

## 盐酸沙格雷酯对糖尿病患者微量蛋白尿的影响

黄文龙, 张晓兰, 高远, 方 铭

(江阴市人民医院内分泌科, 江苏 江阴 214400)

**[摘要]** 目的: 观察盐酸沙格雷酯治疗糖尿病合并微量蛋白尿的临床疗效。方法: 将 2008~2011 年期间住院的糖尿病合并微量蛋白尿患者 178 例随机分为 2 组, 治疗组 108 例, 对照组 70 例, 比较两组患者治疗前后微量蛋白尿排泄率。结果: 治疗组 2 周后微量蛋白尿有下降趋势, 对照组无下降, 但两组间差异无统计学意义; 治疗组 12 周后较对照组微量蛋白尿排泄率明显下降( $P < 0.001$ )。结论: 沙格雷酯长期应用对治疗糖尿病微量蛋白尿有显著疗效。

**[关键词]** 糖尿病; 盐酸沙格雷酯; 微量蛋白尿

**[中图分类号]** R587.1

**[文献标识码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2012)10-1429-02

糖尿病肾病(DN)是糖尿病临床常见的微血管并发症。DN 的早期肾脏呈高滤过状态, 尿中微量白蛋白(ALB)  $\geq 30 \text{ mg}/24 \text{ h}$ <sup>[1]</sup>, 是临床上诊断 DN 的早期标准。目前, 有许多药物应用于 DN 的临床干预, 远期效果不尽人意。本科从 2008 年观察了盐酸沙格雷酯对 DN 的疗效, 现报道如下。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

选择 2008 年 3 月~2011 年 5 月在本科住院的糖尿病患者共 178 例, 其中男 100 例, 女 78 例, 平均年龄( $57.5 \pm 7.5$ )岁, 平均病程( $7.3 \pm 4.5$ )年, 均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准及 Mogensen 提出的 DN 的诊断标准, 均确诊为 DN III 期, 24 h 尿白蛋白排泄率均在 20~200  $\mu\text{g}/\text{min}$ , 经相关检查排除其他疾病所致蛋白尿的情况。将患者随机分为治疗组和对照组, 其中第 1+2n 例糖尿病患者纳入治疗组, 第 2+2n 例糖尿病患者纳入对照组。纳入标准: ①连续留取 24 h 尿液测定尿白蛋白排泄率均在 20~200  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; ②2~3 d 内血糖控制基本达标: 空腹血糖 5.5~7.0 mmol/L, 餐后 2 h 血糖在 10.0 mmol/L 以下, 有高血脂患者应用调脂药物; ③排除心脏、肝脏、肾脏疾病; ④排除高血压病患者; ⑤近期末使用肾损害药物; ⑥排除感染等应激状态。

#### 1.2 方法

患者住院期间给予糖尿病教育和饮食控制, 严禁剧烈运动, 蛋白摄入 0.8 g/(kg·d), 氯化钠摄入 6 g/d 以下, 治疗组在控制血糖同时加用沙格雷酯(三菱制药公司, 日本)100 mg tid 治疗, 对照组在控制血糖

同时加用安慰剂治疗。治疗期间均不加用其他辅助类药物。住院期间每天监测血压早晚各 1 次。出院后每周随诊 1 次, 了解患者血糖血压情况。

治疗前及治疗后 2 周、12 周分别测量空腹血糖(Glu0)、餐后 2 h 血糖(Glu120)、血浆白蛋白(ALB)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、24 h 尿总蛋白及白蛋白排泄率, 治疗前及 12 周后 HbA1c。

#### 1.3 统计学方法

所有数据输入 SPSS17.0 进行统计分析。连续变量以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 治疗前后比较采用配对  $t$  检验, 组间比较用独立样本  $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

#### 2.1 两组研究对象治疗前的临床代谢指标

进入随机分配的两组患者在人口统计学、临床测量、糖脂代谢、肾功能方面均无统计学差异, 两组患者的糖化血红蛋白、空腹及餐后血糖均显著升高, 存在明显的血脂代谢异常(表 1)。

#### 2.2 治疗前后尿微量白蛋白排泄率比较

沙格雷酯组患者进行治疗后 2 周 24 h 尿蛋白、尿微量白蛋白排泄率均有减少, 但无明显统计学意义( $P > 0.05$ ), 但在治疗 12 周后较前明显减少( $P < 0.01$ , 表 2)。治疗后 ALB、BUN、Cr 及肌酐清除率无明显变化( $P > 0.05$ ), 安慰剂组则无上述变化。

#### 2.3 不良反应

治疗过程中治疗组未见患者有任何不适及其他不良反应, 安慰剂组有 1 例患者合并胃溃疡伴上消化道出血退出试验。

表1 两组治疗前的临床代谢指标

( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数 (男/女)	年龄 (岁)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	HbA1c (%)	Glu0 (mmol/L)	Glu120 (mmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
治疗组	108(60/48)	58.5±10.4	122.2±17.9	73.4±11.0	8.9±2.3	9.68±3.00	18.75±4.10	2.01±1.70	5.31±1.50	2.96±0.80	1.13±0.50
对照组	70(40/30)	56.3±11.7	121.3±15.5	72.6±10.6	8.7±2.0	9.46±3.50	17.17±4.20	1.89±1.40	5.45±1.40	2.85±0.80	1.11±0.30

表2 两组治疗前后尿微量白蛋白排泄率比较

( $\bar{x} \pm s$ )

组别	24 h 尿白蛋白(g/24 h)			尿微量白蛋白( $\mu\text{g}/\text{min}$ )		
	治疗前	治疗后2周	治疗后12周	治疗前	治疗后2周	治疗后12周
治疗组	0.38 ± 0.05	0.37 ± 0.06	0.17 ± 0.05*	0.39 ± 0.07	0.40 ± 0.09	0.19 ± 0.04*
对照组	0.38 ± 0.06	0.37 ± 0.07	0.38 ± 0.07	0.40 ± 0.06	0.38 ± 0.07	0.39 ± 0.05

与同组治疗前相比,\* $P < 0.01$ 。

### 3 讨论

DN是糖尿病常见的微血管并发症,其最主要临床征象是蛋白尿。研究表明, DN早期主要表现是肾小球过度滤过、肾小球滤过率增高及肾体积增大,随后逐渐出现微量蛋白尿到显性蛋白尿,终致肾衰竭<sup>[2-3]</sup>。

盐酸沙格雷酯为5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)受体拮抗剂,临床上具有强效的抑制5-HT活性的作用。5-HT是氨基酸色氨酸的衍生物,主要由活化的血小板释放<sup>[4]</sup>,糖尿病患者血浆中5-HT浓度特别高,它能引起动脉壁平滑肌细胞收缩和血小板聚集,被认为是糖尿病并发症的潜在机制之一<sup>[5]</sup>,Nebigil等<sup>[6]</sup>发现肾小球系膜细胞上存在5-HT2A受体亚型,提示5-HT通过此受体对肾小球系膜细胞的直接作用参与了DN的发生和发展,此外,5-HT通过肾小球系膜细胞的5-HT2A受体,增加了肾小球系膜细胞损伤时细胞外基质的产生和分泌,从而促进DN的发生和发展<sup>[7]</sup>。

本研究发现,对早期DN患者尽早使用沙格雷酯,能够有效地降低患者尿微量白蛋白排泄率,与对照组比较有显著性差异,从而有效地逆转DN,延缓或阻止了肾病的进一步发展和恶化。同时,在研究中观察到,使用沙格雷酯治疗早期DN患者,短期内如2周效果尚不明显,但长期使用如12周以上,则能够显著地改善患者肾脏功能,降低尿微量白蛋白排泄率,从而达到长期缓解甚至逆转DN的疗效,因此长期使用沙格雷酯可以有效防治DN。

沙格雷酯可能主要通过以下途径减少蛋白尿:

① 盐酸沙格雷酯可以升高血浆脂联素水平,减轻蛋白尿;② 盐酸沙格雷酯可以抑制血栓素A<sub>2</sub>(TX-A<sub>2</sub>)的生成,从而抑制尿内白蛋白的排泄;推测沙格雷酯通过抑制5-HT<sub>2</sub>的活性,减少肾小球系膜细胞的增

殖或增生以及减少由于肾小球系膜细胞损伤时细胞外基质的产生及分泌,延缓DN的发生及发展;盐酸沙格雷酯通过抑制5-HT<sub>2A</sub>的活性,使平素关闭的其余肾小球单位开放,减轻所有肾小球单位的三高现象,从而减少蛋白尿的排泄。本文通过应用盐酸沙格雷酯比较治疗组及安慰剂组患者观察发现,糖尿病患者有尿微量白蛋白排泄率增高时应尽早应用沙格雷酯治疗,但在短期内效果并不明显,应坚持长期应用可以有效减少尿微量蛋白,如果微量蛋白尿转为正常蛋白尿的可能越大,那么逆转早期肾病的可能也就越大。

#### 【参考文献】

- [1] 廖二元,超楚生. 内分泌学[M]. 北京:人民卫生出版社,2001:1554-1556
- [2] Tufro A, Veron D. VEGF and podocytes in diabetic nephropathy[J]. Semin Nephrol, 2012, 32(4): 385-393
- [3] Wolf G, Ziyadeh FN. Cellular and molecular mechanism s of proteinuria in diabet in nephropathy [J]. Nephron Physiology, 2007, 106(2): 26-31
- [4] Hara K, Hirowatari Y, Shimura Y, et al. Serotonin levels in platelet-poor plasma and whole blood in people with type 2 diabetes with chronic kidney disease[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 94(2): 167-171
- [5] Aubeil B, Kayser V, Farré A, et al. Evidence for adenosine- and serotonin-mediated antihyperalgesic effects of cizolirtine in rats suffering from diabetic neuropathy [J]. Neuropharmacology, 2007, 52(2): 487-496
- [6] Nebigil CG, Garnovskaya MN, Spurney RF, et al. Identification of a rat glomerular mesangial cell mitogenic 5-HT<sub>2A</sub> receptor[J]. Am J Physiol, 1995, 268(1 Pt 2): F122-127
- [7] Gu HF, Brismar K. Genetic association studies in diabetic nephropathy[J]. Curr Diabetes Rev, 2012, 8(5): 336-344

【收稿日期】 2012-04-12