

坎地沙坦联合舒洛地特软胶囊治疗糖尿病肾病持续蛋白尿的疗效观察

潘红珍*(绍兴市中心医院,浙江绍兴 312030)

中图分类号 R587.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)29-4130-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.29.34

摘要 目的:观察坎地沙坦联合舒洛地特软胶囊治疗糖尿病肾病持续蛋白尿的疗效。方法:选取糖尿病肾病持续蛋白尿期患者180例,按随机数字表法分为对照组和试验组,各90例。对照组患者采用坎地沙坦治疗,8 mg/次,1次/d;试验组患者在对照组基础上加用舒洛地特软胶囊,250 LSU/次,2次/d。观察两组患者治疗前后收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、尿蛋白排泄率(UAER)、24 h尿微量白蛋白(24hU-Alb)、尿 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、 α_1 -微球蛋白(α_1 -MG)、尿N-乙酰- β -D葡萄糖苷酶(NAG)及血清胱抑素C(Cys-C)等指标水平。结果:治疗后,两组患者SBP、DBP、Scr、BUN、UAER水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);试验组患者24hU-Alb水平显著优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组患者 β_2 -MG、 α_1 -MG、NAG、Cys-C较治疗前均显著改善,且试验组患者改善优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:坎地沙坦联合舒洛地特软胶囊用于糖尿病肾病持续蛋白尿期可有效改善患者肾脏功能,降低U-Alb量。

关键词 坎地沙坦;舒洛地特软胶囊;糖尿病肾病;蛋白尿期

Efficacy Observation of Candesartan Combined with Sulodexide Soft Capsules in the Treatment of Persistent Proteinuria of Diabetic Nephropathy

PAN Hong-zhen(Shaoxing Central Hospital, Zhejiang Shaoxing 312030, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe therapeutic efficacy of candesartan combined with Sulodexide soft capsules in the treatment of persistent proteinuria of diabetic nephropathy. **METHODS:** 180 patients with persistent proteinuria of diabetic nephropathy were randomly divided into control group and trial group, with 90 cases in each group. Control group was given candesartan, 8 mg/time, once a day; trial group was additionally given Sulodexide soft capsules on the basis of control group, 250 LSU/time, twice a day. The indexes levels of both groups were compared before and after treatment, including systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), urinary albumin excretion rate (UAER), 24 hour urinary albumin (24hU-Alb) and urinary 2-microglobulin (β_2 -MG), α_1 microglobulin (α_1 -MG), urine N-acetyl- β -D glucoside enzyme (NAG) and serum cystatin C (Cys-C). **RESULTS:** After treatment, there was no statistical significance in the levels of SBP, DBP, Scr, BUN and UAER between 2 groups ($P>0.05$); 24hU-Alb level of observation group was significantly better than that of control group, with statistical significance ($P<0.05$); after treatment, β_2 -MG, α_1 -MG, NAG and Cys-C of 2 groups were all improved significantly, and the trial group was more significant than the control group, with statistical significance ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** Candesartan combined with Sulodexide soft capsules in the treatment of persistent proteinuria of diabetic nephropathy can effectively improve renal function and reduce urinary microalbumin.

KEYWORDS Candesartan; Sulodexide soft capsules; Diabetic nephropathy; Proteinuria period

糖尿病肾病是糖尿病患者常见并发症和全身性微血管病变表现之一,患者以蛋白尿、水肿及进行性肾脏功能损伤为主要临床表现,已成为糖尿病致死主要原因之一;流行病学研究显示,超过30%糖尿病患者合并蛋白尿^[1-2]。目前,糖尿病肾病治疗主要在降血糖、降血压及保证蛋白质合理摄入基础上加用血管紧张素II受体阻滞药,该方案对于延缓病情进展及改善预后作用已被证实^[3-4],但部分患者治疗后效果欠佳,无法满足临床需要。因此,本研究分别采用坎地沙坦单用和在此基础上加用舒洛地特软胶囊治疗,观察两种药物联合治疗糖尿

病肾病持续蛋白尿的临床效果。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2013年4月—2014年4月我院内分泌科收治糖尿病肾病持续蛋白尿期患者180例,按随机数字表法分为对照组和试验组,各90例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。两组患者一般资料比较见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者及家属均知情并签署知情同意书。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)符合美国肾脏病与透析患者生存质量指导

* 主治医师,硕士。研究方向:内分泌科。电话:0575-85581045。
E-mail: wjipan1017@126.com

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of general data between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别		年龄,岁	病程,年
		男性,例	女性,例		
对照组	90	51	39	58.33 ± 6.70	7.12 ± 1.96
试验组	90	53	37	58.40 ± 6.72	7.18 ± 1.99

(KDOQI)诊断标准^[5]; (2)24 h尿微量白蛋白(24hU-Alb) > 0.5 g者。排除标准:(1)严重肝功能异常者;(2)慢性肾脏疾病者;(3)恶性肿瘤者;(4)严重心脑血管并发症者;(5)其他原因引起蛋白尿者。

1.3 治疗方法

对照组患者采用坎地沙坦(浙江永宁药业股份有限公司生产,国药准字H20050323,规格:8 mg/片)口服治疗,8 mg/次,1次/d;试验组患者在对照组基础上加用舒洛地特软胶囊(意大利阿尔法韦士曼制药有限公司生产,进口药品注册证号:H20140119,规格:250 LSU/粒)口服治疗,250 LSU/次,2次/d。两组患者均治疗16周。

1.4 观察指标

(1)血压指标:收缩压(SBP)和舒张压(DBP)入选患者均于静坐休息15 min后,测量右上臂肱动脉部位SBP和DBP,测量3次后计算平均值^[6]。(2)血肌酐(Scr)检测采用酶法,血尿素氮(BUN)检测采用酶偶联速率法,检测仪器采用德国西门子公司AdVIA2400-3型全自动生化分析仪进行检测。(3)尿白蛋白排泄率(UAER)和24hU-Alb检测采用时间分辨荧光免疫法,尿蛋白量检测仪器采用广州丰华生物工程有限公司泰莱-II型时间分辨荧光免疫分析仪,并据此计算UAER。(4)尿 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)和 α_1 -微球蛋白(α_1 -MG)检测采用放射免疫法,尿N-乙酰- β -D葡萄糖苷酶(NAG)检测采用比色法;血清胱抑素C(Cys-C)检测采用胶乳免疫比浊法,检测仪器均采用罗氏Cobas C311型全自动生化分析仪。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。计量资料采用t检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料采用 χ^2 检验,以%表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表3 两组患者治疗前后Scr、BUN、UAER及24hU-Alb水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of the levels of Scr, BUN, UAER and 24hU-Alb between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Scr, mmol/L		BUN, mmol/L		UAER, mmol/24 h		24 hU-Alb, mg	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	90	88.36 ± 24.50	77.15 ± 18.25*	5.57 ± 1.19	5.07 ± 1.10*	290.13 ± 43.85	253.25 ± 38.86*	2215.51 ± 481.64	2038.54 ± 415.34*
试验组	90	87.99 ± 24.17	75.70 ± 17.84*	5.52 ± 1.13	4.98 ± 1.06*	287.65 ± 43.37	249.85 ± 36.51*	2209.36 ± 477.92	1672.32 ± 366.94**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment,* $P < 0.05$; vs. control group,** $P < 0.05$

表4 两组患者治疗前后 β_2 -MG、 α_1 -MG、NAG及Cys-C水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of the levels of β_2 -MG, α_1 -MG, NAG and Cys-C between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	β_2 -MG, μ g/L		α_1 -MG, mg/L		NAG, U/L		Cys-C, mg/L	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	90	1577.46 ± 433.50	1318.75 ± 345.88*	59.81 ± 19.49	48.72 ± 14.38*	61.76 ± 16.50	54.85 ± 12.88*	1.73 ± 0.69	1.57 ± 0.48*
试验组	90	1569.20 ± 415.97	1152.83 ± 273.54**	60.16 ± 20.52	34.60 ± 11.82**	62.03 ± 16.27	40.30 ± 9.24**	1.70 ± 0.65	1.12 ± 0.36**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment,* $P < 0.05$; vs. control group,** $P < 0.05$

2 结果

2.1 两组患者治疗前后SBP、DBP水平比较

治疗后,两组患者SBP和DBP水平显著优于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,两组患者SBP和DBP水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者治疗前后SBP、DBP水平比较见表2(表中,1 mm Hg = 133.322 Pa)。

表2 两组患者治疗前后SBP、DBP水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of the levels of SBP and DBP between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SBP, mmHg		DBP, mmHg	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	90	154.58 ± 23.37	146.35 ± 19.01*	84.36 ± 12.40	81.35 ± 11.25*
试验组	90	155.43 ± 24.11	145.82 ± 17.86**	84.99 ± 12.76	80.92 ± 11.14**

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;治疗前比较,** $P < 0.05$

Note: vs. control group,* $P < 0.05$; vs. before treatment,** $P < 0.05$

2.2 两组患者治疗前后Scr、BUN、UAER及24hU-Alb水平比较

治疗后,两组患者Scr、BUN、UAER及24hU-Alb均显著优于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,两组患者Scr、BUN及UAER指标水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,试验组患者24hU-Alb水平显著优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗前后Scr、BUN、UAER及24hU-Alb水平比较见表3。

2.3 两组患者治疗前后 β_2 -MG、 α_1 -MG、NAG及Cys-C水平比较

治疗后,两组患者 β_2 -MG、 α_1 -MG、NAG及Cys-C较治疗前均显著改善,且试验组患者上述项指标水平均优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗前后 β_2 -MG、 α_1 -MG、NAG及Cys-C水平比较见表4。

3 讨论

目前有关糖尿病肾病发病机制,大部分学者认为糖类、脂类代谢紊乱,肾脏血流动力学指标及肾素-血管紧张素系统功能紊乱在其发生发展过程中发挥着关键作用^[7-9]。其中,血管紧张素II分泌增加可导致肾小球出球小动脉压力 > 入球小动

脉压力,肾小球内压及囊内跨膜压明显上升,导致蛋白滤过水平提高,基质蛋白大量积聚,最终出现肾脏功能进行性损害^[9]。坎地沙坦属于一种高效血管紧张素Ⅱ受体拮抗药,具有降低肾小球内压、改善肾脏血流灌注及滤过水平、降低滤过膜蛋白通透性等作用,用于尿蛋白量控制和肾脏保护作用已被证实^[10]。

研究^[11]证实,肾小球血流动力学指标异常及血管壁损伤广泛参与到糖尿病肾病发病过程中。舒洛地特作为一种新型低分子肝素类药物,主要成分为糖胺聚糖,药理机制为降低血液黏稠度及微循环血管壁通透性,抑制血小板凝集及凝血酶释放,从而预防微血栓形成。已有研究^[12]显示,舒洛地特具有抗凝、抗增殖、纤溶及保护滤过膜通透选择性等作用;同时,舒洛地特亦可有效保护肾脏微循环血管壁,这一作用与其能够有效调节血管壁负电荷水平,拮抗肾小球细胞增殖及血管壁基底膜功能减退等作用有关。文献^[12-13]显示,舒洛地特有助于降低糖尿病肾病患者尿蛋白水平。

本研究结果显示,坎地沙坦联合舒洛地特软胶囊治疗糖尿病肾病持续蛋白尿在改善肾脏滤过功能,减少尿蛋白量方面协同作用明显,这与其能够从糖尿病肾损害不同环节发挥作用密切相关。微量蛋白尿被认为是早期糖尿病肾病发生发展重要标志之一,而有效降低尿蛋白量对于改善糖尿病肾病预后作用关键^[14]。 β_2 -MG 是一类基本由远端肾小管吸收的低分子蛋白,尿中 β_2 -MG 水平升高则可认为肾脏功能出现早期损伤;近端肾小管功能损伤可影响肾脏重吸收能力,进而不利于 α_1 -MG 于近端肾小管降解吸收,尿中水平明显提高。作为溶酶体水解酶之一,NAG 正常无法通过肾小球进入尿中,但当肾小管功能破坏时滤过膜通透性增高,部分 NAG 亦可进入尿中;Cys-C 则是一种碱性非糖化低分子蛋白,已有研究^[15]显示,尿中 Cys-C 水平因肾小球滤过率下降而提高,可有效反映机体肾脏功能,亦是一种内源性肾脏功能损伤标志物。有研究^[16]显示, β_2 -MG、 α_1 -MG、NAG 及 Cys-C 联合检测可更早期、准确反映糖尿病患者肾脏功能损伤程度。

综上所述,坎地沙坦联合舒洛地特软胶囊治疗糖尿病肾病持续蛋白尿期可有效改善患者肾脏功能,降低 U-Alb 量。由于本研究样本量不足、选择面较单一及随访时间短等限制,所得结论还需临床试验进一步确证。

参考文献

[1] 赵春云,郭洪涛,代红沙,等.西格列汀联合缬沙坦治疗早期糖尿病肾病疗效观察[J].实用药物与临床,2014,17(11):1420.

[2] Jeon YK, Kim MR, Huh JE, et al. Cystatin C as an early biomarker of nephropathy in patients with type 2 diabetes [J]. *J Korean Med Sci*, 2011, 26(2):258.

[3] 项琼,宋恩峰,梅莎莎.银杏叶提取物联合舒洛地特治疗

糖尿病肾病Ⅲ期患者的临床观察[J].微循环学杂志,2014,24(1):27.

[4] 杨绪枫,汪年松,张海英,等.舒洛地特对糖尿病肾病患者尿蛋白的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2012,13(10):883.

[5] KDOQI. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice Recommendations for diabetes and chronic kidney disease [J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49(2 Suppl 2): S152.

[6] Blouza S, Dakhli S, Abid H, et al. Efficacy of low-dose oral sulodexide in the management of diabetic nephropathy [J]. *J Nephrol*, 2010, 23(4):415.

[7] 曹翠平,于婉,马小羽,等.羟苯磺酸钙和缬沙坦联合治疗对老年早期糖尿病肾病患者 ET 和 CysC 的影响[J].实用药物与临床,2014,17(6):677.

[8] 梁苒忠.糖尿病性肾小管病变[J].国外医学内科学分册,2011,28(1):25.

[9] 吴雪怡,李航.糖尿病肾病的病理研究及其临床意义[J].中华肾脏病杂志,2012,28(7):564.

[10] 王彦江,谢席胜,王宝福,等.足细胞 TRPC6 与糖尿病肾病蛋白尿发生机制的研究新进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2012,13(8):747.

[11] 杨绪枫,汪年松.舒洛地特治疗糖尿病肾病作用机制的研究进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2011,12(4):365.

[12] 刘珊.舒洛地特联合贝那普利治疗糖尿病肾病临床观察[J].疑难病杂志,2011,10(1):21.

[13] Lewis EJ, Lewis JB, Greene T, et al. Sulodexide for kidney protection in type 2 diabetes patients with microalbuminuria: A randomized controlled trial [J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 58(5):729.

[14] 杨绪枫,王筱霞,汪年松,等.舒洛地特对糖尿病大鼠肾脏病变的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2012,13(1):12.

[15] Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL, et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetologia*, 2010, 53(12):2646.

[16] 高俊杰,汪芳丽,王卫松,等.舒洛地特联合黄芪注射液治疗早期糖尿病肾病的临床观察[J].现代中西医结合杂志,2013,22(33):3680.

(收稿日期:2015-05-26 修回日期:2015-07-28)

(编辑:黄欢)

《中国药房》杂志——WHO 西太平洋地区医学索引(WPRIM)收录期刊,欢迎投稿、订阅