

• 论著 •

前列地尔联合左卡尼汀对终末期糖尿病肾病患者血清 Toll 样受体-4、视黄醇结合蛋白及前白蛋白的影响

刘 丹 郝伟逸 苏 强 文 婧 罗晓波

【摘要】 目的 分析前列地尔联合左卡尼汀对终末期糖尿病肾病(ESDN)血清 Toll 样受体-4(TLR-4)、视黄醇结合蛋白(RBP)及前白蛋白(PA)的影响。方法 回顾分析 2017 年 1 月—2019 年 10 月我院收治的 ESDN 患者 96 例的临床资料,根据治疗方式不同分为对照组 41 例和观察组 55 例。对照组给予前列地尔,观察组在对照组基础上加用左卡尼汀。比较 2 组临床疗效、治疗前后 TLR-4、RBP、PA 表达、肾功能及不良反应情况。结果 观察组临床总有效率高于对照组($P < 0.05$)。与治疗前相比,2 组治疗后 TLR-4、RBP 水平减低、PA 水平升高,且观察组较对照组变化更显著($P < 0.05$)。2 组治疗后血肌酐(SCr)、尿素(BUN)水平均减低,且观察组低于对照组($P < 0.05$),但 2 组 GFR 治疗前后组间及组内比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组不良反应总发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 前列地尔联合左卡尼汀可降低 TLR-4、RBP 表达水平,调高 PA 表达,从而改善患者体内微炎性环境,保护肾功能,临床疗效佳。

【关键词】 糖尿病肾病;前列地尔;左卡尼汀;血清 Toll 样受体-4;视黄醇结合蛋白质类;前白蛋白;肾小球滤过率;尿素

【中国图书资料分类号】 R587.1 【文献标志码】 A 【文章编号】 2095-440X(2021)02-0047-04

【DOI】 10.3969/j.issn.2095-440X.2021.02.011

Effect of Alprostadil Combined with Levocarnitine on Serum Toll-like Receptor-4, Retinol Binding Protein and Prealbumin of Patients with End-Stage Diabetic Nephropathy

LIU Dan, HAO Wei-yi, SU Qiang, WEN Jing, LUO Xiao-bo (Nanchong Central Hospital, Nanchong, Sichuan 637000, China)

【Abstract】 **Objective** To analyze the effect of Alprostadil combined with Levocarnitine on serum Toll-like receptor-4 (TLR-4), retinol binding protein (RBP) and prealbumin (PA) of patients with end stage diabetic nephropathy (ESDN). **Methods** The clinical data of 96 ESDN patients admitted to our hospital from January 2017 to October 2019 were retrospectively analyzed. According to different treatment methods, they were divided into control group ($n = 41$) and observation group ($n = 55$). The control group was given Alprostadil, and the observation group was supplemented with Levocarnitine on the basis of the control group. The clinical efficacy, expression of TLR-4, RBP and PA, renal function and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). Compared with those before treatment, TLR-4 and RBP levels were decreased and PA levels were increased in both groups after treatment; the changes in the observation group were more significant than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum creatinine (SCr) and urea nitrogen (BUN) in the two groups were decreased, and the levels were lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$), but there was no significant intra- and inter-difference before and after GFR treatment ($P > 0.05$). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Alprostadil combined with Levocarnitine can reduce the expression levels of TLR-4 and RBP, and increase the expression level of PA, thereby improving the micro-inflammatory environment in patients, and protecting renal function. Therefore, it has good therapeutic effects in clinical practice.

【Key words】 Diabetic nephropathies; Alprostadil; Levocarnitine; Serum toll-like receptor-4; Retinol-binding proteins; Prealbumin; Glomerular filtration rate; Urea

【基金项目】 四川省卫生和计划生育委员会科研课题普及应用项目(16pj211)

【作者单位】 637000 四川 南充 南充市中心医院药剂科

糖尿病肾病是糖尿病中最常见的微血管并发症,已成为终末期糖尿病肾病(End stage diabetic nephropathy, ESDN)的主要原因^[1]。ESDN 患者常有

尿蛋白、高血压等特征性表现,晚期甚至会出现严重的肾功能衰竭。在某些情况影响下,胰岛素促进葡萄糖吸收及利用的能力降低或因出现胰岛素抵抗,机体为了有效维持血糖稳定,会促进胰岛素分泌的代偿性增加,来提高葡萄糖的利用率,从而促进高胰岛素血症的产生^[2]。

目前临床治疗 ESDN 常采用维持性血液透析,但有文献报道,在进行维持性血液透析过程中患者常常会出现营养不良的状况,发生率高达 75%,严重影响了治疗效果。韩晨鹏等^[3]也提出,营养不良是 ESDN 常见并发症也是导致患者死亡的独立危险因素。维持性血液透析治疗对 ESDN 患者微炎性状态作用有限,对免疫功能改善效果不佳,因此药物辅助治疗对其免疫、炎性因子改善有重要临床意义^[4]。本研究采用前列地尔联合左卡尼汀对 ESDN 患者进行治疗,并观察了二者联合应用对血清 Toll 样受体-4(toll like receptor-4, TLR-4)、视黄醇结合蛋白(retinol binding protein, RBP)及前白蛋白(pre-albumin, PA)的影响。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾分析 2017 年 1 月—2019 年 10 月本院收治的 96 例 ESDN 患者的临床资料。①纳入标准:经临床表现或实验室确诊并符合 ESDN 相关诊断标准^[5];排除其他原因或肾脏疾病引起的蛋白尿;均行规律透析治疗 6 个月以上;近期未使用免疫调节剂者;预计生存期 > 6 个月;均无其他系统严重疾病;均知晓本研究并签署同意书。②排除标准:近期有出现急性心血管事件或严重感染性疾病者;近期内服用影响胰岛素指标的药物或激素治疗者;存在精神疾病者;妊娠期、哺乳期妇女;恶性肿瘤患者;相关药物过敏者;半年内使用过左卡尼汀者。根据治疗方式不同分为对照组 41 例和观察组 55 例,对照组给予前列地尔,观察组在对照组基础上加用左卡尼汀。2 组性别、年龄、病程、体重比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 2 组 ESDN 患者临床资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	体重 ($\bar{x} \pm s$, kg)
		男	女			
观察组	55	39	16	56.23 ± 7.25	6.85 ± 1.47	60.58 ± 5.16
对照组	41	28	13	55.63 ± 7.55	6.79 ± 1.23	60.33 ± 5.66

注:对照组给予前列地尔,观察组在对照组基础上加用左卡尼汀;ESDN 为终末期糖尿病肾病

1.2 方法 2 组均在规律透析治疗的基础上使用

药物治疗。对照组给予前列地尔(国药准字 H20084565,哈药集团生物工程有限公司)1 ml 加入生理盐水 10 ml 溶解后缓慢静脉泵入,1/d。观察组在对照组基础上加用左卡尼汀注射液(国药准字 H20113215,东北制药集团沈阳第一制药有限公司,规格:5 ml:1 g)5 ml 加入生理盐水注射液 250 ml,静脉滴注,1/d。2 组均治疗 4 周。

1.3 观察指标和方法

1.3.1 临床疗效:疗效判定标准参照文献[6]。①显效为治疗后临床症状消失,尿白蛋白排泄率降低正常或者下降 > 50%;血糖、糖化血红蛋白下降 30% 或恢复正常;24 h 尿蛋白定量下降 > 50%;肾功能恢复正常。②有效为治疗后临床症状较治疗前有所好转;尿白蛋白排泄率、血糖、血红蛋白有所下降,但未达到显效标准;24 h 尿蛋白较之前下降但 < 50%,肾功能指标正常。③无效为临床症状无改善或恶化;实验室指标无变化或升高。

1.3.2 肾功能和炎性指标:2 组在治疗前后抽取空腹静脉血 5 ml 送检,采用酶联免疫吸附测定 TLR-4、RBP、PA、血肌酐(serum creatinine, SCr)、尿素(urea nitrogen, BUN)、肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR),操作步骤严格按照实验试剂所配套说明书进行。

1.3.3 不良反应发生情况:观察并记录 2 组治疗过程中腹痛、恶心、呕吐、腹泻等发生情况。

1.4 统计学方法 采用统计学 SPSS 24.0 软件进行数据分析。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 临床效果比较 观察组总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组 ESDN 患者治疗前后
临床效果比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
观察组	55	19(34.54)	30(54.55)	6(10.90)	49(89.10) ^a
对照组	41	5(12.19)	24(58.53)	12(29.26)	29(72.50)

注:对照组给予前列地尔,观察组在对照组基础上加用左卡尼汀;ESDN 为终末期糖尿病肾病;与对照组比较,^a $P < 0.05$

2.2 炎性因子表达水平比较 2 组治疗前 TLR-4、RBP、PA 表达水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前相比,2 组治疗后 TLR-4、RBP 表达水平降低,PA 表达水平升高,且观察组上述指标

变化更显著,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组 ESDN 患者治疗前后 TLR-4、RBP、PA 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TLR-4(pg/ml)		RBP(mg/L)		PA(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	55	6.86 ± 0.52	4.16 ± 0.44 ^{ac}	104.88 ± 16.11	45.57 ± 8.33 ^{ac}	223.48 ± 30.25	320.34 ± 41.57 ^{ac}
对照组	41	6.83 ± 0.76	5.34 ± 0.81 ^a	105.16 ± 15.12	70.36 ± 8.35 ^a	222.59 ± 30.87	255.17 ± 40.29 ^a

注:对照组给予前列地尔,观察组在对照组基础上加用左卡尼汀;ESDN 为终末期糖尿病肾病;TLR-4 为 Toll 样受体-4,RBP 为视黄醇结合蛋白,PA 为前白蛋白;与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^c $P < 0.05$

2.3 肾功能情况比较 2 组治疗前 SCr、BUN 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组治疗前后及组间 GFR 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 2 组 ESDN 患者治疗前后肾功能情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SCr($\mu\text{mol/L}$)		BUN(mmol/L)		GFR [ml/(min × 1.73m ²)]	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	55	822.96 ± 88.56	612.87 ± 90.11 ^{ac}	29.55 ± 8.71	22.19 ± 5.33 ^{ac}	11.53 ± 1.87	10.65 ± 1.79
对照组	41	823.21 ± 88.23	755.63 ± 90.68 ^a	29.63 ± 8.57	26.22 ± 6.35 ^a	11.52 ± 1.93	10.63 ± 1.87

注:对照组给予前列地尔,观察组在对照组基础上加用左卡尼汀;ESDN 为终末期糖尿病肾病;SCr 为血肌酐,BUN 为尿素,GFR 为肾小球滤过率;与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^c $P < 0.05$

2.4 不良反应情况比较 2 组不良反应总发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 2 组 ESDN 患者治疗后不良反应比较[例(%)]

组别	例数	腹痛	恶心	呕吐	腹泻	总发生
观察组	55	2(3.64)	1(1.81)	1(1.81)	1(1.81)	5(9.10)
对照组	41	1(2.44)	1(2.44)	0	1(2.44)	3(7.32)

注:对照组给予前列地尔,观察组在对照组基础上加用左卡尼汀;ESDN 为终末期糖尿病肾病

3 讨论

血液高凝状态是促进糖尿病肾病进展的因素之一^[7]。在此状态影响下会导致患者心脑血管疾病出现概率增加。ESDN 患者需长期维持性血液透析治疗保护肾功能,但该治疗会导致组织、血浆中天然存在的左卡尼汀水平呈明显下降趋势,对机体营养及代谢均造成不良影响^[8-9]。方佳等^[10]采用前列地尔联合左卡尼汀治疗糖尿病肾病,提高了临床疗效,改善了患者的肾功能并有效控制了其血糖水平。本研究采用前列地尔联合左卡尼汀治疗 ESDN,并分析了 TLR-4、RBP、PA 的影响。

文献报道,无论是否采用透析治疗,ESDN 患者的生存率、生活质量均低于非 ESDN 患者,可能与 ESDN 患者的血流动力学不稳定、易感染、体质差等原因有关^[11]。由于内毒素、免疫复合物等物质影响会刺激 ESDN 患者体内巨噬细胞系统导致多种促炎因子释放,造成微炎症反应。TLR-4 是 Toll 样蛋白中的重要一员,广泛存在于中性粒细胞、肾小管上

皮细胞等,可识别细菌脂多糖等配体,刺激炎性因子释放,使一系列炎症信号通路激活,引起肾功能障碍^[12]。TLR-4 高表达时激活了 TLR-4 信号通路,影响糖尿病肾病病情进展,而在 ESDN 患者中 TLR-4 为高表达^[13]。RBP 在肝脏细胞中合成,可通过内质网与视黄醇结合,在血液中和转甲状腺素蛋白结合成为蛋白复合体,有预防其在肾小球过滤中丢失的情况;在靶细胞中可释放视黄醇,苯丙氨酸解氨酶的亲和力水平降低,发生离解反应从而促使其从肾小球中的滤出速率^[14]。RBP 反映了糖尿病肾病肾小管功能损害及肾近曲小管的损害程度,是肾功能早期损害和监护治疗的重要指标^[14-16]。PA 水平变化在机体应激反应、坏死物质清除、组织修补等过程中有重要参考作用。

本研究结果显示,观察组临床疗效高于对照组,2 组治疗后 TLR-4、RBP、PA 表达水平均较治疗前改善,且观察组改善程度优于对照组。提示前列地尔联合左卡尼汀可有效抑制血管收缩,控制醛固酮的释放路径,达到降压效果;同时可以抑制机体炎症反

应,改善患者营养状况。左卡尼汀属于优良的抗氧化剂,可加速患者机体内脂质代谢情况,改善糖耐量,有效提升了机体胰岛素敏感性,降低血糖^[17-18]。本研究结果显示,观察组肾功能改善情况明显优于对照组,与既往文献结果相符^[19-20]。

综上所述,前列地尔联合左卡尼汀可降低 TLR-4、RBP 表达水平,调高 PA 表达,从而改善患者体内微炎症环境,保护肾功能,临床治疗效果佳。

[参考文献]

- [1] 龙吴坚,苗琨,王峰,等.应变超声对单纯及合并冠心病的 2 型糖尿病左室功能的评价[J].解放军医学杂志,2019,44(3):248-253.
- [2] 张素娟,韩彦周,王琳,等.2 型糖尿病并肺结核患者外周血 T 淋巴细胞 Rho 激酶活性变化及其临床意义[J].临床误诊误治,2018,31(11):66-70.
- [3] 韩晨鹏,徐清芳,张美华,等.2 型糖尿病患者血清抵抗素、VEGF、糖化白蛋白联合检测在糖尿病肾病早期诊断中的价值分析[J].分子诊断与治疗杂志,2019,11(2):128-131,151.
- [4] 肖小鹏,胡萍香,肖梅.肾皮质剪切波速度、肾动脉血流在糖尿病肾病中的临床应用[J].保健医学研究与实践,2018,15(4):75-77.
- [5] 田冬琴,刘开翔,谢席胜.糖尿病肾病发病机制、诊断与治疗的研究新进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2018,35(10):931-994.
- [6] 王一婷,郭睿坤,李治成,等.血清可溶性 CD36 与慢性肾脏病合并糖尿病患者临床指标的关系[J].四川大学学报:医学版,2018,49(3):414-419.
- [7] Zhang Y, Zhang M, Yang X, et al. Significance of retinol binding protein and prealbumin in neonatal nutritional evaluation[J]. Pak J Pharm Sci, 2018, 31(4 Special): 1613-1616.
- [8] 黄振,蒋婕.前列地尔联合左卡尼汀对糖尿病肾病血液透析患者营养指标、肾功能及血清炎症指标的影响[J].中国煤炭工业医学杂志,2019,22(3):245-249.
- [9] 刘坤,蒋文,周玉玲,等.脓毒症患者血清 TOLL 样受体 4、脂联素与炎症反应和病情严重程度的关系[J].现代生物医学进展,2019,19(4):747-750.
- [10] 方佳,董秋艳,胡晨浩,等.尼莫地平联合腰椎穿刺脑脊液置换对动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛患者血红蛋白浓度、Toll 样受体 4 表达水平和脑血管痉挛的影响[J].国际脑血管病杂志,2019,27(9):685-690.
- [11] 姜燕,郑峰,夏燕平,等.Toll 样受体 4 及肝细胞生长因子水平与急性肾损伤病变程度的关系[J].安徽医学,2019,35(9):237-240.
- [12] 宋菊.加味防己黄芪汤对原发性肾病综合征微炎状态及 Toll 样受体相关蛋白的影响[J].陕西中医,2019,40(4):478-480.
- [13] 韩国,刘煜,戈文威,等.RNA 干扰高迁移率族蛋白 1 对 A β 25-35 刺激 HT22 细胞中晚期糖基化终末产物受体/Toll 样受体 4 信号通路相关蛋白表达的影响[J].中国药理学与毒理学杂志,2019,33(4):250-256.
- [14] Tan L, Meng Y, Zeng T, et al. Clinical diagnostic significance of prealbumin, cholinesterase and retinol binding protein in liver cirrhosis combined with encephalopathy[J]. Br J Biomed Sci, 2019, 76(1):24-28.
- [15] 何霞,卫仙洪,周自城.维生素 D、血清前白蛋白和视黄醇结合蛋白在新生儿营养评估中的意义[J].标记免疫分析与临床,2018,24(7):1044-1047.
- [16] 蒋超,叶炜.舒洛地特在动脉疾病方面的临床应用[J].血管与腔内血管外科杂志,2016,2(2):171-175,181.
- [17] 李爱茜.视黄醇结合蛋白和前白蛋白及白蛋白检测在孕期营养监测中的应用[J].中国预防医学杂志,2019,20(6):554-556.
- [18] 徐琳,贾睿博,宋民喜,等.颗粒蛋白前体与糖尿病肾病关系探讨[J].陕西医学杂志,2019,48(8):1024-1027.
- [19] Staley M J, Naidoo D, Pridmore S A. Concentrations of transthyretin (prealbumin) and retinol-binding protein in alcoholics during alcohol withdrawal[J]. Clin Chem, 1984, 30(11):1887.
- [20] 黄娟,胡维,熊丹.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[J].海南医学,2018,38(2):183-186.

(收稿时间:2020-10-16 修回时间:2020-11-11)