

DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20170726.007

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20170726.1104.014.html>

丹红注射液联合厄贝沙坦对糖尿病肾病患者氧化应激反应、肾功能损害的影响

东 珍,于秋红,谷晓宁

(北京中央民族大学医院内科,北京 100081)

[摘要] **目的:**研究丹红注射液联合厄贝沙坦对糖尿病肾病患者氧化应激反应、肾功能损害的影响。**方法:**选择在本院接受治疗的糖尿病肾病患者,采用随机数表法分为丹红+ARB组和ARB组,分别常规降糖+丹红注射液+厄贝沙坦治疗以及常规降糖+厄贝沙坦治疗。治疗前和治疗后6周时,检测两组血清中肾功能生化指标、血小板活化指标、氧化应激指标的含量。**结果:**治疗后,两组患者血清中BUN、Cr、 β 2-MG、Cys-C、PECAM-1、CD62p、PAC-1、MDA、8-OHdG、8-iso-PGF2a的含量较治疗前显著降低,T-AOC、Cu-Zn-SOD、Mn-SOD、GPx-1的含量较治疗前显著升高($P < 0.05$)且丹红+ARB组患者治疗后血清中BUN、Cr、 β 2-MG、Cys-C、PECAM-1、CD62p、PAC-1、MDA、8-OHdG、8-iso-PGF2a的含量显著低于ARB组,T-AOC、Cu-Zn-SOD、Mn-SOD、GPx-1的含量显著高于ARB组。**结论:**丹红注射液联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病能够减轻肾功能损害、改善氧化应激反应。

[关键词] 糖尿病肾病;丹红;厄贝沙坦;血小板活化;氧化应激反应

[中图分类号] R587.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-1237(2017)15-2052-04

Effect of Danhong injection combined with irbesartan on oxidative stress and renal function damage in patients with diabetic nephropathy

DONG Zhen, YU Qiu-hong, GU Xiao-ning

(Medicine Department, Hospital of Minzu University of China in Beijing, Beijing, 100081)

[Foundation Project]: It is supported by Special Fund of Beijing Health Bureau.

[Author]: DONG Zhen (1978-), Female, M.D., Attending Physician, Tel: 13641026307, E-mail: zymzdxyydz@126.com.

Received: 2017-07-14 Revised: 2017-07-20

JHMC, 2017; 23(15); 2052-2055

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] **Objective:** To study the effect of Danhong injection combined with irbesartan on oxidative stress and renal function damage in patients with diabetic nephropathy. **Methods:** Patients with diabetic nephropathy who were treated in hospital of Minzu University of China were selected, and random number table was used to divide them into Danhong + ARB group and ARB group who received routine hypoglycemic + Danhong injection + irbesartan therapy and routine hypoglycemic + irbesartan therapy respectively. The serum levels of renal function biochemical indexes, platelet activation indexes and oxidative stress indexes of the two groups of patients were detected before and 6 weeks after treatment. **Results:** After treatment, serum BUN, Cr, β 2-MG, Cys-C, PECAM-1, CD62p, PAC-1, MDA, 8-OHdG and 8-iso-PGF2a levels of both groups of patients were significantly lower than those before treatment while T-AOC, Cu-Zn-SOD, Mn-SOD and GPx-1 levels were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$) and serum BUN, Cr, β 2-MG, Cys-C, PECAM-1, CD62p, PAC-1, MDA, 8-OHdG and 8-iso-PGF2a levels of Danhong + ARB group after treatment were significantly lower than those of ARB group

[基金项目] 北京市卫生局专项基金

[作者简介] 东珍(1978-),女,西藏拉萨人,博士,主治医师,电话:13641026307,E-mail:zymzdxyydz@126.com.

[收稿日期] 2017-07-14 [修回日期] 2017-07-20 网络出版时间:2017-07-26 11:04:48

while T-AOC, Cu-Zn-SOD, Mn-SOD and GPx-1 levels were significantly higher than those of ARB group. **Conclusions:** Danhong injection combined with irbesartan therapy for diabetic nephropathy can reduce renal function damage and improve oxidative stress response.

[KEY WORDS] Diabetic nephropathy; Danhong; irbesartan; Platelet activation; Oxidative stress response

2型糖尿病是我国常见的内分泌系统疾病,发病率呈逐年升高趋势且疾病知晓率、血糖控制达标率较低,长期血糖控制不佳会引起慢性大血管并发症及微血管并发症的发生。糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是2型糖尿病患者病情发展变化过程中最常见的微血管并发症,也是临床上引起终末期肾脏病的常见病因之一^[1-3]。肾小球结构破坏和功能损伤是DN患者突出的病理特征,自由基生成过度所致氧化应激损伤、血小板过度活化所致微血栓形成是引起DN患者发生肾小球结构破坏和功能损伤的重要环节。血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)厄贝沙坦是治疗DN的一线药物,减少尿蛋白的作用显著^[4,5],但对氧化应激反应、血小板活化等病理过程无明显改善作用。丹红注射液含有丹参和红花的活性成分,具有抗氧化应激、抑制血小板活化、改善微循环的药理学作用^[6]。在下列研究中,我们分析了丹红注射液联合厄贝沙坦对DN患者氧化应激反应、肾功能损害的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2013年4月~2017年2月期间在上级三甲医院诊断为糖尿病肾病的148例患者,所有患者均有明确的2型糖尿病病史,连续两次检测尿蛋白排泄率 $>20 \mu\text{g}/\text{min}$ 。排除其他肾脏原发疾病、原发性高血压、心力衰竭、恶性肿瘤等引起的肾功能损害。采用随机数表法将入组的148例糖尿病肾病肾病患者分为丹红+ARB组和ARB组,每组各72例。丹红+ARB组中男性39例,女性33例,年龄44~67岁,糖尿病病程2~7年;ARB组中男性40例,女性32例,年龄45~69岁,糖尿病病程2~8年。两组患者一般资料的比较无显著性差异($P>0.05$)。

1.2 治疗方法

两组均在饮食、运动等生活方式干预的基础上给予口服降糖药物和(或)胰岛素治疗,血糖控制目标为空腹血糖 $<6.0 \text{ mmol}/\text{L}$ 、餐后2小时血糖 $<8.0 \text{ mmol}/\text{L}$ 。ARB组患者给予厄贝沙坦1片、口服、1次/日改善肾功能;丹红+ARB组患者给予丹红注射液30 mL加入生理盐水250 mL静脉滴注、1次/日以及厄贝沙坦1片、口服、1次/日改善肾功能。

1.3 临床指标的检测方法

治疗前及治疗后6周时,采集两组患者的外周静脉血后离心分离血清,采用全自动生化分析仪测定BUN、Cr的含

量,采用酶联免疫吸附试剂盒测定 β 2-MG、Cys-C、PECAM-1、CD62p、PAC-1的含量,采用放射免疫沉淀试剂盒测定MDA、8-OHdG、8-iso-PGF2a、T-AOC、Cu-Zn-SOD、Mn-SOD、GPx-1的含量。

1.4 统计学处理

所有数据采用SPSS20.0统计软件对数据进行分析处理,对两组间的数据进行 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后血清中肾功能生化指标的含量

两组治疗前血清中BUN、Cr、 β 2-MG、Cys-C的含量无显著性差异($P>0.05$);治疗后,两组患者血清中BUN、Cr、 β 2-MG、Cys-C的含量较治疗前显著降低($P<0.05$)且丹红+ARB组患者治疗后血清中BUN、Cr、 β 2-MG、Cys-C的含量显著低于ARB组($P<0.05$)。

表1 治疗前后血清中肾功能生化指标的比较($n=72, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	BUN (mmol/L)	Cr ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	β 2-MG ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Cys-C ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
丹红+ARB组	治疗前	9.23 \pm 1.02	94.4 \pm 11.5	4.51 \pm 0.73	2.85 \pm 0.41
	治疗后	5.52 \pm 0.78* ^{&}	63.2 \pm 8.9* ^{&}	1.78 \pm 0.25* ^{&}	1.16 \pm 0.16* ^{&}
ARB组	治疗前	9.51 \pm 1.08	96.1 \pm 10.8	4.42 \pm 0.69	2.81 \pm 0.37
	治疗后	7.41 \pm 0.89 ^{&}	77.2 \pm 0.5 ^{&}	2.55 \pm 0.34 ^{&}	1.88 \pm 0.25 ^{&}

注:与ARB组比较,* $P<0.05$;与治疗前比较,[&] $P<0.05$ 。

2.2 治疗前后血清中血小板活化指标的含量

两组治疗前血清中PECAM-1、CD62p、PAC-1的含量无显著性差异($P>0.05$);治疗后6周时,两组患者血清中PECAM-1、CD62p、PAC-1的含量较治疗前显著降低($P<0.05$)且丹红+ARB组患者治疗后血清中PECAM-1、CD62p、PAC-1的含量显著低于ARB组($P<0.05$)。

表2 治疗前后血清中血小板活化指标的比较($\text{ng}/\text{mL}, n=72, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	PECAM-1	CD62p	PAC-1
丹红+ARB组	治疗前	83.61 \pm 9.75	42.95 \pm 6.61	79.21 \pm 9.35
	治疗后	54.26 \pm 7.14* ^{&}	17.65 \pm 2.42* ^{&}	35.21 \pm 5.58* ^{&}
ARB组	治疗前	84.12 \pm 9.82	43.15 \pm 6.26	78.48 \pm 9.62
	治疗后	69.76 \pm 8.34 ^{&}	28.39 \pm 4.12 ^{&}	56.51 \pm 7.83 ^{&}

注:与ARB组比较,* $P<0.05$;与治疗前比较,[&] $P<0.05$ 。

2.3 治疗前后血清中氧化应激指标的含量

两组治疗前血清中MDA、8-OHdG、8-iso-PGF2a的含量无显著性差异($P>0.05$);治疗后6周时,两组患者血清中MDA、8-OHdG、8-iso-PGF2a的含量较治疗前显著降低($P<0.05$)且丹红+ARB组患者治疗后血清中MDA、8-OHdG、8-iso-PGF2a的含量显著低于ARB组($P<0.05$)。见表3。

两组治疗前血清中 T-AOC、Cu-Zn-SOD、Mn-SOD、GPx-1 的含量无显著性差异 ($P > 0.05$); 治疗后 6 周时, 两组患者血清中 T-AOC、Cu-Zn-SOD、Mn-SOD、GPx-1 的含量较治疗前显著升高 ($P < 0.05$) 且丹红 + ARB 组患者治疗后血清中 T-AOC、Cu-Zn-SOD、Mn-SOD、GPx-1 的含量显著高于 ARB 组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 治疗前后血清中氧化应激产物的比较 ($n = 72, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	MDA (nmol/mL)	8-OHdG (ng/mL)	8-iso-PGF2a (pg/mL)
丹红+ARB组	治疗前	13.26±1.75	252.13±35.52	375.12±52.52
	治疗后	5.63±0.78* &	93.51±11.26* &	146.59±22.14* &
ARB组	治疗前	13.77±1.89	254.02±37.12	378.11±49.56
	治疗后	8.94±1.02&	153.25±18.45&	232.14±32.59&

注: 与 ARB 组比较, * $P < 0.05$; 与治疗前比较, & $P < 0.05$ 。

表 4 治疗前后血清中抗氧化酶的比较 (U/mL, $n = 72, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	T-AOC	Cu-Zn-SOD	Mn-SOD	GPx-1
丹红+ARB组	治疗前	25.41±3.46	52.15±7.84	34.15±4.62	40.25±6.72
	治疗后	44.28±6.93* &	81.24±10.25* &	73.35±8.94* &	68.67±9.94* &
ARB组	治疗前	24.95±3.25	51.89±7.11	33.89±5.12	41.02±5.59
	治疗后	35.16±5.24&	68.65±7.82&	50.38±6.39&	55.23±7.95&

注: 与 ARB 组比较, * $P < 0.05$; 与治疗前比较, & $P < 0.05$ 。

3 讨论

糖尿病肾病(DN)是 2 型糖尿病患者最常见的微血管并发症, 血糖长期控制不达标与 DN 的发生密切相关。在 DN 的病理进程中, 血糖控制不佳会激活氧化应激反应、诱导血小板活化, 进而通过氧化性损伤以及微循环障碍的途径来引起肾小球结构破坏、功能损伤。ARB 类药物厄贝沙坦是治疗 DN 的一线药物, 具有确切的降低尿蛋白作用, 但对氧化应激反应、血小板活化无显著改善作用。丹红注射液是临床上治疗缺血缺氧性心脑血管疾病的常用中药制剂, 其主要成分中药丹参和红花中提取得到, 具有活血、化瘀、通络的作用^[7,8]。现代药理学研究证实, 丹红注射液的活性成分包括丹参酮、丹参酸、红花黄素、红花酚苷等, 一方面具有抗氧化应激的功能, 能够清除过度生成的氧自由基、避免组织发生氧化性损伤, 同时也能在一定程度上增强抗氧化功能; 另一方面能够抑制血小板的激活和聚集、减少微血栓的形成, 进而改善组织脏器的微循环^[9,10]。已有研究报道, 丹红注射液用于 DN 的治疗能够显著改善患者的肾功能。但是关于丹红注射液对 DN 患者体内氧化应激反应及血小板活化状态的影响尚未明确。

BUN 和 Cr 是体内蛋白质代谢的副产物, 经由肾小球滤过后排出体外, 血清中 BUN 和 Cr 含量是评估肾小球滤过功能的常用生化指标; Cys-C 是一

类能够自由通过肾小球的小分子蛋白, 经由肾小球滤过后在近曲小管被重吸收并降解, 几乎不返回血液, 因此血液循环中 Cys-C 含量的改变主要与肾小球滤过功能的损伤有关^[11]; β_2 -MG 是由体内有核细胞合成和分泌的小分子蛋白质, 经过肾小球的代谢排出并在肾小管内被重吸收、降解, 肾小球滤过功能的损伤会造成血液循环中 β_2 -MG 含量升高^[12]。在上述研究中, 为了明确丹红注射液联合厄贝沙坦治疗 DN 的价值, 我们首先对治疗前后 DN 患者的肾功能指标进行了分析, 结果显示: 两组患者治疗后血清中 BUN、Cr、 β_2 -MG、Cys-C 的含量均显著降低且丹红 + ARB 组患者治疗后血清中 BUN、Cr、 β_2 -MG、Cys-C 的含量显著低于 ARB 组。这就说明丹红注射液联合厄贝沙坦能够较厄贝沙坦单药治疗更为有效的改善肾小球滤过功能。

血小板活化过度、微血栓形成是造成 DN 患者肾小球局部微循环障碍的重要病理环节^[13], 丹红注射液中的丹参和红花均具有活血功效, 能够针对 DN 患者血小板活化过度、微血栓形成的病理环节发挥治疗作用。PECAM-1 是在血小板表面高表达的一类糖蛋白, 属于细胞黏附分子超家族, 能够介导血小板与血管内皮的黏附、增加血小板在微循环内聚集并形成微血栓^[14]; CD62p 是血小板 α 颗粒内的一类黏附分子, 血小板活化过程中大量表达于血小板膜表面并介导血小板的聚集、黏附, 能够促进微血栓的形成; PAC-1 是血小板膜表面的糖蛋白 IIb/II-Ia 受体, 能够增加纤维蛋白原及其配体的亲和力并加速血栓形成的过程^[15]。为了明确丹红注射液对 DN 病程中血小板活化及微血栓形成的影响, 我们对治疗前后血清中上述血小板活化指标的变化进行了分析, 结果显示: 两组患者治疗后血清中 PECAM-1、CD62p、PAC-1 的含量均显著降低且丹红 + ARB 组患者治疗后血清中 PECAM-1、CD62p、PAC-1 的含量显著低于 ARB 组。这就说明丹红注射液联合厄贝沙坦用于 DN 治疗能够较厄贝沙坦单药治疗更为有效的抑制血小板活化、减少微血栓形成并改善微循环的血流灌注。

DN 病程中持续的高糖环境以及微循环障碍均会造成肾小球局部氧自由基生成过多, 与细胞结构中的脂质、核酸等发生氧化反应后会引起组织结构破坏、功能损伤^[16]。MDA 是细胞中脂质成分发生氧化反应的产物, 8-OHdG 是细胞中核酸成分发生

氧化反应的产物,8-iso-PGF2a 是细胞膜中花生四烯酸发生氧化反应的产物^[17]。在肾小球局部组织中存在多种抗氧化酶,Cu-Zn-SOD 和 Mn-SOD 分别又被称为 SOD1 和 SOD2,前者位于细胞浆、后者位于线粒体,能够将多度生成的超氧阴离子歧化为过氧化氢,后者在 GPx 的作用下被清除^[18,19];当氧自由基生成过多时,抗氧化酶会被大量消耗并引起 T-AOC 降低。为了明确丹红注射液对 DN 病程中氧化应激反应的影响,我们对治疗前后血清中上述氧化应激产物及抗氧化酶的变化进行了分析,结果显示:两组患者治疗后血清中 MDA、8-OHdG、8-iso-PGF2a 的含量均显著降低,T-AOC、Cu-Zn-SOD、Mn-SOD、GPx-1 的含量均显著升高且丹红+ARB 组患者治疗后血清中 MDA、8-OHdG、8-iso-PGF2a 的含量显著低于 ARB 组,T-AOC、Cu-Zn-SOD、Mn-SOD、GPx-1 的含量均显著高于 ARB 组。这就说明丹红注射液联合厄贝沙坦用于 DN 治疗能够较厄贝沙坦单药治疗更为有效的减轻氧化应激反应。

丹红注射液联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病能够较厄贝沙坦单药治疗更为有效的减轻肾功能损害,抑制血小板活化及氧自由基的生成是丹红注射液改善肾功能的分子途径。

参考文献

- 1 Furukawa S, Sakai T, Niiya T, et al. Microvascular Complications and Prevalence of Nocturia in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: The Dogo Study[J]. *Urology*, 2016, 93: 147-151.
- 2 Ankush, Dias A, Gomes E, et al. Complications in Advanced Diabetics in a Tertiary Care Centre: A Retrospective Registry-Based Study [J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(4): 15-19.
- 3 陈小瑜, 杨艾, 李婷, 等. 2 型糖尿病患者并发肾脏疾病影响因素的 Meta 分析[J]. *中国全科医学*, 2015, 18(22): 2732-2736.
- 4 Srivastava A, Adams-Huet B, Vega GL, et al. Effect of losartan and spironolactone on triglyceride-rich lipoproteins in diabetic nephropathy [J]. *J Investig Med*, 2016, 64(6): 1102-1108.
- 5 Anbar HS, Shehatou GS, Suddek GM, et al. Comparison of the effects of levocetirizine and losartan on diabetic nephropathy and vascular dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 5(780): 82-92.
- 6 Wang K, Zhang D, Wu J, et al. A comparative study of Danhong injection and Salvia miltiorrhiza injection in the treatment of cerebral infarction: A systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(22): e7079.
- 7 Wang H, Ren S, Liu C, et al. An Overview of Systematic Reviews of Danhong Injection for Ischemic Stroke[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 8949835.
- 8 Lv Y, Pan Y, Gao Y, et al. Effect of Danhong Injection Combined with Naoxintong Tablets on Prognosis and Inflammatory Factor Expression in Acute Coronary Syndrome Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention [J]. *Acta Cardiol Sin*, 2015, 31(4): 301-307.
- 9 Chen X, Wu R, Kong Y, et al. Tanshinone IIA attenuates renal damage in STZ-induced diabetic rats via inhibiting oxidative stress and inflammation [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(19): 31915-31922.
- 10 Ma Q, Ruan YY, Xu H, et al. Safflower yellow reduces lipid peroxidation, neuropathology, tau phosphorylation and ameliorates amyloid β -induced impairment of learning and memory in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2015, 76: 153-164.
- 11 Javanmardi M, Azadi NA, Amini S, et al. Diagnostic value of cystatin C for diagnosis of early renal damages in type 2 diabetic mellitus patients: The first experience in Iran [J]. *J Res Med Sci*, 2015, 20(6): 571-576.
- 12 Chen H, Li H. Clinical Implication of Cystatin C and β 2-Microglobulin in Early Detection of Diabetic Nephropathy [J]. *Clin Lab*, 2017, 63(2): 241-247.
- 13 Lu GY, Xu RJ, Zhang SH, et al. Alteration of circulatory platelet microparticles and endothelial microparticles in patients with chronic kidney disease [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(9): 16704-16708.
- 14 Završnik M, Kariž S, Makuc J, et al. PECAM-1 Leu125Val (rs688) Polymorphism and Diabetic Nephropathy in Caucasians with Type 2 Diabetes Mellitus [J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2016, 2016: 3152967.
- 15 Xu Y, Zhang Q, Luo D, et al. Low molecular weight fucoidan modulates P-selectin and alleviates diabetic nephropathy[J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 91: 233-240.
- 16 Aghadavod E, Khodadadi S, Baradaran A, et al. Role of Oxidative Stress and Inflammatory Factors in Diabetic Kidney Disease [J]. *Iran J Kidney Dis*, 2016, 10(6): 337-343.
- 17 Fernandes SM, Cordeiro PM, Watanabe M, et al. The role of oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2016, 60(5): 443-449.
- 18 Al-Waili N, Al-Waili H, Al-Waili T, et al. Natural antioxidants in the treatment and prevention of diabetic nephropathy; a potential approach that warrants clinical trials[J]. *Redox Rep*, 2017, 22(3): 99-118.
- 19 Borgohain MP, Chowdhury L, Ahmed S, et al. Renoprotective and antioxidative effects of methanolic Paederia foetida leaf extract on experimental diabetic nephropathy in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 23(198): 451-459.