

贝那普利联合羟苯磺酸钙辅助胰岛素治疗老年早期糖尿病肾病的临床观察

陈攀*,白雪(西南医科大学附属医院内分泌科,四川泸州 646000)

中图分类号 R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)03-0347-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.03.18

摘要 目的:观察贝那普利联合羟苯磺酸钙辅助胰岛素治疗老年早期糖尿病肾病的疗效和安全性。方法:200例老年早期糖尿病肾病患者随机分为对照组(100例)和观察组(100例)。两组患者均在睡前经胰岛素泵持续皮下注射重组人胰岛素注射液0.4~0.6单位/(kg·d),泵入量为每日总量的50%,其余剂量于每日三餐前平均分配,保证空腹血糖4.4~6.1 mmol/L和餐后2 h血糖4.4~8.0 mmol/L。在此基础上,对照组患者给予盐酸贝那普利片10 mg,口服,每日1次;观察组患者在对照组治疗的基础上给予羟苯磺酸钙胶囊0.5 g,口服,每日3次。两组均连用8周。观察两组患者的临床疗效,治疗前后的肾功能、胱抑素C(Cys-C)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、生活质量核心量表(QLQ-C30)评分及不良反应发生情况。结果:观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者肾功能、Cys-C、hs-CRP水平均显著优于同组治疗前,且观察组显著优于对照组;两组患者QOL-C30评分显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:贝那普利联合羟苯磺酸钙辅助胰岛素治疗老年早期糖尿病肾病的疗效显著,可有效改善临床症状,促进肾功能恢复,提高生活质量,且不会增加不良反应的发生。

关键词 贝那普利;羟苯磺酸钙;胰岛素;糖尿病肾病;疗效;安全性

Clinical Observation of Benazepril Combined with Dobesilate Calcium Assisted with Insulin in the Treatment of Elderly Patients with Early Diabetic Nephropathy

CHEN Pan, BAI Xue (Dept. of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the efficacy and safety of benazepril combined with dobesilate calcium assisted with insu-

研究纳入的样本量较小,未探讨甜梦口服液对血清BDNF水平的影响及BDNF与大脑海马区中BDNF水平是否平行、甜梦口服液是否影响人体大脑BDNF,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 林禹舜,刘忠杰,王丽彦.围绝经期抑郁症中西医研究进展[J].现代中医临床,2014,21(1):57-60.
- [2] 谢双燕,周伯荣,胡佳佳,等.帕罗西汀提高绝经后焦虑/抑郁患者的雌激素水平和认知功能[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2015,22(1):30-33.
- [3] 欧阳净,杨佳丹.帕罗西汀的不良反应文献分析[J].中国神经精神疾病杂志,2010,36(8):471-484.
- [4] 程雨玲,徐作国.帕罗西汀的不良反应/事件分析[J].中国药物警戒,2012,9(7):431-432.
- [5] 孙林琳,刘建伟.甜梦胶囊治疗更年期女性灼口综合征的疗效观察[J].中国药房,2009,20(20):1573-1574.
- [6] 梁宏光,王淑莲,雍生满,等.甜梦胶囊治疗广泛性焦虑症的疗效分析[J].宁夏医学杂志,2008,30(9):838-839.
- [7] 刘茹.甜梦口服液治疗广泛性焦虑症的疗效观察[J].中草

药,2006,37(10):1550-1551.

- [8] Karege F, Perret G, Bondolfi G. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients[J]. *Psychiatry Res*, 2002, 109(2): 143-148.
- [9] Robinson RG, Jorge RE. Post-stroke depression: a review [J]. *Am J Psychiatry*, 2016, 173(3): 221-231.
- [10] 廖二元,超楚生.内分泌病学[M].北京:人民卫生出版社,2001:1233-1238.
- [11] 中华医学会精神病学分会.中国精神障碍分类与诊断标准:第3版[J].中华精神科杂志,2001,34(3):184-188.
- [12] 李春丽,徐洋,姜静.甜梦口服液对睡眠剥夺大鼠学习记忆、炎症因子及神经递质的影响[J].中药药理与临床,2015,31(2):147-148.
- [13] 曾永青.甜梦胶囊治疗更年期综合征失眠的临床观察[J].亚太传统医药,2010,7(6):29-31.
- [14] 张旭东,马杰,李杜燕,等.刺五加制剂的临床运用进展[J].中国药房,2008,19(3):231-233.
- [15] 白雪歌,穆洪,张万祥.甜梦口服液治疗冠脉搭桥术后患者焦虑抑郁的临床观察[J].中草药,2007,38(5):747-778.

* 主治医师,硕士。研究方向:糖尿病肾脏病变。电话:0830-3165361。E-mail:4891536@qq.com

(收稿日期:2016-07-12 修回日期:2016-11-22)
(编辑:陈宏)

lin in the treatment of elderly patients with early diabetic nephropathy. METHODS: 200 elderly patients with early diabetic nephropathy were randomly divided into control group (100 cases) and observation group (100 cases). All patients received insulin pump continuous subcutaneous injection of Recombinant human insulin injection 0.4-0.6 unit/(kg·d) before going to bed, pumped the total amount of 50%, the other amount was equally distributed before the meals, ensuring fasting blood glucose 4.4-6.1 mmol/L and 2 h postprandial blood glucose 4.4-8.0 mmol/L. Based on it, control group was orally given Benazepril hydrochloride tablet 10 mg, once a day; observation group was additionally given Dobesilate calcium granule 0.5 g, orally, 3 times a day. 2 groups were treated for 8 weeks. Clinical efficacy, renal function, cystatin (Cys) -C, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), QLQ-C30 score before and after treatment, and the incidence of adverse reactions in 2 groups were observed. RESULTS: The total effective rate in observation group was significantly higher than control group, with statistical significance ($P < 0.05$). After treatment, the renal function indexes, Cys-C and hs-CRP level in 2 groups were significantly better than before, and observation group was better than control group; QOL-C30 score was significantly higher than before, and observation group was higher than control group, with statistical significances ($P < 0.05$). And there was no significant difference in the incidence of adverse reactions ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Benazepril combined with dobesilate calcium assisted with insulin show obvious efficacy in the treatment of elderly patients with early diabetic nephropathy, which can effectively improve clinical symptoms, promote renal function recovery, improve the quality of life, and do not increase the incidence of adverse reactions.

KEYWORDS Benazepril; Dobesilate calcium; Insulin; Diabetic nephropathy; Efficacy; Safety

糖尿病肾病是糖尿病患者常见并发症类型之一,亦是导致患者死亡的最主要原因,该病主要临床表现为肾小球损伤及继发蛋白尿^[1]。流行病学调查显示,我国住院糖尿病患者中罹患糖尿病肾病比例达30%~40%,如不及时治疗可于发病后15~20年进展为尿毒症^[2]。因此,如何有效降低糖尿病肾病患者尿蛋白量,保护肾脏功能已成为医学界关注的热点和难点之一。血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)是治疗糖尿病肾病的常用药物之一,但单纯应用后效果欠佳。近年来,羟苯磺酸钙在糖尿病肾病治疗中得到广泛应用,且效果显著^[3];但有关两药联合用于糖尿病肾病尚缺乏相关随机对照研究。为此,在本研究中笔者观察了贝那普利联合羟苯磺酸钙辅助胰岛素治疗老年早期糖尿病肾病的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2013年6月—2015年6月我院收治的200例老年早期糖尿病肾病患者,按抽签法将所有患者分为对照组(100例)和观察组(100例)。对照组男性62例,女性38例;年龄61~75岁,平均年龄(68.43±5.88)岁;病程5~11年,平均病程(7.47±1.83)年。观察组男性60例,女性40例;年龄62~77岁,平均年龄(68.62±5.93)岁;病程5~12年,平均病程(7.56±1.86)年。两组患者性别、年龄、病程等基本资料比较,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审核通过,所有患者或其家属均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)均符合《肾脏病学(第3版)》中糖尿病肾病的相关诊断标准^[4];(2)24 h尿微量白蛋白30~300 μg者;(3)糖化血红蛋白<7.5%,且血压<125/75 mmHg者(1 mmHg=0.133 kPa)。排除标准:(1)原发性肾小球

疾病者;(2)免疫系统疾病者;(3)恶性肿瘤者;(4)心力衰竭者;(5)严重感染者;(6)对本研究所用药物过敏者;(7)临床资料不全者。

1.3 治疗方法

两组患者均在睡前经胰岛素泵持续皮下注射重组人胰岛素注射液(通化东宝药业股份有限公司,规格:3 mL:300单位,批准文号:国药准字S20020092)0.4~0.6单位/(kg·d),泵入量为每日总量的50%,其余剂量于每日三餐前平均分配,保证空腹血糖4.4~6.1 mmol/L和餐后2 h血糖4.4~8.0 mmol/L。在此基础上,对照组患者给予盐酸贝那普利片(深圳信立泰药业股份有限公司,规格:10 mg/片,批准文号:国药准字H20043648)10 mg,口服,每日1次;观察组患者在对照组治疗的基础上给予羟苯磺酸钙胶囊(上海朝晖药业有限公司,规格:0.5 g/粒,批准文号:国药准字H20030088)0.5 g,口服,每日3次。两组均连用8周。

1.4 观察指标

1.4.1 治疗前后肾功能指标 肾功能指标包括肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、微量白蛋白(mAlb)、β₂微球蛋白(β₂-MG)。采用COBAS INTEGRA 800型全自动生化分析仪(罗氏公司)检测。

1.4.2 治疗前后胱抑素C(Cys-C)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测Cys-C、hs-CRP水平(试剂盒由广州万孚生物技术股份有限公司提供)。

1.4.3 治疗前后生活质量核心量表(QLQ-C30)评分 QLQ-C30评分包括5个功能领域(躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能及社会功能),3个症状领域(疲乏、疼痛及恶心呕吐),1个总体健康状况/生命质量领域(整体生活质量量表)及6个单一条目(呼吸困难、食欲丧失、失眠、便秘、腹泻及经济困难)。QLQ-C30评分越高表示生活质量越好。

1.4.4 不良反应 观察两组患者治疗期间的不良反应发生情况。

1.5 疗效判定标准

临床控制:临床症状体征完全消失,Scr和BUN恢复正常;显效:临床症状体征基本消失,Scr和BUN基本恢复正常,且mAlb较治疗前降低>50%;有效:临床症状体征明显改善,Scr和BUN有所改善但未恢复正常,且mAlb较治疗前降低>25%;无效:未达上述标准。总有效率=(临床控制例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%^[5]。

1.6 统计学方法

采用SPSS 20.0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;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

表2 两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 between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Scr,mmol/L		BUN,mmol/L		mAlb,mg/24 h		β_2 -MG, μ g/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	100	81.16±18.92	78.35±14.35*	5.68±1.16	5.20±1.00*	104.71±21.77	68.84±14.2*	542.46±73.70	397.56±44.38*
观察组	100	81.59±19.04	73.10±10.74**	5.61±1.12	4.76±0.81**	104.23±21.62	54.92±9.50**	547.20±75.27	340.89±28.04**

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 两组患者治疗前后Cys-C、hs-CRP水平比较

治疗前,两组患者Cys-C、hs-CRP水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者Cys-C、hs-CRP水平均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后Cys-C、hs-CRP水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of Cys-C and hs-CRP levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Cys-C,mg/L		hs-CRP,mg/L	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	100	1.88±0.70	1.64±0.53*	22.69±6.58	19.78±5.80*
观察组	100	1.92±0.73	1.20±0.29**	22.52±6.50	16.04±4.18**

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 两组患者治疗前后QOL-C30评分比较

治疗前,两组患者QOL-C30评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者QOL-C30评分均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表4。

2.5 不良反应

两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表5。

3 讨论

糖尿病肾病好发于糖尿病病程>10年的老年人群,

2.1 两组患者临床疗效比较

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 clinical efficacy between 2 groups(case)

组别	n	临床控制	显效	有效	无效	总有效率,%
对照组	100	10	18	34	38	62.00
观察组	100	19	37	26	18	82.00
χ^2						10.24
P						0.00

2.2 两组患者治疗前后肾功能指标比较

治疗前,两组患者肾功能比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者肾功能指标均显著优于同组治疗前,且观察组显著优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表4 两组患者治疗前后QOL-C30评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 4 Comparison of QOL-C30 scores between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	100	51.76±7.62	67.46±10.44*
观察组	100	52.12±7.69	80.33±14.31**

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5 两组患者不良反应发生率比较(例)

Tab 5 Comparison of the incidence of adverse reactions between 2 groups before and after treatment(case)

组别	n	皮疹	胃肠道反应	头晕	总发生率,%
对照组	100	2	1	0	3.00
观察组	100	3	2	1	6.00
χ^2					0.74
P					0.35

其诱发尿毒症患者人数约占我国终末期肾衰竭患者总数的40%~50%^[6]。目前,有关糖尿病肾病发病机制还未完全阐明,大部分学者认为其发生发展与肾脏血流动力学指标异常、肾素-血管紧张素系统功能紊乱有关^[7]。已有研究显示,糖尿病肾病患者以肾小球系膜细胞和基底膜增厚、细胞外基质增多及肾小球硬化为主要病理特征;而由此导致的肾小球高滤过、高灌注状态及滤过屏障功能改变是最终导致蛋白尿的主要原因;而微量蛋白尿已被证实为肾脏和心血管疾病发生的重要独立危险

因素之一^[8-9]。故临床治疗糖尿病肾病的关键在于降低尿蛋白水平,改善肾小球微循环状态。

贝那普利在保护肾脏形态学结构方面作用已被广泛证实:可有效扩张肾小球小动脉,降低肾小球内压,控制尿蛋白排泄;改善肾小球血流动力学和基底膜功能,降低系膜细胞蛋白质流动水平,进而发挥保护肾脏的作用;此外,ACEI类药物在减少细胞外基质合成,促进转化生长因子- β 分泌及抑制系膜细胞增殖方面的作用亦被证实^[10]。但也有研究证实,单纯采用ACEI类药物治疗糖尿病肾病效果欠佳,尿蛋白降低水平难以满足临床治疗需要^[11]。

羟苯磺酸钙为一种高效改善微循环的药物,主要活性成分为葛根黄酮。已有研究显示,羟苯磺酸钙的主要机制为:通过抑制血小板聚集,有效降低血液黏稠度,改善微循环异常及血流动力学状态;抑制肾上腺素 β 受体活性,干扰肾素-血管紧张素系统功能,调节血浆儿茶酚胺代谢水平,显著改善血管顺应性;清除肾脏组织内存在的过量氧自由基,改善肾脏组织糖代谢紊乱现象;下调蛋白激酶C和转化生长因子- β 活性,抑制肾小球系膜细胞增生;降低肾小球周围毛细血管脆性和通透性,延缓或逆转肾小球硬化进程^[12-13]。

本研究结果显示,观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义;治疗后,两组患者肾功能指标均显著优于同组治疗前,且观察组优于对照组,QOL-C30评分显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义。这提示,贝那普利联合羟苯磺酸钙辅助胰岛素治疗老年早期糖尿病肾病疗效显著,可改善临床症状,降低尿蛋白水平,提高生活质量。

Cys-C是一种碱性非糖化低分子蛋白,已有研究显示,糖尿病肾病患者的尿液水平与肾小球滤过率呈正相关;且糖尿病肾病患者存在的肾性高血压状态可诱发肾小球毛细血管内皮损伤及继发血管壁炎症反应,进一步导致患者血清hs-CRP显著上升^[14]。治疗后,两组患者Cys-C、hs-CRP水平均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义。这提示,贝那普利联合羟苯磺酸钙辅助胰岛素治疗老年早期糖尿病肾病可有效降低肾功能损伤,这可能是该方案具有更佳临床疗效的机制之一。安全性方面,两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。这提示,贝那普利联合羟苯磺酸钙辅助胰岛素不会增加不良反应的发生。

综上所述,贝那普利联合羟苯磺酸钙辅助胰岛素治疗老年早期糖尿病肾病的疗效显著,可有效改善临床症状,促进肾功能恢复,提高生活质量,且不会增加不良反应的发生。由于本研究受纳入样本量小、随访时间短、单一中心等因素制约,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] Kim HW, Lim JH, Kim MY, *et al.* Long-term blockade

of vascular endothelial growth factor receptor-2 aggravates the diabetic renal dysfunction associated with inactivation of the Akt / eNOSNO axis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 46(26): 173-188.

- [2] Zurbig P, Jerums G, Hovind P, *et al.* Urinary proteomics for early diagnosis in diabetic nephropathy[J]. *Diabetes*, 2012, 61(52): 463-470.
- [3] 孟凡辰,郭兆安.糖尿病肾病内皮损伤及重要防治的研究现状[J].中国中西医结合肾病杂志,2014,15(2): 177-179.
- [4] 王海燕.肾脏病学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2008: 1414-1434.
- [5] 王平,万世文,杜新芝,等.羟苯磺酸钙分散片联合 α -硫辛酸治疗糖尿病肾病IV期的临床研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2015,16(10):898-900.
- [6] Takenouchi A, Tsuboi A, Terazawa WM, *et al.* Direct association of visit-to-visit HbA_{1c} variation with annual decline in estimated glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes [J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2015, 14(9):69-70.
- [7] 丁维珍,刘桂馨,李俊英,等.2型糖尿病肾病患者血清肿瘤坏死因子与胰岛素抵抗的关系[J].中国中西医结合肾病杂志,2012,13(7):630-631.
- [8] 张丽,张然,田领,等.通心络胶囊联合胰岛素治疗早期糖尿病肾病的临床观察[J].南昌大学学报:医学版,2016, 56(1):74-76.
- [9] 梅高财,杨娟.胰岛素泵强化治疗对早期糖尿病肾病的疗效观察[J].实用糖尿病杂志,2014,11(2):16-17.
- [10] Ei MHO, Ahmed HH, Bassyouni AA, *et al.* Clinical significance of inflammatory and fibrogenic cytokines in diabetic nephropathy[J]. *Clin Biochem*, 2012, 45(9): 646-650.
- [11] 刘滇军,刘辉辉,沈建明,等.羟苯磺酸钙联合还原型谷胱甘肽治疗早期糖尿病肾病临床研究[J].现代中西医结合杂志,2014,23(35):3932-3934.
- [12] Javadzadeh A, Ghorbanhaghjo A, Adl FH, *et al.* Calcium dobesilate reduces endothelin-1 and high-sensitivity C-reactive protein serum levels in patients with diabetic retinopathy[J]. *Mol Vis*, 2013, 19(7):62-68.
- [13] Alda O, Valero MS, Perebroom D, *et al.* In vitro effect of calcium dobesilate on oxidative / inflammatory stress in human varicose veins[J]. *Phlebology*, 2011, 26(8): 332-337.
- [14] 李浪波,秦爱平,赵新兰,等.羟苯磺酸钙治疗早期老年2型糖尿病的肾病的疗效观察[J].中国临床药理学杂志, 2013,29(12):900-902.

(收稿日期:2016-06-07 修回日期:2016-11-22)

(编辑:陈宏)