

骨化三醇联合盐酸吡格列酮对早期糖尿病肾病患者相关指标的影响[△]

李艳红*, 黎艳#, 李莉, 汪晓红, 代丹娇(武汉市武昌医院, 武汉 430000)

中图分类号 R692 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)09-1170-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.09.06

摘要 目的:探讨骨化三醇联合盐酸吡格列酮对早期糖尿病肾病(DN)患者血脂、肾功能、炎症因子等指标的影响。方法:120例早期DN患者随机均分为对照组、V组、P组和V+P组。对照组患者给予糖尿病饮食、适度运动,重组甘精胰岛素注射液控制血糖等常规治疗;V组患者在对照组治疗的基础上给予骨化三醇胶丸0.25 μg,口服,每日1次;P组患者在对照组治疗的基础上给予盐酸吡格列酮胶囊30 mg,口服,每日1次;V+P组患者在对照组治疗的基础上给予骨化三醇胶丸(用法用量同V组)+盐酸吡格列酮胶囊(用法用量同P组)。各组疗程均为3个月。观察各组患者治疗前后血脂[三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)],肾功能[肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、尿白蛋白排泄率(UAER)],炎症因子[C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子(TNF)-α、白细胞介素(IL)-6]水平及不良反应发生情况。结果:治疗前,各组患者血脂、肾功能、炎症因子水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,对照组患者TC、UAER,V组患者TC、LDL、IL-6、Scr、BUN、UAER,P组、V+P组患者TG、TC、LDL、Scr、BUN、UAER、CRP、TNF-α、IL-6均显著低于同组治疗前,V+P组患者TG、TC、LDL、Scr、BUN、UAER、CRP、TNF-α、IL-6及P组患者TG、Scr、CRP均显著低于对照组,而V+P组TG低于P组,差异均有统计学意义($P<0.05$);各组患者HDL治疗前后比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。各组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。结论:在常规治疗的基础上,骨化三醇联合盐酸吡格列酮可显著降低早期DN患者血脂、改善肾功能及炎症状态,且安全性较好。

关键词 骨化三醇;盐酸吡格列酮;早期;糖尿病肾病

Effect of Calcitriol Combined with Pioglitazone Hydrochloride on the Related Indicators of Patients with Early-stage Diabetic Nephropathy

LI Yanhong, LI Yan, LI Li, WANG Xiaohong, DAI Danjiao (Wuchang Hospital of Wuhan City, Wuhan 430000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the effects of calcitriol combined with pioglitazone hydrochloride on the cholesterol, kidney functions and inflammatory cytokines of patients with early-stage diabetic nephropathy (DN). METHODS: 120 patients with early-stage DN were randomly divided into control group, group V, group P and group V+P. Control group was given diabetic diet, moderate exercise, Recombinant insulin glargine injection to control blood glucose and other conventional treatment; group V was additionally given 0.25 μg Calcitriol soft capsule, orally, qd; group P was additionally given 30 mg Pioglitazone hydrochloride granule, orally, qd; group V+P was additionally given Calcitriol soft capsule (the same dosage with group V)+Pioglitazone hydrochloride granule(the same dosage with group P). The treatment course for all groups was 3 months. serum lipids indexes [triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL)], renal function indexes [serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), UAER], inflammatory cytokines [C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor (TNF)-α, interleukin (IL)-6] before and after treatment, and the incidence of adverse reactions in all groups were observed. RESULTS: After treatment, there were no significant differences in the serum lipids indexes, renal function indexes and inflammatory cytokines among all groups ($P>0.05$). After treatment, TC and UAER in control group, TC, LDL, IL-6, Scr, BUN and UAER in group V, TG, TC, LDL, Scr, BUN, UAER, CRP, TNF-α and IL-6 in group P and group V+P were significantly lower than before, TG, TC, LDL, Scr, BUN, UAER, CRP, TNF-α and IL-6 in group V+P, TG, Scr and CRP in group P were significantly lower than control group, TG in group V+P was significantly lower than group P, the differences were statistically significant ($P<0.05$), and there were no significant differences in the HDL among all groups ($P>0.05$). There were no obvious adverse reactions during treatment. CONCLUSIONS: Based on the conventional treatment, calcitriol combined with pioglitazone hydrochloride can significantly reduce the cholesterol, improve renal function and inflammatory states of patients with early-stage DN, with good safety.

KEYWORDS Calcitriol; Pioglitazone hydrochloride; Early-stage; Diabetic nephropathy

△ 基金项目:武汉市临床医学科研项目(No.WX15D31)

* 医师, 硕士。研究方向:糖尿病肾病的发病机制及诊治进展。
电话:027-51156647。E-mail:liyanhong0224@163.com

通信作者:副主任医师, 硕士。研究方向:糖尿病及并发症的诊断及治疗。电话:027-51156647。E-mail:55505668@qq.com

目前,糖尿病的发病率正逐年增加,已成为继肿瘤、心脑血管疾病之后第3位严重危害人类健康的慢性疾病^[1]。糖尿病可引发肾病及其他并发症的发生。糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN)是糖尿病的严重并发症之一,是终末期肾病(ESRD)的主要原因,其发病率不断增加^[2-3],约有1/3的糖尿病

患者会发展成为DN^[4-5]。

DN是一种多因素疾病,其发病机制极其复杂,涉及多种不同的细胞、分子和细胞因子^[6-7],目前尚无根治方法^[8]。研究表明,骨化三醇和盐酸吡格列酮均有治疗糖尿病的作用,但单独用药效果欠佳^[9-10]。因此,联合用药可能是临床上治疗DN的一种有效途径。为此,在本研究中笔者探讨了骨化三醇联合盐酸吡格列酮对早期DN患者血脂、肾功能、炎症因子等指标的影响,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2015年2-9月我院收治的120例早期DN患者。其中,男性65例、女性55例,年龄37~61岁,病程2~9年。按随机数字表法将所有患者均分为对照组、V组、P组和V+P组。各组患者性别、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均签署了知情同意书。

表1 各组患者基本资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of the general information among all groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	男性/女性,例	年龄,岁	病程,年	体质量指数(BMI),kg/m ²
对照组	30	17/13	45.7±6.3	5.1±1.8	25.2±5.1
V组	30	12/18	46.2±5.7	4.8±2.7	24.8±4.7
P组	30	19/11	49.2±4.1	5.6±2.5	24.4±5.2
V+P组	30	17/13	42.9±5.5	4.9±1.6	24.9±5.4

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)有明确糖尿病病史,均符合糖尿病医学诊疗标准^[11]——空腹血糖(FPG)≥7.0 mmol/L、餐后2 h血糖≥10.0 mmol/L;(2)属于早期DN;(3)尿白蛋白排泄率(UAER)30~300 mg/24 h。排除标准:(1)ESRD患者;(2)原发性肾病、原发性高血压或由心力衰竭、酮症酸中毒、泌尿系统感染等引起的尿蛋白增加者;(3)妊娠期或哺乳期妇女;(4)肿瘤患者;(5)对骨化三醇或盐酸吡格列酮过敏者。

1.3 治疗方法

对照组患者给予糖尿病饮食、适度运动,重组甘精胰岛素注射液控制血糖,使FPG<7.0 mmol/L,餐后2 h血糖<10.0 mmol/L;V组患者在对照组治疗的基础上给予骨化三醇胶丸(上海罗氏有限公司,规格:0.25 μg/粒)0.25 μg,口服,每日1次;P组患者在对照组治疗的基础上给予盐酸吡格列酮胶囊(东药集团沈阳施德药业有限公司,规格:15 mg/粒)30 mg,口服,每日1次;V+P组患者在对照组治疗的基础上给予骨化三醇胶丸(用法用量同V组)+盐酸吡格列酮胶囊(用法用量同P组)。各组疗程均为3个月。

1.4 观察指标

观察各组患者治疗前后血脂[三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)]、肾功能[血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、UAER]、炎症因子[C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子(TNF)-α、白细胞介素(IL)-6]水平及不良反应发生情况。采用日本奥林帕斯AU-640型生化分析仪检测TG、TC、HDL、LDL、Scr、BUN、UAER(试剂盒由上海科华生物公司提供);采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测CRP、

TNF-α、IL-6(试剂盒由深圳晶美生物工程有限公司提供)。

1.5 统计学方法

采用SPSS 18.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用t检验;计数资料以%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 各组患者治疗前后血脂水平比较

治疗前,各组患者血脂水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,对照组患者TC,V组患者TC、LDL,P组、V+P组患者TG、TC、LDL均显著低于同组治疗前,V+P组患者TG、TC、LDL及P组患者TG均显著低于对照组,而V+P组患者TG低于P组,差异均有统计学意义($P<0.05$);各组患者HDL治疗前后比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 各组患者治疗前后血脂水平比较($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

Tab 2 Comparison of cholesterol indexes among all groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

组别	n	时期	TG	TC	HDL	LDL
对照组	30	治疗前	3.28±1.94	6.61±3.42	1.39±0.57	3.71±1.09
		治疗后	3.02±1.47	5.59±2.37*	1.30±0.76	3.42±1.14
V组	30	治疗前	3.17±1.65	6.75±3.27	1.34±0.70	3.25±1.15
		治疗后	3.09±1.51	5.47±2.46*	1.31±0.27	2.94±1.08*
P组	30	治疗前	3.19±1.42	6.24±2.96	1.32±0.92	3.19±1.54
		治疗后	2.32±1.75**	5.27±1.84*	1.35±0.54	2.81±0.74*
V+P组	30	治疗前	3.24±1.70	6.48±3.09	1.38±0.64	3.51±1.32
		治疗后	1.99±0.94** [△]	4.54±1.39**	1.43±0.22	2.67±0.93**

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

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. control group,[#] $P<0.05$, vs. group P,[△] $P<0.05$

2.2 各组患者治疗前后肾功能水平比较

治疗前,各组患者肾功能水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,对照组患者UAER,V组、P组、V+P组患者Scr、BUN、UAER均显著低于同组治疗前,而V+P组Scr、BUN、UAER及P组Scr均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 各组患者治疗前后肾功能水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of renal function indexes among all groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时期	Scr, μmol/L	BUN,mmol/L	UEAR,mg/24 h
对照组	30	治疗前	104.72±15.46	9.32±1.97	182.40±26.24
		治疗后	98.57±17.20	8.64±1.47	158.26±17.68*
V组	30	治疗前	106.02±18.72	10.09±2.04	180.61±25.47
		治疗后	89.71±17.92*	8.92±1.32*	154.21±17.52*
P组	30	治疗前	110.17±13.44	10.17±1.75	177.23±27.16
		治疗后	84.70±16.52**	8.10±1.38*	147.52±19.84*
V+P组	30	治疗前	105.62±16.67	9.88±1.83	183.95±22.93
		治疗后	71.22±10.65**	7.02±1.54**	122.98±10.15**

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,[#] $P<0.05$

2.3 各组患者治疗前后炎症因子水平比较

治疗前,各组患者炎症因子水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,V组患者IL-6,P组、V+P组患者CRP、TNF-α、IL-6均显著低于同组治疗前,而V+P组患者CRP、

TNF- α 、IL-6及P组CRP均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

表4 各组患者治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$,mg/L)

Tab 4 Comparison of the inflammatory cytokines among all groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$,mg/L)

组别	n	时期	CRP	TNF- α	IL-6
对照组	30	治疗前	109.42 \pm 22.71	242.01 \pm 32.46	6.92 \pm 1.64
		治疗后	98.43 \pm 20.52	228.52 \pm 26.29	5.76 \pm 1.27
V组	30	治疗前	108.54 \pm 22.18	256.20 \pm 34.52	6.28 \pm 1.42
		治疗后	91.23 \pm 20.09	241.67 \pm 29.21	5.12 \pm 1.21*
P组	30	治疗前	105.32 \pm 14.76	260.45 \pm 41.18	6.51 \pm 1.59
		治疗后	80.61 \pm 22.84**	184.25 \pm 35.52*	5.04 \pm 1.68*
V+P组	30	治疗前	107.03 \pm 16.50	253.49 \pm 30.62	6.67 \pm 1.68
		治疗后	71.86 \pm 16.32**	157.80 \pm 22.29**	4.15 \pm 1.09**

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,** $P<0.05$

2.4 不良反应

各组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。

3 讨论

DN是一种肾小球毛细血管病变的慢性疾病,其特征是蛋白尿、肾小球肥大、肾小球过滤减弱、肾纤维化和肾功能损伤^[12]。其病因和发病机制尚不明确,有研究认为DN可能与血压、BMI、血脂和血糖等有关^[13]。肾细胞能够合成TNF- α 和IL-6等炎症因子^[14],而炎症因子水平的升高和肾功能损伤与糖尿病发生和发展具有潜在关系^[15],因此抑制炎症因子水平的升高在DN的治疗中具有重要作用。故治疗早期DN时应考虑改善患者的炎症状态。

有研究表明,早期DN患者体内维生素D₃的缺乏与炎症因子水平升高有关,补充骨化三醇可改善其炎症状态^[13]。吡格列酮是胰岛素增敏药,能通过降低炎症反应和降低UAER、TG等而发挥对肾脏的保护作用^[16]。

本研究结果发现,治疗后,对照组患者TC、UAER,V组患者TC、LDL、IL-6、Scr、BUN、UAER,P组、V+P组患者TG、TC、LDL、Scr、BUN、UAER、CRP、TNF- α 、IL-6均显著低于同组治疗前,且V+P组患者TG、TC、LDL、Scr、BUN、UAER、CRP、TNF- α 、IL-6及P组患者TG、Scr、CRP均显著低于对照组,V+P组TG低于P组,差异均有统计学意义;各组患者HDL治疗前后比较,差异均无统计学意义。各组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。这说明,骨化三醇联合盐酸吡格列酮可降低血脂,有效改善早期DN患者的炎症状态,对早期DN有较好的肾脏保护作用。

综上所述,在常规治疗的基础上,骨化三醇联合盐酸吡格列酮可显著降低早期DN患者血脂,改善肾功能及炎症状态,且安全性较好。由于本研究纳入的样本量少,随访时间较短,故此结论尚需大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes 2014[J]. *Diabetes Care*,2014,37:S14.
[2] Packham DK, Alves TP, Dwyer JP, et al. Relative inci-

dence of ESRD versus cardiovascular mortality in proteinuric type 2 diabetes and nephropathy: results from the DIAMETRIC (Diabetes Mellitus Treatment for Renal Insufficiency Consortium) database[J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 59(1):75.

[3] Parving HH, Rossing P. Diabetic nephropathy in 2014: Improved cardiorenal prognosis in diabetic nephropathy[J]. *Nat Rev Nephrol*,2015,11(2):68.
[4] Atkins RC, Zimmet P, ISN-IFKF World Kidney Day 2010 Steering Committee. Diabetes: Diabetic kidney disease: act now or pay later[J]. *Nat Rev Nephrol*,2010,6(3):134.
[5] Cooper ME. Diabetes: treating diabetic nephropathy-still an unresolved issue[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(9): 515.
[6] Elmarakby AA, Sullivan JC. Relationship between oxidative stress and inflammatory cytokines in diabetic nephropathy[J]. *Cardiovasc Ther*,2012,30(1):49.
[7] 冯英凯.糖尿病肾病微炎症及其抗炎药物的研究进展[J]. *中国药房*,2014,25(1):85.
[8] 陈晓冰,付瑞阳,陈静.黄葵胶囊联合盐酸贝那普利片治疗糖尿病肾病的临床观察[J]. *中国药房*,2014,25(40): 3764.
[9] 代永红,江志辉,耿艳秋,等.补充维生素D和钙剂对2型糖尿病患者血糖的影响[J]. *中国医师杂志*,2014,16(5): 685.
[10] 杨艳,李蓬秋,张学军,等.盐酸吡格列酮治疗2型糖尿病疗效观察[J]. *西部医学*,2011,23(2):345.
[11] Standards of medical care in diabetes-2015: summary of revisions[J]. *Diabetes Care*,2015,38(S1):S1.
[12] Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2013, 124(3): 139.
[13] 叶健强,李顺斌,张国荣.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[J]. *中国药房*,2015,26(18):2470
[14] Sytze Van Dam P, Cotter MA, Bravenboer B, et al. Pathogenesis of diabetic neuropathy: focus on neurovascular mechanisms[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 719(1/2/3): 180.
[15] Cooper ME. Diabetes: Treating diabetic nephropathy-still an unresolved issue[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(9): 515.
[16] 李艾芳.吡格列酮联合厄贝沙坦及阿托伐他汀治疗早期糖尿病肾病的临床疗效[J]. *临床合理用药*, 2015, 8(11C):13.

(收稿日期:2015-07-23 修回日期:2016-01-25)

(编辑:陈宏)