

血塞通软胶囊对2型糖尿病性肾病患者补体-炎症受体系统的影响[△]

商海涛^{1*},朱清¹,庞欣欣^{2#},韩佳瑞¹,张世文¹,李萌雨¹(1.河南中医药大学第二临床医学院,郑州 450046; 2.河南省中医院/河南中医药大学第二附属医院肾病科,郑州 450002)

中图分类号 R692;R285.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)01-0084-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.01.15



摘要 目的 观察血塞通软胶囊对2型糖尿病性肾病患者补体-炎症受体系统的影响。方法 将92例2型糖尿病性肾病患者,通过随机数字表法分为对照组和观察组,各46例。对照组患者给予基础治疗方案(包括低盐低蛋白饮食、戒烟戒酒、适当运动、降压、降糖、降脂等),观察组患者在对照组治疗的基础上口服血塞通软胶囊,每次0.55 g,每日3次。两组疗程均为4周。比较两组患者的肾功能[24 h尿蛋白定量、血清肌酐(Scr)、血尿素氮、肾小球滤过率(GFR)]、空腹血糖、糖化血红蛋白、补体因子[C3、C5、补体因子H(CFH)、C5b-9]、炎症因子[白细胞介素1(IL-1)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-6、单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)]、肾小管损伤标志物[β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、视黄醇结合蛋白4(RBP4)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白]水平;并分析观察组患者治疗前后肾小管损伤与补体-炎症受体系统的相关性。**结果** 与治疗前比较,治疗后两组患者的24 h尿蛋白定量、Scr、C3、IL-1、TNF- α 、MCP-1、 β_2 -MG、RBP4均显著降低,GFR、CFH均显著升高,且除C3外观察组均显著优于对照组($P<0.05$);观察组患者的C5在治疗后显著降低且显著低于对照组($P<0.05$)。两组患者的其他指标在治疗前后及组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。C3、MCP-1、TNF- α 与患者的肾小管损伤显著相关($P<0.05$),其中与C3的相关性最大。**结论** 血塞通软胶囊能够通过作用于补体系统和减轻炎症,从而减轻2型糖尿病性肾病患者肾小管损伤,改善其肾功能。

关键词 血塞通软胶囊;糖尿病肾病;补体-炎症受体系统;2型糖尿病

Effects of Xuesaitong soft capsule on complement-inflammation receptor system in patients with type 2 diabetic nephropathy

SHANG Haitao¹, ZHU Qing¹, PANG Xinxin², HAN Jiarui¹, ZHANG Shiwen¹, LI Mengyu¹(1. The Second Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. Dept. of Nephrology, Henan Province Hospital of TCM/The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To observe the effects of Xuesaitong soft capsule on the complement-inflammatory receptor system in patients with type 2 diabetic nephropathy. **METHODS** A total of 92 patients with type 2 diabetic nephropathy were divided into control group and observation group by random number table method, with 46 cases in each group. Patients in the control group were given basic treatment programs (including low-salt and low-protein diet, quitting smoking and alcohol, appropriate exercise, lowering blood pressure, blood sugar and lipid, etc.). The patients in the observation group took Xuesaitong soft capsules orally on the basis of the treatment of the control group, 0.55 g each time, 3 times a day. The treatment course of both groups was 4 weeks. Compare the renal function of the two groups of patients[24 h urine protein quantification, serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen, glomerular filtration rate (GFR)], fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin, complement factors [C3, C5, complement factor H (CFH), C5b-9], inflammatory factors[interleukin 1 (IL-1), tumor necrosis factor α (TNF- α), IL-6, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)], renal tubular injury markers [β_2 -microglobulin (β_2 -MG), retinol binding protein 4 (RBP4), neutrophil gelatinase associated lipocalin] levels; correlation between renal tubular damage and complement-inflammatory receptor system was analyzed in the observation group before and after treatment. **RESULTS** Compared with before treatment, 24 h urine protein quantity, Scr, C3, IL-1, TNF- α , MCP-1, β_2 -MG and RBP4 of 2 groups were reduced significantly after treatment, while GFR and CFH were significantly increased; except for C3, the observation group was significantly better than the control group ($P<0.05$). C5 of the observation group was significantly decreased after treatment and was significantly lower than the control group ($P<0.05$). There were no statistically significant differences in other indicators of the two groups before and after treatment and between groups ($P>0.05$). C3, MCP-1 and TNF- α were significantly correlated with renal tubular damage ($P<0.05$), and especially C3. **CONCLUSIONS**

[△] 基金项目:河南省中医药科学研究专项课题(No.2019JDZX2119)

* 硕士研究生。研究方向:中医药治疗慢性肾脏病。电话:0371-60979837。E-mail:shanght126@126.com

通信作者:副主任医师,硕士生导师,博士。研究方向:中医药治疗慢性肾脏病。电话:0371-60979837。E-mail:doctorpang@aliyun.com

Xuesaitong soft capsule can reduce renal tubular damage in patients with type 2 diabetic nephropathy and improve renal function by acting on the complement system and reducing inflammation.

KEYWORDS Xuesaitong soft capsule; diabetic nephropathy; complement-inflammatory receptor system; type 2 diabetes

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病最常见的微血管病变之一,是全球慢性肾脏病与终末期肾脏病的主要病因,糖尿病患者中约有40%患有DN^[1]。糖尿病分为2种主要类型,其中2型糖尿病的患病人数较多^[2]。研究表明,相较于非DN透析患者,合并2型糖尿病性肾病的血液透析患者的心脑血管并发症患病率更高、预后更差^[3]。在2型糖尿病性肾病中,免疫介导的炎症被认为是DN发病的重要因素之一^[4]。补体系统作为人类先天免疫系统的重要组成部分,被视为抵抗微生物的第一道防线^[5]。已有研究证实,补体系统与炎症网络相互作用,在DN的发病机制中发挥着重要的作用^[6]。

现代医学在DN发病早期多予以纠正脂代谢紊乱、控制血压血糖等对症处理,但并不能较好地延缓病情进展。近年来,补体抑制已成为阻止DN进程的一种潜在新疗法^[7],但并没有新型的药物被研究出来。中医药治疗DN历史悠久,在延缓DN进展上有独特优势^[8]。中医认为,血瘀是DN的重要发病原因之一,活血化瘀是临床治疗DN的有效手段^[9]。血塞通软胶囊的主要成分为三七总皂苷,三七本身为活血类代表性中药,有较好的活血化瘀功效。现代药理研究表明,血塞通软胶囊具有抗炎、抗氧化、扩张血管、改善微循环障碍、降血脂、清除自由基等作用,对DN有较好的临床疗效^[10],但其具体作用机制尚不明确。本研究旨在探讨血塞通软胶囊对2型糖尿病性肾病患者的治疗效果以及对其补体-炎症受体系统的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

将2020年1—6月河南省中医院肾病科和内分泌科门诊及住院部收治的2型糖尿病性肾病患者92例,通过随机数字表法分为对照组和观察组,各46例。两组患者的年龄、性别、糖尿病病程、空腹血糖、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, GHb)、收缩压、舒张压、总胆固醇、三酰甘油比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,如表1所示(表中1 mmHg=0.133 kPa)。本研究经医院伦理委员会审查通过(伦理批件号: KYLL20190518005),所有患者均自愿加入本研究并签署知情同意书。

1.2 纳入标准

本研究的纳入标准为:(1)年龄18~75岁;(2)符合

《中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南》中DN的诊断标准^[11];(3)患者出现持续微量蛋白尿($\geq 20 \mu\text{g}/\text{min}$),且肾小球基底膜增厚或肾小管间质纤维化。

1.3 排除标准

本研究的排除标准为:(1)对受试药物过敏者;(2)合并慢性肾小球肾炎、急性肾盂肾炎、泌尿系肿瘤等其他肾脏疾病者;(3)近1个月内使用过抗生素、糖皮质激素等抗感染药物者;(4)合并严重心血管疾病及肝脏、造血系统疾病或精神疾病者;(5)合并活动性感染、活动性或慢性炎症、自身免疫性疾病等的患者;(6)妊娠期或哺乳期妇女;(7)依从性差,无法配合完成研究者。

1.4 给药方法

对照组患者给予基础治疗方案,包括低盐低蛋白饮食、戒烟戒酒、适当运动、降压(口服钙离子拮抗剂或肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂)、降糖(口服二甲双胍、达格列净、西格列汀等降糖药或皮下注射胰岛素)、降脂(口服他汀类药物)等。观察组患者在对照组治疗的基础上口服血塞通软胶囊[昆药集团股份有限公司,国药准字Z20040016,规格为每粒0.55 g(含三七总皂苷100 mg)],每次0.55 g,每日3次。两组患者的疗程均为4周,在此期间禁用其他活血化瘀类中药及中药制剂,采用门诊随诊、电话随访、住院治疗等方式完成疗程。

1.5 观察和检测指标

1.5.1 血液指标 分别于治疗前后取两组患者的空腹静脉血3 mL,以离心半径15 cm、转速3 000 r/min在室温下离心5 min,取上清液,采用350型全自动干式生化分析仪(美国强生公司)测定血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血清肌酐(serum creatinine, Scr)、HGb的表达水平,并估算肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR);采用酶联免疫吸附试验测定白细胞介素1(interleukin-1, IL-1)、IL-6、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、补体因子H(complement factor H, CFH)、C3、C5、C5b-9的表达水平,试剂盒均购自武汉优尔生商贸有限公司(试剂盒编号依次为SEA563Hu、SEA079Hu、SEA133Hu、SCA087Hu、SEA861Hu、SEB-969Hu、SEA635Hu、SEC350Hu);采用血糖仪(英国雅培糖尿病护理公司)测定患者指尖空腹血糖。

表1 两组患者基线资料比较

组别	n	年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	性别(男/女)/例	糖尿病病程($\bar{x}\pm s$)/年	空腹血糖($\bar{x}\pm s$)/(mmol/L)	GHb($\bar{x}\pm s$)/%	收缩压($\bar{x}\pm s$)/mmHg	舒张压($\bar{x}\pm s$)/mmHg	总胆固醇($\bar{x}\pm s$)/(mmol/L)	三酰甘油($\bar{x}\pm s$)/(mmol/L)	门诊患者占比/%
对照组	46	61.6 \pm 3.4	24/22	10.5 \pm 2.3	8.90 \pm 3.40	6.98 \pm 0.90	146.39 \pm 23.58	91.00 \pm 9.41	7.12 \pm 1.74	2.16 \pm 0.47	36.1
观察组	46	60.2 \pm 4.6	24/22	11.2 \pm 3.2	7.99 \pm 2.70	6.62 \pm 1.22	142.21 \pm 21.74	92.26 \pm 11.70	7.36 \pm 1.83	2.37 \pm 0.43	43.7

1.5.2 尿液指标 分别于治疗前后收集两组患者尿液,采用酶联免疫吸附试验测定24 h尿蛋白定量、 β_2 -微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG)、视黄醇结合蛋白4(retinol-binding protein 4, RBP4)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase associated lipocalin, NGAL)的表达水平。其中,24 h尿蛋白定量试剂盒购自南京建成生物工程研究所(编号为C035-2-1),其余指标试剂盒均购自武汉优尔生商贸有限公司(编号依次为SEA260Hu、SEA929Hu、SEB388Hu)。

1.5.3 脱落事件 记录以下脱落事件:①Scr倍增者;②病程进入血液透析的患者;③不能纠正的水、电解质及酸碱平衡紊乱者。

1.6 统计学方法

采用SPSS 21.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验;不符合正态分布或方差不齐者采用Wilcoxon秩和检验。观察组患者治疗前后肾小管损伤与补体-炎症受体系统的相关性分析采用方差分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者的脱落情况

对照组患者46例,在治疗过程中因病程进入血液透析而脱落2例;观察组患者46例无脱落。

2.2 两组患者治疗前后的肾功能和血糖指标比较

治疗前,两组患者的肾功能和血糖指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的24 h尿蛋白定量和Scr均显著降低、GFR显著升高,且观察组均显著优于对照组($P<0.05$)。两组患者的BUN、空腹血糖、GHb在治疗前后及组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗前后的肾功能和血糖指标比较如表2所示。

2.3 两组患者治疗前后的补体因子比较

治疗前,两组患者的补体因子比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的C3显著降低($P<0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);CFH显著升高,且观察组显著高于对照组($P<0.05$)。观察组患者的C5在治疗后显著降低且显著低于对照组($P<0.05$),但对照组治疗前后的差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者的C5b-9在治疗前后及组间比较,

差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗前后的补体因子比较如表3所示。

表3 两组患者治疗前后的补体因子比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	C3/(g/L)	C5/(mg/L)	CFH/(μ g/mL)	C5b-9/(μ g/mL)
对照组	44	治疗前	1.87 \pm 0.16	62.00 \pm 9.41	171.66 \pm 26.03	91.00 \pm 15.00
		治疗后	0.46 \pm 0.22 ^a	59.59 \pm 3.67	221.89 \pm 36.30 ^a	82.36 \pm 22.15
观察组	46	治疗前	1.85 \pm 0.14	62.36 \pm 10.00	180.53 \pm 29.18	80.67 \pm 21.74
		治疗后	0.53 \pm 0.14 ^a	53.97 \pm 3.34 ^{ab}	258.67 \pm 51.68 ^{ab}	78.09 \pm 19.68

a:与本组治疗前比较, $P<0.05$;b:与对照组治疗后比较, $P<0.05$

2.4 两组患者治疗前后的炎症因子比较

治疗前,两组患者的炎症因子比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的IL-1、TNF- α 、MCP-1均显著降低,且观察组均显著低于对照组($P<0.05$)。两组患者的IL-6在治疗前后及组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗前后的炎症因子比较如表4所示。

表4 两组患者治疗前后的炎症因子比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	IL-1/(ng/L)	TNF- α /(μ g/L)	IL-6/(ng/L)	MCP-1/(ng/L)
对照组	44	治疗前	181.02 \pm 24.45	56.97 \pm 5.07	15.50 \pm 5.98	42.49 \pm 9.29
		治疗后	121.95 \pm 36.94 ^a	40.95 \pm 10.46 ^a	14.16 \pm 7.32	14.93 \pm 3.31 ^a
观察组	46	治疗前	183.02 \pm 42.59	59.15 \pm 5.15	15.01 \pm 6.80	45.41 \pm 4.81
		治疗后	107.50 \pm 31.41 ^{ab}	28.76 \pm 6.64 ^{ab}	13.67 \pm 5.31	11.17 \pm 1.26 ^{ab}

a:与本组治疗前比较, $P<0.05$;b:与对照组治疗后比较, $P<0.05$

2.5 两组患者治疗前后的肾小管损伤标志物比较

治疗前,两组患者的肾小管损伤标志物比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的 β_2 -MG、RBP4均显著降低,且观察组均显著低于对照组($P<0.05$)。两组患者的NGAL在治疗前后及组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗前后的肾小管损伤标志物比较如表5所示。

表5 两组患者治疗前后的肾小管损伤标志物比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	β_2 -MG/(mg/L)	RBP4/(mg/g)	NGAL/(nmol/mL)
对照组	44	治疗前	4.22 \pm 0.71	1 527.55 \pm 466.66	3.96 \pm 0.74
		治疗后	3.14 \pm 0.41 ^a	1 290.93 \pm 325.33 ^a	3.42 \pm 1.72
观察组	46	治疗前	4.33 \pm 0.75	1 531.85 \pm 539.33	3.71 \pm 0.74
		治疗后	2.18 \pm 0.69 ^{ab}	922.00 \pm 284.85 ^{ab}	3.52 \pm 1.54

a:与本组治疗前比较, $P<0.05$;b:与对照组治疗后比较, $P<0.05$

2.6 观察组患者治疗前后肾小管损伤与补体-炎症受体系统的相关性分析

以观察组患者治疗前后 β_2 -MG的变化量为因变量 Y (因为 β_2 -MG是最为常用的肾小管损伤标志物之一),

表2 两组患者治疗前后的肾功能和血糖指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	肾功能指标				血糖指标	
			24 h尿蛋白定量/(mg/24 h)	BUN/(mmol/L)	Scr/(mmol/L)	GFR/[mL/(min \cdot 1.73 m 2)]	空腹血糖/(mmol/L)	GHb/%
对照组	44	治疗前	4 762.68 \pm 1 688.59	13.99 \pm 4.03	196.64 \pm 43.66	29.29 \pm 7.61	8.90 \pm 3.40	6.98 \pm 0.90
		治疗后	3 139.64 \pm 1 195.12 ^a	13.49 \pm 3.97	175.57 \pm 41.65 ^a	37.33 \pm 11.30 ^a	8.76 \pm 4.44	6.93 \pm 0.87
观察组	46	治疗前	4 411.26 \pm 1 915.12	14.13 \pm 4.27	189.22 \pm 41.76	32.23 \pm 10.39	7.99 \pm 2.70	6.62 \pm 1.22
		治疗后	1 839.11 \pm 784.16 ^{ab}	13.07 \pm 3.86	138.76 \pm 38.88 ^{ab}	45.90 \pm 15.20 ^{ab}	8.93 \pm 5.30	6.82 \pm 0.88

a:与本组治疗前比较, $P<0.05$;b:与对照组治疗后比较, $P<0.05$

C3、C5、CFH、IL-1、TNF- α 、MCP-1 的变化量为自变量(因为这几个补体因子和炎症因子治疗前后的差异有统计学意义),采用 SPSS 21.0 软件进行多元线性回归分析,得回归方程为 $Y=1.424X_1 - 0.018X_2 - 0.072X_3 - 0.001X_4 + 0.047X_5 + 0.004X_6$ (表 6)。方差分析结果显示, $F=3.111, P=0.011 (<0.05)$,表明多元线性回归模型成立。其中,C3、MCP-1、TNF- α 与 2 型糖尿病性肾病患者的肾小管损伤显著相关($P<0.05$),尤以与 C3 的相关性最大。

表 6 观察组患者治疗前后肾小管损伤与补体-炎症受体的相关性分析结果

参数	对应变量	回归系数	标准误	t	P
C3	X_1	1.424	0.634	2.245	0.031
C5	X_2	-0.018	0.014	-1.309	0.198
MCP-1	X_3	-0.072	0.027	-2.670	0.011
CFH	X_4	-0.001	0.003	-0.234	0.817
TNF- α	X_5	0.047	0.018	2.589	0.014
IL-1	X_6	0.004	0.003	1.476	0.148

3 讨论

DN 是一种慢性并发症,通常与 2 型糖尿病相关^[12]。与以往经典的 DN 进展五大阶段[正常蛋白尿→微量蛋白尿→大量蛋白尿→无论蛋白尿状态如何但 GFR<30 mL/(min·1.73 m²)→需要肾脏替代]不同的是,目前对 DN 的认知更加多样化^[13]。横断面研究显示,多数患有 2 型糖尿病的 DN 患者会表现出正常的蛋白尿水平^[14],这与以往所认为的 DN 会经历“大量蛋白尿”阶段不符合。这说明 DN 可能有着更加复杂的内在机制,传统治疗方案已经无法较好地延缓其病情进展,迫切需要寻找其内在发病机制以及开发新型的有效治疗方案。

中医普遍认为血瘀是贯穿 DN 始终的病理性产物。血塞通软胶囊具有活血化瘀、通脉活络之功效,被广泛应用于中风偏瘫、脑梗死等以血瘀为主要证候的血管疾病的治疗,疗效显著^[15-16]。本研究结果显示,治疗后两组患者的 24 h 尿蛋白、Scr 均较治疗前显著降低,GFR 均较治疗前显著升高,且观察组的改善程度更显著,提示血塞通软胶囊联合基础治疗方案能够进一步改善 2 型糖尿病性肾病患者的肾功能,减少蛋白尿。

补体系统是源自肝脏与血液循环的蛋白质系统,一般而言,患有自身免疫系统疾病者的补体系统调节功能存在异常^[17]。在肾脏中,免疫复合物所介导的肾小球疾病可以导致补体激活与沉积^[18]。在高血糖的环境下,当肾脏暴露于持续的代谢和血流动力学应激反应中时,会导致细胞损伤与先天免疫反应系统激活,其中包括补体系统的激活^[19]。这表明补体系统在 DN 中发挥着重要的作用。补体系统由 50 多种蛋白质组成,这些蛋白质可以在血液和淋巴液中循环,通过 3 种途径(经典激活途径、凝集素途径和旁路途径)回应病原体并激活其级联反

应^[20]。C3 是血清中含量最高的补体成分^[21],上述 3 种途径共同作用于 C3,因而 C3 不仅被认为是补体系统的核心效应分子,还被认为是补体系统的起源^[22],因此 C3 的定量可以在一定程度上反映补体系统的活化情况。Li 等^[23]的研究表明,C3 与 C5 的受体拮抗剂可以通过 Wnt/ β -catenin 信号通路改善 DN 的肾纤维化,这表明 C3 与 C5 可以作为 DN 肾损伤的检测指标。CFH 是补体旁路途径的重要调节因子,可辅助补体 I 因子降解 C3b,从而影响 C3 转化酶的生成及稳定,抑制补体旁路通路活化^[24]。C5b-9 又被称作膜攻击复合物,当 CFH 缺乏时,补体级联反应被激活,引起大量炎症因子释放及 C5b-9 生成,导致组织产生持续性炎症反应,进一步加重组织损伤^[25]。目前一些研究表明,活血化瘀类中药可能通过作用于患者补体系统发挥重要作用^[26]。例如,黄鑫等^[27]的研究表明,红景天苷能够抑制补体成分,从而对脑缺血/再灌注模型大鼠的神经系统具有保护作用。本研究结果显示,治疗后观察组患者的 C3、C5 和对照组患者的 C3 均显著降低,CFH 显著升高,且观察组除 C3 外,其余各补体因子的改善程度均显著优于对照组;但两组患者的 C5b-9 与治疗前比较差异无统计学意义。这表明血塞通软胶囊可以通过作用于 C3、C5、CFH 等补体因子,调节患者的免疫功能,进而延缓 2 型糖尿病性肾病的进展。C3、C5、CFH 是补体旁路途径中的上游因子,C5b-9 是下游因子,据此判断,血塞通软胶囊可能作用于补体旁路途径的上游靶点发挥作用。

在生理条件下,可溶性补体调节蛋白会不断抑制补体旁路途径;但是在高血糖的刺激下,调节蛋白被抑制,旁路途径失去平衡;同时,模式识别分子与调节蛋白被糖基化而激活凝集素途径,最终引发级联反应,导致膜攻击复合物的富集,从而激活肾小球足细胞或者肾小球系膜细胞内的促炎与生长因子信号通路,引发炎症反应^[28]。炎症反应在 DN 的进展中发挥着重要的作用,炎症标志物及促炎因子与糖尿病并发症的发生风险密切相关^[29]。TNF- α 可诱导和分化炎症细胞,对肾细胞具有毒性,能激活细胞凋亡,改变肾小球血流动力学,增加血管内皮通透性以及氧化应激^[30]。IL-1 和 IL-6 是白细胞介素家族成员,其中 IL-1 可以刺激前列腺素 E 导致磷脂酶 A2 释放,进而刺激肾小球系膜细胞增生和细胞外基质的合成^[31]。IL-6 与肾小球系膜增生呈正相关,且与尿蛋白排泄水平显著相关^[32]。MCP-1 所介导的巨噬细胞积累和活化是 DN 进展的重要因素,是诱发肾小球与肾小管炎症的初始步骤^[33]。MCP-1 可能是预测 DN 进行性下降的生物标志物^[34]。李新杰等^[35]的研究证明,血塞通软胶囊联合缬沙坦可以降低早期 DN 患者的超敏 C-反应蛋白、IL-6 和 TNF- α 水平,表明血塞通软胶囊也许可以通过作用于炎症靶点来减轻肾脏炎症。本研究结果显示,

治疗后两组患者的IL-1、TNF- α 、MCP-1均显著降低,且观察组显著低于对照组,表明血塞通软胶囊能够有效地改善患者的炎症状态,这可能是该药治疗2型糖尿病性肾病的重要机制之一。本研究中,虽然患者IL-6的表达水平也在降低,但与治疗前比较差异无统计学意义,这也许是因为存在实验误差,也许是因为药物干预的炎症通路与李新杰等^[35]的研究不同。

上述结论已经说明血塞通软胶囊可能作用于2型糖尿病性肾病患者的补体-炎症受体系统,但作用在肾脏的具体部位尚未可知。既往观点认为DN主要的病变部位是肾小球^[36],但一些研究给出了不一样的结论——肾小管的损伤或许更早于肾小球。首先,蛋白尿作为传统的DN独立预测因子受到挑战,有研究显示较多患者在GFR<60 mL/(min·1.73 m²)的情况下依然保持着正常的蛋白尿水平,一些患者甚至可以逆转蛋白尿水平^[37]。其次,有研究指出,患有2型糖尿病且有微量蛋白尿的患者,其肾小管病变的占比高于肾小球病变的占比^[38]。这表明肾小管损伤在2型糖尿病性肾病中占据了越来越重要的位置。NGAL是肾小管上的一种糖蛋白,对肾损伤具有保护作用^[39]。一项Meta分析显示,NGAL可以作为慢性肾脏病患者终末期肾病的独立预测指标^[40]。 β_2 -MG作为一种低分子血清蛋白,在到达近端肾小管时会被重吸收和代谢;当肾小管损伤时, β_2 -MG在尿液中的排泄增加^[41]。RBP4由肾小球自由过滤,几乎完全被近端肾小管重吸收,能够作为肾小管功能的评估指标^[13]。本研究结果显示,治疗后两组患者的 β_2 -MG、RBP4均显著降低,且观察组显著低于对照组,表明血塞通软胶囊能够减轻2型糖尿病性肾病患者的肾小管损伤;而两组患者的NGAL与治疗前比较无明显变化,应该与临床样本量较小或实验误差有关。根据这一结论,笔者猜测也许在血塞通软胶囊治疗2型糖尿病性肾病的过程中,肾小管损伤与患者治疗前后补体-炎症受体系统的变化存在一定的相关性。因此,笔者通过多元线性回归分析,发现C3、MCP-1、TNF- α 与患者的肾小管损伤显著相关($P<0.05$),其中与C3的相关性最大。根据以上结果,推测血塞通软胶囊可能通过作用于C3,并降低MCP-1、TNF- α 的表达来减轻2型糖尿病性肾病患者的肾小管损伤,改善其肾功能。

本研究存在以下不足:第一,样本量较小,导致试验结果具有一定局限性;第二,本研究选取C3、C5、CFH、C5b-9等补体因子以及部分炎症因子作为观察指标,虽能从临床角度发现血塞通软胶囊对2型糖尿病性肾病患者的补体-炎症受体系统具有影响,但该药对上述因子的具体作用机制仍需动物及细胞实验进一步验证。

综上所述,血塞通软胶囊能够通过作用于补体系统和减轻炎症,从而减轻2型糖尿病性肾病患者的肾小管

损伤,改善其肾功能。后期应当进一步通过体内外实验研究血塞通软胶囊对2型糖尿病性肾病患者补体-炎症受体系统的更深层次靶点及机制,为临床用药提供更充分的依据。

参考文献

- [1] ALICIC R Z, ROONEY M T, TUTTLE K R. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(12): 2032-2045.
- [2] KING B C, BLOM A M. Non-traditional roles of complement in type 2 diabetes: metabolism, insulin secretion and homeostasis[J]. Mol Immunol, 2017, 84: 34-42.
- [3] MÜLLER M, SCHÖNFELD C L, GRAMMER T, et al. Risk factors for retinopathy in hemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 14158.
- [4] LI X Q, CHANG D Y, CHEN M, et al. Complement activation in patients with diabetic nephropathy[J]. Diabetes Metab, 2019, 45(3): 248-253.
- [5] HUBER-LANG M S, IGNATIUS A, KÖHL J, et al. Complement in trauma-traumatised complement?[J]. Br J Pharmacol, 2021, 178(14): 2863-2879.
- [6] SHIM K, BEGUM R, YANG C, et al. Complement activation in obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus[J]. World J Diabetes, 2020, 11(1): 1-12.
- [7] BUDGE K, DELLEPIANE S, YU S M, et al. Complement, a therapeutic target in diabetic kidney disease[J]. Front Med (Lausanne), 2020, 7: 599236.
- [8] 王璐, 张文凤. 中药复方在治疗2型糖尿病肾病中的研究进展[J]. 吉林中医药, 2021, 41(4): 552-555.
- [9] 庞欣欣, 石秀杰, 张雅歌, 等. 通络地龟汤治疗2型糖尿病肾病IV期患者的临床疗效研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(30): 3846-3850.
- [10] 甘雨, 徐惠波, 孙晓波. 三七总皂苷的药理作用研究进展[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(5): 1251-1252.
- [11] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(1): 15-28.
- [12] LIN Y K, GAO B X, LIU L L, et al. The prevalence of diabetic microvascular complications in China and the USA[J]. Curr Diabetes Rep, 2021, 21(6): 1-11.
- [13] ZENI L, NORDEN A G W, CANCARINI G, et al. A more tubulocentric view of diabetic kidney disease[J]. J Nephrol, 2017, 30(6): 701-717.
- [14] DWYER J P, PARVING H H, HUNSICKER L G, et al. Renal dysfunction in the presence of normoalbuminuria in type 2 diabetes: results from the DEMAND study[J]. Cardiorenal Med, 2012, 2(1): 1-10.
- [15] 李苗, 胡如, 张召平. 血塞通联合依达拉奉治疗脑梗死患者的临床效果[J]. 医疗装备, 2020, 33(18): 104-105.

- [16] 徐建华.血塞通联合倍他司汀对后循环缺血性眩晕的影响[J].实用中西医结合临床,2020,20(11):50-51.
- [17] GALINDO-IZQUIERDO M, PABLOS ALVAREZ J L. Complement as a therapeutic target in systemic autoimmune diseases[J]. *Cells*, 2021, 10(1):148.
- [18] SUN Z J, LI X Q, CHANG D Y, et al. Complement deposition on renal histopathology of patients with diabetic nephropathy[J]. *Diabetes Metab*, 2019, 45(4):363-368.
- [19] TAN S M, ZIEMANN M, THALLAS-BONKE V, et al. Complement C5a induces renal injury in diabetic kidney disease by disrupting mitochondrial metabolic agility[J]. *Diabetes*, 2020, 69(1):83-98.
- [20] 邢晓静.肝肾宁治疗乙型肝炎病毒相关性肾炎临床观察及对补体系统的影响[J].河北中医,2020,42(2):192-196.
- [21] TURKMEN K, BALOGLU I, OZER H. C3 glomerulopathy and atypical hemolytic uremic syndrome: an updated review of the literature on alternative complement pathway disorders[J]. *Int Urol Nephrol*, 2021, 53(10):2067-2080.
- [22] DODDS A W, LAW S K. The phylogeny and evolution of the thioester bond-containing proteins C3, C4 and alpha 2-macroglobulin[J]. *Immunol Rev*, 1998, 166:15-26.
- [23] LI L, CHEN L J, ZANG J, et al. C3a and C5a receptor antagonists ameliorate endothelial-myofibroblast transition via the Wnt/ β -catenin signaling pathway in diabetic kidney disease[J]. *Metabolism*, 2015, 64(5):597-610.
- [24] MOORE S R, MENON S S, CORTES C, et al. Hijacking factor H for complement immune evasion[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:602277.
- [25] 王燕,王璐,袁远,等.杞黄颗粒对年龄相关性黄斑变性患者血清补体的调控作用[J].广东医学,2018,39(7):1099-1102,1105.
- [26] 李娇,郭静,李敏,等.川芎嗪对补体旁路激活致内皮细胞炎症反应的干预作用[J].中国药理学通报,2019,35(1):90-95.
- [27] 黄鑫,林昱,杨泽霖,等.红景天苷抑制补体成分对脑缺血/再灌注大鼠的神经保护作用[J].中国药理学通报,2019,35(7):967-972.
- [28] FLYVBJERG A. The role of the complement system in diabetic nephropathy[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(5):311-318.
- [29] RAYEGO-MATEOS S, MORGADO-PASCUAL J L, OPAZO-RÍOS L, et al. Pathogenic pathways and therapeutic approaches targeting inflammation in diabetic nephropathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11):E3798.
- [30] PÉREZ-MORALES R E, DEL PINO M D, VALDIVIELSO J M, et al. Inflammation in diabetic kidney disease[J]. *Nephron*, 2019, 143(1):12-16.
- [31] 姜文豪,孙艳,彭睿,等. miR-451通过靶向Psm8抑制糖尿病肾病小鼠肾小球系膜细胞炎症反应[J].中国病理生理杂志,2018,34(3):494-499.
- [32] ELMARAKBY A A, SULLIVAN J C. Relationship between oxidative stress and inflammatory cytokines in diabetic nephropathy[J]. *Cardiovasc Ther*, 2012, 30(1):49-59.
- [33] MATOBA K, TAKEDA Y, NAGAI Y, et al. Unraveling the role of inflammation in the pathogenesis of diabetic kidney disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(14):3393.
- [34] SATIRAPOJ B, DISPAN R, RADINAHAMED P, et al. Urinary epidermal growth factor, monocyte chemoattractant protein-1 or their ratio as predictors for rapid loss of renal function in type 2 diabetic patients with diabetic kidney disease[J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19(1):246.
- [35] 李新杰,武玮,郭新红,等.血塞通软胶囊联合缬沙坦对早期糖尿病肾病患者炎症因子的影响[J].中国全科医学,2016,19(增刊1):409-411.
- [36] LASSÉN E, DAEHN I S. Molecular mechanisms in early diabetic kidney disease: glomerular endothelial cell dysfunction[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24):9456.
- [37] MACISAAC R J, EKINCI E I, JERUMS G. 'Progressive diabetic nephropathy. How useful is microalbuminuria?: contra'[J]. *Kidney Int*, 2014, 86(1):50-57.
- [38] COHEN TERVAERT T W, MOOYAART A L, AMANN K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(4):556-563.
- [39] ZAFAR MOHTASHAMI A, HADIAN B, MAHMOUDI G A, et al. The application of urinary NGAL measurement for early detection of AKI in hospitalized patients with poisoning[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2020, 14(3):206-211.
- [40] BAKER W L, BUCKLEY L F, KELLY M S, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on 24-hour ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(5):e005686.
- [41] GLUHOVSCHI C, GLUHOVSCHI G, PETRICA L, et al. Urinary biomarkers in the assessment of early diabetic nephropathy[J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016:4626125.

(收稿日期:2021-07-26 修回日期:2021-11-29)

(编辑:胡晓霖)