

· 临床研究 ·

氯沙坦对糖尿病肾病患者血和尿中骨形态发生蛋白 7 浓度的影响

陈利群, 余素君, 甘 华

(重庆医科大学附属第一医院肾内科 400016)

摘要:目的 探讨氯沙坦对糖尿病肾病患者血和尿中骨形态发生蛋白 7(BMP-7)浓度的影响及其可能机制。方法 将 76 例 2 型糖尿病肾病患者随机分为两组:氯沙坦 50 mg 组(A 组, $n=40$);氯沙坦 100 mg 组(B 组, $n=36$)。观察两组治疗前、后 24 h 尿蛋白、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、血脂、血清钾和血、尿中转化生长因子 β (TGF- β)和 BMP-7 浓度变化。结果 两组患者治疗后的 24 h 尿蛋白、血肌酐和尿素氮较其治疗前有明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$);B 组治疗后的 24 h 尿蛋白较 A 组治疗后下降更明显,差异有统计学意义($P<0.05$);两组治疗后的血脂和血清钾与其治疗前相比差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗后的血、尿 TGF- β 浓度分别较其治疗前均显著下降($P<0.05$);两组治疗后的血、尿 BMP-7 浓度分别较其治疗前均显著上升($P<0.05$)。其 24 h 尿蛋白与其尿中 TGF- β_1 浓度呈正相关关系($r=0.852, P<0.01$),而与尿 BMP-7 浓度呈负相关关系($r=-0.744, P<0.05$);尿 TGF- β_1 浓度与其尿 BMP-7 浓度呈负相关关系($r=-0.690, P<0.05$)。结论 氯沙坦增加糖尿病肾病患者血和尿 BMP-7 浓度,同时可降低血和尿中 TGF- β_1 浓度,减少尿蛋白排泄,有助于保护肾功能。

关键词:骨形态发生蛋白质类;糖尿病肾病;氯沙坦

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.23.012

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)23-2318-03

Influence of losartan on the concentrations of bone morphogenetic protein 7 in patients with diabetic nephropathy

Chen Liqun, Yu Sujun, Gan Hua

(Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: **Objective** To investigate the influence of losartan on the concentration of bone morphogenetic protein 7(BMP-7) in patients with type 2 diabetic nephropathy. **Methods** 76 cases with DN were randomly divided into group A(losartan 50 mg /d, $n=40$) and group B(losartan 100 mg /d, $n=36$). Their 24 h urinary protein, serum creatinine, blood urea nitrogen, serum lipids, serum potassium, TGF- β_1 and BMP-7 in serum and urine were measured respectively before and after therapy. **Results** Compared with pre-therapy, 24 h urinary protein, serum creatinine and blood urea nitrogen decreased significantly in two groups after therapy ($P<0.05$), 24 h urinary protein was much lower in group B than group A ($P<0.05$); the serum lipids and serum potassium were changed slightly in two groups, and there was no statistical difference ($P>0.05$). The concentrations of TGF- β_1 in serum and urine were decreased significantly in two groups after therapy ($P<0.05$); but the concentrations of BMP-7 in serum and urine were increased significantly in two groups after therapy ($P<0.05$). The correlation analysis were manifested: in two groups, there was a positive correlation between 24 h urinary protein and concentrations of TGF- β_1 in urine ($r=0.852, P<0.01$), there was a negative correlation between 24 h urinary protein and concentrations of BMP-7 in urine ($r=-0.744, P<0.05$); and there was a negative correlation between concentrations of TGF- β_1 and BMP-7 in urine ($r=-0.690, P<0.05$). **Conclusion** Losartan up-regulates the concentrations of BMP-7 in serum and urine and decreases the concentrations of TGF- β_1 in serum and urine in patients with type 2 diabetic nephropathy, meanwhile it helps to reduce the proteinuria and improve renal function.

Key words: bone morphogenetic proteins; diabetic nephropathy; losartan

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是 2 型糖尿病最常见和最严重的微血管并发症之一,是导致肾功能衰竭的重要病因。防治 DN 以阻止或延缓其向终末期肾病发展至关重要。骨形态发生蛋白-7(bone morphogenetic protein 7, BMP-7)是新近发现的一种肾脏内分泌激素,是内源性转化生长因子 β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)的拮抗剂,肾小管、间质 BMP-7 表达的减少参与糖尿病肾病的发病过程^[1-2]。本组采用氯沙坦治疗糖尿病肾病患者,观察其对糖尿病肾病患者 BMP-7 浓度的影响及改善糖尿病肾病蛋白尿的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2008 年 10 月至 2010 年 3 月本院门诊及住院的 2 型糖尿病肾病患者 76 例,将其分为两组,即氯沙坦 50 mg 组(A 组, $n=40$):男性 25 例,女性 15 例;年龄 50~78

岁,平均年龄(63.74 ± 6.80)岁;病程(14.35 ± 5.60)年;高血压病 10 例。氯沙坦 100 mg 组(B 组, $n=36$),男性 22 例,女性 14 例;年龄 52~76 岁,平均(61.88 ± 7.40)岁;病程(15.20 ± 6.75)年;高血压病 12 例。各组患者均无肥胖,体质指数(body mass index, BMI)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后 2 h 血糖(2-hour plasma glucose, 2hPG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)比较差异均无统计学意义,具有可比性。见表 1。所有患者均符合下列条件:(1)符合 WHO 1999 年公布的糖尿病诊断标准;(2)参照中国学者制定的标准及 Mogensen 糖尿病肾病分期标准^[3],糖尿病肾病患者均为 III~IV 期,24 h 尿蛋白排泄水平连续测定 3 次均在 $0.3 \sim 3.0$ g,血肌酐 $<350 \mu\text{mol/L}$ 。(3)患者无泌尿生殖系统结石、感染,无其他肾脏疾病,排除应激因素及其他并发症的

影响。

表 1 一般临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BMI(kg/m ²)	FPG	2hPG	HbA1c
A 组	40	23.35±2.40	6.50±1.20	9.50±1.40	6.70±1.30
B 组	36	22.88±2.60*	6.40±1.00*	9.60±1.20*	6.80±1.10*

*: $P > 0.05$, 与 A 组比较。

1.2 方法 (1)所有患者均接受糖尿病的治疗方案:包括饮食治疗、皮下应用胰岛素、口服降糖药物等,控制 FPG \leq 7.0 mmol/L,2hPG \leq 10.0 mmol/L。A 组患者给予氯沙坦(杭州默沙东公司)50 mg,1 次/d,共 12 周;B 组患者给予氯沙坦 100 mg,1 次/d,共 12 周;如果血压控制不佳($>130/80$ mm Hg),加用钙通道阻滞剂类药物降压治疗。(2)各组糖尿病肾病患者在治疗前和疗程结束后,监测晨起血压情况;治疗前和疗程结束后收集 24 h 尿液,免疫散射比浊法检测 24 h 尿蛋白排泄量(urinary total protein, UTP)及酶联免疫吸附测定(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法测尿 TGF- β_1 和 BMP-7 浓度。治疗前和疗程结束后,晨起空腹抽取静脉血,经凝固离心后收集血清,用全自动生化仪测定肌酐(serum creatinin, Scr)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipid-cholesterol, HDL-C);血清钾(K⁺), ELISA 法测血 TGF- β_1 和 BMP-7 浓度。ELISA 试剂盒购自深圳晶美和美国 R&D 公司。

1.3 统计学处理 采用 SPSS10.0 统计软件进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组资料比较采用配对 t 检验及直线相关回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗前后血压和 24 h 尿蛋白排泄量变化的比较 两组治疗前的血压和 24 h 尿蛋白排泄量差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗后的血压、24 h 尿蛋白排泄量分别较其治疗前均有下降,差异有统计学意义($P < 0.01$);且 24 h 尿蛋白排泄量 B 组治疗后较 A 组治疗后更显著($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者治疗前后肾功能、血钾和血脂的比较 两组患者治疗前 Scr、BUN、K⁺、TC、TG 和 HDL-C 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者治疗后的 Scr、BUN 较其治疗前均有显著下降($P < 0.05$)。两组患者治疗后的 K⁺、TC、TG 和 HDL-C 分别与其治疗前相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后血、尿 TGF- β_1 和 BMP-7 浓度的比较 两组患者治疗前血、尿 TGF- β_1 和 BMP-7 浓度比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者治疗后的血、尿 TGF- β_1 分别较其治疗前均有显著下降($P < 0.05$);且 B 组治疗后的血、尿 TGF- β_1 较 A 组治疗后明显下降($P < 0.01$)。两组患者治疗后的血、尿 BMP-7 分别较其治疗前明显上升,差异有统计学意义($P < 0.05$);且血、尿 BMP-7 B 组治疗后较 A 组治疗后有所升高($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者治疗前后血压、UTP、肾功能、血钾和血脂的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	A 组(n=40)		B 组(n=36)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
SBP(mm Hg)	138.00±17.00	130.40±15.00 ^b	137.50±18.00	128.00±12.00 ^b
DBP(mm Hg)	82.00±6.00	77.00±8.00 ^b	81.00±8.00	76.00±7.00 ^b
UTP(g/24 h)	2.15±0.60	1.70±0.42 ^b	2.20±0.50	1.49±0.38 ^{b,c}
Scr(μ mmol/L)	238.50±11.00	216.70±10.00 ^a	240.00±9.50	205.80±9.00 ^a
BUN(mmol/L)	8.91±1.40	8.20±1.10 ^a	8.74±1.50	7.10±0.80 ^a
K ⁺ (mmol/L)	4.00±0.41	4.20±0.38	4.10±0.35	4.30±0.26
TC(mmol/L)	5.40±0.70	5.33±0.60	5.45±0.30	5.36±0.48
TG(mmol/L)	2.78±1.60	2.69±1.56	2.80±0.94	2.70±1.20
HDL-C(mmol/L)	1.03±0.20	1.11±0.15	1.02±0.30	1.08±0.28

^a: $P < 0.05$, ^b: $P < 0.01$, 与组内治疗前比较; ^c: $P < 0.05$, 与 A 组治疗后比较。

表 3 两组患者治疗前后血、尿 TGF- β_1 和 BMP-7 浓度的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	A 组(n=40)		B 组(n=36)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
血 TGF β_1 (ng/L)	2 327.00±231.80	1 799.30±156.60 ^b	2 455.90±221.60	1 567.70±133.90 ^{b,c}
尿 TGF β_1 (ng/L)	2 116.50±205.80	1 635.20±175.50 ^b	2 196.50±213.70	1 499.20±154.50 ^{b,c}
血 BMP-7(ng/L)	112.80±23.40	154.90±25.80 ^a	116.50±18.90	167.20±27.50 ^{ac}
尿 BMP-7(ng/L)	18.80±4.10	35.90±5.20 ^a	19.40±3.50	40.90±4.80 ^{ac}

^a: $P < 0.05$, ^b: $P < 0.01$, 与组内治疗前比较; ^c: $P < 0.05$, 与 A 组治疗后比较。

2.4 相关性分析 76 例糖尿病肾病患者中,24 h 尿蛋白排泄量与其尿 TGF- β_1 浓度呈正相关关系($r = 0.852, P < 0.01$)。

24 h 尿蛋白排泄量与其尿 BMP-7 浓度呈负相关关系($r = -0.744, P < 0.05$)。24 h 尿 TGF- β_1 浓度与其尿 BMP-7 浓度也呈负相关关系($r = -0.690, P < 0.05$)。

3 讨论

DN 是 2 型糖尿病最常见并发症之一,而蛋白尿是 DN 患者常见的临床症状,持续大量蛋白尿可导致肾小球高滤过、高代谢,加重肾小管间质损伤,是导致终末期肾病发生的重要因素,减轻蛋白尿能有效地延缓 DN 患者进入终末期肾脏病。高血糖、高胰岛素血症等改变引起肾小球高滤过、高代谢,激活肾素-血管紧张素系统,刺激血管紧张素 II、血管紧张素转换酶的产生,从而诱导 TGF- β_1 增加和细胞外基质蛋白的增加,导致肾组织纤维化,TGF- β_1 增加是 DN 的发病机制之一^[4]。近年来,大量动物和临床实验研究证实^[5-7],血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)能降低 DN 的高滤过、高灌注,减少尿蛋白排泄,延缓 DN 的发生和发展。本实验中利用氯沙坦治疗 DN 患者,发现 DN 患者 24 h 尿蛋白排泄量均明显减少,血和尿中 TGF- β_1 浓度均明显降低,24 h 尿蛋白排泄量与其尿 TGF- β_1 浓度呈正相关关系,与文献报道一致^[8-10]。

BMP-7 属于 TGF- β 细胞因子超家族成员,BMP-7 不仅在肾脏发育中具有重要作用,而且与多种肾脏疾病的发生、发展、转归有着密切联系^[11]。在体外研究中发现 BMP-7 能减轻高糖对肾小球系膜细胞、足细胞或肾小管上皮细胞的损害,减少细胞外基质产生^[12-14]。近年来在 DN 动物模型中发现随着其蛋白尿增加,肾组织 BMP-7 mRNA 和蛋白表达量减少,而应用 BMP-7 后尿蛋白排泄减少,细胞外基质减少,部分逆转肾损伤,延缓其肾小球硬化,提示 BMP-7 有肾脏保护作用^[11,15-16]。有研究还发现在高糖培养的系膜细胞中,BMP-7 能减少 TGF- β_1 诱导的 IV 型胶原及细胞外基质蛋白的产生,BMP-7 和 TGF- β_1 存在生理上的拮抗作用。本实验中发现氯沙坦治疗 DN 患者,其血和尿中 BMP-7 浓度明显上升,而 24 h 尿 BMP-7 浓度与其尿蛋白排泄量呈负相关关系,也与尿 TGF- β_1 浓度呈负相关关系,提示氯沙坦降低 DN 患者尿蛋白排泄量与其降低血、尿 TGF- β_1 浓度和升血、尿中 BMP-7 浓度有关,但具体作用机制有待进一步研究。

从实验中可以看到 100 mg 氯沙坦对 DN 患者 24 h 尿蛋白排泄量,血、尿 TGF- β_1 和 BMP-7 浓度的影响较 50 mg 氯沙坦明显,提示 ARB 对 DN 患者的肾脏保护作用呈剂量依赖性。但由于本实验的样本例数较少,且观察时间仅有 12 周,有待进一步研究证实该结论是否正确。

参考文献:

[1] Wang S, Caestecker MD, Kopp J, et al. Renal bone morphogenetic protein-7 protects against diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(9): 2504-2512.

[2] Min L, Kathleen S, Hering S, et al. Myeloma light chains induce epithelial-mesenchymal transition in human renal proximal tubule epithelial cells[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(3): 860-870.

[3] 叶任高, 陈盛, 方敬爱. 肾脏病诊断与治疗及疗效标准专

题讨论纪要[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2003, 4(6): 355-357.

[4] 管鑫娟, 姚伟峰. TGF- β_1 与糖尿病肾病[J]. *山东医药*, 2009, 49(17): 111-112.

[5] Cetinkalp SS, Karadeniz MM, Erdogan MA, et al. Short-term effects of irbesartan treatment on microalbuminuria in patients with normotensive type 2 diabetes[J]. *Saudi Med J*, 2008, 29(7): 1414-1418.

[6] Tufescua A, Kanazawaa M, Ishidaa A, et al. Combination of exercise and losartan enhances renoprotective and peripheral effects in spontaneously type 2 diabetes mellitus rats with nephropathy[J]. *J Hypertens*, 2008, 26(2): 312-321.

[7] 易家志, 丁国华, 朱玲, 等. 厄贝沙坦联合金水宝胶囊治疗老年 2 型糖尿病肾病的临床疗效观察[J]. *临床内科杂志*, 2009, 26(11): 741-743.

[8] Burney BO, Kalaitzidis RG, Bakris GL. Novel therapies of diabetic nephropathy[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2009, 18(1): 1-5.

[9] Persson F, Rossing P, Schjoedt KJ, et al. Time course of the antiproteinuric and antihypertensive effects of direct renin inhibition in type 2 diabetes[J]. *Kidney Int*, 2008, 73(4): 1419-1425.

[10] 张芸, 周蓉, 沈杰, 等. 糖尿病肾病蛋白尿与尿 TGF- β_1 水平的关系[J]. *上海交通大学学报: 医学版*, 2009, 29(3): 358-359.

[11] Archdeacon P, Detwiler RK. Bone morphogenetic protein-7 (BMP-7): a critical role in kidney development and a putative modulator of kidney injury[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2008, 15(3): 314-336.

[12] Petris DL, Hruska KA, Chiechio S, et al. Bone morphogenetic protein-7 delays podocyte injury due to high glucose [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22(12): 3442-3450.

[13] Motazed R, Colville-Nash P, Kwan JT, et al. BMP-7 and proximal tubule epithelial cells: activation of multiple signaling pathways reveals a novel anti-fibrotic Mechanism [J]. *Pharm Res*, 2008, 25(10): 2440-2446.

[14] 黄云剑, 王梓华, 张静波, 等. BMP-7 保护多聚 IgA 对系膜细胞的损伤作用[J]. *重庆医学*, 2009, 38(11): 1361-1363.

[15] Nguyen TQ, Roestenberg P, Van Nieuwenhoven FA, et al. CTGF Inhibits BMP-7 signaling in diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(11): 2098-2107.

[16] Miyazono K, Kamiya Y, Morikawa M. Bone morphogenetic protein receptors and signal transduction [J]. *J Biochem*, 2010, 147(1): 35-51.