

羟苯磺酸钙联合氯沙坦治疗老年2型糖尿病肾病合并高血压的疗效观察

余蓉¹, 梁桂珍^{2*}, 季春燕³

1. 郟阳医学院堰桥医院 肾病内科, 湖北 十堰 442000

2. 郟阳医学院堰桥医院 病房, 湖北 十堰 442000

3. 武汉新华医院 消化内科, 湖北 武汉 430000

摘要:目的 观察羟苯磺酸钙联合氯沙坦治疗老年2型糖尿病肾病合并高血压的临床疗效。方法 选取2012年11月—2015年3月郟阳医学院堰桥医院肾病内科收治的老年2型糖尿病肾病合并高血压患者115例,随机分为对照组($n=57$)和治疗组($n=58$)。对照组患者口服氯沙坦钾片50 mg/次,1次/d;治疗组患者在对照组治疗基础上口服羟苯磺酸钙胶囊,0.5 g/次,3次/d。两组患者均连续治疗12周。观察两组的临床疗效,同时比较两组治疗前后收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、平均动脉压(MAP)、血糖、尿微量蛋白、24 h尿蛋白排泄率(UAER)、血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)的变化情况。结果 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为77.19%、91.38%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者SBP、DBP、MAP、尿微量蛋白、UAER较治疗前均显著降低,同组治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$);且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组Scr、BUN均显著下降,同组治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$),但治疗后两组比较差异无统计学意义。结论 羟苯磺酸钙联合氯沙坦治疗老年2型糖尿病肾病合并高血压具有较好的临床疗效,可显著改善患者的肾功能,降低尿微量蛋白和血压,且安全性好,具有一定的临床推广和应用价值。

关键词: 羟苯磺酸钙胶囊; 氯沙坦钾片; 糖尿病肾病; 高血压; 尿微量蛋白

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)02-0170-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.02.010

Clinical observation of calcium dobsilate combined with losartan in treatment of elderly type 2 diabetic nephropathy with hypertension

YU Rong¹, LIANG Gui-zhen², JI Chun-yan³

1. Department of Kidney Disease Internal Medicine, Yanqiao Hospital of Yunyang Medical College, Shiyang 442000, China

2. Department of Ward, Yanqiao Hospital of Yunyang Medical College, Shiyang 442000, China

3. Department of Gastroenterology, Wuhan Xinhua Hospital, Wuhan 430000, China

Abstract: Objective To observe the clinical effects of calcium dobsilate combined with losartan in treatment of elderly type 2 diabetic nephropathy with hypertension. **Methods** Patients (115 cases) with elderly type 2 diabetic nephropathy with hypertension in Department of Kidney Disease Internal Medicine of Yanqiao Hospital of Yunyang Medical College from November 2012 to March 2015 were randomly divided into control ($n = 57$) and treatment groups ($n = 58$). The patients in the control group were *po* administered with Losartan Potassium Tablets, 50 mg/time, once daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Calcium Dobsilate Capsules on the basis of the control group, 0.5 g/time, three times daily. The patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and SBP, DBP, MAP, blood sugar, urine micro protein, UAER, Scr, and BUN before and after treatment in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 77.19% and 91.38%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, SBP, DBP, MAP, urine micro protein, and UAER in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, those observational indexes in the treatment group were

收稿日期: 2015-10-29

作者简介: 余蓉(1975—),女,主治医师,研究方向是肾内科疾病的诊疗。Tel: 18986887276 E-mail: yurong7511@163.com

*通信作者 梁桂珍(1968—),工作于郟阳医学院堰桥医院病房。Tel: 15972588970

significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). Scr and BUN in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). But there was no statistically significant difference between two groups after treatment. **Conclusion** Calcium dobsilate combined with losartan has clinical curative effect in treatment of elderly type 2 diabetic nephropathy with hypertension, and can significantly improve the kidney function, also can decrease the urine micro protein and blood pressure, which has a certain clinical application value.

Key words: Calcium Dobsilate Capsules; Losartan Potassium Tablets; diabetic nephropathy; hypertension; urine micro protein

糖尿病肾病属于糖尿病微血管并发症,是糖尿病患者致残、致死的主要原因,其发病率占糖尿病患者 20%~30%^[1]。患者长期高血糖导致微循环失调,早期肾脏微小血管基底膜增生,微血栓沉积,循环功能障碍等^[2]。糖尿病肾病患者大多合并高血压,肾脏功能下降及高血压的双重危害是加速肾脏衰竭,导致终末期糖尿病肾病的重要原因^[3]。因此,糖尿病肾病患者尽早采取积极有效的治疗,对延缓肾功能衰竭、提高糖尿病肾病患者生活质量、减轻患者和家庭负担、降低致死率意义重大。羟苯磺酸钙是一种微血管保护剂,对于直接预防和治疗糖尿病微血管病变效果较好^[4]。氯沙坦属于血管紧张素 II 受体拮抗剂,在改善肾脏血流、减少蛋白尿等方面疗效较好^[5]。本研究探讨羟苯磺酸钙联合氯沙坦治疗老年 2 型糖尿病肾病合并高血压的临床疗效。

1 材料与方法

1.1 临床资料

选取 2012 年 11 月—2015 年 3 月邵阳医学院堰桥医院肾病内科收治的老年 2 型糖尿病肾病合并高血压患者 115 例,其中男性 52 例,女性 63 例;年龄 60~81 岁,平均年龄 (66.8±7.2) 岁;病程 2~13 年,平均病程 (8.9±3.8) 年。所有患者诊断均符合 Mogensen 诊断标准^[6];且收缩压 (SBP) ≥140 mmHg (1 mmHg=133 Pa) 并 <180 mmHg,或舒张压 (DBP) ≥90 mmHg 并 <110 mmHg。所有患者及家属均签署知情同意书。

排除标准 泌尿系感染;合并有严重的心、肝、肺、脑等器质性疾病;患有精神疾病;患有肾动脉狭窄、扩张性心肌病等禁忌症者;对此次研究药物过敏者。

1.2 药物

羟苯磺酸钙胶囊由上海海虹实业(集团)巢湖今晨药业有限公司生产,规格 0.25 g/粒,产品批号 20123194;氯沙坦钾片由杭州默沙东制药有限公司生产,规格 50 mg/片,产品批号 20120045。

1.3 分组和治疗方法

所有患者按照随机数字表法随机分为对照组和

治疗组,对照组 57 例,治疗组 58 例。其中,对照组患者男性 26 例,女性 31 例;年龄 61~81 岁,平均年龄 (65.9±7.3) 岁;病程 2~13 年,平均病程 (8.3±3.6) 年。治疗组患者男性 27 例,女性 31 例;年龄 60~81 岁,平均年龄 (67.3±7.0) 岁;病程 2~13 年,平均病程 (9.1±3.9) 年。两组患者在性别组成、年龄、病程等一般资料方面比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予健康教育、常规降糖治疗等基础治疗,对照组口服氯沙坦钾片 50 mg/次,1 次/d;治疗组患者在对照组治疗基础上口服羟苯磺酸钙胶囊,0.5 g/次,3 次/d。两组患者均连续治疗 12 周。

1.4 临床疗效评价标准^[7-8]

显效:患者治疗后 24 h 尿蛋白排泄率 (UAER) 下降 ≥50%,临床症状显著改善,且 SBP 下降大于 30 mmHg 或 DBP 下降大于 20 mmHg 并达到正常范围。**有效:**患者治疗后 UAER 下降 <50%,临床症状改善,且 SBP 下降小于 30 mmHg 或 DBP 下降 10 到 19 mmHg 并达到正常范围。**无效:**患者治疗后 UAER 无明显变化或加重,伴随临床症状无改善或加重,或 SBP、DBP 均未达到上述标准。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

所有患者治疗前后按照标准测血压法进行血压测量,并计算平均动脉压 (MAP);采用葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖;分别于治疗前后采用酶联免疫法测量微量尿蛋白;根据尿量及尿微量蛋白算出尿蛋白排泄率;血肌酐 (Scr)、血尿素氮 (BUN) 均用全自动生化测量仪测定。

$MAP=DBP+(SBP-DBP)/3$

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗期间有无头晕、头痛、面部潮红、视物模糊等不良反应。

1.7 统计学方法

对所有数据均采用 SPSS 20.0 统计软件进行处理,计数资料以率表示,使用 χ^2 检验;计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 形式表示,使用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 14 例, 有效 30 例, 总有效率为 77.19%; 治疗组显效 22 例, 有效 31 例, 总有效率为 91.38%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组观察指标比较

治疗后, 两组 SBP、DBP、MAP、尿微量蛋白、UAER 较治疗前均显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后两组 Scr、BUN 均显著下降, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但治疗后两组比较差异无统计学意义, 见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/%	总有效率/%
对照	57	14	30	13	77.19
治疗	58	22	31	5	91.38*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组观察指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on observational indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	SBP/mmHg	DBP/mmHg	MAP/mmHg	血糖/(mmol·L ⁻¹)
对照	57	治疗前	162.3 ± 10.1	106.1 ± 7.2	107.1 ± 3.5	6.8 ± 0.8
		治疗后	148.3 ± 11.6*	88.3 ± 6.9*	98.6 ± 3.7*	6.5 ± 0.4
治疗	58	治疗前	161.8 ± 10.7	101.6 ± 7.5	106.9 ± 3.8	6.9 ± 1.0
		治疗后	124.1 ± 9.1*▲	74.6 ± 7.1*▲	91.7 ± 3.4*▲	6.3 ± 0.6

组别	观察时间	尿微量蛋白/(mg·L ⁻¹)	UAER/mg	Scr/(μmol·L ⁻¹)	BUN/(mmol·L ⁻¹)
对照	治疗前	48.2 ± 6.9	139.6 ± 16.9	126.8 ± 6.9	7.6 ± 1.3
	治疗后	33.8 ± 9.1*	96.5 ± 15.6*	116.5 ± 7.9*	6.3 ± 1.2*
治疗	治疗前	47.6 ± 6.3	138.7 ± 14.8	128.4 ± 7.6	7.5 ± 1.4
	治疗后	21.8 ± 7.8*▲	68.6 ± 16.8*▲	110.5 ± 6.9*	6.0 ± 1.1*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ (1 mmHg=133 Pa)

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment (1 mmHg=133 Pa)

2.3 两组患者不良反应情况比较

治疗过程中, 两组患者均未发生严重不良反应, 其中对照组发生头痛 1 例, 面部潮红 1 例, 视物模糊 2 例, 不良反应发生率 7.01%; 治疗组发生头痛 1 例, 头晕 1 例, 视物模糊 1 例, 不良反应发生率为 5.17%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

糖尿病肾病是糖尿病的严重并发症之一, 随着人们生活水平的提高, 人们生活、饮食习惯以及结构的改变, 糖尿病发病率呈现上升的趋势, 糖尿病肾病的发病率也随之增加^[9]。肾脏同血压关系密切, 糖尿病肾病患者肾小球滤过率明显下降, 导致血管内血容量增加, 血压上升, 血压升高则会导致肾脏动脉血管粥样硬化, 进而导致肾脏血流紊乱, 肾小

血管内呈现高灌注状态, 尿中微量白蛋白增高^[10]。研究证实, 糖尿病和高血压是导致终末期肾病的高位独立因素^[11]。对于老年糖尿病肾病合并高血压患者而言, 在预防和延缓肾脏功能衰竭的同时进行降压治疗十分关键。

羟苯磺酸钙是一种血管保护剂, 能够降低患者微血管壁的通透性和阻力, 降低血液黏稠度, 抑制血小板的高聚集性, 进一步减少血管壁的损伤, 在治疗糖尿病视网膜病变方面效果显著^[12]。肾素-血管紧张-醛固酮系统在慢性肾脏病的进展过程中起重要作用, 血管紧张 II 受体能破坏肾小球滤过膜, 使之通透性增加, 尿蛋白滤过增加^[13], 因此尿微量蛋白能够作为反映患者早期肾功能损害严重程度的指标之一。氯沙坦作为血管紧张素 II 受体阻滞剂, 不仅能扩张肾小球血管, 降低肾小球囊内压及滤过

压,还能改善肾脏血流,减少尿白蛋白的滤过,延缓肾脏功能进一步恶化。

本研究结果显示,治疗组患者有效率为91.38%,高于对照组患者有效率77.19%;两组患者治疗后SBP、DBP、MAP、尿微量蛋白、UAER、Scr、BUN等指标均较治疗前显著降低;且治疗组这些指标(除Scr、BUN外)下降程度优于对照组;两组患者治疗前后空腹血糖比较差异无统计学意义;两组患者不良反应发生率较低,两组比较差异无统计学意义。Alda等^[14]研究显示,糖尿病肾病患者在使用羟苯磺酸钙治疗后,肾小球滤过率显著升高,尿微量蛋白明显降低;Haritoglou等^[15]研究表明,羟苯磺酸钙能显著减缓糖尿病肾病患者的病情,这与本研究结果相一致。

综上所述,羟苯磺酸钙联合氯沙坦治疗老年2型糖尿病肾病合并高血压具有较好的临床疗效,可显著改善患者的肾功能,降低尿微量蛋白和血压,且安全性好,具有一定的临床推广和应用价值。

参考文献

[1] 刘必成,刘怡然. 糖尿病肾病发病机制研究进展 [J]. 现代实用医学, 2014, 26(8): 921-923.
 [2] 张力辉. 从最新指南看糖尿病肾病的降压治疗 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2015, 9(4): 12-15.
 [3] 刘芝,杜玉君,孟帮柱,等. 早期糖尿病肾病相关因素分析及其在传统医药临床试验设计中的应用 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(1): 224-228.
 [4] 朱圣群,陈接强,骆丞,等. 羟苯磺酸钙联合贝那普利治疗早期糖尿病肾病的疗效与安全性 [J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(7): 565-567.

[5] 王久香. 六味地黄丸联合氯沙坦钾治疗早期糖尿病肾病的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(6): 674-677.
 [6] Molitch M E, DeFronzo R A, Franz M J, et al. Nephropathy in diabetic [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(1): S79-S83.
 [7] 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, 2004,4(6): 355-357.
 [8] 刘力生. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(8): 701-743.
 [9] 施进宝. 早期糖尿病肾病的研究进展 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2012, 10(1): 155-158.
 [10] 卢伟波,李舒敏. 糖尿病肾病早期诊断的研究进展 [J]. 中国当代医药, 2014, 21(16): 191-193.
 [11] 李江. 糖尿病肾病进展的探讨 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2013.
 [12] 陈玲,杨仁勇. 羟苯磺酸钙治疗糖尿病肾病的疗效观察 [J]. 武汉大学学报: 医学版, 2011, 32(3): 405-407.
 [13] 张玲,牛建生. 依那普利联合氯沙坦治疗早期2型糖尿病肾病合并高血压的疗效与安全性 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(9): 2038-2040.
 [14] Alda O, Valero M S, Pereboom D, et al. *In vitro* effect of calcium dobesilate on oxidative/inflammatory stress in human varicose veins [J]. *Phlebology*, 2011, 26(8): 332-337.
 [15] Haritoglou C, Gerss J, Sauerland C, et al. Effect of calcium dobesilate on occurrence of diabetic macular oedema (CALDIRET study): randomized double-blind placebo-controlled multicentre trial [J]. *Lancet*, 2009, 373(9672): 1364-1371.