

左旋氨氯地平对糖尿病肾病合并 高血压患者的保护作用

秦建华 吴蔚桦 张帆 李莹 刘进 刘琦 欧三桃

(泸州医学院附属医院肾内科, 四川 泸州 646000)

【摘要】 目的 探讨甘露聚糖结合凝集素(MBL)途径激活对糖尿病肾病(DN)合并高血压的影响,并探讨左旋氨氯地平对 DN 合并高血压患者的保护作用。**方法** 选择 2012 年 9 月至 12 月泸州医学院附属医院肾内科就诊的 DN 合并高血压患者 40 例,按机数字表法分为试验组 30 例,对照组 10 例。两组均给予 DN 的常规治疗,试验组在常规治疗基础上口服左旋氨氯地平 2.5 mg,每日 1 次,如果 2 周后血压仍未降至正常($>140/90$ mmHg, $1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$)则增加左旋氨氯地平用量至 5 mg,并联合应用降压药物;两组均连续用药 90 d。观察两组患者治疗前和治疗后 30 d 和 90 d 血压的变化及治疗前后血脂、肝肾功指标、外周血尿蛋白排泄率(UAER)、MBL、糖化血红蛋白(HbA1c)、膜攻击复合物(MAC)的变化,并评价 MBL 与 DN 的相关性。**结果** 试验组治疗后 30 d、60 d 血压均较治疗前下降[收缩压(mmHg): 157.4 ± 8.6 、 145.6 ± 7.5 比 167.6 ± 11.4 ,舒张压(mmHg): 90.6 ± 6.9 、 83.9 ± 5.8 比 98.6 ± 7.9 ,均 $P < 0.05$]。两组治疗前后总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白-C(HDL-C)、低密度脂蛋白-C(LDL-C)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血肌酐(Scr)水平比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。两组治疗后 UAER、MBL 和 MAC 均较治疗前明显下降,且试验组的下降程度较对照组更显著[UAER(mg/24 h)为 200.3 ± 69.8 比 467.2 ± 87.3 , MBL($\mu\text{g/L}$)为 410 ± 120 比 519 ± 98 , MAC(pg/L)为 60 ± 20 比 80 ± 18 ,均 $P < 0.05$]。相关性分析显示,血清 MBL 及尿 MAC 水平均与 UAER 呈正相关($r_{\text{MBL/UAER}}=0.894$, $P=0.041$; $r_{\text{MAC/UAER}}=0.908$, $P=0.032$)。**结论** 左旋氨氯地平对 DN 合并高血压患者具有保护作用,其机制与 MBL 途径相关。

【关键词】 糖尿病肾病; 甘露聚糖结合凝集素; 左旋氨氯地平

The protective role of levoamlodipine for patients with diabetic nephropathy and hypertension Qin Jianhua, Wu Weihua, Zhang Fan, Li Ying, Liu Jin, Liu Qi, Ou Santao. Department of Nephrology, Luzhou Medical College Affiliated Hospital, Luzhou 646000, Sichuan, China

Corresponding author: Qin Jianhua, Email: 2582536740@qq.com

【Abstract】 Objective To study the effects of activation of mannose-binding lectin (MBL) pathway on diabetic nephropathy (DN) and hypertension, and discuss the protective effect of levoamlodipine on patients with DN and hypertension. **Methods** Forty patients with DN complicated with hypertension admitted to the Department of Nephrology of Luzhou Medical College Affiliated Hospital from September to December 2012 were enrolled, and they were randomly divided into experimental group (30 cases) and control group (10 cases). The two groups were given conventional treatment for DN, the patients in the experimental group received levoamlodipine 2.5 mg, once a day, on the basis of conventional treatment, and after 2 weeks if the high blood pressure had not dropped to normal ($>140/90$ mmHg, $1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$), the dosage of levoamlodipine was increased to 5 mg, or other antihypertensive drug(s) could be added in combination with levoamlodipine; the medication in two groups was continuously applied for 90 days. The changes of blood pressure were observed before and after treatment for 30 days and 90 days, the changes of blood lipids, liver and kidney functions, urinary albumin excretion rate (UAER), MBL, glycosylated hemoglobin (HbA1c), membrane attack complex (MAC) were detected before and after experiment in two groups, and evaluation of the correlation between DN and MBL was carried out. **Results** The blood pressure was lowered after treatment for 30 days and 60 days compared to those before treatment in experiment group [systolic pressure (mmHg): 157.4 ± 8.6 , 145.6 ± 7.5 vs. 167.6 ± 11.4 , diastolic pressure (mmHg): 90.6 ± 6.9 , 83.9 ± 5.8 vs. 98.6 ± 7.9 , both $P < 0.05$]. The levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), HbA1c and serum creatinine (Scr) before and after treatment showed no statistical significant differences in the two groups (all $P > 0.05$). The UAER, MBL and MAC were lower after treatment than those before treatment in both groups, and the degrees of descent in the experimental group were more obvious than those in the control group [UAER (mg/24 h): 200.3 ± 69.8 vs. 467.2 ± 87.3 , MBL ($\mu\text{g/L}$): 410 ± 120 vs. 519 ± 98 , MAC (pg/L): 60 ± 20 vs. 80 ± 18 , all $P < 0.05$]. Either the level of serum MBL or the level of urine MAC was correlated with UAER positively ($r_{\text{MBL/UAER}}=0.894$, $P=0.041$; $r_{\text{MAC/UAER}}=0.908$, $P=0.032$). **Conclusion** Levoamlodipine plays a protective role in

patients with DN and hypertension, and its mechanism is related to MBL pathway.

【Key words】 Diabetic nephropathy; Mannose-binding lectin; Left-handed amlodipine

糖尿病肾病(DN)是导致终末期肾脏疾病发生的主要原因之一,据文献报道,DN导致的终末期肾病占终末期肾病的40%~50%^[1],临床表现为微量白蛋白尿到大量蛋白尿的损害过程,其中高血压是糖尿病肾病常见的临床表现。近年来研究发现,糖尿病患者体内甘露聚糖结合凝集素(MBL)水平显著升高,其与DN患者的病死率呈正相关^[2-3],因此推测DN的发病机制与MBL途径补体激活有关。本研究通过观察DN患者的MBL、尿白蛋白排泄率(UAER)等水平及给予左旋氨氯地平治疗后患者相应临床指标的变化,评价左旋氨氯地平对DN合并高血压患者的治疗作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选择2012年9月至12月在本院肾内科就诊的DN合并高血压患者40例,其中男性16例,女性24例;年龄40~75岁,平均 (55.0 ± 6.3) 岁;患者病程为5~20年,平均 (15.7 ± 4.8) 年;血压为140~175 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),舒张压为90~130 mmHg;UAER 60~400 mg/24 h。

1.2 分组与治疗方法:所有患者在受试前2周均停用影响肾功能的药物,同时给予DN的常规治疗。按随机数字表法将40例患者分成两组,在取得所有受试者知情同意的情况下,试验组30例患者在常规治疗基础上加用左旋氨氯地平(施慧达,由吉林省天风制药有限公司生产)2.5 mg、每日1次口服,如果2周后血压仍未降至正常($>140/90$ mmHg)则增加左旋氨氯地平用量至5 mg,并联合应用降压药物连续用药90 d后评定疗效;对照组10例患者仅采用常规治疗。

1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,取得患者或家属的知情同意。

1.4 观察指标

1.4.1 血压的变化:观察试验组患者治疗前和治疗后30 d和90 d收缩压和舒张压的变化。

1.4.2 血中指标的检测:观察两组患者治疗前后糖化血红蛋白(HbA1c)、三酰甘油(TG)、血肌酐(SCr)、高密度脂蛋白-C(HDL-C)、总胆固醇(TC)及低密度脂蛋白-C(LDL-C)水平的变化。

1.4.3 尿中指标测定:留尿即日排空膀胱,弃去前段尿液,收集至次日清晨中段24 h尿液,测定总尿量,立刻混匀后保留部分尿液测定尿蛋白,计算出

UAER,所有受试对象均采用不连续测定2次的方法取其平均值。

1.4.4 MBL和尿膜攻击复合物(MAC)水平测定及相关性分析:各组患者于清晨均空腹采取静脉血,分离血清,保存于 -70°C 冰箱;收集晨尿标本。用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清MBL和尿MAC,试剂盒购自上海恒远生物科技有限公司,严格按试剂盒说明书进行操作。并分析MBL及尿MAC水平与患者UAER的相关性。

1.5 统计学处理:使用SPSS 16.0统计软件进行数据分析,计量数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,相关性分析采用Pearson相关性分析法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 试验组患者治疗前后血压的变化比较(图1):试验组治疗后血压均较治疗前下降,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

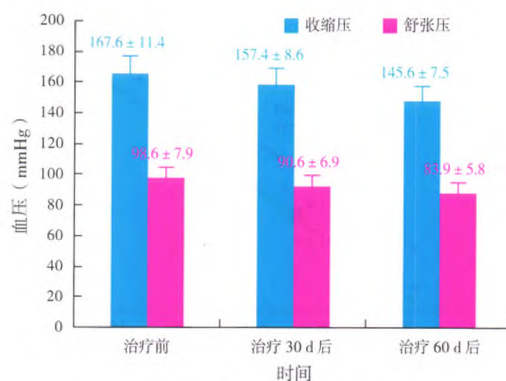


图1 试验组治疗前后血压的变化

2.2 两组患者治疗前后血脂及HbA1c的变化比较(表1):试验组和对照组患者治疗前后血脂、HbA1c水平比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3 试验组和对照组患者治疗前后肾功能及尿检测指标的变化(表2~3):两组治疗前后SCr水平比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。两组治疗后UAER、MBL、MAC均较治疗前降低,且试验组的降低程度较对照组更显著,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.4 血清MBL、尿MAC与UAER的相关性分析(图2):治疗前检测发现血清MBL及尿MAC的水平均与患者的UAER呈正相关($r_{\text{MBL/UAER}} = 0.894$, $P = 0.041$; $r_{\text{MAC/UAER}} = 0.908$, $P = 0.032$)。

表 1 两组患者治疗前后血脂及 HbA1c 变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	TC (mmol/L)		TG (mmol/L)		HDL-C (mmol/L)		LDL-C (mmol/L)		HbA1c (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	10	5.3±1.2	5.1±0.5	2.4±0.3	2.4±0.3	0.7±0.1	0.7±0.2	3.0±1.2	3.1±1.3	5.2±0.9	5.1±0.7
试验组	30	5.3±0.6	5.2±0.7	1.9±0.3	1.9±0.2	0.9±0.2	0.8±0.1	3.5±0.8	3.6±0.9	5.2±1.5	5.0±1.3

表 2 两组患者治疗前后肾功能及尿排泄指标的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	SCr (mmol/L)		UAER (mg/24 h)		MBL (μg/L)		MAC (pg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	10	105.1±8.2	104.3±7.9	557.2±99.5	467.2±87.3 ^a	864±201	519±98 ^a	89±14	80±18 ^a
试验组	30	105.3±9.7	102.3±9.3	560.3±106.8	200.3±69.8 ^{ab}	870±210	410±120 ^{ab}	92±15	60±20 ^{ab}

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$ 表 3 试验组左旋氨氯地平治疗前后肾功能及尿检测指标的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	SCr (mmol/L)	UAER (mg/24 h)	MBL (μg/L)	MAC (pg/L)
治疗前	105.3±9.7	560.3±106.8	870±210	92±15
治疗 30 d 后	100.4±11.2	410.2±95.7 ^a	670±149 ^a	75±30 ^a
治疗 60 d 后	102.3±9.3	200.3±69.8 ^a	410±120 ^a	60±20 ^a

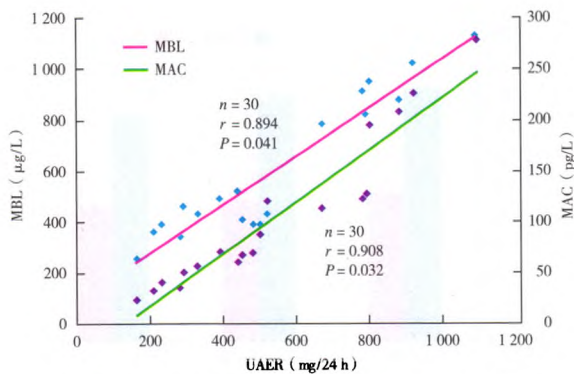
注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 

图 2 UAER 与 MBL 和 MAC 的关系趋势图

3 讨论

3.1 MBL 途径补体激活与 DN 的相关性: DN 是糖尿病的重要微血管并发症,调查显示亚洲人群 2 型糖尿病患者中 DN 发生率高,在我国仍有 58.6% 的糖尿病患者逐渐进展为临床蛋白尿并出现肾功能受损,40%~50% 的 DN 又导致终末期肾功能衰竭^[4]。国内外临床试验表明,正常蛋白尿组的糖尿病患者 MBL 水平高于正常人,伴有肾脏病变或已有微量蛋白尿者血清 MBL 水平则明显高于正常蛋白尿组^[5];而在 MBL 基因高表达和血清高循环水平的患者,更容易进展为 DN^[6-7]。这些结果为研究 DN 发病机制及治疗方法提供了新的思路。

MBL 是存在于血浆中的一种糖蛋白,主要由肝实质细胞分泌,是天然免疫系统中的重要分子。

MBL 表面的糖识别域可结合病原体表面的 N 氨基半乳糖结构,通过其胶原样区与 2 个 MBL 相关丝氨酸蛋白酶结合,按照级联酶促反应依次裂解补体,最终形成 MAC,完成补体激活过程^[8]。MBL 通过识别病原体表面糖蛋白来激活补体,并受 CD59 等补体调节,一般不会形成自身损伤性 MAC^[9]。但在某些特定情况下,潜在的自身活性被激活,如缺血/再灌注(I/R)损伤后的氧化应激反应改变了细胞表面糖基化修饰的状态,导致 MBL 沉积及后续的补体激活^[10-11]。高血糖可通过非酶糖基化等途径促使肾小球和肾小管细胞表面糖基化发生改变,继而引起一系列的氧化应激反应,导致 MBL 沉积和补体激活^[12],这正是高 MBL 影响糖尿病进展的重要机制之一。还有研究发现,1 型糖尿病患者 MBL mRNA 的表达及血清浓度明显高于正常组,在同卵双生的患者中,DN 组血清 MBL 浓度也明显高于正常组^[7]。动物实验也发现,在早期糖尿病大鼠模型中,MBL 可明显影响糖尿病小鼠的肾脏重量、尿蛋白排泄量和胶原 IV mRNA 的表达,病理学检测结果也显示 DN 大鼠肾小管中 MBL-A 沉积增加^[13]。

本研究结果显示,MAC 水平与 MBL 有明显相关性, DN 患者体内血清 MBL 浓度升高,经肾脏排出的 MAC 也明显增加,可能是患者体内发生了 MBL 途径依赖的补体激活。同时本结果还显示:随血清 MBL 和尿 MAC 水平升高,患者尿蛋白量逐渐增加,肾脏功能进行性恶化,因此推测 MBL 浓度与肾脏病变的发生及进展有相关性。本研究结果显示不同 UAER 水平患者的血脂(TG、TC、HDL-C、LDL-C)、血压及 HbA1c 水平无明显差异,排除 DN 这些影响因素,显示了 MBL 独立的致病作用。

3.2 左旋氨氯地平对 DN 的保护作用: UAER 是 2 型糖尿病患者的早期诊断指标,同时也是观察疗

效及预测预后的有效指标;DN 的病理学改变是肾小球基底膜进行性增厚,肾小球硬化,导致肾小球滤过率降低,肾脏组织发生一系列病理生理改变促使血压升高;高血压通过影响肾动脉及肾脏实质等又加剧 DN 的发展。相关研究证实:高血压是 DN 的独立危险因素,积极有效降低血压可减少 UAEG,进而延缓 DN 的进展^[14]。

相关动物研究发现:持续高血压可导致大动脉和小动脉的结构功能变化,高血压动脉对血管硬度明显增加,推测其主要原因与胶原沉积有关^[15]。血压升高时肾血管外周阻力持续增加,肾小球灌注压增加,形成了肾小球内的高灌注;继而肾小球有效滤过压增加,肾小球血浆流量增多,进而导致肾小球高通透性损害,破坏肾小球滤过膜的完整性,导致小分子蛋白滤过性增多,尿微量白蛋白升高。上述多种因素最终导致肾血管及肾小球硬化,严重影响肾脏功能,加速肾功能损害的发生^[16]。

高血糖、高血压通过多种机制加速动脉粥样硬化的进程,同时也刺激促炎细胞因子在内皮中的表达,如白细胞介素-6(IL-6),单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)及白细胞黏附分子等,上述炎性细胞因子经过氧化应激后,导致内皮功能紊乱进一步加剧^[17]。于洪静等^[18]研究发现,中药四妙勇安汤能减少高糖、高血压诱导的血管平滑肌细胞分泌细胞外基质(ECM),其机制可能与减少羟脯氨酸合成,影响 IL-6、尿 IV 型胶原(COL-IV)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)及其组织抑制剂-1(TIMP-1)等表达有关。杨富国等^[19]研究发现,黄芪甲苷能显著抑制缺氧/复氧引起的血管内皮细胞核转录因子- κ B 的(NF- κ B)表达,从而抑制下游一系列炎性因子及白细胞黏附分子,缓解内皮细胞的氧化应激损伤。

本研究使用长效二氢吡啶类钙离子拮抗剂左旋氨氯地平属降压,其机制为阻滞心肌和血管平滑肌细胞上的 Ca^{2+} 通道,直接舒张血管平滑肌,扩张外周动脉;对肾脏的保护作用机制为通过阻断以 Ca^{2+} 作为第二信使的血管紧张素 II(AT II)和去甲肾上腺素(NE)缩血管作用,促使高血压患者出球小动脉扩张,恢复肾小球毛细血管内压,降低肾小球基底膜通透性;还通过抑制细胞外 Ca^{2+} 内流,有效抑制肾小球基底膜增生与肥大,减少蛋白尿,增加肾小球滤过率,减少肾脏损害。本研究显示:在常规治疗基础上加用左旋氨氯地平治疗后,DN 患者的血压得到持续稳定的下降,同时 24 h 微量白蛋白,24 h 尿蛋白,UAER 都得到一定程度的控制,明显减少尿微

量蛋白,有效地起到肾脏保护作用。因此可以认为,糖尿病合并高血压患者出现早期肾脏损害时,应及时给予左旋氨氯地平降压治疗。

参考文献

- [1] 林萍,邢沈阳,高玉霞. 糖尿病肾病血液透析患者生存质量的研究进展[J]. 中华现代护理杂志, 2009, 15(3): 298-300
- [2] Hansen TK, Forsblom C, Saraheimo M, et al. Association between mannose-binding lectin, high-sensitivity C-reactive protein and the progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes [J]. Diabetologia, 2010, 53(7): 1517-1524.
- [3] Hansen TK, Gall MA, Tarnow L, et al. Mannose-binding lectin and mortality in type 2 diabetes [J]. Arch Intern Med, 2006, 166(18): 2007-2013.
- [4] Wu AY, Kong NC, de Leon FA, et al. An alarmingly high prevalence of diabetic nephropathy in Asian type 2 diabetic patients: the MicroAlbuminuria Prevalence (MAP) Study [J]. Diabetologia, 2005, 48(1): 17-26.
- [5] 白鸽. 补体凝集素通路激活在糖尿病肾病发病机制中的研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志, 2013, 33(3): 420-423.
- [6] Hansen TK, Thiel S, Knudsen ST, et al. Elevated levels of mannan-binding lectin in patients with type 1 diabetes [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(10): 4857-4861.
- [7] Hansen TK, Tarnow L, Thiel S, et al. Association between mannose-binding lectin and vascular complications in type 1 diabetes [J]. Diabetes, 2004, 53(6): 1570-1576.
- [8] 白鸽,赵桂臣. 甘露聚糖结合凝集素(MBL)的临床研究进展[J]. 新疆医学, 2009, 39: 102-106.
- [9] Qin X, Goldfine A, Krumrei N, et al. Glycation inactivation of the complement regulatory protein CD59: a possible role in the pathogenesis of the vascular complications of human diabetes [J]. Diabetes, 2004, 53(10): 2653-2661.
- [10] Collard CD, Montalto MC, Reenstra WR, et al. Endothelial oxidative stress activates the lectin complement pathway: role of cytokeratin 1 [J]. Am J Pathol, 2001, 159(3): 1045-1054.
- [11] 赵志伶,曹书华,王勇强. 膜攻击复合物 C5b-9 对创伤失血性休克大鼠肝损害的影响研究[J]. 中华危重病急救医学, 2011, 23(3): 158-161.
- [12] 孙细恩,杜冠华. 晚期糖基化终产物的病理意义及其机制[J]. 中国药理学通报, 2002, 18(3): 246-249.
- [13] 吴燕,梁丹丹,杨柳,等. IgA 肾病及糖尿病肾病患者心血管疾病患病率及其危险因素分析[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2012, 21(3): 210-216.
- [14] 颜晓勇,黄颂敏,吴蔚桦,等. 甘露聚糖结合凝集素-A 在早期糖尿病大鼠肾脏中的表达及意义[J]. 广东医学, 2011, 32(12): 1515-1518.
- [15] Lehoux S, Castier Y, Tedgui A. Molecular mechanisms of the vascular responses to haemodynamic forces [J]. J Intern Med, 2006, 259(4): 381-392.
- [16] 吴锡信. 基于血清胱抑素 C 的成年中国人肾小球滤过率估算公式临床对比研究[J]. 中华危重病急救医学, 2012, 24(9): 530-533.
- [17] 沈华,徐英,秦海东,等. 血必净注射液对肺血栓栓塞大鼠肺血管内皮细胞 P-选择素的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(12): 923-925.
- [18] 于洪静,苑迅,姜玫,等. 四妙勇安汤对高胰岛素/高糖诱导兔血管平滑肌细胞外基质分泌的影响及机制[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22(1): 38-41.
- [19] 杨富国,刘革新,王力. 黄芪甲苷对缺氧/复氧损伤血管内皮细胞核转录因子- κ B 表达的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14(6): 367-369.

(收稿日期: 2015-09-16)
(本文编辑: 邸美仙 李银平)