

骨化三醇胶丸联合氯沙坦钾治疗糖尿病肾病的临床研究

刘申坤

天津市第二医院 内分泌科, 天津 300141

摘要: **目的** 探讨骨化三醇胶丸联合氯沙坦钾治疗糖尿病肾病的临床疗效。**方法** 选取2014年4月—2016年1月天津市第二医院收治的糖尿病肾病患者120例,随机分为对照组和治疗组,每组各60例。两组患者均给予运动和饮食控制指导,并口服降糖药物控制血糖。对照组患者口服氯沙坦钾片,起始剂量为25 mg/次,1次/d,根据耐受情况可逐渐调整至50 mg/d。治疗组在对照组的基础上口服骨化三醇胶丸,1粒/次,1次/d。两组患者均持续治疗3个月。观察两组患者临床疗效,同时比较两组治疗前后肾功能相关指标、炎症因子水平变化情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组总有效率分别为75.00%、90.00%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者24 h尿蛋白量、UAER、Scr、TNF- α 、hs-CRP和IL-6水平均显著降低,同组治疗前后差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组上述观察指标降低更明显,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 骨化三醇胶丸联合氯沙坦钾用于治疗糖尿病肾病具有显著的临床疗效,能够降低蛋白尿水平,并能减轻炎症反应,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 骨化三醇胶丸; 氯沙坦钾片; 糖尿病肾病; 肾功能指标; 炎症因子

中图分类号: R983 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)07-1024-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.07.023

Clinical study on Calcitriol Soft Capsules combined with losartan in treatment of diabetic nephropathy

LIU Shen-kun

Department of Endocrinology, Tianjin Second Hospital, Tianjin 300141, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacies of Calcitriol Soft Capsules combined with losartan in treatment of diabetic nephropathy. **Methods** Patients (120 cases) with diabetic nephropathy in Tianjin Second Hospital Selected from April 2014 to January 2016 were randomly divided into control group and treatment group, and each group had 60 cases. All patients were given exercise and diet control guidance, and were *po* administered with hypoglycemic drugs to control blood sugar. The patients in the control group were *po* administered with Losartan Potassium Tablets, 25 mg/time as initial dosage, once daily, and which was gradually adjusted to 50 mg/d according to the different tolerance. The patients in the treatment group were *po* administered with Calcitriol Soft Capsules on the basis of control group, 1 grain/time, once daily. The patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the changes of renal function indexes and inflammatory factors levels before and after treatment in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 75.00% and 90.00%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, 24 h urinary protein, UAER, Scr, TNF- α , hs-CRP and IL-6 levels were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And these observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Calcitriol capsules combined with losartan in treatment of diabetic nephropathy has a significant clinical efficacy, can reduce the proteinuria levels in urine and inflammatory reaction, which has a certain clinical application value.

Key words: Calcitriol Soft Capsules; Losartan Potassium Tablets; diabetic nephropathy; renal function index; inflammatory factor

糖尿病肾病是糖尿病患者常见的微血管并发症,该病发生率占糖尿病患者的比例超过30%^[1]。

糖尿病肾病影响肾小球的功能,累及肾脏小血管,致使肾脏过滤蛋白质等物质的能力减弱^[2]。临床研

收稿日期: 2016-04-23

作者简介: 刘申坤 (1975—), 女, 主治医师, 研究方向是内分泌常见病及其并发症诊治。Tel: 13602128369 E-mail: liushenkunwn@163.com

究表明,糖尿病肾病是呈进行性发展的,及时有效的临床干预能够显著延缓病情发展,目前临床上对于糖尿病肾病的治疗方法以药物治疗为主^[3]。研究发现,血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂可显著延缓糖尿病肾病的发展,但会导致患者的肾素升高,对临床疗效有一定的影响。骨化三醇对肾脏钙磷代谢具有调节作用,对肾脏具有一定的保护作用^[4]。本研究旨在探讨骨化三醇胶丸联合氯沙坦钾治疗糖尿病肾病的临床疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2014年4月—2016年1月天津市第二医院收治的糖尿病肾病患者120例为研究对象,所有入选患者均符合糖尿病肾病诊断标准^[5]。其中男72例,女48例,年龄34~78岁,平均年龄(52.3±6.2)岁,病程3~14年,平均病程(5.5±1.2)年。

纳入标准 具有较高的治疗依从性;自愿参与本次研究。

排除标准 其他疾病造成的肾损伤;伴有严重肝肾功能障碍者;伴有精神性疾病者。

1.2 药物

氯沙坦钾片由江苏扬子江药业集团有限公司生产,规格50 mg/片,产品批号0306901;骨化三醇胶丸由Catalent Germany Eberbach GmbH生产,规格0.25 μg/粒,产品批号B4113。

1.3 分组及治疗方法

患者随机分为对照组和治疗组,每组各60例。其中对照组男35例,女25例;年龄34~78岁,平均年龄(52.1±6.0)岁;病程3~13年,平均病程(5.1±0.9)年;治疗组男37例,女23例;年龄36~75岁,平均年龄(51.2±5.9)岁;病程3~13年,平均病程(5.3±1.0)年。两组患者的年龄、性别、病程等一般临床资料间比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予运动疗法和控制饮食指导,并

口服降糖药物以控制血糖。对照组患者口服氯沙坦钾片,起始剂量为25 mg/次,1次/d,根据患者的耐受情况可将剂量逐渐调整到50 mg/d。治疗组患者在对照组的基础上口服骨化三醇胶丸,1粒/次,1次/d。两组患者均持续治疗3个月。

1.4 疗效判断标准^[5]

显效: 患者临床症状明显改善,尿蛋白排泄率(UAER)水平降低>50%,血肌酐(Scr)降低>20%;**有效:** 临床症状轻度改善,UAER水平降低>10%,Scr水平降低在10%~20%;**无效:** 临床症状没有改善,UAER、Scr水平无明显降低。

总有效率=(显效+有效)/总例数。

1.5 观察指标

应用血糖仪检测两组患者治疗前后清晨静脉血空腹血糖(FPG);应用免疫比浊法检测两组患者治疗前后24 h尿蛋白量;采用全自动生化分析仪检测尿蛋白排泄率(UAER)、血肌酐(Scr)和糖化血红蛋白(HbA1c);应用酶联免疫吸附法对患者治疗前后肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)和白细胞介素-6(IL-6)水平进行检测。

1.6 不良反应

观察两组患者腹痛、低血压、食欲减退和贫血等不良反应发生情况。

1.7 统计学方法

采用SPSS 19.0统计学软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行 t 检验,计数资料以率表示,进行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,对照组显效24例,有效21例,无效15例,总有效率为75.00%;治疗组显效30例,有效24例,无效6例,总有效率为90.00%。两组相比,治疗组的总有效率明显高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	60	24	21	15	75.00
治疗	60	30	24	6	90.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组患者治疗前后肾功能指标变化比较

治疗前后两组的 FPG 和 HbA1c 水平组间、组内比较差异均无统计学意义；治疗后两组患者的 24 h 尿蛋白量、UAER 和 Scr 水平均显著降低，同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，且治疗组患者 24 h 尿蛋白量、UAER 和 Scr 水平较对照组患者的降低更显著，两组比较差异具有统计学意义

($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组患者治疗前后炎症因子水平比较

治疗后，两组患者的 TNF- α 、hs-CRP 和 IL-6 水平均显著降低，同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组患者的这些炎症因子水平降低更显著，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 2 两组患者肾功能指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

Table 2 Comparison on renal function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

组别	观察时间	24 h 尿蛋白量/g	FPG/(mmol·L ⁻¹)	UAER/(mg·24 h ⁻¹)	Scr/(μmol·L ⁻¹)	HbA1c/%
对照	治疗前	2.18 ± 0.80	6.34 ± 1.30	151.81 ± 27.13	118.31 ± 8.29	7.18 ± 0.58
	治疗后	1.74 ± 0.62*	6.02 ± 0.84	116.18 ± 21.82*	95.44 ± 16.09*	6.92 ± 0.61
治疗	治疗前	2.16 ± 0.84	6.31 ± 1.27	152.73 ± 25.67	115.30 ± 8.21	7.21 ± 0.60
	治疗后	1.42 ± 0.58*▲	5.93 ± 0.71	71.19 ± 19.44*▲	82.60 ± 15.73*▲	6.96 ± 0.53

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

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

表 3 两组患者炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

Table 3 Comparison on inflammatory factors levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

组别	观察时间	TNF- α /(mg·L ⁻¹)	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	IL-6/(mg·L ⁻¹)
对照	治疗前	262.37 ± 45.25	3.74 ± 1.13	6.67 ± 1.58
	治疗后	186.48 ± 26.13*	3.01 ± 1.12*	5.25 ± 1.29*
治疗	治疗前	267.24 ± 46.12	3.81 ± 1.19	6.73 ± 1.61
	治疗后	116.46 ± 19.81*▲	2.38 ± 0.94*▲	4.52 ± 1.06*▲

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

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

2.4 两组患者治疗前后不良反应情况

两组患者在治疗期间均未出现腹痛、低血压、食欲减退及贫血等不良反应情况。

3 讨论

糖尿病肾病的临床症状主要表现为蛋白尿，随着患者病情加重及病程延长，可表现为持续性蛋白尿，发展成不可逆的终末期肾病，严重者最终发生肾功能衰竭，导致死亡^[6]。延缓糖尿病肾病病情发展的关键在于降低蛋白尿水平。由于糖尿病肾病患者长期处于高血糖水平下，血管紧张素基因表达水平升高，并且血管紧张 II 受体是引发肾脏损伤的主要危险因素之一^[7]。肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统在糖尿病肾病的发生与发展过程中起到重要的作用。当系统被激活后，可引发细胞外基质沉积、肾小球高滤过、毛细血管通透性增加和基质增厚等一系列肾组织反应。同时糖尿病肾病患者的炎症因子水平与糖尿病肾病的发展也存在密切联系。

氯沙坦钾是临床上广泛应用的血管紧张素 II 受体拮抗剂，能够有效的减轻肾小球内压，抑制基质膜细胞的增殖，并能阻止肾小球间质纤维化，改善滤过膜的通透性，进而减轻蛋白尿^[8]。活性维生素 D 能维持机体骨、肾等器官钙、磷离子的稳定，并可与相应的受体结合发挥生物学作用。骨化三醇是机体维生素 D₃ 的重要活性代谢产物，能够促使细胞钙磷离子的重吸收，减轻炎症反应，同时能够抑制肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统。管红斌等^[9]研究显示，活性维生素 D 能够明显抑制肾素启动基因，并能有效的降低肾素合成，进而减轻蛋白尿症状。

糖尿病患者微炎症及免疫状态与肾病变存在密切关系。对于糖尿病患者，早期检测炎症因子水平变化可作为观察糖尿病肾病病情及判断预后的重要指标。本研究结果显示，治疗组患者临床总有效率显著高于对照组，且治疗后治疗组患者 24 h 尿蛋白量、UAER、Scr、TNF- α 、hs-CRP 和 IL-6 水平改

善程度显著优于对照组,提示骨化三醇胶丸和氯沙坦钾在糖尿病肾病的治疗中发挥了协同作用,使临床疗效显著提高。可能是因为氯沙坦钾能够较好的控制血压,骨化三醇胶丸能够有效的防止肾素水平上升,进而抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统,最终减轻肾损伤,使得病情发展得到延缓。

综上所述,骨化三醇胶丸联合氯沙坦钾用于治疗糖尿病肾病具有显著的临床疗效,能够降低蛋白尿水平,减轻炎症反应,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 邵海琳,宋春青,徐东红,等.糖尿病肾病发病的相关因素分析[J].中华流行病学杂志,2013,34(4):393-395.
- [2] 周雁,郭立新,于冬妮,等.1758例2型糖尿病住院患者糖尿病肾病的相关因素分析[J].中华流行病学杂志,2012,33(6):610-613.
- [3] 谢席胜,艾娜,王宝福,等.糖尿病肾病流行病学研究进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2013,14(10):937-940.
- [4] 翟翠云,王洪光.骨化三醇的临床应用与不良反应[J].中国医药技术经济与管理,2008,2(9):69-72.
- [5] 中华中医药学会肾病分会.糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准:试行方案[J].上海中医药杂志,2007,41(7):7-8.
- [6] 熊燕.余江毅教授治疗糖尿病肾病经验[J].环球中医药,2015,8(4):474-475.
- [7] Ye H, Bai X, Gao H, *et al.* Urinary podocalyxin positive-element occurs in the early stage of diabetic nephropathy and is correlated with a clinical diagnosis of diabetic nephropathy [J]. *J Diabetes Complicat*, 2014, 28(1): 96-100.
- [8] 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.
- [9] 管红斌,黄华,桓文穆,等.骨化三醇联合替米沙坦治疗糖尿病肾病的疗效[J].广东医学,2012,33(16):2488-2490.