

# 厄贝沙坦联合雷米普利治疗早期糖尿病肾病的临床观察

陈兴情\*,赵小兰,王小芳#,吴旭(第三军医大学西南医院,重庆 400038)

中图分类号 R453.9; R587.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)48-4554-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.48.16

**摘要** 目的:观察厄贝沙坦联合雷米普利治疗早期糖尿病肾病的疗效及安全性。方法:将150例糖尿病肾病患者随机均分为对照组和观察组。对照组患者给予厄贝沙坦150 mg, qd, 口服,若血压未达标则剂量加倍;观察组患者在对照组治疗的基础上给予雷米普利5 mg, qd, 口服,若血压未达标则剂量加倍。两组患者疗程均为12周。比较两组患者的临床疗效;观察所有患者治疗前后的血压、24 h尿蛋白量、尿微量白蛋白排泄率(UREA)、血肌酐(SCr)、血电解质钾(K<sup>+</sup>)、血清胱抑素C(CysC)、内生肌酐清除率(Ccr)及不良反应的发生情况。结果:观察组患者的总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者UREA、24 h尿蛋白、CysC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( $P < 0.05$ ),但两组患者的Ccr治疗前、后及组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗期间两组患者血压、K<sup>+</sup>、SCr均无明显变化,且无严重不良反应发生。结论:厄贝沙坦联合雷米普利治疗早期糖尿病肾病疗效显著,能有效地延缓肾功能衰竭,且不良反应少,安全性较好。

**关键词** 厄贝沙坦;雷米普利;糖尿病肾病;临床疗效

## Clinical Observation of Irbesartan Combined with Ramipril for Early Diabetic Nephropathy

CHEN Xing-qing, ZHAO Xiao-lan, WANG Xiao-fang, WU Xu (Southwest Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To explore the clinical efficacy and safety of ramipril combined with irbesartan for early period diabetic nephropathy (DN). METHODS: 150 patients with DN were selected and randomly divided into control group and observation group. Control group was irbesartan 150 mg, qd, p.o., or bid (if the blood pressure didn't reach the standard). Observation group was given ramipril 5 mg, qd, p.o., or bid (if the blood pressure). Treatment course of 2 groups lasted for 12 weeks. clinical efficacies of all patients were evaluated. Blood pressure, 24 h urinary protein, UREA, SCr, K<sup>+</sup>, CysC and Ccr of all patients were determined; the occurrence of ADR was observed. RESULTS: The total effective rate of observation group was significantly higher than that of control group; there was statistical significance ( $P < 0.05$ ). UREA, 24 h urinary protein and CysC of 2 groups were significantly lower than before, and observation group were lower than control group; there was statistical significance ( $P < 0.05$ ). There was no statistical significance in the difference of Ccr between 2 groups before and after treatment ( $P > 0.05$ ). There was no statistical significance in the incidence of ADR ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference in BP, K<sup>+</sup> and SCr between 2 group, and no severe ADR was found. CONCLUSIONS: Irbesartan combined with ramipril is effective for the treatment of early DN and can relieve renal failure effectively with few ADR.

**KEY WORDS** Irbesartan; Ramipril; Diabetic nephropathy; Clinical efficacy

- 委员会.慢性鼻窦炎鼻息肉临床分型分期及内窥镜鼻窦手术疗效评定标准[J].中华耳鼻咽喉科杂志,1998,33(2):133
- [4] 高广涛,胡旭涛.鼻腔内镜术后早期应用鼻渊舒口服液对鼻功能恢复的疗效观察[J].中国社区医师:医学专业,2009,11(12):125.
- [5] Hong CK, Park DC, Kim SW, *et al.* Effect of paranasal sinusitis on the development of otitis media with effusion: influence of eustachian tube function and adenoid immunity[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2008, 72(11): 1 609.
- [6] 王国军,李平.围手术期中药冲洗对鼻内镜手术疗效影响的观察[J].四川医学,2009,30(12):1 906.
- [7] 闻慧.影响功能性鼻内镜手术治疗真菌性鼻及鼻窦炎后的危险因素分析及预防对策[J].中国医药导报,2013,10(13):139.
- [8] 肖艳芳,宋素玲,张爱军.香菊胶囊治疗儿童上呼吸道感染、鼻炎48例疗效观察[J].中国社区医师:医学专业,2011,13(30):201.
- [9] 王国军,冉顺蓉.功能性鼻内镜术后术腔中药冲洗的疗效分析[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2010,16(3):228.
- [10] 陈新野,张春林,洪海裕,等.败丹黄灌洗液鼻腔灌洗对慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者术后的临床疗效影响[J].中国中西医结合杂志,2013,33(2):180.

\* 医师,硕士。研究方向:肾内科。电话:023-68754925

# 通信作者:主治医师。研究方向:内科学、健康管理。电话:023-68754923

(收稿日期:2013-08-02 修回日期:2013-09-24)

糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN)是糖尿病常见的慢性并发症之一,也是糖尿病最严重的微血管并发症之一,蛋白尿不仅是DN的表现,也是促使肾功能进行性减退的危险因素<sup>[1]</sup>。DN出现持续性蛋白尿后,病情呈进行性加重,逐渐进展为终末期肾脏疾病。尽管DN是不能治愈的,但是如果尽早干预,其临床过程是能够延缓或可逆的<sup>[2]</sup>。有研究表明,肾素血管紧张素系统的活性激素——血管紧张素Ⅱ(Ang Ⅱ)在DN的发病机制中起着重要作用<sup>[3]</sup>。近年来也有研究表明,血管紧张素酶转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素酶Ⅱ受体拮抗药(ARB)除具有降低血压、降低蛋白尿的作用外,还具有改善胰岛素抵抗、抗炎性因子释放及抗肾脏纤维化等作用<sup>[4]</sup>。因此,笔者尝试采用厄贝沙坦联合雷米普利治疗早期DN,以观察其疗效和安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择我院2012年7月—2013年7月收治的2型糖尿病的DN患者150例。纳入标准:(1)有确切的糖尿病史,糖尿病诊断标准均符合第七版《内科学》诊断标准<sup>[5]</sup>,且糖尿病病史3年以上;(2)参照2010年版《2型糖尿病防治指南标准》<sup>[6]</sup>分级为Ⅲ~Ⅳ级;(3)6个月内连续尿检3次,其中有2次尿微量白蛋白排泄率(UREA)≥20~200 μg/min (30~300 mg/24 h);(4)尿蛋白定量0.5~3.5 g/24 h,连续出现2次以上,呈间歇性或持续性蛋白尿,并能排除其他引起尿蛋白增加的原因;(5)血肌酐(SCr)<265.2 μmol/L。排除标准:(1)非糖尿病性肾病患者;(2)单侧或双侧肾动脉狭窄或阻塞;(3)严重的心脏、肝脏疾病,营养不良,肿瘤性疾病患者;(4)近期泌尿系统感染、结石及使用肾毒性药物等;(5)妊娠及哺乳期妇女;(6)对本研究药物过敏或有禁忌证者;(7)近期服用过影响肾功能的药物及其他。本方案经医院伦理委员会批准通过,所有患者均知情同意且签署了知情同意书。按随机数字表法将所有患者均分为观察组和对照组。其中,观察组男性35例,女性40例,年龄38~65岁,平均(50.0±18.5)岁,病程3~12年,平均(8.0±3.5)年;对照组男性37例,女性38例,年龄36~65岁,平均(49.3±19.7)岁,病程3~11年,平均(6.9±3.7)年。两组患者的年龄、性别、病程一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 治疗方法

1.2.1 洗脱 所有患者治疗前均停用ACEI/ARB药物,必须经过至少2周的洗脱期。已患有高血压的患者更改为其他药物如钙离子拮抗药、利尿药、神经节阻滞药等治疗,控制血压(BP)≤140/90 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。入组后所有患者口服降糖药和/或皮下注射胰岛素治疗,配合低钠、低蛋白的糖尿病饮食及适当运动,使患者血糖达标[空腹血糖(FBG)≤8.0 mmol/L,餐后2 h血糖(2 h PBG)≤10.0 mmol/L],待患者血糖、血压控制稳定1周后开始试验。

1.2.2 治疗方法 对照组患者给予厄贝沙坦[赛诺菲-安万特(杭州)制药有限公司]150 mg, qd,口服,若血压未达标,即≤140/90 mm Hg,则剂量加倍,给予厄贝沙坦150 mg, bid,口服;治疗组患者在对照组的基础上给予雷米普利[赛诺菲-安万特(北京)制药有限公司]5 mg, qd,口服,若血压未达标,则剂量加

倍,给予雷米普利5 mg, bid,口服。两组患者疗程均为12周。血压控制仍不理想者联合利尿药、神经节阻滞药及钙离子拮抗药等给予治疗。每2周监测血电解质钾(K<sup>+</sup>)及SCr水平等变化,血K<sup>+</sup>高出正常值或SCr高出基础值30%者停止观察,退出试验。

1.2.3 检测方法 采用Olympus AU 400型全自动生化分析仪(日本Olympus光学株式会社)检测SCr、尿素氮(BUN)及K<sup>+</sup>等;收集24 h尿液,采用免疫透射比浊法测定24尿蛋白(试剂盒购于上海执诚生物技术有限公司);采用固相三明治免疫法检测UEAR(试剂盒由挪威Axis-shield公司提供);免疫胶体金法检测血清胱抑素C(CysC,试剂盒由北京九强公司生产)。采用简化肾脏病饮食调整研究(MDRD)公式<sup>[7]</sup>计算内生肌酐清除率(Ccr)。MDRD=175×SCr(mg/dl)<sup>-1.154</sup>×年龄<sup>-0.203</sup>[×0.742(女性)]。

### 1.3 观察指标

记录所有患者的洗脱情况和脱落情况;观察所有患者治疗前后的血压、24 h尿蛋白量、UREA、SCr、K<sup>+</sup>、CysC及Ccr;观察不良反应的发生情况。

### 1.4 疗效判定标准<sup>[7]</sup>

(1)显效:24 h尿蛋白定量<0.3 g,UAER<20 μg/min且较治疗前降低≥50%,SCr无明显改变;(2)有效:24 h尿蛋白定量在原来的检测值的基线水平上减少≥50%,UAER>20 μg/min但较治疗前降低<50%,SCr无明显改变;(3)无效:24 h尿蛋白定量减少少于基线水平的50%,UAER下降未达上述标准或上升,SCr升高翻倍。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 18.0统计软件对所得数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本比较采用独立 $t$ 检验,治疗前、后比较采用配对 $t$ 检验;计数资料以率表示,符合正态分布的计数资料采用 $\chi^2$ 检验,不符合正态分布的等级资料,采用非参数独立样本秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 脱落情况

对照组患者中有1例出现血管神经性水肿,2例夜间剧烈咳嗽,共3例退出;观察组患者中有2例出现夜间剧烈咳嗽,退出。其他145例患者完成试验。

### 2.2 两组患者临床疗效比较

观察组患者的总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率, %
对照组	72	21(29.2)	28(38.9)	23(31.9)	68.1
观察组	73	34(46.6)	31(42.5)	8(11.0)	89.0

### 2.3 两组患者治疗前后各项指标比较

两组患者治疗前各指标比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );两组患者治疗后UREA、24 h尿蛋白、CysC均显著低于同组治疗前,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,观察组

UREA、24 h尿蛋白、CysC均显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者治疗前、后Ccr比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),详见表2。

表2 两组患者治疗前后各项指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n	时间	UREA, $\mu\text{g}/\text{min}$	24 h尿蛋白, g/L	CysC, mg/L	Ccr, ml/min
对照组	72	治疗前	133.69 $\pm$ 32.64	1.46 $\pm$ 0.24	1.99 $\pm$ 0.38	82.53 $\pm$ 5.16
		治疗后	124.33 $\pm$ 17.31 <sup>a</sup>	1.09 $\pm$ 0.28 <sup>a</sup>	1.13 $\pm$ 0.23 <sup>a</sup>	82.75 $\pm$ 4.72
观察组	73	治疗前	135.66 $\pm$ 32.48	1.45 $\pm$ 0.25	2.08 $\pm$ 0.26	83.53 $\pm$ 7.54
		治疗后	117.48 $\pm$ 19.07 <sup>a*</sup>	0.95 $\pm$ 0.32 <sup>a*</sup>	1.00 $\pm$ 0.32 <sup>a*</sup>	82.37 $\pm$ 6.73

与对照组治疗后比较: \* $P < 0.05$ ; 与同组治疗前比较: <sup>a</sup> $P < 0.05$

vs. control group after treatment: \* $P < 0.05$ ; vs. before treatment: <sup>a</sup> $P < 0.05$

## 2.4 不良反应

对照组患者有2例出现头晕,3例腹胀,1例便秘,不良反应发生率为8.3%;观察组患者有3例头晕,3例便秘,3例皮肤瘙痒,不良反应发生率为12.3%,两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗期间两组患者的血压、SCr、K<sup>+</sup>均无明显变化,且无明显干咳、水肿、肾功能恶化等严重不良反应发生。

## 3 讨论

在我国2型糖尿病患者中, DN的发病率约为20%~40%;1型糖尿病患者DN的发病率约为30%~40%<sup>[8]</sup>, DN已成为导致终末期肾衰竭的最主要病因<sup>[9]</sup>, 因此早期诊断及治疗DN具有重要意义。DN主要表现为尿微量白蛋白、持续蛋白尿、高血压以及肾小球滤过率(GFR)下降。在治疗上应严格控制血糖、血压, 纠正胰岛素抵抗及脂质代谢紊乱, 降低尿蛋白排泄水平, 保护肾功能和积极治疗并发症<sup>[10]</sup>。有研究表明, 全身和局部肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性增加在DN的发病机制中占有重要地位<sup>[11]</sup>。

本研究结果显示, 两组患者的UREA、24h尿蛋白、CysC水平均显著下降, 表明本治疗方案对降低蛋白尿有效。蛋白尿是慢性肾脏疾病肾功能进展性损害的最重要危险因素<sup>[12]</sup>, 其主要机制为蛋白尿可加重肾脏高灌注、高压及高滤过状态; 近端肾小管上皮细胞过度重吸收白蛋白, 导致胞浆内溶酶体活性增高、细胞损伤, 进而损害肾小管间质, 导致肾脏纤维化; 大量的血浆白蛋白在肾小球系膜区沉积可引起肾小球系膜细胞损伤、系膜细胞增殖和系膜基质生成增加, 从而导致肾小球硬化。CysC是反映肾功能受损程度的重要指标<sup>[13]</sup>。本研究中, 两组患者CysC水平在治疗后也显著下降, 表明厄贝沙坦及雷米普利对改善DN损伤有效。厄贝沙坦作为新型ARB类药物, 可选择性地竞争与Ang II的I型受体结合, 阻断Ang II介导的生物学效应; 雷米普利作为第三代ACEI药物, 可通过抑制血管紧张素转化酶阻止Ang I向Ang II的转化。厄贝沙坦和雷米普利均可使肾出球小动脉扩张, 降低肾小球毛细血管内压, 防止肾小球系膜细胞增生和肾小球肥大, 改善肾小球毛细血管的通透性, 减少蛋白质滤出<sup>[14]</sup>。厄贝沙坦和雷米普利还

有非血流动力学作用, 主要是抑制肾小球系膜细胞、成纤维细胞过度增生和肥大, 减轻肾间质纤维化过程, 减少尿蛋白排泄对肾小管的损伤等<sup>[15]</sup>。观察组患者UREA、24 h尿蛋白、CysC水平均显著低于对照组, 表明厄贝沙坦联合雷米普利对治疗DN具有明显的优势。

综上所述, 厄贝沙坦联合雷米普利治疗DN的疗效显著, 能有效地延缓肾功能衰竭, 且不良反应少, 安全性较好。

## 参考文献

- [1] 魏海东. 糖尿病肾病研究概况[J]. 中国实用医药, 2009, 4(4): 243.
- [2] 李亚蓉, 李竞, 赵湜, 等. 贝那普利联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病并发高血压40例[J]. 医药导报, 2010, 29(4): 481.
- [3] Bloomgarden ZT. Diabetic nephropathy[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(4): 823.
- [4] 黄宇静, 伍锦泉, 陈玉平, 等. 血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂治疗糖尿病肾病的临床疗效分析[J]. 中国医药科学, 2012, 2(3): 55.
- [5] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 776.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南: 2010年版[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2011, 3(6): 54.
- [7] 王海燕. 肾脏病学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1 423-1 424.
- [8] 徐进. 厄贝沙坦联合贝那普利治疗糖尿病肾病疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2012, 25(10): 1 152.
- [9] 沈洁, 胡园园, 朱艳, 等. 厄贝沙坦对糖尿病大鼠肾脏骨桥蛋白表达及肾纤维化的影响[J]. 中华肾脏病杂志, 2012, 28(1): 47.
- [10] 梁斌, 黄斌. 大剂量厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的临床疗效观察[J]. 四川医学, 2011, 32(7): 1 081.
- [11] 王晓红, 吴桂明. 大剂量厄贝沙坦对糖尿病肾病患者的肾脏保护作用[J]. 中国医师进修杂志, 2012, 35(28): 68.
- [12] 叶学锋, 胡泉, 涂翔, 等. 厄贝沙坦治疗糖尿病肾病大鼠蛋白尿作用机制[J]. 国际泌尿系统杂志, 2012, 32(2): 177.
- [13] Zhang PP, Zhan JF, Xie HL, et al. Evaluation of glomerular filtration rate using cystatin C in diabetic patients analysed by multiple factors including tubular function[J]. *J Int Med Res*, 2010, 38(2): 473.
- [14] 许腾, 胡军, 廖丹, 等. 雷米普利联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病[J]. 中国药师, 2010, 13(6): 850.
- [15] 于佩, 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]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6(3): 744.

(收稿日期: 2013-09-04 修回日期: 2013-10-06)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊, 欢迎投稿、订阅