

前列腺素类药物治疗 2 型糖尿病患者慢性肾脏病中国专家共识

中华医学会杂志社肾脏病专家委员会, 中国医药卫生文化协会肾病与血液净化专业委员会

专家组成员(按姓氏笔画排序):于珮(天津医科大学朱宪彝纪念医院), 毛永辉(北京医院), 毛慧娟(江苏省人民医院), 王荣(山东第一医科大学附属省立医院), 王顺(新疆医科大学第一附属医院), 王彩丽(内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院), 刘军(上海市第一人民医院), 刘文虎(北京友谊医院), 伦立德(空军特色医学中心), 孙林(中南大学湘雅二医院), 孙世仁(空军军医大学第一附属医院), 闫铁昆(天津医科大学总医院), 邢昌赢(江苏省人民医院), 许钟镐(吉林大学白求恩第一医院), 庄永泽(中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院), 何强(浙江省中医院), 何娅妮(陆军特色医学中心), 李文歌(中日友好医院), 李冀军(中国人民解放军总医院第四医学中心), 陆晨(新疆医科大学第一附属医院), 汪年松(上海市第六人民医院), 吴广礼(中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院), 杨向东(山东大学齐鲁医院), 张春(华中科技大学同济医学院附属协和医院), 张克勤(重庆医科大学附属第二医院), 杨琼琼(中山大学孙逸仙纪念医院), 林洪丽(大连医科大学附属第一医院), 周竹(昆明医科大学第一附属医院), 周华(中国医科大学附属盛京医院), 周晓霜(山西省人民医院), 周晶晶(首都医科大学附属北京潞河医院), 邵凤民(河南省人民医院), 姜埃利(天津医科大学第二医院), 姜世敏(中日友好医院), 洪富源(福建省立医院), 赵占正(郑州大学第一附属医院), 赵建荣(内蒙古医科大学附属医院), 郭志勇(海军军医大学第一附属医院), 涂晓文(中国人民解放军火箭军总医院), 徐金升(河北医科大学第四医院), 崔文鹏(吉林大学白求恩第二医院), 梁馨苓(广东省人民医院), 阎磊(河南省人民医院), 蒋更如(上海交通大学医学院附属新华医院), 焦军东(哈尔滨医科大学附属第二医院)

执笔人:姜世敏, 阎磊, 王顺, 周晶晶

引文格式:

中华医学会杂志社肾脏病专家委员会, 中国医药卫生文化协会肾病与血液净化专业委员会. 前列腺素类药物治疗 2 型糖尿病患者慢性肾脏病中国专家共识[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2024, 38(9): 865-870.

Nephrology Expert Committee of Chinese Medical Association Publishing House, Nephropathy and Blood Purification Professional Committee of China Health Culture Association. Chinese expert consensus on prostaglandins in the treatment of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2024, 38(9): 865-870.

前列腺素(prostaglandin, PG)类药物能抑制血小板聚集,降低血小板高反应和血栓素 A_2 水平;可扩张微血管、改善肾脏血流;还可刺激血管内皮细胞产生组织性纤溶酶原激活物,具有一定的溶栓作用^[1]。目前,PG类药物主要包括 PGE_1 和前列环素(prostacyclin, PGI_2)类似物,临床主要用于治疗高血压、心脑血管疾病、肺动脉高压及动脉闭塞性疾病。国内临床队列研究及荟萃分析结果^[2-3]显示, PGE_1 和 PGI_2 类药物可减轻尿蛋白,改善肾脏微循环,减轻局部炎症反应等。

临床诊断中,2型糖尿病患者出现慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)主要由糖尿病引发,除

非有明显的其他肾脏病的临床表现。因此,2型糖尿病患者合并CKD可以是糖尿病肾病和/或非糖尿病肾病。本共识中探讨的2型糖尿病CKD患者临床表现为持续白蛋白尿(尿白蛋白/肌酐比值 >30 mg/g)和/或肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR) <60 mL($\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2$)超过3个月,缓慢进展至终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD),病理改变可累及肾小球、肾小管间质和肾血管等^[4-5]。随着2型糖尿病患者人数的增多,2型糖尿病合并CKD患者数量已经超过慢性肾小球肾炎,成为全球CKD及ESRD的主要病因^[6-7]。

目前2型糖尿病合并CKD的预防和治疗取得了一些重要进展,但仍是临床预防和治疗的难点^[8-10]。《糖尿病肾病多学科诊治与管理专家共识》推荐 PGE_1 和 PGI_2 类药物可用于改善肾脏微循环的治疗^[11]。因此,根据中国专家的临床经验并结合国内外最新文献,

doi:10.13507/j.issn.1674-3474.2024.09.001

基金项目:中央高水平医院科研业务费资助项目(2023-NHLHCRF-YS-01);中国健康促进基金会重点项目(2018-HX-86)

通信作者:李文歌, E-mail: wenge_lee2002@126.com; 陆晨, E-mail: luchen706@163.com; 邵凤民, E-mail: fengminshao@126.com

我们制定了PG类药物治疗2型糖尿病患者CKD专家共识。目前,临床上常用的PGE₁类药物有前列地尔注射液,PGL₂衍生物有贝前列素钠(beraprost sodium, BPS)等。本共识仅限于前列地尔注射液和BPS对估算GFR>15 mL(min·1.73 m²)的2型糖尿病患者CKD的临床应用,不讨论其他PG类药物,旨在指导、规范PGE₁和PGL₂类药物在2型糖尿病CKD患者中的合理应用,提高疾病治疗水平。

1 PG类药物的临床药理学特征

1.1 PG类药物的种类、分子结构 PG是一族均含有前列腺酸的不饱和脂肪酸衍生物,广泛存在于人体内。20世纪30年代,科学家在人和动物精液中发现了一种使平滑肌兴奋、血压降低的物质,当时推测其由前列腺分泌释放到精液中,因此命名为PG,后来证实其在人体其他器官和组织中也广泛存在。PG由1个环戊烷和2个脂肪族侧链组成,按五碳环上取代基的不同,PG同系物分为A、B、C、D、E、F、G、H及I类,每一类都有各自不同的亚基基因,按侧链数目的不同,又可分为1、2、3型^[12]。PGE₁是最早发现的,由机体细胞二十碳不饱和脂肪酸为前体生成的,具有广谱作用的血管活性物质。细胞膜磷脂在磷脂酶A₂的作用下生成花生四烯酸,后者在环氧化酶和前列环素合成酶的催化下最终转变为PGL₂。因其除环戊烷外还有含氧的五原子环,故称之为PGL₂^[13]。

前列地尔是一种天然PGE₁类物质,具有与内源性PGE₁相似的性质和特点。前列地尔的主要成分为PGE₁,化学名称为(1R, 2R, 3R)-3-羟基-2-[(E)-(3S)-3-羟基-1-辛烯基]-5-氧代环戊烷庚酸,化学结构式和分子式为C₂₀H₃₄O₅,分子量为354.49。BPS是PGL₂的衍生物,具有结构稳定、半衰期长、口服方便等优点^[14]。BPS的化学名称为(±)-2, 3, 3a, 8b-四氢-2-羟基-1-(3-羟基-4-甲基-1-辛烯-6-炔基)-1H-环戊并[b]苯并咪喃-5-丁酸钠,化学结构式和分子式为C₂₄H₂₉NaO₅,分子量为420.48。

1.2 PG类药物的药物动力学 静脉注射前列地尔后,其主要分布在肾脏、肝脏和肺组织中,在中枢神经系统、眼和睾丸内含量低。前列地尔主要与血浆蛋白结合,在血中代谢较快,代谢产物(13, 14-二氢-15-酮-PGE₁)主要通过肾脏排泄,给药后24 h内尿中排泄大约90%,其余经粪便排泄。

BPS主要被肝脏中细胞色素P(cytochrome P,

CYP)450家族的CYP2C8代谢,不受其他种类的CYP分子影响。在代谢过程中,BPS被分解为β-氧化物,其15位羟基被氧化、13位双键被还原,与葡糖醛酸共轭结合,以药物原型和葡糖醛酸共轭物等形式,通过尿液和粪便排泄。

2 PG类药物治疗2型糖尿病患者CKD的机制

2.1 改善肾脏血流动力学,减轻血管内皮细胞损伤 肾小球高滤过与早期糖尿病肾病进展紧密相关,主要机制是入球小动脉扩张,导致肾小球高滤过和肥大,继而引起肾小球基底膜增厚和系膜基质积聚。Watanabe等^[15]发现,在自发性2型糖尿病OLETF大鼠模型中,应用BPS治疗的大鼠尿蛋白排泄量和血尿素氮水平显著低于未治疗组,BPS可改善肾小球高滤过,降低大鼠肾小球硬化程度和肾小球体积。在糖尿病肾病早期,内皮细胞一氧化氮合酶在入球小动脉和肾小球中过度表达,通过大量产生一氧化氮诱导入球小动脉扩张,导致肾小球高滤过,肾小球高滤过诱导细胞间粘附因子-1表达,导致巨噬细胞等炎症细胞浸润^[16]。链脲菌素诱导的糖尿病肾病大鼠入球小动脉直径、肾小球体积、肌酐清除率、尿蛋白排泄量和一氧化氮表达均高于非糖尿病对照大鼠,BPS治疗可抑制入球小动脉和肾小球中一氧化氮合酶表达,减轻肾小球高滤过,抑制肾小球中血管细胞粘附分子-1依赖性巨噬细胞浸润^[17]。

2.2 改善肾脏缺氧,防治肾间质纤维化 近端肾小管细胞维持重吸收功能需要消耗大量氧和能量,因此对缺氧感知敏感,极易因缺氧导致损伤。低氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)是细胞为适应缺氧而激活的一族细胞核转录因子,由α亚基和β亚基组成,其中α亚基的表达受氧浓度的精密调节^[18]。在哺乳动物中发现了HIF-α存在3个亚基,即HIF-1α、HIF-2α和HIF-3α,对HIF-1α和HIF-2α的研究较广泛。在肾脏内,HIF-1α在多种细胞类型中均有表达,尤其是在肾小管上皮细胞中表达,其调控范围广泛,包括调节炎症、纤维化和细胞凋亡等。HIF-1α的表达与肾脏炎症和纤维化有关^[19]。网络药理学分析^[20]显示,晚期糖基化终末产物(advanced glycosylation end products, AGEs)-AGEs受体(receptor of AGEs, RAGE)信号通路和HIF-1信号通路是前列地尔治疗糖尿病肾病的关键通路。AGEs是体内高糖状态下蛋白质、脂肪及核酸与还原糖之间发生非酶性催化反应

的终末产物。AGEs 与其受体 RAGE 结合, 激活 PI3K/Akt、NF- κ B、JAK/STAT 等信号通路, 调节炎症、细胞凋亡等, 在糖尿病肾病的发生、发展中发挥重要作用^[21]。有研究显示, 对 db/db 自发性糖尿病小鼠模型应用前列地尔进行治疗, 可明显减少小鼠尿微量白蛋白, 增加肾小管周围毛细血管密度, 减少肾小管上皮细胞 HIF-1 α 表达以及肾间质 α -平滑肌肌动蛋白分泌, 提示前列地尔治疗可增加肾小管周围毛细血管密度, 改善肾脏缺氧, 抑制 HIF-1 α 在肾小管上皮细胞中的表达, 防治肾间质纤维化。

2.3 降低肾脏炎性因子水平, 减轻局部氧化应激反应 糖尿病肾病不仅由代谢紊乱和血流动力学改变引起肾小球硬化、肾间质纤维化以及小动脉闭塞等, 全身和肾脏局部炎性反应在糖尿病肾病发生和进展中也起着重要的作用^[22]。糖尿病肾病 CKD 1~5 期肾活检组织中常见到肾小球和间质的免疫炎症细胞浸润, 包括巨噬细胞和活化 T 细胞^[23], 也观察到炎性细胞因子、趋化因子、粘附分子和生长因子的表达增加, 包括白细胞介素-6、细胞间粘附分子-1、趋化因子配体 2、肿瘤坏死因子、转化生长因子- β 和血管内皮生长因子等^[24]。前列地尔和 BPS 均具有改善肾脏微循环, 减轻炎性反应及氧化应激反应, 保护肾功能等作用。链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病小鼠模型、高糖环境下培养的小鼠肾小球内皮细胞血管生成素-2 和白细胞介素-18 表达均明显升高, 给予前列地尔治疗后其表达均明显降低, 提示前列地尔可通过下调血管生成素-2、白细胞介素-18 表达, 减轻肾脏局部炎症, 从而减少蛋白尿、保护肾功能^[25]。另有研究^[26]发现, 对链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病大鼠模型给予 BPS 治疗 8 周后, BPS 治疗组大鼠血糖、24 h 尿白蛋白排泄量、血肌酐、高敏 C 反应蛋白、白细胞介素-6 水平均低于对照组, 提示 BPS 可减轻氧化应激反应, 降低炎性因子水平, 改善糖尿病肾病大鼠的蛋白尿、保护肾功能。

2.4 抑制肾小球系膜细胞增殖, 减少细胞外基质积聚 在系膜增生性肾小球肾炎大鼠模型中, 前列地尔可抑制大鼠肾小球病理损伤及血肌酐升高, 与对照组比较, 前列地尔治疗组肾小球增殖细胞核抗原数、纤维连接蛋白和 IV 型胶原分泌以及转化生长因子- β 的表达均明显减少, 提示 PGE₁ 类药物可抑制肾小球系膜细胞增殖、减少细胞外基质生成, 其机制可能与 PGE₁ 类药物可降低转化生长因子- β 的表达有关^[27]。

2.5 减少肾小球免疫复合物导致的损伤 在系统性

红斑狼疮肾炎小鼠模型中, 对 2 月龄小鼠应用 BPS 治疗, 可明显降低小鼠尿白蛋白排泄、抑制肾小球细胞增殖, 减轻小鼠的肾脏损伤, 其作用机制可能与 PGI₂ 类药物可减少小鼠肾小球中免疫复合物沉积, 降低血清免疫球蛋白、抗双链 DNA 抗体水平以及减少脾 T 淋巴细胞亚群数量有关^[28]。

3 PG 类药物治疗 2 型糖尿病患者 CKD 的临床研究

3.1 PG 类药物治疗糖尿病肾病的临床研究 目前, 已有多项 PGE₁ 类药物治疗糖尿病肾病的临床研究报告。荟萃分析^[2]共纳入 6 项随机对照临床研究、271 例接受 PGE₁ 类药物治疗的糖尿病肾病患者, 结果显示 PGE₁ 类药物通过降低尿白蛋白排泄率, 改善患者肾功能, 未发生严重不良事件或过敏反应。有队列研究^[29]对比分析了糖尿病肾病患者常规治疗基础上增加 BPS 治疗与常规治疗的效果, 发现与常规治疗组患者比较, 增加 BPS 治疗可进一步降低尿蛋白水平、延缓肾小球滤过率下降。

3.2 PG 类药物治疗 CKD 的临床研究 一项针对马兜铃酸肾病患者的随机对照临床研究结果表明, PGE₁ 类药物治疗减缓了肾衰竭的进展^[30]。随着 CKD 的进展, 肾小球硬化和肾间质纤维化的加剧, 肾脏血流量减少。PG 类药物具有较强的血管扩张作用, 可增加肾脏血流量。一项慢性肾小球肾炎患者的队列研究结果表明, 在常规治疗中增加 BPS 治疗可增加患者肾脏血流量, 有效延缓肾功能的恶化速度^[31]。PGE₁ 类药物联合血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI) 治疗较单用 ACEI 类药物可更好地延缓 CKD 进展。ACEI 类药物通过扩张出球小动脉来降低肾小球内压力, 而 PGE₁ 类药物可增加肾血浆流量, PGE₁ 与 ACEI 类药物联合用药可能对改善肾功能有累加效应。研究^[32-33]表明, 与单独接受 ACEI 类药物治疗组患者相比, ACEI 联合 PGE₁ 类药物治疗可增强 ACEI 类药物疗效, 延缓肾衰竭的进展。有研究^[34]指出, 前列地尔联合 BPS 序贯治疗可降低 CKD 患者血液纤维蛋白原、D-二聚体水平, 明显减少尿白蛋白排泄率, 延缓肾小球滤过率下降, 疗效与剂量呈正相关, 并具有较好的安全性。

4 PG 类药物治疗 2 型糖尿病患者 CKD 的临床应用、不良反应和注意事项

4.1 临床应用建议

4.1.1 建议 PGE₁ 或 PGI₂ 类药物应用于全程治疗,

以尿蛋白排泄率、肾小球滤过率作为监测和疗效判定指标 (1)建议早期应用,有微量蛋白尿、肾功能正常时即可开始应用 PGE₁ 或 PGI₂ 类药物。(2)合并肾功能不全时,建议 PGE₁ 或 PGI₂ 类药物可持续使用至透析或肾移植。

4.1.2 在 2 型糖尿病患者 CKD 标准治疗的基础上,酌情联合 PGE₁ 或 PGI₂ 类药物,或 PGE₁ 联合 PGI₂ 类药物序贯治疗,以增强疗效 2 型糖尿病患者 CKD 的标准治疗主要包括控制血糖、血压、血脂和尿酸达标以及 CKD 治疗,以减少糖尿病并发症,降低心脑血管疾病发生风险。根据患者尿蛋白、肾功能和血压情况,在个体化应用 ACEI 类药物或血管紧张素 II 受体拮抗剂、钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂、盐皮质激素受体拮抗剂等药物的基础上,联合应用 PGE₁ 或 PGI₂ 类药物,可降低心脑血管事件发生风险,减少尿蛋白排泄,延缓肾小球滤过率下降。

4.1.3 PGE₁ 或 PGI₂ 类药物可改善患者的高凝状态,应用期间监测凝血功能改变 2 型糖尿病患者存在血管内皮细胞损伤、血小板活化及形态改变,且随着肾脏损伤的发生呈加重趋势,导致患者出现高凝状态,加剧肾功能障碍和增加心脑血管疾病发生风险^[35-37]。临床应监测 2 型糖尿病 CKD 患者的凝血功能改变。给予抗血小板聚集、抗凝以及溶栓等药物治疗时,应关注患者出血发生的风险。PGE₁ 或 PGI₂ 类药物可改善患者高凝状态,且具有出血风险小的特点。多项临床研究结果^[38-40]显示,前列地尔和 BPS 可抗血小板聚集、降低血液黏滞度,改善患者凝血功能障碍,未观察到明显出血不良反应。

4.1.4 对已经长期口服抗血小板药物或抗凝药物及其他影响凝血功能药物的患者,在应用 PGE₁ 或 PGI₂ 类药物前应充分评估出血风险,出血风险高的患者不建议、或谨慎联合使用 PGE₁ 或 PGI₂ 类药物 部分 2 型糖尿病患者因合并心脑血管疾病需长期口服抗血小板药物或抗凝药物等,目前关于 PGE₁ 或 PGI₂ 类药物是否会加重这类患者出血风险的研究较少。应根据患者的病情需要,充分评估出血风险,酌情是否联合使用 PGE₁ 或 PGI₂ 类药物。

4.1.5 合并心脑血管疾病(包括冠心病、高血压病、心力衰竭、肺源性心脏病、脑梗死等)的患者应用 PGE₁ 或 PGI₂ 类药物,有助于改善心脑血管预后 PG 类药物具有抗血小板聚集、抗血栓形成、舒张血管平滑肌细胞、改善器官微循环的作用,已在心血管疾病中广泛应

用^[41-45]。前列地尔可改善血管内皮细胞功能紊乱^[46]。前列地尔和 BPS 可降低肺动脉高压,改善右心功能^[47-48]。心脑血管疾病是 CKD 患者死亡的主要病因,对合并心脑血管疾病的 2 型糖尿病 CKD 患者,建议使用 PGE₁ 或 PGI₂ 类药物。

4.2 用法用量

4.2.1 建议住院患者优选静脉用药 如静脉应用前列地尔注射液,使用前评估静脉炎等风险,推荐 10 μg 直接入输液小壶或配 100 mL 生理盐水缓慢静脉滴注,或 5~10 μg 配 10 mL 生理盐水缓慢静脉注射。前列地尔注射液采用脂微球保护内部结构,不易失活,稳定性好,靶向性强,刺激性小,降低了输注过程中静脉炎的发生风险。此外,输注方式、药物浓度等也影响静脉炎的发生,静脉滴注时间长,脂微球受温度变化影响可导致破坏,使前列地尔释放,刺激静脉血管。有研究^[49-50]发现,静脉炎发生率由高到低依次为静脉滴注、稀释静脉滴注、静脉注射和入壶滴注。

4.2.2 临床应用中应结合患者合并疾病和药物治疗情况,制订个体化 PGE₁ 或 PGI₂ 类药物的使用剂量和疗程 成人 2 型糖尿病 CKD 患者推荐前列地尔注射液用量为 5~10 μg/d,7~14 d 为 1 个疗程。但在实际临床应用中也有大剂量应用案例。国内以糖尿病肾病或糖尿病合并 CKD 患者为研究对象的临床观察性研究中,前列地尔注射液的剂量多为 10~20 μg/d,7~14 d 为 1 个疗程^[51-53]。在《中国老年 2 型糖尿病诊疗措施专家共识(2018 年版)》中,对有明确大血管粥样硬化斑块形成的患者,尤其是有下肢动脉闭塞症者,建议定期静脉输注 PGE₁ 类药物 10~20 μg/d,连续 10~20 d 为 1 个疗程^[54]。在前列地尔治疗糖尿病足的临床观察性研究中,前列地尔使用剂量 40 μg/d,静脉滴注,连续 3 周,取得了较好疗效^[55]。

4.2.3 门诊成人患者推荐应用 BPS 口服治疗 BPS 剂量建议 40 μg/次,3 次/d。患者应饭后口服,若无头痛等不良反应,可较长时间使用。

4.3 不良反应

4.3.1 一般不良反应 (1)前列地尔注射部位静脉炎;(2)皮疹、皮下出血;(3)头痛、头晕、耳鸣;(4)消化系统症状(口渴、烧心、恶心、呕吐、腹泻、腹痛、食欲不振);(5)发热、心悸、皮肤潮红。可给予对症治疗,必要时可停止用药。

4.3.2 严重不良反应 严重不良反应偶见。(1)出血倾向、休克;(2)间质性肺炎;(3)肝功能损伤;(4)心绞

痛;(5)心肌梗死。以上严重不良反应发生率低于0.1%,或曾有病例报道(发生率不明)。当发生严重不良反应时应停止给药,给予适当的处置。

4.4 注意事项 以下情况禁用:(1)妊娠或可能妊娠的妇女禁用(有关妊娠期间用药的安全性尚未确定);(2)活动性出血患者;(3)既往对该类药物有过敏史者。

5 PG类药物治疗2型糖尿病患者CKD的展望

PG类药物通过多种途径减轻肾脏损伤,可作为2型糖尿病患者CKD的治疗药物。在基础研究方面,需要更深入探讨PG类药物治疗此类患者的机制,例如PG类药物改善肾小管缺氧和防治肾小管间质纤维化的主要通路和机制在临床研究方面,需开展大规模、多中心、前瞻性、随机对照研究,以进一步明确其在肾脏疾病中的治疗价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突。

参考文献

- [1] 刘玉才,徐飞. 前列地尔治疗糖尿病肾病的机制及临床应用[J]. 中国老年学杂志,2016,36(2):500-501.
- [2] WANG H, DENG J L, YUE J, et al. Prostaglandin E₁ for preventing the progression of diabetic kidney disease [J]. Cochrane Database Syst Rev,2010,(5):CD006872.
- [3] NASRALLAH R, HÉBERT R L. Prostacyclin signaling in the kidney: implications for health and disease[J]. Am J Renal Physiol,2005,289(2):F235-F246.
- [4] KDOQI. KDOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease[J]. Am J Kidney Dis,2007,49(2 Suppl 2):S12-S154.
- [5] TUTTLE K R, BAKRIS G L, BILOUS R W, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference [J]. Am J Kidney Dis,2014,64(4):510-533.
- [6] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet,2020,395(10225):709-733.
- [7] ZHANG L X, LONG J Y, JIANG W S, et al. Trends in chronic kidney disease in China[J]. N Engl J Med,2016,375(9):905-906.
- [8] American Diabetes Association. 11. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes-2020 [J]. Diabetes Care,2020,43(Suppl 1):S135-S151.
- [9] CASAS J P, CHUA W, LOUKOGEORGAKIS S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis[J]. Lancet,2005,366(9502):2026-2033.
- [10] DEFRONZO R A, REEVES W B, AWAD A S. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors[J]. Nat Rev Nephrol,2021,17(5):319-334.
- [11] 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.
- [12] DAS S, CHANDRASEKHAR S, YADAV J S, et al. Recent developments in the synthesis of prostaglandins and analogues [J]. Chem Rev,2007,107(7):3286-3337.
- [13] MONCADA S, GRYGLEWSKI R, BUNTING S, et al. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation[J]. Nature 1976,263(5579):663-665.
- [14] LIÈVRE M, MORAND S, BESSE B, et al. Oral beraprost sodium, a prostaglandin I₂ analogue, for intermittent claudication: a double-blind, randomized, multicenter controlled trial. Beraprost et Claudication Intermittente (BERCI) Research Group[J]. Circulation,2000,102(4):426-431.
- [15] WATANABE M, NAKASHIMA H, MOCHIZUKI S, et al. Amelioration of diabetic nephropathy in OLETF rats by prostaglandin I₂ analog, beraprost sodium[J]. Am J Nephrol, 2009,30(1):1-11.
- [16] ARIMA S, REN Y, JUNCOS L A, et al. Glomerular prostaglandins modulate vascular reactivity of the downstream efferent arterioles [J]. Kidney international,1994,45(3):650-658.
- [17] YAMASHITA T, SHIKATA K, MATSUDA M, et al. Beraprost sodium, prostacyclin analogue, attenuates glomerular hyperfiltration and glomerular macrophage infiltration by modulating eNOS expression in diabetic rats[J]. Diabetes Res Clin Pract,2002,57(3):149-161.
- [18] SEMENZA G L, WANG G L. A nuclear factor induced by hypoxia via *de novo* protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation [J]. Mol Cell Biol, 1992, 12 (12): 5447-5454.
- [19] SHU S Q, WANG Y, ZHENG M L, et al. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in kidney injury and repair[J]. Cells, 2019,8(3):207.
- [20] 周晶晶,方锦颖,李忠心,等. 基于网络药理学探究前列腺素类药物治疗糖尿病肾病的作用机制[J]. 中国实用内科杂志, 2021,41(12):1045-1050.
- [21] SANAJOU D, GHORBANI HAGHJO A, ARGANI H, et al. AGE-RAGE axis blockade in diabetic nephropathy: current status and future directions[J]. Eur J Pharmacol,2018, 833: 158-164.
- [22] TANG S C W, YIU W H. Innate immunity in diabetic kidney disease [J]. Nat Rev Nephrol,2020,16(4):206-222.
- [23] KLESSENS C Q F, ZANDBERGEN M, WOLTERBEEK R, et al. Macrophages in diabetic nephropathy in patients with

- type 2 diabetes[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(8): 1322-1329.
- [24] TANG S C, CHAN L Y, LEUNG J C, et al. Bradykinin and high glucose promote renal tubular inflammation[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(3): 698-710.
- [25] LUO C Q, 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.
- [26] 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.
- [27] LUO C Q, ZHANG X L, WANG Y M, et al. Effect of lipoprostaglandin E₁ on mesangial proliferative glomerulonephritis in rats[J]. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2005, 25(5): 516-518.
- [28] UTSUNOMIYA Y, OGURA M, KAWAMURA T, et al. Attenuation of immune complex nephritis in NZB/WF1 mice by a prostacyclin analogue [J]. *Clin Exp Immunol*, 1995, 99(3): 454-460.
- [29] ZHOU J J, JIANG S M, LI Z X, 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.
- [30] SUN D, FENG J M, ZHAO Y L, et al. Effects of prostaglandin E₁ on the progression of aristolochic acid nephropathy[J]. *Chin Med Sci J*, 2005, 20(1): 67-69.
- [31] FUJITA T, FUKE Y, SATOMURA A, et al. PGI₂ analogue mitigates the progression rate of renal dysfunction improving renal blood flow without glomerular hyperfiltration in patients with chronic renal insufficiency [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2001, 65(4): 223-227.
- [32] NAKAYAMA Y, NONOGUCHI H, KIYAMA S, et al. Long-term renoprotective effect of combination therapy with prostaglandin E₁ and angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with chronic renal failure[J]. *Hypertens Res*, 2005, 28(9): 733-739.
- [33] NAKAYAMA Y, INOUE T, KOHDA Y, et al. Long-term observation of renal function on combination therapy with prostaglandin and angiotensin-converting enzyme inhibitor for chronic kidney disease[J]. *Clin Nephrol*, 2008, 69(6): 402-407.
- [34] 陈怡, 王建新, 江德文, 等. 前列地尔联合贝前列素钠序贯治疗慢性肾脏病[J]. *南方医科大学学报*, 2013, 33(10): 1521-1524.
- [35] 孙雪峰, 王兆霞, 周希静, 等. 糖尿病肾病进展与凝血异常的关系[J]. *中国糖尿病杂志*, 2003, 11(5): 310-312.
- [36] 谢燕, 唐巧云, 郑海建, 等. 2型糖尿病肾病凝血异常相关因素分析[J]. *中国综合临床*, 2012, 28(10): 1009-1012.
- [37] ALZHRANI S H, AJJAN R A. Coagulation and fibrinolysis in diabetes[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2010, 7(4): 260-273.
- [38] 朱虹, 段晓宇. 贝前列素钠对老年糖尿病肾病患者肾功能及凝血功能的影响[J]. *中国全科医学*, 2012, 15(23): 2693-2694.
- [39] ACCIAVATTI A, LAGHI PASINI F, CAPECCHI P L, et al. Effects of alprostadil on blood rheology and nucleoside metabolism in patients affected with lower limb chronic ischaemia[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2001, 24(1): 49-57.
- [40] 周衍国, 麦瑞林, 黄敏旋, 等. 前列地尔对冠心病患者血浆内皮素、同型半胱氨酸和凝血功能的影响[J]. *海南医学*, 2018, 29(7): 917-919.
- [41] 谭健强, 冯清. 前列地尔注射液治疗冠心病心绞痛的临床观察[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2011, 9(10): 1172-1172.
- [42] 赵庆丰, 郝琳娟, 杨乐, 等. 前列地尔用于急性心肌梗死 PCI 术后的效果观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2015, 8(34): 42-43.
- [43] RAUCH H, MOTSCH J, BÖTTIGER B W. Newer approaches to the pharmacological management of heart failure [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2006, 19(1): 75-81.
- [44] SUETA C A, GHEORGHIADE M, ADAMS K F, et al. Safety and efficacy of epoprostenol in patients with severe congestive heart failure. Epoprostenol Multicenter Research Group[J]. *Am J Cardiol*, 1995, 75(3): 34A-43A.
- [45] 刘紫东, 张志, 付伟, 等. 前列地尔对糖尿病大鼠心功能的保护作用及相关机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(6): 567-572.
- [46] 许锦荣, 莘筑, 陈建英. 前列地尔联合厄贝沙坦对单纯收缩期高血压患者血压与内皮功能的影响[J]. *中国医师杂志*, 2009, 11(7): 993-994.
- [47] 都瑾. 前列地尔治疗肺心病合并肺动脉高压的疗效分析[J]. *中国医学工程*, 2014, 22(12): 78, 80.
- [48] 何峻峰, 顾国妹, 杨乐梅. 前列地尔干预肺动脉高压模型大鼠: 组织病理及血管结构变化[J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(40): 6455-6459.
- [49] 王晶, 张丹丹, 卜晓翠. 前列地尔两种给药途径对静脉炎发生率的影响[J]. *中国继续医学教育*, 2017, 9(2): 186-188.
- [50] 秦勤. 预防前列地尔致静脉炎的进展概述[J]. *医药前沿*, 2016, 6(13): 5-7.
- [51] 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.
- [52] 刘源. 前列地尔治疗高龄糖尿病并慢性肾脏病患者的临床效果和安全性探讨[J]. *糖尿病新世界*, 2015, 35(21): 5-7.
- [53] 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.
- [54] 中国老年医学学会老年内分泌代谢分会, 国家老年疾病临床医学研究中心(解放军总医院), 中国老年糖尿病诊疗措施专家共识编写组. 中国老年 2 型糖尿病诊疗措施专家共识(2018 年版) [J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(9): 626-641.
- [55] 刘剑薇. 前列地尔联合介入治疗对糖尿病足的临床疗效观察 [J]. *中国保健营养*, 2017, 27(16): 131-132.

收稿日期: 2024-08-21 修回日期: 2024-08-26 本文编辑: 李立华