

厄贝沙坦联合吡格列酮对糖尿病肾病尿 VEGF 水平的影响 *

赵东波¹ 何 扬¹ 孙 辽² 胡 芳² 王 力¹

(1 广东省珠海市人民医院 内分泌科 2 中山大学附属第五医院 内分泌科 广东 珠海 519000)

摘要 目的:研究厄贝沙坦联合吡格列酮对糖尿病肾病(DN)患者尿 VEGF 水平的影响。方法:选择糖尿病肾病患者 60 例,根据尿微量白蛋白排泄率(UAER)分为微量白蛋白尿组(30 例)和临床蛋白尿组(30 例),每组均分为三个亚组,分别采用格列吡嗪(A 组)、吡格列酮(B 组)和厄贝沙坦 + 吡格列酮(C 组)连续治疗 3 个月,在治疗第 8 周、第 10 周和第 12 周分别比较各亚组间尿 VEGF 水平。结果:在治疗第 8 周、第 10 周和第 12 周,C 组分别与 A 组和 B 组的尿 VEGF 水平比较,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。C 组的临床效果均显著优于 A 组和 B 组。结论:DN 患者应首选厄贝沙坦 + 吡格列酮药物治疗,可显著提高临床疗效,延缓病程进展。

关键词 糖尿病肾病;厄贝沙坦;吡格列酮;格列吡嗪;尿 VEGF

中图分类号 R587.1 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)24-4714-04

The VEGF Levels' Influence of Irbesartan Combined with Pioglitazone in Treatment of Diabetic Nephropathy*

ZHAO Dong-bo¹, HE Yang¹, SUN Liao², HU Fang², WANG Li¹

(1 The people's hospital of zhuhai; 2 The Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Department of Endocrinology, Zhuhai, Guangdong, 519000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of VEGF levels Irbesartan combined with Pioglitazone in treatment of diabetic nephropathy. **Method:** Collect 60 patients with diabetic nephropathy, according to the UAER, they were divided into the microalbuminuria group (30 cases) and clinical proteinuria (30 cases). Each group were divided into three subgroups, compared with the urinary VEGF levels in the subgroups after eight weeks' treatment, ten weeks' treatment and twelve weeks' treatment. **Result:** After eight weeks' treatment, ten weeks' treatment and twelve weeks' treatment, there was significant statistical difference ($P < 0.05$) in the urinary VEGF levels in three groups, the C group's clinical effects were better than that in the A group's and B group's. **Conclusion:** It should choose Irbesartan combined with Pioglitazone in treatment of diabetic nephropathy, and it could significantly improve the clinical effect and delay the disease progression.

Key words: Diabetic nephropathy; Irbesartan; Pioglitazone; Glipizide; Urinary VEGF

Chinese Library Classification: R587.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)24-4714-04

前言

糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN)是指糖尿病患者由于糖代谢异常所导致的肾小球硬化,伴有患者尿蛋白超过正常范围。DN 是常见的糖尿病微血管并发症之一,约占糖尿病患者总数的 1/3。在我国终末期肾病的病因中, DN 仅次于原发性肾小球肾炎^[1]。DN 早期多无明显临床症状,当患者出现明显蛋白尿时,其肾脏病变已不可逆转。因此目前对 DN 的防治强调在其病变的早期,即微量白蛋白尿期。在 DN 早期给予安全有效的药物干预,可最大限度地预防与改善糖尿病肾病预后^[2]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)又称血管通透因子,是一种高度特异性的血管内皮细胞生长因子,它通过改变血管内皮细胞功能与结构、增加肾小球毛细血管的通透性、促进细胞外基质的合成而参与 DN 的病程进展。临床

研究证实,在 DN 早期时患者尿 VEGF 水平即上调,且患者尿 VEGF 水平与 DN 病变进展具有临床相关性,是评价 DN 病情的一项有效指标^[3,4]。作者观察了厄贝沙坦联合吡格列酮对糖尿病肾病患者尿 VEGF 水平的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2010 年 1 月-2010 年 12 月期间,于我院门诊及住院治疗的 DN 患者 60 例,以上患者均为 2 型糖尿病,诊断符合 1999 年 WHO 关于糖尿病的临床诊断标准^[5]:空腹血糖(FBG) $\geq 7.0\text{mmol/L}$ (126mg/dL) 和 / 或餐后 2h 血糖 (2hPG) $\geq 11.1\text{mmol/L}$ (200mg/dL),同时尿微量白蛋白排泄率(UAER)检查均 $> 20\mu\text{g/min}$,其中 30 例微量白蛋白尿($20\mu\text{g/min} < \text{UAER} < 200\mu\text{g/min}$),30 例临床蛋白尿($\text{UAER} > 200\mu\text{g/min}$)。排除标准

* 基金项目 珠海市卫生局项目(2010006)

作者简介 赵东波(1972-) 男,主治医师,研究方向 糖尿病肾病,
电话 0756-2158868;13075608789 E-mail: maxzhao2007@yeah.net

(收稿日期 2012-03-23 接受日期 2012-04-18)

为 (1) 伴有代谢性疾病或其他肾脏原发性病变 (2) 伴有心、肝、肺等其他脏器器质性病变或功能不全 (3) 伴有酮症酸中毒、低血糖、高渗性昏迷等 2 型糖尿病的急性并发症 (4) 伴有严重基础性疾病或感染性疾病 (5) 既往有 ACEI、ARB 类药物服用史 (6) 伴有恶性肿瘤病史。

1.2 治疗方法

以上入选患者就诊后经格列吡嗪治疗洗脱 2 周, 根据血糖水平调整剂量, 必要时可加入其它非 PPAR- γ 激动剂降糖药, 洗脱期后即分为三个亚组, 分组给予相应的药物治疗。A 组治疗采取餐前 30min 口服格列吡嗪, 10mg/ 次, 3 次 /d, B 组治疗采取餐前 30min 口服吡格列酮, 10mg/ 次, 3 次 /d, C 组治疗采取餐前 30min 口服吡格列酮, 10mg/d, 3 次 /d, 联合早餐后顿服厄贝沙坦, 150mg/ 次, 1 次 /d。以上三组患者均连续药物治疗 3 个月, 治疗期间患者药物治疗依从性满意。

1.3 临床检查内容及方法

上述患者就诊时于晨起空腹下取静脉血, 检查血糖及糖化血红蛋白(HbA1c)水平, 检查尿微量白蛋白排泄率(UAER), 在治疗第 8 周、第 10 周和第 12 周分别采用酶联免疫吸附测定方法(ELISA)检测患者尿 VEGF 水平, 具体方法为收集患者 24 小时尿液, 在 3000r/min 下, 连续离心 7min 后分离尿液, 收集尿液上清液后置于 -20℃ 冰箱中保存待用。使用上海蓝基生物科技有限公司提供的 VEGF 酶联免疫试剂盒, 采用 ELISA 方法检

测患者尿 VEGF 水平。

1.4 统计学方法

以上患者检查所得尿 VEGF 数据采用 $\bar{X} \pm S$ 表示, 组间比较采用 SPSS16.5 统计学软件行 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为评判标准, 计为差异具有统计学意义。

2 结果及分析

2.1 微量白蛋白尿组患者治疗后尿 VEGF 的变化

30 例微量白蛋白尿患者随机均分为三个亚组, 分别采取不同的药物治疗方法。A 组 10 例, 男性 6 例, 女性 4 例, 年龄 30~53 岁, 平均年龄 40.2 ± 9.6 岁, B 组 10 例, 男性 5 例, 女性 5 例, 年龄 32~55 岁, 平均年龄 43.1 ± 10.2 岁, C 组 10 例, 男性 4 例, 女性 6 例, 年龄 31~52 岁, 平均年龄 42.3 ± 9.8 岁。各亚组患者就诊时在年龄及性别结构、平均血糖及糖化血红蛋白水平、平均病程等方面比较, 均 $P > 0.05$, 差异无统计学意义, 均有临床可比性。C 组与 A 组治疗第 8 周、第 10 周和第 12 周尿 VEGF 比较, 分别 $t=2.334$, $t=2.268$ 和 $t=2.207$, 均差异具有统计学意义($P < 0.05$), C 组与 B 组治疗第 8 周、第 10 周和第 12 周尿 VEGF 比较, 分别 $t=2.263$, $t=2.211$ 和 $t=2.032$, 均差异具有统计学意义($P < 0.05$)。C 组的临床效果均显著优于 A 组和 B 组。见表 1。

表 1 微量白蛋白尿组患者治疗后尿 VEGF 的变化($\bar{X} \pm S$)

Table 1 The changes of urinary VEGF in the microalbuminuria group after treatment

Groups	Case	The changes of urinary VEGF after treatment(pg/mL)		
		After eight weeks' treatment	After ten weeks' treatment	After twelve weeks' treatment
A group	10	270.8 $\pm$ 56.3	249.3 $\pm$ 40.2	227.6 $\pm$ 34.2
B group	10	264.5 $\pm$ 42.6	238.6 $\pm$ 33.4	213.5 $\pm$ 29.8
C group	10	236.8 $\pm$ 37.6 ^{ab}	206.1 $\pm$ 27.7 ^{ab}	188.4 $\pm$ 21.7 ^{ab}

注: 与 A 组和 B 组比较, $aP < 0.05$, $bP < 0.05$ 。
Note: Compared with A group and B group, $aP < 0.05$, $bP < 0.05$ 。

2.2 临床蛋白尿组患者治疗后尿 VEGF 的变化

30 例临床蛋白尿患者随机均分为三个亚组, 分别采取不同的药物治疗方法。A 组 10 例, 男性 5 例, 女性 5 例, 年龄 38~66 岁, 平均年龄 53.7 ± 11.7 岁, B 组 10 例, 男性 6 例, 女性 4 例, 年龄 39~68 岁, 平均年龄 55.6 ± 12.3 岁, C 组 10 例, 男性 5 例, 女性 5 例, 年龄 37~69 岁, 平均年龄 54.3 ± 12.1 岁。各亚组患者就诊时在年龄及性别结构、平均血糖及糖化血红蛋白水

平、平均病程等方面比较, 均 $P > 0.05$, 差异无统计学意义, 均有临床可比性。C 组与 A 组治疗第 8 周、第 10 周和第 12 周尿 VEGF 比较, 分别 $t=2.271$, $t=2.243$ 和 $t=2.196$, 均差异具有统计学意义($P < 0.05$), C 组与 B 组治疗第 8 周、第 10 周和第 12 周尿 VEGF 比较, 分别 $t=2.115$, $t=2.096$ 和 $t=1.994$, 均差异具有统计学意义($P < 0.05$)。C 组的临床效果均显著优于 A 组和 B 组。见表 2。

表 2 临床蛋白尿组患者治疗后尿 VEGF 的变化($\bar{X} \pm S$)

Table 2 The changes of urinary VEGF in the clinical proteinuria group after treatment

Groups	Case	The changes of urinary VEGF after treatment(pg/mL)		
		After eight weeks' treatment	After ten weeks' treatment	After twelve weeks' treatment
A group	10	304.5 $\pm$ 62.1	282.5 $\pm$ 47.6	258.9 $\pm$ 38.3
B group	10	290.3 $\pm$ 52.7	274.8 $\pm$ 37.6	241.7 $\pm$ 35.7
C group	10	262.3 $\pm$ 43.3 ^{ab}	239.6 $\pm$ 33.5 ^{ab}	216.4 $\pm$ 28.4 ^{ab}

注: 与 A 组和 B 组比较, $aP < 0.05$, $bP < 0.05$ 。
Note: Compared with A group and B group, $aP < 0.05$, $bP < 0.05$ 。

3 讨论

3.1 尿 VEGF 与 DN 的临床关联

VEGF 是 1989 年在牛垂体腺细胞中分离而发现的,它是一种与血管内皮细胞特异性结合的肝素结合型糖蛋白,是由两条相同的多肽链通过二硫键相连而构成的二聚体糖蛋白,分子量约为 34~45kD,是由基因编码的糖蛋白,它的氨基酸序列与血小板源生长因子(PDGF)具有部分的同源性,广泛分布于机体组织中,其中以双肺、脾脏与肾脏的含量最多^[6]。在 DN 早期,患者尿 VEGF 水平即开始上调,提示 VEGF 对患者具有保护作用。临床研究也表明,糖尿病患者尿 VEGF 水平与 DN 的病程进展密切相关,说明 VEGF 在 DN 的疾病发展过程中具有重要的临床意义,尿 VEGF 水平可提示 DN 病程的进展^[7,8]。尿 VEGF 水平可提示 DN 病程进展的作用机制为^[9-12]:(1)肾小球滤过膜是肾小球生理功能的基本组织结构,由有孔肾小球内皮细胞、肾小球基底膜(GBM)、裂孔膜与足细胞复合物三层结构组成, DN 的发生发展与这三层结构密切相关,而 VEGF 是目前诱导血管通透性最强的因子,它的高表达均可导致这三层结构的病理性改变,造成白蛋白等大分子物质的通过;(2)VEGF 通过与 VEGF-R2 结合,使肌球蛋白轻链激酶发生磷酸化,导致肌球蛋白细胞骨架发生重排,扩大了内皮细胞之间的间隙,利于白蛋白等大分子物质的通过;(3)VEGF 能通过 VEGF-R1 刺激一氧化氮(nitric oxide, NO)的释放,一方面通过负向调节 VEGF-R2-ERK1/2 通路诱导的血管增殖效应,另一方面抑制 VEGFR1 介导的巨噬细胞与血管平滑肌细胞的活化,从而促进 DN 的进展;(4)VEGF 通过 VEGF-R1 与磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/丝氨酸-苏氨酸激酶(AKT)通路刺激肾小球足细胞分泌 $\alpha_3(\text{I})$ 胶原,导致 GBM 及其内部结构发生改变,出现更多的孔隙而利于白蛋白等大分子物质的通过。因而,尿 VEGF 水平与 DN 的病程进展密切相关,是提示 DN 病程进展的有效指标之一。

3.2 ARB 治疗 DN 的临床机制

患者体内肾素-血管紧张素-醛固酮(RAS)系统的活化是 DN 发生和发展的关键因素之一,血管紧张素(Ang-)在此过程中发挥重要作用,它通过活化 MAPK 蛋白激酶通路而上调 VEGF 表达,Ang-受体拮抗剂则可减少 DN 患者肾小球内 VEGF 和 TGF- β 1 的表达^[13]。Ang-受体拮抗剂包括血管紧张素受体拮抗剂(ARB)和血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI),临床多中心、大样本双盲对照研究证实,ACEI 主要治疗 1 型 DN 患者,ARB 主要治疗 2 型 DN 患者,均可改善肾功能,有效减少蛋白尿和延缓 DN 的疾病进程。对于亚洲 DN 患者,ARB 对肾脏 RAS 系统的抑制效果优于 ACEI^[14,15]。厄贝沙坦属于 ARB,对 DN 的作用机制为:(1)在扩张出球小动脉与入球小动脉的同时降低机体血压,达到降低肾小球内压的效果;(2)通过改变肾小球滤过膜的屏障功能,加大大分子物质的滤过率,并阻断 Ang-的激活作用;(3)减少肾小球外基质的累积,抑制细胞的增殖与肥大,减缓了肾小球硬化的进程^[16,17]。

3.3 PPAR- γ 激动剂 DN 的临床机制

格列吡嗪与吡格列酮属于 PPAR- γ 激动剂,具有胰岛素增

敏的药理学作用,可通过改善患者胰岛素的敏感性而达到改善血糖控制的临床效果。Katavetin 等研究认为,糖尿病患者强化血糖控制可使 1 型糖尿病患者微量蛋白尿的发生率降低 34%,可使 2 型糖尿病患者微量蛋白尿的发生率降低 33%^[18]。Jennings 等临床研究证实,以格列吡嗪缓释片为基础用药的强化血糖控制,可使 DN 发病率较未使用组下降 21%^[19]。Lim 等临床观察证实,吡格列酮能够有效降低 DN 患者尿蛋白的排泄率,并减少尿中胶原与 TGF- β 水平,提示吡格列酮可通过降低机体血糖机制之外的药理学作用达到减少尿蛋白的作用^[20]。

通过临床效果观察证实,格列吡嗪、吡格列酮与厄贝沙坦+吡格列酮均可达到降低 DN 患者尿 VEGF 水平的作用,进而缓解 DN 的进展。但厄贝沙坦+吡格列酮的临床效果显著优于格列吡嗪和吡格列酮单纯药物治疗的临床效果,治疗第 8 周、第 10 周和第 12 周前者尿 VEGF 水平均显著优于后两者,组间比较均具有统计学意义($P < 0.05$),提示厄贝沙坦+吡格列酮缓解 DN 进展的效果优于后两者。因此,对于 DN 患者应首选厄贝沙坦+吡格列酮药物治疗,可显著提高临床疗效。

参考文献(References)

- [1] 邱占军,荣海钦,赵新波,等.尿微量蛋白检测在糖尿病肾病早期诊断中的应用[J].山东医药,2008,48(8):63-64
Qiu Zhan-jun, Rong Hai-qin, Zhao Xin-bo, et al. Urine microalbumin testing in the early diagnosis of diabetic nephropathy [J]. Shandong Medical Journal, 2008,48(8):63-64
- [2] 王银娜,刘惠兰.血管内皮生长因子与糖尿病肾病的相关性研究[J].中国综合临床,2005,21(7):594-596
Wang Yin-na, Liu Hui-lan. Vascular endothelial growth factor and diabetic nephropathy [J]. Clinical Medicine of China, 2005,21(7):594-596
- [3] Cha DR, Kim NH, Jung HH. Exoression of vascular endothelial growth factor in response to high gluxose in rat mesangial cells [J]. J Endocrinol, 2008,165(3):617-624
- [4] 栾健,王艳.血管内皮生长因子及其受体对糖尿病肾病大鼠微血管病变的作用[J].中国中西医结合肾病杂志,2010,11(12):1062-1065
Luan Jian, Wang Yan. The Effects of Vascular Endothelial Growth Factor and its Receptor on the diabetic nephropathy in rats[J]. Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology, 2010,11(12):1062-1065
- [5] 钱荣立.关于糖尿病的新诊断标准与分型[J].中国糖尿病杂志,2000,8(1):5-6
Qian Rong-li. New diagnostic criteria and classification of diabetes[J]. Chinese Journal Of Diabetes, 2000,8(1):5-6
- [6] Shefren J, Dilde N, Ferrara N, et al. In the human fetus,vascular endothelial growth factor is expressed in epithelial cells and myocytes, but not vascular endothelial implications for mode of action[J]. J Clin Endocrin Metab, 1994, 79(1):316-319
- [7] Kim NH, Oh JH, Seo JA, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and soluble VEGF receptor FLT-1 in diabetic nephropathy [J]. Kidney International, 2005,67:167-177
- [8] Hovind P, Tarnow L, Oestergaard PB, et al. Elevated vascular endothelial growth factor in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy [J]. Kidney Int Suppl, 2000,75:56-61
- [9] Veron D, Reidy KJ, Bertuccio C, et al. Overexpression of VEGF-A in

- podocytes of adult mice causes glomerular disease[J]. *Kidney International*, 2010,77:989-999
- [10] Nakagawa T. Uncoupling of the VEGF-endothelial nitric oxide axis in diabetic nephropathy: an explanation for the paradoxical effects of VEGF in renal disease [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007,292: 1665-1672
- [11] Veron D, Bertuccio CA, Marlier A, et al. Podocyte vascular endothelial growth factor (VEGF164) overexpression causes severe nodular glomerulosclerosis in a mouse model of type 1 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2011, 54:1227-1241
- [12] Sung SH, Ziyadeh FN, Wang A, et al. Blockade of vascular endothelial growth factor signaling ameliorates diabetic albuminuria in mice [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006,17(11):3093-3104
- [13] Kang YS, Park YG, Kim BK, et al. Angiotensin II stimulates the synthesis of vascular endothelial growth factor through the p38 mitogen activated protein kinase pathway in cultured mouse podocytes [J]. *J Mol Endocrinol*, 2006, 36(2):377-388
- [14] Stojiljkovic L, Behnia R. Role of renin angiotensin system inhibitors in cardiovascular and renal protection:a lesson from clinical trials[J]. *Curr Pharm Des*, 2007,13(13):1335-1345
- [15] Jo F, Morimoto S, Nakahigashi M, et al. Olmesartan induces renoprotective effects by stimulating angiotensin type 2 receptors and reducing oxidative stress in diabetic nephropathy [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2011,34(6):418-423
- [16] Gao P, Jia RH. Research advances of statins renal protection in non-cholesterol-lowering [J]. *Foreign Medicine-urinary System*, 2004,24(1):88-90
- [17] Sharma AM, Weir MR. The role of angiotensin receptor blockers in diabetic nephropathy[J]. *Postgrad Med*, 2011,123(3):109-121
- [18] Katavetin P, Eiam-Ong S, Suwanwalaikorn S. Pioglitazone reduces urinary transforming growth factor-beta excretion in patients with type 2 diabetes and overt nephropathy[J]. *J Med Assoc Thai*, 2006,89(2):170-177
- [19] Jennings DL, Kalus JS, Coleman CI, et al. Combination therapy with an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for diabetic nephropathy:a meta-analysis [J]. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2007,3(10): 532-533
- [20] Lim SC, Koh AF, Goh SK, et al. Angiotensin receptor antagonist vs. angiotensin-converting enzyme inhibitor in Asian subjects with type 2 diabetes and albuminuria-a randomized crossover study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2007, 9(4):477-482

(上接第 4687 页)

- [13] 黄岩杰.过敏性紫癜性肾炎患儿肾小管功能检验[J].*郑州大学学报(医学版)*,2005,40(5):853-855
- Huang Yan-jie. Allergic purpura nephritis of children of the renal tubular function test[J]. *Zhengzhou University Journal (Medical sciences)*, 2005,40(5): 853-855
- [14] 谢燕.慢性肾小球肾炎尿胱蛋白酶抑制剂 C 检测的临床意义[J].*苏州大学学报(医学版)*,2004,24(3): 356-357
- Xie Yan. Chronic glomerulonephritis in urine protease inhibitors C detection of clinical significance [J]. *Suzhou university journal(medical sciences)*, 2004,24(3):356-357
- [15] 王礼周,陈新德.血与尿胱抑素 C 对窒息新生儿肾功能的诊断价值[J].*中国中西医结合肾病杂志*,2005,26(2):98-100
- Wang Li-zhou, Chen Xin-de. Blood and urine GSH inhibition change to suffocate babies of kidney function C diagnostic value [J]. *Chinese integrated traditional Chinese and western medicine in kidney disease magazine*, 2005,26(2):98-100
- [16] Randers E, Erlandsen EZ. Serum systatin C as an endogenous marker of the renal function [J]. *Clin chem. Lab Med*, 1999,37(4):389-393
- [17] 沈清,甘华.一种新的反映肾小球滤过功能的指标 :Cystatin C [J].*国外医学(泌尿系分册)*,2002,22(1):6-9
- Shen Qing, Gan Hua. A new kind of reflect the index of function of glomerular filtration Cystatin C [J]. *Foreign medical (urinary tract volume)*, 2002,22(1):6-9
- [18] 张雅君.在肾脏疾病中检测血清 Cystatin C 的意义[J].*中国现代医学杂志*,2003,13(10):47-48
- Zhang Ya-Jun. In the kidney disease detection Cystatin C in serum significance[J]. *China's Modern Medical Journal*, 2003,13(10):47-48