

骨化三醇胶丸联合替米沙坦片治疗早期糖尿病肾病的临床观察[△]

叶建强^{1*}, 李顺斌², 张国荣¹(1.湖州市练市医院药剂科, 浙江湖州 313013; 2.湖州市中心医院内分泌科, 浙江湖州 313003)

中图分类号 R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)18-2470-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.18.07

摘要 目的:观察骨化三醇胶丸联合替米沙坦片治疗早期糖尿病肾病(DN)的临床疗效、安全性及对血清炎症因子水平的影响。方法:将110例早期DN患者随机均分成观察组和对照组,对照组患者口服替米沙坦片,初始剂量40 mg, qd,最大剂量为80 mg, qd;观察组患者在此基础上口服骨化三醇胶丸0.25 μg, qd。两组患者疗程均为1个月。比较两组患者的临床疗效及治疗前后24 h尿蛋白定量、血肌酐(Scr)、尿白蛋白排泄率(UAER)和C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白细胞介素6(IL-6)等指标,并观察不良反应情况。结果:治疗后,观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者的24 h尿蛋白定量、Scr、UAER和CRP、TNF-α、IL-6水平显著低于对照组及本组治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。两组患者均未见明显不良反应发生。结论:骨化三醇胶丸联合替米沙坦片治疗DN相比单用替米沙坦片疗效更显著,能更有效地改善患者的血清CRP、TNF-α和IL-6水平,有助于延缓病情的进展。

关键词 骨化三醇胶丸;替米沙坦片;糖尿病肾病;炎症因子;疗效;安全性

Clinical Observation of Calcitriol Soft Capsules Combined with Telmisartan Tablets in the Treatment of Early Diabetic Nephropathy

YE Jian-qiang¹, LI Shun-bin², ZHANG Guo-rong¹(1.Dept. of Pharmacy, Lianshi Hospital of Huzhou, Zhejiang Huzhou 313013, China; 2.Dept. of Endocrinology, Huzhou Central Hospital, Zhejiang Huzhou 313003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of Calcitriol soft capsules combined with Telmisartan tablets in the treatment of early diabetic nephropathy (DN), and the effect on the levels of inflammatory factors. METHODS: Totally 110 patients with early DN were randomly divided into observation group and control group. The control group was orally given Telmisartan tablets with the initial dose of 40 mg, qd, and the maximum dose was 80 mg, qd; the observation group was orally given Calcitriol soft capsules 0.25 μg based on the treatment of control group, qd. The course was 1 month. The clinical data was compared, including the clinical efficacy and 24 h urinary protein, serum creatinine (Scr), urinary albumin excretion rate (UAER), serum C reactive protein (CRP), tumor necrosis factor-α (TNF-α) and interleukin-6 (IL-6) before and after treatment. The adverse reactions were observed. RESULTS: After treatment, the total effective rate in observation group was significantly higher than control group, with significant difference ($P < 0.05$); the 24 h urinary protein, Scr, UAER, and levels of CRP, TNF-α and IL-6 in observation group were significantly lower than control group and before treatment, with significant differences ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). There were no obvious adverse reactions in 2 groups. CONCLUSIONS: Calcitriol soft capsules combined with Telmisartan tablets has better efficacy than only Telmisartan tablets in the treatment of DN, and can more effectively improve the levels of CR, TNF-α and IL-6, which is helpful to delay progression of patients.

KEYWORDS Calcitriol soft capsules; Telmisartan tablets; Diabetic nephropathy; Inflammatory factor; Efficacy; Safety

- [3] 李子恒.阿奇霉素治疗小儿肺炎支原体感染的临床疗效观察[J].中国医药指南,2013,12(1):579.
- [4] 陶林辉,应丽娅,叶金花,等.肺炎支原体引起小儿呼吸道感染临床分析[J].中华医院感染学杂志,2013,23(9):2133.
- [5] 曹岩,刘红,卢晟晔,等.儿童肺炎支原体肺炎血清中TNF-α、IL-6、IL-8和IL-10浓度测定及其临床意义的研究[J].中国妇幼保健,2008,23(18):2575.
- [6] 智升文,白庆芯,田苗.小儿重症肺炎支原体肺炎36例临床疗效分析[J].中国医药指南,2013,12(15):645.
- [7] Unal S, Gumruk F, Aytac S, et al. Interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) levels and IL-6, TNF-polymorphisms in children with thrombosis[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2008, 30(1):26.
- [8] Nieman DC, Henson DA, Davis JM, et al. Blood leukocyte mRNA expression for IL-10, IL-1Ra, and IL-8, but not IL-6, increases after exercise[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2006, 26(9):668.
- [9] 宋星宇,胡起波,许忠,等.肺炎支原体感染患儿血清中IL-8和TNF-α的变化情况探讨[J].中国妇幼保健,2013,28(11):1758.
- [10] 宋建平,王启荣,关有萍.热毒宁注射液佐治小儿肺炎支原体肺炎85例疗效观察[J].中国中西医结合儿科学,2011,3(2):168.

△ 基金项目:湖州市科技计划项目(No.2010YZ14)

* 主管药师。研究方向:医院药剂学。电话:0572-3951565

(收稿日期:2014-12-31 修回日期:2015-04-13)

(编辑:陈宏)

糖尿病肾病(DN)是2型糖尿病患者最常见、最严重的微血管并发症之一^[1]。DN患者临床特征为蛋白尿和渐进性肾功能损害,可导致尿毒症的发生^[2]。患者一旦出现肾功能损害,整体治疗效果及预后均极差^[3]。研究报道,骨化三醇胶丸联合替米沙坦片治疗IV期DN患者疗效显著^[4]。在本研究中,笔者观察了采用骨化三醇胶丸联合替米沙坦片治疗早期DN的临床疗效及安全性,并观察了对患者血清C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素6(IL-6)等炎性因子水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

取2010年3月—2014年3月在湖州市练市医院就诊的早期DN患者110例为研究对象,其中男性51例、女性59例,年龄36~76岁。纳入标准:(1)均符合《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)》中的诊断标准^[5];(2)尿白蛋白排泄率(UAER)为每24 h 30~300 mg;(3)均具有良好的依从性。排除标准:(1)合并有精神疾病、风湿、类风湿关节炎,或最近1个月内有感染病史;(2)合并有严重肝、肾功能异常者。所有患者按随机数字表法均分成观察组和对照组。观察组男性26例、女性29例,年龄(52.4 \pm 8.5)岁,体质指数(25.3 \pm 7.2)kg/m²;对照组男性25例、女性30例,年龄(52.9 \pm 7.8)岁,体质指数(26.1 \pm 6.9)kg/m²。两组患者性别、年龄、体质指数等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,所有患者均签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

所有患者均给予饮食控制,并常规口服降糖药阿卡波糖片。与此同时,对照组患者给予替米沙坦片(苏州中化药品工业有限公司,规格:40 mg/片)口服,初始剂量为每次40 mg, qd;若用药后未达到理想血压可适当加大剂量,最大剂量为80 mg, qd。观察组患者在对照组治疗基础上给予骨化三醇胶丸(青岛正大海尔制药有限公司,规格:0.25 μ g/粒)口服,每次0.25 μ g, qd。两组患者疗程均为1个月。

1.3 疗效判定标准

参照文献[6]制定标准,第①项必须具备,第②、③项具备其一即可判定。(1)显效:①患者临床症状显著改善,症状积分减少 $\geq 60\%$;②患者内生肌酐清除率增加 $\geq 20\%$;③患者血肌酐(Scr)降低 $\geq 20\%$ 。(2)有效:①患者临床症状显著改善,症状积分减少 $\geq 30\%$;②患者内生肌酐清除率增加 $\geq 10\%$;③患者Scr降低 $\geq 10\%$ 。(3)无效:①患者临床症状无改善或恶化;②患者内生肌酐清除率降低;③患者Scr增加。

1.4 观察指标

记录并比较治疗前及治疗后两组患者的24 h尿蛋白定量、Scr、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹血糖(FPG)和UAER^[7]。分别于治疗前及治疗后采集两组患者空腹静脉血,分离血清,然后采用酶联免疫吸附试验(ELISA)方法(试剂盒购自深圳晶美生物工程有限公司)检测并比较两组患者的血清CRP、TNF- α 和IL-6水平。同时,观察并记录两组患者治疗过程中的不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 13.0统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<$

0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of the clinical efficacies between 2 groups [case(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
对照组	55	16(29.09)	21(38.18)	18(32.73)	37(67.27)
观察组	55	21(38.18)	25(45.45)	9(16.36)	46(83.64)*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

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

2.2 两组患者24 h尿蛋白定量、Scr、HbA_{1c}、FPG水平比较

治疗前,两组患者24 h尿蛋白定量、Scr、HbA_{1c}、FPG水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者各指标水平均显著低于本组治疗前,且观察组24 h尿蛋白定量、Scr改善显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后24 h尿蛋白定量、Scr、HbA_{1c}、FPG水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of the levels of 24 h urinary protein, Scr, HbA_{1c} and FPG before and after treatment between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	24 h尿蛋白定量,g	Scr, μ mol/L	HbA _{1c} , %	FPG, mmol/L
对照组	55	治疗前	2.50 \pm 0.55	222.71 \pm 18.25	9.4 \pm 1.6	9.4 \pm 1.6
		治疗后	2.15 \pm 0.56 [△]	180.35 \pm 16.52 [#]	7.0 \pm 1.4 [#]	7.1 \pm 1.5 [#]
观察组	55	治疗前	2.47 \pm 0.52	223.57 \pm 22.72	9.3 \pm 1.7	9.4 \pm 1.8
		治疗后	1.52 \pm 0.50 ^{**}	133.82 \pm 17.92 ^{**}	6.8 \pm 1.5 [#]	7.0 \pm 1.7 [#]

注:与对照组比较,* $P<0.01$;与治疗前比较,[#] $P<0.01$,[△] $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.01$; vs. before treatment, [#] $P<0.01$,

[△] $P<0.05$

2.3 两组患者UAER比较

治疗前,两组患者UAER比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组患者UAER显著低于对照组及本组治疗前,差异均有统计学意义($P<0.01$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后UAER比较($\bar{x}\pm s$, mg/24 h)

Tab 3 Comparison of UAER before and after treatment between 2 groups($\bar{x}\pm s$, mg/24 h)

组别	<i>n</i>	UAER	
		治疗前	治疗后
对照组	55	157.2 \pm 26.2	148.4 \pm 26.7
观察组	55	158.1 \pm 25.4	110.2 \pm 27.2 ^{**}

注:与对照组比较,* $P<0.01$;与治疗前比较,[#] $P<0.01$

Note: vs. control group, * $P<0.01$; vs. before treatment, [#] $P<0.01$

2.4 两组患者血清CRP、TNF- α 和IL-6水平比较

治疗前,两组患者血清CRP、TNF- α 和IL-6水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组患者血清CRP、TNF- α 和IL-6水平显著低于对照组及本组治疗前,差异均有统计学意义($P<0.01$),详见表4。

2.5 两组患者不良反应比较

两组患者治疗过程中均未见明显不良反应发生。

表4 两组患者治疗前后血清CRP、TNF- α 、IL-6水平比较($\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$)

Tab 4 Comparison of serum CRP, TNF- α and IL-6 levels before and after treatment between 2 groups ($\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$)

组别	n	时间	CRP	TNF- α	IL-6
对照组	55	治疗前	108.5 \pm 23.9	263.5 \pm 42.6	6.6 \pm 1.6
		治疗后	98.4 \pm 30.2	250.2 \pm 45.2	6.2 \pm 1.5
观察组	55	治疗前	109.2 \pm 22.8	264.0 \pm 45.4	6.5 \pm 1.5
		治疗后	80.6 \pm 26.2**	128.7 \pm 41.4**	4.9 \pm 1.6**

注:与对照组比较,* $P < 0.01$;与治疗前比较,** $P < 0.01$

Note: vs. control group, * $P < 0.01$; vs. before treatment, ** $P < 0.01$

3 讨论

DN病因和发病机制目前尚不明确。杨黛稚等^[8]对1型糖尿病患者发生DN的危险因素分析进行分析,认为1型糖尿病患者发生DN与病程、腰臀比、HbA_{1c}水平相关。王袁等^[9]对上海市社区2型糖尿病患者蛋白尿的患病情况及相关危险因素进行调查,认为DN可能与血压、体质量、血脂和血糖相关。替米沙坦是一种特异性血管紧张素II受体(AT₁型)拮抗药,能与AT₁受体亚型高亲和力结合,从而使血管紧张素II从结合部位上解离;其选择性强、作用时间持久,与AT₂和其他特征不甚明显的AT受体无亲和力^[10-11]。该药用于治疗DN的临床研究较多。骨化三醇是人体内维生素D₃最重要的代谢活性产物之一,能够通过促进肾小管对钙、磷的重吸收,抑制炎症因子分泌,减少免疫细胞增殖活化,抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAS)活性等途径发挥肾脏保护作用。本研究中,对照组采用替米沙坦片治疗,观察组在替米沙坦片的基础上加用骨化三醇胶丸治疗。结果治疗后,观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义,提示骨化三醇胶丸联合替米沙坦片治疗早期DN临床疗效优于单用替米沙坦片。

研究认为,糖尿病患者微炎症及免疫状况与肾脏病变的关系密切,而且对于糖尿病患者早期检测血清超敏CRP、HbA_{1c}、表皮生长因子受体(EGFR)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血清胱抑素C(Cystatin C)和UAER等水平变化可以作为临床观察DN病情及判断其预后的重要参考指标^[12-13]。范世珍等^[14]对尿微量白蛋白在高血压和DN早期诊断中的意义进行探讨,认为尿微量白蛋白是肾脏早期损害的一个敏感指标,其敏感性高于尿素氮和Scr。本研究结果显示,治疗后,观察组患者24h尿蛋白定量、Scr和UAER改善均显著优于对照组,差异有统计学意义,提示骨化三醇胶丸联合替米沙坦片较单用替米沙坦片能显著改善早期DN患者的肾功能相关指标。朱晗玉等^[15]探讨了早期DN患者体内1,25-二羟维生素D₃与血清炎症因子水平的相关性,认为早期DN患者1,25-二羟维生素D₃缺乏时血清炎症因子水平高,而补充骨化三醇胶丸可改善患者炎症状态。而本研究结果也显示,治疗后,观察组患者血清CRP、TNF- α 和IL-6水平改善均显著优于对照组,提示骨化三醇胶丸联合替米沙坦片较单用替米沙坦片能有效改善早期DN患者的炎症状态。

综上所述,骨化三醇胶丸联合替米沙坦片治疗DN相比单用替米沙坦片疗效更显著,能更有效地改善患者的血清CRP、TNF- α 和IL-6水平,有助于延缓病情的进展。由于本研究纳入

观察的样本量不大,所得结论尚待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 赵方,张志宏,赵丽香.血清超敏C反应蛋白和白细胞介素6及肿瘤坏死因子 α 水平在2型糖尿病肾病患者中的变化及临床意义[J].中国实用医刊,2011,38(10):22.
- [2] 范丽梅,徐力堃,何秋苑,等.卡托普利联合格列喹酮治疗糖尿病肾病的临床观察[J].中国医药导报,2011,8(31):91.
- [3] Dwyer JP, Lewis JB. Nonproteinuric diabetic nephropathy: when diabetics don't read the textbook[J]. *Med Clin North Am*, 2013, 97(1):53.
- [4] 管红斌,黄华,桓文穆,等.骨化三醇联合替米沙坦治疗糖尿病肾病的疗效[J].广东医学,2012,33(16):2488.
- [5] 中华中医药学会肾病分会.糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准:试行方案[J].上海中医药杂志,2007,41(7):7.
- [6] 谢福军,赵洁,王淑云.肾炎康复片治疗糖尿病肾病临床疗效观察[J].中华全科医学,2012,10(01):123.
- [7] 魏娜,沈学飞,薛迪中.还原型谷胱甘肽对早期糖尿病肾病微炎症及尿清蛋白排泄率的影响[J].中国全科医学,2011,14(23):2620.
- [8] 杨黛稚,李津,邓洪容,等.广东省1型糖尿病患者肾病的危险因素分析[J].中山大学学报:医学科学版,2012,33(4):558.
- [9] 王袁,施榕,张伟,等.上海市社区2型糖尿病患者清蛋白尿的患病情况及相关危险因素调查[J].中国全科医学,2012,15(19):2219.
- [10] 宫壮,李大林,朱向军,等.替米沙坦联合阿托伐他汀对早期糖尿病肾病微炎症状态的影响[J].江苏医药,2013,39(12):1416.
- [11] 占焕平,叶海峰,夏恩奎,等.替米沙坦和卡托普利联合治疗糖尿病肾病蛋白尿[J].实用医学杂志,2010,26(12):2198.
- [12] Zubair M, Malik A, Ahmad J. Plasma adiponectin, IL-6, hsCRP, and TNF- α levels in subject with diabetic foot and their correlation with clinical variables in a North Indian tertiary care hospital[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2012, 16(5):769.
- [13] 张曦,杜薇蓓,于璐,等.糖尿病患者微炎症及免疫状况与肾脏病变的关系[J].中国老年学杂志,2012,32(18):3883.
- [14] 范世珍,陈安彬,林松青.尿微量白蛋白在高血压和糖尿病肾病早期诊断中意义[J].中国实验诊断学,2013,17(2):304.
- [15] 朱晗玉,张冬,耿文佳,等.1,25-二羟维生素D₃治疗对早期糖尿病肾病炎症因子的影响[J].中华实用诊断与治疗杂志,2012,26(1):12.

(收稿日期:2014-08-05 修回日期:2015-05-03)

(编辑:周 箐)