

培哚普利治疗老年早期糖尿病肾病的疗效观察

陈 化

(中南大学湘雅第二医院, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 内科学; 培哚普利对糖尿病性肾病的疗效; 药物对照试验; 糖尿病肾病; 微量白蛋白尿; 老年人

[摘要] 为探讨培哚普利对血压正常的老年早期糖尿病肾病患者 24 h 微量白蛋白尿的影响, 选择住院老年糖尿病患者中, 血压为 100~140/60~90 mm Hg, 24 h 尿白蛋白排泄率为 20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$ 的早期糖尿病肾病患者 50 例, 随机分为实验组 30 例和对照组 20 例。两组血糖均控制在空腹 ≤ 7.0 mmol/L、餐后 2 h ≤ 10.0 mmol/L 后, 检测血压、微量白蛋白尿、肾功能和血清钾离子水平, 给予实验组培哚普利 2~4 mg/天, 对照组给予安慰剂; 治疗后第 12 周和 24 周分别复查上述指标。结果发现, 较治疗前比较, 治疗后第 12 周和 24 周微量白蛋白尿实验组分别下降 49.6% ($P < 0.05$) 和 41.4% ($P < 0.05$), 对照组分别增加 7.8% 和 2.5%, 两组间同期比较差异有显著性 ($P < 0.05$); 治疗后两组患者的血压、肾功能和血清钾离子水平均无显著变化; 实验组因咳嗽停药者占 6.7% (2/30)。结果提示, 培哚普利对血压正常的老年早期糖尿病肾病患者有显著减少微量白蛋白尿和保护肾脏的作用。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

能否有效降低微量白蛋白尿 (microalbuminuria, MA) 是评价药物是否具有肾脏保护作用的客观指标之一^[1]。血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) 是迄今较肯定的具有减少糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 患者尿蛋白排泄率及保护肾脏作用的有效药物^[2]。我们选择培哚普利 (perindopril) 对我科住院老年早期 DN 患者进行干预治疗, 探讨该药对 MA 的影响及肾脏保护的价值。

1 对象和方法

1.1 对象

根据美国糖尿病协会 1997 年颁布的糖尿病诊断标准, 选择我科于 2000 年 3 月~2002 年 6 月住院的老年 2 型糖尿病患者 50 例, 年龄 63 \pm 7 岁 (60~75) 岁, 血压 100~140/60~90 mm Hg, 24 h 尿白蛋白排泄率为 20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$ 。剔除泌尿道感染、前列腺炎、肾炎、发热及心功能不全等可能影响尿蛋白增加的因素。

1.2 分组及给药方法

50 例患者随机分为实验组 (30 例) 和对照组 (20 例), 两组均在糖尿病饮食和低氯化钠盐的基础上给

予口服降糖药和/或胰岛素, 控制空腹血糖 ≤ 7.0 mmol/L 和餐后 2 h 血糖 ≤ 10.0 mmol/L 水平 1 周后, 实验组给予培哚普利 2~4 mg/天 (根据血压调整药物剂量), 对照组给予安慰剂, 观察 24 周。

1.3 检测指标与方法

入选患者血糖控制在上述范围约 1 周后, 采用酶标免疫法测定 24 h MA ($\mu\text{g}/\text{min}$)、血清肌酐 (blood serum creatinine, Cr)、尿酸 (uric acid, UA) 和血清钾离子水平, 连续 3 天上午 10 点测定动脉收缩血压/舒张血压 (systolic / diastolic pressure, SBP/DBP), 取平均值作为治疗前对照; 治疗后第 12 周和 24 周, 重复检测上述指标并与治疗前及对照组同期进行比较。MA 为 2 次不同时间检测的平均值。培哚普利 (雅士达) 为施维雅制药公司产品。

1.4 统计方法

各数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组内和组间比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 治疗前后检测指标的变化

实验组平均每人服培哚普利 3.5 \pm 0.9 mg/天。服药后第 12 周和 24 周与治疗前比较, 实验组 MA 分别减少 49.6% 和 41.4% ($P < 0.05$), 对照组 MA 分别增加 7.8% 和 2.5%, 二组间同期比较差异有显著性 ($P < 0.05$); 实验组 SBP/DBP 分别减少 4.1%/2.4% 和 3.6%/1.0%, 对照组 SBP/DBP 分别升高 2.4%/3.2% 和 2.2%/1.5%, 二组间比较无统计学差

[收稿日期] 2003-10-07

[修回日期] 2003-03-15

[作者简介] 陈化, 男, 1960 年出生, 湖南省常德市人, 硕士, 副教授, 研究方向为老年病学, 联系电话: 0731-5524222, E-mail: chenh2001@hotmail.com。

异;服药后二组肾脏功能及血清 K^+ 均无显著变化, 二组间比较亦无统计学差异(表 1)。

表 1. 培哚普利治疗糖尿病肾病前后各检测指标的变化($\bar{x} \pm s$)

分 组 (例数)		收缩压 (mm Hg)	舒张压 (mm Hg)	微量白蛋白尿 ($\mu\text{g}/\text{min}$)	尿酸 (mmol/L)	血清钾 (mmol/L)	血肌酐 ($\mu\text{mol}/\text{L}$)
实验组 (30)	治疗前	133 \pm 12	84 \pm 17	53 \pm 15	225 \pm 59	4.1 \pm 0.4	123 \pm 27
	治疗后 12 周	128 \pm 13	82 \pm 17	27 \pm 18 ^{ab}	222 \pm 61	4.3 \pm 0.5	126 \pm 30
	治疗后 24 周	128 \pm 13	83 \pm 20	31 \pm 15 ^{ab}	218 \pm 61	4.5 \pm 0.6	118 \pm 32
对照组 (20)	治疗前	132 \pm 12	84 \pm 17	52 \pm 17	222 \pm 61	4.2 \pm 0.6	122 \pm 27
	治疗后 12 周	135 \pm 13	85 \pm 19	56 \pm 22	220 \pm 57	4.0 \pm 0.3	124 \pm 32
	治疗后 24 周	135 \pm 14	85 \pm 16	53 \pm 18	217 \pm 63	4.4 \pm 0.4	122 \pm 30

与治疗前比较, a: $P < 0.05$; 与对照组同期比较, b: $P < 0.05$ 。

2.2 毒副作用

实验组咳嗽 5 例, 给予止咳药后 3 例减轻, 2 例停药; 头昏/头痛 1 例; 乏力 1 例; 无低血压。对照组无咳嗽; 头昏/头痛 2 例; 乏力 1 例。

3 讨论

微量白蛋白尿的出现是临床诊断早期糖尿病肾病的标志, 在此阶段进行干预治疗, 可更有效地延缓或阻断糖尿病肾病向终末期肾功能衰竭发展。培哚普利属血管紧张素转化酶抑制剂类药, 是较肯定的糖尿病肾病肾脏保护药^[2], 我们用该药治疗血压正常的老年早期糖尿病肾病患者, 结果显示服培哚普利患者的微量白蛋白尿呈显著降低趋势, 而对照组微量白蛋白尿却逐渐升高, 两组同期微量白蛋白尿比较差异显著。连续观察 24 周, 两组患者的血压、Cr、UA 及血清 K^+ 均无显著变化, 实验组出现较多的副作用是咳嗽(5/30), 但因此而停药者仅 2 例(6.7%), 其它副作用如头昏、头痛和乏力等轻微, 且两组发生率几乎相似。说明本试验所用培哚普利的平均剂量($3.5 \pm 0.9 \text{ mg}/\text{天}$)对血压正常的老年糖尿病肾病患者有较好的依从性, 适合老年患者长期服用; 同时也说明培哚普利显著降低老年糖尿病肾病患者微量白蛋白尿的疗效独立于降血压之外。Laffel 等^[1]研究亦认为血管紧张素转化酶抑制剂保护肾脏的机理除降低血压改善肾灌注外, 还存在血压非依赖性肾脏保护的机制: 抑制肾内血管紧张素 Ang 的生成, 扩张出球动脉大于入球动脉, 降低肾小球内高

压, 使老年早期糖尿病肾病的高肾小球滤过状态得到缓解; ④阻断血管紧张素 Ang 导致的肾小球滤过膜电荷和结构屏障异常, 恢复负电平衡屏障; ④通过抑制内皮素和细胞生长因子的基因表达, 阻止肾小球系膜细胞增生肥大, 抑制胶原蛋白合成, 延缓肾小球硬化; 通过提高缓激肽和一氧化氮水平, 进一步扩张血管, 改善肾脏组织的血液循环^[3]; 抑制脂质过氧化, 阻断氧化糖基化过程, 继而特异性阻断早期糖基化产物向其终末产物转化。近年还发现: 血管紧张素转化酶抑制剂可增加胰岛素敏感性, 减轻胰岛素抵抗, 改善糖代谢^[4]; 血管紧张素转化酶抑制剂通过减少肾脏单核细胞趋化蛋白 1 mRNA 的表达, 抑制单核细胞在肾小球中的浸润, 阻止肾小球硬化的进程。总之, 血管紧张素转化酶抑制剂对肾脏保护的机理十分复杂, 还需要进一步探讨。

[参考文献]

- [1] Laffel LM, McGill JB, Gans DJ. The beneficial effect of angiotensin converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. North American Microalbuminuria Study Group. *Am J Med*, 1995, **99**: 497-504
- [2] Jerums G, Allen TJ, Campbell DJ. Long-term comparison between perindopril and nifedipine in normotensive patients with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Am J Kidney Dis*, 2001, **37** (5): 890-899
- [3] 唐惠芳. 血管紧张素转化酶抑制剂与心肌缺血再灌注损伤. 中国动脉硬化杂志, 2002, **10** (3): 265-267
- [4] Ruiz-Ortega M, Bustos C, Hernandez-Presa MA. Angiotensin Ang participates in mononuclear cell recruitment in experimental immune complex nephritis through nuclear factor-kappa B activation and monocyte chemoattractant protein 1 synthesis. *J Immunol*, 1998, **161**: 430-439

(此文编辑 朱雯霞)