

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.33.004

 $\alpha$  硫辛酸联合脂微球前列地尔治疗老年早期糖尿病肾脏疾病的疗效观察\*籍胤奎<sup>1</sup>, 王松<sup>1</sup>, 全文波<sup>1</sup>, 陈立侠<sup>2</sup>

(1. 郑州大学附属南阳市中心医院内分泌科 473000; 2. 江苏省徐州市中医院内分泌科 221003)

**[摘要]** **目的** 探讨  $\alpha$  硫辛酸联合脂微球前列地尔治疗老年早期糖尿病肾脏疾病的临床疗效。**方法** 选择 2014 年 1 月至 2016 年 1 月在郑州大学附属南阳市中心医院接受治疗的 164 例早期糖尿病肾脏疾病患者,按照随机数字法分为试验组与对照组,每组 82 例。对照组予以脂微球前列地尔治疗,试验组在对照组的基础上加用  $\alpha$  硫辛酸治疗。比较两组患者各项生化指标、临床疗效及皮下淤青、眼底事件发生情况。**结果** 治疗后两组患者尿微量清蛋白(mAlb)、尿视黄醇结合蛋白(U-RBP)、尿 N-乙酰  $\beta$ -D 氨基葡萄糖苷酶(NAG)水平较治疗前均有明显下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。虽然血清肌酐(Scr)、血尿素氮(Bun)、血胱抑素(CysC)、血  $\beta_2$  微球蛋白( $\beta_2$ -MG)有不同程度的下降,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。试验组患者治疗有效率为 91.46% 明显高于对照组的 78.05%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。试验组患者虽然皮下淤青、眼底事件有上升的趋势,但与对照组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论**  $\alpha$  硫辛酸联合脂微球前列地尔治疗老年早期糖尿病肾脏疾病能够更好地改善肾小球、肾小管功能。

**[关键词]**  $\alpha$  硫辛酸;脂微球前列地尔;老年早期糖尿病肾脏疾病;临床疗效**[中图分类号]** R587.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)33-4619-03Observation on effect of  $\alpha$ -lipoic acid combined with lipid microsphere alprostadil in treating elderly early diabetic kidney disease\*Ji Yinxi<sup>1</sup>, Wang Song<sup>1</sup>, Jin Wenbo<sup>1</sup>, Chen Lixia<sup>2</sup>

(1. Department of Endocrinology, Affiliated Nanyang Municipal Central Hospital, Zhengzhou University, Nanyang, Henan 473000, China; 2. Department of Endocrinology, Xuzhou Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xuzhou, Jiangsu 221003, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the clinical curative effect of  $\alpha$ -lipoic acid combined with lipid microsphere alprostadil in treating elderly early diabetic kidney disease. **Methods** One hundred and sixty-four cases of early diabetic kidney disease treated in this hospital from January 2014 to January 2016 were selected and randomly divided into the experimental group and the control group according to the random number table method, 82 cases in each group. The control group was given lipid microsphere alprostadil, while on this basis the experimental group was added with  $\alpha$ -lipoic acid. The various biochemical indexes, clinical efficacy and subcutaneous bruising, fundus event occurrence were compared between the two groups. **Results** The levels of U-RBP and NAG after treatment in the two groups were significantly decreased compared with before treatment, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Although other indicators such as serum Scr, BUN, CysC and  $\beta_2$ -MG had different degrees of decline, but the difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). The effective rate in the experimental group was 91.46%, which was significantly higher than 78.05% in the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Subcutaneous bruising and fundus events in the experiment group had the increasing trend, but the difference between the two groups had no statistical significance ( $P > 0.05$ ). **Conclusion**  $\alpha$ -lipoic acid combined with lipid microsphere alprostadil in treating elderly early diabetic kidney disease can better improve glomerular and renal tubular function.

**[Key words]**  $\alpha$ -lipoic acid; lipid microsphere alprostadil; elderly early diabetic kidney disease; clinical curative effect

糖尿病肾脏疾病是糖尿病常见的微血管并发症之一,糖代谢异常是主要诱发原因。即使严格控制血糖、血压能延缓部分糖尿病微血管病变的发生、发展,但对糖尿病肾脏疾病发展意义不大,若不进行有效地治疗干预,最终可导致终末期肾脏疾病<sup>[1]</sup>。一旦糖尿病肾脏疾病患者发展到终末期肾脏疾病,难以发生逆转且治疗方法极其有限,通常采取透析来维持生命。研究证明,早期积极有效的治疗措施可延缓甚至逆转糖尿病肾脏疾病的发生<sup>[2]</sup>。因此,早发现、早治疗对维护糖尿病肾脏疾病患者的生命健康有重要意义。本文探讨  $\alpha$  硫辛酸联合脂微球前列地尔治疗老年早期糖尿病肾脏疾病的临床疗效,取得了较好的效果,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2014 年 1 月至 2016 年 1 月在郑州大学附属南阳市中心医院接受治疗的 164 例早期糖尿病肾脏疾病患者为研究对象。纳入标准:(1)年龄大于 60 岁;(2)符合世界卫生组织(WHO) 2 型糖尿病诊断标准,予以免疫透射法 24 h 检测尿微量清蛋白(mAlb)3 次,取其平均值,  $30 < \text{mAlb} < 300 \text{ mg}$  为早期糖尿病肾脏疾病标准<sup>[3]</sup>;(3)眼底检查均未见视网膜微血管瘤及眼底出血、渗出;(4)临床资料完整,遵医嘱按时服药;(5)全身检查均无出血征象,凝血项检查正常;(6)患者签署知情同意书。排除标准:(1)近期发生过糖尿病急性并发症及严重的慢性并发症;(2)肝功能不全,脑血管疾病,精神疾

病,原发性高血压,心脏病,泌尿系感染,糖尿病酮症酸中毒,出血性倾向,合并恶性肿瘤,有精神疾病史、药物过敏史<sup>[4]</sup>;(3)非糖尿病引发的其他肾脏疾病;(4)近期使用过他汀类、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂药物;(5)近期使用过肾毒性药物。按照随机数字法分为试验组与对照组,每组 82 例。试验组:男 45 例,女 37 例;年龄 60~86 岁,平均(68.92±5.87)岁;病程 5~15 年,平均(8.87±3.32)年;BMI(24.27±2.31)kg/m<sup>2</sup>。对照组:男 42 例,女 40 例;年龄 60~85 岁,平均(68.73±5.92)岁;病程 5~16 年,平均(8.65±3.43)年;BMI(24.32±2.28)kg/m<sup>2</sup>。两组患者一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,患者及家属知情同意。

**1.2 方法** 所有患者均予以糖尿病健康教育,低盐、低脂、优质低蛋白饮食( $0.8\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ),根据个人情况进行适量运动。所有患者均采用降压、控制血糖药物方案治疗。使空腹血糖(FPG) $<6.0\text{ mmol/L}$ ,餐后 2 h 血糖小于  $8.0\text{ mmol/L}$ ,药物选择以对肾脏影响较小的降糖药物胰岛素为主,如糖适平;使用降血压药物将血压控制在  $140/90\text{ mm Hg}$  以下,降压药选择 ACEI 类或 ARB 对肾脏影响较小的药物为主,如安博维;同时也应结合患者个体情况。对照组予以脂微球前列地尔(哈药集团生物工程有限公司,国药准字 H201402021)  $10\ \mu\text{g}$  加入生理盐水 100 mL 中,静脉滴注,每天 1 次;观察组在对照组基础上应用  $\alpha$  硫辛酸(山西亚宝药业集团股份有限公司,国药准字: H20053402)  $600\text{ mg}$  加入生理盐水 100 mL 中,静脉滴注,每天 1 次。疗程均为 3 周。

**1.3 观察指标** 应用美国贝克曼库尔特有限公司生产的 AU-5400 型全自动生化分析仪及原装配套试剂检测两组患者治疗前后血清肌酐(Scr)、血尿素氮(Bun)、胱抑素(CysC)、血  $\beta_2$  微球蛋白( $\beta_2$ -MG)、mAlb、尿视黄醇结合蛋白(U-RBP)、尿 N-乙酰  $\beta$ -D 氨基葡萄糖苷酶(NAG)水平。观察两组患者临床疗效,皮下淤青及眼底事件发生情况。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS18.0 统计软件进行分析。计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,采用  $t$  检验;计数资料以率表示,采用  $\chi^2$  检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗前后各项指标比较** 治疗后两组患者 NAG、U-RBP、mAlb 水平较治疗前均有明显下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。虽然其他指标有不同程度的下降,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后各项指标比较( $\bar{x}\pm s, n=82$ )

项目	治疗前	治疗后	$t$	$P$
Cr( $\mu\text{mol/L}$ )				
试验组	85.96±9.01	79.98±7.54	1.568	0.452
对照组	85.17±9.14	80.92±8.63	1.316	0.671
$t$	0.561	1.016		
$P$	0.314	0.086		
Bun(mmol/L)				
试验组	7.02±1.53	6.85±1.51	0.892	0.724
对照组	6.97±1.64	6.76±1.55	1.631	0.239
$t$	0.569	0.435		
$P$	0.311	0.713		
CysC(mg/L)				
试验组	2.06±0.18	1.71±0.19	1.843	0.0828
对照组	2.03±0.19	1.79±0.21	0.347	0.531
$t$	0.218	0.113		

续表 1 两组患者治疗前后各项指标比较( $\bar{x}\pm s, n=82$ )

项目	治疗前	治疗后	$t$	$P$
$P$	0.753	0.862		
$\beta_2$ -MG(mg/L)				
试验组	2.97±0.46	2.55±0.28	1.562	0.128
对照组	2.83±0.45	2.43±0.32	1.483	0.118
$t$	0.561	0.367		
$P$	0.417	0.694		
NAG(IU/L)				
试验组	11.75±3.13	5.37±1.83	7.568	0.000
对照组	11.94±4.27	6.26±2.04	8.016	0.000
$t$	0.561	0.973		
$P$	0.416	0.173		
U-RBP(mg/L)				
试验组	9.12±1.97	3.08±1.03	11.015	0.000
对照组	8.98±2.06	4.13±1.25	4.148	0.003
$t$	0.568	1.073		
$P$	0.414	0.091		
mAlb(mg/L)				
试验组	177.52±28.14	93.81±19.35	8.143	0.000
对照组	173.62±29.37	124.22±21.16	4.573	0.002
$t$	1.014	6.127		
$P$	0.093	0.000		

**2.2 两组患者临床疗效比较** 试验组患者治疗有效率为 91.46% 明显高于对照组的 78.05%, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较

组别	$n$	显效( $n$ )	有效( $n$ )	无效( $n$ )	有效率(%)
试验组	82	28	47	7	91.46
对照组	82	20	44	18	78.05
$\chi^2$				4.152	
$P$				0.004	

**2.3 两组患者皮下淤青及眼底事件发生情况比较** 两组患者均未见严重不良反应。试验组患者虽然皮下淤青、眼底事件有上升的趋势,但与对照组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者皮下淤青及眼底事件发生情况比较 [ $n(\%)$ ]

组别	$n$	皮下淤青	眼底事件
试验组	82	8(9.76)	12(14.63)
对照组	82	6(7.32)	9(10.97)
$\chi^2$		0.628	1.137
$P$		$>0.05$	$>0.05$

## 3 讨论

糖尿病肾脏疾病为常见多发疾病,近年来随着人们生活水平的提高、老龄化的加重、生活节奏的改变发病率呈上升趋势。糖尿病肾脏疾病在美国已成为诱发终末期肾脏疾病的主要因素,在我国是仅次于肾小球肾炎的诱导原因<sup>[5]</sup>。由于糖尿病肾脏疾病具有可逆性的窗口期,而进入晚期的预防、治疗相当困难,因此对于糖尿病肾脏疾病的预防及治疗应从早期开始。由于糖尿病肾脏疾病发病时缺乏明显的临床症状,容易被临床忽略,而持续的蛋白尿是糖尿病肾脏疾病重要的早期临床表现,

也是观察疗效及判断预后的重要指标。有研究指出,糖尿病肾脏疾病不仅能够使肾小球硬化,而且可造成肾小管的损害<sup>[6]</sup>。长期血糖控制不良是糖尿病肾脏疾病发生、发展的基本因素,虽然患者将血糖指标控制在标准范围内使病情得到了改善,但不能延缓患者肾脏疾病的进展,而且患者红细胞聚集性增加。若不进行有效的治疗干预,蛋白尿将以每年 7%~8% 的速度递增,若临床出现大量清蛋白尿时,这一过程将难以逆转<sup>[7]</sup>。

前列地尔属于天然前列腺素类物质,主要成分为前列腺素 E1,具有扩张血管作用的血管活性药物。前列地尔能够抑制血小板释放血栓烷 A2(TXA2),使红细胞的聚集性降低,改善红细胞的变形能力,使血粘度降低,纠正炎症引起的高凝状态,降低尿蛋白的排泄,防止肾小球内微血栓的形成;扩张肾血管,使肾血流量、肾小球滤过率得以增加,能够有效预防因缺血引起的肾功能损害;通过对炎症递质的抑制作用,减轻肾脏组织的炎性反应,从而改善和保护肾脏功能;可升高血清一氧化氮,降低内皮素,抑制动脉粥样硬化斑块形成,起到保护血管内皮的功能<sup>[8]</sup>。脂微球前列地尔是将前列腺素 E1 包裹在 0.2 μm 脂微球内的新型靶向制剂,具有减少肺内灭活、延迟代谢的作用,在肾小球中高浓度聚集,能够更好地发挥药效。α-硫辛酸是一种强力的抗氧化剂,在人体内可转变为还原性二氢硫辛酸,两种形式可同时在体内存在,相互补充、协调,具有双重的氧化还原作用<sup>[9]</sup>。能够有效地清除大部分氧自由基和活性氧,减轻机体氧化应激反应,提高抗氧化水平;通过抑制脂质过氧化,使高血糖导致的内皮衍生性超极化因子和一氧化氮的异常得到纠正,调节一氧化氮介导的内皮依赖性血管舒张,起到改善血管内皮功能的作用,从而增加神经营养血管血流量<sup>[10]</sup>。本研究中,治疗后两组患者 NAG、U-RBP、mAlb 水平较治疗前均有明显的下降,mAlb 水平较对照组下降明显。试验组患者治疗有效率为 91.46% 明显高于对照组 78.05% 的。联合用药后虽然患者皮下淤青、眼底事件有上升的趋势,但两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

综上所述,α-硫辛酸联合脂微球前列地尔治疗老年早期糖尿病肾脏疾病能够更好的改善肾小球、肾小管功能,明显降低

mAlb、NAG、U-RBP 水平,提高临床疗效,且具有较好的安全性。

## 参考文献

- [1] 宋效成,李赐林,黄斌,等. 前列地尔联合 α-硫辛酸治疗早期糖尿病肾病疗效观察[J]. 内科,2015,10(2):150-152.
- [2] 高颖,闫济民. 前列地尔脂微球联合硫辛酸治疗糖尿病下肢血管病变疗效观察[J]. 山西医药杂志,2013,42(17):1045-1046.
- [3] 汤杰印,张祥贵,周春燕. 前列地尔联合氯吡格雷治疗早期糖尿病肾病临床疗效观察[J]. 中国现代医药杂志,2014,16(12):24-26.
- [4] 张浩,罗丹. 前列地尔序贯疗法治疗老年临床期糖尿病肾病患者的临床疗效[J]. 中国老年学杂志,2014,10(19):5356-5358.
- [5] 陈晓丽,沙益锋,邢建平. 前列地尔联合依帕司他治疗早期糖尿病肾病的临床观察[J]. 四川医学,2012,33(12):2185-2186.
- [6] 贾振祥,刘秀清,李影,等. α-硫辛酸治疗老年早期糖尿病肾病患者疗效分析[J]. 中国慢性病预防与控制,2014,22(4):477-478.
- [7] 张丽,史静,强丹,等. α-硫辛酸联合前列地尔治疗糖尿病周围神经病变的临床观察[J]. 宁夏医学杂志,2015,37(3):269-271.
- [8] 宿世震,刘杰. α-硫辛酸对早期糖尿病肾病患者保护作用机制研究[J]. 亚太传统医药,2015,11(21):108-110.
- [9] 许飞来. α-硫辛酸治疗早期糖尿病肾病疗效观察[J]. 中华全科医学,2014,12(10):1707-1708.
- [10] 康英英,李波,李明,等. 前列地尔联合川芎嗪治疗早期糖尿病肾病的疗效观察[J]. 现代生物医学进展,2012,12(27):5268-5270,5283.

(收稿日期:2017-05-28 修回日期:2017-08-15)

(上接第 4618 页)

- [10] Perugini RA, Malkani S. Remission of type 2 diabetes mellitus following bariatric surgery: review of mechanisms and presentation of the concept of 'reversibility' [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2011, 18(2): 119-128.
- [11] Laferrère B. Effect of gastric bypass surgery on the incretins [J]. Diabetes Metab, 2009, 35(6 Pt 2): 513-517.
- [12] Alexandrides TK, Skroubis G, Kalfarentzons F, et al. Resolution of diabetes mellitus and metabolic syndrome following Roux-en-Y gastric bypass obesity [J]. Obes Surg, 2007, 17(2): 176-184.
- [13] 李晗,高宏凯,张新国. 胃转流手术后 GK 大鼠血糖变化与摄食量及体质量的关系 [J]. 中华实验外科杂志, 2010, 27(8): 1069-1070.
- [14] Rubino F, Forgione A, Cummings DE, et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass sur-

gery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes [J]. Ann Surg, 2006, 244(5): 741-749.

- [15] Lima J, Helena L, Oliveria S, et al. Rapid resolution of diabetes after gastric bypass [J]. Obes Surg, 2005, 15(3): 448-449.
- [16] 何家康,牛建华,木拉提,等. 不同 Roux-en-Y 胃旁路术对 GK 大鼠血糖水平影响的研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(11): 827-829.
- [17] 翁山耕,张斌,刘赵琪,等. 改良胃旁路术对 GK 大鼠的降糖作用及其机制 [J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(35): 3778-3781.
- [18] 裴广华,诸葛晋,田丹,等. 改良腹腔镜胃旁路术治疗非肥胖 2 型糖尿病的临床效果观察 [J]. 河南医学研究, 2016, 25(6): 1006-1008.

(收稿日期:2017-05-18 修回日期:2017-07-22)