

贝前列素钠对早期糖尿病肾病患者尿白蛋白排泄率血清胱抑素 C 及血管内皮功能的影响

卢伟波, 李舒敏, 吕以培, 黄中莹, 杨丕坚

作者单位: 535000 广西,钦州市第二人民医院内分泌科

作者简介: 卢伟波(1979-),男,研究生学历,医学学士,主治医师,研究方向:2型糖尿病慢性并发症发病机制及治疗。E-mail:lwb9751@163.com

【摘要】 目的 探讨贝前列素钠对早期糖尿病肾病患者尿白蛋白排泄率、血清胱抑素 C 及血管内皮功能的影响。方法 选择早期糖尿病肾病患者 58 例,按随机数字表法分为对照组 30 例和治疗组 28 例。对照组予低蛋白饮食、人胰岛素控制血糖、控制血压等常规治疗;治疗组在常规治疗的基础上使用贝前列素钠 40 μg ,口服 3 次/d,共使用 12 周。检测早期糖尿病肾病患者治疗前后糖化血红蛋白(HbA1c)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、24 h 尿白蛋白排泄率(24h UAER)、血清胱抑素 C(Cys-C)、内生肌酐清除率(Ccr)、血内皮素-1(ET-1)水平,同时利用超声检测肱动脉血流介导的内皮依赖性血管舒张功能(FMD)。结果 两组患者治疗前后血糖、血压、血脂等指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗组患者治疗后 24 h UAER、血清 Cys-C、ET-1 较对照组显著降低,Ccr、内皮依赖性血管舒张功能(FMD)较对照组显著升高,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。结论 贝前列素钠有效地降低早期糖尿病肾病患者的血清 Cys-C 及 24h UAER 水平,并改善血管内皮功能。

【关键词】 贝前列素钠; 糖尿病肾病; 内皮功能障碍

【中图分类号】 R 587.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2014)04-0317-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.04.13

Effect of the beraprost sodium on serum cystatin C, urinary microalbumin excretion rate and vascular endothelial function in patients with early diabetic nephropathy LU Wei-bo, Li Shu-min, LV Yi-pei, et al. Department of Endocrinology, the Second People's Hospital of Qinzhou, Guangxi 535000, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of the beraprost sodium on serum cystatin C, urinary microalbumin excretion rate and vascular endothelial function in patients with early diabetic nephropathy. **Methods** Fifty-eight patients with early diabetic nephropathy were selected and randomly divided into 2 groups (control group with 30 cases and treatment group with 28 cases). Control group was treated with insulin, low-protein diet, control blood pressure; the treatment group was treated with beraprost sodium 40 μg tid on the basis of normal treatment for 12 weeks. The endothelium-dependent flow-mediated dilatation (FMD) of brachial artery was determined with ultrasound, and the levels of endothelin-1 (ET-1), Glycated hemoglobin (HbA1c), triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), 24 h urinary albumin excretion rate (UAER), serum cystatin C (Cys-C), endogenous creatinine clearance (Ccr) were measured respectively before and after treatment. **Results** There was no statistically significant difference of blood sugar, blood pressure, blood lipid before and after treatment ($P > 0.05$). After treatment, the levels of UAER, Cys-c and ET-1 in treatment group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$), the levels of Ccr and FMD in treatment group were increased more significantly than control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The beraprost sodium can effectively reduce the levels of UAER, Cys-C and recovery renal vascular endothelial function in the patients with early diabetic nephropathy.

【Key words】 Beraprost sodium; Diabetic nephropathies (DN); Endothelial dysfunction

糖尿病肾病(diabetic nephropathies, DN)是糖尿病严重微血管并发症之一,是终末肾病的主要原因,

也是导致透析和肾移植的常见原因^[1]。早期 DN 以微量白蛋白尿为主要特征,可逐渐出现临床蛋白尿、

肌酐升高、肾衰竭^[2]。尽早预防和发现 DN, 及时干预治疗, 可防止和延缓终末肾病的发生发展。目前常使用血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂减少尿蛋白, 改善肾小球滤过率, 其他药物报道较少, 国内外也有学者用前列地尔注射液治疗 DN 以减少蛋白尿及改善肾功能^[3,4]。但前列地尔注射液需静脉用药, 费用较高, 限制了它的广泛使用。贝前列素钠片是口服的前列环素类似物。笔者通过本次研究观察贝前列素钠对早期 DN 患者尿蛋白排泄率、血清胱抑素 C 及血管内皮功能的影响, 进一步探讨其可能的保护肾脏机制。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2011 ~ 2012 年在我院住院的 2 型 DN 患者 58 例, 均符合 1999 年 WHO 糖尿病标准。入选标准: 24 h 尿微量白蛋白排泄率 (24h UAER) 为 20 ~ 200 μg/min 或 24 h 尿白蛋白总量为 30 ~ 300 mg。排除标准: 肝病、脑卒中、血尿、全身或尿路感染、周围血管疾病、血液系统疾病、其他原因引起的肾病与肾炎等。按随机数字表法将患者分为对照组 30 例, 其中男 16 例, 女 14 例, 年龄 (50.30 ± 9.16) 岁; 治疗组 28 例, 其中男 15 例, 女 13 例, 年龄 (51.11 ± 10.09) 岁。两组性别、年龄比较差异均无统计学意义 (P > 0.05)。观察前 2 周末应用调脂药、胰岛素增敏剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂、内皮功能保护剂等。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 全部患者均给予低盐低脂优质蛋白饮食 (每日蛋白质摄入量 0.8 g/kg), 降压 [不使用血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)、血管紧张素 II 受体阻滞剂 (ARB) 类]、调脂、胰岛素控制血糖等常规治疗。治疗组在常规治疗基础上予贝前列素

钠 (凯那, 北京泰德制药股份有限公司生产) 40 μg/次, 口服 3 次/d, 共 12 周。

1.2.2 血标本采集及测定 所有患者采集治疗前后空腹静脉血标本, 由本院生化实验室用 Olympus 400 全自动生化仪测定空腹血糖 (FBG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、血清胱抑素 C (Cys-C)、血清肌酐 (Scr); 计算 Ccr = (140 - 年龄) × 体重 (kg) / 72 × Scr (mmol/L)。采用 QuiRead101 散射比浊法检测 24 h UAER, 免疫透射比浊法测定血内皮素-1 (ET-1), 实验步骤按照产品说明书进行。

1.2.3 动脉血流介导的内皮依赖性血管舒张 (flow mediated vasodilation, FMD) 功能的检测 参照 Guangda 等^[5]所用的方法测定 FMD。应用美国 GE 公司 LOGIQ-500 彩色超声和 7.0 线阵探头, 探测深度 4 cm, 同步记录心电图。每次分别测 3 个心动周期取其平均值。受试者测试前休息 15 min, 在测定基础值 (D₀) 后进行反应性充血试验, 将血压计袖带置于肘下充气加压 300 mmHg, 4 ~ 5 min 后迅速将袖带放气减压, 放气后 90 s 内测肱动脉内径 (D₁)。FMD 的变化用百分比表示, FMD = (D₁ - D₀) / D₀ × 100%。当 FMD < 10% 时定义为内皮损害。

1.3 统计学方法 应用 SPSS15.0 统计软件进行数据处理, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组比较采用 t 检验, 计数资料比较采用 χ² 检验, P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后血糖、血压及血脂变化比较 两组患者治疗前后血糖、血压及血脂变化比较差异无统计学意义 (P > 0.05)。见表 1。

表 1 两组治疗前后血糖、血压及血脂变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FBG (mmol/L)		SPB (mmHg)		DPB (mmHg)		TG (mmol/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
治疗组	28	6.6 ± 0.7	6.5 ± 0.5	128 ± 11	126 ± 10	78 ± 13	76 ± 10	1.8 ± 0.7	1.7 ± 0.6
对照组	30	6.5 ± 0.5	6.6 ± 0.7	127 ± 12	126 ± 9	78 ± 12	77 ± 11	1.8 ± 0.8	1.8 ± 0.7
t	-	0.629	0.000	0.330	0.000	0.000	0.361	0.000	0.582
P	-	0.532	1.000	0.743	1.000	1.000	0.719	1.000	0.563

组别	例数	TC (mmol/L)		LDL-C (mmol/L)		HDL-C (mmol/L)		HbA1c (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	28	4.8 ± 1.7	5.0 ± 1.9	2.6 ± 0.7	2.5 ± 0.6	0.9 ± 0.3	0.8 ± 0.2	6.6 ± 0.7	6.5 ± 0.5
对照组	30	4.7 ± 1.8	4.9 ± 1.7	2.5 ± 0.6	2.5 ± 0.7	0.8 ± 0.3	0.9 ± 0.3	6.5 ± 0.5	6.6 ± 0.7
t	-	0.217	0.212	0.585	0.000	1.269	1.483	0.629	0.622
P	-	0.829	0.833	0.561	1.000	0.210	0.144	0.532	0.536

注: FBG = 空腹血糖; SBP = 收缩压; DPB = 舒张压; TG = 甘油三酯; TC = 总胆固醇; LDL-C = 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C = 高密度脂蛋白胆固醇; HbA1c = 糖化血红蛋白

2.2 治疗组治疗前后 24h UAER、血清 Cys-C、Ccr、ET-1、FMD 的变化比较 治疗组患者治疗后 24 h UAER、血清 Cys-C、ET-1 较对照组显著降低 ($P <$

0.01), Ccr、FMD 较对照组显著升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 治疗组治疗前后 24h UAER、血清 Cys-C、Ccr、ET-1、FMD 的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	24h UAER($\mu\text{g}/\text{min}$)		Cys-C(umol/L)		Ccr(ml/min)		ET-1(pg/ml)		FMD(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	28	158 ± 12.6	36.2 ± 10.9*	1.88 ± 0.23	1.02 ± 0.19*	62.3 ± 9.3	109.5 ± 11.4*	287.63 ± 13.73	104.74 ± 12.23*	6.23 ± 0.72	11.22 ± 3.22*
对照组	30	160 ± 11.1	96.3 ± 9.2*	1.83 ± 0.16	1.79 ± 0.11	63.4 ± 9.3	68.1 ± 11.2	282.12 ± 12.62	252.5 ± 9.28	6.28 ± 1.22	7.02 ± 0.22
<i>t</i>	-	0.643	22.745	0.967	19.293	0.450	19.374	1.593	52.05	0.212	7.131
<i>P</i>	-	0.523	0.000	0.338	0.000	0.654	0.000	0.117	0.000	0.833	0.000

注:24h UAER = 24 h 尿蛋白排泄率; Cys-C = 胱抑素 C; Ccr = 内生肌酐清除率; ET-1 = 血内皮素-1; FMD = 内皮依赖性血管舒张功能。与治疗前比较, * $P < 0.05$

2.3 不良反应 贝前列素钠治疗组中有 2 例出现一过性头痛, 1 例出现胃肠道不适, 但症状轻微, 可自行缓解; 常规治疗组无明显不良反应。

3 讨论

DN 是一种进展性疾病, 一旦出现明显的蛋白尿, 将不可避免地发展为终末期肾病, 应早期发现及治疗。但多数早期 DN 患者无明显的症状及体征, 检查血尿素氮及血清肌酐多在正常范围内, 且极易受血浆蛋白、血糖、酮体的影响, 致测定结果不准确^[6]。尿微量白蛋白在 DN 早期, 因肾小球滤过膜的选择性降低, 结构成分的改变, 孔径增大等原因, 在尿中排出已增多, 故 UAER 检测是糖尿病早期肾损害诊断的灵敏指标^[7]。Cys-C 可以自由通过肾小球滤过而不被肾小管分泌, 不受性别、年龄、炎症反应、肌肉含量等变化的影响^[8]。肾脏是唯一的滤过和代谢器官, 可以作为反映肾小球滤过率的内源性指标, 能很好地反映出肾脏的滤过功能^[9]。前列环素(Prostacyclin, PGI₂) 是由血管内皮细胞合成的血管活性物质, 它与血小板及血管平滑肌前列环素受体结合, 激活腺苷酸环化酶, 使得细胞内环磷酸腺苷(CAMP) 的浓度升高, 可抑制 Ca²⁺ 内流、血栓素 A₂ 生成, 产生抗血小板及扩张血管的作用。是迄今为止发现的最强的内源性血小板抑制剂, 它比前列腺素 E1(PGE1) 的作用强 40 倍, 比腺苷的作用强 1000 倍, 并可通过提高红细胞的变形性, 抑制白细胞激活, 溶解血栓, 提高血液流动性, 减轻高凝血状态, 改善肾脏微循环, 防止肾小球血栓形成^[10]。但单纯的 PGI₂ 半衰期较短, 药理作用有限, 必需静脉注射剂, 并可产生血管刺激不良反应, 大大限制了它的应用。贝前列素钠是口服的 PGI₂ 类似物, 具有口服方便、半衰期长、结构稳定等优点。本文观察结果

表明, 患者治疗前后血压、血脂、HbA1c 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后 24h UAER、血清 Cys-C 明显低于治疗前 ($P < 0.01$), Ccr 明显高于治疗前 ($P < 0.01$), 提示贝前列素钠可能可以抑制肾小球膜细胞增殖, 从而防止 DN 的恶化。另有研究提示, 在 DN 早期就存在肾小球内皮功能异常, 对 DN 的早期干预治疗, 改善内皮功能对肾脏有明确保护作用^[11], 治疗后观察患者血管内皮功能指标, 血 ET-1 较对照组显著降低, FMD 较对照组显著升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示贝前列腺素钠还具有保护血管内皮细胞、减轻内皮细胞损伤的作用。

综上所述, 贝前列素钠对早期 DN 患者具有明显的降尿蛋白及肾脏保护作用, 其机理除抗血小板和扩张血管外, 还有明显的血管内皮保护作用。贝前列素钠对肾脏的保护作用可能独立于血糖、血压、血脂等其他相关影响因素之外, 且口服制剂使用方便, 不良反应极少, 值得临床推广应用。

参考文献

- 1 Atkins RC. The epidemiology of chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2005, 67(supple 94): S14 - S18.
- 2 郑其芳, 廖翠屏, 任家荣. 胱抑素 C 与传统肾功能实验对肾脏损害的诊断评价[J]. *现代医药卫生*, 2010, 11(3): 351 - 352.
- 3 Li PF, Mu YR, Xin Y, et al. Therapeutic effect of prostaglandin E1 on diabetic nephropathy: a one-year follow-up study[J]. *Nan fang yi ke da xue xue bao*, 2010, 30(3): 482 - 485.
- 4 Itoh Y, Yasui T, Kakizawa H, et al. The therapeutic effect of lipo PGE1 on diabetic Neuropathy-changes in endothelin and various angiopathic factors[J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2001, 66(3): 221 - 224.
- 5 Guangda X, Linshuang Z, Jie H, et al. Apo e4 allele is associated with endothelium-dependent arterial dilation in women with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2006, 72(2): 155 - 161.

- 6 韩玲. 糖尿病肾病患者肾脏早期损害指标的探讨[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(4): 429.
- 7 黄庆林. 尿中微量白蛋白和 β 2-MG 测定在早期诊断糖尿病肾病中的评价[J]. 中外健康文摘, 2010, 7(28): 1135 - 1136.
- 8 梁仲城, 彭契六, 周凤燕. 血清胱抑素 C 对糖尿病肾病早期诊断的意义[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2009, 10(10): 905 - 906.
- 9 柯箫韵, 余育才. 尿单核细胞趋化蛋白 1 和血清胱抑素 C 在糖尿病肾病早期诊断中的临床意义[J]. 中国全科医学, 2011, 14(33): 3781 - 3783.
- 10 王艳, 肖正华, 林志鑫. 贝前列素钠联合贝那普利治疗老年 DN 临床观察[J]. 实用糖尿病杂志, 2010, 3(6): 45 - 47.
- 11 Itoh Y, Nakai A, Kakizawa H, et al. Alteration of endothelin-1 concentration in STZ-induced diabetic rat nephropathy. Effects of a PGI(2) derivative [J]. Horm Res, 2001, 56(5-6): 165 - 171.

[收稿日期 2013 - 11 - 26][本文编辑 刘京虹 韦颖]

临床研究 · 论著

胆道镜直视下微波治疗胆管壁病变 71 例

马利林, 朱建伟, 王伟, 陆丽萍, 刘建明, 秦军, 于嘉伟, 王志伟

作者单位: 226001 江苏, 南通大学附属医院普外科

作者简介: 马利林(1956 -), 男, 大学本科, 医学学士, 教授, 主任医师, 研究方向: 普外科疾病与消化系统肿瘤的诊治。E-mail: mall9052@163.com

[摘要] **目的** 探讨胆道镜直视下微波治疗胆管壁病变的效果。**方法** 在胆道镜直视下对胆管壁病变 71 例(包括胆管狭窄、胆管息肉、胆管息肉样病变、胆管壁肿瘤)进行微波治疗:(1)对胆管狭窄采用微波功率 50 ~ 90 W, 多点多次放射状凝灼、切开, 使膜样增生的组织炭化或汽化, 狭窄口扩大;(2)胆管息肉、胆管息肉样病变及胆管肿瘤先取活检, 采用功率 90 ~ 110 W, 直视下将辐射头插入病变实质内, 使病变局部发白炭化。**结果** (1)胆管狭窄微波治疗 33 例次 37 处, 治疗后胆管狭窄均有好转, 原有嵌顿的结石被清除; T 管造影检查, 原不显影的胆管分支显影良好或较前改善。(2)胆管息肉及息肉样病变、胆管壁肿瘤 44 例次 47 处, 经微波治疗后, 所有胆管壁病变均消失或基本消失。胆道镜复查或影像学检查未见复发。(3)所有病例术后无明显出血、穿孔等并发症发生。胆道镜无损坏, 图像显示仍良好。**结论** 应用微波技术经胆道镜直视下微波治疗胆管壁病变, 充分利用了微波技术和胆道镜技术两者的优势, 扩大了胆道镜技术与微波技术的应用范畴, 且操作安全、疗效确切, 值得临床推广。

[关键词] 胆道镜; 微波技术; 胆管狭窄; 胆管息肉; 胆管肿瘤

[中图分类号] R 657.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674 - 3806(2014)04 - 0320 - 05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.04.14

Application of microwave technique under choledochoscope for treatment of bile duct wall diseases: report of 71 cases MA Li-lin, ZHU Jian-wei, WANG Wei, et al. Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of Nantong University, Jiangsu 226001, China

[Abstract] **Objective** To explore the effect of microwave technique under choledochoscope for treatment of bile duct wall diseases. **Methods** Seventy-one patients with bile duct wall disease (bile duct stricture, bile duct polypi, polypus-like pathological changes of bile duct, bile duct tumor) were treated with microwave technique under choledochoscope. The power of microwave for treatment of bile duct stricture was 50 ~ 90 W. The stricture sites were enlarged by multi-points coagulation and rad cauterization to char or gasify the membrane-like hyperplastic tissues. For treatment of bile duct polypi, polypus-like pathological changes of bile duct and bile duct tumor which first underwent biopsies to rule out cancerization, the power of microwave was generally 90 ~ 110 W. During the operation, the radiation head was usually inserted into polypi foci to make local tissue white-looking and charring then. **Results** Totally 37 sites in 33 cases of bile duct stricture and 47 sites in 44 cases of bile duct polypi, polypoid lesions of bile duct and bile duct tumor underwent microwave treatment in choledochoscopic examination. The bile duct strictures