

α -硫辛酸对 2 型糖尿病肾病患者血清内脂素的影响研究

陆新虹¹, 温玉洁¹, 胡欣¹, 马小燕²

(广西壮族自治区南溪山医院内分泌科¹, 检验科², 广西 桂林 541002)

摘要:目的 探讨 α -硫辛酸对 2 型糖尿病患者血清内脂素的影响。方法 选取 2 型糖尿病合并肾病患者 90 例, 按照尿微量白蛋白/肌酐(尿 ACR)分为微量蛋白尿硫辛酸治疗组(尿 ACR 30~300 $\mu\text{g}/\text{mg}$)30 例, 微量蛋白尿常规治疗组 30 例, 大量蛋白尿硫辛酸治疗组(尿 ACR>300 $\mu\text{g}/\text{mg}$)30 例。常规治疗组给予降糖、降压治疗, 硫辛酸治疗组分别在常规治疗基础上给予 α -硫辛酸 300 mg/d 静脉滴注。疗程 10 d。治疗前及疗程结束后测定所有参与者尿 ACR 及血清内脂素。结果 微量-常规组治疗后内脂素无改变(35.17 \pm 10.64 vs 33.28 \pm 9.51 pg/ml, $P>0.05$), 尿 ACR 无改变(59.5 \pm 29.4 vs 60.14 \pm 32.51 $\mu\text{g}/\text{mg}$, $P>0.05$); 微量-硫辛酸组治疗后内脂素下降(33.31 \pm 9.5 vs 28.76 \pm 10.79 pg/ml, $P<0.01$), 尿 ACR 无改变(62.09 \pm 35.1 vs 58.29 \pm 30.08 $\mu\text{g}/\text{mg}$, $P>0.05$); 大量-硫辛酸组治疗后内脂素下降(65.7 \pm 17.0 vs 54.62 \pm 12.51 pg/ml, $P<0.01$), 尿 ACR 无改变(459.1 \pm 103.5 vs 443.61 \pm 109.44 $\mu\text{g}/\text{mg}$, $P>0.05$)。结论 α -硫辛酸治疗可以减低糖尿病肾病患者血清内脂素水平, 但短疗程(10 d)硫辛酸治疗不能减少尿蛋白排泄率。

关键词:糖尿病肾病; α -硫辛酸; 内脂素; 尿蛋白排泄率

中图分类号: R587.2

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.14.019

文章编号: 1006-1959(2018)14-0060-04

Effect of α -lipoic Acid on Serum Visfatin in Patients with Type 2 Diabetic Nephropathy

LU Xin-hong¹, WEN Yu-jie¹, HU Xin¹, MA Xiao-yan²

(Department of Endocrinology¹, Department of Laboratory Medicine², Nanxishan Hospital, Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guilin 541002, Guangxi, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of α -lipoic acid on serum visfatin in patients with type 2 diabetes mellitus. Methods 90 patients with type 2 diabetes mellitus complicated with nephropathy were enrolled, according to urinary microalbumin/creatinine (urine ACR), 30 cases of microalbuminuria treatment group (urine ACR 30~300 $\mu\text{g}/\text{mg}$), 30 cases of microalbuminuria treatment group, and a large number of proteinuria lipoic acid treatment group (Urinary ACR>300 $\mu\text{g}/\text{mg}$) in 30 cases. The conventional treatment group was given hypoglycemic and antihypertensive treatment, and the lipoic acid treatment group was given an intravenous infusion of α -lipoic acid 300 mg/d on the basis of conventional treatment. The course of treatment is 10 d. All participants were tested for urinary ACR and serum visfatin before and after treatment. Results There was no change in visfatin after treatment in the micro-routine group (35.17 \pm 10.64 vs 33.28 \pm 9.51 pg/ml, $P>0.05$), and there was no change in urinary ACR (59.5 \pm 29.4 vs 60.14 \pm 32.51 $\mu\text{g}/\text{mg}$, $P>0.05$); The visfatin decreased after treatment with the micro-lipoic acid group (33.31 \pm 9.5 vs 28.76 \pm 10.79 pg/ml, $P<0.01$), and there was no change in urinary ACR (62.09 \pm 35.1 vs 58.29 \pm 30.08 $\mu\text{g}/\text{mg}$, $P>0.05$); The visfatin decreased after treatment in the high-lipoic acid group (65.7 \pm 17.0 vs 54.62 \pm 12.51 pg/ml, $P<0.01$), and there was no change in urinary ACR (459.1 \pm 103.5 vs 443.61 \pm 109.44 $\mu\text{g}/\text{mg}$, $P>0.05$). Conclusion α -lipoic acid treatment can reduce serum visfatin levels in patients with diabetic nephropathy, but short-course (10 d) lipoic acid treatment can not reduce urinary protein excretion rate.

Key words: Diabetic nephropathy; α -lipoic acid; Visfatin; Urinary protein excretion rate

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是常见的糖尿病微血管并发症之一,也是引起终末期肾病最常见的原因。DN的发病机制复杂,包括肾小球血流动力学异常,糖基化代谢产物堆积,蛋白激酶 C 激活等,慢性炎症反应和氧化应激也在其中起重要作用。脂肪因子内脂素可以诱导激活多种炎症因子,

参与 DN 的发生与发展。本研究通过对糖尿病患者使用抗氧化剂硫辛酸,观察其内脂素及尿 ACR 的变化,以了解抗氧化剂对内脂素的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 9 月~2016 年 12 月在广西壮族自治区南溪山医院内分泌科住院的 2 型糖尿病合并糖尿病肾病患者 90 例,男 42 例,女 48 例,年龄 46~70 岁,平均年龄(56.85 \pm 12.62)岁,病程 13 个月~15 年,平均病程(7.35 \pm 5.75)年。本研究经医院伦

基金项目:广西卫生厅课题(编号:Z2012231)

作者简介:陆新虹(1972.6-),女,广西南宁人,博士,副主任医师,研究方向:内分泌代谢疾病

理会批准。根据国际通用的 Mogensen 糖尿病肾病诊断标准,采用随机数字表法,按照尿微量白蛋白/肌酐(尿 ACR)将其分为微量蛋白尿硫辛酸治疗组 30 例(尿 ACR 30~300 $\mu\text{g}/\text{mg}$,尿素氮、肌酐正常),微量蛋白尿常规治疗组 30 例(尿 ACR 30~300 $\mu\text{g}/\text{mg}$,尿素氮、肌酐正常),大量蛋白尿硫辛酸治疗组 30 例(尿 ACR>300 $\mu\text{g}/\text{mg}$,尿素氮、肌酐正常)。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 所有患者已确诊 2 型糖尿病,并经过住院或门诊检查符合《内科学》中糖尿病肾病诊断标准。

1.2.2 排除标准 ①体重指数(BMI) $\geq 28 \text{ kg}/\text{m}^2$;②近期手术、外伤等应激状况;③感染;④酮症、高渗等糖尿病急性并发症;⑤长期服用维生素 C、维生素 E 等抗氧化药物;⑥长期使用激素或免疫抑制剂治疗者;⑦严重肝肾功能障碍患者。

1.3 方法 所有患者给予降糖及优质低蛋白饮食 0.8 g/(kg·d),合并高血压患者给予 CCB 类降压药物治疗,治疗期间未用调脂药。微量-硫辛酸组及大量-硫辛酸组在此基础上给予 α -硫辛酸(重庆药友制药有限公司生产,批号:2016B00436)300 mg 加入生理盐水 100 ml 中静脉滴注,1 次/d,10 d 为一个疗程。

1.4 观察指标 所有患者入组即空腹抽取 4 ml 静脉

血,3000 r/min,离心 10 min,分离血清分装后放于-80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存备检,同时采血检测血糖(FBG)、尿素氮(BUN)、肌酐(CRE)、胆固醇(TCHO)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)等指标(Roche P800 全自动生化分析仪,Roche 公司),高压液相法检测糖化血红蛋白(HbA1C,BIO-RAD 公司),干化学法检测早餐后 2 h 血糖(PBG),连续留取 2 次晨尿检测尿微量白蛋白/肌酐(ACR)。治疗结束后再次采血离心冻存用以检测内脂素,并留晨尿检测尿 ACR。血清内脂素测定采用酶联免疫吸附试验(ELISA),试剂盒购自美国 R&D 公司。

1.5 统计学方法 采用 SPSS17.0 进行分析,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,符合正态分布的资料经过齐性检验后进行分析,多组间均数比较采用单因素方差分析,组内两两比较采用 SNK 分析(q 检验),以 $P<0.05$ 表示为差异具有统计学意义, $P<0.01$ 表示统计学意义显著。

2 结果

2.1 三组基础及生化指标比较 三组年龄、BMI、血糖、糖化血红蛋白、收缩压、胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白等指标对比,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 三组患者基础及生化指标比较($n=30, \bar{x}\pm s$)

组别	年龄(岁)	BMI(kg/m^2)	糖化血红蛋白(%)	收缩压(mmHg)	空腹血糖(mmol/L)
微量-常规组	57.07 \pm 10.3	22.59 \pm 4.03	10.02 \pm 1.89	142.38 \pm 16.1	8.98 \pm 3.42
微量-硫辛酸组	56.17 \pm 10.4	24.49 \pm 4.02	10.35 \pm 1.97	137.23 \pm 24.8	9.24 \pm 3.40
大量-硫辛酸组	58.71 \pm 11.9	24.27 \pm 3.49	9.93 \pm 2.49	144.38 \pm 26.6	10.32 \pm 4.59
<i>F</i>	0.437	2.165	0.179	0.780	2.720
<i>P</i>	0.648	0.121	0.836	0.461	0.071

续表

组别	总胆固醇(mmol/L)	甘油三酯(mmol/L)	高密度脂蛋白(mmol/L)	低密度脂蛋白(mmol/L)
微量-常规组	4.54 \pm 1.49	2.29 \pm 1.03	1.20 \pm 0.31	2.88 \pm 1.15
微量-硫辛酸组	4.69 \pm 1.11	2.52 \pm 1.82	1.25 \pm 0.49	2.94 \pm 0.98
大量-硫辛酸组	4.97 \pm 1.26	1.89 \pm 1.06	1.18 \pm 0.30	3.34 \pm 1.14
<i>F</i>	0.830	0.556	0.154	2.099
<i>P</i>	0.440	0.567	0.858	0.129

2.2 三组治疗前后内脂素和尿 ACR 比较 治疗前,微量-常规组和微量-硫辛酸组的血清内脂素和尿 ACR 低于大量-硫辛酸组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,微量-常规组的血清内脂素水平与尿 ACR 与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$);微量-硫辛酸组的血清内脂素水平较治疗前下降,

差异具有统计学意义($P<0.05$),但尿 ACR 无显著变化($P>0.05$);大量-硫辛酸组的血清内脂素水平较治疗前下降,差异具有统计学意义($P<0.05$),但尿 ACR 变化无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

3 讨论

糖尿病肾病是最常见导致终末期肾病的病因之一,发病机制十分复杂,代谢异常、晚期糖基化终末

表 2 三组治疗前后内脂素和尿 ACR 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前内脂素(pg/ml)	治疗后内脂素(pg/ml)	治疗前尿 ACR($\mu\text{g}/\text{mg}$)	治疗后尿 ACR($\mu\text{g}/\text{mg}$)
微量-常规组	30	35.17 \pm 10.64	33.28 \pm 9.51	59.50 \pm 29.40	60.14 \pm 32.51
微量-硫辛酸组	30	33.31 \pm 9.50	28.76 \pm 10.79** $\Delta\Delta$	62.09 \pm 35.10	58.29 \pm 30.08 Δ
大量-硫辛酸组	30	65.70 \pm 17.01 $\Delta\Delta$	54.62 \pm 12.51** $\Delta\Delta$	459.10 \pm 103.50 $\Delta\Delta$	443.61 \pm 109.44 $\Delta\Delta$

注:与同一组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与组 1(常规治疗组)比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

产物(AGE)、脂肪因子、促纤维化生长因子、炎症因子、氧化应激等都在其发生发展中发挥作用^[1]。近年来发现脂肪因子内脂素(亦称前 B 细胞克隆增强因子)在糖尿病肾病患者血清中浓度明显增高,且与尿蛋白排泄率呈正相关,与胰岛素敏感性负相关^[2]。内脂素最初是从活化的外周血淋巴细胞 cDNA 分离出来的,与 B 淋巴细胞的成熟有关。研究发现,内脂素不仅在脂代谢中起作用,还是一个重要的前炎症因子,在多种病理生理过程中发挥重要作用,可能通过细胞外信号调节激酶途径(extracellular-signal-regulated kinase, ERK) 及 P38 等信号途径诱导炎症细胞因子的产生,可以诱导近小鼠循环中 IL-6 的水平增加^[3,4]。推测内脂素有可能是能量代谢和慢性炎症之间的桥梁。

基础研究发现,AGE 和内脂素都加剧了糖尿病大鼠肾脏的氧化应激反应,促进了肾病进展^[5]。在高糖诱导的肾小球系膜细胞及肾小管上皮细胞中内脂素表达显著升高,外源性内脂素可促进肾小球系膜细胞葡萄糖转运蛋白 GLUT-1 的表达上调,促进葡萄糖吸收,并刺激促纤维化基因表达^[6]。过去糖尿病肾病患者内脂素的变化报道不一,我们和第三军医大学周宝尚^[7]研究都发现血清内脂素水平在糖尿病肾病患者明显升高,周宝尚的研究还发现其与一些炎症因子正相关,与肾功能水平呈显著负相关。进一步研究发现激活法尼酯 X 受体可以下调内脂素的表达,从而抑制系膜细胞增殖、炎症因子及促纤维化因子的表达,延缓糖尿病肾病的进展,证实下调内脂素的表达有可能延缓糖尿病肾病的进展。

α -硫辛酸是一种强抗氧化剂,显著抑制氧化应激。由于氧化应激和抗氧化治疗对脂肪因子、炎症因子的影响存在一致性,作用机制上可能有共同通路,氧化应激本身也可影响机体免疫系统,诱发慢性炎症。故抗氧化治疗可以对氧化应激和慢性炎症同时产生影响,从而治疗糖尿病慢性并发症。我国糖尿病防治指南中将 α -硫辛酸作为糖尿病周围神经病变的治疗策略之一。

邵云等^[8]使用硫辛酸对肥胖大鼠干预 2 周后发

现,瘦素明显升高,丙二醛明显下降,但脂联素没有明显差异。说明硫辛酸可部分影响脂肪因子的分泌。由于硫辛酸可以减轻组织内的氧化应激反应,抑制组织内的脂质氧化,清除自由基,减少蛋白质的糖基化,也有人开始用来治疗糖尿病肾病。过去对于硫辛酸如何影响糖尿病肾病患者脂肪因子鲜有报道。

我们在前期研究中发现糖尿病患者血清内脂素普遍升高,在糖尿病肾病患者中内脂素与尿蛋白水平呈正相关。本组资料中糖尿病肾病患者使用硫辛酸治疗后可见到内脂素有明显改变,不论是微量蛋白尿的患者还是大量蛋白尿的患者,治疗后均可见内脂素下降。但在本组资料中未能发现尿蛋白的改善。推测尿蛋白未能改善的原因主要是治疗周期短。本组病例使用硫辛酸治疗仅 10 d,尚未能达到减少蛋白尿的效果。此外单用硫辛酸治疗糖尿病肾病效果并不肯定。由于糖尿病肾病发病机制复杂,对糖尿病肾病的治疗需要从多方面入手,降压、减轻肾动脉压力、降糖、调脂等等,调节脂肪因子和抗氧化、抗炎只是治疗的一方面。

综上所述,内脂素可能在糖尿病肾病的发生发展过程中起到一定作用,硫辛酸可以减少糖尿病肾病患者内脂素的分泌,在一定程度上起到保护肾脏的作用。

参考文献:

- [1]Duran-Salgado MB,Rubio-Guerra AF.Diabetic nephropathy and inflammation[J].World J Diabetes,2014,5(3):393-398.
- [2]Ma X,An L,Wang Q.Changes in Serum Nampt Levels and Its Significances in Diabetic Nephropathy Patients.The Potential Role of Nampt in T2DM with Diabetic Nephropathy[J].Endocr Metab Immune Disord Drug Targets,2017,17(2):114-124.
- [3]Wu XT,Yang Z,Ansari AR,et al.Visfatin regulates the production of lipopolysaccharide-induced inflammatory cytokines through p38 signaling in murine macrophages[J].Microb Pathog, 2018(117):55-59.
- [4]Wu MH,Tsai CH,Huang YL,et al.Visfatin Promotes IL-6 and TNF- α Production in Human Synovial Fibroblasts by Repressing miR-199a-5p through ERK,p38 and JNK Signaling Pathways[J].Int J Mol Sci,2018,19(1):E190.
- [5]Kang YS,Song HK,Lee MH,et al.Visfatin is upregulated in

type-2 diabetic rats and targets renal cells[J].Kidney Int,2010,78 (2):170-181.

[6]Tabassum A,Mahboob T.Role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation on visfatin,advanced glycation end products,and renal oxidativestress in obesity-induced type 2 diabetes mellitus [J].Hum Exp Toxicol,2018 (1): 960327118757588.

[7]周宝尚.激活 FXR 下调 visfatin 对糖尿病肾病的作用及机制研究[D].第三军医大学,2017.

[8]邵云,秦小霞,魏从真,等. α -硫辛酸对肥胖模型大鼠血清脂肪因子的影响[J].检验医学,2015,30(11):1147-1149.

收稿日期:2018-6-16;修回日期:2018-6-26

编辑/杨倩