

DOI: 10.3969/j.issn.1005- 8982.2017.03.026

文章编号: 1005- 8982 (2017) 03- 0119- 04

## 来氟米特联合缬沙坦治疗早期糖尿病肾病的 临床疗效及其对肾功能的影响

熊盈, 孙艳, 李英

(北京市丰台中西医结合医院 老年科, 北京 100000)

**摘要:目的** 比较来氟米特 (LEF) 联合缬沙坦与其他常见的联合用药治疗早期糖尿病肾病 (DN) 患者的临床疗效。**方法** 选取 2013 年 1 月 - 2014 年 12 月该院门诊与病房收治的 DN 患者 189 例, 其中男性 91 例, 女性 98 例。按随机数字表法将 DN 患者分为 4 组, 其中缬沙坦组 48 例, 仅用缬沙坦常规治疗; LEF 组 47 例, 使用缬沙坦联合 LEF 治疗; 前列地尔组 47 例, 使用缬沙坦联合前列地尔治疗; 贝那普利组 47 例, 使用缬沙坦联合贝那普利治疗。比较各组治疗前后的空腹血糖 (FPG)、平均动脉压 (MAP)、血肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN)、24 h 尿蛋白定量 (24 h Upro) 及治疗有效率。**结果** 4 组患者治疗总有效率比较, 差异无统计学意义。4 组患者的各项指标在治疗前比较, 差异无统计学意义。治疗后, LEF 组 FPG 水平最低, 缬沙坦组与贝那普利组 FPG、MAP、Scr、BUN、24 h Upro 比较, 差异有统计学意义; LEF 组 MAP、BUN 水平最低, 与其他组比较其下降值差异无统计学意义; LEF 组 24 h Upro 最低, 与缬沙坦组比较, 差异有统计学意义; LEF 组 Scr 水平低于缬沙坦组和前列地尔组, 其下降值差异有统计学意义, LEF 组 Scr 水平与贝那普利组比较, 差异无统计学意义。**结论** LEF 联合缬沙坦治疗早期 DN, 相对于常见的缬沙坦联合前列地尔或贝那普利具有较好的整体疗效, 不良反应少, 值得临床推广。

**关键词:** 糖尿病肾病; 来氟米特; 缬沙坦; 免疫抑制

**中图分类号:** R587.2

**文献标识码:** A

## Clinical efficacy of Leflunomide combined Valsartan on early diabetic nephropathy and its impact on renal function

Ying Xiong, Yan Sun, Ying Li

(Department of Geriatrics, Fengtai Hospital of Traditional Chinese Medicine  
Combined with Western Medicine, Beijing 100000, China)

**Abstract: Objective** To compare the clinical efficacy of the combination of Leflunomide (LEF) and Valsartan with other drug combinations in the treatment of early diabetic nephropathy (DN). **Methods** A total of 189 patients with DN were treated in our hospital from January 2013 to December 2014, including 91 males and 98 females. The DN patients were divided into 4 groups by random digital table method. Valsartan group (48 cases) accepted only conventional therapy with Valsartan; Leflunomide group (47 cases) was treated with Valsartan combined Leflunomide; Alprostadil group (47 cases) was treated with Alprostadil combined Valsartan; Benazepril group (47 cases) used Valsartan combined with Benazepril in the treatment. FPG, MAP, Scr, 24-h Upro, BUN and the treatment efficiency were compared among the groups before and after treatment. **Results** There were no significant differences in the indexes among the 4 groups before treatment. There were no significant differences in the total effective rate among the 4 groups. After treatment, the FPG level was the lowest in the Leflunomide group; there were significant differences in FPG, MAP, Scr, BUN and 24-h Upro levels between the Valsartan group and the Benazepril group; MAP and BUN levels were the lowest in the LEF group, the decreased values were not significantly different from those of other groups; the LEF group had the

lowest 24-h Upro with significant difference from that of the Valsartan group; the SCR level of the LEF group was significantly lower than that of the Valsartan group and the Alprostadil group, but not significantly different from that of the Benazepril group. **Conclusions** The combination of Leflunomide and Valsartan has better overall efficacy in the treatment of early DN with fewer adverse reactions compared with other drug combinations. It is worthy of clinical promotion.

**Keywords:** chronic kidney disease; Leflunomide; Valsartan; immunosuppression

糖尿病是慢性肾脏疾病 (chronic kidney disease, CKD) 的主要原因, 其中 2 型糖尿病进展为肾脏损害, 即为糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN)。糖尿病肾病的发病机制较复杂, 在中期尿蛋白的排出增加, 大量血浆蛋白从肾小球滤过, 导致肾小球硬化<sup>[1]</sup>。控制蛋白尿已经成为临床研究与治疗 DN、保护肾脏、减少并发症的常用方法和主要方向<sup>[2-3]</sup>。在已发表的临床研究中, 常见缬沙坦联合百令胶囊<sup>[4]</sup>、黄葵胶囊<sup>[5]</sup>、前列地尔<sup>[6]</sup>、贝那普利等<sup>[7]</sup>治疗 DN 的报道, 本研究应用来氟米特 (Leflunomide, LEF) 联合缬沙坦治疗早期糖尿病肾病患者, 取得较好的疗效, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2013 年 1 月 - 2014 年 12 月本院门诊与病房收治的 DN 患者 189 例, 其中男性 91 例, 女性 98 例; 年龄 59~81 岁, 平均 (70.52±5.29) 岁。所有患者符合中华医学会肾病学小组制定的《中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识》<sup>[8]</sup>, 且糖尿病分期处于 Mogensen 分期的临床蛋白尿期。排除标准: ① 妊娠哺乳期妇女; ② 原发性肾病或其他原因继发肾病患者; ③ 不配合相关检查治疗或不同意该研究的患者; ④ 合并严重心脑血管疾病、感染性疾病或其他基本的患者; ⑤ 已知或曾对本研究所使用药物过敏的患者。所有患者签署知情同意书, 并经本院伦理委员会批准。

### 1.2 实验分组

按随机数字表法, 将 189 例 DN 患者分为 4 组, 其中缬沙坦组 48 例, 仅用缬沙坦常规治疗; 来氟米特组 47 例, 使用缬沙坦联合来氟米特治疗; 前列地尔组 47 例, 使用缬沙坦联合前列地尔治疗; 贝那普利组 47 例, 使用缬沙坦联合贝那普利治疗。4 组患者的一般资料年龄、性别、病程等编辑, 差异无统计学意义, 具有可比性。

### 1.3 治疗方法

4 组患者均给予缬沙坦 (商品名: 代文, 国药准

字 H20040217) 80 mg/次, 1 次/d, 口服。2 周为 1 个疗程。来氟米特组在缬沙坦组的治疗基础上, 加用 LEF (河北万岁药业有限公司, 国药准字 H20080054), 用法为前 3 天剂量 50 mg/d, 后 4 天改为维持剂量 20 mg/d, 口服; 前列地尔组在缬沙坦组的治疗基础上, 加用前列地尔注射液 (哈药集团生物工程有限公司, 国药准字 H20094203) 100 μg+5% 葡萄糖溶液 250 ml 静脉滴注; 贝那普利组在缬沙坦组的治疗基础上, 加用贝那普利 (北京诺华制药有限公司, 国药准字 243H00501) 5 mg/次, 1 次/d, 口服。4 组患者的其他治疗无差异, 包括低蛋白饮食 (0.8 g/kg·d)、使用胰岛素进行降血糖治疗、适当休息、控制血压、预防感染等。血压控制不达标者加用血管紧张素受体拮抗剂, 所有患者不联用调脂药物和对肾功能有影响的药物。

### 1.4 观察指标

治疗前测定空腹血糖 (fasting blood glucose, FPG)、平均动脉压 (Mean arterial pressure, MAP)、血肌酐 (Serum creatinine, Scr)、尿素氮 (Urea nitrogen, UN)、24 h 尿蛋白定量 (24 h urinary protein, 24 h Upro)、尿蛋白排泄率 (urinary albumin excretion rate, UAER), 治疗期间每天监测血压指标, 每 2 周检测血糖和尿常规, 24 h Upro。治疗 3 个月后复查上述指标。

### 1.5 疗效判定

DN 的疗效判定标准为: ① 完全缓解, 临床症状和病理体征完全消失, 尿常规检查蛋白持续阴性 ≥ 4 周, 或 24 h Upro < 0.2 g。② 部分缓解, 临床症状和病理体征基本消失, 尿蛋白持续减少 ≥ 60%, 持续 ≥ 4 周。③ 有效, 临床症状明显好转, 尿蛋白持续减少 ≥ 40%, 持续 ≥ 2 周。④ 无效, 临床症状、病理体征与实验室检查均无明显改善或加重。总有效率 = (完全缓解例数 + 部分缓解例数 + 有效例数) / 总例数 × 100%。

### 1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间比较用方差分析, 若方差齐则两两比较用 LSD-*t* 检验, 计数资料以率表示, 用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效比较

4组患者治疗总有效率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=12.000, P=0.213$ )。来氟米特组与缬沙坦组总有效率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=2.00, P=0.157$ )。见表1。

### 2.2 治疗前后各项指标的变化

4组患者的各项指标在治疗前比较,差异无统计学意义,具有可比性。治疗后4组FPG含量比较,经方差分析,差异有统计学意义( $F=8.721, P=0.001$ )。经LSD-*t*检验,来氟米特组的FPG水平最低,其下降值与缬沙坦组、贝那普利组比较差异有统计学意义( $t=2.979$ 和 $2.439, P=0.001$ )。治疗后4组MAP和BUN水平比较,经方差分析,差异有统计学意义( $F=11.634$ 和 $9.972, P=0.001$ )。经LSD-*t*检验,来氟米特组的MAP、BUN水平最低,其下降值与其他组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后4组24h

Upro水平比较,经方差分析,差异有统计学意义( $F=12.627, P=0.001$ )。经LSD-*t*检验,来氟米特组24h Upro最低,与缬沙坦组比较,差异有统计学意义( $t=14.520, P=0.000$ )。治疗后4组Scr水平比较,经方差分析,差异有统计学意义( $F=9.782, P=0.001$ )。经LSD-*t*检验,来氟米特组Scr水平低于缬沙坦组和前列地尔组,其下降值差异有统计学意义( $t=2.420$ 和 $4.932, P=0.001$ ),来氟米特组Scr水平与贝那普利组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表2。

### 2.3 不良反应

4组患者均未发生严重的不良反应。

表1 4组患者的临床疗效比较

组别	完全缓解/例	部分缓解/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
缬沙坦组 (n=48)	12	13	11	12	75.0
来氟米特组 (n=47)	15	13	13	6	87.2
前列地尔组 (n=47)	14	12	12	9	80.9
贝那普利组 (n=47)	14	13	12	8	83.0

表2 4组患者治疗前后各项指标的变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别		FPG (mmol/L)	MAP/mmHg	Scr ( $\mu$ mol/L)	BUN (mmol/L)	24h Upro (mg/24h)
缬沙坦组 (n=48)	治疗前	7.5 $\pm$ 1.8	121.0 $\pm$ 7.8	77.9 $\pm$ 20.8	6.2 $\pm$ 1.5	234.0 $\pm$ 12.9
	治疗后	6.7 $\pm$ 1.2	98.0 $\pm$ 5.3	60.5 $\pm$ 15.4	4.9 $\pm$ 2.3	146.0 $\pm$ 22.4
来氟米特组 (n=47)	治疗前	7.6 $\pm$ 1.8	119.0 $\pm$ 7.4	79.2 $\pm$ 19.8	5.9 $\pm$ 1.7	228.0 $\pm$ 14.6
	治疗后	6.0 $\pm$ 1.1	91.0 $\pm$ 4.6	55.1 $\pm$ 1.4	4.6 $\pm$ 1.3	90.3 $\pm$ 14.3
前列地尔组 (n=47)	治疗前	7.5 $\pm$ 1.9	120.0 $\pm$ 8.3	74.8 $\pm$ 21.4	5.9 $\pm$ 1.9	237.0 $\pm$ 11.9
	治疗后	6.2 $\pm$ 2.4	98.0 $\pm$ 6.9	74.2 $\pm$ 26.8	4.8 $\pm$ 1.7	94.3 $\pm$ 11.8
贝那普利组 (n=47)	治疗前	7.7 $\pm$ 2.0	117.0 $\pm$ 7.6	80.4 $\pm$ 19.7	6.3 $\pm$ 1.8	241.0 $\pm$ 14.3
	治疗后	6.6 $\pm$ 1.3	95.0 $\pm$ 4.4	52.3 $\pm$ 13.8	4.7 $\pm$ 1.5	92.7 $\pm$ 15.6

## 3 讨论

细胞外基质在肾脏过度积聚,导致肾小球系膜增生和肾小管间质纤维化是DN的主要特征。长期的高血糖引起多元醇代谢通路激活、蛋白质非酶糖基化、蛋白激酶C过度活化、葡萄糖转运蛋白激活等,从不同环节对DN的病理进程有促进作用,细胞因子表达失衡与氧化应激,以及由此引起的肾脏血流动力学改变在病程中起着非常关键的作用,DN的病理进程是以上多种因素共同作用的结果<sup>[6]</sup>。大量研究表明,应用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)或血管紧张素II受体拮抗剂(angiotensin II receptor antagonist, ARB)阻断肾脏局部肾素-血管紧张素系统(renin-an-

giotensin system, RAS)系统均可抑制肾脏肥大,减少尿蛋白排泄,延缓糖尿病肾病的进展<sup>[9]</sup>。因此认为RAS与DN的发生、发展关系密切。近年来研究证实,除代谢和血流动力学因素以外,足细胞损伤与炎症反应,以及细胞因子表达失衡在促进DN发生、发展中一样发挥着重要作用。DN已被认为是一种慢性免疫炎症性疾病。DN的炎症因子包括炎症反应细胞, C反应蛋白及其细胞因子、凝血因子和脂肪因子等。

缬沙坦是一种有效的非肽类血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)受体阻滞剂,直接作用于血管紧张素II型受体,特异性高,从而在受体水平全面阻断血管紧张素II的效应。来氟米特是一种异唑类免疫抑制药,主要通过抑制二氢乳清酸脱氢酶的活性,

影响嘧啶合成,从而抑制 T、B 淋巴细胞增殖,阻止炎症因子的表达,并能减少单核细胞在炎症部位的聚集,从而减轻炎症反应。其还可通过保护肾小球足细胞加强肾小球的滤过屏障,降低尿蛋白排泄率<sup>[9]</sup>。来氟米特还可以抑制由各种炎性反应刺激诱导的核转录因子- $\kappa$  B nuclear transcription factor- $\kappa$  B, NF- $\kappa$  B) 的活化,下调 NF- $\kappa$  B 调控基因的表达,发挥抗炎和免疫抑制作用<sup>[10]</sup>。

本研究中,来氟米特与缬沙坦联用治疗早期 DN 患者,比其他方法能够更好的控制 FPG、MAP、Scr、BUN、24 h Upro,虽然有些指标的控制与其他方法比较差异无统计学意义,但就整体而言,能够达到更好的治疗效果,控制 DN 的发展。但本组病例数较少,观察时间短,因此来氟米特与缬沙坦联用治疗早期 DN 的效果仍有待大样本的临床对照实验。

综上所述,来氟米特与缬沙坦联用治疗早期 DN,相对于常见的缬沙坦联合前列地尔或贝那普利具有较好的整体疗效,不良反应少,值得临床推广。

#### 参 考 文 献:

- [1] 李惠秀,曹文富. 糖尿病肾病发病机制及治疗进展[J]. 重庆医学, 2013, 42(21): 2545.
- [2] 蔡霞英,黄宝英,王贻芳,等. 黄葵胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病临床疗效观察[J]. 当代医学, 2010, 16(31): 153-154.
- [3] 娄鹏华,龙新胜,李磊本. 缬沙坦联合百令胶囊治疗早期糖尿病肾病临床观察[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(20): 3780-3782.
- [4] 袁艺华. 前列地尔联合缬沙坦治疗早期糖尿病肾病的疗效及对肾功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, (25): 2819-2821.
- [5] 王宏,叶丹. 贝那普利联合缬沙坦治疗早期糖尿病肾病的疗效及对 UAE 的影响[J]. 中国现代医生, 2014, (1): 35-37.
- [6] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(5): 379-385.
- [7] 张莹. 缬沙坦对糖尿病肾病作用机制的实验研究[D]. 福州: 福建医科大学, 2007.
- [8] GORIN Y, BLOCK K, HERNANDEZ J, et al. N $\alpha$ 4 NAD(P)H oxidase mediates hypertrophy and fibronectin expression in the diabetic kidney[J]. J Biol Chem, 2005, 280: 39616-39626.
- [9] 宋康,褚以德,姚勇利,等. 来氟米特治疗糖尿病肾病蛋白尿的疗效观察[J]. 重庆医学, 2015, 44(23): 3274.
- [10] 张承英,张建荣,耿燕秋,等. 来氟米特联合苯那普利对慢性抗 thy1 肾炎大鼠蛋白尿及肾功能的影响[J]. 武警医学, 2012, 23(3): 189-192.

(童颖丹 编辑)