

阿魏酸哌嗪辅助治疗糖尿病肾病的效果及对患者肾功能、血液流变学指标的影响

朱文婧¹, 卓宇苗², 梁钊雄²

东莞市长安医院内分泌科¹、肾内科², 广东 东莞 523560

【摘要】 目的 探讨阿魏酸哌嗪辅助治疗糖尿病肾病(DKD)的效果及对患者肾功能、血液流变学指标的影响。方法 选择东莞市长安医院于2018年1月至2019年1月期间收治的80例早期DKD患者为研究对象,根据随机数表法将患者分为观察组和对照组各40例,对照组患者予厄贝沙坦治疗,观察组联合应用阿魏酸哌嗪治疗,疗程均为3个月。比较两组患者治疗前后的尿白蛋白排泄率(UAER)、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)以及血液流变学指标(全血黏度及血浆黏度、纤维蛋白原)水平。结果 治疗后,观察组患者的Scr、BUN、UAER分别为(76.85±19.34) μmol/L、(7.52±1.28) mmol/L、(118.92±30.61) mg/24 h,明显低于对照组的(90.64±22.79) μmol/L、(9.53±1.93) mmol/L、(157.34±29.29) mg/24 h,差异均有统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组患者的血及血浆黏度、纤维蛋白原分别为(4.68±0.94) mPa·s、(1.35±0.26) mPa·s、(3.14±0.73) g/L,明显低于对照组的(5.32±1.21) mPa·s、(1.54±0.31) mPa·s、(3.86±0.82) g/L,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 阿魏酸哌嗪辅助治疗糖尿病肾病可以有效改善患者的血液流变学指标,降低血液黏滞度、改善微循环,降低尿蛋白的排泄,保护患者的肾功能。

【关键词】 糖尿病肾病;阿魏酸哌嗪;厄贝沙坦;肾功能;血液流变学

【中图分类号】 R587.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2020)07—0835—03

Effect of piperazine ferulate in adjuvant treatment of diabetic nephropathy and its influence on renal function and hemorheological parameters of patients. ZHU Wen-jing¹, ZHUO Yu-miao², LIANG Zhao-xiong². Department of Endocrinology¹, Department of Nephrology², Dongguan Chang'an Hospital, Dongguan 523560, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the effect of piperazine ferulate on diabetic nephropathy (DKD) and its influence on renal function and hemorheological parameters. **Methods** Eighty patients with early DKD treated in Dongguan Chang'an Hospital from January 2018 to January 2019 were selected as the research objects. According to the random number table, the patients were randomly divided into two groups: the observation group and the control group, with 40 patients in each group. The control group was treated with irbesartan, and the observation group was treated with piperazine ferulate for three months. Urinary albumin excretion rate (UAER), serum creatinine (Scr), urea nitrogen (BUN), hemorheology (whole blood viscosity, plasma viscosity, and fibrinogen) levels were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, Scr, BUN, and UAER in the observation group were (76.85±19.34) μmol/L, (7.52±1.28) mmol/L, (118.92±30.61) mg/24 h, respectively, which were significantly lower than (90.64±22.79) μmol/L, (9.53±1.93) mmol/L, (157.34±29.29) mg/24 h those in the control group ($P>0.05$). The whole blood viscosity, and plasma viscosity, and fibrinogen in the observation group were (4.68±0.94) mPa·s, (1.35±0.26) mPa·s, (3.14±0.73) g/L, respectively, which were significantly lower than (5.32±1.21) mPa·s, (1.54±0.31) mPa·s, (3.86±0.82) g/L in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Piperazine ferulate as adjuvant therapy for DKD can effectively improve the hemorheological parameters, reduce blood viscosity, improve microcirculation, reduce urinary protein excretion, and protect the renal function of patients.

【Key words】 Diabetic nephropathy; Piperazine ferulate; Irbesartan; Renal function; Hemorheology

2型糖尿病在世界范围内均是临床上常见的内分泌疾病,其在我国的患病率近年来也逐年增高,成年人中发病率已经高达9.7%^[1-2]。糖尿病肾病(DKD)作为微血管病变在肾病的表现,是最为严重、对患者影响最大的慢性并发症之一,DKD早期缺乏典型症状,患者以微量白蛋白尿为主要表现,后期则以大量蛋白尿及肾功能下降为特征。目前DKD已经成为引起我国终末期肾病维持性血液透析的最重要病因之一,危及患

者的生活质量及生命安全^[3]。DKD的发病机制尚不完全明确,血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)是DKD治疗的基础药物,可以有效降低尿蛋白排泄率,但是对逆转患者病程的效果却不明确。阿魏酸哌嗪作为一种内皮素受体拮抗剂,可以较好的改善肾脏微循环,已经有研究将其应用于DKD等肾脏病的治疗^[4]。本研究旨在探讨应用阿魏酸哌嗪辅助治疗DKD的疗效及对患者肾功能、血液流变学指标的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择东莞市长安医院 2018 年 1 月至 2019 年 1 月期间收治的 80 例早期 DKD 患者为研究对象,其中男性 42 例,女性 38 例,年龄 37~63 岁。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;② 2 型糖尿病病史明确;③符合早期 DKD 诊断标准^[5],尿白蛋白排泄率(UAER)在 30~300 mg/24 h。排除标准:① 1 型糖尿病以及其他特殊类型糖尿病患者、药物引起的高血糖患者;②合并糖尿病急性并发症如酮症酸中毒等的患者;③ UAER >

300 mg/24 h 者;④合并 IgA 肾病、狼疮性肾炎、高血压或肿瘤肾损害、紫癜性肾炎等原发及继发性肾脏病者;⑤合并自身免疫性疾病(如狼疮、类风湿性关节炎、甲状腺疾病)、血液系统疾病、恶性肿瘤患者,以及合并精神障碍的患者;⑥妊娠期女性及哺乳期女性。根据随机数表法将患者分为观察组和对照组各 40 例,两组患者的基线资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者知情并签署知情同意书。

表 1 两组患者的基线资料比较

组别	例数	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	性别(男/女, 例)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	糖尿病病程(年, $\bar{x} \pm s$)	空腹血糖(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
观察组	40	49.32 \pm 7.16	24/16	24.19 \pm 2.03	8.04 \pm 2.26	7.25 \pm 2.42
对照组	40	48.94 \pm 6.42	28/12	23.72 \pm 1.68	8.12 \pm 2.41	7.09 \pm 2.14
<i>t</i> / χ^2 值		0.243	0.435	0.629	0.518	0.226
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 治疗方法 两组患者均予以常规治疗,包括健康宣教、优质低蛋白饮食,并使用胰岛素或口服降糖药积极控制血糖,控制目标:空腹血糖(FBG) ≤ 7.0 mmol/L、餐后 2 h 血糖 ≤ 11.1 mmol/L、糖化血红蛋白分别 $< 7.0\%$ 。对照组患者予以应用厄贝沙坦(商品名:安博维,杭州赛诺菲安万特民生制药有限公司生产),用法:150 mg/d,口服;观察组患者在对照组基础上联合应用阿魏酸哌嗪片(湖南千金湘江药业股份有限公司),用法:100 mg/次,3 次/d,口服。两组患者的疗程均为 3 个月。

1.3 观察指标与检测方法 比较两组患者治疗前后的肾功能、血液流变学指标以及尿蛋白浓度。于治疗前后抽取清晨静脉血,使用全自动生化分析仪测定血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN);同时采用全自动血液流变仪测定血液流变学指标,包括全血及血浆黏度、纤维蛋白原。同时收集 24 h 尿液,记录 24 h 的尿量,采用免疫比浊法对尿蛋白浓度进行测定,UAER 根据公式[尿蛋白浓度(g/L) \times 24 h 尿量(mL)]进行计算。

1.4 统计学方法 应用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组均数比较采用 *t* 检验,两组率比较采用 χ^2 检验,均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的肾功能指标比较 治疗前,两组患者的 Scr、BUN 及 UAER 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者的 UAER 均较治疗前显著降低,且观察组降低更加明显,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者的 Scr、BUN 较治疗前明显降低,且低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);对照组患者治疗前后的 Scr、BUN 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.2 两组患者治疗前后的血液流变学指标比较 治疗前,两组患者间的全血及血浆黏度、纤维蛋白原比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者的全血及血浆黏度、纤维蛋白原均显著降低,且观察组降低更加明显,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 2 两组患者治疗前后的肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Scr (μ mol/L)		BUN (mmol/L)		UAER (mg/24 h)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	89.72 \pm 23.12	76.85 \pm 19.34 [*]	9.26 \pm 2.53	7.52 \pm 1.28 [*]	215.39 \pm 50.17	118.92 \pm 30.61 [*]
对照组	40	90.43 \pm 24.56	90.64 \pm 22.79	9.18 \pm 2.45	9.53 \pm 1.93	207.85 \pm 44.37	157.34 \pm 29.29
<i>t</i> 值		0.133	2.918	0.186	2.870	0.469	5.721
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后的血液流变学指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	全血黏度(mPa·s)		血浆黏度(mPa·s)		纤维蛋白原(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	6.14 \pm 1.37	4.68 \pm 0.94 [*]	1.84 \pm 0.37	1.35 \pm 0.26 [*]	4.68 \pm 1.13	3.14 \pm 0.73 [*]
对照组	40	5.99 \pm 1.40	5.32 \pm 1.21	1.80 \pm 0.32	1.54 \pm 0.31 [*]	4.82 \pm 1.27	3.86 \pm 0.82 [*]
<i>t</i> 值		0.484	2.642	0.335	2.970	0.521	4.148
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$ 。

3 讨论

糖尿病肾病作为T2DM的一种严重并发症,病理上出现一系列特征性的表现如肾小球系膜细胞增殖、细胞外基质增多、基底膜增厚,最后进展至肾小球硬化;功能上以“三高”即压力、滤过、灌注均升高为主,且出现血液的高凝状态^[6]。DKD发病机制尚未完全明确,涉及糖脂代谢异常、肾素血管紧张素II-醛固酮(RAS)系统的活性增强、蛋白质的非酶糖基化、炎症反应、血流动力学变化以及组织缺氧等^[7-8]。DKD早期常常无明显肾功能的变化,患者常常出现微量白蛋白尿,其不仅是诊断本病及进行分期的有效指标,还可以反映患者血管病变情况^[9-10]。一旦患者有大量蛋白尿的出现则预示着肾功能进展恶化的不可逆改变,且出现肌酐、尿素氮等指标的升高。因而临床上越来越重视对早期DKD的诊断与治疗,以改善患者的预后。ARB可以受体水平有效阻断Ang II,降低RAS的活性,减少血管阻力;ARB通过独特的对肾小球出球小动脉发挥的更强扩张作用,有效减轻肾小球的高压力、高滤过及高灌注状态,进而起到降低患者的蛋白尿的作用;此外,ARB还具有一系列非血压依赖性的保护肾脏功能的作用,如抑制炎症反应,使肾小球基膜滤过屏障功能得以改善等,是早期DKD治疗的有效药物^[11-12],因而本研究两组患者均选用经典的ARB类药物厄贝沙坦作为DKD患者的基础用药。

有研究表明DKD患者由于红细胞变形能力较正常状态下显著降低,加之高糖环境、微炎症反应、血管内皮细胞受损等等因素的影响,患者往往出现血液粘滞度增高,高凝及微血栓形成倾向状态,进而促进肾病的进展^[13]。阿魏酸哌嗪是由川芎提取物人工合成的、主要成分为阿魏酸和川芎嗪的一类新药,药理作用同波生坦相同^[14]。临床研究显示,阿魏酸哌嗪可以发挥抗凝、抗血小板的作用,并且可以拮抗内皮素的作用,进而松弛血管平滑肌,使微血管扩张;另有研究显示阿魏酸哌嗪可以抑制胆固醇的合成,防止机体的过氧化损伤^[15-16]。滕丽仙等^[17]以肺心病患者为研究对象,发现口服阿魏酸哌嗪可以明显改善患者的高凝状态。谢泉琨等^[18]应用阿魏酸哌嗪对慢性肾衰竭患者进行治疗,发现治疗后患者的血液流变学指标均有明显改善,体现在包括全血黏度、纤维蛋白原及血细胞比容水平的下降。本研究在应用厄贝沙坦的基础上对观察组患者联合应用阿魏酸哌嗪治疗,与单纯应用厄贝沙坦的对照组进行比较,结果发现两组患者治疗后UAER均有明显降低,但是观察组降低更加明显,说明使用ARB确实可以发挥降低尿蛋白的作用,不过加用阿魏酸哌嗪效果更佳;同时观察组肾功能指标包括血肌酐、尿素氮均有降低,对照组却无明显变化,表明在厄贝沙坦治疗的基础上加用阿魏酸哌嗪可以进一步

降低患者的UAER,保护患者的肾功能。此外,本研究发现治疗后,两组患者全血及血浆黏度、纤维蛋白原均有显著降低,且观察组降低更加明显,表明阿魏酸哌嗪还可以明显改善DKD患者的血液流变学指标,进而改善患者的高凝状态,这可能也是其肾脏保护作用的重要机制之一。

综上所述,阿魏酸哌嗪辅助治疗糖尿病肾病,可以有效改善患者的血液流变学指标,降低血液黏滞度、改善微循环,降低尿蛋白的排泄,保护患者的肾功能,具有较好的临床应用价值。

参考文献

- [1] 柴雪妍. 甘精胰岛素联合格列美脲治疗2型糖尿病合并高脂血症疗效观察[J]. 海南医学, 2016, 27(9): 1421-1423.
- [2] YANG W, LU J, WENG J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090-1101.
- [3] 陈关芬, 辛雨芹. 糖尿病肾病与合并糖尿病的非糖尿病肾病患者临床特征及预后比较[J]. 山东医药, 2016, 56(46): 59-61.
- [4] 冯光勇, 黄伟, 周峰. 阿魏酸哌嗪联合厄贝沙坦对糖尿病肾病疗效及微循环的影响[J]. 医学综述, 2017, 23(1): 149-153.
- [5] 黄秉文, 黄韵映, 方咏红, 等. 两种标准诊断的2型糖尿病肾病患者肾功能进展情况及其影响因素对比[J]. 广西医学, 2017, 39(12): 1847-1851.
- [6] 吴雪怡, 李航, 文煜冰, 等. 2型糖尿病肾病患者肾脏病理改变与预后的临床队列研究[J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(9): 650-655.
- [7] 况磊, 陆菁. 糖尿病肾病的危险因素分析及血压的控制[J]. 中国实用医刊, 2016, 43(2): 115-116.
- [8] 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(7): 669-672.
- [9] 饶毅峰, 杨林, 杜京涛, 等. 糖尿病肾病患者尿蛋白排泄率与肾功能、炎症反应、氧化应激反应的相关性[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(6): 769-772.
- [10] 陈永雪, 梁志洪, 陈结贞, 等. 清晨尿微量白蛋白尿肌酐比测定在糖尿病肾病患者肾小球损害诊断中的价值分析[J]. 中国医药科学, 2016, 6(9): 134-136, 158.
- [11] 马盼, 庞雪峰. 厄贝沙坦联合羟苯磺酸钙对早期2型糖尿病合并高血压患者肾内血流动力学的影响[J]. 海南医学, 2018, 29(8): 1055-1059.
- [12] 黄浩桂, 刘洪萍, 齐东丽. 3种不同血管紧张素受体阻滞剂类药物对早期糖尿病肾病治疗效果体会[J]. 北方药学, 2016, 13(10): 83.
- [13] 焦长丽. 前列地尔注射液对糖尿病肾病患者血液流变学及肾功能的影响[J]. 海峡药学, 2019, 31(1): 116-117.
- [14] 谢秀连, 潘仕海. 安泰固肾汤联合阿魏酸哌嗪片治疗高血压性早期肾损害效果观察[J]. 中国乡村医药, 2015, 22(10): 53-54.
- [15] 杨相挺, 方强. 阿魏酸哌嗪片辅助治疗对老年慢性肺源性心脏病心力衰竭患者心功能及血气分析指标的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(5): 447-449.
- [16] 龙敏, 程伟, 王波, 等. 阿魏酸哌嗪联合谷胱甘肽治疗糖尿病肾病的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(35): 4988-4989, 4990.
- [17] 滕丽仙, 邓银灿, 金燕. 阿魏酸哌嗪治疗肺心病急性加重期对肺动脉压、血气分析及血液流变学的影响[J]. 全科医学临床与教育, 2010, 8(5): 506-508.
- [18] 谢泉琨, 刘书真, 陈慧娜, 等. 阿魏酸哌嗪与厄贝沙坦联合治疗慢性肾衰竭的疗效及对肾血流动力学的影响[J]. 中国合理用药探索, 2017, 14(11): 59-61.

(收稿日期:2019-09-25)