文章编号:1000-5404(2010)13-1475-02

短篇论著

参芪降糖颗粒对早期糖尿病肾病患者血清 TGF-β1、VEGF 的影响

毛春谱[1],李小毅[1],李 伟[2] (214062 江苏 无锡,苏州大学附属无锡市第四人民医院内分泌科[1];221002 江苏 徐州,徐州医学院附属医院内分泌科[2])

[摘要] **目的** 观察早期糖尿病肾病(diabetic nephropathy,DN)患者应用参芪降糖颗粒(ginseng milkvetch deckling sugar granule,GMDSG)后 TGF-β1、VEGF 的变化,探讨 GMDSG 对早期 DN 的疗效及可能机制。**方法** 选取 2008 年 1 月至 2009 年 12 月我院门诊及住院 40 例 2 型糖尿病患者。分为常规西药治疗对照组(20 例)和加用 GMDSG 治疗组(20 例)。3 个月后,酶联免疫吸附法(ELISA)测定两组患者治疗前后血清 TGF-β1、VEGF 表达水平,同时观察尿微量白蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate,UAER)等指标的变化。**结果** 与治疗前比较,两组患者治疗后血清 TGF-β1[对照组 (31.23 ± 6.75) μg/L、治疗组(16.72 ± 5.09) μg/L]、VEGF 水平[对照组(165.63 ± 53.22) ng/L,治疗组(89.46 ± 23.09) ng/L]下降($P<0.05$),治疗组较对照组下降更为明显($P<0.05$)。**结论** GMDSG 对早期 DN 具有良好治疗效果,抑制 TGF-β1、VEGF 的表达可能是其肾脏保护作用的机制之一。

[关键词] 参芪降糖颗粒;糖尿病肾病;转化生长因子 β1;血管内皮生长因子
[中图法分类号] R286; R446.11; R587.2 **[文献标志码]** A

随着我国经济的发展及人口的老龄化,糖尿病发病率逐年增高,糖尿病肾病(diabetic nephropathy,DN)是糖尿病最常见的慢性微血管并发症之一,也是糖尿病患者重要的致残和致死原因,其发病机制和防治途径的研究是目前医学界研究的热点。近年研究认为糖尿病时许多细胞生长因子表达增加,如转化生长因子 β1(transforming growth factor β1,TGF-β1)[1]、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)可能在 DN 发病机制中起重要作用[2]。本研究采用参芪降糖颗粒(ginseng milkvetch decling sugar granule,GMDSG)观察患者血清 TGF-β1、VEGF 的表达变化,旨在探讨 GMDSG 对早期 DN 的可能保护机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2008 年 1 月至 2009 年 12 月我院门诊及住院 40 例 2 型糖尿病患者。糖尿病的诊断全部符合 1999 年 WHO 推荐的 2 型糖尿病的诊断标准,且根据 Mogensen 的 DN 分期方法选择尿微量白蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate,UAER)为 30 ~ 300 mg/24 h 的Ⅲ期患者。排除标准:①各类肾炎、尿路梗阻、肾血管病、急性高血压等;②尿路感染、酮症酸中毒及近期使用肾毒性药物史者;妊娠或哺乳期妇女;③合并有心、肝、造血系统等原发性疾病;④肿瘤患者;⑤不能按照规定服用药物或者服药治疗不满疗程,无法判定疗效或资料不全等;⑥精神病及其他不合作患者。对照组 20 例,年龄 41 ~ 72(53.2 ± 12.8)岁;糖尿病病程 3.1 ~ 11(8.5 ± 5.3)年;治疗组 20 例,年龄 41 ~ 70 (52.6 ± 11.3)岁;病程 3.2 ~ 15.1(8.0 ± 5.9)年。两组患者的年龄、性别、病程无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会讨论同意,所有患者签署知情同意书。

[通信作者] 李 伟, E-mail: liwei.190@hotmail.com

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者给予常规治疗,包括糖尿病优质低蛋白饮食、体力活动相对固定,接受糖尿病相关知识及应用降糖药物或胰岛素,使病情稳定,空服血糖(FBG)控制在 7.0 mmol/L、餐后 2 h 血糖(2hPG)控制 10.0 mmol/L 左右进入实验。将 40 例患者分为两组:分为对照组和治疗组,每组 20 例。对照组给予降压药物贝那普利片(商品名:洛汀新,北京诺华制药有限公司生产,国药准字 H20030514)。治疗组在对照组的用药基础上加用参芪降糖颗粒(每袋相当于生药 3 g,山东鲁南厚普制药有限公司生产,国药准字 Z10950075)3 g/d,分 3 次口服,疗程为 3 个月。

1.2.2 观察指标 受试者过夜禁食 10 ~ 12 h 后,于晨起空腹抽取肘静脉血 5 ml,室温静置 1 h 后 3000 r/min 离心 10 min,取血清置于 -70 ℃冰箱待测。血糖采用葡萄糖氧化酶法检测,UAER 采用免疫比浊法检测(试剂盒购自南京建成生物工程公司),尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)由日立 7600 型全自动生化分析仪检测。TGF-β1、VEGF 试剂盒由北京晶美生物工程公司提供,采用双抗体夹心 ELISA 法检测,所有操作严格按试剂盒说明书进行。

1.3 统计学方法

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 13.0 统计软件,各组给药前后比较行配对比较 t 检验,组间差异用两两比较行 F 检验。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

两组患者的 FBG、2hPG、HbA1c、TG、TC、BUN、SCr 治疗前后无明显差异($P>0.05$)。3 个月后,两组 UAER 有明显改善($P<0.05$),经 GMDSG 治疗后,治疗组较对照组进一步降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表1 两组治疗前后临床资料比较($n=20$, $\bar{x}\pm s$)

组别	FBG(mmol/L)	2 hPG(mmol/L)	HbA1c(%)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	BUN(mmol/L)	SCr(μmol/L)	UAER(mg/24 h)
对照组								
治疗前	6.56±0.62	8.74±2.23	6.50±0.33	1.97±0.25	5.75±1.01	5.76±0.78	57.34±25.78	154.36±67.23
治疗后	6.70±0.69	8.85±2.15	6.45±0.30	2.02±0.27	5.68±0.91	5.79±0.89	60.12±30.64	102.79±56.74[a]
治疗组								
治疗前	6.67±0.70	8.75±2.31	6.43±0.23	2.01±0.30	5.73±1.12	5.80±1.21	58.43±27.74	158.54±71.70
治疗后	6.57±0.78	8.65±2.89	6.44±0.27	2.00±0.26	5.72±1.04	5.73±0.96	64.09±32.82	58.97±43.55[ab]

a: $P<0.05$,与治疗前比较;b: $P<0.05$,与对照组比较

2.2 血清TGF-β1、VEGF的表达变化

与治疗前比较,两组患者治疗后血清TGF-β1、VEGF水平下降($P<0.05$),但治疗组较对照组下降更为明显($P<0.05$)。见表2。

表2 两组治疗前后血清TGF-β1、VEGF比较($n=20$, $\bar{x}\pm s$)

组别	TGF-β1(μg/L)	VEGF(ng/L)
对照组		
治疗前	52.01±10.53	262.45±65.89
治疗后	31.23±6.75[a]	165.63±53.22[a]
治疗组		
治疗前	55.45±11.81	260.12±63.77
治疗后	16.72±5.09[ab]	89.46±23.09[ab]

a:$P<0.05$,与治疗前比较;b:$P<0.05$,与对照组比较

3 讨论

糖尿病患者由于体内代谢紊乱,使微血管基底膜增厚,血管内外氧交换障碍,导致机体缺氧,进而刺激VEGF增多。VEGF通过增强肾脏血管内皮细胞中的囊泡小体(VVO)的功能,促使大分子物质通过连接内皮细胞的腔内面与外面的细胞器,增加血管通透性,利于蛋白滤过;同时VEGF还能诱导内皮细胞金属蛋白酶、间质胶原酶表达,增加纤溶酶原激活物(PA)、尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA)、组织型纤溶酶原激活物(tPA)的表达和活性,使毛细血管基底膜分解,尿蛋白滤过增加,促使DN的发生、发展[3]。TGF-β1是目前公认的最主要的肾脏促纤维化因子,在肾间质纤维化过程中起重要作用[4]。其机制可能为:①通过自分泌和旁分泌作用直接促进肾小球固有肥大,促进细胞外基质(ECM)积聚[5]。②直接诱导肾小管上皮细胞结缔组织生长因子CTGF表达增加。③通过激活Smad信号通路,刺激ECM中纤维连接蛋白、胶原等多种成分合成[6]。本研究表明,糖尿病伴有微量蛋白尿时,血清中TGF-β1、VEGF表达增加,经过抗蛋白尿治疗后,TGF-β1、VEGF均较治疗前显著下降($P<0.05$),尤其是GMDSG联合贝那普利组疗效明显优于单纯西药组,上述指标得到进一步的下降($P<0.05$)。

GMDSG是由人参、黄芪、地黄、山药、泽泻、茯苓、麦冬、枸杞子、五味子、天花粉、覆盆子11味药组成组成的复方制剂,临床用于治疗气阴两虚、脾肾不足型糖尿病及其并发症,既往研究具有调节血脂[7],保护肾脏[8]等作用。本研究以早期DN患者为研究对象,在综合治疗大致相同基础上,40例早期DN患者治疗前UAER处于较高水平,经过3月的治疗后,UAER均较治疗前明显下降($P<0.05$),加用GMDSG治疗组患者早期微量白蛋白量较对照组下降更加明显($P<0.05$),与既往研究结果相似[8]。由于对照组与治疗组血糖无明显差异,故该药对肾的保护作用可能与糖代谢因素无关。

总之,早期DN患者TGF-β1、VEGF表达水平显著升高,GMDSG能降低其TGF-β1、VEGF水平及UAER,延缓肾病发展。

参考文献:

[1] 管鑫娟, 姚伟峰. TGF-β_1与糖尿病肾病[J]. 山东医药, 2009, 49(17): 111-112.

[2] Chiarelli F, Santilli F, Mohn A. Role of growth factors in the development of diabetic complications[J]. Horm Res, 2000, 53(2): 53-67.

[3] Salmon A H, Neal C R, Bates D O, *et al*. Vascular endothelial growth factor increases the ultrafiltration coefficient in isolated intact Wistar rat glomeruli[J]. J Physiol, 2006, 570(Pt 1): 141-156.

[4] Ziyadeh F N. Mediators of diabetic renal disease: the case of TGF-beta as the major mediator[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(Suppl 1): S55-S77.

[5] Kanwar Y S, Wada J, Sun L, el a1. Diabetic nephropathy: mechanisms of renal disease progression[J]. Exp Biol Med, 2008, 233(1): 4-11.

[6] 肖炜, 马云. 肾康丸对糖尿病肾病大鼠TGF-β1/Smad信号通路的影响[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(16): 1564-1567.

[7] 饶线明, 陈炳焜. 参芪降糖颗粒治疗2型糖尿病32例临床观察[J]. 吉林中医药, 2004, 25(1): 23-24.

[8] 王姝文. 参芪降糖颗粒治疗早期糖尿病肾病疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(11): 1710.

(**收稿**:2010-04-02;**修回**:2010-04-28)

(编辑 王小寒)