

• 论 著 •

苯磺酸氨氯地平联合胰激肽原酶治疗对 2 型糖尿病合并原发性高血压患者 TGF- β 1、OPN、TIMP-1 水平的影响*

马晓红, 孟午生, 曹永婷

北京市门头沟区医院内分泌科, 北京 102300

摘要:目的 探讨苯磺酸氨氯地平联合胰激肽原酶治疗对 2 型糖尿病合并原发性高血压患者转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、骨桥蛋白(OPN)、基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIM-1)水平的影响。方法 将 2019 年 7 月至 2021 年 7 月在该院进行诊治的 2 型糖尿病合并原发性高血压患者共计 120 例纳入研究,按简单数字表法随机分为对照组($n=60$)与观察组($n=60$)。在综合治疗和采用二甲双胍控制血糖的基础上,对照组服用苯磺酸氨氯地平,观察组服用苯磺酸氨氯地平+胰激肽原酶,两组均治疗 12 周。对比两组血压控制效果、血糖指标、肾功能指标及 TGF- β 1、OPN、TIMP-1 水平变化以及不良反应发生情况。结果 观察组血压控制总有效率高于对照组(93.33% vs. 73.33%, $P<0.05$)。治疗后两组空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)及 TGF- β 1、OPN、TIMP-1 水平均低于治疗前($P<0.05$),且观察组 Scr、BUN 及 TGF- β 1、OPN、TIMP-1 水平低于对照组($P<0.05$)。治疗期间,观察组不良反应总发生率为 5.00%,对照组为 13.33%,两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 苯磺酸氨氯地平联合胰激肽原酶用于 2 型糖尿病合并原发性高血压患者的治疗效果明显,可有效改善肾功能,降低 TGF- β 1、OPN、TIMP-1 水平,且安全性较好。

关键词:苯磺酸氨氯地平; 胰激肽原酶; 2 型糖尿病; 原发性高血压; 生化指标

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.04.012

中图法分类号:R587.1;R544.1

文章编号:1673-4130(2023)04-0442-04

文献标志码:A

The effects of amlodipine besylate combined with pancreatic kininogenase therapy on the levels of TGF- β 1, OPN and TIMP-1 in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with essential hypertension*

MA Xiaohong, MENG Wusheng, CAO Yongting

Department of Endocrinology, Beijing Mentougou District Hospital, Beijing 102300, China

Abstract: **Objective** To investigate the effects of amlodipine besylate combined with pancreatic kininogenase therapy on the levels of transforming growth factor- β 1(TGF- β 1), osteopontin (OPN), and matrix metalloproteinase inhibitor-1 (TIMP-1) in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with essential hypertension. **Methods** A total of 120 patients with type 2 diabetes mellitus complicated with essential hypertension who were diagnosed and treated in the hospital from July 2019 to July 2021 were enrolled in the study. They were randomly divided into control group ($n=60$) and observation group ($n=60$) according to the simple number table method. On the basis of comprehensive treatment and control of blood glucose level with metformin, the control group received amlodipine besylate treatment and the observation group received amlodipine besylate+pancreatic kininogenase treatment, and both groups were treated for 12 weeks. The blood pressure control effect, blood glucose indicators, renal function indicators, TGF- β 1, OPN, TIMP-1 levels and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of blood pressure control in the observation group was higher than that in the control group(93.33% vs. 73.33%, $P<0.05$). After treatment, the levels of fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), TGF- β 1, OPN and TIMP-1 in the two groups were lower than those before treatment ($P<0.05$). The levels of Scr, BUN, TGF- β 1, OPN and TIMP-1 in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). During the treatment, the total incidence of adverse reactions was 5.00% in the observation group and 13.33% in the control group, and there was no significant

* 基金项目:北京市卫生健康委员会科研项目(2020-2-7131)。

作者简介:马晓红,女,副主任医师,主要从事糖尿病及并发症的研究。

difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Amlodipine besylate combined with pancreatic kininogenase is effective in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus complicated with essential hypertension, which can effectively improve renal function, reduce the levels of TGF- β 1, OPN and TIMP-1 with good safety.

Key words: amlodipine besylate; pancreatic kininogenase; type 2 diabetes; essential hypertension; biochemical indicators

2 型糖尿病是一种慢性代谢性疾病,其特征表现为高血糖、胰岛素相对缺乏、胰岛素抵抗等,临床通常表现为口渴、尿频、体重减轻等,若血糖代谢紊乱或持续波动,可能造成心、脑、肾等多器官损害^[1]。受高血糖状态的影响,糖尿病患者的血液黏稠度较高,血管内壁受损严重,会增加高血压的发病风险。原发性高血压通常没有具体病因,多在遗传、环境等因素综合作用下发病,以体循环动脉压升高为主要特征,高血压合并糖尿病在临床较为常见,而且容易并发肾损害。高血压和糖尿病并存会有相互促进的作用,使患者全身多个系统受到严重损害^[2]。临床一般采用饮食调节、降血糖、降血压药物等治疗 2 型糖尿病合并原发性高血压,其中苯磺酸氨氯地平具有作用缓和、持续时间长及耐受性高等特点,可直接作用于血管平滑肌,能够降低外周血管阻力,使动脉血压下降,但治疗效果存在个体差异,很多患者治疗后血压仍不稳

定,并且产生不良反应,导致病情进展^[3]。胰激肽原酶具有扩张毛细血管、改善微循环障碍的作用,还能够激活纤溶酶,使血液黏度降低,防止血栓形成,常用来治疗糖尿病引起的肾病,也可用于高血压的辅助治疗^[4]。本研究旨在探讨苯磺酸氨氯地平、胰激肽原酶联合使用对 2 型糖尿病合并原发性高血压患者转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、骨桥蛋白(OPN)、基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2019 年 7 月至 2021 年 7 月该院收治的 2 型糖尿病合并原发性高血压患者共 120 例纳入研究,按简单数字表法随机分为对照组($n=60$)与观察组($n=60$)。两组一般资料对比,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。所有纳入研究者均对本研究知情同意并签署知情同意书。本研究获得医院伦理委员会的批准。

表 1 两组患者一般资料比较($n=60$)

组别	性别[$n(\%)$]		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	糖尿病病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	高血压病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	尿微量清蛋白/ 肌酐($\bar{x} \pm s$, mg/g)
	男	女				
对照组	37(61.67)	23(38.33)	52.43 $\pm$ 6.29	7.35 $\pm$ 2.14	5.96 $\pm$ 2.26	28.26 $\pm$ 4.72
观察组	35(58.33)	25(41.67)	53.07 $\pm$ 6.41	7.41 $\pm$ 2.38	6.05 $\pm$ 2.36	28.47 $\pm$ 4.58
χ^2/t	0.139		0.552	0.145	0.213	0.247
P	0.709		0.582	0.885	0.831	0.805

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合《2 型糖尿病基层诊疗指南(实践版·2019)》^[5]和《高血压基层诊疗指南(实践版·2019)》^[6]中的诊断标准;(2)对本研究涉及的药物无过敏反应;(3)精神正常、认知清晰。排除标准:(1)患有恶性肿瘤;(2)患有免疫性疾病者;(3)哺乳期或妊娠期女性。

1.3 方法

1.3.1 治疗方案 所有患者入院确诊后均予以饮食、运动、药物等综合治疗,口服盐酸二甲双胍缓释片(江苏苏中药业集团股份有限公司,国药准字 H20051117,规格:0.5 g/片)控制血糖,0.5 g/次,2 次/日,若血糖控制不佳,可增加剂量至 1.0 g/次。对照组口服苯磺酸氨氯地平片(山东方明药业集团股份有限公司,国药准字 H20066277,规格:5 mg/片),按照 2.5 mg/d 的剂量服用,根据患者具体病情可调整用量,以 10 mg/d 为上限。观察组在对照组治疗方案

的基础上口服胰激肽原酶肠溶片(武陟维尔康生化制药有限公司,国药准字 H37022253,规格:120 U/片),剂量为 120~240 U/次,3 次/d。所有患者均治疗 12 周。

1.3.2 血压控制效果的观察 显效:治疗后血压恢复正常或收缩压(SBP)降低 30 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)以上,舒张压(DBP)降低 20 mm Hg 以上;有效:治疗后 SBP 有所降低,但不足 30 mm Hg,或 DBP 降低 10~20 mm Hg;无效:未达到上述标准。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.3 血糖、肾功能指标的检测 分别于治疗前后测定两组血糖、肾功能指标。血糖指标的检测:抽取患者空腹静脉血 3 mL,采用葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖(FBG),采用高压液相层析法检测糖化血红蛋白(HbA1c)。肾功能指标检测:抽取患者空腹静脉血 3 mL,以 3 500 r/min 的速度离心 5 min,分离血清,

采用全自动生化分析仪测定血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)。

1.3.4 TGF- β 1、OPN、TIMP-1 的检测 分别于治疗前后测定两组 TGF- β 1、OPN、TIMP-1 水平。抽取患者空腹静脉血 3 mL,以 3 500 r/min 的速度离心 5 min,分离血清标本用于检测。检测采用酶联免疫吸附法。

1.3.5 不良反应的观察 统计治疗期间两组发生倦怠、恶心呕吐、皮肤瘙痒等不良反应的情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS24.0 软件进行数据处理。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验或配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血压控制效果 观察组血压控制总有效率为 93.33%,高于对照组的 73.33%,两组间比较差异有

统计学意义($\chi^2 = 8.640, P = 0.003$),见表 2。

表 2 两组患者血压控制疗效比较 [$n=60, n(\%)$]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	27(45.00)	17(28.33)	16(26.67)	44(73.33)
观察组	35(58.33)	21(35.00)	4(6.67)	56(93.33)*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 血糖、肾功能指标的检测 治疗前两组 FBG、HbA1c、Scr、BUN 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组 FBG、HbA1c、Scr、BUN 均低于治疗前($P < 0.05$),并且观察组 Scr、BUN 低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 TGF- β 1、OPN、TIMP-1 水平 治疗前两组 TGF- β 1、OPN、TIMP-1 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组 TGF- β 1、OPN、TIMP-1 水平均低于治疗前($P < 0.05$),并且观察组上述 3 项指标均低于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 两组患者血糖、肾功能指标比较 ($n=60, \bar{x} \pm s$)

组别	FBG(mmol/L)		HbA1c(%)		Scr(μ mol/L)		BUN(mmol/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	9.36 $\pm$ 2.12	7.68 $\pm$ 0.38*	9.33 $\pm$ 1.89	7.72 $\pm$ 0.14*	325.63 $\pm$ 25.18	275.21 $\pm$ 15.42*	10.61 $\pm$ 2.86	8.71 $\pm$ 1.62*
观察组	9.28 $\pm$ 2.15	7.66 $\pm$ 0.21*	9.38 $\pm$ 1.49	7.74 $\pm$ 0.11*	321.85 $\pm$ 22.55	223.14 $\pm$ 14.73*	10.59 $\pm$ 2.73	6.78 $\pm$ 1.23*
t	0.205	0.357	0.161	0.870	0.866	18.914	0.039	7.350
P	0.838	0.722	0.872	0.386	0.388	<0.001	0.969	<0.001

注:* $P < 0.05$,与治疗前比较。

表 4 两组患者 TGF- β 1、OPN、TIMP-1 水平比较 ($n=60, \bar{x} \pm s$)

组别	TGF- β 1(ng/L)		OPN(ng/mL)		TIMP-1(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	171.84 $\pm$ 20.03	144.95 $\pm$ 16.72*	34.37 $\pm$ 5.86	27.53 $\pm$ 1.48*	66.78 $\pm$ 12.86	57.02 $\pm$ 8.65*
观察组	172.51 $\pm$ 20.44	113.85 $\pm$ 16.46*	33.31 $\pm$ 5.89	22.57 $\pm$ 1.36*	66.71 $\pm$ 12.16	46.92 $\pm$ 6.97*
t	0.181	10.267	0.988	19.115	0.101	7.043
P	0.856	<0.001	0.325	<0.001	0.920	<0.001

注:* $P < 0.05$,与治疗前比较。

2.4 不良反应的发生情况 治疗期间观察组不良反应总发生率为 5.00%,对照组为 13.33%,两组间比较差异无统计学意义($\chi^2 = 2.502, P = 0.114$),见表 5。

表 5 两组患者不良反应比较 [$n=60, n(\%)$]

组别	倦怠	恶心呕吐	皮肤瘙痒	总发生
对照组	3(5.00)	3(5.00)	2(3.33)	8(13.33)
观察组	1(1.67)	2(3.33)	0(0.00)	3(5.00)

3 讨 论

中老年人容易患糖尿病和高血压,病因通常与饮食不当、缺乏锻炼、高血脂等因素有关。随着人们生

活水平不断提高,2 型糖尿病合并原发性高血压的发病率逐渐升高。糖尿病和高血压在病因、影响及危害等方面存在共通性,二者同属心脑血管事件和肾脏疾病发生、发展的重要危险因素,合并出现可加重心脑血管、肾脏等多器官受损程度,加速功能衰竭^[7-8]。受高血糖状态影响,糖尿病合并高血压患者的血液较为黏稠,会严重损害血管壁,血管阻力由此变大,导致血压进一步升高,加重病情发展^[9]。因此,临床在治疗糖尿病合并高血压时,需要同时控制血糖和血压水平变化,减少肾脏细胞外基质沉积、抗肾间质纤维化,以提高患者的整体治疗效果。

氨氯地平具有降压作用平稳、作用时间长的特点,可降低疾病发展为肾病的风险,常用来治疗糖尿

病合并高血压,但单一使用效果欠佳,临床通常需联合使用其他药物进行治疗^[10]。胰激肽原酶肠溶片可直接作用于血管平滑肌,降低外周血管阻力,从而达到降低血压的目的;其可通过激活纤溶酶降低血液黏度,通过激活磷脂酶 A2 防止血小板聚集,预防血栓形成,进而改善局部微循环;其还可有效扩张肾脏小动脉,提高肾小球滤过率,减少尿蛋白水平,从而保护肾脏^[11-12]。本研究结果显示,治疗后观察组血压控制总有效率高于对照组,Scr、BUN 均低于对照组,提示苯磺酸氨氯地平联合胰激肽原酶治疗 2 型糖尿病合并原发性高血压患者具有显著效果,可改善肾功能。

TGF- β 1 可调控细胞增殖、分化、凋亡等,在肾脏纤维化的形成过程中具有重要作用,其浓度越高,患者肾损害程度越严重。OPN 属于成血管因子,存在于人体多种组织和体液中,参与细胞黏附、凋亡以及血管形成等过程,可促进内皮细胞增殖,其异常表达可能与肾功能障碍有关。TIMP-1 属于机体内存在最为广泛的组织金属蛋白酶抑制剂,主要表达在肾小管上皮细胞细胞质中,在糖尿病的发病机制中起着至关重要的作用,其水平下降对靶器官有保护作用^[13-14]。本研究结果显示,治疗后观察组 TGF- β 1、OPN、TIMP-1 均低于对照组,提示苯磺酸氨氯地平联合胰激肽原酶治疗 2 型糖尿病合并原发性高血压患者可降低 TGF- β 1、OPN、TIMP-1 水平,有助于病情恢复。糖尿病患者的高血糖状态会严重损害机体心脑血管和肾脏器官,导致糖尿病肾病等疾病发生,严重危及患者生命,而胰激肽原酶的药理作用机制包含以下几点:(1)降解激肽原,生成激肽,发挥扩张血管、改善血管通透性、增加血流量的作用;(2)促使血管内皮细胞产生前列环素,发挥抑制血小板聚集的作用;(3)提高纤溶活性,减少血浆中纤维蛋白水平,预防血栓形成;(4)降低血管阻力,减少心肌细胞损伤,起到增强心肌收缩力、改善心功能的作用,从而减轻肾组织炎性损伤,保护心脑血管及肾脏等器官,改善血管内皮功能,防止糖尿病血管并发症的发生^[15-16]。此外,本研究结果还显示,治疗期间两组不良反应总发生率无明显差异($P>0.05$),提示苯磺酸氨氯地平联合胰激肽原酶治疗 2 型糖尿病合并原发性高血压患者的安全性良好,并未增加不良反应的发生风险。

综上所述,苯磺酸氨氯地平联合胰激肽原酶治疗 2 型糖尿病合并原发性高血压患者具有显著疗效,可改善肾功能,降低 TGF- β 1、OPN、TIMP-1 水平,且安全性良好,可在临床治疗中推广应用。

参考文献

- [1] 郑召辉,张媛媛,赵冬. 2 型糖尿病合并高血压患者夜间血压变异与空腹血糖、血脂及尿微量白蛋白的关联性研究[J]. 川北医学院学报,2019,34(1):77-80.
- [2] SUN D, ZHOU T, HEIANZA Y, et al. Type 2 diabetes and hypertension: a study on bidirectional causality[J]. Circ Res, 2019, 124(6): 930-937.
- [3] 温丽平. 氨氯地平联合缬沙坦治疗老年原发性高血压合并糖尿病的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(10): 1146-1148.
- [4] 李芊, 苏杭. 卡维地洛联合胰激肽原酶注射液治疗 2 型糖尿病肾病合并高血压患者临床疗效和安全性[J]. 医学临床研究, 2021, 38(1): 81-83.
- [5] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 2 型糖尿病基层诊疗指南(实践版·2019)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(9): 810-818.
- [6] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 高血压基层诊疗指南(实践版·2019)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(8): 723-731.
- [7] 刁宏. 中西医结合治疗老年原发性高血压合并 2 型糖尿病[J]. 吉林中医药, 2019, 39(3): 341-343.
- [8] APIDECHKUL T. Prevalence and factors associated with type 2 diabetes mellitus and hypertension among the hill tribe elderly populations in northern Thailand[J]. BMC Public Health, 2018, 18(1): 694.
- [9] CLIMIE R E, VAN SLOTEN T T, BRUNO R M, et al. Macrovasculature and microvasculature at the crossroads between type 2 diabetes mellitus and hypertension[J]. Hypertension, 2019, 73(6): 1138-1149.
- [10] 周觅. 缬沙坦联合氨氯地平治疗社区老年原发性高血压病合并糖尿病的效果研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(2): 111-114.
- [11] 扈晓霞, 韩世飞. 胰激肽原酶肠溶片对高血压合并 2 型糖尿病肾病患者血清炎症和氧化应激因子的影响[J]. 中华高血压杂志, 2018, 26(12): 1173-1176.
- [12] 赵静, 段莉莉, 李超. 胰激肽原酶肠溶片联合厄贝沙坦片治疗对 2 型糖尿病肾病伴高血压患者 TM、TNF- α 、IL-18 的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(16): 1703-1707.
- [13] 谢茂委. 氨氯地平联合羟苯磺酸钙对 2 型糖尿病肾病合并高血压病人血清 TGF- β 1、RAAS 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(4): 638-641.
- [14] FALKOVSKAYA A Y, MORDOVIN V F, PEKARSKIY S E, et al. Matrix metalloproteinases in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: relation with renal blood flow and kidney function[J]. Arter Hypertens, 2019, 25(1): 34-45.
- [15] 金雨, 王维敏. 胰激肽原酶治疗糖尿病微血管病变的研究进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(6): 649-652.
- [16] 黄欢, 高晓晓, 章法香, 等. 胰激肽原酶联合羟苯磺酸钙对糖尿病肾病患者炎症因子和肾功能的影响[J]. 医学综述, 2020, 26(8): 1645-1649.

[1] 郑召辉,张媛媛,赵冬. 2 型糖尿病合并高血压患者夜间血压变异与空腹血糖、血脂及尿微量白蛋白的关联性研究

(收稿日期:2022-09-12 修回日期:2022-12-29)