DOI: 10.16016/j.1000-5404.1998.05.029

培哚普利对糖尿病肾病内皮细胞功能的影响

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:了解早期糖尿病肾病(DN)内皮细胞功能的变化及培哚普利的干预作用。方法:44例无高血压、持续有微量白蛋白尿的 NIDDM 患者被随机分为培哚普利治疗组和常规治疗组,测定 FBG、Fs、Alb、TXB_2、6-K-$PGF_{1\alpha}$和 ET-1以观察肾功能和内皮细胞功能的变化。结果:8周的培哚普利治疗改善了 DN 患者受损的内皮细胞功能,表现为血浆内皮素(ET)水平下降、6-k-$PGF_{1\alpha}$显著升高($P < 0.01$),较常规治疗差异显著。结论:培哚普利对 DN 肾功能的保护作用和其改善内皮细胞功能密切相关。

关键词 糖尿病肾病;培哚普利;内皮细胞
中图法分类号 R587.2

血管内皮具有保护血管完整性、维持血凝、纤溶之间平衡和调节血管功能等重要作用。近年来研究表明,内皮损伤和糖尿病微血管并发症发生发展密切相关[1]。本研究观察了早期糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN)患者内皮细胞功能的变化及培哚普利的干预作用,探讨培哚普利防治 DN 的作用机制,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 非胰岛素依赖糖尿病(Non-insulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM)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),属微量白蛋白尿期(尿白蛋白 20~200μg/min)。有糖尿病急性代谢紊乱及严重的心、肝、肾、脑疾病患者不列入本研究;曾经应用过血管紧张素转换酶抑制剂(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

NIDDM 肾病患者均给予糖尿病常规治疗,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,在进入试验前 2周停用潘生丁、丹参、非类固醇类抗炎药等影响内皮细胞及血小板功能的药物,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)只给予常规降糖治疗,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)。试验期间降糖措施不变,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)用比色法,尿白蛋白(Alb)测定采用放免分析法。

1.3.2 血浆血栓素 B_2(TXB_2)、6-酮-前列腺 $F_{1\alpha}$(6-k-$PGF_{1\alpha}$)测定,均用放免分析法。

1.3.3 血浆内皮素-1(ET-1)测定 采用放免分析法,具体操作按东亚免疫技术研究所提供的试剂盒,灵敏度 5 pg/ml,$CV_w < 10\%$,CVb < 15%和 ANP、ATI、ATII 等无交叉反应。

1.4 统计学处理

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

2 结果

2.1 DN 患者临床资料

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具有可比性($P > 0.05$)。

表 1 正常人和 DN 患者的临床资料

Tab 1 Clinical information of control and diabetic nephropathy patients

Group	n	Sex(male: female)	Age	BMI(kg/m²)	Course of DN(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.±1.8	8.±4.8	10

2.2 对肾功能影响

培哚普利治疗后,DN 患者尿 Alb 减少 43.5%,而常规治疗前后差异不显著。FBG、Fs 在培哚普利或常规治疗后均无显著变化,见表 2

* 冯正平,男,30岁,住院医师,硕士

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

表 2　培哚普利和常规治疗对 DN患者血糖、果糖胺及尿白蛋白排泄的影响

Tab 2　The effects of perindopril or routine treatment on fasting blood glucose, fructosamine and the excretion of urinary albumin in DN

Group		FBG(C_B/mmol·L^{-1})	Fs(C_B/mmol·L^{-1})	Alb(mg/24 h)
Control(n = 15)		4.3± 1.1	0.965± 0.204	8.78± 6.54
PG(n = 23)	Pre-treatment	6.8± 0.9△△	1.616± 0.315△△	137.85± 63.17△△
	Post-treatment	6.5± 1.0	1.494± 0.328	77.86± 35.01※※##
RG(n = 21)	Pre-treatment	7.1± 0.8△△	1.556± 0.343△△	124.37± 51.81△△
	Post-treatment	6.6± 1.2	1.421± 0.283	118.42± 50.84

△△: P < 0.01 *vs* control; ※※: P < 0.01 *vs* pre-treatment; ##: P < 0.01 *vs* post-treatment of RG

2.3　对内皮细胞功能的影响

和正常人相比,DN患者血浆 ET、TXB_2浓度及 T/K比值显著升高(P < 0.01),血浆 6-k-$PGF_{1\alpha}$浓度下降(P < 0.05)。培哚普利治疗后,血浆 ET下降,6-k-$PGF_{1\alpha}$显著升高,TXB_2无明显变化;而常规治疗前后血浆 ET、TXB_2及 6-k-$PGF_{1\alpha}$无显著变化,见表 3

表 3　培哚普利和常规治疗对 DN患者血 ET、TXB_2及 6-k-$PGF_{1\alpha}$的影响

Tab 3　The effects of perindopril or routine treatment on plasma endothelin, thromboxane B_2 and 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ levels in DN

Group		ET(ρ_B/pg·ml^{-1})	TXB_2(ρ_B/pg·ml^{-1})	6-k-PGF_{10}(ρ_B/pg·ml^{-1})	T/K
Control(n = 15)		85.93± 18.20	83.53± 55.56	118.37± 28.77	0.70± 0.32
PG(n = 22)	Pre-treatmetn	130.73± 38.75△△	155.76± 80.93△△	81.97± 37.41△	1.96± 0.60△△
	Post-treatment	93.57± 33.08※※##	148.20± 64.23	115.38± 42.04※※##	1.28± 0.38※※##
RG(n = 21)	Pre-treatment	117.43± 32.66△△	167.9± 81.54△△	90.08± 32.27△	1.8± 0.49△△
	Post-treatment	125.16± 33.81	177.48± 69.68	86.82± 28.91	2.05± 0.76

T/K: TXB_2/6-k-$PGF_{1\alpha}$ ratio; △: P < 0.05, △△: P < 0.01 *vs* control;
※※: P < 0.01 *vs* pre-treatment; ##: P < 0.01 *vs* post-treatment of RG

3　讨论

近年来研究发现,糖尿病微血管并发症的发生发展和内皮细胞功能障碍密切相关。ET是血管内皮细胞分泌的强烈血管收缩因子,血浆 ET水平增高被认为是内皮细胞损伤标志,本试验发现 DN患者血浆 ET显著增高(P < 0.01),和既往大多数研究报道相一致[2,3]。DN时血 ET增高源于其长期代谢紊乱引起的微循环障碍,组织细胞缺血、缺氧诱导 ET-1原基因表达,ET合成分泌增加[4]。PGI_2是花生四烯酸代谢产物,其主要合成部位为完整内皮细胞,它是内皮细胞分泌的主要舒血管物质,从我们的试验也证实,DN患者血 6-K-$PGF_{1\alpha}$较正常人明显降低(P < 0.05),说明 DN患者内皮细胞受损,其合成分泌 PGI_2减少,血管舒张功能降低。

本研究结果显示,DN患者不仅有内皮细胞功能损害,还有血小板功能异常,表现为 TXB_2浓度及 T/K比值的升高(P < 0.01),两者互为因果,共同参与微血管病变的发生、发展,其内皮细胞功能损害主要表现为血管舒张功能障碍。培哚普利治疗后,DN患者血 6-K-$PGF_{1\alpha}$升高,ET下降(P < 0.01),TXB_2无明显变化,相关分析示尿白蛋白降低和血 T/K比值降低呈正相关(r= 0.499, P < 0.05);且培哚普利治疗前后代谢控制稳定,血脂无显著变化。说明培哚普利可改善 DN内皮细胞功能,即增加 PGI_2合成分泌,抑制 ET效应,从而扩张血管,改善微循环,抑制血小板粘附、聚集,减轻内皮细胞损伤,有利于肾小球基底膜滤过屏障功能恢复,降低尿蛋白滤过。Wiemer 等[5,6]用 Ramiprilat培养内皮细胞研究了 ACEI保护内皮细胞功能的机制,证实 ACEI能抑制缓激肽降解,通过其和内皮细胞上特异受体 B结合,激活磷酸肌醇途径,增加胞内 cGMP、Ca^{2+}浓度,刺激 PGI_2等合成分泌,抑制 ET-1原前体 mRNA表达。

参考文献

1　Stehouwer C D A, Fischer H R A, Kuijk A W R, *et al*. Endothelia dysfunction preceeds development of microalbuminuria in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes, 1995, 44(6): 561

2　王乐伟,于志文,毛滕淑,等.糖尿病肾病患者血浆内皮素水

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

平的变化及其与肾功能的关系.中华内科杂志, 1995, 34(3): 318
3 Morisc T, Takcuchi T, Kawanv M, *et al*. Increased plasma levels of immunoreactive endothelin and von Willbrand factor in non-insulin dependent diabetic patients. Diabetes care, 1995, 18(1): 87
4 King G L, Sliba T, Olivcr J, *et al*. Cellular and molecular abnormalitics in the vascular endothelium of diabetes mellitus. Ann Rev Med, 1994, 45(2): 179
5 Wiemer G, Scholkens B A, Becber R H A, *et al*. Ramiprilat enhances endothelial autacoid formation by inhibiting breaking of endothelium-derived bradykinin. Hypertension, 1991, 18(5): 558
6 Yoshida H, Nakamura M. Inhibition by angiotensin-converting enzyme inhibitor of endothelin secretion for culture human endothelial cells. Life science, 1992, 50(2): 195

(收稿: 1998-04-10;修回: 1998-09-10)
(编辑 冷怀明)

Effects of perindopril on endothelial function in patients with diabetic nephropathy

Feng Zhengping, Zhang Zhonghui, Zhang Ping, Feng Huafang, Meng Ping, Wang Fuhua (Department of Endocrinology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038)

Abstract Objective: To investigate the effects of perindopril on endothelial function in the early stage of diabetic nephropathy. Methods: Forty-four cases of non-insulin-dependent diabetes mellitus with microalbuminuria and normotension were randomized into the routinely treated group (RG) and perindopril-treated group (PG). Results: After 8-week andministration of perindopril, the plasma ET level was significantly decreased and plasma 6-k-PG$F_{1\alpha}$ concentration markedly increased in the PG as compared with the RG ($P < 0.01$). Conclusion: Perindopril might protect renal function through improving endothelia function during diabetic nephropathy.

Key words diabetic nephropathy; perindopril; endothelial cell

母婴 Rh血型不合换血前后检测体会

An experience with the examination of blood type during exchange transfusion in Rh-blood group incompatibility between mother and infant

肖瑞卿* 吴 毅 林武存 (第三军医大学附属西南医院输血科) 重庆, 400038

我们在 1997年检测一例母婴 Rh血型不合,抗-D效价高达 1∶256,经换血等治疗成功,现报道如下。

1 病例摘要

产妇李某,女, 33岁,汉族,患小儿麻痹后遗症致残, 7岁时行双下肢跟腱移植术,术中有输血史,量不详。妊娠史,孕 3产 0剖 1, 1990年 4月 24日剖腹产一男婴,患新生儿溶血症核黄疸夭折, 1992年又人工流产 1次, 1997年 3月又怀孕 5个月,来我院做产前预测,患者体内有同种血型抗体抗-D,抗体效价逐渐升高达 1∶256,于 7月 3日收治入院, 7月 10日 38周剖腹产娩出一女婴,诊断为新生儿母婴 Rh血型不合溶血病,立即送小儿科治疗。体重 2.45 kg,发育正常,足月小样儿。新生儿溶血病 3项试验阳性,总胆红素 145.9μmol/L,符合换血指征。于当日 13∶20给小儿行换血术,分别在换血 100、150、200、300 ml留取标本作血型血清学检测, 17∶50回病房治疗,于 7月 22日痊愈出院。

2 血型血清学检查

红细胞定型:

产妇李某血型 O ccddee,其丈夫血型 O CCDee

产妇血清抗体特异鉴定同 CCDee, ccDEE用木瓜酶法,抗球蛋白法凝集,同 Ccddee ccddE及自身不凝集。

患儿血型血清学检测:① 红细胞血型: O型 Rh血型不能鉴定。② 直接抗球蛋白试验 4+。③ 游离抗体鉴定,木瓜酶法、抗球蛋白法检测,抗-D效价均为 1∶8 ④ 红细胞放散试验 (56℃热放散),患儿红细胞放散液,同 CCDee ccDEE自身细胞发生凝集 3+,不凝集 Ccddee及 ccddE谱细胞。

患儿换血后血型血清学检测,见表 1。

(下转 441页)

* 肖瑞卿,女, 47岁,副主任技师

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