

前列地尔联合依帕司他治疗糖尿病肾病患者临床疗效分析

延安大学附属医院 雒华 刘延 贺晓莉*,延安 716000

摘要 目的:分析前列地尔联合依帕司他治疗对糖尿病肾病患者氧化应激状态及尿蛋白水平的影响。方法:将674例糖尿病肾病患者按照随机数字表法分为试验组(前列地尔+依帕司他治疗)和对照组(前列地尔治疗),每组387例,比较2组患者治疗前、后丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)含量,血清尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)、24h尿蛋白(UAE)、糖化血红蛋白(HbA1C)、空腹血糖(FBG)、血清白蛋白(ALB)含量、总胆固醇(TC)和甘油三酯(TG)水平。结果:试验组的总有效率高于对照组(90.44% vs 72.87%, $P < 0.05$)。试验组治疗后MDA低于治疗前[(4.6 ± 0.5) nmol/mL vs (8.2 ± 0.8) nmol/mL], SOD高于治疗前[(57.9 ± 4.3) U/mL vs (26.8 ± 3.5) U/mL],且治疗后,试验组的MDA低于对照组, SOD高于对照组(均 $P < 0.05$)。试验组治疗后BUN、UAE、Scr、FBG、ALB、TG和TC与治疗前比较,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),且治疗后试验组各指标优于对照组(均 $P < 0.05$)。结论:前列地尔联合依帕司他治疗糖尿病肾病,可改善患者氧化应激状态,降低尿蛋白水平。

关键词 前列地尔; 依帕司他; 糖尿病肾病; 氧化应激; 尿蛋白

中图分类号 R587.2 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20180404

Clinical efficacy of alprostadil combined with ealapril in the treatment of patients with diabetic nephropathy LUO Hua, LIU Yan, HE Xiao-li*. The Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, China

Abstract Objective: To analyze the effects of alprostadil combined with epalrestat treatment on the oxidative stress and urinary protein levels in patients with diabetic nephropathy. Methods: 674 patients with diabetic nephropathy were randomly divided into the experimental group (alprostadil plus epalrestat treatment) and the control group (alprostadil treatment), 387 cases in each group. The contents of malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD), blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), 24-h urine protein (UAE), HbA1C, fasting blood glucose (FBG), serum albumin (ALB), total cholesterol (TC), and triglyceride (TG) levels were compared before and after treatment in two groups. Results: The total effective rate in the experimental group was significantly higher than that in the control group (90.44% vs 72.87%, $P < 0.05$). In the experimental group after treatment, MDA content was lower [(4.6 ± 0.5) nmol/mL vs (8.2 ± 0.8) nmol/mL] and SOD was higher [(57.9 ± 4.3) U/mL vs (26.8 ± 3.5) U/mL] than before treatment. After treatment, the MDA in the experimental group was lower than that in the control group. The SOD content in the experimental group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). In the experimental group, the BUN, UAE, Scr, FBG, ALB, TG and TC after treatment were significantly different from those before treatment ($P < 0.05$), and after treatment, each index was better than the control group ($P < 0.05$ for all). Conclusion: The alprostadil combined with epalrestat in treatment of diabetic nephropathy can improve oxidative stress and reduce urinary protein level.

Key words alprostadil; epalrestat; diabetic nephropathy; oxidative stress; urinary protein

前列地尔能够提高患者血管活性,使血管不断扩张阻止血小板聚集,促进患者的血液循环,对病情恶化起到控制作用^[1-3]。依帕司他被广泛用于治疗糖尿病神经病变,临床上也逐渐用于治疗糖尿病肾病^[4]。本文分析前列地尔联合依帕司他治疗对糖尿病肾病患者氧化应激状态及尿蛋白水平的影响。

资料与方法

一般资料 选取2013年8月~2016年8月在

延安大学附属医院就诊的糖尿病肾病患者674例为研究对象,按照随机数字表法分为试验组和对照组。试验组387例(男259,女128),平均年龄(58.8 ± 7.2)岁,平均病程(12 ± 5)年,平均舒张压(76 ± 5) mmHg,平均收缩压(143 ± 81) mmHg,平均体重(68.2 ± 2.6) kg,给予前列地尔+依帕司他治疗。对照组387例(男214,女173),平均年龄(60.2 ± 7.8)岁,平均病程(13 ± 3)年,平均舒张压(78 ± 5) mmHg,平均收缩压(143 ± 8) mmHg,平均体重(67.6 ± 4.2) kg,给予前列地尔治疗。2组间性别、年龄、平均病程、平均舒张压、平均收缩压和平均

*通信作者:贺晓莉, E-mail: 531397623@qq.com

体重等指标比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

纳入与排除标准 所选患者均符合中国 2 型糖尿病防治指南^[5],签署知情同意书并经过医院伦理委员会进行审核通过。排除心律失常、恶性高血压、肝脏疾病、冠心病、心功能衰竭、血液疾病、泌尿系统疾病等患者。

方法 对照组实施常规治疗,给予患者生活干预,有效控制患者血压、血糖、调节血脂,给予患者前列地尔 10 μg /次,加入 100 mL 的生理盐水静脉滴注,1 次/d,3 周后停药,同时患者进行适量运动;试验组在对照组基础上加用依帕司他,50 mg/次,3 次/d,连续用药 12 周。

检测指标 采集所有患者清晨空腹静脉血,采用硫代巴比妥酸比色法检测患者治疗前、后丙二醛(MDA)和黄嘌呤氧化酶法检测超氧化物歧化酶(SOD)含量,血清尿素氮(BUN)、血清肌酐(Scr)、24 h 尿蛋白定量(UAE)、糖化血红蛋白(HbA1C)、空腹血糖(FBG)、血清白蛋白(ALB)水平、总胆固醇(TC)及甘油三酯(TG)水平。

疗效评价 显效:治疗后 24 h 尿蛋白 $< 0.3 \text{ g/L}$ 、血清 ALB $> 35 \text{ g/L}$,无水肿症状,且肾功能恢复正常;有效:治疗后 24 h 尿蛋白 $0.3 \sim 0.5 \text{ g/L}$,ALB $30 \sim 35 \text{ g/L}$,无水肿症状,且肾功能基本稳定;无效:未达到上述条件者。

统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计学软件,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,样本均采用 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验;2 组间比较采用独立样本 t 检验或者采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

临床疗效 见表 1。

表 1 2 组患者治疗后临床疗效比较

组别	例	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	总有效率 [例(%)]
试验组	387	251	99	37	350(90.44)*
对照组	387	68	214	105	282(72.87)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

氧化应激水平 见表 2。

表 2 2 组患者氧化应激水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	例	MDA(nmol/mL)	SOD(U/mL)
试验组	387		
治疗前		8.2 ± 0.8	26.8 ± 3.5
治疗后		$4.6 \pm 0.5^{*\Delta}$	$57.9 \pm 4.3^{*\Delta}$
对照组	387		
治疗前		8.3 ± 0.7	26.6 ± 3.2
治疗后		$6.8 \pm 0.4^*$	$36.5 \pm 5.1^*$

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

肾功能 见表 3。

讨 论

糖尿病肾病是糖尿病患者的常见并发症,最初表现为肾小球滤过率增高而损伤肾小球^[6]。随着患者的病情不断发展,患者的肾小球毛细血管壁受到较大损伤,血管通透性明显提高,细胞外基质大量积聚,基底膜明显增厚,导致患者出现间断性白蛋白尿,随着病程的延长,逐渐变成持续性白蛋白尿,一旦控制不好,会引发结节性肾小球硬化或者弥漫性肾小球硬化^[7~9]。早期诊断糖尿病肾病的标准以是否出现蛋白尿以及肾小球硬化的程度,也是评估此类疾病预后情况的依据^[10]。前列地尔联合依帕司他治疗糖尿病肾病患者,对提高临床疗效具有重要的意义。

表 3 2 组患者尿蛋白各指标比较

$(\bar{x} \pm s)$

组别	例	BUN (mmol/L)	UAE (mg/24h)	Scr ($\mu\text{mol/L}$)	FBG (mmol/h)	ALB (g/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)
试验组	387							
治疗前		7.8 ± 2.2	183.8 ± 41.1	103.8 ± 12.7	7.6 ± 2.4	39.4 ± 2.1	3.9 ± 0.5	7.8 ± 0.8
治疗后		$6.4 \pm 2.1^{*\Delta}$	$126.3 \pm 34.2^{*\Delta}$	$90.9 \pm 11.6^{*\Delta}$	$6.3 \pm 2.0^{*\Delta}$	$53.1 \pm 3.9^{*\Delta}$	$2.7 \pm 0.3^{*\Delta}$	$6.5 \pm 0.6^{*\Delta}$
对照组	387							
治疗前		7.4 ± 0.9	182.7 ± 38.5	94.6 ± 10.7	7.7 ± 2.4	39.5 ± 2.9	4.2 ± 0.6	7.8 ± 0.7
治疗后		$7.5 \pm 1.0^*$	$187.4 \pm 35.7^*$	100.5 ± 12.2	7.6 ± 0.9	41.7 ± 2.4	3.2 ± 0.7	7.1 ± 0.9

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

前列地尔能够承载前列腺素 E1 通过肺循环到达肾小球发挥其扩张血管,改善肾脏血液循环的作用,具备高效性、靶向性等特点,能够积聚在肾小球中充分发挥最大的药理作用,能够防止血液凝固聚集造成堵塞,减少血栓烷 A2 的产生^[11~15]。依帕司他能够抑制醛糖还原酶活性,调节患者体内的多元醇代谢,降低尿液中蛋白质的水平,缓解肾小球的高滤过现象,能控制糖尿病肾病恶化的速度,抑制细胞外间质生成造成基底膜增厚进一步出现的损伤^[16]。本文显示前列地尔联合依帕司他治疗后,尿蛋白各指标水平降低,表明前列地尔联合依帕司他能够提高网状内皮系统清除 HbA1C、Scr、ALB 形成免疫复合物的能力,并能够抑制抗体活性阻止进一步生成免疫复合物,这样能够减少免疫复合物聚集导致患者产生炎症,减少尿液蛋白含量提高肾功能。

糖尿病患者血糖升高时,体内代谢多元醇产生的果糖及相关代谢产物会加重肾脏的代谢负担,细胞内渗透压增强,损伤肾脏器官,在糖尿病肾病发作的过程中,非酶糖基化和氧化应激作用会促进病情的发展。Tam 等^[17]发现依帕司他能够在 2 型糖尿病疾病发生初期通过减少血糖代谢产生的氧化应激物来控制患者体内的氧化应激作用。Kunihiro 等^[18]发现临床对糖尿病周围神经病变的患者使用前列地尔配合疏血通进行治疗之后 SOD 抗氧化物质水平明显升高,而 MDA 明显减少,这说明在氧化应激治疗时前列地尔具有一定的作用。

参考文献

- 1 Elsherbiny NM, Al-Gayyar MM. The role of IL-18 in type 1 diabetic nephropathy: The problem and future treatment [J]. *Cytokine*, 2016, 29(1):364-373.
- 2 皮培,叶婷,左学志,等. 糖尿病肾病维持性血液透析患者营养状况特点及其影响因素分析 [J]. *内科急危重症杂志*, 2016, 22(4): 254-258.
- 3 Goldstein SW, Gonzalez JR, Gagnon C, et al. Peripheral female genital arousal as assessed by thermography following topical genital application of alprostadil vs placebo arousal gel: A proof-of-principle study without visual sexual stimulation [J]. *Sex Med*, 2016, 13(1):1358-1364.
- 4 Wang J, Yang X, Zhang J. Bridges between mitochondria oxidative stress, ER stress and mTOR signaling in pancreatic β cells [J]. *Cell Signal*, 2016, 21(1):295-307.
- 5 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版) [J]. *中国医学前沿杂志 (电子版)*, 2015, 7(3):26-89.
- 6 Jakubowski H. Quantification of urinary S- and N-homocysteinylated protein and homocysteine-thiolactone in mice [J]. *Anal Biochem*, 2016, 8(1):947-952.
- 7 Mestry SN, Dhodi JB, Kumbbar SB, et al. Attenuation of diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats by Punica granatum Linn. leaves extract [J]. *J Tradit Complement Med*, 2016, 16(2):531-538.
- 8 孙世澜. 强化治疗在延缓糖尿病肾病进展中的作用 [J]. *内科急危重症杂志*, 2014, 20(4):220-222.
- 9 De-Abreu-Abeyundara P, Nannapaneni R, Soni KA, et al. Induction and stability of oxidative stress adaptation in *Listeria monocytogenes* EGD (Bug600) and F1057 in sublethal concentrations of H_2O_2 and NaOH [J]. *Int J Food Microbiol*, 2016, 15(2):238-245.
- 10 Gross ML, Dikow R, Ritz E. Diabetic nephropathy: recent insights into the pathophysiology and the progression of diabetic nephropathy [J]. *Kidney Int Suppl*, 2005, 9(2):67-74.
- 11 Chen HC, Guh JY, Chang JM, et al. Role of lipid control in diabetic nephropathy [J]. *Kidney Int Suppl*, 2005, 12(1):67-75.
- 12 Wolf G. Cell cycle regulation in diabetic nephropathy [J]. *Kidney Int Suppl*, 2000, 31(1):58-64.
- 13 Suzuki H, Shimosegawa T, Ohara S, et al. Epalrestat prevents the decrease in gastric mucosal blood flow and protects the gastric mucosa in streptozotocin diabetic rats [J]. *J Gastroenterol*, 2014, 23(1):342-349.
- 14 Porst H. Transurethral alprostadil administration with MUSE ("Medicated Urethral System for Erection"). Current overview and personal experiences [J]. *Urologe A*, 1998, 37(4):410-416.
- 15 Caramori ML, Kim Y, Goldfine AB, et al. Differential gene expression in diabetic nephropathy in individuals with type 1 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(6):E876-E882.
- 16 Potempa AJ, Potempa DM, Gorlich HD, et al. Intraurethral application of alprostadil for the treatment of organic erectile dysfunction in practice: a multicenter clinical monitoring study (noninterventional investigation) [J]. *Arzneimittelforschung*, 2000, 4(3):576-583.
- 17 Tam PY, Keller T, Poppiti R, et al. Hemodynamic effects of transurethral alprostadil measured by color duplex ultrasonography in men with erectile dysfunction [J]. *J Urol*, 1998, 17(1):1604-1611.
- 18 Shemesh II, Rozen-Zvi B, Kalechman Y, et al. AS101 prevents diabetic nephropathy progression and mesangial cell dysfunction: regulation of the AKT downstream pathway [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114287.

(2017-05-26 收稿 2018-03-22 修回)