

## · 临床研究 ·

## 螺内酯联合缬沙坦在早期糖尿病肾病治疗中的作用

柯箫韵<sup>1</sup>, 喻格书<sup>1</sup>, 袁慧中<sup>2</sup>, 柯佳明<sup>3</sup>

(1. 湖北理工学院医学院临床系内科教研室, 湖北黄石 435003; 2. 湖北省黄石市第二人民医院肾内科 435000; 3. 湖北省黄石市阳新县大王镇卫生院 435212)

**摘要:**目的 研究螺内酯联合缬沙坦对早期糖尿病肾病患者的肾功能的作用。方法 将 56 例早期糖尿病肾病(尿清蛋白排泄率:30~<300 mg/d)患者随机分为治疗组和对照组,每组各 28 例,对照组在糖尿病常规治疗的基础上给予缬沙坦口服;治疗组在对照组治疗的基础上加用螺内酯,疗程 3 个月。比较并分析两组患者治疗前后的 24 h 尿微量清蛋白、血清肌酐水平。结果 两组患者治疗前后 24 h 尿微量清蛋白比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后两组比较,治疗组 24 h 尿微量清蛋白和血清肌酐水平明显降低,与对照组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 螺内酯联合缬沙坦更能减少早期糖尿病肾病患者的尿蛋白,保护糖尿病肾病患者的肾功能。

**关键词:**糖尿病肾病;螺内酯;缬沙坦

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.11.021

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)11-1252-02

## Application of spironolactone combined with valsartan in the treatment of early diabetic nephropathy

Ke Xiaoyun<sup>1</sup>, Yu Geshu<sup>1</sup>, Yuan Huizhong<sup>2</sup>, Ke Jiaming<sup>3</sup>

(1. Department of Clinical Medicine Teaching and Research Section, School of Medicine, Hubei Institute of Technology, Huangshi, Hubei 435003, China; 2. Department of Renal Medicine, No. 2 People's Hospital of Huangshi City, Huangshi, Hubei 435000, China; 3. Dawang Township Hospital of Yangxin County, Huangshi, Hubei 435212, China)

**Abstract:** Objective To study the effect of spironolactone combined with valsartan on the renal function of the patients with early diabetic nephropathy. **Methods** Fifty-six patients with early diabetic nephropathy (urinary albumin excretion rate was 30—<300 mg/d) were randomly divided into treatment group and control group, with 28 cases in each group. Control group orally took valsartan on the basis of the conventional treatment of diabetes. Spironolactone was added to treatment group on the basis of the treatment of control group. Both groups were treated for 3 months. 24 h urine albumin and serum creatinine level before and after the treatment were compared and analyzed between the two groups. **Results** 24 h urinary albumin before and after the treatment were significantly different between the two groups ( $P>0.05$ ). 24 h urine albumin and serum creatinine level in treatment group were significantly lower than control group after treatment, and the difference showed a statistical significance ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Spironolactone combined with valsartan can reduce urinary protein in patients with early diabetic nephropathy and protect renal function of the patients with diabetic nephropathy.

**Key words:** diabetic nephropathies; spironolactone; valsartan

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病常见的慢性并发症之一,严重者可引起肾功能衰竭,在 2 型糖尿病患者中, DN 是仅次于大血管并发症的致死原因,美国由 DN 导致终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)的患者约占全部 ESRD 的 40%<sup>[1]</sup>。在糖尿病肾病病程中, 24 h 尿微量清蛋白和血清肌酐是反映糖尿病患者肾功能状态的理想指标。据报道,在 2 型 DN 患者中尿清蛋白降低 50%,发展至终末期肾病的危险性可减少 45%,且尿清蛋白短期降低越多,长期结局越理想,肾病的进程越慢<sup>[2]</sup>。研究表明<sup>[3]</sup>,缬沙坦有减少尿蛋白,保护肾功能的作用。近年来,在阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统治疗 DN 的研究中发现,螺内酯对 DN 患者的肾功能有一定的保护作用<sup>[4]</sup>。目前在 DN 治疗中,临床上开始出现血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin II receptor blockers, ARB)的基础上加醛固酮拮抗剂螺内酯以进一步降低 DN 患者蛋白尿的联合疗法<sup>[5]</sup>,本研究旨在探讨此疗法的实际临床效果。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 依据 1999 年 WHO 推荐的 2 型糖尿病诊断标准和 Mogensen 诊断 DN 的标准,选择 56 例 T2DN 患者,随机分为治疗组和对照组,每组各 28 例,所选患者尿清蛋白排泄

率(urinary albumin excretion, UAER)均符合 300 mg/d > UAER ≥ 30 mg/d,并排除肾脏原发病变和感染、发热、剧烈运动、药物等其他原因引起的蛋白尿,同时排除螺内酯片过敏者。且所选患者血钾、血浆清蛋白正常;血管超声无肾动脉狭窄;既往未使用过血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)或者/和 ARB。两组患者年龄、性别、实验前血糖(空腹血糖、糖化血红蛋白)、糖尿病病程等指标比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。见表 1。

表 1 实验前两组患者一般资料比较( $\bar{x} \pm s, n=28$ )

组别	年龄 (岁)	性别 (男/女)	糖尿病病程 (年)	空腹血糖 (mmol/L)	糖化血红蛋白 (%)
对照组	53.9±8.2	16/12	8.1±1.8	7.7±1.2	7.8±1.3
治疗组	54.1±8.0	15/13	7.9±2.0	7.5±1.3	7.9±1.1

## 1.2 方法

**1.2.1 方法设计** 两组患者均进行糖尿病综合治疗,主要包括控制血糖、血压和血脂等,对照组给予缬沙坦(海南澳美华制药有限公司生产)80 mg/d,口服,每日 1 次;治疗组在对照组基础上加用螺内酯(杭州民生药业集团有限公司生产)20 mg/d 口

表 2 两组患者治疗前后 24h 尿微量清蛋白和血清肌酐比较( $\bar{x}\pm s, n=28$ )

组别	24 h 尿微量清蛋白(mg)		血清肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )		血清钾(mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	335.5 $\pm$ 67.2	242.4 $\pm$ 36.3 <sup>a</sup>	88.4 $\pm$ 36.2	83.6 $\pm$ 17.1	3.87 $\pm$ 0.26	3.91 $\pm$ 0.20
治疗组	347.3 $\pm$ 78.0	187.1 $\pm$ 45.5 <sup>ab</sup>	86.2 $\pm$ 34.7	77.9 $\pm$ 15.3 <sup>ab</sup>	3.89 $\pm$ 0.23	4.11 $\pm$ 0.35 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与治疗前比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组比较。

服, 每日 1 次。疗程 3 个月。

**1.2.2 观察指标** 实验前后分别检测两组患者的 24 h 尿微量清蛋白和血清肌酐。准确留取受试对象 24 h 尿量, 采用放射免疫法测定并计算 24 h 尿微量清蛋白。采用全自动生化分析仪测定血清肌酐(Scr)。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS12.0 软件进行统计分析。计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示, 组间比较采用  $t$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

两组患者治疗前后 24 h 尿微量清蛋白和血清肌酐比较: 两组患者治疗后较治疗前 24 h 尿微量清蛋白差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗后两组比较, 治疗组 24 h 尿微量清蛋白和血清肌酐水平明显降低, 与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 2。

## 3 讨论

DN 是糖尿病常见且严重的并发症之一, 既往研究证明高血糖、高血脂、高血压、血流动力学改变等多种致病因素参与 DN 的发生。长期的高血糖易造成血管内皮细胞的损伤, 进而激活肾素血管紧张素醛固酮系统(renin angiotensin aldosterone system, RAAS), 引起肾小球囊内压升高, 出现肾脏损害<sup>[6]</sup>; 现已证实慢性高血糖、RAAS 活化和肾小球动力学异常是诱发 DN 的重要因素<sup>[7]</sup>。RAAS 在糖尿病肾病进展过程中发挥着关键的作用, 阻断 RAAS 成为目前治疗糖尿病肾病的重要措施<sup>[8]</sup>。

缬沙坦是一种是非肽类选择性血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB), 能有效阻断血管紧张素 II 的缩血管作用。同时经大量研究证实缬沙坦通过扩张出球小动脉, 降低肾小球囊内压和肾小球滤过压, 从而降低尿蛋白, 保护肾功能, 延缓肾损害<sup>[9]</sup>。但临床上 ARB 类药物单药治疗糖尿病肾病的效果不能令人满意, 随着 ARB 对 DN 治疗研究的不断深入, 发现长期单用 ARB 易出现“醛固酮逃逸”现象<sup>[10]</sup>, 最终造成缬沙坦对 RAAS 的抑制作用减弱。

近年来一些研究显示醛固酮(aldosterone, ALD)是在 RAAS 系统中造成肾脏损害的重要物质。ALD 通过诱导单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)表达, 增强胰岛素抵抗, 增加肾组织局部细胞因子 TGF- $\beta_1$  的表达, 促进肾组织炎症和纤维化<sup>[11]</sup>。螺内酯作为一种常用的 ALD 受体拮抗剂, 可与 ALD 竞争结合 ALD 受体, 抑制 ALD 的作用。螺内酯不仅有明显的肾脏保护作用, 而且更安全, 具有广阔的临床应用前景。申兵冰等<sup>[12]</sup>研究证实采用小剂量的醛固酮受体拮抗剂(螺内酯)与 ACEI 或 ARB 合用可以更全面地抑制 RAAS 系统对肾脏的损害。

本研究显示, 联合应用醛固酮受体拮抗剂螺内酯和 ARB(缬沙坦)较 ARB 单药治疗在降低 DN 患者蛋白尿、改善肾功能上有更好的作用, 具有更好的肾保护作用。螺内酯联合缬沙坦治疗糖尿病肾病时, 肾小球滤过率降低, 易引起血钾升高, 在

临床应用中应监测血钾浓度, 以防出现高钾血症。因本研究受样本量少、观察时间较短等条件所限, 螺内酯对 DN 患者的独立保护作用尚需大规模临床研究。

## 参考文献:

- [1] Critchley JAJH, Zhao HL, Tomlinson B, et al. Management of nephropathy in patients with type 2 diabetes[J]. Chin Med J, 2002, 115(1):129-135.
- [2] Sarafidis PA, Khosia N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria[J]. Am J Kid Dis, 2007, 49(1):12-26.
- [3] Dong YF, Liu L, Lai ZF, et al. Aliskiren enhances protective effects of valsartan against type 2 diabetic nephropathy in mice[J]. J Hypertens, 2010, 28(7):1554-1565.
- [4] 王德琴, 施辉. 螺内酯与缬沙坦联合治疗对早期糖尿病肾病尿清蛋白排泄率的影响[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(5):101-102.
- [5] Rossing K, schjoedt KJ, Smidt UM. Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: a randomized, double-masked, cross-over study[J]. Diabetes Care, 2005, 28(9):2106-2112.
- [6] Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes[J]. J Clin Invest, 2005, 115(5):1111-1119.
- [7] Gruden G, Perin PC, Camussi G. Insight on the pathogenesis of diabetic nephropathy from the study of podocyte and mesangial cell biology[J]. Curr Diabetes Rev, 2005, 1(1):27-40.
- [8] Sarafidis PA, Bakris GL. Renin-angiotensin blockade and kidney disease[J]. Lancet, 2008, 372(9638):511-512.
- [9] Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy[J]. N Engl J Med, 2008, 358(23):2433-2446.
- [10] Lu Y, Ku E, Campese VM. Aldosterone in the pathogenesis of chronic kidney disease and proteinuria[J]. Curr Hypertens Rep, 2010, 12(4):303-306.
- [11] Kraus D, Jager J, Meier B, et al. Aldosterone inhibits uncoupling protein-1, induce insulin resistance, and stimulates proinflammatory adipokines in adipocytes[J]. Hum Metab Res, 2005, 37(7):455-459.
- [12] 申兵冰, 赵洪雯, 干磊, 等. 螺内酯联合厄贝沙坦对早期糖尿病肾病患者微量清蛋白尿影响[J]. 重庆医学, 2008, 37(8):812-814.