

## • 短篇论著 •

## 羟苯磺酸钙治疗老年男性慢性肾功能不全的疗效 及用药安全性研究

余映 李曙平 钟雷 田慧军

羟苯磺酸钙(calcium dobesilate)是一种微血管保护剂,具有降低血小板黏附和血黏度,改善微循环障碍等作用,主要用于治疗糖尿病视网膜病变等微血管病变<sup>[1]</sup>。近年来在临床研究中学者发现羟苯磺酸钙还可改善肾功能,此作用机制尚在探讨中。在此基础上,笔者将羟苯磺酸钙用于老年男性慢性肾功能不全患者,观察其疗效及用药安全性。

### 1 对象和方法

**1.1 对象** 2005年1月至2006年11月在广州军区武汉总医院高干一科就诊的慢性肾功能不全老年男性患者(血肌酐 $>110\mu\text{mol/L}$ 、未行透析治疗者)。排除条件为:伴有感染、严重心脑血管疾病、休克、脱水、肝功能异常、接受糖皮质激素治疗、接受手术治疗及有急诊透析指征者,并排除促使肾功能恶化的可逆因素:血容量不足、急性应激状态、血压控制不良等。共入选70例,治疗组40例,均为男性,年龄 $(86\pm 6)$ 岁,其中,糖尿病肾病16例,高血压病继发肾功能不全14例,慢性肾小球肾炎10例。对照组30例,均为男性,年龄 $(85\pm 5)$ 岁,其中,糖尿病肾病12例,高血压病继发肾功能不全11例,慢性肾小球肾炎7例。两组之间不同病因导致慢性肾功能不全的患者构成比例相近。两组患者在年龄、性别、肾功能等条件差异无显著意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

**1.2 方法** 对照组给予常规综合治疗,加优质低蛋白 $(0.6\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1})$ 、低盐、低脂、低磷饮食,并对症处理纠正水、电解质、酸碱平衡失调,保持内环境稳定;用降压药(络活喜,辉瑞公司)控制血压接近正常水平;用胰岛素控制血糖接近正常水平;予以爱西特等肠道清除毒素治疗;不使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体阻断剂(ARB)和开同对结果有较大干扰的药物。治疗组在上述常规综合治疗基础上加用羟苯磺酸钙(商品名:多贝斯,西安利君制药有限公司) $0.5\text{g}$ ,3次/d。两组均观察:(1)治疗前、治疗后2、4、8周的尿素氮(BUN),血肌酐(Scr),内生肌酐清除率(Ccr),血常规(白细胞计数、红细胞计数、血小板计数),肝功能(谷丙转氨酶、谷草转氨酶),凝血功能(活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原、国际标准化比值)。(2)不良反应根据患者症状及实验室的检查记录,并予以相应处理。

**1.3 统计学分析** 采用SPSS13.0统计学软件,两组均数间差异性比较采用t检验与单因素方差分析;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 两组治疗前后肾功能的变化** 治疗2周后,治疗组Scr、Ccr即有明显变化,Scr显著下降( $P<0.01$ ),Ccr明显上升( $P<0.01$ ),BUN治疗前后差异无显著性意义( $P>0.05$ ),4、8周与2周比较,变化差异无显著意义( $P>0.05$ )。对照组治疗前后BUN、Scr、Ccr差异无显著意义(表1)。

表1 两组治疗前后BUN、Scr、Ccr比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	BUN (mmol/L)	Scr ( $\mu\text{mol/L}$ )	Ccr (ml/min)
治疗组( $n=40$ )			
治疗前	$12.1\pm 3.7$	$201.6\pm 102.8$	$21.9\pm 9.3$
治疗后2周	$0.7\pm 3.1$	$128.6\pm 54.9^*$	$32.3\pm 8.9^*$
4周	$11.1\pm 2.9$	$135.3\pm 54.1^*$	$30.7\pm 8.3^*$
8周	$10.9\pm 3.0$	$131.9\pm 42.7^*$	$30.3\pm 7.1^*$
对照组( $n=30$ )			
治疗前	$11.1\pm 2.9$	$146.2\pm 58.5$	$29.1\pm 11.9$
治疗后2周	$10.9\pm 3.0$	$148.9\pm 60.1$	$28.7\pm 11.2$
4周	$11.0\pm 2.9$	$145.6\pm 59.8$	$28.3\pm 9.8$
8周	$11.3\pm 2.8$	$145.8\pm 57.3$	$28.8\pm 10.2$

注:与治疗前比较, \* $P<0.01$   
Cockcroft公式  $\text{Ccr}(\text{ml/min}) = [(140 - \text{年龄}) \times \text{体重}(\text{kg})] / [0.818 \times \text{Scr}(\mu\text{mol/L})]$

**2.2 两组治疗前后的比较** 两组治疗前与治疗2、4、8周后,血常规、肝功能、凝血功能变化差异无显著意义( $P>0.05$ )。

**2.3 不良反应分析** 治疗组1例谷草转氨酶升高,但低于 $80\text{U/L}$ ,未停药,2周后自行恢复正常。无白细胞减少、出血异常、过敏性皮疹等不良反应的病例。

### 3 讨论

羟苯磺酸钙是一种微循环改善药物,以前多用于治疗糖尿病视网膜病变及慢性静脉功能不全等血管性疾病<sup>[2,3]</sup>。近年来研究发现,羟苯磺酸钙可以减轻糖尿病肾病患者尿清蛋白排泄<sup>[4]</sup>,可以抑制组织胺、缓激肽、前列腺素和血栓素B2等血管活性物质的合成并拮抗其作用;减少过量的胶原蛋白形成,阻止毛细血管基底膜增厚,降低毛细血管通透性;减少血小板聚集因子的合成与释放,降低血小板活性;降低血液

收稿日期:2007-01-11

作者单位:430070 武汉市,广州军区武汉总医院高干一科

作者简介:余映,女,1977年6月生,湖北武汉人,在读硕士研究生,医师。Tel:027-62153766, E-mail:624344229@qq.com

黏稠度;增强大血管和微血管内皮细胞一氧化氮合酶活性<sup>[5,6]</sup>,拮抗活性氧簇的毛细血管通透性改变,从而保护血管,改善肾功能<sup>[7]</sup>。

近年来老年人糖尿病肾病、高血压肾病的发生率逐年升高,加之肾功能随年龄的增加而生理性衰减,越来越多老年人出现了肾功能不全的情况。病情常迁延恶化,最终将发展为终末期肾功能衰竭。目前常规综合治疗慢性肾功能衰竭的方案,并未能显著抑制肾功能的恶化。本研究中,对照组给予常规综合治疗,患者 BUN、Scr、Ccr 变化虽然无统计学意义,但临床上可部分稳定病情。而治疗组患者血 Scr 较治疗前显著下降,Ccr 显著上升,患者病情明显好转,表明羟苯磺酸钙在治疗慢性肾功能不全中优于常规综合治疗。本研究还表明,羟苯磺酸钙不仅可以改善肾功能,而且对于老年患者用药安全性能好,在老年慢性肾功能不全的治疗上有着很好的应用价值。

尽管如此,目前对于羟苯磺酸钙的肾脏保护作用,仍存在许多疑问。比如本研究发现使用羟苯磺酸钙后患者 Scr 显著下降,Ccr 显著上升,而 BUN 却无相应的显著改变;该药是否通过肾外机制如抑制肌酸的代谢作用而降低 Scr,尚待进一步研究。

### 参 考 文 献

[1] Garay RP, Hannaert P, Chiavaroli C. Calcium dobesilate

in the treatment of diabetic retinopathy. *Treat Endocrinol*, 2005, 4: 221-232.

[2] Padilla E, Ganado P, Sanz M, et al. Calcium dobesilate attenuates vascular injury and the progression of diabetic retinopathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes Metab Res Rev*, 2005, 21: 132-142.

[3] Cagli K, Ozisik K, Emir M, et al. The effect of calcium dobesilate on venous function following saphenectomy in coronary artery bypass grafting. *Cardiovasc Revasc Med*, 2006, 7: 212-216.

[4] Liu XC, Lu YM, Jin XB, et al. Dobesilate calcium in the treatment of chronic kidney failure. *Natl Med J China*, 2004, 84: 1892-1893.

[5] Suschek CV, Kolb H, Kolb-Bachofen VV. Effects of magnesium dobesilate on nitric oxide synthase activity in endothelial cells. *Int J Angiol*, 1999, 8: 21-24.

[6] Brunet J, Farine JC, Garay RP, et al. Angioprotective action of calcium dobesilate against reactive oxygen species-induced capillary permeability in the rat. *Eur J Pharmacol*, 1998, 358: 213-220.

[7] Hannaert P, Brunet J, Farine JC, et al. Antioxidant-angioprotective actions of calcium dobesilate in diabetic rats. *Int J Angiol*, 1999, 8: 2-4.

(上接第 420 页)

胞内的钙浓度不能及时升高或降低,反映心肌细胞收缩或舒张功能降低;反之,心肌细胞内钙浓度的快速升高和降低,即钙瞬变加快,反映心肌细胞收缩和舒张功能增强。

研究表明,检测单细胞收缩对心脏生理和药理研究也有较大价值,在细胞水平提供心肌收缩、舒张功能变化最直接的信息,钙瞬变的同时测定为了解胞浆钙浓度的变化和肌浆网功能研究提供了理想的工具。

### 参 考 文 献

[1] 朱肖星,梅其炳,刘莉,等. MN9202 对心肌细胞的收缩和舒张功能的影响. *中华老年多器官疾病杂志*, 2005, 4: 50-53.

[2] 朱肖星,梅其炳,刘莉,等. MN9202 抑制心肌细胞收缩、舒张机制的研究. *解放军医学杂志*, 2005, 30: 1022-1024.

[3] 郭海涛,朱妙章,裴建明,等. 血管钠肽抑制异丙肾上腺素增强的大鼠心肌细胞钙瞬变. *生理学报*, 2004, 56: 335-340.

[4] Hintz KK, Norby FL, Duan J, et al. Comparison of cardiac excitation-contraction coupling in isolated ventric-

ular myocytes between rat and mouse. *Comp Biochem Physiol*, 2002, 133: 191-198.

[5] Okayama H, Hamada M, Kawakami H, et al. Increased contraction of myocytes isolated from the young spontaneously hypertensive rat; relationship between systolic and diastolic function. *Am J Hypertens*, 1998, 11: 349-356.

[6] Shen JX, Wang SQ, Han TZ, et al. Polymorphism of calcium sparks evoked from in-focus calcium release units in cardiac myocytes. *Biophys J*, 2004, 86: 182-190.

[7] Cheng H, Wang SQ. Calcium signaling between sarcolemmal calcium channels and ryanodine receptors in heart cells. *Front Biosci*, 2002, 7: 1867-1878.

[8] Bers DM. *Excitation-contraction coupling and cardiac contractile force*. 2nd. Boston: Kluwer Academic Publishers, 2001. 273-331.

[9] 朱妙章,袁文俊,吴博威,等. *心血管生理学与临床*. 北京:高等教育出版社, 2004. 192-199.

[10] 沈建新,程和平,韩太真. 异丙肾上腺素对心肌细胞内钙释放和肌浆网内钙容量的影响. *心脏杂志*, 2004, 16: 218-220.

[11] 朱肖星,牛小麟,魏瑾,等. 心肌细胞蛋白质合成与活力关系的研究. *南方医科大学学报*, 2007, 27: 878-880.