

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.02.034

前列地尔联合氯吡格雷治疗早期糖尿病肾病疗效观察

李 雯 訾铁营[△] 吴 娟 朱盛林 罗 敏

(成都医学院第一附属医院药剂科 四川 成都 610500)

摘要 目的:观察前列地尔与氯吡格雷联合治疗早期糖尿病肾病(DN)的临床疗效。**方法:**选择我院 2013 年 10 月至 2014 年 10 月期间收治的早期 DN 患者 120 例为研究对象,采用随机数表法将患者随机分为观察组 62 例和对照组 58 例,两组患者均给予血管紧张素受体拮抗剂(ARB)或血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)类药物 1 个月后,对照组给予前列地尔治疗,观察组给予前列地尔联合氯吡格雷治疗,两组患者均进行 20d 的治疗,观察并比较两组患者治疗前后 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、尿微量白蛋白(U-malb)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、平均动脉压(MPA)、全血低切变率、全血高切变率、血浆粘滞度、血小板聚集率的变化情况及不良反应的发生情况。**结果:**治疗前两组患者间各项指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者 β_2 -MG、U-malb、hs-CRP、血浆粘滞度、全血粘滞度、血小板聚集率较治疗前均出现明显降低,且观察组患者各项指标均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗前后两组患者 Cr、BUN、MPA 水平均未发生明显变化($P>0.05$);两组患者均未发生严重并发症。**结论:**早期 DN 患者给予前列地尔联合氯吡格雷治疗可以降低其尿蛋白,减轻炎症反应,缓解疾病进展,具有明显的临床疗效。

关键词:糖尿病肾病;前列地尔;氯吡格雷;疗效

中图分类号:R587.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2017)02-334-04

Observation Clinical Curative Effect of on Alprostadil with Clopidogrel in Treatment of Early Diabetic Nephropathy

LI Wen, ZI Tie-ying[△], WU Juan, ZHU Sheng-lin, LUO Min

(Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan, 610500, China)

ABSTRACT Objective: To observe the clinical curative effect of on alprostadil with clopidogrel in treatment of early diabetic nephropathy. **Methods:** 120 patients with early DN from October 2013 to October 2014 during the period were admitted as the research object, using the stochastic indicator method patients were randomly divided into observation group (62 cases) and control group (58 cases), two groups of patients were given angiotensin receptor blockers (ARB) or angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) drugs with one month, the control group were given alprostadil, observation group was given alprostadil combined with clopidogrel, two groups of patients were treated for 20 d, the two groups before and after treatment in patients with beta 2 - microglobulin (β_2 -MG), urine trace albumin (U-malb), high-sensitivity c-reactive protein (hs CRP) and blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), mean arterial pressure (MPA), whole blood low rate of trimming, whole blood high shear rate, plasma viscosity, platelet aggregation rate changes and the occurrence of adverse reactions were observed and compared. **Results:** Before treatment, differences of the indicators between two groups had no statistical significance ($P>0.05$); after treatment, β_2 -MG, U-malb, hs-CRP, plasma viscosity, whole blood viscosity, platelet aggregation rate in the two groups was significantly lower in the before treatment, the indicators in the observation group of patients were lower than the control group, differences were statistically significant ($P<0.05$); Cr, BUN, MPA level before treatment and after treatment in Two groups of patients did not change obviously ($P>0.05$); there were not serious complications occurred in two groups of patients. **Conclusion:** Alprostadil combined with clopidogrel in treatment of early DN patients can lower the urine protein, reduce inflammation reaction, alleviate disease progression, it has obvious clinical efficacy.

Key words: Diabetic nephropathy; Alprostadil; Clopidogrel; Curative effect

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

Article ID: 1673-6273(2017)02-334-04

前言

作者简介:李雯(1982-),女,本科,主管药师,研究方向:医院药学,
E-mail: 13458599380@163.com

[△]通讯作者:訾铁营(1955-),男,本科,主任药师,研究方向:药
学管理,E-mail: zhaohongdoctor@126.com

(收稿日期:2016-04-14 接受日期:2016-04-29)

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是机体高水平血糖对微血管产生损伤,导致微血管病变继而引发肾小球病变,是糖尿病严重的微血管并发症,也是导致患者慢性肾衰竭的原因之一^[1-3]。早期 DN 是指 DN III 期,研究显示在此期给予患者进行有效的干预治疗,可逆转病情的进展^[4]。目前,研究证实血管紧张素转化酶抑制剂(Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(Angiotensin receptor

anticaking agent, ARB)可以降低 DN 患者尿蛋白,具有保护肾功能的作用^[5]。此外,研究报道前列地尔具有扩张肾血管、控制炎症反应、增加肾血流和抑制血栓形成的作用^[6],氯吡格雷能够改善 DN 患者血流、血液抗凝预防血栓形成^[7],两者对早期 DN 的临床治疗均具有一定的疗效。因此,本研究于 2013 年 10 月至 2014 年 10 月期间选择我院收治早期 DN 患者 120 例为研究对象,探究前列地尔与氯吡格雷联合在治疗早期 DN 的疗效,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究于 2013 年 10 月~2014 年 10 月期间,选择我院收治早期 DN 患者为研究对象。纳入排除标准:纳入标准:①符合 1999 年 WHO 提出的 2 型糖尿病的诊断标准;② DN 采用 Mo-

gensen 诊断标准,选择早期 DN 患者,尿蛋白排泄率(Urinary Albumin Excretion Rate, UAER)在 20~200 μ g/min;③年龄大于 18 周岁,血糖、血压及血脂均控制较好;④患者及家属均知情同意并签署《知情同意书》,本研究所有操作均符合医学伦理学道德;排除标准:①合并心、肺和肝功能异常者;②合并恶性肿瘤、其他原发性或继发性肾炎者;③哺乳期妇女及对药物过敏者;④存在精神疾病史,中途退出者及不满足纳入标准者;经纳入标准共纳入 120 例早期 DN 患者,其中,男 69 例,女 51;年龄 33~65 岁,平均年龄(55.01 $\pm$ 7.38)岁;采用随机数字发将患者随机分为研究者(62 例)和对照组(58 例),两组患者间性别、年龄、病程、HbA1c、总胆固醇(total cholesterol, TC)及甘油三酯(triglyceride, TG)等一般资料比较,差异均不存在统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者间一般资料比较
Table 1 Comparison of general data between two groups

Groups	N	Male/Female	Age(years)	Course of disease(years)	HbA1c(%)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)
Control group	58	31/27	54.61 $\pm$ 6.91	7.92 $\pm$ 4.29	6.19 $\pm$ 2.98	4.11 $\pm$ 0.89	1.13 $\pm$ 0.31
Observation group	62	38/24	55.37 $\pm$ 7.19	8.41 $\pm$ 3.91	6.22 $\pm$ 2.67	4.13 $\pm$ 0.71	1.16 $\pm$ 0.37
t/X ²		0.753	0.589	0.655	0.058	0.136	0.479
P		0.385	0.722	0.743	0.923	0.854	0.783

1.2 治疗方法

两组患者均给予糖尿病宣传教育、控制饮食及体育锻炼;降糖治疗:控制餐后 2 h 血糖 <10.0 mmol/L,空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)<7.0 mmol/L, HbA1c<7.0%;降脂治疗:控制 TG<1.7 mmol/L, TC<4.5 mmol/L,利用 ACEI 或 ARB 类药物进行血压控制 <130/80 mmHg 持续 1 个月以上。两组患者均给予前列地尔注射液(哈药集团生物工程有限公司,批号:201406053,规格:2 mL/10 μ g)10 μ g+0.9%的氯化钠注射液 100 mL 进行静脉滴注,每天一次;观察组在此基础上给予氯吡格雷片(河南新帅克制药股份有限公司,批号:26131213,规格:75 mg/片),每日睡前口服 1 次,疗程 20 天。

1.3 观察指标

收集患者治疗前和治疗后清晨空腹静脉血,采用放射免疫方法测量患者尿 β 2-微球蛋白(β 2-microglobulin, β 2-MG)、尿微量白蛋白(urine microalbumin, U-malb)含量,采用自动生化分析仪测量患者高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、尿素氮(Blood Urea Nitrogen, BUN)、血肌酐(Creatinine, Cr),记录平均动脉压(Mean Pulmonary Artery Pressure, MPA),利用椎板粘度计测量患者全血低切边率(10s)、全血高切变率(150 s)。

血浆粘滞度,利用二磷酸腺苷(Adenosine diphosphate, ADP)测量患者血小板聚集率;治疗期间观察并检测患者凝血功能、血常规及不良反应的发生情况。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,各组间均数的比较采用 t 检验,治疗前

后间均比较采用配对 t 检验,各组间计数资料的比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后各项指标的比较

治疗前两组患者间 β 2-MG、U-malb、hs-CRP、血小板粘滞度、全血粘滞度、血小板聚集率比较,差异不存在统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者 β 2-MG、U-malb、hs-CRP、血小板粘滞度、全血粘滞度、血小板聚集率较治疗前均出现明显降低($P<0.05$),但观察组患者 β 2-MG、U-malb、hs-CRP、血小板粘滞度、全血粘滞度、血小板聚集率均低于对照组($P<0.05$),见表 2。

2.2 治疗前后 Cr、BUN、MPA 的比较

两组治疗后 Cr、BUN、MPA 水平与治疗前比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);两组组内治疗前后 Cr、BUN、MPA 水平均未发生明显变化,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.3 不良反应

治疗期间,观察组出现 2 例患者头晕,对照组患者 1 例头晕;经对症治疗后,不良反应均消失,两组间不良反应的发生率比较,差异无统计学意义($X^2=0.309, P=0.578$),均未发生其他严重并发症。

3 讨论

DN 是糖尿病微血管病变严重并发症之一,其发生机制与机体糖、脂代谢异常、血流动力学改变、高血压及遗传等多种因素相关^[8-10]。其中,肾血流动力学改变是 DN 早期病变最关键的因素,其可引起患者肾小球出现高滤过、高灌注及高血压,导致

表 2 两组患者治疗前后各项指标的比较

Table 2 Comparison of the indicators before treatment and after treatment in the two groups

Groups		$\beta 2$ -MG (mg/L)	U-malb (mg/L)	hs-CRP (mg/L)	Plasma viscosity (mPa·s)	Whole blood high shear rate(mPa·s)	Whole blood low rate of trimming (mPa·s)	Platelet aggregation rate (%)
Control group (n=58)	Before treatment	2.71± 0.59	227.21± 44.28	8.41± 2.28	3.61± 0.39	19.38± 2.71	30.01± 3.48	69.29± 8.39
	After treatment	1.02± 0.20*	129.28± 29.39*	6.36± 1.98*	2.35± 0.33*	12.73± 2.17*	17.91± 3.71*	43.19± 6.38*
Observation group (n=62)	Before treatment	2.68± 0.55	229.26± 48.19	8.45± 2.19	3.59± 0.41	20.01± 3.09	30.19± 4.13	70.18± 9.12
	After treatment	0.51± 0.09* [#]	90.61± 27.94* [#]	3.27± 1.45* [#]	1.89± 0.45* [#]	8.39± 2.38* [#]	11.38± 2.81* [#]	35.42± 6.16* [#]

Note: compared with before treatment, *P<0.05; compared with control group, [#]P<0.05.

表 3 两组患者治疗前后 Cr、BUN、MPA 的比较

Table 3 Comparison of Cr, BUN, MPA before treatment and after treatment in the two groups

Groups	Cr(μ mol/L)		BUN(mmol/L)		MPA(mmHg)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group (n=58)	76.23± 20.39	73.38± 24.39*	6.29± 1.37	6.19± 1.16*	90.39± 10.38	89.78± 10.29*
Observation group (n=62)	74.37± 19.78	73.29± 22.29*	6.23± 1.28	6.13± 1.09*	90.19± 11.63	89.81± 9.38*
t	-0.507	-0.021	-0.248	-0.292	-0.099	0.017
P	0.307	0.492	0.402	0.385	0.461	0.506

Note: compared with before treatment, *P>0.05.

血管内皮细胞损伤,系膜细胞增生,使自身微循环血流的调节机制受损^[1]。此外,患者血红蛋白糖基化能够增加患者血液粘滞度,加重肾损伤,进一步使尿中白蛋白含量增高,最终发展为末期肾病^[2]。因此,在 DN 早期改善患者肾脏的高滤过、高灌注等状态有助于延缓和改善患者肾脏功能。既往研究^[13-15],前列地尔是一种血管活性药物,具有较强的扩张血管、抑制血小板聚集的作用,有助于改善患者微循环血流;氯吡格雷在临床改善糖尿病肾病患者血流、血液抗凝预防血栓形成方面具有明显的作用。因此,本研究旨在探讨前列地尔与氯吡格雷联合治疗在早期 DN 的临床疗效。

前列地尔主要成份为前列腺素 E1 (prostaglandin, PGE1),具有特异性靶向的新型血管活性药物,其外包装着脂微球可抵制在肺部的活性降低,药效时间长^[16]。其作用机制在于前列地尔能够调节腺苷酸环化酶和磷酸二酯酶活性增加血管平滑肌中 cAMP 含量,从而能够抑制机体血小板凝聚、降低血栓发生率,扩张血管改善肾脏血流动力学及微循环。研究报道,前列地尔治疗早期 DN 具有明显的疗效,而对于晚期患者的疗效较差^[17],氯吡格雷治疗 DN 的作用机制主要表现在以下几方面^[18,19]:①阻断 ADP 释放引起血小板活化的扩增;②选择性抑制 ADP 与血小板受体结合;③抑制 ADP 介导的糖蛋白复合物活化。此外,氯吡格雷可以抑制促炎症介质血小板 CD40 配体的表达,抑制机体炎症反应。本研究显示治疗后两组患者 $\beta 2$ -MG、U-malb、hs-CRP、血小板粘滞度、全血粘滞度、血小板聚集率较治疗前均出现明显降低(P<0.05),说明两种疗法均能够降低早期 DN 患者尿蛋白,抑制炎症反应、血小板聚集,改善血液粘度,缓解肾损伤;但治疗后观察组患者 $\beta 2$ -MG、U-malb、hs-CRP、血小板粘滞度、全血粘滞度、血小板聚集率均低于对照组(P<0.05),说明前列地尔与氯吡格雷联合治疗在早期 DN 较在改善

患者病情上明显优于前列地尔单独用药。另一方面,两组患者治疗前后 Cr、BUN、MPA 水平均无明显变化,与相关研究一致^[20],说明两种疗法均不会导致患者低血压等副作用。治疗期间观察组 2 例患者出现头晕,对照组 1 例出现头晕,两组间不存在差异,给予对症治疗后症状均消失。

综上所述,在 ACEI 和 ARB 基础上联合给予患者前列地尔与氯吡格雷可以降低患者尿蛋白,降低炎症反应,缓解疾病进展,具有明显的临床疗效。

参考文献(References)

- [1] Tesaro M, Nisticò S, Noce A, et al. The possible role of glutathione-S-transferase activity in diabetic nephropathy [J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2015, 28(1): 129-33
- [2] Shah AP, Shen JI, Wang Y, et al. Effects of Minocycline on Urine Albumin, Interleukin-6, and Osteoprotegerin in Patients with Diabetic Nephropathy: A Randomized Controlled Pilot Trial [J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0152357
- [3] Varma V, Varma M, Varma A, et al. Serum Total Sialic Acid and Highly Sensitive C-reactive Protein: Prognostic Markers for the Diabetic Nephropathy[J]. J Lab Physicians, 2016, 8(1): 25-29
- [4] Kim BH, Lee ES, Choi R, et al. Protective Effects of Curcumin on Renal Oxidative Stress and Lipid Metabolism in a Rat Model of Type 2 Diabetic Nephropathy[J]. Yonsei Med J, 2016, 57(3): 664-673
- [5] Luo C, Li T, Zhang C, et al. Therapeutic effect of alprostadil in diabetic nephropathy: possible roles of angiopoietin-2 and IL-18[J]. Cell Physiol Biochem, 2014, 34(3): 916-928
- [6] Mehta S, Wells S, Jackson R, et al. Removal of Special Authority requirements for clopidogrel improved optimal care following percutaneous coronary intervention across sociodemographic groups [J]. N Z Med J, 2015, 128(1411): 34-42