

# 前列地尔注射液联合辛伐他汀分散片 治疗糖尿病肾病的临床疗效观察

白然 冯然 黄培培 卢阳 蒋召芹 王爽  
大连医科大学附属第一医院内分泌科, 辽宁大连 116011

**[摘要]** 目的 观察前列地尔注射液联合辛伐他汀分散片治疗 2 型糖尿病肾病的临床疗效。方法 将 32 例 2 型糖尿病合并糖尿病肾病 期患者用前列地尔注射液 10  $\mu\text{g}/\text{d}$ , 同时予辛伐他汀分散片 40  $\text{mg}/\text{d}$ , 治疗 2 周, 观察治疗前后尿蛋白量、血脂的变化。结果 经前列地尔注射液联合辛伐他汀分散片治疗后尿蛋白量明显下降 ( $P < 0.05$ )。结论 短期应用前列地尔注射液联合辛伐他汀口服是治疗 2 型糖尿病肾病的有效方法之一, 疗效肯定, 无不良反应发生。

**[关键词]** 前列腺素 E<sub>1</sub>; 辛伐他汀; 2 型糖尿病; 肾病

**[中图分类号]** R587.2; R692.3

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1673-7210(2012)02(c)-0076-02

## Clinical observation of prostaglandin E<sub>1</sub> combined with Sivastatin in patients with diabetic nephropathy

BAI Ran FENG Ran HUANG Peipei LU Yang JIANG Zhaoqin WANG Shuang

Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Liaoning Province, Dalian 116011, China

**[Abstract] Objective** To observe the clinical efficacy of prostaglandin E<sub>1</sub> and Sivastatin in patients with stage- diabetic nephropathy (DN) in type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** 32 cases with stage- diabetic nephropathy (DN) in type 2 diabetes mellitus were treated with prostaglandin E<sub>1</sub> and Sivastatin. The dynamic changes of urinary protein, kidney function, blood lipid and plasma homocysteine were observed before and after treatment. **Results** After the treatment with prostaglandin E<sub>1</sub> and Sivastatin, amount of urinary protein were significantly decreased, as well as plasma cholesterol level ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Using prostaglandin E<sub>1</sub> and Sivastatin is one of effective and safe methods to treat stage- diabetic nephropathy (DN) in type 2 diabetes mellitus patients.

**[Key words]** Prostaglandin E<sub>1</sub>; Sivastatin; Type 2 diabetes mellitus; Nephropathy

糖尿病肾病(DN)是糖尿病常见的微血管并发症,也是糖尿病患者致残与死亡的主要原因之一。DN发病机制迄今未完全阐明,因此对DN的治疗仍以降糖、降压、调脂和改善微循环等为主的综合治疗方案。DN一旦出现持续蛋白尿,治疗较棘手。前列地尔的主要成分是前列腺素E<sub>1</sub>,它是一种血管活性药物,可抑制血小板聚集,改善微循环,从而可能减少尿蛋白。而近年来有关他汀类药物的肾脏保护作用也开始受到关注。为此,本研究采用前列地尔联合辛伐他汀,对32例尿蛋白>500 mg/24 h或尿微量白蛋白/肌酐>300 mg/g的2型糖尿病肾病患者进行了为期2周的治疗,观察前列地尔联合辛伐他汀对糖尿病肾脏病变的保护作用,以期对2型糖尿病肾病患者提供一种简单有效的治疗手段。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

选择2010年9月~2011年2月在本院内分泌科住院的2型DN患者32例,其中,男18例,女14例;平均年龄(66.3±8.1)岁;平均病程(9.6±3.2)年。2型糖尿病(T2DM)诊断符合1999年WHO制订的糖尿病诊断和分型标准。DN的诊断按Mogensen分期标准,24 h尿蛋白>500 mg或尿微量白蛋白/肌酐>300 mg/g,肾功能正常或轻度减退(血肌酐<

[作者简介] 白然(1966-),女,博士学位,主任医师,副主任,教授,硕士生导师;从事内分泌及代谢病工作17年,研究方向是糖尿病的基础与临床,主要从事糖尿病血管并发症的发病机制、预警干预以及糖尿病优化治疗方案的研究。

180  $\mu\text{mol}/\text{L}$ )的DN 期患者,并除外酮症酸中毒,严重心、脑、肝疾患,泌尿系感染,其他肾脏疾病以及有肾损害药物用药史等。

#### 1.2 方法

所有患者给予饮食控制,限制蛋白质摄入(0.6 g/kg),采用胰岛素联合口服药控制血糖。合并高血压者应用ARB类联合CCB或利尿剂类降压药。同时给予前列地尔注射液(曼新妥,哈药集团生物工程有限公司)10  $\mu\text{g}$ 加入生理盐水10 mL静脉推注,每日1次,辛伐他汀分散片40 mg,每晚1次口服,共2周。

#### 1.3 观察指标

观察的项目包括,①一般资料:体重、血压、并发症及伴发症情况;②饮食控制情况:指导并监督患者严格按照指定的热量及蛋白质摄食;③主要指标:治疗前后尿蛋白量、血脂;④其他化验资料:血糖、血常规、肝功能、血尿酸。

#### 1.4 统计学方法

所有数据经SPSS 13.0统计软件处理。计量资料采用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,正态分布资料比较用配对 $t$ 检验;非正态分布资料比较用配对设计的Wilcoxon检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 2 结果

#### 2.1 治疗前后尿蛋白量比较

32例患者治疗2周后尿蛋白量较治疗前显著下降( $P < 0.05$ ),详见表1。

表1 治疗前后尿蛋白量的比较( $\bar{x}\pm s$ ,mg)

时间	例数	24 h 尿蛋白
治疗前	32	1 375.2±82.7
治疗后	32	985.2±69.4 <sup>#</sup>

注:与治疗前比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$

2.2 治疗前后血脂比较

32例患者治疗2周后总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平较治疗前显著下降( $P < 0.05$ ),三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平较治疗前无明显变化( $P > 0.05$ ),详见表2。

2.3 治疗前后一般资料比较

32例患者治疗2周后收缩压(SBP)、舒张压(DBP)水平和血白细胞计数较治疗前显著下降( $P < 0.05$ ),体重指数(BMI)、谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(T-Bil)、血尿酸(UA)水平、红细

表2 治疗前后血脂比较( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)

时间	例数	TC	TG	HDL-C	LDL-C
治疗前	32	5.1±2.9	2.0±1.5	1.2±0.6	3.4±0.8
治疗后	32	3.6±2.2 <sup>#</sup>	1.9±1.4	1.1±0.7	2.6±0.6 <sup>#</sup>

注:与治疗前比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$

胞和血小板计数较治疗前无明显变化( $P > 0.05$ ),详见表3。

3 讨论

DN是糖尿病严重的微血管并发症,也是影响糖尿病患者生活质量并导致死亡的主要原因之一,约有30%的2型糖尿病罹患此病,DN的病因和发病机制尚未完全阐明。一般认为DN的发生、发展是多种因素综合作用的结果,主要包括肾小球血流动力学异常、多元醇途径、蛋白质非酶糖化、脂质代谢异常、氧化应激、蛋白激酶C活化、多种细胞因子异常分泌及遗传等因素等有关<sup>[1]</sup>。而高血糖、高血压以及高血脂均是

表3 治疗前后一般临床资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

时间	例数	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	SBP(mm Hg)	DBP(mm Hg)	ALT(IU/L)	T-Bil(mmol/L)	UA( $\mu$ mol/L)	WBC(10 <sup>9</sup> /L)	RBC(10 <sup>12</sup> /L)	PLT(10 <sup>9</sup> /L)
治疗前	32	25.1±1.9	158.5±11.1	95.3±8.2	35±8.2	16.2±2.4	349.4±54.4	7.9	3.8	2 223
治疗后	32	25.3±2.6	133.9±9.7 <sup>#</sup>	84.6±9.5 <sup>#</sup>	38±9.8	14.3±3.6	337.8±49.7	5.6 <sup>#</sup>	3.7	217

注:与治疗前比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;1 mm Hg=0.133 kPa

DN的危险因素。目前,对DN的治疗仍然是控制血糖、降低血压、调节血脂、饮食管理和改善微循环等综合治疗措施。

前列地尔的主要成分是前列腺素E<sub>1</sub>,前列腺素E<sub>1</sub>作为一种血管活性药物,具有很强的扩血管作用,能够抑制血小板聚集,改善微循环灌注,因此通过静脉输注前列地尔,可以改善肾脏血流动力学,增加肾脏血流量,抑制肾素-醛固酮系统活性,并通过降低出球小动脉阻力,减少肾小球内压,使DN时肾小球的高灌注、高滤过状态好转。前列腺素E<sub>1</sub>还通过抑制免疫反应,抑制细胞因子的活性和生成,减轻肾脏的炎症反应,从而减少尿蛋白,起到改善和保护肾脏的作用<sup>[2]</sup>。本研究结果发现,应用前列地尔能够明显减少DN患者的尿蛋白。本研究所采用的曼新妥是前列腺素E<sub>1</sub>脂微球载体剂,它增强了其脂溶性和靶向性,利用脂微球对病变血管的特殊亲和性,使药物易于在病变部位积聚,达到较高的浓度,更有利于提高临床疗效。

近年研究表明,他汀类药物除了调脂作用外还具有多重效应,包括抗炎、抗血栓形成以及抗氧化作用等。他汀类通过增加eNOS表达、下调iNOS以及降低NAD(P)H氧化酶活性等作用发挥其保护作用,提示他汀类药物存在一定的抗氧化作用<sup>[3]</sup>。此外,他汀类还可能减少肾小球、肾小管中巨噬细胞的浸润。在早期DN大鼠模型上发现阿托伐他汀可明显减少蛋白尿。Heusinger Ribeiro等<sup>[4]</sup>报道应用辛伐他汀10  $\mu$ mol/L后48 h对SD大鼠的肾系膜细胞增生有明显抑制作用,并能减少肾系膜细胞数目。本研究发现短期应用前列地尔就能够明显减少DN患者的尿蛋白量,分析可能与同时应用辛伐他汀改善血脂及其调脂外作用有一定关系。但本研究未发现肾功能得到明显好转可能与应用时间前列地尔和辛伐他汀时间短,同时有其他多种药物对肾功能的影响有关。

目前研究发现,慢性低度炎症也参与了DN的病理生理过程。外周血白细胞计数是反映体内炎症状态的非特异性标志物。白细胞水平与2型糖尿病肾病的相关性证据大多来自

于临床流行病学的研究<sup>[5]</sup>。本研究小组曾对2004~2009年在本院内分泌科病房住院的473例肾功能正常的2型糖尿病肾病患者进行回顾性分析,结果发现2型糖尿病肾病患者中外周血白细胞计数升高与尿蛋白量有相关性,而本研究发现应用前列地尔和辛伐他汀治疗后,随着尿蛋白量的减少,外周血白细胞总数也降低,并有统计学意义,提示了前列地尔和辛伐他汀可能具有抑制炎症反应的作用。血浆同型半胱氨酸作为一种反应性血管损伤性氨基酸也是细胞炎症因子之一,Bilgin Ozmen等<sup>[6]</sup>曾研究了血浆同型半胱氨酸水平与2型糖尿病患者微量白蛋白尿之间的关系,结果发现血浆同型半胱氨酸水平与2型糖尿病患者微量白蛋白尿量呈正相关,本研究显示应用前列地尔和辛伐他汀治疗后血浆同型半胱氨酸水平有下降趋势,再次说明了这两种药物的抗炎作用可能是发挥肾脏保护效应的机制之一。

总之,本研究通过短期应用前列地尔联合辛伐他汀治疗2型糖尿病肾病取得了很好的疗效,未发现肝肾功损伤等不良反应,方法简单易行,在临床上值得推广。

【参考文献】

- [1] 刘志红.糖尿病肾病的治疗[J].中国实用内科杂志,2006,26(5):322-324.
- [2] 曲勇,潘振宇,辛颖,等.前列腺素E<sub>1</sub>对糖尿病肾病大鼠肾脏细胞凋亡的影响及其机制的研究[J].细胞与分子免疫学杂志,2006,22(6):774-777.
- [3] Wassmann S,Laufs U,Baumer AT,et al. Inhibition of geranylation reduces angiotensin mediated free radical production in vascular smooth muscle cells:involvement of angiotensin AT<sub>1</sub> receptor expression and Rac1 GTPase [J]. Mol Pharmacol,2001,59(3):646-654.
- [4] Heusinger Ribeiro J,Fischer B,Goppelt Strube M. Differential effects of simvastatin on mesangial cells [J]. Kidney Int,2004,66(1):187-195.
- [5] 张莹,李霆,张代民.糖尿病肾病患者血液白细胞的变化[J].临床军医杂志,2006,4(34):143-145.
- [6] Billigin Ozmen,Dilek Ozmen,Nevbahar Turgan,et al. Association between homocysteinemia and renal function in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Annals of Clinical Laboratory Science,2002,32(10):179-286.

(收稿日期:2011-12-30 本文编辑:张瑜杰)