

左卡尼汀联合前列地尔治疗糖尿病肾病的疗效及其对患者血清Cys C及RBP水平的影响

黄娟, 胡维, 熊丹

(湖南中医药大学第一附属医院内分泌科, 湖南 长沙 410007)

【摘要】 目的 探讨左卡尼汀联合前列地尔治疗糖尿病肾病(DN)的疗效及其对患者血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂C(Cys C)及视黄醇结合蛋白(RBP)水平的影响。方法 将2014年4月至2017年4月期间入住湖南中医药大学第一附属医院内分泌科的150例DN患者按照随机数表法分为对照组($n=74$)与观察组($n=76$),两组均根据患者发病情况首先给予基础治疗,对照组在此基础上联合前列地尔治疗,观察组在对照组基础上联合左卡尼汀治疗,疗程均为4周。比较两组患者的临床疗效及治疗前后的血清Cys C及RBP水平,采用SF-12生活质量量表评价两组患者治疗前后的生活质量。结果 (1)观察组患者的临床治疗总有效率为93.42%,明显高于对照组的70.27%,差异有统计学意义($P<0.05$);(2)对照组患者治疗前后的Cys C水平分别为 (2.98 ± 0.56) mg/L、 (1.59 ± 0.44) mg/L,观察组分别为 (3.02 ± 0.61) mg/L、 (0.88 ± 0.16) mg/L;对照组治疗前后的RBP水平分别为 (102.25 ± 22.31) mg/L、 (69.68 ± 5.67) mg/L,观察组分别为 (100.02 ± 21.18) mg/L、 (49.35 ± 4.33) mg/L,两组患者治疗后血清Cys C及RBP水平均明显低于治疗前,且观察组患者治疗后血清Cys C及RBP水平也均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);(3)观察组患者治疗后的生活质量量表相关维度(总体健康、情感职能、躯体疼痛及精神健康)评分均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);(4)观察组患者的不良反应总发生率为6.58%,明显低于对照组的17.57%,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 左卡尼汀联合前列地尔治疗DN可有效降低患者血清Cys C与RBP水平,疗效显著,安全性高,值得临床中推广应用。

【关键词】 糖尿病肾病;前列地尔;左卡尼汀;半胱氨酸蛋白酶抑制剂C;视黄醇结合蛋白;生活质量

【中图分类号】 R587.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2018)02—0183—04

Clinical efficacy of levocarnitine combined with alprostadil in the treatment of diabetic nephropathy and the influence on serum Cys C and retinol binding protein levels. HUANG Juan, HU Wei, XIONG Dan. Department of Endocrinology, the First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the clinical efficacy of levocarnitine combined with alprostadil in the treatment of diabetic nephropathy (DN) and its effect on serum cysteine inhibitor C (Cys C) and retinol binding protein

通讯作者:黄娟。E-mail:1252809552@qq.com

- 辅助化疗患者卵巢功能的保护作用[J]. 山东医药, 2015, 55(34): 36-37.
- [3] 余蓉, 赵军招, 肖仕全, 等. 早卵泡期促性腺激素释放激素激动剂调节联合人绝经期促性腺激素在卵巢储备功能低下者促排卵中应用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 16(9): 1033-1038.
- [4] Blumenfeld Z. Gonadotropin-releasing hormone agonist for preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2014, 30(26): 3310.
- [5] 彭萍, 杨冬梓, 郑澄宇, 等. 促性腺激素释放激素激动剂在化疗患者卵巢功能保护中应用的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2006, 41(2): 139-141.
- [6] 蒋凤艳, 张晴晴, 曾健. 促性腺激素释放激素激动剂对乳腺癌术后辅助化疗患者卵巢的保护作用[J]. 山东医药, 2013, 53(8): 16-18.
- [7] Munster PN, Moore AP, Ismail-Khan R, et al. Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2013, 30(5): 533-538.
- [8] 张晴晴, 蒋凤艳. 促性腺激素释放激素激动剂在女性患者中的临床应用进展[J]. 医学综述, 2013, 19(15): 2710-2712.
- [9] Forrest J, Presutti J, Davidson M, et al. A dosimetric planning study comparing intensity-modulated radiotherapy with four-field conformal pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervical carcinoma [J]. Clin Oncol(R Coll Radiol), 2012, 24(4): e63-e70.
- [10] Wang N, Guan QL, Wang K, et al. Radiochemotherapy versus radiotherapy in locally advanced cervical cancer: a meta-analysis [J]. Arch Gynecol Obstet, 2011, 283(1): 103-108.
- [11] Greer BE, Koh WJ, Abu-Rustum NR, et al. Cervical cancer [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2014, 8(12): 1388-1416.
- [12] 罗珊, 李尚为, 马黔红, 等. 长方案中短效促性腺激素释放激素激动剂使用时间对临床结局的影响[J]. 华西医学, 2014, 29(6): 1082-1085.
- [13] Portance L, Chao KS, Grigsby PW, et al. Intensity-modulated radiation therapy(IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014, 51(1): 261-266.
- [14] Potolog-Nahari, C, Fishman A, Cohen I, et al. Protection of ovarian function and fertility using a combination of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist and GnRH antagonist during cancer treatment in young females [J]. Gynecological Endocrinology, 2014, 23(5): 290-294.
- [15] Callejo J, Salvador C, González-Núñez S, et al. Live birth in a woman without ovaries after autograft of frozen-thawed ovarian tissue combined with growth factors [J]. J Ovarian Res, 2013, 6(1): 33.

(收稿日期:2017-05-23)

(RBP) in patients. **Methods** A total of 150 patients with DN in the Department of Endocrinology, the First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine from April 2014 to April 2017 were enrolled. The patients were divided into control group ($n=74$) and observation group ($n=76$) according to random number method. Based on basic treatment, the control group was given alprostadil, and observation group received levocarnitine combined with alprostadil for treatment, both for 4 weeks. The clinical efficacy, serum Cys C and RBP levels before and after treatment were compared between the two groups. The quality of life before and after treatment was evaluated by SF-12. **Results** (1) The total effective rate was 93.42% in the observation group, which was significantly higher than 70.27% in the control group ($P<0.05$). (2) The levels of Cys C before and after treatment were (2.98 ± 0.56) mg/L, (1.59 ± 0.44) mg/L in the control group, and (3.02 ± 0.61) mg/L, (0.88 ± 0.16) mg/L in the observation group. The levels of RBP before and after treatment were (102.25 ± 22.31) mg/L, (69.68 ± 5.67) mg/L in the control group and (100.02 ± 21.18) mg/L, (49.35 ± 4.33) mg/L in the observation group. The serum Cys C and RBP levels after treatment in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the levels after treatment in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). (3) The quality of life scores (overall health, emotional function, somatic pain and mental health) in the observation group after treatment were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). (4) The total incidence of adverse events in the observation group was significantly lower than that of the control group (6.58% vs 17.57%, $P<0.05$). **Conclusion** Levocarnitine combined with alprostadil can effectively reduce the serum Cys C and RBP levels in patients with DN, which is effective and safe. It is worthy to be popularized in clinical practice.

【Key words】 Diabetic nephropathy; Alprostadil; Levocarnitine; Cystatin C; Retinol binding protein; Quality of life

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病最为常见的一种微血管疾病,已逐渐发展成为老年糖尿病患者致残甚至是致死的一项重要原因^[1]。因此,早期预防 DN 且延缓病情进展,已成为当前国际医学界研究的热点。半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C (Cystain C) 是一个接近理想的内源性指标,其敏感性明显于常见指标血肌酐(serum creatinine, Scr)。近年来,临床研究证实^[2-3]: 血视黄醇结合蛋白(RBP)水平与早期肾小管损伤存在紧密的关联性。DN 对患者正常生活质量造成极大的影响,应加强对其治疗。临床上常采用血管活性药物前列地尔对 DN 患者进行治疗,具有十分显著的扩血管效果,可有效抑制血小板的聚集反应,改善机体微循环,抑制病情的发展^[4]。但有研究者称,仅

单独采用前列地尔治疗 DN,其临床治疗效果不佳,并提出在前列地尔的基础上联合左卡尼汀治疗 DN^[5]。左卡尼汀属于一种类维生素的营养药剂,可很好地调节血糖及血脂代谢反应。本研究旨在探讨左卡尼汀联合前列地尔治疗 DN 的临床疗效及其对患者血清 Cys C 及 RBP 水平的影响,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2014 年 4 月至 2017 年 4 月期间入住湖南中医药大学第一附属医院内分泌科且符合以下纳入和排除标准的 150 例 DN 患者按照随机数表法分为对照组($n=74$)与观察组($n=76$)。两组患者的基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者的基线资料比较

组别	例数	男/女 (例)	平均年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	DN 分期情况(例)		病程 (年, $\bar{x}\pm s$)	空腹血糖水平 (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)
				Ⅲ期	Ⅳ期		
对照组	74	42/32	59.29±8.78	46	28	7.08±0.56	7.73±0.72
观察组	76	45/31	60.02±9.03	48	28	7.13±0.63	7.68±0.70
χ^2/t 值		0.679	0.235		0.937	0.078	0.225
P 值		0.228	0.623		0.106	0.735	0.667

1.2 纳入标准 (1)年龄 ≥ 50 岁;(2)均符合 WHO 制定的关于 DN 的相关诊断标准;(3) DN 分期均为Ⅲ、Ⅳ期;(4) 24 h 尿白蛋白排泄率(urinary albumin excretion rates, UAER)为 20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$;(5)对本研究治疗方案完全知情,均经我院医学伦理委员会批准。

1.3 排除标准 (1)各种类型的治疗难度较大的水肿者;(2)血清谷丙转氨酶(GPT)水平为正常水平的 2 倍以上;(3)心梗、感染及肾炎等其他造成尿微量白蛋白水平升高等疾病的患者;(4)恶性肿瘤患者;(5)处于妊娠期或者哺乳期的妇女。

1.4 治疗方法 两组患者均给予控制饮食、加强运动,常规药物控制血糖,若血糖控制不理想则给予胰岛素治疗;合并高血压者予以钙离子拮抗药控制血压;伴终末期肾脏病患者采取透析治疗。对照组予以静脉滴注前列地尔 1 mL+0.9% NaCl 10 mL 缓慢泵入, qd; 观察组在对照组的基础上,予以静脉滴注左卡尼汀注射液 5 mL+0.9% NaCl 250 mL, qd。两组患者治疗时间均为 4 周。

1.5 检测方法 两组患者均禁食 12 h 以上,于次日清晨空腹状态下抽取肘静脉血 3.0 mL, 1 h 之内对其

进行离心处理,然后分离血清,对血清中RBP及Cys C水平进行测定分析。采用免疫透射比浊法进行检测,严格按照试剂盒上的说明书进行操作。

1.6 疗效判定标准 (1)显效:经治疗后,患者的各种不良症状均完全消退,肾功能受损状况也完全得以恢复;(2)有效:经治疗后,患者各种不良症状基本消退,肾功能受损状况基本得以缓解;(3)无效:治疗后患者症状及体征未见显著好转,甚至病情有加重的趋势^[6]。

1.7 生活质量评价方法 采用SF-12生活量表^[7]作为评判患者生活质量状况的重要方法,患者生活质量与量表各维度评分呈正比关系。

1.8 观察指标 比较两组患者的临床疗效、治疗前后的血清Cys C及RBP水平和生活质量。

1.9 统计学方法 应用SPSS18.0统计软件进行数据分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床疗效比较 观察组患者的临床治疗总有效率为93.42%,明显高于对照组的70.27%,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.2 两组患者治疗前后的血清Cys C及RBP水平比较 两组患者治疗后的血清Cys C及RBP水平均

表2 两组患者的临床疗效比较(例)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	74	20	32	22	70.27
观察组	76	34	37	5	93.42
χ^2 值					4.592
P 值					0.028

明显低于治疗前,且观察组患者治疗后血清Cys C及RBP水平也均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 两组患者治疗前后血清Cys C及RBP水平比较($\bar{x}\pm s$, mg/L)

组别	例数	时间	Cys C	RBP
对照组	74	治疗前	2.98 \pm 0.56	102.25 \pm 22.31
		治疗后	1.59 \pm 0.44	69.68 \pm 5.67
		t 值	3.302	4.520
		P 值	0.043	0.033
观察组	76	治疗前	3.02 \pm 0.61	100.02 \pm 21.18
		治疗后	0.88 \pm 0.16 ^a	49.35 \pm 4.33 ^a
		t 值	8.191	9.033
		P 值	0.015	0.012

注:与对照组治疗后比较,^a $P<0.05$ 。

2.3 两组患者治疗后的SF-12生活量表评分比较 观察组患者治疗后的生活质量量表相关维度(总体健康、情感职能、躯体疼痛及精神健康)评分均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。

表4 两组患者治疗后的SF-12生活量表评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	生理机能	生理职能	情感职能	社会功能	躯体疼痛	活力	精神健康	健康变化	总体健康
对照组	74	52.02 \pm 12.00	55.32 \pm 12.77	62.10 \pm 13.30	60.11 \pm 12.21	58.88 \pm 11.18	62.32 \pm 11.08	65.02 \pm 14.32	63.37 \pm 14.53	66.02 \pm 14.44
观察组	76	60.12 \pm 13.02	65.32 \pm 14.33	78.39 \pm 15.35	70.00 \pm 13.02	76.56 \pm 14.53	71.15 \pm 13.33	81.35 \pm 16.33	73.35 \pm 15.02	88.31 \pm 16.88
t 值		1.253	1.387	3.658	1.568	4.335	1.431	5.558	1.627	3.552
P 值		0.097	0.085	0.040	0.073	0.035	0.088	0.028	0.068	0.041

2.4 两组患者的不良反应比较 观察组患者的不良反应总发生率为6.58%,明显低于对照组的17.57%,差异有统计学意义($P<0.05$),见表5。

表5 两组患者的不良反应比较(例)

组别	例数	腹痛	恶心呕吐	腹泻	总发生率(%)
对照组	74	2	5	6	17.57
观察组	76	1	2	2	6.58
χ^2 值					7.711
P 值					0.015

3 讨论

目前, DN发病机制尚未完全明晰,其发病的一个重要基础就是氧化应激反应。当机体处于血糖值较高的条件下,肾组织中的糖代谢出现紊乱,机体在有氧呼吸时,会产生过量的活性氧簇(reactive oxygen species, ROS),其产生量远超于ROS系统的清除能力,从而造成机体中堆积大量的ROS^[8-9]。机体中堆积的过量的ROS会与DNA、蛋白以及脂质等发生作用,激活晚期糖基化终末产物(advanced glycation end prod-

ucts, AGE)以及依赖性蛋白激酶(dependent protein kinase, PKG)等途径的信号通路,进一步加快自由基的产生率,导致恶性循环的发生,终引起肾组织发生氧化应激性损伤^[10-11]。临床研究表明:将药物应用于缓解肾组织氧化性损伤症状,能很好地保护肾功能^[12]。还有报道称,蛋白激酶C (protein kinase C, PKC)参与DN的发病过程。PKC是一种丝氨酸/苏氨酸相关蛋白激酶,有多种亚型,在DN发生与发展中起信号传递作用。高血糖状态下,细胞内还原型辅酶I (nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)/辅酶I (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)比值增高及二脂酰甘油(DAG)合成增加均可造成激活PKC路径,而后者通过激活核因子 κ B (NF- κ B)启动细胞外基质(ECM) mRNA的转录,使基质合成增多;抑制内皮型一氧化氮合酶的活性使一氧化氮合成减少,导致血管收缩障碍;使血管内皮因子和血管黏附分子表达水平升高,血管通透性增加,导致肾脏损伤。国外学者观察到DN患者尿蛋白水平与血中PKC水平呈正相关^[10]。

前列地尔是一种血管紧张素受体抑制剂,可抑制血管收缩及血管中醛固酮的释放路径,具有明显的降压效果,且还会通过对肾小球滤过膜的选择通透性进行改善以及对基质蛋白扩张路径的抑制作用来下调尿蛋白水平,从而有效保护肾脏^[13-14]。当机体处于缺氧或者缺血状态时,会导致脂酰-CoA 以及线粒体之中的长链脂酰卡尼汀等物质发生堆积反应,大大消耗了处于游离状态的卡尼汀的量。相关文献报道称:将卡尼汀用于 DN 患者的临床治疗之中,可以显著地使得患者机体中卡尼汀的血药水平得以提高,改善了血脂相关指标(如 TC、TG、LDL-C 等)以及肾功能相关指标(如 BUN、Scr 等)的水平,左卡尼汀作为当前临床上一种优良的抗氧化剂,能够加速脂质代谢水平以及改善机体脂质代谢紊乱状态,从而有效改善糖耐量,明显提升了患者的胰岛素敏感性,进而改善全身性能量生成障碍,使得由于 DN 诱发的多种合并症得以缓解。

本研究结果显示,观察组临床总有效率为 93.42%,显著高于对照组的 70.27%,差异有统计学意义($P < 0.05$),此结果提示:左卡尼汀联合前列地尔治疗 DN 疗效要显著优于单纯使用前列地尔疗效。相关文献报道称:左卡尼汀除了具有较好的降血压效果以外,而且还能够有效抑制肾脏中金属蛋白酶的活性,对糖基化早期产物朝着终产物转化的路径具有较强的抑制性效果,从而对肾功能具有保护性作用。动物实验研究证实,左卡尼汀能够对机体脂质过氧化反应过程产生抑制性作用,导致氧化糖基化过程受到明显抑制^[15]。

本研究结果还显示,两组患者治疗后血清 Cys C 及 RBP 水平均显著低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组患者治疗后血清 Cys C 及 RBP 水平也均显著低于对照组患者治疗后,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Cys C 属于一种内源性小分子蛋白质,是胱蛋白酶抑制剂家族的一个成员。相关文献报道称,Cys C 不受年龄、性别以及炎性等方面影响因素的决定。Cys C 具有较强的稳定性,但是当肾功能损伤时,其比 Scr 及 Cr 的敏感度要大很多。RBP 是在肝细胞中合成的一种小分子蛋白,在内质网中能够与视黄醇相结合,在血液之中能够与转甲状腺激素蛋白相结合而成为蛋白复合体,从而能够很好地预防其从肾小球滤

过中丢失,在靶器官释放出视黄醇称为去视黄醇结合蛋白,与 PAL 的亲合力水平降低,使其发生离解反应,加速其从肾小球中的滤出速率。

综上所述,左卡尼汀联合前列地尔治疗 DN 的疗效显著,安全性高,可有效降低患者血清 Cys C 与 RBP 水平,应在临床中进行推广。

参考文献

- [1] 高超,陈星华,潘阳彬,等. 2 型糖尿病患者尿酸与尿蛋白水平的相关性研究[J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(1): 35-40.
- [2] 游云鹏,郑大东,王颖,等. 左卡尼汀对非酒精性脂肪肝的疗效观察[J]. 医学研究生学报, 2015, 28(8): 847-849.
- [3] 徐华永,董志春. 厄贝沙坦治疗糖尿病肾病 35 例[J]. 临床医药, 2013, 22(3): 88.
- [4] 夏木西卡马尔·买买提明,热孜万古力·阿帕尔. 血清胱抑素 C 和视黄醇结合蛋白检测对糖尿病肾病早期的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(13): 1889-1890.
- [5] 于佩,陈睿,吕琳,等. 低分子肝素与雷米普利单用或联用治疗老年糖尿病肾病的临床观察[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 34(3): 229-231.
- [6] 王亚琴. 畅氨氯地平联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病合并高血压的疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志, 2013, 21(10): 61-62.
- [7] 董晓玲,齐学林,潘娟,等. 糖尿病肾病的研究新进展[J]. 中国伤残医学, 2015, 23(3): 221-222.
- [8] 侯瑞松. 通络益肾汤治疗糖尿病肾病 30 例[J]. 糖尿病新世界, 2014, 4(8): 27-28.
- [9] 郑春梅,白自跃,李亚娟,等. 益肾通络汤治疗糖尿病肾病[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(9): 175-179.
- [10] Sagar SK, Zhang C, Guo Q, et al. Role of expression of endothelin-1 and angiotensin- II and hypoxia-inducible factor-1 α in the kidney tissues of patients with diabetic nephropathy [J]. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation, 2013, 24(5): 959-964.
- [11] 郭春霞. 血清胱抑素 C 及 IgG 联合尿微量白蛋白及微球蛋白检测对糖尿病肾病早期诊断的意义[J]. 中国医药, 2012, 7(11): 1416-1417.
- [12] Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease [J]. Lancet, 2012, 379(9811): 165-180.
- [13] 曹玉,李萍,徐毅军,等. 糖尿病及其并发症患者血浆中左卡尼汀及其酰化物的含量分析研究[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(7): 952-956.
- [14] 马丽荣. 强化降糖方案联合左卡尼汀治疗 2 型糖尿病合并冠状动脉粥样硬化性心脏病 98 例[J]. 中国药业, 2014, 10(13): 507-509.
- [15] 方迎春. 前列地尔、甲钴胺及胰激肽原酶治疗糖尿病肾病微量白蛋白尿的疗效观察[J]. 海南医学院学报, 2013, 19(8): 1064-1066.

(收稿日期:2017-05-11)