

左卡尼汀联合前列地尔治疗糖尿病肾病的临床研究

Clinical trial of levocarnitine combined with alprostadil in the treatment of diabetic nephropathy

夏朝霞, 路伟, 汪代杰,
席殿梅, 张雪梅

(泸州市人民医院 内分泌科, 四川 泸州
646000)

XIA Zhao-xia, LU Wei,
WANG Dai-jie, XI Dian-mei,
ZHANG Xue-mei

(Department of Endocrinology, People's
Hospital of Luzhou, Luzhou 646000,
Sichuan Province, China)

收稿日期: 2016-03-06

修回日期: 2016-04-15

基金项目: 四川省卫生厅科研基金资助项目
(100142)

作者简介: 夏朝霞(1974-), 女, 副主任医师,
主要从事糖尿病肾病的相关研究

通信作者: 汪代杰, 主任医师

MP: 18090168067

E-mail: sexiazhaoxia@163.com

摘要: 目的 观察左卡尼汀联合前列地尔治疗糖尿病肾病临床疗效及安全性。方法 将68例糖尿病肾病患者随机分为对照组34例与试验组34例。对照组予以静脉滴注前列地尔1 mL qd; 试验组在对照组的基础上, 联合静脉滴注左卡尼汀1 g qd。2组患者均连续治疗28 d。比较2组患者的临床疗效、治疗前后的生化指标以及不良反应的发生情况。结果 治疗后, 对照组的总有效率为67.65%显著低于试验组的94.12% ($P < 0.05$)。治疗后2组患者的血清24 h尿蛋白定量、尿微球蛋白、尿素氮、胱抑素C、同型半胱氨酸、糖化血红蛋白、转化生长因子- β_1 、IV型胶原水平均较治疗前显著降低, 且试验组治疗后的上述指标均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后2组患者的血清肌酐、25-羟维生素D₃水平均较治疗前显著升高, 且试验组治疗后的上述指标均显著高于对照组 ($P < 0.05$)。对照组不良反应发生率为23.53%显著高于试验组的8.82% ($P < 0.05$)。结论 左卡尼汀联合前列地尔治疗糖尿病肾病的临床疗效显著, 且安全性较高。

关键词: 左卡尼汀; 前列地尔; 糖尿病肾病; 安全性

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.13.006

中图分类号: R977 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2016)13-1172-03

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of levocarnitine combined with alprostadil in the treatment of diabetic nephropathy. **Methods** A total of 68 patients with diabetic nephropathy were randomly divided into control group ($n = 34$) and treatment group ($n = 34$). Control group was given alprostadil 1 mL, qd by intravenous drip. Treatment group was received levocarnitine 1 g, qd by intravenous drip on the basis of control group. The course of two groups was 28 d. The clinical efficacy, biochemical indexes before and after treatment and the incidence of adverse drug reactions were compared between two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of control group was significantly lower than that of treatment group (67.65% vs 94.12%, $P < 0.05$). After treatment, the levels of serum 24 h urinary protein, urinary microglobulin, urea nitrogen, cystatin C, homocysteine, glycosylated hemoglobin, transforming growth factor- β_1 , IV collagen in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and those indexes of treatment group after treatment were significantly lower than those of control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum creatinine, 25-hydroxy vitamin D₃ in two groups were decreased with significant difference ($P < 0.05$), and the treatment group was more

obvious ($P < 0.05$). The incidence of adverse drug reactions in control group was significantly higher than that in treatment group (23.53% vs 8.82%, $P < 0.05$). **Conclusion** Levocarnitine combined with alprostadil have a definitive clinical efficacy and safety for the treatment of diabetic nephropathy.

Key words: levocarnitine; alprostadil; diabetic nephropathy; safety

糖尿病肾病(DN)是由于糖尿病患者糖代谢异常导致的肾小球硬化伴随尿蛋白水平升高的慢性肾疾病,临床表现为蛋白尿、肾功能进行性损害、高血压、水肿甚至肾功能衰竭^[1]。左卡尼汀是一种类维生素营养药,能够有效地调节血糖代谢和脂代谢^[2]。因此,本研究旨在观察左卡尼汀联合前列地尔治疗糖尿病肾病的临床疗效及安全性。

材料、对象与方法

1 研究设计

本方案按前瞻性、随机、开放、阳性药对照、单中心临床研究方法设计。

2 病例选择

入选2013年11月至2015年9月泸州市人民医院收治的糖尿病肾病患者68例为研究对象。本研究经泸州市人民医院医学伦理委员会批准。所有患者签署知情同意书。

诊断与入选标准 符合《Chronic kidney disease》^[3]中关于糖尿病肾病的诊断标准。有糖尿病史,伴有肾功能不全或视网膜病变,并经肾活检证实为糖尿病肾病。尿白蛋白排泄率(UAE) $> 200 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$ 或常规检查尿蛋白阳性,即尿蛋白定量 $> 0.5 \text{ g}/24 \text{ h}$ 。

排除标准 其他原因导致的间歇性或持续性临床蛋白尿者,接受免疫抑制药治疗者,过敏性紫癜、系统性红斑狼疮、乙型病毒性肝炎、类风湿关节炎、肝硬化、肉眼血尿者,严重心、肝、肾等多脏器功能障碍或衰竭者,恶性肿瘤者,癫痫等神经系统疾病者,对本研究中使用药物有过敏体质者。

3 药品与仪器

前列地尔注射液,规格: $5 \mu\text{g}/1 \text{ mL}$,批号: 20121009,北京泰德制药股份有限公司生产;左卡尼汀注射液,规格: $5 \text{ mL}/1 \text{ g}$,批号: 20110411,东北制药集团沈阳第一制药有限公司生产。

DxC600全自动生化分析仪,美国贝克曼库尔特公司产品;RT2100C IFP全自动酶标仪,购自北京博欧实德生物技术有限公司。

4 分组与治疗方法

将68例患者随机分为对照组34例与试验组34

例。2组均给予控制饮食、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 $1 \text{ mL} + 0.9\% \text{ NaCl } 10 \text{ mL}$ 缓慢泵入 qd ;试验组在对照组的基础上,予以静脉滴注左卡尼汀注射液 $5 \text{ mL} + 0.9\% \text{ NaCl } 250 \text{ mL}$ qd 。2组患者均连续治疗28 d。

5 观察指标及疗效判断^[3]

于治疗前和治疗后,采集左侧肘静脉 5 mL ,不抗凝,静置后以 $2000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min ,分离血清,置于 -20°C 保存待测。严格按照试剂盒说明书步骤操作,用酶联免疫吸附法检测24 h尿蛋白定量(uPro)、25-羟维生素 D_3 、同型半胱氨酸(Hcy)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、IV型胶原水平;用放射免疫法检测尿微球蛋白(β_2 -MG);用酶偶联速率法检测血清尿素氮(BUN)水平;用免疫比浊法检测血清胱抑素C(CysC)水平;用胶乳增强免疫比浊法检测糖化血红蛋白(HbA1c)水平。用全自动生化分析仪检测血清肌酐(Cr)水平。

疗效判定按参考文献[3]的方法进行评价,分为显效、有效和无效。总有效率 = 显效率 + 有效率。

6 统计学处理

用SPSS 18.0软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用方差分析;计数资料用率表示,组间比较用Fisher确切概率法。

结 果

1 一般资料

2组患者的一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),组间具有可比性,见表1。

2 2组患者的临床疗效评价

治疗后,试验组的总有效率为94.12%,显著高于对照组的67.65%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

3 2组患者生化指标的结果

治疗后,2组患者血清uPro、 β_2 -MG、BUN、Scr、Hcy、CysC、HbA1c、TGF- β_1 、IV型胶原水平均显著低于治疗前,且试验组治疗后的上述指标水平均显著

表1 2组患者的一般资料比较($\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison of general characteristics in two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control (n = 34)	Treatment (n = 34)
Sex (M/F)	15 / 19	16 / 18
Age (year)	61.08 \pm 7.14	60.68 \pm 7.03
BMI (kg \cdot m ⁻²)	21.75 \pm 2.23	21.67 \pm 2.25
HR (beat \cdot min ⁻¹)	79.59 \pm 8.04	79.14 \pm 7.98
SBP (mmHg)	136.07 \pm 14.08	135.99 \pm 14.15
DBP (mmHg)	97.79 \pm 10.57	98.08 \pm 10.74
Basic disease (n, %)		
Diabetes mellitus	8 (23.53)	9 (26.47)
Hyperlipemia	10 (29.41)	10 (29.41)
Hypertension	12 (35.29)	11 (32.35)

BMI: Body mass index; HR: Heart rate; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; Control group: Alprostadil 10 mL \cdot d⁻¹; Treatment group: Alprostadil 10 mL \cdot d⁻¹ + Levocarnitine 5 mL \cdot d⁻¹

表3 2组患者生化指标的比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of biochemical indicators in two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control (n = 34)		Treatment (n = 34)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
uPro (g/24 h)	1.66 \pm 0.21	1.31 \pm 0.14 [*]	1.78 \pm 0.18	0.89 \pm 0.09 ^{* #}
β_2 - MG (mg \cdot L ⁻¹)	3.28 \pm 0.33	2.69 \pm 0.34 [*]	3.21 \pm 0.33	2.01 \pm 0.24 ^{* #}
BUN (mmol \cdot L ⁻¹)	15.05 \pm 1.67	10.56 \pm 1.17 [*]	15.88 \pm 1.59	8.23 \pm 0.97 ^{* #}
Scr (μ mol \cdot L ⁻¹)	288.07 \pm 30.04	276.58 \pm 17.82 [*]	301.65 \pm 31.31	229.93 \pm 23.06 ^{* #}
Cr (mL \cdot min ⁻¹)	36.12 \pm 3.97	39.11 \pm 3.93 [*]	36.90 \pm 3.71	46.42 \pm 4.51 ^{* #}
25 - (OH) D ₃ (ng \cdot mL ⁻¹)	9.65 \pm 1.01	12.42 \pm 1.25 [*]	9.73 \pm 0.98	16.64 \pm 1.63 ^{* #}
Hcy (ρ \cdot ng ⁻¹ \cdot L ⁻¹)	17.57 \pm 1.82	13.24 \pm 1.44 [*]	17.26 \pm 1.79	9.46 \pm 0.12 ^{* #}
CysC (mg \cdot L ⁻¹)	2.12 \pm 0.27	1.26 \pm 0.13 [*]	2.14 \pm 0.22	0.64 \pm 0.07 ^{* #}
HbA1C (%)	10.24 \pm 1.12	6.53 \pm 0.67 [*]	10.16 \pm 1.12	5.25 \pm 0.57 ^{* #}
TGF - β_1 (μ g \cdot L ⁻¹)	173.24 \pm 17.84	156.27 \pm 16.59 [*]	172.87 \pm 18.14	122.13 \pm 14.24 ^{* #}
IV collagen (μ g \cdot L ⁻¹)	300.83 \pm 31.82	146.24 \pm 15.19 [*]	301.35 \pm 31.73	99.23 \pm 10.72 ^{* #}

uPro: 24 h urinary protein; β_2 - MG: Urine microglobulin; BUN: Serum urea nitrogen; Scr: Serum creatinine concentration; Cr: Creatinine resistance; 25 - (OH) D₃: 25 - hydroxychole calciferol; Hcy: Sero - homocysteine; CysC: Serum cystatin C; HbA1C: Glycosylated hemoglobin; TGF - β_1 : Transforming growth factor - β_1 ; IV collagen: Collagen type IV; Compared with before treatment in the same group, ^{*} $P < 0.05$; Compared with control group, [#] $P < 0.05$

4 安全性评价

治疗期间, 试验组出现1例腹痛、1例恶心呕吐、1例腹泻; 对照组出现2例腹痛、2例发热、2例恶心呕吐、2例皮疹。试验组的不良反应发生率为8.82%, 显著低于对照组的23.53%, 差异无统计学意义($P < 0.05$)。

讨 论

本研究结果表明, 试验组的总有效率为94.12%, 显著高于对照组的67.65%, 2组患者血清 uPro、 β_2 - MG、BUN、Scr、Hcy、CysC、HbA1C、TGF - β_1 、IV型胶原水平均显著低于治疗前, 且试验组治疗后的上述指标水平均显著低于对照组。另外, 本研究结果表

表2 2组患者的临床疗效比较(n, %)

Table 2 Comparison of clinical efficacy in two groups (n, %)

Item	Control (n = 34)	Treatment (n = 34)
Markedly	13 (38.24)	17 (50.00)
Effective	10 (29.41)	15 (44.12)
Invalid	11 (32.35)	2 (5.88)
Total effective rate	23 (67.65)	32 (94.12) [*]

Compared with control group, ^{*} $P < 0.05$

明, 血清 Cr、25 - 羟维生素 D₃ 水平均显著高于治疗前, 且试验组治疗后的上述指标水平均显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表3。

明, 血清 Cr、25 - 羟维生素 D₃ 水平均显著高于治疗前, 且试验组治疗后的上述指标水平均明显高于对照组。同时, 安全性评价结果表明, 试验组的不良反应发生率为8.82%, 显著低于对照组的23.53%。因此, 左卡尼汀联合前列地尔治疗糖尿病肾病的临床疗效显著, 且安全性较高。

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] LEVEY A S, CORESH J. Chronic kidney disease [J]. Lancet, 2012, 379(9811): 165 - 180.

(本文编辑 戴荣源)