

左卡尼汀联合前列地尔治疗糖尿病肾病的临床疗效及其安全性

王晓茹¹, 周秀岚², 马惠红³

1. 内蒙古师范大学医院药剂科, 内蒙古 呼和浩特 010022

2. 内蒙古医科大学附属医院药剂科, 内蒙古 呼和浩特 010050

3. 内蒙古师范大学医院内科, 内蒙古 呼和浩特 010022

摘要: **目的** 探讨左卡尼汀联合前列地尔治疗糖尿病肾病的临床疗效及其安全性。**方法** 选择2013年8月—2016年12月在内蒙古医科大学附属医院就诊的糖尿病肾病患者102例, 随机分为两组, 对照组50例, 患者接受前列地尔注射液治疗; 联合组52例, 在对照组的基础上, 联合应用左卡尼汀, 两组均持续治疗1个月。分别检测两组患者治疗前后的血糖水平以及肾功能相关指标; 评价两组患者治疗后的临床疗效, 记录并分析两组患者在治疗期间不良反应的发生情况。**结果** 经治疗, 两组患者的空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2 h BG)、24 h蛋白尿(24 h uPro)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)以及尿微球蛋白(β 2-MG)等均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且联合组以上指标均低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。经治疗, 联合组患者的治疗总有效率为94.2%, 显著高于对照组的70.0%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗期间, 对照组发生不良反应的总发生率为20.0% (10/50), 联合组为5.8% (3/52), 其差异无统计学意义。**结论** 左卡尼汀联合前列地尔用于治疗糖尿病肾病临床疗效显著, 可有效控制血糖, 改善肾功能, 一定程度降低不良事件的发生率, 值得临床推广应用。

关键词: 左卡尼汀; 前列地尔; 糖尿病肾病; 血糖; 肾功能; 疗效

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2017)10-1481-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.10.025

Curative effect and safety of L-carnitine combined with alprostadil for patients with diabetic nephropathy

WANG Xiao-ru¹, ZHOU Xiu-lan², MA Hui-hong³

1. Department of Pharmacy, The Hospital of Inner Mongolia Normal University, Hohhot 010022, China

2. Department of Pharmacy, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China

3. Department of Internal, The Hospital of Inner Mongolia Normal University, Hohhot 010022, China

Abstract: Objective To explore the curative effect and safety of L-carnitine combined with alprostadil for patients with diabetic nephropathy. **Methods** 102 patients with diabetic nephropathy were enrolled in hospital of Inner Mongolia normal university from August 2013 to December 2016, of which patients divided into two groups randomly, control group ($n = 50$) accepted alprostadil treatment, and combined group ($n = 52$) adopted L-carnitine based on the patients in control group. The blood glucose and renal functions were detected respectively after treatment. And the curative effect was evaluated and compared between two groups; The adverse reactions were recorded and analyzed in the period of treatment. **Results** After treatment, the FBG, 2 h BG, 24 h uPro, BUN, Scr and β 2-MG of patients in two groups were decreased significantly ($P < 0.05$), and the change of combined group was higher than those control group significantly ($P < 0.05$). After treatment, the total efficiency of combined group was higher than that patients in control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions of control group in the period of treatment was 20.0% (10/50), and combined group was 5.8% (3/52), and which difference from two groups was no significance. **Conclusions** L-carnitine combined with alprostadil for patients with diabetic nephropathy deserved popularization in clinic, and which not only possessed remarkable curative effect, but also well controlled the blood glucose level, improved the renal function, decreased the incidence of adverse reactions certainly.

Key words: L-carnitine; alprostadil; diabetic nephropathy; blood glucose; renal function; curative effect

收稿日期: 2017-05-04

作者简介: 王晓茹(1965—), 女, 本科, 副主任药师, 研究方向为临床合理用药。Tel: 13848153036 E-mail: wangxiaoru_1965@medicinepap.com

糖尿病是临床常见的全身代谢性疾病,近几年,随着人们生活水平的提高以及饮食结构的改变,该病发病率随之升高,糖尿病肾病是糖尿病常见的微血管并发症之一,也是导致糖尿病患者死亡的主要原因,据报道,糖尿病发展为糖尿病肾病的机率高达 60%^[1]。糖尿病肾病的发病机制较为复杂,临床主要表现为蛋白尿、高血压、肾功能进行性损害甚至发展为肾衰竭,严重威胁患者的生命健康^[2]。目前临床治疗糖尿病肾病以药物治疗为主,前列地尔是用于治疗糖尿病并发症的新型高生物活性物质,可通过改善微循环及肾血管功能降低尿中蛋白量,从而改善糖尿病患者的肾功能^[3]。左卡尼汀属于类维生素营养物,能够通过抗氧化作用促进脂质代谢,进而调节体内血糖代谢和脂代谢^[4]。近两年已有少量文章报道左卡尼汀联合前列地尔用于治疗糖尿病肾病的研究,本研究拟通过比较糖尿病肾病患者治

疗前后的糖代谢及肾功能探讨左卡尼汀联合前列地尔的临床疗效及其安全性。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选择 2013 年 8 月—2016 年 12 月在内蒙古医科大学附属医院就诊的糖尿病肾病患者 102 例,所有患者经诊断,均符合世界卫生组织(WHO)制订的糖尿病肾病的诊断标准^[5],且经检测均有蛋白尿症状,排除标准:患有严重心肝器官功能疾病患者;患者有高血压、血液疾病患者;患有其他免疫性疾病患者;患有其他泌尿系统疾病患者。所有患者对本研究均知情同意,且经过医院伦理委员会同意。所有患者按照随机数字法分为两组,对照组 50 例,联合组 52 例。两组患者的性别、年龄、HR、SBP、DBP 等基本资料差异不显著,两组资料具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison on the general data between two groups

组别	n/例	性别(男/女)	年龄/岁	HR/(次·min ⁻¹)	SBP/mmHg	DBP/mmHg
对照	50	22/28	59.8±6.5	79.4±7.2	177.8±9.6	99.8±10.1
联合	52	25/27	60.3±7.1	79.3±8.0	178.2±11.3	101.5±9.6

1 mmHg=0.133 kPa

1.2 治疗方法

所有患者入院后均进行常规降血糖治疗,将空腹血糖(FBP)控制在 7 mmol/L 以内,餐后 2 h 血糖(2 h BP)控制在 10 mmol/L 以内。所有患者在常规治疗的基础上进行以下治疗,对照组患者静脉滴注前列地尔注射液(哈药集团生物工程有限公司生产,规格 1 mL:5 μg,批号 201301011),即将 20 μg 前列地尔溶于 100 mL 生理盐水中,每天滴注 1 次,持续治疗 1 个月。联合组患者在对照组的基础上静脉滴注左卡尼汀注射液(吉林津升制药有限公司生产,规格 1 g,批号 1305201),即将 1.0 g 左卡尼汀溶于 100 mL 生理盐水中,每天滴注 1 次,持续治疗 1 个月。

1.3 疗效评价标准

分别评价两组患者治疗后的临床疗效,评价标准依据《临床疾病治愈好转标准》^[6]:临床症状全部消失或基本消失,且患者无不适感觉为显效;临床症状得到明显缓解,但有轻微不适感觉为有效;临床症状无明显缓解甚至加重为无效。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.4 观察指标

于治疗前后分别采集患者的空腹静脉血、餐后 2 h 静脉血,采用葡萄糖氧化酶法测定患者 FBG 以及 2 h BG 水平;分别采集患者治疗前后静脉血,采用酶联免疫法分别检测患者血清中 24 h 蛋白尿(24 h uPro),血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)以及尿微球蛋白(β2-MG)水平并进行统计学分析。

1.5 不良反应

记录并分析两组患者在治疗期间不良反应的发生情况。

1.6 统计学处理方法

用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料的比较用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血糖、肾功能的比较

由表 2 可见,治疗前两组患者的 FBP、2 h BG 等血糖指标以及 24 h uPro、BUN、Scr、β2-MG 等肾功能指标差异不显著;经治疗,两组患者的 FBP、2 h BG、24 h uPro、BUN、Scr 以及 β2-MG 均显著

降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且联合组以上指标均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2 两组患者治疗后临床疗效

表2 两组患者治疗前后血糖、肾功能相关指标的变化 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Changes of blood glucose and renal function in patients of the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	FBG/(mmol·L ⁻¹)	2 hBG/(mmol·L ⁻¹)	24 h uPro/(g·L ⁻¹)	BUN/(mmol·L ⁻¹)	Scr/(μmol·L ⁻¹)	β2-MG/(mg·L ⁻¹)
对照	50	治疗前	11.8±2.8	11.3±3.7	1.8±0.2	13.3±0.8	285.2±22.3	3.2±0.2
		治疗后	9.2±2.3 [#]	9.6±4.1 [#]	1.6±0.5 [#]	11.2±2.0 [#]	259.5±21.7 [#]	2.5±0.3 [#]
联合	52	治疗前	12.0±2.5	11.5±3.9	1.8±0.3	13.4±1.1	274.7±20.6	3.1±0.3
		治疗后	6.4±2.4 ^{##}	8.3±3.8 ^{##}	1.3±0.4 ^{##}	9.7±0.4 ^{##}	212.6±19.4 ^{##}	2.0±0.2 ^{##}

与同组治疗前比较: [#] $P < 0.05$; 与治疗前对照组比较: ^{*} $P < 0.05$

[#] $P < 0.05$ vs same group before treatment; ^{*} $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组患者治疗后临床疗效的比较

Table 3 Comparison on clinical efficacy between two groups after treatment

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	16	19	15	70.0
联合	52	28	21	3	94.2 [*]

与对照组比较: ^{*} $P < 0.05$

^{*} $P < 0.05$ vs control group

2.3 两组患者发生不良反应情况的比较

两组患者在治疗过程中均没有发生严重的不良反应, 其中对照组发生腹痛、恶心呕吐等不良反应各3例, 发生发热、皮肤红肿各2例; 联合组患者发生腹痛、恶心呕吐、腹泻各1例, 所有症状均随着治疗自行缓解。经统计分析, 对照组发生不良反应的总发生率为20.0% (10/50), 联合组为5.8% (3/52), 其差异无统计学意义。

3 讨论

糖尿病是全球范围常见的代谢性慢性疾病, 据统计, 至2010年全球糖尿病患者已超过3亿, 该病在发展过程中可能引发诸多并发症, 其中糖尿病肾病是临床常见的糖尿病并发症, 也是糖尿病最为严重的并发症^[7]。糖尿病肾病的发病机制主要与机体糖脂代谢异常密切相关, 其中糖代谢紊乱是诱发该病的主要原因, 长期的高血糖状态导致肾小球肥大, 肾脏血管损伤, 加上氧化应激、炎症反应等综合作用, 引发肾小球硬化、肾间质纤维化等情况, 最终发展为终末期肾衰竭, 成为糖尿病患者最终致死的主要原因^[8]。据研究报道, 糖尿病肾病患者早期因肾小球基底膜增厚而呈现高滤过状态, 综合肾脏滤过和重吸收功能异常, 使得白蛋白滤出增加, 临床

由表3可见, 经治疗, 联合组患者的治疗总有效率为94.2%, 显著高于对照组的70.0%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

研究证实, 患者一旦发生蛋白尿, 患者肾功能则开始出现慢性减退, 极大威胁患者的生命健康^[9]。

目前临床常规以控制血糖、血压及血脂等方法为主治疗糖尿病肾病。前列地尔是临床用于治疗糖尿病肾病的新型高生物活性物质, 是在脂微球内加入前列腺素E1制成的新脂微球体制剂, 与传统前列腺素药物相比具有持续高效等作用, 可靶向性分布于病灶, 集中于肾小球部位, 从而发挥前列素E的作用^[3]。研究表明, 前列地尔能够通过激活腺苷环化酶提升血小板内环磷酸腺苷水平, 进而抑制血小板聚集, 阻止缩血管效应, 改善机体微循环, 扩张肾血管, 有效降低尿中蛋白量, 改善肾功能^[10]。左卡尼汀属于天然营养物, 是一种内源性物质, 在机体的代谢中必不可少, 可通过氧化作用促进脂类、葡萄糖及氨基酸等的代谢, 从而改善机体能量供应, 其中以促进脂肪的能量代谢作用最为显著^[11], 临床研究表明, 糖尿病患者补充左卡尼汀可提高胰岛素抵抗性, 改善糖耐量, 有助于患者控制血糖水平^[12], 另有研究表明, 左卡尼汀可通过促进自由基清除酶活性对抗氧化应激和炎症反应, 保护细胞膜功能, 进而保护机体组织器官^[13]。美国食品药品监督管理局 (FDA) 认为左卡尼汀是“公认安全无毒”的, 并

批准用于体内明显缺乏左卡尼汀的终末肾衰竭的预防和治疗^[14], 目前已有文章报道左卡尼汀用于治疗糖尿病肾病且临床疗效显著, 然而左卡尼汀联合前列地尔用于治疗糖尿病肾病的研究报道并不多, 本研究以在内蒙古医科大学附属医院进行治疗的糖尿病肾病患者为研究对象, 探讨联合用药的临床疗效及其安全性。

本研究表2比较了两组患者治疗前后的血糖和肾功能指标, 结果显示, 两组患者经过治疗后, FBP、2 h BG 等血糖质变以及 24 h uPro、BUN、Scr 以及 β 2-MG 等肾功能指标均显著降低 ($P < 0.05$), 且联合组下降的程度显著高于对照组 ($P < 0.05$), 由此提示, 联合组患者接受左卡尼汀联合前列地尔治疗, 较前列地尔单一用药可显著控制体内血糖水平, 并且改善肾功能, 夏朝霞等^[15]研究员通过研究发现, 左卡尼汀联合前列地尔治疗糖尿病肾病可显著改善患者肾功能, 与本研究结果一致。本研究进一步评价两组患者治疗后的临床疗效, 由表3可见, 联合组治疗的总有效率为 94.5%, 显著高于对照组的 70.0% ($P < 0.05$), 由此提示我们左卡尼汀联合前列地尔可显著提高临床疗效。分析两组患者在治疗期间不良反应的发生情况, 对照组的总发生率为 20.0% (10/50), 联合组为 5.8% (3/52), 其差异无统计学意义, 由此说明, 左卡尼汀辅助前列地尔用药, 在一定程度上可以提高患者对药物的耐受性, 降低不良反应的发生率。

综上所述, 左卡尼汀联合前列地尔用于治疗糖尿病肾病可显著控制血糖含量, 改善肾功能, 提高临床疗效, 一定程度降低不良事件的发生率, 值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 马龙飞. 尿微量白蛋白在糖尿病肾病早期中的临床意义 [J]. 中国医学创新, 2011, 20(20): 115-116.
- [2] 高超, 陈星华, 潘阳彬, 等. 2 型糖尿病患者血尿酸与尿蛋白水平的相关性研究 [J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(1): 35-40.
- [3] 魏林, 傅奕, 汪慧琪, 等. 渴络欣与前列地尔治疗糖尿病肾病疗效观察 [J]. 糖尿病新世界, 2016, 19(1): 16-18.
- [4] 何翠嫦, 蒙家敏, 韦启麒. 左卡尼汀维持性血液透析患者中的应用进展概况 [J]. 中国伤残医学, 2014(11): 283-284.
- [5] Levey A S, Coresh J. Chronic kidney disease [J]. Lancet, 2012, 379(9811): 165.
- [6] 王红梅. 前列地尔联合依那普利治疗糖尿病肾病蛋白尿 30 例的效果分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(64): 121-123.
- [7] Yang S H, Dou K F, Song W J. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. New Engl J Med, 2010, 362(25): 1090-1101.
- [8] 靳明伟. 羟苯磺酸钙联合氯沙坦钾治疗糖尿病肾病蛋白尿的临床观察 [J]. 中国临床新医学, 2015(2): 143-145.
- [9] Najafian B, Alpers C E, Fogo A B. Pathology of human diabetic nephropathy [J]. Contr Nephrol, 2011, 170(170): 36-47.
- [10] 王建亭, 牛保大. 前列地尔联合左卡尼汀治疗慢性肾脏病临床分析 [J]. 吉林医学, 2016, 37(11): 2784-2785.
- [11] Mynatt R L. Carnitine and type 2 diabetes [J]. Diab/Metabol Res Rev, 2009, 25(S1): S45-S49.
- [12] Derosa G, Maffioli P, Salvadeo S A, et al. Sibutramine and L-carnitine compared to sibutramine alone on insulin resistance in diabetic patients [J]. Int Med, 2010, 49(16): 1717.
- [13] Pekala J, Patkowska-Soko B, Bodkowski R, et al. L-carnitine--metabolic functions and meaning in humans life [J]. Curr Drug Metabolism, 2011, 12(7): 667-678.
- [14] Guo X, Dumas M, Robinson B L, et al. Acetyl L-carnitine targets adenosine triphosphate synthase in protecting zebrafish embryos from toxicities induced by verapamil and ketamine: An in vivo, assessment [J]. J Appl Toxicol, 2016, 37(2): 192.
- [15] 夏朝霞, 路伟, 汪代杰, 等. 左卡尼汀联合前列地尔治疗糖尿病肾病的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(13): 1172-1174.