

前列地尔治疗早期糖尿病肾病疗效及安全性观察*

金洁娜,孙慧艳,徐赵钦,林昭宇,陶凯
(浙江省温州市中心医院内分泌科 325000)

[摘要] **目的** 探讨前列地尔治疗糖尿病合并慢性肾病疗效及安全性,为临床治疗提供参考。**方法** 选择 2013 年 9 月至 2015 年 1 月 84 例早期糖尿病合并慢性肾病患者,按照患者自愿原则分为观察组与对照组,观察组 44 例,对照组 40 例。对照组使用依帕司他联合吡格列酮治疗,观察组在对照组基础上联合前列地尔治疗,比较两组患者治疗有效率、血肌酐、尿素氮、尿清蛋白排泄率、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)及不良反应。**结果** 观察组治疗有效率为 93.18%,明显高于对照组(80.00%),差异有统计学意义($\chi^2=4.251, P=0.005$);观察组与对照组治疗后 CRP 与 IL-6 相比治疗前均有显著改善,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组治疗后 CRP $[(0.45\pm 0.05)\text{mg/L}]$ 与 IL-6 $[(0.72\pm 0.11)\mu\text{g/L}]$ 改善明显优于对照组 $[(1.05\pm 0.14)\text{mg/L}, (1.25\pm 0.24)\mu\text{g/L}]$,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组与对照组治疗后尿素氮、尿清蛋白排泄率、TNF- α 、内生肌酐清除率相比治疗前均有显著改善,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组治疗后尿素氮、尿清蛋白排泄率、TNF- α 、内生肌酐清除率分别为 $(6.41\pm 1.12)\text{mmol/L}, (41.12\pm 4.46)\mu\text{g/min}, (75.54\pm 6.64)\text{ng/L}, (92.94\pm 8.24)\%$,改善明显优于对照组 $[(7.39\pm 1.05)\text{mmol/L}, (91.48\pm 7.31)\text{mmol/L}, (111.42\pm 7.69)\text{ng/L}, (81.55\pm 9.54)\text{ng/L}]$,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组不良反应发生率为 18.18%,对照组为 17.50%,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 前列地尔治疗糖尿病合并慢性肾脏病疗效好,利于改善尿清蛋白排泄及炎症水平,安全性高,值得临床推广应用。

[关键词] 前列地尔;糖尿病;糖尿病肾病;安全性

[中图分类号] R587.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)10-1337-02

Observation on effect and safety of alprostadil in treatment of early diabetic kidney disease*

Jin Jiena, Sun Huiyan, Xu Zhaonu, Lin Shaoyu, Tao Kai

(Department of Endocrinology, Central Hospital of Wenzhou city, Wenzhou, Zhejiang 325000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect and safety of alprostadil in the treatment of diabetes complicating chronic kidney disease to provide reference for clinical treatment. **Methods** 84 cases of diabetes complicating chronic kidney disease in this hospital from September 2013 to January 2015 were selected and divided into the observation group(44 cases) and the control group(40 cases) according to the voluntary principle. The control group used the epalrestat treatment, while the observation group was combined with using alprostadil on the basis of control group. The effective rate, serum creatinine, blood urea nitrogen(BUN), urinary albumin excretion rate, C-reactive protein(CRP), IL-6 levels and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The effective rate of the observation group was 93.18%, which was significantly higher than 80.00% in the control group, the difference was statistically significant ($\chi^2=4.251, P=0.005$); the CRP and IL-6 levels after treatment in the observation group were improved, the difference was statistically significant ($P<0.05$); the CRP and IL-6 levels after treatment in the observation group $[(0.45\pm 0.05)\text{mg/L}, (0.72\pm 0.11)\mu\text{g/L}]$ were significantly superior than $[(1.05\pm 0.14)\text{mg/L}, (1.25\pm 0.24)\mu\text{g/L}]$ in the control group, the differences were statistically significant($P<0.05$); BUN, urinary albumin excretion rate, TNF- α and endogenous creatinine clearance rate after treatment in the observation group were $(6.41\pm 1.12)\text{mmol/L}, (41.12\pm 4.46)\mu\text{g/min}, (75.54\pm 6.64)\text{ng/L}$ and $(92.94\pm 8.24)\%$, which in the control group were $(7.39\pm 1.05)\text{mmol/L}, (91.48\pm 7.31)\text{mmol/L}, (111.42\pm 7.69)\text{ng/L}$ and $(81.55\pm 9.54)\%$ respectively, the improvement in the observation group was better than the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); the occurrence rate of adverse reactions was 18.18% in the observation group and 17.50% in the control group, showing the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** Alprostadil in treating diabetes complicating chronic kidney disease has better effect, conduces to improve the level of urinary albumin and inflammatory with high safety, and is worthy of clinical promotion and application.

[Key words] alprostadil; diabetes; diabetic nephropathies; safety

糖尿病患者由于血糖过高导致肾微血管病变,发生肾病,随着病情发展可能演变为终末期肾衰竭^[1-2]。早期糖尿病肾病患者存在蛋白尿,晚期逐渐发生功能衰竭,但由于症状不明显,因此容易忽视,但晚期难以控制。因此早期治疗仍然是改善预后的直接方法,前列地尔应用于治疗糖尿病肾病利于改善炎症因子等指标,从而控制糖尿病肾病发展,临床效果较好。本文旨在探讨前列地尔治疗糖尿病合并慢性肾病疗效及安全性,现

报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 9 月至 2015 年 1 月 84 例早期糖尿病合并慢性肾病患者,按照患者自愿原则分为观察组与对照组,观察组 44 例,对照组 40 例。观察组男 24 例,女 20 例;年龄 47~72 岁,平均 (53.92 ± 6.39) 岁;糖尿病病程 1~11 年,平均 (5.36 ± 1.32) 年;平均空腹血糖 $(7.51\pm 0.71)\text{mmol/L}$;平

* 基金项目:2013 年温州市科技局社会发展项目(2013S0098)。

作者简介:金洁娜(1981—),主治医师,硕士,主要从事糖尿病肾病研究。

均糖化血红蛋白(8.84±1.72)%;平均体质指数(26.43±3.28)kg/m²。对照组男 23 例,女 17 例;年龄 48~73 岁,平均(53.63±6.14)岁;糖尿病病程 2~11 年,平均(5.51±1.29)年;平均空腹血糖(7.37±0.68)mmol/L;平均糖化血红蛋白(8.79±1.57)%;平均体质指数(26.23±3.12)kg/m²。观察组与对照组性别、年龄、空腹血糖等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经过医院伦理委员会批准实施。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)符合世界卫生组织关于糖尿病肾病诊断标准^[3-4];(2)对依帕司他、吡格列酮、前列地尔无过敏史;(3)尿清蛋白排泄率 20~200 μg/min;(4)患者对研究知情同意。排除标准:(1)泌尿系感染;(2)心力衰竭、哮喘、脑卒中等并发症;(3)肝肾不全;(4)血压、血糖波动过大。

1.3 治疗方法 两组患者均进行血糖、血压控制等治疗,对照组使用依帕司他联合吡格列酮治疗,依帕司他 50 mg/次,3 次/d;观察组在对照组基础上联合前列地尔治疗,前列地尔 10 μg 与 10 mL 生理盐水混合静脉推注,1 次/d,两组患者均持续治疗 1 个月。

1.4 观察指标 (1)碱性苦味酸法测定肌酐,速率法测定尿素氮、尿清蛋白排泄率,ELISA 法测定 TNF-α、内生肌酐清除率。(2)炎症指标:C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)。(3)不良反应。(4)治疗有效率^[5-6]:显效为临床症状消失,尿清蛋白排泄率降低大于 50%,内生肌酐清除率上升;有效为临床症状、尿清蛋白排泄率、内生肌酐清除率改善;无效:以上指标均无变化甚至加重。

1.5 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采取 t 检验,计数资料比较采取 χ^2 检验,以

$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗有效率 观察组治疗有效率为 93.18%,明显高于对照组(80.00%),差异有统计学意义($\chi^2=4.251, P=0.005$),见表 1。

表 1 观察组与对照组治疗有效率比较

组别	<i>n</i>	显效(<i>n</i>)	有效(<i>n</i>)	无效(<i>n</i>)	有效率(%)
观察组	44	21	10	3	93.18
对照组	40	16	16	8	80.00

2.2 炎症指标 观察组与对照组治疗后 CRP 与 IL-6 比治疗前均有显著改善,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组治疗后 CRP 与 IL-6 改善明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 观察组与对照组炎症指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	CRP(mg/L)	IL-6(μg/L)
观察组	治疗前	1.75±0.41	1.90±0.25
	治疗后	0.45±0.05 ^{ab}	0.72±0.11 ^{ab}
对照组	治疗前	1.78±0.45	1.89±0.31
	治疗后	1.05±0.14 ^a	1.25±0.24 ^a

^a: $P<0.05$,与治疗前比较;^b: $P<0.05$,与对照组治疗后比较。

2.3 肾功能相关指标 观察组与对照组治疗后尿素氮、尿清蛋白排泄率、TNF-α、内生肌酐清除率比治疗前均有显著改善,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组治疗后尿素氮、尿清蛋白排泄率、TNF-α、内生肌酐清除率改善明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 观察组与对照组相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	尿素氮(mmol/L)	肌酐(μmol/L)	尿清蛋白排泄率(μg/min)	TNF-α(ng/L)	内生肌酐清除率(%)
观察组	治疗前	9.27±1.56	73.68±8.25	182.24±15.54	166.24±11.24	80.25±7.54
	治疗后	6.41±1.12 ^{ab}	74.05±9.04	41.12±4.46 ^{ab}	75.54±6.64 ^{ab}	92.94±8.24 ^{ab}
对照组	治疗前	9.31±1.62	74.21±8.64	183.52±12.38	164.48±9.21	77.14±8.65
	治疗后	7.39±1.05 ^a	74.32±8.84	91.48±7.31 ^a	111.42±7.69 ^a	81.55±9.54 ^a

^a: $P<0.05$,与治疗前比较;^b: $P<0.05$,与对照组治疗后比较。

2.4 不良反应 观察组治疗期间出现 3 例头晕,4 例血压偏低,1 例局部疼痛,不良反应发生率为 18.18%,对照组出现 1 例血管炎反应,5 例头晕,1 例血压偏低,不良反应发生率为 17.50%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$),对症治疗后不良反应均消失。

3 讨 论

糖尿病肾病主要发病机制没有明确结论,但目前认为主要与炎症机制及肾小球微血管病变有关。炎症因子与细胞外基质代谢、肾小球血流动力学等密切相关,如 IL-6 及 CRP 等异常^[7-8]。肾小球微血管病变表现为高血糖导致血流动力学异常,酶基化蛋白及肾小球基底膜糖蛋白水平升高同时肾小球滤过功能降低,导致基底膜滤过屏障功能降低,蛋白漏出,生成蛋白尿^[9-10]。因此治疗糖尿病肾病关键在于清除尿清蛋白及改善炎症水平。

临床治疗主要采取综合治疗手段,一方面控制患者血糖、血压,限制蛋白、钠盐摄入,调整饮食及生活习惯,同时联合药物治疗。本文观察组患者采用依帕司他联合吡格列酮联合前列地尔治疗,结果提示临床效果好。前列地尔通过抑制血小板聚集降低血小板高反应性及血栓素 A 水平,从而提升血管平

滑肌细胞内 cAMP 水平^[11-12],抑制血管平滑肌钙离子游离及血管交感神经末梢释放 Na⁺,扩张外周血管,抑制脂质斑块形成及肾小管上皮细胞 Na-K-ATP 酶生成,起到利尿效果,且降低集合管尿素吸收,提升血管血流量,改善尿清蛋白水平,起到保护肾脏作用^[13-14],本文结果提示观察组患者尿素氮、尿清蛋白排泄率、TNF-α 改善明显更优,且治疗有效率更高,提示前列地尔利于改善尿清蛋白水平,提升治疗效果。同时前列地尔直接作用于病变肾小球动脉内膜,利于扩张微血管,改善微循环,抑制细胞因子炎症作用,本文结果提示观察组患者 CRP 与 IL-6 改善明显优于对照组,表明前列地尔能更好地改善炎症水平,减缓糖尿病肾病病情进展,预防神经损害。本文结果还提示两组患者均无严重不良反应发生,治疗中出现轻度不良反应均自行缓解或经过对症治疗后消失,表明使用前列地尔治疗临床安全性高。但由于高血压及血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)等降压药物均对肾脏功能指标有影响,因此对合并高血压患者应注意药物之间影响,避免对研究结果判断造成干扰。

综上所述,前列地尔治疗糖尿病合并慢性肾病疗效好,利于改善尿清蛋白及炎症水平,安全性高,值得(下转第 1342 页)

样本、单病种细化、基础实验等研究,为优化子宫肌瘤或子宫腺肌病患者治疗方案提供科学依据。

参考文献

- [1] 杨竹,胡丽娜,王智彪,等. 高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤的病理学研究[J]. 中华超声影像学杂志,2003,12(11):374-676.
- [2] Al-Bataineh O, Jenne J, Huber P. Clinical and future applications of high intensity focused ultrasound in cancer[J]. *Cancer Treat Rev*,2012,38(5):346-353.
- [3] 陈家兰,王月玲,李旭,等. 应用高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤近期疗效的 Meta 分析[J]. 中国妇幼健康研究,2013,24(5):651-654,665.
- [4] 周敏,陈锦云,唐良菡,等. 子宫腺肌病超声消融有效性及安全性研究[J]. 第三军医大学学报,2010,32(10):1079-1082.
- [5] Stewart EA, Gedroyc WM, Tempany CM, et al. Focused ultrasound treatment of uterine fibroid tumors: safety and feasibility of a noninvasive thermoablative technique[J]. *Am J Obstet Gynecol*,2003,189(1):48-54.
- [6] Stewart EA, Rabinovici J, Tempany CM, et al. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids[J]. *Fertil Steril*,2006,85(1):22-29.
- [7] Qin J, Chen JY, Zhao WP, et al. Outcome of unintended pregnancy after ultrasound-guided high-intensity focused

ultrasound ablation of uterine fibroids[J]. *Int J Gynaecol Obstet*,2012,117(3):273-277.

- [8] 孙爱军,黄坚,周远征,等. 子宫输卵管碘油造影和腹腔镜检查对盆腔黏连不孕诊治价值的探讨[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2008,24(5):369-371.
- [9] 马宏生,冷金花. 子宫腺肌病临床病理特点与治疗的研究进展[J]. 实用妇产科杂志,2009,25(6):339-341.
- [10] 祝宝让,杨武威,李静,等. 高强度聚焦超声消融子宫肌瘤疗效相关因素分析[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2012,6(2):374-377.
- [11] 叶凌孜. 浅谈盆腔黏连研究的现状与发展[J]. 长江大学学报:自然版,2011,8(10):179-180,183.
- [12] Imudia AN, Kumar S, Saed GM, et al. Pathogenesis of intra-abdominal and pelvic adhesion development[J]. *Semin Reprod Med*,2008,26(4):289-297.
- [13] 任常,朱兰. 盆腹腔术后黏连的形成机制[J]. 中华医学杂志,2012,92(5):357-358.
- [14] 陈蔚瑜,李光仪,陈云卿. 腹部手术史者行妇科腹腔镜手术可行性探讨[J]. 中国内镜杂志,2001,7(2):61-62.
- [15] Monk BJ, Berman ML, Montz FJ. Adhesions after extensive gynecologic surgery: clinical significance, etiology, and prevention[J]. *Am J Obstet Gynecol*,1994,170(5):1396-1403.

(收稿日期:2016-01-03 修回日期:2016-02-04)

(上接第 1338 页)
临床推广应用。

参考文献

- [1] 黄艳,陈海冰. 糖尿病肾病患者残余蛋白尿治疗新进展[J]. 中华医学杂志,2011,91(44):3158-3160.
- [2] Mega C, De Lemos ET, Vala H, et al. Diabetic nephropathy amelioration by a low-dose sitagliptin in an animal model of type 2 diabetes (Zucker diabetic fatty rat)[J]. *Exp Diabetes Res*,2011,2011:162092.
- [3] 刁春冬,申玉兰. 糖尿病肾病维持血液透析患者联合应用左卡尼汀及促红细胞生成素对肾性贫血的影响[J]. 中国基层医药,2015,32(10):1561-1563.
- [4] Druyts E, Thorlund K, Humphreys S, et al. Interpreting discordant indirect and multiple treatment comparison meta-analyses: an evaluation of direct acting antivirals for chronic hepatitis C infection[J]. *Clin Epidemiol*,2013,5(5):173-183.
- [5] 陈穗,罗学胜,王珊珊,等. 前列地尔注射剂治疗高龄老年糖尿病肾病 70 例疗效观察[J]. 中国医药科学,2011,1(5):26-27.
- [6] Hunziker S, Hügle T, Schuchardt K, et al. The value of serum procalcitonin level for differentiation of infectious from noninfectious causes of fever after orthopaedic surgery[J]. *J Bone Joint Surg Am*,2010,92(1):138-148.
- [7] 马咏梅,费小微,徐邦奎. 前列地尔联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床观察[J]. 实用临床医药杂志,2011,15(19):103-104,107.

- [8] Schuetz P, Christ-Crain M, Huber AR, et al. Long-term stability of procalcitonin in frozen samples and comparison of Kryptor and VIDAS automated immunoassays[J]. *Clin Biochem*,2010,43(3):341-344.
- [9] 陈云亚. 前列地尔对早期糖尿病肾病患者血清相关炎症因子的影响[J]. 海南医学院学报,2013,19(12):1685-1687,1690.
- [10] Fitzpatrick DC, Sheerin DV, Wolf BR, et al. A randomized, prospective study comparing intertrochanteric hip fracture fixation with the dynamic hip screw and the dynamic helical hip system in a community practice[J]. *Iowa Orthop J*,2011,31(2):166-172.
- [11] 叶海燕,杨昆,周径,等. 前列地尔治疗糖尿病肾病的临床研究[J]. 中国医药导报,2012,9(13):75-76.
- [12] Cheng T, Zhang G, Zhang X. Review: minimally invasive versus conventional dynamic hip screw fixation in elderly patients with intertrochanteric fractures: a systematic review and meta-analysis[J]. *Surg Innov*,2011,18(2):99-105.
- [13] 金希萍,胡友莹. 糖尿病肾病患者炎症相关因子水平及临床意义[J]. 安徽医药,2011,15(10):1260-1261.
- [14] Danesh A, Janghorbani M, Khalatbari S. Effects of antenatal corticosteroids on maternal serum indicators of infection in women at risk for preterm delivery: A randomized trial comparing betamethasone and dexamethasone[J]. *J Res Med Sci*,2012,17(10):911-917.

(收稿日期:2016-01-08 修回日期:2016-02-14)