

阿魏酸哌嗪与贝那普利联用对早期糖尿病肾病患者尿白蛋白排泄率的影响

涂传发, 王丽君, 金 都, 杨宏伟, 张幽幽, 牟晓月 (浙江省台州市第一人民医院内分泌代谢科, 浙江 台州 318020)

[摘要] 目的 探讨阿魏酸哌嗪联合贝那普利对早期糖尿病肾病患者尿白蛋白排泄率(UAER)的影响。方法 将符合纳入标准患者随机分成试验组和对照组。试验组使用阿魏酸哌嗪和贝那普利,对照组仅使用贝那普利。比较治疗前及治疗后3个月的UAER、24 h尿蛋白、血肌酐、血糖、糖化血红蛋白、CRP和血压的差异。结果 ①两组治疗后UAER、24 h尿蛋白、CRP和血压均较治疗前显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),但血肌酐、血糖和糖化血红蛋白无显著变化,差异无统计学意义($P > 0.05$);②治疗后试验组UAER、24 h尿蛋白和CRP显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 阿魏酸哌嗪与贝那普利联用可进一步降低UAER从而提高糖尿病肾病(DN)的治疗效果。

[关键词] 阿魏酸哌嗪; 贝那普利; 糖尿病肾病; 尿白蛋白排泄率

[中图分类号] R977 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2013)01-0049-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.01.014

Effect of combined therapy with piperazine ferulate and benazepril on urinary albumin excretion rate in patients with early diabetic nephropathy

TU Chuan-fa, WANG Li-jun, JIN Du, YANG Hong-wei, ZHANG You-you, MOU Xiao-yue (Endocrine Department, the First People Hospital of Taizhou, Taizhou 318020, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of combined therapy with piperazine ferulate and benazepril on urinary albumin excretion rate(UAER) in patients with early diabetic nephropathy(DN). **Methods** A total of 164 children were included in the study, 82 of whom accepted piperazine ferulate and benazepril were put into the observed group, 82 of whom accepted only benazepril were put into the control group. The difference of the UAER, 24 h urinary protein, Serum creatinine, blood glucose, glycosylated hemoglobin and CRP were compared by T test. **Results** ①After treatment, the UAER, 24 h urinary protein, CRP and blood pressure were significantly lower than that before treatment in both observed group and control group; ②The UAER, 24 h urinary protein and CRP were significantly lower in the observed group than that of the control group after treatment. **Conclusion** Combined use of piperazine ferulate and benazepril could significantly lower the levels of UAER in patients with early DN.

[Key words] piperazine ferulate; benazepril; diabetic nephropathy; urinary albumin excretion rate

循证医学已证实,以贝那普利为代表的血管紧张素-转换酶抑制剂(ACEI)可降低糖尿病肾病(DN)患者的尿白蛋白排泄率(UAER)^[1],已广泛应用于DN的治疗。临床上经常加用阿魏酸哌嗪以期提高临床疗效,然而贝那普利联合阿魏酸哌嗪治疗DN疗效是否优于单用贝那普利,尚缺乏研究。本研究探讨两药合用对DN患者UAER的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2009年7月~2011年7月在台州市第一人民医院内分泌代谢科就诊的Ⅲ期2型糖尿病(T2DM)患者为研究对象。本试验经过本院

伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。纳入标准:①DN诊断与分期标准符合Mogenson糖尿病肾病诊断标准^[2];②血糖控制良好且病情稳定;③无严重高血压、酮症酸中毒、感染或近期应用肾毒性药物史;④UAER为20~200 μg/min;⑤从未服用过ACEI类和ARB类药物。排除标准:①原发性肾脏疾病;②并发严重心血管与肝脏疾病患者;③年龄<18岁;④孕妇及哺乳期的妇女;⑤感染或发热的患者;⑥肿瘤患者;⑦使用其他活血药物、抗凝药物等。试验组82例,男50例,女32例;年龄44~73岁,平均(53.12±7.18)岁;糖尿病病程5~22年,平均(13.13±1.92)年。对照组82例,男48例,女34例;年龄39~74岁,平均(52.35±7.25)岁;糖尿病病程4~23年,平均(12.76±1.85)年。

[作者简介] 涂传发(1980-),男,主治医师。Tel: 13325866485, E-mail: xiaotys@126.com.

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方法 根据随机数字表法将入选患者随机分成试验组和对照组,试验组在常规治疗基础上加服阿魏酸哌嗪片(康普药业股份有限公司,批号 H43021760,用法:每次 150 mg,每天 3 次)和贝那普利片(北京诺华制药有限公司,批号 H20000292,用法:每次 10 mg,每天 1 次)。对照组在常规治疗基础上加服贝那普利片(北京诺华制药有限公司,批号 H20000292,用法:每次 10 mg,每天 1 次)。常规治疗指加强饮食控制,适当运动,口服或使用胰岛素降糖等。治疗目标:空腹血糖控制在 6.0~7.0 mmol/L,餐后 2 h 血糖 7.8~11.1 mmol/L,糖化血红蛋白 <7.0%。

1.2.2 观察指标 分别于治疗前及治疗后 3 个月各抽取空腹静脉血 5 ml。血肌酐、血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)采用全自动生化仪(罗氏 7600)检测;C 反应蛋白(CRP)采用酶联免疫方法检测(试剂由美国 RapidBio 公司生产,批号 3320589);UAER($\mu\text{g}/\text{min}$) = 尿白蛋白浓度($\mu\text{g}/\text{ml}$) \times 24 h 尿液总量(ml) / 60 min \times 24 h,尿白蛋白采用放射免疫法测定

(试剂盒购于中国原子能科学研究院)。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计学软件进行数据处理,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示。计量资料服从正态分布且方差齐时,组间比较采用 t 检验;计数资料用相对数表示,采用同组内的 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 试验组与对照组一般情况比较 两组在年龄、性别构成、收缩压、舒张压及病程方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 1。

2.2 试验组与对照组治疗前后各指标比较 两组治疗前 UAER、24 h 尿蛋白、血肌酐、血糖、HbA1c、CRP、收缩压和舒张压比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组治疗后 UAER、24 h 尿蛋白、CRP、收缩压和舒张压均较治疗前显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),但血肌酐、血糖和 HbA1c 无显著变化,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后试验组 UAER、24 h 尿蛋白和 CRP 显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 2。

表 1 试验组和对照组一般情况的比较($n = 82$)

组别	年龄(岁)	男/女	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	病程(年)
对照组	52.35 \pm 7.25	48/34	135.68 \pm 12.32	86.57 \pm 8.26	12.76 \pm 1.85
试验组	53.12 \pm 7.18	50/32	136.12 \pm 12.53	85.95 \pm 8.11	13.13 \pm 1.92
t/χ^2	-0.683	0.101	-0.227	0.485	-1.257
P	0.496	0.750	0.821	0.629	0.213

表 2 试验组与对照组治疗前后各项指标的比较($n = 82$)

检测指标	对照组		试验组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
尿蛋白排泄率($\mu\text{g}/\text{min}$)	84.53 \pm 24.39	72.23 \pm 21.48 ¹⁾	82.46 \pm 24.81	58.26 \pm 17.84 ^{1) 2)}
24 h 尿蛋白($\text{g}/24\text{h}$)	0.86 \pm 0.23	0.42 \pm 0.15 ¹⁾	0.88 \pm 0.25	0.24 \pm 0.11 ^{1) 2)}
血肌酐($\mu\text{mol}/\text{L}$)	88.76 \pm 15.23	86.62 \pm 14.12	87.92 \pm 16.10	85.96 \pm 15.94
血糖(mmol/L)	6.28 \pm 1.12	6.12 \pm 1.08	6.19 \pm 1.11	6.23 \pm 1.12
糖化血红蛋白(%)	6.78 \pm 0.55	6.62 \pm 0.49	6.64 \pm 0.52	6.59 \pm 0.47
C 反应蛋白(mg/L)	10.88 \pm 2.16	6.89 \pm 1.58 ¹⁾	11.03 \pm 1.92	4.64 \pm 1.15 ^{1) 2)}
收缩压(mmHg)	135.68 \pm 12.32	122.76 \pm 11.21 ¹⁾	136.12 \pm 12.53	123.12 \pm 11.25 ¹⁾
舒张压(mmHg)	86.57 \pm 8.26	80.24 \pm 7.89 ¹⁾	85.95 \pm 8.11	80.35 \pm 8.02 ¹⁾

注: ¹⁾ $P < 0.05$ 表示与同组治疗前比较,差异有统计学意义; ²⁾ $P < 0.05$ 表示与对照组治疗后比较,差异有统计学意义。

3 讨论

尿微量白蛋白的出现是糖尿病早期肾损伤的敏感指标^[3],CRP 已成为判断 DN 损伤的严重程度、预后及治疗后恢复情况的一个重要指标。因此,本研究将 UAER 和 CRP 作为药物疗效评价的主要指标。在治疗前,两组 UAER、24 h 尿蛋白、血肌酐、血糖、HbA1c 和 CRP 比较,差异无统计学意义,表明两组

具有可比性。治疗后 3 个月,两组 UAER、24 h 尿蛋白和 CRP 均较治疗前显著下降,表明两种治疗方案治疗 DN 均具有较好疗效。但阿魏酸哌嗪联合贝那普利组 UAER、24 h 尿蛋白和 CRP 较单用贝那普利组下降明显,差别有统计学意义。

糖尿病引起蛋白尿的主要原因在于其导致肾小球“高灌注”、“高滤过”。贝那普利扩张出球小动脉
(下转第 56 页)

8.198 × 10⁻³ mol/L ,以上研究对姜黄素溶解度有一定的提高 ,本研究直接将姜黄素溶于 PEG-400 中 ,溶解度达到了 0.114 mol/L ,明显高于以上研究结果 ,从而为姜黄素注射剂的研究开发创造了有利条件。

本研究也对姜黄素溶液在不同酸碱度条件下的稳定性及有效期进行了考察 ,实验测得本溶液在 pH 值为 3.70 时稳定性最高 ,姜黄素 PEG-400 溶液在碱性和过酸性条件下均不稳定。实验结果表明 ,含有 0.10% 没食子酸丙酯的姜黄素 PEG-400 溶液在室温 (25 ℃) 条件下的有效期为 296.1 d ,相比于谭俊等^[11] 制备的姜黄素注射液 ,在室温下有效期仅为 73 d ;霍文等^[12] 制备的姜黄素溶液 ,半衰期仅为 18 d ,含有 0.10% 的没食子酸丙酯的姜黄素 PEG-400 溶液的稳定性有明显提高。

同时 ,针对姜黄素的 PEG-400 溶液在灭菌时有很大程度降解的问题 ,本研究筛选出的 0.1% 没食子酸丙酯作为稳定剂对姜黄素的 PEG-400 溶液灭菌稳定性有很好的作用 ,使灭菌前后的姜黄素含量几乎没有变化 ,对姜黄素注射剂的开发具有很大意义。

可见 ,将姜黄素溶于 PEG-400 中制备成注射剂 ,解决了姜黄素溶解度低、稳定性差的问题 ,并且筛选到了合适的稳定剂使姜黄素 PEG-400 溶液灭菌过程中降解的问题得到了解决 ,为姜黄素注射剂的临床应用提供了参考。

(上接第 50 页)

大于入球小动脉 ,可减少肾小球灌注 ,降低肾小球内压力 ,减少蛋白从肾小球中滤过 ,因此 ,可降低 DN 患者 UARE。这一原理已为临床医师所熟悉。然而 ,临床中常用的阿魏酸哌嗪片 ,一直有“保肾康”的美名 ,也在临床中广泛应用。但其对 DN 患者 UAER 有无影响尚缺乏研究。本研究提示 ,贝那普利联合阿魏酸哌嗪可通过进一步降低 UAER 而起到治疗 DN 的作用 ,为本研究创新之处。康辉等^[4] 也曾使用阿魏酸哌嗪治疗 DN ,认为其能改善早期 DN 患者临床症状 ,又能改善肾功能 ,对早期 DN 有较好的治疗作用。但其评价疗效的指标非公认的 UAER ,且未提及是否同时使用 ACEI 类药物 ,尚缺乏说服力。阿魏酸哌嗪之所以能够降低 UAER ,可能在于其可拮抗内皮素引起的血管收缩^[5] ,从而降低肾小球内压 ;此外 ,DN 为微血管病变 ,患者体内存在高凝状态 ,阿魏酸哌嗪为中药川芎提取物 ,具有抑制血小板聚集、抗凝血、改善微循环 ,减轻肾组织损伤 ,加速其修复过程等作用^[6]。

综上所述 ,本研究提示阿魏酸哌嗪联合贝那普利可通过加强降低 UAER 而提高 DN 治疗效果。当然 ,本研究为单中心研究 ,病例数不多 ,随访时间较短 ,其

【参考文献】

[1] 余美荣 ,蒋福升 ,丁志山.姜黄素的研究进展[J].中草药,2009,40(5):828.
 [2] 狄建彬 ,顾振纶 ,赵笑东 ,等.姜黄素的抗氧化和抗炎作用研究进展[J].中草药,2010,41(5):附18.
 [3] 贾绍华 ,张舜尧.姜黄素的药理作用研究进展[J].中国现代药物应用,2009,3(22):188.
 [4] 张庆云 ,莫 曾.姜黄素生物利用度研究进展[J].中国药房,2009,20(33):2632.
 [5] 于冬青 ,邓华聪.姜黄素的药理作用研究进展[J].山东医药,2005,45(2):72.
 [6] Rowe RC ,Sheskey PJ ,Weller PJ.药用辅料(原著第4版)[M].第一版.北京:化学工业出版社,2005:73-523.
 [7] 万 红 ,赵 轶 ,韩 刚.不同条件下姜黄素稳定性的研究[J].中国医学创新,2009,6(16):35.
 [8] 韩 刚 ,许建华 ,李魏娜 ,等.姜黄素 β-环糊精包合物的制备工艺研究[J].中药材,2004,27(12):946.
 [9] 寇雪莹 ,姚中福.混合表面活性剂对姜黄素的增溶作用[J].山东理工大学学报:自然科学版,2010,24(3):6.
 [10] 孙洲亮 ,王 昆 ,林新华.聚乙二醇修饰姜黄素衍生物的制备及表征[J].海峡药学,2008,20(12):7.
 [11] 谭 俊 ,蔡卓凡 ,王诗明.姜黄素制剂稳定性实验研究[J].中药材,2002,25(8):586.
 [12] 韩 刚 ,霍 文 ,李秋影 ,等.姜黄素的稳定性研究[J].中成药,2007,29(2):291.

[收稿日期]2012-06-01

[修回日期]2012-10-30

长期疗效如何尚不清楚。

【参考文献】

[1] Song J ,Li YH ,Yang XD. Effect of combined therapy with bailing capsule and benazepril on urinary albumin excretion rate and C-reactive protein in patients with early diabetic nephropathy [J]. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi ,2009 ,29(9) : 791.
 [2] World Health Organization. Definition ,diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization ,1999: 442.
 [3] Ito H ,Komatsu Y ,Mifune M ,et al. The estimated GFR ,but not the stage of diabetic nephropathy graded by the urinary albumin excretion ,is associated with the carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study [J]. Cardiovasc Diabetol ,2010 ,15(1) : 9.
 [4] 康 辉 ,张秀丽 ,柴红宇.保肾康治疗早期糖尿病肾病的临床观察[J].中国民康医学,2009,21(3):252.
 [5] 赵艳平.胰激肽原酶联合保肾康治疗糖尿病肾病疗效观察[J].中外医疗,2011,15(1):148.
 [6] 何关富.金水宝与保肾康治疗糖尿病肾病的比较研究[J].中国现代药物应用,2010,4(6):130.

[收稿日期]2012-03-08

[修回日期]2012-07-07