

[J]. 中国老年医学杂志,2005,25(2):418-420.

[14] 高荫榆,罗丽萍,王应想,等. 薯蓣黄酮降血糖作用研究[J]. 食品科学,2005,26(3):218-220.

[15] 原爱红,马骏,蒋晓峰,等. 桑叶中糖苷酶抑制活性组分的筛选及体外活性研究[J]. 同济大学学报(医学版),2005,26(4):8-11.

[16] 刘颖,金宏,许志勤,等. 南瓜多糖对糖尿病大鼠血糖和血脂的影响[J]. 中国应用生理学杂志,2006,22(3):358-361.

[17] 徐秋香,张奎军. 益气降糖片对糖尿病大鼠血糖体重影响的研究[J]. 中医药理学,2005,23(4):673.

[18] 汪艳娟,朱文锋,王行宽,等. 清肝降糖片改善多代谢综合征胰岛素抵抗的研究[J]. 中国中西医结合杂志,2005,25(5):412-415.

[19] 昌兰芳. 芪地降糖灵口服液降血糖作用的实验研究[J]. 湖北中医杂志,2005,27(2):11-12.

[20] 翟红,任淑霞. 七味地黄降糖胶囊的制备及临床应用[J]. 中成药,2005,27(10):19-20.

[21] 王晋. 红珍珠降糖胶囊降血糖作用初探[J]. 青海医学院学报,2004,25(1):15-17.

[22] 魏自敏,于聪慧. 益气降糖胶囊治疗2型糖尿病90例[J]. 中国中医药科技,2005,12(1):60-61.

[23] 吴昆仑,吴眉. 六味地黄丸(汤)药理研究及临床应用新进展[J]. 中成药,2005,27(11):附15-18.

[24] 孙红,宋波,于德伟,等. 消渴欣胶囊降血糖作用研究[J]. 中药药理与临床,2005,21(1):37-39.

[25] 南征,南红梅,何泽,等. 消渴安胶囊治疗2型糖尿病920例临床与实验研究[J]. 长春中医药大学学报,2005,21(1):13-15.

[26] 王永新,沈鸿,霍海如,等. 芪黄降糖制剂降糖作用的实验研究[J]. 中国中药杂志,2004,29(3):261-263.

西洛他唑在糖尿病慢性并发症中的应用

潘洪

(武汉市中心医院老年病科,430014)

[摘要] 随着病程的延长,糖尿病患者慢性并发症逐渐增多。西洛他唑作为一种抗血小板药物在临床应用已有十余年,通过大量动物实验和临床研究的开展,发现西洛他唑除有抗血小板聚集、扩张外周动脉等功能外,还能通过抗多种炎症因子、抑制血管平滑肌增生、保护神经细胞、调节血脂等多种机制,对多种糖尿病慢性并发症起到一定预防和治疗作用。

[关键词] 西洛他唑;外周动脉疾病;支架,再狭窄;糖尿病肾病;视网膜病变;神经病变

[中图分类号] R973.2;R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1004-0781(2008)11-1328-03

西洛他唑为一种抗血小板药物,在临床上使用已十余年,多个动物实验和临床研究发现,西洛他唑通过抑制磷酸二酯酶Ⅲ,增加cAMP,具有抑制血小板聚集、扩张动脉、抗多种炎症因子、调节血脂等多种作用,可预防和治疗多种糖尿病慢性并发症。笔者在本文对其主要作用进行综述。

1 治疗糖尿病外周动脉疾病(PAD)

心血管健康研究^[1]表明,糖尿病使PAD发生危险增加4倍,糖尿病患者初诊时伴PAD约8%,10a后约15%,20a后约45%。PAD为西洛他唑强适应证。通过对大量研究的Meta分析^[2]发现西洛他唑治疗糖尿病患者间歇性跛行有很好疗效,口服西洛他唑100mg,bid,与安慰药比较,患者最大行走距离、最初行走跛行距离及绝对跛行距离都明显提高。张学思等^[3]应用西洛他唑治疗2型糖尿病早期PAD,口服西洛他唑100mg,bid,疗程3个月,患者下肢疼痛明显好转,无痛行走距离和最大行走距离显著增加,踝肱指数(ABI)增加,纤维蛋白原与血小板聚集降低,总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)降低。孙丽荣等^[4]研究发现,即使对于糖尿病并发下肢动脉闭塞症

(ASO)患者,西洛他唑也能使下肢部分动脉血管直径和血流峰值速度显著增加。

糖尿病PAD的主要病理生理机制:①高血糖致红细胞糖基化,变形能力降低,易聚集,导致组织缺血、缺氧;毛细血管基底膜增厚改变白细胞迁徙性,使下肢易感染;②内皮功能受损使循环中黏附分子增加,一氧化氮(NO)介导的血管舒张受损,有丝分裂增加,血小板聚集增加;③多种炎症因子如CRP、TNF-α、IL-6等活性增高;④糖基化终末产物(AGE)增加。西洛他唑除有抑制血小板聚集、扩张动脉血管外,还具有多种潜在抗炎活性。在2型糖尿病患者中,西洛他唑可降低循环可溶性黏附分子及血小板微粒子的水平^[5];抑制细胞因子介导的单核细胞趋化蛋白1的表达^[6];阻断血小板介导的有丝分裂^[7]。西洛他唑还可通过抑制cAMP依赖的血管平滑肌增生^[8],升高HDL,降低三酰甘油^[9],降低胆固醇和LDL^[3]等作用减轻动脉粥样硬化的发展。

2 预防糖尿病并发冠心病患者冠脉支架植入后再狭窄

ELEZI等^[10]研究比较接受支架植入术的715例糖尿病及2839例非糖尿病患者,术后1a冠脉造影显示,糖尿病组再狭窄率较高(37.5%:28.3%),支架血管闭塞率较高(5.3%:3.4%),经多变量分析,糖尿病为术后再狭窄的独立危险因素。西洛他唑用于预防冠心病支架术后再狭窄的疗效已被多项研究证实^[11,12],TSUCHIKANE等^[13]研究表明,西洛他唑可有效抑

[收稿日期] 2008-03-25

[作者简介] 潘洪(1969-),男,湖北潜江人,主治医师,学士,主要从事临床老年病研究工作。电话:(0)13797034078, E-mail:whszxyph@163.com。

制经皮冠脉治疗后的新生内膜增生。PARK 等^[14] 在一项纳入有 2 型糖尿病的研究中通过血管内超声检测发现,西洛他唑可减轻动脉粥样硬化斑块切除术后斑块的再生长,降低 2 型糖尿病患者裸支架术后晚期再狭窄率。芦燕玲等^[15] 在一项 157 例糖尿病并发冠心病患者裸支架术后抗血小板治疗 6 个月的对照研究中发现,西洛他唑组病变处最小腔内直径明显大于氯吡格雷组,再狭窄率低于氯吡格雷组(13.1% : 35.3%)。

糖尿病造成支架术后发生再狭窄的主要病理生理机制:①高血糖症和高胰岛素血症增加炎症反应,增加血小板激活,使内皮功能障碍改变血粘度,破坏纤溶系统和血液凝固功能;②减少 EDRF 及前列环素,增加 PDGF、血栓素 2 及纤维蛋白原;③内皮细胞受损后替代功能减弱,延迟和限制了修复反应,导致内膜下平滑肌细胞增生,使内膜增厚;④血管壁糖基化终末产物(AGE)促进炎症细胞聚集及平滑肌细胞增生。西洛他唑通过抗血小板聚集,抑制炎症反应^[5,6],抑制平滑肌细胞增生^[7,8],调节血脂^[3,9]等作用有效预防支架植入后血管的再狭窄。

3 对糖尿病肾病(DN)肾脏的保护作用

DN 是导致终末期肾病(ESRD)最常见的病因,其中半数以上为 2 型糖尿病,在排除其他肾脏疾病和心力衰竭后,糖尿病患者无菌尿中出现蛋白持续阳性(尿清蛋白 $> 300 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)即可诊断为临床 DN。WATANABE 等^[16] 研究提示西洛他唑通过减少局部血栓素 A_2 的产生而减少尿中蛋白分泌。TOHMA 等^[17] 研究提示西洛他唑通过降低胰岛素抵抗糖尿病大鼠 TGF- β 和细胞外基质蛋白 mRNA 的表达,使肾小球肥大和微量清蛋白恢复正常。李梅等^[18,19] 通过链脲佐菌素诱发糖尿病大鼠肾脏粘附分子-1(ICAM-1)表达增加,再经过西洛他唑治疗后发现,西洛他唑通过升高 cAMP 使 PPAR α 、PPAR γ 增高,抑制 NF- κ B 的活性,继而减少 ICAM-1 的表达。高峰等^[20] 在一项 60 例 2 型糖尿病患者的对照研究中发现,口服西洛他唑 50 mg, bid, 疗程 3 个月,与安慰剂组对照,西洛他唑组使清蛋白排泄率下降幅度达 51.6%,并提出其可能机制是通过增加肾小球 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的活性来维护肾小球细胞功能;通过抑制肾小球基底膜的负电荷减少来维护正常电荷屏障。陈翠娟等^[21] 运用西洛他唑治疗使 DN 患者 BUN、Cr、尿清蛋白显著下降,提示西洛他唑对轻、中度肾功能损害有一定疗效。

DN 的发展存在几个密切相连的阶段:肾功能生理学异常的早期阶段(Mogensen I、II 期)、微量蛋白尿阶段(Mogensen III 期)以及最终发展到 ESRD 的临床持续蛋白尿阶段(Mogensen IV、V 期)。西洛他唑通过抑制血栓形成^[16],增加 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶、维护正常肾小球基底膜电荷屏障^[17],降低肾脏 TGF- β 、ICAM-1 等炎症因子的表达^[18,19]等作用对糖尿病肾病的各个阶段肾脏起到一定保护作用,特别是能明显降低尿清蛋白的排泄,对改善糖尿病患者胰岛素抵抗、减少心血管死亡率等相关事件均有一定意义。

4 在糖尿病视网膜病变(DR)中的作用

DR 是糖尿病微血管并发症中最为多见的,也是导致成人失明的主要原因。慢性高血糖导致视网膜病变有 4 种独立途径:多元酶途径、AGE 增多、蛋白激酶 C 亚型活化、己糖胺途径。

目前临床对 DR 主要采用控制血糖、血压等基础治疗,眼科采用视网膜光凝疗法治疗早期 DR 和黄斑水肿。

DR 的重要病理变化包括血液中白细胞和视网膜毛细血管内皮细胞的粘附和聚集,其中部分由血管粘附分子(VCAM-1)和 ICAM-1 介导。胡建廷等^[22] 将糖尿病大鼠分为西洛他唑组及对照组,治疗 12 周后,测定大鼠视网膜中 ICAM-1、VCAM-1、PPAR α 和 PPAR γ mRNA 成分蛋白水平,结果提示西洛他唑通过增加 cAMP,增高 PPAR α 和 PPAR γ mRNA 含量及蛋白表达,降低 ICAM-1,为 DR 治疗提供了一种新策略。

5 治疗糖尿病外周神经病变

OKUDA 等^[23] 发现西洛他唑能增加非胰岛素依赖糖尿病神经病变患者末梢动脉血流量。YAMAMOTO 等^[24,25] 几个研究提示西洛他唑通过增加小血管灌注,促进轴突再生,防止链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠肢体缺血性损伤,从而减轻糖尿病外周神经病变。郑辉等^[26] 在国内首次运用西洛他唑治疗糖尿病外周神经病变,发现西洛他唑可明显改善患者自主神经症状,提高神经传导速度。夏立红等^[27] 在比较西洛他唑与神经营养药物联用与单用神经营养药物治疗糖尿病外周神经炎的研究中发现,联合用药可使患者下肢运动神经传导速度(MNCN)和感觉神经传导速度(SNCN)明显提高,疗效高于单用组。邓向群等^[28] 采用西洛他唑、甲钴胺和十一酸 γ -酮联用治疗糖尿病患者勃起功能障碍取得了一定疗效。

糖尿病神经病变的病理生理机制:①微血管病变:慢性高血糖使小动脉和毛细血管基底膜增厚,血管内皮细胞增生,血管壁内脂质、多糖沉积,使血管狭窄。同时血粘度增高,神经内滋养血管易被纤维蛋白和血小板聚集堵塞,使微血管受损,导致神经营养障碍和变性;②代谢障碍:血糖升高而胰岛素不足时,葡萄糖在醛糖还原酶作用下转化为山梨醇和果糖。由于神经组织内无果糖激酶,二者不能被分解导致大量沉积使细胞内渗透压增高,同时高糖抑制 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性,使神经组织对肌醇及磷脂酰衍生物利用受影响,导致神经节段性脱髓鞘,甚至轴索变性。西洛他唑通过抑制血小板聚集、降低血粘度、调节血脂^[3,9],增加小血管灌注^[24,25]等作用减轻微血管病变,同时通过增加 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性,促进轴突再生^[24,25],修复受损的神经细胞,从而减轻糖尿病外周神经病变。

综上所述,西洛他唑通过抗血小板聚集、扩张外周动脉、抗多种炎症因子、抑制血管平滑肌增生、保护神经细胞、调节血脂等多种机制,对多种糖尿病慢性并发症起到一定预防和治疗作用。

[参考文献]

- NEWMAN A B, SISCOVICK D S, MANOLIO T A, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group [J]. *Circulation*, 1993, 88 : 837 - 845.
- REGENSTEINER J G, WARE J E, MCCARTHY W J, et al. Effect of cilostazol on treadmill walking, community based walking ability, and health-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: meta analysis of six randomized controlled trials [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2002, 50 : 1939 - 1946.

- [3] 张学思,张应贵.西洛他唑对2型糖尿病下肢病变的早期干预治疗[J].中国热带医学,2007,7(12):1323-1324.
- [4] 孙丽荣,荣海欣,王家驰.西洛他唑治疗糖尿病并发下肢动脉闭塞症的疗效及安全性观察[J].天津医科大学学报,2001,7(1):83-85.
- [5] NOMURA S, SHOUZU A, OMOTE S, *et al.* Effect of cilostazol on soluble adhesion molecules and platelet-derived microparticles in patients with diabetes [J]. *Thromb Haemost*, 1998, 80: 388-392.
- [6] NISHIO Y, KSHIWAGI A, TAKALHARA N, *et al.* Cilostazol, a cAMP phosphodiesterase inhibitor, attenuates the production of monocyte chemoattractant protein-1 in response to tumor necrosis factor-alpha in vascular endothelial cells [J]. *Horm Metab Res*, 1997, 29:491-495.
- [7] INOUE T, SOHMA R, MOROOKA S. Cilostazol inhibits the expression of activation-dependent membrane surface glycoprotein on the surface of platelets stimulated *in vitro* [J]. *Thromb Res*, 1999, 93: 137-143.
- [8] TAKAHASHI S, OIDA K, FUJIWARA R, *et al.* Effect of cilostazol, a cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor, on the proliferation of rat aortic muscle cells in culture [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1992, 20:900-906.
- [9] ELAM M B, HECKMAN J, CROUSE J R, *et al.* Effect of the novel antiplatelet agent cilostazol on plasma lipoproteins in patients with intermittent claudication [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18:1942-1947.
- [10] ELEZI S, KASTRATI A, PACHE J, *et al.* Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32:1866-1873.
- [11] KAMISHIRADO H, INOUE T, MIZOGUCHI K, *et al.* Randomized comparison of cilostazol versus ticlopidine hydrochloride for antiplatelet therapy after coronary stent implantation for prevention of late restenosis [J]. *Am Heart J*, 2002, 144:303-308.
- [12] TANABE Y, ITO E, NAKAGAUA I, *et al.* Effect of cilostazol on restenosis after coronary angioplasty and stenting in comparison to conventional coronary artery stent with ticlopidine [J]. *Int J Cardiol*, 2001, 78:285-291.
- [13] TSUCHIKANE E, KATOH O, SUMITSUJI S, *et al.* Impact of cilostazol on intimal proliferation after directional coronary atherectomy [J]. *Am Heart J*, 1998, 135:495-502.
- [14] PARK S W, LEE C W, KIM H S, *et al.* Comparison of cilostazol versus ticlopidine therapy after stent implantation [J]. *Am J Cardiol*, 1999, 84:511-514.
- [15] 芦燕玲,陈韵岱,吕树铮.西洛他唑预防糖尿病冠心病金属裸支架术后再狭窄的效果[J].中国糖尿病杂志,2007,15(1):35-37.
- [16] WATANABE J, SAKO Y, UMEDA F, *et al.* Effects of cilostazol, a phosphodiesterase inhibitor, on urinary excretion of albumin and prostaglandins in non-insulin-dependent diabetic patients [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 1993, 22: 53-59.
- [17] TOHMA T, SHIMABAKARO M, OSHIRO Y, *et al.* Cilostazol, a phosphodiesterase inhibitor, reduces microalbuminuria in the insulin-resistant Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rat [J]. *Metabolism*, 2004, 53:1405-1410.
- [18] 李梅,高聆,胡建廷,等.西洛他唑对链脉佐菌素诱发糖尿病大鼠肾脏细胞粘附分子-1表达的影响[J].山东大学学报(医学版),2006,44(1):54-59.
- [19] 李梅,张岫美,胡建廷,等.西洛他唑对糖尿病大鼠肾脏过氧化物酶体增殖生物激活受体 γ 表达的影响[J].中国生物药物杂志,2006,27(2):197-200.
- [20] 高峰,胡秀芬.西洛他唑对2型糖尿病患者尿清蛋白排泄率的影响[J].临床内科杂志,2005,22(5):767-768.
- [21] 陈翠娟,吴爱媛,李星.西洛他唑治疗糖尿病肾病的预后与价值[J].国际医药卫生导报,2006,12(1):55-57.
- [22] 胡建廷,高聆.西洛他唑降低糖尿病大鼠视网膜粘附分子表达及其机制研究[D].山东大学,2005.
- [23] OKUDA Y, MIZUTANI M, IKEGAMI T, *et al.* Hemodynamic effects of cilostazol on peripheral artery in patients with diabetic neuropathy [J]. *Arzneimittel Schung*, 1992, 42:520-542.
- [24] YAMAMOTO Y, YASUDA Y, KOMIYA Y, *et al.* Cilostazol prevents impairment of slow axonal transport in streptozotocindabetic rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2000, 409:1-7.
- [25] YAMAMOTO Y, YASUDA Y, KIMURA Y, *et al.* Effects of cilostazol, an antiplatelet agent, on axonal regeneration following nerve injury in diabetic rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 1998, 352:171-178.
- [26] 郑辉,崔新河,赵芳,等.西洛他唑治疗糖尿病神经病变的疗效评估[J].中华内分泌代谢杂志,2000,16(4):375-376.
- [27] 夏立红,冯烈,罗璐.西洛他唑联合神经营养药物治疗糖尿病外周神经病变的观察[J].暨南大学学报,2007,28(2):189-191.
- [28] 邓向群,毕会民.甲钴胺与西洛他唑及十一酸 γ -酮联用改善糖尿病性勃起障碍的神经功能[J].中国医师杂志,2003,5(10):1694-1695.

低密度脂蛋白血液净化治疗高脂血症性疾病进展

李莉霞

(上海交通大学医学院附属新华医院药剂科,200092)

[摘要] 全面介绍低密度脂蛋白血液净化治疗高脂血症性疾病的方法、临床应用及血液净化材料的进展状况

[关键词] 低密度脂蛋白;血液净化;高脂血症性疾病

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2008)11-1330-04