·临床研究·

普罗布考联合依帕司他治疗早期糖尿病性肾病的疗效观察

黄金华*,崔光淑,张 凌
(中关村医院内分泌科,北京 100190)

【摘 要】 **目的** 观察普罗布考联合依帕司他治疗早期糖尿病性肾病(DN)的疗效。**方法** 选取2014年1月至2016年1月于中关村医院就诊的55例早期DN患者随机分为治疗组和对照组。两组患者均在给予优质低蛋白糖尿病饮食、控制血糖、血压达标的基础上,治疗组口服依帕司他(50 mg,3次/d)和普罗布考(0.5 g,2次/d);对照组仅口服普罗布考(0.5 g,2次/d)。两组均随访24周。**结果** 两组患者治疗后血肌酐(SCr)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、尿白蛋白排泄率(UAER)均降低($P<0.05$);且治疗组较对照组下降更为明显($P<0.05$)。**结论** 普罗布考与依帕司他联合应用能更有效地降低早期糖尿病患者尿蛋白水平。

【关键词】 糖尿病性肾病;普罗布考;依帕司他
【中图分类号】 R587.2; R692.9 【文献标识码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.09.163

Efficacy of probucol combined with epalrestat in the treatment of early diabetic nephropathy: report of 55 cases

HUANG Jin-Hua*, CUI Guang-Shu, ZHANG Ling
(Department of Endocrinology, Zhongguancun Hospital, Beijing 100190, China)

【**Abstract**】 **Objective** To observe the therapeutic effects of probucol combined with epalrestat in the treatment of early diabetic nephropathy (DN). **Methods** A total of 55 cases of early DN admitted in Zhongguancun Hospital from January 2014 to January 2016 were recruited in this study. They were divided randomly into 2 groups, the treatment group (50 mg epalrestat, tid and 0.5 g probucol, bid) and the control group (only 0.5 g probucol, bid). The 2 groups of patients were given diabetic diet with low protein, and kept well control of blood glucose and blood pressure. The 2 groups were treated for 24 weeks and some indicators were measured to evaluate the therapeutic results. **Results** The serum levels of creatinine (SCr), hyper-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and urinary albumin excretion rate (UAER) were all reduced in the both groups after the treatment ($P<0.05$). The above indicators were decreased more significantly in the treatment group than in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Probucol combined with epalrestat is superior to single use of probucol in decrease of proteinuria in the patients with early DN.

【**Key words**】 diabetic nephropathy; probucol; epalrestat

Corresponding author: *HUANG Jin-Hua*, *E-mail*: *84103092@qq.com*

糖尿病性肾病(diabetic nephropathy,DN)是糖尿病患者常见慢性并发症之一,是糖尿病最主要的微血管并发症之一[1],目前研究已知,氧化应激、炎症损伤及醛糖还原酶通路在其发病机制中占有重要地位。普罗布考(probucol)是一种强抗氧化剂,研究表明它可减轻蛋白尿、抗纤维化及抗炎症反应。依帕司他(epalrestat)是一种可逆性醛糖还原酶抑制剂,通过抑制多元醇代谢途径减少氧化应激和炎症反应,大量研究表明依帕司他可减轻蛋白尿,从而保护肾脏。本研究旨在观察常规治疗的基础上,两药联合应用对早期DN的疗效。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2014年1月至2016年1月入住中关村医院内分泌科的55例早期DN患者作为研究对象,诊断符合1999年WHO糖尿病诊断标准和Mogenson糖尿病性肾病分期Ⅲ期,同时排除原发性肾脏疾病以及合并其他系统严重疾病的患者。

1.2 治疗方法

入选的55例患者均签署知情同意书,并随机分为对照组(29例)和治疗组(26例),给予低蛋白糖

收稿日期:2016-02-20;**修回日期**:2016-05-12
通信作者:黄金华,E-mail:84103092@qq.com

尿病饮食干预、血糖控制、血压常规治疗及对症处理。55例患者均给予缬沙坦80 mg/d,如血压不达标同时联合其他非血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(angiotensin Ⅱ receptor antagonists, ARB)类药物及血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI),使其血糖、血压在治疗期间平稳并达标。两组均给予普罗布考(承德颈复康药业集团有限公司,0.25 g/片)口服,0.5 g/次,2次/d;治疗组另外加用依帕司他(扬子江药业集团,50 mg/片)50 mg/次,3次/d,连续治疗24周。

1.3 观察指标

分别于治疗前、治疗后12周及24周监测两组患者血清肌酐(serum creatinine,SCr)、超敏C反应蛋白(high sensitivity C reactive protein,hs-CRP)及尿白蛋白排泄率(urinary albumin excretion rates,UAER)变化,并监测药物不良反应。

1.4 统计学处理

数据采用SPSS15.0软件进行统计学分析。计量资料用$\bar{x} \pm s$表示,治疗前后比较采用配对t检验,组间比较采用独立样本的t检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者的基本临床资料比较

两组患者在血压、血糖等方面差异无统计学意义($P>0.05$;表1)。

2.2 治疗前后两组患者SCr、UAER、hs-CRP的变化

表2结果表明,两组患者治疗前各指标比较,差异无统计学意义($F=0.10, 1.02, 0.15, 0.20$, $P>0.05$)。无论服药后12周还是24周,对照组和治疗组SCr、UAER、hs-CRP水平均较治疗前下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗前后SCr、UAER、hs-CRP水平比较,显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$),但BUN水平差异无统计学意义($P>0.05$)。

表1 两组患者的基本临床资料

Table 1 Basic clinical data of two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control group ($n=29$)	Treatment group ($n=26$)
Age(years)	70.5±1.7	69.8±2.1
MBP(mmHg)	126.3±10.5	131.7±12.6
FPG(mmol/L)	6.5±0.9	6.8±1.1
2hPPG(mmol/L)	9.0±0.2	8.6±0.6
HbA1c(%)	6.5±1.2	6.8±0.3
Duration of disease(year)	13.0±2.1	17.7±1.3

MBP: mean blood pressure; FPG: fasting plasma glucose; 2hPPG: 2-hour postprandial plasma glucose; HbA1c: glycosylated hemoglobin A1c. 1 mmHg=0.133 kPa

2.3 不良反应

两组病例均无严重药物不良反应发生。

3 讨 论

DN是糖尿病微血管疾病的主要并发症,是终末期肾病(end-stage renal disease,ESRD)的主要原因[2]。早期起病隐匿,进展缓慢,初始表现为肾小球高滤过,随着病程发展,肾小球毛细血管壁逐渐受损,通透性增加,细胞外基质积聚,基底膜增厚,临床患者出现微量白蛋白尿[3]。如不及早进行干预,80%的1型糖尿病和20%~40%的2型糖尿病伴微量白蛋白尿患者在10~15年进展为临床期肾病,并逐渐进展为ESRD。

随着对DN发病机制研究的进展,已证实DN尿蛋白的形成与炎症因子、氧化应激、糖基化产物、醛糖还原酶通路等因素有关[4]。高血糖状态下,多元醇途径增强,导致细胞内山梨醇、果糖及其他代谢产物增加,细胞内渗透压升高,从而产生损害[5]。越来越多的证据表明炎症细胞因子在DN发病机制中起着重要的作用[6]。炎症因子可通过影响内皮细胞功能以及氧化应激导致血管损伤,加速肾小球的硬化[7,8]。CRP是近年来最常用的反映体内炎症的指标,新的hs-CRP检测方法敏感性更高,目前已广泛应用于临床研究。

表2 两组患者治疗前后Scr、BUN及UAER、hs-CRP比较

Table 2 Comparison of SCr, BUN, UAER and hs-CRP between two groups before and after treatment

Index	Control group ($n=29$)			Treatment group ($n=26$)		
	Before treatment	12 weeks after treatment	24 weeks after treatment	Before treatment	12 weeks after treatment	24 weeks after treatmen
BUN(mmol/L)	4.56±2.06	4.39±2.58	4.17±2.35	4.35±1.67	4.36±1.72	4.33±2.16
SCr(μmol/L)	60.30±7.46	59.60±5.47*	58.20±6.39*	61.37±8.15	57.30±5.23*#	54.50±5.18*#
UAER(μg/min)	69.08±10.63	60.30±8.42*	53.20±7.14*	70.30±10.26	57.60±3.82*#	30.60±4.28*#
hs-CRP(mg/L)	4.63±0.78	4.01±0.53*	3.60±0.42*	4.69±0.38	3.63±0.47*#	2.53±0.16*#

BUN: blood urea nitrogen; SCr: serum creatinine; UAER: urinary albumin excretion rates; hs-CRP: high sensitivity C reactive protein. Compared with before treatment, *$P<0.05$; compared with control group, #$P<0.05$

糖基化终产物(advanced glycation end products, AGE)通过引发脂质过氧化导致微血管内皮细胞损伤。糖尿病状态下,AGE本身在细胞外积聚可广泛影响基底膜细胞的结构重塑,使血管壁通透性增加,并诱导转化生长因子β(transforming growth factor beta, TGF-β)过度表达以及激活其经典信号通路中Smads信号分子,参与DN形成。抑制AGE可阻止肾小管损伤和间充质纤维化[9]。此外,氧化应激在DN大鼠肾小管上皮细胞转分化中起重要作用[10]。普罗布考是一种强抗氧化剂,研究表明,它能有效抑制脂质过氧化,下调结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、TGF-β、纤连蛋白(fibronectin, FN)等的表达从而保护肾微血管内皮细胞的功能,并抑制肾小管上皮细胞转分化,延缓DN大鼠肾脏病变的进展,进而减少尿蛋白[11]。该药还可减轻早期DN患者的炎症反应,延缓肾间充质纤维化程度[12]。此外,普罗布考还可通过降低血脂、阻断糖基化产物引起的炎症因子如TGF-β水平升高进而抑制炎症反应,保护肾脏[13]。Yan等[5]认为,抗氧化治疗对DN具有明显的保护作用,能减少对肾的损伤。本研究证实,在同样控制血糖、血压、血脂的情况下,两组患者的UAER均有明显降低,且两组的hs-CRP水平明显降低,考虑普罗布考对肾的保护作用独立于降脂作用之外,与其抗氧化及抑制炎症反应有关。

依帕司他是一种可逆的醛糖还原酶抑制剂,通过抑制多元醇代谢途径的激活[14],降低山梨醇及果糖生成,抑制高糖诱导的蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)激活及FN、Ⅳ型胶原等细胞外基质产生增多,从而防止肾小球基底膜肥厚、系膜扩张以及基底膜负电荷丢失[15],因此具有降低尿蛋白作用,从而保护肾脏。本组资料显示,服用依帕司他后患者UAER较治疗前明显下降($P<0.05$),提示其对早期DN具有治疗作用。而服用普罗布考和依帕司他后患者UAER下降更为明显($P<0.01$),同时CRP水平显著降低,提示两药联合治疗DN能减轻氧化应激水平并发挥抗炎作用、减少尿蛋白排泄、延缓DN进展,因此,在使用ARB类药物降低尿蛋白基础上,两药联合治疗比单药治疗可更有效地减轻蛋白尿和保护肾脏,为临床治疗提供了思路。本研究病例数少,其远期疗效及对血糖代谢等的影响有待进一步观察。

虽然本次研究对两组患者进行了24周的观察,但部分患者可能因为治疗时间短而未见成效,需要以后延长观察时间;而且,两种药物的不良反应同样需要进一步延长观察时间来评定远期疗效及其安全性。

【参考文献】

[1] Liu F. Glomerular endothelial cell damage and diabetic nephropathy[J]. West China Med J, 2007, 22(2): 446-447. [柳 飞. 肾小球内皮细胞损害与糖尿病肾病[J]. 华西医学, 2007, 22(2): 446-447.]

[2] Heinzel A, Mühlberger I, Stelzer G, *et al*. Molecular disease presentation in diabetic nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2015, Suppl4: 17-25.

[3] Sego S. Pathophysiology of diabetic nephropathy[J]. Nephrol Nurs J, 2007, 34(6): 631-633.

[4] Calabrese V, Mancuso C, Sapienza M, *et al*. Oxidative stress and cellular stress response in diabetic nephropathy[J]. Cell Stress Chaperones, 2007, 12(4): 299-306.

[5] Yan LJ. Pathogenesis of chronic hyperglycemia: from reductive stress to oxidative stress[J]. J Diabetes Res, 2014, 2014: 137919.

[6] Abrahamian H, Endler G, Exner M, *et al*. Association of low-grade inflammation with nephropathy in type 2 diabetic patients: role of elevated CRP-levels and 2 different gene-polymorphisms proinflammatory cytokines[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2007, 115(1): 38-41.

[7] Ziolo MT, Mohler P. Defining the role of oxidative stress in atrial fibrillation and diabetes[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2015, 26(2): 223-225.

[8] Kawai T, Takei I, Tokui M, *et al*. Effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes, in relation to suppression of N(ε)-carboxymethyl lysine[J]. J Diabetes Complications, 2010, 24(6): 424-432.

[9] Chang YC, Chang EY, Chuang LM. Recent progress in the genetics of diabetic microvascular complications[J]. World J Diabetes, 2015, 6(5): 715-725.

[10] Duan SB, Wang YH, Liu FY, *et al*. Epithelial-to-mesenchymal transdifferentiation of renal tubular epithelial cells mediated by oxidative stress and intervention effect of probucol in diabetic nephropathy rats[D]. Central South University, 2009. [段绍斌, 王予慧, 刘伏友, 等. 氧化应激在糖尿病大鼠肾小管上皮细胞转分化及普罗布考干预研究[D]. 中南大学, 2009.]

[11] Stadler K, Jenei V, Vonbilcshazy G. Role of free radicals and reactive nitrogen species in the late complications of diabetes mellitus in rats[J]. Orv Hetil, 2004, 145(21): 1135-1140.

[12] Li HS, Zhang YL, Wu EL, *et al*. Effect of probucol on the inflammatory response and the degree of fibrosis in patients with early diabetic nephropathy[J]. Shandong Med J, 2014, 29(1): 82-83. [李怀山, 张颖丽, 吴恩亮, 等. 普罗布考对早期糖尿病肾病患者炎症反应及纤维化程度的影响[J]. 山东医药, 2014, 29(1): 82-83.]

[13] Endo K, Miyashita Y, Sasaki H, *et al*. Probucol delays progression of diabetic nephropathy[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2006, 71(2): 156-163.

[14] Nakagali O, Miyoshi H, Sawada T, *et al*. Epalrestat improves diabetic wound healing *via* increased expression of nerve growth factor[J]. Exp Clin Endocrinol Diatetes, 2013, 121(2): 84-89.

[15] Reddy TN, Ravinder M, Bagul P, *et al*. Synthesis and biological evaluation of new epalrestat analogues as aldose reductase inhibitors (ARIs)[J]. Eur J Med Chem, 2014, 71(1): 53-66.

(编辑:王彩霞)