

司维拉姆联合依帕司他治疗糖尿病肾病的临床效果

高晓婷, 强 博*

榆林市第二医院肾内科, 陕西 榆林 719000

摘要: **目的** 司维拉姆联合依帕司他治疗糖尿病肾病的临床效果。**方法** 选择2013年1月—2015年12月榆林市第二医院收治的83例糖尿病肾病患者, 随机分为两组。两组均采用血液透析治疗, 对照组口服依帕司他治疗, 每次50 mg, 每天3次; 观察组在对照组基础上联合服用司维拉姆治疗。两组均治疗3个月。检测两组治疗前后的炎症指标、脂代谢指标、血钙和血磷, 并进行2年的随访。**结果** 观察组治疗后的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、C反应蛋白 (CRP)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、甲状旁腺激素 (iPTH) 和血磷明显低于治疗前, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 对照组治疗前后的各临床检测指标相比均无明显的差异; 观察组的冠状动脉钙化率明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组的2年生存率以及心血管事件病死率相比均无明显的差异。**结论** 司维拉姆联合依帕司他可以有效抑制糖尿病肾患者的炎症反应, 调节血脂水平, 改善血管钙化情况, 降低冠状动脉钙化发生率, 有助于改善患者的预后。

关键词: 司维拉姆; 依帕司他; 糖尿病肾病; 冠状动脉钙化

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2019) 08-1588-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.08.019

Clinical efficacy of sevelamer combined with epalrestat in treatment of diabetic nephropathy

GAO Xiaoting, QIANG Bo

Nephrology Department, The Second Hospital of Yulin, Yulin 719000, China

Abstract: **Objective** To study the clinical efficacy of sevelamer combined with epalrestat in the treatment of diabetic nephropathy. **Methods** Selected 83 cases of patients with diabetic nephropathy who were treated in our hospital from January 2013 to December 2015, divided into two groups randomly. The two groups were treated with hemodialysis, the control group was treated with oral epalrestat and the observation group was combined with sevelamer. **Results** After treatment, TNF- α , IL-6, LDL-C, CRP, TC, TG, iPTH and blood phosphorus were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and there was no significant difference in the clinical test indexes before and after treatment in the control group. The rate of coronary artery calcification in the observation group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the 2 year survival rate between the two groups and the mortality of the cardiovascular events. **Conclusion** Sevelamer combined with epalrestat can effectively inhibit the inflammatory response in patients with diabetic nephropathy, regulate blood lipid levels, improve vascular calcification, reduce the incidence of coronary artery calcification, and help to improve the prognosis.

Key words: sevelamer; epalrestat; diabetic nephropathy; coronary artery calcification

糖尿病肾病的发生是由于糖尿病患者长期处于高血糖状态而引发肾微血管病变, 是导致终末期肾功能衰竭的一个极为常见的原因, 患者在早期会出现蛋白尿, 晚期则会发生慢性肾功能衰竭^[1-3]。糖

尿病肾病患者采用维持性血液透析治疗极易造成冠状动脉钙化, 进而引发心血管事件, 对患者的预后造成严重的不良影响。司维拉姆作为一种临床上新型的磷结合剂, 不但能显著降低血磷水平, 并

收稿日期: 2019-02-02

第一作者: 高晓婷(1988—), 女, 陕西米脂人, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为肾内科各种常见疾病及血液净化学。

E-mail: gaomiaoting198811@163.com

*通信作者: 强 博(1984—), 男, 陕西礼泉人, 本科, 主治医师, 研究方向: 肾内科各种常见疾病及血液净化学。

E-mail: gaomiaoting198811@163.com

且能改善机体的血脂代谢。有研究表明,司维拉姆能有效改善血液透析患者的慢性炎症和氧化应激状态^[4]。但是目前关于司维拉姆对糖尿病肾脏血液透析患者的作用效果尚未明确。鉴于此,本研究对司维拉姆联合依帕司他治疗糖尿病肾病的临床效果进行了探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2013年1月—2015年12月榆林市第二人民医院收治的83例糖尿病肾病患者,均符合相关的诊断标准^[5],排除哺乳期或妊娠期女性,合并心力衰竭、严重营养不良、恶性肿瘤、其他活动性疾病、意识障碍或精神疾病患者,随机分为两组。观察组41例,男22例,女19例;年龄43~79岁,平均(62.38±7.42)岁;病程8个月~5年,平均(1.93±0.42)年;血液透析时间(1.85±0.37)年。对照组42例,男24例,女18例;年龄42~78岁,平均(61.45±8.32)岁;病程8个月~5年,平均(1.97±0.38)年;血液透析时间(1.83±0.42)年。所有患者均签署知情同意书。两组的基线资料具有可比性。

1.2 治疗方法

两组均采用血液透析治疗,采用重庆山外山SWS4000型血液透析滤过机进行治疗,透析液流量为500 mL/min,血流量为200 mL/min,每次透析的时间为4 h,每周透析2次。对照组口服依帕司他(扬子江药业集团南京海陵药业有限公司,国药准字H20040012,规格50 mg,生产批号:13010701、13111802、13010802)治疗,每次50 mg,每天3次。观察组联合服用司维拉姆(Genzyme Europe B.V.,国药准字J20130160,规格800 mg,生产批号:B3388B01、B4882B01、B5320B05)治疗,按照患者的血磷水平对用药剂量进行调整,对于血磷水平超过2.41 mmol/L的患者,每次口服800 mg,每天3次,对于血磷水平低于2.41 mmol/L的患者,每次口服400 mg,每天3次。两组均治疗3个月。

1.3 观察指标

采用微量法检测两组治疗前后的血清钙水平;采用ELISA法检测两组治疗前后的血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)水平,试剂盒均购自金斯瑞生物科技有限公司;采用日本东芝TBA-40FR全自动生化分析仪检测两组治疗前后的C反应蛋白(CRP)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)以及三酰甘油(TG)水平;采用日本东芝TBA-40FR全自动生化分析仪检测两组的血清甲状旁腺激素(iPTH)以及磷水平。

两组患者进行2年的随访,比较两组的2年生存率、冠状动脉钙化率以及心血管事件病死率。

1.4 统计学分析

采用SPSS19.0软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间和组内对比用方差分析和 t 检验,组间率的比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗前后血脂指标的改变情况对比

观察组治疗后的LDL-C、TC、TG水平明显低于治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组治疗前后的以上各临床检测指标相比均无明显的差异,见表1。

2.2 两组治疗前后炎症因子、iPTH以及血清钙、磷水平的改变情况对比

观察组治疗后的TNF- α 、IL-6、CRP、iPTH和血磷明显低于治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组治疗前后的以上各临床检测指标相比均无明显的差异,见表2。

2.3 两组的2年生存率、冠状动脉钙化率以及心血管事件病死率对比

观察组的冠状动脉钙化率明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组的2年生存率以及心血管事件病死率相比均无明显的差异,见表3。

表1 两组治疗前后血脂指标的改变情况对比

Table 1 Comparison on changes of blood lipid indexes between two groups before and after treatment

组别	n/例	时间	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)
对照	42	治疗前	2.63±0.74	4.49±1.03	1.43±0.46	4.73±1.25
		治疗后	2.62±0.92	4.42±0.98	1.44±0.38	4.75±1.42
观察	41	治疗前	2.64±0.83	4.46±0.97	1.45±0.52	4.74±1.33
		治疗后	2.03±0.75**	3.25±0.73**	1.46±0.53	3.37±1.26**

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2 两组治疗前后炎症因子、iPTH以及血清钙、磷水平的变化情况对比

Table 2 Comparison on inflammatory factors, iPTH and serum calcium and phosphorus levels between two groups before and after treatment

组别	n/例	时间	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	IL-6/(ng·mL ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)	iPTH/(ng·L ⁻¹)	血钙/(mmol·L ⁻¹)	血磷/(mmol·L ⁻¹)
对照	42	治疗前	18.73±6.24	154.39±32.48	10.34±1.72	390.27±34.52	1.93±0.42	2.23±0.75
		治疗后	18.82±6.15	155.27±33.19	10.22±1.68	389.25±34.61	1.92±0.38	2.25±0.79
观察	41	治疗前	18.59±5.73	153.78±34.26	10.41±1.59	389.42±35.17	1.94±0.78	2.21±0.82
		治疗后	12.67±5.43 [#]	109.74±32.58 [#]	7.53±1.42 [#]	243.78±36.29 [#]	1.91±0.83	1.82±0.43 [#]

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 两组的2年生存率、冠状动脉钙化率以及心血管事件病死率对比

Table 3 Comparison on two year survival rate, coronary artery calcification rate and cardiovascular event fatality rate between two groups

组别	n/例	2年生存率/%	冠状动脉钙化率/%	心血管事件病死率/%
对照	42	88.09	26.83	9.52
观察	41	87.80	9.76 [*]	4.88

3 讨论

糖尿病肾病的发生是由于肾小球微血管病变而引起,其发病机制为高血糖引发肾小球基底膜酶基化蛋白以及糖蛋白含量升高、血流动力学改变、血管内皮功能异常以及肾小球滤过屏障改变,导致血管基膜增厚,基膜滤过屏障功能明显减低,使基膜的通透性大大增加,极易造成蛋白漏出,引发蛋白尿^[6-9]。依帕司他作为一种具有可逆性的非竞争性醛糖还原酶抑制剂,可以对醛糖还原酶的活性进行有效的抑制,使山梨醇的产生减少,避免山梨醇在组织内进行大量的集聚,从而可以抑制局部组织渗透压发生变化,防止细胞变性而出现功能障碍,抑制高糖引发的IV型胶原以及纤维连接蛋白等细胞外基质的产生,有效预防肾小球系膜的扩张、肾小球基底膜的肥厚以及基底膜负电荷的丢失,因而从作用机制上能改善机体肾脏的微循环,抑制糖尿病肾病的发生和发展^[10-11]。

司维拉姆作为一种不含钙及金属,不会被机体吸收的聚合物,主要通过与胃肠道中的磷发生相互结合,抑制磷的吸收,从而使血磷降低。而且由于司维拉姆不含钙、铝、镁等金属,不会产生相关的毒性或副作用。研究表明,司维拉姆具有降低血磷水平、调节机体血脂代谢以及抑制炎症反应等多作用^[12]。糖尿病肾病的发生和发展与氧化应激、血流

动力学改变和糖代谢紊乱紧密相关。炎症机制是糖尿病肾病发生以及持续发展的一个关键因素。研究发现,糖尿病肾病患者体内的血清炎症因子均处于异常水平,其血清IL-6及CRP水平均明显高于健康人群,炎症介质在细胞外基质代谢、肾小球血流动力学、细胞肥大以及细胞增殖中具有重要作用^[13]。有研究表明,微炎症状态是开展血液透析患者出现动脉粥样硬化的主要基础^[14]。本研究发现,观察组治疗后的TNF- α 、IL-6、LDL-C、CRP、TC、TG、iPTH和血磷明显低于治疗前($P < 0.05$),对照组治疗前后的各临床检测指标相比均无明显的差异;表明司维拉姆可有效降低糖尿病肾病血液透析患者的血磷水平,并且不会升高血钙,是一种较为理想的降磷药物;还可以有效降低患者的血脂水平和血清炎症因子水平。与卢丽等^[15]的研究结果相一致。观察组的冠状动脉钙化率明显低于对照组($P < 0.05$),两组的2年生存率以及心血管事件病死率相比均无明显的差异。表明司维拉姆具有较为满意的调控炎症状态和血脂水平的功效,可以通过降低脉搏波传递速度以及降低机体炎症介质水平等途径保护心血管,对降低冠状动脉钙化和相关血管事件的发生风险、改善患者的预后情况极为有利。本研究与刘炎等^[16]的研究结果相一致。

综上所述,司维拉姆联合依帕司他可以有效抑制糖尿病肾病患者的炎症反应,调节血脂水平,改善血管钙化情况,降低冠状动脉钙化发生率,有助于改善患者的预后。

参考文献

- [1] 赵筱娟,周淑娟,李红莉.前列地尔注射液联合缬沙坦分散片治疗糖尿病肾病的临床疗效分析[J].药物评价研究,2016(5): 825-827.
- [2] 中华医学会内分泌学分会.中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识[J].糖尿病天地(临床),2016,31(6):

- 379-385.
- [3] 张瑶,汪力,高芳,等.阿托伐他汀对糖尿病肾病微炎症状态的影响[J].西部医学,2016,28(2):215-217.
- [4] 郭维康,刘文虎.司维拉姆与慢性肾脏病高磷血症患者的临床预后[J].中国血液净化,2014,13(6):469-471.
- [5] 湛贻璞.肾内科学[M].第2版.北京:人民卫生出版社,2015:213-215.
- [6] Chan G C W, Tang S C W. Diabetic nephropathy: landmark clinical trials and tribulations [J]. Nephrol Dial Transplant, 2016, 31(3): 359-368.
- [7] 赵鹏鸣,王俭勤,梁耀军.内皮细胞损伤在糖尿病肾病发病机制中的作用[J].中国糖尿病杂志,2016,24(2):169-172.
- [8] 王灿,蒋建东,孔维佳.小檗碱治疗代谢性疾病抗炎作用的研究进展[J].药物评价研究,2018,41(4):692-696.
- [9] 吕佳璇,李月红.糖尿病肾病的研究进展[J].临床内科杂志,2016,33(5):296-299.
- [10] 赵鸽,姚民秀.依帕司他辅助治疗早期糖尿病肾病的肾功能及氧化应激反应程度评估[J].海南医学院学报,2017,23(4):493-496.
- [11] 李海霞,刘淑娟.依帕司他联合前列地尔治疗早期糖尿病肾病的肾功能情况及过氧化损伤、炎症损伤评估[J].海南医学院学报,2017,23(5):603-606.
- [12] 周宏久,冯永民,贾晓燕,等.盐酸司维拉姆对慢性肾衰竭维持性血液透析患者高磷血症的影响[J].中国血液净化,2015,14(10):608-611.
- [13] 张体华,王明.糖尿病肾病患者炎症水平、免疫功能及与肾脏病变的关系[J].中国免疫学杂志,2016,32(10):1524-1526.
- [14] 董海霞,吕玉凤.高通量透析对尿毒症患者血液透析炎症因子和脑钠肽的影响[J].中国医师杂志,2016,18(4):532-535.
- [15] 卢丽,胡凤琪,巩建华,等.盐酸司维拉姆对糖尿病肾脏疾病维持性血液透析患者微炎症状态的影响[J].临床肾脏病杂志,2014,14(6):376-377.
- [16] 刘炎,秦岭,彭艾.司维拉姆对慢性肾脏病血管钙化及病死率的影响[J].同济大学学报(医学版),2016,37(3):138-143.