

前列地尔序贯治疗糖尿病肾病的临床研究

孙永艳¹, 杨叶虹²

1. 朝阳市第二医院 内分泌科, 辽宁 朝阳 122000

2. 复旦大学附属华山医院 内分泌科, 上海 200040

摘要: **目的** 探讨前列地尔序贯治疗糖尿病肾病的临床疗效和安全性。**方法** 选取 2009 年 7 月—2014 年 7 月朝阳市第二医院内分泌科收治的 2 型糖尿病且初次诊断为糖尿病肾病临床前期患者 116 例, 随机分为对照组 (38 例), 前列地尔组 (39 例) 和前列地尔序贯组 (39 例)。对照组给予常规治疗方案, 前列地尔组在对照组基础上第 1、2 周加用前列地尔注射液, 静脉滴注, 2 mL/次, 1 次/d, 第 3、4 周继续常规治疗。前列地尔序贯组第 1、2 周治疗方法同前列地尔组, 第 3、4 周采用常规治疗联合口服贝前列素钠片, 1 片/次, 3 次/d。3 组患者均连续治疗 4 周。比较 3 组治疗前后总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cr)、24 h 尿微量白蛋白 (24 h UMA)、总蛋白、24 h 尿 6-酮前列素 F1 α (6-keto-PGF1 α)、血栓素 B2 和肾动脉血管阻力指数的变化情况。**结果** 治疗后, 3 组 TC、TG、LDL-C、24 h UMA、尿总蛋白、Cr、BUN、血栓素 B2、肾动脉阻力指数均显著降低, HDL-C、24 h 尿 6-keto-PGF1 α 显著升高, 同组治疗前后差异有统计意义 ($P < 0.05$)。且治疗后, 前列地尔组、前列地尔序贯组这些指标改善程度优于对照组, 而前列地尔序贯组优于前列地尔组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 前列地尔序贯治疗糖尿病肾病具有较好的临床疗效, 可明显改善患者血脂水平和肾功能, 同时还可升高 24 h 尿 6-keto-PGF1 α , 降低血栓素 B2 和肾动脉阻力指数, 值得临床推广应用。

关键词: 前列地尔注射液; 贝前列素钠片; 序贯治疗; 糖尿病肾病

中图分类号: R983

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2014)11-1262-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.11.017

Clinical study on sequential therapy of alprostadil in treatment of diabetic nephropathy

SUN Yong-yan¹, YANG Ye-hong²

1. Department of Endocrinology, The Second Hospital of Chaoyang City, Chaoyang 122000, China

2. Department of Endocrinology, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China

Abstract: **Objective** To investigate the curative effect and safety of sequential therapy of alprostadil in treatment of diabetic nephropathy. **Methods** Patients suffered from diabetic nephropathy from July 2009 to July 2014 in the Second Hospital of Chaoyang City (116 cases) were collected and randomly divided into control (38 cases), alprostadil (39 cases), and alprostadil sequential (39 cases) groups. Patients in the control group were given conventional treatment. Patients in the alprostadil group were iv administered with Alprostadil Injection in the first two weeks, 2 mL/time, once daily, and accepted conventional treatment in the third and fourth weeks. The treatment in the alprostadil sequential group were the same as the alprostadil group in the first two weeks, and the patients in alprostadil sequential group were *po* administered with Beraprost Sodium Tablets, 1 tablet/time, three times daily. The patients in three groups were treated for 4 weeks. The changes of TC, TG, HDL-C, LDL-C, BUN, Cr, 24 h UMA, total protein, 24 h 6-keto-PGF1 α , thromboxane B2, and resistance indexes of renal artery in three groups were compared. **Results** After treatment, TC, TG, LDL-C, 24 h UMA, total protein, Cr, BUN, thromboxane B2, and resistance indexes of renal artery in three groups were significantly reduced, HDL-C and 24 h 6-keto-PGF1 α were significantly increased, and the differences were statistically significant before and after treatment in the same group ($P < 0.05$). After treatment, these indexes in the alprostadil and alprostadil sequential groups improved better than those of control group, while the indexes in the alprostadil group improved better than those of alprostadil

收稿日期: 2014-08-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81000329)

作者简介: 孙永艳 (1971—), 女, 副主任医师, 研究方向是内分泌代谢疾病的治疗。Tel: 18004218619 E-mail: sunyongyan115@126.com

sequential groups, with significant difference between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Sequential therapy of alprostadil has good clinical effect in treatment of diabetic nephropathy, and can obviously improve the level of blood lipid and renal function, at the same time can also elevate 24 h 6-keto-PGF 1α and reduce thromboxane B $_2$ and resistance index of renal artery, which is worthy of clinical application.

Key words: Alprostadil Injection; Beraprost Sodium Tablets; sequential therapy; diabetic nephropathy

糖尿病肾病是糖尿病最常见的并发症之一,是导致终末期肾病的主要原因之一^[1]。糖尿病肾病与代谢紊乱、遗传、肾脏血流动力学和氧化应激密切相关^[2],由于其存在复杂的代谢紊乱且发病机制复杂,一旦发展到大量蛋白尿期,患者肾功能迅速损害且具有不可逆性。糖尿病肾病早期给予干预治疗,有可能延缓其发展,甚至可逆转患者肾功能^[3-4]。前列地尔是前列腺素 E $_1$ (PGE $_1$) 的脂微球载体制剂,具有脂微球靶向性,可显著改善糖尿病并发症如糖尿病足、糖尿病神经病变和糖尿病肾病等,且疗效显著^[5]。应用前列地尔治疗糖尿病肾病取得了不错的疗效,但有关其对糖尿病肾病患者血脂和肾血流动力学改变的报道有限。因此,朝阳市第二医院对糖尿病肾病患者采用前列地尔序贯治疗,观察患者尿微量白蛋白、血脂指标和肾血流动力学的变化,探讨其疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2009 年 7 月—2014 年 7 月朝阳市第二医院内分泌科收治的 2 型糖尿病且初次诊断为糖尿病肾病临床前期患者 116 例,其中男 61 例,女 55 例;年龄 35~78 岁,平均年龄 (48.9 ± 19.8) 岁;病程 5~12 年,平均病程 (8.5 ± 4.2) 年。所有患者均签署知情同意书。

入选标准:所有患者均符合 1999 年 WHO 制定的糖尿病诊断标准^[6];同时符合 Mogensen 的糖尿病肾病分期标准,均诊断为 III 期,尿蛋白排泄率 (UAER) $\geq 30 \sim 300$ mg/24 h^[7]。

排除标准:发热、感染、急慢性肾炎及其他引起蛋白尿的患者;对研究方案涉及药物有禁忌证者。

1.2 药物

替米沙坦片由江苏万邦生化医药股份有限公司生产,规格 40 mg/片,产品批号 0904704;阿托伐他汀片由辉瑞制药有限公司生产,规格 20 mg/片,产品批号 J01565;阿司匹林肠溶片由拜耳医药保健有限公司生产,规格 50 mg/片,产品批号 BJ16246;前列地尔注射液由西安力邦制药有限公司生产,规格 1 mL : 5 μ g,产品批号 0704243;贝前列素钠片

由北京泰德制药股份有限公司生产,规格 40 μ g/片,产品批号 0904508。

1.3 分组和治疗方法

将患者随机分为对照组 (38 例)、前列地尔组 (39 例) 和前列地尔序贯组 (39 例),其中对照组男 20 例,女 18 例,平均年龄 (47.5 ± 17.3) 岁,平均病程 (7.9 ± 5.1) 年;前列地尔组男 20 例,女 19 例,平均年龄 (49.1 ± 19.3) 岁,平均病程 (8.6 ± 4.2) 年;前列地尔序贯组男 21 例,女 18 例,平均年龄 (48.1 ± 17.3) 岁,平均病程 (8.1 ± 4.5) 年。3 组患者一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

所有患者治疗前 4 周饮食均采用低盐、低脂和优质蛋白。对照组给予常规治疗方案,根据患者病情给予降糖药物;所有患者口服替米沙坦片 1 片/次,1 次/d;阿托伐他汀片 1 片/次,1 次/d;阿司匹林肠溶片 1 片/次,2 次/d。在此基础上,前列地尔组第 1、2 周加用前列地尔注射液,静脉滴注,2 mL/次,1 次/d,第 3、4 周继续常规治疗。前列地尔序贯组第 1、2 周治疗方法同前列地尔组,第 3、4 周采用常规治疗联合口服贝前列素钠片,1 片/次,3 次/d。3 组患者均连续治疗 4 周。

1.4 观察指标

治疗前后,抽取患者空腹静脉血,采用 Olympus 全自动生化分析仪分别测定 3 组患者尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cr)、总胆固醇 (Tc)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-c) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-c)。同时留取患者 24 h 尿液,检测 24 h 尿微量白蛋白 (UMA),尿总蛋白,尿 6-酮前列腺素 F 1α (6-keto-PGF 1α) 和血栓素 B $_2$ 。应用 GE VIVID5 型,探头频率 3.5 MHz 的彩色多普勒超声诊断仪检测患者肾动脉血流速度,计算患者主肾动脉、段动脉和叶间动脉阻力指数。

1.5 不良反应

观察 3 组患者在治疗过程中有无少尿、水肿、恶心、头痛、注射部位疼痛和红肿等不良反应发生。

1.6 统计学处理

统计分析所有资料采用 SPSS 13.0 进行分析处理,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表

示并行 t 检验。相关性分析采用 Logistic 回归分析。

2 结果

2.1 3 组治疗前后血脂比较

3 组患者治疗后, TC、TG、LDL-C 水平均显著降低, HDL-C 水平显著升高, 同组治疗前后差异有统计意义 ($P < 0.05$)。且治疗后, 前列地尔组、前列地尔序贯组血脂改善程度优于对照组, 而前列地尔序贯组优于前列地尔组, 差异有统计学意义 ($P <$

0.05), 见表 1。

2.2 3 组肾功能比较

治疗后, 3 组患者 24 h UMA、尿总蛋白、Cr 和 BUN 水平较治疗前明显下降, 同组治疗前后差异有统计意义 ($P < 0.05$); 且治疗后, 前列地尔组、前列地尔序贯组血脂改善程度优于对照组, 而前列地尔序贯组优于前列地尔组, 差异有统计学意义 ($P <$

表 1 3 组治疗前后血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on levels of blood lipid before and after treatment in three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)
对照	38	治疗前	6.86±1.02	2.95±0.35	0.69±0.21	3.92±0.38
		治疗后	5.33±0.69*	2.32±0.62*	0.88±0.11*	2.66±0.42*
前列地尔	39	治疗前	6.93±1.15	2.89±1.11	0.67±0.33	3.88±0.26
		治疗后	5.00±0.93*▲	1.85±0.13*▲	0.95±0.41*▲	2.45±0.18*▲
前列地尔序贯	39	治疗前	6.89±0.87	2.88±0.78	0.70±0.18	3.79±0.24
		治疗后	4.02±1.04*▲#	1.57±0.45*▲#	1.21±0.29*▲#	2.04±0.12*▲#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组比较: ▲ $P < 0.05$; 与前列地尔组比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group t; # $P < 0.05$ vs alprostadil group

表 2 3 组治疗前后肾功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on kidney functions before and after treatment in three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	24 h UMA/mg	尿总蛋白/(g·24 h ⁻¹)	Cr/(μmol·L ⁻¹)	BUN/(mmol·L ⁻¹)
对照	38	治疗前	482.4±82.4	2.11±0.34	97.4±18.5	7.8±1.2
		治疗后	448.9±58.9*	2.01±0.21*	76.4±19.3*	6.6±0.7*
前列地尔	39	治疗前	496.6±91.5	2.19±0.31	99.6±17.4	7.6±0.6
		治疗后	402.8±79.5*▲	1.85±0.19*▲	65.3±16.8*▲	6.0±1.1*▲
前列地尔序贯	39	治疗前	489.9±85.8	2.08±0.44	98.4±21.5	7.9±0.9
		治疗后	350.2±93.1*▲#	1.41±0.25*▲#	54.1±8.2*▲#	5.3±0.5*▲#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组比较: ▲ $P < 0.05$; 与前列地尔组比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group t; # $P < 0.05$ vs alprostadil group

2.3 3 组 24 h 尿 6-keto-PGF1α、血栓素 B2 和肾动脉阻力指数比较

治疗后, 前列地尔组、前列地尔序贯组患者 24 h 尿 6-keto-PGF1α 升高, 血栓素 B2, 主肾动脉、段动脉和叶间动脉阻力指数下降, 同组治疗前后差异有统计意义 ($P < 0.05$); 且前列地尔组、前列地尔序贯组的改善程度优于对照组, 而前列地尔序贯组优于前列地尔组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 不良反应

前列地尔组出现注射部位红肿、胀痛 1 例, 局部湿敷后好转。前列地尔序贯组出现轻度头晕、头痛、恶心 1 例, 未影响治疗。其余患者未出现严重药物不良反应。

3 讨论

糖尿病肾病是糖尿病慢性微血管病变的重要表现之一, 是糖尿病死亡的主要原因之一, 与遗传和环境因素密切相关。糖尿病肾病发病早期疾病进展较缓慢, 难以发现, 临床上确诊时多已发展为 IV 期或 V 期。糖尿病肾病早期病理改变为肾小球血流量及滤过率增加所致肾小球肥大, 随病情发展肾小球毛细血管变窄、阻力增加, 基底膜增厚和系膜基质扩张, 晚期则表现为肾小球硬化和间质纤维化^[8]。早期糖尿病肾病, 又称持续微量白蛋白尿期, 在此阶段若通过正确的治疗, 可使患者肾功能逆转; 但一旦晚期出现蛋白尿, 肾功能就会迅速恶化, 并进入终末期肾病。因此, 糖尿病肾病 III 期是治疗糖尿病肾病的关键期, 对控制肾病进展具有重大意义。蛋

表 3 3 组 24 h 尿 6-keto-PGF1 α 、血栓素 B2 和肾动脉阻力指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on 24 h urine 6-keto-PGF1 α , thromboxane B2, and resistive indexes in three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	6-keto-PGF1 α (ng·24 h ⁻¹)	血栓素 B2(ng·24 h ⁻¹)	动脉阻力指数		
					主肾动脉	段动脉	叶间动脉
对照	38	治疗前	252.4 $\pm$ 42.3	172.1 $\pm$ 34.2	0.77 $\pm$ 0.02	0.70 $\pm$ 0.03	0.66 $\pm$ 0.05
		治疗后	261.5 $\pm$ 49.9	165.0 $\pm$ 31.2	0.77 $\pm$ 0.06	0.71 $\pm$ 0.02	0.67 $\pm$ 0.04
前列地尔	39	治疗前	246.6 $\pm$ 41.5	172.1 $\pm$ 26.7	0.76 $\pm$ 0.04	0.69 $\pm$ 0.05	0.66 $\pm$ 0.04
		治疗后	289.8 $\pm$ 52.5* Δ	150.4 $\pm$ 25.1* Δ	0.70 $\pm$ 0.04* Δ	0.65 $\pm$ 0.03* Δ	0.62 $\pm$ 0.02* Δ
前列地尔序贯	39	治疗前	259.9 $\pm$ 45.7	177.0 $\pm$ 29.8	0.77 $\pm$ 0.02	0.69 $\pm$ 0.04	0.66 $\pm$ 0.02
		治疗后	321.5 $\pm$ 53.1* Δ #	136.9 $\pm$ 28.1* Δ #	0.66 $\pm$ 0.03* Δ #	0.62 $\pm$ 0.04* Δ #	0.59 $\pm$ 0.03* Δ #

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组比较: $\Delta P < 0.05$; 与前列地尔组比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs alprostadil group

白尿是糖尿病肾病预后不良的一个重要标志, 控制患者血糖、血压, 减少尿蛋白是目前延缓糖尿病肾病进展的主要治疗方向。

前列地尔为 PGE1 的靶向制剂, 报道称, PGE1 广泛分布于体内, 具有改善血液动力学、扩血管、降低外周阻力、改善血液流变学、抑制血小板聚集、抑制血小板的活化、促进血栓周围已活化的血小板逆转、改善微循环的作用^[2]。前列地尔可改善患者血液流变学, 通过抑制血小板凝集, 抑制血小板活化, 促进血栓周围已活化的血小板逆转; 可激活脂蛋白酶及促进三酰甘油水解, 降低血脂和血黏度; 脂肪球具有靶向分布的特点, 所以使得前列地尔能够以高浓度聚集于肾小球, 发挥其药理作用^[9]。贝前列素钠片为口服 PGE1 类似物, 其药理学作用与前列地尔类似。在前列地尔治疗基础上, 患者继续口服贝前列素钠片序贯治疗可以进一步改善血液流变学, 抑制血小板凝集, 抑制血小板活化。

蛋白尿是糖尿病肾病患者致死、致残的一个重要危险因素。Cr 和 BUN 水平取决于肾脏的排泄能力, 是临床上判定肾功能异常最客观的指标。24 h 尿 6-keto-PGF1 α 可反映肾脏血瘀状况。本研究显示, 前列地尔序贯组治疗后血脂、24 h 尿 UMA 和总蛋白、24h 尿 6-keto-PGF1 α 和血栓素 B2 等指标改善更为明显, 表明前列地尔与贝前列素钠片序贯疗法能更好的改善患者的血脂水平, 抑制血小板活化, 降低尿蛋白, 且无严重不良反应。血管阻力指数与血管弹性和肾实质改变相关, 可反映肾血管床的阻力状态, 与糖尿病肾病进展独立相关。本研究显示, 前列地尔与贝前列素钠片序贯疗法能显著降低主肾动脉、段动脉和叶间动脉的阻力指数, 提示其可在

一定程度上改善患者肾脏血流动力学的异常状态。

综上所述, 前列地尔序贯治疗早期糖尿病肾病具有较好的临床疗效, 可明显改善患者血脂水平和肾功能, 同时还可升高 24 h 尿 6-keto-PGF1 α , 降低血栓素 B2 和主肾动脉、段动脉和叶间动脉的阻力指数, 值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 孔 岩, 单春艳, 常宝成, 等. 前列地尔序贯疗法对临床蛋白尿期糖尿病肾病的疗效观察 [J]. 临床荟萃, 2012, 27(12): 1013-1017.
- [2] 郭 辉. 吡格列酮联合前列地尔治疗早期糖尿病肾病的临床观察 [J]. 中国社区医师, 2014, 30(11): 38-39.
- [3] Surfis K C, Forbes J M. Interactions between advanced glycation end-products (AGE) and their receptors in the development and progression of diabetic nephropathy are these receptors valid therapeutic targets [J]. *Curr Drug Targets*, 2009, 10(1): 42-50.
- [4] 陆 帅, 王 娟. 前列地尔治疗 IV 期糖尿病肾病的疗效观察 [J]. 中国全科医学, 2013, 16(4): 1388-1390.
- [5] 岳 丹, 郑 阳, 刘 勇. 前列地尔与银杏达莫治疗糖尿病肾病的临床疗效比较 [J]. 山东医药, 2011, 51(52): 105-106.
- [6] World Health Organization. Definition, diagnose and classification of diabetes mellitus and its complication [S]. Geneva: 1999: 53-56.
- [7] 陈以平. 肾病辨证与辨病治疗 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 143-144.
- [8] 劳丹华, 黄剑娴, 廖 虹, 等. 前列地尔联合尿毒清辅助治疗 IV 期糖尿病肾病 30 例效果观察 [J]. 山东医药, 2011, 51(51): 67-68.
- [9] 牟亚汝, 周 颖, 张钟文, 等. 前列腺素 E1 对糖尿病肾病大鼠肾功能及肾组织细胞凋亡的影响 [J]. 山东医药, 2012(6): 36-38.