

· 论 著 ·

## $\alpha$ 硫辛酸联合前列地尔治疗早期糖尿病肾病疗效观察

李正芳, 陈中沛, 方 芳, 朱丹平<sup>△</sup>

(重庆市中医院/重庆市第一人民医院内分泌科 400021)

**摘要:**目的 评价  $\alpha$  硫辛酸联合前列地尔治疗早期糖尿病肾病(DN)的疗效。方法 选择 2008 年 12 月至 2011 年 3 月该院确诊为早期 DN 患者 75 例,随机分为 3 组,每组 25 例。联合组予凡可佳每日 600 mg+0.9%生理盐水 250 mL 静脉滴注 1 次,连续静脉滴注 5 d 后,停用 2 d,再次使用,并加用凯时每日 2 mL+0.9%生理盐水 10 mL 静脉推注 1 次。 $\alpha$  硫辛酸组予凡可佳每日 600 mg+0.9%生理盐水 250 mL 静脉滴注 1 次,连续静脉滴注 5 d 后,停用 2 d,再次使用。前列地尔组予凯时每日 2 mL+0.9%生理盐水 10 mL 静脉推注 1 次。治疗时间约为 4 周,期间监测血糖,4 周后测定 24 h 尿微量清蛋白排泄率(UAER)。结果 3 组治疗前、后血糖基本达标,联合组 24 h UAER 降低明显优于  $\alpha$  硫辛酸组、前列地尔组( $P<0.05$ ),联合组和前列地尔组眼底事件、皮下淤血及凝血时间延长发生率均较  $\alpha$  硫辛酸组增加( $P<0.05$ )。结论  $\alpha$  硫辛酸联合前列地尔治疗早期 DN 有较好的疗效。

**关键词:**糖尿病肾病; $\alpha$  硫辛酸;前列地尔

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.25.007

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)25-2514-02

### The therapeutic effect and safe analysis of alprostadil in combination with $\alpha$ -lipoic acid for early diabetic nephropathy

Li Zhengfang, Chen Zhongpei, Fang Fang, Zhu Danping<sup>△</sup>

(Department of Endocrinology, Traditional Chinese Medicine Hospital of Chongqing/

First People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400021, China)

**Abstract:** **Objective** To evaluate the therapeutic effect of alprostadil in combination with  $\alpha$ -lipoic acid for early diabetic nephropathy. **Methods** 75 Patients with early diabetic nephropathy were divided into three groups, the treatment group and control group. Treatment group were treated with alprostadil in combination with  $\alpha$ -lipoic acid, the control group was given only alprostadil. Their other treatment plan was the same. The course was four weeks. Blood glucose, UAER and hemorrhage of the two groups were compared before and after the treatment. **Results** The UAER of treatment group was obviously superior to the town control groups ( $P<0.05$ ) and the number of hemorrhage was increased. **Conclusion** Alprostadil in combination with  $\alpha$ -lipoic acid can improve the effect of early diabetic nephropathy.

**Key words:** Early diabetic nephropathy; Alprostadil;  $\alpha$ -lipoic acid

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病微血管并发症之一,也是导致终末期肾脏疾病(end-stage renal disease, ESRD)的一个常见病因<sup>[1]</sup>。近年来,有研究发现,线粒体超氧化物产生过多是导致包括 DN 在内的糖尿病慢性并发症的共同机制<sup>[2]</sup>。过氧化反应异常可促使 DN 发生、发展<sup>[3]</sup>。改善氧化应激状态可能是防治糖尿病慢性并发症的有效措施。现将本院  $\alpha$  硫辛酸联合前列地尔治疗早期 DN 疗效报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择本院 2008 年 12 月至 2011 年 3 月住院患者中确诊为早期 DN 患者 75 例,其中男 47 例,女 28 例,年龄 47~78 岁,病程 4~7 年。随机分为联合组、 $\alpha$  硫辛酸组及前列地尔组,每组 25 例。入选标准:(1)予以放射免疫法测定 24 h 尿微量清蛋白排泄率(urine albumin excretion rate, UAER)3 次,取其平均值,UAER 150~100  $\mu$ g/min(UAER>20~<200  $\mu$ g/min 为早期 DN 标准<sup>[4]</sup>);(2)血压 140~110/80~60 mm Hg;(3)肌酐正常;(4)眼底检查均未发现视网膜微血管瘤及眼底出血、渗出;(5)全身检查均无出血征象,凝血 4 项检查正常;(6)治疗前、后均无糖尿病急症、感染、使用肾毒性药物及严重疾病史。

**1.2 治疗方法** 入选患者均予以合理的糖尿病饮食,正规胰岛素治疗控制血糖。联合组予凡可佳每日 600 mg+0.9%生

理盐水 250 mL 静脉滴注 1 次,连续静脉滴注 5 d 后,停用 2 d,再次使用,并加用凯时每日 2 mL+0.9%生理盐水 10 mL 静脉推注 1 次。 $\alpha$  硫辛酸组予凡可佳每日 600 mg+0.9%生理盐水 250 mL 静脉滴注 1 次,连续静脉滴注 5 d 后,停用 2 d,再次使用。前列地尔组予凯时每日 2 mL+0.9%生理盐水 10 mL 静脉推注 1 次。治疗时间均为 4 周,期间监测血糖,4 周后测定 24 h UAER,安全性评价指标包括眼底事件(指眼底出血或渗出)、全身皮肤检查(指皮下淤血)及凝血 4 项(指凝血时间延长)。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS13.0 软件进行统计学数据分析,计数资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结 果

治疗前、后血糖监测结果、24 h 尿蛋白定量检查结果、安全性评价结果见表 1~3。

表 1 3 组治疗前、后血糖监测结果比较  
( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L,  $n=25$ )

组别	空腹血糖		餐后血糖	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	6.4 $\pm$ 1.3	6.3 $\pm$ 1.2	10.6 $\pm$ 1.2	9.7 $\pm$ 2.1
$\alpha$ 硫辛酸组	6.7 $\pm$ 1.2	6.5 $\pm$ 1.1	10.3 $\pm$ 1.1	9.6 $\pm$ 1.4
前列地尔组	6.5 $\pm$ 1.5	6.2 $\pm$ 1.3	10.0 $\pm$ 1.3	9.4 $\pm$ 1.5

表 2 3 组治疗前、后 24 h UAER 比较( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g}/\text{min}$ )

组别	治疗前	治疗后
联合组	123.0 $\pm$ 18.7	21.9 $\pm$ 7.7
$\alpha$ 硫辛酸组	122.8 $\pm$ 24.2	77.1 $\pm$ 7.8*
前列地尔组	121.5 $\pm$ 23.3	61.5 $\pm$ 9.3*

\*:  $P < 0.05$ , 与联合组比较。

表 3 3 组治疗后眼底事件发生例数比较( $n$ )

组别	$n$	眼底事件	皮下淤血	凝血时间延长
联合组	25	4*	2*	3*
$\alpha$ 硫辛酸组	25	1	0	1
前列地尔组	25	3*	3*	2*

\*:  $P < 0.05$ , 与  $\alpha$  硫辛酸组比较。

### 3 讨 论

DN 是糖尿病最重要的微血管并发症之一,也是导致 ESRD 的常见病因。2004 年美国肾脏病资料库统计数据表明, DN 已是 ESRD 的首要原因<sup>[5]</sup>,若在早期进行有效的治疗,有望延缓甚至逆转 DN 的发展<sup>[6]</sup>。糖尿病患者因长期高血糖造成微血管内皮病变,导致肾实质缺血、缺氧,引起氧化应激增强、自由基增多,诱发一系列氧化反应,最终致肾脏损伤<sup>[7]</sup>。近年来,抗氧化剂在糖尿病慢性并发症治疗中受到广泛重视<sup>[8]</sup>。 $\alpha$  硫辛酸是一种强抗氧化剂<sup>[9]</sup>, $\alpha$  硫辛酸(TA)的 R-异构体,最初被归为水溶性维生素,后来发现其羧基可与蛋白质分子中赖氨酸残基上  $\epsilon$ -氨基形成酰胺键,作为丙酮酸脱氢酶和  $\alpha$ -戊二酸脱氢酶(其为线粒体酶系复合物的辅助因子)起作用; $\alpha$  硫辛酸还可在生物体内转化为还原型二氢硫辛酸(DHLA),后者亦为强抗氧化剂。 $\alpha$  硫辛酸和 DHLA 在生物体内均具有清除自由基、螯合金属离子降低  $\text{OH}^-$  的形成和再生抗氧化剂(如谷胱甘肽、维生素 E、辅酶 Q 等)作用。因此, $\alpha$  硫辛酸可抑制脂质过氧化,增加微血管的血流量和保护血管内皮功能<sup>[10]</sup>,从而改善肾脏微血管内皮病变。有研究还发现, $\alpha$  硫辛酸虽可明显改善氧化应激增加和抗氧化防御能力下降之间的不平衡,但却不能直接参与血糖控制<sup>[11]</sup>。

前列地尔属于天然前列腺素(PG)类物质,作为一种具有强扩张血管作用的血管活性药物<sup>[12]</sup>,用于 DN 的治疗已得到共识<sup>[13]</sup>。20 世纪 60 年代初确定前列地尔的化学结构为具有一个五碳环和 2 条侧链的二十碳脂肪酸的基本骨架,其可通过抑制血小板释放血栓烷  $\text{A}_2(\text{TXA}_2)$  起作用,有研究证实,前列地尔有强烈的抑制血小板聚集、降低血液黏度和红细胞聚集性、改善其变形能力,从而改善血液流变学的作用,这些作用影响流体力学,有助于降低对各级血管的阻力<sup>[14]</sup>;同时前列地尔可激活  $\text{PGE}_1$  活脂蛋白酶及促使三酰甘油分解,降低血脂和血液的黏稠度,还可刺激血管内皮细胞产生 t-PA,具有一定的直接溶栓作用<sup>[15]</sup>。前列地尔可改善微循环,纠正血液高凝状态,从而改善肾脏缺血、缺氧状态。

本研究结果显示, $\alpha$  硫辛酸组与前列地尔组的 UAER 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), $\alpha$  硫辛酸虽是一种强抗氧化剂,但因不影响凝血机制,出血风险减少。联合组 24 h UAER 的降低明显优于其余两组( $P < 0.05$ ),且治疗后眼底事件、皮下淤血及凝血时间延长的发生率虽增加,但与前列地尔组之间无显著差异,证实在前列地尔基础上联合  $\alpha$  硫辛酸治疗,延缓肾脏损伤方面效果更显著。

综上所述, $\alpha$  硫辛酸治疗 DN,虽可降低出血风险,但 UAER 的降低不及与前列地尔联合使用。 $\alpha$  硫辛酸和前列地尔联合使用可明显延缓肾损害的进展,虽然,联合治疗后有出

血事件的发生,但是,其是否与出血风险的增加存在必然联系,仍需进一步研究证实。

### 参考文献:

- [1] Choudhury D, Tuncel M, Levi M, et al. Diabetic nephropathy—a multifaceted target of new therapies [J]. *Discov Med*, 2010, 10(54):406-415.
- [2] Toyry JP, Niskanen LK, mantysaari MJ, et al. Occurrence Predictors and clinical Significance of autonomic neuropathy in NIDDM, ten year follow-up from the diagnosis [J]. *Diabetes*, 1996, 45(3):305-315.
- [3] Satirapoj B. Review on pathophysiology and treatment of diabetic kidney disease [J]. *J Med Assoc Thai*, 2010, 93(6):228-241.
- [4] 叶任高. 内科学 [M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社, 2001: 807.
- [5] 谢鹏. 糖尿病肾病治疗的新认识 [J]. *国际移植与血液净化杂志*, 2007, 5(1):4-5.
- [6] 陈淑娟, 郑京. ACEI, ARB 阻止糖尿病肾病发展机制 [J]. *现代实用医学*, 2004, 16(12):740-742.
- [7] Kashiwara N, Haruna Y, Kondeti VK, et al. Oxidative stress in diabetic nephropathy [J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17(34):4256-4269.
- [8] 章晓燕, 刘芳.  $\alpha$  硫辛酸与糖尿病周围神经病变 [J]. *国外医学内分泌学分册*, 2005, 25(4):262-264.
- [9] Amom Z, Zakaria Z, Mohamed J, et al. Lipid lowering effect of antioxidant alpha-lipoic Acid in experimental atherosclerosis [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2008, 43(2):88-94.
- [10] Poh ZX, Goh KP. A current update on the use of alpha lipoic acid in the management of type 2 diabetes mellitus [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2009, 9(4):392-398.
- [11] Mittermayer F, Pleiner J, Francesconi M, et al. Treatment with alpha-lipoic acid reduces asymmetric dimethylarginine in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Transl Res*, 2010, 155(1):6-9.
- [12] Park HS, Yang SW, Choi SU, et al. In vitro skin penetration and pharmacodynamic evaluation of prostaglandin E1 ethyl ester, a vasoactive prodrug of prostaglandin E1, formulated into alcoholic hydrogels [J]. *Pharmazie*, 2006, 61(11):933-937.
- [13] Wang H, Deng JL, Yue J, et al. Prostaglandin E1 for preventing the progression of diabetic kidney disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(5):68-72.
- [14] Mori A, Saito M, Sakamoto K, et al. Intravenously administered vasodilatory prostaglandins increase retinal and choroidal blood flow in rats [J]. *J Pharmacol Sci*, 2007, 103(1):103-112.
- [15] Jaroszynski AJ, Ksiazek A. Effect of prostaglandin E1 on peritoneal membrane transport in CAPD-treated diabetic patients [J]. *Perit Dial Int*, 2008, 28(5):538-540.