

## 布美他尼治疗老年 2 型糖尿病中晚期肾病的临床疗效观察

毛文文<sup>1)</sup>, 申政磊<sup>2)</sup>, 李会芳<sup>3)</sup>, 田伟盟<sup>1)</sup>, 陈国强<sup>1)</sup>

(1) 昆明市第二人民医院老年科, 云南昆明 650204; 2) 云南省肿瘤医院血液科, 云南昆明 650118;  
3) 昆明医科大学第一附属医院内分泌二科, 云南昆明 650032)

**[摘要]** **目的** 观察布美他尼 (Bumetanide) 治疗老年 2 型糖尿病中晚期糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 的临床疗效. **方法** 选取老年 2 型糖尿病中晚期肾病 40 例, 在基础治疗 (控制饮食、运动, 控制血压、血糖) 上, 随机分为对照组和治疗组各 20 例, 对照组口服呋塞米, 治疗组口服布美他尼并跟踪随访 3 个月, 评估治疗前后转铁蛋白 (TRF) 和尿微量白蛋白并进行比较. **结果** (1) 治疗组患者治疗前与治疗后尿素氮 (BUN)、血肌酐 (SCr)、尿酸 (UA) 有所降低, 2 组患者变化无统计学差异 ( $P > 0.05$ ); 对照组患者治疗后尿素氮 (BUN)、血肌酐 (SCr)、尿酸 (UA) 有所降低, 2 组患者变化无统计学差异 ( $P > 0.05$ ). 治疗组与对照组之间也无统计学差异 ( $P > 0.05$ ); (2) 40 例老年 DN 患者治疗 1 周后治疗组较对照组尿微量白蛋白和尿转铁蛋白测定值较前减低, 但 2 组患者变化无统计学差异 ( $P > 0.05$ ). 随着治疗时间延长至 4 周, 8 周, 12 周, 布美他尼组较呋塞米组尿微量白蛋白和尿转铁蛋白测定值较前明显减低, 且差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ). **结论** 布美他尼治疗老年 2 型糖尿病中晚期肾病的疗效优于呋塞米.

**[关键词]** 布美他尼; 糖尿病肾病; 转铁蛋白; 尿微量白蛋白浓度

**[中图分类号]** R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2014) 01 - 0076 - 04

## Clinical Curative Effect Observation of Bumetanide on Elderly Type 2 Diabetic Patients with Middle and Advanced Stages Nephropathy

MAO Wen - wen<sup>1)</sup>, SHEN Zheng - lei<sup>2)</sup>, LI Hui - fang<sup>3)</sup>, TIAN Wei - meng<sup>1)</sup>, CHEN Guo - qiang<sup>1)</sup>

(1) Dept. of Geriatrics, The Second People's Hospital of Kunming City, Kunming Yunnan 650204; 2) Dept. of Hematology, The Tumor Hospital in Yunnan Province, Kunming Yunnan 650118; 3) The Second Dept. of Endocrinology, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China)

**[Abstract]** **Objective** The purpose of this study was to observe the effects of bumetanide on elderly type 2 diabetic patients with middle and advanced stages nephropathy. **Methods** Forty cases with diabetic nephropathy (DN) were divided into two groups: control group (20 cases) and treatment group (20 cases). The control group accepted furosemide (20 mg, once a day) and the bumetanide was orally administrated at the dose of 1.0 mg, twice a day to the treatment group for 3 months. The assessment of transferrin (TRF) and urine microalbumin (UALB) was performed at the time points at the end of 1, 4, 8, 12 weeks after treatment. **Results** (1) The levels of BUN, SCr and UA after treatment were lower than before treatment, but there were no significant differences. (2) In the treatment group, the levels of TRF and UALB have decreased after treatment for 1 week, with no statistically significant. But at the end of 4, 8 and 12 weeks, the differences were statistically significant ( $P$

**[基金项目]** 云南省教育厅科学研究基金资助项目 (09z0031)

**[作者简介]** 毛文文 (1968~), 女, 云南昆明市人, 医学学士, 副主任医师, 主要从事内分泌与代谢病临床和科研工作.

**[通讯作者]** 李会芳. E-mail:lhfk2003041@163.com

< 0.05). Especially, during the three months follow-up, the levels of TRF and UALB at 12 weeks have decreased obviously. **Conclusion** The therapeutic effect of bumetanide on DN might be better than that of furosemide.

[**Key words**] Bumetanide; Diabetic nephropathy; Transferrin; Urine microalbumin

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病三大微血管并发症之一, 发病机制复杂, 包括糖、脂代谢紊乱、肾脏血流动力学改变、肾素-血管紧张素系统活化、多元醇途径的激活、生长因子及细胞因子的增高等多种因素<sup>[1,2]</sup>. 研究证实 DN 早期是可逆的, 晚期持续性蛋白尿或发展至氮质血症期, 病程难以逆转. 对于重度肾功能不全的患者, 利尿剂在治疗中起着重要作用. 作为新的利尿药物布美他尼<sup>[3,4]</sup>用于各种顽固性水肿、急性肺水肿, 急慢性肾功能衰竭等患者, 但布美他尼对慢性肾损伤是否具有一定的改善作用尚未见报道. 作者旨在通过观察布美他尼治疗前后慢性肾损伤标志物的变化来评价其疗效.

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取昆明市第二人民医院 2008 年 5 月至 2012 年 12 月收治的 40 例老年 DN 患者, 其中男 20 例, 女 20 例; 年龄 60~85 岁, 中位年龄 73.2 岁; 入选标准: 均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准, 病程大于 10 a, 均具有白蛋白尿且需使用利尿剂, 即尿微量白蛋白 (UALB) 在 200~500 mg/L. 排除标准: 有影响尿蛋白的因素, 包括原发肾炎、肾病、发热、泌尿系感染、前列腺炎以及应用肾毒性药物等; 并发严重高血压者、心血管、肝脏疾病患者; 已使用 ACEI 或者 ARB 类药物者. 随机分为对照组、治疗组, 每组 20 例. 2 组患者性别、年龄、病程、血压、血脂, 血糖, 体质指数 (BMI) 等具有可比性. 2 组患者均给予糖尿病健康宣教、饮食控制、运动疗法, 常规给予降压、降糖、降脂治疗, 血糖控制在以下标准: 空腹血糖 (FBG) 6.0~7.8 mmol/L, 餐后 2 h 血糖 (2hPG) 7.8~11.1 mmol/L, 糖化血红蛋白 (HbA1c) < 7.0%. 血压控制在  $\leq 130/80$  mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 待患者血压、血糖控制稳定 1 周后, 在以上基础治疗上, 对照组给予呋塞米 20 mg 1 次/d 口服, 治疗组给予布美他尼 1.0 mg/d, 分 2 次口服, 疗程 3 个月. 8 例正常对照为健康体检患者, 其中男 3 例, 女 5 例; 年龄 65~80 岁, 中位年龄 71.2 岁; 无心、肝、肾等重要脏器功能异常.

### 1.2 观察指标

治疗前后分别检测转铁蛋白 (TRF, 正常值 < 2 mg/L) 和尿微量白蛋白 (UALB, 正常值 < 20 mg/L); 另外包括 FBG、HbA1c、低密度脂蛋白 (LDL-C)、尿素氮 (BUN)、血肌酐 (SCr)、尿酸 (UA) 等.

### 1.3 统计学处理

数据采用 SPSS 统计软件分析, 计量资料用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 2 组间比较采用成组设计 *t* 检验, 方差齐用 *t* 检验, 方差不齐用 *t'* 检验, 组内治疗前后比较采用配对 *t* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义.

## 2 结果

### 2.1 治疗前后生化指标的变化

治疗组患者治疗前与治疗后 FBG、HbA1c、低密度脂蛋白 (LDL-C)、尿素氮 (BUN)、血肌酐 (SCr)、尿酸 (UA) 有所降低, 但变化无统计学差异 ( $P > 0.05$ ); 对照组患者治疗前与治疗后 FBG、HbA1c、低密度脂蛋白 (LDL-C)、尿素氮 (BUN)、血肌酐 (SCr)、尿酸 (UA) 有所降低, 2 组患者差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1.

### 2.2 治疗 1 周后尿微量白蛋白和转铁蛋白测定值的变化

布美他尼组较呋塞米组微量白蛋白和尿转铁蛋白测定值减低, 但变化无统计学差异 ( $P > 0.05$ ), 见表 2.

### 2.3 治疗 4 周后尿微量白蛋白和转铁蛋白测定值的变化

布美他尼组较呋塞米组微量白蛋白和尿转铁蛋白测定值较前明显减低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3.

### 2.4 治疗 8 周后微量白蛋白和尿转铁蛋白测定值的变化

布美他尼组较呋塞米组微量白蛋白和尿转铁蛋白测定值较前明显减低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 4.

### 2.5 治疗 12 周后微量白蛋白和尿转铁蛋白测定值变化

布美他尼组较呋塞米组微量白蛋白和尿转铁蛋白测定值明显减低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 5.

表 1 40 例 DN 患者治疗前后生化指标的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Tab. 1 Comparison of biochemical indexes for 40 patients with DN before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	FBG (mmol/L)	HbA1c (%)	LDL-C (mmol/L)	BUN (mmol/L)	sCr ( $\mu$ mol/L)	UA ( $\mu$ mol/L)
治疗组							
治疗前	20	6.85 $\pm$ 0.82	6.9 $\pm$ 0.8	2.68 $\pm$ 0.47	8.42 $\pm$ 1.24	287.3 $\pm$ 56.8	479.5 $\pm$ 81.6
治疗后	20	6.95 $\pm$ 0.68	7.0 $\pm$ 0.5	2.30 $\pm$ 0.32	7.61 $\pm$ 1.05	259. $\pm$ 60.1.2	433.4 $\pm$ 75.5
对照组							
治疗前	20	6.15 $\pm$ 0.97	6.9 $\pm$ 0.2	2.95 $\pm$ 0.67	7.68 $\pm$ 0.37	301.3 $\pm$ 51.8	367.9 $\pm$ 66.4
治疗后	20	7.05 $\pm$ 0.56	7.85 $\pm$ 0.8	3.27 $\pm$ 0.54	8.12 $\pm$ 0.63	325.3 $\pm$ 49.7	430.6 $\pm$ 70.6

表 2 1 周后 40 例老年 DN 患者微量白蛋白和尿转铁蛋白测定值 ( $\bar{x} \pm s$ )Tab. 2 Comparison of UALB and UTRF levels for 40 patients with DN after treatment for 1 week ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	微量白蛋白 (mg/L)	尿转铁蛋白 (mg/L)
正常对照组	8	10.85 $\pm$ 5.26	1.35 $\pm$ 0.12
呋塞米对照组	20	261.27 $\pm$ 45.82	35.34 $\pm$ 8.65
布美他尼组	20	249.11 $\pm$ 34.37	33.21 $\pm$ 7.05

表 3 4 周后 40 例老年 DN 患者尿微量白蛋白和尿转铁蛋白测定值 ( $\bar{x} \pm s$ )Tab. 3 Comparison of UALB and UTRF levels for 40 patients with DN after treatment for 4 weeks ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	尿微量白蛋白 (mg/L)	尿转铁蛋白 (mg/L)
正常对照组	8	12.45 $\pm$ 6.71	1.44 $\pm$ 0.05
呋塞米对照组	20	310.03 $\pm$ 55.47	39.84 $\pm$ 8.75
布美他尼组	20	239.35 $\pm$ 29.48*	26.34 $\pm$ 8.04*

与呋塞米对照组比较, \* $P < 0.05$ .

表 4 8 周后 40 例老年 DN 患者微量白蛋白和尿转铁蛋白测定值 ( $\bar{x} \pm s$ )Tab. 4 Comparison of UALB and UTRF levels for 40 patients with DN after treatment for 8 weeks ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	微量白蛋白 (mg/L)	尿转铁蛋白 (mg/L)
正常对照组	8	14.10 $\pm$ 3.69	1.28 $\pm$ 0.38
呋塞米对照组	20	347.51 $\pm$ 58.46	45.87 $\pm$ 10.28
布美他尼组	20	210.04 $\pm$ 28.17**	22.34 $\pm$ 8.47**

与呋塞米对照组比较, \*\* $P < 0.01$ .

表 5 12 周后 40 例老年 DN 患者微量白蛋白和尿转铁蛋白测定值 ( $\bar{x} \pm s$ )Tab. 5 Comparison of UALB and UTRF levels for 40 patients with DN after treatment for 12 weeks ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	微量白蛋白 (mg/L)	尿转铁蛋白 (mg/L)
正常对照组	8	10.37 $\pm$ 4.16	1.28 $\pm$ 0.14
呋塞米对照组	20	387.26 $\pm$ 61.80	60.54 $\pm$ 13.77
布美他尼组	20	190.55 $\pm$ 15.87**	25.17 $\pm$ 6.09**

与呋塞米对照组比较, \*\* $P < 0.01$ .

### 3 讨论

我国糖尿病患者约 80% ~ 90% 为 2 型糖尿病,

其 DN 的发病率在 40% ~ 50% 左右<sup>[1]</sup>. DN 是我国终末期肾衰竭患者的主要死因之一. 早期 DN 患者可无明显症状, 早期诊断主要依靠微量白蛋白尿和转铁蛋白的检测. 研究显示早期进行 DN 干预治疗, 可防止病情进展, 甚至可以逆转 DN<sup>[1,2]</sup>. 但受国情

限制, 早期患者很难发现. 因此探索 DN 的中晚期诊治具有重要的临床意义. 利尿剂在内科药物治疗中晚期 DN 中占有重要地位, 利尿剂使用是否合理则是治疗取得成功的关键之一<sup>[2]</sup>. 作为新的利尿药物, 布美他尼用于各种顽固性水肿及急性肺水肿, 急慢性肾功能衰竭患者, 但布美他尼对慢性肾损伤是否具有保护作用未见报道.

故本研究通过观察 2 型老年糖尿病中晚期肾病患者使用布美他尼, 探讨其改善肾功能的临床疗效. 结果发现布美他尼治疗组患者较对照组患者 FBG、HbA1c、低密度脂蛋白 (LDL-C)、尿素氮 (BUN)、血肌酐 (SCr)、尿酸 (UA) 有所降低, 但 2 组患者变化差异无统计学意义, 该结果与文献报道一致. 布美他尼不良反应中以电解质紊乱为主, 对血糖、尿酸、听力影响在剂量增大时容易发生. 本组患者中未观测到以上不良反应, 可能与剂量较小或观察周期较短有关, 但仍需注意长期使用对电解质的影响. 有意义的是发现布美他尼对微量白蛋白和尿转铁蛋白的影响随着治疗时间延长而逐渐显现, 对改善糖尿病慢性肾损伤有明显价值. 据文献<sup>[5]</sup>报道其机理可能为布美他尼具有改善肾血流量和肾小球滤过率, 在尿液中所需的摩尔浓度较呋塞米低, 从而较呋塞米利尿作用强; 作为钠-钾-氯共转运体 1 (NKCC1) 抑制剂, 布美他尼降低水肿的机制可能与抑制 p-ERK 的表达有关<sup>[9]</sup>. 如何解释布美他尼对 BUN, CR 影响较小, 而对微量白蛋白和尿转铁蛋白作用明显呢? 推测与布美他尼具有

促进肾血流量和肾小球滤过率等多途径因素有关, 但确切机制尚不清楚, 有待于进一步深入探讨. 据临床应用经验得出价格合理的新型利尿药布美他尼较呋塞米具有利尿效果、心功能改善及 BNP 水平下降较好的作用, 在保护心、肾、脑等重要脏器功能方面正逐渐受到重视<sup>[5,6]</sup>, 具有较好的临床应用前景.

#### [参考文献]

- [1] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 第12版. 上海:上海科学技术出版社,2005:1491-1492.
- [2] 那开究,余平. 利尿剂在心力衰竭治疗中的地位[J]. 中国临床医生杂志,2008,36(2):58-61.
- [3] 李洪华,姜慧轶,杜琳,等. 布美他尼治疗儿童孤独症的临床研究[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2013,7(1):160-164.
- [4] LEMONNIER E,BEN-ARI Y. The diuretic bumetanide decreases autistic behaviour in five infants treated during 3 months with no side effects [J]. Acta Paediatr,2010,99(12):1885-1888.
- [5] 惠浩,张磊,苏宁,等. 抑制NKCC1减轻小鼠创伤性脑损伤的研究 [J]. 中华神经外科疾病研究杂志,2012,11(6):495-498.
- [6] 李杨. 布美他尼治疗缺血性心脏病合并肾功能不全47例临床观察 [J]. 中国实用医药,2011,6(23):166-167.

(2013-11-14 收稿)