

贝前列素钠联合前列地尔治疗糖尿病肾病的有效性和安全性的系统评价与 Meta 分析^Δ

合颖佳*, 刘品麟, 樊文星[#] (昆明医科大学第一附属医院肾脏内科, 昆明 650032)

中图分类号 R973 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)03-0333-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.03.017



摘要 目的:系统评价贝前列素钠联合前列地尔治疗糖尿病肾病的有效性和安全性。方法:检索中国知网、万方数据库、Embase、PubMed 和 the Cochrane Library 等中英文数据库,检索时限为各数据库建库至 2024 年 3 月 31 日,纳入贝前列素钠联合前列地尔治疗糖尿病肾病的随机对照试验(研究组干预措施为常规治疗+前列地尔+贝前列素钠,对照组为常规治疗+前列地尔)。文献筛选、数据提取及质量评估根据 Cochrane 系统评价手册提供的方法进行。采用 RevMan 5.4、Stata 17.0 软件对纳入文献的数据进行 Meta 分析。结果:最终纳入 20 篇文献,共 2 213 例患者。Meta 分析结果显示,研究组患者的 24 h 尿蛋白定量、尿微量白蛋白、尿白蛋白排泄率、尿素氮、血肌酐、胱抑素 C、炎症因子(C 反应蛋白、白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子 α)和血脂指标(总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇)水平等的改善效果均优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。对照组与研究组患者的不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P=0.77$),两药联合应用不会增加不良反应的发生风险。结论:贝前列素钠联合前列地尔在改善糖尿病肾病患者 24 h 尿蛋白定量、尿微量白蛋白、尿白蛋白排泄率、尿素氮、血肌酐、胱抑素 C、炎症因子和血脂指标水平等方面均优于前列地尔,具有较好的临床疗效。

关键词 糖尿病肾病;前列地尔;贝前列素钠;Meta 分析

Systematic Review and Meta-Analysis on Efficacy and Safety of Beraprost Sodium Combined with Alprostadil in the Treatment of Diabetic Nephropathy^Δ

HE Yingjia, LIU Pinlin, FAN Wenxing (Dept. of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically review the efficacy and safety of beraprost sodium combined with alprostadil in the treatment of diabetic nephropathy. **METHODS:** Chinese and foreign databases such as CNKI, Wanfang Data, Embase, PubMed and the Cochrane Library were retrieved to collect the randomized controlled trials (RCT) of beraprost sodium combined with alprostadil in the treatment of diabetic nephropathy (the intervention measures of the study group were conventional treatment + alprostadil + beraprost sodium, while the control group received conventional treatment + alprostadil). The retrieval time was from the establishment of the database to Mar. 31st, 2024. The Cochrane systematic review manual was used for literature screening, quality evaluation and data extraction. Meta-analysis was performed by using RevMan 5.4 and Stata 17.0 software. **RESULTS:** A total of 20 articles were included, with a total of 2 213 patients. Meta-analysis showed that 24 h urinary protein quantification, urinary microalbumin, urinary albumin excretion rate, urea nitrogen, serum creatinine, cystatin C, inflammatory factor levels (C-reactive protein, interleukin 6, and tumor necrosis factor α) and lipid levels (total cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol) in the treatment group were better than those in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions between control group and study group ($P=0.77$), and the combination of two drugs did not increase the risk of adverse drug reactions. **CONCLUSIONS:** Beraprost sodium combined with alprostadil is superior to alprostadil in improving the levels of 24 h urinary protein quantification, urinary microalbumin, urinary albumin excretion rate, urea nitrogen, serum creatinine, cystatin C, inflammatory factors, and lipid indicators in patients with diabetic nephropathy, and it has better clinical efficacy than alprostadil.

KEYWORDS Diabetic nephropathy; Alprostadil; Beraprost sodium; Meta-analysis

^Δ 基金项目:云南省中青年学术和技术带头人后备人才项目(No. 2022205AC160062);昆明医科大学第一附属医院“535”高层次人才培养项目(No. 2022535D06);昆明医科大学中青年学科带头人及后备人选——“乘风”人才培养计划

* 硕士研究生。研究方向:代谢性肾病临床与基础。E-mail:15284427227@163.com

[#] 通信作者:主任医师,博士,教授,博士生导师。研究方向:代谢性肾病临床与基础。E-mail:fanwx2020@163.com

糖尿病是以高血糖水平为特征的长期代谢状态,常伴有微血管和大血管并发症,以及一系列非典型并发症,如视网膜病变、肾病、外周血管疾病和脑血管疾病等^[1-2]。糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)为糖尿病最常见且最严重的并发症之一,目前已成为慢性肾脏病和终末期肾病的主要原因^[3]。调查结果显示,我国 DN 患病人数由 1990 年的 1 734 万增至 2019 年的 3 165 万,不仅对社会公共安全造成了严重危害,而且增加了医疗负担和社会成本^[4]。贝前列素钠(beraprost sodium, BPS)是一种血管活性物质,临床研究证实其可以扩张肾血管,增加肾血流量,抑制血栓素 A2 合成、血小板聚集和免疫复合物形成,并防止肾小球血栓形成,减少蛋白尿^[5]。前列地尔与其药理作用相似,可以减少尿蛋白,改善肾功能。比较 BPS 联合前列地尔与单纯使用前列地尔治疗 DN 的有效性和安全性,有一定的临床指导意义。但目前缺乏大型随机对照试验(RCT),且理论上讲 2 种前列腺素类药物联合应用的可行性欠佳,临床尚缺乏高质量的证据。本研究通过系统评价方法,纳入检索到的 RCT,对 BPS 联合前列地尔治疗 DN 的效果进行 Meta 分析,为临床治疗提供循证医学的科学参考依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)研究类型:RCT。(2)研究对象:种族、国籍不限,年龄>18 岁,符合《中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识》中 DN 的诊断标准。(3)干预措施:研究组为常规治疗(根据患者病情控制血压和血糖、调脂等对症治疗)+前列地尔+BPS,对照组为常规治疗+前列地尔。(4)结局指标:①主要结局指标,包括尿蛋白水平指标[24 h 尿蛋白定量、尿蛋白排泄率(UAER)和尿微量白蛋白(UmAlb)]、肾功能指标[血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)和胱抑素 C(Cys-C)];②次要结局指标,包括炎症指标[肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、白细胞介素 6(IL-6)和 C 反应蛋白(CRP)]、血脂指标[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)];③安全性指标,即不良反应发生率。(5)排除标准:案例报告、动物实验以及综述类文献;不符合纳入标准的文献;重复发表的文献;数据缺失的文献。

1.2 文献检索策略

数据库及检索词选择:网络检索中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、维普数据库(VIP)和中国生物医学文献数据库(CBM),以“前列地尔”“贝前列素钠”“糖尿病”和“糖尿病肾脏疾病”为检索词;网络检索 PubMed、Web of Science、Embase 和 the Cochrane Library 等数据库,以“beraprost sodium”“Alprostadiol”和“diabetic kidney disease”等为检索词。检索时间为建库至 2024 年 3 月 31 日。

1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

根据纳入与排除标准筛选相关文献,并将数据录入 Excel 软件。对数据进行处理,如遇争议,则复核纳入的文献和提取的数据。依据 Cochrane 评价手册对文献进行质量评价,由 2 名研究者分别评估随机方法、分配隐藏、是否使用盲法、结局数据完整性、选择性报告及其他偏倚,并用“低风险”“高风险”

和“未知风险”进行分类。

1.4 统计学方法

使用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。连续性变量使用均数差(MD)表示,二分类变量使用比值比(OR)表示,计算 95%CI。采用 χ^2 检验和 I^2 值对纳入文献进行异质性检验,若存在异质性($I^2>50\%$, $P<0.1$),则采用随机效应模型进行分析;若不存在异质性($I^2\leq 50\%$, $P\geq 0.1$),则采用固定效应模型进行分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。通过 Egger 法生成漏斗图,评估发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选结果与纳入文献的基本特征

按照检索策略,在数据库中共检索到 281 篇文献(CNKI 35 篇, Wanfang Data 98 篇, VIP 101 篇, CBM 3 篇, PubMed 24 篇, Web of Science 18 篇, Embase 1 篇, the Cochrane Library 1 篇),筛选后最终纳入 20 篇^[6-25],见图 1。共涉及 2 213 例患者,其中研究组 1 107 例,对照组 1 106 例,所有纳入研究的基线均可比($P>0.05$)。纳入文献的基本特征见表 1。

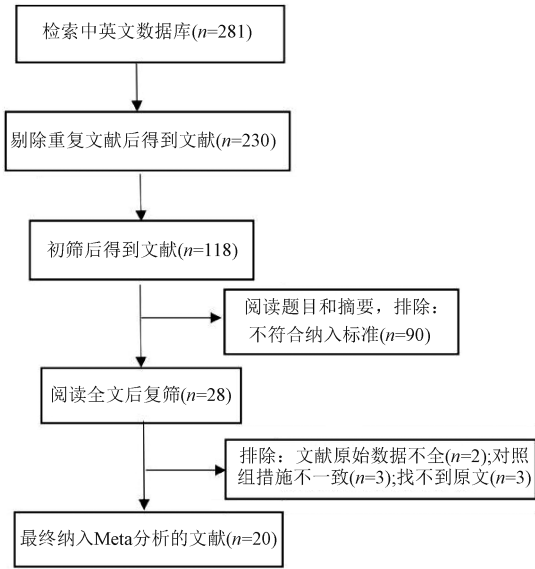


图 1 文献筛选结果

2.2 纳入研究的质量评价

纳入的 20 项研究均提及随机分组,其中 10 项使用完全随机法,7 项使用随机数字表法,其余研究未说明具体方法;1 项研究使用双盲法,其余研究均未提及分配隐藏及盲法;1 项研究具体报告了人员失访及退出的情况,且均说明了失访及退出人员来自的组别及具体原因;所有研究数据均完整。纳入研究的偏倚风险见图 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 主要结局指标:(1)尿蛋白水平指标。①11 篇文献^[6,12-14,16,18-23]报告了 24 h 尿蛋白定量水平,Meta 分析结果显示,研究组患者的 24 h 尿蛋白定量水平低于对照组,差异有统计学意义($MD=-0.52$, $95\%CI=-0.66\sim-0.38$, $Z=7.38$, $P<0.000 01$),见图 3。②10 篇文献^[6,8,10,13-14,19-23]报告了 UmAlb 水平,Meta 分析结果显示,研究组患者的 UmAlb 水平低于对

表 1 纳入文献的基本特征

文献	平均年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)		样本量/例		疗程/ 周	干预措施			结局指标
	研究组	对照组	研究组/ 对照组	男性/ 女性		研究组	对照组		
崔向勇(2015年) ^[6]	67.20±2.10	66.20±1.50	42/42	48/36	4	常规治疗+前列地尔 10 μg, 1 日 1 次+BPS 40 mg, 1 日 3 次	常规治疗+前列地尔 10 μg, 1 日 1 次	12356	
孔岩等(2012年) ^[7]	59.30±9.20		45/45	44/46	4	常规治疗+前列地尔 10 μg, 1 日 1 次+BPS 40 mg, 1 日 3 次	常规治疗+前列地尔 10 μg, 1 日 1 次	1011234	
赖小航等(2016年) ^[8]	70.50±5.60	71.30±6.00	30/30	39/21	4	常规治疗+前列地尔 10 μg, 1 日 1 次+BPS 40 mg, 1 日 3 次	常规治疗+前列地尔 10 μg, 1 日 1 次	235101123	
刘海琴等(2019年) ^[9]	68.80±6.10	68.40±6.80	60/60	58/62	4	常规治疗+前列地尔 10 μg, 1 日 1 次+BPS 40 mg, 1 日 3 次	常规治疗+前列地尔 10 μg, 1 日 1 次	2456789	
刘洁(2015年) ^[10]	76.85±10.34		40/40	46/36	4	常规治疗+前列地尔 10 μg, 1 日 1 次+BPS 40 mg, 1 日 3 次	常规治疗+前列地尔 10 μg, 1 日 1 次	2359101123	
吕秀娟等(2023年) ^[11]	67.20±2.10	66.20±1.50	44/44	54/34	4	常规治疗+前列地尔 10 μg, 1 日 1 次+BPS 40 mg, 1 日 3 次	常规治疗+前列地尔 10 μg, 1 日 1 次	2456789	
苏佩琼等(2021年) ^[12]	78.08±9.63	78.49±9.40	59/59	59/36	4	常规治疗+前列地尔 10 μg, 1 日 1 次+BPS 40 mg, 1 日 3 次	常规治疗+前列地尔 10 μg, 1 日 1 次	14591	
孙永艳等(2014年) ^[13]	47.50±17.30	49.10±19.30	39/39	31/47	4	常规治疗+前列地尔 10 μg, 1 日 1 次+BPS 40 mg, 1 日 3 次	常规治疗+前列地尔 10 μg, 1 日 1 次	12351011234	
王丽(2018年) ^[14]	68.53±3.15	68.25±3.33	80/80	28/16	4	常规治疗+前列地尔 10 μg, 1 日 1 次+BPS 40 mg, 1 日 3 次	常规治疗+前列地尔 10 μg, 1 日 1 次	134	
吴春林等(2023年) ^[15]	65.16±2.45	64.58±1.89	46/46	26/18	4	常规治疗+前列地尔 10 μg, 1 日 1 次+BPS 40 mg, 1 日 3 次	常规治疗+前列地尔 10 μg, 1 日 1 次	478101123	
姚冰等(2015年) ^[16]	65.80±4.33	65.89±4.28	58/58	37/22	4	常规治疗+前列地尔 10 μg, 1 日 1 次+BPS 40 mg, 1 日 3 次	常规治疗+前列地尔 10 μg, 1 日 1 次	125101123	
应长江等(2014年) ^[17]	50.21±15.40		23/22	35/24	4	常规治疗+前列地尔 10 μg, 1 日 1 次+BPS 40 mg, 1 日 3 次	常规治疗+前列地尔 10 μg, 1 日 1 次	5101	
余玲(2021年) ^[18]	58.21±5.64	58.45±5.62	65/65	21/18	4	常规治疗+前列地尔 10 μg, 1 日 1 次+BPS 40 mg, 1 日 3 次	常规治疗+前列地尔 10 μg, 1 日 1 次	125791	
张国召等(2016年) ^[19]	66.50±8.90	65.80±8.70	24/24	20/19	4	常规治疗+前列地尔 10 μg, 1 日 1 次+BPS 40 mg, 1 日 3 次	常规治疗+前列地尔 10 μg, 1 日 1 次	12356	
张浩等(2014年) ^[20]	69.40±3.50	68.10±3.20	51/51	43/37	4	常规治疗+前列地尔 2 mL, 1 日 1 次+BPS 40 mg, 1 日 3 次	常规治疗+前列地尔 2 mL, 1 日 1 次	12356101123	
张林霞等(2015年) ^[21]	69.90±6.70	70.80±6.90	34/34	44/36	4	常规治疗+前列地尔 2 mL, 1 日 1 次+BPS 40 mg, 1 日 3 次	常规治疗+前列地尔 2 mL, 1 日 1 次	13	
周彬(2019年) ^[22]	69.40±4.10	68.10±3.80	60/60	27/19	4	常规治疗+前列地尔 10 μg, 1 日 1 次+BPS 40 mg, 1 日 3 次	常规治疗+前列地尔 10 μg, 1 日 1 次	12356	
贾楠等(2020年) ^[23]	49.10±20.90	50.30±19.80	60/60	23/23	4	常规治疗+前列地尔 10 μg, 1 日 1 次+BPS 40 mg, 1 日 3 次	常规治疗+前列地尔 10 μg, 1 日 1 次	12356101123	
Xu 等(2020年) ^[24]	52.38±9.36	52.38±9.36	52/50	10/28	4	常规治疗+前列地尔 10 μg, 1 日 1 次+BPS 40 mg, 1 日 3 次	常规治疗+前列地尔 10 μg, 1 日 1 次	6	
崔利娜等(2020年) ^[25]	70.99±8.12	71.30±8.27	71/71	37/21	4	常规治疗+前列地尔 10 μg, 1 日 1 次+BPS 40 mg, 1 日 3 次	常规治疗+前列地尔 10 μg, 1 日 1 次	41	

注:①24 h 尿蛋白定量;②BUN;③UmAlb;④UAER;⑤SCr;⑥Cys-C;⑦CRP;⑧IL-6;⑨TNF-α;⑩TC;⑪TG;⑫LDL-C;⑬HDL-C;⑭不良反应。

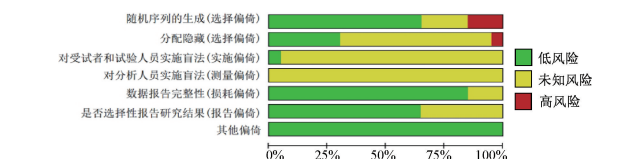


图 2 纳入研究的偏倚风险

照组, 差异有统计学意义 ($MD = -56.17, 95\% CI = -66.24 \sim -46.10, Z = 10.94, P < 0.000\ 01$), 见图 4。③ 5 篇文献^[9, 11-12, 15, 25] 报告了 UAER 水平, Meta 分析结果显示, 研究组患者的 UAER 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($MD = -23.43, 95\% CI = -29.43 \sim -17.44, Z = 7.67, P < 0.000\ 01$), 见图 5。④ 12 篇文献^[6, 8-11, 13, 16, 18-20, 22-23] 报告了 BUN 水平, Meta 分析结果显示, 研究组患者的 BUN 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($MD = -0.72, 95\% CI = -1.25 \sim -0.20, Z = 2.69, P = 0.007$), 见图 6。上述结局指标的 Meta 分析, 异质性检验发现各研究间存在统计学异质性 ($I^2 > 50\%$), 均采用随机效应模型。

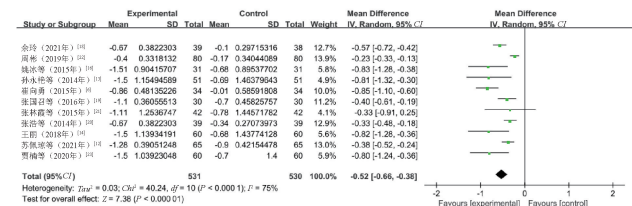


图 3 两组患者 24 h 尿蛋白定量水平比较的 Meta 分析森林图

(2) 肾功能指标。① 14 篇文献^[6, 8-13, 16-20, 22-23] 报告了 SCr 水平, Meta 分析结果显示, 研究组患者的 SCr 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($MD = -16.37, 95\% CI = -22.42 \sim -10.33, Z = 5.31, P < 0.000\ 01$), 见图 7。② 7 篇文献^[6, 9, 19-20, 22-24] 报告了

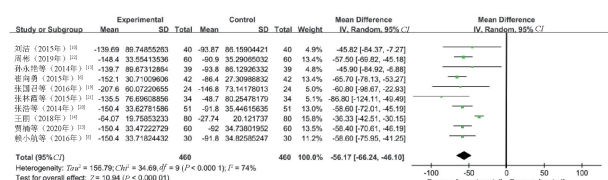


图 4 两组患者 UmAlb 水平比较的 Meta 分析森林图

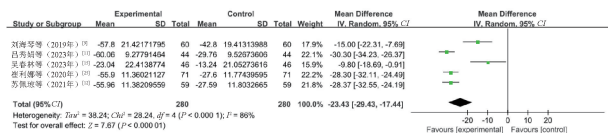


图 5 两组患者 UAER 水平比较的 Meta 分析森林图

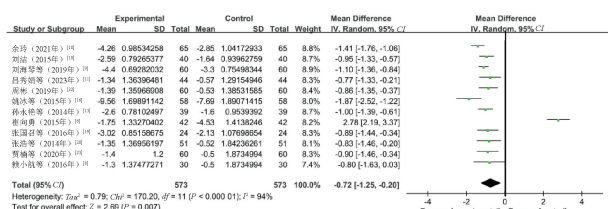


图 6 两组患者 BUN 水平比较的 Meta 分析森林图

Cys-C 水平, Meta 分析结果显示, 研究组患者的 Cys-C 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($MD = -0.64, 95\% CI = -0.96 \sim -0.33, Z = 4.00, P < 0.000\ 01$), 见图 8。上述结局指标的 Meta 分析, 异质性检验发现各研究间存在统计学异质性 ($I^2 > 50\%$), 均采用随机效应模型。

2.3.2 次要结局指标: (1) 炎症指标。① 4 篇文献^[9, 11, 15, 18] 报告了 CRP 水平, Meta 分析结果显示, 研究组患者的 CRP 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($MD = -0.98, 95\% CI = -1.73 \sim -0.23, Z = 2.55, P = 0.01$), 见图 9。② 3 篇文献^[9, 11, 15] 报告了 IL-6 水平, Meta 分析结果显示, 研究组患者的 IL-6 水平低于对

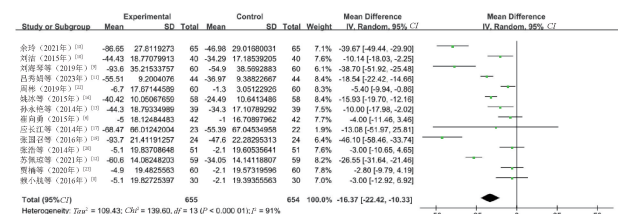


图 7 两组患者 SCr 水平比较的 Meta 分析森林图

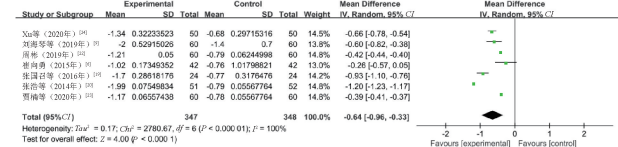


图 8 两组患者 Cys-C 水平比较的 Meta 分析森林图

照组,差异有统计学意义($MD=-3.70, 95\%CI=-5.59\sim-1.82, Z=3.85, P=0.0001$),见图 10。③4 篇文献^[9,11-12,18]报告了 TNF- α 水平,Meta 分析结果显示,研究组患者的 TNF- α 水平低于对照组,差异有统计学意义($MD=-6.10, 95\%CI=-9.03\sim-3.17, Z=4.08, P<0.0001$),见图 11。上述结局指标的 Meta 分析,异质性检验发现各研究间存在统计学异质性($I^2>50\%$),均采用随机效应模型。

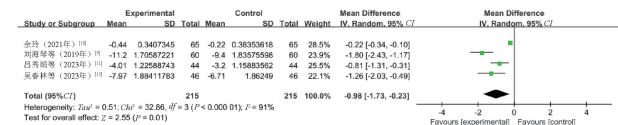


图 9 两组患者 CRP 水平比较的 Meta 分析森林图

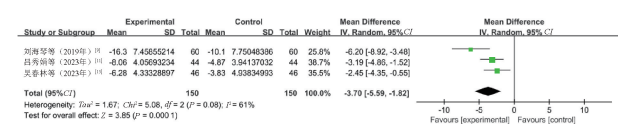


图 10 两组患者 IL-6 水平比较的 Meta 分析森林图

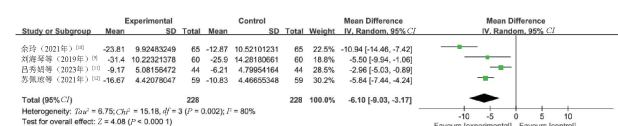


图 11 两组患者 TNF- α 水平比较的 Meta 分析森林图

(2) 血脂指标。①9 篇文献^[7-8,10,13,15-17,20,23]报告了 TC 水平,Meta 分析结果显示,研究组患者的 TC 水平低于对照组,差异有统计学意义($MD=-0.96, 95\%CI=-1.25\sim-0.67, Z=6.48, P<0.0001$),见图 12。②9 篇文献^[7-8,10,13,15-17,20,23]报告了 TG 水平,Meta 分析结果显示,研究组患者的 TG 水平低于对照组,差异有统计学意义($MD=-0.44, 95\%CI=-0.51\sim-0.38, Z=13.56, P<0.0001$),见图 13。③8 篇文献^[7-8,10,13,15-16,20,23]报告了 LDL-C 水平,Meta 分析结果显示,研究组患者的 LDL-C 水平低于对照组,差异有统计学意义($MD=-0.62, 95\%CI=-0.85\sim-0.39, Z=5.31, P<0.0001$),见图 14。④8 篇文献^[7-8,10,13,15-16,20,23]报告了 HDL-C 水平,Meta 分析结果显示,研究组患者的 HDL-C 水平高于对照组,差异有统计学意义

($MD=0.35, 95\%CI=0.27\sim0.42, Z=9.22, P<0.0001$),见图 15。TC、LDL-C 和 HDL-C 等 3 项结局指标的 Meta 分析,异质性检验发现各研究间存在统计学异质性($I^2>50\%$),均采用随机效应模型;TG 水平的各研究间异质性较低($I^2<50\%$),采用固定效应模型。

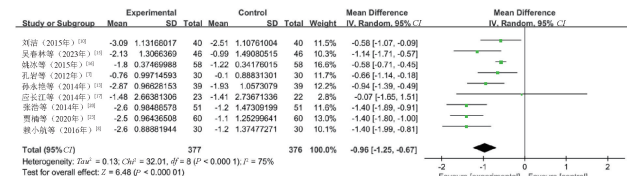


图 12 两组患者 TC 水平比较的 Meta 分析森林图

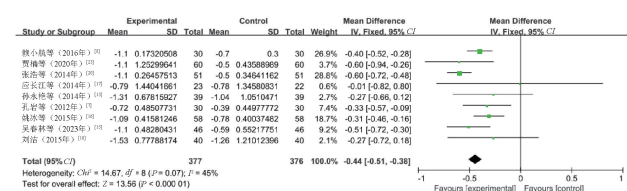


图 13 两组患者 TG 水平比较的 Meta 分析森林图

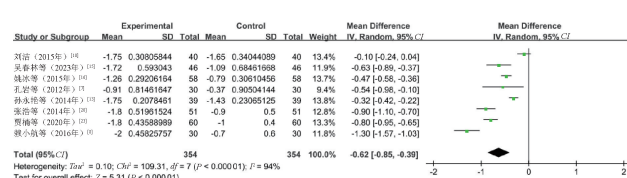


图 14 两组患者 LDL-C 水平比较的 Meta 分析森林图

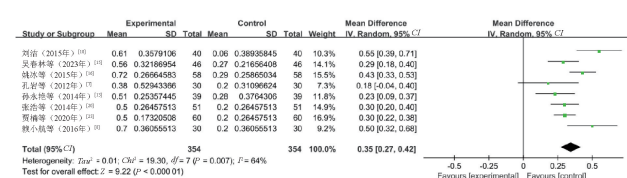


图 15 两组患者 HDL-C 水平比较的 Meta 分析森林图

2.3.3 安全性指标:6 篇文献^[7,12-14,18,25]报告了不良反应发生情况,包括轻度头晕、头痛、恶心和血管炎等。异质性检验发现各研究间异质性较低($I^2<50\%$),采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,研究组与对照患者的不良反应发生率相当,差异无统计学意义($OR=0.92, 95\%CI=0.51\sim1.64, Z=0.29, P=0.77$),见图 16。

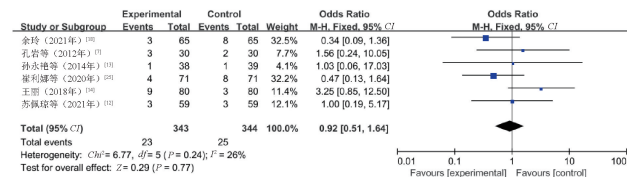
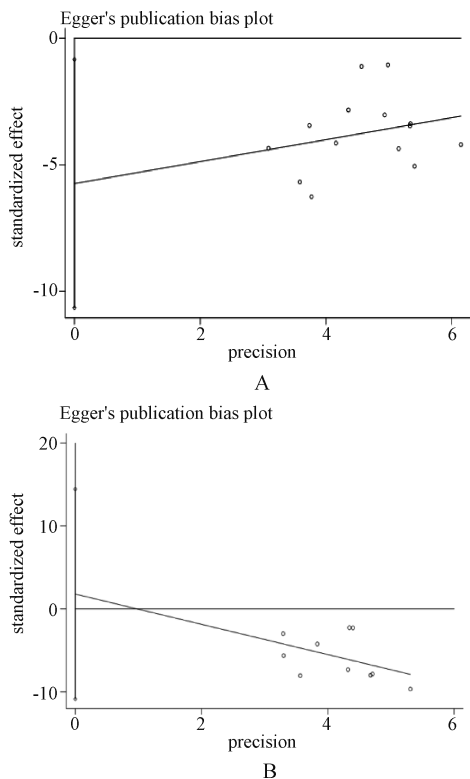


图 16 两组患者不良反应发生率比较的 Meta 分析森林图

2.4 发表偏倚

以 24 h 尿蛋白定量、BUN 作为结局指标评价发表偏倚,发现各研究点主要分布在两侧,漏斗图左右两侧基本对称,提示存在发表偏倚的可能性较小,见图 17。



A. 24 h 尿蛋白定量; B. BUN。

图 17 Egger 法生成的 24 h 尿蛋白定量、BUN 的漏斗图

3 讨论

近年来,糖尿病的发病率及其并发症发生风险显著升高,预计至 2030 年,全球糖尿病发病率将增至 7.7%^[26]。糖尿病的早期症状隐匿,易漏诊,并且疾病进展迅速。I、II 期 DN 患者并无明显临床症状或仅有一过性蛋白尿,大多数患者的首发症状是蛋白尿,即尿液中的 UAER 升高至 30~300 mg/24 h(或尿白蛋白肌酐比值为 30~300 mg/g),表明疾病已进展至 III 期^[3]。目前虽然尚无完全治愈 DN 的方法,但早期药物治疗可以显著改善病情和预后,并降低进展至肾衰竭的风险。因此,早期诊断和及时的药物干预对 DN 至关重要。肾素-血管紧张素系统抑制剂是 DN 的一线用药,可以减少尿蛋白,延缓肾功能恶化,但是其不良反应(干咳、高钾血症)是限制其临床应用的重要问题^[27-28]。除了传统的治疗方法外,新型药物如 BPS 等显示出一定的潜力,有望为 DN 的治疗带来新的突破。BPS 是一种稳定的、口服活性前列腺素,其扩张血管和改善外周循环的作用,可能有助于减轻肾小管间质的缺氧和损伤,延缓肾功能降低的进展^[29]。实验研究结果表明,前列腺素(PGE1)可显著恢复 2 型糖尿病大鼠肾脏中的自噬、胰岛素抵抗和成纤维细胞生长因子 21 表达,从而减轻胰岛素抵抗,预防糖尿病的进展^[30]。

本研究发现,BPS 与前列地尔联合应用在改善尿蛋白水平、肾功能指标方面效果显著,可以降低 24 h 尿蛋白定量、UmAlb、UAER、SCr、BUN 和 Cys-C 水平,表明上述 2 药合用可以保护 DN 患者的肾功能,减少蛋白尿。1 项临床研究结果表明,BPS 可以发挥保护肾小管细胞功能,改善肾小管间质缺氧和损伤,延缓肾功能的发展^[31]。炎症反应是 DN 发生、发展的

重要机制,降低机体炎症反应,是治疗 DN 的重要方面^[32]。本次 Meta 分析结果显示,BPS 与前列地尔联合应用可以明显降低 DN 患者的炎症因子和血脂水平。1 项实验研究结果表明,BPS 可以通过降低氧化应激和减少炎症细胞因子的生成来改善 DN 大鼠的肾功能和保护肾脏,也可以减少 DN 大鼠的尿蛋白排泄^[33]。此外,低水平的胆固醇、TG 与从中度白蛋白尿到正常白蛋白尿的回归相关联^[34]。本次 Meta 分析结果表明,BPS 与前列地尔联合应用可以使 DN 患者的 TC、TG、LDL-C 等指标水平降低,HDL-C 水平升高,进一步突显了这种联合治疗的潜力和重要性。与此同时,前列地尔与 BPS 具有相似的药理机制,都只抑制血小板聚集,不影响凝血机制,避免了出血的风险。主要考虑这种联合治疗可以更好地调节人体内稳态,增强抗氧化应激的作用,有利于改善肾功能、减轻炎症、调节血脂。

综上所述,BPS 与前列地尔联合应用能够改善肾功能,从而对 DN 患者产生益处,且不会增加不良反应的发生风险,为 DN 的治疗提供了新的方向和思路。然而,为进一步验证上述结论,还需要进行更多大规模、高质量、多中心的 RCT 研究。

参考文献

- [1] LI J P, FU M M, LI X X, et al. Cell-based therapy for diabetic cardiovascular complications: prospects and challenges[J/OL]. Br J Pharmacol. [2024-07-12]. <https://doi.org/10.1111/bph.16475>.
- [2] LYSSENKO V, VAAG A. Genetics of diabetes-associated microvascular complications[J]. Diabetologia, 2023, 66(9): 1601-1613.
- [3] GHEITH O, FAROUK N, NAMPOORY N, et al. Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors[J]. J Nephropharmacol, 2016, 5(1): 49-56.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会, 国家基本公共卫生服务项目基层糖尿病防治管理办公室. 国家基层糖尿病肾脏病防治技术指南(2023)[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(12): 1394-1405.
- [5] XIA J, SHEN S M. Efficacy of beraprost sodium in the treatment of diabetic nephropathy in elderly patients[J]. Int J Clin Exp Med, 2019, 12(5): 5927-5932.
- [6] 崔向勇. 探讨前列地尔序贯疗法治疗老年临床期糖尿病肾病患者的疗效[J]. 临床研究, 2015(11): 45-46, 47.
- [7] 孔岩, 单春艳, 常宝成, 等. 前列地尔序贯疗法对临床蛋白尿期糖尿病肾病的疗效观察[J]. 临床荟萃, 2012, 27(12): 1013-1017.
- [8] 赖小航, 杨沛华. 探讨前列地尔序贯疗法治疗老年临床期糖尿病肾病的临床效果[J]. 当代医学, 2016, 22(7): 154-155.
- [9] 刘海琴, 胡文博, 刘文花, 等. 前列地尔序贯疗法治疗老年早期糖尿病肾病患者对肾功能、炎症水平、免疫功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(4): 790-793.
- [10] 刘洁. 前列地尔序贯疗法治疗老年临床期糖尿病肾病患者的临床疗效[J]. 医药前沿, 2015(23): 218-219.
- [11] 吕秀娟, 陈新, 王艳, 等. 贝前列素钠结合前列地尔治疗对老年早期糖尿病肾病患者 LAP、PCX 及 NF-κB 活性的影响[J]. 中国现代药物应用, 2023, 17(15): 113-116.
- [12] 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-κB 活性的影响[J].

中国老年学杂志, 2021, 41(4): 730-733.

[13] 孙永艳, 杨叶虹. 前列地尔序贯治疗糖尿病肾病的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2014(11): 1262-1265.

[14] 王丽. 糖尿病肾病临床期老龄患者实施前列地尔序贯治疗的效果观察[J]. 智慧健康, 2018, 4(27): 94-95.

[15] 吴春林, 李杰. 贝前列素钠片联合前列地尔治疗糖尿病肾病的临床研究[J]. 现代医学与健康研究, 2023, 7(20): 30-32.

[16] 姚冰, 曹春宇. 贝前列素钠与前列地尔对老年糖尿病肾病患者肾功能、血脂及血黏度的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(20): 5804-5805.

[17] 应长江, 周晓燕, 周冬梅, 等. 前列地尔联合贝前列素钠片序贯疗法治疗糖尿病肾病Ⅲ期的效果观察[J]. 中国当代医药, 2014, 21(36): 106-108.

[18] 余玲. 贝前列素钠联合前列地尔序贯疗法对早期糖尿病肾病患者尿蛋白相关指标的影响[J]. 临床研究, 2021, 29(7): 42-43.

[19] 张国召, 卢志远, 任祺, 等. 前列腺素类药物序贯疗法对糖尿病肾病患者血液和尿液样本中肾功能指标的影响[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(18): 2188-2191.

[20] 张浩, 罗丹. 前列地尔序贯疗法治疗老年临床期糖尿病肾病患者临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(19): 5356-5358.

[21] 张林霞, 孙茜, 孙波. 前列地尔注射液与贝前列素钠片序贯治疗老年糖尿病肾病的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(7): 1754-1756.

[22] 周彬. 前列地尔序贯疗法治疗老年临床期糖尿病肾病患者临床疗效[J]. 中国实用医药, 2019, 14(16): 115-116.

[23] 贾楠, 王正杰, 张莹, 等. 前列地尔联合贝前列素钠序贯治疗糖尿病肾病疗效观察[J]. 临床军医杂志, 2020, 48(4): 450-452.

[24] XU X W, PAN X J, 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.

[25] 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.

[26] SHAW J E, SICREE R A, ZIMMET P Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2010, 87(1): 4-14.

[27] BRENNER B M, COOPER M E, DE ZEEUW D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy[J]. N Engl J Med, 2001, 345(12): 861-869.

[28] BOLIGNANO D, PISANO A, COPPOLINO G. The dark side of blocking RAS in diabetic patients with incipient or manifested nephropathy[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2016, 124(6): 350-360.

[29] 糖尿病肾病多学科诊治与管理共识专家组. 糖尿病肾病多学科诊治与管理专家共识[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(5): 522-527.

[30] 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.

[31] 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.

[32] NAVARRO J F, MORA C. Role of inflammation in diabetic complications[J]. Nephrol Dial Transplant, 2005, 20(12): 2601-2604.

[33] GUAN J, LONG L, CHEN Y Q, et al. Effects of beraprost sodium on renal function and inflammatory factors of rats with diabetic nephropathy[J]. Genet Mol Res, 2014, 13(2): 4154-4158.

[34] PERKINS B A, FICOCIELLO L H, SILVA K H, et al. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes[J]. N Engl J Med, 2003, 348(23): 2285-2293.

(收稿日期:2024-07-14 修回日期:2024-08-31)

(上接第 332 页)

[38] 宋维海, 代晶. 独活寄生汤治疗活动期类风湿性关节炎临床观察[J]. 四川中医, 2016, 34(11): 112-114.

[39] 王爽, 荣大奇. 独活寄生汤治疗类风湿关节炎患者的效果分析[J]. 中国卫生标准管理, 2023, 14(9): 146-150.

[40] 李江红, 刘昌昊. 热痹颗粒联合甲氨蝶呤、双氯芬酸钠治疗活动期类风湿关节炎湿热痹阻证 26 例临床观察[J]. 风湿病与关节炎, 2023, 12(9): 22-26.

[41] 王鹏飞. 热痹颗粒治疗湿热痹阻型类风湿关节炎临床观察[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2021.

[42] 张燕英, 孙志刚, 尚新伟, 等. 热痹泰颗粒剂治疗类风湿性关节炎湿热痹阻证 30 例[J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(4): 42-43.

[43] GILES J T. Extra-articular manifestations and comorbidity in rheumatoid arthritis: potential impact of pre-rheumatoid arthritis prevention[J]. Clin Ther, 2019, 41(7): 1246-1255.

[44] DU Y T, LIU L, NIU Z Z, et al. Efficacy of TCM fumigation using dampness-and-cold-dispelling formula combined with methotrexate and leflunomide treating rheumatoid arthritis with cold-dampness bi syndrome[J]. Clin Complement Med Pharmacol, 2024, 4(1): 100126.

[45] 林昌松, 姜彤, 刘晓玲, 等. 陈纪藩治疗类风湿关节炎临证经验述要[J]. 中医药学刊, 2004, 22(2): 214-216.

[46] 杨昆蓉, 褚贵保, 许东云. 从临床实践认识类风湿关节炎中医病机及治疗体会[J]. 风湿病与关节炎, 2012, 1(6): 43, 66.

[47] 黄书谦, 曹正龙. 何石泉诊治类风湿关节炎经验[J]. 中医药临床杂志, 2011, 23(6): 493-494.

[48] 陈媛清, 崔森, 马红梅, 等. 独活寄生汤对类风湿关节炎患骨修复的影响[J]. 世界中医药, 2020, 15(23): 3671-3674.

[49] 梁霄, 李娅兰, 张筠昊, 等. 基于 TLR2/p38 MAPK/NF- κ B 信号通路探讨独活寄生汤对类风湿性关节炎大鼠的抗炎作用及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(11): 43-52.

[50] 郭嘉. 三痹汤加减方治疗类风湿关节炎(肝肾不足型)的临床观察及对血清 IL-6、TNF- α 水平的影响[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2022.

[51] 单文婷, 杨晓龙, 刘霞. 基于网络药理学探讨羌活、独活、苍术治疗类风湿性关节炎的作用机制[J]. 药物资讯, 2023, 12(4): 387-400.

(收稿日期:2024-08-26 修回日期:2024-09-26)