

# 基于氧化/抗氧化平衡及 miR-221、miR-155 水平变化探讨前列地尔联合德谷胰岛素治疗 2 型糖尿病下肢血管病变的效果<sup>Δ</sup>

周 密\*, 高明松#, 李 伟, 叶正华, 段 苗, 胡亚耘 (武汉市第一医院内分泌科, 武汉 430022)

中图分类号 R972+.4; R977.1+5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)03-0304-05  
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.03.012

**摘 要** 目的: 基于氧化/抗氧化平衡及微 RNA(miR)-221、miR-155 水平变化, 探讨前列地尔联合德谷胰岛素治疗 2 型糖尿病下肢血管病变的效果。方法: 选取 2018 年 12 月至 2020 年 12 月该院住院部 2 型糖尿病下肢血管病变患者 94 例进行前瞻性研究, 以简单随机化法分为观察组( $n=47$ )、对照组( $n=47$ )。两组患者均采用基础治疗, 对照组患者采用德谷胰岛素治疗, 观察组患者采用前列地尔联合德谷胰岛素治疗。比较两组患者的疗效、不良反应发生情况, 治疗前后临床症状评分、踝肱指数(ABI)、下肢动脉情况(胫后动脉、足背动脉、腘动脉及股动脉的血流量和内径)、血清氧化应激指标[8 异前列腺素 F<sub>2α</sub>(8-iso-PGF<sub>2α</sub>)、超氧化物歧化酶(SOD)和氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)]水平、miR-221 和 miR-155 水平。结果: 观察组患者的总有效率为 95.74%(45/47), 明显高于对照组(80.85%, 38/47), 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后, 观察组患者的临床症状评分低于对照组, ABI 高于对照组, 胫后动脉、足背动脉、腘动脉及股动脉的血流量高于对照组, 内径长于对照组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后, 观察组患者血清 8-iso-PGF<sub>2α</sub>、ox-LDL、miR-221 和 miR-155 水平低于对照组, 血清 SOD 水平高于对照组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组、对照组患者的不良反应发生率分别为 8.51%(4/47)、6.38%(3/47), 两组的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论: 前列地尔联合德谷胰岛素治疗 2 型糖尿病下肢血管病变患者, 可调节氧化/抗氧化平衡, 降低血清 miR-221、miR-155 水平, 增加下肢动脉内径及血流量, 改善临床症状, 效果显著。

**关键词** 前列地尔; 2 型糖尿病; 下肢血管病变; 氧化/抗氧化平衡; 微 RNA-221; 微 RNA-155

## Effects of Alprostadil Combined with Insulin Degludec in the Treatment of Lower Extremity Vascular Disease with Type 2 Diabetes Mellitus Based on Balance of Oxidation/Antioxidation and Changes of miR-221 and miR-155 Levels<sup>Δ</sup>

ZHOU Mi, GAO Mingsong, LI Wei, YE Zhenghua, DUAN Miao, HU Yayun (Dept. of Endocrinology, Wuhan No. 1 Hospital, Wuhan 430022, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To probe into the effects of alprostadil combined with insulin degludec in the treatment of lower extremity vascular disease with type 2 diabetes mellitus based on balance of oxidation/antioxidation and changes of microRNA(miR)-221 and miR-155 levels. **METHODS:** Totally 94 patients with lower extremity vascular disease with type 2 diabetes mellitus admitted into the hospital from Dec. 2018 to Dec. 2020 were extracted to be divided into the observation group( $n=47$ ) and the control group( $n=47$ ) via the simple randomization. Both groups were treated with basic treatment, the control group was treated with insulin degludec, and the observation group received alprostadil combined with insulin degludec. The efficacy, adverse drug reactions and clinical symptoms scores, ankle-brachial indicator(ABI), lower extremity arteries(posterior tibial artery, dorsal artery and popliteal blood flow and inner diameter of femoral artery), serum oxidative stress indicators[8 isoprostaglandin F<sub>2α</sub>(8-iso-PGF<sub>2α</sub>), superoxide dismutase(SOD), oxidized low-density lipoprotein(ox-LDL)], miR-221, miR-155 levels before and after treatment were compared between two groups. **RESULTS:** The total effective rate of the observation group was 95.74%(45/47), significantly higher than 80.85%(38/47) of the control group, the difference was statistically significant( $P<0.05$ ). After treatment, the clinical symptom score of the observation group was lower than the control group, ABI value was higher than the control group, blood flow of posterior tibial artery, dorsal foot artery, popliteal artery and femoral artery

<sup>Δ</sup> 基金项目: 湖北省卫生健康委科研项目(No. WJ2019M088)

\* 主治医师。研究方向: 内分泌与代谢性疾病。E-mail: happymuzi66@163.com

# 通信作者: 主任医师。研究方向: 内分泌与代谢性疾病。E-mail: gaoms72@163.com

were higher than the control group, and inner diameter were longer than the control group, the differences were statistically significant( $P<0.05$ ). After treatment, the serum levels of 8-iso-PGF2 $\alpha$ , ox-LDL, miR-221 and miR-155 in the observation group were lower than those in the control group, while the level of serum SOD was higher than that in the control group, the differences were statistically significant( $P<0.05$ ). The incidence of adverse drug reactions in the observation group and control group was respectively 8.51% (4/47) and 6.38% (3/47), with no statistically significant difference( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: Alprostadil combined with insulin degludec in the treatment of lower extremity vascular disease with type 2 diabetes mellitus can adjust the balance of oxidation/antioxidation, reduce the levels of serum miR-221 and miR-155, increase the inner diameter of lower extremity arteries and blood flow, improve the clinical symptoms with significant effects.

**KEYWORDS** Alprostadil; Type 2 diabetes mellitus; Lower extremity vascular disease; Balance of oxidation/antioxidant; MicroRNA-221; MicroRNA-155

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)并发症遍及全身各重要器官,其中下肢血管病变是糖尿病截肢、致残的主要原因之一<sup>[1]</sup>。T2DM 下肢血管病变基本病理变化为动脉粥样硬化,而该类患者出现动脉粥样硬化与慢性高血糖、氧化应激紊乱、炎症反应和脂代谢异常等多种因素有关<sup>[2-3]</sup>。前列地尔是一种内源性前列腺素衍生物,有抗血小板聚集、促血管扩增和降低血液黏稠度等作用,注射用前列地尔为外源性前列腺素 E1,被广泛应用于 T2DM 及其并发症的治疗,取得了较好疗效<sup>[4-5]</sup>。研究结果证实,T2DM 下肢血管病变的发生发展与氧化/抗氧化失衡密切相关<sup>[6]</sup>。微 RNA(miRNA)是一类非编码单链小分子 RNA,研究结果发现,T2DM 下肢血管病变患者血清 miR-221、miR-155 呈高表达,其可能是潜在的非侵入性辅助诊断标志物及独立危险因素<sup>[7-8]</sup>。本研究基于氧化/抗氧化平衡及 miR-221、miR-155 水平变化,探讨前列地尔联合德谷胰岛素治疗 T2DM 下肢血管病变的效果,旨在为临床治疗方案的完善提供参考,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2018 年 12 月至 2020 年 12 月我院住院部 T2DM 下肢血管病变患者 94 例进行前瞻性研究。纳入标准:符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》<sup>[9]</sup>中 T2DM 的诊断标准;超声检查结果显示存在下肢血管病变:足背动脉、胫后动脉、胫前动脉、腘动脉和股动脉有一处以上出现动脉硬化斑块凸起、钙化斑及管腔不规则狭窄;踝肱指数(ABI) $\leq 0.9$ ;无治疗药物过敏史;患者及家属知情同意,签署同意书。排除标准:有急慢性严重并发症者;有肿瘤、外伤、手术和烧伤等应激情况者;有严重心、肝及肾疾病者;1 个月内有感染病史者;有药物或酒精依赖史者;治疗依从性差,无法坚持完成治疗者。以简单随机化法分为观察组( $n=47$ )、对照组( $n=47$ )。两组患者性别、年龄、体重指数(BMI)、糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)、空腹血糖(FBG)和 T2DM 病程等资料相似,具有可比性,见表 1。本研究通过我院伦理委员会审批。

1.2 方法

两组患者均采用基础治疗,即控制饮食,适度运动,口服辛伐他汀片 20 mg/d+阿司匹林肠溶片 100 mg/d。对照组患者皮下注射德谷胰岛素注射液[规格:3 mL:300 U(畅充)],起始

表 1 两组患者一般资料比较

| Tab 1 Comparison of general information between two groups |                          |                          |          |       |
|------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------|-------|
| 项目                                                         | 观察组( $n=47$ )            | 对照组( $n=47$ )            | $\chi^2$ | $P$   |
| 性别(男性/女性)/例                                                | 25/22                    | 27/20                    | 0.172    | 0.678 |
| 年龄/[范围( $\bar{x}\pm s$ ),岁]                                | 55~78 (65.39 $\pm$ 4.86) | 54~79 (64.92 $\pm$ 5.08) | 0.458    | 0.648 |
| BMI/[范围( $\bar{x}\pm s$ ),kg/m <sup>2</sup> ]              | 17~28 (22.94 $\pm$ 1.79) | 17~28 (23.08 $\pm$ 2.14) | 0.344    | 0.732 |
| HbA <sub>1c</sub> /[范围( $\bar{x}\pm s$ ),%]                | 6~10 (7.78 $\pm$ 0.65)   | 6~10 (8.02 $\pm$ 0.59)   | 1.874    | 0.064 |
| FBG/[范围( $\bar{x}\pm s$ ),mmol/L]                          | 7~10 (7.85 $\pm$ 0.41)   | 7~10 (7.91 $\pm$ 0.45)   | 0.676    | 0.501 |
| T2DM 病程/[范围( $\bar{x}\pm s$ ),年]                           | 6~22 (13.91 $\pm$ 3.56)  | 6~24 (14.36 $\pm$ 4.02)  | 0.575    | 0.567 |

量为 1 次 10 U,根据血糖控制情况进行调整(每次调整幅度为 2 U),单次最大量 $\leq 40$  U,1 日 1 次。观察组患者在对照组的基础上联合应用注射用前列地尔(规格:100  $\mu$ g) 10  $\mu$ g,与 0.9%氯化钠注射液 10 mL 混合后静脉注射,1 日 1 次。两组患者均持续治疗 3 个月。

1.3 观察指标

(1)临床症状评分:包括冷感、疼痛、间歇性跛行(按 70~80 m/min 速度行走)最大距离和麻木感,每项 1~4 分,总分 16 分,评分越高,则疾病程度越严重。(2)ABI:患者取仰卧位,将袖带置于双侧前臂,用多普勒探头测量双侧肱动脉收缩压,然后置相同袖带于踝部,测量踝动脉和足背动脉收缩压,以两者最高值作为踝收缩压,踝收缩压/肱收缩压即为 ABI。(3)治疗前后下肢动脉情况:包括胫后动脉、足背动脉、腘动脉和股动脉的血流量和内径,采用 VV7 彩色超声诊断仪(GE 公司,探头频率为 12 MHz)测定。(4)治疗前后氧化应激指标:包括 8 异前列腺素 F2 $\alpha$ (8-iso-PGF2 $\alpha$ )、超氧化物歧化酶(SOD)和氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)。采集患者空腹肘静脉血 3 mL,离心(时间为 15 min,半径为 8 cm,转速为 3 500 r/min),取血清,采用酶联免疫吸附试验测定(美国 Mercodia 公司试剂盒)。(5)治疗前后血清 miR-221、miR-155 水平:采用 TRIzol 法提取患者外周血总 RNA,内参 U6 引物,以实时荧光定量反转录聚合酶链反应法测定,相对表达量= $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 。(6)观察不良反应发生情况。

1.4 疗效评定标准

显效:麻木感和冷感等症基本消失,症状改善程度为 2 级;有效:麻木感和冷感等症显著改善,症状改善程度为 1 级;无效:症状无改善甚至加重<sup>[10]</sup>。总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

采用 SPSS(25.0 for Windows) 统计学软件分析数据, 临床症状评分、ABI 等计量资料以  $\bar{x} \pm s$  描述, 行  $t$  检验; 临床疗效等计数资料以率 (%) 描述, 行  $\chi^2$  检验;  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

观察组患者的总有效率为 95.74% (45/47), 明显高于对照组 (80.85%, 38/47), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]  
Tab 2 Comparison of clinical efficacy between two groups [cases (%)]

| 组别             | 显效         | 有效         | 无效        | 总有效        |
|----------------|------------|------------|-----------|------------|
| 观察组 ( $n=47$ ) | 29 (61.70) | 16 (34.04) | 2 (4.26)  | 45 (95.74) |
| 对照组 ( $n=47$ ) | 20 (42.55) | 18 (38.30) | 9 (19.15) | 38 (80.85) |
| $\chi^2$       | 3.453      | 0.184      | 5.045     | 5.045      |
| $P$            | 0.063      | 0.668      | 0.025     | 0.025      |

2.2 临床症状评分、ABI

在临床症状评分、ABI 方面, 两组患者治疗前的差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后, 观察组患者临床症状评分低于对照组, ABI 高于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 4 两组患者治疗前后下肢动脉情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Tab 4 Comparison of lower extremity arteries between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别             | 时间  | 胫后动脉                    |                        | 足背动脉                    |                        | 腘动脉                       |                        | 股动脉                       |                        |
|----------------|-----|-------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------|
|                |     | 血流量/(mL/min)            | 直径/cm                  | 血流量/(mL/min)            | 直径/cm                  | 血流量/(mL/min)              | 直径/cm                  | 血流量/(mL/min)              | 直径/cm                  |
| 观察组 ( $n=47$ ) | 治疗前 | 18.31±4.38              | 0.15±0.03              | 16.83±5.41              | 0.16±0.03              | 165.38±27.64              | 0.42±0.05              | 359.42±55.37              | 0.51±0.06              |
| 对照组 ( $n=47$ ) | 治疗前 | 17.86±3.92              | 0.14±0.04              | 17.30±4.94              | 0.15±0.03              | 168.35±29.42              | 0.41±0.04              | 362.18±58.61              | 0.50±0.07              |
|                | $t$ | 0.525                   | 1.371                  | 0.440                   | 1.616                  | 0.504                     | 1.071                  | 0.235                     | 0.744                  |
|                | $P$ | 0.601                   | 0.174                  | 0.661                   | 0.110                  | 0.615                     | 0.287                  | 0.815                     | 0.459                  |
| 观察组 ( $n=47$ ) | 治疗后 | 32.25±5.09 <sup>a</sup> | 0.20±0.04 <sup>a</sup> | 30.08±6.12 <sup>a</sup> | 0.20±0.04 <sup>a</sup> | 223.37±35.46 <sup>a</sup> | 0.51±0.06 <sup>a</sup> | 451.39±62.14 <sup>a</sup> | 0.60±0.05 <sup>a</sup> |
| 对照组 ( $n=47$ ) | 治疗后 | 29.17±4.76 <sup>a</sup> | 0.17±0.03 <sup>a</sup> | 27.32±5.47 <sup>a</sup> | 0.17±0.03 <sup>a</sup> | 204.28±31.57 <sup>a</sup> | 0.46±0.05 <sup>a</sup> | 415.83±60.17 <sup>a</sup> | 0.56±0.06 <sup>a</sup> |
|                | $t$ | 3.030                   | 4.113                  | 2.305                   | 4.113                  | 2.757                     | 4.389                  | 2.818                     | 3.511                  |
|                | $P$ | 0.003                   | <0.001                 | 0.023                   | <0.001                 | 0.007                     | <0.001                 | 0.006                     | 0.001                  |

注: 与本组治疗前相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$   
Note: vs. the same group before treatment, <sup>a</sup> $P < 0.05$

表 5 两组患者治疗前后氧化应激指标水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Tab 5 Comparison of oxidative stress indicators between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别             | 8-iso-PGF2 $\alpha$ /(pg/mL) |                        | SOD/(U/mL) |                          | ox-LDL/(U/L) |                        |
|----------------|------------------------------|------------------------|------------|--------------------------|--------------|------------------------|
|                | 治疗前                          | 治疗后                    | 治疗前        | 治疗后                      | 治疗前          | 治疗后                    |
| 观察组 ( $n=47$ ) | 3.92±0.42                    | 2.95±0.39 <sup>a</sup> | 75.94±7.63 | 97.38±11.26 <sup>a</sup> | 1.79±0.47    | 0.69±0.28 <sup>a</sup> |
| 对照组 ( $n=47$ ) | 3.86±0.44                    | 3.41±0.45 <sup>a</sup> | 77.08±8.25 | 86.53±10.85 <sup>a</sup> | 1.82±0.51    | 1.25±0.39 <sup>a</sup> |
| $t$            | 0.676                        | 5.296                  | 0.696      | 4.757                    | 0.297        | 7.997                  |
| $P$            | 0.501                        | <0.001                 | 0.489      | <0.001                   | 0.768        | <0.001                 |

注: 与本组治疗前相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$   
Note: vs. the same group before treatment, <sup>a</sup> $P < 0.05$

2.5 血清 miR-221、miR-155 水平

治疗前, 两组患者血清 miR-221、miR-155 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后, 两组患者血清 miR-221、miR-155 水平低于治疗前, 且观察组低于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 6。

2.6 不良反应

观察组、对照组患者的不良反应发生率分别为 8.51% (4/47)、6.38% (3/47), 两组的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 7。

表 3 两组患者治疗前后临床症状评分、ABI 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Tab 3 Comparison of clinical symptom scores and ABI between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别             | 临床症状评分/分  |           | ABI       |           |
|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                | 治疗前       | 治疗后       | 治疗前       | 治疗后       |
| 观察组 ( $n=47$ ) | 8.75±1.89 | 3.47±1.46 | 0.76±0.11 | 0.94±0.22 |
| 对照组 ( $n=47$ ) | 8.93±2.04 | 5.62±1.57 | 0.75±0.12 | 0.85±0.13 |
| $t$            | 0.444     | 6.811     | 0.421     | 2.416     |
| $P$            | 0.658     | <0.001    | 0.675     | 0.018     |

注: 与本组治疗前相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$   
Note: vs. the same group before treatment, <sup>a</sup> $P < 0.05$

2.3 下肢动脉情况

在胫后动脉、足背动脉、腘动脉及股动脉的血流量和内径方面, 两组患者治疗前的差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后, 观察组患者下肢动脉的血流量明显高于对照组, 内径明显长于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

2.4 氧化应激指标

治疗前, 两组患者血清 8-iso-PGF2 $\alpha$ 、SOD 额 ox-LDL 水平的差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后, 两组患者血清 8-iso-PGF2 $\alpha$ 、ox-LDL 水平低于治疗前, 且观察组患者低于对照组; 两组患者血清 SOD 水平高于治疗前, 且观察组患者高于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

表 6 两组患者治疗前后血清 miR-221、miR-155 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Tab 6 Comparison of levels of serum miR-221 and miR-155 between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别             | miR-221   |                        | miR-155   |                        |
|----------------|-----------|------------------------|-----------|------------------------|
|                | 治疗前       | 治疗后                    | 治疗前       | 治疗后                    |
| 观察组 ( $n=47$ ) | 1.25±0.13 | 0.52±0.11 <sup>a</sup> | 1.83±0.35 | 1.31±0.26 <sup>a</sup> |
| 对照组 ( $n=47$ ) | 1.28±0.15 | 0.74±0.16 <sup>a</sup> | 1.86±0.32 | 1.54±0.27 <sup>a</sup> |
| $t$            | 1.036     | 7.768                  | 0.434     | 4.207                  |
| $P$            | 0.303     | <0.001                 | 0.666     | <0.001                 |

注: 与本组治疗前相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$   
Note: vs. the same group before treatment, <sup>a</sup> $P < 0.05$

**表 7 两组患者不良反应发生情况比较[例( % )]**  
**Tab 7 Comparison of adverse drug reactions between two groups [cases ( % )]**

| 组别         | 头晕       | 心悸       | 恶心       | 腹泻       | 合计       |
|------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 观察组 (n=47) | 1 (2.13) | 1 (2.13) | 2 (4.26) | 0 (0)    | 4 (8.51) |
| 对照组 (n=47) | 0 (0)    | 1 (2.13) | 1 (2.13) | 1 (2.13) | 3 (6.38) |
| $\chi^2$   | —        | —        | 0.000    | —        | 0.000    |
| P          | 1.000    | 1.000    | 1.000    | 1.000    | 1.000    |

注：“—”代表 2 个格子的理论数  $T \leq 1$ ,采用确切概率法计算,无  $\chi^2$  值  
 Note: “—” represents the theoretical number  $T \leq 1$  of the two grids, which is calculated by the exact probability method without  $\chi^2$  value

3 讨论

T2DM 下肢血管病变为 T2DM 的慢性并发症之一,具有病情重、进展快和截肢率高等特点<sup>[11]</sup>。因此,早期发现、预防及治疗极为重要。目前,T2DM 下肢血管病变的外科治疗存在较大难度及风险,且治疗成本较高,临床仍以药物治疗为主。前列地尔主要作用于磷酸二酯酶及腺苷酸环化酶,可增加细胞内环磷酸腺苷浓度,激活细胞内蛋白激酶,调节内皮功能,以扩张血管,改善微循环<sup>[12-13]</sup>。常规血管扩张剂除了扩张正常血管,还使部分缺血区血液流向正常组织,发生“窃血现象”,导致病情加重,而前列地尔采用脂微球制作技术,不易失去活性,并使药物主要聚集于病变部位发挥扩血管作用<sup>[14]</sup>。目前,已有研究将前列地尔用于糖尿病下肢血管病变的治疗,屈春梅等<sup>[15]</sup>、张婧文等<sup>[16]</sup>的研究结果均表明,前列地尔治疗糖尿病下肢血管病变疗效确切,可有效改善患者的临床症状及 ABI。ABI 为下肢动脉病变有效的筛选指标,本研究中 ABI 也作为前列地尔疗效的直观评价指标,结果显示,在常规降糖、降脂基础上加用前列地尔,患者的 ABI 明显改善,且临床症状评分明显降低,治疗总有效率明显升高,与既往研究报道相似。本研究还观察了治疗前后下肢动脉 B 超检查结果(胫后动脉、足背动脉、腘动脉和股动脉的血流量和内径)的变化情况,结果显示,治疗后患者下肢动脉的血流量和内径有明显改善,更直观表明前列地尔可改善微循环,扩张血管,缓解临床症状,有效治疗 T2DM 下肢血管病变。本研究中,两组患者不良反应发生率相近,提示联合治疗安全性高。

氧化应激反应促进动脉粥样硬化,参与 T2DM 下肢血管病变过程。8-iso-PGF2 是近年来新发现的异前列腺素类代谢产物,为花生四烯酸发生脂质过氧化的产物,可灵敏反映体内氧化应激水平,被认为是评价机体氧化应激的理想指标<sup>[17]</sup>。应激状态下,超氧阴离子大量生成,糖基化的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)在超氧阴离子作用下被氧化为 ox-LDL。ox-LDL 可促进平滑肌细胞聚集,且具有内皮细胞毒性;同时,ox-LDL 可结合 8-iso-PGF2 $\alpha$ ,使之更易被单核/巨噬细胞吞入,加速动脉粥样硬化进程,导致血管病变发生<sup>[18]</sup>。SOD 为机体重要的酶类抗氧化剂。本研究结果显示,治疗后,两组患者血清 8-iso-PGF2 $\alpha$ 、ox-LDL 水平低于治疗前,血清 SOD 水平高于治疗前,且观察组患者改善情况较对照组更明显。表明前列地尔可降低 T2DM 下肢血管病变患者体内氧化应激水平,其机制可能与抗氧化作用及抑制血小板聚集、调节血管活性物质平衡和改善细胞内皮功能有关。

研究结果已证实,高水平炎症反应及氧化应激为 T2DM 下肢血管病变危险因素,但其致病机制仍不明确<sup>[19]</sup>。miR-155、miR-221 是具有炎症作用的多功能 miR 分子,在炎症、免疫调控中扮演着重要角色。郭丽婷等<sup>[20]</sup>的研究结果显示,T2DM 下肢血管病变患者 miR-155 表达升高,且与可溶性细胞间黏附分子 1、细胞核因子  $\kappa$ B 升高趋势一致。研究结果表明,miR-221 参与 T2DM 患者机体炎症反应、胰岛素抵抗及胰岛素 I $\kappa$ B 激酶/蛋白激酶 C 信号途径<sup>[21]</sup>;且 miR-221 高表达与 T2DM 内皮细胞再生密切相关,可促进血管内膜增厚,加速血管疾病发生<sup>[22]</sup>。提示 miR-155、miR-221 的炎症调控机制可能参与 T2DM 下肢血管病变的发生发展。本研究初次探讨了前列地尔对 T2DM 下肢血管病变患者血清 miR-155、miR-221 水平的影响,结果显示,两组患者治疗后 miR-155、miR-221 水平均降低,且观察组患者明显更低。表明前列地尔可调节血清 miR-155、miR-221 的表达,进而抑制炎症反应,改善血管内皮功能。但其具体机制有待进一步证实。

综上所述,前列地尔联合德谷胰岛素治疗 T2DM 下肢血管病变,可调节患者氧化/抗氧化平衡,降低血清 miR-221、miR-155 水平,改善下肢血流及临床症状,效果显著。

参考文献

[1] ZHANG Y H, REN L M, ZHENG F J, et al. Correlation between lower extremity arterial disease and skeletal muscle mass in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Int Med Res, 2020, 48(3): 300060519897483.

[2] 陈建平, 浦江, 杨曙梅, 等. 2 型糖尿病下肢血管病患者血清 Vaspin、RET 水平变化及意义[J]. 山东医药, 2018, 58(30): 48-50.

[3] 韩孟冉, 敖娜, 王鹤, 等. 单核细胞/高密度脂蛋白比值与 2 型糖尿病患者下肢动脉粥样硬化性疾病的相关性分析[J]. 中国全科医学, 2021, 24(6): 663-668.

[4] 王露, 韩梅, 白桦, 等. 前列地尔联合利拉鲁肽对 T2DM 患者肾功能、血管功能及血脂代谢水平的影响[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(6): 559-562, 567.

[5] 赵跃萍, 孙洁, 刘静, 等. 前列地尔对早期 2 型糖尿病合并高血压患者血管内皮功能及氧化物质的影响[J]. 武警医学, 2019, 30(10): 829-833, 837.

[6] KARAM B S, CHAVEZ-MORENO A, KOH W, et al. Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes[J]. Cardiovasc Diabetol, 2017, 16(1): 120.

[7] 李俊, 代留玲, 李晔, 等. miR-221 对糖尿病肾病小鼠胰岛  $\beta$  细胞功能的保护作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2016, 42(5): 905-909.

[8] 梁英智, 闫宇翔. 应激相关 microRNA 在 2 型糖尿病及糖尿病前期患者中的表达规律及意义研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21(12): 1419-1427.

[9] 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.

[10] 许文忠, 刘森, 成晓燕. 自拟活血化瘀方联合前列地尔治疗 2 型糖尿病下肢血管病变的临床疗效分析[J]. 中药材, 2016, 39(9): 2140-2142.

(下转第 312 页)