

•糖尿病并发症专题

硫辛酸治疗糖尿病肾病患者的疗效和作用机制

李红, 肖婉侠*

(通用环球西安西航医院消化内分泌肾病科, 陕西 西安 710021)

摘要: **目的** 探讨硫辛酸对糖尿病肾病患者氧化应激指标、血糖、血脂及肾功能指标水平的影响。**方法** 选取通用环球西安西航医院 2019 年 1 月至 2021 年 12 月收治的 92 例糖尿病肾病患者, 将患者按照随机数字表法分为对照组 (单独使用缬沙坦治疗, 46 例) 和观察组 (缬沙坦联合硫辛酸片治疗, 46 例), 两组患者均持续治疗 12 周。比较两组患者治疗后临床疗效, 治疗前后氧化应激指标、血糖、血脂及肾功能指标水平。**结果** 观察组患者临床总有效率显著高于对照组; 治疗后, 两组患者血清超氧化物歧化酶 (SOD)、总抗氧化能力 (T-AOC) 水平较治疗前均显著升高, 观察组显著高于对照组; 而血清 8-羟基脱氧鸟苷 (8-OHdG)、丙二醛 (MDA) 及血清视黄醇结合蛋白 (RBP)、胱抑素 C (CysC)、 β_2 -微球蛋白 (β_2 -MG) 水平较治疗前均显著降低, 观察组显著低于对照组 (均 $P<0.05$); 两组患者治疗前后组间、组内血清空腹血糖 (FPG)、平均血糖波动幅度 (MAGE)、三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC) 水平比较, 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。**结论** 硫辛酸治疗糖尿病肾病患者, 可提高临床疗效, 在减轻氧化应激反应的同时也改善了肾功能, 且不会对血糖、血脂的控制效果产生影响。

关键词: 糖尿病肾病; 硫辛酸; 缬沙坦; 氧化应激; 肾功能; 血糖; 血脂

中图分类号: R587.2

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.21.0001.04

糖尿病肾病的主要发病机制尚未完全明确, 但主要是由于糖尿病患者长期血糖控制不佳, 损害了肾脏结构和功能。糖尿病肾病涉及到复杂的代谢紊乱, 一旦发展到终末期肾病, 治疗难度要大于其他肾脏疾病。因此, 及时防治能够有效延缓病情发展。目前临床多根据病情发展阶段对糖尿病肾病患者进行降糖、降压等药物治疗, 其中缬沙坦是临床常用的降压药物, 其可有效改善患者肾小球毛细血管内压、肾脏血流动力学, 有效保护肾功能, 因此能够在一定程度上延缓肾病进展, 但患者对其的药物依赖性较高, 长期服用易增加不良反应^[1]。糖尿病肾病患者肾细胞对于氧化应激反应过于敏感, 长期的氧化应激反应会导致肾细胞凋亡, 加重肾功能损伤^[2]。硫辛酸是一种水溶性和脂溶性代谢抗氧化物, 能够改善糖尿病患者的血糖控制, 从而降低由于血糖紊乱所造成的氧化应激反应, 改善肾细胞凋亡, 抑制肾功能损害^[3-4]。基于此, 本研究旨在探讨硫辛酸联合缬沙坦对糖尿病肾病患者肾功能水平的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2021 年 12 月通用环球西安西航医院收治的 92 例糖尿病肾病患者, 根据随机数字表法将患者分为两组。对照组 (46 例) 患者中男性 29 例, 女性 17 例; 病程 4~12 年, 平均 (8.17 ± 2.15)

年; 年龄 50~70 岁, 平均 (61.56 ± 3.15) 岁。观察组 (46 例) 患者中男性 27 例, 女性 19 例; 病程 5~14 年, 平均 (8.68 ± 2.41) 年; 年龄 51~72 岁, 平均 (61.87 ± 3.54) 岁。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 组间可比。纳入标准: 符合《糖尿病肾病防治专家共识 (2014 年版)》^[5] 中的相关诊断标准者; 近 30 d 未接受过抗氧化剂治疗者; 血肌酐 (Scr) <133 mmol/L 者; 血糖控制稳定, 餐后血糖 <10 mmol/L, 空腹血糖 (FPG) <7.0 mmol/L 者等。排除标准: 免疫功能障碍者; 原发性或其他因素所导致的肾脏疾病者; 其他重要器官严重衰竭者; 存在有急性并发症者等。患者及家属均签署知情同意书, 通用环球西安西航医院医学伦理委员会已批准本研究。

1.2 治疗方法 所有患者治疗期间使用血管紧张素转换酶抑制剂、抗凝、降脂等药物, 均严格按照糖尿病标准饮食, 接受血糖控制治疗, 适当进行运动干预。对照组患者在此基础上加用 160 mg/次, 1 次/d 的缬沙坦胶囊 (常州四药制药有限公司, 国药准字 H20010824, 规格: 80 mg/粒) 治疗, 160 mg/次, 1 次/d。观察组患者则联合硫辛酸片 [山德士 (中国) 制药有限公司, 国药准字 H20130007, 规格: 0.1 g/片] 治疗, 0.2 g/次, 3 次/d。两组患者均治疗 12 周。

作者简介: 李红, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 肾病内分泌相关疾病的诊疗。

通信作者: 肖婉侠, 大学本科, 副主任医师, 研究方向: 消化内分泌肾病科相关疾病的诊疗。E-mail: 13572405905@163.com

1.3 观察指标 ①临床疗效。参照《糖尿病肾病防治专家共识(2014年版)》^[5]中的疗效评估标准进行疗效评估,显效:患者恶心呕吐、乏力、食欲减退及水肿等临床症状消失,尿蛋白排泄率(UAER)较治疗前降低>50%;有效:患者恶心呕吐、乏力、食欲减退及水肿等临床症状有所改善,30%≤UAER较治疗前降低≤50%;无效:患者恶心呕吐、乏力、食欲减退及水肿等临床症状无任何改善,UAER较治疗前降低<30%。总有效率=显效率+有效率。②氧化应激。采集两组患者空腹静脉血3 mL,制备血清,离心参数:转速3 000 r/min,时间15 min,半径13.5 cm,采用酶联免疫吸附实验法检测血清8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)水平,采用微量法检测血清超氧化物歧化酶(SOD)、总抗氧化能力(T-AOC)水平,采用比色法检测血清丙二醛(MDA)水平。③血糖、血脂。血液采集与血清制备方法同②,采用全自动生化分析仪(深圳市新产业生物医学工程股份有限公司,型号:Biossays 240 Plus)检测血清FPG、平均血糖波动幅度(MAGE)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)水平。④肾功能。血液采集与血清制备方法同②,采用免疫增强比浊法检测血清视黄醇结合蛋白(RBP)、β₂-微球蛋白(β₂-MG)水平,采用化学发光法检测血清胱抑素C(CysC)水平。

1.4 统计学方法 应用SPSS 24.0统计学软件进行数据分析,氧化应激指标及血糖、血脂、肾功能指标等计量资料均经S-W检验符合正态分布且方差齐,以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;临床总有效率计数资料以[例(%)]表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组患者临床总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表 1 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	46	16(34.78)	18(39.13)	12(26.09)	34(73.91)
观察组	46	22(47.83)	20(43.48)	4(8.70)	42(91.30)
χ^2 值					4.842
P 值					<0.05

2.2 两组患者血清 8-OHdG、SOD、MDA、T-AOC 水平比较 治疗后,两组患者血清SOD、T-AOC水平较治疗前均显著升高,观察组较对照组显著升高;血清8-OHdG、MDA水平较治疗前均显著降低,观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表2。

2.3 两组患者血糖、血脂水平比较 两组患者治疗前后血清FPG、MAGE、TG、TC水平组间、组内比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表3。

2.4 两组患者肾功能指标水平比较 治疗后两组患者血清RBP、CysC、β₂-MG水平较治疗前均显著降低,观察组与对照组比显著降低,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表4。

3 讨论

糖尿病肾病是糖尿病最主要的并发症之一,主要是由于糖尿病所导致的肾脏结构与功能损害而引发的病变,临床多表现为蛋白尿、渐进性肾功能损害、水肿,目前糖尿病肾病的发病原因尚不完全清楚,可能与高血压、高血糖引发代谢紊乱及肾脏血流动力学异常等有关,可严重损害患者肾脏、血管等多种组织功能。缬沙坦是一种血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂抗高血压类药物,除降压外,还能够改善患者肾小球滤过膜的通透性,阻断肾组织中的血管紧张素,从而减轻血管紧张素对于肾小球滤过膜的损伤,达到保护肾脏,延缓肾脏功能衰竭的目的,但其仅能控制病情,延

表 2 两组患者血清 8-OHdG、SOD、MDA、T-AOC 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	8-OHdG(U/L)		SOD(U/mL)		MDA(nmol/mL)		T-AOC(U/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	46	65.26±7.42	25.44±3.37*	72.35±8.76	85.18±9.73*	16.72±2.57	10.68±1.31*	13.76±2.21	19.17±3.14*
观察组	46	65.34±7.47	16.61±2.23*	72.42±8.93	96.65±8.54*	16.85±2.44	8.75±1.22*	13.88±2.14	23.31±3.12*
t 值		0.052	14.820	0.038	6.009	0.249	7.312	0.265	6.343
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P<0.05$ 。8-OHdG: 8-羟基脱氧鸟苷;SOD:超氧化物歧化酶;MDA:丙二醛;T-AOC:总抗氧化能力。

表 3 两组患者血糖、血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FPG(mmol/L)		MAGE(U/L)		TG(mmol/L)		TC(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	46	6.44±0.65	6.32±0.61	7.34±0.94	7.29±0.98	2.72±0.46	2.67±0.48	5.94±0.66	5.89±0.64
观察组	46	6.47±0.69	6.20±0.62	7.23±0.96	7.16±0.95	2.74±0.47	2.58±0.45	5.91±0.62	5.86±0.67
t 值		0.215	0.936	0.555	0.646	0.206	0.928	0.225	0.220
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:FPG:空腹血糖;MAGE:平均血糖波动幅度;TG:三酰甘油;TC:总胆固醇。

表 4 两组患者肾功能指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mg/L)

组别	例数	RBP		CysC		β_2 -MG	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	46	121.35 \pm 16.53	82.77 \pm 9.92*	2.86 \pm 0.36	2.27 \pm 0.33*	4.55 \pm 0.61	2.26 \pm 0.33*
观察组	46	123.47 \pm 16.46	69.84 \pm 8.71*	2.84 \pm 0.32	1.84 \pm 0.31*	4.58 \pm 0.67	1.64 \pm 0.22*
<i>t</i> 值		0.616	6.643	0.282	6.441	0.225	10.602
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P<0.05$ 。RBP:视黄醇结合蛋白;CysC:胱抑素 C; β_2 -MG: β_2 -微球蛋白。

延缓疾病发展,无法进一步提高疗效,且有部分患者会出现肝功能指标水平升高、中性粒细胞减少等症状,导致临床治疗效果不佳^[6]。

近年来,有研究显示,糖尿病肾病的发病机制与机体氧化应激反应增强有关,氧化应激反应所产生的氧自由基可直接损伤糖尿病肾病患者肾小球,而血清 SOD、T-AOC、8-OHdG、MDA 水平作为氧化应激指标,与疾病发展有密切关系^[7]。其中 SOD、T-AOC 作为人体内的抗氧化酶,可抑制氧自由基损伤,维持机体氧化与抗氧化平衡,当糖尿病肾病患者糖代谢发生紊乱时,会产生大量的自由基,导致血清 SOD、T-AOC 水平降低,加重氧化应激损伤;8-OHdG、MDA 是氧化代谢的产物,当糖尿病肾病患者细胞内生物结构受氧自由基攻击后,可产生多种氧化物,导致血清 8-OHdG、MDA 水平升高,使病情加重^[8]。硫辛酸是一种天然的二硫化合物,也是一种类似于维生素的营养物质,主要存在于细胞的线粒体中,具有显著的亲电性与自由基反应能力,能够有效清除糖尿病肾病患者机体内自由基,并帮助机体更有效利用维生素 E、维生素 C 及谷胱甘肽等其他抗氧化剂,具有极强的抗氧化作用,是迄今为止发现的最强大的抗氧化剂之一,可有效减轻患者氧化应激反应^[9-10]。本研究中,与对照组比,治疗后观察组患者血清 SOD、T-AOC 水平及临床总有效率均显著升高,血清 8-OHdG、MDA 水平均显著降低,表明硫辛酸治疗糖尿病肾病患者,能够有效减轻机体氧化应激反应,且疗效显著。

糖尿病患者由于自身血糖水平较高,导致葡萄糖自身氧化造成线粒体超负荷,活性氧产生过多,机体抗氧化能力下降的同时抗氧化物质不足,而活性氧能够诱导多种损伤介质,导致肾小球过滤功能下降,从而使血清 CysC、 β_2 -MG 水平升高;活性氧过高还会破坏小管基底膜,增加间质细胞浸润,造成肾小管间质纤维化,则 RBP 水平升高^[11-12]。因此,抑制氧化应激反应是缓解肾功能损伤的重要环节。硫辛酸抗氧化能力极强,能够提高细胞内的谷胱甘肽水平,发挥较强的抗糖基化作用,可减轻氧化应激引起的肾脏损伤,降低微量白蛋白排泄量,起到保护肾功能的作用;此外,硫辛酸还可通过抑制核因子- κ B (NF- κ B) 相关信号通路的激活,增加微血管血流量,以减轻血管内皮损

伤,改善肾脏微血管内皮病变,从而起到改善肾功能的目的^[13-14]。本研究中,治疗后观察组患者血清 RBP、CysC、 β_2 -MG 水平均显著低于对照组,表明硫辛酸治疗糖尿病肾病患者,能够改善其肾功能。本研究中还显示,两组患者血糖、血脂指标组间、组内比较,差异均无统计学意义,表明硫辛酸治疗糖尿病肾病患者,不会产生降低血糖、血脂的作用,更不会对血糖控制产生影响,与张薇等^[15]研究报道结果相似。

综上,硫辛酸治疗糖尿病肾病患者,可提高临床疗效,减轻患者机体的氧化应激反应,同时还可改善肾功能,且不会对血糖、血脂的控制产生影响,值得临床推广。

参考文献

- [1] 曾丽娟,黄昭瑄,栾丽丽. 羟苯磺酸钙联合缬沙坦治疗早期糖尿病肾病的疗效及其对患者血清 ET、CysC 水平的影响 [J]. 海南医学, 2018, 29(8): 1064-1066.
- [2] LIN A, MEI Z, FAIZ M M T, et al. Salvia miltiorrhiza lipophilic fraction attenuates oxidative stress in diabetic nephropathy through activation of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 [J]. Am J Chinese Med, 2017, 45(7): 1441-1457.
- [3] 黄显元,刘建红,朱彦儒. α -硫辛酸对糖尿病肾病自噬相关因子 LC3、Rab7 和 Beclin1 表达的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(17): 2073-2078.
- [4] 姚伟峰,黄雌友,吴卫国,等. α -硫辛酸对早期糖尿病肾病患者氧化应激和血管内皮功能的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(2): 359-360.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识 (2014 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(11): 792-801.
- [6] 张鹏,乔晞,乔海燕,等. 阿魏酸钠联合缬沙坦对糖尿病肾病患者的疗效及对肾脏纤维化的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(11): 2148-2151, 2163.
- [7] 屈春梅,陈书梅,张又之,等. α -硫辛酸对糖尿病肾病患者氧化应激、血管内皮及肾功能的影响 [J]. 海南医学院学报, 2018, 24(2): 165-168.
- [8] 张路,姚平. 炎症因子及氧化应激在糖尿病肾病中的作用 [J]. 临床内科杂志, 2018, 35(2): 141-142.

•糖尿病并发症专题

羟苯磺酸钙联合眼底激光方案
在糖尿病视网膜病变治疗中的作用分析蔡倩¹, 刘剑^{2*}

(1. 盱眙县人民医院内分泌科; 2. 盱眙县人民医院眼科, 江苏 淮安 211700)

摘要: **目的** 分析羟苯磺酸钙联合眼底激光方案治疗糖尿病视网膜病变(DR), 对患者视网膜中央动脉微循环参数及空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2 h PBG)、血管内皮生长因子(VEGF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平的影响。**方法** 选择2021年1月至2022年1月盱眙县人民医院收治的54例DR患者, 按照随机数字表法分为对照组(27例)和观察组(27例), 对照组患者接受眼底激光治疗, 观察组患者在对照组的基础上联合羟苯磺酸钙治疗, 两组患者均治疗1个月。对比两组患者治疗效果, 治疗前后最佳矫正视力(BCVA)、视网膜厚度(CMT)、眼压、视网膜新生血管荧光素渗漏面积及视网膜中央动脉微循环参数(峰值血流速度、平均血流速度、搏动指数、阻力指数), 以及FBG、2 h PBG、血清VEGF、IGF-1水平。**结果** 观察组患者治疗总有效率高于对照组; 与治疗前比, 治疗后两组患者最小分辨角对数(LogMAR)视力值、CMT、眼压、视网膜新生血管荧光素渗漏面积、视网膜中央动脉的阻力指数、搏动指数及FBG、2 h PBG、血清VEGF、IGF-1水平均降低, 且观察组低于对照组; 与治疗前比, 治疗后两组患者视网膜中央动脉的峰值血流速度、平均血流速度均升高, 且观察组高于对照组(均 $P<0.05$)。**结论** 羟苯磺酸钙联合眼底激光方案治疗DR效果明显, 可提高患者视力, 降低视网膜厚度、眼压, 改善血糖和视网膜病变情况, 促进视网膜微循环。

关键词: 糖尿病; 视网膜病变; 眼底激光; 羟苯磺酸钙; 视力; 血糖; 血管内皮生长因子; 胰岛素样生长因子-1

中图分类号: R774.1

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.21.0004.04

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)为糖尿病并发症之一, 是糖尿病导致的视网膜微血管损害, 与长期慢性高血糖、机体糖代谢紊乱有关, 患者常见视力模糊、视网膜出血、视网膜脱离等症状, 若未及时得到有效治疗, 会严重影响患者视力, 甚至致盲。眼底激光可封闭视网膜无灌注区域, 改善视网膜缺氧状态, 抑制新生血管的生成, 可有效控制DR病情发展, 但易引起视功能损害、黄斑水肿等并发症, 预后不佳^[1]。羟苯磺酸钙为一种改善微血管循环的毛细血管保护药物, 可降低视网膜毛细

血管通透性, 控制视网膜血液渗出, 还可抑制血栓形成, 提高患者视力^[2]。基于此, 本研究旨在分析羟苯磺酸钙联合眼底激光方案治疗糖尿病视网膜病变(DR), 对患者视网膜中央动脉微循环参数及空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2 h PBG)、血管内皮生长因子(VEGF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2021年1月至2022年1月盱眙县人民医院收治的54例DR患者, 按照随机数字表法分为

作者简介: 蔡倩, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 糖尿病与慢性并发症。

通信作者: 刘剑, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 眼科疾病的诊治。E-mail: 18552603386@163.com

- [9] 奚敏慧, 赵敬辉, 朱爱国, 等. α -硫辛酸对糖尿病肾病患者氧化应激、Hcy、CysC的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(8): 1457-1460.
- [10] 贾维娜, 顾庆, 王遂军, 等. α -硫辛酸注射液对糖尿病肾病患者氧化应激和代谢指标的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(13): 1384-1387.
- [11] 田二军, 杨秋菊, 刘腾飞. 血清Hcy、CysC、HbA_{1c}及尿 β_2 -MG水平的变化对糖尿病肾病的诊断价值[J]. 医药论坛杂志, 2017, 38(1): 70-71, 74.
- [12] 曹小玲, 杨廷强. 维格列汀与胰岛素并用治疗对老年2型糖尿病

肾病患者血糖、HbA_{1c}、 β_2 -MG和CysC水平的影响分析[J]. 医药前沿, 2018, 8(21): 28-29.

- [13] 莫志宁, 何卫平, 刘央. 硫辛酸结合前列地尔对早期糖尿病肾病患者尿微量蛋白及胱抑素C含量的影响[J]. 海峡药学, 2020, 32(5): 122-123.
- [14] 李阳, 高明松, 孔彩霞, 等. 缬沙坦联合 α -硫辛酸治疗早期糖尿病肾病患者对血清ET、 β_2 -MG水平的影响[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(11): 1217-1220.
- [15] 张薇, 任珍, 王晓光, 等. 前列地尔联合硫辛酸治疗早期糖尿病肾病的疗效与安全性评价[J]. 西部医学, 2018, 30(2): 228-230.