· 论著 ·

舒洛地特治疗糖尿病肾病合并视网膜病变对血清VEGF、ACE、IGF-1水平的影响观察

河南省洛阳市东方医院呼吸肾病科 (河南 洛阳 471003)

赵军华 周志杰 崔吉冈 倪灵凡 孟晓青

【摘要】目的 探究舒洛地特治疗糖尿病肾病(DN)合并视网膜病变(DR)对血清血管内皮生长因子(VEGF)、血管紧张素转化酶(ACE)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平的影响。**方法** 采用随机数字表法将72例DN合并DR患者分为研究组和对照组各36例。对照组患者予以前列地尔+厄贝沙坦+欧洲越桔花青苷/ β -胡萝卜素治疗, 研究组患者予以舒洛地特序贯治疗。比较两组患者DR疗效, 观察治疗前后尿白蛋白排泄率(UAER)及血清VEGF、ACE、IGF-1水平变化情况。**结果** 两组患者DR疗效比较差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗16周后, 两组患者UAER及血清VEGF、ACE、IGF-1水平均较治疗前降低, 且研究组低于对照组($P<0.05$)。**结论** 舒洛地特能有效缓解DN合并DR患者的眼底病变, 促进肾功能恢复, 通过降低血清VEGF、ACE、IGF-1各因子表达延缓疾病进展。

【关键词】 舒洛地特; 糖尿病肾病; 视网膜病变; VEGF; IGF-1

【中图分类号】 R587.1

【文献标识码】 A

DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2019.02.009

Effect of Sulodexide on Serum VEGF, ACE and IGF-1 Levels in Patients with Diabetic Nephropathy and Retinopathy

ZHAO Jun-hua, ZHOU Zhi-jie, CUI Ji-gang, et al., Department of Respiratory Nephrology, Luoyang Oriental Hospital, Luoyang 471003, Henan Province, China

【Abstract】Objective To explore the effect of sulodexide on serum vascular endothelial growth factor (VEGF), angiotensin converting enzyme (ACE) and insulin-like growth factor -1 (IGF-1) levels in patients with diabetic nephropathy (DN) and diabetic retinopathy (DR). **Methods** 72 patients with DN and DR were randomly divided into study group (36 cases) and control group (36 cases). The control was given alprostadil, irbesartan and European bilberry anthocyanin / beta carotene, while the study group was given sequential therapy with sulodexide. The curative effects of DR in the two groups were compared, and the changes of urinary albumin excretion rate (UAER), serum VEGF, ACE and IGF-1 levels were observed before and after treatment. **Results** There was no significant difference in the curative effects of DR between the two groups ($P>0.05$). 16 weeks after treatment, the levels of UAER, VEGF, ACE and IGF-1 in the two groups were all significantly decreased, and the decrease in the study group was greater than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Sulodexide can effectively alleviate the fundus lesions in patients with DN and DR, promote the recovery of renal function, and delay the disease progression through reducing the expression of serum VEGF, ACE and IGF-1.

【Key words】 Sulodexide; Diabetic Nephropathy; Retinopathy; VEGF; IGF-1

糖尿病肾病(DN)和糖尿病视网膜病变(DR)是最为常见的糖尿病(DM)微血管并发症。其发病机制与高血糖引起的血流动力学改变和微血管病变有关。常规予以降血糖、降压治疗能在一定程度上延缓DN合并DR的进展, 但长期服用可能对肾脏造成损伤。研究发现, 舒洛地特作为一种具有较强抗血栓作用的葡糖胺聚糖, 不仅可用于心血管疾病的治疗, 也可用糖尿病微血管病变的治疗^[1]。本研究旨在探究舒洛地特治疗DN合并DR的临床效果, 为临床安全用药提供依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年5月~2017年5月我院收治的72例DN合并DR患者为研究对象。纳入标准: 符合糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变的诊断标准^[2]; 患者知情同意。排除标准: 近期使用过肾毒性药物者; 合并其他严重脏器疾病或感染者。采用随机数字表法将72例患者分为研究组和对照组各36例。研究组患者男20例, 女16例, 年龄(52.14±8.31)岁; 对照组患者男19例, 女17例, 年龄(51.35±8.06)岁。两组患

者上述资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方法 对照组患者予以前列地尔 $10\mu\text{g}$ 静滴+厄贝沙坦 150mg 口服, 1次/d, 疗程2周, 序贯欧洲越桔花青苷/ β -胡萝卜素 0.4g 口服, 3次/d, 联合厄贝沙坦 150mg 口服, 1次/d, 疗程14周。研究组患者予以舒洛地特注射液(生产企业: ALFA WASSERMANN S.p.A., 规格: $2\text{ml}: 600\text{LSU}$, 批准文号: 注册证号H20080567) 600LSU 静滴, 1次/d, 疗程4周, 序贯舒洛地特软胶囊(生产企业: ALFA WASSERMANN S.p.A., 规格: 250LSU , 批准文号: 注册证号H20140120) 250LSU 口服, 2次/d, 疗程12周。

1.3 评估方法 DR疗效评价标准^[2]: 显效: 眼底病变减轻或恢复正常; 有效: 眼底病变同期由(++)转变为(+); 稳定: 眼底出血、渗出等病变无改善, 但未出现新的病灶; 恶化: 眼底病变加重。

1.4 指标检测方法 ①治疗前、治疗16周后分别收集患者24h尿液, 用时间分辨荧光免疫分析仪测定尿白蛋白排泄率(UAER)水平。②治疗前、治疗16周后分别采集患者肘静脉血 5ml , 分离血清备用; 用ELISA测定血管内皮生长因子(VEGF)水平, 用比色法测定血管紧张素转化酶(ACE)水平, 用放射免疫法测定胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平。

1.5 观察指标 比较两组患者DR疗效, 观察治疗前后UAER及血清VEGF、ACE、IGF-1水平变化情况。

1.6 数据分析 用统计学软件SPSS21.0进行数据分析。计数数据(%)表示, 行 χ^2 检验; 计量数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 行t检验。以 $P<0.05$ 提示有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者DR疗效比较 两组患者DR疗效比较差异无统计学意义($P>0.05$), 见表1。

2.2 治疗前后UAER水平比较 治疗16周后, 两组患者UAER水平均较治疗前降低, 且研究组低于对照组($P<0.05$), 见表2。

2.3 治疗前后血清VEGF、ACE、IGF-1水平比较 治疗16周后, 两组患者血清VEGF、ACE、

IGF-1水平均较治疗前降低, 且研究组低于对照组($P<0.05$), 见表3。

3 讨论

DN和DR均为糖尿病引起的微血管病变, 具有共同的病理基础, 均可采取常规降压、降血糖治疗。DR患者由于视网膜病变导致视物模糊, 给患者生活带来不便。DN患者肾功能损伤严重时可导致尿蛋白出现, 不及时治疗可能造成肾脏不可逆损伤。因而对于合并上述两种并发症的糖尿病患者应予以高度重视并尽早治疗。

目前临床上使用欧洲越桔花青苷/ β -胡萝卜素治疗DR的疗效明确, 其作用机制在于抑制多聚胶原和糖蛋白生成, 增加血管壁张力, 进而促进视网膜恢复正常。而舒洛地特作为一种抗血栓形成制剂, 通过激活纤溶系统达到改善局部血液微循环的作用, 对DR患者的眼底症状也有一定的改善效果^[3]。本研究结果显示, 两组患者疗效相近, 表明舒洛地特治疗DR的效果与常规治疗类似。同时本研究也发现, 经16周的治疗后两组患者UAER水平均下降, 且研究组下降更明显。前列地尔通过对血管的扩张作用改善肾血流灌注, 进而减少白蛋白经尿液排出。(下转第29页)

表1 两组患者DR疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	稳定	恶化	总有效率
研究组	36	19(52.78)	11(30.56)	5(13.89)	1(2.78)	30(83.33)
对照组	36	18(50.00)	10(27.78)	6(16.67)	2(5.56)	28(77.78)
χ^2						0.355
P						0.551

表2 治疗前后UAER水平比较($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g}/\text{min}$)

组别	n	时间	UAER
研究组	36	治疗前	153.24 ± 23.56
		治疗后	$67.89 \pm 12.43^{*#}$
对照组	36	治疗前	154.37 ± 22.78
		治疗后	$121.52 \pm 16.35^*$

注: 与治疗前比较, * $P<0.05$; 与对照组比较, # $P<0.05$

表3 治疗前后血清VEGF、ACE、IGF-1水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	VEGF(ng/L)	ACE($\mu\text{g}/\text{L}$)	IGF-1($\mu\text{g}/\text{L}$)
研究组	36	治疗前	223.14 ± 31.12	401.23 ± 36.98	234.23 ± 32.48
		治疗后	$126.49 \pm 16.54^{*#}$	$236.49 \pm 18.47^{*#}$	$152.13 \pm 16.43^{*#}$
对照组	36	治疗前	221.47 ± 30.57	403.19 ± 37.51	232.49 ± 31.74
		治疗后	$159.61 \pm 20.39^*$	$312.64 \pm 26.41^*$	$196.34 \pm 25.63^*$

注: 与治疗前比较, * $P<0.05$; 与对照组比较, # $P<0.05$