

还原型谷胱甘肽及厄贝沙坦对糖尿病肾病氧化应激的影响

石小霞¹, 耿厚法², 孙冰², 班博^{2*}

(1 天津医科大学, 天津 300070; 2 济宁医学院附属医院)

摘要: 目的 观察还原型谷胱甘肽及厄贝沙坦对 III 期糖尿病肾病 (DN) 患者氧化应激的影响。方法 观察对象分健康者 (对照组)、糖尿病者 (DM 组)、DN 厄贝沙坦治疗者 (A 组)、DN 还原型谷胱甘肽治疗者 (B 组) 及 DN 联合治疗者 (C 组)。治疗前、治疗 2 周后检测各组血清超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA)、晚期蛋白氧化产物 (AOPP)、尿微量白蛋白排泄率 (UEAR), 观察还原型谷胱甘肽及厄贝沙坦对氧化应激指标及 UEAR 的影响。结果 与对照组比较, 治疗前 DM 组、DN 组血清 MDA、AOPP 及 UAER 均明显升高, SOD 均明显降低 ($P < 0.05$), 以 DN 组变化明显; 治疗后 DN 组血清 MDA、AOPP 及 UEAR 均明显降低, SOD 明显升高 ($P < 0.05$), 以 DN 组变化明显。结论 还原型谷胱甘肽和厄贝沙坦均可显著降低 III 期 DN 患者的血清 MDA、AOPP 和 UEAR, 提高 SOD, 具有一定肾脏保护作用。

关键词: 糖尿病肾病; 氧化应激; 微量白蛋白尿; 还原型谷胱甘肽; 厄贝沙坦

中图分类号: R587.2 文献标志码: B 文章编号: 1002-266X(2010)05-0055-02

糖尿病肾病 (DN) 是糖尿病 (DM) 常见微血管并发症, 也是 DM 患者致死、致残的主要原因之一。研究显示, DN II 期 (微量白蛋白尿期) 患者经适宜治疗可能逆转其病理改变, 而一旦进入 IV 期则难以逆转。因此, 对 II 期 DN 患者进行适当药物干预, 逆转其肾脏病理改变十分重要。研究表明, 氧化应激在 DN 病理机制中起重要作用。为了探讨还原型谷胱甘肽、厄贝沙坦对 II 期 DN 患者氧化应激的影响, 为其治疗提供依据, 我们进行了相关研究。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2008 年 1 月 ~ 2009 年 4 月在济宁医学院附属医院住院的 III 期 DN 患者 112 例 (DN 组), 男 74 例、女 38 例, DN 诊断及分期符合 Mogensen 标准; 尿微量白蛋白排泄率 (UEAR) 持续 $20 \sim 200 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 肾功能正常; 随机分为 A 组 36 例、B 组 41 例、C 组 33 例, 三组临床资料有可比性。无并发症 2 型 DM 患者 41 例 (DM 组), 男 18 例、女 23 例, 均符合 1999 年 WHO 制定的 DM 诊断标准; 排除急、慢性感染, 急性心脏、肝脏、胃肠道及血液系统疾病, 各种肾病、自身免疫性疾病, 有毒物接触史、辐射史、酗酒史及服用免疫抑制剂者。患者近 1 个月均未服用维生素 E、维生素 C 及血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB) 类抗氧化剂。另选 46 例体检健康者作为对照组, 男 25 例、女 21 例。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 DN 组、DM 组均行常规 DM 饮食, 应用胰岛素控制血糖; A 组口服厄贝沙坦 $300 \text{ mg}/\text{d}$; B 组静滴还原型谷胱甘肽 1.2 g ; C 组加用厄贝沙坦、还原型谷胱甘肽, 用法同 A、B 组, 疗程均为 2 周。

1.2.2 检测方法 取 DN 组及 DM 组治疗前后 (对照组查体时) 清晨空腹静脉血 2 ml , 静置 1 h 后 $2000 \text{ r}/\text{min}$ 离心 10 min 取血清置 -80°C 冰箱保存。用羟胺法检测超氧化物歧化酶 (SOD), 硫代巴比妥酸比色法检测丙二醛 (MDA), 试剂盒均由南京建成生物研究所提供; 用酶联免疫吸附法检测血清晚期蛋白氧化产物 (AOPP), 试剂由武汉中美科技公司提供。DN 组控制空腹血糖 $< 8 \text{ mmol}/\text{L}$, 餐后血糖 $< 10 \text{ mmol}/\text{L}$, 血压 $< 140/90 \text{ mmHg}$ 时, 留取夜尿标本, 用固相三明治免疫法、挪威 Axis shield 公司提供的试剂盒检测 UEAR。同时检测肝功、肾功、血脂及血糖指标。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组内比较用 t 检验, 组间比较用单因素方差分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组治疗前后肝功、肾功、血脂及血糖比较 各组治疗前后肝功、肾功、血脂指标比较均无统计学差异 ($P > 0.05$); 与对照组比较, DN 组、DM 组血糖均明显升高 ($P < 0.05$), DN 组、DM 组比较无

*通讯作者

统计学差异 ($P>0.05$)。

2.2 各组治疗前后各氧化应激指标比较 见表 1。

表 1 各组治疗前后各氧化应激指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	SOD(U/ml)		MDA($\mu\text{mol/L}$)		AOPP($\mu\text{mol/L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	46	108.756 \pm 8.617	—	3.899 \pm 0.545	—	21.678 \pm 3.093	—
DM组	41	91.601 \pm 7.385*	—	4.635 \pm 0.471*	—	45.268 \pm 5.952*	—
A组	36	80.601 \pm 6.371*	82.023 \pm 6.046	4.975 \pm 0.427*	4.233 \pm 0.349	70.797 \pm 12.401*	69.184 \pm 12.538
B组	41	80.901 \pm 5.869*	81.724 \pm 5.869	4.985 \pm 0.499*	4.539 \pm 0.534	70.379 \pm 12.286*	68.939 \pm 12.434
C组	33	82.416 \pm 4.388*	84.780 \pm 4.945 Δ	4.753 \pm 0.493*	3.938 \pm 0.513 Δ	68.749 \pm 11.814*	62.974 \pm 12.516 Δ

注:与对照组同期比较,* $P<0.05$;与 A、B 组同期比较 $\Delta P<0.01$

2.3 各组治疗前后 UAER 比较 见表 2。

表 2 各组治疗前后 UAER 比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	UAER(ng/min)		P
		治疗前	治疗后	
对照组	46	5.000 \pm 4.649	—	
DM组	41	5.000 \pm 2.756	—	
A组	36	74.769 \pm 45.442	60.444 \pm 39.928	<0.05
B组	41	73.556 \pm 38.440	62.667 \pm 40.373	<0.05
C组	33	71.815 \pm 46.468	55.926 \pm 37.051	<0.05

3 讨论

我国 2 型 DM 患者中, DN 发生率占 20%~40%。患者一旦进入临床肾病阶段,较短时间即进入终末期肾病。因此,早期诊断及治疗肾病非常重要。研究显示,氧化应激在 DN 发生、发展中起重要作用。正常生理条件下,氧化应激产生的氧自由基被机体抗氧化系统清除。因 DM、DN 产生的氧自由基超过人体自身抗氧化清除能力,故引起组织结构损伤;DN 患者体内自由基产生增加,故导致抗氧化活性降低。本文 DM、DN 患者治疗前血清 SOD 明显下降,支持上述观点。氧化应激产生的自由基可攻击体内不饱和脂肪酸,产生脂质过氧化物,以 MDA 毒性作用最大;MDA 可与含游离氨基酸的蛋白质发生交联,使血管基膜增厚^[1]。本研究显示,DM、DN 患者治疗前血清 MDA 明显升高,证明存在或发生氧化应激。AOPP 是在氧化应激过程血清白蛋白氧化生成的蛋白交连物,是各种蛋白质氧化终末产物的总称。Soliman^[2]指出,DM 及 DN 患者的血清 AOPP 高于健康人群;张蕾^[3]报道,终末期 DN 患者血清 AOPP 明显高于 DM 患者。本文 DM、DN 患者血清 AOPP 均明显升高,与其研究结果一致。

谷胱甘肽有调节蛋白质和合成核苷酸作用,与机体抗氧化能力有关。还原型谷胱甘肽是谷胱甘肽抗氧化的主要形式,其能提供含巯基的半胱氨酸,结合自由基,清除过氧化氢或其他过氧化物等有害物质。目前,国外用还原型谷胱甘肽治疗 DN 的报道较少,主要用于 DM 神经病变、脂肪肝等并发症^[4]。国内外研究表明,血管紧张素 II 可引起 DN 患者氧化应激与炎症反应增加,ARB 类药物可通过抑制血

管紧张素 II 而抑制氧化应激发生、发展。朱微等^[5]发现,洛沙坦能明显降低 DN 患者的血、尿 MDA,升高其血、尿 SOD。本文 A 组治疗后血清 SOD 明显升高,MDA、AOPP 明显降低,与文献报道结果一致;表明厄贝沙坦能明显改善 DN 患者的各氧化应激指标,以 C 组改善明显。

UEAR 检测对早期 DN 的诊断及治疗有重要意义,DM 患者 UEAR 持续在 20~200 $\mu\text{g/min}$ 可确诊为早期 DN。还原型谷胱甘肽能有效减轻自由基损害,维持细胞膜完整。李淑华等^[6]用谷胱甘肽治疗 DN 患者,其 24 h 尿蛋白量、尿微量蛋白均不同程度下降。本文 B 组治疗后 UEAR 下降,提示还原型谷胱甘肽对机体氧化应激的影响可能是其降低蛋白尿、延缓肾损伤的机制之一。本研究发现 A、B、C 组治疗后 UEAR 下降程度比较无统计学差异,其原因可能与病例数较少、还原型谷胱甘肽用量小、用药时间短等因素有关,需进一步研究。

总之,本研究显示还原型谷胱甘肽及厄贝沙坦可明显升高 DN 患者的 SOD,降低其 MDA、AOPP 及 UEAR,延缓 DN 发生、进展,是 II 期 DN 患者较理想的治疗药物。

参考文献:

[1] Descamps LA, Sirtori CR, Jungers P, Wilk S, Sirtori V. Immune system dysregulation in uremia: role of oxidative stress[J]. Blood Purif, 2002, 20(5): 481-484.
[2] Soliman GZ. Blood lipid peroxidation, superoxide dismutase, malondialdehyde, glutathione levels in Egyptian type 2 diabetic patients[J]. Singapore Med J, 2008, 49(2): 129-136.
[3] 张蕾. 糖尿病肾病患者晚期氧化蛋白产物与超氧化物歧化酶检测的临床意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2008, 22(12): 898-899.
[4] Fernandez-Jheca JC, Colella A, Garcia Ruiz C, Sadenos JL. Methionine and mitochondrial reduced glutathione depletion in alcoholic liver disease[J]. Alcohol, 2002, 27(3): 179-183.
[5] 朱微, 朱彤莹, 尤莉. 洛沙坦剂量增加对糖尿病肾病患者机体氧化应激的影响[J]. 中华肾脏病杂志, 2006, 22(4): 193-196.
[6] 李淑华, 自洁, 周宁. 谷胱甘肽治疗糖尿病肾病疗效观察[J]. 山东医药, 2004, 44(25): 55-56.

(收稿日期: 2010-01-)