

左卡尼汀联用坎地沙坦酯胶囊对 早期糖尿病肾病尿蛋白排泄的影响

255120 山东省淄博市,淄博矿业集团有限责任公司中心医院内分泌科

孙连增 梁丽芳* 解力娜 宋超宇

关键词 左卡尼汀;坎地沙坦酯胶囊;糖尿病肾病,早期;尿蛋白

糖尿病肾病(DN)是糖尿病的常见微血管并发症,由糖尿病肾病造成的肾功能衰竭比非糖尿病肾病患者高 17 倍,是糖尿病致死致残的主要原因之一^[1]。其临床表现主要是蛋白尿、高血压、水肿及肾功能渐进性损伤,也是导致慢性肾功能衰竭的主要原因之一。

左卡尼汀是近年来备受重视的能量代谢治疗药物,能促进脂肪酸进入线粒体内氧化,改善细胞代谢^[2]。临床上已应用左卡尼汀治疗许多疾病,包括心血管疾病、血脂异常、肾病、肝硬化和糖尿病等^[3]。坎地沙坦酯的作用主要是阻断 AT₁ 受体导致的反应,从而阻断尿微量蛋白的增加,发挥肾脏保护作用。

我院应用左卡尼汀联用坎地沙坦酯胶囊治疗早期 DN,取得了一定的疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 5 月—2009 年 12 月于我科住院的 2 型糖尿病患者 61 例为研究对象,随机分为二组:对照组和治疗组。治疗组 31 例,男 14 例,女 17 例,年龄 30~70 岁,平均(48.53±12.89)岁,病程(8.23±4.12)年;对照组 30 例,男 18 例,女 12 例,年龄 30~70 岁,平均(50.42±13.67)岁,病程(9.22±4.51)年。二组患者均符合 1999 年 WHO 推

荐的 2 型糖尿病诊断标准,同时也符合 Magenson III 期 DN 标准,即 20<UAER<200μg/min,内生肌酐清除率正常。二组患者年龄、病程、性别比、治疗前血压、HbA_{1c} 以及 UAER 水平接近,差异均无统计学意义,具有可比性。

1.2 方法 所有患者予以糖尿病教育、饮食控制、运动,二组患者均采用低蛋白饮食(<0.8g/d),接受口服降糖药物和/或胰岛素治疗。对照组予复方丹参注射液 20ml 静注 1 次/d,同时服用贝那普利 10mg/d。治疗组给予左卡尼汀 2.0g 静注 1 次/d,14d 为 1 个疗程,无论血压是否增高,同时均给予坎地沙坦酯 4mg/d 口服。

1.3 观察指标 测定用药前后 24h 尿蛋白定量(24hUP)、尿蛋白排泄率(UAER)、三酰甘油(TG)、胆固醇(CH)、肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)。

2 结果

二组治疗前后生化指标变化比较:治疗组 UP、UAER、TG 明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组比对照组下降更明显($P < 0.05$)。治疗组 CH 差异有统计学意义($P < 0.05$),对照组 CH 下降不明显。二组治疗前后 SCr、BUN 差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。二组治疗前后 SCr、BUN 差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1。

表 1 二组治疗前后指标变化($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	UP(g/24h)	UAER(μg/min)	TG(mmol/L)	CH(mmol/L)	SCr(μmol/L)	BUN(mmol/L)
治疗组	治疗前	0.36±0.06	131.00±45.00	2.61±0.56	6.89±1.06	93.90±11.70	6.62±1.51
	治疗后	0.22±0.04	73.00±28.00	1.86±0.60	5.99±0.95	90.40±13.90	6.43±1.85
对照组	治疗前	0.35±0.06	136.00±52.00	2.55±0.74	6.94±1.18	93.80±13.50	6.55±1.76
	治疗后	0.33±0.07	124.00±46.00	2.45±0.54	6.58±1.06	91.3±12.7	6.49±1.38

4 参考文献

- [1] 李建初,袁光华,柳文仪,等.血管和浅表器官彩色多普勒超声诊断学[M].北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1999:381-388
- [2] 吴瑞萍,胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M].6版.北京:人民卫生出版社,1998:1304

- [3] 吕福林.小儿科学[M].北京:人民卫生出版社,1990:363
- [4] 曹红梅,常洪波,李有忠,等.急性肠系膜淋巴结炎的超声诊断及临床价值研究[J].中国超声诊断杂志,2003,4(2):411-413

[2010-09-29 收稿 2010-12-20 修回]

* 淄博市淄川区洪山镇卫生院

3 讨论

DN 是西方国家导致终末期肾病(ESRD)的主要原因,在我国则占第二位,目前全球糖尿病各并发症糖尿病肾病的患者都有上升趋势。DN 早期隐匿,一旦进入大量蛋白尿期,则肾功能损害的进展快,不可逆转,故及时发现早期 DN,进行有效的干预,可有效延缓 DN 发展速度,从而保护 DM 患者的肾功能,减少进入终末期肾病的比例,故 DN 早期治疗显得尤为重要。

高脂血症是糖尿病代谢紊乱的一个突出表现,高脂血症可增加尿蛋白的排出,其机制可能为:血脂可改变肾小球基底膜的磷酸酯成分可引起基底膜的葡萄糖胺糖化,增加肾小球基底膜的通透性;通过抗纤活性及影响前列腺素代谢,改变肾小球的超滤能力及血管阻力,使肾小球呈高滤过状态,尿蛋白排出增加;LDL-C 与肾小球内膜下基质结合,发生氧化修饰及被巨噬细胞吞噬,引起泡沫细胞的形成、脂质沉积^[4]。

左卡尼汀作为脂肪酸代谢中关键物质在脂代谢调节方面起着重要作用,可明显改善患者的脂质代谢紊乱,从而可减少尿蛋白的排出,保护肾功能。DN 患者的血流动力学异常可以增加肾小球灌注压和肾小球血管的损害。有研究表明,左卡尼汀有降低全血低切黏度、全血比还原低切黏度、血浆比黏度的作用,从而促进肾脏血液循环,保护肾功能^[5]。严格控制血糖能明显减少 DN 的发生和延缓其病程的发展,研究发现,左卡尼汀能调节乙酰 CoA 与 CoA 的比率,激活丙酮酸脱氢酶复合体的活性^[6],促进糖及脂肪氧化,降低糖原转化为葡萄糖的速度,从而降低患者的血糖浓度。

目前尿蛋白排泄率是 DN 早期诊断公认的指标,微量白蛋白尿标志着早期糖尿病肾脏的损害。应用左卡尼汀治疗组可显著减少尿蛋白排泄率,而对照组无明显差异。二组治疗前后血 SCr 无明显变化。故在 DN 早期,应用左卡尼汀可明显降低 UAER,从而能有效减缓 DN 的进展。

肾素-血管紧张素系统(RAS)是体内调节血压的重要机制,且肾脏本身也有一整套独立的 RAS^[7]。越来越多的资料表明,在 DN 的发病中 RAS 起着重要的作用。糖尿病时该系统被异常激活,除影响全身的血压外,更重要的是直接使出球小动脉收缩导致肾小球毛细血管内压增高,引发肾损伤和肾小球性蛋白尿^[8]。此外, A II 还直接作用于近曲小管、球系膜及平滑肌细胞上的受体,通过转化生长因子-β(TGF-β)等产生增加来刺激基质分子合成和细胞肥大,造成细胞外基质的堆积,导致毛细血管受挤压、闭塞,滤过面积减少,加速了肾病的进展^[9]。因此,抑制 RAS 的活性是干预 DN 的重要手段。血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和 A II 受体拮抗剂(ARB)能在不同环节阻断 RAS,是目前使用最多的药物。

在强化降糖及低蛋白饮食的基础上,我们还分别使用 ACEI 类药物贝那普利和 ARB 类药物坎地沙坦酯治疗,结果发现前者降压作用略好于后者,但差异无统计学意义;而后者在减少 UAER 方面则占优势。分析有以下二种可能性:①

ARB 与 ACEI 一样,有着良好的降压作用,但保护肾脏作用可能独立于降压作用之外。②目前认为有三分之一以上的血管紧张素 II(A II)是由血管紧张素转化酶(ACE)以外的途径产生,因此,坎地沙坦酯在阻断 A II 作用方面较仅仅抑制 ACE 的依那普利更完全^[10]。③ARB 主要阻断血管紧张素 II 的 1 型受体(AT₁)达到降压和保护靶器官的作用,这时增高的 A II 可以和 2 型受体(AT₂)结合发挥与 AT₁ 相反的作用^[11]。二者肾小球滤过率均有下降,可能与肾小球滤过压降低有关,但都在安全范围。

本次研究,我们试着联合左卡尼汀和坎地沙坦酯应用早期糖尿病肾病的治疗,取得了很好的临床疗效,充分利用了它们二者在肾脏疾病方面的独特优势,取得了事半功倍的效果,值得推广。

4 参考文献

- [1] Waqar HK, Gregorio TO, Maya S, et al. Carnitine therapy is associated with decreased hospital utilization among hemodialysis patients[J]. *Am J Nephrol*, 2005, 25(2): 106-115
- [2] Reda E, Iddio SD, Nicolai R, et al. The carnitine system and body composition[J]. *Acta Diabetol*, 2003, 40(Suppl 1): S106-S113
- [3] Malaguarnera M, Pistone G, Astuto M, et al. L-Carnitine in the treatment of mild or moderate hepatic encephalopathy[J]. *Dib Dis*, 2003, 21(3): 271-275
- [4] Trenkwalder E, Gruber A, Konig P, et al. Increased plasma concentration of LDL-unbound apo(a) in patients with end-stage disease[J]. *Kidney Int*, 1997, 52(6): 1685-1692
- [5] 陈婷, 谢彤, 黄志清, 等. 左卡尼汀对糖尿病肾病患者糖脂代谢及血流流变学的影响[J]. *广东医学院学报*, 2006, 24(4): 353-354
- [6] Broderick TL, Panagkis G, DiDomenico D, et al. L-carnitine improvement of cardiac function is associated with a stimulation in glucose but not fatty acid metabolism in carnitine-deficient hearts[J]. *Cardiovasc Res*, 1995, 30(5): 815-820
- [7] Dzau VJ, Ingelfinger JR. Molecular biology and pathophysiology of the intrarenal renin-angiotensin system[J]. *J Hypertens* 1989, 7(Suppl 7): S3-S8
- [8] Brenner BM. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease[J]. *Kidney Int*, 1983; 23: 647-655
- [9] 张有才, 刘章锁, 张华, 等. 缬沙坦对糖尿病大鼠肾脏的保护作用[J]. *中华肾脏病杂志*, 2000, 16(5): 330-331
- [10] Grossman E, Messerli FH, Neal JM. Angiotensin II receptor blockers[J]. *Arch Intern Med*, 2000, 160: 1905-1911
- [11] McKinley MJ, McAllen RM, Pennington GL, et al. Physiological actions of angiotensin II mediated by AT₁ and AT₂ receptors in the brain[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl*, 1996, 3: S99-104

[2010-09-30 收稿 2010-11-22 修回]