

雷米普利联合低分子量肝素钙治疗老年糖尿病肾病的临床研究

顾燕红, 付顺坤, 周东池, 顾惠芳, 潘丽华, 战晓丽, 乔青燕, 金惠敏*

上海市浦东医院, 上海 201300

摘要: **目的** 探讨雷米普利与低分子量肝素钙联合用药治疗老年糖尿病肾病的疗效和作用机制。 **方法** 选取 2013 年 4 月—2014 年 4 月上海市浦东医院收治的糖尿病肾病患者 78 例, 随机分为两组, 治疗组给予雷米普利片, 口服, 2.5 mg/次, 2 次/d, 同时 sc 给予低分子量肝素钙注射液, 5 000 U/次, 1 次/d; 对照组仅 sc 给予低分子量肝素钙注射液 5 000 U/次, 1 次/d。治疗 4 周后评价两组的血压、肾功能、凝血功能变化、抗氧化指标和疗效。 **结果** 治疗后, 对照组尿蛋白排泄率 (UAER)、24 h 尿蛋白、血尿素氮 (BUN)、收缩压与治疗前比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 治疗组 UAER、24 h 尿蛋白、肌酐 (Cr)、BUN、纤维蛋白原 (FIB)、血压与治疗前比较差异均具有统计学意义 ($P < 0.01$), 且与对照组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗组与对照组在丙二醛 (MDA)、超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽 (GSH) 和过氧化氢酶 (CAT) 比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$ 、0.01); 治疗组的有效率为 89.74%, 对照组的为 79.49%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。 **结论** 雷米普利与低分子量肝素钙联合用药能够改善机体酶性抗氧化系统对自由基清除, 从而提高对老年糖尿病肾病的疗效。

关键词: 雷米普利片; 低分子量肝素钙注射液; 糖尿病肾病; 抗氧化

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)01-0061-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.01.014

Clinical study on ramipril combined with low molecular weight heparin calcium in treatment of elderly diabetic nephropathy

GU Yan-hong, FU Shun-kun, ZHOU Dong-chi, GU Hui-fang, PAN Li-hua, ZHAN Xiao-li, QIAO Qing-yan, JIN Hui-min

Shanghai Pudong Hospital, Shanghai 201300, China

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy and mechanism of ramipril combined with low molecular weight heparin calcium in treatment of elderly diabetic nephropathy. **Methods** Patients (78 cases) with diabetic nephropathy in Shanghai Pudong Hospital from April 2013 to April 2014 were randomly divided into two groups. The patients in the control group were sc administered with Low Molecular Heparin Calcium Injection 5 000 U/time, once daily. Patients in treatment group were po administered with Ramipril Tablets on the basis of control group, 2.5 mg/time, twice daily. Blood pressure, renal function, blood coagulation function, anti-oxidant index, and efficacy were evaluated after 4 weeks. **Results** After treatment, the UAER, 24 h urinary protein, BUN, and systolic blood pressure in control group were significantly improved, and the difference was statistically significant before and after the treatment in the same group ($P < 0.01$). The UAER, 24 h urinary protein, Cr, BUN, FIB, blood pressure in treatment group were improved, and the difference was statistically significant before and after the treatment in the same group ($P < 0.01$), and there was significant difference between the two groups ($P < 0.01$). The levels of MDA, SOD, GSH and CAT between treatment group and control group were statistically significant ($P < 0.05$, 0.01). The efficacy in the control and treatment groups was 89.74% and 79.49%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Ramipril combined with low molecular weight heparin calcium can improve the body enzymatic antioxidant system, so as to improve the efficacy of diabetic nephropathy.

Key words: Ramipril Tablets; Low Molecular Heparin Calcium Injection; diabetic nephropathy; antioxidant

收稿日期: 2014-12-23

基金项目: 上海市浦东新区卫生系统重点学科建设资助项目 (PWZx2014-11); 上海市浦东新区医学领先人才项目 (PWRI2012-05); 复旦大学优势建设学科资助项目

作者简介: 顾燕红 (1978—), 女, 主治医师, 研究方向为肾内科慢性肾脏病。Tel: 13661653607 E-mail: gyh13661653607@163.com

*通信作者 金惠敏 (1963—), 男, 博士, 主任医师, 研究方向为肾内科慢性肾脏病。E-mail: hmjgli@163.com

糖尿病肾病是糖尿病患者死亡的主要原因,临床表现以高血压、水肿、蛋白尿和晚期肾衰竭为主。早期糖尿病肾病以微量蛋白尿为特征,及时控制尿蛋白对糖尿病肾病疗效具有至关重要的作用^[1]。目前临床对糖尿病肾病以血管紧张素转换酶抑制剂为常用治疗方法,雷米普利是其中最为常用的药物。多数研究都从雷米普利降压和调节血管紧张素Ⅱ活性出发,探讨其对糖尿病肾病的治疗作用^[2]。近年来,关于雷米普利对自由基的清除作用已越来越得到人们重视,因此本研究从自由基角度出发,采用雷米普利对糖尿病肾病进行治疗。

1 资料与方法

1.1 研究标准

本研究在上海市浦东医院伦理委员会批准和监督下进行,研究开始前已向患者告知可能的风险及收益,所有患者均知情同意并签署同意书。患者均来自上海市浦东医院 2013 年 4 月—2014 年 4 月收治的糖尿病肾病患者。

纳入标准:(1)年龄 ≥ 60 岁;(2)符合 1999 年世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准^[3],且糖尿病病史 ≥ 10 年;(3)Moensen 糖尿病肾病分期达到Ⅲ期或Ⅳ期;(4)24 h 尿白蛋白排泄率(UAER)20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$;(5)经糖尿病基础治疗后,血糖控制效果良好,空腹血糖 $< 7.8 \text{ mmol}/\text{L}$ 。

排除标准:(1)肾血管性高血压患者;(2)各种难治性水肿患者;(3)患有或合并其他严重原发继发性疾病者;(4)血清转氨酶在正常值 2 倍以上者;(5)心肌梗死、感染及肾炎等其他导致尿微量白蛋白增多等疾病患者;(6)半年内有恶性高血压或脑血管意外、等严重病史者;(7)孕妇、哺乳期、恶性肿瘤患者;(8)对本药物出现过敏反应者。

剔除标准:(1)依从性差的患者;(2)在观察过程中出现严重过敏反应或不良反应者及试验过程中病情恶化不能继续接受试验方案处理者。

1.2 临床资料

共收集观察对象 78 例,年龄(67.2 ± 11.3)岁,男性 41 例,女性 37 例,糖尿病肾病分期Ⅲ期 50 例,Ⅳ期 28 例,病程(11.4 ± 7.6)年,24 h UAER(111.3 ± 34.4) $\mu\text{g}/\text{min}$,24 h 尿蛋白(454.3 ± 56.3) $\text{mg}/24 \text{ h}$,空腹血糖(7.29 ± 3.29) mmol/L 。

将观察对象按照随机数字分为 2 组,每组 39 例。治疗组年龄(66.7 ± 10.4)岁,男性 21 例,女性 18 例,糖尿病肾病分期Ⅲ期 25 例,Ⅳ期 14 例,

病程(11.6 ± 5.4)年,24 h UAER(106.3 ± 43.7) $\mu\text{g}/\text{min}$,24 h 尿蛋白(439.3 ± 74.8) $\text{mg}/24 \text{ h}$,空腹血糖(7.24 ± 2.55) mmol/L ;对照组年龄(67.6 ± 12.7)岁,男性 20 例,女性 19 例,糖尿病肾病分期Ⅲ期 25 例,Ⅳ期 14 例,病程(11.2 ± 8.6)年,24 h UAER(118.3 ± 68.9) $\mu\text{g}/\text{min}$,24 h 尿蛋白(469.8 ± 48.9) $\text{mg}/24 \text{ h}$,空腹血糖(7.35 ± 3.11) mmol/L 。两组患者各基线资料差异无统计学意义,具有可比性。

1.3 治疗方法

两组患者均给予饮食控制和降糖药物治疗,治疗组给予雷米普利片(昆山龙灯瑞迪制药有限公司,规格 2.5 $\text{mg}/\text{片}$,批号 120754),口服,2.5 $\text{mg}/\text{次}$,2 次/d,同时 sc 给予低分子量肝素钙注射液(海南通用同盟药业有限公司,规格 1 $\text{mL} : 5\ 000 \text{ U}$,批号 121204),5 000 $\text{U}/\text{次}$,1 次/d;对照组仅 sc 给予低分子量肝素钙注射液 5 000 $\text{U}/\text{次}$,1 次/d。两组均治疗 4 周后评价疗效。

1.4 检测指标

治疗前后对两组患者进行血压、肾功能、24 h 尿蛋白量和凝血功能变化的测定,并于治疗前后抽取患者血液,离心后分离血清 $-20\ ^\circ\text{C}$ 保存,ELISA 法进行血清丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、脂质过氧化物(LPO)检测。过氧化氢和乙酸重铬酸钾显色比色法进行红细胞过氧化氢酶(CAT)活性检测:将样品加入过氧化氢溶液中,混匀,反应 60 s,加入乙酸重铬酸钾终止,沸水浴 10 min,冷却后测量。二硫代二硝基苯甲酸巯基化合物反应显色法进行全血谷胱甘肽(GSH)检测,谷胱甘肽与二硫代二硝基苯甲酸产生黄色化合物,UV-754 分光光度计进行检测,按照说明书进行操作。

1.5 疗效判断

参考文献将疗效分为 3 个等级^[4]。显效:治疗后临床症状、体征全部或基本消失,肾功能正常,UAER 正常或下降 50%及以上;有效:治疗后临床症状明显好转,肾功能正常或基本正常,UAER 减少 25%~50%;无效:经治疗后临床症状无改善或加重,UAER 改善不足 25%。

有效率=(显效+有效)/患者总数

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无头痛、低血压等不良反应发生。

1.7 统计学分析

资料分析以 SPSS 20.0 软件包分析,计量资料

描述采用 $\bar{x} \pm s$, 组间比较采用独立样本 t 检验, 同一组内治疗前后比较采用配对资料 t 检验; 计数资料以 Ridit 分析比较。

2 结果

2.1 两组患者血压、肾功能及凝血功能变化

治疗前两组患者各指标差异不具有统计学意义; 治疗后, 对照组 UAER、24 h 尿蛋白、BUN、收缩压与治疗前比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 治疗组 UAER、24 h 尿蛋白、Cr、BUN、FIB、血压与治疗前比较差异均具有统计学意义 ($P < 0.01$), 且与对照组相比差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 两组患者抗氧化指标比较

治疗前两组患者抗氧化指标差异无统计学意义。治疗后, 治疗组 MDA、SOD、LPO、GSH、CAT 与治疗前比较均具有统计学意义 ($P < 0.01$), 对照组 MDA、SOD、CAT 与治疗前比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 、 0.01), 治疗组与对照组在 MDA、SOD、GSH 和 CAT 差异比较具有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 2。

2.3 两组患者疗效比较

治疗组的有效率为 89.74%, 对照组的为 79.49%, 两组有效率比较的差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组患者血压、肾功能及凝血功能变化比较

Table 1 Comparison of blood pressure, kidney function, and blood coagulation between two groups

组别	观察时间	UAER/mg	24 h 尿蛋白/mg	Cr/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	BUN/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	FIB/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg
对照	治疗前	231.56 ± 74.22	475.45 ± 65.78	81.45 ± 29.43	9.36 ± 5.89	6.35 ± 4.32	160.41 ± 89.32	98.75 ± 29.43
	治疗后	174.65 ± 54.42**	311.43 ± 56.54**	77.45 ± 43.54	8.76 ± 4.66**	6.41 ± 2.56	143.23 ± 45.43**	91.31 ± 26.4**
治疗	治疗前	234.51 ± 54.32	480.45 ± 56.77	78.49 ± 34.32	9.32 ± 4.67	6.29 ± 2.13	159.45 ± 76.44	97.45 ± 34.22
	治疗后	121.36 ± 76.43**▲	304.54 ± 82.43**▲	68.32 ± 12.67**▲	8.35 ± 7.52**▲	4.76 ± 1.54**▲	120.78 ± 34.55**▲	74.39 ± 43.21**▲

与同组治疗前比较: ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.01$ (1 mmHg=133 Pa)

** $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.01$ vs control group after treatment (1 mmHg=133 Pa)

表 2 两组患者抗氧化指标比较

Table 2 Comparison of anti-oxidant index between two groups

组别	观察时间	MDA/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	SOD/($\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$)	LPO/($\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	GSH/($\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	CAT/($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)
对照	治疗前	13.54 ± 2.27	68.98 ± 10.65	43.78 ± 24.54	0.93 ± 0.21	221.54 ± 53.09
	治疗后	11.11 ± 5.79**	81.56 ± 31.35**	39.53 ± 19.43	1.10 ± 0.28	239.56 ± 83.56*
治疗	治疗前	13.44 ± 3.45	69.52 ± 12.15	42.56 ± 10.32	0.92 ± 0.23	214.34 ± 65.43
	治疗后	9.19 ± 2.48**▲	97.45 ± 22.48**▲	35.76 ± 12.46**	1.21 ± 0.43**▲	256.43 ± 74.32**▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.01$ vs control group after treatment

表 3 两组患者疗效比较

Table 3 Comparison of efficiency between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	39	17	14	8	79.49
治疗	39	23	16	4	89.74*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.4 不良反应

两组患者均未出现头痛、首剂低血压等严重不良反应, 治疗组出现 1 例肌痛, 血清肌酸激酶正常, 对照组出现 1 例恶心, 均自行缓解, 未影响治疗。

3 讨论

糖尿病肾病发生机制未明, 但氧化应激是其发生发展的重要基础。机体在高血糖状态下, 肾组织中糖代谢紊乱, 进行有氧呼吸时产生的活性氧簇 (ROS) 过多, 超过肾组织细胞抗氧化系统的清除能

力, 从而造成 ROS 体内堆积。而过多的 ROS 与 DNA、蛋白、脂质等相互作用, 激活肾细胞多元醇途径、PKG 途径、AGE 途径等信号通路, 又进一步促进自由基的产生, 形成恶性循环, 导致肾组织的氧化应激损伤^[5]。Lewis 等^[6]通过对 65 例糖尿病肾病治疗认为, 在糖尿病肾病患者中, 存在高血糖 - 肾素 - 血管紧张素原 - Ang II - Ang II 1 型受体 - ROS 的恶性循环, 并造成 $O_2^{\cdot-}$ 、NO 等信号传递分子的失衡, 使肾脏微血管舒张调节受损。利用药物减轻肾组织氧化损伤, 保护肾功能, 已成为糖尿病肾病预防和治疗的新思路。

实验结果显示, 治疗组有效率为 89.74%, 远远高于对照组的 79.49% ($P < 0.05$), 对 UAER、24 h 尿蛋白、Cr、BUN、FIB、血压等均具有更为明显的改善作用 ($P < 0.05$)。说明雷米普利与低分子肝素钙联用能够很好的改善患者血压值和凝血功能, 提高糖尿病肾病治疗效果。而对抗氧化酶的研究, 结果显示, 治疗组与对照组在 MDA、SOD、GSH 和 CAT 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。丁琼等^[7]认为, 雷米普利除具有降压效果外, 还可以抑制肾内金属蛋白酶活性, 从而抑制早期糖基化产物向糖基化终产物的转化, 从而对肾脏起到直接的保护作用。动物实验也可以证明^[8], ACEI 类药物能够抑制脂质过氧化过程, 使氧化糖基化过程受阻, 糖基化终末产物向糖基化终产物的转化过程受阻。于佩等^[9]也认为, ACEI 类药物可以抑制肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统 (RAAS), 抑制去甲肾上腺素释放, 阻断血管紧张素 II (Ang II) 合成, 从而抑制 RAAS 的病理作用。许多学者的研究^[10-11]均支持在糖尿病肾病患者体内存在炎症因子和氧化应激异常; 吴华香等^[12]在对老年糖尿病自由基与微血管并发症关系的研究中发现, 糖尿病肾病患者 MDA 升高, 而 SOD、GSH 水平下降。利用雷米普利联合低分子肝素钙对糖尿病肾病治疗后显示, 治疗组 MDA、SOD 和 GSH 恢复程度优于对照组, 说明雷米普利能够作用与机体酶性抗氧化系统, 从而对清除自由基, 提高治疗效果。

本研究从伦理学角度出发, 对对照组使用低分子肝素钙进行治疗。低分子肝素钙能够抑制血小板黏附, 改善凝血因子活性, 改善血液流变性。在肾内, 这种作用能够抑制肾小球内微血栓的形成, 同

时促进纤维和细胞外基质降解, 保证肾内血流畅通。本研究也证明, 对照组仍具有较高的治疗有效率, 符合患者的利益。而对抗氧化指标的研究则显示, 对照组虽然也显示出抗氧化酶的改善, 但仍低于治疗组, 说明联合用药能够改善糖尿病肾病患者抗氧化系统, 减少自由基损伤, 提高临床治疗效果。

综上所述, 雷米普利能够通过酶性和非酶性抗氧化系统对自由基进行清除, 从而提高对糖尿病肾病的疗效。但本研究仅对临床指标和抗氧化指标进行分析, 更为深入的机制还需基础研究进一步支持。

参考文献

- [1] Yang W, Lu J, Weng J, *et al.* Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. *N Eng J Med*, 2010, 362(12): 1090-1101.
- [2] 任汉强, 沈小波. ACEI 联合 ARB 治疗糖尿病肾病的临床疗效分析 [J]. 局解手术学杂志, 2011, 20(3): 317-318.
- [3] 郭兰根. 糖尿病肾病的临床表现及诊断标准 [J]. 中国社区医师, 2010, 3(32): 278-283.
- [4] 叶任高, 陈裕盛, 方敬爱. 肾脏病诊断与治疗及疗效标准专题讨论纪要 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2003, 4(6): 355-359.
- [5] 唐立平, 唐政权, 孙红华. 糖尿病肾病的早期诊断及其临床意义 [J]. 中国实用医药, 2010, 10(25): 250-252.
- [6] Lewis E J, Xu X. Abnormal glomerular permeability characteristics in diabetic nephropathy: implications for the therapeutic use of low-molecular weight heparin [J]. *Diabetes Care*, 2008, 19(31): 202-207.
- [7] 丁琼, 王万琴. ACEI、ARB 单用与联用治疗老年早期糖尿病肾病的疗效对比 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(24): 5546-5547.
- [8] 黄卓君, 王瑶, 宋君秋, 等. 雷米普利与 BQ-123 对大鼠在体心肌缺血/再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国药理学通报, 2009, 25(12): 1123-1125.
- [9] 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, 34(3): 229-231.
- [10] 寿成珉, 周旦阳, 陈惠萍, 等. 糖尿病肾病血清抗氧化能力及炎症指标的变化 [J]. 中华全科医学, 2014, 12(2): 323-324.
- [11] 王艳桥. 氧化应激研究进展及其在糖尿病肾病发病中的作用 [J]. 医学综述, 2010, 23(11): 398-400.
- [12] 吴华香, 宋佐, 周君富. 老年糖尿病患者自由基与微血管并发症关系的探讨 [J]. 中华老年医学杂志, 2012, 21(4): 254-257.