

## 来氟米特联合氯沙坦钾对糖尿病肾病患者肾小球足细胞的影响

索秀芳

汉中市铁路中心医院肾内科, 陕西 汉中 723000

**摘要:** 目的 探讨来氟米特联合氯沙坦钾对糖尿病肾病(DN)患者肾小球足细胞的影响。方法 将60例DN患者随机分为对照组与治疗组各30例,对照组予氯沙坦钾治疗,50 mg/次口服,1次/d;治疗组在对照组基础上给予来氟米特治疗,前3 d剂量为50 mg/次,1次/d,之后减量至20 mg/次,1次/d。两组疗程均为6周。分别在治疗前后检测血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、24 h蛋白尿定量、尿足细胞数及其标志蛋白(PCX)。结果 治疗前,两组Scr、BUN、24 h蛋白尿定量均无统计学差异;治疗后,两组Scr、BUN、24 h蛋白尿定量均较治疗前明显下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗组以上指标明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗前,两组尿足细胞数和PCX水平比较,差异无统计学意义;治疗后,两组尿足细胞数和PCX水平较治疗前明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗组明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗组总有效率为93.3%,明显优于对照组的73.3%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 来氟米特联合氯沙坦钾治疗DN的疗效较好,可有效减少肾小球足细胞的损伤。

**关键词:** 氯沙坦钾; 来氟米特; 糖尿病肾病; 肾小球足细胞

中图分类号: R994 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)07-1284-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.07.024

## Effect of losartan potassium combined with leflunomide on glomerular podocyte in patients with DN

SUO Xiufang

Nephrology Department, Hanzhong Railway Center Hospital, Hanzhong 723000, China

**Abstract: Objective** To investigate the effect of losartan potassium combined with leflunomide on glomerular podocyte in patients with DN. **Methods** 60 patients with DN were randomly divided into the control group and the treatment group with 30 cases in each group. The control group were treated with losartan potassium, and the treatment group were treated with losartan potassium combined with leflunomide. Serum creatinine (Scr), urea nitrogen (BUN), 24 h protein, urine podocyte number and its marker protein (PCX) were measured before and after treatment. **Results** The levels of Scr, BUN, 24 h, proteinuria, urine podocytes and PCX in the two groups were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the treatment group were significantly lower than those of the control group ( $P < 0.05$ ). The clinical curative effect of the treatment group was obviously superior to that of the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Losartan potassium combined with leflunomide is effective in the treatment of DN, and can effectively reduce the podocyte damage.

**Key words:** Losartan potassium; leflunomide; diabetic nephropathy; glomerular podocyte

糖尿病肾病(DN)是2型糖尿病(T2DM)最常见的微血管并发症,在我国是继肾小球肾炎之后导致终末期肾病(ESRD)的第2个原因<sup>[1]</sup>。足细胞损伤是DN的一个病理特征,T2DM患者肾损伤时尿足细胞及其标志蛋白(PCX)明显增加<sup>[2]</sup>。随着对DN研究的不断深入,人们发现炎症反应和免疫反应在DN的发生发展中有重要影响,为此抗炎和

调节免疫治疗成为了DN治疗的新方向<sup>[3]</sup>。来氟米特是一种新问世的异恶唑类免疫抑制剂,研究发现其对多种炎症因子表达及炎症细胞募集能发挥出较强的抑制作用<sup>[4]</sup>,之前常应用于类风湿关节炎的治疗和移植物排异反应的防治等,近几年也开始用于肾小球疾病的治疗,应用领域逐步广泛。氯沙坦钾是血管紧张素II受体拮抗剂(ARB),是高血压病

收稿日期: 2017-11-22

第一作者: 索秀芳(1978—),女,陕西省宝鸡市人,本科,主治医师,主要从事肾内科研究工作。E-mail: suoxiufang\_1978@papmedline.cn

及其他心肾疾病的常用药。本研究通过联用以上二药治疗 DN 患者,探讨该方案对肾小球足细胞的影响以及其临床可行性。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选择 2015 年 8 月—2017 年 5 月汉中市铁路中心医院收治的 60 例 DN 患者,均符合 2007 年 NKF-KDOQI 糖尿病肾病指南诊断标准<sup>[5]</sup>,24 h 尿蛋白定量 >0.3 g/24 h,排除各种肾小球肾炎、肾病综合征、泌尿系感染、肝功能异常、妊娠哺乳期妇女及过敏体质或对药物过敏者。随机分为对照组与治疗组各 30 例,对照组男 12 例,女 18 例;年龄 54~83 岁,平均年龄 (67.6±8.4) 岁,病程 4~13 年,平均病程 (8.6±3.9) 年;治疗组男 16 例,女 14 例;年龄 51~84 岁,平均年龄 (66.3±7.4) 岁,病程 5~15 年,平均病程 (7.7±4.1) 年。两组的性别、年龄、病程比较无统计学意义,具有可比性。

### 1.2 治疗方法

对照组予氯沙坦钾片(扬子江药业集团四川海蓉有限公司,国药准字 H20080371,规格 50 mg,生产批号 1503031) 50 mg/次口服,1 次/d;治疗组在其基础上加用来氟米特片(苏州长征-欣凯制药有限公司,国药准字 H20000550,规格 10 mg,生产批号 15061105) 口服,前 3 d 剂量为 50 mg/次,1 次/d,之后减量至 20 mg/次,1 次/d。两组疗程均为 6 周,同时结合糖尿病、低优质蛋白饮食,使用胰岛素控制血糖等,不使用调脂药物及可能影响肾功能的药物。

### 1.3 观察指标

分别在服药前及疗程结束后采用罗氏全自动生化免疫仪测定血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、24 h 蛋白尿定量。同时留取清晨第 1 次中段尿液 20 mL,分作 2 份,一份用于检测足细胞个数,一份用于测定足细胞标志蛋白(PCX)含量。尿足细胞检测:

尿标本离心弃上清液,用 0.01 mmol/L PBS 洗涤尿沉渣 3 次,然后在沉渣中加入 1 mL PBS 重悬并均分到 2 管内,一管作为试验管,加 PE 标记的鼠抗人 PCX 单克隆荧光抗体 50  $\mu$ L (SantaCruz 公司),一管作为对照管。4℃下培育 45 min 后离心,0.01 mmol/L PBS 洗涤 3 次。再取 2 mL PBS 加入到沉渣中重悬,然后转移到 BD 绝对计数管(美国 BD 公司)中,混合均匀后上流式细胞仪(美国 BD 公司)检测,按文献<sup>[6]</sup>中的公式计算出绝对细胞数(cells/ $\mu$ L)。尿足细胞标志蛋白(PCX)采用 ELISA 法测定(试剂盒购自南京森贝伽生物)。治疗前后各进行一次血、尿常规及肝肾功能检查,观察不良反应。

### 1.4 临床疗效判断<sup>[7]</sup>

临床症状消失,且维持尿蛋白阴性的状态达 4 周以上,或 24 h 蛋白尿降至 0.2 g 以下为完全缓解;临床症状消失,且维持尿蛋白减少  $\geq 60\%$  而尿蛋白阳性的状态至少 4 周为部分缓解;临床症状有所缓解,且维持尿蛋白减少  $\geq 40\%$  而 <60% 的状态至少 4 周为有效;临床症状与尿蛋白均无好转为无效。

总有效率=(完全缓解+部分缓解+有效)/总例数

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS18.0 统计软件分析处理数据,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,用  $t$  检验,计数资料以 % 表示,用  $\chi^2$  检验,等级资料用 Wilcoxon 秩和检验。

## 2 结果

### 2.1 两组治疗前后 Scr、BUN、24 h 蛋白尿定量比较

治疗前,两组 Scr、BUN、24 h 蛋白尿定量均无统计学差异;治疗后,两组 Scr、BUN、24 h 蛋白尿定量均较治疗前明显下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );且治疗组以上指标明显低于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组治疗前后 Scr、BUN、24 h 蛋白尿定量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison on Scr, BUN, 24 h albuminuria before and after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	Scr/ $(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$		BUN/(mmol $\cdot\text{L}^{-1}$ )		24 h 蛋白尿(g $\cdot$ 24h $^{-1}$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	30	74.33±26.17	59.81±13.29*	6.48±1.39	5.54±1.33*	2.55±0.69	2.09±0.59*
治疗	30	76.88±21.09	52.91±13.63**	6.41±1.47	4.55±1.45**	2.48±0.41	1.65±0.97**

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

## 2.2 两组治疗前后尿足细胞数、PCX 水平比较

治疗前, 两组尿足细胞数和 PCX 水平比较。差异无统计学意义; 治疗后, 两组尿足细胞数和 PCX 水平较治疗前明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组明显低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

## 2.3 两组临床疗效比较

治疗组总有效率为 93.3%, 明显优于对照组的 73.3%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

## 2.4 不良反应

治疗组中有 1 例出现血白细胞减少, 经对症处理后恢复正常, 未见其他明显不良反应。

表 2 两组治疗前后尿足细胞个数、PCX 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on number of urinary podocytes and PCX levels before and after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	尿足细胞数/(个· $\mu\text{L}^{-1}$ )		PCX/(mg· $\text{L}^{-1}$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	30	3.93±0.75	2.44±0.60*	6.40±1.73	5.51±1.77*
治疗	30	3.98±0.55	1.51±0.82**	6.27±1.65	3.63±0.92**

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 两组临床疗效比较

Table 3 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	部分缓解/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	30	5	9	8	8	73.3
治疗	30	8	15	5	2	93.3*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

## 3 讨论

氯沙坦钾除了具有降血压作用外, 还可通过拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 减轻肾小球硬化, 改善肾小球滤过的通透性, 减少蛋白尿, 从而减轻肾功能损伤, 延缓肾脏病的进展。但 DN 发展过程中伴有糖、脂代谢、细胞因子、肾素-血管紧张素系统等多方面的异常或紊乱, 在这些因素的共同作用下, DN 采用常规胰岛素联合 ARB 类药物治疗, 往往疗效平平<sup>[8]</sup>。

研究表明, 炎症因子是 DN 发病的独立影响因素<sup>[9]</sup>, 糖尿病患者出现肾脏病变可能与微炎症状态密切相关<sup>[10]</sup>。因此抗炎免疫抑制治疗成为 DN 新的治疗靶点。动物实验证明, 抗炎免疫抑制治疗对 DN 的防治有良好效果<sup>[11]</sup>。来氟米特可通过抑制核苷酸代谢, 使由淋巴细胞介导的细胞和体液免疫反应受到抑制, 从而起到抑制免疫炎症反应的目的。石东英等<sup>[12]</sup>报道, 来氟米特可将 DN 的缓解率从 74% 提升至 86%, 且促进肾功能明显好转。动物实验表明, 来氟米特可通过下调单核细胞黏附因子的表达, 减少炎症部位细胞的募集, 从而发挥对肾脏的保护作

用<sup>[13]</sup>。DN 患者存在 Scr、BUN 排泄障碍及尿蛋白排泄增多, 本研究中两组经治疗后, 治疗组的血 Scr、BUN 及 24 h 蛋白尿定量均较对照组明显降低, 说明来氟米特能够降低血 Scr、BUN 及 24 h 蛋白尿定量, 联合用药的效果好于单药治疗。

足细胞是组成肾小球滤过膜的重要成分, 决定着大分子的渗透性, 是构成肾小球滤过屏障的重要部分。当肾小球损伤时, 足细胞可脱落至鲍曼囊, 并随尿液排出。足细胞脱落的时间先于尿蛋白, 尿中足细胞增多是肾病最早期的病理改变<sup>[14]</sup>。糖尿病可从高血糖、氧化应激、高血压等几个机制导致足细胞损伤与丢失, 从而造成肾小球渗透性增加, 出现蛋白尿<sup>[15]</sup>。足细胞标志蛋白 PCX 是一种 CD34 相关的跨膜糖蛋白, 位于足细胞膜上, 对肾小球滤过膜电荷屏障的完整性有重要影响<sup>[16]</sup>。本研究结果显示, 治疗后两组尿足细胞数和 PCX 含量均明显降低, 且治疗组进一步降低, 说明氯沙坦钾与来氟米特均对肾小球足细胞具有保护作用, 而联合用药效果更好。

来氟米特联合氯沙坦钾从不同环节和途径发挥

对 DN 的治疗作用,一方面氯沙坦钾能抑制 RAAS 系统激活,阻断 AT-II 的生物学效应,另一方面来氟米特能抑制炎症反应及炎症因子的释放,二药联合治疗可产生很好的叠加效应,从而更好地减轻肾小球足细胞损伤,改善肾脏功能,安全有效。

#### 参考文献

- [1] 刘亮,马坤岭,张洋,等.抑制环氧化酶 2 表达对糖尿病肾病足细胞损伤的影响 [J].中华肾脏病杂志,2016,32(9):678-684.
- [2] 杨伏猛,刘倩,王彦,等.尿足细胞及其标志蛋白 podocalyxin 测定对 2 型糖尿病肾病的诊断价值 [J].临床检验杂志,2016,34(5):378-381.
- [3] 任帆,刘丽秋.免疫抑制药物对肾小球足细胞的影响 [J].青岛大学医学院学报,2016(4):493-495.
- [4] 黄新造,柯文炳,赛君,等.拉米夫定抗病毒治疗对应用来氟米特联合激素治疗乙型肝炎相关性肾小球肾炎患者的影响 [J].山西医药杂志,2017,46(6):679-682.
- [5] Nelson R G, Tuttle K R. The new KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and CKD. [J]. Blood Purification, 2007, 25(1): 112.
- [6] Habara P, Marecková H, Sopková Z, et al. A novel method for the estimation of podocyte injury: podocalyxin-positive elements in urine. [J]. Folia Biologica, 2008, 54(5): 162-167.
- [7] 熊盈,孙艳,李英.来氟米特联合缬沙坦治疗早期糖尿病肾病的临床疗效及其对肾功能的影响 [J].中国现代医学杂志,2017,27(3):119-122.
- [8] 闵璐琳,张敏芳,车霞静,等.来氟米特联合中小剂量激素治疗 IgA 肾病的疗效观察 [J].中华肾脏病杂志,2016,32(10):721-727.
- [9] 刘军辉,唐璐瑶,侯世会,等.Slit2/Robc1 信号通路蛋白在早期糖尿病肾病肾小球中的表达及临床意义 [J].第三军医大学学报,2017,39(1):60-66.
- [10] 徐春艳,赵林双.糖尿病肾病大鼠血管紧张素 II 1 型受体自身抗体与肾脏损伤和细胞凋亡的关系 [J].微循环学杂志,2015(1):4-9.
- [11] 马志刚,黄文辉,薛嵘,等.来氟米特对糖尿病肾病大鼠炎症因子的影响研究 [J].检验医学与临床,2016(3):344-346.
- [12] 石东英.来氟米特治疗老年糖尿病肾病的临床研究 [J].现代药物与临床,2014(12):1376-1379.
- [13] Narváez J, Díaz-Torné C, Magallares B, et al. Comparative effectiveness of tocilizumab with either methotrexate or leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. Plos One, 2015, 10(4): e0123392.
- [14] 杨伏猛,刘倩,王彦,等.尿足细胞及其标志蛋白 podocalyxin 测定对 2 型糖尿病肾病的诊断价值 [J].临床检验杂志,2016,34(5):378-381.
- [15] 葛永纯,谢红浪,徐峰,等.糖尿病肾病微量白蛋白尿患者肾脏组织损伤及病情变化的研究 [J].肾脏病与透析肾移植杂志,2015,24(3):207-212.
- [16] 刘冬青,赵莲英,樊瑞芬,等.原发性高血压患者尿液足细胞标志蛋白 PCX 水平测定及分析 [J].山东医药,2012,52(43):48-49.