

贝那普利联合前列腺素 E1 在糖尿病肾病患者治疗中的应用*

龚 豪¹, 黄 丽¹, 张庆红¹, 李 涛¹, 史秀岩¹, 王文政²

(1. 十堰市太和医院, 湖北十堰 442000; 2. 湖北省人民医院, 武汉 430060)

摘要:目的 探究贝那普利联合前列腺素 E1(PGE1)对糖尿病肾病(DN)患者糖脂代谢、肾功能指标及血清转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平的影响。方法 选取十堰市太和医院 110 例 DN 患者为研究对象,采用随机数字表法分为 PGE1 组(对照组, $n=55$)和贝那普利联合 PGE1 组(观察组, $n=55$)。对照组给予 PGE1 和降糖、降脂等常规疗法,观察组则在对照组基础上予以贝那普利治疗。比较两组治疗前及治疗 4 周后糖代谢指标[空腹血糖(FBG)、血糖波动幅度(MAGE)、血糖水平标准差(SDBG)、餐后血糖波动幅度(MPPGE)]、脂代谢指标[抵抗素、脂联素(APN)]、肾功能指标[血肌酐(Scr)、肌酐清除率(Ccr)、血清胱抑素 C(CysC)、同型半胱氨酸(Hcy)]及血清 TGF- β 1、MMP-9、瘦素(LP)水平变化情况。结果 治疗 4 周后,两组糖代谢指标(FBG、MAGE、SDBG、MPPGE)、抵抗素、部分肾功能指标(Scr、CysC、Hcy)及血清 TGF- β 1、MMP-9、LP 水平均较治疗前降低,差异有统计学意义($P<0.05$),APN、Ccr 水平则较治疗前升高,差异有统计学意义($P<0.05$),且观察组上述指标变化幅度均大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 贝那普利联合 PGE1 应用于 DN 患者治疗中效果显著,可调节患者糖脂代谢紊乱状态,改善其肾功能,且利于降低机体炎症反应,对控制血糖水平及波动幅度有积极影响。

关键词:糖尿病肾病; 贝那普利; 前列腺素 E1; 转化生长因子- β 1; 基质金属蛋白酶-9

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.17.008 **中图分类号:**R587.2

文章编号:1673-4130(2018)17-2105-04

文献标识码:A

Application of benazepril combined with prostaglandin E1 in the treatment of diabetic nephropathy*

GONG Hao¹, HUANG Li¹, ZHANG Qinghong¹, LI Tao¹, SHI Xiuyan¹, WANG Wenzheng²

(1. Shiyan Taihe Hospital, Shiyan, Hubei 442000, China; 2. Hubei Provincial

People's Hospital, Wuhan, Hubei 430060, China)

Abstract: Objective To explore the effects of benazepril combined with prostaglandin E1 (PGE1) on the glycolipid metabolism, renal function indexes and serum levels of transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in patients with diabetic nephropathy (DN). **Methods** 110 cases of DN patients in Taihe hospital were selected for the study and were divided into the PGE1 group ($n=55$, the control group) and the benazepril combined with PGE1 group ($n=55$, the observation group). The control group was given PGE1 and blood glucose reducing, lipid-lowering and other conventional therapy, and the observation group was given the benazepril on the basis of the control group. The levels of glucose metabolism indexes [fasting blood glucose (FBG), mean amplitude of glycemic excursions (MAGE), standard deviation of blood glucose (SDBG), mean postprandial glycemic excursions (MPPGE)], lipid metabolism indexes [resistin, adiponectin (APN)], renal function indexes [serum creatinine (Scr), creatinine clearance rate (Ccr), serum cystatin C (CysC), homocysteine (Hcy)] and serum TGF- β 1, MMP-9, leptin (LP) were compared between the two groups before treatment and after 4 weeks of treatment. **Results** After 4 weeks of treatment, the levels of glucose metabolism indexes (FBG, MAGE, SDBG, MPPGE), resistin, some renal function indexes (SCR, CysC, Hcy) and serum TGF- β 1, MMP-9 and LP were decreased in the two group compared with those before treatment ($P<0.05$) while the levels of APN and Ccr were increased ($P<0.05$), and the changes degree of the above indexes in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Benazepril combined with PGE1 has a significant effect on the treatment of DN patients, and it can

* 基金项目:湖北省自然科学基金项目(2015CBD0069)。

作者简介:龚豪,男,主治医师,主要从事肾病内科工作。

本文引用格式:龚豪,王文政.贝那普利联合前列腺素 E1 在糖尿病肾病患者治疗中的应用[J].国际检验医学杂志,2018,39(17):2105-

regulate the disorder of glucolipid metabolism, improve the renal function and reduce the inflammatory reactions, and it can have a positive effect on the control of blood glucose level and amplitude.

Key words: diabetic nephropathy; benazepril; prostaglandin E1; TGF- β 1; MMP-9

糖尿病肾病(DN)为 2 型糖尿病(T2DM)患者常见的微血管并发症,早期症状不明显但可发展为慢性肾衰竭,故及时且有效的治疗对其预后至关重要^[1]。据国内外文献报道,局部肾素血管紧张素系统(RAS)为造成肾损伤的重要原因,DN 患者的血液高糖状态可刺激血管紧张素 II(Ang II)水平增加,激活肾脏局部 RAS,使肾脏发生血流动力学改变、大分子滤过等病理生理变化,因此,阻止 RAS 可延缓 DN 的病情进展,减少其肾损伤,利于患者病情转归^[2]。血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)作为一种 RAS 阻断药物,对 DN 的治疗有积极意义;而贝那普利作为常见的 ACEI,可降低血管阻力,减少醛固酮分泌,利于改善 DN 患者血流状态^[3]。另外, DN 患者的肾损伤也需得到有效治疗。目前,临床常使用前列腺素 E1(PGE1)等生物活性物质以修复受损肾组织及功能,其可刺激肾脏内皮细胞生成,促进内皮细胞恢复,对肾小球滤过膜生理完整性有保护作用^[4]。基于此,本研究选取 110 例 DN 患者为研究对象,以探讨贝那

普利联合 PGE1 治疗对 DN 患者糖脂代谢、肾功能指标及血清转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平的影响,为临床提供 DN 的有效治疗方案,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 3 月至 2017 年 5 月十堰市太和医院收治的 110 例 DN 患者为研究对象。纳入标准:符合世界卫生组织制定的 T2DM 诊断标准^[5]且符合《DN 防治专家共识》中 DN 诊断标准^[6]者;尿微量蛋白排泄率(UREA) $\geq 20 \mu\text{g}/\text{min}$ 者;年龄为 40~70 岁者;签署知情同意书且经本院医学伦理委员会审批者。排除标准:相关治疗禁忌者;其他疾病引起肾病者;合并泌尿系统感染者;心肺、肝肾功能不全者;依从性差者。采用随机数字表法将研究对象分为 PGE1 组(对照组, $n=55$)和贝那普利联合 PGE1 组(观察组, $n=55$)。两组患者一般资料比较,差异无统计学差异($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	n	性别[n(%)]		年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	T2DM 病程 ($\bar{x}\pm s$, 年)	DN 病程 ($\bar{x}\pm s$, 年)	体质量指数 ($\bar{x}\pm s$, kg/m^2)	UREA ($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g}/\text{min}$)
		男	女					
观察组	55	31(56.36)	24(43.64)	52.21 \pm 8.34	11.52 \pm 2.14	3.27 \pm 0.61	25.89 \pm 3.17	158.67 \pm 27.38
对照组	55	29(52.73)	26(47.27)	51.98 \pm 8.57	11.73 \pm 2.11	3.48 \pm 0.63	26.13 \pm 3.21	157.94 \pm 26.87

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者均给予降糖、降脂等常规疗法。对照组给予 PGE1(北京泰德制药股份有限公司,规格:5 μg ,批准文号:H10980023)治疗,将 10 μg PGE1 与 20 mL 0.9%的生理盐水混合,静脉注射,每天 1 次;观察组则在此基础上联合贝那普利(北京诺华制药有限公司,规格:10 mg,批准文号:H20030514)治疗,10 mg/次,每天 1 次。血压升高者再给予相应降压(非 ACEI、血管紧张素受体拮抗剂类药物)治疗。两组均连续治疗 4 周。

1.2.2 指标检测方法 在治疗前及治疗 4 周后,两组患者均常规抽取清晨空腹外周静脉血,离心分离血清后置于-70 $^{\circ}\text{C}$ 的冰箱保存;使用全自动生化分析仪(日立 7600)检测空腹血糖(FBG),采用肌氨酸氧化酶法检测血肌酐(Scr)水平并计算肌酐清除率(Ccr),采用酶联免疫分析法(芬兰 Multiskan MK3 雷勃酶标仪,试剂由上海恒远生物科技有限公司提供)检测血清抵抗素、脂联素(APN)、TGF- β 1、MMP-9,利用颗粒增强透射免疫比浊法检测血清胱抑素 C(CysC),使用

放射免疫法检测瘦素(LP)水平;并利用动态血糖检测系统记录 72 h 平均血糖波动幅度(MAGE)、血糖水平标准差(SDBG)、平均餐后血糖波动幅度(MP-PGE)。

1.2.3 观察指标 比较两组治疗前及治疗 4 周后糖代谢指标(FBG、MAGE、SDBG、MPPGE)、脂代谢指标(抵抗素、APN)、肾功能指标(Scr、Ccr、CysC、Hey)及血清 TGF- β 1、MMP-9、LP 水平变化情况。

1.3 统计学处理 实验数据分析用 SPSS19.0 软件处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后糖代谢指标比较 治疗 4 周后,两组 FBG、MAGE、SDBG、MPPGE 水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组治疗前后肾功能指标比较 治疗 4 周后,两组 Scr、CysC、Hey 水平均较治疗前降低,Ccr 水平则较治疗前升高,且观察组变化幅度均大于对照组,

差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组治疗前后血清 TGF- β 1、MMP-9、LP 水平比较

治疗 4 周后,两组血清 TGF- β 1、MMP-9、LP 水

平均较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 两组治疗前后糖代谢指标比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	n		FBG	MAGE	SDBG	MPPGE
观察组	55	治疗前	9.87 \pm 1.72	6.86 \pm 1.21	3.32 \pm 0.58	5.09 \pm 1.01
		治疗后	6.53 \pm 1.12 ^{ab}	4.52 \pm 0.82 ^{ab}	2.25 \pm 0.44 ^{ab}	3.52 \pm 0.61 ^{ab}
对照组	55	治疗前	9.71 \pm 1.69	6.53 \pm 1.19	3.37 \pm 0.61	5.18 \pm 1.03
		治疗后	7.06 \pm 1.31 ^a	5.38 \pm 1.05 ^a	2.68 \pm 0.43 ^a	4.11 \pm 0.72 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$

表 3 两组肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n		Scr(μ mol/L)	Ccr(mL/min)	CysC(mg/L)	Hcy(μ mol/L)
观察组	55	治疗前	112.17 \pm 9.39	55.74 \pm 5.69	1.64 \pm 0.33	18.25 \pm 3.14
		治疗后	78.94 \pm 8.67 ^{ab}	66.37 \pm 6.39 ^{ab}	0.85 \pm 0.17 ^{ab}	14.28 \pm 2.83 ^{ab}
对照组	55	治疗前	112.62 \pm 9.86	55.41 \pm 5.37	1.58 \pm 0.31	18.11 \pm 3.26
		治疗后	89.73 \pm 8.25 ^a	61.69 \pm 6.12 ^a	1.14 \pm 0.21 ^a	15.97 \pm 3.14 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$

表 4 两组治疗前后血清 TGF- β 1、MMP-9、LP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n		TGF- β 1 (ng/mL)	MMP-9 (mg/L)	LP (ng/mL)
观察组	55	治疗前	198.67 \pm 9.28	0.95 \pm 0.17	11.18 \pm 2.06
		治疗后	152.64 \pm 8.59 ^{ab}	0.54 \pm 0.10 ^{ab}	9.41 \pm 1.73 ^{ab}
对照组	55	治疗前	199.14 \pm 9.73	0.97 \pm 0.16	11.35 \pm 2.11
		治疗后	165.81 \pm 8.46 ^a	0.62 \pm 0.12 ^a	10.28 \pm 1.87 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$

3 讨论

DN 患者常伴不同程度氧化应激反应、糖脂代谢紊乱等病理生理表现,故在延缓患者肾脏损伤的同时应积极调控患者脂代谢及糖代谢状态,减轻氧化应激及炎性反应,以达到促进患者病情转归的目的^[7]。

研究发现,贝那普利经水解后可产生较强活性,具有舒张血管平滑肌作用,不仅能降低机体血压,且对改善患者心室结构和糖耐量状态有利^[8]。PGE1 则可通过抑制血小板聚集、降低血小板高反应性等作用降低血液黏度、抑制脂质斑块形成;并调节肾小管上皮细胞钠钾泵功能,达到利尿的作用;且能减少集合管尿素吸收、增加肾血管血流量而降低尿清蛋白水平,利于延缓肾损伤进程^[9]。因此,上述 2 种药物均对 DN 的治疗有利。本研究结果也显示,给予贝那普利联合 PGE1 治疗的观察组治疗后 Scr 水平较治疗前降低,且 Ccr 水平较治疗前升高。提示观察组治疗后肾功能较治疗前有所恢复,这也说明贝那普利及 PGE1 联合治疗对 DN 患者肾功能改善有利。

此前有学者指出,Hcy 作为一种反应性血管损伤氨基酸,可产生氧自由基而损伤微血管内皮,加速肾结构及功能损伤^[10];而 CysC 作为反映肾小球通透性

的指标,其血清水平主要受血清肾小球滤过率的影响,在肾小球发生损伤时可迅速升高^[11];上述 2 种指标在评估患者肾损伤时均有积极意义。本研究结果也显示,给予 PGE1 治疗的两组患者治疗后 Hcy 及 CysC 水平均较治疗前降低,说明 PGE1 对减轻 DN 患者肾损害有利,与既往研究结果一致。考虑其与 PGE1 的利尿及增加肾血流量,对改善患者肾功能有利有关。但观察组治疗后 Hcy 及 CysC 水平改善情况均优于仅予以 PGE1 治疗的对照组,说明贝那普利可通过调节机体血液循环状态而增加局部器官血液灌注量,进一步改善 DN 患者肾脏损伤状况。另外, DN 患者脂代谢也多存在异常,故改善其脂代谢指标也有其必要性。而抵抗素作为一种具有较强的抗胰岛素作用的脂肪因子,可促进血糖升高、脂肪细胞增生,使机体血脂代谢紊乱^[12];APN 则为一种与机体脂质含量呈负相关的脂肪因子,对调节糖脂代谢紊乱、抗炎等均有利^[13];故上述 2 种指标对判断患者脂代谢状态有利。本研究中,观察组治疗后抵抗素降低、且 APN 升高,这也说明贝那普利联合 PGE1 治疗能通过舒张血管平滑肌、降低血液黏度等方式调节脂代谢紊乱状态,减轻脂质堆积引起的过氧化反应。

除上述结论外,本研究还发现,观察组治疗后糖代谢相关指标均明显低于对照组。这一结果提示,贝那普利联合 PGE1 治疗不仅能降低 DN 患者血糖水平,还能辅助患者维持稳定、减少血糖波动。综合多方面因素考虑,此结果可能由以下 3 个方面因素引起:(1)贝那普利联合 PGE1 治疗可有效降低抵抗素水平,缓解其抗胰岛素作用,利于改善 DN 患者胰岛素代谢情况;(2)贝那普利的调节糖耐量作用可促进机体血糖趋于稳定状态,于降低 DN 患者血糖波动有利;(3)PGE1 的降低血液黏度作用能改善机体血流动力学状态,利于 DN 患者血糖代谢。

不仅如此, DN 患者的炎症反应及氧化应激反应也不容忽视,其中 TGF- β 1 与人体炎症反应密切相关,且可导致细胞纤维化,促使机体各器官硬化^[14]; MMP-9 则参与调节炎症反应,具有促炎、抗纤维化作用^[15]; LP 不仅能激活机体炎症信号通路及氧化应激,还能促进血管平滑肌细胞肥大及增生,与蛋白尿进展联系紧密^[16];此 3 种指标对评估机体炎症反应及相关病程有利。本研究也对两组治疗前后上述指标变化情况进行比较,发现观察组治疗后 TGF- β 1、MMP-9 及 LP 降低幅度明显大于对照组,表明贝那普利联合 PGE1 治疗对机体抗炎效果显著,对延缓 DN 病情进展有利。分析其原因可能与贝那普利调节机体血流状态、降低血管阻力的作用对减小炎症刺激有利; PGE1 能增加肾血流量,促进肾脏对炎症因子滤过作用,利于降低机体炎症因子。但既往研究认为, MMP-9 可在 DN 患者体内发挥抗纤维化作用,而在治疗后呈现上升趋势,与本研究结果差异有统计学意义^[17]。考虑此结果与 DN 患者治疗前炎症反应及氧化应激反应较强, MMP-9 大量参与其中,故在治疗初期其体内含量随炎症反应的降低而降低有关。对此,本研究还推测在治疗后期,炎症反应控制之后, MMP-9 水平可逐渐升高而进一步促进肾间质细胞纤维化改善。但本研究仅对治疗 4 周的患者相关指标评估,缺乏对患者的持续性观察,还需更长时间的跟踪随访调查,以提高研究结果的有效性及其严谨性。

4 结 论

贝那普利联合 PGE1 可改善 DN 患者糖脂代谢及肾功能,促进机体血糖水平稳定,降低炎症因子水平,对患者病情转归有利。

参考文献

[1] 高旭红,张永顶.血清胱抑素 C, p2 微球蛋白及尿微量白蛋白联合检测在糖尿病肾病早期诊断中的临床应用[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(1): 67-69.

[2] 雷永珍,刘心雨,黄珊.贝那普利联合厄贝沙坦治疗糖尿

病肾病的效果[J]. 广东医学, 2016, 37(Z2): 182-184.

- [3] 吕爱玲,安民民,阮爱兵,等.西格列汀联合贝那普利治疗糖尿病肾病的临床观察[J]. 中国药房, 2017, 28(5): 646-648.
- [4] 刘玉玲.前列腺素 E1 联合血必净注射液对 IV 期糖尿病肾病尿蛋白及炎症因子的影响[J]. 重庆医学, 2016, 45(32): 4517-4519.
- [5] KALTMAN S, TALISMAN N, SERRANO A, et al. Type 2 diabetes and depression patient, family member, and primary care provider perspectives on the development of an integrated Self-Management intervention [J]. Diabetes Educ, 2015, 41(6): 763-772.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(11): 792-801.
- [7] 李燕妮,仲健,郭秋野,等.糖尿病肾病患者接受普罗布考联合奥美沙坦酯治疗后脂代谢、氧化和炎症反应程度的评估[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(22): 2699-2702.
- [8] 何菊美,雷公藤多甙片联合贝那普利治疗糖尿病肾病蛋白尿的效果[J]. 广东医学, 2016, 37(Z2): 212-213.
- [9] 金洁娜,孙慧艳,徐赵敏,等.前列地尔治疗早期糖尿病肾病疗效及安全性观察[J]. 重庆医学, 2016, 45(10): 1337-1338.
- [10] YANG X H, CAO R F, YU Y, et al. A study on the correlation between MTHFR promoter methylation and diabetic nephropathy[J]. Am J Transl Res, 2016, 8(11): 4960-4967.
- [11] CHEN H M, LI H B. Clinical implication of cystatin C and beta-Microglobulin in early detection of diabetic nephropathy[J]. Clin Lab, 2017, 63(2): 241-247.
- [12] 王越,李启富.炎症与糖尿病肾病新进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2015, 7(11): 706-708.
- [13] 赵建刚,黄娜,侯宁宁,等.脂联素对 2 型糖尿病大鼠主动脉内皮功能影响的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 23(3): 267-270.
- [14] PENG L S, ZHANG J Y, TENG Y S, et al. Tumor-Associated monocytes/macrophages impair NK-Cell function via TGF beta 1 in human gastric cancer[J]. Cancer Immunol Res, 2017, 5(3): 248-256.
- [15] 杨晓青,黄岩杰,吕伟刚,等.不同类型肾小球疾病中 MMP-9 的表达及其在鉴别诊断中的意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2016, 32(1): 58-61.
- [16] 王颖,朱铁虹,佟俊旺,等.糖尿病慢性肾脏疾病患者血清瘦素和血脂水平的变化及其临床意义的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 23(8): 711-713.
- [17] 凌厉,陈立波,劳国娟,等.糖尿病肾病大鼠肾组织 MMP-9 表达及意义[J]. 山东医药, 2016, 56(36): 28-31.

(收稿日期:2018-01-25 修回日期:2018-04-15)