

引用本文:刘建震,王永军,吕培,等.前列地尔联合羟苯磺酸钙对早期糖尿病肾病病人炎症损伤及肾功能的影响[J].安徽医药,2021,25(9):1871-1874.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.09.041.



◇药物与临床◇

前列地尔联合羟苯磺酸钙对早期糖尿病肾病病人炎症损伤及肾功能的影响

刘建震^{1a},王永军^{1b},吕培^{1a},石良静^{1a},左志瑶^{1a},宫磊^{1a},张云²

作者单位:¹河北省胸科医院,^a泌尿外科,^b心肾内科,河北 石家庄 050000;

²南和县人民医院外三科,河北 邢台 054400

通信作者:张云,男,副主任医师,研究方向为泌尿外科,Email: 15633035158@163.com

基金项目:河北省2018年度医学科学研究重点课题计划项目(20180677)

摘要: **目的** 观察前列地尔联合羟苯磺酸钙对早期糖尿病肾病(DN)病人炎症损伤及肾功能的影响。**方法** 选择2017年2月至2019年2月河北省胸科医院治疗的DN病人114例,应用随机数字表法分为两组,均57例。对照组接受前列地尔(10微克/次,1次/天)静脉注射治疗,观察组在对照组疗法基础上接受羟苯磺酸钙(0.5克/次,3次/天)联合治疗。均连续治疗3个月。观察两组临床疗效、治疗前后炎症损伤指标[超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]及肾功能指标[24 h尿蛋白排泄率(UAER)、 β 2-微球蛋白(β 2-MG)]、不良反应。**结果** 观察组总有效率(94.74%)较对照组(78.95%)高($P<0.05$);治疗前两组hs-CRP、IL-6、TNF- α 、UAER、 β 2-MG水平对比,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组hs-CRP(6.02 ± 1.59)mg/L、IL-6(13.16 ± 3.59)ng/L、TNF- α (24.69 ± 10.19)ng/L、UAER(60.08 ± 12.46) μ g/min、 β 2-MG(1.32 ± 0.36)mg/L水平较对照组(10.98 ± 1.87)mg/L、(22.01 ± 4.10)ng/L、(35.74 ± 13.08)ng/L、(87.63 ± 16.37) μ g/min、(2.15 ± 0.44)mg/L低($P<0.05$);观察组、对照组不良反应发生率(3.51%、8.77%)相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 早期DN病人接受前列地尔、羟苯磺酸钙联合治疗的安全性、有效性较高,有利于减轻炎症损伤,增强病人肾功能。

关键词: 糖尿病肾病; 前列地尔; 羟苯磺酸钙; 炎症损伤; 肾功能

Effect of Alprostadil combined with Calcium Dobesilate on inflammatory injury and renal function in patients with early diabetic nephropathy

LIU Jianzhen^{1a}, WANG Yongjun^{1b}, LYU Pei^{1a}, SHI Liangjing^{1a}, ZUO Zhiyao^{1a}, GONG Lei^{1a}, ZHANG Yun²

Author Affiliations:^{1a}Urology, ^{1b}Cardiology and Nephrology, Hebei Provincial Thoracic Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050000, China; ²No. 3 Surgery, Nanhe County People's Hospital, Xingtai, Hebei 054400, China

Abstract: **Objective** To observe the effects of Alprostadil combined with Calcium Dobesilate on inflammatory injury and renal function in patients with early diabetic nephropathy (DN). **Methods** A total of 114 patients with DN who were treated in Hebei Chest Hospital from February 2017 to February 2019 were selected and divided into two groups using a random number table method, with 57 cases in each group. The control group received intravenous injection of alprostadil (10 micrograms/time, once/day), and the observation group received calcium dobesilate (0.5 g/time, 3 times/day) combined treatment on the basis of the control group. All were treated continuously for 3 months. Observe the clinical efficacy of the two groups, indicators of inflammation damage before and after treatment [high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α)] and renal function indexes [24 h urine protein excretion rate (UAER), β 2-microglobulin (β 2-MG)], adverse reactions. **Results** The total response rate in the observation group (94.74%) was higher than that in the control group (78.95%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Before treatment, the levels of hs-CRP, IL-6, TNF- α , UAER, β 2-MG showed no significant difference between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of hs-CRP, IL-6, TNF- α , UAER, β 2-MG in the observation group were (6.02 ± 1.59) mg/L, (13.16 ± 3.59) ng/L, (24.69 ± 10.19) ng/L, (60.08 ± 12.46) μ g/min, and (1.32 ± 0.36) mg/L, which were higher than those in the control group, which were (10.98 ± 1.87) mg/L, (22.01 ± 4.10) ng/L, (35.74 ± 13.08) ng/L, (87.63 ± 16.37) μ g/min and (2.15 ± 0.44) mg/L ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions (3.51% in the observation group and 8.77% in the control group) showed no statistically significant difference ($P>0.05$). **Conclusion** For patients with early DN, Alprostadil combined with Calcium Dobesilate is safe and effective, which can help reduce the inflammatory injury and improve their renal function.

Key words: Diabetic nephropathy; Alprostadil; Calcium Dobesilate; Inflammatory injury; Renal function

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)起病较为隐秘,作为常见的糖尿病微血管并发症,病人多伴有显性白蛋白尿、肾功能异常症状^[1]。经研究发现, DN发病与免疫系统异常、内分泌系统异常及氧化应激损伤等有关,且若病情发展为终末期肾病,将导致肾功能衰竭,甚至危及病人生命安全^[2-3]。目前,前列地尔、羟苯磺酸钙为DN治疗中的常用药物,其中前列地尔为血管扩张剂,利于降低蛋白尿,改善肾功能,而羟苯磺酸钙作为微血管保护药,有助于改善肾脏微循环^[4-5]。但临床对两种药物联合用药治疗早期DN病人的作用机制仍少见报道。为此,本研究采用前列地尔、羟苯磺酸钙联合治疗早期DN,并观察了其对病人炎症损伤及肾功能的影响。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年2月至2019年2月河北省胸科医院治疗的DN病人114例。纳入标准:依据《糖尿病肾病防治专家共识》^[6]中相关标准诊断DN;理解、认知功能正常,无精神疾病,可积极配合临床诊治者;无凝血功能障碍者;病人或其近亲属对研究方案签署知情同意书。排除标准:患有恶性肿瘤、慢性肾炎或急慢性感染性疾病者;继发性肾病综合征者;心、肝、肾功能损伤严重者;未签署知情同意书者;治疗前30 d内接受过相关药物治疗者。应用随机数字表法分为两组,均57例。两组基本资料相比,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 方法 入选者接受生活方式干预及血压、血糖、血脂管理。对照组接受10 μg 前列地尔(北京泰德制药股份有限公司,批号H10980024,批次3B019M)静脉注射治疗,1次/天。观察组接受前列地尔、羟苯磺酸钙(西安利君制药有限责任公司,批号H20000713,批次2006033020)治疗,前列地尔使用剂量及方法同上,羟苯磺酸钙:0.5克/次,3次/天。入选者均连续治疗3个月。

1.3 评价指标 观察两组临床疗效、治疗前后炎症损伤指标[超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6

(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]及肾功能指标[24 h尿蛋白排泄率(UAER)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)]、不良反应。(1)临床疗效^[7]:依据临床症状、UAER指标检查结果评估,全身无力、肢体麻木、腰背酸困、身体水肿、视物模糊、头晕等临床症状消失,UAER减少 $>50\%$ 为显效;全身无力、肢体麻木、腰背酸困、身体水肿、视物模糊、头晕等临床症状明显改善,UAER减少 $\geq 10\%$ 、 $\leq 50\%$ 为有效;UAER减少 $<10\%$,全身无力、肢体麻木、腰背酸困、身体水肿、视物模糊、头晕等临床症状未改善为无效,总有效率=有效率+显效率。(2)炎症损伤指标及肾功能指标:治疗前、治疗3个月后采集两组空腹静脉血3 mL,采用乳胶免疫比浊法(上海博湖生物有限公司提供所需试剂盒)测定hs-CRP水平,采用酶联免疫吸附测定(南京建成科技有限公司提供所需试剂盒)检测IL-6、TNF- α 水平及 β_2 -MG水平;采用放射免疫法(北京福瑞润泽生物技术有限公司提供所需试剂盒)测定UAER水平。(3)治疗期间两组不良反应主要包括疲乏无力、头晕、恶心等。

1.4 统计学方法 用SPSS 22.0统计学软件,计数资料以百分数和例数表示,比较用 χ^2 检验;两组等级数据的比较采用秩和检验;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,同组治疗前后的比较采用配对 t 检验,治疗前后的组间比较用两独立样本 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组总有效率较对照组高($P<0.05$),见表2。

表2 两组糖尿病肾病临床疗效对比/例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	57	25(43.86)	20(35.09)	12(21.05)	45(78.95)
观察组	57	33(57.89)	21(36.84)	3(5.26)	54(94.74) ^①

注:①与对照组比较, $\chi^2=2.025$, $P=0.043$ 。

2.2 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平 治疗前两组hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平对比,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平均较治疗前低,且观察组较对照组低($P<0.001$)。见表3。

表1 两组糖尿病肾病一般资料对比

组别	例数	性别/例		年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/(年, $\bar{x} \pm s$)	Mogensen分期/例	
		男	女			Ⅲ期	Ⅳ期
对照组	57	25	32	63.24 $\pm$ 3.10	5.91 $\pm$ 1.18	38	19
观察组	57	23	34	63.11 $\pm$ 3.29	5.80 $\pm$ 1.05	35	22
$t(\chi^2)$ 值		(0.144)		0.217	0.526	(0.343)	
P 值		0.704		0.829	0.600	0.558	

表3 治疗前后两组糖尿病肾病hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平对比/ $\bar{x} \pm s$

时间	组别	例数	hs-CRP/ (mg/L)	IL-6/(ng/L)	TNF- α / (ng/L)
治疗前	对照组	57	17.16 $\pm$ 2.14	26.79 $\pm$ 6.34	52.91 $\pm$ 18.24
	观察组	57	17.22 $\pm$ 2.08	26.83 $\pm$ 6.27	52.86 $\pm$ 18.22
	<i>t</i> 值		0.152	0.034	0.015
	<i>P</i> 值		0.880	0.973	0.988
治疗后	对照组	57	10.98 $\pm$ 1.87 ^①	22.01 $\pm$ 4.10 ^①	35.74 $\pm$ 13.08 ^①
	观察组	57	6.02 $\pm$ 1.59 ^①	13.16 $\pm$ 3.59 ^①	24.69 $\pm$ 10.19 ^①
	<i>t</i> 值		15.256	12.261	5.032
	<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:hs-CRP为超敏C反应蛋白,IL-6为白细胞介素-6,TNF- α 为肿瘤坏死因子- α 。

①与同组治疗前相比, $P<0.05$ 。

2.3 UAER、 β 2-MG水平 治疗前两组UAER、 β 2-MG水平对比,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组UAER、 β 2-MG水平均较治疗前低($P<0.05$),且观察组较对照组低($P<0.001$)。见表4。

表4 两组糖尿病肾病治疗前后UAER、 β 2-MG水平对比/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	治疗前		治疗后	
		UAER/ (μ g/min)	β 2-MG/ (mg/L)	UAER/ (μ g/min)	β 2-MG/ (mg/L)
对照组	57	114.25 $\pm$ 20.03	2.96 $\pm$ 0.67	87.63 $\pm$ 16.37 ^①	2.15 $\pm$ 0.44 ^①
观察组	57	114.31 $\pm$ 19.97	2.94 $\pm$ 0.69	60.08 $\pm$ 12.46 ^①	1.32 $\pm$ 0.36 ^①
<i>t</i> 值		0.016	0.157	10.111	11.023
<i>P</i> 值		0.987	0.876	<0.001	<0.001

注:UAER为24 h尿蛋白排泄率, β 2-MG为 β 2-微球蛋白。

①与同组治疗前相比, $P<0.05$ 。

2.4 不良反应 两组不良反应发生率相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表5。

表5 两组糖尿病肾病不良反应对比/例(%)

组别	例数	疲乏无力	头晕	恶心	总发生
对照组	57	2(3.51)	1(1.75)	2(3.51)	5(8.77)
观察组	57	1(1.75)	0(0.00)	1(1.75)	2(3.51) ^①

注:①与对照组比较, $\chi^2=0.609$, $P=0.242$ 。

3 讨论

DN作为糖尿病病人常见的并发症之一,30%的糖尿病病人存在DN,以水肿、蛋白尿、渐进性肾功能损伤为主要表现,病情严重者将出现慢性肾衰竭、尿毒症等并发症,在降低病人生存质量外,严重影响其生命安全^[8-9]。DN发病机制复杂,临床认为其发生与机体代谢紊乱、肾小球血流动力学异常等因素有关,早期DN病人多以持续微量白蛋白尿为主,但若病人诊治不当或不及时,极易损伤肾功能,并伴有大量白蛋白尿症状^[10-11]。

前列地尔又名前列腺素E1,研究表明,前列腺素E1可通过增加血管平滑肌细胞内的环磷酸腺苷含量,发挥其扩血管作用,降低外周阻力,扩张肾、肺、心等脏器动、静脉血管,进而改善肾血流量、减少尿蛋白的效果^[12-13]。同时前列地尔可通过改善红细胞变形能力,调节血液黏度,进而对肾脏血流进行改善,纠正肾脏缺氧、缺血情况。羟苯磺酸钙为微血管保护药,有助于改善蛋白激酶C的合成及醛糖还原酶活性,调节微血管通透性,改善血管内皮损伤,并可促使肾小球滤过膜重建,增强肾小球滤过率,进而将降低尿蛋白水平^[14]。有研究证实,DN病人接受前列地尔、羟苯磺酸钙联合治疗有助于提升DN控制效果,利于降低24 h尿蛋白水平,改善肾功能,且不良反应较少^[15]。经研究发现,炎症反应在DN发生、发展中发挥了重要作用,其中hs-CRP参与了机体氧化应激,将损伤肾小球内皮细胞,促使肾脏微循环血管扩张,增加其通透性,同时将升高尿蛋白水平;TNF- α 有助于促进白细胞形成,导致蛋白水解物、超氧化物的释放而损伤组织,增强肾小球基底膜通透性,导致尿蛋白水平上升;IL-6则可诱发肾小球微血管该病,其参与了DN发生、发展,利于增加过氧化脂质代谢产物^[16-17]。UAER已被临床用于评估DN病理分期中,UAER利于对肾小球基底膜增厚情况进行评估,UAER升高病人将表现出蛋白尿及肾小球异常现象, β 2-MG属于小分子蛋白,多源于机体内有核细胞中,多数可经肾小球过滤,经滤过的 β 2-MG由近曲小管上皮细胞重吸收,正常情况下, β 2-MG水平较低,待肾小球滤过功能损伤时,将导致 β 2-MG代谢异常,极易上升血液中 β 2-MG水平^[18]。本次研究结果得出,观察组总有效率较对照组高,治疗后两组hs-CRP、IL-6、TNF- α 、UAER、 β 2-MG水平均较治疗前低,且观察组较对照组低,两组不良反应发生率对比差异无统计学意义,由此可见,单独使用前列地尔治疗也可达到降低hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平及改善肾功能的作用,但较单独使用前列地尔相比,将其与羟苯磺酸钙联合使用更有助于下调hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平,抑制炎症反应,改善病人肾功能,在提高DN治疗效果外,未增加药物副作用。分析原因可能在于前列地尔、羟苯磺酸钙联合使用更有助于促进肾脏微循环的改善,利于扩张肾脏微循环血管,对细胞因子活性及生成进行抑制,利于改善肾脏缺氧、缺血症状,进而达到治疗的目的^[19]。

综上所述,早期DN病人接受前列地尔、羟苯磺酸钙联合治疗安全性、有效性较高,有利于减轻炎症损伤,增强病人肾功能。

参考文献

- [1] 叶夏云,赵金英,赵阳.沙格列汀治疗糖尿病肾病的疗效观察[J].安徽医药,2017,21(11):2074-2076.
- [2] 娄群,陈兆杰,姜琦,等.老年糖尿病肾病发病机制、诊断及治疗的研究进展[J].中国老年学杂志,2018,38(1):244-247.
- [3] 李小勇,沈鹏,林鸿波,等.宁波社区2型糖尿病患者发生糖尿病肾病危险因素调查[J].浙江大学学报(医学版),2018,47(2):163-168.
- [4] 曾丽娟,黄昭瑄,栾丽丽.羟苯磺酸钙联合缬沙坦治疗早期糖尿病肾病的疗效及其对患者血清ET、CysC水平的影响[J].海南医学,2018,29(8):1064-1066.
- [5] 王芬,高玉斌,江中涛.活血益肾方联合前列地尔治疗2型糖尿病肾病疗效及对蛋白尿及微炎症状态的影响[J].现代中西医结合杂志,2018,27(26):2911-2913,2957.
- [6] 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[J].中华糖尿病杂志,2014,6(11):792-801.
- [7] 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.
- [8] 李鑫,范秋灵,汪旭,等.2型糖尿病和糖尿病肾病患者血清微小RNA-148b-3p的水平变化及意义[J].中华肾脏病杂志,2018,34(5):348-354.
- [9] 陈关芬,辛丽芹.糖尿病肾病与合并糖尿病的非糖尿病肾病患者临床特征及预后比较[J].山东医药,2016,56(46):59-61.
- [10] 薛昊,姚卿,梅长林.糖尿病患者肾小球高滤过的发生机制及治疗新进展[J].临床肾脏病杂志,2018,18(3):184-187.
- [11] 郑萌萌,钟兴,杜益君,等.艾塞那肽对早期2型糖尿病肾病的疗效观察[J].安徽医药,2019,23(7):1448-1451.
- [12] 张红香,刘国良,杨海霞,等.前列地尔联合胰激肽原酶治疗早期糖尿病肾病的疗效及对炎症因子的影响[J].医学综述,2018,24(18):3724-3727,3732.
- [13] 李洪清,安桂凤,郭德森,等.以前列地尔为主多因素干预Ⅲ期糖尿病肾病的疗效[J].实用医学杂志,2019,35(12):1996-1999.
- [14] 史春静,马晶,马晓霞,等.瑞舒伐他汀联合羟苯磺酸钙治疗老年糖尿病肾病的效果及对尿亮氨酸氨基肽酶、足细胞标志蛋白水平的影响[J].中国老年学杂志,2018,38(23):5678-5680.
- [15] 陈卫红,曹斌.前列地尔联合羟苯磺酸钙治疗2型糖尿病肾病临床观察[J].解放军医药杂志,2017,29(10):98-101.
- [16] 高洁,吕敏,常相帝,等.普罗布考联合阿魏酸哌嗪治疗早期糖尿病肾病的效果及对血清Cys-C、hs-CRP、TGF- β_1 、 β_2 -MG水平的影响[J].现代生物医学进展,2018,18(4):733-736,786.
- [17] 潘险峰,袁仲飞,黄国威,等.丹参川芎嗪注射液联合黄芪注射液对早期糖尿病肾病患者尿UAER、UACR、 β_2 -MG及血清IL-6、IL-18、TNF- α 的影响研究[J].陕西中医,2018,39(7):910-912.
- [18] 冯雪凤,李爱梅,许守林,等.肾小球滤过率、尿微量白蛋白、 β_2 -微球蛋白和胱抑素C诊断糖尿病肾病的临床价值[J].中华核医学与分子影像杂志,2017,37(6):331-336.
- [19] 王蕊,安建立,朱悦雨,等.不同剂量前列地尔辅助羟苯磺酸钙对糖尿病肾病患者肾脏功能、炎症细胞因子及氧化应激水平的影响[J].国际老年医学杂志,2017,38(5):211-214.

(收稿日期:2019-09-25,修回日期:2019-12-27)

引用本文:王谋江,程翩翩,王鹏,等.帕瑞昔布钠与氟比洛芬酯用于骨折术后镇痛效果的评估[J].安徽医药,2021,25(9):1874-1877.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.09.042.

◇ 药物与临床 ◇



帕瑞昔布钠与氟比洛芬酯用于骨折术后镇痛效果的评估

王谋江^{1a},程翩翩^{1a},王鹏^{1a},陆平生^{1b},唐举峰^{1b},杨小四²

作者单位:¹安庆市第二人民医院,^a药剂科,^b骨科,安徽 安庆246003;

²安庆医药高等专科学校医学基础部,安徽 安庆246003

基金项目:2019年度安徽高校自然科学基金项目(KJ2019A1234)

摘要: **目的** 评估帕瑞昔布钠和氟比洛芬酯在骨折术后的临床镇痛效果。**方法** 选择2019年10月至2020年6月安庆市第二人民医院骨折术后病人,分为氟比洛芬酯组和帕瑞昔布钠组。氟比洛芬酯组采用50 mg 氟比洛芬酯注射液,帕瑞昔布钠组采用40 mg 帕瑞昔布钠注射液,均静脉滴注,一日1~2次。采用视觉模拟评分法(VAS)对病人进行疼痛评分,比较两组病人术后VSA评分、不良反应发生及药物治疗费用。**结果** 氟比洛芬酯组45例,帕瑞昔布钠组55例。氟比洛芬酯组镇痛药物治疗(3.80±1.28)d,较帕瑞昔布钠组(4.56±2.04)d明显缩短($P=0.026$)。治疗12 h 氟比洛芬酯组VAS评分(4.20±0.73)分,明显低于帕瑞昔布钠组的(5.75±1.31)分($P<0.05$)。两组不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。氟比洛芬酯组镇痛药物总费用(360.44±152.88)元,较帕瑞昔布钠组的(502.38±234.77)元明显降低($P=0.001$)。**结论** 氟比洛芬酯可有效缓解骨折术后病人疼痛,降低病人治疗费用,优于帕瑞昔布钠。

关键词: 镇痛; 输注,静脉内; 骨折; 疼痛,手术后; 帕瑞昔布钠; 氟比洛芬酯; 数字评分法