

# 羟苯磺酸钙对糖尿病肾病患者血清 25-羟基维生素 D 表达的影响\*

张 威<sup>1</sup>, 田少江<sup>2</sup> (1. 哈尔滨医科大学附属第二医院肾内科, 哈尔滨 150001; 2. 湖北省十堰市人民医院 442000)

**【摘要】 目的** 探讨羟苯磺酸钙对糖尿病肾病患者血清 25-羟基维生素 D 表达的影响。**方法** 将 180 例糖尿病肾病患者分为治疗组( $n=90$ )与对照组( $n=90$ ),在常规治疗基础上,对照组给予前列腺素 E1 治疗,治疗组给予羟苯磺酸钙治疗,治疗周期均为 4 周。**结果** 治疗后两组的 24 h 尿清蛋白排泄量、血肌酐与尿素氮水平均较治疗前显著下降( $P<0.05$ ),治疗后治疗组的 24 h 尿清蛋白排泄量、血肌酐与尿素氮水平明显低于对照组( $P<0.05$ )。对照组治疗前后的血清内皮素(ET)、一氧化氮(NO)水平差异无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗后治疗组的血清 ET 水平明显降低,NO 水平明显增加( $P<0.05$ ),与治疗后对照组对比差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后两组的血清 25-羟基维生素 D 水平显著升高( $P<0.05$ ),同时治疗后治疗组的血清 25-羟基维生素 D 水平显著高于对照组( $P<0.05$ )。**结论** 羟苯磺酸钙在糖尿病肾病患者中的应用可能通过纠正 ET 与 NO 表达紊乱,提高血清 25-羟基维生素 D 水平的作用来减轻肾脏损伤,发挥治疗作用。

**【关键词】** 羟苯磺酸钙; 糖尿病肾病; 25-羟基维生素 D; 肾功能

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.20.012 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)20-3000-03

## Influence of calcium dobesilate on serum 25-hydroxy vitamin D expression effects in patients with diabetic nephropathy\*

ZHANG Wei<sup>1</sup>, TIAN Shao-jiang<sup>2</sup> (1. Department of Nephrology, Second Affiliated Hospital of Haerbin Medical University, Haerbin, Heilongjiang 150001, China; 2. Shiyan Municipal People's Hospital, Shiyan, Hubei 442000, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the influence of calcium dobesilate on serum 25-hydroxy vitamin D expression in the patients with diabetic nephropathy. **Methods** 180 patients with diabetic nephropathy were equally divided into the treatment group( $n=90$ ) and the control group( $n=90$ ) accorded to different treatment methods. On the basis of the conventional therapy, the control group was given the prostaglandin E1 therapy, while the treatment group was given the calcium dobesilate therapy. The two group were treated for 4 weeks. **Results** The 24-h urinary albumin excretion amount, serum creatinine and urea nitrogen levels after treatment in the two groups were significantly decreased compared with before treatment( $P<0.05$ ), but the levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group( $P<0.05$ ). The serum ET and NO levels in the control group had no statistical difference between before and after treatment. After treatment, the serum ET level in the treatment group was significantly decreased and the NO level was significantly increased compared with before treatment, which showing statistical differences compared with the control group after treatment( $P<0.05$ ). After treatment, the expression level of serum 25-hydroxy vitamin D in the two groups was significantly increased( $P<0.05$ ), meanwhile the expression of serum 25-hydroxy vitamin D after treatment in the treatment group was significantly higher than that in the control group( $P<0.05$ ). **Conclusion** The application of calcium dobesilate in the patients with diabetic nephropathy alleviates the renal injury and plays the curative role by correcting the expression disorder of ET and NO and increasing serum 25-hydroxy vitamin D level.

**【Key words】** dobesilate calcium; diabetic nephropathy; 25-hydroxy vitamin D; renal function

糖尿病肾病是糖尿病最为常见和严重的并发症,其发病机制尚不完全清楚,糖尿病肾病的防治日益成为糖尿病与肾病领域的主要研究方向<sup>[1-2]</sup>。在病理表现上,其是以细胞外基质(ECM)增多,肾小球基底膜(GBM)增厚与肾小球硬化为主要特征,可逐渐发展到肾衰竭阶段,严重威胁着人们的生命健康<sup>[3-4]</sup>。随着我国人民生活水平的提高及人口老龄化,糖尿病肾病的发病率也在逐年增高<sup>[5]</sup>。羟苯磺酸钙属血管保护剂,能够降低微血管壁通透性、血液黏稠度和血小板的高聚集性。同时糖尿病肾病的形成涉及多因素、多环节,确切机制至今尚未

清楚<sup>[6]</sup>。而维生素 D 是一种脂溶性维生素,调节钙磷代谢,在骨骼代谢方面起重要作用,并且还参与炎症反应、糖脂代谢等病理生理过程<sup>[7]</sup>。其中血清 25-羟基维生素 D 还通过受体发挥作用,是一种具有激素样作用机制的类激素样物质<sup>[8]</sup>。本文具体探讨了羟苯磺酸钙对糖尿病肾病患者血清 25-羟基维生素 D 表达的影响与相关机制,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择在哈尔滨医科大学附属第二医院诊治的糖尿病肾病患者 180 例,纳入标准:临床确诊为 2 型糖尿病;血

\* 基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(2013CFA065)。

作者简介:张威,男,硕士,医师,主要从事肾病内科、腹膜透析及血液透析等方面的研究。

肌酐(Cr)≥105 μmol/L, 尿素氮(BUN) ≥7.1 mmol/L; 年龄 30~80 岁; 精神功能正常且知情同意本研究; 治疗期间不给予阿司匹林、双嘧达莫、氯吡格雷、血管紧张素 II 受体阻断剂(ARB)等影响血小板功能和 24 h 尿清蛋白排泄量(24 h UAE)的药物。排除标准: 心、肝、肾功能不全者; 严重脑血管病患者; 出血性疾病及凝血障碍性疾病患者; 妊娠及哺乳期妇女; 过敏体质或对本药成分过敏者。根据治疗方法的不同分为治疗组与对照组各 90 例, 治疗组中男 45 例, 女 45 例; 年龄 31~79 岁, 平均(56.23±4.19)岁; 平均病程(6.33±2.19)年; 平均舒张压(78.23±10.77) mm Hg; 平均收缩压(131.34±21.87) mm Hg。对照组中男 41 例, 女 49 例; 年龄 31~79 岁, 平均(56.54±4.33)岁; 平均病程(6.33±2.67)年; 平均舒张压(78.23±12.18) mm Hg; 平均收缩压(131.34±29.38) mm Hg。两组在性别、年龄、病程、舒张压、收缩压对比差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。

**1.2 方法** 所有患者均给予低优质蛋白、低盐低磷饮食, 补充氨基酸等, 积极纠正水、电解质、酸碱平衡失调及贫血, 控制血压等对症治疗。治疗组加用羟苯磺酸钙(贵州天安药业股份有限公司)0.5 g, 每日 3 次口服; 对照组使用前列腺素 E1(PGE1, 北京泰德制药有限公司)10 μg+生理盐水 100 mL, 每日静脉滴注 1 次。两组均治疗 4 周。

**1.3 观察指标** 24 h UAE 测定: 所有患者在治疗前后测定 24 h UAE; 肾功能指标测定: 所有患者在治疗前后进行血肌酐

与尿素氮的测定; 血清内皮素(ET)和一氧化氮(NO)测定: 所有患者在治疗前后进行 ET 与 NO 的测定; 上述测定都选择全自动生化分析仪与尿液分析仪进行测定; 血清 25-羟基维生素 D 测定: 所有患者在治疗前后进行血清 25-羟基维生素 D 的测定, 采用 LIAISON 全自动化学发光免疫分析系统测定, 方法为化学发光法。所有血液与尿液样本都为早晨空腹取得。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS13.0 软件进行分析, 计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 治疗前后差异比较采用配对  $t$  检验, 组间差异采用方差分析, 计数资料采用百分率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  分析, 以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 24 h UAE 对比** 治疗前, 治疗组和对对照组的 24 h UAE 分别为(95.33±23.14)、(95.27±21.74)mg, 治疗后分别为(43.98±19.48)、(62.78±20.13)mg, 经治疗, 两组 24 h UAE 水平均较治疗前显著降低( $P<0.05$ ), 治疗后治疗组 24 h UAE 水平显著低于对照组( $P<0.05$ )。

**2.2 Cr 与 BUN 对比** 两组治疗后的 Cr 与 BUN 水平较治疗前均明显降低( $P<0.05$ ), 同时, 治疗后治疗组的 Cr 与 BUN 水平明显低于对照组( $P<0.05$ ), 见表 1。

**2.3 ET 与 NO 水平对比** 对照组治疗前后的血清 ET 与 NO 水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 治疗组治疗后的血清 ET 水平明显降低, NO 水平明显增高( $P<0.05$ ), 与对照组比较差异也有统计学意义( $P<0.05$ ), 见表 2。

表 1 两组治疗前后的血肌酐与尿素氮水平对比( $\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$ )

组别	n	血肌酐		尿素氮	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	90	324.87±28.38	122.38±26.39* $\Delta$	28.48±6.49	7.89±2.11* $\Delta$
对照组	90	322.87±30.12	200.38±23.91 $\#$	28.78±6.11	14.28±5.21 $\#$

注: 与治疗组治疗前比较, \*  $P<0.05$ ; 与对照组治疗前比较,  $\# P<0.05$ ; 与对照组治疗后比较,  $\Delta P<0.05$ 。

表 2 两组治疗前后的血清 ET 与 NO 水平对比( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	ET(ng/L)		NO( $\mu\text{mol/L}$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	90	111.87±18.38	105.39±19.34* $\Delta$	66.39±6.49	72.86±6.51* $\Delta$
对照组	90	111.90±20.44	110.38±18.23	66.49±7.23	68.49±6.22

注: 与治疗组治疗前比较, \*  $P<0.05$ ; 与对照组治疗后比较,  $\Delta P<0.05$ 。

**2.4 血清 25-羟基维生素 D 表达水平对比** 治疗前, 治疗组和对对照组的 25-羟基维生素 D 水平分别为(13.22±5.33)、(13.98±4.28)μg/L, 治疗后分别为(17.33±4.20)、(15.38±5.11)μg/L, 治疗后两组的血清 25-羟基维生素 D 表达水平均明显升高( $P<0.05$ ), 且治疗后治疗组的血清 25-羟基维生素 D 表达水平明显高于对照组( $P<0.05$ )。

**3 讨 论**

糖尿病是由多种病因引起以慢性高血糖为特征的代谢紊乱, 在我国的患病率明显增加, 已经成为继心血管疾病和肿瘤之后的第三大非传染病<sup>[9]</sup>。糖尿病肾病是糖尿病常见的慢性并发症, 是 2 型糖尿病患者致残与死亡的主要死因之一。在临床表现上, 很多糖尿病肾病患者均有不同程度的贫血、低钙、高磷、代谢性酸中毒症状, 早期表现为肾小球“三高”(肾小球内高压、高灌注、高滤过), 出现微量清蛋白尿; 继而出现肾小管间质纤维化, 尿蛋白逐渐增多; 最后导致肾小球硬化, 肾功能

衰竭<sup>[10]</sup>。

糖尿病引起肾损害的机制复杂, 而肾脏的微循环是由肾小球和肾小管周围的两个毛细血管网组成, 参与完成肾脏滤过、重吸收等功能, 与糖尿病肾病的发生、发展有密切的关系<sup>[11]</sup>。羟苯磺酸钙是一种微循环保护剂, 其通过调节微血管壁的生理功能, 增加渗透性和减少阻力, 降低血液黏稠度; 也可以提高红细胞柔韧性, 间接增加淋巴引流, 减轻水肿, 从而纠正清蛋白/球蛋白比值, 降低血小板的高聚集性, 防止血栓形成<sup>[12-13]</sup>。本研究中, 治疗组与对照组治疗后的 24 h UAE 水平均显著下降( $P<0.05$ ), 同时治疗后治疗组的 24 h UAE 明显低于对照组( $P<0.05$ ), 也符合上述阐述。

在糖尿病肾病药物治疗中, PGE1 具有扩张血管、抑制血小板聚集, 增加肾血流灌注, 改善肾脏缺血状态等作用, 但是不能明显改善糖尿病肾病引起的慢性肾功能不全<sup>[14]</sup>。而羟苯磺酸钙通过抑制血管活性物质对微血管引起的高通透作用, 减少

血管内膜损伤,改善基底膜胶原蛋白的生物合成。本研究中,治疗组与对照组治疗后的 Cr 与 BUN 水平均明显降低( $P < 0.05$ ),同时治疗后治疗组的 Cr 与 BUN 水平明显低于对照组( $P < 0.05$ ),说明了羟苯磺酸钙可降低糖尿病肾病的慢性肾功能不全的 Cr 与 BUN 水平,其作用机制尚需进一步研究。同时治疗后治疗组的血清 ET 水平明显降低,NO 水平明显升高( $P < 0.05$ ),与治疗后对照组对比差异也有统计学意义( $P < 0.05$ ),表明羟苯磺酸钙可能通过促进血管内皮细胞合成或释放 NO 合成实现对肾脏的保护作用,也可能与羟苯磺酸钙降低血清 ET 水平有关,因为 ET 与 NO 二者相互制约。

维生素 D 是一种脂溶性维生素,在肝脏中转化为 25-羟基维生素 D,在肾脏进一步羟化成为 1,25-羟基维生素 D,通过活性形式 1,25-羟基维生素 D 发挥其生物学功能<sup>[15]</sup>。研究显示维生素 D 的基因多态性与 2 型糖尿病有关,维生素 D 可以通过调节胰岛 B 细胞内的维生素 D 受体以及胰腺组织中的维生素 D 来源的钙结合蛋白促进 B 细胞合成和分泌胰岛素<sup>[16]</sup>。本研究中,治疗后两组的血清 25-羟基维生素 D 表达明显增加( $P < 0.05$ ),同时治疗后治疗组的血清 25-羟基维生素 D 表达明显高于对照组( $P < 0.05$ )。

综上所述,羟苯磺酸钙在糖尿病肾病患者中的应用可能通过纠正 ET 与 NO 表达紊乱,提升血清 25-羟基维生素 D 表达的作用来减轻肾脏损伤,从而有效发挥治疗作用。

#### 参考文献

- [1] 康辉,马丹,李岩. 羟苯磺酸钙治疗早期糖尿病肾病的临床观察[J]. 中国现代药物应用,2014,8(1):143-144.
- [2] 康辉,李岩. 前列地尔联合羟苯磺酸钙治疗慢性肾衰竭的疗效观察[J]. 中国民康医学,2014,26(2):45-47.
- [3] Zhang XL, Guo YF, Song ZX, et al. Vitamin D prevents podocyte injury via regulation of macrophage M1/M2 phenotype in diabetic nephropathy Rats[J]. *Endocrinology*, 2014, 155(12):4939-4950.
- [4] 朱圣群,陈接强,骆丞. 羟苯磺酸钙联合贝那普利治疗早期糖尿病肾病的疗效与安全性[J]. 中国临床药理学杂志,2014,7(12):565-567.
- [5] 孙晓茹. 糖尿病肾病患者血清 25-羟基维生素 D 和 C-反应蛋白变化及意义[J]. 中国实用医刊,2014,41(21):52-54.
- [6] 赵颖. 羟苯磺酸钙联合激光治疗对糖尿病视网膜病变患者血管内皮生长因子和胰岛素样生长因子-1 的影响[J]. 中国基层医药,2014,20(7):3131-3133.
- [7] Koh GY, Whitley EM, Mancosky K, et al. Dietary resistant starch prevents urinary excretion of vitamin D metabolites and maintains circulating 25-hydroxycholecalciferol concentrations in Zucker diabetic fatty rats[J]. *J Nutr*, 2014, 144(11):1667-1673.
- [8] 王玉林,杨自君,王刘伟,等. 缬沙坦联合舒洛地特对糖尿病肾病的疗效观察[J]. 中国实用医刊,2014,41(10):41-42.
- [9] Zhang X. Therapeutic effects of calcium dobesilate on diabetic nephropathy mediated through reduction of expression of PAI-1[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(1):295-299.
- [10] 李立定,周华丽,王鹏. 羟苯磺酸钙联合川芎嗪对糖尿病视网膜病变患者脂质过氧化物及超氧化物歧化酶的影响[J]. 医学综述,2014,20(4):747-749.
- [11] 虞艳红,郑卫华,马特安. 羟苯磺酸钙对维持性腹膜透析患者微炎症状态的影响[J]. 医学研究杂志,2014,43(6):147-149.
- [12] Song Z, Guo Y, Zhou M, et al. The PI3K/p-Akt signaling pathway participates in calcitriol ameliorating podocyte injury in DN rats[J]. *Metabolism*, 2014, 63(10):1324-1333.
- [13] 范乐平,林静娜. 维生素 D 与糖尿病肾病的研究进展[J]. 转化医学杂志,2014,3(1):59-62.
- [14] 宋志霞,郭银凤,周敏,等. 活性维生素 D 对糖尿病肾病大鼠足细胞损伤的抑制作用及其机制研究[J]. 中华肾脏病杂志,2014,30(10):777-783.
- [15] Zhang X, Song Z, Guo Y, et al. The novel role of TRPC6 in vitamin D ameliorating podocyte injury in STZ-induced diabetic rats[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 399(11):155-165.
- [16] 张伟,张浩,易斌,等. 维生素 D 核受体在糖尿病肾病中的保护作用[J]. 中华肾脏病杂志,2014,30(4):313-317.

(收稿日期:2015-01-25 修回日期:2015-04-26)

(上接第 2999 页)

of campylobacteriosis in developed countries[M]. Geneva:WHO,2000:42-43.

- [7] Liu J, Gratz J, Maro A, et al. Simultaneous detection of six diarrhea-causing bacterial pathogens with an in-house PCR-luminex assay[J]. *J Clin Microbiol*, 2012, 50(1):98-103.
- [8] Cunningham SA, Sloan LM, Nyre LM, et al. Three-hour molecular detection of *Campylobacter*, *Salmonella*, *Yersinia*, and *Shigella* species in feces with accuracy as high as that of culture[J]. *J Clin Microbiol*, 2010, 48(8):2929-2933.
- [9] Chun JY, Kim KJ, Hwang IT, et al. Dual priming oligonucleotide system for the multiplex detection of respiratory viruses and SNP genotyping of CYP2C19 gene[J]. *Nucleic*

*Acids Res*, 2007, 35(6):e40.

- [10] Horii T, Ohtsuka H, Osaki M, et al. Use of a dual priming oligonucleotide system to detect multiple sexually transmitted pathogens in clinical specimens[J]. *Lett Appl Microbiol*, 2009, 49(1):46-52.
- [11] Barletta F, Mercado EH, Luque A, et al. Multiplex real-time PCR for detection of *Campylobacter*, *Salmonella*, and *Shigella*[J]. *J Clin Microbiol*, 2013, 51(9):2822-2829.
- [12] Buchan BW, Olson WJ, Pezewski M, et al. Clinical evaluation of a real-time PCR assay for the identification of *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* (*C. jejuni* and *C. coli*), and Shiga toxin producing *E. coli* in stool specimens[J]. *J Clin Microbiol*, 2013, 51(12):4001-4007.

(收稿日期:2015-02-15 修回日期:2015-05-05)