

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.19.015

α -硫辛酸对 2 型糖尿病早期肾病的保护作用研究

钱铁镛 姚伟峰 陈一丁 王 雯 王卓平

(江苏省无锡市第二人民医院内分泌科 江苏 无锡 214002)

摘要 目的:探讨注射用 α -硫辛酸对 2 型糖尿病早期肾病(DN)的保护作用。**方法:**将 56 例 2 型糖尿病早期肾病患者随机分为治疗组 28 例,采用注射 α -硫辛酸加常规治疗;对照组 28 例,仅给予常规治疗。治疗前后测定尿微量白蛋白排泄率(UAER)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO)水平。**结果:**与治疗前比较,治疗组 UAER 及 MDA 均显著降低($P < 0.05$),SCr、SOD 及 NO 显著升高($P < 0.05$)。对照组 SCr、UAER、SOD、MDA 及 NO 与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**注射用 α -硫辛酸能减少 2 型糖尿病肾病患者尿微量白蛋白的排泄,对早期肾病具有保护作用。

关键词:2 型糖尿病;早期肾病; α -硫辛酸;抗氧化剂;并发症

中图分类号:R587.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2014)19-3663-03

The Study of the Protective Effects of the Injection of α -Lipoic Acid on Type 2 Early Diabetes Nephropathy

QIAN Tie-yong, YAO Wei-feng, CHEN Yi-ding, WANG Wen, WANG Zhuo-ping

(Department of Endocrinology, Wuxi Second People's Hospital of Jiangsu Province, Wuxi, Jiangsu, 214002, China)

ABSTRACT Objective: To study the protective effects of the injection of α -lipoic acid on type 2 early diabetes nephropathy (DN).

Methods: 56 cases of early nephropathy in type 2 diabetes patients are randomly divided into treatment group 28 cases, use α -lipoic acid injection and conventional therapy; control group of 28 patients receive only conventional treatment. The urinary albumin excretion rate (UAER), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), nitric oxide (NO) levels are measured before and after treatment.

Results: Compared with prior treatment, the UAER and MDA of treated group are significantly reduced ($P < 0.05$), SCr, SOD and NO were significantly increased ($P < 0.05$). The comparative difference between SCr, UAER, SOD, MDA and NO of Control group and before treatment has no statistical significance ($P > 0.05$). **Conclusion:** Injection α -lipoic acid can reduce type 2 diabetic patients with nephropathy urinary albumin excretion, has a protective effect on early kidney disease.

Key words: Type 2 diabetes; Early nephropathy; α -lipoic acid; Antioxidants; Complications

Chinese Library Classification(CLC): R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)19-3663-03

前言

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是 2 型糖尿病(diabetes mellitus, DM)主要的微血管病变之一,是糖尿病患者死亡的主要原因之一,同时也是 DM 患者生活质量下降和病死率增高的主要原因之一^[1,2]。其发生率约 20%左右,占终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)患者的 30%^[3-5]。糖尿病肾病在全球发病率逐年提高,严重危害糖尿病患者的生活,已经成为危害人类健康的公共卫生问题^[6,7]。糖尿病肾病的发病机制复杂,氧化应激被认为是主要的共同机制之一^[8,9]。 α -硫辛酸作为一种强力的抗氧化剂,通过减轻活性氧簇引起的氧化应激,从而发挥糖尿病肾病的肾保护作用^[10,11]。本研究旨在探讨氧化应激在糖尿病肾病中的作用机制,阐明 α -硫辛酸对 2 型糖尿病患者的肾保护作用。

1 资料与方法

作者简介:钱铁镛(1971-),女,大学本科,主任医师,主要从事糖尿病肾病方面的研究,E-mail:287861231@qq.com

(收稿日期:2013-12-22 接受日期:2014-01-20)

1.1 临床资料

选择 2010 年 6 月至 2012 年 12 月住院治疗确诊 2 型糖尿病患者 56 例。纳入标准:(1)符合世界卫生组织(WHO)诊断标准;(2)空腹血糖 < 7.0 mmol/L,餐后血糖 < 10 mmol/L;(3)近 1 个月内连续 3 次 24 小时尿微量白蛋白排泄率(UAER)为 30-300 mg/(4)血压稳定于 140~160 mmHg/85~100 mmHg;(5)肾功能正常(血 Cr ≤ 133 μ mol/L, BUN ≤ 7.1 mmol/L)。排除标准:(1)近期无高渗性昏迷、酮症酸中毒、乳酸酸中毒等急性糖尿病并发症;无明显的心脑血管及肝脏疾患;(2)无恶性肿瘤、血栓及出血性疾病、无合并感染及其他急慢性肾脏疾病;(3)近 1 月未服用有肾毒性的药物及抗氧化剂。随机分为治疗组和对照组各 28 例,其中治疗组 28 例,男 18 例,女 10 例,平均年龄 56.3 ± 7.8 岁,病程 9.2 ± 2.6 年;对照组男 20 例,女 8 例,平均年龄 54.5 ± 9.1 岁,病程 8.5 ± 2.4 年。两组患者一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$),均衡可比。

1.2 治疗方法

患者均继续使用原降糖治疗方案,控制血糖在达标水平,(空腹 < 7.0 mmol/L,餐后 < 10.0 mmol/L),血压控制在 140/80

gmmHg 以下,对照组予常规治疗,治疗组使用常规治疗加 α - 硫辛酸(商品名奥力宝,德国史达德大药厂)600 mg/ 日静脉注射 14 天,治疗期间不使用 ACEI 及 ARB 类药物,以及扩血管、降脂和抗凝药物。

1.3 观察指标

观察治疗前后空腹血糖(FPG),甘油三酯(TG),低密度胆固醇(LDL-C),血肌酐(SCr),24 小时尿微量白蛋白排泄率(UAER)(采用自动生化分析仪 MODULAR P800 检测),(受试者留尿当天避免剧烈运动,清淡饮食),超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA)(试剂盒由南京建成生物工程研究院提供),一氧化氮(NO)(硝酸还原酶法,以 NO_2/NO_3 值代表 NO 水平)。

1.4 统计学处理

本次研究所得数据采用 Excel 建立数据库,应用 SPSS13.0 软件进行统计学处理。计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用两个独立样本 t 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组治疗前后血糖、血脂和血肌酐变化比较

治疗前,治疗组和对照组 FPG、SCr、TG 及 LDL-CH 均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,治疗组和对照组 SCr 差异有统计学意义($P<0.05$),治疗组和对照组 FPG、SCr、TG 及 LDL-CH 均无统计学意义($P>0.05$);治疗组 SCr 在治疗前后有差异,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗前后血糖、血脂和血肌酐变化比较

Table 1 Comparison of glucose, lipids, and serum creatinine changes between two groups before and after treatment

组别 Groups	时间 Time	FPG(mmol/L)	SCr($\mu\text{mol/L}$)	TG(mmol/L)	LDL-CH(mmol/L)
治疗组(n=28)	治疗前 Before treatment	6.85 $\pm$ 0.97	89.7 $\pm$ 13.2	1.96 $\pm$ 0.67	3.34 $\pm$ 1.50
Treatment group(n=28)	治疗后 After treatment	6.78 $\pm$ 0.94	78.6 $\pm$ 11.8**	1.94 $\pm$ 0.65	3.42 $\pm$ 1.43
对照组(n=28)	治疗前 Before treatment	6.73 $\pm$ 0.54	91.3 $\pm$ 14.5	1.87 $\pm$ 0.58	3.58 $\pm$ 1.21
Control group(n=28)	治疗后 After treatment	6.69 $\pm$ 0.68	92.1 $\pm$ 12.9	1.83 $\pm$ 0.74	3.43 $\pm$ 1.14

注:治疗后与治疗前对比,[#] $P<0.05$;和对照组比较,* $P<0.05$

Note:After treatment compared with before treatment,[#] $P<0.05$;Compared with the control group,* $P<0.05$

2.2 两组治疗前后 MDA、SOD、UAER 及 NO 变化比较

治疗前,治疗组和对照组 MDA、SOD、UAER 及 NO 均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,治疗组和对照组 MDA、SOD、

UAER 及 NO 差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组 MDA、SOD、UAER 及 NO 在治疗前后有差异,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后 SOD,MDA,NO,UAER 变化比较

Table 2 Comparison of SOD, MDA, NO, UAER changes between two groups before and after treatment

组别 Groups	时间 Time	MDA($\mu\text{mol/L}$)	SOD(U/ml)	UAER(mg/24h)	NO($\mu\text{mol/L}$)
治疗组(n=28)	治疗前 Before treatment	4.32 $\pm$ 0.47	54.87 $\pm$ 7.94	156.6 $\pm$ 17.6	40.81 $\pm$ 17.8
Treatment group(n=28)	治疗后 After treatment	3.15 $\pm$ 0.42**	126.18 $\pm$ 5.60**	96.5 $\pm$ 11.1**	56.6 $\pm$ 19.8**
对照组(n=28)	治疗前 Before treatment	4.79 $\pm$ 0.39	66.78 $\pm$ 8.66	159.1 $\pm$ 19.8	46.5 $\pm$ 18.5
Control group(n=28)	治疗后 After treatment	4.71 $\pm$ 0.47	69.46 $\pm$ 7.98	152.3 $\pm$ 15.4	47.9 $\pm$ 17.9

注:治疗后与治疗前对比,[#] $P<0.05$;和对照组比较,* $P<0.05$

Note:After treatment compared with before treatment,[#] $P<0.05$;Compared with the control group,* $P<0.05$

3 讨论

糖尿病肾病是糖尿病常见的微血管病变之一,也是糖尿病患者死亡的主要原因之一。其发病机制复杂,有研究认为氧化应激是主要的机制之一,在糖尿病肾病中起重要作用^[12]。糖尿病患者高糖可导致机体糖代谢紊乱,产生过量的氧自由基(ROS),过量的活性氧自由基(ROS)可产生氧化应激,导致氧自由基水平升高,升高的氧自由基可造成肾组织的进一步损伤^[13]。氧化应激对肾脏的直接损害为导致生物膜脂质过氧化,从而使肾组织细胞损伤,血管通透性增加;细胞内蛋白及酶变性、DNA 损害,最后导致肾小球内足细胞,及肾小管上皮细胞损伤及凋亡,疾病发生^[14,15]。

α - 硫辛酸作为一种独特的氧化-还原双向的氧化应激的

强效抑制剂,能抑制肾脏氧化损伤。 α - 硫辛酸的生物学作用包括清除自由基、螯合金属离子、再生其他抗氧化剂等。丙二醛是脂质氧化的终产物,是在体内可自然生成的,是氧化应激的标志物。超氧化物歧化酶能对抗和阻断氧自由基对细胞造成的损害,是体内氧自由基的天敌。本研究发现 α - 硫辛酸治疗后的糖尿病肾病患者丙二醛明显下降,超氧化物歧化酶明显升高。表明硫辛酸能明显改善糖尿病肾病患者体内的氧化-抗氧化失衡状态。超氧化物歧化酶活力与丙二醛水平呈显著负相关,进一步表明氧化应激状态与抗氧化能力存在相互制约的平衡关系,作为抗氧化剂的硫辛酸能减轻氧化应激的同时,具有恢复机体抗氧化能力。

Lee 等的研究表明 α - 硫辛酸可以针对自由基对胰岛细胞的损伤产生直接的保护作用^[16]。动物实验也有类似证据,在空

腹糖尿病大鼠中,观察到静脉注射高剂量 α - 硫辛酸,可在胰岛素水平未改变的情况下,血糖快速下降。但本研究可能因为治疗时间较短,未出现血糖下降。

本组研究亦发现治疗组治疗后 24 小时尿微量白蛋白排泄率(UAER)明显低于治疗前且较对照组治疗后也低,这提示 α - 硫辛酸能减少 DN 患者尿微量白蛋白的排泄及对肾的保护作用。DN 的基本病理特征是系膜细胞增生和基质增多,早期病理变化为肾小球基底膜增厚和系膜区细胞外基质的进行性积聚,而 NO 在其发生和发展中可能起重要作用^[17,18]。由于 DM 患者体内持续的高糖及高脂等因素容易造成血管内皮损伤,减少 NO 的合成与释放,导致其活性下降,因此 NO 的异常可作为反映血管内皮细胞功能的指标^[19,20]。

氧化应激和血管内皮功能异常在糖尿病早期肾损害可能起重要作用,故在适当控制血压,血糖,血脂基础上,抗氧化治疗,保护血管内皮功能可减少或延缓糖尿病患者早期肾损害的发生、发展。

参考文献(References)

- [1] Farid N, Inbal D, Nakhoul N, et al. Vitamin E and diabetic nephropathy in mice model and humans[J]. World J Nephrol, 2013, 2(4): 111-124
- [2] Peng H, Luo P, Li Y, et al. Simvastatin Alleviates Hyperpermeability of Glomerular Endothelial Cells in Early-Stage Diabetic Nephropathy by Inhibition of RhoA/ROCK1[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e80009
- [3] Jiao XM, Jiao XJ, Zhang XG, et al. Cilostazol reduces microalbuminuria in type 2 diabetic nephropathy[J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(22): 4395-4396
- [4] Ahmed MA, Kishore G, Khader HA, et al. Risk factors and management of diabetic nephropathy [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2013, 24(6): 1242-1247
- [5] Liu J, Wang D, Chen Y, et al. 1H NMR-based metabonomic analysis of serum and urine in a nonhuman primate model of diabetic nephropathy[J]. Mol Biosyst, 2013, 9(11): 2645-2652
- [6] 康英英,李波,李明,等.前列地尔联合川芎嗪治疗早期糖尿病肾病的疗效观察[J].现代生物医学进展, 2012, 12(27): 5268-5270,5283
Kang Ying-ying, Li Bo, Li Ming, et al. The Effect of Ligustrazine and Alprostadil on the Early Diabetic Nephropathy[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012, 12(27): 5268-5270, 5283
- [7] 黄龙,何煜,廖婷婷,等.糖尿病肾病患者的胱抑素 C 水平及其临床意义[J].广西医学, 2013, (5): 554-557
Huang Long, He Yu, Liao Ting-ting, et al. Clinical Significance of Cystatin C Level in Patients with Diabetic Nephropathy [J]. Guangxi Medical Journal, 2013, (5): 554-557
- [8] 沈莉敏,吴晨光.氧化应激及其介导的细胞凋亡在糖尿病肾病中的作用[J].医学研究生学报, 2008, 21(11): 1222-1225
Shen Li-min, Wu Chen-guang. Oxidative stress and oxidative stress-mediated cell apoptosis in diabetic nephropathy [J]. Journal of Medical Postgraduates, 2008, 21(11): 1222-1225
- [9] 张颖莹,庄守纲,李晓璐,等.肥胖对糖尿病肾病患者体内氧化应激系统的影响及相关因素分析 [J]. 中华全科医师杂志, 2013, 12(10): 820-823
Zhang Ying-ying, Zhuang Shou-gang, Li Xiao-jun, et al. Effect of obesity on oxidative stress system in patients with diabetic nephropathy and analysis of related [J]. Chinese Journal of General Practitioners, 2013, 12(10): 820-823
- [10] 李正芳,陈中沛,方芳,等. α 硫辛酸联合前列地尔治疗早期糖尿病肾病疗效观察[J].重庆医学, 2011, 40(25): 2514-2515
Li Zheng-fang, Chen Zhong-pei, Fang Fang, et al. The therapeutic effect and safe analysis of alprostadil in combination with α -lipoic acid for early diabetic nephropathy[J]. Chongqing Medicine, 2011, 40(25): 2514-2515
- [11] 邱春娟,吕肖锋,赵晶,等. α 硫辛酸对早期糖尿病肾病患者氧化应激水平的影响及对肾脏的保护作用[J].中国医药, 2013, 8(9): 1246-1248
Qiu Chun-juan, Lv Xiao-feng, Zhao Jing, et al. Alpha-lipoic acid oxidative stress levels in patients with early diabetic nephropathy[J]. China Medicine, 2013, 8(9): 1246-1248
- [12] Waanders F, Visser FW, Gans RO. Current concepts in the management of diabetic nephropathy[J]. Neth J Med, 2013, 71(9): 448-458
- [13] Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined Angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy[J]. N Engl J Med, 2013, 369(20): 1892-1903
- [14] Moise MM, Benjamin LM, Enoch CY, et al. Mayombian ethnic, vegetables low intake, insulin treatment, diabetic nephropathy and severe diabetic retinopathy are determinants of blindness in diabetic Africans[J]. Int J Ophthalmol, 2013, 6(5): 727-732
- [15] Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB. Diabetes, oxidative stress and antioxidants[J]. Biochem Mol Toxicol, 2003, 17(1): 24-38
- [16] Lee BW, Kwon SJ, Chae HY, et al. Dose-related cytoprotective effect of alpha- lipoic acid on hydrogen peroxide- induced oxidative stress to pancreatic beta cells[J]. Free Radic Res, 2009, 43(1): 68-77
- [17] Bhatti F, Minkhey RW, Asico L, et al. Mechanisms of antioxidant and pro-oxidant effects of alpha-lipoic acid in diabetic and nondiabetic kidney[J]. Kidney Int, 2005, 67(4): 1371-1380
- [18] 赵金英,樊紫周,赵伟鸿,等.栽培甘草的黄酮提取物对糖尿病大鼠血糖、尿糖及抗氧化作用的影响[J].宁夏医科大学学报, 2012, 34(2): 110-114
Zhao Jin-ying, Fan Zi-zhou, Zhao Wei-hong, et al. Effect of Flavonoids from the Cultivated Licorice on Blood Glucose, Urine Sugar and Antioxidation in Rats with Type II Diabetes Mellitus[J]. Journal of Ningxia Medical University, 2012, 34(2): 110-114
- [19] 杜宇,刘剑华,曹微,等. α - 硫辛酸对糖尿病大鼠的肾脏保护[J].现代生物医学进展, 2012, 12(31): 6042-6044
Du Yu, Liu Jian-hua, Cao Wei, et al. The Protection of α -Lipoic acid on the Kidney of Diabetic Rats [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012, 12(31): 6042-6044
- [20] 李振兴,刘辉文,颜勇华,等.丁咯地尔和 α - 硫辛酸对糖尿病大鼠肾功能的保护作用研究 [J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(17): 3252-3254
Li Zhen-xing, Liu Hui-wen, Yan Yong-hua, et al. Protective effect of Buflomedil and Alpha lipoic acid on kidney function of diabetic rats [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2011, 11(17): 3252-3254