

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.12.033

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.12.033>

前列地尔在糖尿病肾病中的研究进展

石冰青 综述 孙广东 审校

(吉林大学第二医院肾内科, 长春 130000)

[摘要] 前列地尔注射液的主要成分前列腺素E1(prostaglandin E1, PGE1)是一种极强的生理活性物质, 具有广泛的生理药理作用, 可通过抑制血小板聚集、抑制炎症反应、扩张肾血管等多种途径治疗糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN), 疗效佳、安全性良好。目前研究证实前列地尔注射液单独应用、序贯治疗或联合其它药物均可降低DN患者24 h尿蛋白定量、血肌酐、尿微量白蛋白及血尿素氮等相关指标, 有效改善肾功能, 延缓肾脏疾病进展且早期应用疗效更佳。另外, PGE1在DN的治疗中不良反应少, 对于老年患者(60岁以上)仍具有较好的安全性, 具有很高的临床应用价值。

[关键词] 前列地尔注射液; 糖尿病肾病; 尿蛋白

Research progress of alprostadil in diabetic nephropathy

SHI Bingqing, SUN Guangdong

(Department of Nephrology, Second Hospital of Jilin University, Changchun 130000, China)

Abstract Prostaglandin E1 (PGE1), a major component of prostaglandin injection, is a potent physiologically active substance with a wide range of physiological and pharmacological effects. It can be used to treat diabetic nephropathy (DN) through various mechanisms, such as inhibiting platelet aggregation, inhibiting inflammatory reaction and dilating renal vessels. It is effective and safe. The current study evidenced that alprostadil injection can be used alone, in sequential treatment or with other drugs. Any of these can reduce 24 h urinary proteinuria, serum creatinine, urinary albumin, blood urea nitrogen and other related indicators of DN, thus effectively improve renal function, and delay the progression of kidney disease, and it is more effective with early treatment. In addition, in the treatment of DN, PGE1 have less adverse effect. Even for elderly patients (60 years of age), it is still safe with high clinical value.

Keywords alprostadil injection; diabetic nephropathy; urinary protein

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病的严重微血管并发症, 是由糖尿病引起的蛋白滤过和排泄异常, 以及免疫反应和肾小球毛细血管的损伤引发肾小球病变, 继发性的肾小球微

血管内凝血所形成的微血栓及纤维蛋白的沉积使病变持续发展、肾功能逐步减退, 最终导致终末期肾病及糖尿病患者死亡^[1], 因此如何延缓DN的进展尤为重要。目前尚无确切的方法阻止DN的发

收稿日期 (Date of reception): 2017-09-27

通信作者 (Corresponding author): 孙广东, Email: 13194317360@163.com

生、发展,其治疗方式主要包括早期干预危险因素、给予血管紧张素转换酶抑制药(ACEI)和/或血管紧张素II受体阻断药、终末期肾替代治疗等,缺乏早期有效的治疗药物。前列地尔注射液主要成分前列腺素E1(prostaglandin E1, PGE1)是一种极强的生理活性物质,能够明显扩张血管、抑制血小板聚集、改善微循环,增加机体供氧供血,改善肾血流动力学,改善肾功能^[2]。目前国内已有众多报道^[3-7],前列地尔治疗DN的疗效及安全性得到充分认可。

1 前列地尔的作用机制

1)前列地尔可抑制血小板释放血栓烷A2(thromboxane A2, TXA2),改善前列环素(prostacyclin, PGI2)与其的比例,即PGI2/TXA2,抑制血小板凝聚及免疫复合物形成,减轻高凝状态,防止肾小球内血栓形成^[8]。2)前列地尔抑制炎性细胞因子的生成,减轻肾炎反应,减少肾小球及肾小管细胞凋亡,防止肾小球硬化及降低尿蛋白,从而改善肾功能^[9]。Kishida等^[10]证实PGE1可抑制通过蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)依赖通路介导的人类肾小球系膜细胞中TNF- α 诱导的纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)mRNA表达,从而抑制肾小球硬化,延缓DN进展。另有动物实验^[11]证明长期的前列地尔治疗(超过4周)导致糖尿病小鼠血管生成素-2(angiogenin, Ang-2)和IL-18 mRNA和蛋白水平的显著降低,结果表明在DN早期,前列地尔通过调节Ang-2和IL-18基因实现肾保护作用。3)前列地尔通过舒张血管平滑肌、抑制神经末梢释放去甲肾上腺素,强有力地扩张肾血管,降低出球小动脉阻力,减少肾小球内压力,使肾小球高灌注、高滤过状态得到好转,从而明显改善肾微循环和肾血流量,使肾小球滤过率恢复,肾功能得到改善^[12]。Itoh等^[13]观察到PGE1脂微球载体制剂(Lipo PGE1)给药可降低DN患者循环血浆内皮素-1(endothelin-1, ET-1)水平及尿蛋白的定量。而ET-1作为极强的缩血管物质,其浓度的增加被认为与糖尿病性微血管病变的发病和进展相关,从而得出通过Lipo PGE1给药降低血浆ET-1浓度,可能是改善糖尿病性神经病变和肾病的某种机制。另外Okada等^[14]报道前列地尔可通过抑制肾素-醛固酮系统,纠正肾小球超滤过,改善肾血流量。

2 前列地尔在DN中的应用

2.1 单独应用

目前较多研究^[3,15-17]证实单独应用前列地尔能显著降低DN患者尿蛋白、尿肌酐,且具有抗血小板聚集、抗氧化应激等作用,从而改善肾功能,延缓肾衰竭,改善患者预后及生活质量。张芸等^[3]用PGE1(10 μ g/d,连续14 d)治疗24例2型糖尿病肾病患者(蛋白尿 ≥ 0.5 g/d,慢性肾病II~IV期),证实前列地尔可显著降低尿蛋白、SCr及D-二聚体,并能显著升高血清白蛋白。伏杭江等^[15]观察到前列地尔组(31例,10 μ g/d,连续治疗10 d)治疗后8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-2 deoxyguanosine, 8-OHdG)水平较对照组(30例)明显下降,指出前列地尔在治疗2型糖尿病肾病过程中有显著的抗氧化应激作用。秦永章^[16]选取100例早期DN患者,研究组在对照组的基础上予以前列地尔(1~2 mL/d,共28 d),治疗后研究组的尿肌酐和mAlb较治疗前明显下降,且较对照组显著降低,治疗总有效率明显优于对照组(疗效评定标准:症状明显改善,治疗后尿微量白蛋白排泄率(urine albumin excretion rate, UAER),SCr, BUN下降 $>50\%$,FBG <6.1 mmol/L, HbA1c $<8\%$,判定为显效;症状有所改善,治疗后UAE, SCr, BUN下降 $<50\%$,FBG <6.1 mmol/L, HbA1c $<10\%$,判定为有效;有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$)。陆帅等^[17]用前列地尔(10 μ g/d,共7 d)治疗IV期DN患者40例,指出短期静脉应用前列地尔能减少患者尿清蛋白量和血清 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)水平,从而改善DN患者的预后。

2.2 序贯治疗

目前已知前列地尔短期应用于DN疗效确切,近年来,许多研究^[4-5,18]发现前列地尔注射液短期应用后序贯口服贝前列素片可取得更好的疗效。孙永艳等^[4]选用78例初诊DN临床前期患者,对照组给予常规治疗方案,前列地尔组在对照组基础上第1,2周加用前列地尔注射液(2 mL/d),第3,4周继续常规治疗。前列地尔序贯组第1,2周治疗方法同前列地尔组,第3,4周采用常规治疗联合口服贝前列素钠片(1片/d,3次/d)。结果治疗后3组血清TC, TG, LDL-C, 24 h尿微量白蛋白(24-hour urine microalbumin, 24 h mAlb),尿总蛋白, SCr, BUN, 血栓素B2及肾动脉阻力指

数均显著降低, HDL-C, 24 h尿6-酮前列素F1 α (6-keto-PGF1 α)显著升高, 且治疗后前列地尔组、前列地尔序贯组这些指标改善程度优于对照组, 而前列地尔序贯组优于前列地尔组。张浩等^[18]给予对照组常规治疗和前列地尔(10 μ g/d)2周和常规治疗2周。观察组给予常规治疗+前列地尔(10 μ g/d)2周+常规治疗和贝前列素钠(40 μ g/次, 3次/d)2周。结果治疗后观察组24 h U-TP, SCr, mAlb及BUN 69均显著低于对照组, 证实前列地尔序贯疗法治疗临床期DN能够增强前列地尔的肾保护作用。张林霞等^[5]通过观察107例DN患者, 也证实前列地尔注射液(10 μ g/d, 连续14 d)联合贝前列素钠(40 μ g/d, 连续14 d)序贯疗法较单纯应用前列地尔能更好地改善肾血流, 降低mAlb和尿总蛋白。

2.3 联合应用

较多研究^[3-5,15-18]已证实前列地尔单独治疗DN可有效改善肾功能, 然而近来很多研究表明前列地尔联合ACEI/血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)、中药制剂等其他药物应用于DN也可取得显著疗效。

2.3.1 与 ACEI/ARB 联用

ACEI/ARB类药物是临床上常用的通过改善肾脏血流来保护肾脏功能的药物, 许多研究^[6,19-22]表明PGE1与ACEI/ARB类药物联用能抑制肾素-醛固酮系统活性, 扩张肾小球出球动脉, 降低肾小球基底膜通透性, 使肾小球内滤过压降低而减少蛋白尿, 同时能抑制免疫反应中细胞因子的活性和生成, 减轻肾的炎症反应并减少肾细胞凋亡, 从而产生肾保护作用, 延缓疾病进展。潘美时^[19]采用前列地尔(10 μ g/d)联合贝那普利(10 mg/d)联合治疗30例DN患者, 2个月后观察到联合应用的显效率为40.00%, 高于对照组的23.33%, 且患者BUN、血清肌酐、24 h mAlb定量、24 h尿蛋白排泄率较对照组更低(疗效评价标准: 临床症状、肾功能明显改善, SCr和BUN下降超过40%, 24 h UAER和24 h mAlb下降超过50%, 判定为显效; 临床症状、肾功能好转, SCr和BUN下降低于40%, 24 h UAER和24 h UMALB下降少于50%, 判定为有效; 总有效=显效+有效)。张国艳等^[6]也得出前列地尔(20 μ g/d)联合贝那普利片(5 mg/d)能更有效地改善DN患者的尿蛋白水平, 安全、有效地治疗DN的结论。赵明满等^[23]将PGE1(10 μ g/d)联合赖诺普利(10 mg/d, 口服)治疗早期DN患者35例, 4周后结果显示赖诺普利联合前列地尔可明显减少

早期DN患者24 h UAER, 延缓DN进展。鲁华^[24]将卡托普利(25 μ g/次, 口服, 3次/d)联合前列地尔(10 μ g/d)治疗35例DN患者, 结果联合治疗组BUN、SCr及UAER变化更为明显, 指出两药相互促进, 降低肾小球灌注压, 改善肾功能, 可以更有效地减少蛋白尿。刘光军^[25]将PGE1(10 μ g/d)联合依那普利(5~10 mg/次, 2次/d)治疗DN患者4周, 治疗后, 研究组的BUN、SCr、尿酸(uric acid, UA)、24 h尿蛋白、UAER水平均低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 证实PGE1联合依那普利治疗能够更好地改善肾功能、降低尿蛋白。邹汶兵^[26]曾报道前列地尔(20 μ g/d)联合福辛普利(20 mg/d)连续治疗14 d可显著改善DN患者的尿蛋白水平。卞丽丽等^[27]利用Meta分析对缬沙坦联合前列地尔治疗DN从UAER, SCr, BUN, U-TP的改变上进行疗效评估, 结果表明两药联用在降低24 h mAlb和24 h尿蛋白上明显优于缬沙坦单一用药。马亚丽等^[28]观察3组早期DN患者1个月, A组单用前列地尔(100 μ g/d), B组单口服缬沙坦(80 mg/d), C组联合应用两种药物, 结果显示: 联合用药比单独应用前列地尔或缬沙坦能更好地降低BUN, SCr及UAER, 显著提高临床有效率(疗效评价标准: 临床症状体征明显改善或消失, 尿蛋白明显减少, 尿蛋白排泄率下降 $\geq 50\%$, 判定为显效; 临床症状体征改善, 尿蛋白较前减少, 尿蛋白排泄率下降20%~50%, 判定为有效)。霍世寅等^[20]报道单纯应用替米沙坦或替米沙坦(80 mg/d)联合前列地尔(10 μ g/d)治疗早期DN均可降低蛋白尿, 但联合应用效果更佳, 且随着替米沙坦剂量的增加效果更显著, 指出大剂量替米沙坦(160 mg/d)联合前列地尔能延缓或阻止肾功能损伤的发生、发展。刘婧承等^[21]对公开发表的厄贝沙坦联合PGE1治疗DN的文献进行Meta分析, 结果显示厄贝沙坦联合PGE1对DN的治疗在降低尿蛋白排泄率、SCr、24 h尿蛋白方面均优于单用厄贝沙坦治疗。王卫民^[22]也曾报道前列地尔(10 μ g/d)联合厄贝沙坦(150 mg/d)治疗4周能够有效改善早期DN患者的血流变学和肾功能, 提高生活质量, 效果优于单用厄贝沙坦。

2.3.2 与中药制剂联用

许多中药制剂能抑制血小板聚集、降低血浆黏度, 改善血液流变学, 清除自由基, 改善微循环, 从而降低蛋白尿, 减轻血尿, 保护肾功能, 延缓肾病变进程^[29]。目前中西药结合在临床已被广泛应用, 许多研究^[7,30-35]证实前列地尔注射液与某些中药制剂联用, 通过调节免疫、减轻炎症

反应,改善患者肾血液流动,抑制患者血小板的活化,从而改善肾功能,取得明显疗效。肖扬^[30]研究发现贝前列素钠片(40 μg/次,3次/d)联合参芪降糖颗粒(1袋/d,3次/d)连续治疗DN患者8周可明显降低UAER,24 h U-TP,CCr水平,表明两药联合是中西医结合治疗DN的一条有效途径,能使患者血糖控制稳定,有效改善肾功能。郝世军等^[7]指出前列地尔(10 μg/d)联合黄葵胶囊(5粒/次,3次/d)治疗早期DN时,其总的有效率及24 h U-TP和UAER下降水平明显优于单用前列地尔或常规降糖、降压治疗(疗效判断标准:治疗后临床症状完全缓解,24 h U-TP降低50%以上,判定为显效;治疗后临床症状明显缓解,24 h U-TP降低30%~50%,判定为有效;总有效=显效+有效)。李蕾等^[31]研究前列地尔(10 μg/d)联合雷公藤多甙片(60 mg/d)治疗DN患者3个月,发现两药联用可改善患者临床症状,保护其肾功能,是临床治疗DN的较好办法。周彬等^[32]报道前列地尔(10 μg/d)联合黄芪(20 mL/d)或参麦(20 mL/d)治疗DN患者4周能显著降低炎症因子IL-6, TNF-α和Toll样受体(Toll-like receptor 4, TLR4)水平,且效果优于单独使用前列地尔,表明其疗效可能是通过调节免疫、减轻炎症反应而实现的。乌新春等^[33]将前列地尔(10 μg/d)联合复方丹参滴丸(10粒/d,3次/d)治疗99例III期DN患者4周,观察到两药联用能有效降低尿蛋白,UMA,血栓素B2水平,表明两药联用能抑制血小板的活化,有效改善肾血流和肾功能,且其疗效优于单独应用前列地尔。林海洋等^[34]将PGEI(10 μg/d)联合苦碟子(40 mL/d)治疗39例早期DN患者,2周后观察到UAER,尿β2-MG, BUN和SCr明显下降,疗效优于单用前列地尔。康英英等^[35]也证实静脉应用前列地尔联合川芎嗪注射液能够降低DN患者尿蛋白。

2.3.3 其他

前列地尔注射液应用广泛,与诸多类药物联合应用于DN都取得较好疗效。阮希成^[36]通过将早期DN患者随机分为对照组、前列地尔组(10 μg/d,共3周)、依帕司他组(50 mg/次, tid,共12周)及前列地尔+依帕司他联合组,观察到治疗后前列地尔组蛋白尿明显下降,前列地尔联合依帕司他组蛋白尿下降效果更明显,表明前列地尔联合口服依帕司他对改善肾微循环、减少蛋白尿、改善肾功能起协同作用。刘瑛等^[37]通过Meta分析得出羟苯磺酸钙具有降低毛细血管高通透性、血液高黏滞

性和血小板高活性等作用,其联合前列地尔应用于早期或临床期DN患者,与单用前列地尔相比,降24 h尿蛋白作用更为显著。王春梅等^[38]采用渴络欣(4片/次, tid)联合前列地尔(10 μg/d)治疗30例早中期DN患者8周,研究表明两药联用起到协同作用,可有效减少蛋白尿、改善高凝状态、降低SCr毒素水平,延缓甚至逆转肾功能进展。夏朝露等^[39]指出左卡尼汀作为一种类维生素营养药,能够有效地调节血糖代谢和脂代谢,其(5 mL/d)联合前列地尔(10 μg/d)应用于DN时,患者的血清24 h U-TP、尿微球蛋白、BUN、胱抑素C、同型半胱氨酸、糖化血红蛋白、转化生长因子-β1、IV型胶原水平较单用前列地尔下降更明显。李庆等^[40]研究也表明采用血必净(40 mL/d)联合前列地尔(10 μg/d)治疗DN,7 d后患者24 h尿蛋白明显降低,能够显著改善肾功能效果,不良反应小,且疗效高于单独应用这两种药物。

2.4 老年(60岁以上)患者的疗效及安全性

目前DN的治疗主要以控制危险因素、降低蛋白尿及保护肾功能为主,但对老年人,特别是伴有肝肾功能损害者,疗效不稳定且费用较高^[41]。然而目前很多研究^[41-43]表明对于老年(60岁以上)DN患者,前列地尔疗效肯定,安全性较好。刘焕乐^[41]观察前列地尔(20 μg/d)治疗34例老年DN患者60 d,结果表明,前列地尔治疗老年DN疗效肯定,可显著提高临床疗效,改善血脂和肾功能。黄学卿^[42]应用前列地尔(10 μg/d,连续28 d)治疗48例老年DN患者,结果显示研究组的总有效率及肾功能检测指标改善情况优于对照组($P<0.05$),证实前列地尔可以明显改善老年DN患者的治疗效果。而且前列地尔口服后可结合平滑肌与血小板中PGI₂的受体,并对血栓素的形成过程与钙离子的内流过程产生抑制作用,进而起到扩张血管的作用(疗效判定标准:治疗后腹水、糖尿、血尿及蛋白尿等临床症状消失,UAER的降低幅度 $\geq 50\%$,判定为显效。治疗后腹水、糖尿及蛋白尿等症状及体征等得到明显改善,且UAER降低幅度达到30%~50%,判定为有效)。秦永芳等^[43]选取50例60岁以上老年DN患者,结果前列地尔组(10 μg/d,连续14 d)血中骨形成蛋白-7(bone morphogenetic protein 7, BMP-7)水平显著升高,血TGF-β1及mAlb水平显著下降,表明前列地尔可以降低老年DN患者mAlb,且这种作用可能与其可以调节糖尿病肾病(diabetic nephropathy,

DKD)患者TGF- β 1与BMP-7的平衡有关。有研究^[44]进一步证实前列地尔治疗80岁以上的糖尿病合并慢性肾病患者仍具有良好的有效性和安全性。

2.5 治疗时机与时效

DN起病隐匿,容易被忽略,但若早期给予有效干预可取得明显疗效,可见DN早期治疗尤为主要。研究表明^[9]即使在DN患者伴随慢性肾功能减退时,前列地尔仍能使残存肾单位的高灌注和高滤过状况得以改善,使不同时期DN患者的尿蛋白得以减少,短期疗效肯定。辛颖等^[9]使用前列地尔(10 μ g/d,连续15 d)分别治疗DN III, IV, V期患者,结果治疗后3期患者收缩期最大血流速度(V_{smax} , cm/s)、舒张末期最低血流速度(V_{dmin} , cm/s)、肾血流量(Q)均增加,计算出阻力指数(RI)均降低,但各期疗效比较,III期疗效最佳, V期后疗效最差,指出PGE1治疗III, IV, V期DN时, III期及IV期早期(24 h U-TP < 2.5 g时; III期最好), 而IV期晚期(24 h U-TP > 2.5 g)及V期效果较差。任传永等^[45]通过观察前列地尔(10 μ g/d, 连续治疗3周)治疗第1, 3, 6, 9, 12个月时DN患者尿蛋白、血黏度等的变化,指出前列地尔可明显降低DN患者的尿蛋白及血黏度,延缓肾病变的进展,但这种作用随时间的延长反而降低,1年内这种保护作用逐渐消失,因此得出前列地尔的肾保护作用具有一定的时效性。

2.6 安全性

大量临床研究^[32,34,39-40]证实PGE1应用于DN患者时,安全性好,不良反应少,值得临床推广应用。陆帅等^[17]观察PGE1治疗78例DN患者,其中前列地尔组出现1例胃不适,对症处理后好转。张国艳等^[6]观察了PGE1治疗65例DN患者,期间出现1例一过性皮肤发红,1例轻微干咳,1例出现头痛,均自行缓解。两组均无严重不良反应发生。张浩等^[18]用PGE1治疗102例DN患者,治疗期间均未出现明显不良反应。郝世军等^[7]研究发现在前列地尔治疗过程中,个别患者出现滴注部位不适,减慢滴速后逐渐缓解。检查肝肾功能、血尿常规均无明显异常。

3 结语

DN早期病变隐匿,微量白蛋白尿是其最早的临床表现,蛋白尿的程度与肾小球硬化和小管间质

性纤维化进展密切相关,因此早期治疗蛋白尿是延缓肾功能进展重要方法。临床上应用的前列地尔注射液是一种前列腺素脂微球载体制剂,使前列腺素脂化,减少灭活,对病变血管有较高亲和力,可在病变组织浓聚,强烈扩张血管,抑制血小板聚集,改善肾血液流动及微循环^[12],使不同时期的DN患者的尿蛋白减少,增加肌酐清除率,具有靶向治疗作用。然而确切的机制尚不清楚,其仍是目前研究的重点。大量文献^[6,15-17,19-20,23-28]报道已证实前列地尔注射液单独或联合其他药物短期应用于DN均能取得显著疗效,有效降低患者mAlb, UAER等相关指标,改善患者临床症状,延迟其进入透析的时间,效果肯定且具有很好的安全性。总之,前列地尔治疗DN短期疗效肯定,对肾具有保护作用,由于目前大多研究纳入的实验对象较少,研究时间较短,故前列地尔用药时长、定期重复疗程等问题仍需深入研究。曾有报道^[46]称肾病变发展到晚期时,肾小球硬化的程度较重,肾功能受到严重损害,前列地尔的治疗效果较差。因此,前列地尔的最佳应用时期也需进一步大样本、长时程的临床探究。

参考文献

1. 孙脊峰, 赵柏山, 焦凯, 等. 前列腺素E1对糖尿病肾病患者肾动脉血流动力学的影响[J]. 第四军医大学学报, 2006, 27(7): 642-644.
SUN Jifeng, ZHAO Baishan, JIAO Kai, et al. Effect of prostaglandin-E1 on hemodynamics of renal arterial blood flow in patients with diabetic nephropathy[J]. Journal of the Fourth Military Medical University, 2006, 27 (7): 642-644.
2. 朱亚珍, 楼季庄, 黄宁昌, 等. 前列腺素E1脂微球制剂在治疗糖尿病肾病中的研究[J]. 中原医刊, 2005, 32(11): 37.
ZHU Yazhen, LOU Jizhuang, HUANG Ningchang, et al. Prostaglandin E1 lipid microspheres in the treatment of diabetic nephropathy[J]. Central Plains Medical Journal, 2005, 32(11): 37.
3. 张芸, 冯雪芳, 周蓉, 等. 前列地尔治疗糖尿病肾病蛋白尿的疗效[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2007, 27(3): 348-350.
ZHANG Yun, FENG Xuefang, ZHOU Rong, et al. Effect of lipo-PGE1 on proteinuria in patients with diabetic nephropathies[J]. Journal of Shanghai Jiaotong University. Medical Science, 2007, 27(3): 348-350.
4. 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.
SUN Yongyan, YANG Yehong. Clinical study on sequential therapy of alprostadil in treatment of diabetic nephropathy[J]. Modern Medicine

- and Clinical Medicine, 2014(11): 1262-1265.
5. 张林霞, 孙茜, 孙波, 等. 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.
ZHANG Linxia, SUN Qian, SUN Bo, et al. Effect of alprostadil injection and metoprost sodium on the treatment of senile diabetic nephropathy[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2015, 35(7): 1754-1756.
 6. 张国艳, 张浩, 牛效清. 前列地尔联合贝那普利治疗糖尿病肾病蛋白尿的疗效[J]. 当代医学, 2012, 18(4): 145-146.
ZHANG Guoyan, ZHANG Hao, NIU Xiaoqing. The efficacy of alprostadil combined with benazepril in the treatment of diabetic nephropathy[J]. Contemporary Medicine, 2012, 18(4): 145-146.
 7. 郝世军, 谢卓敏. 黄葵胶囊联合前列地尔治疗早期糖尿病肾病27例[J]. 中国药业, 2013, 22(12): 138-139.
HAO Shijun, XIE Zhuomin. Treatment of 27 cases of early diabetic nephropathy with Huangkui capsule combined with alprostadil[J]. China Pharmaceuticals, 2013, 22(12): 138-139.
 8. 陈玉军. 前列地尔的作用机制以及临床应用进展[J]. 黑龙江医药, 2011, 24(3): 449-450.
CHEN Yujun. The mechanism of action of alprostadil and clinical application[J]. Heilongjiang Medicine 2011, 24(3): 449-450.
 9. 辛颖, 董建军, 逢曙光, 等. 前列腺素E1对糖尿病肾病肾血流动力学的影响[J]. 山东大学学报(医学版), 2008, 46(7): 704-706.
XIN Ying, DONG Jianjun, PANG Shuguang, et al. Effect of Prostaglandin E1 on renal hemodynamics in patients with diabetic nephropathy[J]. Journal of Shandong University. Health Sciences, 2008, 46(7): 704-706.
 10. Kishida M, Urakaze M, Takata M, et al. PGE1 inhibits the expression of PAI-1 mRNA induced by TNF-alpha in human mesangial cells[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2005, 113(7): 365-371.
 11. Luo C, Li T, Zhang C, et al. Therapeutic effect of alprostadil in diabetic nephropathy: possible roles of angiotensin-2 and IL-18[J]. Cell Physiol Biochem, 2014, 34(3): 916-928.
 12. 白丽娜, 周旻, 李月红. 前列地尔脂微球载体制剂的药理作用机制的研究进展[J]. 中日友好医院学报, 2008, 22(1): 47-50.
BAI Lina, ZHOU Min, LI Yuehong. Advances in pharmacological mechanism of prostaglandin microsphere carrier preparation[J]. Journal of China-Japan Friendship Hospital, 2008, 22(1): 47-50.
 13. Itoh Y, Yasui T, Kakizawa H, et al. The therapeutic effect of lipo PGE1 on diabetic neuropathy-changes in endothelin and various angiopathic factors[J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2001, 66(3): 221-234.
 14. Okada S, Ichiki K, Tanokuchi S, et al. Effect of prostaglandin E1 on the renin-aldosterone system in patients with diabetic nephropathy[J]. J Int Med Res, 1993, 21(3): 126-132.
 15. 伏杭江, 杜方翀, 胡燕, 等. 前列地尔治疗对2型糖尿病肾病患者氧化应激损伤的影响[J]. 医学研究生学报, 2013, 26(8): 801-803.
FU Hangjiang, DU Fangchong, HU Yan, et al. Effect of alprostadil on oxidative damage in type 2 diabetic nephropathy[J]. Bulletin of Medical Postgraduate, 2013, 26(8): 801-803.
 16. 秦永章. 前列地尔治疗早期糖尿病肾病的临床效果与安全性分析[J]. 医学理论与实践, 2017, 30(2): 228-229.
QIN Yongzhang. Effects and safety of alprostadil on early diabetic nephropathy[J]. The Journal of Medical Theory and Practice, 2017, 30(2): 228-229.
 17. 陆帅, 王娟. 前列地尔治疗IV期糖尿病肾病的疗效观察[J]. 中国全科医学, 2013, 16(12): 1388-1390.
LU Shuai, WANG Juan. Effect of alprostadil on patients with diabetic nephropathy of stage IV[J]. Chinese General Practice, 2013, 16(12): 1388-1390.
 18. 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的临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(19): 5356-5358.
ZHANG Hao, LUO Dan. Clinical efficacy of alprostadil sequential therapy in the treatment of elderly patients with clinical diabetic nephropathy[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2014, 34(19): 5356-5358.
 19. 潘美时. 前列地尔联合贝那普利治疗糖尿病肾病蛋白尿30例[J]. 中国药业, 2015, 24(15): 117-118.
PAN Meishi. Treatment of 30 cases of diabetic nephropathy with benazepril combined with alprostadil[J]. China Pharmaceutical, 2015, 24(15): 117-118.
 20. 霍世寅, 刘永恒, 袁马恒. 不同剂量替米沙坦联合前列地尔治疗糖尿病肾病的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2012, 7(4): 6-7.
HUO Shiyin, LIU Yongheng, YUAN Maheng. The effect of different doses of telmisartan combined alprostadil treatment for early diabetic nephropathy[J]. China Practical Medical, 2012, 7(4): 6-7.
 21. 刘婧承, 李竞. 厄贝沙坦联合前列地尔治疗糖尿病肾病的Meta分析[J]. 临床内科杂志, 2012, 29(9): 621-623.
LIU Jingcheng, LI Jing. Meta-analysis about the effectiveness of combined irbesartan and alprostadil treatment of diabetic nephropathy[J]. Journal of Clinical Internal Medicine, 2012, 29(9): 621-623.
 22. 王卫民. 前列地尔联合厄贝沙坦治疗早期糖尿病肾病的临床效果[J]. 中国综合临床, 2016, 32(5): 434-437.
WANG Weimin. Effect analysis of alprostadil combined with irbesartan in patients with early diabetic nephropathy[J]. Clinical Medicine of China, 2016, 32(5): 434-437.
 23. 赵明满, 孟金柳. 赖诺普利联合前列地尔治疗血压正常的早期糖尿病肾病疗效观察[J]. 河北医药, 2011, 33(22): 3394-3395.
ZHAO Mingman, MENG Jinliu. Effect of lisinopril combined with alprostadil in the treatment of early diabetic nephropathy with normal blood pressure[J]. Hebei Medical Journal, 2011, 33(22): 3394-3395.
 24. 鲁华. 卡托普利联合前列地尔治疗糖尿病肾病的疗效研究[J].

- 中国实用医药, 2009, 4(5): 134-135.
- LU Hua. Captopril combined with alprostadil in the treatment of diabetic nephropathy[J]. China Practical Medical, 2009, 4(5): 134-135.
25. 刘光军. 依那普利联合前列地尔治疗糖尿病肾病的临床疗效分析[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(14): 2039-2041.
- LIU Guangjun. Clinical efficacy analysis of enalapril combined with alprostadil in the treatment of diabetic nephropathy[J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2016, 13(14): 2039-2041.
26. 邹汶兵. 前列地尔联合福辛普利治疗糖尿病肾病蛋白尿的临床疗效及安全性评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(1): 18-20.
- ZOU Wenbing. Clinical efficacy and safety of liposomal prostaglandin E1 combined with fosinopril in the treatment of diabetic nephropathy with albuminuria[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2016, 32(1): 18-20.
27. 卞丽丽, 尚文斌. 缬沙坦联合前列地尔治疗糖尿病肾病的meta分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(5): 408-412.
- BIAN Lili, SHANG Wenbin. Effect of combination of valsartan and alprostadil on diabetic nephropathy: a meta-analysis[J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2015, 31(5): 408-412.
28. 马亚丽, 陈芳, 时军, 等. 缬沙坦联合前列地尔对早期糖尿病肾病的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(5): 409-411.
- MA Yali, CHEN Fang, SHI Jun, et al. Clinical study of valsartan combined with alprostadil in the treatment of patient with early diabetic nephropathy[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2016, 32(5): 409-411.
29. 单娟萍, 沈水娟. 银杏达莫联合黄葵胶囊治疗糖尿病肾病的临床观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 11(9): 823-824.
- SHAN Juanping, SHEN Shuijuan. Clinical observation on treatment of diabetic nephropathy with ginkgo biloba and huangkui capsule[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology, 2010, 11(9): 823-824.
30. 肖扬. 参芪降糖颗粒联合贝前列素钠片治疗糖尿病肾病的临床应用[J]. 糖尿病新世界, 2016, 19(19): 9-10.
- XIAO Yang. Clinical application of Shenqi Jiangtang granule combined with verapamil sodium tablets in the treatment of diabetic nephropathy[J]. Diabetes New World, 2016, 19(19): 9-10.
31. 李蕾, 曾怡. 雷公藤多甙片联合前列地尔治疗糖尿病肾病的临床效果研究[J]. 中外医疗, 2016, 35(3): 11-13.
- LI Lei, ZENG Yi. Study on the effect of Tripterygium glycosides tablets combined with alprostadil in the treatment of diabetic nephropathy[J]. Friend of Chemical Industry, 2016, 35(3): 11-13.
32. 周彬, 周迎莉, 付宇, 等. 前列地尔联合参麦或黄芪治疗糖尿病肾病的疗效[J]. 临床荟萃, 2014, 29(7): 724-727.
- ZHOU Bin, ZHOU Yingli, FU Yu, et al. Effect of alprostadil combined with Shenmai or astragalus in treatment of diabetic nephropathy[J]. Clinical Focus, 2014, 29(7): 724-727.
33. 乌新春, 翟玉普, 张生, 等. 复方丹参滴丸辅助前列地尔治疗糖尿病肾病III期的临床观察[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(1): 69-70.
- WU Xinchun, ZHAI Yupu, ZHANG Sheng, et al. Clinical observation on the treatment of diabetic nephropathy with compound danshen dripping pill in the treatment of diabetic nephropathy[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2016, 9(1): 69-70.
34. 林海洋, 毛小洁, 陈恩福, 等. 苦碟子联合前列地尔治疗早期糖尿病肾病的疗效观察[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(4): 673-675.
- LIN Haiyang, MAO Xiaojie, CHEN Enfu, et al. Treatment of early diabetic nephropathy with kudiezi combined with alprostadil[J]. The Journal of Practical Medicine, 2011, 27(4): 673-675.
35. 康英英, 李波, 李明, 等. 前列地尔联合川芎嗪治疗早期糖尿病肾病的疗效观察[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(27): 5268-5270.
- KANG Yingying, LI Bo, LI Ming, et al. The effect of ligustrazine and alprostadil on the early diabetic nephropathy[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012, 12(27): 5268-5270.
36. 阮希成, 蔡奕琪, 肖建宏, 等. 前列地尔及依帕司他治疗早期2型糖尿病肾病蛋白尿的疗效观察[J]. 当代医学, 2012, 18(27): 96-97.
- RUAN Xicheng, CAI Yiqi, XIAO Jianhong, et al. Effect of alprostadil and epalrestat on the treatment of early type 2 diabetic nephropathy with proteinuria[J]. Contemporary Medicine, 2012, 18(27): 96-97.
37. 刘瑛, 赵豫梅, 张旭祥, 等. 羟苯磺酸钙联合前列地尔辅助治疗糖尿病肾病有效性的系统评价[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(17): 3255-3259.
- LIU Ying, ZHAO Yumei, ZHANG Xuxiang, et al. A Meta-analysis of efficacy of calcium dobesilate combined with alprostadil in treatment of patients of diabetic nephropathy[J]. Chinese Journal of Clinicians. Electronic Version, 2015, 9(17): 95-98.
38. 王春梅. 渴络欣与前列地尔治疗糖尿病肾病疗效观察[J]. 糖尿病新世界, 2016, 19(1): 16-18.
- WANG Chunmei. Observation of keluoxin and alprostadil in the treatment of diabetic nephropathy[J]. Diabetes New World, 2016, 19(1): 16-18.
39. 夏朝霞, 路伟, 汪代杰, 等. 左卡尼汀联合前列地尔治疗糖尿病肾病的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(13): 1172-1174.
- XIA Zhaoxia, LU Wei, WANG Daijie, et al. Clinical trial of levocarnitine combined with alprostadil in the treatment of diabetic nephropathy[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2016, 32(13): 1172-1174.
40. 李庆, 宋学君, 李志军. 血必净联合前列地尔治疗糖尿病肾病的临床疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23(3): 291-293.

- LI Qing, SONG Xuejun, LI Zhijun. Clinical observation on therapeutic effect of Xuebijing combined with alprostadil for treatment of diabetic nephropathy[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine in Intensive and Critical Care, 2016, 23(3): 291-293.
41. 刘焕乐. 前列地尔注射液治疗老年糖尿病肾病34例的临床疗效观察[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(2): 377-378.
- LIU Huanle. Clinical observation of 33 cases of senile diabetic nephropathy treated with alprostadil injection [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2012, 32(2): 377-378.
42. 黄学卿. 前列地尔治疗老年临床期糖尿病肾病患者的临床疗效分析[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(21): 4867-4868.
- HUANG Xueqing. Clinical efficacy of alprostadil in the treatment of elderly patients with clinical diabetic nephropathy[J]. Modern Diagnosis & Treatment, 2015, 26(21): 4867-4868.
43. 秦永芳, 袁海, 徐廷伟. 前列地尔对老年糖尿病肾病患者骨形成蛋白-7及转化生长因子 $\beta 1$ 水平的影响[J]. 中日友好医院学报, 2014, 28(1): 27-29.
- QIN Yongfang, YUAN Hai, XU Tingwei. Effects of prostaglandin E1 on the expression of bone morphogenetic protein-7 and transforming growth factor- $\beta 1$ in aging diabetic kidney disease patients[J]. Journal of China-Japan Friendship Hospital, 2014, 28(1): 27-29.
44. 廖淑金, 杨川, 江慧琦, 等. 前列地尔治疗高龄糖尿病并慢性肾脏病患者疗效和安全性[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2015, 36(1): 120-125.
- LIAO Shujin, YANG Chuan, JIANG Huiqi, et al. Efficacy and safety of alprostadil in treating very elderly patients with diabetes complicated with chronic kidney disease[J]. Journal of Sun Yat-Sen University. Medical Sciences, 2015, 36(1): 120-125.
45. 任传永, 徐亮. 前列地尔治疗糖尿病肾病的时相性观察[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011, 16(7): 812-814.
- REN Chuanyong, XU Liang. Observation for effect of alprostadil on uric albumin excretion of the patients with diabetic nephropathy[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2011, 16(7): 812-814.
46. Okada S, Ichiki K, Tanokuchi S, et al. Effect of prostaglandin E1 on the renin-aldosterone system in patients with diabetic nephropathy[J]. J Int Med Res, 1993, 21(3): 126-132.

本文引用: 石冰青, 孙广东. 前列地尔在糖尿病肾病中的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(12): 2709-2716. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.12.033

Cite this article as: SHI Bingqing, SUN Guangdong. Research progress of alprostadil in diabetic nephropathy[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(12): 2709-2716. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.12.033