帕立骨化醇联合缬沙坦对糖尿病肾病患者肾纤维化指标及高迁移率族蛋白 B1、核转录因子 -κB 水平的影响

赵文娟[1]，夏世国[2*]
（1. 上海交通大学附属第六人民医院南院老年科，上海 201499；2. 上海交通大学附属第六人民医院南院肾脏风湿科，上海 201499）

摘要：目的 探讨帕立骨化醇联合缬沙坦对糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）患者肾纤维化指标及高迁移率族蛋白（high mobility group protein，HMG）B1 和核因子（nuclear factor，NF）-κB 水平的影响。**方法** 选取 2020 年 5 月至 2021 年 5 月上海交通大学附属第六人民医院南院门诊收治的 DN 患者 120 例，按数字表法随机分为帕立骨化醇组（帕立骨化醇）、缬沙坦组（缬沙坦）和联合组（帕立骨化醇＋缬沙坦），每组 40 例，均连续治疗 1 个月。比较各组临床疗效、肾功能［β_2 微球蛋白（β_2-microglobulin，β_2M）、肌酐（creatinine，Cr）］、肾纤维化指标［半胱氨酸蛋白酶抑制剂（cystatin，Cys）C、金属蛋白酶组织抑制物（tissue inhibitor of metalloproteinase，TIMP）-1］、HMGB1 和 NF-κB 水平，记录各组治疗过程不良反应发生情况。**结果** 联合组治疗总有效率高于帕立骨化醇组（87.50% *vs* 65.00%，$P < 0.05$）。联合组 β_2M、Scr、CysC、TIMP-1 及 HMGB1、NF-κB 水平低于缬沙坦组和帕立骨化醇组（$P < 0.05$）。**结论** 帕立骨化醇联合缬沙坦治疗 DN，效果较帕立骨化醇单药更佳，可有效改善患者肾功能，延缓肾纤维化，较好调节 HMGB1、NF-κB 水平。

关键词：帕立骨化醇；缬沙坦；糖尿病肾病；肾纤维化
中图分类号：R972+.4；R587.2 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）11-1440-06
DOI：10.13683/j.wph.2022.11.009

Effects of paricalcitol combined with valsartan on renal fibrosis indexes, high mobility group protein B1 and nuclear factor-κB in patients with diabetic nephropathy

ZHAO Wenjuan[1], XIA Shiguo[2*]
（*1. Department of Geriatrics, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital South Campus, Shanghai 201499, China; 2. Department of Renal Rheumatology, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital South Campus, Shanghai 201499, China*）

Abstract: ***Objective*** To explore the effects of paricalcitol combined with valsartan on levels of renal fibrosis indexes, high mobility group protein（HMG）B1 and nuclear transcription factor（NF）-κB in patients with diabetic nephropathy（DN）. ***Methods*** A total of 120 patients with DN admitted to the outpatient of Shanghai Jiao Tong university affiliated sixth people's hospital south campus were enrolled from May 2020 to May 2021. According to random number table method, they were divided into paricalcitol group（paricalcitol）, valsartan group（valsartan） and combination group（paricalcitol combined with valsartan）, 40 cases in each group. After 1 month of continuous treatment, clinical curative effect and levels of renal function indexes［β2 microglobulin（β2M）, creatinine（Cr）］, renal fibrosis indexes［cystatin（Cys）C, tissue inhibitor of metalloproteinase（TIMP）-1］, HMGB1 and NF-κB in different groups were compared. The occurrence of adverse reactions during treatment was recorded in each group. ***Results*** The total effective rate of combination group was higher than that in paricalcitol group（87.50% *vs* 65.00%, $P<0.05$）. After treatment, the levels of β2M, Cr, CysC, TIMP-1, HMGB1 and NF-κB in combination group were lower than those in valsartan group and paricalcitol group（$P<0.05$）. ***Conclusion*** Compared with

收稿日期：2022-05-28；**修回日期：**2022-08-12
作者简介：赵文娟，主治医师，研究方向：老年呼吸系统、心血管系统、神经系统常见疾病诊治。
通信作者：夏世国，主治医师，研究方向：肾炎、急慢性肾功能衰竭、痛风、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等疾病诊治。
基金项目：上海市奉贤区科委基金资助项目（奉科20201503）

paricalcitol monotherapy, paricalcitol combined with valsartan has better effect of on DN, which can effectively improve renal function, delay renal fibrosis and better regulate the levels of HMGB1 and NF-κB.

Key words: paricalcitol; valsartan; diabetic nephropathy; renal fibrosis

糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）是糖尿病（diabetes mellitus，DM）的并发症之一，主要由血管疾病导致肾小球硬化而产生。DN 发生时常伴有其他器官组织病变，病情恶化后可形成终末期肾病[1]。由于 DN 的不可逆发展会给患者预后及生命健康带来严重影响，故及时、有效的治疗至关重要。

缬沙坦是一类肾素 - 血管紧张素系统（renin-angiotensin system，RAS）受体拮抗剂，能有效保护肾脏[2]；帕立骨化醇是维生素 D 类似物，与维生素 D 有极相似的生物学活性，可调节肾素和蛋白的表达[3]。高迁移率族蛋白（high mobility group protein，HMG）B1 作为一类结合蛋白，广泛存在于真核细胞核中，且参与 DN 的发生发展。核因子（nuclear factor，NF）-κB 的异常激活被认为与肾脏疾病具有一定相关性，能上调单核细胞趋化蛋白水平，参与 DN 的炎症反应。研究表明，RAS 受体拮抗剂联合维生素 D 类似物用药，可较好地延缓肾病发展[4]。基于此，本研究分析帕立骨化醇联合缬沙坦治疗 DN 的效果，及对 HMGB1、NF-κB 的影响，报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选取 2020 年 5 月至 2021 年 5 月于上海交通大学附属第六人民医院南院门诊收治的 DN 患者 120 例，按数字表法随机分为帕立骨化醇组、缬沙坦组、联合组各 40 例。样本量计算[5]：取 $\alpha = 0.05$，$\beta = 0.1$ 水准，参照相关研究[6]，缬沙坦及其联合骨化三醇联合治疗 DN 的有效率分别为 60.00%、90.00%，代入样本量计算公式，得每组需纳入约 40 例，即共纳入患者 120 例。

纳入标准：①符合《中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南》[7] 和《中国 2 型糖尿病防治指南》[8]DN 的诊断标准，即肾小球滤过率低于 60 ml/（min·1.73m^2）和（或）尿白蛋白 / 肌酐（creatinine，Cr）比值高于 30 mg/g 持续超过 3 个月。②对本研究了解知情并签署同意书。排除标准：①其他因素导致的急性肾衰竭、肾炎、肾病综合征。②合并其他传染病史者。③心、肝、肺、肾等组织器官功能异常。④合并恶性肿瘤者。⑤对本研究用药过敏者。⑥临床病历资料不齐者。本研究经本院伦理委员会批准通过（2020-KY-04）。

1.2 治疗方法

所有患者在治疗期间均控制饮食、适当运动、接受常规基础治疗，禁用血管扩张剂、抗凝、抗血小板药。同时，缬沙坦组口服缬沙坦分散片（80 mg/ 片，210925，海南皇隆制药股份有限公司），一日 1 次，每次 80 mg；帕立骨化醇组注射帕立骨化醇注射液（1 ml ： 5 μg，210119BC，美国 Abbvie 公司），一日 1 次，每次 0.4 μg/kg；联合组同时接受缬沙坦组和帕立骨化醇组的治疗方案。所有患者均连续治疗 1 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 主要观察指标

治疗 1 个月后，检测患者肾功能及尿蛋白、血糖水平，对临床疗效进行评估。显效：参照《中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南》[7]，空腹血糖（fasting blood glucose，FBG）＜ 6 mmol/L、尿白蛋白 /Cr ＜ 53 mg/g，肾功能检查基本正常；有效：FBG、尿白蛋白 /Cr 值减少 1/2，肾功能检查有恢复；无效：肾功能异常，各项指标未达正常标准。总有效率＝（显效例数＋有效例数）/ 总例数 ×100%。

1.3.2 次要观察指标

肾功能指标：3 组均于治疗前、治疗 1 个月后分别抽取空腹静脉血 3 ml，应用全自动生化分析仪（TBA-120FR，日本东芝公司）、低速离心 10 min 后低温保存，采用放射免疫法（试剂盒购自桂林英美

特生物科技公司）检测β_2微球蛋白（β_2-microglobulin，β_2M）、Cr水平。

肾纤维化指标：采用免疫比浊法（试剂盒购自深圳晶美生物技术有限公司）检测半胱氨酸蛋白酶抑制剂（cystatin，Cys）C水平，采用酶联免疫吸附法（试剂盒购自武汉优尔生科技有限公司）检测血清金属蛋白酶组织抑制物（tissue inhibitor of metalloproteinase，TIMP）-1。

血清HMGB1、NF-κB水平：采用酶联免疫吸附法（EIx-808型酶标仪，美国Bio-Tek公司）检测。

不良反应，记录3组治疗过程中不良反应发生情况，包括恶心、发烧及皮疹等。

1.4 统计学方法

采用SPSS20.0统计学软件进行分析，符合正态分布的计量资料用（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较用t检验，多组比较采用单因素方差分析；不符合正态分布的计量资料，以［M（P25，P75）］表示，采用Mann-Whitney U检验；计数资料用n（%）表示，组间比较用χ^2检验。以$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

帕立骨化醇组：男性患者23例，女性患者17例，年龄为（52.30±10.38）岁，DM病程（1.48±0.35）年。缬沙坦组：男性患者29例，女性患者11例，年龄为（51.12±9.79）岁，DM病程（1.37±0.30）年。联合组：男26例，女14例，年龄（52.04±9.66）岁，DM病程（1.42±0.33）年。3组组间比较，一般资料差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性，见表1。

2.2 临床疗效比较

帕立骨化醇组显效8例（20.00%），有效18例（45.00%），无效14例（35.00%），总有效26例（65.00%）；缬沙坦组显效10例（25.00%），有效17例（42.50%），无效13例（32.50%），总有效27例（67.50%）；联合组显效15例（37.50%），有效20例（50.00%），无效5例（12.50%），总有效35例（87.50%）。联合组总有效率高于帕立骨化醇组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），缬沙坦组与帕立骨化醇组的有效率比较，联合组与缬沙坦组的有效率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。

表1 3组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics among the three groups

组别	性别（男/女）/n（%）	年龄/岁	DM病程/年
帕立骨化醇组（n=40）	23（57.50）/17（42.50）	52.30±10.38	1.48±0.35
缬沙坦组（n=40）	29（72.50）/11（27.50）	51.12±9.79	1.37±0.30
联合组（n=40）	26（65.00）/14（35.00）	52.04±9.66	1.42±0.33
χ^2/t值	1.978	0.155	1.133
P值	0.372	0.856	0.326

2.3 肾功能指标比较

治疗后，3组β_2M、Cr水平较治疗前差异有统计学意义（$P<0.05$）；联合组β_2M、Cr水平低于缬沙坦组和帕立骨化醇组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；缬沙坦组与帕立骨化醇组β_2M、Cr水平差异无统计学意义（$P>0.05$），见表2。

2.4 肾纤维化指标比较

治疗后，3组CysC和TIMP-1水平较治疗前差异有统计学意义（$P<0.05$）；联合组CysC和TIMP-1水平低于缬沙坦组和帕立骨化醇组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；缬沙坦组与帕立骨化醇组CysC和TIMP-1水平差异无统计学意义（$P>0.05$），见表3。

2.5 HMGB1和NF-κB水平比较

治疗后，3组HMGB1和NF-κB水平较治疗前差异有统计学意义（$P<0.05$）；联合组HMGB1和NF-κB水平低于缬沙坦组和帕立骨化醇组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；缬沙坦组与帕立骨化醇组HMGB1和NF-κB水平差异无统计学意义（$P>0.05$），见表4。

2.6 不良反应比较

缬沙坦组发生恶心1例，发热1例；帕立骨化醇组发生恶心1例，皮疹2例；联合组发生恶心2例、皮疹1例。3组不良反应发生率差异无统计学意

表 2 3 组 β_2M 和 Cr 水平比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 2 Comparison of β_2M and Cr levels among the three groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	β_2M/mg·L^{-1}		Scr/μmol·L^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
帕立骨化醇组（n=40）	7.37±0.89	5.59±0.66*#	87.07±11.50	77.78±9.53*#
缬沙坦组（n=40）	7.52±0.83	5.68±0.62*#	86.45±12.37	78.21±10.08*#
联合组（n=40）	7.43±0.79	4.90±0.56*	86.82±11.29	67.71±8.40*
F值	0.325	19.277	0.028	16.110
P值	0.723	＜0.001	0.972	＜0.001

注：较治疗前，*P＜0.025；较联合组，#P＜0.025

Note: *vs* before treatment, *P＜0.025; *vs* the control group, #P＜0.025

表 3 3 组治疗前后肾纤维化指标比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 3 Comparison of renal fibrosis indexes among the three groups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$）

组别	CysC/mg·L^{-1}		TIMP-1/ng·mL^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
帕立骨化醇组（n=40）	3.18±0.41	2.46±0.34*#	2 135.46±244.50	1 743.84±189.56*#
缬沙坦组（n=40）	3.23±0.48	2.53±0.37*#	2 048.55±265.39	1 801.96±190.63*#
联合组（n=40）	3.20±0.39	1.97±0.25*	2 084.77±272.35	1 427.60±159.22*
F值	0.138	27.349	1.119	49.892
P值	0.871	＜0.001	0.330	＜0.001

注：较治疗前，*P＜0.025；较联合组，#P＜0.025

Note: *vs* before treatment, *P＜0.025; *vs* the control group, #P＜0.025

表 4 3 组治疗前后 HMGB1 和 NF-κB 水平比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 4 Comparison of HMGB1 and NF-κB levels among the three groups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$）

组别	HMGB1/μg·L^{-1}		NF-κB/μg·L^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
帕立骨化醇组（n=40）	84.15±10.24	45.24±9.61*#	37.91±6.50	26.08±4.21*#
缬沙坦组（n=40）	83.95±11.23	49.33±10.06*#	38.25±7.37	26.25±4.57*#
联合组（n=40）	84.02±10.35	33.81±8.27*	38.04±7.12	22.34±3.36*
F值	0.004	29.643	0.024	11.746
P值	0.996	＜0.001	0.976	＜0.001

注：较治疗前，*P＜0.025；较联合组，#P＜0.025

Note: *vs* before treatment, *P＜0.025; *vs* the control group, #P＜0.025

义（5.00% *vs* 7.50% *vs* 7.50%，P＞0.05）。

3 讨论

DN 是 DM 微血管并发症之一，初期临床表现为肾小球肥大、滤过率高，晚期则出现肾小管间质纤维化。DN 损伤肾功能，严重时还可造成肾衰竭甚至死亡。目前，临床多采用综合用药治疗 DN，如尿毒清颗粒联合奥美沙坦[8]，可较好地保护肾功能，有效减少血糖含量，且不良反应轻微。帕立骨化醇作为一种维生素 D 类似物，其对肾脏的保护作用近年来不断被学者发现[9-12]。缬沙坦作为一种 RAS 受体拮抗剂，可较好地降低肾小球内压及扩张血管。既往关于联合二者治疗 DN 的报道多围绕动物模型展开[13]，临床研究并不多见，讨论对肾纤维化影响的研究更是少见。

本研究结果显示，联合组有效率为87.50%，明显高于帕立骨化醇组，而帕立骨化醇组和缬沙坦组有效率差异无统计学意义，提示帕立骨化醇与缬沙坦单药治疗DN疗效基本相当，而联合治疗可有效提高临床疗效。李阳等[14]发现缬沙坦联合α-硫辛酸治疗早期DN有较佳的临床疗效，这与本研究结果大致一致。推测原因在于，缬沙坦通过扩张出球小动脉，改善肾脏血流动力学，降低尿蛋白排泄率，进而有效保护肾脏；而帕立骨化醇具备维生素D_3的活性，可抑制RAS Ⅱ的表达，减少蛋白尿，控制肾小球硬化，保护肾脏[15]；二者联用可较好地发挥协同作用，延缓肾脏疾病进展。同时，本研究结果显示，治疗后3组β_2M和Cr水平均有所下降，其中联合组β_2M和Cr水平均低于帕立骨化醇组和缬沙坦组，说明联合组肾功能得到较好保护，进一步说明联合治疗的疗效更佳，这主要与帕立骨化醇具有RAS阻断作用，且缬沙坦可抑制肾基质纤维化、增加机体胰岛素敏感性有关。

TIMP-1是一种针对基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMP）-9的特异性抑制物，能与其结合形成复合体，参与细胞外基质的降解，继而影响肾间质纤维化。另一方面，本研究结果显示，联合组肾纤维化指标CysC和TIMP-1水平均明显低于帕立骨化醇组和缬沙坦组，提示联合组肾纤维化得到了更好缓解，推测原因可能是帕立骨化醇能有效抑制转化生长因子（transforming growth factor，TGF）-β_1，TGF-β_1已被众多研究证实是导致肾纤维化的关键因子，而活性维生素D_3可抑制TGF-β_1活性，延缓肾脏纤维化与病情进展[16]。缬沙坦则能有效抑制TIMP-1表达，上调MMP-9表达，较好地保护肾脏，延缓肾纤维化[17]。

HMGB1是DM发病的关键中间物质，在体循环中受到炎症因子调节[18-19]。炎症反应发生时，HMGB1水平上调，与Toll样受体结合形成复合体，诱导信号传递，通过活化*NyD88*等多种途径活化NF-κB。王守章等[20]发现DM患者HMGB1水平较高，NF-κB也在肾病患者中高表达。此外，本研究结果显示，相较帕立骨化醇组和缬沙坦组，治疗后联合组HMGB1和NF-κB水平更低，提示帕立骨化醇联合缬沙坦治疗可有效调节HMGB1和NF-κB水平，这或与帕立骨化醇可抑制肾脏毒素释放有关，但其具体调节机制目前尚不十分明确，有待进一步探讨。既往研究显示，帕立骨化醇治疗DN不良反应发生率较低[21]，而本研究治疗过程中均未产生严重不良反应，说明该用药方案具备较高的安全性。

4 结论

帕立骨化醇联合缬沙坦治疗DN，较帕立骨化醇单独使用效果更佳，可保护肾功能，延缓肾纤维化，有效调节HMGB1和NF-κB水平，不失为一种临床用药方案。

参考文献：

[1] Shayman JA. Targeting glucosylceramide synthesis in the treatment of rare and common renal disease[J]. Semin Nephrol, 2018, 38(2): 183-192.

[2] Fonseca C, Brito D, Ferreira J, *et al*. Sacubitril/valsartan: a practical guide[J]. Rev Port Cardiol, 2019, 38(5): 309-313.

[3] Schuster A, Al-Makki A, Shepler B. Use of paricalcitol as adjunctive therapy to renin-angiotensin-aldosterone system inhibition for diabetic nephropathy: a systematic review of the literature[J]. Clin Ther, 2019, 41(11): 2416-2423.

[4] 何立芳, 李青科, 张秀香, 等. 骨化三醇对糖尿病肾病患者尿白蛋白排泄率影响的研究[J]. 河北医科大学学报, 2017, 38(2): 142-145.

[5] 时景璞. 临床研究中样本量的估计方法[J]. 中国临床康复, 2003, 10: 1569-1571.

[6] 李素燕, 陈倩雅. 骨化三醇联合缬沙坦对早期糖尿病肾病患者肾功能及血清Klotho, Vaspin, hs-CRP水平的影响[J]. 吉林医学, 2021, 42(8):1905-1906.

[7] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(1): 15-28.

[8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.

[9] 王建华. 实用医学科研方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 285-289.

[10] Tian Y, Lv G, Yang Y, *et al*. Effects of vitamin D on renal fibrosis in diabetic nephropathy model rats[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(6): 3028-3037

[11] Nakhoul N, Thawko T, Farber E, *et al*. The therapeutic effect of active vitamin D supplementation in preventing the progression of diabetic nephropathy in a diabetic mouse model[J]. J Diabetes Res, 2020, 26: 7907605.

[12] Eltablawy N, Ashour H, Rashed LA, *et al*. Vitamin D protection from rat diabetic nephropathy is partly mediated through Klotho expression and renin-angiotensin inhibition[J]. Arch Physiol Biochem, 2018, 124(5): 461-467

[13] 刘莹, 贾俊亚, 林珊. 腹腔注射帕立骨化醇的糖尿病肾病大鼠肾脏病理变化及自噬相关蛋白表达观察[J]. 山东医药, 2019, 59(24): 48-51.

[14] 李阳, 高明松, 孔彩霞, 等. 缬沙坦联合α-硫辛酸治疗早期糖尿病肾病患者的效果及对血清ET、β_2-MG水平的影响[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(11): 1217-1220.

[15] Trohatou O, Tsilibary EF, Charonis A, *et al*. Vitamin D_3 ameliorates podocyte injury through the nephrin signalling pathway[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(10): 2599-2609.

[16] 张敏, 黄艳, 罗嘉. 氯沙坦联合帕立骨化醇对糖尿病大鼠肾组织CTGF及RhoA/ROCK1表达的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(9): 903-906.

[17] 张艳琴, 李文冬, 高颖颖, 等. 高剂量缬沙坦治疗慢性肾小球肾炎合并高血压的临床效果及对TGF-β_1、MMP-9和TIMP-1的影响[J]. 解放军医药杂志, 2018, 30(6): 91-95.

[18] Chung S, Kim S, Kim M, *et al*. Treatment combining aliskiren with paricalcitol is effective against progressive renal tubulointerstitial fibrosis *via* dual blockade of intrarenal renin[J]. Plos One, 2017, 12(7): e0181757.

[19] Zhang H, Yang N, Wang T, *et al*. Vitamin D reduces inflammatory response in asthmatic mice through HMGB1/TLR4/NF-κB signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(2): 2915-2920.

[20] 王守章, 饶容丽, 陈荣. 糖尿病合并脑梗死患者血清HMGB1水平及其意义[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(5): 110-114.

[21] 周雪红, 刘曙艳, 李勇峰, 等. 维生素D受体激活剂治疗早期糖尿病肾病及对尿orosomucoid水平的影响[J]. 广东医学, 2020, 41(24): 2502-2505.

(编辑：虞　瑛)