DOI:10.16016/j.1000-5404.2001.01.037
第23卷第1期 第三军医大学学报 Vol. 23, No. 1
2001年1月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jan. 2001

文章编号:1000-5404(2001)01-0081-03

论著

培哚普利对糖尿病肾病患者白蛋白、转铁蛋白及尿内皮素-1含量的影响

冯正平,张忠辉,张 平,冯华芳,孟 平,王富华 (第三军医大学附属西南医院内分泌科,重庆 400038)

提 要:目的 观察培哚普利对早期糖尿病肾病(DN)肾小球功能及肾脏内皮素(ET)代谢的影响,探讨培哚普利防治DN的机制。方法 44例无高血压、持续有微量白蛋白尿的Ⅱ型糖尿病患者被随机分为培哚普利治疗组和常规治疗组。结果 培哚普利治疗8周后DN患者的尿白蛋白(Alb)、转铁蛋白(TF)、ET排泄分别减少43.5%、48.1%、36.3%($P<0.01$),而常规治疗无明显变化,相关分析示尿Alb降低和尿ET降低呈正相关($r=0.703$, $P<0.01$)。结论 培哚普利改变DN肾小球功能和其对肾脏局部ET合成的抑制密切相关。

关键词:糖尿病肾病;培哚普利;肾小球功能;内皮素
中图法分类号:R587.1;R971.1 文献标识码:A

Effects of perindopril on urinary albumin, transferrin and endothelin levels in diabetic patients with microalbuminuria

FENG Zheng-ping, ZHANG Zhong-hui, ZHANG Ping, FENG Hua-fang, MENG Ping, WANG Fu-hua (Department of Endocrinology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of perindopril on renal glomerular function and renal endothelin (ET) metbolism in diabetic patients with microalbuminuria for the mechanism of perindopril on diabetic nephropathy (DN). **Methods** Forty-four cases of non-insulin-dependent diabetes mellitus with microalbuminuria and normotension were randomly divided into 2 groups: routine group and perindopril group. A total of 15 healthy individuals were collected as normal control without any treatment. The levels of urinary albumin(Alb), transferrin (TF) and ET in urine and blood were determined respectively after the 8-month treatment. **Results** In perindopril group, the urinary Alb, TF and ET excretion were markedly decreased by 43.5%, 48.1% and 36.3% respectively compared with those before the treatment ($P<0.01$). While, no significant change was found in these indices in routine group. The decline of urinary ET excretion had a positive correlation to the decrease of urinary Alb ($r=0.703$, $P<0.01$). **Conclusion** This study suggested that perindopril might preserve renal glomerular function in diabetic nephropathy by inhibting renal ET production.

Key words: diabetic nephropathy; perindopril; renal glomerular function; endothelin

糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN)是糖尿病常见而严重的微血管并发症之一。近年来研究表明,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)不仅能降低动脉血压,还能降低尿蛋白排泄,延缓肾功能下降,但其作用机制未完全明确[1],而内皮素(Endothelin, ET)和多种肾脏疾病发生发展密切相关[2]。本研究观察新型ACEI培哚普利对早期DN患者肾小球功能及肾脏ET代谢的影响,旨在探讨培哚普利防治DN的机制,为其临床应用提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

1.1.1 Ⅱ型糖尿病肾病组 44例(男19例,女25例),均符合1985年WHO的诊断分型标准,无高血压(收缩压<21.3 kPa,舒张压<12.7 kPa),血Cr≤132.6 μmol/L,BUN≤7.1 mmol/L,属微量白蛋白尿期(尿白蛋白20~200 μg/min)。有糖尿病急性代谢紊乱、泌尿系感染及严重心、肝、肾、脑疾患者不列入本研究,曾经应用过ACEI者也不列入本研究。

1.1.2 正常对照组 15例(男7例,女8例),为本院健康体检者,空腹血糖、果糖胺正常,无心、肝、肾及高血压病史。

1.2 研究方法

Ⅱ型糖尿病肾病患者均予糖尿病常规治疗,包括糖尿病饮食及根据病情选用口服降糖药或皮下注射胰岛素,代谢控制稳定后(空腹血糖≤7.8 mol/L,果糖胺≤2.0 mmol/L)患者被随机分为两组:常规治疗组(Routine group, RG)只予常规降糖治疗,培哚普利组(Perindopril group, PG)在常规降糖治疗同时每日口服培哚普利4 mg(商品名雅施达,法国施维雅药厂)。在试验期间两组患者均保持各组相对固定的总热卡摄入量和蛋白、钠盐恒定的糖尿病饮食,降糖措施不变,观察时间为8周。

正常人不予药物治疗,仅作正常值测定。

1.3 检测指标

1.3.1 空腹血糖(FBG) 用葡萄糖氧化酶法,血清果糖胺(Fs)采用比色法。

1.3.2 尿白蛋白(Alb)、转铁蛋白(TF) 分别用放免分析法和酶联免疫吸附双抗体夹心法。

1.3.3 血、尿ET 收集24 h尿液,测定前用0.1 mol/L的NaOH调节pH至7.0,用放免法测定,由东亚免疫技术研究所提供试剂盒,灵敏度5 pg/ml,CVw<10%,CVb<15%,和ANP、ATⅡ等无交叉反应。

作者简介:冯正平(1967-),男,四川省西昌市人,硕士,主治医师,讲师,主要从事糖尿病及其慢性并发症防治方面的研究,发表论文5篇。电话:(023)68754000-73063

收稿日期:2000-05-18;修回日期:2000-09-29

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1.4 统计学处理

结果用 $\bar{x}\pm s$ 表示，采用 t 检验、方差分析等进行统计分析。

2 结果

2.1 DN 患者的临床资料

培哚普利组、常规组和正常人组3组间的性别构成、年龄、BMI、糖尿病病程及治疗情况差异无显著性（$P>0.05$），具有可比性，见表1。

2.2 血生化的变化

如表2所示，培哚普利或常规治疗后，DN 患者 FBG、Fs、BUN、血 Cr 等无显著变化。

2.3 对肾小球功能、血 ET 浓度及尿 ET 排泄的影响

和同龄正常人相比，DN 患者尿 Alb、TF、ET 排泄及血浆 ET 浓度显著增加（$P<0.01$），培哚普利治疗8周后，尿 Alb、TF、ET 排泄分别减少43.5%、48.1%、36.3%（$P<0.01$），血 ET 浓度降低；而常规治疗后无显著变化。

2.4 相关分析

23例 DN 患者培哚普利治疗后尿 Alb 减少和尿 ET 排泄减少呈显著正相关（$r=0.703$，$P<0.01$），见表3。

表1 正常人和 DN 患者的临床资料

Tab 1 Clinical data of diabetic nephropathy patients and control group

Group	n	Sex (male:female)	Age (year)	BMI (kg/m^2)	Course of DM (year)	Cases of insulin treatment
Control	15	7:8	54.2±8.2	22.8±1.7		
PG	23	10:13	56.3±10.8	22.9±2.6	8.9±5.9	13
RG	21	9:12	57.8±9.4	22.1±1.8	8.1±4.8	10

表2 培哚普利和常规治疗对 DN 患者血糖、果糖胺、BUN 等的影响

Tab 2 Effects of perindopril or routine treatment on fasting blood glucose, fructosamine and blood uria nitrogen in DN

Group	n		FBG (mmol/L)	Fs (mmol/L)	BUN (mmol/L)	Blood Cr (μmol/L)
Control	15		4.3±1.1	0.965±0.204	4.98±1.32	78.1±11.3
PG	23	Pre-treatment	6.8±0.9△△	1.616±0.315△△	5.63±1.20	77.2±13.4
		Post-treatment	6.5±1.0	1.494±0.328	5.47±1.81	81.4± 12.5
RG	21	Pre-treatment	7.1±0.8△△	1.556±0.343△△	5.42±1.48	72.5±11.7
		Post-treatment	6.6±1.2	1.421±0.283	5.56±1.12	75.4±10.6

△△: $P<0.01$ *vs* control

表3 培哚普利和常规治疗对 DN 患者肾功能、尿 ET 的影响

Tab 3 Effects of perindopril or routine treatment on renal function and urinary endothelin excretion in DN

Group	n		Urine Alb (mg/24 h)	Urine TF (mg/24 h)	Urine ET (pg/min)	Blood ET (pg/ml)
Control	15		8.78±6.54	0.35±0.17	20.11±12.19	85.93±18.20
PG	23	Pre-treatment	137.85±63.17△△	5.41±3.02△△	50.54±26.22△△	130.73±38.75△△
		Post-treatment	77.86±35.01※※##	2.81±1.83※※##	32.21±17.85※※#	93.57±33.08※※##
RG	21	Pre-treatment	124.37±51.81△△	4.84±2.61△△	43.47±18.04△△	117.43±32.66△△
		Post-treatment	118.42±50.84	4.46±1.72	48.90±13.07	125.16±33.81

△△: $P<0.01$ *vs* control; ※※: $P<0.01$ *vs* Pre-treatment; ##: $P<0.01$ *vs* Post-treatment of RG

3 讨论

尿白蛋白检测作为观察 DN 肾小球功能损害的灵敏指标，其对 DN 治疗及预后有重要预测价值，转铁蛋白分子量和白蛋白相近，但因其所带负电荷较少，更易通过肾小球滤过膜，故其更能敏感地反映早期肾小球功能损害[3]。本研究结果显示，8周的培哚普利治疗可使 DN 患者尿白蛋白、转铁蛋白排泄分别减少43.5%、48.1%，试验期间相对恒定的蛋白摄入及代谢控制，可排除其对尿蛋白排泄的影响，说明培哚普利可改善 DN 肾小球基底膜的滤过屏障功能，降低尿微量蛋白排泄，保护肾功能。

ET 是1988年由日本学者 Yanagisawa 等从猪的主动脉内皮细胞分离获得的具有强烈缩血管和促进细胞生长的活性多肽。近年来应用分子生物学技术已证实肾脏多种细胞上有丰富的 ET－1 原前体 mRNA 表达，能合成 ET；同时肾脏内皮细胞、系膜细胞、上皮细胞上均有 ET 受体分布，故 ET 和多种肾脏疾病发生发展密切相关[4]。Fukui 等[5]研究证实，在 STZ 诱导的糖尿病大鼠肾脏 ET-1 mRNA 表达显著加，且和尿白蛋白排泄增加相关。尿 ET 主要来自肾脏组织细胞的合成与分泌[6]，本研究显示 DN 患者尿 ET 排泄较同龄正常人显著增加，说明 DN 患者肾脏局部 ET 的合成与分泌增加，和 Ohta 等[7]的报道相一致。DN 时尿 ET 排泄增加可能为肾脏微循环障碍，局部组织细胞缺血、缺氧诱导 ET-1 原前体 mRNA 表达以及肾脏局部增加的 TGFβ、AT Ⅱ、PGF 等细胞因子刺激 ET 合成共同作用的结果[8]。

肾脏多种细胞上有 ET 受体表达。Gomez 等[9]的研究表明，ACEI 可使 ET 诱导的肾系膜细胞增生减少50%，纤维连接蛋白减少60%，说明 ET 对系膜细胞增殖、胞外基质合成的刺激作用可被 ACEI 抑制。Fukui

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

等[10]观察了 ACEI 对 DM 大鼠肾小球 ET-1 基因表达影响，发现和对照组相比，enalapril 治疗不仅可降低尿白蛋白排泄，还可降低尿 ET-1 的排泄及肾脏 ET-1 mRNA 的表达，表明 ACEI 可降低肾脏 ET 的合成分泌。本研究结果显示 DN 患者予培哚普利治疗后，血浆 ET 浓度下降，尿 ET 排泄降低 36.3%（$P<0.01$）。相关分析示尿 ET 降低和尿白蛋白排泄降低呈正相关（$r=0.703$，$P<0.01$），表明培哚普利降低 DN 患者尿白蛋白排泄作用部分源于其对肾脏局部 ET 合成的抑制，一方面通过抑制 ET 的缩血管效应，增加肾血流量，降低肾小球毛细血管内压，改善滤过屏障功能，降低尿蛋白的通透性；另一方面抑制了 ET 的促有丝分裂作用，减轻肾脏损害。

参考文献：

[1] Laffel L M, McGill J B, Gans D J. The benificial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria[J]. Am J Med, 1995, 99(5): 497－504.
[2] Ujiie K, Terada Y, Nonguchi H, *et al*. Messenger RNA expression and synthesis of endothelin-1 along rat nephron segments[J]. J Clin Invest, 1992, 90(3): 1 043－1 051.
[3] 陈 宇，钱荣立. 糖尿病大鼠肾病早期肾小球基底膜改变与转铁蛋白尿关系[J]. 中华医学杂志，1995，75(9)：537－539.
[4] Terrada Y K, Tomita K, Nonoguchi H, *et al*. Different localization of two types of endothelin receptor mRNA in microdissected rat nephron segments using reveres transcription and polymerase chain reaction[J]. J Clin Invest, 1992, 90(1): 107－112.
[5] Fukui M, Nakamural H, Ebihara I, *et al*. Gene expression for endothelins and their receptors in glomeruli of diabetic rats[J]. J Lab Clin Med, 1993, 122(2): 149－156.
[6] Abassi IA, Klein H, Golomb E. *et al*. Urinary endothelin: a possible biological marker of renal damage[J]. Am J Hypertens, 1993, 6(5): 1 046－1 054.
[7] Ohta K, Hirata Y, Shichiri M, *et al*. Urinary excretion of endothelin-1 in normal subjects and patients with renal disease[J]. Kidney Int, 1991, 39(2): 307－311.
[8] Nakamura T, Fukui M, Ebihara I, *et al*. mRNA expression of growth factors in glomerular from diabetic rats[J]. Diabetes, 1993, 42(3): 450－456.
[9] Gomez-Garre D, Rviz-ortega M, Ortega M, *et al*. ACE inhibition decreases the endothelin-induced fibronection synthesis in culture mesangial cells[J]. Nephrol Dial Transplant, 1994, 9(5): 892－901.
[10] Fukui M, Nakamura T, Ebihara I, *et al*. Effect of enalapril on endothelin-1 and growth factor gene expression in diabetic rat glomerular[J]. J Lab Clin Med, 1994, 123(5): 763－768.

（编辑 薛国文）

文章编号：1000-5404(2001)01-0083-01

经验与短篇

小鼠自体移植脾巨噬细胞 Fc 受体表达的实验研究

Experimental study on Fc receptor expression of the macrophage in autotransplantated splenic tissue of mice

兰阳军，陈维佩，郭光金 （第三军医大学应用解剖与手术学教研室，重庆 400038）

脾脏内存在大量的巨噬细胞，不仅具有非特异的吞噬功能，而且在特异性免疫中，为淋巴细胞提呈抗原，在脾脏抗感染免疫中起着非常重要的作用。本实验对自体移植脾巨噬细胞的非特异性吞噬功能和 Fc 受体的表达进行了探讨。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组

本实验采用体重为 12～15 g 的昆明株小白鼠 40 只为实验对象。随机分为脾移植组和假手术组，每组 20 只。脾移植组：将脾切除后，去包膜，取 50% 脾组织，剪成约 1 mm×1 mm×1 mm 大小的碎片，包埋移植于大网膜内，然后用 3/0 的丝线分两层缝合腹壁。假手术组：进入腹腔后将脾脏提出至切口，然后再放回腹腔，其它同移植组。移植组和假手术组动物手术后在同种条件下饲养到规定的时间后进行指标检测。

作者简介：兰阳军（1966－），男，四川省资中县人，硕士，讲师，主要从事应用解剖与手术学教学及脾移植方面的研究。电话：(023)68753816

收稿日期：1999-12-14；收回日期：2000-03-14

1.2 实验方法

1.2.1 脾组织巨噬细胞的制备 术后 6 个月，在无菌条件下取出脾组织，置于装有无血清 RPMI1640 培养液的平皿中，制成单个细胞悬液，分离获得巨噬细胞。采用白细胞计数法计数细胞总数[illegible]，鉴别巨噬细胞＞95%，台盼蓝拒染法检测活细胞数＞97%。调整细胞悬液浓度为 2×10^7/ml，备用。

1.2.2 Fc 受体的测定 根据杨景山[1]描述的方法稍加改进，取上述细胞悬液 100 μl 加入小平皿中，用含 15% 小牛血清的 RPMI-1640 培养液继续培养 6 h 让细胞贴壁，弃去培养液，加入 20 μl 最适滴度（1∶200）的 PAP（北京中山生物技术有限公司产品）混匀，置室温 30 min 及 4 ℃ 60 min。用 0.01 mol/L 的 PBS 洗去多余的 PAP，反复清洗 3 次，用含 0.05% H_2O_2 DAB 的反应液进行显色 5 min，弃取 DAB 液后用 PBS 反复清洗 3 次，加入 3% 戊二醛固定；阴性对照除不加入小鼠 PAP 外，其余步骤同前。然后采用 TIGER 图像分析仪，测定显色后巨噬细胞的积分光密度值，将所测得的积分光密度值减去阴性对照的测定值，作为 Fc 受体含量的指标。

1.2.3 巨噬细胞非特异性吞噬功能的测定 假手术组和移

（下转 87 页）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net