

水蛭素药物治疗尿微量白蛋白为主要表现的糖尿病肾病和高血压肾病的临床研究

李莹, 崔丽

【摘要】目的 探讨水蛭素药物对以尿微量白蛋白(UA)为主要表现的糖尿病肾病和高血压肾病患者治疗作用。**方法** 将尿微量白蛋白筛查均为阳性的糖尿病肾病和高血压肾病患者 60 例随机分为治疗 A 组、治疗 B 组及对照组,各 20 例。入选患者在血糖、血压控制治疗的同时, A 组患者全程口服水蛭素药物脑血康; B 组患者静脉输注水蛭素药物疏血通治疗 15d 后再口服脑血康治疗。治疗 6 个月后观察尿微量白蛋白的变化情况、血脂 4 项、凝血 5 项等疗效评价指标。**结果** A 组患者治疗 1 个月后尿微量白蛋白较治疗前有显著改善($P < 0.05$); B 组患者治疗 15d 后尿微量白蛋白较治疗前有显著改善($P < 0.05$); A、B 组患者凝血功能 5 项指标改善优于对照组($P < 0.05$); 3 组患者血脂 4 项指标均无明显变化($P > 0.05$); **结论** 水蛭素有降低尿中微量白蛋白、改善高凝状况的作用,对糖尿病肾病和高血压肾病患者肾脏有较好的保护作用。

【关键词】 水蛭素; 尿微量白蛋白; 疏血通; 脑血康

【中图分类号】 R 587.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3296(2010)22-0006-02

Clinical study on hirudin in diabetic nephropathy with umalb as the main manifestations and hypertension kidney disease LI Ying, CUI Li, Department of nephrology, The 8th People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400015, China

【Abstract】Objective To discuss effect of hirudin in diabetic nephropathy with umalb(UA) as the main manifestations and hypertension kidney disease. **Methods** 60 cases patients were randomly divided into treatment group A, treatment group B and control group, each of 20 cases. Selected patients in blood sugar, blood pressure control at the same time, group A treated with oral Naouxuekang, group B treated with oral Naouxuekang after intravenous infusion of Shuxietong for 15 days. After treatment of six months, observed index of effect evaluation of the changes of microalbuminuria, lipids 4 items, blood coagulation 5 items, etc. **Results** UA albumin after 1 month treatment was significantly improved than before treatment of group A ($P < 0.05$); UA albumin after 15d treatment was significantly improved than before treatment of group B ($P < 0.05$); Blood coagulation 5 items of group A and B were better than control group patients ($P < 0.05$); Lipid 4 indexes of three groups had no obvious change ($P > 0.05$). **Conclusion** Hirudin known as the lower urine albumin, improve the effect of hypercoagulable state, has good protection for kidney of diabetic nephropathy and hypertension in patients with kidney disease.

【Key words】 Hirudin; Umalb; Shuxietong; Naouxuekang

尿微量白蛋白(UA)是指尿中白蛋白的排泄量呈亚临床升高,用常规检测方法难以检出的一种病理现象,常能反映肾脏结构和功能的轻度受损或早期受损^[1],它不仅是肾小球滤过状态的结果,而且也是全身性内皮细胞损伤在肾血管的表现^[2]。水蛭素是高效凝血酶抑制剂,有明显的抗凝抗栓、抗动脉粥样硬化、抗血小板聚集及降脂、抗炎、抗细胞凋亡等多种功能^[3]。本文旨在通过用水蛭素降低尿微量白蛋白的含量,来探讨对糖尿病肾病和高血压肾病的早期治疗方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 60 例患者均来源于 2006 年 1 月—2009 年 8 月我院内科门诊及住院患者,患者无明显自觉症状,无心力衰竭、肾功能衰竭及脑血管意外,血压及血糖均控制良好。随机分为 3 组,治疗 A 组 20 例,男 13 例,女 7 例;年龄 53~90 (70.69 ± 10.22) 岁;平均病程 (8.52 ± 2.70) 年。治疗 B 组 20 例,年龄 52~90 (69.86 ± 10.35) 岁;平均病程 (8.67 ± 2.50) 年。对照组 20 例,男 11 例,女 9 例;年龄 52~88 (69.15 ± 10.52) 岁;平均病程 (8.41 ± 2.30) 年。3 组性别、年龄、病程、

原发病等方面差异无统计学意义($P < 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 高血压患者诊断均符合 1999 年 WHO/ISH 指南的高血压诊断标准,糖尿病的诊断按照 1997 年 WHO 诊断及分型标准,高血压肾病及糖尿病肾病参照王海燕《肾脏病学》的诊断标准。

1.3 治疗方法 所有患者血压均控制在 110/60~140/80 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa),空腹血糖控制在 7.0 mmol/L 以下,餐后血糖控制在 11.0 mmol/L 以下。在此基础上,对照组未用水蛭素治疗;治疗 A 组用脑血康(山东省昊福制药有限公司生产,批号:国药准字 Z10960009,成分为水蛭),每次 1 片,每天 3 次;治疗 B 组先静脉用疏血通(牡丹江友博药业有限责任公司生产,批号:国药准字 Z20010100,成分为水蛭、地龙) 6ml 加入 100ml 生理盐水静脉滴注治疗 15d 后,再口服脑血康治疗,治疗 15d、1 个月、6 个月后观察尿微量白蛋白的变化情况。

1.4 观察指标 奥林巴斯 AU-400 生化仪,用免疫比浊法分别于治疗前、治疗 15d、1 个月、6 个月后检测尿微量白蛋白水平,6 个月后监测患者血脂、凝血功能的变化。

1.5 统计学方法 所有数据采用 SPSS 17.0 软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异

有统计学意义。

2 结 果

2.1 尿微量白蛋白变化情况 治疗 A 组治疗 15d 后尿微量白蛋白无明显改变 ($P < 0.05$) ,说明口服水蛭素 15d 未起效;治疗 1 个月后 尿微量白蛋白与治疗前比较有显著性差异 ($P < 0.05$) ,说明口服水蛭素 1 个月开始起效;治疗 6 个月后 尿微量白蛋白与治疗前比较有显著性差异 ($P < 0.05$) ,说明口服水蛭素 6 个月一直有效。治疗 B 组治疗 15d 后 尿微量白蛋白与治疗前比较有显著性差异 ($P < 0.05$) ,说明静脉使用水蛭素 15d 开始起效;治疗 1 个月、6 个月后尿微量白蛋白与治疗前比较均有显著性差异 ($P < 0.05$) ,说明静脉使用水蛭素有效。对照组治疗前、治疗 15d、1 个月、6 个月后尿微量白蛋白值比较 差异均无统计学意义 ($P < 0.05$) 。见表 1。

表 1 3 组治疗前后尿微量白蛋白变化比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/g}$)

组别	例数	治疗前	15d	1 个月	6 个月
治疗 A 组	20	206.3 $\pm$ 33.3	197.3 $\pm$ 31.7	196.2 $\pm$ 31.8*	192.9 $\pm$ 31.6*
治疗 B 组	20	248.6 $\pm$ 36.9	223.6 $\pm$ 35.1*	216.5 $\pm$ 34.9*	219.6 $\pm$ 33.6*
对照组	20	217.7 $\pm$ 31.3	214.6 $\pm$ 36.8	218.6 $\pm$ 38.2	222.5 $\pm$ 32.6

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

表 3 3 组治疗前和治疗 6 个月后凝血 5 项指标的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	PT(s)	INR	FIB (g/L)	TT (s)	APTT(s)
治疗 A 组 ($n = 20$)	治疗前	10.70 $\pm$ 4.38	0.82 $\pm$ 0.16	4.99 $\pm$ 1.21	16.70 $\pm$ 4.58	20.67 $\pm$ 7.66
	治疗后	13.90 $\pm$ 3.85*	1.11 $\pm$ 0.67*	3.61 $\pm$ 1.33*	20.18 $\pm$ 5.22*	29.81 $\pm$ 8.38*
治疗 B 组 ($n = 20$)	治疗前	9.63 $\pm$ 2.16	0.77 $\pm$ 0.19	5.13 $\pm$ 1.21	17.92 $\pm$ 6.22	20.67 $\pm$ 7.66
	治疗后	13.01 $\pm$ 3.76*	1.35 $\pm$ 0.35*	3.46 $\pm$ 1.27*	21.10 $\pm$ 5.39*	28.61 $\pm$ 6.88*
对照组 ($n = 20$)	半年前	11.66 $\pm$ 3.23	0.96 $\pm$ 0.14	4.43 $\pm$ 1.71	19.40 $\pm$ 5.87	21.60 $\pm$ 6.87
	半年后	12.60 $\pm$ 2.99	1.10 $\pm$ 0.38	4.81 $\pm$ 1.98	18.10 $\pm$ 4.77	19.40 $\pm$ 5.19

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

低,且差异无统计学意义($P > 0.05$);而治疗 A、B 组胃肠道反应的发生率均很低,与对照组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。提示患者对水蛭素有较好的依从性。

3 讨 论

临床上日益重视对糖尿病肾病和高血压肾病的早期发现和早期治疗。糖尿病肾病和高血压肾病在微量白蛋白尿期,肾损害处于可逆阶段,早期治疗,延缓其进入显性蛋白尿期和肾功能衰竭期,具有重大的临床意义。尿微量白蛋白是反映肾脏血液动力学、高血压、糖代谢异常、血脂紊乱等因素影响的敏感指标,作为糖尿病肾病的诊治标志和早期高血压肾病的诊断依据,已被临床广泛关注。研究同样证实,尿微量白蛋白与血管内皮损伤、胰岛素抵抗有关,也是全身血管内皮功能受损的一个重要标志^[4]。多项临床研究,水蛭素能提高胰岛素的敏感性,保护血管内皮功能,具有抗栓、抗凝及血小板解聚等作用。陈香美等^[5]报道重组水蛭素能够减少肾小球内纤维蛋白相关抗原沉积,减轻肾小球系膜细胞增殖和肾小球硬化,减轻蛋白尿和低蛋白血症,改善肾功能;同时,重组水蛭素对纠正 5/6 肾切除大鼠的高脂血症也非常有效,尤其能纠正高三酰甘油血症^[6]。

笔者采用口服、静脉滴注水蛭素的方法干预治疗糖尿病肾病和高血压肾病患者,结果证明:水蛭素能有效降低糖尿病肾病和高血压肾病的尿微量白蛋白,静脉滴注起效更快,但长期使用,要依靠口服药治疗。各项检查指标显示,水蛭素可显著

2.2 血脂变化情况 3 组患者治疗前后血脂 4 项指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$) ,说明水蛭素对患者血脂无明显影响。见表 2。

表 2 3 组治疗前和治疗 6 个月后
血脂 4 项指标的变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)

组别	时间	总胆固醇	三酰甘油	高密度脂蛋白胆固醇	低密度脂蛋白胆固醇
治疗 A 组 ($n = 20$)	治疗前	5.35 $\pm$ 1.98	1.38 $\pm$ 0.66	1.67 $\pm$ 0.55	2.42 $\pm$ 0.71
	治疗后	4.98 $\pm$ 1.11	1.32 $\pm$ 0.61	1.83 $\pm$ 0.45	2.21 $\pm$ 0.76
治疗 B 组 ($n = 20$)	治疗前	4.99 $\pm$ 1.76	1.31 $\pm$ 0.64	1.70 $\pm$ 0.51	2.22 $\pm$ 0.69
	治疗后	4.92 $\pm$ 1.55	1.33 $\pm$ 0.61	1.65 $\pm$ 0.47	2.19 $\pm$ 0.77
对照组 ($n = 20$)	半年前	5.29 $\pm$ 1.33	1.22 $\pm$ 0.38	1.73 $\pm$ 0.42	2.30 $\pm$ 0.67
	半年后	5.27 $\pm$ 1.28	1.25 $\pm$ 0.57	1.71 $\pm$ 0.58	2.31 $\pm$ 0.66

2.3 凝血功能变化情况 与治疗前比较,治疗 A 组和 B 组治疗后明显延长凝血酶原时间(PT)、国际标准化比率(INR)、凝血酶时间(TT)和活化部分凝血活酶时间(APTT)、减少血浆纤维蛋白原(FIB)的生成,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 不良反应 3 组病例均无消化道出血等严重不良反应出现;在皮肤黏膜自发性淤斑和牙龈出血方面,3 组发生率都很

延长 PT、INR、TT 和 APTT,降低 FIB 的生成,抗凝作用强。对血脂有一定的调节作用,但影响不大。不良反应方面的比较显示,3 组病例均无消化道出血等严重并发症出现,在皮肤黏膜自发性淤斑和牙龈出血方面发生率都很低,发生胃肠道反应很少,提示水蛭素通过降低尿微量白蛋白,改善高凝状态,对肾脏形成保护,且不良反应小。综上所述,水蛭素能有效减少糖尿病肾病和高血压肾病肾功能损伤,且安全可靠,为糖尿病肾病和高血压肾病的早期治疗提供一个新思路。

参考文献

- 1 吴俊,李秀央,周黑牛,等.老年人尿微量白蛋白相关因素的研究[J].中国中西医结合肾病杂志 2008 9(4):333-334.
- 2 王海燕.肾脏病学[M].北京:人民卫生出版社 2008:1815.
- 3 王蒙蒙,杨永波.水蛭的化学成分及药理作用[J].黑龙江中医药,2008 37(2):47-48.
- 4 Grand Maison A,Charest AF,Geerts WH. Anticoagulant use in patients with chronic renal impairment[J]. Am J Cardiovasc Drugs 2005 5(5):291-305.
- 5 陈香美,徐启河.重组水蛭素延缓部分肾切除大鼠慢性进行性肾损伤的初步研究[J].中华内科杂志,1998 37(12):838-839.
- 6 李开龙,何娅妮,左洪炜,等.水蛭素治疗以尿尿为主要表现的免疫球蛋白 A 型肾病的随机对照临床研究[J].中西医结合学报,2008,6(3):253-257.

(收稿日期:2010-05-13)

欢迎赐稿 欢迎订阅