

福辛普利对 2 型糖尿病患者正常白蛋白尿排泄率和肾血流动力学的影响

马文瑞 沈善康 李秀兰(潜江市 433124 湖北省潜江市江汉石油管理局中心医院)

摘要 目的:观察福辛普利对尿白蛋白在正常范围内的 2 型糖尿病患者的尿白蛋白排泄率(UAER)和肾内血流动力学的影响。方法:2 型糖尿病患者 48 例,血压 $\leq 19.9/12.5$ KPa,UAER $\geq 10 \sim < 30$ mg/24h,经综合降糖治疗血糖达到一般控制目标,随机分为两组。观察组 25 例,在控制血糖基础上加用福辛普利 10mg/d 治疗。对照组 23 例,在控制血糖基础上服用安慰剂。疗程 3 个月。测定两组患者用药前后的平均动脉血压(MAP)、空腹血糖(FBG)、血清尿素氮(BUN)、肌酐(CRE)和 24 小时 UAER。两组中有 22 例用彩色多普勒超声检测了双肾段间、叶间和弓形动脉的收缩期峰值流速(VS)、舒期末期流速(VD)、平均流速(VM),由此计算搏动指数(PI)和阻力指数(RI)。结果:对照组 3 个月后 MAP、FBG、BUN、CRE 和 UAER 与治疗前无明显差异。观察组用福辛普利治疗三个月后 MAP、FBG、BUN 和 CRE 与治疗前无明显差异。但 UAER 由治疗前的 19.7 ± 5.3 mg/24h 明显下降至 10.2 ± 3.8 mg/24h($P < 0.05$)。两组治疗前后肾内段间、叶间和弓形动脉的 PI 和 RI 均无显著改变。结论:福辛普利对尿白蛋白在正常范围的 2 型糖尿病患者也能降低其尿中白蛋白的排泄,但对肾内血流动力学无明显影响。

关键词 福辛普利;糖尿病;白蛋白尿;肾血流动力学

The effect of fosinopril on urinary albumin excretion rate and renal hemodynamics in type 2 diabetic patients with normoalbuminuria

Ma Wenfan, Shen Shankang, Li Xiulan(Department of Endocrinology, The Central Hospital of Jiangnan Petroleum Administration, Qianjiang, Hubei 433124, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the effect of fosinopril in decreasing the urinary albumin excretion rate (UAER) and renal hemodynamics in type 2 diabetic patients with normoalbuminuria. **METHOD:** 48 cases of type 2 diabetic patients with approximately normal blood pressure (not higher than 19.9/12.5kpa) and UAER between $\geq 10 \sim < 30$ mg/24h were treated with multiple antihyperglycemic measures till their fasting blood glucose (FBG) was not higher than 7.0mmol/L and postprandial blood glucose (PBG) was not higher than 10.0 mmol/L. They were then divided randomly into two groups. One was an observation group (25 cases), they were administered with fosinopril (10mg/day) during 3 monthes. Another was a control group (23 cases), they were administered with placebo. The blood pressure (MAP), FBG, blood urea nitrogen (BUN), blood creatinine (CRE) and UAER were examined immediately and 3 monthes after observation. The double renal vascular pulsation index (PI) and resistance index (RI) in 22 cases of two groups were examined and calculated by Colour doppler flow imaging in same duration. **RESULTS:** MAP, FBG, BUN, CRE and UAER in control group after observation were no significant in comparison with those at beginning. But UAER in observation group was significantly decreased from 19.7 ± 5.3 mg/24h at beginning to $10.2 \pm 3.8/24h$ at the end of observation ($P < 0.05$) and other above indicators were no significant. The double renal vascular PI and RI in two groups after observation were also no significant in comparison with those at beginning. **CONCLUSION:** Fosinopril decreased UAER, but had insignificant effect on renal hemodynamics in 2 type diabetic patients with normoalbuminuria. **KEY WORDS** Fosinopril, Diabetes Albuminuria, Renal hemodynamics

许多研究表明血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)能减少糖尿病肾病(DN)患者尿白蛋白的排泄,延缓糖尿病早期 DN 向临床 DN 和终末期 DN 进展^[1,2],但是能否预防早期 DN 的出现报告甚少。本文观察了 1998 年 2 月~2002 年 1 月我院治疗的 51 例尿白蛋白在正常范围的 2 型糖尿病患者在使用福辛普利治疗前后尿白蛋白排泄率(UAER)和肾血流动力学的变化,以观察早期应用 ACEI 对预防 DN 发生或进展的作用。现将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 观察对象:2 型糖尿病患者 51 例(男 35,女 16),平均年龄 56.5 岁(42~65 岁)。均符合下列条件:(1)WHO(1996)建议的糖尿病诊断及分型标准。(2)坐位血压≤19.9/12.5KPa,且未经任何 ACEI 类药物治。 (3)UAER 均值在 ≥30.0mg/24h。(4)既往无心、肝、肾慢性疾患。

1.2 观察方法:入选患者经糖尿病教育、饮食控制、口服降糖药物或胰岛素治疗使血糖控制达到一般目标(空腹血糖≤7.0mmol/L,餐后 2h 血糖≤10.0mmol/L),然后随机分成两组:观察组,在继续控制血糖同时给予安慰剂口服。疗程均为 3 个月。在用药前后分别测定患者血压、空腹血糖(FBG)、血清尿氮(BUN)、肌酐(CRE)和 24h UAER。血压在固定时间取坐位测定两次,取其低值,以平均动脉压(MAP)表示。UAER 留 24h 尿,用放免法(药盒由成都华西糖尿病科技开发研究所提供),连续测定 2 天,取其均值。其它生化指标由康宁 560 型自动生化分析仪测定。两组还依入选顺序取前 22 例应用惠普 SONOS-5500 型彩色多普勒

表 1 福辛普利治疗前后两组糖尿病患者 UAER 等指标的变化

组 别		例 数	MAP KPa	FBG (mmol/L)	BUG (mmol/L)	CRE (umol/ml)	UAER (mg/24h)
观察组	用药前	25	13.2±0.9	6.8±1.2	6.2±0.8	93.6±18.7	19.7±5.3
	用药后	25	13.0±0.7	6.7±1.1	6.1±1.1	92.8±16.8	10.2±3.8*
对照组	用药前	23	13.0±0.8	6.8±1.3	6.1±1.0	94.3±22.1	18.1±6.7
	用药后	23	13.2±0.9	6.7±1.2	5.9±1.4	96.5±20.3	19.8±5.6

* 与观察组用药前及与对照组用药后比较,均 P<0.05

表 2 福辛普利治疗前后两组患者肾内血流动力学指标的变化

组 别	肾 数	段间动脉		段间动脉		弓形动脉		
		PI	RI	PI	RI	PI	RI	
观察组	用药前	24	1.09±0.24	0.64±0.07	1.00±0.19	0.61±0.07	0.91±0.17	0.58±0.08
	用药后	24	1.06±0.23	0.62±0.07	0.99±0.23	0.60±0.06	0.90±0.17	0.57±0.06
对照组	用药前	20	1.08±0.19	0.64±0.06	1.03±0.18	0.61±0.06	0.93±0.14	0.59±0.05
	用药后	20	1.09±0.21	0.64±0.07	1.03±0.20	0.61±0.05	0.92±0.16	0.59±0.08

两组间及两组内用药前后的 PI,RI 比较,均 P<0.05

3 讨论

3.1 按 Mogensen 等^[3]建议 DN 分为 5 期,Ⅰ期和Ⅱ期 DN 的 UAER<30mg/24h。本组观察的病例 UAER 在 ≥10~30mg/24h,因此包含了糖尿病早期无肾脏损害患者和Ⅰ期、Ⅱ期 DN 患者。许多报告证实 ACEI 能降低早期 DN 或临床 DN 的 UAER,即使血压正常的早期 DN 也依然^[1,2]。所观察的早期 DN 对象,其 UAER 都在 30mg/24h 或 20μg/min 以上,即Ⅲ期(微量白蛋白尿期)患者。Wiegman 等^[6]报导卡托普利能使血压正常,UAER<21.6mg/24hr DN 患者增高的

超声诊断仪(探头频率 3.5MHZ)依方军初等方法^[4]测量了用药前后双肾段间、叶间和弓形动脉的收缩期峰值流速(VS)、舒张末期流速(VD)、平均流速(VM),然后按下列公式计算搏动指数(PI)和阻力指数(RI):PI=(VS-VD)/VM,RI=(VS-VD)/VS。

1.3 统计学处理:各项数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,资料比较分别用成组及成对资料 t 检验。

2 结果

2.1 一般资料 观察期间两组共有 3 例因出现严重干咳而退出。观察组 25 例(男 16 女 9),平均年龄 56.4±6.1 岁,糖尿病病程 6.5±4.5 年,MAP 为 13.2±0.9KPa。对照组 23 例(男 14 女 9),平均年龄 55.3±5.4 岁,糖尿病病程 5.7±4.1 年,MAP 为 13.0±0.7KPa。两组患者的年龄、性别构成、糖尿病病程及 MAP 均无显著差异(P>0.05)。

2.2 生化指标 两组的 FBG、BUN 和 CRE 在用药前后,无论组内或组间比较均无显著差异(P>0.05,表 1)。

2.3 UAER 观察期间两组 UAER 的变化见表 1。观察组在血糖基本控制,服用福辛普利前的 UAER 为 19.7±5.3mg/24h,与同期对照组相比无显著差异(P>0.05)。服用福辛普利 3 个月后 UAER 下降到 10.2±3.8mg/24h,与用药前和同期对照组的 UAER 相比,均有显著差异(P>0.05)。

2.4 肾内血流动力学 观察组用药前肾内段间动脉、叶间动脉和弓形动脉的 PI 和 RI 同对照组比较无显著差异(P>0.05)。服用福辛普利 3 个月后,各动脉的 PI、RI 较用药前有下降趋势,但是无统计学意义(P>0.05,表 2)。

肾小球滤过率(GFR)下降。刘艳芳等^[7]的研究虽然没有发现 ACEI 对 UAER<20mg/min,GFR 升高的 2 型 DM 患者的 GFR 有明显影响,但是观察到 ACEI 治疗后 UAER 似有下降趋势,但未获统计学意义。本组观察对象 UAER 在 ≥10~30mg/24h,血压正常或临界高血压,血糖基本控制,应用福辛普利 3 个月后,血压、空腹血糖、血清 BUN、CRE 均无明显改变,而 UAER 减少,表明福辛普利对正常 UAER 的 DM 患者的肾脏也有保护作用,因此 DM 确诊后尽早使用 ACEI 对保护肾功能,阻止 DN 的发生和发展有益。

3.2 作者早先用彩色多普勒超声已观察到福辛普利能改善DM患者视网膜中央动脉血流动力学^[8]。方军初等^[4]通过对2型DM患者肾内叶间动脉多普勒超声检查,发现不同病期DN的肾血管PI和RI值依次为临床DN期>DN早期>无临床表现期,而后者UAER正常,其PI和RI同正常组无显著差异,认为可以依据肾血管RI推测肾血流状态和肾小球滤过率。本组观察发现RAER正常的2型DM患者肾内段间、叶间和弓形动脉的PI和RI在服用福辛普利3个月后较用药前有下降趋势,但并无统计学意义,这与上述作者的研究结果一致,同时也说明在UAER正常的2型DM患者应用福辛普利后抑制UAER的原因,不一定只有通过它对肾血管阻力的影响,或可能还通过其它途径实现的,诸如抑制肾组织局部多种细胞因子、抑制肾小球系膜细胞、纤维母细胞和巨噬细胞活性、抑制肾小球基底膜增厚,并防止硫酸肝素蛋白聚糖等负电荷丢失,从而减低膜通透性,减少UAER。

参考文献

- 1 Ravid M, Lang R, Rachmani R, *et al.* Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med*, 1996, 156: 286-289.
- 2 Laffel LM, McGill JB, Gans DJ. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. *Am J Med*, 1995, 99: 497-504.
- 3 潘孝仁. 糖尿病的诊断标准及分型. *中华内科杂志*, 1997, 36(6): 427-429.
- 4 方军初, 陈明, 刘志达, 等. 不同病期糖尿病肾病肾内血流的多普勒超声研究. *中国糖尿病杂志*, 1998, 6(3): 180-181.
- 5 Mogensen CE. Early diabetic renal involvement and nephropathy. In: Albert KGMM, Krall LP. *The Diabetes Annual*. Vol 3, Amsterdam, Elsevier Science publisher, 1987: 306.
- 6 Wiegmann TB, Herron KG, Chonmo AM, *et al.* Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on renal function and albuminuria in normotensive type I diabetic patients. *Diabetes*, 1992, 41: 62-67.
- 7 刘艳芳, 潘长玉, 陆菊明, 等. 血管紧张素转换酶抑制剂对2型糖尿病患者肾小球高滤过的影响. *中华内分泌代谢杂志*, 2001, 17(6): 358-359.
- 8 朱显成, 李秀兰, 马文瑛, 等. 福辛普利对糖尿病患者视网膜中央动脉血流动力学的影响. *中国综合临床*, 2001, 17(7): 532-533.

收稿日期: 2002-07-20