

不同剂量替米沙坦联合前列地尔治疗糖尿病肾病的疗效观察

霍世寅 刘永恒 袁马恒

【摘要】 目的 探讨不同剂量替米沙坦联合前列地尔治疗早期糖尿病肾病的疗效。方法 将 82 例糖尿病肾病患者随机分为 3 组,第一、二组给予正常剂量替米沙坦 80 mg 治疗,第三组给予大剂量替米沙坦 160 mg 治疗;第二、三组同时联合前列地尔 10 μ g/d 静脉注射;各组均接受糖尿病饮食、降糖、调脂治疗,总疗程 4 周。观察治疗前后 3 组患者的 24 h 尿蛋白定量、血肌酐、血尿素氮、血钾和平均动脉压。结果 替米沙坦联合前列地尔对早期糖尿病肾病有明显的降低蛋白尿作用,大剂量替米沙坦组的治疗效果更明显($P < 0.01$)。结论 替米沙坦联合前列地尔能够有效治疗早期糖尿病肾病,且大剂量组的效果更明显。

【关键词】 替米沙坦;前列地尔;糖尿病肾病

The effect of different doses of telmisartan combined alprostadil treatment for early diabetic nephropathy HUO Shi-yin, LIU Yong-heng, YUAN Ma-heng. Chenxianghai Hospital of Zhongshan City in Guangdong Province Zhongshan 528415 China

【Abstract】 Objective The discussion of different doses of telmisartan combined alprostadil treatment for early diabetic nephropathy. **Methods** The method is to randomly divide 82 cases of early diabetic nephropathy into 3 groups. The 1st and 2nd groups were given 80 mg telmisartan treatment, the 3rd group was given big doses of 160 mg telmisartan treatment. The 2nd and 3rd groups combined intravenous alprostadil 10 μ g/d; all groups received diabetic diet, hypoglycemic, lipid-lowering treatment, total 4 weeks. To observe three groups of patients before and after treatment the 24-hour urinary protein, serum creatinine, blood urea nitrogen, serum potassium and mean arterial pressure. **Results** The result was telmisartan combined alprostadil on early diabetic nephropathy have significantly reduced the role of proteinuria, high-dose treatment with telmisartan was more effective($P < 0.01$). **Conclusion** The conclusion is telmisartan combined alprostadil effective treatment of early diabetic kidney disease, and high-dose group is more effective.

【Key words】 Telmisartan; Alprostadil; Diabetic nephropathy

糖尿病肾病是糖尿病常见而难治的微血管并发症之一,随着病情的进展部分发展至终末期肾衰竭,据国内大部分透析中心统计占肾脏替代治疗病因的第二位。目前,尚无确切有效的方法来阻断糖尿病肾病的发生和发展,血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)在延缓糖尿病肾病进展的作用日益受到重视。本组资料通过观察血管紧张素 II 受体拮抗剂-替米沙坦(美卡素)联合前列地尔应用对早期糖尿病肾病的影响,观察其在防治糖尿病肾病中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 观察本院 2009 年 6 月至 2011 年 6 月 82 例早期糖尿病肾病患者。其中男 49 例,女 33 例。年龄 44 ~ 71 岁,平均(56 \pm 4.5)岁。糖尿病肾病的诊断参照丹麦学者 Mogensen 诊断分期属于 III 期,连续留取 24 h 尿液测定尿蛋白排泄率 2 次均在 30 ~ 300 mg/24 h 之间。排除感染、酮症酸中毒、运动、发热、心力衰竭等影响尿蛋白因素。

1.2 方法 将入选病例随机分为 3 组:第一、二组($n = 26$, $n = 28$)给予相同剂量替米沙坦(美卡素,上海勃林格殷格翰药业有限公司生产)80 mg 口服,第三组($n = 28$)予大剂量替米沙坦 160 mg 口服,第二、三组同时予前列地尔(哈药集团生物工程有限公司生产)10 μ g 加入 0.9% 生理盐水 20 ml 缓慢静脉注

射 1 次/d 总疗程 4 周。各组患者年龄、性别、24 h 尿微量白蛋白、血脂等临床资料的统计学分析均无显著性差异($P > 0.05$),实验过程中均接受糖尿病饮食、降糖、控制血压、调脂治疗。

1.3 观察指标 治疗前后分别测定 24 h 尿白蛋白排泄率、血清肌酐、尿素氮、血钾、平均动脉压。

1.4 统计学方法 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内治疗前后相关参数采用配对 t 检验,组间比较采用两独立样本 t 检验,所有统计方法采用 SPSS 12.0 软件进行。

2 结果

2.1 治疗前后各组尿素氮、血肌酐、血钾水平无明显变化 3 组平均动脉压均有所下降,但组间比较无显著差异性($P > 0.05$);治疗前后各组 24 h 尿白蛋白排泄率均有不同程度下降($P < 0.05$),大剂量替米沙坦组降尿蛋白效果更显著($P < 0.01$);正常剂量替米沙坦联合前列地尔组与等剂量替米沙坦组比较,治疗后 24 h 尿白蛋白排泄率亦存在统计学上差异($P < 0.05$)。提示对于早期糖尿病肾病的治疗,替米沙坦联合前列地尔的降尿蛋白效果更好,且随替米沙坦的用量增加,24 h 尿白蛋白排泄率的下降程度更大。3 组治疗前后各项指标见表 1 2。

2.2 不良反应 1 例 80 mg 替米沙坦组患者出现轻微咳嗽,1 例 160 mg 替米沙坦组患者出现面部潮红并自行消失。未见皮疹、喉头水肿、血管神经性水肿及消化道症状。

作者单位:528415 广东省中山市陈星海医院

表 1 3 组治疗前后肾功能、尿蛋白及血钾的变化情况

| 组别 | 例数(n) | 时间 | 尿素氮 (mmol/L) | 血肌酐 (μ mol/L) | 尿蛋白 (mg/24 h) | 血钾 (mmol/L) |
|-----|-------|-----|-----------------|-----------------------|-----------------------|----------------|
| 第一组 | 26 | 治疗前 | 5.7 ± 1.4 | 108 ± 3.4 | 130 ± 9.1 | 4.43 ± 0.26 |
| | | 治疗后 | 5.7 ± 1.2 | 104 ± 2.9 | 104 ± 7.9* | 4.37 ± 0.21 |
| 第二组 | 28 | 治疗前 | 6.1 ± 1.5 | 107 ± 3.4 | 129 ± 9.2 | 4.63 ± 0.28 |
| | | 治疗后 | 5.9 ± 1.1 | 103 ± 2.9 | 91 ± 7.6* | 4.47 ± 0.20 |
| 第三组 | 28 | 治疗前 | 6.0 ± 1.3 | 108 ± 1.5 | 130 ± 8.5 | 4.48 ± 0.13 |
| | | 治疗后 | 5.8 ± 1.6 | 105 ± 4.1 | 53 ± 7.3 [△] | 4.39 ± 0.21 |

注: [△]表示与治疗前比较 $P < 0.01$, *表示与治疗前比较 $P < 0.05$

表 2 3 组治疗前后平均动脉压变化情况

| 组别 | 例数(n) | 平均动脉压(mm Hg) | |
|-----|-------|--------------|----------|
| | | 治疗前 | 治疗后 |
| 第一组 | 26 | 119 ± 14 | 103 ± 12 |
| 第二组 | 28 | 123 ± 14 | 105 ± 12 |
| 第三组 | 28 | 122 ± 15 | 103 ± 11 |

3 讨论

糖尿病肾病是指糖尿病引起的微血管病变而导致的肾小球硬化,又称糖尿病性肾小球硬化症,是糖尿病的三大微血管并发症之一^[1]。基本病变过程是早期出现肾小球、肾小管肥大,肾小球基底膜增厚,系膜区细胞增生,肾小球系膜区细胞外基质堆积以及肾小管间质的硬化,肾小球内高灌注、高内压、高滤过状态。随着病情进展,晚期出现不可逆的肾小球毛细血管腔闭塞、硬化,肾小球滤过率下降,最终出现肾功能衰竭。临床表现为持续性的蛋白尿、高血压、水肿,晚期出现严重肾功能衰竭,是糖尿病患者的主要死亡原因之一。近年来随着我国人口人均寿命延长,生活饮食习惯、结构的改变,糖尿病的患病率呈直线上升趋势,且由于治疗方法的改善,生存时间的延长,肾脏及其他并发症也之增加。据最新统计,我国目前约有 5000 万人正面临着糖尿病病的威胁。在美国,糖尿病肾病占终末期肾功能衰竭的首位^[2]。

血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)是目前循证医学证据最多的具有减少蛋白尿、肾脏保护作用的药物之一,血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)在临床上的应用越来越广泛^[3]。2005 年 ARB 药物已被纳入中国高血压防治指南建议。因为 ARB 能明显扩张肾小球出球小动脉,降低肾小球基底膜通透性,改善肾小球内高灌注、高内压、高滤过状态,减少蛋白尿;同时抑制肾小球基膜细胞增生和细胞外基质积聚,延缓肾小球硬化;另外还可改善脂质代谢,缓解脂质异常造成的肾组织损伤,促进控制血糖,减少糖基化蛋白对肾脏的损害,延缓肾脏病变的进程^[4]。替米沙坦(商品名美卡素,勃林格殷格翰国际有限公司产品)是一种特异性血管紧张素 II 受体(AT1 型)拮抗剂,是一种新型口服 ARB,其具有以下作用特点:①完全阻断 AT2 介导的作用。选择性与 AT1 受体结合且作用持久,从而抑制 Ang II 的致病作用。②刺激 AT2 使血管扩张,降低肾小球内“三高”(高压、高灌注、高滤过),同时改善肾小球滤过膜的通透性及减少肾脏细胞外基质蓄积,减少蛋白尿。③无醛固酮逃逸,且与其他 ARB 相比,具有半衰期长达 24 h 而无蓄积作用的独特药效动力学特性。此次研究结果发现,替米沙坦据有明显降尿蛋白作用,且随用量增加,其对肾脏的保护作用更为显著,而对治疗前后血钾水平影响不大,治疗后血尿素氮、血肌酐均有所下降,但尚未达到统计学意义。

另外大量研究证实,糖尿患者机体代谢异常还可引起血管内皮功能异常,引起血管平滑肌细胞异常增殖和血管基膜增厚,导致肾小球存在明显微循环障碍、肾血流速度缓慢、凝血机制障碍等特点,参与糖尿病肾病进程。前列地尔,主要成分前列腺素 E1(PGE1),是细胞膜磷脂组成成分中多不饱和脂肪酸的氧化产物,是对血管具有生物学作用的前列腺物质之一,最早于 1960 年由 Bergstrom 等首先分离和提纯。其生物合成通过膜刺激而诱发,通过增加血管平滑肌细胞内的 cAMP 含量,发挥强大的扩血管作用,改善血液动力学,能够强烈抑制血小板聚集,降低血小板的高反应性及血栓素水平,并可抑制血小板活化,改善红细胞变形能力,从而改变血液流变学^[5]。此外,还可作用交感神经末梢的前列腺素受体,抑制交感神经末梢释放去甲肾上腺素,扩张血管,增加肾血流量,使肾皮质和髓质血流重新分布,抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性,改善肾脏血流动力学不足,从而肾小球内高灌注、高滤过状态得以纠正,有效降低尿蛋白,缓解糖尿病肾病并延缓病情进展^[6]。本组观察显示,对于糖尿病肾病患者,在控制血糖达标的前提下,大剂量替米沙坦(美卡素)联合前列地尔应用具有明显减少尿微量白蛋白的排泄。

我们的结果表明,单纯应用替米沙坦(美卡素),或替米沙坦联合前列地尔治疗早期糖尿病肾病,均能降低 24 h 尿蛋白排泄率,但联合用药优于单独用药。且随替米沙坦用量增加,治疗效果更为显著。说明大剂量替米沙坦联合前列地尔能延缓或阻止糖尿病肾病的发生和发展,疗效确切,为糖尿病肾病的治疗提供了一个新途径。

参 考 文 献

- [1] 牛建英,顾勇. 糖尿病肾脏疾病诊断和治疗指南解读. 中国实用内科杂志 2008 28(10): 833-834.
- [2] 王海燕. 肾脏病学. 第 3 版. 北京:人民卫生出版社,2008: 72-49.
- [3] Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The Effect of Irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2001 345(12): 870-878.
- [4] Shahinfar S, Dickson TZ, Ahmed T, et al. Losartan in patients with type2 diabetes and proteinuria. *Kidney Int* 2002 82(Suppl): 64-67.
- [5] Kishida M, Urakaze M, Takata M, et al. PGE1 inhibits the expression of PAI-1 RNA induced by TNF-alpha in human mesangial cells. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005 113(7): 365-371.
- [6] Okada S, Ichiki K, Tanokuchi S, et al. Effect of prostaglandin E1 on the rennin-aldosterone system in patients with diabetic nephropathy. *J Int Med Res* 1993 21(3): 126-132.