

【临床研究】

近年来,我国糖尿病(diabetic mellitus,DM)的发病率呈逐年上升趋势,糖尿病肾病(diabetic nephropathy,DN)已成为 DM 最主要的并发症之一,随着病情的发展会导致患者肾衰竭,甚至威胁患者的生命安全。延缓 DM 所致肾功能下降和减少并发症的关键在于降低患者蛋白尿的产生^[1]。有文献报道,血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker,ARB)可通过不同途径阻断肾素-血管紧张素系统,从而减少蛋白尿,降低血压,延缓肾功能的恶化^[2]。本研究旨在探讨联合使用前列地尔和氯沙坦治疗早期 DN 的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2009 年 1 月至 2012 年 12 月在武警广东边防总队医院治疗的 DN 患者 100 例,均符合 1999 年世界卫生组织的糖尿病诊断标准^[3],根据 Mogenson 的 DN 分型标准^[4]诊断为Ⅲ期,即早期 DN。排除严重肝胆疾病、泌尿系统感染、心脑血管疾病及 DM 急性并发症。本研究经本院伦理委员会审批通过,所有入选患者均签署知情同意书。将 100 例患者分为 2 组:观察组 51 例,男 29 例,女 22 例,年龄 33~79 岁,平均(49.5±10.3)岁,病程 5~25 a,平均(9.8±3.6)a;对照组 49 例,男 31 例,女 18 例,年龄 31~77 岁,平均(48.3±9.5)岁,病程 4~23 a,平均(9.3±3.2)a;2 组患者性别、年龄及病程比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 2 组患者均给予常规低蛋白、低糖饮食,并使用胰岛素控制空腹血糖 $<7.0\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。对照组患者给予前列地尔注射液(哈药集团生物工程有限公司,国药准字 H20094203)10 μg 加入 100 mL 生理盐水中静脉滴注,每日 1 次。观察组患者在对照组治疗的基础上加用氯沙坦钾片(杭州默沙东制药有限公司,国药准字 H20030654)50 mg,口服,每日 1 次,4 周为 1 疗程。疗程结束后统计 2 组疗效。

1.3 观察指标 治疗前后使用美国 BECK-MAN 公司生产的 700 型全自动生物化学分析仪检测患者的血尿素氮(blood urea nitrogen,BUN)、血肌酐(serum creatinine,SCr)、24 h 尿蛋白定量(urine protein,UP)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、三酰甘油(triacylglycerol,TG);清晨使用欧姆龙袖带血压计测量

患者血压 3 次,取平均值并记录舒张压(diastolic blood pressure,DBP)和收缩压(systolic blood pressure,SBP)。

1.4 疗效判定标准 疗效标准参考《新药临床研究指导原则》^[5]。显效:DN 症状体征消失,24 h UP 水平较治疗前减少 $>50\%$;有效:DN 症状体征好转,24 h UP 水平较治疗前减少 $10\%\sim49\%$;无效:DN 症状体征无好转或加重,24 h UP 水平较治疗前减少 $<10\%$ 。总有效率=显效率+有效率。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 18.0 软件进行统计学处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两两比较采用独立样本 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效比较 观察组显效 33 例(64.7%),有效 15 例(29.4%),无效 3 例(5.9%),总有效率为 94.1%;对照组显效 21 例(42.9%),有效 19 例(38.8%),无效 9 例(18.3%),总有效率为 82.7%;观察组患者治疗总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=2.16,P<0.05$)。

2.2 2 组患者治疗前后 BUN、SCr 和 24 h UP 水平比较 结果见表 1。治疗前 2 组患者 BUN、SCr 及 24 h UP 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后 2 组患者 BUN、SCr 及 24 h UP 水平均显著低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后观察组患者 SCr 和 24 h UP 水平均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);但 2 组患者 BUN 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 2 组患者治疗前后 BUN、SCr 及 24 h UP 水平比较
Tab.1 Comparison of the levels of BUN,SCr and 24 h UP between the two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	BUN/ (mmol·L ⁻¹)	SCr/ (μmol·L ⁻¹)	24 h UP/ (g·24 h ⁻¹)
对照组	49			
治疗前		12.32±2.18	263.75±90.52	2.37±0.59
治疗后		9.38±1.63 ^a	209.37±63.25 ^a	1.61±0.46 ^a
观察组	51			
治疗前		11.97±2.04	254.25±87.68	2.49±0.62
治疗后		8.29±1.89 ^a	177.83±61.45 ^{ab}	1.09±0.34 ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P<0.05$;与对照组比较^b $P<0.05$ 。

2.3 2 组患者治疗前后 TC、TG、SBP 及 DBP 水平比较 结果见表 2。治疗前 2 组患者 TC、TG、SBP 及 DBP 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

观察组患者治疗后 TC、TG、SBP 及 DBP 水平显著低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组患者治疗后 TC、TG 及 DBP 水平显著低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组患者治疗前后 SBP 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后观察组患者 TC 和 TG 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 2 组患者治疗前后 TC、TG、SBP 及 DBP 水平比较
Tab.2 Comparison of the levels of TC,TG,SBP and DBP between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	SBP/mmHg	DBP/mmHg
对照组	49				
治疗前		5.62±0.68	3.76±0.63	88.42±6.28	142.36±9.37
治疗后		3.56±0.42 ^a	2.47±0.32 ^a	85.82±6.26	135.61±8.45 ^a
观察组	51				
治疗前		5.67±0.74	3.63±0.68	87.23±6.91	144.39±9.61
治疗后		2.89±0.39 ^{ab}	1.89±0.23 ^{ab}	81.26±6.32 ^a	133.68±8.27 ^a

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$;与对照组比较^b $P < 0.05$;1 mmHg = 0.133 kPa。

3 讨论

随着胰岛素的成功合成,DM 治疗方法不断改进,患者的生活质量有了极大的改善,但 DM 的各种慢性并发症发生率一直居高不下。DN 是 DM 较为常见的并发症之一,患者早期会出现持续性蛋白尿,逐渐发展至肾衰竭,是 DM 患者的主要死亡原因之一^[6-7]。Campbell 等^[8]通过动物实验研究发现,体内高血糖状态可使肾素分泌增加,血管紧张素转换酶活性升高,引起体内血管紧张素水平增加,从而加速 DN 的发生和发展。

前列地尔的主要成分为前列腺素 E₁,可抑制血小板凝集,改善微循环,从而达到减少尿蛋白的目的,其机制主要是通过增加肾脏血流量,抑制肾素-醛固酮系统的活性,降低动脉阻力和肾小球内压,而使 DN 高灌注、高滤过的状态得以改善,同时抑制血栓素 A₂ 的合成^[9],减少免疫复合物的沉积,防止肾小球内血栓的形成,抑制细胞因子的炎性作用,最终减少尿蛋白的排出^[10-11]。氯沙坦为血管紧张素 II 的 AT1 亚型受体阻断剂,是一种新型的抗高血压药,可通过拮抗血管紧张素 II 与血管紧张素 II 受体的结合,减少细胞质内 Ca²⁺ 浓度,使血管平滑肌松弛,引起血管收缩^[12]。Ziyadeh 等^[13]研究表明,氯沙坦对伴有高血压 DN 患者的肾脏具有保护作用,

使 DN 末期患者的危险性降低了 28%。本研究结果显示,治疗后观察组患者 SCr、24 h UP、TC 和 TG 水平均显著低于对照组,观察组患者治疗总有效率显著高于对照组;说明前列地尔和氯沙坦联合治疗早期 DN 患者疗效确切,降压效果好,可进一步降低 DN 患者的 24 h UP 水平,延缓病情进展。

参考文献:

[1] 李新,陈向东,李忠心.大剂量厄贝沙坦治疗慢性肾脏病患者临床蛋白尿的疗效及安全性[J].中华内科杂志,2011,50(12):1031-1038.

[2] 韩家强,宋伟娜,刘锋,等.低蛋白饮食状态下尿蛋白对临床期 2 型糖尿病肾病肾功能的影响[J].临床军医杂志,2008,36(4):502-506.

[3] Alberti K G,Zimmet P Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. *Diabet Med*, 1998, 15(7):539-553.

[4] Murussi M, Murussi N, Campagnolo N, et al. Early detection of diabetic nephropathy[J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2008, 52(3):442-451.

[5] 陆再英,钟南山.内科学[M].7 版.北京:人民卫生出版社,2008:807.

[6] 高少琳,于荣.奥美沙坦联合苯磺酸氨氯地平治疗原发性高血压的临床观察[J].中国药物与临床,2012,12(11):1495-1496.

[7] 夏文宏,周慧霞.厄贝沙坦联合阿托伐他汀治疗早期糖尿病肾病临床观察[J].新乡医学院学报,2012,29(7):556-558.

[8] Campbell K N, Raij I, Mundel P. Role of angiotensin II in the development of nephropathy and podocytopathy of diabetes[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2011, 7(1):3-7.

[9] 何小娟,周卫为,张庆平,等.前列地尔对体外培养类缺血再灌注损伤模型视网膜神经节细胞的影响[J].眼科新进展,2013,33(5):423-426.

[10] 沈水娟,胡作祥,王时敏,等.黄葵胶囊联合雷公藤多苷片治疗 IV 期糖尿病肾病的疗效观察[J].中国临床药理学与治疗学,2011,16(1):85-88.

[11] 徐爱蕾,王为,何学贤,等.血肌酐、糖化血红蛋白、尿微量蛋白联合检测在糖尿病肾病早期诊断中的价值[J].临床军医杂志,2012,40(2):475-476.

[12] 李霞,李素珍.苯磺酸氨氯地平治疗原发性轻、中度高血压临床疗效分析[J].中华现代内科学杂志,2007,4(4):342-343.

[13] Ziyadeh F N, Wolf G. Pathogenesis of the podocytopathy and proteinuria in diabetic glomerulopathy[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2008, 4(1):39-45.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)