

阿魏酸哌嗪联合谷胱甘肽治疗糖尿病肾病的临床观察

龙敏*,程伟,王波,刘东方(重庆医科大学附属二院内分泌科,重庆 400010)

中图分类号 R587.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)35-4988-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.35.30

摘要 目的:观察阿魏酸哌嗪联合谷胱甘肽治疗糖尿病肾病的临床疗效及安全性。方法:选取在我院确诊并治疗的糖尿病肾病患者80例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各40例。两组患者均予以控制血糖、血脂、血压等一般治疗,对照组患者在一般治疗的基础上加服谷胱甘肽片,每次400 mg, tid;观察组患者在对照组的基础上加服阿魏酸哌嗪片,每次100 mg, tid。两组患者均治疗12周。检测两组患者治疗前后空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2 hPG)、血压、血脂、血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、24 h尿总蛋白及尿白蛋白、尿 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、尿N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶(NAG)等指标,并观察不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者FPG、2 hPG、血压、血脂、Scr、BUN、24 h尿总蛋白及尿白蛋白、尿 β_2 -MG、尿NAG等指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者上述指标均显著改善,且观察组显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者均未见明显不良反应发生。结论:阿魏酸哌嗪联合谷胱甘肽能明显改善糖尿病肾病患者血糖、血压、血脂水平及肾功能,且安全性较好。

关键词 阿魏酸哌嗪;谷胱甘肽;糖尿病肾病;血糖;血压;血脂;肾功能

Clinical Observation of Piperazine Ferulate Combined with Glutathione in the Treatment of Diabetic Nephropathy

LONG Min, CHENG Wei, WANG Bo, LIU Dongfang (Dept. of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the clinical efficacy and safety of piperazine ferulate combined with glutathione in the treatment of diabetic nephropathy. **METHODS:** 80 patients with diabetic nephropathy in our hospital were divided into observation group and control group according to random number table, with 40 cases in each group. Both groups was given general treatment as blood glucose, blood lipid and blood pressure control. Control group was additionally given Reduced glutathione tablets 400 mg, tid, on the basis of general treatment. Observation group was additionally given Piperazine ferulate tablets 100 mg, tid, on the basis of control group. Both groups were treated for 12 weeks. The fasting plasma glucose (FPG), 2 h postprandial plasma glucose (2 hPG), blood pressure, blood lipid, serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), 24 h urinary total protein and albumin, urine β_2 microglobulin (β_2 -MG) and N-acetyl- β -glucosaminidase (NAG) of 2 groups were detected before and after treatment. The occurrence of ADR was observed. **RESULTS:** Before treatment, there was no statistical significance in FPG, 2 hPG, blood pressure, blood lipid, Scr, BUN, 24 h urinary total protein and albumin, urine β_2 -MG and NAG between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, above indexes of 2 groups were improved significantly, and the observation group was better than the control group, with statistical significance ($P<0.05$). No obvious ADR was found in 2 groups. **CONCLUSIONS:** In the treatment of diabetic nephropathy, piperazine ferulate combined with glutathione can improve blood glucose, blood pressure, blood lipid levels and renal function with good safety.

KEYWORDS Piperazine ferulat; Glutathione; diabetic nephropathy; Blood glucose; Blood pressure; Blood lipid; Renal function

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)不仅是糖尿病最严重的并发症,同时还是导致终末期肾病的主要原因之一。DN的发病机制包含多种不同细胞及细胞因子的共同作用,其主要的发病机制有糖脂代谢紊乱、肾素血管紧张素II-醛固酮(RAS)系统激活、炎症信号通路的激活、血流动力学的改变、氧化自由基形成、组织缺氧等,然而其具体的分子作用机制仍不完全清楚^[1]。谷胱甘肽(Glutathione)具有抗氧化、清除氧自由基及保护受损肾脏的作用^[2]。阿魏酸哌嗪(Piperazine ferulate)是通过川芎有效成分阿魏酸合成的药物,具有抗血小板聚集、抗凝、扩张微血管、解除血管痉挛、增加冠脉流量等作用,临床上多用于治疗DN、高血压性肾病、原发性肾小球疾病^[3]。然而,目前尚无两者联合治疗DN的研究报道。为此,笔者观察了阿魏酸哌嗪联合谷胱甘肽治疗DN的临床疗效及安全性。

* 主治医师,硕士。研究方向:糖尿病与骨质疏松。电话:023-63693352。E-mail:Longmin1024@sina.com

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合1999年世界卫生组织关于DN的诊断标准^[4]者;(2)根据Mogensen糖尿病分期标准^[5]诊断为糖尿病Ⅲ期者。

排除标准:(1)急、慢性肾炎,泌尿道结石及肾功能不全等原发性肾脏疾病者;(2)反复泌尿系统感染、自身免疫性疾病者;(3)严重心、肺、肝疾病者;(4)凝血功能异常或有出血表现者;(5)有肾毒性药物服用史者;(6)有阿魏酸或谷胱甘肽过敏史者。

1.2 研究对象

选取2015年1月—2016年2月在我院确诊并接受治疗的DN患者80例,按照随机数字表法分为观察组和对照组,各40例。其中,观察组患者男性26例,女性14例;年龄15~58岁,平均年龄(39.84±13.96)岁;体质量52~85 kg,平均体质量

(63.33 ± 13.16)kg;病程4~15年。对照组患者男性25例,女性15例;年龄为13~62岁,平均年龄(39.41 ± 13.62)岁;体重50~90 kg,平均体质量(64.36 ± 11.13)kg;病程3~13年。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

两组患者均予以控制血糖、血压、血脂等一般治疗。对照组患者在一般治疗的基础上加服谷胱甘肽片(重庆药友制药有限责任公司,批准文号:国药准字H20050667,规格:100 mg),每次400 mg, tid^[9];观察组患者在对照组基础上加服阿魏酸哌嗪片(湖南千金湘江药业股份有限公司,批准文号:国药准字H43021825,规格:50 mg),每次100 mg, tid, 餐后0.5 h口服。两组患者均治疗12周^[1]。

1.4 观察指标

(1)观察两组患者治疗前后空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2 hPG)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)水平;(2)观察两组患者治疗前后肾功能指标,包括血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、24 h尿总蛋白、24 h尿白蛋白、尿 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)和尿N-乙酰- β -葡萄糖苷酶(NAG)水平;(3)观察两组患者不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 18.0软件对数据进行统计分析。计数资料以例或率表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间及组内比较采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血糖、血压、血脂水平比较

治疗前,两组患者血糖、血压、血脂水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者血糖、血压、血脂较治疗前均显著降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1(表中,1 mm Hg=0.133 kPa)。

表1 两组患者治疗前后血糖、血压、血脂水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of blood glucose, blood pressure and blood lipid levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 时期 | 血糖水平,mmol/L | | 血压水平,mm Hg | | 血脂水平,mmol/L | |
|-----|----|-----|-------------|-----------|-------------|------------|-------------|-------------|
| | | | FPG | 2hPG | SBP | DBP | TC | TG |
| 对照组 | 40 | 治疗前 | 9.7±2.2 | 18.7±5.3 | 155.3±10.4 | 92.3±8.2 | 7.82±1.20 | 2.74±0.44 |
| | | 治疗后 | 7.4±1.4* | 10.9±2.2* | 136.2±6.3* | 72.1±10.0* | 5.42±1.41* | 2.36±0.83* |
| 观察组 | 40 | 治疗前 | 9.3±2.1 | 18.3±5.8 | 157.3±11.4 | 94.2±9.4 | 7.49±1.37 | 2.83±0.74 |
| | | 治疗后 | 5.8±1.3** | 8.3±1.2** | 123.3±7.3** | 64.4±9.5** | 4.02±0.74** | 1.94±0.82** |

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后肾功能指标比较

治疗前,两组患者BUN、Scr、24 h尿总蛋白、24 h尿白蛋白、尿 β_2 -MG、尿NAG水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者上述肾功能指标水平均显著降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

2.3 不良反应

两组患者均未见发热、寒战、恶心呕吐、皮疹瘙痒及头晕、头痛等明显不良反应。

3 讨论

DN是由糖尿病引发的慢性微血管病变,其主要病理表现为肾小球基底膜增厚、系膜细胞增生及细胞外基质增多,从而引起肾小管间质纤维化及肾小球硬化,最终导致肾功能衰竭^[6-7],其

临床表现主要包括水肿、Scr及BUN水平升高、蛋白尿等。

表2 两组患者治疗前后肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of renal function indexes between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 时期 | Scr, μ mol/L | BUN, mmol/L | 24 h尿总蛋白, g/d | 24 h尿白蛋白, mg/d | 尿 β_2 -MG, mg/L | 尿NAG, U/L |
|-----|----|-----|------------------|-------------|---------------|----------------|-----------------------|-----------|
| 对照组 | 40 | 治疗前 | 297.7±72.2 | 13.7±4.3 | 1.93±0.49 | 1.23±0.22 | 3.92±0.72 | 26.7±7.2 |
| | | 治疗后 | 187.4±51.4* | 9.9±2.9* | 1.76±0.63* | 1.01±0.23* | 2.42±0.42* | 12.6±3.8* |
| 观察组 | 40 | 治疗前 | 289.3±82.1 | 14.3±4.8 | 2.03±0.34 | 1.32±0.24 | 3.39±0.32 | 26.8±6.7 |
| | | 治疗后 | 155.8±31.3** | 7.1±1.5** | 1.53±0.43** | 0.84±0.15** | 1.25±0.37** | 6.8±1.8** |

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

有研究发现, DN的发生发展与机体血流动力学改变及氧化应激增强存在着密切联系^[8-9]。氧化应激增强是促进糖尿病各种并发症发生发展的关键所在。正常生理情况下,氧化应激所产生的氧自由基可被机体抗氧化系统清除,而糖尿病患者机体糖代谢紊乱及组织氧化代谢增强不仅可导致微血管病变,同时可产生大量的活性氧簇(ROS)蓄积,过量的ROS可激活机体信号转导级联通路以及转录因子,使肾小球滤过增加,基底膜增厚,启动DN的发病并参与疾病发展^[10-11]。因此, DN患者除予以积极降糖、调脂及降压等综合治疗之外,改善机体微循环障碍及抗氧化治疗对控制DN患者病情及改善其生活质量至关重要。

阿魏酸哌嗪不仅可降低血液黏度,抑制血小板聚集,改善DN患者微循环状态,还能显著抑制快速及缓慢非酶基化反应,改善肾脏系膜区结构以及功能,进而减少尿白蛋白,改善DN患者肾功能^[12]。还原型谷胱甘肽是人体细胞中自然合成的一种肽类,由半胱氨酸、谷氨酸和甘氨酸组成,含有巯基(-SH),不仅参与体内三羧酸循环及糖代谢,还可通过巯基与体内的自由基结合,转化成容易代谢的酸类物质,从而加速自由基的排泄,保护肾功能^[3]。DN患者机体中谷胱甘肽明显减少,通过补充外源性谷胱甘肽可治疗其肾损伤^[13]。

本研究结果显示,治疗后,两组患者血糖、血压、血脂均得以控制,肾功能各项指标与治疗前比较均有明显下降,且观察组在改善血糖、血压、血脂及肾功能方面效果较对照组更为显著,提示二者联用发挥了协同作用,对于缓解DN患者病情效果更显著。此外,二者联用还能够更好地减少尿蛋白排泄,降低尿 β_2 -MG、尿NAG水平,有效降低BUN、Scr及24 h尿总蛋白,从而改善患者肾功能。这可能与阿魏酸哌嗪能抑制血小板聚集、抑制机体非酶基化反应、有效改善肾血流量和肾小球滤过、逆转肾功能和改善蛋白尿等因素有关^[14]。

综上所述,阿魏酸哌嗪联合谷胱甘肽能明显改善DN患者血糖、血压、血脂水平及肾功能指标,且安全性较好。但由于本研究纳入观察的样本量较小,还需要后续进行多中心和大样本的研究进一步探讨。

参考文献

- [1] 佟苏东. 葛根素注射液联合 α 硫辛酸治疗Ⅲ期糖尿病肾病临床研究[J]. 河北医药, 2014, 36(20): 3 136.
- [2] 许金芹, 吴秀霞, 陈蕾. 葛根素注射液联合洛汀新治疗糖尿病肾病40例临床观察[J]. 中外医学研究, 2011, 9(16): 39.
- [3] 肖云, 肖洁, 谢辉, 等. 灯盏花素联合还原型谷胱甘肽治疗糖尿病肾病的临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(8): 2 042.
- [4] 佟之复, 张见麟. 糖尿病诊断标准[J]. 疾病监测, 1999, 35(1): 27.

前列地尔治疗左室射血分数正常心力衰竭的临床观察

宋振民^{1*}, 蒋陆霞¹, 祁学文^{2#}(1.聊城市人民医院药学部, 山东聊城 252000; 2.聊城市人民医院心内科, 山东聊城 252000)

中图分类号 R542.5⁺1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)35-4990-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.35.31

摘要 目的:探讨前列地尔治疗左室射血分数正常心力衰竭的临床疗效及安全性。方法:选择诊断为左室射血分数正常心力衰竭患者120例,按随机数字表法分为观察组与对照组,各60例。对照组患者给予对症治疗;观察组患者在对照组基础上给予注射用前列地尔干乳剂每次10 μg, bid。两组患者均治疗5 d。观察两组患者治疗前后心功能指标、血清炎症因子、血清氧化应激指标水平,并比较不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者心功能指标、血清炎症因子、血清氧化应激指标水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者上述指标均显著改善,且观察组显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者均未见明显不良反应发生。结论:前列地尔能明显提高左室射血分数正常心力衰竭患者的心功能,改善其血清炎症因子水平及体内氧化应激水平,且安全性较好。

关键词 前列地尔;左室射血分数正常心力衰竭;心功能;氧化应激;炎症因子

Clinical Observation of Alprostadil in the Treatment of Heart Failure with Normal Left Ventricular Ejection Fraction

SONG Zhenmin¹, JIANG Luxia¹, QI Xuewen²(1. Dept. of Pharmacy, Liaocheng People's Hospital, Shandong Liaocheng 252000, China; 2. Dept. of Cardiology, Liaocheng People's Hospital, Shandong Liaocheng 252000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the clinical efficacy and safety of alprostadil in the treatment of heart failure in patients with normal left ventricular ejection fraction (LVEF). METHODS: 120 patients diagnosed as heart failure with normal LVEF were divided into observation group and control group by random number table method, with 60 cases in each group. Control group was given symptomatic treatment; observation group was additionally treated with Alprostadil dried emulsion for injection 10 μg, bid, on the basis of control group. Both groups received treatment for 5 d. The cardiac function indexes, serum inflammatory factors and oxidative stress indexes were observed in 2 groups before and after treatment, and the occurrence of ADR was compared between 2 groups. RESULTS: Before treatment, there was no statistical significance in cardiac function indexes, serum inflammatory factors and oxidative stress indexes between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, above indexes of 2 groups were all improved significantly, and the observation group was significantly better than the control group, with statistical significance ($P<0.05$). No obvious ADR was found in 2 groups. CONCLUSIONS: Alprostadil can improve cardiac function of patients with heart failure of normal LVEF, improve serum inflammatory factors and oxidative stress level with good safety.

KEYWORDS Alprostadil; Heart failure with normal left ventricular ejection fraction; Cardiac function; Oxidative stress; Inflammatory reaction

[5] 高云霞,张宁.对2型糖尿病肾病分期标准的评价[J].中国社区医师:医学专业,2010,12(4):8.

[6] Burrows NR, Li Y, Geiss LS. Incidence of treatment for end-stage renal disease among individuals with diabetes in the U. S. continues to decline[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(1):73.

[7] 吕飞,唐丽琴.炎症因子在糖尿病肾病相关信号通路中的作用[J].中国药房,2010,21(18):1706.

[8] 邱春娟,吕肖锋,赵晶.α-硫辛酸对早期糖尿病肾病患者氧化应激水平的影响及对肾脏的保护作用[J].中国医药,2013,8(9):1246.

[9] Wasaki T, Togashi Y, Terauchi Y. Significant association of serum albumin with severity of retinopathy and neurop-

athy, in addition to that of nephropathy in Japanese type 2 diabetic patients[J]. *Endocr J*, 2008, 55(2):311.

[10] 牛春波,李建华.糖尿病肾病发病机制及治疗研究新进展[J].国际检验医学杂志,2014,35(16):2204.

[11] Ran J, Xiong X, Liu W, et al. Increased plasma adiponectin closely associates with vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients with diabetes nephropathy[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 88(2):177.

[12] 曹凤霞,俞琪,吴俊.胰激肽原酶肠溶片联合阿魏酸哌嗪治疗糖尿病肾病3期的疗效分析[J].齐齐哈尔医学院学报,2014,35(17):2505.

[13] Satirapoj B. Review on pathophysiology and treatment of diabetic kidney disease[J]. *J Med Assoc Thai*, 2010, 93(6):228.

[14] Stanton RC. Oxidative stress and diabetic kidney disease[J]. *Curr Diab Rep*, 2011, 11(4):330.

(收稿日期:2016-06-20 修回日期:2016-07-19)

(编辑:黄欢)

* 副主任药师,硕士。研究方向:临床药学与药理学。电话:0635-8277225。E-mail:nixxon@163.com

通信作者:副主任医师,硕士。研究方向:心脏电生理。电话:0635-8278902。E-mail:2719407819@qq.com