

- [10] 王春花.舒肝解郁胶囊与文拉法辛胶囊治疗轻中度抑郁症的对照分析[J].实用医技杂志,2016,23(7):740-741.
- [11] 甘谱琴,王亚瑜,潘琦,等.脾胃培元散穴位贴敷配合红外线灯照射治疗胃脘痛35例疗效及护理观察[J].安徽医药,2016,20(7):1412-1414.
- [12] 徐海霞,刘妮娜,曹承楼.耳穴压豆联合穴位按摩缓解急性胃脘痛效果的观察[J].安徽医药,2016,20(8):1533-1535.
- [13] 雷旭伟,应益飞.舒肝解郁胶囊与盐酸文拉法辛胶囊治疗抑郁症的疗效比较[J].中国药师,2016,19(4):726-727.
- [14] 王树峰.舒肝解郁胶囊联合盐酸文拉法辛缓释片治疗抑郁症临床研究[J].河北中医,2015,37(10):1510-1512.
- [15] 郭新文,王隼,阿不力克·木克里木,等.疏肝解郁胶囊联合文拉法辛治疗抑郁症合并功能性消化不良的临床疗效和安全性研究[J].中国现代医学杂志,2016,26(20):133-136.
- [16] 任虹,孙俊伟.疏肝解郁胶囊联合文拉法辛治疗伴有躯体症状老年抑郁症对照研究[J].中国药物与临床,2016,16(1):77-79.
- [17] 张云琛,钱小容,段丽芳,等.盐酸文拉法辛缓释片联用舒肝解郁胶囊致5-羟色胺综合征[J].药物不良反应杂志,2016,18(5):364-366.
- [18] 张春霞.舒肝解郁胶囊合并文拉法辛与文拉法辛治疗抑郁症的对比分析[J].中国现代药物应用,2015,9(19):170-171.

(收稿日期:2018-09-07,修回日期:2018-11-12)

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.12.042

◇ 药物与临床 ◇

前列地尔对糖尿病肾病病人胱抑素 C、视黄醇结合蛋白、游离脂肪酸的影响

杨栋民¹,陈洪波²,刘占民³,陈宏¹,李玉凤¹

作者单位:¹秦皇岛市工人医院检验科,河北 秦皇岛 066200;²中铁山桥集团医院检验科,河北 秦皇岛 066200;³秦皇岛市骨科医院检验科,河北 秦皇岛 066000

基金项目:河北省秦皇岛市科技计划项目(201703A182)

摘要:目的 探讨前列地尔对2型糖尿病肾病(T2DN)病人胱抑素 C(Cys-C)、视黄醇结合蛋白(RBP)、游离脂肪酸(FFA)的影响。方法 选取2016年9月至2018年4月秦皇岛市工人医院T2DN病人92例作为研究对象,按照随机数字表法分为两组,各46例。对照组行常规控糖治疗+辅助治疗,对病人饮食进行低脂肪控制,根据病人具体情况进行降糖药物、降血压药物及蛋白尿治疗;观察组在对照组的基础上加用前列地尔治疗,成年人每天1次,每次1~2 mL(5~10 μg),加入10 mL 0.9%氯化钠溶液缓慢静脉滴注。两组均治疗10 d。分别检测并比较两组病人用药前、用药10 d后血糖水平、血脂水平、肾功能指标以及Cys-C、RBP、FFA水平。结果 用药后,观察组病人空腹血糖水平(5.79 ± 0.69)mmol/L、HbA1c水平(7.33 ± 0.76)%低于对照组空腹血糖水平(6.52 ± 0.78)mmol/L、HbA1c水平(8.64 ± 0.85)%($P < 0.05$)。用药后,观察组三酰甘油水平(2.00 ± 0.69)mmol/L、总胆固醇水平(4.01 ± 0.59)mmol/L及LDL-C水平(3.41 ± 0.70)mmol/L低于对照组三酰甘油水平(2.58 ± 0.68)mmol/L、总胆固醇水平(5.34 ± 0.52)mmol/L及LDL-C水平(4.23 ± 0.65)mmol/L,观察组HDL-C水平(2.90 ± 0.63)mmol/L高于对照组HDL-C(2.32 ± 0.69)mmol/L,均差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。用药后,观察组病人尿素氮水平(4.28 ± 1.23)mmol/L、血肌酐水平(90.06 ± 15.38)μmol/L、24 h UAER水平(40.28 ± 6.30)μg/min低于对照组尿素氮水平(7.96 ± 1.50)mmol/L、血肌酐水平(103.52 ± 19.54)μmol/L、24 h UAER水平(99.34 ± 8.77)μg/min(均 $P < 0.05$)。用药后,观察组病人Cys-C水平(0.85 ± 0.17)mg/L、RBP水平(39.26 ± 4.87)mg/L、FFA水平(0.52 ± 0.21)mmol/L水平低于对照组Cys-C水平(1.23 ± 0.24)mg/L、RBP水平(48.33 ± 5.03)mg/L、FFA水平(0.52 ± 0.21)mmol/L(均 $P < 0.05$)。结论 前列地尔治疗T2DN病人,能够有效改善其血糖、血脂水平,降低肾功能指标以及Cys-C、RBP、FFA水平。

关键词:糖尿病肾病; 前列地尔; 胱抑素 C; 视黄醇结合蛋白质类; 脂肪酸类,非酯化

Effect of alprostadil on cystatin C, retinol-binding protein and free fatty acid in patients with type 2 diabetic nephropathy

YANG Dongmin¹, CHEN Hongbo², LIU Zhanmin³, CHEN Hong¹, LI Yufeng¹

Author Affiliations: ¹Clinical laboratory, The Qinhuangdao Workers Hospital, Qinhuangdao, Hebei 066200, China; ²Clinical laboratory, The China Railway Mountain Bridge Group Hospital, Qinhuangdao, Hebei 066200, China; ³Clinical laboratory, The Orthopedic Hospital Qinhuangdao City, Qinhuangdao, Hebei 066000, China

Abstract: Objective To explore the effects of Alprostadil on cystatin C (Cys-C), retinol binding protein (RBP) and free fatty ac-

id (FFA) in patients with type 2 diabetic nephropathy (T2DN). **Methods** A total of 92 patients with T2DN in The Qinhuangdao Workers Hospital between September 2016 and April 2018 were enrolled in the study. They were divided into two groups according to the random number table, with 46 cases in the observation group and 46 in the control group. The control group was treated with routine glucose control therapy, the diet of the patients was controlled by low fat, and the patients were treated with hypoglycemic drugs, antihypertensive drugs and albuminuria according to the specific situation of the patients. And those in the observation group treated with Alprostadil based on treatment given to the control group. Adults were given a slow intravenous drip of 10 mL 0.9% sodium chloride solution once a day for 1-2 mL (5-10 μg). Both groups were treated for 10 days. The levels of blood glucose, blood lipid, renal function and Cys-C, RBP, FFA were measured and compared between the two groups before and 10 days after treatment. **Results** After treatment, the fasting blood glucose level (5.79 ± 0.69) mmol/L and HbA1c level (7.33 ± 0.76)% in the observation group were both shown to be lower than the fasting blood glucose level (6.52 ± 0.78) mmol/L and the HbA1c level (8.64 ± 0.85)% in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the level of triacylglycerol (2.00 ± 0.69) mmol/L, total cholesterol level (4.01 ± 0.59) mmol/L and LDL-C level (3.41 ± 0.70) mmol/L in the observation group were shown to be lower than those in the control group, where the triacylglycerol was (2.58 ± 0.68) mmol/L, total cholesterol level (5.34 ± 0.52) mmol/L and LDL-C level (4.23 ± 0.65) mmol/L, and the HDL-C level (2.90 ± 0.63) mmol/L in the observation group was shown to be higher than that in the control group, which was (2.32 ± 0.69) mmol/L; the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of urea nitrogen (4.28 ± 1.23) mmol/L, serum creatinine (90.06 ± 15.38) $\mu\text{mol/L}$, and 24h UAER (40.28 ± 6.30) $\mu\text{g/min}$ in the observation group were all shown to be lower than the control group, which were respectively (7.96 ± 1.50) mmol/L, (103.52 ± 19.54) $\mu\text{mol/L}$ and (99.34 ± 8.77) $\mu\text{g/min}$, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the Cys-C level (0.85 ± 0.17) mg/L, RBP level (39.26 ± 4.87) mg/L, and FFA level (0.52 ± 0.21) mmol/L in the observation group were all shown to be lower than the control group, where the Cys-C level was (1.23 ± 0.24) mg/L, RBP level (48.33 ± 5.03) mg/L, and FFA level (0.52 ± 0.21) mmol/L; the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** For patients with T2DN, Alprostadil can help improve blood glucose and blood lipid, their renal function indicators and the levels of Cys-C, RBP and FFA.

Key words: Diabetic nephropathies; Alprostadil; Cystatin C; Retinol-binding proteins; Fatty acids, nonesterified

胰岛素抵抗、高血糖、氧化应激反应等因素诱导机体产生2型糖尿病微血管并发症,临床称为2型糖尿病肾病(type 2 diabetic nephropathy, T2DN)^[1]。该病发病隐匿,病程较长,具有不可逆转性。早期T2DN病人并无明显症状,临床确诊常伴有严重的肾功能衰竭,肾器官遭受严重损伤难以恢复^[2]。本研究对前列地尔对T2DN病人的胱抑素C(Cys-C)、视黄醇结合蛋白(RBP)、游离脂肪酸(FFA)水平影响进行分析,进一步探讨前列地尔的作用机制。现将研究结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年9月至2018年4月秦皇岛市工人医院T2DN病人92例作为研究对象,按照随机数字表法分为两组,各46例。观察组男26例,女20例;年龄范围为33~79岁,年龄(62.37 ± 6.54)岁;体质量范围为54~79 kg,体质量(66.78 ± 4.22)kg;体质量指数(BMI)范围为18.99~24.12 kg/m², BMI(20.51 ± 0.54)kg/m²。对照组25例,女21例;年龄范围为35~78岁,年龄(61.53 ± 6.97)岁;体质量范围为55~76 kg,体质量(66.25 ± 4.33)kg; BMI范围为19.25~24.33 kg/m², BMI(20.85 ± 0.64)kg/m²。两组病人人体质量、病程等一般资料对比,差异无统计学意

义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 入选标准 ①纳入标准:全部病例均参考并符合《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》^[3]中2型糖尿病诊断标准且经临床确诊;病人依从性良好;对本研究所用药物无过敏反应;所有受检者初期尿蛋白排泄率(UAER)为20~200 $\mu\text{g/min}$ 范围内,且症状连续3个月。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,病人或近亲属对研究方案签署知情同意书。②排除标准:有自身免疫性疾病病人;有严重的肝肾功能不全及消化道疾病者;合并心脏房室传导阻滞病人;合并恶性肿瘤;妊娠期或哺乳期女性病人;泌尿感染及原发、继发性肾病等其它原因导致的UAER增高病人。

1.3 方法

1.3.1 用药方法 ①对照组:给予常规控糖治疗+辅助治疗,对病人饮食进行低脂肪控制,根据病人具体情况进行降糖药物、降血压药物及蛋白尿治疗。②观察组:在对照组治疗的基础上加用前列地尔(西安力邦制药有限公司,批号1612141),成年人每天1次,每次1~2 mL(5~10 μg),加入10 mL 0.9%氯化钠溶液缓慢静脉滴注。10 d为1个疗程,两组均治疗1个疗程。

1.3.2 检测方法 治疗前、治疗 10 d 后空腹抽取两组病人的静脉血 5 mL 于真空采血管中。在 4℃ 温度条件下静置 1 h, 3 000 r/min 离心 20 min 后分离血清;待检测:糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。用药前、用药 10 d 后采集两组病人尿液, 24 h UAER 采用日立 7180 全自动生化分析仪,检测治疗前后两组 Cys-C、RBP、FFA 水平,仪器采用日立 7180 全自动生化分析仪,试剂为北京九强生物技术股份有限公司提供。

1.4 观察指标 分别检测两组病人用药前、用药 10 d 后血糖水平、血脂水平、肾功能指标以及 Cys-C、RBP、FFA 水平。

1.5 统计学方法 用 SPSS 21.0 统计学软件进行本研究数据处理。观测资料主要为计量资料,均通过正态性检验,用 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较用成组 t 检验,组内前后比较用配对 t 检验。计数资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血糖水平比较 用药后,两组空腹血糖、HbA1c

比用药前均有下降,相对于对照组,观察组指标改善情况较好($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组 2 型糖尿病肾病病人血糖水平用药前后比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	空腹血糖/(mmol/L)		HbA1c/%	
		用药前	用药后	用药前	用药后
对照组	46	6.99±0.57	6.52±0.78 ^a	9.42±1.19	8.64±0.85 ^a
观察组	46	7.03±0.59	5.79±0.69 ^a	9.37±1.18	7.33±0.76 ^a
t 值		0.331	4.754	0.202	7.792
P 值		0.742	0.000	0.840	0.000

注:HbA1c 为糖化血红蛋白。相较于本组用药前,^a $P < 0.05$

2.2 血脂水平比较 用药后,两组三酰甘油、总胆固醇及 LDL-C 比用药前均有下降,HDL-C 有所上升,观察组指标改善情况较好($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 肾功能水平比较 用药后,两组病人尿素氮、血肌酐、24 h UAER 比用药前均有下降,相对于对照组,观察组指标改善情况较好,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 Cys-C、RBP、FFA 水平比较 用药后,两组 Cys-C、RBP、FFA 水平比用药前均有下降,相对于对照组,观察组指标改善情况较好($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 两组 2 型糖尿病肾病病人血脂水平用药前后比较/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	三酰甘油		总胆固醇		LDL-C		HDL-C	
		用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后
对照组	46	2.97±0.77	2.58±0.68 ^a	7.21±0.49	5.34±0.52 ^a	4.87±0.60	4.23±0.65 ^a	1.61±0.29	2.32±0.69 ^a
观察组	46	2.96±0.75	2.00±0.69 ^a	7.19±0.81	4.01±0.59 ^a	4.89±0.58	3.41±0.70 ^a	1.59±0.28	2.90±0.63 ^a
t 值		0.063	4.061	0.143	11.470	0.163	5.822	0.337	4.210
P 值		0.950	0.000	0.886	0.000	0.871	0.000	0.737	0.000

注:LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇,HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇。相较于本组用药前,^a $P < 0.05$

表 3 两组 2 型糖尿病肾病病人肾功能指标用药前后比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	尿素氮/(mmol/L)		血肌酐/(μmol/L)		24 h 尿蛋白排泄率/(μg/min)	
		用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后
对照组	46	9.28±1.48	7.96±1.50 ^a	141.35±25.64	103.52±19.54 ^a	159.74±13.11	99.34±8.77 ^a
观察组	46	9.29±1.49	4.28±1.23 ^a	139.31±25.78	90.06±15.38 ^a	160.35±12.24	40.28±6.30 ^a
t 值		0.032	12.867	0.381	3.671	0.231	37.095
P 值		0.974	0.000	0.704	0.000	0.818	0.000

注:相较于本组用药前,^a $P < 0.05$

表 4 两组 2 型糖尿病肾病病人胱抑素 C(Cys-C)、视黄醇结合蛋白(RBP)、游离脂肪酸(FFA)水平用药前后比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	Cys-C/(mg/L)		RBP/(mg/L)		FFA/(mmol/L)	
		用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后
对照组	46	3.09±0.78	1.23±0.24 ^a	80.95±7.12	48.33±5.03 ^a	0.69±0.25	0.52±0.21 ^a
观察组	46	3.11±0.80	0.85±0.17 ^a	80.90±7.01	39.26±4.87 ^a	0.68±0.22	0.38±0.22 ^a
t 值		0.121	8.763	0.034	8.786	0.204	3.122
P 值		0.904	0.000	0.973	0.000	0.839	0.002

注:相较于本组用药前,^a $P < 0.05$

3 讨论

机体高血糖导致的微血管病变是T2DN发病的主要病因,遗传因素、高血压、血液流变学异常及脂代谢紊乱等均与该病密切相关^[4]。早期病人表现为蛋白尿、渐进性肾功能损害、高血压、水肿等,晚期肾功能严重衰竭^[5]。多数学者认为T2DN与氧化应激、炎症、动脉血管硬度等均有关联,此类因素不仅是病人肾脏损伤的标志,在一定程度上也是促进肾脏疾病发展的原因^[6-7]。相关研究表明,在T2DN发生发展的过程中,氧化应激反应及机体内分泌紊乱起着相当重要的作用^[8-9]。

前列地尔主要成分为前列腺素E1,有着较强的扩血管作用,抑制血小板聚集,改善微循环灌注^[10-12]。本研究以92例T2DN病人作为研究对象,对比结果显示,用药后,两组病人的血糖指标(空腹血糖、HbA1c)、血脂指标(三酰甘油、总胆固醇以及LDL-C)、肾功能指标(尿素氮、血肌酐、24 h UAER)比用药前均有下降,HDL-C有所上升,且相对于对照组,观察组指标改善情况较好。这可能是因为前列地尔能够改变病人血液流变学及血液动力学,机体肾血流量增加,肾素醛固酮系统活性受到抑制,有效改善肾脏血流动力学不足,对T2DN起到缓解作用,有效降低病人血糖、血脂,降低肾功能指标。作为人体血液中维生素转运蛋白,RBP在血液、脑脊液、尿液及其他体液中广泛存在,属于一种脂肪因子。有研究报道,体内的糖、脂代谢紊乱会直接引起RBP水平升高,是T2DN发生的重要关联因子^[13-14]。Cys-C为半胱氨酸蛋白酶抑制剂的一员,在各种组织的有核细胞及体液中广泛存在^[15]。临床常将Cys-C作为反映肾小球滤过率的理想内源性标志物。病人肾脏滤过功能降低,Cys-C水平升高,且与肾脏的滤过能力呈正相关^[16]。FFA存在于脂质中,是中性脂肪分解成的物质。本研究结果显示,用药后,两组病人Cys-C、RBP、FFA水平比用药前均有下降,相对于对照组,观察组指标改善情况较好。这可能是因为前列地尔能够有效激活脂蛋白酶,加速脂蛋白合成,水解三酰甘油,血栓形成被抑制,保护多脏器血管内皮细胞功能,降低病人Cys-C、RBP、FFA水平及肾脏炎症反应。

综上所述,前列地尔治疗T2DN能够有效改善其血糖、血脂水平,降低肾功能指标及Cys-C、RBP、

FFA水平。

参考文献

- [1] 何平红,吴欣,董蓉,等.胰岛素样生长因子1受体拮抗剂通过抑制肾小管上皮-间质细胞转分化改善糖尿病肾病小鼠肾脏纤维化[J].中华肾脏病杂志,2018,34(1):61-65.
- [2] 童东,王文倩,罗煜,等.藏药四味姜黄方对STZ诱导糖尿病肾病大鼠模型的剂量配比关系的初步研究[J].中成药,2018,40(3):516-524.
- [3] 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].中华内分泌代谢杂志,2014,30(10):893-942.
- [4] 石建霞,王贾靖,黄勤.清通方联合胰激肽原酶肠溶片对糖尿病肾病蛋白尿作用的临床观察[J].中华航海医学与高气压医学杂志,2018,25(1):32-33,38.
- [5] 王大鹏,高萍.血液灌流联合序贯透析对终末期糖尿病肾病患者胰岛素抵抗及微炎症状态的影响[J].中国医学前沿杂志(电子版),2018,10(1):87-90.DOI:10.12037/YXQY.2018.01-19.
- [6] 郭晓玲,康丽霞,任美芳,等.黄芪多糖对糖尿病肾病肾小管上皮细胞凋亡、转分化及ROS含量的影响研究[J].中国免疫学杂志,2018,34(3):388-392.
- [7] 刘苑苹,包蓓艳,李国富.葛根素对老年糖尿病肾病伴微量蛋白尿患者氧化应激损伤和血清炎症因子的影响[J].中国老年学杂志,2018,38(7):1578-1580.
- [8] 古丽鲜·吐尔洪,马达,毛海丽,等.血清胱抑素C在糖尿病肾病早期诊断中的意义[J].中国老年学杂志,2018,38(6):1316-1318.
- [9] 韦秀芳,阮素莲.尿毒清颗粒联合奥美沙坦治疗早期糖尿病肾病的疗效及对肝肾功能的影响[J].中国老年学杂志,2018,38(4):874-876.
- [10] 陈萍.前列地尔对老年糖尿病肾病患者血清肾形态发生蛋白-7、转化生长因子- β 1及血肌酐的影响[J].中国老年学杂志,2018,38(3):541-543.
- [11] 崔学彬,邹婷,唐小铁,等.前列地尔联合胰激肽原酶治疗早期糖尿病肾病疗效及对内脂素、脂联素与 β 2-微球蛋白的影响[J].现代中西医结合杂志,2018,27(4):384-387.
- [12] 杨燕.前列地尔对糖尿病下肢动脉硬化闭塞症病人下肢动脉内径和血流量的影响[J].安徽医药,2017,21(7):1299-1302.
- [13] 谭萨萨.前列地尔辅助治疗早期糖尿病肾病疗效及对血清中炎症因子水平影响[J].临床军医杂志,2018,46(1):97-99.
- [14] 黄赞鸿,张惜铃,陈义杰,等.联合检测Cys-c、Hcy和RBP在糖尿病肾病早期诊断中的意义[J].实用医学杂志,2017,33(2):292-295.
- [15] 高金芳,张莉,顾红霞,等.血清RBP、Hcy、CysC及尿m ALB水平在糖尿病肾病早期诊断中的临床应用[J].现代生物医学进展,2017,17(2):317-319.
- [16] 李若淳,刘建红,王小星,等.血清胱抑素C联合视黄醇结合蛋白在早期糖尿病肾病诊断中的价值[J].贵阳医学院学报,2017,42(12):1469-1472.

(收稿日期:2018-10-15,修回日期:2018-11-08)