

螺内酯联合贝前列素钠对 2 型糖尿病肾病患者肾功能的影响

李颖莹¹, 温石娣¹, 张美玲¹, 陈丽华², 黄继义³

(1 福建医科大学临床医学部, 福州 350108; 2 厦门大学医学院, 福建厦门 3611023;

3 厦门市第五医院, 福建厦门 361101)

【摘要】目的 探讨贝前列素钠联合螺内酯治疗 2 型糖尿病肾病的临床研究。**方法** 选取 2 型糖尿病肾病患者 94 例, 按照随机数字表法随机分为观察组 47 例与对照组 47 例。对照组采取单用贝前列素钠治疗, 观察组在对照组基础上结合螺内酯治疗。比较两组治疗前后尿素氮、血肌酐、24 h 尿微量清蛋白(mALB)和肾小球滤过率(GFR)变化。**结果** 观察组总有效率(93.62%)高于对照组(72.34%)($P < 0.05$)。两组治疗后尿素氮和血肌酐水平降低($P < 0.05$); 观察组治疗后尿素氮和血肌酐水平低于对照组($P < 0.05$)。两组治疗后 mALB 降低而 GFR 上升($P < 0.05$); 观察组治疗后 mALB 低于对照组而 GFR 高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 贝前列素钠联合螺内酯治疗 2 型糖尿病肾病患者疗效显著, 能改善患者肾功能。

【关键词】 螺内酯; 贝前列素钠; 2 型糖尿病肾病; 临床研究

2 型糖尿病常表现为高血糖和胰岛素抵抗, 糖尿病肾病是其小血管损害的并发症之一^[1]。由于糖尿病肾病长期受糖尿病影响, 会造成肾脏小血管出现严重不可逆性的病理性改变, 从而导致肾脏的结节样硬化, 进一步影响肾脏功能^[2-3]。因此, 对于糖尿病肾病患者尽早采取治疗, 能够有效改善肾功能, 延缓患者病情恶化, 提高患者生存率。本文研究探讨螺内酯联合贝前列素钠治疗糖尿病肾病的临床研究, 旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选自我院于 2015 年 12 月~2017 年 12 月期间收治的糖尿病肾病患者 94 例, 依据 2014 年美国糖尿病协会(ADA)对于糖尿病肾病中相关诊断标准^[4], 排除服用肾毒性药物、泌尿系感染、存在糖尿病急性并发症等患者。按照随机数字表法随机分为观察组 47 例与对照组 47 例。观察组男 26 例、女 21 例, 患者

年龄 40~72 岁、平均(56.98±5.91)岁, 患者糖尿病病程 3~18 年、平均(9.82±1.46)年; 对照组男 27 例、女 20 例, 患者年龄 42~75 岁、平均(57.46±6.34)岁, 患者糖尿病病程 4~17 年、平均(9.65±1.72)年。两组一般资料具有可比性。

1.2 治疗方法

两组患者均皮下注射胰岛素控制血糖, 空腹血糖或餐后 2 h 血糖控制于小于 11 mmol/L, 对于入组前 6 个月曾服用 ACEI/ARB 的患者, 予停药满 6 个月。对照组: 给予贝前列素钠片(生产厂家: 北京泰德制药股份有限公司; 批准文号: 国药准字 H20083588)每次 40 μg, 每日 3 次; 观察组: 在对照组基础上结合螺内酯片(生产厂家: 张家口云峰药业有限公司; 批准文号: 国药准字 H13022194)每次 20 mg, 每日 3 次。两组疗程均为 12 周。

1.3 疗效判定标准^[5]

显效: 患者症状、体征消失, 且患者肾功能指标血肌酐和尿

表 1: 两组患者超声影像学指标变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

时间	指标	研究组($n = 40$)	对照组($n = 30$)
灌注前	内膜厚度(cm)	0.67±0.21	0.68±0.15
	回声评分	6.29±0.71	6.32±0.91
	PI	0.72±0.11	0.71±0.09
	RI	0.54±0.03	0.53±0.06
灌注后 48 h	内膜厚度(cm)	0.77±0.21	0.76±0.16
	回声评分	6.31±1.21	5.51±1.01
	PI	0.84±0.21	0.64±0.07
	RI	0.75±0.09	0.49±0.04
灌注后 96 h	内膜厚度(cm)	0.86±0.26	0.82±0.21
	回声评分	7.41±1.52	5.81±0.92

性子宫内膜炎以及子宫内膜息肉的情况较为常见, 从而造成子宫内膜容受性降低^[2]。临床当中用于反应子宫内膜情况最为直接的指标便是血流灌注、基底回声以及子宫内膜厚度等。就内膜回声而言, 其变化需均匀一致, 同时还应当与卵泡发育具有同步性的变化, 这样才能保证妊娠率不受影响, 而子宫内膜炎是影响妊娠成功与否的一个重要的内膜因素。另外, 子宫内膜血流活动的周期性变化都会对子宫内膜的发育和胚胎着床造成一定的影响^[3]。

rhG-CSF 属于糖蛋白, 能够促进中性粒细胞的活化、增殖及分化, 还可以促进成熟中性粒细胞的产酶、吞噬、游走、杀菌、释放活性氧以及对抗外界异物等方面的作用。临床当中主要将其用在血液病及肿瘤放、化疗的并发症的预防及治疗中。其次, rhG-CSF 宫腔灌注可以使子宫内膜对血管活性药物及雌激素的抵抗得到改善, 而且对子宫内膜炎具有一定的疗效, 还能够对子宫内膜的容受性加以改善。当前临床上对于 rhG-CSF 的使用

禁忌尚不明确, 但采取 rhG-CSF 皮下及静脉注射时会引起一些诸如心悸、腰痛、发热及胸痛等不良反应, 偶尔伴有呕吐、皮疹及皮肤发红等症状, 但采用相应的药物加以治疗后, 无需进行特殊处理^[4]。

本次研究结果显示: 研究组在实施灌注后的 48 h 及 96 h, 各项指标情况明显优于对照组; 70 例患者实施了胚胎移植, 其中, 研究组妊娠率为 45.00%, 明显高于对照组的 36.67%, 对比差异具有统计学意义($P < 0.05$)。在对研究组患者反复实施 rhG-CSF 宫腔灌注治疗之后, 子宫内腔状况改善较好, 而后患者选择胚胎移植, 最终妊娠率明显高于对照组。

综上所述, 针对子宫内腔状况不良的患者, 利用重组人粒细胞集落刺激因子宫腔灌注方法, 能够使子宫内膜的厚度和基底回声得到很好的改善, 将其作用于胚胎反复种植失败的患者中, 以及基底回声低加上子宫内膜较薄的患者中, 能够对患者子宫内腔状况起到很好的改善作用, 进而提升妊娠率。

参考文献

- [1] 高明霞, 陈思同, 李丽斐, 等. 人粒细胞集落刺激因子(G-CSF)宫腔灌注改善子宫内膜容受性的临床研究[J]. 生殖与避孕, 2014, 34(7): 527-533.
- [2] 黄伟媚. 宫腔灌注术联合盆底功能障碍治疗仪在子宫内膜容受性中的应用[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019, 6(8): 79-83.
- [3] 潘萍. 粒细胞集落刺激因子治疗薄型子宫内膜的研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(1): 20-23.
- [4] 李丽斐, 赵翠, 冯菲, 等. 应用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)宫腔灌注治疗复发性流产的临床研究[J]. 生殖与避孕, 2015, 35(11): 791-794, 799.

素氮下降超过 50%，及患者 24 h 尿蛋白定量下降 50% 以上；有效：患者症状、体征消失，且患者肾功能指标血肌酐和尿素氮下降 30% 以上，及患者 24 h 尿蛋白定量下降 30% 以上；无效：症状无改善。

1.4 观察指标

①观察两组治疗前后肾功能变化，包括血肌酐和尿素氮；②观察两组治疗前后 24 h 尿微量清蛋白(mALB)和肾小球滤过率(GFR)变化。

1.5 统计学方法

数据采用 SPSS 22.0 统计学软件处理。其中对于正态计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，采用 t 检验；对于计数资料采用例数或率表示，样本率的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

见表 1。观察组总有效率(93.62%)高于对照组(72.34%) ($\chi^2 = 7.532, P < 0.05$)。

表 1: 两组疗效比较 [n (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
观察组	47	29 (61.70)	15 (31.91)	3 (6.38)	44 (93.62)
对照组	47	20 (42.55)	14 (29.79)	13 (27.66)	34 (72.34)

2.2 两组治疗前后肾功能水平变化比较

见表 2。两组治疗后尿素氮和血肌酐水平降低 ($P < 0.05$)；观察组治疗后尿素氮和血肌酐水平低于对照组 ($P < 0.05$)。

表 2: 两组治疗前后肾功能水平变化比较 ($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)

组别	例数	尿素氮	血肌酐	
观察组	治疗前	47	19.64 ± 3.24	132.54 ± 24.13
	治疗后	47	8.92 ± 1.25	86.72 ± 8.97
对照组	治疗前	47	19.21 ± 3.08	130.92 ± 23.25
	治疗后	47	13.42 ± 2.27	103.58 ± 14.51

2.3 两组治疗前后 mALB 和 GFR 比较

见表 3。两组治疗后 mALB 降低而 GFR 上升 ($P < 0.05$)；观察组治疗后 mALB 低于对照组而 GFR 高于对照组 ($P < 0.05$)。

表 3: 两组治疗前后 mALB 和 GFR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	mALB (mg/24 h)	GFR (ml/min)	
观察组	治疗前	47	248.93 ± 29.74	84.29 ± 6.98
	治疗后	47	93.25 ± 10.48	127.64 ± 17.54
对照组	治疗前	47	250.31 ± 34.62	84.71 ± 7.32
	治疗后	47	149.76 ± 17.65	101.24 ± 10.90

3 讨论

现代医学认为，引起糖尿病肾病影响因素主要是肾素-血管紧张素系统，它可导致肾小球小动脉收缩，造成肾小球囊内压升高，从而致使尿蛋白的排泄增多^[6]。有研究报道显示，降低糖尿病肾病患者 50% 尿清蛋白水平，能够降低患者发展为终末期肾病危险性 45%^[7]。

贝前列素是稳定的前列环素类似物，具有明显的血管舒张活性和内皮一氧化氮合酶表达的激活作用。基于血管舒张活性，贝前列素能够保护内皮细胞，抗炎抗血小板活性，增加内皮一氧化氮合成，改善局部血流量，进而减少蛋白尿、延缓糖尿病肾病进展。贝前列素可以通过与前列环素受体结合来激活腺苷酸环化酶，提高细胞内环磷酸腺苷浓度升高，抑制 Ca 离子

内流，从而达到扩张血管、抗血小板的效果。同时其可以抑制血栓素 A₂ 的生成，从而抑制血小板聚集，扩张血管，防止肾小球内血栓的形成，调节血管活性因子的产生，保护血管内皮细胞，减轻内皮细胞损伤。此外，贝前列素能够显著降低肌酐、胱抑素 C 水平，对糖尿病肾病肾功能具有较好作用^[8]。研究发现，除了导致钠潴留外，醛固酮还会导致血压升高。螺内酯是常用的醛固酮受体拮抗剂，其作用主要是能够对醛固酮系统发生拮抗作用，且能够保护肾小球中的毛细血管正常运作，以及阻止醛固酮对肾功能作用的伤害^[9]。此外，螺内酯还能够降低肾脏和心内的纤维化作用，且能够改善肾脏血流供应，有效保护肾功能。因为 ACEI/ARB 为糖尿病肾病患者常用药物，其能竞争抑制血管紧张素作用，能够降低肾小球的毛细血管内压，改变糖尿病肾脏血流动力学。但有文献指出，大剂量 ACEI 和(或) ARB 并不能完全抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)，且应用 ACEI 和(或) ARB 一段时间后，有高达 40% 的患者出现醛固酮逃逸^[10]。ACEI/ARB 与螺内酯均抑制 RAAS 系统，可能存在协同作用，故在患者入组前需要停用 ACEI/ARB 半年以上。

本文研究表明，观察组总有效率高，说明螺内酯联合贝前列素钠可提高疗效；观察组治疗后尿素氮和血肌酐水平低于对照组，说明螺内酯联合贝前列素钠可改善患者肾功能。mALB 主要是指尿中白蛋白增加，是整个血管系统改变的征象。正常下，mALB 大部分不能通过滤过膜，而各种免疫损伤、代谢异常及炎症反应均可致使滤过膜上负电荷减少，以及静电排斥力降低，从而导致尿中 mALB 由尿中漏出增多。本文研究表明，观察组治疗后 mALB 低于对照组而 GFR 高于对照组，说明螺内酯联合贝前列素钠可降低 mALB 而提高 GFR。

综上所述，螺内酯联合贝前列素钠治疗糖尿病肾病患者疗效显著，改善患者肾功能，值得临床研究。

参考文献

- [1] 张传富, 路建饶, 王新华, 等. 糖肾方联合贝前列素钠影响糖尿病肾病患者炎症因子及安全性的临床观察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 5 (21): 173-178.
- [2] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 89-95.
- [3] 陈诚, 沙雯君, 徐碧林, 等. 缬沙坦辅助血管保护剂治疗高龄糖尿病肾病患者近远期疗效及安全性探讨 [J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 13 (1): 106-109.
- [4] 熊盈, 孙艳, 李英. 来氟米特联合缬沙坦治疗早期糖尿病肾病的临床疗效及其对肾功能的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2017, 7 (3): 119-122.
- [5] 江乃宇, 江挺. 缬沙坦联合贝前列素钠治疗高血压合并早期肾损害的疗效观察 [J]. 中华高血压杂志, 2016, 24 (3): 274-276.
- [6] 王艳, 肖正华, 林志鑫. 贝前列素钠联合贝那普利治疗老年 DN 临床观察 [J]. 实用糖尿病杂志, 2008, 4 (6): 45-47.
- [7] 田江宣, 陈日秋, 季晓珍, 等. 贝前列素钠联合氯沙坦钾对糖尿病肾病早期患者的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32 (1): 15-17.
- [8] 陈岚, 杨婉花. 螺内酯与贝前列素钠联合治疗糖尿病肾病的疗效分析 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14 (19): 2824-2826.
- [9] 史淑贤. 螺内酯对早期糖尿病肾病微量白蛋白尿的影响及肾功能的保护作用 [J]. 医学综述, 2016, 22 (19): 3940-3942.
- [10] 步路标, 吕迁洲. 小剂量螺内酯联合非布司他治疗早期糖尿病肾病合并高尿酸血症的临床研究 [J]. 中国生化药物杂志, 2017, 14 (5): 323-325.