

不同剂量雷米普利对早期糖尿病肾病患者血压及肾功能的影响

谷洪燕^{1*}, 吴秀强¹, 李红萍^{2#} (1.攀钢集团成都医院药剂科, 成都 610000; 2.攀钢集团成都医院心血管内科, 成都 610000)

中图分类号 R977.1⁺5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)23-3268-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.23.28

摘要 目的:比较不同剂量雷米普利对早期糖尿病肾病患者血压及肾功能的影响。方法:选取我院2014年5月—2015年12月收治的早期糖尿病肾病患者108例为研究对象,按照随机数字表法分为A、B、C组,各36例。3组患者均口服雷米普利片治疗,A、B、C组剂量分别为5、2.5、1.25 mg, qd,均治疗8周。比较3组患者治疗前后血压(收缩压、舒张压)和肾功能指标[24 h尿蛋白、 β_2 微球蛋白含量和尿蛋白排泄率(UAE)],并记录不良反应发生情况。结果:治疗前,3组患者血压、肾功能指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,3组患者血压、24 h尿蛋白含量、 β_2 微球蛋白含量和UAE均显著降低含量,且A组指标显著低于B、C组,差异均有统计学意义($P<0.05$);B、C组各项指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。3组患者治疗过程中均有低血压、低血糖等不良反应,但停止治疗后均逐渐好转。结论:大剂量雷米普利(5 mg, qd)治疗早期糖尿病肾病效果较好,能明显降低患者血压,减少患者尿蛋白排泄,且并不影响其安全性。

关键词 糖尿病肾病;雷米普利;剂量;肾功能;血压

Effects of Different Doses of Ramipril on Blood Pressure and Renal Function of Patients with Early Diabetic Nephropathy

GU Hongyan¹, WU Xiuqiang¹, LI Hongping² (1. Dept. of Pharmacy, Panzhihua Iron and Steel Group Chengdu Hospital, Chengdu 610000, China; 2. Dept. of Internal Medicine-cardiovascular, Panzhihua Iron and Steel Group Chengdu Hospital, Chengdu 610000, China)

加药物的副作用。然而,本研究纳入患儿数量仍较少,且并未对患儿长期随访,两药联合使用的长期不良反应也未观察,这些均影响了本研究的证据等级,故结论仍需大样本、多中心、高质量的随机对照研究加以证实。

参考文献

- [1] Bai Y, Xuan B, Liu H, et al. Tuberosclerosis complex protein 2-independent activation of mTORC1 by human cytomegalovirus pUL38[J]. *J Virol*, 2015, 89 (15): 7625-7635.
- [2] Vaziri S, Pezhman Z, Sayyad B, et al. Efficacy of valganciclovir and ganciclovir for cytomegalovirus disease in solid organ transplants: a meta-analysis[J]. *J Res Med Sci*, 2014, 19(12): 1185-1192.
- [3] Zhen YZ, Li NR, He HW, et al. Protective effect of bicyclol against bile duct ligation: induced hepatic fibrosis in rats[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(23): 7155-7164.
- [4] 中华医学会儿科学分会感染学组. 儿童巨细胞病毒性疾病诊断和防治的建议[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(4): 290-292.
- [5] 张延义. 更昔洛韦联合异甘草酸镁治疗婴儿巨细胞病毒性肝炎62例疗效观察[J]. *中国中西医结合儿科学*, 2014, 6(4): 341-343.
- [6] Dogan K, Guraslan H, Ozel G, et al. Seroprevalence rates

of toxoplasma gondii, rubella, cytomegalovirus, syphilis, and hepatitis B, seroprevalences rate in the pregnant population in Istanbul[J]. *Turkiye Parazit Derg*, 2014, 38 (4): 228-233.

- [7] Tavil B, Azik FM, Bozkaya I, et al. Prophylactic acyclovir and preemptive ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease in children after hematopoietic stem cell transplant[J]. *Exp Clin Transplant*, 2014, 12(5): 462-468.
- [8] Bilavsky E, Schwarz M, Bar-Sever Z, et al. Hepatic involvement in congenital cytomegalovirus infection-infrequent yet significant[J]. *J Viral Hepat*, 2015, 22 (9): 763-768.
- [9] 王冰,王永波,陈凤香,等. 更昔洛韦对先天性巨细胞病毒感染早产儿免疫功能的影响[J]. *中国小儿急救医学*, 2014, 21(5): 306-308.
- [10] 孙佃军. 更昔洛韦治疗婴儿巨细胞病毒性肝炎不良反应的临床观察[J]. *重庆医学*, 2011, 40(13): 1307-1308.
- [11] 孙文英,孙新,肖华,等. 更昔洛韦治疗婴幼儿巨细胞病毒感染安全性和不良反应的临床研究[J]. *中国儿童保健杂志*, 2002, 10(4): 230-232.
- [12] 赵冬梅,刘耕陶. 双环醇对刀豆蛋白A所致小鼠肝细胞核DNA损伤的保护作用[J]. *中华医学杂志*, 2001, 81 (14): 844-848.
- [13] Han Y, Shi JP, Ma AL, et al. Randomized, vitamin E-controlled trial of bicyclol plus metformin in non-alcoholic fatty liver disease patients with impaired fasting glucose[J]. *Clin Drug Investig*, 2014, 34(1): 1-7.

* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:028-84407758。E-mail:614491900@qq.com

通信作者:副主任医师。研究方向:心血管内科疾病。电话:028-84408252。E-mail:1992850987@qq.com

(收稿日期:2016-04-23 修回日期:2016-09-09)

(编辑:黄欢)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the effects of different doses of ramipril on blood pressure and renal function of early diabetic nephropathy patients. METHODS: A total of 108 patients with early diabetic nephropathy selected from our hospital during May 2014-Dec. 2015 as research objects were divided into group A, B, C, with 36 cases in each group. All groups were given Ramipril tablets, 5 mg for group A, 2.5 mg for group B, 1.25 mg for group C, qd, for 8 weeks. Blood pressure (SBP, DBP) and renal function indexes (24 h urine protein, β_2 -microglobulin, UAE) were compared among 3 groups before and after treatment. The occurrence of ADR was also recorded in 3 groups. RESULTS: Before treatment, there was no statistical significance in blood pressure or renal function indexes among 3 groups ($P>0.05$). After treatment, blood pressures 24 h urine protein, β_2 -microglobulin and UAE of 3 groups were decreased significantly; those indexes of group A were significantly lower than group B and C, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in each index between group B and C ($P>0.05$). Both hypotension and hypoglycemia occurred in 3 groups during treatment, but were recovered after stopping treatment. CONCLUSIONS: High dose of ramipril (5 mg, qd) shows good effects on early diabetic nephropathy and reduces urinary protein excretion, but doesn't affect its safety.

KEYWORDS Diabetic nephropathy; Ramipril; Dose; Renal function; Blood pressure

糖尿病常见于中老年人群。糖尿病肾病是晚期糖尿病患者常见并发症之一,其发病因素复杂,在我国的发病率呈上升趋势,目前已成为终末期肾病的第二大病因,仅次于各种肾小球肾炎^[1]。糖尿病肾病患者常存在代谢紊乱,一旦发展至终末期肾病,往往比其他肾病的治疗更加棘手,因此及时防治对于延缓糖尿病肾病进展的意义重大^[2]。该病当前尚无特效治疗药物。雷米普利单用或者联合其他药物治疗糖尿病肾病具有较好的临床疗效,能够保护患者肾功能^[3],但不同剂量雷米普利治疗糖尿病肾病的相关比较研究较少。因此,本研究以我院糖尿病肾病患者为研究对象,观察了不同剂量雷米普利对早期糖尿病肾病患者血压及肾功能的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《糖尿病诊断标准》^[3];(2)Mogensen分期为Ⅲ期;(3)无特异性表现,尿常规检查尿蛋白阴性;(4)无合并症。

排除标准:(1)糖尿病代谢紊乱者;(2)泌尿系统感染者;(3)发热、心功能不全者;(4)合并精神疾病者;(5)严重脑血管疾病、原发性肾病和原发性高血压者;(6)1个月内服用过具有肾毒性的药物者;(7)其他因素引起蛋白尿者。

1.2 研究对象

选取我院2014年5月—2015年12月收治的早期糖尿病肾病患者108例作为研究对象,按照随机数字表法分为A、B、C组,各36例。其中,A组患者男性20例,女性16例;年龄(56.20 ± 8.60)岁;病程(7.40 ± 2.20)年;体质指数(BMI)(24.80 ± 4.60) kg/m^2 。B组患者男性19例,女性17例;年龄(58.20 ± 7.90)岁;病程(8.10 ± 2.60)年;BMI(25.10 ± 6.30) kg/m^2 。C组患者男性18例,女性18例;年龄(59.10 ± 6.40)岁;病程(7.90 ± 2.80)年;BMI(25.00 ± 5.20) kg/m^2 。3组患者一般资料比较,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审核批准,患者均知情同意并签署知

情同意书。

1.3 治疗方法

3组患者均给予纠正盐和/或体液流失的药物治疗,口服雷米普利片(昆山龙灯瑞迪制药有限公司,批准文号:国药准字H20030725、国药准字H20030724、国药准字H20030723,规格:5 mg、2.5 mg、1.25 mg);同时,为患者制订饮食食谱,严格控制蛋白质摄入量 $<0.8 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,常规控制血糖。A组患者给予雷米普利片的剂量为5 mg, qd; B组患者为2.5 mg, qd; C组患者为1.25 mg, qd。3组患者均治疗8周。

1.4 观察指标

(1)观察3组患者治疗前后血压和肾功能指标。血压包括收缩压、舒张压;肾功能指标包括24 h尿蛋白、 β_2 微球蛋白含量和尿蛋白排泄率(UAE)。(2)记录3组患者治疗过程中不良反应的发生情况。

1.5 统计学方法

应用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布时采用方差分析;计数资料以例数表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者治疗前后血压比较

治疗前,3组患者收缩压和舒张压比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,3组患者收缩压和舒张压均显著降低,且A组血压显著低于B、C组,差异均有统计学意义($P<0.05$);B、C组患者比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表1(注:1 mmHg=0.133 kPa)。

2.2 3组患者治疗前后肾功能指标比较

治疗前,3组患者24 h尿蛋白、 β_2 微球蛋白含量和UAE比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,3组患者上述指标均显著降低,且A组指标显著低于B、C组,差异均有统计学意义($P<0.05$);B、C组指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

2.3 不良反应

A、B、C组患者在治疗过程中分别有2、3、1例出现

低血压或低血糖,表现为精神不振、面色发白、头晕等;停止治疗后3 d,患者症状均逐渐好转,且不影响后续治疗。

表1 3组患者治疗前后血压水平比较($\bar{x} \pm s$, mmHg)

Tab 1 Comparison of blood pressure levels among 3 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	n	时期	收缩压	舒张压
A组	36	治疗前	160.20 ± 2.60	104.60 ± 5.20
		治疗后	138.50 ± 5.90*	84.50 ± 4.60*
B组	36	治疗前	161.20 ± 5.50	105.30 ± 6.30
		治疗后	149.50 ± 6.30**	93.20 ± 3.90**
C组	36	治疗前	160.30 ± 3.50	102.40 ± 2.40
		治疗后	155.20 ± 6.30**	98.20 ± 7.30**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与A组比较,** $P < 0.05$

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

表2 3组患者治疗前后肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of renal function indexes among 3 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时期	24 h 尿蛋白,g	β_2 微球蛋白,g	UAE, μ g/min
A组	36	治疗前	0.24 ± 0.05	0.14 ± 0.02	105.2 ± 5.6
		治疗后	0.12 ± 0.02*	0.06 ± 0.01*	60.2 ± 7.4*
B组	36	治疗前	0.25 ± 0.06	0.13 ± 0.05	106.3 ± 4.3
		治疗后	0.19 ± 0.03**	0.09 ± 0.02**	79.2 ± 4.4**
C组	36	治疗前	0.24 ± 0.05	0.12 ± 0.03	107.2 ± 5.2
		治疗后	0.21 ± 0.04**	0.11 ± 0.05**	95.6 ± 5.1**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与A组比较,** $P < 0.05$

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

3 讨论

糖尿病是一种严重影响患者生活质量的疾病之一。糖尿病肾病是以肾小球血管硫酸糖胺聚糖浓度降低为基础病变,引起基底膜通透性增加和肾小球基底膜增厚,最终引起肾功能衰竭^[1]。因此,糖尿病肾病治疗以抗凝和减少蛋白尿为基本原则。糖尿病肾病进展缓慢,早期不易被发现,一旦进入临床期,将会加快肾功能损害^[4]。研究发现,雷米普利治疗糖尿病肾病效果较好,对改善患者肾功能和血压有重要价值^[5-6]。

糖尿病肾病以肾小球内压力增高为主要病理学特征。研究指出,血管紧张素(Ang)Ⅱ与高血压、血管活性激素密切相关^[7]。Ang Ⅱ属于一种作用强烈的血管收缩物质,能够诱导不同原癌基因表达,同时能够刺激内皮素释放,抑制纤维溶解。雷米普利为新型Ang受体抑制剂,能够抑制Ang I转化为Ang Ⅱ,减少Ang Ⅱ的刺激,抑制细胞因子的上调,减少蛋白质滤出^[8]。同时,雷米普利能够特异性拮抗血管紧张素转换酶Ⅰ受体,抑制肾素-Ang系统的激活,降低肾小球囊内压,延缓疾病的进展;抑制Ang转化酶的转化,减少肾小球小动脉扩张,降低肾小球毛细血管内压,改善肾小球毛细血管的通透性^[9]。糖尿病肾病以蛋白尿为主要表现,多数研究认为糖尿病与蛋白尿有关,采用Ang转化酶抑制剂能够改善患者高血压和蛋白尿症状。研究发现,早期糖尿病肾病采取雷米普利治疗能够显著改善患者临床症状,保

护肾功能^[6]。

研究显示,在糖尿病肾病治疗中单用雷米普利能够降低血压和尿蛋白含量^[9]。雷米普利的作用机制可能包括两个方面:能够降低血压,扩张血管,改善肾血流动力学,改善肾内环境,保护肾组织;能够减少尿蛋白,抑制肾小球系膜细胞增大,延缓纤维化过程^[10-11]。虽然雷米普利的临床研究较多,但是与其剂量相关的研究较少。本研究结果显示,3组患者血压和肾功能均得到显著改善,但A组显著优于B、C组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。由此可见,不同剂量雷米普利治疗糖尿病肾病均有一定效果,但是大剂量(5 mg, qd)治疗效果更佳。

综上所述,雷米普利能显著改善早期糖尿病肾病患者的血压和肾功能,但采用大剂量(5 mg, qd)治疗效果更佳,且并不影响其安全性。但本研究观察指标较少、样本量较小,后续研究有待扩大样本、增加观察指标作进一步探讨。

参考文献

- [1] 陈兴情,赵小兰,王小芳,等.厄贝沙坦联合雷米普利治疗早期糖尿病肾病的临床观察[J].中国药房,2013,24(48):4554-4556.
- [2] 汤春荣,王洁,林栩,等.贝那普利联合缬沙坦对老年糖尿病肾病患者血压和肾功能指标的影响[J].中国药房,2014,25(36):3404-3407.
- [3] 佟之复,张见麟.糖尿病诊断标准[J].疾病监测,1999,35(1):27-30.
- [4] 于珮,陈睿,吕琳,等.低分子肝素与雷米普利单用或联用治疗老年糖尿病肾病的临床观察[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2012,6(3):744-746.
- [5] 刘向东.低分子肝素与雷米普利单用或联用治疗老年糖尿病肾病的疗效[J].中国老年学杂志,2013,33(22):5596-5598.
- [6] 王茵,张燕林.雷米普利治疗老年2型糖尿病肾病患者尿蛋白的疗效观察[J].中华老年医学杂志,2015,34(11):1204-1206.
- [7] 顾燕红,付顺坤,周东池,等.雷米普利联合低分子量肝素钙治疗老年糖尿病肾病的临床研究[J].现代药物与临床,2015,30(1):61-64.
- [8] 王大云.厄贝沙坦联合雷米普利治疗68例糖尿病肾病疗效观察[J].中国医刊,2013,48(9):53-54.
- [9] 唐勇,吴艳,刘阳,等.银杏叶注射液联合雷米普利对2型糖尿病肾病临床疗效观察[J].环球中医药,2013,6(S2):34-35.
- [10] 杨海艳.低分子肝素与雷米普利单用或联用治疗老年糖尿病肾病(DN)的临床疗效分析[J].大家健康:学术版,2014,8(18):150.
- [11] 赵宸,王艳,方媛,等.雷米普利通过抑制胰岛素样生长因子-1减轻糖尿病肾病大鼠肾系膜基质聚集的研究[J].中国临床保健杂志,2016,19(2):193-196.

(收稿日期:2016-08-20 修回日期:2017-03-15)

(编辑:黄欢)