

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.19.015

舒洛地特与缬沙坦治疗Ⅲ期、Ⅳ期糖尿病肾病的临床疗效

刘亚玮¹ 赵春艳² 王春仙^{3Δ} 李建坤⁴ 肖春风⁴

(1 河北大学附属医院康复理疗科 河北 保定 071000; 2 保定市第一中心医院肾内科 河北 保定 071000;

3 河北大学附属医院中西医结合科 河北 保定 071000; 4 正定县中医院脑病科 河北 正定 050800)

摘要 目的:观察和比较舒洛地特(SDX)联合缬沙坦(VAL)治疗Ⅲ期、Ⅳ期糖尿病肾病(DN)的临床效果及对患者肝肾功能、凝血功能的影响。**方法:**选取我院 2014 年 6 月~2016 年 6 月收治的 146 例 DN 患者,按照随机数字表法均分为两组。对照组予 VAL 治疗,观察组在此基础上联合 SDX 治疗,记录比较两组临床疗效,治疗前后肝肾功能指标和凝血功能指标以及治疗期间不良反应的发生情况。**结果:**经 3 个月治疗后,观察组总有效率为 95.9%,明显高于对照组的 84.9%($P<0.05$)。两组治疗前后血清 γ -GT、ALT、BUN、Scr 水平及 APTT、PT 值组内及组间比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。与治疗前相比,两组治疗后 24h UAlb、尿 α 1-MG 和血浆 FIB 水平均显著下降($P<0.01$),且观察组治疗后 24 h UAlb、尿 α 1-MG 和血浆 FIB 水平降低程度均显著高于对照组同期($P<0.01$)。观察组不良反应率为 9.6%,较对照组(8.2%)相比差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**应用 SDX 联合 VAL 治疗Ⅲ、Ⅳ期糖尿病肾病患者更能显著提高其临床疗效,提高肾功能,且对患者肝功能及凝血功能均无显著影响。

关键词:舒洛地特;缬沙坦;糖尿病肾病;临床疗效

中图分类号:R587.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)19-3664-04

Clinical Effect of Sulodexide Combined with Valsartan on Patients with Stage III and IV Diabetic Nephropathy

LIU Ya-wei¹, ZHAO Chun-yan², WANG Chun-xian^{3Δ}, LI Jian-kun⁴, XIAO Chun-feng⁴

(1 Department of rehabilitation medicine, Affiliated Hospital of Hebei University, Hebei, Baoding, 071000, China;

2 Department of Nephrology, Baoding First Central Hospital, Hebei, Baoding, 071000, China;

3 Department of integrated traditional Chinese and Western medicine, Affiliated Hospital of Hebei University, Hebei, Baoding, 071000, China; 4 Department of encephalopathy, Zhengding County Hospital of traditional Chinese medicine, Hebei, Zhengding, 050800, China)

ABSTRACT Objectives: To observe and compare the effect of sulodexide (SDX) combined with valsartan (VAL) on the efficacy, liver, kidney function and coagulation function of patients with stage III and IV diabetic nephropathy (DN). **Methods:** 146 cases of patients with DN in our hospital from June 2014 to June 2016 were selected and randomly divided into two groups. The control group was treated by VAL, the observation group was treated by SDX on the basis of control group. The clinical effect, liver, kidney function and coagulation function before and after treatment as well as the occurrence of adverse reaction during therapy period of both groups were compared. **Results:** After 3 months of therapy, the overall effectiveness rate of observation group was 95.9%, which was significantly higher than that of the control group (84.9%, $P<0.05$). No significant difference was found in the serum γ -GT, ALT, BUN, Scr levels, APTT, PT value before and after therapy between two groups ($P>0.05$). The 24 h UAlb, urine α 1-MG and plasma FIB after therapy of both groups were significantly lower than those before therapy ($P<0.01$), which were significantly lower in the observation group than those of the control group at the same time ($P<0.01$). No statistical difference was found in the incidence of adverse reactions between two groups ($P>0.05$). **Conclusions:** SDX combined with VAL significantly improve the clinical effect of patients with stage III and IV diabetic nephropathy with no significant impact on the liver function and coagulation function.

Key words: Sulodexide; Valsartan; Diabetic nephropathy; Clinical efficacy

Chinese Library Classification(CLC): R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)19-3664-04

前言

糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN)属糖尿病(Diabetes

mellitus, DM)最为严重的并发症之一^[1]。近年来,其发病率呈明显上升趋势,且已成为引发终末期肾脏病(End stage renal disease, ESRD)的第二大诱因。DN 患者体内存在复杂的代谢紊

* 基金项目:河北省卫生计生委发展计划项目(20160281)

作者简介:刘亚玮(1977-),女,本科,主治医师,研究方向:中西医结合内科、肾病等,电话:18903363755

Δ 通讯作者:王春仙(1975-),女,本科,主治医师,研究方向:中西医结合内科、肾病等,电话:15031961905

(收稿日期:2016-11-26 接受日期:2016-12-20)

乱,若病情进展至 ESRD,与其他肾脏疾病相比,治疗上往往更为棘手,严重威胁着患者的生命健康^[2]。因此,针对 DN 患者而言,尽早有效防治对延缓其病情进展意义重大。目前,临床对于 DN 的治疗以血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARBs)类药物等基础治疗为主,尚无特效防治手段^[3]。ARBs 类药物在降压、控制蛋白尿方面具有一定效果,但在阻断或延缓病情发展上效果并不理想^[4]。有研究显示^[5]舒洛地特(Sulodexide,SDX)在治疗 DN 上优势显著,能有效降低蛋白尿、延缓肾病进展。本研究以我院 2014 年 6 月~2016 年 6 月收治的 DN 患者为研究对象,探讨 SDX 联合缬沙坦(Valsartan,VAL)治疗 III 期、IV 期 DN 的临床效果及对患者肝肾功能、凝血功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院 2014 年 6 月~2016 年 6 月收治的 146 例 DN 患者,入选标准:① 均符合《中国 2 型糖尿病防治指南 2013 年版》中关于 2 型糖尿病(T2DM)的诊断标准^[6];② 符合《肾脏病学》(王海燕主编,第 3 版)中有关 DN 的诊断标准^[7];③ DN 分期参照 Mogensen 分期标准^[8]均为早期 DN 期(III 期)或临床 DN 期(IV 期);④ 年龄 30~70 岁;⑤ 肝肾功能检查均在正常范围内;⑥ T2DM 病程≥5 年;⑦ 入组前 1 个月内未有 ARBs 类药物、糖胺聚糖类等相关药物使用史;⑧ 临床资料齐全,能接受定期随访,并严格遵医嘱用药;⑨ 均自愿参加本研究,签署知情同意书。排除标准:① 合并低血糖昏迷、高血糖高渗状态、酮症酸中毒或乳酸性酸中毒等急性并发症者;② 伴有严重血液系统疾病、代谢疾病、自身免疫病或心肝肾疾病者;③ 对本研究用药物过敏或自身为过敏体质者;④ 哺乳或妊娠期妇女;⑤ 精神病患者;⑥ 蛋白尿由各种原发性、继发性肾脏疾病(如 IgA 肾病、肾病综合征、急慢性肾小球肾炎等原发性肾脏疾病,紫癜性肾炎、高血压肾病、狼疮性肾炎等继发性肾脏疾病),泌尿系感染,运动等其他因素引发者。按照随机数字表法均分为两组。其中观察组女 31 例,男 42 例;年龄(51.2 ± 6.3)岁;T2DM 病程(11.0 ± 2.2)a;DN 分期:III 期 45 例,IV 期 28 例。对照组女 33 例,男 40 例;年龄(51.5 ± 6.1)岁;T2DM 病程(10.9 ± 2.4)a;DN 分期:III 期 48 例,IV 期 25 例。本研究已通过我院医学伦理委员会审核。两组基线资料相比差异均不显著($P>0.05$),临床可比。

1.2 方法

所有患者均予以相同的基础治疗,包括① 加强 DN 患者 DM 专业知识、DN 常识的教育;② 饮食疗法:采取 DM 低蛋白、低盐饮食,优质蛋白摄入量为 $0.6 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,食盐摄入量≤ $6 \text{ g}/\text{d}$;③ 戒除饮酒、吸烟等不良嗜好,指导患者合理运动;④ 合理控制血糖:空腹血糖(FPG)< 7.0 mmol/L ,餐后 2 h 血糖(2 h PG)< 11.1 mmol/L ,糖化血红蛋白(HbA1c)<7.5%。两组总疗程均为 3 个月。对照组:在此基础上,予 VAL(湖南千金湘江药业股份有限公司,国药准字 H20103521)治疗;具体为早晨空腹口服,80 mg/次,1 次/d。观察组:在对照组基础上,给予 SDX(意大利 ALFA WASSERMANN S.p.A.,注册证号 H20130905、H20140119)治疗;具体包括① 肌注 SDX 注射液,600 LSU/次,1 次/d,维持 2 周;② 而后序贯 SDX 胶囊,250 LSU/次,2 次/d,于早上 10 时和晚上 10 时餐后口服。

1.3 疗效评定^[9]

参照 2007 年《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)》中制定的疗效评定标准对两组治疗 3 个月后的疗效进行评估。① 显效:肾功能正常,24 h 尿蛋白定量(24 h UAlb)下降幅度≥50%,临床症状消失或基本解除;② 有效:肾功能指标正常,24 h UAlb 有所下降,但幅度<50%,症状得到明显缓解;③ 无效:各项实验室指标无变化或反而恶化,症状亦未改善或有加重现象。总有效率= $\times 100\%$ 。

1.4 观察指标

记录比较两组临床疗效;治疗前后肝肾功能指标,凝血功能指标;治疗期间不良反应。1)肝肾功能、凝血功能指标测定:① 检测指标:包括 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)、谷丙转氨酶(ALT)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、24 h UAlb、 α 1-微球蛋白(α 1-MG)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB);② 于治疗前和治疗 3 个月后清晨各采集每位患者 6 mL 空腹静脉血,均分为两份,一份离心分离血清用于测定 γ -GT、ALT、BUN、Scr,另一份离心分离血浆用于检测 APTT、PT、FIB;并于该时间点同时收集所有患者的尿样,用于测定尿 α 1-MG;③ 血清 γ -GT、ALT、BUN、Scr 及尿 α 1-MG 测定: γ -GT 采用对硝基苯胺改良法检测,ALT 运用赖氏法(Reitman-Frankel 法)测定,BUN 应用二乙酰-茱萸显色法检测,Scr 采取酶法测定, α 1-MG 采用放射免疫法测定,仪器采用全自动生化分析仪(德国西门子,ADVIA2400);④ 血浆 APTT、PT、FIB 检测:APTT、PT 均运用凝固法测定,FIB 采用免疫比浊法检测,仪器选用全自动凝血仪(日本希森美康,型号 CA-1500)及配套试剂盒;⑤ 24 h UAlb 测定:嘱每位患者于治疗前和治疗 3 个月自清晨起床时各留取 24 h 尿液获取样本,应用时间分辨荧光分析法(TRFIA)检测,仪器采用时间分辨荧光免疫分析仪(芬兰 Wallac Oy,型号 6000)及配套试剂盒。2)安全性评价:监测所有患者用药前后血常规、肝肾功能、心电图等,记录治疗过程中的不良反应。

1.5 统计学分析

运用统计软件 SPSS20.0 分析数据,计数资料以(%)表示,应用 χ^2 检验,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采取 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效的比较

经 3 个月治疗后,观察组患者显效 37 例(50.7%),有效 33 例(45.2%),无效 3 例(4.1%);对照组患者显效 30 例(41.1%),有效 32 例(43.8%),无效 11 例(15.1%);观察组总有效率为 95.9%(70/73)明显高于对照组的 84.9%(62/73)($\chi^2=5.056$, $P=0.025$)。

2.2 两组治疗前后肝肾功能指标的比较

两组治疗前后血清 γ -GT、ALT、BUN 及 Scr 水平组内及组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前相比,两组治疗后 24 h UAlb、尿 α 1-MG 均显著下降($P<0.01$),且观察组治疗后 24 h UAlb、尿 α 1-MG 改善效果均显著优于对照组同期($P<0.01$);见表 1。

2.3 两组治疗前后凝血功能指标的比较

两组治疗前后 APTT、PT 值组内及组间比较差异均无统计

学意义($P>0.05$);两组治疗后血浆 FIB 水平较治疗前相比均显著降低($P<0.01$),与对照组同期对比,观察组治疗后血浆 FIB 水平改善程度更为显著($P<0.01$);见表 2。

表 1 两组治疗前后肝肾功能指标比较

Table1 Comparison of the liver and renal function indexes before and after treatment between two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Time	γ -GT(U/L)	ALT(U/L)	BUN(mmol/L)	Scr(μ mol/L)	24hUAlb(g)	α 1-MG(mg/L)
Observation group	73	Before treatment	19.38 $\pm$ 5.25	23.14 $\pm$ 6.23	5.26 $\pm$ 1.34	86.31 $\pm$ 13.28	3.52 $\pm$ 1.04	63.51 $\pm$ 8.42
		After treatment	20.52 $\pm$ 6.17	24.27 $\pm$ 5.92	5.13 $\pm$ 1.42	82.73 $\pm$ 14.06	1.25 $\pm$ 0.63*	38.93 $\pm$ 6.16*
		P	0.231	0.263	0.570	0.116	0.000	0.000
Control group	73	Before treatment	19.64 $\pm$ 5.03	22.81 $\pm$ 6.43	5.31 $\pm$ 1.35	84.94 $\pm$ 13.57	3.55 $\pm$ 1.01	64.87 $\pm$ 8.33
		After treatment	20.29 $\pm$ 5.82	23.97 $\pm$ 6.04	5.16 $\pm$ 1.44	81.78 $\pm$ 14.21	1.96 $\pm$ 0.67	52.14 $\pm$ 7.52
		P	0.472	0.263	0.517	0.172	0.000	0.000

Note: compared with the control group after treatment, $P^*<0.01$.

表 2 两组治疗前后凝血功能指标比较

Table 2 Comparison of the coagulation function indexes before and after treatment between two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Time	APTT(s)	PT(s)	FIB(g/L)
Observation group	73	Before treatment	28.31 $\pm$ 4.23	10.54 $\pm$ 1.78	5.14 $\pm$ 1.16
		After treatment	29.47 $\pm$ 4.05	11.12 $\pm$ 2.21	3.63 $\pm$ 0.97*
		P	0.093	0.083	0.000
Control group	73	Before treatment	27.93 $\pm$ 4.42	10.85 $\pm$ 1.63	5.21 $\pm$ 1.12
		After treatment	29.21 $\pm$ 4.16	11.32 $\pm$ 1.92	4.32 $\pm$ 1.24
		P	0.074	0.113	0.000

Note: compared with the control group after treatment, $P^*<0.01$.

2.4 两组不良反应发生情况的比较

用药期间,观察组出现 3 例头晕,1 例乏力,4 例上腹痛、恶心呕吐等轻微胃肠紊乱症状;对照组发生 2 例头晕,1 例乏力,3 例上腹痛、恶心呕吐等轻微胃肠紊乱症状;观察组不良反应率为 9.6%(7/73)较对照组的 8.2%(6/73)相比差异无统计学意义($P=0.771$)。两组均未见严重事件。

3 讨论

目前,DN 的发病机制尚无明确定论,主流观点认为 DN 的发生发展由糖脂代谢紊乱、遗传因素、炎症介质及肾脏血流动力学异常等多因素综合作用所致^[10]。III 期 DN 的重要表征是出现微量白蛋白尿(MAU),此表征也预示着病情即将进展为 IV 期 DN,且患者一旦进入 IV 期,此时病情通常呈进行性发展,若再得不到积极、有效控制,病情会发生急剧恶化,威胁患者生命。因此,尽早有效降低尿白蛋白是阻断或延缓 DN 病情发生与发展的关键。当前,临床对于 III、IV 期 DN 患者推荐应用 ARBs 或 ACEI 类药物治疗为主^[11]。VAL 属 ARBs 类药物,研究已证实^[12],VAL 对 DN 患者肾脏具有保护作用。其应用于治疗 DN 的作用机制可能为① 从受体水平彻底阻断血管紧张素 II (Ang II)效应,对出球小动脉进行选择扩张,使得肾毛细血管内压降低,缓解肾小球内高滤过与高灌注的状态;② 改善与稳定肾小球滤过膜通透性,促使细胞外基质(ECM)无法在肾小球

内大量蓄积;VAL 主要通过以上机制减少尿蛋白,发挥肾脏保护作用,延缓 DN 的进展。但对于 III、IV 期 DN 患者而言,单一应用 VAL 治疗,临床效果比较有限。

研究显示^[13]DN 患者机体在高血糖状态下血液长期呈高粘滞状态,易出现微循环灌注障碍,从而诱发微血栓形成,加速病情恶化。SDX 属葡糖胺聚糖,对静动脉均具有较强抗血栓形成效果。其主要药理机制包括:① 通过抑制胶原与凝血酶的释放及血小板的凝集,达到保护微血管壁的效果;② 对微血管高通透性具有明显降低效果,从而起到减少渗出的作用;③ 改善血液循环,发挥抗血栓作用。有研究已证实^[14,15]DN 患者应用 SDX 治疗,在降低 MAU、延缓肾病进展方面优势突出,其治疗 DN 的机制除了上述药理机制外,可能还包括④ 对肾小球系膜基质增生、足突融合及基底膜增厚等病理改变具有改善作用;⑤ 对内皮缩血管肽的合成及肾小管间质纤维化或炎症等具有抑制效果;⑥ 减少体内葡胺聚糖(GAGs)的丢失,同时补充外源性 GAGs,以增加血管壁的负电荷,从而维持基底膜电荷屏障,使蛋白外漏现象得到改善。

本研究中,在 VAL 基础上,联合 SDX 治疗的观察组经 3 个月连续治疗后总有效率高达 95.9%较仅予以 VAL 治疗的对照组相比明显更高,提示 III、IV 期 DN 采取 SDX 联合 VAL 治疗更有助于短期内消除或缓解患者临床体征与症状,治疗效果更佳。有研究表明^[16]尿蛋白属参与肾脏病变过程中的一个独立

致病因素,可作为肾损伤标志物;其对肾小管间质、肾小球系膜细胞等均有一定毒性作用,降低该蛋白水平,对改善 DN 预后具有重要意义。一般情况下,血液中游离的 $\alpha 1$ -MG 通过肾小球滤过膜的过程是自由、顺畅的,但肾近曲小管能对绝大部分 $\alpha 1$ -MG 进行重吸收与代谢,故其在终尿中的含量较低;当近端肾小管功能受损时,其对 $\alpha 1$ -MG 的再吸收能力降低,致使尿液中 $\alpha 1$ -MG 含量增高。因此,24 h UAlb、尿 $\alpha 1$ -MG 可作为评价肾脏功能损伤程度的重要指标^[17,18]。本研究显示观察组治疗后 24 h UAlb、尿 $\alpha 1$ -MG 改善效果均显著优于对照组同期,这与王颖等^[19]研究报道相似,表明此类 DN 患者采用该联合方案治疗更有利于减少尿蛋白排出,缓解肾损害,从而对阻断或延缓 DN 进展更有帮助;分析原因可能为该两类药物间独立和共同的作用机制相互协同,能从多环节、多角度减轻肾损害等关系密切。此外,有研究显示^[20]与健康对照组、无蛋白尿组比较,MAU 组 DN 患者血浆 FIB 浓度明显更高,这可能与 DN 患者机体高血液黏滞度和 FIB 可直接损伤内皮细胞等因素有关。本研究结果显示与对照组同期对比,观察组治疗后血浆 FIB 水平改善程度更为显著,说明该联合方案更能有效改善机体微循环,修复血管内皮,发挥抗血栓形成作用,从而阻止或延迟 DN 患者微血管病变。另外,从用药安全的角度分析,本研究中观察组治疗前后血清 γ -GT、ALT、BUN、Scr 水平及 APTT、PT 值比较差异均无统计学意义;用药期间不良反应率仅为 9.6%,且症状均为一过性,未见严重事件;可见, DN 患者采用该联合用药方案治疗前后肝肾功能与凝血功能均未见异常,说明此用药过程是安全有效的。

综上所述,应用 SDX 联合 VAL 治疗 III、IV 期糖尿病肾病患者更能显著提高其临床疗效,提高肾功能,且对患者肝功能及凝血功能均无显著影响。但针对该联合用药的具体作用机制及有效性、安全性仍有待多中心、大样本的长期临床研究进一步证实。

参考文献(References)

- [1] Ushigome E, Hamaguchi M, Matsumoto S, et al. Optimal home SBP targets for preventing the progression of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. J Hypertens, 2015, 33(9): 1853-1859
- [2] Hadjadj S, Cariou B, Fumeron F, et al. Death, end-stage renal disease and renal function decline in patients with diabetic nephropathy in French cohorts of type 1 and type 2 diabetes [J]. Diabetologia, 2016, 59(1): 208-216
- [3] Ren F, Tang L, Cai Y, et al. Meta-analysis: the efficacy and safety of combined treatment with ARB and ACEI on diabetic nephropathy[J]. Ren Fail, 2015, 37(4): 548-561
- [4] Tu X, Ye X F, Xie C G, et al. Combination therapy with Chinese medicine and ACEI/ARB for the management of diabetic nephropathy: the promise in research fragments [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2015, 13(4): 526-539
- [5] Satirapoj B, Kaewput W, Supasynndh O, et al. Effect of Sulodexide on Urinary Biomarkers of Kidney Injury in Normoalbuminuric Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial [J]. J Diabetes Res, 2015, 2015: 172038
- [6] Chinese Diabetes Society. Guidelines for prevention and treatment of type 2 diabetes in China (2013 Edition)[J]. Chin J Diabetes Mellitus, 2014, 6(7): 447-498
- [7] Wang H Y, ed. Nephrology [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008: 1424-1426
- [8] Mogensen CE, Schmitz A, Christensen CK. Comparative renal pathophysiology relevant to IDDM and NIDDM patients[J]. Diabetes Metabo Rev, 1988, 4(5): 453-483
- [9] Nephropathy Branch of China Association of Chinese Medicine. Criteria for diagnosis, syndrome differentiation and therapeutic effect of diabetic nephropathy (Trial Implementation)[J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2007, 41(7): 7-8
- [10] Kato M, Natarajan R. Diabetic nephropathy--emerging epigenetic mechanisms[J]. Nat Rev Nephrol, 2014, 10(9): 517-530
- [11] Zhou G, Liu X, Cheung A K, et al. Efficacy of aliskiren, compared with angiotensin II blockade, in slowing the progression of diabetic nephropathy in db/db mice: should the combination therapy be a focus?[J]. Am J Transl Res, 2015, 7(5): 825-840
- [12] Zhao H L, He R P, Ye J F et al. Effect of large valsartan dose on urinary protein excretion and renal function in diabetic nephropathy patients[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2014, 35(4): 338-340
- [13] Chai X, Su W D, Qin L, et al. Experimental study of Xieli Tangshen granules on the high viscosity and high fat microcirculation disturbance in rats with 2 type diabetic nephropathy [J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2016, 33(1): 26-30
- [14] Yung S, Chau M K, Zhang Q, et al. Sulodexide decreases albuminuria and regulates matrix protein accumulation in C57BL/6 mice with streptozotocin-induced type I diabetic nephropathy [J]. PLoS One, 2013, 8(1): e54501
- [15] Olde Engberink R H, Heerspink H J, De Z D, et al. Blood pressure lowering effects of sulodexide depend on albuminuria severity: Post hoc analysis of the sulodexide microalbuminuria and macroalbuminuria studies [J]. Br J Clin Pharmacol, 2016, 82 (5): 1351-1357
- [16] Sreedharan S, Petros J A, Master V A, et al. Aquaporin-1 protein levels elevated in fresh urine of renal cell carcinoma patients: potential use for screening and classification of incidental renal lesions[J]. Dis Markers, 2014, 2014: 135649
- [17] Yang W, Jiang N, Wang G Z, et al. Evaluating Early Renal Injury after Ureteroscopic Holmium Laser Lithotripsy Based on Urinary NGAL and $\alpha 1$ -MG Levels [J]. J Ningxia Med Univ, 2014, 36 (5): 536-538
- [18] Huang Q L, Qin X, Li H, et al. Clinical Value of Urinary $\alpha 1$ -microglobulin Detection in the Early Diagnosis of Renal Damage [J]. Clin Misdiagn Misther, 2014, 27(7): 87-89
- [19] Wang Y, Yan S X, Lv J S. Effect of sulodexide combined with valsartan on diabetic nephropathy at stage IV [J]. Chin J Diabetes, 2013, 21(2): 136-138
- [20] Yang L. The significance of detection of D-dimer, fibrinogen and antithrombin-III in the patients with typy-2 diabetic nephropathy[J]. Military Med J Southeast China, 2015, 17(4): 402-403