

氟伐他汀联合贝那普利对糖尿病肾病微循环障碍有改善作用

贾莉^{1*} 陈鹏² 顾贤志³, 新疆昌吉 831100

¹新疆昌吉回族自治州人民医院肾内科

海南省陵水黎族自治县人民医院 ²血液透析室 ³内三科

摘要 目的:观察氟伐他汀联合贝那普利对糖尿病肾病患者微循环的影响。方法:选取 2016 年 12 月~2017 年 12 月新疆昌吉回族自治州人民医院收治的糖尿病肾病患者 90 例,随机分为对照组和观察组,各 45 例。对照组在常规治疗基础上加用氟伐他汀,观察组采用贝那普利与氟伐他汀联合治疗方案,比较 2 组患者治疗前、后尿蛋白排泄率、肾小球滤过率、甲襞微循环指标、血栓素 B₂ 水平的变化。结果:治疗后 3 个月,2 组患者肾功能及血脂有一定改善,甲襞微循环各项积分有所下降,血栓素 B₂ 水平降低,且观察组改善程度较对照组明显(P 均 <0.05)。结论:氟伐他汀联合贝那普利可改善糖尿病肾病患者微循环障碍。

关键词 糖尿病肾病; 氟伐他汀; 贝那普利; 微循环

中图分类号 R587.2 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20210420

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病主要微血管并发症之一^[1],表现为微循环障碍,肾脏血液动力学主要与肾小球增生及硬化有关^[2,3],最终导致微血管结构受损,发展至终末期肾病。糖尿病导致肾脏损伤的同时还引起机体血脂及蛋白的代谢紊乱^[3~5],因此降糖基础上启动降脂方案将有利于改善肾功能。本文用氟伐他汀联合贝那普利对 45 例糖尿病肾病患者进行治疗,观察其微循环指标的变化,报道如下。

资料与方法

一般资料 收集 2016 年 12 月~2017 年 12 月在新疆昌吉回族自治州人民医院住院治疗的 90 例糖尿病肾病患者的临床资料,按照随机数字表分为对照组和观察组,各 45 例。统计 2 组患者年龄、性别和体质指数(body mass index, BMI)等一般病历资料,差异无统计学意义(P 均 >0.05),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会批准,患者本人或法定监护人同意并已签署知情同意书。

纳入与排除标准 纳入标准:①符合 2 型糖尿病的诊断标准(1999 年 WHO 版)^[6];②半年内 2 次尿蛋白排泄率(UAER)均在 30-300mg/24h 之间;③患者意识清醒,生命体征稳定。排除标准:①在测定血清肌酐及胱抑素 C(Cystatin C, Cys C) 前曾行肾脏替代治疗的患者;②研究过程中曾中断治疗或者死亡的患者。

治疗 2 组患者入院后均接受健康教育、饮食指导、降血糖等常规治疗。予对照组患者氟伐他汀(国药准字 H2007016,海正辉瑞制药有限公司),20 mg/次,1 次/d,晚餐时或睡前吞服。观察组在对照组治疗基础上加用贝那普利(洛汀新,国药准字 H20030514,北京诺华制药有限公司),10 mg/次,1 次/d。疗程 3 个月。

观察指标

1. 尿蛋白排泄率。嘱患者入院第 2 天清晨 7 点将小便全部排空,后 24 h 内保留小便直至第 3 天清晨 7 点,利用邻苯三酚红比色法对 24 h 尿液进行微量白蛋白水平测定,仪器选用东芝全自动生化分析

表 1 2 组患者基本资料比较

组别	例	性别 (男/女)	年龄 (岁)	病程 (年)	体重指数 (kg/m ²)	空腹血糖 (mmol/L)	蛋白尿排泄率 (mg/24h)
观察组	45	27/18	56.62 ± 7.75	7.42 ± 3.17	21.82 ± 4.70	8.31 ± 1.93	325.66 ± 34.18
对照组	45	24/21	56.10 ± 8.24	7.18 ± 3.30	22.13 ± 4.52	8.37 ± 1.86	330.23 ± 35.97
χ^2/t			0.407	0.352	0.319	0.150	0.618
P			0.523	0.726	0.751	0.881	0.538

* 通信作者: 贾莉, E-mail: 93850538@qq.com, 海南省陵水黎族自治县椰林镇陵文路 232 号

仪(型号 TBA-2000FR),随后计算出 UREA,24h UAER = 尿液蛋白含量(g/L) × 24 h 尿液总量(L)。

2. 尿素氮(BUN)、血清肌酐(sCr)测定。采用采血抗凝管收集清晨空腹肘静脉血 2 mL,使用 BUN 及 sCr 试剂盒进行检测,操作过程严格按照说明书进行。

3. 肾小球滤过率的计算。采用 Cockcroft-Gault 公式计算肾小球滤过率(GFR)的估计值。GFR(男性) = [140 - 年龄(岁)] × 体重(kg)/72 × 肌酐($\mu\text{mol/L}$); GFR(女性),GFR = [140 - 年龄(岁)] × 体重(kg) × 0.85/72 × 肌酐($\mu\text{mol/L}$)。

4. 甲襞微循环。休息约 20 min 后取坐位,将左手的无名指置于检查槽中,同时与心脏处于同一水平位置,检测仪器使用 ZL-104 微循环检测仪(徐州众联医疗器械有限公司生产)^[7]。观察受试对象甲襞微循环的形态(清晰度、管径、管袢数、袢顶直径、管袢长、交叉管袢数、畸形管袢数)、流态(流速、红细胞聚集程度、血管运动性、白细胞数)和袢周状态(渗出、出血、乳头、乳头下静脉丛)情况,使用配套

的微循环图像分析系统,依据田氏甲襞微循环的加权积分法对以上的指标进行综合评价,其中微循环加权积分越高其病变的程度越严重^[8]。

5. 血栓素 B₂ 检测。采用采血抗凝管收集清晨空腹肘静脉血 2 mL,采用 ELISA 法进行血栓素 B₂ 检测(试剂盒购自上海通蔚生物科技有限公司),操作过程严格按照说明书进行。

统计学分析 应用 SPSS 23. 0 统计学软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料以百分数(%)或频率表示,采用 χ^2 检验;组内重复测量资料需先行 Mauchly 球对称检验,若满足球对称假设,则采用重复测量设计的方差分析,若不满足球对称假设,则需对重复测量设计的方差分析进行 Epsilon 校正。以 *P* < 0. 05 为差异有统计学意义。

结 果

肾功能 治疗 3 个月后,2 组患者肾功能有一定程度改善,且观察组改善程度比对照组明显(*P* 均 < 0. 05),见表 1。

表 1 2 组治疗前、后肾功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	时间	UAER(mg/24h)	BUN(mmol/L)	sCr($\mu\text{mol/L}$)	GFR(mL/min)
对照组	45	治疗前	310. 69 ± 23. 17	7. 09 ± 1. 49	125. 38 ± 27. 28	57. 38 ± 24. 08
		治疗 1 个月	219. 2 ± 51. 1 *	5. 11 ± 1. 45 *	92. 11 ± 8. 52 *	65. 24 ± 25. 88 *
		治疗 3 个月	110. 6 ± 2. 3 ** [#]	5. 01 ± 0. 28 ** [#]	82. 36 ± 7. 84 ** [#]	67. 37 ± 19. 82 ** [#]
观察组	45	治疗前	336. 64 ± 87. 89	7. 12 ± 1. 23	126. 66 ± 26. 25	56. 47 ± 25. 19
		治疗 1 个月	228. 1 ± 42. 2 *	5. 06 ± 1. 48 *	92. 06 ± 7. 86 *	64. 14 ± 27. 37 *
		治疗 3 个月	64. 3 ± 1. 7 ** [#] Δ	4. 12 ± 0. 17 ** [#] Δ	63. 12 ± 6. 67 ** [#] Δ	79. 12 ± 21. 92 ** [#] Δ

注:与同组治疗前比较,**P* < 0. 05;与同组治疗 1 个月比较,***P* < 0. 05;与同时期对照组比较, Δ *P* < 0. 05

血脂 治疗 3 个月后,2 组甘油三酯(TG)及总胆固醇(TC)均下降,且观察组下降更显著(*P* 均 < 0. 05),见表 2。

表 2 2 组血脂指标的变化(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	时间	TC	TG
对照组	45	治疗前	1. 62 ± 0. 17	1. 72 ± 0. 57
		治疗 1 个月	1. 41 ± 0. 11 *	1. 37 ± 0. 49 *
		治疗 3 个月	1. 12 ± 0. 16 *	1. 01 ± 0. 54 *
观察组	45	治疗前	1. 59 ± 0. 18	1. 73 ± 0. 42
		治疗 1 个月	1. 38 ± 0. 13 *	1. 31 ± 0. 36 *
		治疗 3 个月	0. 81 ± 0. 11 ** [#] Δ	0. 83 ± 0. 17 ** [#] Δ

注:与同组治疗前比较,**P* < 0. 05;与同组治疗 1 个月比较,***P* < 0. 05;与同时期对照组比较,*P* < 0. 05

甲襞微循环积分 治疗前及治疗 1 个月时,2 组甲襞微循环差异无统计学意义(*P* 均 > 0. 05);治疗 3 个月后,2 组甲襞微循环各项积分均有所下降,且观察组下降更明显(*P* 均 < 0. 05),见表 3。

血栓素 B₂ 水平 治疗 3 个月后,2 组患者血栓素 B₂ 均降低,且观察组降低得更明显(*P* < 0. 05),见表 4。

讨 论

氟伐他汀^[9]是降低高血脂的一线用药,属于 HMG-CoA 还原酶的竞争性抑制剂,经由肝脏代谢,通过减低胞内胆固醇含量,使低密度脂蛋白(LDL)受体合成减少;且使肝脏对 LDL 微粒的摄取降低,从而降低血浆胆固醇浓度。本研究 2 组患者治疗 3 个月后外周血 TC、LDL 水平较治疗前明显下降,进一步证实氟伐他汀可纠正 DN 患者血脂代谢紊乱。贝那普利属于血管紧张素酶抑制剂,广泛运用于肾脏保护治疗^[10],其水解后形成贝那普利拉,使血管紧张素 I 转换成血管紧张素 II 的过程受抑制,减

(下转第 352 页)

acidosis caused by metformin treatment[J]. Lakartidningen, 1999, 96 (50):5622-5624.

4 OsPPIna-Tascón GA, Hernández G, Cecconi M. Understanding the venous-arterial CO₂ to arterial-venous O₂ content difference ratio[J]. Intensive Care Med, 2016, 42(11):1801-1804.

5 Rivers EP, Yataco AC, Jaehne AK, et al. Oxygen extraction and perfusion markers in severe sepsis and septic shock; diagnostic, therapeutic and outcome implications[J]. Curr Opin Crit Care, 2015, 21(5):381-387.

6 PPI SF, Liu YW, Li T, et al. Effect of sequential nicorandil on myocardial microcirculation and short-term prognosis in acute myocardial in-

farction patients undergoing coronary intervention[J]. J Thorac Dis, 2019, 11(3):744-752.

7 Kiyatkin ME, Bakker J. Lactate and microcirculation as suitable targets for hemodynamic optimization in resuscitation of circulatory shock[J]. Curr Opin Crit Care, 2017, 23(4):348-354.

8 Sela BA, Zlotnik J, Masos T, et al. D-lactic acidosis in short bowel syndrome[J]. Hebrew, 1999, 136(5):347-349, 420.

9 Rao SSC, Yu S, Tetangco EP, et al. Probiotics can Cause D-Lactic Acidosis and Brain Fogginess: Reply to Quigley et al[J]. Clin Transl Gastroenterol, 2018, 9(11):207.

(2019-07-25 收稿 2021-07-01 修回)

(上接第 339 页)

表 3 2 组甲襞微循环积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	时间	管襻形态积分	管襻流态积分	襻周状态积分	综合积分
对照组	45	治疗前	1.62 ± 0.17	1.72 ± 0.57	1.66 ± 0.32	2.97 ± 0.77
		治疗 1 个月	1.41 ± 0.11 *	1.37 ± 0.49 *	1.46 ± 0.49 *	2.46 ± 0.81 *
		治疗 3 个月	1.12 ± 0.16 **	1.01 ± 0.54 **	1.17 ± 0.38 **	1.25 ± 0.43 **
观察组	45	治疗前	1.59 ± 0.18	1.73 ± 0.42	1.71 ± 0.31	2.89 ± 0.85
		治疗 1 个月	1.38 ± 0.13 *	1.31 ± 0.36 *	1.32 ± 0.26 *	2.51 ± 0.67 *
		治疗 3 个月	0.81 ± 0.11 **△	0.83 ± 0.17 **△	0.87 ± 0.21 **△	0.73 ± 0.57 **△

注:与同组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与同组治疗 1 个月比较, * $P < 0.05$; 与同时期对照组比较, △ $P < 0.05$

表 4 2 组血栓素 B₂ 浓度变化(ng/24h, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	治疗前	治疗后
对照组	45	172.3 ± 35.44	130.3 ± 15.63 *
观察组	45	170.9 ± 34.86	157.5 ± 17.35 **

注:与同组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ** $P < 0.05$

少肾小管对水钠的重吸收。本观察组在改善肾功能方面明显优于对照组,且患者血脂代谢亦得到更为理想的调节,表明贝那普利及氟伐他汀联合使用在调节 DN 血脂代谢紊乱及改善肾功能方面有较好的协同作用。

微血管病变是 DN 的主要病理基础^[7,11],长期高糖状态导致机体多元醇通路被激活,糖代谢产物大量堆积,从而不断刺激血管内皮生长因子,内皮素 1 浓度逐渐上调而 NO 浓度则不停下降,最终毛细血管基底膜增厚,血管内皮异常增生,破坏了微血管正常结构,出现微血管异常扭曲、打结,甚至出现微血管瘤,引起微循环障碍。微循环是机体维持外周血管阻力的重要场所,各类器官所表现的微血管构型不同,甲襞微循环可在一定程度反应肾脏微循环的状况。本研究中 2 组患者治疗前甲襞微循环均有不同程度的障碍,持续治疗 3 个月后 2 组微循环得到改善,且观察组改善更为明显,表明氟伐他汀联

合贝那普利改善糖尿病肾病患者肾功能可能与改善机体微循环有关。

参考文献

1 吕楚凤,方成. 糖尿病及糖尿病肾病的自身免疫[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(3):281-284.

2 王力. 糖尿病肾病患者微炎症状态与营养不良的相关性研究[J]. 内科急危重症杂志, 2018, 24(3):223-225, 258.

3 童国玉,朱大龙. 糖尿病肾病国内外临床指南和专家共识解读[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(3):211-216.

4 甘钦,黄欣,王涛. 糖尿病肾病大量蛋白尿患者的降蛋白用药分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 32(24):2300-2302.

5 贺宏斌. 贝那普利和阿托伐他汀联用对 2 型糖尿病并发肾病的治疗效果研究[J]. 中国实用医刊, 2015, 42(14):93-95.

6 Alberti KG, Zimmet PZ. Definition diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. Diabet Med, 1998, 15(7):539-553.

7 时夏捷,张育仁,牛宏涛. 2 型糖尿病患者认知功能障碍与肾微血管病变的相关性研究[J]. 中南大学学报(医学版), 2016, 41(2):143-150.

8 田牛,李向红. 临床微循环检查手册[M]. 北京:中国医药科技出版社,第 1 版. 1993. 33.

9 李岷,魏来,匡扶等. 阿托伐他汀和氟伐他汀调节血脂异常临床效果的 Meta 分析[J]. 重庆医学 2017, 46(29):4096-4100.

10 张体华,王明. 糖尿病肾病患者炎症水平、免疫功能及与肾脏病变的关系[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(10):1524-1526.

11 齐方洲,孔丽娅,马纲,等. 基于聚类分析和因子分析的糖尿病早期微血管病变证素研究[J]. 中华中医药杂志. 2017, 23(2):794-797.

(2019-08-12 收稿 2021-03-09 修回)