

前列地尔注射液对老年 2 型糖尿病合并下肢血管病变及血清 TNF- α 的影响

章琳 杨涓临 李秀丽 郑华东

作者单位: 西安交通大学医学院第二附属医院 老年病科 710004

【摘要】 目的 观察前列地尔注射液对老年 2 型糖尿病合并下肢血管病变患者的踝臂脉搏波速度 (baPWV)、踝臂指数 (ABI) 及血清 TNF- α 浓度的影响。探讨前列地尔注射液对糖尿病下肢血管病变的防治作用及作用机制。方法 66 例患者随机分为两组, 其中治疗组 34 例, 对照组 32 例。治疗组静脉注射前列地尔注射液 10 μ g/天, 连续注射 15 天为 1 个疗程。每隔 20 天行 1 个疗程的治疗, 共 4 个疗程。对照组不使用前列地尔注射液。4 个疗程结束后, 比较两组治疗前后糖化血红蛋白、baPWV、ABI、血清 TNF- α 浓度的变化情况。结果 治疗组 baPWV、血清 TNF- α 浓度较对照组明显降低 ($P < 0.05$)。两组糖化血红蛋白、ABI、血压差异无显著性 ($P > 0.05$)。结论 长期给予前列地尔注射液治疗能够降低糖尿病合并下肢血管病变患者的 baPWV、血清 TNF- α 浓度, 能防止血管病变进展。

【关键词】 前列地尔 糖尿病 脉搏波速度 踝-肱指数 肿瘤坏死因子- α

【Abstract】 Objective To observe the effects of prostaglandin E1 on brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV), ankle brachial index (ABI) and serum TNF- α level of the elderly patients who suffered from type II diabetes mellitus complicated with pathologic changes on pelvic limb blood vessels, and discuss the prevention and treatment function and mechanism of prostaglandin E1 to pathologic changes on pelvic limb blood vessels complicated with diabetes mellitus. **Methods** 66 patients were divided into 2 groups randomly, with 34 cases as the treatment group and 32 as the control group. The subjects in treatment group took prostaglandin E1 10 μ g/day intravenous injection, 15 days for a treatment course. Every course had 20 interval days, altogether 4 courses, while those in control group did not. After 4 courses, the changes of the levels of glycosylated hemoglobin, baPWV, ABI and serum TNF- α before and after the administration were compared for both groups. **Results** Compared with control group, the baPWV and serum TNF- α level of the treatment group decreased obviously ($P < 0.05$). However, there were no obvious difference on glycosylated hemoglobin, ABI, blood pressure in both groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Long-term administration of prostaglandin E1 for the treatment could reduce baPWV and serum TNF- α level of patients suffering from diabetes mellitus complicated with pathologic changes on pelvic limb blood vessels, so that further progress of pathological changes on blood vessels could be prevented.

【Key words】 prostaglandin E1, diabetes mellitus, pulse wave velocity; ankle brachial index, TNF- α

糖尿病下肢血管病变是引起糖尿病足病的重要原因, 严重者可导致间歇性跛行、截肢甚至死亡。前列地尔是一种前列环素 (PGI₂) 类似物, 它具有抑制血小板聚集、平滑肌细胞增殖和血管收缩的药理作用。本研究结合糖尿病下肢血管病变患者使用前列地尔注射液治疗前后的糖化血红蛋白、baPWV、ABI、血清 TNF- α 浓度的变化情况, 观察静脉注射前列地尔注射液对糖尿病下肢血管病变的影响, 探讨其作用机制。

1. 材料与方法

1.1 材料 66 例老年 2 型糖尿病合并下肢血管病变患者, 均来自我院老年内分泌科门诊及住院患者。入选标准: ① 年龄 ≥ 65 岁, 性别不限; ② 糖尿病诊断标准符合 1999 年 WHO 诊断标准; ③ 踝肱血压指数 < 0.9 ; ④ 下肢血管超声或造影证实有下肢血管闭塞或狭窄。排除病例: 下肢和足部溃疡、出血性疾病、肝肾功能明显异常、心脏功能衰竭、严重神经系统异常、严重糖尿病肾病、恶性肿瘤、感染、过敏、自身免疫系统疾病、没有使用类固醇类或抗炎药物。所有患者治疗前

均签署知情同意书。

1.2 方法 66 例患者随机分为两组, 治疗组 34 例, 其中男性 19 例, 女性 15 例, 平均年龄 69.5 ± 11.2 岁; 对照组 32 例, 其中男性 20 例, 女性 12 例, 平均年龄 65.0 ± 9.6 岁。治疗组静脉注射 0.9% 氯化钠注射液 10ml + 前列地尔注射液 (商品名曼新妥, 哈药集团生物工程有限公司生产) 10 μ g/日, 连续注射 15 天为 1 个疗程。每隔 20 天行 1 个疗程的治疗, 共 4 个疗程。两组降糖、降压、降脂治疗不做调整。所有病例治疗前后记录 BMI、糖化血红蛋白、baPWV、ABI、血压、测定血清 TNF- α 浓度。baPWV、ABI 采用欧姆龙科林 Bp-203RPE II (VP-1000) 动脉硬化测定仪测定, 每位患者进行两次测量, 以平均值作为结果进行分析。血清 TNF- α 测定与 baPWV、ABI 测定同一天进行, 空腹采晨血用酶联免疫吸附法测定, 试剂盒由武汉博士德公司提供。

1.3 统计学方法 计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 使用配对 t 检验对治疗前各项基本特征进行分析, 使用双因素方差分析评价对照组和治疗组间的差异, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2. 结果

2.1 治疗前各研究对象基本特征比较 见表 1。治疗前两组患者的年龄、性别分布、体重指数、血压、糖化血红蛋白、baPWV、ABI、均无显著统计学差异 ($P > 0.05$)。

表 1 治疗前各研究对象基本特征比较

参数	对照组	治疗组	P
例数	32	34	-
年龄(岁)	65.0 ± 9.6	69.5 ± 11.2	0.153
性别(男/女)	20/12	19/15	0.517
BMI(kg/m ²)	23.1 ± 2.2	22.2 ± 2.1	0.182
糖化血红蛋白	10.1 ± 2.7	11.4 ± 4.3	0.179
baPWV(cm/s)	2095.3 ± 496.1	2011.2 ± 341.5	0.111
ABI	0.69 ± 0.21	0.65 ± 0.17	0.621
TNF-α(pg/ml)	22.8 ± 4.9	23.6 ± 5.7	0.375
SBP(mmHg)	145.3 ± 18.3	141.5 ± 25.5	0.063
DBP(mmHg)	81.1 ± 14.7	82.7 ± 16.0	0.309

2.2 治疗 4 个疗程后两组糖化血红蛋白、baPWV、ABI、血清 TNF-α 浓度比较 见表 2。糖化血红蛋白水平无显著性差异 ($P > 0.05$) 治疗组 baPWV、血清 TNF-α 浓度较对照组明显降低 ($P < 0.05$) 治疗组 ABI 较对照组明显升高 ($P < 0.05$)。

表 2 治疗 4 个疗程后两组糖化血红蛋白、baPWV、ABI、血清 TNF-α 浓度比较

参数	对照组	治疗组
baPWV(cm/s)	2367.5 ± 414	1896.4 ± 299.5*
ABI	0.71 ± 0.29	0.69 ± 0.20 [△]
TNF-α(pg/ml)	23.6 ± 5.7	12.8 ± 4.5*
糖化血红蛋白	9.7 ± 2.3	10.9 ± 4.0 [△]
SBP(mmHg)	143.2 ± 16.5	140.7 ± 22.1 [△]
DBP(mmHg)	82.3 ± 12.6	83.6 ± 15.3 [△]

注:与对照组比较* $P < 0.05$,[△] $P > 0.05$ 。

2.3 安全性 治疗组及对照组均无患者死亡及严重心血管事件出现,未发生出血倾向,10 例患者出现轻度头痛、恶心、腹部不适、注射部位血管炎。疗程间期,症状自行缓解或消失。

3. 讨论

前列环素由血管内皮细胞产生,具有抑制血小板的聚集^[1]、抑制纤维蛋白溶解^[2]、促进动脉血管舒张^[3]等作用。前列地尔脂微球载体制剂是一种稳定的具有前列环素样结构的注射活性制剂,能有效抑制血小板的聚集、血管收缩和白细胞趋化性。它作为前列环素类似物,在国外已用于各种动脉硬化性疾病的治疗,并取得良好疗效。它具有前列环素生物学特性,可使细胞内 CAMP 水平提高,对内皮组织发挥细胞保护作用^[4]。

本研究表明 糖尿病合并下肢血管病变患者使用前列地尔注射液治疗 4 个疗程后,baPWV 值明显降低。理论上,baPWV 受血压和踝-肱指数的影响,血压降低或 ABI 值降低,如在严重动脉狭窄或阻塞中,脉搏沿动脉壁的传播被延缓,因此降低了 baPWV。在本研究中,baPWV 的改变比血压变化更显著,而 ABI 却没有变化。因此,前列地尔治疗后,baPWV 的下降可能与动脉硬化程度降低有关,而不是因为血压降低。在正常受试者体内,baPWV 呈现出以每年(18~19)cm/s 的速度增加^[5]。在本研究中,对照组糖尿病下肢血管病变患者 4 个疗程后 baPWV 的增加更为显著。这种增长率明显高于在正常受试者中的报道。本研究中观察到的 baPWV 快速增加可能体现了老年 2 型糖尿病患者动脉硬化的加速发展。

有研究报道^[6],患糖尿病血管病变的患者其血管组织样本及血浆 TNF-α 水平均明显增高。Amore 等^[7]也曾证明类 TNF-α 细胞因子可能是糖尿病患者发生血管并发症的危险因子。提示在患糖尿病状态下生成的非酶糖化白蛋白会诱导 TNF-α 的 mRNA 表达和合成增加。虽然蛋白激酶 A 抑制剂会防止 TNF-α 的分泌,但是高血糖症的 TNF-α 分泌明显增加,并且在细胞培养中会介导细胞大量发生氧化和 CAMP 缺陷。因此,TNF-α 的降低可能对预防糖尿病并发症有好处。本研究表明 糖尿病合并下肢血管病变患者使用前列地尔治疗 4 个疗程后,血清 TNF-α 水平明显降低。我们分析前列地尔在这些患者体内可能发挥了一定抗氧化及细胞保护作用,改善患者体内的 CAMP 缺陷,而增加的 CAMP 会在基因转录水平抑制 TNF-α 组织因子的表达,从而减少 TNF-α 分泌。

从以上研究结果可以看出,长期使用前列地尔注射液可能通过减少 TNF-α 的产生,改善糖尿病并发下肢血管病变患者的动脉硬化程度,从而对这类患者的病变发展起到一定的预防作用。

参 考 文 献

- Moncada S, Gryglewski RJ, Bunting S, et al. An enzyme isolated from arteries that inhibits platelet aggregation [J]. Nature, 1976, 263(10): 663-665.
- Dembinska-kiec A, Kostka-Trabka E, Gryglewski RJ. Effect of prostacyclin on fibrinolytic activity in patients with arterio-sclerosis obliterans [J]. Thromb Haemostas, 1982, 47(7): 190-195.
- Chapleau DE, White RP. Effect of prostacyclin on the canine isolated basilar artery [J]. Prostaglandins, 1979, 17(4): 573-580.
- Goya K, Otsuki M, Xu X, et al. Effects of the prostaglandin I₂ analogue, beraprost sodium, on vascular cell adhesion molecule-1 expression in human vascular endothelial cells and circulating vascular cell adhesion molecule-1 level in patients with type-2 diabetes mellitus [J]. Metabolism, 2003, 52(2): 192-198.
- Hasegawa M, Nagno K, Kinoshita Y, et al. Increased pulse wave velocity and shortened pulse wave transmission time in hypertensive patients [J]. Hypertension, 2001, 37(5): 1236-1241.
- Bull M, Garcia-Lorda P, Salas-Salvado. Plasma soluble tumor necrosis factor alpha receptors and leptin levels in normal-weight and obese women: effect of adiposity and diabetes [J]. Eur J Endocrinol, 2002, 146(7): 325-331.
- Amore A, Cirina P, Mitola S, et al. Nonenzymatically glycosylated albumin (Amadori adducts) enhances nitric oxide synthase activity and gene expression in endothelial cells [J]. Kidney Int, 1997, 51(4): 27-35.

收稿日期: 2011-12-16