

【临床研究】

作者简介:张 梦(1987-),女,河南柘城人,硕士,主管药师,研究方向:临床药学。

significantly lower than those before treatment in the two groups ($P < 0.05$). The levels of podocin, mindin and nephrin protein in urinary sediment in the observation group were significantly lower than those in the control group after treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in serum ANGPTL4 level between the two groups before treatment ($P > 0.05$). The levels of serum ANGPTL4 in the two groups after treatment were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$). The serum ANGPTL4 level in the observation group was significantly higher than that in the control group after treatment ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of adverse reactions in the control group and observation group was 8.82% (6/68) and 11.76% (8/68), respectively; and there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($\chi^2 = 0.319, P > 0.05$). **Conclusion** Sulodexide can effectively reduce glomerular podocyte injury and improve renal function in patients with DN.

Key words: diabetic nephropathy; sulodexide; podocyte; angiopoietin-like protein 4

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病常见微血管并发症之一,也是诱发终末期肾病,导致患者死亡的主要原因^[1]。THOMAS 等^[2]调查显示,病程 > 25 a 的糖尿病患者的 DN 发生率为 15.0% ~ 25.0%。研究显示, DN 患者尿液中存在大量脱落的足细胞,且 DN 病情越严重,足细胞脱落越严重^[3]。DN 患者肾小球蛋白滤过增加,进而导致尿蛋白排泄率升高,而足细胞损伤是引起 DN 患者肾小球蛋白滤过增加的主要原因^[4]。因此,减轻足细胞损伤,延缓肾功能进行性减退是 DN 的治疗方向之一。舒洛地特是葡糖醛酸基葡糖胺聚糖硫酸盐,属于多糖类抗血栓药物,与体内蛋白结合后形成蛋白聚糖,对血管内皮细胞发挥保护作用^[5]。近年来发现其对肾小球肾炎^[6]、DN^[7]等有较明显的治疗效果。本研究旨在探讨舒洛地特对 DN 患者足细胞损伤的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 3 月至 2020 年 2 月阜外华中心血管病医院收治的 136 例 DN 患者为研究对象。病例纳入标准:(1)符合糖尿病诊断标准^[8];(2)符合 DN 诊断标准^[9]。排除标准:(1)入组前 6 个月内曾出现糖尿病酮症酸中毒;(2)非糖尿病引起的尿蛋白升高;(3)合并恶性肿瘤、血液系统疾病;(4)合并严重的心脑血管疾病、全身感染性疾病;(5)对本研究用药、肝素或肝素样药物过敏;(6)妊娠或哺乳期女性。本研究共纳入 DN 患者 136 例,按照随机数字表法将患者分为观察组和对照组,每组 68 例。观察组:男 29 例,女 39;年龄 43 ~ 74 (62.20 ± 5.58) 岁,体质指数 19.3 ~ 24.2 (21.89 ± 2.35) kg · m⁻²,糖尿病病程 4 ~ 17 (13.30 ± 2.78) a,糖化血红蛋白 6.97% ~ 9.26% [(7.67 ± 0.66)%];合并症:高血压 28 例,高脂血症 18 例。对照组:男 33 例,女 35;年龄 40 ~ 76 (61.54 ± 6.10) 岁,体质指数 19.6 ~ 23.9 (22.02 ± 2.73) kg · m⁻²,糖尿病病程 3 ~ 18 (14.02 ± 2.62) a,糖化血红蛋白 7.02% ~ 9.11% [(7.90 ± 0.83)%];合并症:高血压 31 例,

高脂血症 5 例。2 组患者的性别、年龄、体质指数、糖尿病病程、糖化血红蛋白水平及合并症比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究通过医院医学伦理委员会批准,所有患者签订知情同意书。

1.2 治疗方法 2 组患者均给予皮下注射胰岛素或口服降糖药降低血糖、血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂降血压、他汀类药物降血脂等常规治疗措施。在常规治疗基础上,观察组患者给予舒洛地特软胶囊 (意大利 ALFA WASSER-MANN S. p. A., 进口药品注册证号 H20140119) 1 粒,口服,每日 2 次,距用餐时间需长,如在上午 10:00 和晚上 10:00 服用。2 组患者均连续治疗 4 个月。

1.3 观察指标 (1)24 h 尿蛋白定量:分别于治疗前后采集 2 组患者 24 h 尿液,采用邻苯三酚红比色法检测 2 组患者 24 h 尿蛋白定量。(2)血清肌酐 (serum creatinine, Scr)、血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、血管生成素样蛋白 4 (angiopoietin-like protein 4, ANGPTL4) 水平:分别于治疗前后采集患者晨起空腹肘静脉血 5 mL, 3 000 r · min⁻¹ 离心 10 min, 取上层血清;采用全自动生化分析仪检测血清 Scr、BUN 水平,采用酶联免疫吸附法检测血清 ANGPTL4 水平 (试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司),严格按照试剂盒说明书进行操作。(3)尿沉渣中 podocin、mindin 及 nephrin 蛋白水平:分别于治疗前后采集患者清晨中段尿 25 mL, 500 r · min⁻¹ 离心 10 min, 弃上清,留取尿沉渣,采用酶联免疫吸附法检测尿沉渣中 podocin、mindin 及 nephrin 蛋白水平 (试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司),严格按照试剂盒说明书进行操作。(4)不良反应:观察 2 组患者治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 20.0 软件进行数据统计与分析。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者 24 h 尿蛋白定量及 Scr、BUN 水平比较 结果见表 1。2 组患者治疗前 24 h 尿蛋白定量及 Scr、BUN 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$); 2 组患者治疗后 24 h 尿蛋白定量及 Scr、BUN 水平显著低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后,观察组患者 24 h 尿蛋白定量及 Scr、BUN 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 2 组患者 24 hU 及 Scr、BUN 水平比较
Tab.1 Comparison of the 24 hU and Scr、BUN levels of patients between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	24 h 尿蛋白 定量/g	Scr/(mmol · L ⁻¹)	BUN/(mmol · L ⁻¹)
对照组	68			
治疗前		2.16 ± 0.68	116.60 ± 10.44	8.12 ± 1.74
治疗后		1.52 ± 0.28 ^a	90.06 ± 6.73 ^a	6.66 ± 1.36 ^a
观察组	68			
治疗前		2.11 ± 0.60	117.47 ± 11.02	7.89 ± 1.55
治疗后		1.06 ± 0.53 ^{ab}	82.29 ± 6.68 ^{ab}	5.03 ± 1.05 ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P<0.05$;与对照组比较^b $P<0.05$ 。

2.2 2 组患者尿沉渣中 podocin、mindin、nephrin 蛋白水平比较 结果见表 2。治疗前 2 组患者尿沉渣中 podocin、mindin、nephrin 蛋白水平比较差异无统计学意义($P>0.05$); 2 组患者治疗后尿沉渣中 podocin、mindin、nephrin 蛋白水平显著低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后,观察组患者尿沉渣中 podocin、mindin、nephrin 蛋白水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 2 组患者尿沉渣中 podocin、mindin 及 nephrin 蛋白水平比较
Tab.2 Comparison of the levels of podocin、mindin and nephrin protein in urinary sediment of patients between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	podocin 蛋白/ ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	mindin 蛋白/ ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	nephrin 蛋白/ ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照组	68			
治疗前		1.95 ± 0.36	3 082.28 ± 167.05	5.17 ± 0.79
治疗后		1.49 ± 0.29 ^a	2 757.09 ± 150.05 ^a	3.80 ± 0.70 ^a
观察组	68			
治疗前		1.97 ± 0.31	3 030.40 ± 180.38	5.03 ± 0.84
治疗后		1.03 ± 0.25 ^{ab}	2 413.30 ± 160.50 ^{ab}	2.10 ± 0.64 ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P<0.05$;与对照组比较^b $P<0.05$ 。

2.3 2 组患者血清 ANGPTL4 水平比较 结果见表 3。2 组患者治疗前血清 ANGPTL4 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$); 2 组患者治疗后血清 ANGPTL4 水平显著高于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后,观察组患者血清 ANGPTL4 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 2 组患者血清 ANGPTL4 水平比较
Tab.3 Comparison of serum ANGPTL4 level of patients between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ANGPTL4/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后
对照组	68	18.43 ± 2.30	20.80 ± 2.50 ^a
观察组	68	18.09 ± 2.66	23.02 ± 2.49 ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P<0.05$;与对照组比较^b $P<0.05$ 。

2.4 2 组患者治疗期间不良反应比较 治疗期间, 对照组患者出现刺激性干咳 4 例,头痛、头晕 2 例, 不良反应发生率为 8.82% (6/68); 观察组患者出现 脸面潮红 1 例,刺激性干咳 2 例,胃肠道紊乱 3 例, 头痛、头晕 2 例,不良反应发生率为 11.76% (8/ 68); 2 组患者治疗期间不良反应发生率比较差异无 统计学意义($\chi^2=0.319, P>0.05$)。

3 讨论

持续的高血糖状态会削弱肾小球滤过膜电荷屏障,降低足细胞表面蛋白水平,且高血糖状态下的糖 基化产物可将体循环中的白蛋白大量糖基化,白蛋 白滤过增加,使尿液中蛋白含量增加^[10];此外,DN 患者多存在胰岛素抵抗,而胰岛素抵抗可增加肾小 球的压力,激发肾小球处于高滤过状态,尿蛋白排泄 增多,且尿蛋白在肾小管的重吸收减少,导致尿液中 尿蛋白增多^[11]。舒洛地特是天然的葡萄糖胺聚糖, 早期多作为抗血栓药物应用于临床,近年发现其具 有明显的抗炎和抑制氧化应激反应作用,而氧化应 激反应是 DN 发生、发展的重要诱因之一^[12]。本研 究结果显示,2 组患者治疗后 24 h 尿蛋白定量及 Scr、BUN 水平显著降低,且观察组患者 24 h 尿蛋白 定量及 Scr、BUN 水平显著低于对照组;提示舒洛地 特可有效改善 DN 患者的肾功能,降低尿蛋白水平; 这与潘红珍^[13]研究结果一致。舒洛地特可通过抑 制体内多种细胞黏附因子和丙二醛的表达,间接增 加超氧化物歧化酶等的表达,有效抑制机体的氧化 应激反应,改善患者肾功能,降低尿蛋白水平,延缓 DN 病情进展^[14]。

DN 患者尿蛋白排泄增多的本质原因是足细胞 损伤,常见的足细胞蛋白有 podocin、mindin 及 neph- rin 等,3 者共同参与裂孔膜复合体及裂孔隔膜的形成,有效阻止肾小球大分子蛋白的滤过^[15]。王莹 等^[16]研究发现,狼疮性肾炎患者尿中足细胞蛋白表 达异常升高,且其表达量与肾组织中巨噬细胞浸润 有关。本研究结果显示,治疗后 2 组患者尿沉渣中

podocin、mindin、nephrin 蛋白水平显著降低,且观察组患者尿沉渣中 podocin、mindin、nephrin 蛋白水平显著低于对照组;提示舒洛地特可以有效减轻肾小球足细胞损伤,这与黄强等^[17]研究结果一致。舒洛地特可以为肾小球基底膜提供了更多的糖胺聚糖,修复肾小球基底膜电荷屏障,进而有效保护肾小球滤过屏障^[18]。

ANGPTL4 是血管生成素样蛋白家族成员,主要参与足细胞损伤和新生血管形成^[19]。有研究显示,ANGPTL4 与 DN 的发生、发展密切相关^[20]。ANGPTL4 主要由肾小球足细胞分泌,其水平高低与肾小球足细胞的功能呈正相关,其还可调节糖代谢,增强机体对葡萄糖的耐受能力^[21]。DN 患者肾小球足细胞受损,血清 ANGPTL4 水平降低^[22]。本研究结果显示,治疗后 2 组患者血清 ANGPTL4 水平显著升高,且观察组患者血清 ANGPTL4 水平显著高于对照组;这与王秋媛等^[23]研究结果一致。提示舒洛地特可以促进 ANGPTL4 的表达,这是因为舒洛地特可为肾小球基底膜提供糖胺聚糖,减轻足细胞损伤;此外,舒洛地特还可以通过改善胰岛素抵抗而间接保护肾小球及肾功能。本研究结果显示,2 组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义,且无严重不良反应发生,说明舒洛地特治疗 DN 是安全的。

综上所述,舒洛地特可以有效减轻 DN 患者肾小球足细胞损伤,改善患者的肾功能。

参考文献:

[1] IOANNOU K. Diabetic nephropathy: is it always there? Assumptions, weaknesses and pitfalls in the diagnosis[J]. *Hormones (Athens)*, 2017, 16(4): 351-361.

[2] THOMAS M C, COOPER M E, ZIMMET P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(2): 73-81.

[3] BOSE M, ALMAS S, PRABHAKAR S. Wnt signaling and podocyte dysfunction in diabetic nephropathy [J]. *J Invest Med*, 2017, 65(8): 1093-1101.

[4] NAGATA M. Podocyte injury and its consequences [J]. *Kidney Int*, 2016, 89(6): 1221-1230.

[5] RAFFETTO J D, CALANNI F, MATTANA P, et al. Sulodexide promotes arterial relaxation via endothelium-dependent nitric oxide-mediated pathway [J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 166(11): 347-356.

[6] MASOLA V, ZAZA G, GAMBARO G. Sulodexide and glycosaminoglycans in the progression of renal disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(Suppl 1): i74-i79.

[7] LI R, XING J, MU X J, et al. Sulodexide therapy for the treatment of diabetic nephropathy, a meta-analysis and literature review [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9(7): 6275-6283.

[8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.

DIABETES ASSOCIATION OF CHINESE MEDICAL ASSOCIATION. Guidelines for the prevention and treatment of type 2 diabetes in china (2017 edition) [J]. *Chin J Diabetes Mellitus*, 2018, 10(1): 4-67.

[9] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(5): 379-385.

ENDOCRINOLOGY BRANCH OF CHINESE MEDICAL ASSOCIATION. Expert consensus on clinical diagnosis of diabetic nephropathy in Chinese adults [J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2015, 31(5): 379-385.

[10] KAVANAGH C, UY N S. Nephrogenic diabetes insipidus [J]. *Pediatr Clin North Am*, 2019, 66(1): 227-234.

[11] LI X Q, CHANG D Y, CHEN M, et al. Complement activation in patients with diabetic nephropathy [J]. *Diabetes Metab*, 2019, 45(3): 248-253.

[12] CARROLL B J, PIAZZA G, GOLDBERGER S Z. Sulodexide in venous disease [J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 17(1): 31-38.

[13] 潘红珍. 坎地沙坦联合舒洛地特软胶囊治疗糖尿病肾病持续蛋白尿的疗效观察 [J]. 中国药房, 2015, 26(29): 103-105.

PAN H Z. Efficacy observation of candesartan combined with sulodexide soft capsules in the treatment of persistent proteinuria of diabetic nephropathy [J]. *Chin Pharm*, 2015, 26(29): 103-105.

[14] LIU Y N, ZHOU J W, LI T T, et al. Sulodexide protects renal tubular epithelial cells from oxidative stress-induced injury via up-regulating klotho expression at an early stage of diabetic kidney disease [J]. *J Diabetes Res*, 2017, 20(11): 498-507.

[15] TAGAWA A, YASUDA M, KUME S, et al. Impaired podocyte autophagy exacerbates proteinuria in diabetic nephropathy [J]. *Diabetes*, 2016, 65(3): 755-767.

[16] 王莹, 李明慧, 张岩, 等. 狼疮性肾炎患者足细胞损伤与肾组织巨噬细胞浸润的关系 [J]. 北京大学学报(医学版), 2019, 51(4): 723-726.

WANG Y, LI M H, ZHANG Y, et al. Relationship between podocyte injury and renal macrophage infiltration in patients with lupus nephritis [J]. *J Peking Univ Health Sci*, 2019, 51(4): 723-726.

[17] 黄强, 韩强. 胰激肽原酶联合舒洛地特治疗糖尿病肾病的疗效及对氧化炎症状态、足细胞损伤的影响 [J]. 中国医学创新, 2019, 16(15): 67-71.

HUANG Q, HAN Q. Therapeutic effect of pancreatic kallikrein combined with sulodexide on diabetic nephropathy and its effect on oxidative inflammation and podocyte injury [J]. *Chin Med Innov*, 2019, 16(15): 67-71.

[18] JAROSZ M, OLBERT M, WYSZOGRODZKA G, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc: zinc-dependent NF- κ B signaling [J]. *Inflammopharmacology*, 2017, 25(1): 11-24.

[19] OLSHAN D S, RADER D J. Angiotensin-like protein 4: a therapeutic target for triglycerides and coronary disease [J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12(3): 583-587.

[20] AL-SHAWAF E, ABU-FARHA M, DEVARAJAN S, et al. ANGPTL4: a predictive marker for diabetic nephropathy [J]. *J Diabetes Res*, 2019, 19(7): 494-501.

[21] GUO K F, PAN P, WU M, et al. Hyposialylated angiotensin-like-4 induces apoptosis of podocytes via β_1 integrin/FAK signaling in diabetic nephropathy [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, 50(5): 110-117.

[22] XUE L Y, FENG X Q, WANG C H, et al. Benazepril hydrochloride improves diabetic nephropathy and decreases proteinuria by decreasing ANGPTL4 expression [J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 307-311.

[23] 王秋媛, 孙亚萍. 舒洛地特联合高通量血液透析对糖尿病肾病患者血清 Angptl4 和 Vaspin 水平的影响 [J]. 广西医科大学学报, 2018, 35(10): 1376-1379.

WANG Q Y, SUN Y P. Effects of sulodexide combined with high flux hemodialysis on serum Angptl4 and Vaspin levels in patients with diabetic nephropathy [J]. *J Guangxi Med Univ*, 2018, 35(10): 1376-1379.