

厄贝沙坦联合短效胰岛素治疗早期糖尿病肾病的临床研究

初蕾,葛永平,卢佩颖(浙江医院分院,杭州 310030)

摘要:目的 观察厄贝沙坦联合短效胰岛素治疗早期糖尿病肾病的临床疗效。方法 96例符合入选标准的糖尿病肾病患者均为2型糖尿病,随机分为两组:治疗组在皮下注射短效胰岛素治疗基础上加厄贝沙坦;对照组在皮下短效注射胰岛素治疗基础上加其他降压药片,总疗程共12周。观察治疗前后血糖、血压、肾功能、尿蛋白变化及不良反应。结果 治疗组和对照组的血压、血糖、糖化血红蛋白、24 h尿微量白蛋白及总蛋白水平与各自治疗前相比差异显著;与对照组治疗后相比,治疗组治疗后的血压、血糖、糖化血红蛋白、血清肌酐、24 h尿微量白蛋白及总蛋白水平显著下降,且治疗组不良反应发生率显著低于对照组。结论 厄贝沙坦联合短效胰岛素治疗早期糖尿病肾病可有效控制血糖,改善肾功能。

关键词:厄贝沙坦;短效胰岛素;早期糖尿病肾病

中图分类号:R977.15;R972.4

文献标识码:B

文章编号:1007-7693(2008)08-0741-03

作者简介:初蕾,女,副主任医师

Tel: (0571) 88951125

E-mail: chu362273@126.com

目前,糖尿病患病率越来越高,2000年全世界共有 1.51 亿糖尿病患者。据世界卫生组织估计,到 2010 年会增加到 2.21 亿,增加 46%^[1]。糖尿病性肾病是糖尿病患者合并有肾小球硬化、肾动脉硬化及肾盂炎的合称,糖尿病肾病是糖尿病常见而又严重的并发症之一,也是糖尿病的重要致死原因之一。糖尿病并发肾病的比率为 30%~50%^[2],而且糖尿病肾病比单纯肾病并发心血管和其它器官疾病的风险要高,是终末期肾病的主要原因。研究表明,降低血压和应用血管紧张素能转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)可减慢糖尿病肾病的进展^[3]。本研究对厄贝沙坦联合短效胰岛素治疗早期糖尿病肾病进行了临床研究,取得了良好疗效。

1 资料和方法

1.1 临床资料

96 例糖尿病肾病患者来源于 2005-2007 年我院内科住院病人,出院后跟踪随访半年以上。入选标准:2 型糖尿病(符合 WHO1999 年糖尿病诊断标准),尿蛋白排泄率 > 20 mg·(24 h)⁻¹,符合糖尿病肾病诊断标准;排除标准:肾功能衰竭及其它原因引起的肾脏损害、泌尿系统感染及血尿患者,合并糖尿病急慢性并发症、严重的心肺肝肾功能不全者。按就诊先后随机分为两组:治疗组 48 例,男 28 例,女 20 例,年龄 64.7±5.4 岁,病程 17.5±3.5 年;对照组 48 例,男 25 例,女 23 例,年龄 62.7±3.9 岁,病程 18.1±3.9 年。两组病人年龄、病程、血压、血糖、糖化血红蛋白、血清肌酐、24 h 尿微量白蛋白及总蛋白均无统计学差异(P>0.05),见表 1。

1.2 方法

表 1 两组患者治疗前后各项指标的变化

分组		SBP/mmHg	DBP/mmHg	FBG/mmol·L ⁻¹	HbA1c/%	SCr/μmol·L ⁻¹	UAER/μg·min ⁻¹	24Upro/g·(24 h) ⁻¹
治疗组 n=48	治疗前	141±19	89±15	11.8±2.2	9.8±1.7	121.4±19.8	120.3±121.3	319.4±159.2
	治疗后	136±1 ¹⁾	88±12 ¹⁾	6.6±1.9 ¹⁾	6.7±1.4 ¹⁾	102.5±20.8	100.2±115.1 ¹⁾	155.7±59.5 ¹⁾
对照组 n=48	治疗前	140±17	90±13	10.8±1.9	10.1±1.6	124.5±22.2	126.0±105.2	323.7±170.2
	治疗后	131±1 ^{1),2)}	80±20 ^{1),2)}	8.9±2.1 ^{1),2)}	7.6±1.6 ^{1),2)}	122.5±20.9 ²⁾	112.8±114.5 ^{1),2)}	175.3±88.4 ^{1),2)}

注:1) P<0.05,组内治疗后与治疗前相比,2) P<0.05,与治疗组治疗后比较。

2.2 不良反应

治疗组不良反应仅有 2 例出现头晕不适的症状,原因是血压降低后不适应,经调整厄贝沙坦药量后症状消失,余无不良反应。对照组有 6 例出现不良反应,3 例较轻微者坚持服药,3 例较重者于第 3 周改用厄贝沙坦。

3 讨论

随着经济的发展和人均寿命的延长,我国糖尿病的患病率正在剧增,糖尿病肾病是糖尿病最常见的并发症之一,也是糖尿病患者主要死因之一。糖尿病肾病治疗棘手,疗效差,危害极大,除非在糖尿病肾病的初始阶段即通过积极的综合治疗,使之逆转,否则一旦进入肾功能不全阶段将无根治方法。ACEI 和 ARB 类降压是目前治疗的主要药物,而为避免口服降糖药对肾脏的不良反应,一般也主张尽早使用胰岛素控制血糖。本研究显示,对照组也表现了多项指标的改

两组患者治疗前均接受糖尿病知识教育,按照糖尿病标准热卡进食,采取相对固定的体力活动。均采用皮下短效注射胰岛素(诺和灵 R,丹麦诺和诺德公司)控制血糖,胰岛素初始剂量由医生根据血糖水平、并发症情况以及体重等指标估算确定,此后再依据血糖监测结果及时调整剂量,直至达到预期目标。一般以早晨空腹血糖 3.5-7.0 mmol·L⁻¹,餐后 2 h 血糖 <9.0 mmol·L⁻¹,睡前血糖 8.0 mmol·L⁻¹ 为预期控制目标。治疗组另给予厄贝沙坦片(安博维,法国赛诺菲),每日 150 mg,早晨顿服;对照组另给予除 ACEI 外的其他口服降压药,早晨顿服,总疗程共 12 周。观察治疗前后血糖、血压、肾功能、尿蛋白变化。血标本均在禁食 12 h 后清晨采取。两组患者每日监测血糖、血压并调整降压及降血糖药物。

1.3 统计学分析

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。计数资料用卡方检验,小样本率的检验采用四格表精确检验法。统计软件使用 SPSS11.0 软件包处理。

2 结果

2.1 治疗效果

两组病人在治疗 12 周后,病人血压、血糖、糖化血红蛋白、24 h 尿微量白蛋白及总蛋白与各自治疗前相比差异显著(P<0.05),说明厄贝沙坦或其他口服降压药联合胰岛素对糖尿病肾病均具有较好的治疗作用,可以有效的控制其血压、血糖,明显减少尿液总蛋白和微量白蛋白的排出。与对照组相比,治疗组的血压、血糖、糖化血红蛋白、血清肌酐、24 h 尿微量白蛋白显著下降(P<0.05)。结果见表 1。

善,但在糖尿病早期联合使用厄贝沙坦和短效胰岛素对减少蛋白尿及阻止肾功能的恶化有积极的作用。

研究表明,糖尿病时肾脏局部的肾素-血管紧张素系统和血管紧张素活性 II (AngII) 明显增高,通过 AngII 1 型受体引起肾内高血压、蛋白尿以及肾小球、肾小管间质硬化^[4]。可见,AngII 在糖尿病肾病的发生、发展中起着重要作用,抑制 AngII 产生并干扰其作用过程是糖尿病肾病治疗的关键。ACEI 就是有效的治疗药物之一,但在黄色人种中 ACEI 的并发症发生率较高,限制了它的应用。ARB 只阻断 AngII 而不影响血管紧张素转换酶的活性,在受体水平上更直接彻底地阻断 AngII 的作用,且可阻断非 ACE 来源的 AngII,并避免了 ACEI 因非特异性抑制造成的副作用^[5]。ARB 的肾脏保护作用机制包括血流动力学效应和非血流动力学效应两个方面。血流动力学效应主要指因降低系统高血压从而改善

肾小球内“3高”状态(高灌注、高滤过、高跨膜压);非血流动力学效应主要指改善肾小球滤过膜选择性通透性及减少细胞外基质聚集^[5]。近期多项大型多中心临床研究揭示了ARB在降低2型糖尿病患者发生糖尿病肾病甚至终末期肾脏病等方面独立于降压之外的作用^[6]。

厄贝沙坦是一种强力高选择性的血管紧张素II受体拮抗剂,开始应用于高血压的治疗,后来发现有肾脏保护作用,一项国际多中心前瞻性研究证明了其具有降压以外的肾脏保护作用^[7]。蛋白尿现在已经被公认是慢性肾病进展的独立危险因素,蛋白尿的控制证实厄贝沙坦可以对糖尿病肾病的肾功能起到保护作用,这种保护作用是独立于降压作用之外的。因此厄贝沙坦具有肾脏保护作用。其作用机制可能在于:一方面,厄贝沙坦能有效阻断AngII的作用,特异竞争性的与AT1受体结合,使AngII的作用无法发挥,从而改善肾内环境,扩张出球动脉,降低肾小球内压,进而降低尿蛋白的排泄,起到对肾脏的保护作用^[8];另一方面,通过抑制肾小球系膜细胞、纤维母细胞的过度增生及肥大,减轻肾间质纤维化的过程,减少肾小球滤过膜的孔径,改善滤过膜的电荷分布,减少尿蛋白排泄对肾小管间质的损伤^[9]动物实验也证实了厄贝沙坦可以对糖尿病肾病起到积极的治疗作用,可以明显减少24h尿蛋白定量、肾功能改善、肾脏病理改变显著减轻,其机制可能与减少足细胞nephin表达量有关^[10]。另一项最近的动物实验则证明厄贝沙坦对肾脏的保护作用可能与其降低肾小球血管内皮细胞生长因子及其受体的表达有关^[11]。

参考文献

- [1] RITZ E. Managing anaemia and diabetes: a future challenge for nephrologists [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20 (6): 21-25.

- [2] 卫德强,麻金木.活血化瘀治疗糖尿病肾病概述[J].*吉林中医药*, 2007, 27(2): 66-68.
- [3] MOHANRAM A, ZHANG Z. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2004, 66(3): 1131-1138.
- [4] LONG H B, ZHONG J, WEI LB, *et al*. Effects of angiotensin II receptor antagonist on rat podocyte injury in early diabetic nephropathy [J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2007, 27(4): 505-508.
- [5] 阮昱,李红.糖尿病肾病的治疗进展[J].*中国实用内科杂志*, 2003, 23(1): 58-59.
- [6] BARNETT A H. Preventing renal complications in diabetic patients: the Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril (DETAIL) study [J]. *Acta Diabetol*, 2005, 42(11): 42-48.
- [7] 朱开元.安博维提供全面有效的肾脏保护作用[J].*国际心血管志*. 2007, 34(4): 305-306.
- [8] MOJENSEN U E. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes [J]. *N Engl J Med* 2001, 340: 356-358.
- [9] LIU B C, XU Y, MA K L, *et al*. Effects of irbesartan on the expression of matrix metalloproteinase-2/tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in streptozotocin-induced diabetic rat kidney [J]. *Chin Med J* 2005, 118(12): 1043-1044.
- [10] 龙海波,钟娟,魏连波.厄贝沙坦对早期糖尿病肾病大鼠足细胞nephin表达的影响. *中国病理生理杂志*. 2007, 23(6): 1176-1180.
- [11] 王艳,马瑞霞,刘健.糖尿病肾病大鼠血管内皮细胞生长因子及其受体表达与厄贝沙坦的干预效应中国组织工程研究与临床康复. 2007, 11(10): 1845-1849.