降低低血糖风险的优势 [J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(2): 190-192.
- [13] 高秀艳. 门冬胰岛素和生物合成人胰岛素治疗妊娠期糖尿病的疗效观察 [J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(19): 3068-3070.
- [14] Mendler M, Schlotterer A, Ibrahim Y, et al. daf-16 /FOXO and glod-4 /glyoxalase-1 are required for the life-prolonging effect of human insulin under high glucose conditions in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Diabetologia*, 2015, 58(2): 393-401.
- [15] Liu D, Yu S, Zhou B, et al. GW27-e0523 The effect of Ginsenoside Rb1 on the expression of SOD and MDA in HUVECs injured by homocysteine [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(16): C21.
- [16] Yong L, Yu S, Hao B, et al. GW27-e1236 Effect of aconine on the expression of SOD and MDA in EAhy926 cells injured by homocysteine [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(16): C45.