

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.05.011

前列地尔联合疏血通治疗 2 型糖尿病肾病的疗效研究

孔祥波¹, 李江佩¹, 孙 音²

黄河三门峡医院:1. 检验科;2. 心血管内科, 河南三门峡 472000

摘要:目的 探讨前列地尔联合疏血通治疗 2 型糖尿病肾病的疗效。方法 选择 2017 年 2 月至 2018 年 4 月在该院诊治的 2 型糖尿病肾病患者 128 例为研究对象,随机分为研究组和对照组,每组各 64 例。对照组患者在常规治疗基础上应用前列地尔治疗,研究组在对照组治疗基础上应用疏血通治疗。分别于治疗前后检测两组 24 h 尿蛋白定量、尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)及血液流变学指标。结果 两组治疗后 24 h 尿蛋白定量、BUN、Scr、全血黏度(低切、高切)、血浆黏度、红细胞聚集指数、CRP、TNF- α 、MDA 水平均较治疗前下降($P < 0.05$),SOD 水平较治疗前升高($P < 0.05$);治疗后研究组 24 h 尿蛋白定量、BUN、Scr、全血黏度(低切、高切)、血浆黏度、红细胞聚集指数、CRP、TNF- α 、MDA 水平均低于对照组($P < 0.05$),SOD 水平高于对照组($P < 0.05$)。结论 前列地尔联合疏血通治疗 2 型糖尿病肾病疗效确切,能显著提高患者肾功能水平,降低血清炎症因子水平,改善患者体内的氧化应激状态和血液流变学,值得在临床推广应用。

关键词:前列地尔; 疏血通; 糖尿病肾病; 炎症因子; 血液流变学; 肾功能

中图法分类号:R587.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)05-0613-04

Effect of Alprostadil combined with Shuxuetong on type 2 diabetic nephropathy

KONG Xiangbo¹, LI Jiangpei¹, SUN Yin²

Yellow River Sanmenxia Hospital:1. Department of Clinical Laboratory;

2. Department of Cardiovascular Medicine, Sanmenxia, Henan 472000, China

Abstract: Objective To explore the effect of Alprostadil combined with Shuxuetong in the treatment of type 2 diabetic nephropathy. **Methods** A total of 128 patients with type 2 diabetic nephropathy diagnosed and treated at the hospital from February 2017 to April 2018 were selected as the research subjects, and randomly divided into study group and control group, each with 64 patients. The control group was treated with Alprostadil on the basis of conventional treatment, the study group was treated with Shuxuetong on the basis of treatment in the control group. Before and after treatment, 24 h urine protein, urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor (TNF)- α , malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and hemorheology indicators were measured. **Results** After treatment, the levels of 24 h urinary protein, BUN, Scr, whole blood viscosity (low-cut, high-cut), plasma viscosity, erythrocyte aggregation index, CRP, TNF- α , and MDA in the two groups were lower than those of before treatment ($P < 0.05$), and the level of SOD was higher than that of before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of 24 h urine protein, BUN, Scr, whole blood viscosity (low-cut, high-cut), plasma viscosity, erythrocyte aggregation index, CRP, TNF- α and MDA in the study group were lower than those in the control group ($P < 0.05$), and the level of SOD in the study group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Alprostadil combined with Shuxuetong is effective in the treatment of type 2 diabetic nephropathy, which can significantly improve the renal function, reduce the level of serum inflammatory factors, improve the oxidative stress state and hemorheology in patients, and is worthy of clinical application.

Key words: Alprostadil; Shuxuetong; diabetic nephropathy; inflammatory factors; hemorheology; renal function

糖尿病肾病(DN)是糖尿病患者最常见的并发症之一,主要表现为肾功能进行性恶化。目前考虑 DN 的发病原因为糖尿病患者体内的高血糖状态导致肾小球进行性损伤。DN 为难以治愈的肾脏疾病,如控

制不佳,最终还可发展为尿毒症,需行肾脏替代治疗,为患者及其家庭带来沉重的经济和心理负担。所以进行合理治疗,有效延缓 DN 患者的肾功能损伤至关重要^[1]。前列地尔是一种血管活性药物,具有很强的

扩血管作用, 不仅可改善微循环, 还可抑制血小板聚集, 目前在临床上应用广泛^[2]。疏血通为中成药, 其主要组分为水蛭与地龙, 多用于脑卒中、冠心病及肾脏疾病的临床治疗^[3]。本研究通过探讨前列地尔联合疏血通对 DN 患者血清炎症因子、血液流变学、肾功能水平及氧化应激反应的影响, 分析其治疗效果, 旨在为临床合理用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 2 月至 2018 年 4 月于本院诊治的 DN 患者 128 例为研究对象, 采用随机数字表法分为研究组(64 例)和对照组(64 例)。对照组患者在常规治疗基础上应用前列地尔治疗, 研究组患者在对照组治疗基础上应用疏血通治疗。对照组中男 33 例, 女 31 例; 年龄(60.73±11.24)岁; 体质指数(BMI)为(23.46±5.21) kg/m²; 病程(19.30±3.26)年; 其中肾功能Ⅱ期 28 例, Ⅲ期 25 例, Ⅳ期 11 例。研究组中男 34 例, 女 30 例; 年龄(61.06±10.51)岁; BMI(23.38±5.40) kg/m²; 病程(19.71±3.52)年; 其中肾功能Ⅱ期 26 例, Ⅲ期 26 例, Ⅳ期 12 例。纳入标准: 所有患者均为 2 型糖尿病, 且符合 DN 诊断标准^[4], 即(1)大量清蛋白尿; (2)糖尿病视网膜病变伴任何一期慢性肾脏病; (3)在糖尿病病程 10 年以上的 1 型糖尿病患者中出现微量清蛋白尿; 符合其中任何一项的糖尿病患者可诊断为 DN。排除标准: 合并肾脏原发病或其他继发性泌尿系统疾病患者; 合并感染性疾病、恶性肿瘤患者; 妊娠或哺乳期患者。两组患者性别、年龄、BMI、病程、肾功能分期比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。本研究经本院伦理委员会审核批准, 患者或家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 两组患者均进行常规治疗, 包括使用降糖药物或胰岛素控制血糖, 控制饮食及加强运动等。对照组在常规治疗基础上给予前列地尔注射液(哈药集团生物工程有限公司, 规格: 1 mL, 生产批号: 20161024)1 mL 加入 10 mL 生理盐水, 静脉注射, 1 天 1 次; 研究组患者在对照组治疗基础上给予疏血通注射液(牡丹江友搏药业有限责任公司, 规格: 2 mL, 生产批号: 20160821)6 mL 加入 5% 葡萄糖注射液 250~500 mL, 静脉滴注, 1 天 1 次, 缓慢滴入。两组均连续治疗 3 周^[5-6]。

1.3 观察指标 分别于治疗前后评估患者肾功能, 主要指标为 24 h 尿蛋白定量、尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr); 同时检测患者血清炎症因子[C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)], 氧化应激指标[丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)]水平及全血黏度(高切、低切)、血浆黏度、红细胞聚集指数等血液流变学指标。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后肾功能水平比较 研究组与对照组患者治疗后 24 h 尿蛋白定量、BUN 和 Scr 水平均低于治疗前, 差异有统计学意义($P<0.05$); 且研究组治疗后的 24 h 尿蛋白定量、BUN 和 Scr 水平均低于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后肾功能水平比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	<i>n</i>	时间	24 h 尿蛋白定量 (g)	BUN (mmol/L)	Scr (μ mol/L)
对照组	64	治疗前	2.09±0.60	19.21±3.17	117.60±10.56
		治疗后	0.95±0.44 [#]	11.09±2.85 [#]	88.45±9.40 [#]
研究组	64	治疗前	2.11±0.57	19.43±3.25	118.29±11.30
		治疗后	0.63±0.40 ^{*#}	9.14±2.90 ^{*#}	81.31±10.23 ^{*#}

注: 与同组治疗前比较, [#] $P<0.05$; 与对照组治疗后比较, ^{*} $P<0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后血清炎症因子及氧化应激指标水平比较 两组患者治疗后 CRP、TNF- α 、MDA 水平均低于治疗前, 差异有统计学意义($P<0.05$); 且研究组治疗后 CRP、TNF- α 、MDA 水平均低于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗后血清 SOD 水平均高于治疗前, 差异有统计学意义($P<0.05$); 且研究组治疗后血清 SOD 水平高于对照组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后血液流变学指标水平比较 两组患者治疗后全血黏度(高切、低切)、血浆黏度、红细胞聚集指数水平均低于治疗前, 差异有统计学意义($P<0.05$); 且研究组治疗后全血黏度(高切、低切)、血浆黏度、红细胞聚集指数水平均低于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者治疗前后血清炎症因子及氧化应激指标水平比较($\bar{x}\pm s$)						
组别	<i>n</i>	时间	CRP(g/L)	TNF- α (pg/mL)	MDA(mmol/L)	SOD(U/mL)
对照组	64	治疗前	67.04±8.29	136.80±14.52	26.39±3.17	21.45±2.85
		治疗后	35.47±7.65 [#]	88.47±15.42 [#]	17.26±2.83 [#]	30.62±3.14 [#]
研究组	64	治疗前	67.11±8.33	137.51±15.26	26.54±3.08	21.28±2.90
		治疗后	31.20±6.92 ^{*#}	81.06±13.94 ^{*#}	12.41±2.69 ^{*#}	33.94±3.22 ^{*#}

注: 与同组治疗前比较, [#] $P<0.05$; 与对照组治疗后比较, ^{*} $P<0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后血液流变学指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	全血黏度(mPa·s)		血浆黏度(mPa·s)	红细胞聚集指数
			高切	低切		
对照组	64	治疗前	7.61±0.59	14.25±1.24	2.32±0.36	7.69±0.63
		治疗后	5.19±0.63 [#]	10.96±1.13 [#]	1.74±0.30 [#]	5.43±0.51 [#]
研究组	64	治疗前	7.65±0.66	14.30±1.18	2.37±0.41	7.71±0.64
		治疗后	4.20±0.57 ^{#*}	9.41±1.24 ^{#*}	1.20±0.29 ^{#*}	4.32±0.57 ^{#*}

注:与同组治疗前比较,[#] $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^{*} $P<0.05$ 。

3 讨 论

DN 是糖尿病患者致残、致死的重要原因之一,2 型糖尿病患者 DN 的发病率为 20%~40%。DN 的发生、发展是糖代谢紊乱、炎症因子、血液流变学等多因素综合作用的结果^[7]。

前列地尔是一种以脂质微球为药物载体的前列腺素 E₁ 制剂,具有较强的扩血管作用,能扩张肾血管,增加肾血流量,改善肾小球微循环,提高肾脏灌注;同时还能抑制血小板聚集,防止微血栓形成^[8],抑制血栓素 A₂ 形成和释放,改善血液流变学,改善肾脏缺血缺氧,从而发挥肾脏保护作用^[9-10]。温聪慧等^[11]分析了前列地尔对 DN 患者的临床疗效,发现前列地尔可显著改善患者 BUN 和 Scr 水平。

疏血通是中药水蛭和地龙的精粹萃取物,水蛭的主要有效成分水蛭素是一种凝血酶特异性抑制剂,可抑制凝血酶活性和血小板聚集;地龙清热解痉,通络活血,其活性物质蚓激酶具有纤溶活性,能够间接激活体内纤溶酶原,促进血管内皮细胞组织纤溶酶原激活物的释放^[12]。陆旭东等^[13]发现对急性期脑梗死患者给予疏血通注射液治疗可显著降低患者的超敏 C 反应蛋白、TNF-α、白细胞介素-6 水平,增加侧支血管再通。说明疏血通注射液可改善血清炎症因子水平,对缺血梗死区侧支循环重建具有重要作用。本研究结果显示,在常规治疗基础上,与单纯予以前列地尔治疗的对照组比较,予以疏血通联合前列地尔治疗的研究组患者肾功能、血液流变学指标均得到显著改善,炎症因子(CRP、TNF-α)水平下降,表明前列地尔联合疏血通治疗能够进一步提高临床疗效,对 DN 具有更好的保护作用。考虑在前列地尔扩张血管、调节肾脏血流量、改善血液流变学的基础上,应用疏血通能够进一步改善患者凝血功能,降低血管内皮炎症因子活性,抑制炎症发展^[14]。

氧化应激反应对肾脏的损伤主要包括使肾小球通透性升高,血浆蛋白易沉淀于基底膜;使结缔组织中透明质酸减少,失去黏性,微血管通透性增加;引起肾血管硬化;损害肾小球滤过膜屏障;细胞外基质过度沉积,导致系膜区扩张等。有研究对 60 只大脑中动脉闭塞后再灌注模型大鼠给予不同剂量的疏血通灌胃后发现,与未灌胃组比较,低剂量和高剂量疏血通灌胃组大鼠 SOD 水平均升高,MDA 水平均下降,

且低剂量组和高剂量组的效果呈剂量依赖表现($P<0.05$),认为疏血通治疗急性脑梗死缺血再灌注可显著降低氧化应激反应水平^[15]。在本研究中,治疗后研究组患者 MDA 水平低于对照组,SOD 水平高于对照组($P<0.05$)。提示应用疏血通治疗降低了 DN 患者的氧化应激反应水平,从而减少了氧化应激引起的肾脏损伤,对肾脏具有保护作用。

综上所述,前列地尔联合疏血通治疗 2 型 DN 疗效确切,能够显著提高患者肾功能水平,降低血清炎症因子水平,改善患者体内的氧化应激状态和血液流变学,值得在临床推广应用。

参考文献

[1] 田莉,牛小萍,刘耀乾,等. 2 型糖尿病肾病相关危险因素分析[J]. 实用糖尿病杂志,2018,14(3):11-12.

[2] KARAGOZ M A,DOLUOGLU O G,UNVERDI H A,et al. The protective effect of Papaverine and Alprostadil in rat testes after ischemia and reperfusion injury[J]. Int Braz J Urol,2018,44(3):617-622.

[3] 王挺刚,桂树华,狄美琪,等. 疏血通注射液对缺血性中风患者血小板功能、血液流变学及脑血流变化的影响[J]. 海南医学院学报,2018,24(2):153-156.

[4] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2014,6(11):792-801.

[5] QIN L,QIN W,WANG J,et al. Combined treatment of diabetic nephropathy with alprostadil and Calcium dobesilate[J]. Exp Ther Med,2017,14(5):5012-5016.

[6] 韩雅丽,耿晓奇,穆托航,等. 疏血通联合甲钴胺穴位注射治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 临床医学研究与实践,2016,1(19):53-54.

[7] 莫建德,黄萍,李双蕾,等. II 型糖尿病周围神经病变的相关危险因素多中心调查[J]. 公共卫生与预防医学,2018,29(3):81-83.

[8] 唐丹,张剑彬,陈莉,等. 前列地尔对 2 型糖尿病肾病患者氧化应激损伤的影响[J]. 重庆医学,2018,47(17):2369-2371.

[9] 张勤,徐建春. 糖尿病肾病患者血清 CysC,APN 和 mALB 检测的临床意义[J]. 实验与检验医学,2018,36(3):394-395.

[10] GUNEYSU E,KOCMAN A E,OZATIK O,et al. The effects of iloprost and alprostadil on ischemia-(下转第 618 页)

道感染性疾病诊治的重要依据^[5]。

渝东北地区人口基数较大,呼吸道疾病高发季节时传播迅速,感染人群较多。本研究结果显示,渝东北地区人群以肺炎支原体感染为主,其次为流感病毒 B 型,以上两种病原体应作为急性呼吸道感染的防治重点。0~5 岁组呼吸道病原体谱感染的阳性率为 67.27%,高于国内其他地区儿童呼吸道感染的相关研究结果^[6-8],但肺炎支原体与流感病毒 B 型的感染率与廖兵等^[6]报道的重庆北部地区的感染情况一致。>60 岁组嗜肺军团菌检出率最高,考虑可能与随着年龄的增长,老年人群肺组织弹性逐渐下降,呼吸道防御功能也随之下下降相关。所以在该地区老年人群急性呼吸道感染中,应首先考虑嗜肺军团菌感染,这与以往研究存在一定差异^[9]。呼吸道合胞病毒、埃可病毒在所有年龄组中检出率均较低,与国内相关报道不一致^[5-8],可能与不同地区气候、季节、对病毒的易感性不同等因素有关。

本研究中,呼吸道病原体的检出率存在季节差异,以春(2—5 月)、冬(10—12 月)季检出率最高。不同呼吸道病原体的检出率也存在季节差异:肺炎支原体与流感病毒 B 型冬季检出率最高;流感病毒 A 型、肺炎衣原体夏、秋季检出率最高。该流行趋势与国内相关报道有一定的差异^[10],可能与气候、环境等因素有关,渝东北地区地处长江流域,春、冬季节气候潮湿,雨水较多,昼夜温差较大,为病原体的繁殖、传播提供了有利条件。

渝东北地区呼吸道病原体混合感染的发生率较高,占 4.88%,以肺炎支原体合并流感病毒 B 型感染为主,可能是由于肺炎支原体感染呼吸道后导致机体免疫功能紊乱,容易合并其他病原体感染^[11]。提示当患者单一用药治疗效果不理想时,临床上应考虑多重感染可能,及早制订相应的联合抗感染治疗方案。

本研究通过对渝东北地区呼吸道病原体感染情况的分析,对该地区人群呼吸道病原体的流行病学有

了更直观的认识,可指导临床医生早期对高发的病原体感染及易感人群进行预防、干预,在高发季节制订出合理的防治措施。

参考文献

- [1] 袁雅冬,宫小微. 2014 年呼吸系统疾病临床进展[J]. 临床荟萃, 2015, 30(2): 135-142.
- [2] TRAN D N, TRINH Q D, PHAM N T, et al. Human rhinovirus infections in hospitalized children: clinical, epidemiological and virological features[J]. Epidemiol Infect, 2015, 26(6): 1-9.
- [3] 吴泽刚,李艳,祝成竞,等. 湖北地区儿童急性呼吸道感染病原体研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(10): 2129-2131.
- [4] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2014: 25-28.
- [5] 刘洁,何美琳,邵冬华,等. 3151 例九种呼吸道病原体 IgM 检测结果分析[J]. 海南医学, 2015, 26(4): 537-539.
- [6] 廖兵,张双庆,徐育云,等. 9 种病原体所致儿童呼吸道感染的流行病学分析[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(14): 1918-1920.
- [7] 周志刚,陈炫炜,朱美华,等. 广州地区儿童急性呼吸道感染患者的病毒检测情况[J]. 中山大学学报:医学科学版, 2011, 32(5): 669-673.
- [8] 李璐,史伟峰,董文. 儿童急性呼吸道感染 9 种病原体检测和流行病学调查[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(6): 684-685.
- [9] 张雷彦. 168 例老年社区获得性肺炎临床特点分析[J]. 中国实用医药, 2012, 7(15): 88-89.
- [10] 顾文婧,季伟,张新星,等. 2011—2014 年苏州儿童医院 3 596 例喘息性呼吸道感染患儿病原学分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2016, 31(3): 195-200.
- [11] 巫志宇,孙婷婷. 重庆地区 670 例呼吸道感染患者呼吸道病原体谱 IgM 的检测和分析[J]. 免疫学杂志, 2017, 33(5): 452-455.

(收稿日期:2019-06-23 修回日期:2019-10-13)

(上接第 615 页)

reperfusion injury in preventing inflammation, tissue degeneration, and apoptosis in rat skeletal muscle[J]. Turk J Med Sci, 2017, 47(3): 1028-1036.

- [11] 温聪慧,杨营军. 分析前列地尔治疗高龄糖尿病并慢性肾脏病患者的临床疗效和安全性[J]. 现代诊断与治疗, 2018, 29(18): 2991-2993.

- [12] 田田,浦祥玲,金丽娟,等. 前列地尔注射液联合疏血通注射液治疗糖尿病肾病疗效观察及对患者血清炎症因子、血液流变学、肾功能的影响[J]. 河北中医, 2018, 40(6): 894-897.

- [13] 陆旭东,王琰萍. 疏血通注射治疗急性期脑梗死的疗效及对患者梗死区侧支循环重建的影响[J]. 中华全科医学, 2018, 16(6): 913-916.

- [14] 刘慧,许淑君,韩萍. 前列地尔联合疏血通注射液对下肢动脉血管病变的影响观察[J]. 基层医学论坛, 2018, 22(1): 62-63.

- [15] 努尔买买提·亚生. 疏血通注射液对急性脑梗死缺血再灌注氧化应激水平的影响[J]. 解放军预防医学杂志, 2017, 35(10): 1193-1196.

(收稿日期:2019-08-06 修回日期:2019-11-02)