

明,不良情绪可以影响人的免疫功能,压抑、紧张都可损伤细胞 DNA 的自然修复,严重的心理应激可导致细胞免疫功能低下。因此,对于老年 CA 患者,应进行积极的心理干预,措施包括让患者了解 CA 的相关知识,明白 CA 是可预防、可治疗的疾病,只要正确面对、积极配合治疗是完全可以治愈的。本组有心理障碍及精神症状者,经治疗后痊愈。(4) 预防对策。与其他传染性疾病一样,尖锐湿疣是可以多通过多方面的努力,采取预防措施来进行预防的。最好的措施就是避免与尖锐湿疣患者进行性接触,养成良好的个人卫生习惯,不要乱用他人物品,对有性伴的尖锐湿疣患者要定期检查性伴有无尖锐湿疣。由于大多数尖锐湿疣患者的再感染与其性伴患尖锐湿疣和 HPV 感染有关,故要避免与其性接触,以减少患者治疗后再感染的机会。

参考文献

- 1 谢秋娟,谢红岩,杨晓辉. 异维 A 酸胶丸治疗老年尖锐湿疣的临床疗效观察[J]. 中国老年学杂志,2006,26(6):840-841.

- 2 温银蕾,赵咏梅,汪瑞萍. 尖锐湿疣患者治疗过程中的健康教育与心理护理[J]. 宁夏医学杂志,2005,27(10):725-727.
- 3 叶佩卿,陈 馨,伍岫云. 综合治疗复发性尖锐湿疣 38 例临床观察[J]. 河北医药,2002,24(4):268-269.
- 4 张 红,覃 俊. 尖锐湿疣 283 例临床分析[J]. 右江民族医学院学报,1999,21(1):44-45.
- 5 曾玉琴. 老年尖锐湿疣的特点及防治体会[J]. 中国皮肤性病学杂志,2006,22(4):231.
- 6 简华慧. 中老年女性尖锐湿疣 50 例临床分析[J]. 中国皮肤性病学杂志,2002,18(3):36-38.
- 7 吴志华. 现代性病学[M]. 广州:广东人民出版社,1999:158-166.
- 8 林盛智. 尖锐湿疣治疗新进展[J]. 中外健康文摘(新医学学刊),2007,14(2):166-167.
- 9 班丽芬. 尖锐湿疣患者的心理障碍分析及护理[J]. 中外健康文摘(新医学学刊),2008,15(4):136-137.
- 10 胡玉贤,李艳玲,王爱学,等. 尖锐湿疣患者抑郁情绪与复发时间的关系及心理护理研究[J]. 河北医药,2006,28(9):884-885.
- 11 朱 武,张其亮. 尖锐湿疣患者的抑郁情绪和细胞免疫功能的研究[J]. 中华皮肤科杂志,2004,37(5):266-267.

[收稿日期 2010-04-06][本文编辑 宋卓孙 韦 颖(见习)]

临床研究

厄贝沙坦联合阿魏酸钠治疗糖尿病肾病的临床观察

李玉霞

作者单位: 743000 甘肃,定西市人民医院内分泌科

作者简介: 李玉霞(1971-),女,大学本科,学士学位,主治医师,研究方向:代谢内分泌及肾脏疾病。E-mail:wwwyx2006@163.com

[摘要] 目的 观察厄贝沙坦联合阿魏酸钠治疗糖尿病肾病Ⅲ~Ⅳ期的临床疗效。方法 将 60 例糖尿病肾病患者随机分为对照组和治疗组,每组各 30 例。对照组给予糖尿病饮食、口服降糖药物或胰岛素控制血糖治疗,并口服厄贝沙坦 150~300 mg,1 次/d;治疗组在以上治疗的基础上加用阿魏酸钠 300 mg/d 静脉滴注,2 周为 1 个疗程,休息 2 d 继续第 2 个疗程,共 2 个疗程后测定治疗前后尿微量白蛋白(24 h U-mAlb)、24 h 尿蛋白定量(U-Pro)、血清尿素氮(BUN)、血清肌酐(SCr)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)。结果 治疗后两组患者 24 h U-mAlb、U-Pro、BUN、SCr、TG、TC 均下降,但治疗组下降更为明显。结论 厄贝沙坦联合阿魏酸钠对糖尿病肾病Ⅲ~Ⅳ期患者有较好的疗效,是一种临床较为实用的治疗方法,两药联用可增强对肾脏的保护作用。

[关键词] 糖尿病肾病; 厄贝沙坦; 阿魏酸钠

[中图分类号] R 587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2010)07-0650-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2010.07.19

Clinical observation on treatment of diabetic nephropathy with irbesartan combined with sodium ferulate LI

Yu-xia. Department of Endocrinology, Dingxi City People's Hospital, Gansu 743000, China

[Abstract] **Objective** To observe the clinical effect of sodium ferulate combined irbesartan in the treatment of diabetic nephropathy at stage III ~ IV. **Methods** Sixty patients with diabetic nephropathy at stage III ~ IV were randomly divided into the control group and the treatment group, with 30 cases in each group. Both groups were given diabetic diet, oral hypoglycemic drugs and insulin to control of blood sugar, and reached a good blood sugar levels. The control group was treated with irbesartan 150 ~ 300 mg, 1 time/d. On the basis of the above therapy, the treatment group was added sodium ferulate 300 mg/d intravenous infusion, 2 weeks as a course of treatment, the rest time was two days between the two courses of treatment, with a total of 2 courses. Before and after treatment the urine microalbumin (U-mAlb), 24 h urinary protein (U-Pro), serum urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), triglyceride (TG), total cholesterol (TC) were measured. **Results** After treatment the levels of U-mAlb, U-Pro, BUN, SCr, TG and TC in two groups decreased, but those in the treatment group decreased more significantly. **Conclusion** Irbesartan combined sodium ferulate in the treatment of patients with diabetic nephropathy at stage III ~ IV is a more practical treatment methods, the combination of the two drugs can enhance the protective effect on kidney.

[Key words] Diabetic nephropathy; Irbesartan; Sodium ferulate

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病 (DM) 最严重的慢性微血管并发症之一, 据近年报道^[1] DN 是美国和欧洲终末期肾功能衰竭 (ESRD) 的首因, 占 44.5%, 也正在迅速成为发展中国家 ESRD 的首位因素, 在我国 DM 中 DN 的患病率为 33.6%, 严重危害 DM 患者的生命和健康。早期诊断、早期治疗是延缓 DN 病情进展的主要手段。近年来我们应用厄贝沙坦与阿魏酸钠联合治疗 DN 取得了一定疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 60 例患者均为我院 2004-09 ~ 2008-04 住院的病人, 糖尿病符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准, 糖尿病肾病按国际通用的 Mogensen 糖尿病肾病分期诊断标准^[2], 均为糖尿病肾病 III ~ IV 期患者, 血清肌酐 (Scr) < 250 $\mu\text{mol/L}$; 其中 I 型 3 例, II 型 57 例。对照组: 男 17 例, 女 13 例; 年龄 30 ~ 71 (54.13 $\pm$ 11.16) 岁; 病程 1 ~ 23 (9.18 $\pm$ 5.22) 年; 糖尿病肾病 III 期 18 例, IV 期 12 例。治疗组: 男 16 例, 女 14 例; 年龄 31 ~ 70 (54.31 $\pm$ 8.4) 岁; 病程 9 个月 ~ 26 年, 平均 (10.5 $\pm$ 5.96) 年; 糖尿病肾病 III 期 19 例, IV 期 11 例。糖尿病肾病 III 期即尿微量白蛋白 (U-mAlb) < 22.5 mg/24 h, 尿蛋白定量 (24 h U-Pro) < 0.5 g, 尿常规蛋白测定阴性; 糖尿病肾病 IV 期 U-mAlb $\geq$ 22.5 mg/24 h, U-Pro $\geq$ 0.5 g, 尿常规蛋白测定阳性。均排除糖尿病急性代谢紊乱、泌尿系感染及原发性肾脏疾病、原发性心脏病、肝脏病、脑疾病引起的蛋白尿, 且近期末使用过对肾脏有损害的药物和降压类药物 [血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 及血管紧张素受体拮抗剂 (ARB)]。两组患者的一般情况 (年龄、性别、病程、血糖、血压、并发症等方面) 差异均无统计学意义 ($P >$

0.05), 具有可比性。

1.2 方法 所有患者治疗前 1 周每天测血压 1 次, 连续 7 次的平均血压值作为治疗前基础血压, 全部病例均进行糖尿病宣教、糖尿病饮食及低蛋白饮食 (蛋白质 = 0.8 ~ 1.0 g/d), 根据病情口服降糖药物或应用胰岛素降糖治疗, 使空腹血糖 $\leq$ 7.0 mmol/L, 餐后 2 h 血糖 $\leq$ 9.0 mmol/L, 血压控制在 130/80 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 以下。对照组给予厄贝沙坦 150 mg/d 开始, 治疗组在厄贝沙坦的基础上给予阿魏酸钠 300 mg 加入 250 ml 生理盐水静滴, 1 次/d, 2 周为 1 个疗程, 休息 2 d 继续第 2 个疗程, 共 2 个疗程。观察期间两组停用降脂、抗血小板聚集、抗凝、扩血管等药物。并于整个过程中反复多次观测血压, 根据血压控制情况调整厄贝沙坦的剂量, 在 150 ~ 300 mg/d, 血压控制不好者可加用钙通道阻滞剂 (CCB) 类药物。

1.3 观察指标

1.3.1 实验室指标 观察治疗前、后 U-mAlb (免疫比浊法)、24 h U-Pro、血清肌酐 (SCr)、尿素氮 (BUN)、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)。

1.3.2 临床表现 观察清晨服药前血压, 水肿情况, 咳嗽、头痛、胃肠道反应等不良反应。

1.3.3 安全性评价 观察是否有出血、药物过敏、急性胰腺炎等副作用, 肝、肾功能变化。

1.4 统计学方法 所有数据用 SPSS10.0 软件包进行统计学分析, 计量数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多重比较采用双因素重复测量数据方差分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后各指标监测结果比较 两组患者经治疗后 U-mAlb、24 h U-Pro、BUN、SCr 均较治疗

前下降,对照组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组治疗前后 U-mAlb、U-Pro、BUN、Scr 变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时段	U-mAlb (mg/L)	U-Pro (g/24h)	BUN (mmol/L)	Scr (μ mol/L)
对照组 ($n=30$)	治疗前	184.44 $\pm$ 130.96	1.89 $\pm$ 0.88	11.87 $\pm$ 3.29	160.72 $\pm$ 22.37
	治疗后	127.93 $\pm$ 113.64 *	1.9 $\pm$ 0.86 *	9.84 $\pm$ 1.57 *	129.38 $\pm$ 26.66 *
治疗组 ($n=30$)	治疗前	187.3 $\pm$ 86.81	1.3 $\pm$ 0.79	11.46 $\pm$ 2.93	156.66 $\pm$ 42.43
	治疗后	75.87 $\pm$ 59.13 Δ ▲	0.86 $\pm$ 0.41b Δ ▲	6.08 $\pm$ 1.37 Δ ▲	82.29 $\pm$ 44.73 Δ ▲

注:组内与治疗前比较,* $P < 0.05$, $\Delta P < 0.01$;与对照组治疗后比较,▲ $P < 0.05$

2.2 两组治疗前后 TG、TC 变化比较 两组患者治疗前后 TG、TC 变化较小,对照组经治疗后 TG、TC 未见下降($P > 0.05$),治疗组经治疗后 TG、TC 较治疗前下降($P < 0.05$),两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组治疗前后 TG、TC 变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时段	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)
对照组 ($n=31$)	治疗前	5.21 $\pm$ 1.19	2.44 $\pm$ 0.71
	治疗后	5.13 $\pm$ 1.15	2.33 $\pm$ 1.22
治疗组 ($n=31$)	治疗前	5.08 $\pm$ 0.89	2.29 $\pm$ 1.15
	治疗后	4.65 $\pm$ 0.68 *▲	1.47 $\pm$ 0.64 *▲

注:组内与治疗前比较,* $P < 0.05$, $\Delta P < 0.01$;与对照组治疗后比较,▲ $P < 0.05$

2.3 两组不良反应比较 治疗组出现干性咳嗽1例停药后消失,对照组和治疗组各出现1例一过性肌酐升高和血钾升高,未发现血管性水肿、急性胰腺炎、味觉障碍、药物性皮炎、头痛、胃肠道反应,肝功能受损等不良反应,所有患者均完成整个疗程治疗。

2.4 两组治疗后临床表现改善情况比较 两组患者多饮、多尿、多食、水肿、乏力、头昏、头晕、视物模糊等临床症状较前好转或消失。

3 讨论

3.1 DN 发病机理和临床表现 目前公认 DN 的发病机理为由胰岛素代谢障碍而导致的长期高血糖是 DN 发病的最关键原因。一方面由于糖代谢紊乱所导致的肾脏血液动力学改变、醛糖还原酶通路激活、蛋白激酶 C(PKC)的活化、已糖氨通路过度活跃、蛋白糖基化产物(AGEs)形成过多、氧化应激等导致对各种蛋白(包括组织结构蛋白、酶蛋白等)修饰作用以及通过糖化蛋白高级产物受体结合。二方面是众多细胞因子、炎症介质、血管活性物质、生长因子被激活等形成了直接的发病机制。病理上最早表现为肾脏增大,随着病程增长,系膜细胞增生和细胞外基

质增多,肾小球基底膜增厚和通透性增加,破坏了肾小球的生理结构、屏障功能和膜电荷,足突融合与足突间隙消失,产生蛋白尿,进一步发展可出现纤维蛋白原呈线样或颗粒样沿基膜沉着,最后可出现典型的肾小球硬化和肾间质纤维化。临床上早期表现为微量白蛋白尿,随后可出现持续性蛋白尿、高血压和进行性肾功能下降^[3,4]。

3.2 DN 与 DM 的关系 DM 状态下肾内局部内皮素(ET)系统和肾素-血管紧张素系统(RAS)异常活跃,血管紧张素 II(Ang II)和内皮素(ET)分泌增多,Ang II 和 ET 作用相似,在糖尿病肾病的发生和发展中均起重要作用。Ang II 在肾内引起出入球小动脉不均一的收缩,可引起肾小球囊内压力升高及肾小球滤过膜非选择性大孔直径、数目增加,从而引起尿蛋白排泄增多;它可以直接促使肾小球系膜细胞增生和肥大,并刺激血管活动物质和细胞因子的产生,导致细胞外基质进行性积聚,促进炎症细胞在肾小球和肾小管间质浸润;还可以直接作用于肾间质或纤维细胞导致间质纤维化^[5]。ET 以 ET-1 活性最强,不仅干扰血糖代谢,加剧患者的糖代谢紊乱,而且是迄今发现的体内作用最强、最长效缩血管多肽。糖尿病状态下,由于 PKC 激活,使 ET 前体原 mRNA 表达增加,ET-1 分泌增加;ET-1 能刺激 Ang II 的生成、增加细胞内钙离子浓度而产生血管收缩效应,其出球小动脉的收缩作用更明显,从而增加肾小球的跨膜压,引起肾小球血流动力学的改变(早期肾小球内高灌注及高滤过,病情发展,后期低滤过);促进血栓素 A2(TXA2)形成,导致肾小球阻力升高,能刺激系膜细胞由静止期进入生长、增殖期;促进肾小球上皮细胞合成蛋白多糖;还以自分泌及旁分泌的方式结合于系膜细胞(MC)上 A 受体(ETAR)和 B 受体 ETBR 两种膜受体,刺激转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、肿瘤坏死因子(TNF)、生长因子(GF)及前列腺素类物质的合成和释放,调节肾血

管和系膜细胞活力,直接引起 MC 收缩和刺激 MC 增殖,增加胞外基质(ECM)的蛋白基因表达,以上机制共同导致肾小球系膜细胞增殖和系膜区基质堆积、毛细血管基质增厚、胞外基质增加,从而导致肾小球结构破坏及纤维化。ET 还可引起糖尿病患者胰岛素抵抗,并且两者相互影响,ET 不仅与胰岛素竞争蛋白激酶细胞依赖性通道,影响肌肉摄取葡萄糖,而且对抗胰岛素的舒血管作用,减少胰岛素敏感靶器官的血流量,从而干扰胰岛素正常作用,引起胰岛素抵抗,加快 DN 进展^[6]。

3.3 厄贝沙坦和阿魏酸钠作用机理 厄贝沙坦(Irbesartan, Avapro)是一种非肽类选择性 Ang II AT1 受体拮抗剂(ARB),能选择性地阻断 AT1,使 Ang II 不能和 AT1 受体结合,从而阻断了 Ang II 的各种药理作用,阻断了升压效应,扩张肾小球出入球小动脉,扩张出球小动脉作用更明显,降低了肾小球内“三高”(高压、高灌注、高滤过),改善肾血流动力学状态,改善肾小球滤过膜的选择通透性,改善足细胞的功能,使肾小球对白蛋白的通透性降低,减少蛋白尿的产生;抑制肾小球系膜细胞的异常增殖,阻止了细胞外基质合成增加,延缓了肾小球硬化的进展;独特的改善肾间质纤维化,从而延缓肾小球硬化进展的作用;可下调 TGF- β 1 的表达,减少糖蛋白、胶原等细胞外质蛋白的表达和沉积,延缓肾脏肥大过程;减少肾小球滤过膜孔径,改善滤过膜电荷分布,减少尿蛋白排泄对肾小管间质的损伤。厄贝沙坦不阻断 AT2,使 Ang II 充分地与 AT2 受体结合,从而促进了降压效应,降血压方面有“双重受益效应”^[7]。厄贝沙坦在治疗糖尿病肾病中可明显降低蛋白尿,对肾功能具有一定的保护作用。近年来 ARB 被证实具有降压之外的肾保护作用,2008 年《中国糖尿病防治指南》推荐糖尿病患者从出现微量白蛋白尿开始,无论有无高血压均应服用 ACEI 或 ARB。阿魏酸钠(sodium ferulate, SF,有效成分 3-甲氧基-4-羟基-苯丙烯酸钠)是一种新型非肽类内皮素受体(ETR)拮抗剂,能和内皮素竞争性争夺内皮素受体,抑制 ET-1 与内皮素受体(ETA)结合,阻断内皮素的增殖效应,通过抑制 ET 的直接缩血管及抑制 Ang II

的合成而致的间接缩血管作用,阻断内皮素的缩血管效应;通过调节 PGI2 和 TXA2 平衡,抑制血小板黏附和聚集,抗凝血,抗微血栓形成,改善肾小球“三高”症状,改善肾脏血液循环,降低肾脏缺血损害;通过抗蛋白质非酶糖基化、抗氧化和清除自由基、抑制炎症反应等作用,抑制一系列因子的表达而延缓肾脏纤维化的形成过程。SF 能提高超氧化物歧化酶的活性,降低血小板脂质氧化产物丙二醛生成,抑制脂质过氧化反应,抑制内皮细胞生成内皮素,促进 NO 的合成,从而达到松弛平滑肌、保护内皮细胞的作用,对肾小球基底膜屏障起保护作用,减轻通透性蛋白尿,减少尿微量白蛋白。SF 还能抑制胆固醇合成,降低血脂;阻止 ET 的胰岛素抵抗作用,改善糖代谢,从根本上改善 DN 的病因,有效减少蛋白尿,改善肾功能,改善 DN 的临床症状,从而延缓 DN 的病情进展^[5]。本组资料显示,对照组经厄贝沙坦治疗后患者血压降低,尿蛋白及尿微量白蛋白减少,肾功能好转,表明厄贝沙坦有降压之外的肾保护作用。治疗组与对照组相比,治疗后对照组 TG、TC 无明显变化,治疗组 TG、TC 下降,表明阿魏酸钠有调脂作用,且治疗组在血压控制的同时,UmAlb、U-Pro、BUN、SCr 下降更明显,表明厄贝沙坦和阿魏酸钠两药联合,对减少尿蛋白,保护肾脏功能,具有更好的作用,值得临床推广。

参考文献

- 1 安玲,褚以德. 糖尿病肾病早期诊断与治疗[J]. 青海医药杂志,2009,39(3):74-77.
- 2 陈灏珠,林果为,主编. 实用内科学[M]. 第13版. 北京:人民卫生出版社,2009:2307-2308.
- 3 郑法雷,章有康,陈香美,主编. 肾脏病临床与进展[M]. 北京:人民军医出版社,2006:85.
- 4 林善铤. 糖尿病肾病[J]. 中华内科杂志,2005,44(3):229-230.
- 5 周万洪,曹灵. 阿魏酸钠在肾脏疾病中的应用[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2007,8(8):495-496.
- 6 何伟. 降钙素基因相关肽和内皮素与糖尿病肾病的关系[J]. 中华糖尿病杂志,2005,13(2):74.
- 7 王京丽,贾秀虹. “沙坦”类药物的研究进展[J]. 国际药学研究杂志,2007,36(6):435.

[收稿日期 2010-03-19][本文编辑 宋卓孙 刘京虹]