

EmAb 为机体的自身抗体,结合子宫内膜相应抗原后能够引起抗原抗体反应,导致子宫内膜的结构产生破坏,降低子宫内膜对受精卵的耐受性,对胚胎着床产生影响,造成流产。有关研究报告^[9],习惯性流产者 PIBF 浓度明显低于健康产妇,其可经体液及细胞免疫等方面发挥抗流产目的,避免刺激物质的形成,调控妊娠期间的免疫微环境,增强母体对于胚胎的耐受性。ACA 属自身抗体,其可影响前列腺素生成,增加血栓素,导致胎盘及母体血管产生痉挛及供血不足,刺激血栓形成。同时 ACA 能够结合胎盘血管的相应受体,引起蜕膜血管产生变化,导致胎盘栓塞,其次 ACA 能够刺激血小板聚集,加剧血栓形成程度,导致胎盘病变加剧,引起胎儿及胎盘的氧血不足,出现流产。本研究显示,两组治疗后 TGF- β 1、PIBF 均有一定升高,EmAb、ACA 下降,但孕康口服液联合黄体酮组改变更为明显,提示两者联合治疗能够利于自体稳定性保持,改善免疫功能。习惯性流产者应用孕康口服液治疗后能够有效调节免疫因子浓度,表明孕康口服液能够起到一定的治疗习惯性流产作用,调控此类机体的免疫耐受。且本研究显示,两组均有少数患者出现一定不良反应,但比较未见差异,提示孕康口服液未增加患者的副反应,安全性高。

综上所述,孕康口服液联合黄体酮用药习惯性流产的疗效优于单用黄体酮者,能够促进 TGF- β 1、PIBF 表达,降低 EmAb、ACA 水平,发挥保胎作用。

【参考文献】

[1] Ismail AM, Abbas AM, Ali MK, et al. Peri-conceptional

progesterone treatment in women with unexplained recurrent miscarriage: a randomized double-blind placebo-controlled trial[J]. *Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 31(3): 388~394.

[2] Coccia ME, Rizzello F, Cozzolino M, et al. The effect of low-dose ovarian stimulation with HMG plus progesterone on pregnancy outcome in women with history of recurrent pregnancy loss and secondary infertility: a retrospective cohort study[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2018, 34(6): 528~531.

[3] 茆凤锦,梁杰,彭代银,等.生化糖浆对药物致不完全流产早孕大鼠子宫内膜血管新生及作用机制研究[J]. *安徽医学*, 2015, 36(12): 1447~1451.

[4] Bahia W, Finan RR, Al-Mutawa M, et al. Genetic variation in the progesterone receptor gene and susceptibility to recurrent pregnancy loss: a case-control study[J]. *BJOG*, 2018, 125(6): 729~735.

[5] 姚小东,宁美英.黄体酮给药系统的研究进展[J]. *中国计划生育学杂志*, 2014, 22(12): 855~858.

[6] 林曼丽,黎小芳,冯亚妮.孕康口服液联合保胎灵胶囊治疗早期先兆流产的疗效观察[J]. *现代药物与临床*, 2017, 32(8): 1508~1511.

[7] 李周源,曹毅.孕康口服液治疗先兆性流产和习惯性流产临床观察[J]. *中国性科学*, 2016, 25(2): 122~124.

[8] 江雪娟,汤卫红,管敏昌,等.习惯性流产患者血清血管内皮生长因子、转化生长因子- β 1 水平变化及临床意义[J]. *中国卫生检验杂志*, 2017, 27(22): 3255~3256, 3259.

[9] 马娟.地屈孕酮对习惯性流产孕妇血清 PIBF 及妊娠结局的影响[J]. *中国临床研究*, 2015, 28(4): 494~496.

【文章编号】1006-6233(2019)09-1438-05

他克莫司联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的疗效及对血清 Angptl4 GDF-15 CTGF 水平的影响

颜文盛, 张艳飞, 龚锦强

(广东省广州市花都人民医院内分泌科, 广东 广州 510800)

【摘要】目的:探讨他克莫司联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的疗效及对血清血管生成素样蛋白 4 (Angptl4)、生长分化因子-15 (GDF-15)、结缔组织生长因子 (CTGF) 的影响。**方法:**选择 2016 年 8 月至 2018 年 8 月我院接诊的糖尿病肾病患者 105 例,随机数表法分为观察组 55 例和对照组 50 例。两组均进行,对照组给予常规治疗,并给予厄贝沙坦口服;观察组在对照组基础上联合他克莫司注射液治疗,连续治疗 21d。比较两组血清 Angptl4、GDF-15、CTGF (酶联免疫吸附法)、血糖、肾功能的变化及不良反应。**结果:**治疗后,观察组血清 Angptl4、GDF-15、CTGF 明显比对照组低 ($P < 0.05$);两组治疗前后空腹血糖 (FBG)、餐后 2h 血糖 (2hPG)、糖化血红蛋白 (HbA1c) 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);观察组尿素氮 (BUN)、血肌酐 (SCr)、24h 尿微量蛋白排泄率 (UAER) 明显比对照组低 ($P < 0.05$);两组不良反应总发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:**他克莫司联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病效果显著,可有效降低血清 Angptl4、GDF-15、CTGF 表达,改善肾血管功能,促进肾功能恢复,且不增加药物不良反应,

【基金项目】广东省自然科学基金资助项目, (编号:2014A030313540)

临床应用价值高。

【关键词】 糖尿病肾病； 厄贝沙坦； 他克莫司； 血清因子

【文献标识码】 A 【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2019.09.008

Curative Efficacy of Tacrolimus combined with Irbesartan in Treatment of Diabetic Nephropathy and Effects on Serum Angptl4 GDF-15 and CTGF Levels

YAN Wensheng, ZHANG Yanfei, GONG Jinqiang

(Guangzhou Huadu People's Hospital, Guangdong Guangzhou 510800, China)

【Abstract】Objective: To study the curative efficacy of tacrolimus combined with irbesartan in treatment of diabetic nephropathy and effects on serum angiopoietin-like protein 4 (Angptl4), growth differentiation factor-15 (GDF-15) and connective tissue growth factor (CTGF) levels. Methods: 105 patients of diabetic nephropathy who received therapy from August 2016 to August 2018 in our hospital were selected as research objects, according to the random number table, those patients were divided into the 55 cases of the observation group and the 50 cases of the control group, they were received routine treatment, the control group was treated with irbesartan on the basis of the above, while the observation group was treated with tacrolimus injection on the basis of the control group, they were treated for 21 days. The changes of serum Angptl4, GDF-15, CTGF (Enzyme-linked immunosorbent assay), blood sugar, renal function and adverse reactions were observed in both groups. Results: After treatment, the serum Angptl4, GDF-15 and CTGF levels in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$); there was no significant difference in fasting blood glucose (FBG), postprandial blood glucose (2hPG) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) between the two groups before and after treatment ($P > 0.05$); the urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr) and 24-hour urinary microprotein excretion rate (UAER) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$); there was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). Conclusion: Tacrolimus combined with irbesartan is well for diabetic nephropathy, which can effectively reduce the expression of serum Angptl4, GDF-15 and CTGF, improve renal vascular function and promote the recovery of renal function, and without increasing adverse drug reactions, it has high clinical value.

【Key words】 Diabetic nephropathy; Irbesartan; Tacrolimus; Serum factor

糖尿病肾病是糖尿病患者以微血管病变为主,引发肾小球硬化,肾小球滤过率降低的常见并发症,相关数据显示,糖尿病患者发生糖尿病肾病的概率为20%~30%,且有逐年增长的趋势,20年后,可发展为终末期肾病^[1,2]。有报道,血管活性物质血清血管生成素样蛋白4(Angptl4)、生长分化因子-15(GDF-15)、结缔组织生长因子(CTGF)等代谢异常在糖尿病肾病中发挥着重要作用^[3,4]。目前临床上无特效治疗手段,多以降糖、降压、保护肾功能等主要手段,厄贝沙坦作为一种血管紧张素II受体抑制剂,对肾功能具有保护作用,但单独用药疗效仍有可提升的空间^[5]。他克莫司是种新型的免疫抑制剂,对糖尿病肾病患者也具有定疗效^[6]。本文旨在观察他克莫司联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的治疗效果,并通过检测患者血清Angptl4、GDF-15、CTGF表达水平分析其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选择我院2016年8月至2018年8月接诊的糖尿病肾病患者105例。纳入标准:①符合《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》中^[7]关于糖尿病肾病的诊断标准,24h尿微量蛋白排泄率(UAER)20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$ (30~300mg/24h);②血糖控制良好;③知情同意次研究。排除标准:①近1个月内发生过严重感染;②I型糖尿病;③糖尿病酮症酸中毒;④合并甲状腺功能亢进症、肾血管疾病、急慢性肾炎、原发性高尿酸血症等;⑤近1个月内服用过对尿蛋白有影响的肾毒性药物;⑥无法控制的高血压;⑦合并肝、脑、心等重要器质功能障碍,或合并恶性肿瘤;⑧处于终末期肾病,需进行透析治疗;⑨对研究药物过敏。通过随机数表法分为观察组55例和对照组50例,两组一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 两组一般资料比较[$\bar{x}\pm s, n(\%)$]

组别	n	性别(男)	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	糖尿病病程(年)	糖尿病肾病病程(年)
观察组	55	30(54.55)	57.45±8.12	22.02±1.76	7.64±1.64	2.24±0.47
对照组	50	28(56.00)	57.81±8.04	22.09±1.72	7.55±1.72	2.19±0.49
χ^2/t		0.022	0.228	0.206	0.274	0.534
P		0.881	0.820	0.837	0.784	0.595

1.2 治疗方法:两组均进行常规治疗,包括疾病相关知识健康教育、低盐低脂低蛋白饮食、适当锻炼等,并口服降糖药或皮下注射胰岛素等;对照组在上述基础上,给予厄贝沙坦(规格150mg,厂家:江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20000513)口服,150mg/次,1次/d;观察组联合他克莫司(规格1mL:5mg,厂家:爱尔兰 Astellas Ireland Co., Ltd., 国药准字J20090136)治疗,初始剂量为0.1mg·kg⁻¹·d⁻¹,血药浓度维持为5~10ng/mL,1次/d,之后根据患者病情缓解情况逐渐减少剂量,血药浓度维持为2~5ng/mL;均连续治疗21d。

1.3 观察指标:①血清 Angptl4、GDF-15、CTGF 采集治疗前后5mL空腹静脉血,以3000r/min的速度离心15min后,留存上层血清液待检,血清的检测均使用上海联硕生物科技有限公司生产的酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒;②血糖使用德国 Bayer 公司生产的

DCA 2000 型号血糖仪检测空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(2hPG),美国贝克曼公司生产的 Au-2700 全自动生化分析仪检测糖化血红蛋白(HbA1c);③肾功能使用全自动生化分析仪检测尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)的表达,并记录24h UAER;④记录不良反应。

1.4 统计学分析:应用SPSS18.0软件进行统计处理。计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,治疗前后比较使用重复设计资料分析;计数资料以(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。以P<0.05,表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 Angptl4、GDF-15、CTGF 比较:治疗后,两组血清 Angptl4、GDF-15、CTGF 均低于治疗前(P<0.05),且观察组血清 Angptl4、GDF-15、CTGF 低于对照组(P<0.05),见表2。

表2 两组血清 Angptl4、GDF-15、CTGF 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	Angptl4(ng/mL)	GDF-15(pg/mL)	CTGF(ng/L)
观察组	治疗前	31.82±3.09	889.56±90.42	128.31±16.91
	治疗后	17.58±2.12	654.21±56.06	60.32±11.44
对照组	治疗前	31.77±3.14	902.11±87.42	127.95±17.30
	治疗后	24.29±2.75	781.46±71.02	81.04±13.6
组间		F=32.841, P<0.05	F=9.074, P<0.05	F=17.290, P<0.05
不同时间点		F=177.472, P<0.05	F=25.688, P<0.05	F=49.361, P<0.05
组间·不同时间点		F=36.171, P<0.05	F=10.046, P<0.05	F=20.184, P<0.05

2.2 两组血糖、肾功能比较:两组治疗前后血糖比较差异均无统计学意义(P>0.05);治疗后,两组 BUN、SCr、UAER 均低于治疗前(P<0.05),且观察组 BUN、SCr、UAER 低于对照组(P<0.05),见表3。

2.3 不良反应:观察组在治疗期间出现2例心悸、2例

胃肠道反应、1例室性心律失常、1例头痛,对照组出现2例头痛、2例胃肠道反应、1例一过性低血压,经调整用药剂量后好转,未发生神经系统异常、血液系统异常等不良现象,两组不良反应总发生率分别为10.91%和10.00%,差异无统计学意义(P>0.05)。

表 3 两组血糖、肾功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	FBG (mmol/L)	2hPG (mmol/L)	HbA1c (%)	BUN (mmol/L)	SCr (μ mol/L)	UAER (mg/24h)
观察组	治疗前	9.85 \pm 1.39	13.19 \pm 1.76	6.69 \pm 0.43	7.89 \pm 1.08	102.35 \pm 14.50	196.72 \pm 20.51
	治疗后	6.40 \pm 1.02	8.80 \pm 1.06	6.11 \pm 0.35	5.50 \pm 0.69	81.05 \pm 8.32	54.02 \pm 12.02
对照组	治疗前	9.79 \pm 1.43	13.24 \pm 1.72	6.63 \pm 0.45	7.84 \pm 1.10	101.93 \pm 15.29	198.34 \pm 19.10
	治疗后	6.35 \pm 1.06	8.75 \pm 1.09	6.08 \pm 0.40	6.61 \pm 0.82	90.39 \pm 11.21	77.11 \pm 15.65
组间		F=0.010, P=0.919	F=0.295, P=0.588	F=0.053, P=0.817	F=19.841, P<0.05	F=33.871, P<0.05	F=20.035, P<0.05
不同时间点		F=8.931, P<0.05	F=19.731, P<0.05	F=11.093, P<0.05	F=81.849, P<0.05	F=108.943, P<0.05	F=81.990, P<0.05
组间·不同时间点		F=0.542, P=0.461	F=1.913, P=0.167	F=0.968, P=0.325	F=21.040, P<0.05	F=35.024, P<0.05	F=23.746, P<0.05

3 讨论

糖尿病肾病目前已成为导致终末期肾脏病的重要危险因素,血管活性物质代谢异常在该病的发生中作用关键。Angptl4 是血管生成素样家族的重要成员,在微小病变性肾病患者的血清、尿液中均可检出过量的 Angptl4,表达和肾功能损伤程度、蛋白尿之间呈正相关^[8]。GDF-15 是种新型的血管疾病标志物,在缺血、缺氧、炎症、心力衰竭时表达和呈升高趋势,而在糖尿病肾病中,由于长时间的高血糖会产生细胞毒性,损伤血管内皮细胞,致使肾脏血管内皮脂质沉积,增高 GDF-15 的表达^[9]。CTGF 是 TGF- β 的下游调节因子,在高血糖、肾脏血流动力学紊乱等因素下,肾脏固有细胞可通过自分泌或旁分泌的形式,合成大量 CTGF,沉积于肾上皮区和内皮细胞基底,导致肾小球硬化,造成肾功能损伤。

厄贝沙坦是目前糖尿病肾病的常用治疗药物,除具有降压作用外,还对基质蛋白扩张具有抑制作用,可保护肾功能。他克莫司是从链霉菌属中分离出的一种发酵产物,是种强力的免疫抑制剂,其可通过对白细胞素(IL)-2 的释放产生抑制作用,达到抑制 T 淋巴细胞的效果。并有研究证实,其用于肾移植患者中可降低早期急性排斥反应,减少肾脏免疫损伤,且可治疗系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病^[10]。Hennawy HM 等^[11]通过实验也发现,对于轻中度肾损伤患者,联合他克莫司有助于促进肾功能指标的改善。Anandh U 等^[12]报道也指出,他克莫司可通过降低分泌性 IgA、TGF- β 1 等表达,延缓 IgA 肾病大鼠的疾病进展。

本研究结果显示,联合他克莫司治疗的患者血清 Angptl4、GDF-15、CTGF 的降低程度更明显,通过分析是由于他克莫司对免疫抑制剂,对胞质内磷酸酶神经钙蛋白活性具有一定抑制作用,可通过阻断 TGF- β 受体达到抑制肾间质纤维化、肾血管损伤等作用,且厄贝沙坦可降低血管阻力,对肾血管内皮损伤也具改善作

用,两药发挥相互协同作用。此外,在本研究中,虽然两组患者治疗前后血糖水平差异不明显,但联合他克莫司的患者肾功能改善水平更具有优势,也显示出联合他克莫司更有助于改善肾功能,延缓肾损伤。虽然本研究中联合用药的患者不良反应未明显增加,但在临床上使用他克莫司过程中需密切关注血药浓度,过高的血药浓度可能增加患者不耐受性,若患者出现相关不良反应,可通过调整用药剂量或改为口服用药。

综上所述,他克莫司联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病效果显著,可有效降低血清 Angptl4、GDF-15、CTGF 表达,改善肾血管功能,促进肾功能恢复,且不增加药物不良反应。

【参考文献】

- [1] 杨文英.中国糖尿病的流行特点及变化趋势[J].中国科学:生命科学,2018,48(08):812~819.
- [2] Nadolnik K, Skrypnik D, Skrypnik K, et al. Diabetic nephropathy in the elderly - clinical practice [J]. Rocznik Panstw Zakl Hig, 2018, 69(4): 327~334.
- [3] Mirhashemi SM, Rahimi F, Soleimani A, et al. Effects of omega-3 fatty acid supplementation on inflammatory cytokines and advanced glycation end products in patients with diabetic nephropathy: a randomized controlled trial[J]. Iran Kidney Dis, 2016, 10(4): 197~204.
- [4] Koszegi S, Molnar A, Lenart L, et al. RAAS inhibitors directly reduce diabetes-induced renal fibrosis via growth factor inhibition[J].Physiol, 2019, 597(1): 193~209.
- [5] Chen Y, Liu P, Chen X, et al. Effects of different doses of irbesartan combined with spironolactone on urinary albumin excretion rate in elderly patients with early type 2 diabetic nephropathy[J]. Am Med Sci, 2018, 355(5): 418~424.
- [6] Mohammad KG, Idrees MK, Ali T, et al. Posttransplant diabetes mellitus among live-related kidney transplant recipients: sindh institute of urology and transplantation experience[J]. Saudi Kidney Dis Transpl, 2018, 29(6): 1320~1325.

- [7] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J].中国医学前沿杂志(电子版),2015,7(3):26~89.
- [8] Ma J, Chen X, Li JS, et al. Upregulation of podocyte-secreted angiopoietin-like-4 in diabetic nephropathy[J]. Endocrine, 2015, 49(2): 373~384.
- [9] Nair V, Robinson-Cohen C, Smith MR, et al. Growth differentiation factor-15 and risk of CKD progression[J]. Am Soc Nephrol, 2017, 28(7): 2233~2240.
- [10] Sandkovsky U, Qiu F, Kalil AC, et al. Risk factors for the development of cytomegalovirus resistance in solid organ transplantation: a retrospective case-control study [J]. Transplant Proc, 2018, 50(10): 3763~3768.
- [11] El Hennawy HM, Al Hashemy A, Al Harbi N, et al. A single-center 4-year experience with 47 pediatric renal transplants: Evolving trends [J]. Saudi Kidney Dis Transpl, 2018, 29(6): 1303~1310.
- [12] Anandh U, Nikalji R, Parick A. Membranous nephropathy in a patient with charcot-marie-tooth disease: association of myelin mutations [J]. Indian Nephrol, 2018, 28(5): 397~400.

【文章编号】1006-6233(2019)09-1442-05

贝那普利在维持性血液透析患者中的应用及对胰岛素抵抗脂代谢紊乱的影响

薛 辉, 闫晓辉, 梁 磊, 王 媛
(陕西省人民医院, 陕西 西安 710068)

【摘要】目的:探讨贝那普利在维持性血液透析患者中的应用及对胰岛素抵抗、脂代谢紊乱的影响。**方法:**选择2015年3月到2017年3月于我院进行维持性血液透析的85例患者进行研究,以随机数字表法分为观察组(n=45)和对照组(n=40),对照组给予维持性血液透析治疗,观察组在对照组的基础上加用贝那普利治疗。比较两组治疗后空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、结缔组织生长因子(CTGF)、内皮素-1水平的变化情况及不良反应发生情况。**结果:**治疗后,两组患者FINS、HOMA-IR水平均明显下降,且观察组患者FINS、HOMA-IR水平显著低于对照组,(P<0.05);治疗前,两组患者血脂各指标水平无显著差异;治疗后,两组患者血脂各指标水平均有所上升,HDL-C有所下降,观察组患者TC、TG、LDL-C水平显著低于对照组,(P<0.05),HDL-C水平比较差异无统计学意义(P>0.05);治疗前,两组患者血清CTGF、ET-1水平无显著差异;治疗后,两组患者血清CTGF、ET-1水平均明显下降,且观察组患者血清CTGF、ET-1水平显著低于对照组,(P<0.05);两组治疗期间头昏、腹泻、低血压、高钾血症总发生率分别为8.89%、22.50%,比较无显著差异(P>0.05)。**结论:**贝那普利在治疗维持性血液透析患者中效果显著,可有效改善患者胰岛素抵抗、脂代谢紊乱,值得临床应用。

【关键词】 贝那普利; 维持性血液透析; 胰岛素抵抗; 脂代谢紊乱

【文献标识码】 A 【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2019.09.009

Application of Benazepril in Maintenance Hemodialysis Patients and Its Effect on Insulin Resistance and Lipid Metabolism Disorder

XUE Hui, YAN Xiaohui, LIANG Lei, et al
(Shaanxi People's Hospital, Shaanxi Xi'an 710068, China)

【Abstract】Objective: To study application of benazepril in maintenance hemodialysis patients and its effects on insulin resistance and lipid metabolism disorder. **Methods:** 85 patients who underwent maintenance hemodialysis in our hospital from March 2015 to March 2017 were selected for the study, the randomized table was divided into the observation group (n=45) and the control group (n=40). The control group was treated with maintenance hemodialysis, and the observation group was treated with benazepril on the basis of the control group. The changes of fasting insulin (FINS), insulin resistance index (homa-ir), triglyceride (TG),

【基金项目】陕西省科技攻关项目,(编号:2015SF063)

【通讯作者】王 媛