

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.11.012

前列地尔联合血塞通对糖尿病肾病患者凝血功能及肾功能的影响*

刘红霞¹, 罗卓章¹, 王运林², 陈力¹, 吴沛锵¹

(1. 广东省佛山市南海区第二人民医院, 广东 佛山 528000; 2. 广东省佛山市第二人民医院, 广东 佛山 528000)

摘要:目的 探讨前列地尔联合血塞通对糖尿病肾病患者凝血功能及肾功能的影响。方法 选取医院2015年6月至2017年6月收治的糖尿病肾病患者97例,按随机数字表法分为观察组49例和对照组48例。对照组予血塞通治疗,观察组予前列地尔联合血塞通治疗,治疗14 d。结果 观察组总有效率为91.84%,明显高于对照组的75.00% ($P < 0.05$);治疗后,观察组患者的空腹血糖、尿素氮、肌酐、24 h尿蛋白定量水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$),活化部分凝血活酶时间水平明显高于对照组,血浆凝血酶原时间、凝血酶时间及血浆纤维蛋白原水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$);观察组不良反应发生率为14.29%,与对照组的12.50%相当 ($P > 0.05$)。结论 前列地尔联合血塞通治疗糖尿病肾病疗效显著,可有效改善患者的血糖水平、肾功能及凝血功能,安全性较好,值得临床推广。

关键词:糖尿病肾病;前列地尔;血塞通;肾功能;凝血功能

中图分类号:R2-031;R285.6

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)11-0036-03

Effect of Alprostadil Combined with Xuesaitong on Coagulation Function and Renal Function in Patients with Diabetic Nephropathy

Liu Hongxia¹, Luo Zhuozhang¹, Wang Yunlin², Chen Li¹, Wu Peiqiang¹

(1. The Second People's Hospital of Nanhai District, Foshan, Guangdong, China 528000;

2. The Second People's Hospital of Foshan, Foshan, Guangdong, China 528000)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of alprostadil combined with Xuesaitong on coagulation function and renal function in patients with diabetic nephropathy. **Methods** Totally 97 patients with diabetic nephropathy admitted to our hospital from June 2015 to June 2017 were selected and divided into the observation group (49 cases) and the control group (48 cases) by the random number table method. The control group was given Xuesaitong, while the observation group was given alprostadil combined with Xuesaitong. The two groups were treated for 14 d. **Results** The total effective rate of the observation group was 91.84%, which was significantly higher than 75.00% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of FBG, BUN, Cr, 24 h-Upro in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The level of APTT in the observation group was significantly higher than that in the control group, while the PT, TT, FIB level were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions in the observation group was 14.29%, which was similar to 12.50% in the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** Alprostadil combined with Xuesaitong is effective in the treatment of diabetic nephropathy, it can effectively improve the blood glucose level, renal function and coagulation function of the patients. It is safe and worthy of clinical promotion.

Key words: diabetic nephropathy; alprostadil; Xuesaitong; renal function; coagulation function

糖尿病肾病是临床常见的糖尿病并发症,早期主要以肾功能受损和尿蛋白升高为临床表现,随着肾功能的渐进性损害,后期表现出肾功能衰竭、尿毒症等,是导致糖尿病患者死亡的主要原因之一^[1]。临床治疗主要采用控制血糖、调整血压、纠正血脂紊乱及控制蛋白尿等综合治疗手段,虽能延缓其进展,改善患者的肾功能,但无法逆转病变,难以彻底治愈。由于糖尿病患者长期处于高血糖状态,从而可能使凝血功能发生变化,同时增加了酶基化蛋白与肾小球基底膜蛋白的释放量,进一步导致肾小球的滤过屏障受阻^[2]。如何有效改善糖尿病肾病患者的凝血功能及肾功能是治疗关键。本研究中探讨了前列地尔联合血塞通对糖尿病肾病患者凝血功能及

肾功能的影响,旨在为临床治疗该病提供有效方法,从而更好地促进患者的预后。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合世界卫生组织所制订的糖尿病诊断标准^[3];符合2007年KDOQI糖尿病肾病指南诊断标准^[4];年龄 ≥ 40 岁;临床资料完整;对本研究相关药物无过敏;本研究经我院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

排除标准:合并其他肾病;存在泌尿系统感染或血压系统疾病;合并恶性肿瘤;入院前接受过可能对本研究结果产生影响的药物;治疗依从性较差。

*基金项目:广东省佛山市医学类科技攻关项目[2015AB000112]。

第一作者:刘红霞(1985-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向为糖尿病及急性并发症研究,(电子信箱)hhl19800329@yeah.net。

病例选择与分组:选取南海区第二人民医院 2015 年 6 月至 2017 年 6 月收治的糖尿病肾病患者 97 例,按随机数字表法分为观察组 49 例和对照组 48 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$, 年)	临床分级(例)	
				Ⅲ期	Ⅳ期
观察组($n=49$)	28/21	55.42 $\pm$ 10.32	9.11 $\pm$ 2.49	10	39
对照组($n=48$)	26/22	55.48 $\pm$ 10.36	9.08 $\pm$ 2.33	12	36
t/χ^2 值	0.087	0.029	0.061	0.974	
P 值	0.768	0.977	0.951	0.125	

1.2 方法

两组患者入院后均予以糖尿病常规治疗,直至血糖水平控制平稳。对照组患者加用注射用血塞通(昆药集团股份有限公司,国药准字 Z20026438,规格为每支 400 mg)0.4 g 加入 0.9% 氯化钠注射液 250 mL,静脉滴注,1 次/日;观察组患者在对照组治疗基础上予前列地尔注射液(蓬莱诺康药业有限公司,国药准字 H20100179,规格为每支 2 mL:10 μ g)10 μ g,加入 0.9% 氯化钠注射液 10 mL,混匀,静脉注射,1 次/日。两组患者均连续治疗 14 d。

1.3 观察指标与疗效判定标准^[5]

比较两组临床疗效,治疗前及治疗 14 d 后患者血糖水平、肾功能、凝血功能,以及不良反应发生情况。于治疗前后采集两组患者清晨空腹静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,离心半径为 10 cm,送至我院检验科检测相关指标水平。将 2 mL 血样采用 TBA-

2000FR 型全自动生化分析仪(日本 Toshiba)分别检测空腹血糖(FBG),肾功能指标[包括尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、24 h 尿蛋白定量],具体操作步骤严格按照说明书进行。另 3 mL 血样采用 STA-R 型 Evolution 全自动凝血分析仪(STAGO)检测患者的凝血指标,包括活化部分凝血活酶时间(APTT)、血浆凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)及血浆纤维蛋白原(FIB),具体操作步骤严格按照说明书进行。不良反应主要包括头痛、恶心、干咳及肝肾功能损伤等。

显效:治疗后,患者临床症状基本消失,且 24 h 尿蛋白定量降低 50% 以上,肌酐清除率(CCr)升高在 20% 以上,Cr 与 BUN 降低在 40% 以上;有效:治疗后,患者临床症状有所好转,24 h 尿蛋白定量降低 50% 以下,CCr 升高在 20% 以下,Cr 与 BUN 降低在 40% 以下;无效:治疗后,患者临床症状无好转甚至加重,24 尿蛋白定量及 BUN 无下降,CCr 无升高。以前两者合计为总有效。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件分析。计数资料以百分比表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;等级资料采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组($n=49$)	26(53.06)	19(38.78)	4(8.16)	45(91.84)
对照组($n=48$)	22(45.83)	14(29.17)	12(25.00)	36(75.00)
χ^2 值	0.507	0.997	4.990	4.990
P 值	0.477	0.318	0.025	0.025

表 3 两组患者血糖水平及肾功能指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	FBG(mmol/L)		BUN(mmol/L)		Cr(μ mol/L)		24 h 尿蛋白定量(g)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=49$)	9.62 $\pm$ 1.33	7.51 $\pm$ 1.10*	9.37 $\pm$ 0.44	6.38 $\pm$ 0.30*	150.38 $\pm$ 10.28	104.82 $\pm$ 5.24*	1.65 $\pm$ 0.36	1.26 $\pm$ 0.27*
对照组($n=48$)	9.61 $\pm$ 1.29	8.14 $\pm$ 1.31*	9.41 $\pm$ 0.45	7.44 $\pm$ 0.34*	150.56 $\pm$ 10.35	117.49 $\pm$ 7.79*	1.64 $\pm$ 0.37	1.44 $\pm$ 0.36*
t 值	0.038	2.567	0.443	5.658	0.086	4.281	0.135	2.790
P 值	0.970	0.012	0.659	0.012	0.932	0.014	0.893	0.006

注:与本组治疗前相比,* $P < 0.05$ 。表 4 同。

表 4 两组患者凝血功能指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	APTT(s)		PT(s)		TT(s)		FIB(g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=49$)	20.02 $\pm$ 1.68	30.55 $\pm$ 1.93*	17.32 $\pm$ 1.51	12.02 $\pm$ 1.09*	30.12 $\pm$ 2.05	18.21 $\pm$ 1.49*	6.93 $\pm$ 0.61	2.58 $\pm$ 0.23*
对照组($n=48$)	20.01 $\pm$ 1.70	25.68 $\pm$ 1.74*	17.32 $\pm$ 1.52	15.18 $\pm$ 1.14*	30.14 $\pm$ 2.05	24.77 $\pm$ 1.72*	6.93 $\pm$ 0.60	4.97 $\pm$ 0.44*
t 值	0.029	13.044	0.000	13.955	0.048	20.090	0.000	33.624
P 值	0.977	0.000	1.000	0.000	0.962	0.000	1.000	0.000

表5 两组不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	头痛	恶心	干咳	肝肾功能损伤	注射区瘙痒	合计
观察组(n=49)	0(0)	1(2.04)	2(4.08)	0(0)	4(8.16)	7(14.29)
对照组(n=48)	1(2.08)	2(4.17)	1(2.08)	1(2.08)	1(2.08)	6(12.50)
χ^2 值	1.031	0.366	0.323	1.031	1.833	0.067
P 值	0.310	0.545	0.570	0.310	0.176	0.796

3 讨论

糖尿病肾病的具体发病机制较复杂,即使血糖得到有效控制,患者仍可持续存在尿微量白蛋白,一旦进展自大量蛋白尿阶段,便会对患者肾实质造成进行性损害,最终进展成为终末期肾病,对患者的生命安全造成严重影响^[6-8]。

本研究结果显示,观察组总有效率明显高于对照组,这与文献^[9-10]的报道相一致,提示联合用药临床疗效显著。主要原因可能与前列地尔及血塞通的药理机制有关。前列地尔主要成分为前列腺素 E_1 ,在正常生理状况下主要是在微循环调节方面发挥重要作用,而在病理状态下其对病变血管具有特殊亲和力,可高浓度积聚在病变组织、炎性病灶及血管部位,从而达到增强自身靶向的作用,进一步有效提高临床疗效。血塞通具有活血祛瘀和通脉活络等功效,2种药物联用可产生协同增效作用。治疗后,观察组 FBG, BUN, Cr, 24 h 尿蛋白定量水平均明显低于对照组,提示联合用药可有效改善患者血糖水平及促进肾功能恢复。前列地尔可针对痉挛的肾小球动脉、平滑肌及系膜细胞直接产生作用,从而促使肾血流量升高,降低肾血管阻力与肾小球毛细血管压力,进一步达到改善血流动力学目的,有效控制尿蛋白水平^[11-12]。同时,前列地尔通过发挥促进溶酶体膜的稳定、细胞膜保护及血栓素 A_2 合成抑制的作用,从而有效降低微量白蛋白与尿总蛋白,进一步达到改善肾功能的目的。观察组 APTT 水平明显高于对照组, PT, TT, FIB 水平均明显低于对照组,提示联合用药可显著改善患者的凝血功能。前列地尔的主要成分为前列腺素 E_1 ,其可通过活化腺苷酸环化酶促进环磷腺苷的释放,进一步有效降低血小板血栓素 A_2 的释放量,继而在血栓素 A_2 与前列环素的比值协调中发挥重要作用,从而有效抑制血小板的聚集,降低血液黏稠状态^[13]。血塞通自身的活血化瘀等作用对于机体的血流具有较好的改善作用。两药联用更好地改善了患者机体的凝血功能。观察组不良反应发生率与对照组相比差异不明显,证实联合用药具有较好的安全性。可能因前列地尔不良反应主要集中在注射区瘙痒等,通常较温和,不会明显增加患者的不良反应,在刘超等^[14]报道中也有类似结论。

综上所述,前列地尔联合血塞通治疗糖尿病肾病疗

效明显,有利于促进患者血糖水平与肾功能恢复,改善凝血功能,安全性较好,临床可推广。

参考文献:

- [1] Abbasalizadeh F, Saleh P, Dousti R, et al. Effects of atorvastatin on proteinuria of type 2 diabetic nephropathy in patients with history of gestational diabetes mellitus: A clinical study[J]. Niger Med J, 2017, 58(2): 63-67.
- [2] 杨瑞芳. 前列地尔联合舒洛地特对早期糖尿病肾病患者血管内皮舒张功能及炎症因子水平的影响[J]. 中国临床实用医学, 2017, 8(3): 79-80.
- [3] 王晓娜, 袁晓英, 张美芝, 等. 前列地尔注射液联合雷公藤多苷片对糖尿病肾病患者细胞因子浓度的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(17): 1625-1627.
- [4] 杨健. 前列地尔与百令胶囊联合用药方案用于早期糖尿病肾病的有效性和安全性评价[J]. 中国疗养医学, 2017, 26(9): 975-977.
- [5] 回妍, 马聪, 吕睿婷, 等. 前列地尔对糖尿病肾病炎症反应的探究[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2017, 34(4): 492-494.
- [6] Nio Y, Okawara M, Okuda S, et al. Podocan Is Expressed in Blood and Adipose Tissue and Correlates Negatively With the Induction of Diabetic Nephropathy[J]. J Endocr Soc, 2017, 1(7): 772-786.
- [7] 程延娜, 庞静, 安智, 等. 前列地尔联合益肾化湿颗粒对糖尿病肾病患者血糖、血脂、肾功能以及尿足细胞相关蛋白的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(24): 4714-4718.
- [8] 张盛开. 前列地尔联合贝那普利治疗糖尿病肾病患者蛋白尿的临床疗效观察[J]. 数理医药学杂志, 2017, 30(5): 733-734.
- [9] 邓桂连. 前列地尔联合依那普利治疗糖尿病肾病蛋白尿的临床效果观察[J]. 中医临床研究, 2017, 9(3): 45-46.
- [10] 邱冬豪, 赵宁, 王鸣, 等. 前列地尔合并肾康片对2型糖尿病肾病患者血清 TNF- α , IL-6 及 IL-8 水平的影响[J]. 中国现代医生, 2017, 55(13): 34-37.
- [11] 吕树泉, 张淑芳, 苏秀海, 等. 糖尿病肾病的中医药研究近况[J]. 国际中医中药杂志, 2016, 38(9): 862-864.
- [12] 刘新胜. 前列地尔联合厄贝沙坦治疗对早期糖尿病肾病患者血流变学及肾功能的影响[J]. 中国临床新医学, 2017, 10(9): 883-886.
- [13] 黄碧珍, 李小庭, 刘戎, 等. 血塞通对预防糖尿病肾病透析患者动静脉内瘘血栓形成的临床研究[J]. 成都中医药大学学报, 2015, 38(3): 81-83.
- [14] 刘超, 刘彦, 李强, 等. 前列地尔对早期糖尿病肾病患者肾功能、氧化应激及免疫功能的影响[J]. 中国医师杂志, 2017, 19(3): 396-398.

(收稿日期: 2017-12-28)