

骨化三醇联合缬沙坦对糖尿病肾病患者肾功能指标的影响

方财¹, 谢碧^{2*}

(1. 临湘市人民医院药剂科; 2. 临湘市人民医院代谢内分泌科, 湖南 岳阳 414300)

【摘要】目的 探讨骨化三醇联合缬沙坦对糖尿病肾病(DN)患者尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、肾小球滤过率(GFR)的影响。**方法** 选取2021年1月至2022年6月临湘市人民医院收治的150例DN患者,以随机数字表法分为对照组(75例,接受控制饮食、口服降糖药等常规干预,同时接受缬沙坦治疗)和联合组(75例,在对照组的基础上联合骨化三醇治疗),两组患者均连续治疗6个月。对比两组患者治疗后临床疗效,治疗前后糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹血糖(FPG)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、BUN、Scr、GFR、抗衰老蛋白(Klotho)mRNA相对表达量,转化生长因子β₁(TGF-β₁)、丝氨酸蛋白酶抑制剂(Vaspin)水平。**结果** 治疗后联合组患者临床总有效率为97.33%,高于对照组的82.67%;与治疗前比,治疗后两组患者HbA_{1c}、FPG、TG水平均降低,且相比于对照组,联合组更低;HDL-C水平均升高,且相比于对照组,联合组更高;两组患者血清BUN、Scr水平均降低,且相比于对照组,联合组更低;GFR水平升高,且相比于对照组,联合组更高;两组患者Klotho mRNA相对表达量、血清Vaspin水平均升高,且相比于对照组,联合组更高;TGF-β₁水平均降低,且相比于对照组,联合组更低(均P<0.05)。**结论** 骨化三醇联合缬沙坦治疗DN患者能调节血糖、血脂水平,减轻氧化应激和炎症反应程度,显著改善患者的肾功能,提高临床疗效。

【关键词】 糖尿病肾病;骨化三醇;缬沙坦;血尿素氮;血肌酐;肾小球滤过率

【中图分类号】 R587.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.09.0043.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.09.014

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是指因糖尿病(diabetes mellitus, DM)引起的慢性高血糖导致肾脏受到损伤的一种疾病,主要临床表现为蛋白尿、水肿等,随着病情的发展,会形成终末期肾病,对患者生命健康造成严重威胁。缬沙坦是临床治疗DN的一种常用药物,其属于血管紧张素受体拮抗剂,可阻止肾小球细胞增殖肥大,延缓肾小球硬化,对肾脏起保护作用,但单一使用效果并不理想,因此常与其他药物联合使用^[1]。骨化三醇属于一种活性维生素D,可对胰岛素抵抗进行有效改善,在抗炎、促进钙、磷吸收方面也有一定的作用,可治疗慢性肾衰竭^[2]。基于此,本研究旨在探讨DN患者接受骨化三醇联合缬沙坦治疗的临床价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年1月至2022年6月临湘市人民医院收治的150例DN患者,以随机数字表法分为对照组(75例)和联合组(75例)。对照组患者年龄35~70岁,平均(55.23±3.44)岁;其中女患者36例,男患者39例;病程1.5~9年,平均(5.34±2.21)年。联合组患者年龄36~69岁,平均(55.02±3.33)岁;其中女患者37例,男患者38例;病程1~9.5年,平均(5.42±2.19)年。比较两组患者一般资料,差异无统计学意义(P>0.05),

组间可比。纳入标准:符合《中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南》^[1]中DN的诊断标准者;入组前3个月内未进行过利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂等药物治疗者等。排除标准:对本研究使用药物过敏者;由泌尿系统感染、高蛋白摄入、剧烈运动等因素导致的尿蛋白水平上升者;凝血功能障碍者等。临湘市人民医院医学伦理委员会批准本研究, DN患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 入组后所有DN患者均接受控制饮食、口服降糖药等常规干预。对照组患者同时接受缬沙坦片(广州绿十字制药股份有限公司,国药准字H20223794,规格:80 mg/片)治疗,口服,80 mg/次,1次/d。联合组患者在对照组治疗的基础上,同时口服骨化三醇软胶囊(四川国为制药有限公司,国药准字H20213982,规格:0.25 μg/粒)治疗,0.25 μg/次,1次/d。两组患者均连续治疗6个月。

1.3 观察指标 ①临床疗效。治疗后评估两组患者临床疗效,其中将治疗后患者水肿、蛋白尿等临床症状消失,肾功能恢复正常,24 h尿蛋白<150 mg/d判定为显效;患者临床症状改善,肾功能有所改善,150 mg/d≤24 h尿蛋白<500 mg/d判定为有效;治疗后患者临床症状、肾功能未改善甚至加重,24 h尿蛋白≥500 mg/d判定为无效^[3]。总有效率=显效率+有效率。②血糖、血脂指标。

作者简介: 方财,大学本科,主管药师,研究方向:药物治疗。

通信作者: 谢碧,大学本科,医师,研究方向:常见内分泌疾病和代谢性疾病。E-mail: 905123415@qq.com

治疗前后采集患者空腹静脉血 6 mL, 离心 (2 500 r/min, 15 min) 制备血清, 使用全自动生化分析仪 (深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司, 型号:BS-180) 检测糖化血红蛋白 (HbA_{1c})、空腹血糖 (FPG)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平。③肾功能指标。采血及血清制备方法同②, 使用全自动生化分析仪对两组患者血尿素氮 (BUN)、血肌酐 (Scr) 水平进行测定, 并计算肾小球过滤率 (GFR), $GFR=186 \times Scr^{-1.154} \times \text{年龄}^{-0.203}$ (女性 $\times 0.742$)。④疾病相关指标。采血及血清制备方法同②, 使用逆转录-聚合酶链式反应 (RT-PCR) 法检测抗衰老蛋白 (Klotho) mRNA 相对表达量, 采用酶联免疫吸附法对两组患者血清转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、丝氨酸蛋白酶抑制剂 (Vaspin) 水平进行检测。上述所用检测试剂盒均来自杭州晨诺生物科技有限公司。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计学软件分析数据, 计数资料以 [例 (%)] 表示, 采用 χ^2 检验; 使用 S-W 法检验证实计量资料数据均服从正态分布, 以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗后联合组患者临床总有效率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见

表 1。

2.2 两组患者血糖、血脂指标比较 与治疗前比, 治疗后两组患者 HbA_{1c}、FPG、TG 水平均降低, 且相比于对照组, 联合组更低; HDL-C 水平均升高, 且相比于对照组, 联合组更高, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者肾功能指标比较 与治疗前比, 治疗后两组患者血清 BUN、Scr 水平均降低, 且相比于对照组, 联合组更低; GFR 水平升高, 且相比于对照组, 联合组更高, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者疾病相关指标比较 与治疗前比, 治疗后两组患者 Klotho mRNA 相对表达量、血清 Vaspin 水平均升高, 且相比于对照组, 联合组更高; TGF- β_1 水平均降低, 且相比于对照组, 联合组更低, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 4。

3 讨论

目前, 临床治疗 DN 主要以控制血糖、改善肾功能、延缓疾病进展为治疗原则。缬沙坦属于非肽类血管紧张素 II 受体拮抗剂, 该药能对肾小球系膜细胞增殖起抑制作用, 降低肾间质纤维化; 其还对血管紧张素 II 受体起到选择性竞争的作用, 抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 的活化, 改善肾功能; 此外, 该药还能对肾小球滤过膜通

表 1 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	75	11(14.67)	51(68.00)	13(17.33)	62(82.67)
联合组	75	58(77.33)	15(20.00)	2(2.67)	73(97.33)
χ^2 值					8.963
P 值					<0.05

表 2 两组患者血糖、血脂指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HbA _{1c} (%)		FPG(mmol/L)		TG(mmol/L)		HDL-C(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	75	8.76 \pm 2.16	6.17 \pm 0.72*	8.24 \pm 1.77	6.18 \pm 1.52*	4.23 \pm 1.78	2.36 \pm 0.82*	1.11 \pm 0.13	1.31 \pm 0.27*
联合组	75	8.74 \pm 2.14	5.67 \pm 0.58*	8.26 \pm 1.56	5.09 \pm 0.57*	4.18 \pm 1.32	1.77 \pm 0.52*	1.14 \pm 0.12	1.82 \pm 0.36*
t 值		0.057	4.683	0.073	5.815	0.195	5.262	1.469	9.815
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。HbA_{1c}: 糖化血红蛋白; FPG: 空腹血糖; TG: 三酰甘油; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇。

表 3 两组患者肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	BUN(mmol/L)		Scr(μ mol/L)		GFR[mL/(min \cdot 1.73 m ²)]	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	75	9.86 \pm 3.12	6.43 \pm 1.24*	115.01 \pm 15.78	90.14 \pm 17.13*	78.64 \pm 4.53	88.63 \pm 6.42*
联合组	75	9.56 \pm 2.58	5.82 \pm 0.27*	114.35 \pm 15.20	70.94 \pm 8.32*	78.53 \pm 4.75	96.74 \pm 10.21*
t 值		0.642	4.163	0.261	8.731	0.145	5.823
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。BUN: 血尿素氮; Scr: 血肌酐; GFR: 肾小球过滤率。

表 4 两组患者疾病相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Klotho mRNA 相对表达量		TGF- β_1 (pg/mL)		Vaspin(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	75	1.41 ± 0.15	2.12 ± 0.21*	174.65 ± 27.44	133.33 ± 15.79*	1.18 ± 0.51	1.99 ± 0.22*
联合组	75	1.45 ± 0.11	2.91 ± 0.35*	176.57 ± 26.77	114.87 ± 13.25*	1.27 ± 0.55	2.83 ± 0.95*
t 值		1.862	16.762	0.434	7.756	1.039	7.460
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P < 0.05$ 。Klotho：抗衰老蛋白；TGF- β_1 ：血清转化生长因子 β_1 ；Vaspin：丝氨酸蛋白酶抑制剂。

透性起到有效改善作用，改善肾脏血流动力学，降低肾小球内滤过压，进而减少蛋白尿产生，保护肾脏；但单独使用该药时，在降低患者血糖、血脂方面作用并不显著，因此需常与其他药物共同使用^[4-5]。

骨化三醇属于活性维生素 D₃ 代谢产物的一种，可对胰岛素受体的生成产生促进作用，从而调节胰岛素合成与分泌，增加胰岛素敏感性，使患者体内血糖水平降低，改善高糖环境，对肾功能恶化起到阻滞作用；其还能激活过氧化物酶体增殖物活化受体，抑制前脂肪细胞向脂肪细胞分化，从而发挥降脂的作用^[6]。本研究中，相比于对照组，联合组患者治疗后临床总有效率、HDL-C 水平更高，HbA_{1c}、FPG、TG 水平更低，表示在缬沙坦治疗的基础上，联合骨化三醇治疗能提高 DN 患者的临床疗效，改善患者血糖、血脂水平，促进病情好转。

Vaspin 属于脂肪因子的一种，由内脏脂肪组织分解而来，具有胰岛素增敏作用，可抑制炎症因子释放，对肾脏起到保护作用；TGF- β_1 是糖尿病肾病发生、发展过程中的重要因子，可诱导肾小管和肾小球细胞肥大，抑制细胞外基质降解，引发肾间质纤维化；Klotho 属于一种抗衰老基因，能抑制 β 细胞凋亡，促使胰岛素分泌，抑制氧化应激反应，从而对 DN 患者病情进展起延缓作用^[7]。BUN、Scr、GFR 水平均是肾功能的重要指标，当患者肾组织受到损害时，BUN、Scr 水平会升高，GFR 会降低^[8]。骨化三醇可对炎症因子及血管紧张素、单核细胞趋化蛋白 1 等趋化因子起抑制作用，从而抑制巨噬细胞的聚集，减轻炎症反应，并通过发挥抗炎作用负反馈升高血清 Vaspin 水平，从而减少对肾脏的损伤，降低肾脏纤维化；同时刺激肾组织中 Klotho 表达，并使抗纤维化因子的表达增加，抑制 TGF- β_1 表达和其诱导的上皮-间质细胞转变，促进细胞外基质合成，延缓肾脏纤维化的进展；此外，骨化三醇还可促进肾脏近曲小管对钙、磷的吸收，维持肾脏钙磷平衡，从而保护肾脏^[9-10]。本研究中，治疗后联合组患者 BUN、Scr、TGF- β_1 水平低于对照组，GFR 水平、Klotho mRNA 相对表达量、Vaspin 水平高于对照组，表示骨化三醇联合缬沙坦治疗能减轻氧化应激和炎症反应，显著改善 DN 患

者的肾功能，有效保护肾脏。

综上，骨化三醇联合缬沙坦治疗 DN 患者能调节血糖、血脂水平，减轻氧化应激和炎症反应程度，显著改善患者的肾功能，提高临床疗效，值得临床推广。

参考文献

- [1] 马世兴, 李西胜. 舒洛地特联合缬沙坦治疗糖尿病肾病的疗效及对患者肾保护作用 and 血脂代谢的影响 [J]. 海南医学, 2022, 33(18): 2333-2336.
- [2] 施磊. 骨化三醇联合缬沙坦对糖尿病肾病肾素、血管紧张素及血管紧张素转换酶表达的影响 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(6): 1189-1193.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南 [J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(1): 15-28.
- [4] 卿山林, 骆强, 任波, 等. 高剂量缬沙坦对老年糖尿病肾病伴高血压患者血压及心肾功能的影响 [J]. 成都医学院学报, 2020, 15(2): 247-250.
- [5] 柯亨记, 翟海龙, 毕朝芳, 等. 骨化三醇联合缬沙坦治疗早期糖尿病肾病对肾功能的影响 [J]. 广西医学, 2018, 40(17): 1933-1935, 1939.
- [6] 王艳. 骨化三醇联合替米沙坦治疗早期糖尿病肾病患者的效果 [J]. 中国民康医学, 2023, 35(2): 22-24, 28.
- [7] 李素燕, 陈倩雅. 骨化三醇联合缬沙坦对早期糖尿病肾病患者肾功能及血清 Klotho、Vaspin、hs-CRP 水平的影响 [J]. 吉林医学, 2021, 42(8): 1905-1906.
- [8] 张一婷, 张雅琪, 李苏童, 等. 达格列净联合骨化三醇治疗糖尿病肾病患者的效果及对微炎症状态的影响 [J]. 广西医学, 2022, 44(11): 1225-1230.
- [9] 黄程, 邵云侠, 吴艳, 等. 骨化三醇联合奥美沙坦酯治疗早期 2 型糖尿病肾病的效果及对肾病足细胞损伤的机制探讨 [J]. 中国医药导报, 2022, 19(15): 79-82.
- [10] 黄敏, 陈颖, 成水芹, 等. 骨化三醇联合坎地沙坦对早期糖尿病肾病的疗效及对血清 Klotho 与 Vaspin 水平的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(7): 53-58.