

血栓通与抵克立得治疗早期糖尿病肾病的对比研究

郎江明 曹海伟 魏爱生 黄彪 谭峰 吴军

内容提要 **目的:**探讨抑制血小板聚集的药物血栓通(三七总皂甙, panax notoginseng, PNS)和抵克立得(Ticlid)治疗早期糖尿病肾病(DN)的疗效及机理。**方法:**58例早期DN患者随机分为抵克立得组(28例, 抵克立得250mg, 每日1次)和血栓通组(30例, 血栓通每日8ml, 加250ml生理盐水静脉滴注), 采用对比研究方法, 观察治疗早期DN的疗效和相关指标变化。**结果:**治疗后, 抵克立得组和血栓通组的血栓素 B_2 (TXB $_2$)均显著下降($P < 0.01$), 且抵克立得组下降明显高于血栓通组($P < 0.05$); 6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ (6-K-PGF $_{1\alpha}$)上升, T/K比值变化显著($P < 0.01$)。两组患者的尿白蛋白(ALB), β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)均明显下降($P < 0.01$)。血 α_1 -微球蛋白(α_1 -MG)亦下降($P < 0.01$)。抵克立得组治疗前后尿ALB与T/K值呈现显著正相关($r = 0.41$, $P < 0.01$)。血 α_1 -MG和T/K亦呈现显著正相关($r = 0.34$, $P < 0.05$), 血栓通组未有此种关系。**结论:**血栓通和抵克立得治疗DN, 有助于恢复体内TXA $_2$ /PGI $_2$ 的平衡, 改善微循环, 降低DN患者全血粘度, 以减少早期DN患者尿ALB排泄, 延缓DN发展。

关键词 糖尿病肾病 抵克立得 血栓通

Comparative Study on Effect of Panax Notoginseng and Ticlid in Treating Early Diabetic Nephropathy Lang Jiangming, Cao Haiwei, Wei Aisheng, et al *Foshan TCM Hospital, Guangdong (528000)*

Objective: To explore the ameliorative effect and mechanism of Panax notoginseng (PNG) and ticlid in treating early diabetic nephropathy (DN). **Methods:** Fifty-eight patients were divided randomly into two groups, 28 patients of the ticlid group treated with ticlid 250 mg orally, once a day and 30 patients of the PNG group treated with PNG 8 ml in 250 ml of normal saline intravenous drip once a day. The therapeutic effect and relative indexes of the two groups were observed and compared. **Results:** After treatment, in both groups, the thromboxane B_2 markedly reduced and was more prominent in the ticlid group ($P < 0.05$), while the 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ increased obviously, so as to cause a significant lowering of T/K ratio, $P < 0.01$. Levels of urinary albumin, β_2 microglobulin and blood α_1 microglobulin of both groups were lowered significantly, $P < 0.01$. A significant positive linear correlation was found in the ticlid group between urinary albumin and T/K ratio ($r = 0.41$, $P < 0.01$), as well as in blood α_1 microglobulin with T/K ratio ($r = 0.34$, $P < 0.05$), while it was not found in the PNG group. **Conclusion:** Ticlid and PNG were beneficial to resume the balance of T/K and improve microcirculation, reduce whole blood viscosity and decrease urinary albumin so as to retard the progress of DN.

Key words diabetic nephropathy, Panax notoginseng, ticlid

糖尿病肾病(DN)是糖尿病常见合并症。DN发生和肾小球血流动力学改变及激肽-前列腺素-血栓素调节障碍有极大关系。我们采用随机对比研究方法, 观察了抵克立得(Ticlid)和血栓通(三七总皂甙, panaxnotoginseng, PNS)治疗早期DN的疗效和相关系

列指标变化。现将研究结果报道如下。

资料和方法

1 观察对象 早期DN患者58例, 均为糖尿病专科住院患者(均为2型糖尿病患者)。糖尿病诊断依据1985年WHO标准⁽¹⁾诊断。早期DN患者诊断标准, 参照Mogensen糖尿病肾病分期标准⁽²⁾, 均属于DN

1. 广东省佛山市中医院(广东 528000)

Ⅲ期患者;尿放射免疫检测出现微量白蛋白(30~300mg/24h)。血液中肌酐、尿素氮均属正常范围,排除其他疾患所致的尿白蛋白增高,如高血压、泌尿系感染、心功能不全、酮症酸中毒等。

早期 DN 患者随机分为两组:抵克立得组 28 例,男 12 例,女 16 例;年龄 42~64 岁,平均 50.8 岁;病程 6~14 年,平均 8.9 年。血栓通组 30 例,男 14 例,女 16 例;年龄 44~65 岁,平均 51.4 岁;病程 6.5~15.0 年,平均 9.1 年。两组患者性别分布、年龄、病程均无显著性差异。故两组患者具有可比性。

2 服药方法 两组早期 DN 患者在常规糖尿病饮食情况下,治疗前后蛋白质摄入量保持恒定(每天 1g/kg)。根据患者血糖情况,口服降糖药物美吡达(海南金晓制药厂,批号:9506),每次 5~10mg,每天 2~3 次,或服优降糖(广东石岐制药厂,批号:960717)2.5~5mg,每天 2 次。18 例患者加用二甲双胍(北京天安制药厂,批号:960403)0.25~0.5g,每天 3 次。

全部研究对象 2 周前停用影响前列腺代谢及血小板功能的药物。抵克立得组,抵克立得(法国赛诺非温莎生产,批号:960320)250mg,每天早餐时服用 1 次,连续服用 20 天。血栓通组,血栓通(三七总皂甙灭菌水溶液,广东利民制药厂生产,批号:960802,每 2ml 含量为 70mg),每天 8ml,加入 250ml 生理盐水中静脉滴注,连续使用 20 天。

3 检测方法 除血糖(FGB)外全部指标均采用放射免疫法测定(^{125}I 标记),尿白蛋白(ALB)、血胰岛素(INS)试剂盒由中国原子能研究院同位素研究所提供。 α_1 -微球蛋白(α_1 -MG)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)试剂盒由天津九鼎医学生物工程技术有限公司提供。血栓素 B_2 (TXB₂)、6-酮-前列腺素 $\text{F}_{1\alpha}$ (6-K-PGF_{1 α})试剂盒由苏

州医学院止血与血栓研究室提供。放射免疫检测仪器为中国科学院上海原子核研究所生产的 SN-682 γ 计数器。全部研究对象治疗前后均早晨空腹抽血和留置 24h 尿。实验检测标本按要求冷冻后,每周集中测定。(批间误差 CV<8%,批内 CV<5%)。

4 统计学处理 患者治疗前后检测结果数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。治疗前后自身配对比较 t 检验。指标间关系采用相关检验。

结 果

1 两组治疗前后 FGB、INS、TXB₂、6-K-PGF_{1 α} 测定结果比较 见表 1。治疗后,抵克立得组和血栓通组 FGB、TXB₂、T/K 均显著下降($P<0.01$),INS、6-K-PGF_{1 α} 上升,有显著性差异($P<0.01$)。

2 两组治疗前后肾功能指标的比较 见表 1。治疗前后肾功能明显改善,血 α_1 -MG 在治疗后两组患者均下降,有显著性差异($P<0.05$)。尿 β_2 -MG、尿 ALB 明显下降($P<0.01$)。血 β_2 -MG 治疗前后无明显变化($P>0.05$)。

3 两组间各项检测指标比较 见表 1。抵克立得组治疗前后 TXB₂ 下降明显高于血栓通组($P<0.05$),其他各指标无显著性差异。

4 尿白蛋白、血 α_1 -MG 与 T/K 值的关系 治疗前后,抵克立得组血 α_1 -MG 和尿 ALB 与 T/K 值呈现显著正相关(前者 $r=0.34$, $P<0.05$,后者 $r=0.41$, $P<0.01$),血栓通组未有此种关系。

5 药物副作用 抵克立得组中 3 例有轻微胃肠道不适反应,均能耐受,在用药过程中渐减轻。血栓通组未见药物副作用。

表 1 两组治疗前后各项检测指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	FGB (mmol/L)	INS (mu/L)	TXB ₂ (ng/L)	6-K-PGF _{1α} (ng/L)	T/K	血 α ₁ -MG (mg/L)	血 β ₂ -MG (μg/L)	尿 β ₂ -MG (μg/L)	尿 ALB (mg/24h)	
抵克立得	28	治前	12.9 ±4.8	9.0 ±4.7	200.1 ±65.6	21.6 ±6.1	9.7 ±3.7	27.5 ±10.9	2618.8 ±504.6	247.8 ±93.1	179.3 ±77.4
		治后	6.3 ±2.0**	12.6 ±5.3**	116.3 ±41.7**	25.8 ±5.8*	4.5 ±2.0**	22.6 ±7.2*	2459.1 ±763.2	165.4 ±76.3**	104.8 ±58.9**
血栓通	30	治前	12.7 ±4.4	9.4 ±5.6	177.8 ±77.3	20.8 ±6.1	10.0 ±5.7	24.6 ±9.4	2903.3 ±634.9	196.7 ±68.1	174.0 ±74.4
		治后	6.8 ±2.8**	13.5 ±7.4**	128.6 ±52.7**	29.2 ±13.6**	5.9 ±4.4**	19.5 ±6.1*	2885.0 ±792.3	121.5 ±53.6**	107.8 ±61.5**
正常参考值 [△]			3.92 ~6.16	4 ~22	136.0 ±81.8	23.5 ±8.9	—	18.7 ±12.9	1615.0 ±335.0	85.0 ±69.0	<30

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$; $^{\Delta}$ 药盒厂商提供的正常参考值

讨 论

近年来, DN 的治疗引起学者的极大关注, 研究证实血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)具有降低尿蛋白和保护肾功能的作用。Schrör K 等研究认为 ACEI 减少尿蛋白机制可能是通过抑制缓激肽及血管紧张素 I 的降解或直接影响前列腺素合成与释放⁽³⁾。周智广报道山莨菪碱与卡托普利对 DN 的影响主要是通过改善微血管病变, 同样可达到减少尿蛋白的排泄和改善肾功能的作用⁽⁴⁾。

大量研究表明, DN 病变与微血管病变有密切关系。DN 患者的毛细血管扩张, 毛细血管内常有红细胞凝集, 毛细血管基膜常增厚, 血管内皮细胞受到损害。DN 患者常有血小板功能亢进, 糖尿病状态导致血液流变学异常及微循环障碍, 微血栓形成和微栓塞等亦可导致微循环瘀滞及其静脉压升高, 共同促使肾小球滤过压增高及尿蛋白排泄增多。前列腺素(PGI₂)与血栓素 A₂(TXA₂)是体内调节血小板功能的主要因子, PGI₂ 具有抑制血小板凝集和扩张血管的作用, TXA₂ 能促进血小板凝集和血管收缩。

国内研究认为, DN 患者 TXB₂/6-K-PGF_{1α} 比值升高, 提示早期 DN, 即存在 TXA₂/PGI₂ 平衡失调, 这种平衡失调可诱发血小板凝集, 释放分裂原及其他血小板活性因子, 促进动脉粥样硬化及微血管病变的发生⁽⁵⁾。

本研究应用了西药 Ticlid 和中成药 PNS, 同样取得较满意的疗效。抵克立得的作用机理在于能阻碍血小板上纤维蛋白原的受体, 因此与凝集作用有关的物质都同时失活。具有很好的抗凝作用, 治疗后 TXB₂ 及 T/K 比值显著下降。同时, T/K 比值下降与尿 ALB、血 α₁-MG 下降呈明显正相关。而血 α₁-MG 在诊断早期 DN 中甚敏感, 肾小球滤过率轻度下降, 血清 α₁-MG 会升高⁽⁶⁾。

血栓通治疗后, DN 患者 T/K 比值下降与尿 ALB

下降并无显著相关, 似可考虑血栓通在治疗中其他的作用机理。中药血栓通同样具有改善微循环、降低血中 TXB₂ 水平及 T/K 比值的作用。同时, 有报道发现血栓通抑制血管收缩反应并不通过抑制细胞内钙释放而实现, 主要是通过阻断受体依赖的钙通道(ROC)开放而导致细胞外钙内流而实现⁽⁷⁾。同样, PNS 抗自由基作用, 提高机体耐缺氧能力, 保护线粒体的功能, 减少自由基产生, 也对治疗 DN 有益。

综上所述, 我们认为, 抵克立得和血栓通均具有降低体内 TXB₂, 升高 6-K-PGF_{1α} 的作用, 有助于恢复体内 TXA₂/PGI₂ 平衡, 改善微循环、降低 DN 患者全血粘度, 可以达到减少早期 DN 患者的尿蛋白排泄, 延缓 DN 病变发展的目的。其长期治疗效果尚待进一步观察研究。

参 考 文 献

1. World Health Organization, Expert Committee on Diabetes. Technical Report Series Geneva, Switzerland, 1985.
2. Mogesen CE, Christensen CK. The diabetic Kidney from hyperfiltration and microalbumin to end stage renal failure. Med Clin Nor Ame 1988;72:1465—1469.
3. Schrör K. Converting enzyme inhibitor and the interaction between kinins and eicosanoids. J Cardiovasc Pharmacol, 1990;15(Suppl):960.
4. 周智广, 廖三元, 伍汉文, 等. 山莨菪碱与卡托普利对糖尿病肾病的影响. 中华内分泌代谢杂志 1994;10(1):19—21.
5. 张美璐, 欧阳安. 血浆 6-酮-前列腺素 F_{1α}、血栓素 B₂ 与糖尿病微血管病的关系. 中华内科杂志 1989;28:42.
6. Martin P, Hampton KK, Walton C, et al. Microproteinuria in type 2 diabetes mellitus from diagnosis. Diabet med 1990;7:315.
7. Guan Yy, Kuan CY, Edwan E, et al. Effect of Panax Notoginseng Saponin on receptor-operated Ca²⁺ channel in vascular smooth muscle. Acta Pharmacologica Sinica. 1994;5:392—395.

(收稿:1997-12-17 修回:1998-09-03)

· 消 息 ·

第八届全国中西医结合儿科学术会议于 1998 年 9 月 8 日~12 日在湖南张家界召开。会议共收到论文 237 篇, 其中专题报告 9 篇, 大会发言 32 篇。共有国内学者 85 人参加会议。会议分别就神经、精神、循环、呼吸、泌尿、消化、营养、新生儿、内分泌代谢及其他等方面进行了广泛交流。

(本刊讯)