替米沙坦对冠心病合并糖尿病肾病肾功能、心功能、炎症反应及血管内皮功能的影响分析

周芳
(西安医学院第二附属医院心血管内科,陕西 西安 710038)

摘要:目的 探讨替米沙坦治疗冠心病(CHD)合并糖尿病肾病(DN)患者的临床效果。**方法** 选取88例CHD合并DN患者,采用随机数字表法分为观察组和对照组,各44例,两组患者的基础治疗均保持一致,观察组给予替米沙坦80 mg · d^{-1},对照组给予依那普利10 mg · d^{-1},疗程3个月。**结果** 治疗前,两组患者的血浆内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)、白细胞介素-6(IL-6)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)检测值均差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组患者的ET-1、IL-6、MMP-9检测值均显著的低于对照组($P<0.05$),NO检测值显著的高于对照组($P<0.05$);治疗前,两组患者的左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVEDd)均差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组患者的LVEDd值显著的低于对照组($P<0.05$),LVEF值显著的高于对照组($P<0.05$);治疗前,两组患者的血肌酐(Scr)、24 h尿蛋白值均差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组患者的Scr、24 h尿蛋白值均显著的低于对照组($P<0.05$)。**结论** 替米沙坦治疗CHD合并DN患者的效果优于依那普利,能够更显著的改善内皮功能、心功能及肾功能。

关键词:替米沙坦;冠心病;糖尿病肾病
doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.01.041

Effect of telmisartan on renal function, cardiac function, inflammatory response and vascular endothelial function in patients with CHD complicated with DN

ZHOU Fang
(*Department of Internal Medicine-Cardiovascular, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710038, China*)

Abstract: Objective To study the clinical effect of telmisartan in the treatment of patients with coronary heart disease (CHD) complicated with diabetic nephropathy (DN). **Methods** Eighty-eight cases with CHD complicated with DN were selected and assigned randomly into the observation group and the control group, 44 cases in each group. Basic treatments of the two groups werethe same. The observation group was given 80 mg · d^{-1} telmisartan, and the control group was given 10 mg · d^{-1} enalapril. The course of treatment was 3 months. **Results** Before treatment, the differencesindetection values of ET-1, NO, IL-6, MMP-9 between the two groups had no statistical significance ($P>0.05$); after treatment, detection values of ET-1, IL-6, MMP-9 of the observation group were significantly

[8] YANG G, SHAO G. Clinical effect of minimally invasive intracranial hematoma in treating hypertensive cerebral hemorrhage[J]. Pak J Med Sci, 2016, 32(3): 677-681.
[9] CAO H, JU K, ZHONG L, et al. Efficacy of hyperbaric oxygen treatment for depression in the convalescent stage following cerebral hemorrhage[J]. Exp Ther Med, 2013, 5(6): 1609-1612.
[10] 慕鹏莺,牛向宏.阿托伐他汀联合阿司匹林对急性脑梗死患者脑血流及颈动脉粥样斑块的影响[J].安徽医学,2016,37(9):1124-1127.
[11] YANG Q, ZHUANG X, PENG F, et al. Relationship of plasma matrix metalloproteinase-9 and hematoma expansion in acute hypertensive cerebral hemorrhage[J]. Int J Neurosci, 2016, 126(3): 213-218.
[12] 段登洪.微创治疗高血压脑出血的体会[J].重庆医学,2011,40(36):3742-3744.
[13] 鲍远程.《脑出血中西医诊疗指南》解读[J].中医药临床杂志,2013,25(11):941-946.
[14] 李淑琴,朱嘉宝,武宇洲.银杏叶提取物防治心脑血管疾病的研究进展[J].中国新药杂志,2016,25(1):76-81.
[15] 周宗水.银杏达莫注射液治疗急性脑梗死[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(2):239-241.
[16] 王文涛,李颖庆,殷利明,等.银杏叶提取物(GBE)治疗高血压脑出血周围水肿的临床观察[J].中国实用神经疾病杂志,2015,18(10):108-109.
[17] 李林.银杏达莫注射液联合缬沙坦治疗早期糖尿病肾病临床疗效观察[J].安徽医学,2012,33(3):334-335.

(收稿日期:2016-09-13,修回日期:2016-12-12)

lower than those in the control group ($P<0.05$), while detection value of NO was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). Before treatment, the differencesinleft ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic dimension (LVEDd) between the two groups had no statistical significance ($P>0.05$); after treatment, LVEDd of the observation group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$), while LVEF was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). Before treatment, the differences of Scr, 24 h urine protein value between the two groups had no statistical significance ($P>0.05$); after treatment, Scr, 24 h urine protein value of the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusions** The application of telmisartanto treatment of patients with CHD complicated with DN has better curative effect than enalapril, whichcan significantly improve endothelial function, cardiac function and renal function.

Keywords: telmisartan; coronary heart disease; diabetic nephropathy

糖尿病是冠心病(CHD)的重要危险因素,尤其是糖尿病肾病(DN)患者的肾功能明显下降,其体内的糖类、脂肪和蛋白的代谢均发生异常,进而导致动脉粥样硬化的发生[1]。目前临床上治疗 CHD 患者的主要方式为药物治疗和外科手术,常见的药物为血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂、钙离子通道阻滞剂、硝酸甘油、β 受体阻滞剂等,其中血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂还能降低血压并减少尿蛋白,进而保护肾功能并延缓肾脏疾病的进展,对 CHD 合并 DN 患者的治疗效果较好[2]。替米沙坦是一种特异性血管紧张素Ⅱ受体(AT1 型)拮抗剂,具有激动过氧化物酶体增殖物激活受体 γ(PPAR-γ)及显著改善血管内皮功能的作用,且能抑制血管平滑肌(VSMC)收缩和增殖,是目前较为常用的抗高血压药物[3]。为了进一步探讨替米沙坦治疗 CHD 合并 DN 患者的临床效果,本研究对西安医学院第二附属医院 CHD 合并 DN 患者分别给予替米沙坦和依那普利治疗后的肾功能、心脏功能等进行了分析比较,为临床上提供了理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1—12 月在西安医学院第二附属医院治疗的 88 例 CHD 合并 DN 患者,采用随机数字表法分为观察组和对照组各 44 例。观察组中男 26 例、女 18 例,年龄 52 ~ 79 岁,平均(64.5 ± 10.2)岁,体质量指数(BMI)(23.4 ± 1.7) $kg\cdot m^{-2}$,糖尿病病程 6 ~ 18 年,平均(10.1 ± 3.9)年,空腹血糖(6.2 ± 0.6) $mmol\cdot L^{-1}$。对照组中男 25 例、女 19 例,年龄 49 ~ 79 岁,平均(63.2 ± 11.0)岁,BMI(23.6 ± 1.8) $kg\cdot m^{-2}$,糖尿病病程 5 ~ 15 年,平均(9.7 ± 3.1)年,空腹血糖(6.2 ± 0.7) $mmol\cdot L^{-1}$。两组患者的年龄、性别、病程、BMI、空腹血糖值均差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入、排除标准

1.2.1 纳入标准[4] (1)糖尿病的诊断标准参考 1999 年世界卫生组织制定的诊断标准;(2)CHD 的诊断标准参考美国心脏病协会/美国心脏病学会(AHA/ACC)的诊断标准,经冠脉造影检查证实;(3)患者 24 h 尿蛋白定量 >0.5 g;(4)患者的年龄范围 18 ~ 79 岁;(5)本实验获得研究对象的知情同意及医学伦理委员会的批准。

1.2.2 排除标准 (1)合并其他类型引起肾功能损害疾病的患者;(2)伴有严重的心律失常、心功能衰竭、休克的患者;(3)具有脑血管病史的患者;(4)对实验用药严重不耐受的患者。

1.3 治疗方法 两组患者均给予他汀类、阿司匹林等 CHD 常规药物进行治疗,同时给予常规降血糖治疗方式进行治疗,包括控制饮食、适当运动、降血脂、口服降血糖药物等。观察组患者在常规治疗的基础上给予口服替米沙坦片(山西创隆制药有限公司)80 $mg\cdot d^{-1}$,共治疗 3 个月;对照组患者给予口服马来酸依那普利(上海现代制药股份有限公司)10 $mg\cdot d^{-1}$,共治疗 3 个月。

1.4 观察指标 检测并比较两组患者治疗前、治疗后的血浆内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)、白细胞介素-6(IL-6)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的差异。采用超声心动图检测治疗前后两组患者的左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVEDd)。检测并比较两组患者治疗前后的肾功能指标:血肌酐(Scr)、24 h 尿蛋白。

分别于降压药治疗前及治疗后 3 个月时采取患者空腹静脉血约 10 mL 并分作两份,一份送检验科检测空腹血糖、血脂以及 Scr 等指标,另一份加抗凝剂抗凝后以 3 000 $r\cdot min^{-1}$离心 10 min 后取上清液,利用酶标仪(德国拜发仪器公司,型号为 880)使用酶联免疫法测定 ET-1、NO、IL-6、MMP-9 等指标,各检测试剂盒均购自北京中金杉生物科技公司,具体检测步骤严格按照试剂盒说明书进行。同时收集患者 24 h 尿液后进行尿蛋白的检测,检测仪器为全自动生化分析仪,具体检测步骤按照说明书进行。

表1 两组患者的治疗前后的血管内皮功能及炎症因子变化/$\bar{x}\pm s$

组别	例数	ET-1/ng·L^{-1}		NO/μmol·L^{-1}		IL-6/ng·L^{-1}		MMP-9/μg·L^{-1}	
		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	44	85.1±12.5	68.6±10.3^a	51.1±9.3	57.2±9.8^a	13.3±1.7	10.5±1.6^a	76.2±10.8	64.6±11.1^a
观察组	44	84.2±11.7	61.2±9.4^a	49.5±8.5	63.0±10.4^a	13.5±2.0	9.4±1.4^a	75.8±12.0	59.7±9.8^a
t 值		0.349	3.52	0.842	2.692	0.505	3.432	0.164	2.195
P 值		0.642	0.007	0.447	0.041	0.633	0.019	0.851	0.048

注:与本组治疗前比较,$^aP<0.05$。

1.5 统计学方法 数据分析采用 SAS10.0 软件,观测资料为计量数据,用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用成组 t 检验;$P<0.05$ 示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的治疗前后的血管内皮功能及炎症因子变化 治疗前,两组患者的 ET-1、NO、IL-6、MMP-9 检测值均差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组患者的血浆 ET-1、IL-6、MMP-9 检测值均显著的低于对照组($P<0.05$),NO 检测值显著高于对照组($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组患者的心功能指标变化比较 治疗前,两组患者的 LVEF、LVEDd 值均差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组患者的 LVEDd 值显著的低于对照组($P<0.05$),LVEF 值显著的高于对照组($P<0.05$)。见表2。

表2 两组患者的心功能指标变化比较/$\bar{x}\pm s$

组别	例数	LVEF/%		LVEDd/mm	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	44	49.0±3.7	53.3±3.5^a	55.0±2.4	52.2±2.5^a
观察组	44	48.4±4.1	56.2±3.8^a	54.2±2.1	50.3±1.8^a
t 值		0.721	3.723	1.664	4.091
P 值		0.541	0.001	0.071	<0.001

注:与本组治疗前比较,$^aP<0.05$。

2.3 两组患者的肾功能指标变化比较 治疗前,两组患者的 Scr、24 h 尿蛋白值均差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组患者的 Scr、24 h 尿蛋白值均显著的低于对照组($P<0.05$)。见表3。

表3 两组患者的肾功能指标变化比较/$\bar{x}\pm s$

组别	例数	Scr/μmol·L^{-1}		24 h 尿蛋白/g	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	44	255.0±69.3	210.5±60.6^a	1.48±0.25	1.30±0.21^a
观察组	44	241.9±72.0	174.4±55.8^a	1.52±0.22	1.14±0.19^a
t 值		0.87	2.855	0.797	3.748
P 值		0.442	0.039	0.486	0.001

注:与本组治疗前比较,$^aP<0.05$。

3 讨论

CHD 是一种常见的心血管疾病,又称冠状动脉粥样硬化性心脏病,主要是指由于冠状动脉形成粥样硬化斑块以致管腔狭窄或堵塞并导致心肌缺血、缺氧而引起的心脏病,其发病率较高,在我国约有2亿患者,且随着近些年经济水平的快速增长和人们生活水平的提高,CHD 的患病人数正在持续增长[5-6]。CHD 的危险因素有很多,高龄、高脂、高胆固醇、高血压、糖尿病、吸烟、超重、肥胖、痛风等都可以直接或间接的导致患者发病,而糖尿病患者的糖代谢、脂代谢等均发生不同程度的紊乱,其冠状动脉形成粥样硬化斑块的概率明显偏高[7-8]。

DN 是糖尿病较为常见的并发症之一,也是导致终末期肾病的主要原因,而 CHD 合并 DN 在临床上也较为常见,其肾功能、心功能等均有不同程度的下降,严重影响患者的生活质量[9]。目前临床上多采用手术或药物治疗以缓解 CHD 患者的症状,常见的药物有硝酸酯类、他汀类降血脂药、抗血小板制剂、β-受体阻滞剂、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂等,其中血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂主要作用于 AT1 受体并能抑制其激活,进一步的影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的作用,对 CHD 合并 DN 患者的治疗效果较好[10]。研究表明[11-12],肾素-血管紧张素系统(RAS)的激活在 DN 的发生发展过程中起着重要作用,而血管紧张素Ⅱ也被认为是糖尿病肾脏损害发生与恶化的重要因子;血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂可特异性的竞争血管紧张素Ⅱ受体,抑制细胞的过度增殖,并能降低蛋白尿和抑制炎症反应,进而保护肾功能并延缓肾脏疾病的进展。

替米沙坦是一种血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂,属于二苯四咪唑类药物,化学名为 4-{[2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑-1-基]甲基}联苯基-2-羧酸,其不但具有良好的降压作用,还能通过阻断 ATI 受体以减弱血管紧张素Ⅱ的促生长作用,并能激动 PPAR-γ,在调控糖、脂肪生成代谢

和抑制炎症反应方面发挥着重要的作用[13-14]。也有研究表明[15],替米沙坦治疗 CHD 合并 DN 患者的效果较血管紧张素转换酶抑制剂(如依那普利等)更为显著。

为了进一步探讨替米沙坦治疗 CHD 合并 DN 患者的临床效果,本研究对西安医学院第二附属医院 CHD 合并 DN 患者分别给予替米沙坦和依那普利治疗后的肾功能、心脏功能等进行了分析比较。研究结果表明,观察组患者治疗后的血浆 ET-1、IL-6、MMP-9 检测值均显著的低于对照组,而 NO 检测值显著的高于对照组。ET-1 的水平可反映患者的血管内皮功能,观察组患者治疗后的血浆 ET-1 明显较低,提示替米沙坦对患者的血管内皮功能的改善效果更好。NO 能促进血管内皮细胞修复,减低血管张力并改善冠状动脉供血,而 IL-6、MMP-9 等均与动脉粥样硬化的发生、发展和预后有着密切关系,本研究结果提示替米沙坦能显著降低 IL-6、MMP-9 等水平,并能促进 NO 的生成,进而改善 CHD 患者的心脏功能,其治疗效果较依那普利更好,而两组患者的心功能指标比较也证实了这一结果。LVEF 和 LVEDd 均是反映左心室射血功能的重要指标,CHD 患者的心室射血功能的降低会导致 LVEF 降低和 LVEDd 的升高;而本研究显示,治疗后观察组患者的 LVEDd 值显著的低于对照组,LVEF 值显著的高于对照组,提示替米沙坦改善心功能的效果更好,其对逆转心室重构的效果明显优于依那普利。

DN 患者的肾小球滤过功能明显下降,而 Scr 和 24 h 尿蛋白均可作为患者肾功能的评估指标。本研究发现,观察组患者疗后的 Scr、24 h 尿蛋白值均显著的低于对照组,提示替米沙坦能改善患者的肾功能,其对肾脏的保护功能更好,这也说明替米沙坦对 CHD 合并 DN 患者的治疗效果更好。但本研究限于研究样本的不足,对于替米沙坦治疗 CHD 合并 DN 患者的不良反应以及联合其他药物的治疗效果仍需做进一步的深入研究。

综上所述,替米沙坦治疗 CHD 合并 DN 患者的效果优于依那普利,能够更显著的改善内皮功能、心功能及肾功能,建议在临床上进一步的推广应用。

参考文献

[1] 武常芬. 糖尿病肾病危险因素的护理干预[J]. 中国组织工程研究,2014,18(增刊):92.

[2] 王丽妍,刘文虎. 血管紧张素转换酶抑制剂联合血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂治疗慢性肾脏疾病的利弊[J]. 中国实用内科杂志,2014,34(9):880-883.

[3] PANG T,SUN LX,WANG T,et al. Telmisartan protects central neurons against nutrient deprivation-induced apoptosis in vitro through activation of PPARγ and the Akt/GSK-3β pathway[J]. Acta Pharmacol Sin,2014,35(6):727-737.

[4] GUERRA GC,ARAÚJO AA,LIRA GA,et al. Telmisartan decreases inflammation by modulating TNF-α, IL-10, and RANK/RANKL in a rat model of ulcerative colitis[J]. Pharmacol Rep,2015,67(3):520-526.

[5] 黄侠,赵明. 内皮细胞微颗粒和动脉粥样硬化及冠心病的研究进展[J]. 中国医师杂志,2015,增刊(上册):257-259.

[6] 李京,张明雪,金跟海,等. 中医学关于冠心病证治研究概述[J]. 中华中医药杂志,2014,29(7):2274-2276.

[7] 王欣琛. 冠心病的危险因素及二级预防策略[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(11):1303-1304.

[8] 柴晓芮,崔凯,叶中倪. 高血压患者发生冠心病的相关危险因素分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2016,18(6):590-592.

[9] 刘青,牟长友,张燕. 不同剂量他汀类药物对冠状动脉粥样硬化斑块效果及安全性分析[J]. 实用临床医药杂志,2014,18(15):105-106.

[10] 零小妹,刘嫱. 治疗糖尿病肾病的药物研究现状[J]. 检验医学与临床,2014,11(22):3204-3205,3208.

[11] 李晓龙,罗浩,陈硕,等. 中枢肾素血管紧张素系统的激活在孕期糖尿病致子代高血压大鼠中的作用[J]. 中华高血压杂志,2016,24(2):147-151.

[12] 张铮,李文歌. 肾脏局部肾素-血管紧张素系统的受体及其作用研究进展[J]. 北京医学,2015,37(11):1104-1106.

[13] WEI Y,XIONG S,GAN X,et al. Cardioprotectiveeffects of telmisartan on diabetic cardiomyopathy in rats[J]. Medical Journal of Wuhan University,2014,35(4):528-532.

[14] OIGMAN W,NEVES MF,GISMONDI RA. Combination of telmisartan plus amlodipine in the treatment of hypertension:review of results[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2010, 8(11):1509-1517.

[15] YUE L,WANG LK,SUN DJ,et al. Ameliorative effect of telmisartan on inflammatory reaction in microglia related to promoting activated microglia phenotype transformation[J]. Journal of International Pharmaceutical Research,2014,41(3):342-347.

(收稿日期:2016-09-21,修回日期:2016-11-30)