

阿魏酸钠治疗糖尿病肾病的初步临床观察

郑凤鸣 任跃忠 赵同峰

摘要 目的 探讨阿魏酸钠(sodium ferulate, SF)对糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)的影响。方法 早期 DN 48 例和临床 DN 54 例,随机分为常规治疗组和阿魏酸钠治疗组,测定尿白蛋白排泄率(urinary albumin excretion rates, UAER)、血浆内皮素(serum endothelin, ET)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血清肌酐(serum creatinine, SCr)和空腹血糖(fasting blood glucose, FBG),比较两组效果。结果 治疗 4 周后,阿魏酸钠治疗组早期 DN 和临床 DN 治疗后 UAER、BUN 和血 ET 水平均显著下降($P < 0.05$, $P < 0.01$),而常规治疗组 UAER、BUN 和血 ET 水平治疗前后差异无显著性。结论 阿魏酸钠能降低 DN 患者 UAER 和 BUN,其机制可能与其减少 ET 的生成或拮抗 ET 与其受体结合有关。

关键词 糖尿病肾病;阿魏酸钠;内皮素

Preliminary Clinical Observation on Effect of Sodium Ferulate in Treating Diabetic Nephropathy ZHENG Feng-ming, REN Yue-zhong, ZHAO Tong-feng *Department of Endocrinology, The Second Hospital Affiliated to Medical College of Zhejiang University, Hangzhou (310009)*

Abstract Objective To investigate the effect of sodium ferulate (SF) on diabetic nephropathy (DN). **Methods** Forty-eight DN patients of early stage and 54 DN patients of clinical stage were randomly divided into two groups, the conventional treatment group and the SF treatment group. Indexes, including urinary albumin excretion rate (UAER), serum endothelin (ET), blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr) and fasting blood glucose (FBG) were observed. **Results** The levels of UAER, BUN and ET were decreased in all DN patients, either early stage or clinical stage, after treated with SF for 4 weeks ($P < 0.05$, $P < 0.01$), but changed insignificantly in those treated with conventional treatment. **Conclusion** SF can decrease the levels of UAER and BUN in DN patients, the mechanism may relate with the decreasing of ET production and antagonizing to the binding of ET with its receptors.

Key words diabetic nephropathy; sodium ferulate; endothelin

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病常见的慢性并发症,目前尚无非常有效的治疗方法。阿魏酸钠(sodium ferulate, SF)是传统活血化瘀中药川芎、当归等的主要成分阿魏酸的钠盐,近年来有研究表明, SF 是一种新的非肽类内皮素受体拮抗剂^[1],能减少糖尿病大鼠的尿蛋白^[2],这为 DN 的防治提供了一条新的思路和途径。本研究通过观察 SF 对 DN 的影响,以探讨其在防治 DN 中的作用。

资料与方法

1 研究对象 健康对照组 30 名,为本院健康体检者,血压、血糖均正常,无心、肺、肝、肾、高血压及糖尿病史,年龄 33~71 岁,平均(60±12)岁。2 型糖尿病患者 102 例,为本院住院患者,根据 1999 年 WHO

糖尿病新诊断标准确诊^[3]。按 Mogensen 的建议,根据尿白蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate, UAER)将 DN 患者分为早期 DN 48 例(UAER 20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$)和临床 DN 54 例(UAER>200 $\mu\text{g}/\text{min}$)^[4]。伴有糖尿病急性代谢紊乱、泌尿系感染及严重心、肝、脑疾病者未列入本研究中。

患者均予糖尿病常规降血糖治疗,包括饮食控制、口服降糖药(格列吡嗪、格列齐特、阿卡波糖)及皮下注射胰岛素,但未予其他任何治疗 DN 的药物,当血糖控制 ≤ 10 mmol/L 时进入试验。按数字表法随机分为两组:常规治疗组 51 例,男 31 例,女 20 例;年龄 40~76 岁,平均(62±10)岁;其中早期 DN 22 例,临床 DN 29 例。阿魏酸钠治疗组 51 例,男 28 例,女 23 例;年龄 43~80 岁,平均(63±9)岁;其中早期 DN 26 例,临床 DN 25 例。两组患者资料比较,差异无显著性,具有可比性。

2 治疗方法 常规治疗组仅给予常规降血糖治

作者单位 浙江大学医学院附属二院内分泌科(杭州 310009)

通讯作者:郑凤鸣, Tel: 13336181811, E-mail: zjzfm0@sohu.com

疗 阿魏酸钠治疗组在常规降血糖的同时 加用阿魏酸钠针剂(威威润生制药吉林有限公司产品)0.2 g,加入生理盐水 100 ml 中静脉滴注,每天 1 次,28 天为观察疗程。

3 检测指标 受试者均于试验第 1 天及第 28 天清晨空腹抽取静脉血,分别用于血浆内皮素(serum endothelin, ET)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血清肌酐(serum creatinine, SCr)和空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)的检测。ET 测定药盒为北京福瑞生物技术有限公司生产,用放免法测定。所有患者均于取血前 1 日留 24 h 尿,用放免法测定 24 h 尿白蛋白,并计算 UAER。

4 统计学处理 各项数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后及组间比较采用 *t* 检验。

结 果

两组患者治疗前后血 ET、UAER、BUN 及 SCr 等指标的比较,见表 1。

1 治疗前阿魏酸钠治疗组早期 DN 和临床 DN 患者血 ET、UAER、BUN、SCr、FBG 与常规治疗组比较差异均无显著性($P > 0.05$),而与健康对照组比较,差异有显著性(均 $P < 0.01$)。

2 与治疗前比较,阿魏酸钠治疗组早期 DN 和临床 DN 治疗后血 ET、UAER、BUN 水平均显著下降($P < 0.05, P < 0.01$),SCr 差异无显著性($P > 0.05$);常规治疗组血 ET、UAER、BUN 和 SCr 水平治疗前后差异均无显著性($P > 0.05$)。

3 治疗后阿魏酸钠治疗组早期 DN 和临床 DN 血 ET 水平、UAER 和 BUN 均显著低于常规治疗组($P < 0.05, P < 0.01$)。

4 阿魏酸钠治疗组和常规治疗组治疗前后比较,FBG 均显著下降($P < 0.05, P < 0.01$),组间比较血糖

值无明显差异($P > 0.05$)。

讨 论

DN 是糖尿病严重的慢性并发症, DN 的发病是多因素综合作用的结果。而 ET 是目前已知的最强的血管收缩肽^[1],在 DN 的发生发展过程中起重要作用,主要通过靶细胞膜上相应受体结合后发挥其生物学效应。DN 时血浆 ET 水平升高,内皮素系统处于活化状态^[5]。Peppas 等^[6]研究发现,糖尿病患者中,尿 ET 明显升高,且与尿素氮、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、糖化血红蛋白等呈线性关系。本研究结果显示,治疗前早期 DN 和临床 DN 患者血 ET 明显高于正常对照组,说明 ET 不仅反映肾血管受损程度,且与 DN 的发生和发展有关。ET 通过一系列复杂的机制影响肾功能,如诱导 TGF- β 产生^[7],刺激血管紧张素 II 及血管紧张素转换酶的产生^[8],并与许多生长因子如 PDGF- β 、碱性成纤维生长因子(bFGF)和 TNF- α 等对肾脏产生损害。基础研究表明^[9],无论非选择性内皮素受体拮抗剂或血管紧张素转换酶抑制剂均能显著抑制糖尿病大鼠肾组织血管紧张素 II、血管紧张素 II 1 型受体(AT1R)及内皮素 A 受体(ETaR)的表达,提示肾组织内皮素 1 与血管紧张素 II 之间存在着密切联系及交叉反应。

阿魏酸钠是传统活血化瘀中药川芎、当归等的主要成分阿魏酸的钠盐,王峰等^[1]发现它是一类新的非肽类内皮素受体拮抗剂,其苯乙烯结构具有明显拮抗 ET-1 致收缩效应及致增殖效应,能阻断肾小球内系膜细胞、血管平滑肌细胞的收缩和增殖,可拮抗 ET 与其受体结合,还能降低血浆 ET 的水平,具有扩张血管、抑制血小板聚集、改善微循环、抑制炎症反应、抗氧化和清除自由基等作用,对动脉粥样硬化、缺血再灌注损伤和大鼠肾炎模型等具有显著的治疗作用^[2,10]。Dhein 等^[11]研究发现,ET 受体拮抗剂可对抗糖尿病

表 1 两组 DN 患者治疗前后血 ET、UAER、BUN、SCr 及 FBG 测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	血 ET (ng/L)	UAER (μ g/min)	BUN (mmol/L)	SCr (μ mol/L)	FBG (mmol/L)
健康对照	30		36.25 \pm 12.21	3.54 \pm 1.24	4.12 \pm 1.72	80.00 \pm 15.00	4.65 \pm 0.72
常规治疗							
早期 DN	22	治疗前	52.93 \pm 15.72 *	96.35 \pm 20.02 *	5.32 \pm 1.82 *	108.00 \pm 20.00 *	8.32 \pm 2.42 *
		治疗后	50.25 \pm 13.64	90.28 \pm 31.47	5.30 \pm 1.13	104.00 \pm 23.00	7.00 \pm 1.45 Δ
临床 DN	29	治疗前	70.09 \pm 19.23 *	249.14 \pm 51.30 *	12.43 \pm 4.03 *	132.00 \pm 36.00 *	8.64 \pm 1.86 *
		治疗后	68.46 \pm 14.52	236.76 \pm 48.13	11.58 \pm 4.28	124.00 \pm 24.00	6.61 \pm 1.73 $\Delta\Delta$
阿魏酸钠治疗							
早期 DN	26	治疗前	55.32 \pm 14.45 *	98.23 \pm 28.42 *	5.28 \pm 1.16 *	112.00 \pm 26.00 *	7.93 \pm 0.92 *
		治疗后	40.78 \pm 12.36 $\Delta\Delta\Delta$	72.97 \pm 24.38 $\Delta\Delta\Delta$	4.43 \pm 1.51 $\Delta\Delta$	100.00 \pm 22.00	7.12 \pm 1.52 Δ
临床 DN	25	治疗前	71.49 \pm 18.42 *	286.93 \pm 87.23 *	11.76 \pm 4.33 *	128.00 \pm 28.00 *	8.06 \pm 2.24 *
		治疗后	57.26 \pm 18.38 $\Delta\Delta\Delta$	189.70 \pm 56.60 $\Delta\Delta\Delta\Delta$	9.04 \pm 3.68 $\Delta\Delta$	118.00 \pm 28.00	6.28 \pm 1.37 $\Delta\Delta$

注:与健康对照组比较,* $P < 0.01$;与本组治疗前比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与常规治疗组同一类型治疗后比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

大鼠肾脏缺血,也对抗心脏毛细血管与心肌纤维比值下降及使肾小球直径增加,并完全抑制肾小球内类嗜伊红物质的沉积。Gross 等^[12]报道,经血管紧张素转换酶抑制剂或 ET 受体拮抗剂治疗后,糖尿病大鼠的肾小球硬化指数和小管间质损害指数均明显降低,并能降低尿白蛋白的排泄。Barton 等^[13]发现高脂饮食能显著提高肾组织中 ACE 活性,而 ET 受体拮抗剂能在不改变 ACE mRNA 表达情况下将 ACE 活性完全阻断,以上提示 ET 受体拮抗剂具有像血管紧张素转换酶抑制剂一样阻断 ACE 活性,下调血管紧张素 II 及 AT1R 表达。郑丹等^[14]临床研究发现,阿魏酸钠具有降低早期 DN 患者尿蛋白和改善脂代谢作用,对 DN 内皮损伤的治疗具有重要意义。本研究结果显示,经阿魏酸钠治疗后,早期 DN 和临床 DN 患者 UAER、BUN 等指标显著降低,而常规治疗组治疗前后上述指标差异无显著性,表明阿魏酸钠具有降低肾脏尿蛋白的排泄及 BUN,改善早期 DN 和临床 DN 的肾功能,延缓肾功能损害进展。结果还发现,治疗后阿魏酸钠治疗组和常规治疗组 FBG 均显著下降,但组间比较血糖值差异无显著性,表明血糖的控制是由于使用降糖药物作用的结果。研究过程中未发现阿魏酸钠的明显不良反应。本组资料也显示,阿魏酸钠治疗组血 ET 下降的同时 UAER、BUN 也显著下降,而常规治疗组上述指标差异无显著性,提示阿魏酸钠降低 UAER 及 BUN 的机制可能与其减少 ET 的生成或拮抗 ET 与其受体结合有关。而两组治疗后 SCr 比较差异无显著性,可能是本组观察例数偏少或观察时间较短,有待今后进一步观察比较。

参 考 文 献

- 1 王峰,刘敏,杨连春,等.咖啡酸、阿魏酸 新的非肽类内皮素拮抗剂.中国临床药理学与治疗学杂志 1999;4(2):85—92.
Wang F, Liu M, Yang LC, et al. Caffeic acid, ferulic acid: a new kind of non-peptide endothelin antagonist. Chin J Clin Pharmacol Ther 1999;4(2):85—92.
- 2 赵同峰,张梁,邓华聪.阿魏酸钠对糖尿病大鼠肾脏的保护作用及机制研究.中国中西医结合杂志 2004;24(5):445—449.
Zhao TF, Zhang L, Deng HC. Renal protective effect and its mechanism of sodium ferulate in diabetic rats. Chin J Integr Tradit West Med 2004;24(5):445—449.
- 3 World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization, 1999.
- 4 叶任高,陆再英主编.内科学.第 6 版.北京:人民卫生出版

- 社 2004:794.
Ye RG, Lu ZY editors. Internal medicine. 6th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2004:794.
- 5 Itoh Y, Nakai A, Kakizawa H, et al. Alteration of endothelin-1 concentration in STZ-induced diabetic rat nephropathy, effects of a PGI₂ derivative. Horm Res 2001;56(5—6):165—171.
- 6 Peppas-Patrikiou M, Dracopoulou M, Dacout-Vouetakis C. Urinary endothelin in adolescents and young adults with insulin-dependent diabetes mellitus: relation to urinary albumin, blood pressure and other factors. Metabolism 1998;47(11):1408—1412.
- 7 Wolf G, Ziyadeh FN. Molecular mechanisms of diabetic renal hypertrophy. Kidney Int 1999;56:393—405.
- 8 Barton M, Shaw S, d'Uscio LV, et al. Angiotensin II increases vascular and renal endothelin-1 and functional endothelin converting enzyme activity in vivo: role of ETA receptors for endothelin regulation. Biochem Biophys Res Commun 1997;238:861(3)—865.
- 9 程虹,田雪飞,董鸿瑞,等.糖尿病肾病大鼠肾脏内皮素-1与血管紧张素 II 交叉作用的初步探讨.中华医学杂志 2004;84(3):248—252.
Cheng H, Tian XF, Dong HR, et al. The preliminary studies on the interaction between endothelin-1 and angiotensin II in kidney tissues of rats with diabetic nephropathy. Natl Med J China 2004;84(3):248—252.
- 10 赵同峰,邓华聪.阿魏酸钠的药理研究新进展.西北药学杂志 2001;16(3):135—136.
Zhao TF, Deng HC. Pharmacologic progress of sodium ferulate. Northwest Pharm J 2001;16(3):135—136.
- 11 Dhein S, Hochreuther S, Aus Dem Spring C, et al. Long-term effects of the endothelin (A) receptor antagonist LU 135252 and the angiotensin converting enzyme inhibitor tran-dolapril on diabatic angiopathy and nephropathy in a chronic type I diabetes mellitus rat model. J Pharmacol Exp Ther 2000;293(2):351—359.
- 12 Gross ML, Ritz E, Schoof A, et al. Renal damage in the SHR/N-cp type 2 diabetes model: comparison of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and endothelin receptor blocker. Lab Invest 2003;83(9):1267—1277.
- 13 Barton M, Carmona R, Krieger JE, et al. Endothelin regulates angiotensin-converting enzyme in the mouse kidney. J Cardiovasc Pharmacol 2000;36(Suppl 1):S244—S247.
- 14 郑丹,邓华聪,赵同峰,等.阿魏酸钠对早期糖尿病肾病的影响.临床内科杂志 2001;18(6):436—438.
Zheng D, Deng HC, Zhao TF. Effects of sodium ferulate on early diabetic nephropathy. J Clin Internal Med 2001;18(6):436—438.