

银杏叶提取物对早期糖尿病肾病的影响

朱宏文¹ 史正芳¹ 陈云燕¹ 钱秋芳¹ 顾文勇²

摘要 目的 探讨银杏叶提取物(脑恩, extract of Ginkgo bilboa leaf, EGB)对早期糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)的影响。**方法** 将 68 例早期 DN 患者,分为对照组和治疗组。对照组给予常规治疗;治疗组在常规治疗的基础上加用 EGB 9.6mg,每天 3 次口服;两组均治疗 3 个月。比较两组治疗前后尿中微量白蛋白(microalbumin, mALB)、 α_1 -微球蛋白(α_1 -microglobulin, α_1 -MG)、免疫球蛋白 G (IgG)、转铁蛋白(transferrin, TF)、视黄醇结合蛋白(retinal binding protein, RBP)、N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(N-acety-beta-D-glucosaminidase, NAG)等检测指标。**结果** 与治疗前比较,治疗组治疗后尿 mALB、 α_1 -MG、IgG、TF、RBP、NAG 明显下降,差异有显著性($P < 0.05$),而对照组上述指标下降不明显($P > 0.05$)。**结论** EGB 对早期糖尿病肾病具有保护作用。

关键词 银杏叶提取物;糖尿病肾病;尿微量白蛋白

Effect of Extract of Ginkgo bilboa Leaf on Early Diabetic Nephropathy ZHU Hong-wen, SHI Zheng-fang, CHEN Yun-yan, et al *Department of Medicine, Anting Hospital, Jiading District, Shanghai (201805)*

Abstract Objective To study the effect of extract of Ginkgo bilboa leaf (EGB) on renal lesions of early diabetic nephropathy (DN). **Methods** Sixty-eight patients with early DN were randomly divided into two groups, the control group (34 patients) and the treated group (34 patients). Patients in both groups received conventional therapy, while additional 9.6 mg EGB was orally taken by patients in the treated group, three times per day. The therapeutic course for both groups was three months. Indexes such as urinary microalbumin (mALB), α_1 -microglobulin (α_1 -MG), immunoglobulin (IgG), transferrin (TF), retinal binding protein (RBP) and N-acety-beta-D-glucosaminidase (NAG) before and after treatment between the two groups were compared respectively. **Results** Compared with before treatment, mALB, α_1 -MG, IgG, TF, RBP and NAG obviously decreased with significant difference in the treated group after treatment ($P < 0.05$). However, no significant decrease in the above-mentioned indexes in the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** EGB has the protective action on early DN.

Key words extract of Ginkgo bilboa leaf; diabetic nephropathy; urinary microalbumin

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病常见而难治的三大微血管病变之一,其发病率为 0.9%~36%,常进展至终末期肾衰,是糖尿病患者的主要死因之一。因此,对 DN 的早期诊断并采取有效的干预措施具有重要意义。目前, DN 的发病机理还不完全清楚,尚无理想的治疗措施,更缺乏针对性强的治疗药物。银杏叶提取物(脑恩, extract of ginkgo bilboa leaf, EGB)在临床广泛应用于心脑血管疾病的防治,但对 DN 是否具有预防作用?本研究就这一方面进行了探讨,现报道如下。

临床资料

1 诊断标准

1.1 病例纳入标准 所选病例均符合 1999 年 WHO 的糖尿病诊断标准和国际通用的 Mogensen 糖尿病肾病分期诊断标准⁽¹⁾。早期 DN 是指尿白蛋白排泄率(albumin excretion rate, AER)在 20~200 μ g/min 之间,即尿微量白蛋白阳性,且尿常规蛋白测定阴性。

1.2 病例剔除标准 (1)妊娠或哺乳期妇女。(2)有严重的心、肝、脑等并发症或其他严重原发病者。(3)有糖尿病酮症酸中毒或感染者。(4)合并严重高血压(超过 180/110mmHg)者。(5)不合作者(不能按规定配合控制饮食、服药和进行指标检测者)。(6)未满规定治疗期而中断治疗,无法判断疗效或资料不全者。

2 资料 所选病例均为我院 2001 年 10 月一

作者单位:1 上海市嘉定区安亭医院内科(上海 201805);2 上海第二医科大学附属瑞金医院实验中心

通讯作者:朱宏文, Tel: 021-59577995, E-mail: zhwen-426@163.com

com

2005 年 3 月门诊和住院的 2 型糖尿病患者,共 68 例,分为两组。对照组 34 例,男 18 例,女 16 例;年龄 35~78 岁,平均(58.0±3.6)岁;病程 2~10 年,平均(4.1±2.3)年。治疗组 34 例,男 20 例,女 14 例;年龄 33~76 岁,平均(57.0±3.4)岁;病程 2~9 年,平均(3.9±2.1)年。两组在性别、年龄、病程、病情等方面比较,差异无显著性($P>0.05$),具有可比性。

方 法

1 治疗方法 对照组和治疗组均给予常规治疗,包括:糖尿病饮食控制;适当运动;控制血糖(二甲双胍,上海华氏制药有限公司生产,批号 041101,0.75~1.50 g/d;格列喹酮:天津药物研究院药业有限责任公司生产,批号 041212,90~180 mg/d);降压治疗(心痛定,上海华氏制药有限公司天平制药厂生产,批号 H31021222,10~30 mg/d)。待两组血压和血糖得到良好控制(血压 90~135/65~85 mmHg;空腹血糖 5.6~6.2 mmol/L)后,治疗组在常规治疗的基础上,加服 EGB(每片含总黄酮醇苷 9.6 mg 和萜类内酯 2.4 mg,上海汉殷药业有限公司生产,批号 027953)28.8 mg/d,分 3 次口服,疗程 3 个月。

2 检测指标与方法 分别于治疗前、后留取第 1 次中段晨尿 10ml,采用散射速率法测定尿微量白蛋白(microalbumin, mALB)、 α_1 -微球蛋白(α_1 -microglobulin, α_1 -MG)、免疫球蛋白 G (IgG)和转铁蛋白(transferrin, TF);采用手工免疫法测定尿视黄醇结合蛋白(retinol binding protein, RBP)和 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(N-acety-beta-D-glucosaminidase, NAG)。实验中所使用的仪器和试剂盒均由 Beckman company 提供。按照仪器设定的正常参考值:mALB<0.0190g/L, α_1 -MG<0.0128g/L, IgG<0.0175g/L, TF<0.0020g/L, RBP<300.00 μ g/L, NAG<18.50U/L,结果超过正常参考值判断为尿微量白蛋白阳性。

3 统计学方法 采用 *t* 检验,组内比较采用自身配对 *t* 检验。

结 果

两组治疗前后 mALB、 α_1 -MG、IgG、TF、RBP 及

NAG 比较 见表 1。治疗前对照组与治疗组 mALB、 α_1 -MG、IgG、TF、RBP、NAG 比较差异无显著性($P>0.05$)。治疗后对照组上述指标无明显下降($P>0.05$);治疗组 mALB、 α_1 -MG、IgG、TF、RBP、NAG 明显下降($P<0.05$),与对照组治疗后比较差异亦有显著性($P<0.05$)。

讨 论

DN 又称糖尿病肾小球硬化症,1 型和 2 型糖尿病均可发生。该病起病隐匿,早期常缺乏明显的临床表现,一旦发展到临床阶段,其病理和功能障碍则不可逆转,最终导致终末期肾病,是糖尿病患者的主要死因之一。因此,对 DN 早期诊断并及时采取干预措施,是降低糖尿病病死率、提高患者生存质量和降低医疗费用的关键所在。大量的临床和动物实验研究证实,6 种尿特定蛋白(mALB、 α_1 -MG、IgG、TF、RBP、NAG)是诊断早期 DN 较为敏感的指标,其对早期 DN 诊断具有重要价值^[2-5]。本研究所有患者治疗前 6 种尿特定蛋白均明显增加,这也进一步验证了以前的研究结论,而且发现这种检测方法简便易行,患者依从性好,受干扰因素少。

DN 的发病机理比较复杂,是多种因素综合作用的结果。其中,自由基形成与清除失衡和脂质过氧化损伤作用备受关注。糖尿病高血糖状态下线粒体糖氧化、脂肪氧化、体内糖基化蛋白质或细胞浆内醛糖还原反应以及前列腺素合成增加,从而导致氧自由基生成增多^[6]。正常情况下,机体通过抗氧化体系包括 SOD、GSH 等可迅速清除自由基,以保证活性氧的代谢平衡。但在出现肾脏形态学改变之前的糖尿病早期,肾脏 SOD 和 GSH 活性明显降低,自由基代谢紊乱,脂质过氧化水平显著升高^[7]。一方面,脂质过氧化可直接损伤基底膜和血管内皮细胞,导致肾小球和肾小管功能受损;另一方面,自由基可能还参与了糖尿病早期肾小球血流动力学的变化过程^[8],这也是 DN 发病机理之一^[9]。EGB 能提高机体抗氧化能力,具有降低氧自由基含量,抑制脂质过氧化等药理作用。本研究结果表明,治疗组加用 EGB 治疗 3 个月后,6 种尿特定蛋白均明显下降,这说明 EGB 很可能是通过上述

表 1 两组治疗前后 mALB、 α_1 -MG、IgG、TF、RBP 及 NAG 比较 ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 例数 | 时间 | mALB(g/L) | α_1 -MG(g/L) | IgG(g/L) | TF(g/L) | RBP(μ g/L) | NAG(U/L) |
|----|----|-----|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|----------------------------|
| 对照 | 34 | 治疗前 | 0.1178±0.0104 | 0.0264±0.0043 | 0.0085±0.0020 | 0.0254±0.0007 | 34.78±2.06 | 478.00±13.03 |
| | | 治疗后 | 0.0908±0.0087 | 0.0230±0.0031 | 0.0069±0.0018 | 0.0225±0.0067 | 30.26±2.01 | 454.02±11.80 |
| 治疗 | 34 | 治疗前 | 0.1185±0.0113 | 0.0272±0.0040 | 0.0082±0.0013 | 0.0249±0.0065 | 36.04±2.16 | 487.50±15.20 |
| | | 治疗后 | 0.0453±0.0061* [△] | 0.0096±0.0016* [△] | 0.0048±0.0006* [△] | 0.0064±0.0008* [△] | 12.52±1.70* [△] | 228.91±12.24* [△] |

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$

药理机制而发挥对 DN 肾功能的保护作用。另外, EGB 还具有降低外周血管张力, 可增加肾脏的有效血流量, 有利于维持肾小球血流动力学的平衡, 在改善 DN 肾功能方面也可能发挥积极作用。

本研究结果表明, 脑恩对 DN 具有保护作用, 可延缓 DN 肾功能的损害, 故临床上在采取综合措施控制糖尿病患者血糖水平的同时, 适当加用脑恩可能有助于防治 DN 的发生和发展。但脑恩是否可逆转或阻止 DN 的发生和发展, 还有待于更多、更深入的研究来明确。

参 考 文 献

- Mogensen CE. Early glomerular hyperfiltration in insulin-dependent diabetics and late nephropathy. *Scand J Clin Lab Invest* 1986;46(3):201.
- 叶任高, 师伟. 尿溶菌酶和 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶测定对肾小管-间质病变的诊断价值. *中国实用内科杂志* 1999;19(4):198—199.
Ye RG, Shi W. The diagnosing value of urinal lysokinase and N-acety-beta-D-glucosaminidase in renal tubulointerstitial lesions. *Chin J Practical Intern Med* 1999;19(4):198—199.
- 邱维强. 糖尿病肾病早期诊断的研究进展. *医学综述* 2003;9(3):160—162.
Qiu WQ. Advancement of early diagnosis of diabetic nephropathy. *Med Recapitulate* 2003;9(3):160—162.
- 王艳萍, 苏晓林, 王禹, 等. NAG 及 β₂-微球蛋白联合检测糖尿病肾病早期诊断的意义. *中国医科大学学报* 2004;33(1):95—96.
Wang YP, Su XL, Wang Y, et al. Significance of N-acety-beta-D-glucosaminidase and β₂-microglobulin in early diagnosis of diabetic nephropathy. *J Chin Med Univ* 2004;33(1):95—96.
- 王文华, 翁义锐, 欧启水, 等. 四种尿特定蛋白在糖尿病肾病早期诊断中的应用. *中原医刊* 2003;30(12):封二.
Wang WH, Weng YR, Ou QS, et al. Clinical application of early diagnosis of four urinal proteins in diagnosing diabetic nephropathy. *Central Plains Med J* 2003; 30(12):.
- Lane PH. Diabetic kidney disease: impact of puberty. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;283(4):F589—F600.
- 廖璞, 王淑琴, 廖雪松, 等. 银杏叶提取物对糖尿病大鼠肾脏保护作用的实验研究. *中国药房* 2000;11(3):114—115.
Liao P, Wang SQ, Liao XS, et al. An experimental study of protective effect of Ginkgo Bilboa Leaf Extract on renal lesions in diabetic rats. *China Pharmacy* 2000; 11(3):114—115.
- Tilton RG, Chang K, Allison W, et al. Glycosylation induced increases in blood flow and ¹²⁵I-albumin permeation: role of nitric oxide and superoxide (Abstract). *FASEB* 1993; 7 (part II) : A905—A907.
- 林善铤. 糖尿病肾病发病机制的研究进展. *中华内科杂志* 2001;40(11):782—783.
Lin ST. Advancement of pathogenesis of diabetic nephropathy. *Chin J Intern Med* 2001; 40(11):782—783.

(收稿:2005-04-25 修回:2005-07-12)

欢迎订阅《国外医学中医中药分册》

《国外医学中医中药分册》是卫生部主管, 中华医学会、中国中医研究院中医药信息研究所主办的国家级学术类刊物, 创刊于 1978 年。主要收集英、日、德、法、俄等语种的百余种国外中医药、针灸期刊及有关期刊和会议资料, 以综述、文摘等形式报道国外关于中医、中药、针灸针麻以及气功、按摩等方面的最新研究进展、研究方法与动态, 是广大中医药科研、教学及医疗人员了解国外中医药及各国传统医学研究、发展动态的窗口和必要工具。本刊是国内唯一报道国外中医药研究信息的正式刊物, 文献报道量大, 时差小于 1 年, 并为中医药文献检索国外部分的主要参考刊物。

本刊创刊以来在国内外享有很高的声誉, 深受广大读者的欢迎。1990 年在《国外医学》系列第一次质量评比中荣获二等奖, 1995 年和 1999 年连续两次荣获国家中医药管理局全国中医药优秀期刊评比二等奖。《国外医学中医中药分册》编辑部愿与国内中医药企业和有关单位进行多种形式的合作, 共同办好刊物, 为弘扬祖国传统医学, 推动中医药事业的发展, 促进中医药国际交流做出贡献。欢迎广大读者多提宝贵意见。编辑部还为广大读者提供各种形式的服务, 如中医药文献翻译服务及相关资料检索、咨询等。

本刊为双月刊, 大 16 开, 64 页, 国内外公开发行。国内邮发代号 2-611, 每册定价 12.0 元, 全年定价 72.0 元。全国各地邮局均可办理订阅。本刊编辑部可办理邮购。国外发行: 中国国际图书贸易总公司, 发行代号: BM6563。

地址: 北京东直门内南小街 16 号《国外医学中医中药分册》编辑部, 邮政编码: 100700; 电话: 010-64014411-3225; E-mail: guowaiyixue@yohoo.com.cn