短篇论著

文章编号:1000-5404(2012)21-2224-02

硫辛酸在糖尿病早期肾病治疗中的临床疗效观察

童 强*,周厚地*,段 炼,徐 静,管凌志,郑宏庭 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院内分泌科)

[摘要] **目的** 观察硫辛酸在早期糖尿病肾病(diabetic nephropathy,DN)中的疗效。**方法** 筛选2009年1月至2011年12月该院确诊为早期DN患者131例,其中男性66例,女性65例,年龄(53±10)岁,随机分为硫辛酸组(n=45,注射用硫辛酸0.45 g+0.9%生理盐水250 ml静脉滴注1次)、厄贝沙坦组(对照组,n=40,厄贝沙坦0.15 g口服1次/d)、联合组(n=46,注射用硫辛酸0.45 g+0.9%生理盐水250 ml静脉滴注1次,厄贝沙坦0.15 g口服1次/d)。监测、对比3组患者治疗前后血糖、24 h尿微量白蛋白、糖化血红蛋白、血尿素氮、血清肌酐等指标。**结果** 3组病例治疗前后血糖、糖化血红蛋白、尿素氮、血清肌酐各项指标之间无明显统计学差异(P>0.05)。3组中尿白蛋白排泄率均显著降低(P<0.05),厄贝沙坦组与联合组间有统计学差异(P<0.05)。**结论** 硫辛酸在糖尿病早期肾病中能降低蛋白尿。

[关键词] 硫辛酸;糖尿病肾病;厄贝沙坦
[中图法分类号] R587.2; R692.05; R977.3 [文献标志码] A

糖尿病肾病(diabetic nephropathy,DN)是糖尿病常见并发症之一,有强烈的遗传倾向和明显的遗传异质性。研究[1]证实,氧化应激(oxidative stress,OS)反应增强、活性氧簇(reactive oxygen species,ROS)产生增多在DN的发生、发展中发挥了重要的作用。是一种存在于线粒体的酶。在某些多酶系统中起辅因子作用,可清除包括氢氧自由基、单态氧、一氧化氮自由基、氢过氧化物等在内的多种氧化应激产物,并能再生其他抗氧化剂。目前有关硫辛酸对糖尿病肾损伤的保护作用动物实验及临床实验正在逐步展开[2-3]。结果表明,硫辛酸能改善机体的氧化应激状态,减轻了肾脏的损害。我们选择了一批早期糖尿病肾病患者,给予硫辛酸治疗后观察其疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

筛选2009年1月至2011年12月我科确诊为糖尿病合并早期糖尿病肾病的住院患者131例,其中1型糖尿病35例,2型糖尿病96例。糖尿病的诊断按WHO 1999年有关糖尿病的诊断和分型标准。入选标准:予以放射免疫法测定24 h尿微量白蛋白排泄率(urine albumin excretion rate,UAER)3次,取其平均值,UAER 150~100 μg/min(UAER>20~<200 μg/min为早期DN标准[4])。排除标准:①特殊类型糖尿病和妊娠糖尿病;②原发性肾脏疾病、高血压及结缔组织病等其他因素引起的肾脏病;③反复尿路感染者;④有严重心、肝、肺疾病者;⑤吸烟者;⑥患者年龄<18岁或>80岁。所有入选患者在采取常规用药的基础上采取随机、单盲分为3组:①硫辛酸组(n=45),其中男性23例,女性22例,年龄(55±13)岁,病程(8.3±4.2)年;②厄贝沙坦组(n=40),其中男性18例,女性22例,年龄(53±12)岁,病程(7.5±3.2)年;③联合组(n=46),其中男性25例,女性21例,年龄(51±10)岁,病程(9.2±3.5)年。3组患者在治疗前后均未使用对肾脏有影响的ACEI及其他血管紧张素受体拮抗剂(ARB)药物控制血压,未服用任何对血脂代谢有影响的药物,未使用其他对肾脏有影响药物,无糖尿病急症、感染且未使用肾毒性药物。

1.2 治疗方法

入选患者均给予糖尿病肾病合理膳食,使用胰岛素类似物强化控制血糖,对于合并高血压患者在原有药物基础上均给予非血管紧张肽转换酶抑制药及其他血管紧张肽Ⅱ(ATⅡ)受体拮抗药,如果血压超过140/90 mmHg,给予钙通道阻滞剂和(或)α受体阻滞剂。硫辛酸组给予注射用硫辛酸0.45 g+0.9%生理盐水250 ml中静脉滴注1次;对照组给予厄贝沙坦0.15 g口服1次/d;联合组给予注射用硫辛酸0.45 g+0.9%生理盐水250 ml中静脉滴注1次,厄贝沙坦0.15 g口服1次/d;3组治疗时间均为14 d。

1.3 检测指标

于治疗前、后分别测24 h尿微量白蛋白采用放射免疫法测定。观察血糖、糖化血红蛋白、血清尿素氮(BUN)、血清肌酐(SCr)的变化。并观察有无不良事件发生。

1.4 统计学处理

应用SPSS 13.0软件进行统计学分析,计数资料以$\bar{x}\pm s$表示,组间比较采用t检验。

2 结果

3组病例治疗前后血糖、糖化血红蛋白、尿素氮、血清肌酐与自身及其他组比较其水平均没有统计学差异(P>0.05)。但3组治疗后与治疗前相比24 h尿白蛋白排泄率均显著降低(P<0.05),且厄贝沙坦组与联合组间有明显统计学差异(P<0.05),见表1。

[基金项目] 重庆市自然科学基金重点项目(cstc2012jjB10023);第三军医大学留学回国人员科研启动基金(2011XHG07)
* 同等贡献者
[通信作者] 郑宏庭,E-mail:fnf7703@hotmail.com

表1 3组糖尿病肾病患者治疗前后14 d临床指标监测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	空腹血糖(mmol/L)		餐后血糖(mmol/L)		糖化血红蛋白(%)		尿素氮(mmol/L)		血清肌酐(μmol/L)		白蛋白排泄率(μg/min)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
硫辛酸组	45	7.1±1.2	6.9±1.2	10.6±1.3	9.5±1.2	7.1±1.8	7.0±1.6	6.0±1.4	5.9±1.5	85±11	80±12	223±30	89±31[a]
厄贝沙坦组	40	6.8±1.1	6.6±1.3	11.1±1.4	10.1±1.3	7.2±1.7	7.1±1.6	6.1±1.3	5.8±1.0	82±13	78±11	235±35	92±30[a]
联合组	46	7.0±1.3	6.8±1.1	10.2±1.1	9.2±1.2	7.3±1.7	7.0±1.8	6.2±1.4	5.9±1.1	84±10	76±9	226±31	40±32[ab]

a:$P<0.05$,与治疗前比较;b:$P<0.05$,与厄贝沙坦组比较

3 讨论

DN是终末期肾病(ESRD)的主要原因之一。近年氧化应激在糖尿病肾病的发病机制中所起作用备受重视。糖尿病患者由于代谢紊乱,自由基产生增多,同时高血糖状态及DN时产生过量的活性氧簇(ROS),大大超过机体的清除能力,表现为体内氧化应激的标志物如血及尿8-羟基脱氧鸟嘌呤核苷、硝基酪氨酸、血清丙二醛、异前列腺素类化合物等均升高[5-6]。ROS的产生与线粒体有密切联系。Nishikawa等[7]报道,在高糖环境下,血管内皮细胞所产生ROS,可被电子传递链,复合体抑制剂等抑制,提示高糖状态下ROS的产生过多可能是通过线粒体功能紊乱介导的。Lee等[8]研究表明,用线粒体电子传递链复合体N的抑制剂可有效地阻断系膜细胞中高糖诱导的ROS产生,提示由线粒体诱导的ROS在DN发病上所发挥的关键性作用。

硫辛酸是一种存在于线粒体的酶。在体内经肠道吸收后进入细胞,兼具脂溶性与水溶性的特性,因此可以到达任何一个细胞部位,提供人体全面效能,是具脂溶性与水溶性的万能抗氧化剂。硫辛酸通过不同的机制来减轻ROS引起的凋亡,其中对线粒体的保护作用被认为是最重要的。由于线粒体DNA位于产生ROS的呼吸链的近端,其双螺旋结构呈裸露的,因而易受到自身ROS的损伤,所以会导致线粒体的进一步突变。突变的线粒体可通过降低电子传递链中关键蛋白的表达,从而进一步放大氧化应激的效应,从而触发细胞的凋亡。美国糖尿病学会指南在对硫辛酸的临床使用中虽然指出其对糖尿病周围神经病变有效,但对在DN的治疗应用中未做表述。在近年的动物研究[9-11]结果发现硫辛酸能够改善糖尿病状态下肾脏组织形态学变化。

本研究我们采用硫辛酸治疗DN患者的结果显示患者尿微量白蛋白排泄率明显降低,支持动物实验的结果,提示硫辛酸有改善糖尿病肾病的作用。ATⅡ受体拮抗药(厄贝沙坦)已被循证医学所证实的能够改善糖尿病肾病[12],这些制剂的肾脏保护机制是通过抑制肾血管紧张素酶的活性,改善肾小球内血流动力学异常,降低肾小球内压并减少氧化应激。在本研究中我们在采用硫辛酸联合厄贝沙坦联合治疗DN患者后与厄贝沙坦治疗组结果对比发现联合组尿白蛋白排泄率降低程度明显优于单用厄贝沙坦组($P<0.05$),提示硫辛酸在糖尿病肾病患者的治疗中可以降低蛋白尿,且与ATⅡ受体拮抗药联用可能有协同作用。

本研究结果显示硫辛酸作为一种抗氧化应激药物,在糖尿病早期肾病中能明显降低蛋白尿,且在和其他治疗糖尿病肾病的药物联用时可能二者有协同作用,但其在糖尿病肾病中长期使用的安全性方面仍需要进一步的研究。

参考文献:

[1] Inoguchi T. Role of oxidative stress in pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. Nihon JinzoGakkai Shi, 2011, 53(7): 1016-1020.
[2] Bhatti F, Mankhey R W, Asico L, *et al*. Mechanisms of antioxidant and pro-oxidant effects of alpha-lipoic acid in the diabetic and nondiabetic kidney[J]. Kidney Int, 2005, 67(4): 1371-1380.
[3] Oksala N K, Lappalainen J, Laaksonen D E, *et al*. Alpha-lipoic Acid modulates heat shock factor-1 expression in streptozotocin-induced diabetic rat kidney[J]. Antioxid Redox Signal, 2007, 9(4): 497-506.
[4] Haneda M. Diabetic nephropathy: diagnostic criteria and staging[J]. Nippon Rinsho, 2005, 63(Suppl 6): 320-323.
[5] Rojas-Rivera J, Ortiz A, Egido J. Antioxidants in kidney diseases: the impact of bardoxolone methyl[J]. Int J Nephrol, 2012, 2012: 321714.
[6] Hwang I, Lee J, Huh J Y, *et al*. Catalase deficiency accelerates diabetic renal injury through peroxisomal dysfunction[J]. Diabetes, 2012, 61(3): 728-738.
[7] Nishikawa T, Edelstein D, Du X L, *et al*. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage[J]. Nature, 2000, 404(6779): 787-790.
[8] Lee H B, Yu M R, Yang Y, *et al*. Reactive oxygen species-regulated signaling pathways in diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(8 Suppl 3): S241-S245.
[9] Yi X, Nickeleit V, James L R, *et al*. α-Lipoic acid protects diabetic apolipoprotein E-deficient mice from nephropathy[J]. J Diabetes Complications, 2011, 25(3): 193-201.
[10] Kanter M, Sen S, Donmez S, *et al*. Protective effects of irbesartan and alpha lipoic acid in STZ-induced diabetic nephropathy in rats[J]. Ren Fail, 2010, 32(4): 498-505.
[11] Winiarska K, Malinska D, Szymanski K, *et al*. Lipoic acid ameliorates oxidative stress and renal injury in alloxan diabetic rabbits[J]. Biochimie, 2008, 90(3): 450-459.
[12] Galle J. Reduction of proteinuria with angiotensin receptor blockers[J]. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2008, 5(Suppl 1): S36-S43.

(收稿:2012-06-20;修回:2012-07-20)
(编辑 栾 嘉)