

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.09.023

文章编号: 1005-8982 (2018) 09-0117-06

舒洛地特联合贝前列素钠治疗 糖尿病肾病的疗效观察

孙源博, 刘孝琴, 李悦, 王云枫, 李桂芹

(牡丹江医学院附属红旗医院, 黑龙江 牡丹江 157011)

摘要: 目的 观察舒洛地特联合贝前列素钠治疗糖尿病肾病(DN)的临床疗效。**方法** 选取牡丹江医学院附属红旗医院收治的DN患者96例。随机分为3组,每组32例。在常规治疗的基础上,舒洛地特组口服舒洛地特胶囊;贝前列素钠组口服贝前列素钠片;联合治疗组口服舒洛地特胶囊和贝前列素钠片。8周后,分别观察3组患者的临床有效率,治疗前后24h尿蛋白定量(24h-UTP)、尿蛋白排泄率(UAER)、尿 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、血清胱抑素C(Cys C)、纤维蛋白原(FIB)、血浆纤溶酶原激活剂抑制物1(PAI-1)及D-二聚体(D-D)的水平变化。**结果** 8周后,联合治疗组有效率与舒洛地特组和贝前列素钠组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。8周后,舒洛地特组的24h-UTP、UAER、Cys C及FIB较治疗前下降($P < 0.05$);贝前列素钠组的24h-UTP、 β_2 -MG、Cys C及D-D较治疗前下降($P < 0.05$);联合治疗组的UAER、 β_2 -MG、24h-UTP、Cys C、PAI-1、FIB及D-D较治疗前下降($P < 0.05$)。联合治疗组的24h-UTP、 β_2 -MG、FIB及D-D与舒洛地特组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);联合治疗组的24h-UTP、UAER、FIB及D-D与贝前列素钠组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 舒洛地特联合贝前列素钠治疗DN,能有效减少尿蛋白形成,改善肾脏微循环高凝状态、纤溶活性,延缓DN进展,具有肾脏保护作用,且不良反应较少,是治疗DN的有效方法之一,值得临床推广应用。

关键词: 舒洛地特; 贝前列素钠; 糖尿病肾病; 疗效

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

Curative effect of Sulodexide combined with Beraprost sodium in treatment of diabetic nephropathy

Yuan-bo Sun, Xiao-qin Liu, Yue Li, Yun-feng Wang, Gui-qin Li

(Hongqi Hospital Affiliated to Mudanjiang Medical University, Mudanjiang, Heilongjiang 157011, China)

Abstract: Objective To observe the curative effect of Sulodexide combined with Beraprost sodium in treatment of diabetic nephropathy (DN). **Methods** A total of 96 cases of DN in our hospital were divided randomly into 3 groups, 32 cases for each group. On the basis of conventional therapy, the groups were further divided into Sulodexide group (oral Sulodexide), Beraprost sodium group (oral Beraprost sodium) and combination group (oral Sulodexide and Beraprost sodium). The clinical efficacy of the 3 groups were observed after 8 weeks of treatment. Levels of 24-hour urine protein quantitative (24 h-UTP), urine albumin excretion rate (UAER), urine 2 microspheres protein (2-MG), serum cystatin C (Cys C), fibrinogen (FIB), plasma plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) and D-Dimer (D-D) were observed pre- and post-treatment. **Results** Eight weeks later, the clinical efficacy of combination group was compared with Sulodexide group and Beraprost sodium group, but there was no significant difference, respectively ($P > 0.05$). Post-treatment levels of 24 h-UTP, UAER and Cys C in Sulodexide group,

收稿日期: 2017-03-29

24 h-UTP, 2-MG and Cys C in Beraprost sodium group and UAER, 24 h-UTP, Cys C and 2-MG in combination group decreased significantly than their pre-treatment ones ($P < 0.05$), respectively. Eight weeks later, there were significant differences for levels of 24 h-UTP, 2-MG, FIB and D-D in combination group compared with Sulodexide group ($P < 0.05$); there were significant differences for 24 h-UTP, UAER, FIB and D-D in combination group compared with Beraprost sodium group ($P < 0.05$). Conclusions Sulodexide combined with Beraprost sodium in treatment of DN can reduce the formation of urinary protein effectively, improve the renal vascular high coagulation state and fibrinolytic activity, delay the progress of DN and protect kidney. Meanwhile, the side effects are less, which is an effective treatment of DN.

Keywords: Sulodexide; Beraprost sodium; diabetic nephropathy; curative effect

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 已成为继心脑血管疾病、肿瘤之后, 严重危害人类健康的慢性非传染性疾病。近年来, DM 患者急剧增加, 国际糖尿病联盟公布的数据显示, 2014 年世界 DM 患者达 3.87 亿, 相比 2013 年增加 500 万。中国现有近 1 亿 DM 患者。长期的高血糖, 会导致肾脏、视网膜、心脏、血管及神经等慢性损害和功能障碍, 从而出现一系列 DM 并发症^[1-2]。其中, 糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是 DM 严重的微血管并发症之一, 是引起慢性肾功能不全的主要原因之一, 也是 DM 患者致死、致残的重要原因。伴随 DM 患者激增, DN 发病率也呈上升趋势。DN 早期主要表现为微量蛋白尿, 随着病情的进展, 可出现不同程度的蛋白尿和肾功能损害, 甚至发展到终末期肾病。积极预防和治疗 DN, 延缓 DN 进展具有重要意义^[3]。DN 的治疗, 除控制血糖等基础治疗, 还包括控制尿蛋白、保护肾脏血管内皮、降低肾脏血管高凝状态及延缓肾小球硬化等^[4]。目前, 临床上公认血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI) 和血管紧张素 II 受体阻断剂 (angiotensin receptor blockers, ARBs) 类药物具有控制尿蛋白及延缓肾小球硬化的作用, 但 ACEI 和 ARBs 受限于血肌酐水平, 实际临床应用中具有一定的局限性^[5-6]。本研究采用糖胺聚糖类物质舒洛地特联合前列环素类似物贝前列素钠治疗 DN, 旨在观察其对 DN 的临床疗效和安全性, 并积极地探索更加合理、有效的 DN 治疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 3 月 -2016 年 3 月牡丹江医学院附属红旗医院收治的 DN 患者 96 例作为研究对象。其中, 男性 50 例, 女性 46 例; 年龄 42 ~ 75 岁, 平均 (53.26 ± 3.24) 岁; 平均病程 (8.12 ± 2.06) 年。纳入标准: ①根据《中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版)》DM

诊断标准, 确诊为 2 型糖尿病; ②多次 24 h 尿蛋白定量 (quantitative test of 24 h urinary protein, 24 h-UTP) > 0.03 g/24 h; ③多次尿白蛋白排泄率 > 20 μg/min。排除标准: ①原发性肾病、继发性肾病及其他可导致尿蛋白升高疾病; ②合并严重的心脑血管疾病、严重的出凝血疾病, 合并酮症、发热及感染等情况; ③肾功能 (肌酐、尿素、尿酸) 正常。本研究通过本院伦理委员会批准, 所有患者及家属签署知情同意书。

1.2 方法

将 96 例 DN 患者随机分为 3 组, 每组 32 例。其中, 舒洛地特组: 男性 18 例, 女性 14 例; 平均年龄 (52.38 ± 3.62) 岁; 平均病程 (7.82 ± 1.86) 年。贝前列素钠组: 男性 19 例, 女性 13 例; 平均年龄 (54.12 ± 2.84) 岁; 平均病程 (8.42 ± 2.24) 年。联合治疗组: 男性 17 例, 女性 15 例; 平均年龄 (53.45 ± 2.96) 岁; 平均病程 (8.05 ± 2.06) 年。3 组均根据病情需要选用口服降糖药或皮下注射胰岛素控制血糖, 低盐、低脂及优质低蛋白饮食, 适当运动等常规治疗, 在此基础上, 舒洛地特组口服舒洛地特胶囊 (商品名: 伟素, 250 LSU, 口服, 2 次/d, 意大利阿尔法韦士曼制药公司), 贝前列素钠组口服贝前列素钠片 (商品名: 凯那, 40 μg, 口服, 3 次/d, 北京泰德制药股份有限公司), 联合治疗组口服舒洛地特胶囊 (250 LSU, 口服, 2 次/d) 和贝前列素钠片 (40 μg, 口服, 3 次/d), 连续治疗 8 周。治疗过程中, 无患者退出本实验。

1.3 观察指标

8 周后, 观察 3 组临床有效率。显效: 患者症状改善, 24 h-UTP、尿白蛋白排泄率 (urinary albumin excretion rates, UAER)、尿 β₂ 微球蛋白 (β₂-microglobulin, β₂-MG) 下降 > 50%; 好转: 患者症状减轻但上述指标未达到显效标准; 无效: 患者症状无改善甚至恶化, 上述指标无改善。有效率 = (显效 + 好转) / 总例数。观察治疗前后 24 h-UTP、UAER、

β_2 -MG、血清胱抑素 C (cystatin c, Cys C)、纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB)、血浆纤溶酶原激活剂抑制物-1 (plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1) 及 D-二聚体 (D-dimer, D-D) 的水平变化。记录 3 组患者在治疗过程中有无胃肠道反应、头痛、牙龈出血及肝功能异常等药物不良反应。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用方差分析; 计数资料以 (%) 表示, 用 χ^2 检验, 两两比较采用 SNK- q 检验, 校正检验水准 $\alpha=0.0125$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组临床有效率比较

3 组临床有效率比较, 舒洛地特组显效 14 例, 好转 15 例, 无效 3 例; 贝前列素钠组显效 12 例, 好转 16 例, 无效 4 例; 联合治疗组显效 17 例, 好转 13 例, 无效 2 例。3 组有效率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=1.457$, $P=0.109$)。

2.2 3 组治疗前后 24 h-UTP、UAER、 β_2 -MG、Cys C 比较

治疗前, 3 组的 24 h-UTP、UAER、 β_2 -MG、Cys C 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。8 周后,

舒洛地特组 24 h-UTP、UAER、Cys C 较治疗前下降 ($t=0.418$, $P=0.032$); 贝前列素钠组 24 h-UTP、 β_2 -MG、Cys C 较治疗前降低 ($t=0.392$, $P=0.035$); 联合治疗组 UAER、 β_2 -MG、24 h-UTP、Cys C 较治疗前降低 ($t=0.316$, $P=0.019$)。8 周后 3 组 24 h-UTP、UAER、 β_2 -MG、Cys C 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。8 周后, 联合治疗组的 24 h-UTP、 β_2 -MG 与舒洛地特组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 联合治疗组的 24 h-UTP、UAER 与贝前列素钠组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1 和图 1。

2.3 3 组治疗前后的 FIB、PAI-1、D-D 比较

治疗前, 3 组 FIB、PAI-1、D-D 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。8 周后, 舒洛地特组的 FIB 较治疗前降低 ($P < 0.05$); 贝前列素钠组 D-D 较治疗前降低 ($P < 0.05$); 联合治疗组的 PAI-1 较治疗前降低 ($P < 0.05$), 其 FIB、D-D 较治疗前降低 ($P < 0.05$)。8 周后, 联合治疗组的 FIB、D-D 与舒洛地特组和贝前列素钠组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2 和图 2。

2.4 各组不良反应情况

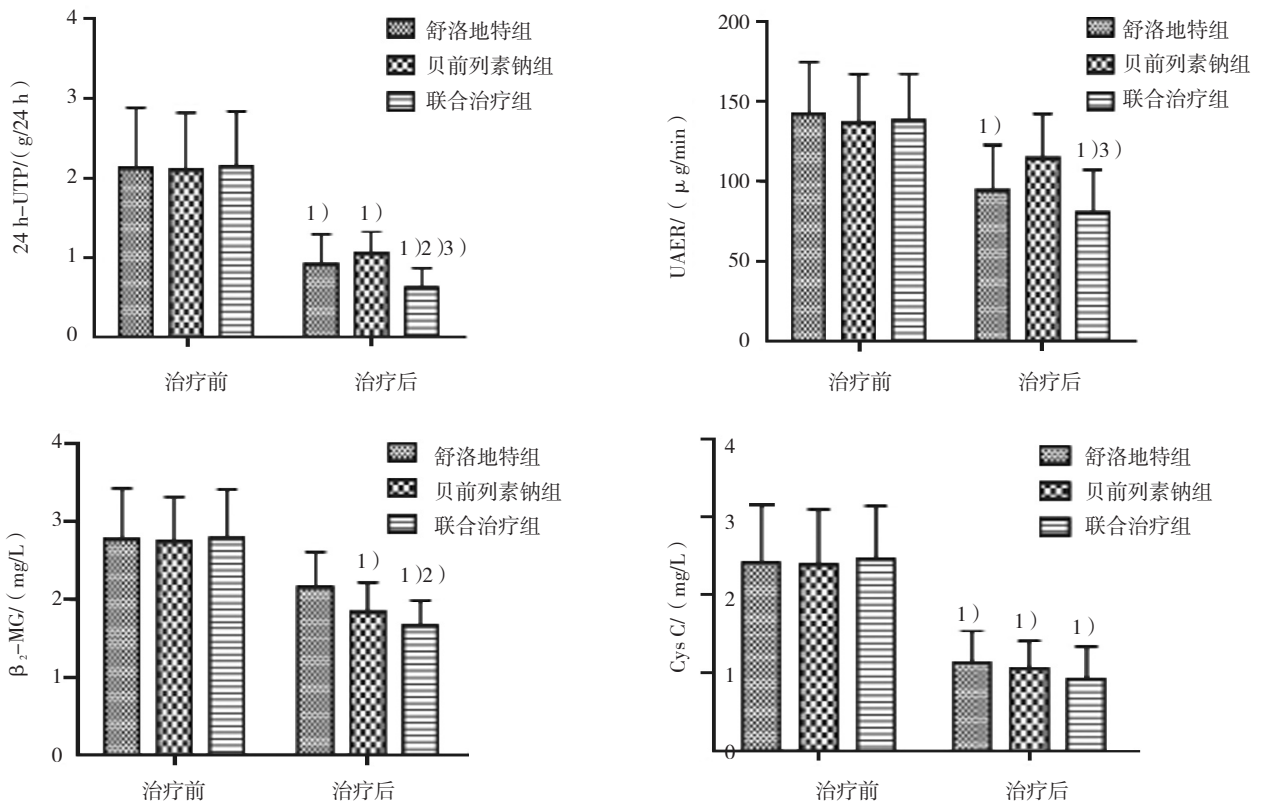
治疗过程中, 舒洛地特组出现 2 例轻度恶心伴腹胀, 但无呕吐, 腹痛。贝前列素钠组出现 1 例轻度头痛。联合治疗组出现 3 例轻度恶心伴腹胀, 1 例轻

表 1 3 组治疗前后的 24 h-UTP、UAER、 β_2 -MG、Cys C 比较 ($n=32$, $\bar{x} \pm s$)

组别	24 h-UTP/ (g/24 h)		UAER/ (μ g/min)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
舒洛地特组	2.13 \pm 0.76	0.92 \pm 0.38 ¹⁾	142.48 \pm 32.24	94.36 \pm 28.62 ¹⁾
贝前列素钠组	2.11 \pm 0.72	1.06 \pm 0.28 ¹⁾	136.86 \pm 30.18	114.76 \pm 27.89
联合治疗组	2.15 \pm 0.69	0.62 \pm 0.26 ¹⁾²⁾³⁾	138.42 \pm 29.35	80.34 \pm 26.74 ¹⁾³⁾
F 值	1.532	4.243	1.715	4.352
P 值	0.454	0.043	0.283	0.041

组别	β_2 -MG/ (mg/L)		Cys C/ (mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
舒洛地特组	2.78 \pm 0.65	2.16 \pm 0.45	2.41 \pm 0.74	1.13 \pm 0.42 ¹⁾
贝前列素钠组	2.74 \pm 0.58	1.84 \pm 0.38 ¹⁾	2.39 \pm 0.71	1.06 \pm 0.35 ¹⁾
联合治疗组	2.79 \pm 0.62	1.46 \pm 0.32 ¹⁾²⁾	2.46 \pm 0.68	0.92 \pm 0.42 ¹⁾
F 值	1.426	4.536	1.346	3.936
P 值	0.475	0.037	0.514	0.045

注: 1) 与治疗前比较, $P < 0.05$; 2) 与舒洛地特组比较, $P < 0.05$; 3) 与贝前列素钠组比较, $P < 0.05$



1) 与治疗前比较, $P < 0.05$; 2) 与舒洛地特组比较, $P < 0.05$; 3) 与贝前列素钠组比较, $P < 0.05$

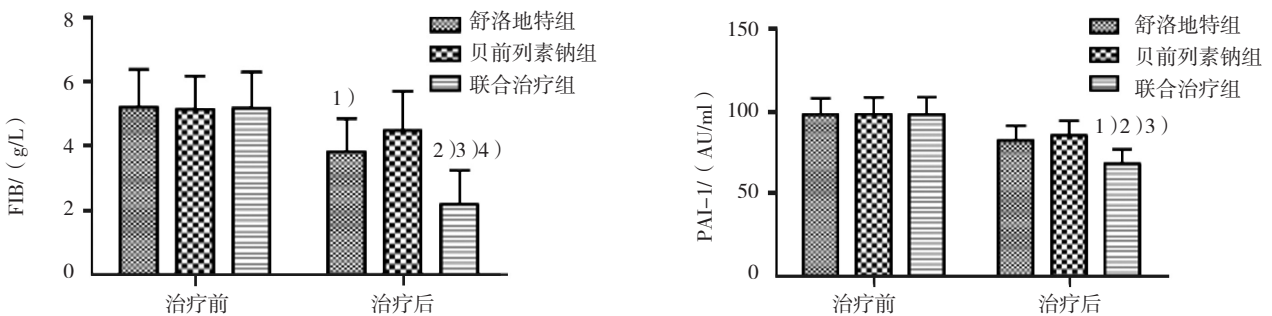
图 1 3 组治疗前后 24 h-UTP、UAER、 $\beta 2$ -MG、Cys C 比较

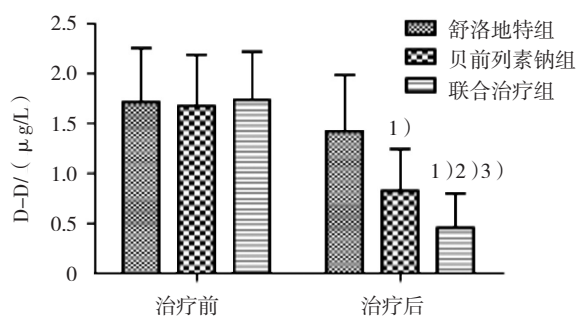
度头痛。3 组均未出现出血倾向、肝功能异常等其他不良反应。

表 2 3 组治疗前后的 FIB、PAI-1、D-D 比较 ($n=32, \bar{x} \pm s$)

组别	FIB/ (g/L)		PAI-1/ (AU/ml)		D-D/ (μ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
舒洛地特组	5.21 \pm 1.16	3.82 \pm 1.04 ¹⁾	97.96 \pm 9.82	82.43 \pm 8.84	1.72 \pm 0.54	1.43 \pm 0.56
贝前列素钠组	5.14 \pm 1.04	4.48 \pm 1.23	98.24 \pm 10.06	85.35 \pm 8.72	1.68 \pm 0.51	0.83 \pm 0.42 ¹⁾
联合治疗组	5.18 \pm 1.12	2.19 \pm 1.06 ¹⁾²⁾³⁾	98.07 \pm 10.32	68.23 \pm 8.56 ¹⁾	1.74 \pm 0.48	0.46 \pm 0.34 ¹⁾²⁾³⁾
F 值	1.236	4.236	1.552	4.652	1.314	4.836
P 值	0.614	0.042	0.346	0.036	0.472	0.031

注: 1) 与治疗前比较, $P < 0.05$; 2) 与舒洛地特组比较, $P < 0.05$; 3) 与贝前列素钠组比较, $P < 0.05$





1) 与治疗前比较, $P < 0.05$; 2) 与舒洛地特组比较, $P < 0.05$; 3) 与贝前列素钠组治疗后比较, $P < 0.05$

图2 3组治疗前后的FIB、PAI-1、D-D比较

3 讨论

DN是DM常见的微血管并发症之一,发病机制主要包括血糖、血脂代谢异常导致的微循环障碍、肾素血管紧张素醛固酮系统的活化、糖基化终末产物的积聚、氧化应激及多元醇通路的激活等。此外, DN的高凝状态、纤溶异常,也促进DN的发生、发展^[7]。其病理生理早期主要表现为肾小球系膜细胞增生、基底膜增厚和肾小球硬化等,随着病情进展,可逐渐出现足细胞、肾间质、肾小管及肾小动脉血管病变。

微量蛋白尿是早期DN的临床标志,若控制不佳,可出现大量蛋白尿,导致早期DN进展为临床DN。蛋白尿能预测DN肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)降低情况,是反映DN病情的一个重要指标。因此,减少尿蛋白形成,缩短尿蛋白病程,是延缓DN进展甚至逆转DN的关键。目前,临床上反映尿蛋白的指标主要包括24h-UTP、UAER、 β_2 -MG等^[3,8]。其中, β_2 -MG是小分子蛋白,几乎全部由肾小球滤过,正常情况下约99.9%由近曲小管上皮细胞重吸收,而当肾小管损伤特别是近曲小管受损时,重吸收功能降低,尿 β_2 -MG增加。尿 β_2 -MG是肾小管损伤的标志物,对DN的早期诊断具有重要意义^[9]。Cys C属于血清半胱氨酸酶抑制家族,可以自由通过肾小球滤过膜,几乎全部由肾小管重吸收,不受血糖、血脂、炎症等因素干扰。其与肌酐比较,敏感性和特异性更高,是更加理想的反映GFR指标,广泛应用于早期DN的诊断及鉴别诊断^[10]。研究发现, DN的高凝状态、纤溶异常,在DN的发生和发展中起重要作用。其中,FIB反映凝血亢进和纤溶活性,是血栓的前体物质,其升高可使全血黏稠度增加,形成肾小球微血栓。PAI-1水平升高,可导致局部纤溶减弱,诱发血栓形成。D-D是纤维蛋白单体经纤溶酶水解产生的特异性降解产物之

一,反映纤维蛋白溶解功能,是纤溶标志物^[11-12]。因此,改善DN的高凝状态、纤溶异常,对预防或延缓DN的发展具有积极作用,可降低DN微血管病变的致残、致死率。

舒洛地特是糖胺聚糖类物质,其对DN的保护机制包括促进肾脏微循环、保护肾小球滤过屏障、抑制系膜基质细胞增生、抗氧化应激和炎症反应,以及改善DN高凝状态等^[13]。贝前列素钠是前列素(epoprostenol, PGI₂)类似物,可与血管平滑肌和血小板PGI₂受体相结合,激活腺苷酸环化酶,升高细胞内环磷酸腺苷浓度,抑制钙离子Ca²⁺内流及血栓素A₂生成,具有扩张血管和抗血小板聚集的作用^[14]。

综上所述,本研究联合舒洛地特和贝前列素钠治疗DN,联合用药在减少尿蛋白形成、改善肾脏微循环高凝状态方面优于单一用药。舒洛地特和贝前列素钠联合治疗DN,能有效减少尿蛋白形成,改善肾脏微循环高凝状态、纤溶活性,延缓DN进展,具有肾脏保护作用,且不良反应较少,是治疗DN的有效方法之一,值得临床推广应用。

参考文献:

- [1] DARR F J, OGURTSOVA K, LINNENKAMP U, et al. IDF diabetes atlas estimates of 2014 global health expenditures on diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2016, 117: 48-54.
- [2] 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]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(8): 2-42.
- [3] GLUHOVSCHI C, GLUHOVSCHI G, PETRICA L, et al. Urinary biomarkers in the assessment of early diabetic nephropathy[J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016(4): 1-13.
- [4] GOHDA T. Treatment of diabetic nephropathy, particularly focusing on drug therapy[J]. *Nihon Rinsho*, 2016, 74(2): 202-206.
- [5] 丁琼, 王万琴. ACEI、ARB单用与联用治疗老年早期糖尿病肾病的疗效对比[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(24): 5546-5547.
- [6] JOHNSON S A, SPURNEY R F. Twenty years after ACEIs and ARBs: emerging treatment strategies for diabetic nephropathy[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2015, 309(10): F807-F820.
- [7] EBOH C, CHOWDHURY T A. Management of diabetic renal disease[J]. *Ann Transl Med*, 2015, 3(11): 154.
- [8] FISEHA T. Urinary biomarkers for early diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients[J]. *Biomark Res*, 2015, 3(1): 1-7.
- [9] MIRMIRA R G, SIMS E K, SYED F, et al. Biomarkers of beta-cell stress and death in type 1 diabetes[J]. *Curr Diab Rep*, 2016, 16(10): 95.
- [10] KIM J S, KIM M K, LEE J Y, et al. The effects of proteinuria on urinary cystatin-C and glomerular filtration rate calculated by serum cystatin-C[J]. *Ren Fail*, 2012, 34(6): 676-684.
- [11] CARNEY E F. Diabetic nephropathy: miR-23b protects against

- fibrosis in diabetic nephropathy[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(4): 197.
- [12] 黄锦雄, 覃绍鹏, 余洪立, 等. 凝血、纤溶状态与糖尿病肾病[J]. *中国微循环*, 2007, 11(1): 45-47.
- [13] COCCHERI S, MANNELLO F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2014, 8: 49-65.
- [14] NA K Y, KIM D K, KIM S G, et al. Effect of beraprost sodium on arterial stiffness in patients with type 2 diabetic nephropathy[J]. *Trials*, 2013, 14(1): 1-6.

(唐勇 编辑)