DOI: 10.16016/j.1000-5404.1999.04.024

培哚普利对糖尿病肾病肾脏前列腺素代谢的影响

冯正平* 张忠辉 张 平 冯华芳 孟 平 王富华 艾智华 龚晓芸 (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)肾脏前列腺素代谢的影响,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型糖尿病患者随机分为培哚普利治疗组和常规治疗组。15例正常人为正常对照组。结果:培哚普利治疗 8周后 DN患者尿 6-k-$PGF_{1\alpha}$、PGE_2排泄分别增加 28.1%、24.5% ($P < 0.05$),而对 TXB_2排泄无影响;常规治疗对尿前列腺素排泄无影响。结论:培哚普利对DN肾功能的保护作用和其介导肾脏 PGE_2、PGI_2合成分泌密切相关。

关键词 糖尿病肾病;培哚普利;前列腺素

中图法分类号 R587.2

前列腺素是广泛存在于人体各器官组织中的一类具有多种生物效应的局部激素。目前研究表明,糖尿病肾脏前列腺素代谢异常和肾血流动力学及肾脏病变密切相关[1,2],而有关血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)对肾脏前列腺素代谢影响的研究报道较少。本研究观察了新型 ACEI培哚普利对早期糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN)患者肾脏前列腺素代谢的影响,旨在探讨培哚普利防治 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 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),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、脑疾患者及曾经应用过 ACEI者不列入本研究。

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,在试验前 2周停用潘生丁、丹参、非类固醇类抗炎药等影响前列腺素代谢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 mol/L)患者随机分为两组: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)。试验期间降糖措施不变,观察时间为 8周。

正常组不予药物治疗,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)测定用比色法。

1.3.2 尿血栓素 B_2(TXB_2)、6酮前列腺素 $F_{1\alpha}$、前列腺素 E_2(PGE_2)及白蛋白(Alb)测定 收集 24 h尿液,测定前用 0.1 mol/L的 NaOH调节 pH7.0,均用放免分析法测定,试剂盒由东亚免疫技术研究所提供。

1.3.3 有效肾血浆流量(ERPF)测定 用 ^{131}I-邻碘马尿酸钠心前区体表法测定。

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、体重指数、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

表 1 正常人和 DN患者的临床资料

Tab 1 Clinical data of control and diabetic nephropathy patients

Group	n	Sex(male: female)	Age	BMI(kg/m^2)	Duration of the disease(year)	Case 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

* 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

2.2 血生化的变化

培哚普利治疗 8周后,DN患者 ERPF增加 14%,尿 Alb减少 48.5%,而常规治疗前后差异不显著。培哚普利或常规治疗后,DN患者 FBG、Fs变化均不显著,见表 2

表 2 培哚普利和常规治疗对 DN患者血糖、果糖胺及肾功能的影响($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 The effects of perindopril or routine treatment on fasting blood glucose, fructosamine and renal function in DN($\bar{x}\pm s$)

Group	n		ERPF(ml·min^{-1}·1.73 m^{-2})	Alb(mg/d)	FBG(C_B/mmol·L^{-1})	Fs(C_B/mmol·L^{-1})
Control	15		520.4±85.3	8.78±6.54	4.3±1.1	0.965±0.204
PG	23	Pre-treatment	469.3±90.3	137.85±63.17△△	6.8±0.9△△	1.616±0.315△△
		Post-treatment	534.8±74.5※#	77.86±35.01※※##	6.5±1.0	1.494±0.328
RG	21	Pre-treatment	490.3±81.5	124.37±51.81	7.1±0.8△△	1.556±0.343△△
		Post-treatment	476.8±72.1	118.42±50.84	6.6±1.2	1.421±0.283

△△: $P<0.01$ *vs* control;※: $P<0.05$,※※: $P<0.01$ *vs* pre-treatment;#: $P<0.05$,##: $P<0.01$ *vs* post-treatment of RG

2.3 对尿 TXB_2、6-k-$PGF_{1\alpha}$、PGE_2的影响

和同龄正常人相比,DN患者尿 TXB_2排泄显著增加($P<0.01$),而 6-k-$PGF_{1\alpha}$、PGE_2差异不显著。培哚普利治疗 8周后,尿 6-k-$PGF_{1\alpha}$、PGE_2排泄分别增加 28.1%、24.5%($P<0.05$),TXB_2无明变化;T/K、T/E比值较治疗前显著降低($P<0.05$),常规治疗对尿前列腺素排泄无影响,见表 3

表 3 培哚普利和常规治疗对 DN患者尿前列腺素影响($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 The effects of perindopril or routine treatment on urinary prostaglandin in DN($\bar{x}\pm s$)

Group	n		TXB_2(Pg/min)	6-k-$PGF_{1\alpha}$(Pg/min)	PGF_2(Pg/min)	T/K	T/E
Control	15		247.90±97.09	502.90±199.41	246.71±85.57	0.49±0.38	0.98±0.61
PG	23	Pre-treatment	391.37±161.07△△	431.69±174.92	254.52±80.37	0.91±0.49△△	1.62±0.82△△
		Post-treatment	372.12±182.26	552.28±187.69※#	316.75±77.05※#	0.67±0.27※#	1.14±0.47※#
RG	21	Pre-treatment	367.12±121.56△△	446.93±159.24	280.73±84.22	0.86±0.31△△	1.54±0.87△△
		Post-treatment	401.43±177.61	408.87±162.68	255.43±73.31	0.97±0.29	1.60±0.91

T/K: TXB_2/6-k-$PGF_{1\alpha}$ ratio; T/E: TXB_2/PGF_2 ratio;△△: $P<0.01$ *vs* control;

※: $P<0.05$ *vs* pre-treatment;#: $P<0.05$ *vs* post-treatment of RG

3 讨论

在人类,肾脏是前列腺素合成的主要器官之一,尿中 TXB_2、6-k-$PGF_{1\alpha}$和 PGE_2主要来自肾脏局部合成分泌[3]。在肾脏前列腺素系统和肾素-血管紧张素系统相互调节以维护肾功能,TXA_2是强烈血小板聚集和血管收缩剂,可降低肾血流量(RBF)和肾小球滤过率(GFR);而 PGI_2、PGE_2可抑制血小板聚集,舒张血管,改善微循环,在肾脏其血管优势效应在入球小动脉;此外,PGE_2、PGI_2还有抑制肾脏细胞生长、减轻血管紧张素Ⅱ(ATⅡ)、内皮素(ET)所致的系膜细胞收缩作用。糖尿病肾脏前列腺素代谢异常和肾血流动力学及肾脏病变密切相关。Wira等[2]证实,TXA_2合成酶抑制剂 OKY-046不仅降低糖尿病大鼠尿 TXB_2排泄,而且可减少尿白蛋白,两者有明显相关性。本研究发现微白蛋白尿期 DN患者尿 TXB_2排泄显著增加($P<0.01$),而 PGE_2和 6-k-$PGF_{1\alpha}$较同龄正常人无显著变化。DN尿 TXB_2排泄增加源于肾脏 TXA_2合成分泌增加,其机制可能为肾脏慢性缺血缺氧刺激肾脏细胞 TXA_2合成分泌以及血小板环氧化酶活性增加所致。

本研究显示培哚普利治疗使微白蛋白尿期 DN患者尿白蛋白排泄减少,有效肾血浆流量增加的同时,尿 6-k-$PGF_{1\alpha}$排泄增加 28.1%,PGE_2增加 24.5%,TXB_2无变化,T/K、T/E比值显著降低($P<0.05$),而常规治疗后无明显变化,说明培哚普利的肾脏保护作用部分源于其对前列腺素代谢影响。ACE和激肽酶属同一酶,ACEI介导的缓激肽降解减少,增加组织或循环中缓激肽含量,和其特异受体结合,通过磷酸肌醇途径升高胞内 Ca^{2+}、cGMP浓度而激活前列腺素的合成酶,增加 PGI_2、PGE_2合成[4]。Harding等[5]研究证实 ACEI呈剂量依赖性增加肾小球 PGI_2、PGE_2合成,而对 TXA_2无影响,其原因在于 PGI_2合成酶的优先激活。

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

我们试验结果表明,培哚普利对 DN肾血流动力学改善一方面源于其对肾脏局部 ATII的抑制作用,另一方面和其增加肾脏 PGI_2、PGE_2合成分泌,降低肾小球入球、出球小动脉阻力,对抗 TXA_2效应有关。ACEI恢复 TXA_2与 PGE_2、PGI_2平衡的作用,可能有利于阻止 DN肾功能的恶化。

参考文献

1 Davi G, Gatolano I, Averna M, *et al*. Thromboxane biosynthesis and platelet function in TypeⅡ diabetes mellitus. N Eng J Med, 1990, 322(23): 1769

2 Wira K, Kaiza K, Hashimoto O, *et al*. Acute and chronic effect of thromboxane A_2 inhibitor on the renal hemodynamics in streptozotocin induced diabetic rat. Kidney Int, 1994, 45(6): 794

3 王山喜,王兆铖.体内血栓烷与前列腺环素的酶代谢产物及其临床意义.国外医学:临床生物化学与检验学分册, 1996, 17(1): 78

4 Campbell D J, Kladis A, Dnncan A M. Bradykinin peptides in kidney, blood and other tissues of the rat. Hypertension, 1993, 21(2): 155

5 Harding P, Stomier C, Aber G M. Dose-dependent effect of angiotensin-coverting enzyme inhibitors on glomerular prostaglandin production by normotensive rat. Br J Pharmacol, 1993, 108(2): 327

(收稿: 1998-04-10;修回: 1998-10-16)

(编辑 仇玉福)

Effects of perindopril on metabolism of prostaglandins in kidneys in patients with diabetic nephropathy

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

Abstract **Objective**: To investigate the effects of perindopril on metabolism of prostaglandins in kidneys at the early stage of diabetic nephropathy (DN) to explore the mechanism of prevention and treatment of DN with perindopril. **Methods**: Forty-four cases of non-insulin-dependent diabetes mellitus with microalbuminuria and normatension were randomized into the routinely-treated group (RTG) and perindopril-treated group (PTG). **Results**: Eight weeks after the treatment, the excretion of urinary 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ and prostaglandin E_2 (PGE_2) was increased by 28.1% and 24.5% respectively while the excretion of urinary thromboxane B_2 remained stable in PTG. In RTG, no significant changes were found. **Conclusion**: Perindopril might protect renal function in patients with DN through increasing the production of prostacyclin and PGE_2.

Key words diabetic nephropathy; perindopril; prostaglandin

一种新型腭裂——间断性腭裂

A new type of cleft palate—— discontinuity palatoschisis

史文进* 杨 军 (第三军医大学附属西南医院口腔科)重庆, 400038

腭裂是口腔颌面外科常见病。我科自 1989年至今诊治了 3例罕见的特殊类型的腭裂,我们称为间断式腭裂。现报告如下。

1 临床资料

例 1,女, 73岁, 1991年 10月 15日入院,间断性腭裂裂隙宽度(最大径)12 mm,隔膜长度 5 mm;例 2,女, 7岁, 1994年 12月 12日入院,其腭裂裂隙宽度为 10 mm,隔膜长度 10 mm;例 3,男, 20岁, 1997年 4月 14日门诊就诊,共腭裂裂隙宽度 5 mm,隔膜长度 18 mm。

(下转 293页)

* 史文进,男, 33岁,主治医师,讲师,硕士

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