

前列地尔对糖尿病肾病蛋白尿的影响

王海燕

(齐鲁石化医院集团中心医院肾内科, 山东 淄博 255400)

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2011)18-2843-02

摘要: 目的 评价前列地尔对早期糖尿病肾病患者尿蛋白的影响。**方法** 选择确诊为早期糖尿病肾病患者, 随机分为前列地尔组 (A 组, 47 例) 和对照组 (B 组, 40 例)。观察 12 周, 检测各组患者治疗前后尿蛋白等指标。**结果** A 组治疗后空腹血糖、餐后 2 h 血糖、血肌酐与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但 A 组治疗后尿蛋白排泄率明显下降, 与 B 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。**结论** 前列地尔可明显降低早期糖尿病肾病患者尿蛋白, 从而更大程度地保护肾脏, 延缓肾功能恶化。

关键词: 前列地尔; 糖尿病肾病; 尿蛋白

Alprostadil Influence on Uric Protein due to Diabetic Nephropathy WANG Hai-yan. (Department of Nephrology, Central Hospital of Qilu Petro-chemical Hospital, Zibo 255400, China)

Abstract: Objective To evaluate the influence of Alprostadil on uric protein of patients suffering from early-staged diabetic nephropathy. **Methods** Patients who have been firmly diagnosed as early-staged diabetic nephropathy were chosen and divided into two groups, namely, Alprostadil group (group A) and contrast group (group B). The observation lasted for twelve weeks, and indexes such as uric protein were checked. **Results** There was no significant difference ($P > 0.05$) between group A and group B in fasting glucose, 2h postprandial blood glucose, and serum creatinine, while decrease of the uric protein of group A was more obvious than group B ($P < 0.01$). **Conclusion** Alprostadil may evidently lower the uric protein (output) from the patients suffering from the early-staged diabetic nephropathy hence protect kidney to a vascular extent, slowing the deterioration of the renal function.

Key words: Alprostadil; Diabetic nephropathy; Uric protein

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病患者全身性微血管病变的重要组成部分, 当出现微量白蛋白尿时 (Ⅱ期), 糖尿病平均病程已超过 5 年^[1]。Romano 等^[2]的研究认为, 有典型糖尿病肾小球病变的 DN, 即使血糖和血压控制良好, 也难以控制其肾功能持续衰竭恶化。因此, 积极有效地控制蛋白尿十分重要。前列地尔能扩张肾血管, 增加肾血流量, 防止肾小球内血栓形成, 也具有减少蛋白尿及保护肾脏的作用。该研究旨在观察前列地尔在糖尿病肾病患者减少蛋白尿的疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择我院 2009 年 3 月至 2010 年 3 月的 2 型糖尿病患者 87 例, 尿蛋白排泄率为 20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$ 。均为住院患者, 男 41 例, 女 46 例。年龄 32~76 岁, 平均病程 (10 ± 3.7) 年。上述患者均已排除其他疾病所致肾脏损害。87 例患者随机分为 A、B 两组。A 组 47 例, 其中男 20 例, 女 27 例。B 组 40 例, 其中男 21 例, 女 19 例。两组患者在性别、年龄、病程、空腹血糖、血肌酐等方面均无显著性差异, 具有可比性。

1.2 方法 患者均在严格糖尿病饮食、皮下注射胰岛素, 使空腹血糖 $< 7 \text{ mmol/L}$, 餐后 2 h 血糖 $< 10 \text{ mmol/L}$ 的同时进行试验。两组均应用贝那普利 10 mg, 每日

2 次, 口服, 疗程 12 周。B 组加用前列地尔 20 $\mu\text{g} + 0.9\%$ 氯化钠注射液 100 mL, 静脉滴注, 2 周为一个疗程。

1.3 观察指标 两组分别于用药前及用药后测定空腹血糖、餐后 2 h 血糖、血肌酐及尿蛋白排泄率。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17 统计软件进行分析处理, 各项数据指标以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间计量资料比较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

两组治疗前后血糖稳定, A 组治疗后空腹血糖、餐后 2 h 血糖、血肌酐与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但 A 组治疗后尿蛋白排泄率明显下降, 与 B 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$) (表 1)。

表 1 两组患者治疗后各指标 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	空腹血糖 (mmol/L)	餐后 2 h 血糖 (mmol/L)	血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	尿蛋白排泄率 ($\mu\text{g}/\text{min}$)
A 组	47	6.5 ± 2.4	9.5 ± 2.2	71.1 ± 28.7	34.5 ± 13.5
B 组	40	6.7 ± 2.3	9.5 ± 2.3	70.6 ± 30.1	71.2 ± 28.7
<i>t</i>		0.851	0.720	0.812	2.842
<i>P</i>		> 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.01

3 讨 论

糖尿病是常见病, 多发病, 其患病率正随着人民生活水平的提高、人口老龄化、生活方式改变而迅速增加, 呈逐渐增长的流行趋势。2 型糖尿病的发病正趋向低龄化, 儿童中发病率逐渐升高。糖尿病已成为发达国家中继心血管病和肿瘤之后的第三大非传染性疾病, 对社会和经济带来沉重负担, 是严重威胁人类健康的世界性公共卫生问题。因此, 如何积极防治糖尿病及其并发症已成为临床医师共同关注的课题^[3]。

糖尿病肾病是糖尿病患者常见的微血管并发症, 也是糖尿病患者的主要死亡原因, 它是糖尿病微

血管病变在肾脏的表现。糖尿病肾病的发病机制很复杂,主要由于肾小球血流动力学改变、生化代谢紊乱、胰岛素抵抗、细胞因子作用及遗传易感性等诸多因素相互影响,最终导致糖尿病肾病的发生。

微量白蛋白尿是 DN 诊断的早期标志及估计预后的重要指标。而蛋白尿与肾病相关性的生理基础之一是血管紧张素 II (angiotensin II , Ang II), 肾脏中 Ang II 的浓度约千倍于循环血浆中浓度^[4] , Ang II 作为强有力的缩血管物质,对肾小球出球小动脉的收缩作用大于入球小动脉的作用,是导致肾小球慢性硬化的重要病理基础,如肾小球内高压力、高灌注、高滤过,均可增加肾小球滤过率。同时 Ang II 还可以刺激肾小球系膜细胞增殖和分泌细胞外基质,促进肾小球硬化的发展。肾小球滤过率的增加,可加重尿蛋白的滤出,蛋白尿对于肾小球系膜细胞、肾小管细胞等具有直接毒性作用,可引起局部脂质代谢紊乱,免疫系统激活,生长因子及其他细胞因子表达增高,促进细胞外基质积聚,加重肾小球硬化^[5]。Ang II 包括压力依赖性作用和非压力依赖性作用。前者使血压增高引起肾小球内压升高,从而产生肾小球内“高滤过、高灌注、高囊内压”的“三高”表现;后者促使细胞因子和细胞外基质生成而使肾脏受损。肾病早期,肾小球处于高滤过状态,肾小球内高压力导致肾小球毛细血管壁受损,使血管通透性增加,血白蛋白漏出增多。随时间延长,肾小球基底膜逐渐增厚、系膜增生、滤过面积减少,逐渐出现肾小球硬化。残存肾小球代偿性增生,血流灌注进一步增大,导致恶性循环。目前一般认为,在糖尿病肾病前三期经有效治疗可使病情得以逆转,延缓肾功能恶化速度。而蛋白尿是导致肾小球硬化、肾功能恶化的独立因素。同时糖尿病肾病患者存在前列腺素 E 合成减少,血栓素 A 增高,使肾内微循环障碍,肾小球滤过膜通透性增高而加重蛋白尿,加速 DN 的进展。目前认为,糖尿病患者出现蛋白尿不但是肾脏损害的标志,更是一种促进肾脏病进展的重要因素^[6]。因此,减少蛋白尿至关重要。血管紧张素转换酶抑制剂类药物在糖尿病肾病中的治疗地位已被公认^[7]。血管紧张素转换酶抑制剂类药物能降低尿蛋白排泄率可能的机制为:① 阻断 Ang II 的形成,减少血管收缩,阻断醛固酮生成,减少水钠潴留,从而达到降低系统高压的作用。同时,血管紧张素转换酶抑制剂可直接扩张肾小球出入球小动脉,且扩张出球小动脉作用强于入球小动脉,从而降低肾小球内高压。② 降低 Ang II ,减轻其导致的系膜细胞增殖和分泌基质的作用。③ 降低肾小球基底膜的通透性,减少血浆白蛋白的漏出。前列腺素是花生四烯

酸的代谢产物,可通过其扩张血管尤其是对肾血管的强烈扩张和抑制血小板的抗凝血生理特性,改善肾组织的微循环,减轻肾小球高滤过,降低尿蛋白含量,增加肌酐清除率。前列腺素 E₁ 可明显增加肾血流量,降低肾血管阻力,减低肾小球毛细血管阻力,改善肾小球内血液高凝状态,更有利于减少蛋白尿,延缓肾功能的进展。前列地尔是把前列腺素 E₁ 包裹在 0.2 μm 脂微球内的新型靶向制剂,脂微球的包裹减少了其在肺内的灭活,延迟了代谢,可高浓度聚集于肾小球,维持长时间靶向治疗的药效,更好地发挥效果。其主要成分前列腺素 E₁ 是一种血管活性药物,具有很强的扩血管作用,可抑制血小板聚集,改善微循环。它对肾脏有多种作用:① 防止血小板在肾脏内的凝聚和沉积,改善肾小球内血液高凝状态,防止肾小球内微血栓形成。前列地尔可抑制血小板释放血栓烷 A,降低红细胞聚集性,改善其变形能力,降低血液黏度,纠正炎症导致的高凝状态,有效降低尿蛋白的排泄,改善血液流变学;激活血小板膜内腺苷酸环化酶,使血小板内环磷酸腺苷含量升高,直接对抗血栓素 A₂ 释放诱导的血管收缩与血栓形成^[8]。② 扩张肾血管,增加肾血流量,使肾小球滤过率增加。尤其增加肾皮质血流量,故可以有效防止因缺血导致的肾功能进一步恶化。③ 抑制炎性递质,减轻肾脏组织的炎性反应,起到改善和保护肾脏的作用。④ 保护血管内皮功能,前列地尔通过升高血清一氧化氮,降低内皮素,抑制动脉粥样硬化斑块形成,具有保护血管内皮的功能^[9]。⑤ 稳定溶酶体,减轻继发性局部组织炎症和免疫反应。本研究表明,前列地尔与贝那普利联合应用由于作用机制不同而具有协同作用,明显有效地减少了尿蛋白,是糖尿病肾病有效的治疗方法,值得推广。

参考文献

- [1] 孙永波. 糖尿病肾病发生与发展相关危险因素的研究进展 [J]. 医学综述, 2011, 17(10): 1531-1534.
- [2] Romano N, Mario V, Enrico B, et al. Course of renal function type 2 diabetic patients with abnormalities of burninexcretionrate [J]. Diabetes, 2000, 49(3): 476-484.
- [3] 陆再英, 钟南山. 内科学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 770-793.
- [4] 肖文霞, 陈小燕. 糖尿病患者早期肾损伤诊断进展 [J]. 医学综述, 2011, 17(2): 272-275.
- [5] 林善琰, 陈靖. 肾小球疾病治疗最新进展 [J]. 中国实用内科杂志, 2000, 20(1): 26-29.
- [6] 林善琰, 吴永贵. 肾素-血管紧张素系统与肾脏疾病 [J]. 中国实用内科杂志, 1998, 18(1): 759-762.
- [7] 黎磊石, 刘志红. 血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂与肾脏病的治疗 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2003, 12(1): 44.
- [8] 白丽娜, 周曼, 李月红. 前列地尔脂微球载体制剂的药理作用机制的研究进展 [J]. 中日友好医院学报, 2008, 22(1): 47.
- [9] 屈宝泽, 王化洲. 前列地尔对血管内皮保护作用的实验研究 [J]. 中国误诊学杂志, 2005, 5(13): 2402.

收稿日期:2011-05-26 修回日期:2011-08-12