

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research贝前列素钠联合前列地尔治疗糖尿病肾病Ⅲ期
患者的临床研究Clinical trial of beraprost sodium combined with alprostadil in patients
with stage III diabetic nephropathy

王崇欣, 郑月月, 石小霞

(南阳医学高等专科学校 第一附属医院 内分泌
科, 河南 南阳 473000)

WANG Chong - xin,

ZHENG Yue - yue, SHI Xiao - xia

(Department of Endocrinology, the First
Affiliated Hospital of Nanyang Medical
College, Nanyang 473000, Henan
Province, China)

作者简介: 王崇欣(1988 -), 女, 主治医师, 主要
从事糖尿病肾病方面的临床工作和
研究

通信作者: 郑月月, 副主任医师

MP: 15203770780

E - mail: mg911175569@163. com

摘要:目的 探讨贝前列素钠片与前列地尔注射液联合治疗对糖尿病肾病Ⅲ期患者的临床疗效和安全性。**方法** 将本院就诊的糖尿病肾病Ⅲ期住院患者按队列法分为试验组和对照组, 试验组患者给予贝前列素钠片 + 前列地尔注射液联合治疗(前2周静脉滴注前列地尔注射液, 10 μg qd ; 后2周口服贝前列素钠片, 40 μg tid), 对照组患者给予前列地尔注射液(给药方式同试验组, 连续治疗4周)。比较2组患者的临床疗效、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、胱抑素C(Cys-C)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、尿白蛋白与肌酐比值(UACR)、转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、金属蛋白酶组织抑制因子-1(TIMP-1)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2 h PBG)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白介素6(IL-6)水平, 并进行安全性评价。**结果** 共纳入103例患者, 试验组52例、对照组51例。试验组患者的有效率为92.31%(48例/52例), 显著高于对照组的78.43%(40例/51例)($P < 0.05$)。治疗后, 试验组与对照组患者的血清 β_2 -MG水平分别为(0.25 $\pm$ 0.06)和(0.31 $\pm$ 0.07) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$; BUN水平分别为(5.70 $\pm$ 0.91)和(6.89 $\pm$ 1.01) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; Scr水平分别为(85.46 $\pm$ 8.89)和(93.88 $\pm$ 9.77) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; Cys-C水平分别为(1.38 $\pm$ 0.26)和(1.64 $\pm$ 0.30) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$; UACR水平分别为(140.24 $\pm$ 31.04)和(176.40 $\pm$ 36.19) $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$; 血清细胞外基质调控指标TIMP-1水平分别为(88.34 $\pm$ 12.36)和(97.62 $\pm$ 15.44) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; TGF- β_1 水平分别为(112.49 $\pm$ 17.24)和(138.50 $\pm$ 19.84) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; MMP-9水平分别为(130.69 $\pm$ 21.30)和(114.79 $\pm$ 19.77) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; 血清炎症指标IL-6水平分别为(141.49 $\pm$ 28.85)和(173.49 $\pm$ 32.36) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$; hs-CRP水平分别为(7.64 $\pm$ 1.16)和(9.29 $\pm$ 1.54) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$; TNF- α 水平分别为(23.65 $\pm$ 4.34)和(29.12 $\pm$ 3.86) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 试验组的上述指标和对照组比较, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。治疗过程中, 试验组患者发生皮疹、腹泻、恶心呕吐各1例, 对照组患者发生皮疹、腹泻各1例, 试验组和对照组的总药物不良反应发生率比较, 在统计学上差异无统计学意义(5.77% *vs.* 3.92%, $P > 0.05$)。**结论** 前列地尔注射液与贝前列素钠片联合治疗可有效改善糖尿病肾病Ⅲ期患者肾功能, 调节肾组织细胞外基质代谢, 减轻机体炎性反应, 提高临床疗效。

关键词: 贝前列素钠片; 前列地尔注射液; 糖尿病肾病; 肾功能; 胰岛素抵抗指数**DOI:** 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.17.005

中图分类号: R97

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)17-2423-06

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy and safety of beraprost sodium tablets combined with alprostadil injection in patients with stage III diabetic nephropathy. **Methods** According to queuing

method, inpatients with stage III diabetic nephropathy treated in the hospital were divided into treatment group and control group. Treatment group was treated with beraprost sodium tablets + alprostadil injection (the first 2 weeks: intravenous drip of alprostadil injection $10\text{ }\mu\text{g qd}$. the last 2 weeks: oral beraprost sodium tablets $40\text{ }\mu\text{g tid}$), while control group was treated with alprostadil injection (the same administration method as treatment group for 4 weeks). The clinical efficacy, β_2 microglobulin ($\beta_2\text{ - MG}$), cystatin C (Cys - C), blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), urinary albumin to creatinine ratio (UACR), transforming growth factor β_1 (TGF - β_1), tissue inhibitor of metalloproteinase - 1 (TIMP - 1), matrix metalloproteinase - 9 (MMP - 9), hemoglobin Alc (HbAlc), fasting blood glucose (FBG), 2 h postprandial blood glucose (2 h PBG), homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA - IR), hypersensitive C - reactive protein (hs - CRP), tumor necrosis factor α (TNF - α) and interleukin - 6 (IL - 6) were compared between the two groups, and the safety was evaluated. **Results** Among the 103 patients, there were 52 cases in treatment group and 51 cases in control group. The efficiency rate in treatment group was higher than that in control group [92.31% (48 cases/52 cases) vs. 78.43% (40 cases/51 cases), $P < 0.05$]. After treatment, levels of serum $\beta_2\text{ - MG}$ in treatment group and control group were (0.25 ± 0.06) and (0.31 ± 0.07) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, BUN levels were (5.70 ± 0.91) and (6.89 ± 1.01) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, SCr levels were (85.46 ± 8.89) and (93.88 ± 9.77) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, Cys - C levels were (1.38 ± 0.26) and (1.64 ± 0.30) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, UACR levels were (140.24 ± 31.04) and (176.40 ± 36.19) $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$, respectively; levels of serum TIMP - 1 were (88.34 ± 12.36) and (97.62 ± 15.44) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, TGF - β_1 levels were (112.49 ± 17.24) and (138.50 ± 19.84) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, MMP - 9 levels were (130.69 ± 21.30) and (114.79 ± 19.77) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; levels of serum IL - 6 were (141.49 ± 28.85) and (173.49 ± 32.36) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, hs - CRP levels were (7.64 ± 1.16) and (9.29 ± 1.54) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, TNF - α levels were (23.65 ± 4.34) and (29.12 ± 3.86) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, and differences in the above indexes between treatment group and control group were all statistically significant (all $P < 0.05$). During treatment, there was 1 case with diarrhea, 1 case with rash and 1 case with nausea and vomiting in treatment group, while there was 1 case with rash and 1 case with diarrhea in control group. There was no statistically significant difference in incidence of adverse drug reactions between treatment group and control group (5.77% vs. 3.92%, $P > 0.05$). **Conclusion** Alprostadil injection combined with beraprost sodium tablets can effectively improve renal function, regulate metabolism of extracellular matrixes in renal tissues, relieve inflammatory response and improve clinical curative effect in patients with stage III diabetic nephropathy.

Key words: beraprost sodium tablet; alprostadil injection; diabetic nephropathy; renal function; homeostasis model assessment for insulin resistance

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)属于糖尿病常见的慢性微血管并发症,随病情进一步发展,患者可出现不同程度的肾功能损害,甚至进展为终末期肾病^[1]。依流行病学调查数据,糖尿病患者中约有20%~40%会并发DN^[2]。前列地尔属前列腺素类药物,具有高生物活性、药理作用广泛的特点,其应用可有效实现外周血管扩张,降低外周阻力,对抗血小板凝集,提升血小板变性能力,加强甘油三酯水解,改善血液流变学,减轻肾功能损伤^[3]。贝前列素钠则属于血管活性药物,该药的应用可激活腺苷酸环化酶,进而抑制 Ca^{2+} 内流,阻碍血栓素A₂的生成,发挥抗血小板聚集作用^[4]。既往研究关于贝前列素钠与前列地尔联合在DN患者中的应用价值分析较少对疾病分期进行限定,缺乏Ⅲ期DN的针对性探讨,且疗效评

估指标较为单一。基于此,本研究通过与单纯前列地尔治疗比较,探讨贝前列素钠与前列地尔联合治疗在DNⅢ期患者中的临床疗效和安全性,分析治疗前后患者肾功能改变,旨在为Ⅲ期DN临床治疗方案的选择提供参考。

材料、对象与方法

1 病例选择

2022年3月至2024年2月以本院就诊的DNⅢ期住院患者入选为研究对象。本研究经南阳医学院第一附属医院医学伦理委员会批准(伦理批号:IRB - Y - 2024133)。所有患者均签署知情同意书。

诊断与入选标准 符合《中国2型糖尿病防治指南》^[5]中对于2型糖尿病的诊断,随机血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 或空腹血糖 $\geq 7.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 或葡萄糖负荷后2 h血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$;符合《糖尿病肾病防治专家共识》^[6]中关于DN的诊断,以下具备1项即可诊断:排除干扰因素的情况下,在3~6个月内的3次检测中,至少2次尿白蛋白/肌酐 $\geq 30 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 或尿白蛋白排泄率 $\geq 30 \text{ mg} \cdot 24 \text{ h}^{-1}$;肾小球滤过率 $< 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 持续3个月以上;肾脏病理活检符合DN诊断;Mogensen分期^[7]Ⅲ期,尿白蛋白排泄率持续升高 $30 \sim 300 \text{ mg} \cdot 24 \text{ h}^{-1}$,肾小球滤过率开始下降至正常;年龄40~75岁;体质指数(body mass index, BMI) $18 \sim 28 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$;资料完整,且在本研究时间段内于本院内分泌科连续收治。

排除标准 合并其他肾功能疾病者;存在糖尿病酮症、酮症酸中毒,或存在感染以及其他原因导致的机体应激状态者;急性肾功能衰竭,血液或腹膜透析者,或经历肾移植手术患者;合并有心、肝、脑和造血、免疫系统等严重原发性疾病者;妊娠或哺乳期者;近半年内重大创伤或手术史者;合并恶性肿瘤者。

2 药品、试剂与仪器

贝前列素钠片,每片 $20 \mu\text{g}$,批号:A118M、B015P、A109E、B034K,批准文号:国药准字H20083588、前列地尔注射液,规格:每支 $2 \text{ mL}/10 \mu\text{g}$,批号:210817、220705、230609,批准文号:国药准字H10980024,均由北京泰德制药股份有限公司生产。 $\beta 2$ 微球蛋白($\beta 2$ -microglobulin, $\beta 2$ -MG)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、胱抑素C(cystatin C, Cys-C)和血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)试剂盒,均由上海臻科生物科技有限公司生产;转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)、金属蛋白酶组织抑制因子-1(tissue inhibitor of metalloproteinases-1, TIMP-1)和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)试剂盒,均由上海森雄科技实业有限公司生产;肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)和白介素6(interleukin6, IL-6)试剂盒,均由南京建成生物工程研究所生产。

7600全自动生化分析仪,日本日立高新技术公司产品;Multiskan酶标仪,美国赛默飞世尔科技公司产品;G-425-2血糖仪,深圳爱奥乐医疗器械公司产品。

3 分组与治疗方法

本研究为回顾性队列研究,根据患者实际接受的治疗方案,分为试验组和对照组,全部患者给予控制血糖、血脂,予以健康饮食、运动指导等,并给予相关糖尿病并发症干预治疗,根据患者个体情况,通过口服相应降糖药物、皮下注射胰岛素等方式控制血糖,保持血糖水平稳定可控。在此基础上,对照组给予前列地尔注射液,静脉滴注, $10 \mu\text{g} \text{ qd}$,连续治疗4周;试验组前2周静脉滴注前列地尔注射液, $10 \mu\text{g} \text{ qd}$;后2周口服贝前列素钠片, $40 \mu\text{g} \text{ tid}$ 。

4 观察指标与疗效判定

肾功能指标 于治疗前和治疗4周后,采集患者空腹静脉血,以 $4000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心15 min,取血清,用生化分析仪检测 $\beta 2$ -MG、SCr、Cys-C和BUN水平。留取患者24 h尿液,免疫散射比浊法检测尿微量清蛋白水平,并计算尿白蛋白与肌酐比值(urinary albumin to creatinine ratio, UACR)。

细胞外基质调控指标 取上述血清样本,用酶联免疫吸附法检测血清TIMP-1、TGF- $\beta 1$ 和MMP-9水平。

血糖指标 通过血糖仪检测患者空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、糖化血红蛋白(hemoglobinA1c, HbA1c)和餐后2 h血糖(2 hour postprandial blood glucose, 2 h PBG),计算胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment for insulin resistance, HOMA-IR)。

炎性指标 取上述血清样本,用酶联免疫吸附法检测血清炎性指标IL-6、TNF- α 和hs-CRP水平。

临床疗效评价 治疗4周后,参照《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准》^[8]对患者的临床疗效进行评价,治愈:患者尿蛋白定量正常,无肾功能损害;显效:尿蛋白定量明显下降程度在50%及以上,肾功能无恶化,但仍超过正常范围;有效:尿蛋白定量下降,但下降程度不足50%;无效:达不到上述标准。总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

安全性评价 记录2组患者药物不良反应发生情况。

5 统计学处理

用SPSS 24.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用独立样本 t 检验;计数资料以率(%)表示,组间比较用 χ^2 检验。

结 果

1 一般资料

本研究共纳入 103 例,其中试验组 52 例、对照组 51 例。2 组患者性别、体质量指数、心率、年龄、糖尿病病程、血压和合并症等一般资料比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 1。

2 2 组患者肾功能指标水平的比较

治疗后,2 组患者血清 SCr、 β_2 -MG、BUN、Cys-C 以及 UACR 水平均显著降低,且试验组显著低于对照组(均 $P<0.05$),见表 2。

3 2 组患者血清 TIMP-1、TGF- β_1 和 MMP-9 水平的比较

治疗后,2 组患者的血清 TIMP-1 和 TGF- β_1 水平均显著降低,且试验组患者显著低于对照组;MMP-9 水平显著升高,且试验组显著高于对照组(均 $P<0.05$),见表 3。

4 2 组患者血糖指标的比较

2 组患者治疗前及治疗后,血糖指标 HbA1c、FBG、2 h PBG 和 HOMA-IR 水平比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 4。

5 2 组患者炎症指标的比较

治疗后,2 组患者的血清 IL-6、hs-CRP 和 TNF- α 水平均显著降低,且试验组显著低于对照组(均 $P<0.05$),见表 5。

表 1 2 组患者一般资料的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general data in two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n=51$)	Treatment ($n=52$)
Sex(male/female)	29/22	28/24
Age(year)	60.22 $\pm$ 8.29	59.94 $\pm$ 9.13
BMI($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	24.05 $\pm$ 1.76	24.38 $\pm$ 1.57
Duration of diabetes(year)	10.74 $\pm$ 1.87	11.32 $\pm$ 1.95
HR(beat min^{-1})	80.06 $\pm$ 5.23	79.69 $\pm$ 4.70
SBP(mmHg)	144.38 $\pm$ 11.22	145.17 $\pm$ 12.64
DBP(mmHg)	87.56 $\pm$ 5.88	86.91 $\pm$ 5.27
Hypertension(yes/no)	28/23	31/21
Retinopathy(yes/no)	20/31	19/33
Peripheral neuropathy(yes/no)	15/36	14/38
Hyperlipidemia(yes/no)	19/32	21/31

SBP; Systolic blood pressure; BMI; Body mass index; DBP; Diastolic blood pressure; HR; Heart rate; Control group; Alprostadi1, 10 $\mu\text{g qd}$, 4 weeks; Treatment group; Sequential treatment with beraprost sodium + alprostadi1, alprostadi1 injection on the first 2 weeks, oral beraprost sodium on the last 2 weeks, 40 $\mu\text{g tid}$.

表 2 2 组患者肾功能指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of renal function indexes in two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n=51$)		Treatment($n=52$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
β_2 -MG($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	0.48 $\pm$ 0.08	0.31 $\pm$ 0.07 *	0.46 $\pm$ 0.09	0.25 $\pm$ 0.06 **
BUN($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	9.61 $\pm$ 1.33	6.89 $\pm$ 1.01 *	9.24 $\pm$ 1.15	5.70 $\pm$ 0.91 **
SCr($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	111.52 $\pm$ 11.30	93.88 $\pm$ 9.77 *	110.93 $\pm$ 10.63	85.46 $\pm$ 8.89 **
Cys-C($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	2.03 $\pm$ 0.42	1.64 $\pm$ 0.30 *	1.95 $\pm$ 0.38	1.38 $\pm$ 0.26 **
UACR($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)	279.11 $\pm$ 47.23	176.40 $\pm$ 36.19 *	277.69 $\pm$ 43.35	140.24 $\pm$ 31.04 **

β_2 -MG; β_2 -microglobulin; Cys-C; Cystatin C; SCr; Serum creatinine; UACR; Urinary albumin to creatinine ratio; BUN; Blood urea nitrogen; Compared with before treatment in the same group, * $P<0.05$; Compared with control group at the same time, ** $P<0.05$.

表 3 2 组患者血清金属蛋白酶组织抑制因子-1(TIMP-1)、转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1), transforming growth factor β_1 (TGF- β_1) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n=51$)		Treatment($n=52$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
TIMP-1($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	126.91 $\pm$ 19.30	97.62 $\pm$ 15.44 *	128.15 $\pm$ 18.71	88.34 $\pm$ 12.36 **
TGF- β_1 ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	179.45 $\pm$ 22.49	138.50 $\pm$ 19.84 *	178.80 $\pm$ 21.75	112.49 $\pm$ 17.24 **
MMP-9($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	81.05 $\pm$ 16.68	114.79 $\pm$ 19.77 *	78.68 $\pm$ 18.45	130.69 $\pm$ 21.30 **

Compared with before treatment in the same group, * $P<0.05$; Compared with control group at the same time, ** $P<0.05$.

6 2 组患者的临床疗效评价

治疗后, 试验组患者的有效率显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 6。

7 安全性评价

治疗过程中, 试验组患者发生皮疹、腹泻、恶心呕吐各 1 例; 对照组患者发生皮疹、腹泻各 1 例, 试验组和对照组的总药物不良反应发生率比较, 在统计学上差异无统计学意义 (5.77% vs. 3.92% , $P > 0.05$)。

表 4 2 组患者血糖指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of blood glucose indexes in two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n = 51$)		Treatment ($n = 52$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
HbA1c (%)	6.83 $\pm$ 0.83	6.59 $\pm$ 0.62	6.77 $\pm$ 0.90	6.47 $\pm$ 0.78
FBG (mmol $\cdot$ L ⁻¹)	7.35 $\pm$ 1.36	6.82 $\pm$ 1.14	7.20 $\pm$ 1.23	6.74 $\pm$ 1.09
2 h PBG (mmol $\cdot$ L ⁻¹)	9.85 $\pm$ 1.40	9.33 $\pm$ 1.27	9.68 $\pm$ 1.18	9.20 $\pm$ 1.13
HOMA - IR	4.36 $\pm$ 0.92	4.10 $\pm$ 0.88	4.25 $\pm$ 0.75	3.97 $\pm$ 0.81

HbA1c; HemoglobinA1c; FBG; Fasting blood glucose; 2 h PBG; 2 hour postprandial blood glucose; HOMA - IR; Homeostasis model assessment for insulin resistance.

表 5 2 组患者血清炎症指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of serum inflammatory indexes in two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n = 51$)		Treatment ($n = 52$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
IL - 6 (pg $\cdot$ mL ⁻¹)	219.81 $\pm$ 39.48	173.49 $\pm$ 32.36 *	217.75 $\pm$ 41.22	141.49 $\pm$ 28.85 **
hs - CRP (mg $\cdot$ L ⁻¹)	13.40 $\pm$ 2.19	9.29 $\pm$ 1.54 *	12.85 $\pm$ 2.07	7.64 $\pm$ 1.16 **
TNF - α (pg $\cdot$ mL ⁻¹)	38.23 $\pm$ 4.95	29.12 $\pm$ 3.86 *	37.46 $\pm$ 5.37	23.65 $\pm$ 4.34 **

IL - 6; Interleukin - 6; hs - CRP; Hypersensitive C - reactive protein; TNF - α ; Tumor necrosis factor - α ; Compared with before treatment in the same group, * $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, ** $P < 0.05$.

讨 论

有效降低尿白蛋白、改善肾功能是 DN 治疗关键, 本研究对 DN Ⅲ期患者采用贝前列素钠联合前列地尔的序贯治疗方案, 前列地尔注射液起效快, 能迅速改善肾微循环, 但半衰期短 (约 5 ~ 10 min), 需持续静注, 长期使用易引起血管刺激等药物不良反应; 贝前列素钠片口服便捷、作用持久, 但起效较慢, 该方案以前列地尔初始快速诱导, 后转换为贝前列素钠维持治疗, 在保证疗效的同时, 降低长期静脉给药的不便及药物不良反应发生率^[9-12]。本研究将评估此设计的合理性及对疗效、安全性的影响, 阐述联合用药治疗方案应用价值, 旨在为临床治疗提供参考。

在本研究中, 试验组的有效率显著高于对照组, 且试验组治疗后肾功能改善显著优于对照组, 表明在

表 6 2 组患者临床疗效的比较 ($n, \%$)

Table 6 Compared of clinical efficiency in two groups ($n, \%$)

Item	Control ($n = 51$)	Treatment ($n = 52$)
Healing	0	0
Markedly effective	7 (13.73)	11 (21.15)
Effective	33 (64.71)	37 (71.15)
Ineffective	11 (21.57)	4 (7.69)
Response rate	40 (78.43)	48 (92.31) #

Compared with control group, # $P < 0.05$.

前列地尔基础上, 联合应用贝前列素钠可进一步延缓肾恶化, 崔利娜等^[13] 研究结果与本研究结论一致。分析上述结果产生的可能原因, 前列地尔半衰期短, 作用持续时间有限, 且长期静脉给药易因药物或溶媒刺激引发静脉炎等药物不良反应, 影响患者耐受性、依从性及长期疗效。而贝前列素钠结构更稳定, 药效维持时间更长。试验组采用前列地尔诱导后以贝前列素钠维持的策略, 提升了疗效。在本研究中, 2 组患者治疗后血糖指标 HbA1c、FBG、2h PBG 和 HOMA - IR 水平比较, 在统计学上差异均无统计学意义, 前列地尔和贝前列素钠联合用药未对患者血糖控制产生不良影响。

MMPs - TIMPs 系统平衡、TGF - β 1 表达在 DN 进展中的作用日益受到重视。MMP - 9 与 TIMP - 1 反映肾基底膜胶原代谢状态, 随着胶原降解减少与合成增加, 血清 TIMP - 1 升高而 MMP - 9 降低, 导致 2 者失衡, 促进肾小球硬化^[14]。TGF - β 1 可诱导肾细胞

外基质沉积,本研究显示,贝前列素钠与前列地尔联合能降低血清 TGF- β 1 表达^[15]。MMP-9 水平的升高通常被认为有利于细胞外基质的降解。在本研究中,2 组治疗后 MMP-9 均显著升高,且试验组显著高于对照组,结合 TIMP-1 和 TGF- β 1 的下降,表明联合序贯治疗更有效的逆转了 MMP-9/TIMP-1 失衡,增强基质降解能力,促进病理性基质清除,该正向重塑可能是肾功能改善的重要机制之一。ZHOU 等^[16]研究也显示,贝前列素钠可增加 DN 患者肾小球毛细血管直径、提升肾小球血流,并抑制系膜细胞增生,从而延缓肾小球硬化,表明该药可改善肾脏微循环及减轻系膜增生。联合应用贝前列素钠,一方面通过改善肾微循环、增加肾血流量并调节基底膜通透性,从而保护机械及电荷屏障功能,降低尿白蛋白;另一方面通过调控 MMP-9、TIMP-1 和 TGF- β 1 表达,抑制细胞外基质增生与肾小球纤维化,进而保护肾功能^[17]。

DN 患者常处于低水平炎症状态,IL-6 高表达可促进肝细胞合成急性期蛋白,与 DN 患者贫血、营养不良及心血管病变相关;TNF- α 能募集炎症部位白细胞,促使肾系膜细胞过度产生氧自由基,加速疾病进展;hs-CRP 主要由肝合成,其升高可直接促进内皮细胞炎症反应,在 DN 患者中常呈现应激性升高^[18]。本研究显示,在前列地尔的基础上联合应用贝前列素钠能有效减轻 DN 患者机体炎症反应,贝前列素钠和前列地尔 2 者均可直接或间接介导 DN 患者机体炎症反应,降低肾脏炎症损害风险。此外,在本研究中,2 组药物不良反应对比在统计学上差异无统计学意义,提示联合用药安全可靠。鉴于本研究为回顾性设计,虽纳入连续病例并执行严格排除标准,但未采用倾向性评分匹配或加权法进行混杂因素调整,此为研究局限性之一,后续研究中尚需进一步完善。

本研究提示:前列地尔与贝前列素钠联合治疗可有效改善 DN III 期患者肾功能,调节肾组织细胞外基质代谢,减轻机体炎症反应,提高临床疗效。

参考文献:

- [1] 赵进喜,王世东,穆岩,等. 糖尿病肾脏病病理理论创新与辨证治疗方案研究述评[J]. 世界中医药,2022,17(1):1—5.
- [2] WANG X, LIU Z, ZHANG S, et al. Forkhead box P3 gene polymorphisms predispose to type 2 diabetes and diabetic nephropathy in the Han Chinese populations: A genetic - association and gender - based evaluation study [J]. *Hereditas*, 2023,160(1):3.
- [3] CHEN X, OU Q, HE J, et al. Analysis of the efficacy of alprostadil in combination with reduced glutathione on the chronic renal failure [J]. *Indian J Pharm Sci*, 2022,84(1):109—112.

- [4] SHIMA A, MIYAMOTO M, KUBOTA Y, et al. Beraprost sodium protects against diabetic nephropathy in patients with arteriosclerosis obliterans: A prospective, randomized, open - label study [J]. *J Nippon Med Sch*,2015,82(2):84—91.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 国际内分泌代谢杂志,2021,41(5):482—548.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2014,19(11):792—801.
- [7] MOGENSEN C E, CHRISTENSEN C K, VITTINGHUS E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy[J]. *Diabetes*,1983,35(2):64—78.
- [8] 杨霓芝,刘旭生. 糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)[J]. 上海中医药杂志,2007,13(7):7—8.
- [9] WEI W, AN X R, JIN S J, et al. Inhibition of insulin resistance by PGE1 via autophagy - dependent FGF21 pathway in diabetic nephropathy[J]. *Sci Rep*, 2018,8(1):9.
- [10] 苏佩琼,赵汉儒,张翠兰,等. 贝前列素钠联合前列地尔对老年早期糖尿病肾病患者 LAP、PCX 及 NF- κ B 活性的影响[J]. 中国老年学杂志,2021,41(4):730—733.
- [11] 中华医学会杂志社肾脏病专家委员会. 前列腺素类药物治疗 2 型糖尿病患者慢性肾脏病中国专家共识[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2024,38(9):865—870.
- [12] XU X, PAN X, LI S. Prospective analysis of the efficacy of beraprost sodium combined with alprostadil on diabetic nephropathy and influence on rennin - angiotensin system and TNF- α [J]. *Exp Ther Med*, 2020,19(1):639—645.
- [13] 崔利娜,付艳芹,辛雅萍,等. 贝前列素钠联合前列地尔治疗老年早期糖尿病肾病患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(22):3616—3620.
- [14] LEBEDEV D A, LYASNIKOVA E A, VASILYEVA E Y, et al. Type 2 diabetes mellitus and chronic heart failure with midrange and preserved ejection fraction: A focus on serum biomarkers of fibrosis [J]. *J Diabetes Res*,2020,7(5):6976153.
- [15] WU H, XU F, HUANG X, et al. Lupenone improves type 2 diabetic nephropathy by regulating NF- κ B pathway - mediated inflammation and TGF- β 1/Smad/CTGF - associated fibrosis[J]. *Phytomedicine*,2023,118(8):154959.
- [16] ZHOU J, JIANG S, LI Z, et al. Beraprost sodium delays the decline of glomerular filtration rate in patients with diabetic nephropathy: A retrospective study [J]. *Diabetes Ther*,2023,14(3):497—506.
- [17] SUN D, YANG W, WANG Z, et al. Efficacy of beraprost sodium combined with sildenafil and Its effects on vascular endothelial function and inflammation in patients experiencing left heart failure complicated with pulmonary arterial hypertension [J/OL]. *Med Sci Monit*,2021,27(3):e928413. 2021 - 02 - 03 [2024 - 11 - 29]. <https://doi.org/10.12659/MSM.928413>.
- [18] ASKARY A E, GHARIB A, ALMEHMADI M, et al. The role of vitamin D deficiency and elevated inflammatory biomarkers as risk factors for the progression of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Open Chemistry*, 2021,19(4):1174—1183.

(收稿日期 2025-05-08)