

黄芪注射液对早期糖尿病肾病患者血小板功能和血浆内皮素的影响

刘志强¹ 李全志² 秦贵军³

内容提要 目的:了解黄芪注射液对早期糖尿病肾病的治疗作用。方法:早期糖尿病肾病患者 136 例,随机分为常规治疗(R_1)组 50 例和黄芪治疗(R_2)组 86 例,治疗疗程 3 周,用放射免疫法和酶联免疫吸附方法分别测定糖尿病肾病患者药物治疗前后血浆内皮素-1(ET-1)、24h 尿白蛋白排泄率(uAER)和血小板颗粒膜蛋白(GMP-140)、 δ -酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ (6-keto-PGF $_{1\alpha}$)及血栓素 B_2 (TXB $_2$);并选择 26 名健康人为对照(N)组。结果:糖尿病肾病患者血浆 ET-1、GMP-140、TXB $_2$ 水平显著高于健康人,而 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 则低于健康人;治疗后血浆 ET-1 水平降低, GMP-140、TXB $_2$ 和 uAER 显著降低。结论:糖尿病肾病的发生和发展可能与血浆内皮素水平改变和血小板功能的改变有关,黄芪可改善早期糖尿病肾病患者血小板功能和血浆内皮素水平。

关键词 糖尿病肾病 内皮素 血小板功能

Effect of Astragalus Injection on Platelet Function and Plasma Endothelin in Patients with Early Stage Diabetic Nephropathy LIU Zhi-qiang, LI Quan-zhi, QIN Gui-jun *The Affiliated Huaihe Hospital of Kaifeng Medical School, Henan (475000)*

Objective: To study the therapeutic effect of Astragalus injection (AI) in treating early stage diabetic nephropathy (DN) patients. **Methods:** The total of 136 early diabetic nephropathy patients were randomly divided into two groups, 50 cases in the conventional treated group and 86 in the AI treated group, the therapeutic course being 3 weeks. Levels of plasma endothelin-1 (ET-1), 24 hrs urinary albumin excretion rate (uAER), and platelet granule membrane protein (GMP-140), 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ (6-keto-PGF $_{1\alpha}$), and thromboxane B_2 (TXB $_2$) before and after treatment were determined by radioimmunoassay (RIA) and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) respectively. Moreover, the above-mentioned criteria in 26 healthy subjects were also measured for control. **Results:** The plasma ET-1, GMP-140, TXB $_2$ and uAER levels in DN patients were higher, but 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ level was lower than those in healthy subjects. The above elevated criteria in DN patients could be lowered by AI treatment. **Conclusion:** The pathogenesis and development of DN might be closely associated with the changes of plasma ET-1 level and platelet function. Astragalus could improve the above-mentioned changes in patients of early stage DN.

Key words diabetic nephropathy, endothelin, platelet function

糖尿病在我国从 70 年代中期的 1% 上升至近年的近 3%⁽¹⁾。糖尿病肾病在胰岛素依赖性及非胰岛素依赖性糖尿病发病中分别为 30%~40% 与 15%~20% 左右⁽¹⁾,糖尿病肾病(DN)早期为肾脏体积过大,肾小球容积过多以及肾小球滤过率过高,随后肾小球系膜细胞增生,肾小球基质积聚,尿白蛋白排泄增加,最终肾小球硬化。临床表现为肾功能衰竭,成为致死的主要原因之一。其发生机理尚未完全明了,亦缺乏

早期有效的治疗措施。本研究观察了黄芪注射液对早期糖尿病肾病患者血浆内皮素及血小板功能的影响,以了解其对糖尿病肾病的治疗作用。

资料和方法

1 临床资料 正常对照(N)组 26 名,男 16 名,女 10 名,年龄 40.0 ± 5.8 岁,系社区糖尿病筛选健康人员,血压正常,无心、脑、肾疾病。口服葡萄糖耐量试验(OGTT)排除糖尿病;早期糖尿病肾病(24h 尿白蛋白排泄率(uAER)在 $30 \sim 300\text{mg}/24\text{h}$,排除原发性肾病、泌尿系感染、高血压、心力衰竭等原因所致的蛋白尿)患者 136 例,糖尿病的诊断根据 1980 年 WHO 糖

1. 河南省开封医学专科学校附属淮河医院(河南 475000);2. 河南省开封市肿瘤医院;3. 河南医科大学第一附属医院
万方数据

尿病诊断标准⁽²⁾ 均为 2 型糖尿病患者, uAER 为 35~290mg/24h。随机将糖尿病肾病患者分为常规治疗(R₁)组 50 例和黄芪治疗(R₂)组 86 例, R₁ 组 50 例,男 22 例,女 28 例,年龄 25~82 岁,平均(41.0±6.7)岁;病程 6~19 年,平均(9.6±3.4)年。R₂ 组 86 例,男 40 例,女 46 例,年龄 26~80 岁,平均(40.0±5.9)岁,病程 5~18 年,平均(10.0±2.9)年。所有早期糖尿病肾病患者血 Cr、BUN 正常,无严重心、脑、肝脏及其他内分泌疾病。

2 治疗方法 R₁ 和 R₂ 组均在糖尿病饮食的基础上接受胰岛素治疗,并达到良好控制标准(FPG<6.0mmol/L,餐后 2h PG<8.0mmol/L,24h 尿糖定量<28mmol/L)。R₂ 组除上述治疗外,每日黄芪注射液(每支 10ml,每 10ml 含原生药量 20g,成都地奥九泓制药厂生产,生产批号:999103)20ml 加入 100ml 生理盐水中静脉滴注,连续治疗 3 周后复查前述指标,两组患者血压升高者,用降压药治疗,使其控制在正常范围。

3 观察项目及检测方法

3.1 血浆内皮素-1(ET-1)浓度测定 受试者清晨空腹卧床 2h,取静脉血 2ml 置于预冷的试管中(内含 100g/L EDTA-Na₂ 30μl,抑肽酶 40μl),混匀,4℃ 3 000r/min 离心 10min,分离血浆,-20℃ 保存,存放时间不超过 3 个月,采用放射免疫分析法(RIA)检测,试剂盒由解放军 301 医院生产,严格按照说明书操作,批内变异系数 8.4%,批间变异系数 12.6%。

3.2 血小板颗粒膜蛋白(GMP-140)血栓素 B₂(TXB₂)及 6-酮-前列腺素 F_{1α}(6-keto-PGF_{1α})浓度测定 取清晨空腹静脉血 5ml,用 EDTA-Na₂ 抗凝,采血后 60min 内离心,分离血浆,-20℃ 保存待测。3 项指标均采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定。试剂盒由苏州医学院血栓与出血研究所提供。批内变异系数 9.1%,批间变异系数 4.6%。

3.3 24h uAER 测定 收集 24h 尿样(女性需月经期过后 5 天以上),不加防腐剂,分装,-20℃ 保存待测,时间不超过 1 个月,uAER 测定采用 RIA,药盒由美国 DPC 公司生产。

4 统计学处理 参数均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间及治疗前后比较用 *t* 检验或 χ^2 检验,患者血浆 ET-1 水平与 24h uAER 参数间进行直线回归分析。

结 果

1 糖尿病肾病患者治疗前后血浆 ET-1 水平变化 见表 1。136 例糖尿病肾病患者血浆 ET-1 浓度

为(110.0±41.0)ng/L,显著高于 N 组(*P*<0.01),药物治疗后 R₁ 组下降了 17.6%,R₂ 组下降了 28.9%,说明糖尿病肾病患者血浆 ET-1 处于高水平。良好控制血糖可使血浆 ET-1 水平下降。黄芪治疗能显著降低血浆 ET-1 水平。

2 糖尿病肾病患者治疗前后 GMP-140、TXB₂ 及 6-keto-PGF_{1α}变化比较 见表 1。136 例糖尿病肾病患者 GMP-140[(46.9±8.6)ng/L]、TXB₂[(88.0±35.1)ng/L]分别显著高于 N 组(*P*<0.05,*P*<0.01),6-keto-PGF_{1α}[(12.3±6.9)ng/L]则低于 N 组(*P*<0.05)。R₁ 组治疗后 GMP-140、TXB₂、6-keto-PGF_{1α}改变无显著性差异;R₂ 组治疗后 GMP-140、TXB₂ 均显著降低(*P*<0.01),6-keto-PGF_{1α}变化不明显。

3 24h uAER 治疗前后变化 R₁ 组治疗前 uAER 为(115.4±28.1)mg/24h,治疗后为(110.6±30.4)mg/24h,经 *t* 检验差异无显著性(*P*>0.05);R₂ 组治疗前为(109.8±19.5)mg/24h,治疗后为(78.4±14)mg/24h,经 *t* 检验差异有显著性(*P*<0.01),说明仅良好地控制血糖和对症处理不能降低糖尿病肾病患者尿白蛋白排泄量,黄芪治疗能显著减少患者尿白蛋白排泄量。

表 1 各组治疗前后血浆 ET-1、GMP-140、TXB₂ 及 6-keto-PGF_{1α}变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	GMP-140 (μg/L)	6-keto-PGF _{1α}	TXB ₂	ET-1
			ng/L		
R ₁	50	治前 47.5±8.0*	11.9±7.4*	87.4±32.1**	109.4±40.2**
		治后 44.6±7.9	12.4±7.9	82.6±30.8	90.1±34.0 [△]
R ₂	86	治前 46.3±8.5*	12.7±6.1*	88.1±39.0**	111.7±42.7**
		治后 39.8±5.7 [△]	11.6±5.9	78.0±31.0 [△]	79.4±22.7 [△]
N	26	38.2±8.1	17.5±6.9	76.1±39.4	72.2±16.7

注:与 N 组比较,**P*<0.05,***P*<0.01;与本组治疗前比较,[△]*P*<0.01

4 相关分析 136 例糖尿病肾病患者治疗前血浆 ET-1 水平与 24h uAER 直线回归分析呈显著正相关(*r*=0.45,*P*<0.01)。

讨 论

ET-1 是由血管内皮细胞产生的一种血管活性肽,主要分布于肾、肺、肝脏、心脏及中枢神经系统,能引起肾血管收缩,减少肾血流量,降低肾小球滤过率^(3,4)。有学者认为 ET-1 能直接刺激血管平滑肌细胞、肾小球系膜细胞增生、肥大。本观察证实糖尿病肾病患者血浆 ET-1 水平显著高于健康人,且与 24h 尿白蛋白排泄率呈正相关。因此认为 ET-1 可能与糖尿病肾病的发生发展有关。

GMP-140 是血小板 α-颗粒膜蛋白,当血小板被激

活时随 α -颗粒的释放而分布于血小板表面,并能释放入血浆,为目前发现最具有特征性的血小板活化标志物⁽⁵⁾,TXB₂ 是血栓烷 A₂ 的稳定代谢产物,具有收缩血管和促使血小板聚集作用。6-keto-PGF_{1 α} 是前列环素 (PGI₂) 的稳定代谢产物,由血管内皮细胞合成,具有强烈扩张血管和抑制血小板聚集作用⁽⁶⁾。本研究结果显示糖尿病肾病患者血 GMP-140、TXB₂ 水平均高于健康人,而 6-keto-PGF_{1 α} 则低于健康人,说明糖尿病肾病患者血小板处于活化状态,内皮细胞受损。血小板功能异常,组织缺血、缺氧,微循环障碍可导致血管内皮细胞产生和释放 ET-1。有学者认为糖尿病患者血浆 ET-1 水平升高是血管内皮细胞损伤的标志,而血管内皮细胞损伤是糖尿病微血管病变发生的主要原因⁽⁷⁾。依据本研究结果,糖尿病患者血中 ET-1 水平升高和血小板处于活化状态推测,两者可能协同导致了糖尿病肾病的发生和发展。

黄芪注射液具有扩张血管、抑制血小板聚集、改善微循环、增加肾血流量的作用。本研究结果显示黄芪能显著降低糖尿病肾病患者血 GMP-140、TXB₂ 和 ET-1 水平,同时 24h uAER 也明显减少,因此认为对

早期糖尿病肾病有较好的治疗作用,作用机理可能与降低血浆 ET-1 水平和抑制血小板活性有关。

参 考 文 献

1. 林善钺. 重视糖尿病肾脏病变的诊断与治疗. 中华内分泌代谢杂志 1998 ;14(2):65—67.
2. 董砚虎. 糖尿病及其并发症当代治疗. 济南:山东科学技术出版社,1994:134—137.
3. Kon V, Badr KF. Biological actions and pathophysiologic significance of endothelin in the kidney. Kidney Int 1991 ;40:1.
4. Simonson MS, Dunn MJ. Endothelin peptides: a possible role in glomerular inflammation. Lab Invest 1991 ;64:1.
5. Yeo E, Feurie BC, Furie B. Padgem protein in human erythrocytes. Blood 1989 ;73:772.
6. Needleman P, Mooncadd S, Bunting S, et al. Identification of enzyme in platelet microsomes which generates thromboxane from prostaglandin and peroxidase. Nature 1976 ;261:558.
7. Takahashi, Ghati MA, Lam HC, et al. Elevated plasma endothelin concentration in patients with diabetes mellitus. Diabetologia 1990 ;33:306.

(收稿 2000-06-16 修回 2001-01-15)