

·药物与临床·

环磷酰胺联合氢氯噻嗪治疗2型糖尿病肾病的临床研究

段宗宝,肖三法,罗惠群

(于都县人民医院肾内科,江西 于都 342300)

摘要:目的 研究环磷酰胺联合氢氯噻嗪治疗2型糖尿病肾病的应用效果。方法 选取2020年5月-2021年5月于都县人民医院收治的60例2型糖尿病肾病患者作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组与观察组,各30例。对照组给予氢氯噻嗪治疗,观察组给予环磷酰胺联合氢氯噻嗪治疗,比较两组治疗效果、肾功能指标[尿白蛋白排泄率(UAER)、血清 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、血尿素氮(BUN)]、血清同型半胱氨酸(Hcy)、胱抑素C(Cys C)、N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)及不良反应发生情况。结果 观察组治疗总有效率为93.33%,高于对照组的80.00%($P<0.05$)。两组治疗后UAER、 β_2 -MG、BUN水平均低于治疗前,且观察组低于对照组($P<0.05$)。两组治疗后Hcy、Cys C、NT-proBNP水平均低于治疗前,且观察组低于对照组($P<0.05$)。两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 环磷酰胺联合氢氯噻嗪治疗2型糖尿病肾病疗效确切,可改善患者肾功能,调节炎症反应及免疫反应,且联合用药不增加不良反应发生率。

关键词:2型糖尿病肾病;环磷酰胺;氢氯噻嗪;同型半胱氨酸;尿素氮;胱抑素C

中图分类号:R587.2

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.23.048

文章编号:1006-1959(2021)23-0159-03

Clinical Study of Cyclophosphamide Combined with Hydrochlorothiazide in the Treatment of Type 2 Diabetic Nephropathy

DUAN Zong-bao, XIAO San-fa, LUO Hui-qun

(Department of Nephrology, Yudu County People's Hospital, Yudu 342300, Jiangxi, China)

Abstract: Objective To study the application effect of cyclophosphamide combined with hydrochlorothiazide in the treatment of type 2 diabetic nephropathy. Methods A total of 60 patients with type 2 diabetic nephropathy admitted to Yudu County People's Hospital from May 2020 to May 2021 were selected as the study subjects. They were divided into control group and observation group according to the random number table method, with 30 cases in each group. The control group was treated with hydrochlorothiazide, while the observation group was treated with cyclophosphamide combined with hydrochlorothiazide. The therapeutic effect, renal function indexes [urinary albumin excretion rate (UAER), serum β_2 microglobulin (β_2 -MG), blood urea nitrogen (BUN)], serum homocysteine (Hcy), cystatin C (Cys C), N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and adverse reactions were compared between the two groups. Results The total effective rate of the observation group was 93.33%, which was higher than 80.00% of the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of UAER, β_2 -MG and BUN in the two groups were lower than those before treatment, and those in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of Hcy, Cys C and NT-proBNP in the two groups were lower than those before treatment, and those in the observation group were lower than the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). Conclusion Cyclophosphamide combined with hydrochlorothiazide is effective in the treatment of type 2 diabetic nephropathy, which can improve renal function, regulate inflammatory response and immune response, and does not increase the incidence of adverse reactions.

Key words: Type 2 diabetic nephropathy; Cyclophosphamide; Hydrochlorothiazide; Homocysteine; Urea nitrogen; Cystatin C

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是2型糖尿病最为严重的并发症之一,以肾小球滤过率进行性下降及持续性白蛋白尿为主要特征,是导致肾功能衰竭的重要危险因素,对患者生命健康及生存质量构成了较大威胁^[1,2]。目前,2型糖尿病肾病的常规治疗手段包括控制血糖、调脂、降压等,其中氢氯噻嗪是临床常用利尿剂,可通过利尿排钾机制,发挥降压作用,以此降低肾小球内压力,缓解蛋白尿,但整体疗效有限^[3,4]。研究指出^[5],炎症反应与免疫反应是2型糖尿病肾病发生发展的重要病理机制。因此,在常规治疗基础上,抑制机体的炎症反应与免疫反应将有利于该病疗效的提升。环磷酰胺作为一种免疫抑制剂,可降低炎性细胞浸润及免疫反应的程

度,进而调节尿蛋白水平,减轻其肾功能损害及病理改变,缓解病情进展^[6]。本研究结合2020年5月-2021年5月于都县人民医院收治的60例2型糖尿病肾病患者,观察环磷酰胺联合氢氯噻嗪治疗2型糖尿病肾病的应用效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年5月-2021年5月于都县人民医院收治的60例2型糖尿病肾病患者,按照随机数字表法分为对照组与观察组,各30例。对照组男18例,女12例;年龄48~75岁,平均年龄(61.35±4.72)岁;糖尿病病程3~14年,平均糖尿病病程(6.74±1.85)岁。观察组男19例,女11例;年龄49~76岁,平均年龄(61.47±4.80)岁;糖尿病病程3~14年,平均糖尿病病程(6.82±1.79)岁。两组性别、年龄、糖尿病病程比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,患者均

基金项目:赣州市指导性科技计划项目(编号:GZ2020ZSF592)

作者简介:段宗宝(1984.9-),男,江西赣州人,本科,主治医师,主要从事肾内科临床工作

知情同意,并签署知情同意书。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:①符合2型糖尿病肾病的诊断标准^[7];②肾小球滤过率 $>30\text{ ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$;③无药物禁忌。排除标准:①非糖尿病引起的肾病类型者;②严重心、肝、肾功能不全者;③合并恶性肿瘤及凝血功能障碍者;④临床资料不全者。

1.3 方法 所有患者均采取常规降糖治疗,包括口服降糖药及胰岛素治疗等,并配合一定的糖尿病教育、低盐低脂饮食、适当运动等健康管理。对照组给予氢氯噻嗪片(云鹏医药集团有限公司,国药准字H14020796,规格:25 mg/片)治疗,50 mg/次,2次/d,疗程2个月。观察组在对照组基础上给予环磷酰胺(Baxter Oncology GmbH,批准文号H20120181,规格:0.2 g/支)治疗,0.4 g/次,1次/d,连续静脉滴注3 d为1个疗程,共3个疗程,每个疗程间隔3周。

1.4 观察指标 比较两组治疗效果、肾功能指标[尿蛋白排泄率(UAER)、血清 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、血尿素氮(BUN)]、血清同型半胱氨酸(Hcy)、胱抑素C(Cys C)、N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)、不良反应(低钾血症、皮疹、白细胞减少、胃肠道反应)。治疗效果:①显效:患者症状及体征明显改善,UAER下降幅度超过50%;②有效:患者症状及体征有所改善,UAER下降幅度在20%~50%;③无效:不符合上

述标准。总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法 采用SPSS 21.0统计学软件进行数据分析。计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,采用 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较 观察组治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组治疗效果比较 $[n(\%)]$

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率
观察组	30	12(40.00)	16(53.33)	2(6.67)	28(93.33)*
对照组	30	10(33.33)	14(46.67)	6(20.00)	24(80.00)

注:*与对照组比较, $\chi^2=4.812$, $P=0.028$

2.2 两组肾功能指标比较 两组治疗后UAER、 β_2 -MG、BUN水平均低于治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组Hcy、Cys C、NT-proBNP水平比较 两组治疗后Hcy、Cys C、NT-proBNP水平均低于治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 两组不良反应发生情况比较 两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表4。

表2 两组肾功能指标比较 $(\bar{x}\pm s)$

组别	<i>n</i>	UAER($\mu\text{g}/\text{min}$)		β_2 -MG(mg/L)		BUN(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	208.15 \pm 24.37	105.28 \pm 20.54	5.09 \pm 0.78	2.76 \pm 0.15	9.40 \pm 0.35	4.58 \pm 0.21
对照组	30	209.22 \pm 24.48	151.74 \pm 24.70	5.11 \pm 0.82	3.87 \pm 0.22	9.56 \pm 0.42	6.39 \pm 0.32
<i>t</i>		0.170	7.921	0.097	2.833	1.603	5.901
<i>P</i>		0.866	0.000	0.923	0.000	0.114	0.000

表3 两组Hcy、Cys C、NT-proBNP水平比较 $(\bar{x}\pm s)$

组别	<i>n</i>	Hcy($\mu\text{mol}/\text{L}$)		Cys C(mg/L)		NT-proBNP(pg/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	22.14 \pm 6.43	9.62 \pm 2.70	1.52 \pm 0.11	0.65 \pm 0.07	180.43 \pm 42.70	61.09 \pm 14.65
对照组	30	22.18 \pm 6.50	13.75 \pm 3.16	1.55 \pm 0.13	1.12 \pm 0.08	180.79 \pm 43.12	80.33 \pm 16.07
<i>t</i>		0.024	5.442	0.965	4.217	0.032	4.846
<i>P</i>		0.981	0.000	0.339	0.000	0.974	0.000

表4 两组不良反应发生情况比较 $[n(\%)]$

组别	<i>n</i>	低钾血症	皮疹	白细胞减少	胃肠道反应	总发生率
观察组	30	1(3.33)	2(6.67)	1(3.33)	3(10.00)	7(23.33)*
对照组	30	2(6.67)	3(10.00)	1(3.33)	3(10.00)	9(30.00)

注:*与对照组比较, $\chi^2=0.341$, $P=0.559$

3 讨论

2型糖尿病肾病的发病机制尚不明确,多与肾小球血流动力学异常及代谢紊乱等原因有关,以上机制均可引起血清白蛋白滤过增加,导致微循环障

碍的形成,促使肾小球处于高灌注、高压状态,造成肾功能受损,引起蛋白尿的形成^[8,9]。据报道^[10],由2型糖尿病肾病引起的肾功能衰竭是导致糖尿病患者死亡的重要原因。因此,积极控制该病的发展进程

是保证患者生存的重要方式。

目前,2型糖尿病肾病的治疗多以控制血糖、调脂、降压等方案为主,基于血管紧张素转化酶抑制剂等常规降压药物的醛固酮逃逸特点,多项研究认为^[11,12],使用氢氯噻嗪等利尿剂可获得更为理想的降压效果。氢氯噻嗪作为噻嗪类中效利尿剂,可抑制肾小管对Na⁺的重吸收,增加其Na⁺-K⁺交换,通过利尿排钾作用,促使肾小管压力升高,引起肾血管收缩及肾血流量下降,进而降低其肾小球滤过率,对2型糖尿病肾病的“三高”状态(高滤过、高灌注、高血压)具有积极的改善作用,可在一定程度上缓解蛋白尿症状,达到保护肾功能的目的^[13]。但以上方案的治疗效果通常不够理想,遂临床提出将环磷酰胺等免疫抑制药物应用于该病的临床治疗中,通过抑制其炎症及免疫反应,控制糖尿病肾病的发展进程^[14]。环磷酰胺可作用于免疫系统定向的干细胞,抑制其细胞的分化与增殖,以此降低免疫复合物介导的炎症反应,减轻肾小球滤过膜的损伤,现已被用于多种免疫性疾病的治疗中,对2型糖尿病肾病具有积极的治疗作用。本研究结果显示,观察组治疗总有效率高于对照组($P<0.05$),提示环磷酰胺联合氢氯噻嗪治疗2型糖尿病肾病疗效肯定。UAER、 β_2 -MG及BUN作为机体肾功能的代表性指标,其水平高低可直接反映出糖尿病肾病的严重程度^[15],而本研究中两组治疗后UAER、 β_2 -MG、BUN水平均低于治疗前,且观察组低于对照组($P<0.05$),表明环磷酰胺联合氢氯噻嗪可减少尿蛋白的产生,对肾功能的改善具有积极作用,分析原因为环磷酰胺可通过降压改善肾小球压力,缓解蛋白尿,以此保护肾功能;而氢氯噻嗪则可通过免疫抑制作用,减轻肾功能损伤,二者联合应用可充分发挥其协同优势,从多角度控制疾病的进展,有利于肾功能的改善。研究指出^[16],Hcy、Cys C、NT-proBNP指标与心血管疾病的发生存在密切关联,其中Hcy是甲硫氨酸的中间代谢产物,可导致血管内皮细胞受损,促进血管疾病的发生;Cys C是反映肾小球滤过率变化的内源性标志物,该物质可增强组织蛋白酶活性,促进血管壁的重构;而NT-proBNP则可与血管内游离的钙离子发生反应,引起钙离子浓度降低,其浓度水平的升高已被公认为心力衰竭的客观诊断指标,以上指标高低与动脉粥样硬化的发生风险呈正相关。本研究中两组治疗后Hcy、Cys C、NT-proBNP水平均低于治疗前,且观察组低于对照组($P<0.05$),提示环磷酰胺联合氢氯噻嗪可减少患者的心血管病发生风险,有利于改善患者预后。此外,两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),可见环磷酰胺与氢氯噻嗪联合应用不会引起不良反应风险的升高,具有一定安全性。

综上所述,环磷酰胺联合氢氯噻嗪治疗2型糖尿病肾病疗效确切,可改善患者肾功能,调节炎症反应及免疫反应,且联合用药不增加不良反应发生几率。

参考文献:

- [1]苏勇,周惠芳,赵钰洁.社区2型糖尿病血糖控制现状调查及发生糖尿病肾病的影响因素分析[J].中国处方药,2021,19(8):155-157.
- [2]Xie H,Li C,Wen Y,et al.Association of diabetes with failure to achieve complete remission of idiopathic membranous nephropathy[J].Int Urol Nephrol,2020,52(2):337-342.
- [3]张杨,于静波.联合检测血清胱抑素C、糖化血红蛋白和微量尿白蛋白/肌酐在2型糖尿病早期肾损伤诊断价值[J].中国现代药物应用,2021,15(10):106-108.
- [4]陶志虎,陈家和,李小健,等.地塞米松联合环磷酰胺治疗中老年2型糖尿病合并特发性膜性肾病患者的临床疗效分析[J].中国全科医学,2021,24(17):2169-2173.
- [5]李庆,方明明.环磷酰胺联合双嘧达莫治疗NS的临床效果及血清补体C1q的表达变化[J].中国中西医结合肾病杂志,2020,21(12):1090-1092.
- [6]沈宏.免疫抑制剂(环磷酰胺)联合醋酸泼尼松片治疗成人复发性微小病变性肾病综合征患者临床研究[J].中国医学工程,2020,28(5):87-89.
- [7]张俊清,苏白海,张捷,等.糖尿病肾脏疾病早期预测与诊断专家共识[J].中华内科杂志,2021,60(6):522-532.
- [8]Li GX,Jiao XH,Cheng XB.Correlations between blood uric acid and the incidence and progression of type 2 diabetes nephropathy[J].Eur Rev Med Pharmacol Sci,2018,22(2):506-511.
- [9]肖梦瑶,杨迎,刘松梅.2型糖尿病肾病的临床生化指标变化特征和危险因素分析[J].国际检验医学杂志,2021,42(14):1671-1674,1678.
- [10]Li GX,Jiao XH,Cheng XB.Correlations between blood uric acid and the incidence and progression of type 2 diabetes nephropathy[J].Eur Rev Med Pharmacol Sci,2018,22(2):506-511.
- [11]张素明,叶丽萍,程卫,等.非布司他联合氢氯噻嗪治疗慢性肾脏病的疗效及对血清Cys-C NT-proBNP的影响[J].河北医学,2020,26(5):763-766.
- [12]谢怀姪,李超,文煜冰,等.钙调磷酸酶抑制剂和环磷酰胺对2型糖尿病患者中特发性膜性肾病的疗效和预后比较[J].协和医学杂志,2020,11(3):296-300.
- [13]万青松,谢红萍,杨波.安体舒通联合氢氯噻嗪对2型糖尿病肾病蛋白尿的影响[J].中国现代医学杂志,2015,25(5):57-60.
- [14]王红华.低分子肝素联合激素、环磷酰胺治疗难治性肾病综合征疗效分析[J].深圳中西医结合杂志,2017,27(5):140-141.
- [15]Kim Y,Lim JH,Kim MY,et al.The Adiponectin Receptor Agonist AdipoRon Ameliorates Diabetic Nephropathy in a Model of Type 2 Diabetes [J].J Am Soc Nephrol,2018,29(4):1108-1127.
- [16]毛文丽,杜琳娜,张真真,等.他克莫司或环磷酰胺联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的疗效比较[J].临床肾脏病杂志,2018,18(12):756-760.

收稿日期:2021-09-08;修回日期:2021-09-20

编辑/杜帆