

贝前列素钠联合 ARB 治疗糖尿病肾病的 Meta 分析

张馨心 杨 敏 白彝华 马 丽

摘要 目的 探索贝前列素钠联合血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)治疗糖尿病肾病(DKD)的疗效及安全性。**方法** 检索 CNKI、CBM、万方、维普、PubMed、The Cochrane Library、Ovid、Embase 数据库,检索时限为建库至 2020 年 9 月 3 日,查找贝前列素钠联合 ARB 治疗 DKD 的随机对照试验。以常规降糖治疗基础上加用 ARB 为对照组,实验组在对照组基础上联合贝前列素钠治疗。分别由两名评价者依据 Cocharane 风险偏倚评估工具、改良 Jadad 量表进行文献质量评价,原始文献数据 Meta 分析采用 RevMan5.3、StataMP-64 软件进行。**结果** 共纳入 15 篇文献,1277 例 DKD 患者。与单用 ARB 比较,贝前列素钠联合 ARB 治疗在降低尿蛋白排泄率、尿微量白蛋白、心肌酐、尿素氮、血清胱抑素 C 方面更为显著($P < 0.05$),而在不良反应发生率方面两者比较,差异无统计学意义($P = 0.33$)。**结论** 贝前列素钠联合 ARB 治疗 DKD 能安全有效降低尿蛋白及改善肾功能。但高质量文献少,样本量有限,今后尚需开展进一步研究。

关键词 贝前列素钠 血管紧张素 II 受体拮抗剂 糖尿病肾病 Meta 分析

中图分类号 R587.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.02.011

Effect of Combination of Beraprost Sodium and ARBs on Diabetic Kidney Disease: A meta-analysis. Zhang Xinxin, Yang Min, Bai Yihua, et al. Department of Nephrology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan 650101, China

Abstract Objective To evaluate the efficacy and safety of combined treatment with beraprost sodium and angiotensin II receptor blockers (ARBs) on diabetic kidney disease. **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) were identified from CNKI, CBM, Wanfang, VIP, PubMed, The Cochrane Library, Ovid, Embase and Clinical Trial Registry from the time when the databases were established to September 3rd, 2020. Conventional treatment combined with ARB was considered as the control group, and beraprost sodium was added to the control group in the experimental group. All RCTs were independently collected and screened according to the Cochrane risk of bias tool and the modified Jadad scale by two reviewers. RevMan 5.3, StataMP-64 softwares were used for Meta-analysis. **Results** A total of 15 RCTs involving 1277 patients with DKD were included. The results indicated that 24h urine microalbumin excretion, urinary microalbumin, serum creatinine, blood urea nitrogen and serum cystatin C in patients treated with combination of beraprost sodium and ARBs reduced more markedly than controls ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence rate of adverse effects between the two groups ($P = 0.33$). **Conclusion** These results suggest that combined treatment with beraprost sodium and ARBs is safe and more advantageous on reducing urinary protein and improving renal function in patients with DKD than ARB alone, which is limited by sample size and lack of high quality studies.

Key words Beraprost sodium; Angiotensin II receptor blockers; Diabetic kidney disease; Meta analysis

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)作为糖尿病最主要的微血管并发症,也是导致终末期肾脏病的主要原因^[1]。现阶段,血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)因具有较好的降血压及肾脏保护作用,被广泛应用于 DKD 的治疗^[2]。既往较多临床研究表明前列腺素 E₁ 制剂(前列地尔)与 ARB 联用能显著改善糖尿病肾病患者尿蛋白及肾功能,但前列地尔为静脉使用制剂,临床使

用相对受限^[3-5]。近年来多项研究关注前列环素(prostacyclin, PGI₂)类似物贝前列素钠作为口服前列素类药物在治疗血管和肾脏疾病方面的临床应用^[6,7]。目前通过检索数据库发现尚无贝前列素钠联合 ARB 治疗糖尿病肾病的系统评价文献,本研究以此为基础基于较大样本量分析二者联合治疗 DKD 的疗效及安全性,进一步为 DKD 的治疗提供临床依据。

资料与方法

1. 文献检索:检索数据库及临床试验注册中心相关文献。包括中国知网(CNKI)、万方数据库、重庆维普中文科技期刊数据库(VIP)及中国生物医学文献

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81860145);昆明医科大学研究生创新基金资助项目(2020S049)

作者单位:650101 昆明医科大学第二附属医院肾脏内科

通讯作者:杨敏,电子邮箱 yang10min@aliyun.com

数据库 (CBM); PubMed、Embase、The Cochrane Library、Ovid 数据库。检索时间为建库至 2020 年 9 月 3 日。中文检索词包括:“糖尿病肾病”、“糖尿病性肾脏疾病”、“糖尿病性肾小球硬化症”、“肾小球硬化症”、“贝前列素”、“贝前列素钠”、“前列环素类似物”、“血管紧张素 II 受体拮抗剂”、“沙坦”等,英文检索词包括:“diabetic nephropathies”、“diabetic kidney disease”、“Kimmelstiel - Wilson syndrome”、“diabetic glomerulosclerosis”、“beraprost”、“beraprost sodium”等,结合计算机及人工检索。

2. 文献纳入标准:(1)研究类型:随机对照实验。(2)研究对象:符合美国糖尿病协会或世界卫生组织糖尿病诊断标准,且尿白蛋白排泄率(UAER)超过 $20\mu\text{g}/\text{min}$ 或尿微量白蛋白/肌酐(ACR)超过 $30\text{mg}/\text{g}$ 以及经临床确诊的 DKD 患者。(3)干预措施:基于常规降糖治疗等基础治疗的前提下,对照组患者联合 ARB 治疗;实验组患者在对照组基础上联合贝前列素钠片口服(40 微克/次,1~3 次/天)。(4)结局指标:24hUAER、尿微量白蛋白、血肌酐、尿素氮、血清胱抑素、尿 β_2 微球蛋白水平、不良反应。

3. 文献排除标准:①非随机对照试验设计;②重复文献、综述;③动物实验;④数据不完整、干预措施或评价结局指标不一致的文献。

4. 文献质量评价:两位研究者分别依据检索策略独立检索文献提取资料,按照 Cochrane 风险偏倚评估工具联合改良 Jadad 量表进行文献质量评价^[8,9]。评价过程若产生分歧,由另外两位研究者协助判断。包括随机分配方法的选取、是否执行分配隐藏与盲法、撤出与退出、结果数据完整性、选择性报告及其他偏倚。改良 Jadad 量表总分 7 分,低质量研究分值 ≤ 3 分,高质量研究分值 ≥ 4 分。

5. 统计学方法:Meta 分析使用 RevMan 5.3 及 StataMP-64 软件。计数资料使用相对危险度(relative risk, RR)、计量资料使用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)合并效应量再加以 95% CI 表示。异质性分析后若存在异质性($P < 0.1$ 且 $I^2 \geq 50\%$),进一步采用敏感度分析联合亚组分析寻找异质性来源,计入文献中如仍未能明确异质性来源则采用随机效应模型分析;若不存在异质性($P > 0.1$ 且 $I^2 < 50\%$),采用固定效应模型。绘制漏斗图进行发表偏倚分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。原始文献中如有某指标数据资料不全及患者失访,则该篇不纳入此指标

最终分析。

结 果

1. 原始文献一般情况与质量评价:共检索得到 105 篇符合标准的原始文献(中文 55 篇,英文 50 篇)。剔除重复文献 59 篇,进一步阅读文题及摘要初筛后得到 26 篇,经全文阅读最终确定纳入 15 篇 RCT 研究用于 Meta 分析,文献筛选流程详见图 1^[10-24]。其中高质量文献 7 篇、低质量文献 8 篇。各项原始研究实验组跟对照组间基线数据资料比较差异均无统计学意义。原始研究一般情况详见表 1,文献质量评价详见表 2。

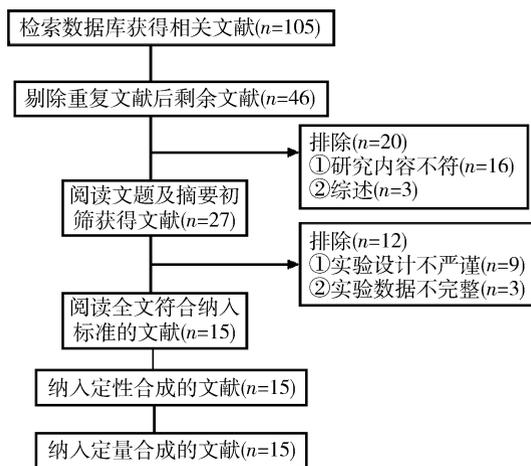


图 1 文献筛选流程图

2. 24hUAER 水平:纳入 5 篇文献共 454 例患者^[13,16,18,22,23]。各研究之间存在异质性($I^2 = 90\%$, $P = 0.000$),进行敏感度分析考察异质性来源可能与病程、ARB 药物、疗程有关,以病程是否 > 8 年、不同 ARB 药物及疗程是否超过 2 个月进行亚组分析,结果显示以上因素对整体效应量无显著影响($P > 0.05$),采用随机效应模型分析。实验组较对照组更能显著降低 24hUAER,差异有统计学意义($\text{MD} = -30.74$, 95% CI: $-43.03 \sim -18.44$, $P = 0.000$),详见图 2。

3. 尿微量白蛋白水平:纳入 5 篇文献共 388 例患者^[12,14,16,20,22]。各研究之间存在异质性($I^2 = 97\%$, $P = 0.000$),进行敏感度分析及亚组分析后结果显示年龄及疗程均对整体效应量均无显著影响($P > 0.05$),采用随机效应模型分析结果表明实验组较对照组更能显著降低尿微量白蛋白,差异有统计学意义($\text{MD} = -15.21$, 95% CI: $-22.76 \sim -7.65$, $P = 0.000$),详见图 3。

表1 纳入原始研究一般情况

第一作者	年份(年)	病例数 T/C	DKD 分期	年龄(岁)		病程(年)		ARB	疗程
				T	C	T	C		
陈贤 ^[10]	2019	24/24	未明确	51.41 ± 1.60	51.35 ± 1.63	未提供	未提供	缬沙坦	1个月
单玲 ^[11]	2016	66/60	未明确	43.00 ± 6.00	42.00 ± 7.00	未提供	未提供	缬沙坦	16周
管斯斯 ^[12]	2014	24/24	Ⅲ期	66 ~ 83		5 ~ 13		氟沙坦钾	12周
黄金华 ^[13]	2015	45/35	Ⅲ期	78.30 ± 6.90	75.20 ± 7.50	7.90 ± 1.20	8.70 ± 3.10	奥美沙坦酯	12周
谭淑英 ^[14]	2015	50/50	早期	51 ~ 73		7.84 ± 2.31		替米沙坦	2个月
魏东华 ^[15]	2019	78/78	早期	57.60 ± 5.00	57.24 ± 5.15	4.24 ± 0.50	4.08 ± 0.53	替米沙坦	6个月
吴小清 ^[16]	2020	48/48	Ⅲ ~ Ⅳ期	81.49 ± 2.19	81.06 ± 2.48	8.87 ± 1.89	9.01 ± 1.94	厄贝沙坦	3个月
徐郁 ^[17]	2019	30/30	未明确	54.30 ± 11.60	53.80 ± 11.40	8.90 ± 6.30	8.60 ± 5.90	缬沙坦	4周
轩慧杰 ^[18]	2018	75/75	Ⅲ期	65.34 ± 3.27		7.31 ± 1.24		氯沙坦钾	2个月
张凌 ^[19]	2017	60/59	Ⅲ期	58.26 ± 5.36	58.31 ± 5.29	4.30 ± 0.40	4.30 ± 0.50	缬沙坦	6个月
钟林娜 ^[20]	2017	38/38	Ⅲ期	63.40 ± 12.10		10.23 ± 3.18		缬沙坦	8周
周卫华 ^[21]	2013	32/32	Ⅲ期	52.10 ± 8.20	81.00 ± 8.50	8.20 ± 2.60	8.10 ± 2.50	厄贝沙坦	4周
左志华 ^[22]	2014	34/34	未明确	60.30 ± 5.50		未提供		氯沙坦钾	8周
韦永光 ^[23]	2018	30/30	未明确	59.70 ± 3.13	59.13 ± 3.22	10.11 ± 1.50	10.63 ± 1.22	缬沙坦	4周
Ayaka Shima ^[24]	2015	13/13	Ⅱ ~ Ⅳ期	67.84 ± 10.00	66.80 ± 11.50	未提供		未说明	48周

表2 纳入研究质量评价

第一作者	年份(年)	随机	分配隐藏	盲法	撤出与退出	结果完整性	选择性报告	其他偏倚	Jadad 评分
陈贤 ^[10]	2019	随机数表	不清楚	否	无失访	是	否	否	4
单玲 ^[11]	2016	随机数表	不清楚	否	无失访	是	否	否	4
管斯斯 ^[12]	2014	随机数表	不清楚	否	无失访	是	否	否	4
黄金华 ^[13]	2015	是	不清楚	否	无失访	是	否	否	3
谭淑英 ^[14]	2015	是	不清楚	否	无失访	是	否	否	3
魏东华 ^[15]	2019	是	不清楚	否	无失访	是	否	否	3
吴小清 ^[16]	2020	是	不清楚	否	无失访	是	否	否	3
徐郁 ^[17]	2019	入院顺序	不清楚	单盲	无失访	是	否	否	5
轩慧杰 ^[18]	2018	入院顺序	不清楚	否	无失访	是	否	否	4
张凌 ^[19]	2017	随机数表	不清楚	否	无失访	是	否	否	4
钟林娜 ^[20]	2017	是	不清楚	否	无失访	是	否	否	3
周卫华 ^[21]	2013	是	不清楚	否	无失访	是	否	否	3
左志华 ^[22]	2014	是	不清楚	否	无失访	是	否	否	3
韦永光 ^[23]	2018	随机数表	不清楚	否	无失访	是	否	否	3
Ayaka Shima ^[24]	2015	随机数表	不清楚	否	已描述	是	否	否	4

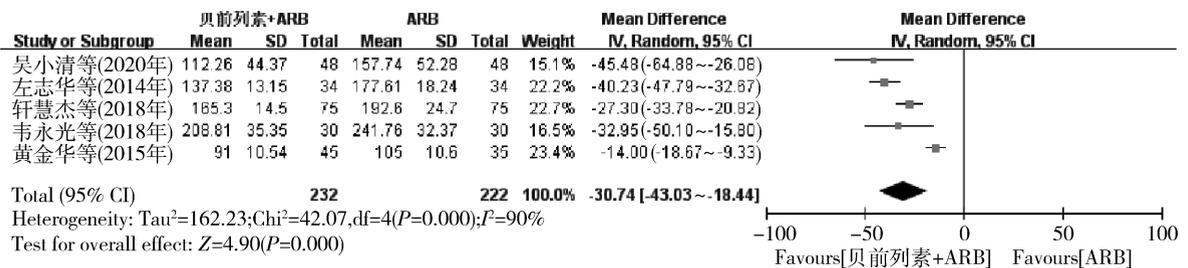


图2 贝前列素钠联合 ARB 对 24h UAER 的影响

4. 血肌酐水平: 纳入 11 篇文献共 953 例患者^[11, 13-15, 17-20, 22-24]。采用随机效应模型分析, 结果表明实验组较对照组更能有效降低血肌酐水平, 差异有统计学意义 (MD = -10.12, 95% CI: -13.05 ~ -7.18, P = 0.03, P = 0.000)。根据敏感度分析及以

平均年龄、病程、ARB 药物、疗程等为自变量, 以效应量为因变量进行分析, 提示除病程 ≥ 8 年显著影响效应量 (P = 0.025) 外, 其余因素对合并效应量均无显著影响。故按病程进行亚组分析, 各亚组之间异质性明显采用随机效应模型, 结果表明病程 ≥ 8 年的患者

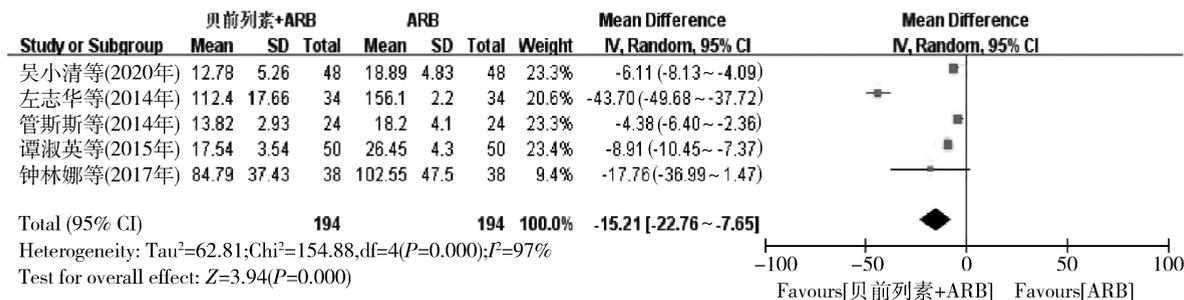


图3 贝前列素钠联合 ARB 对尿微量白蛋白的影响

(MD = -13.68, 95% CI: -17.02 ~ -10.35, P = 0.000) 相对于病程 < 8 年患者 (MD = -6.30, 95% CI: -9.44 ~ -3.16, P = 0.000) 两药联合治疗降血肌酐效果更为明显, 提示实验组和对照组在降低血肌酐

之间比较, 差异有统计学意义 (MD = -9.36, 95% CI: -12.33 ~ -6.39, P = 0.002), 且联合治疗对于病程较长患者降低血肌酐效果更为显著, 详见图 4。

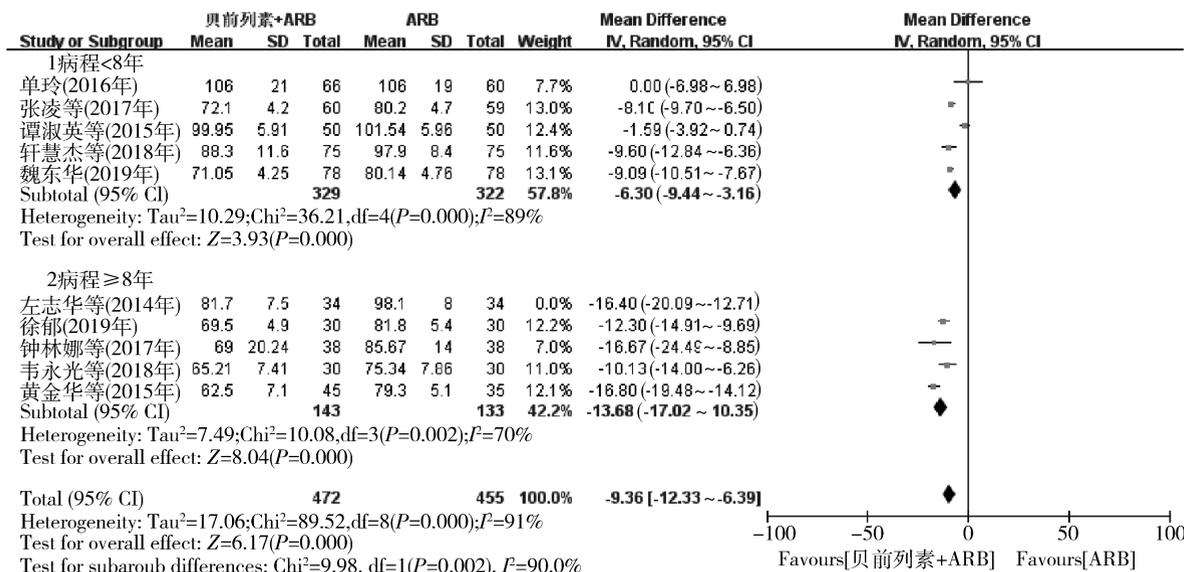


图4 贝前列素钠联合 ARB 对血肌酐的影响

5. 其他指标: (1) 尿素氮: 共纳入 9 项研究中的 825 例患者^[11-13, 15, 17-19, 23, 24]。采用随机效应模型分析, 结果表明实验组较对照组更能降低尿素氮, 差异有统计学意义 (MD = -0.89, 95% CI: -1.34 ~ -0.44, P = 0.000)。 (2) 血清胱抑素 C: 共纳入 5 项研究中的 344 例患者^[11, 12, 20, 22, 24]。采用随机效应模型分析, 结果表明实验组较对照组更能降低血清胱抑素 C 水平, 差异有统计学意义 (MD = -0.32, 95% CI: -0.62 ~ -0.03, P = 0.03)。 (3) β₂ 微球蛋白: 共纳入 3 项研究共计 220 例患者^[6, 10, 14]。采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果表明两组在降低 β₂ 微球蛋白效能之间比较, 差异无统计学意义 (MD = 0.01, 95% CI: -0.36 ~ 0.37, P = 0.98)。

6. 不良反应: 纳入 10 篇文献共 885 例患者^[4-6, 8-10, 13, 15-17]。各研究间同质性较好 (I² = 12%, P = 0.34), 使用固定效应模型分析, 结果提示在不良反应方面两组间比较, 差异无统计学意义 (RR = 0.74, 95% CI: 0.40 ~ 1.35, P = 0.33)。

7. 发表偏倚: 对血肌酐、尿素氮、不良反应发生率绘制漏斗图未见明显不对称, 行 Begg's 及 Egger's 检验 P 均 > 0.05, 考虑存在发表偏倚可能性较小。

讨 论

PGI₂ 属于前列腺素家族, 主要由内皮细胞及平滑肌细胞生成, 具有较强的舒张血管及抗血小板聚集作用^[25]。贝前列素钠是一种结构非常稳定的 PGI₂ 类似物, 存在半衰期较长、口服给药方式便于临床应

用等优势^[26]。既往动物试验及临床研究表明贝前列素可能通过以下机制实现肾脏保护作用:①扩张肾血管增加肾血流量、减轻血管紧张素Ⅱ对出球小动脉的收缩作用减轻糖尿病肾脏高灌注状态^[27];②对血栓烷 A₂ (TXA₂)/PGI₂ 稳态的维持起重要作用,能抗血小板聚集、抑制微血栓产生等^[25];③通过与细胞膜表面 G 蛋白偶联受体 (IP 受体) 结合,使胞内环磷酸腺苷 (cAMP) 升高进而激活蛋白激酶 A (PKA),经 IP - cAMP/PKA 通路抑制糖尿病高糖状态诱导的转化生长因子 - β 1/Smad3 蛋白途径,减少肾脏系膜外基质过度沉积,减轻肾脏纤维化^[28];④通过抑制活性氧簇的生成减轻肾脏氧化应激^[29]。目前研究表明,DKD 患者肾小球血流动力学改变(如高灌注、高滤过)、氧化应激、纤维化、微炎症状态等均为 DKD 发生、发展的重要因素^[30]。

本研究通过 Meta 分析的方法对贝前列素联合 ARB 治疗 DKD,分别从 UAER、尿微量白蛋白、血肌酐、尿素氮、 β_2 微球蛋白、血清胱抑素 C 等方面进行了疗效评估,Meta 分析结果表明联合治疗组患者在降低尿微量白蛋白、血肌酐、尿素氮、血清胱抑素 C 水平方面均优于单用 ARB 治疗组,提示贝前列素联合 ARB 治疗能显著减轻 DKD 患者尿蛋白及改善患者肾功能,且血肌酐水平的 Meta 分析表明,联合治疗对于糖尿病长病程(≥ 8 年)的 DKD 患者仍有较好的降肌酐效果,表明联合治疗在降低血肌酐水平方面即使对非早期糖尿病患者仍有较好获益。安全性评估方面两组的不良反应发生率合并效应量比较,差异无统计学意义($P = 0.33$),且各报道均无严重不良反应的发生,多为轻微头痛、胃肠道症状等,提示在 ARB 治疗基础上加用贝前列素不会显著增加不良反应。

本研究纳入的原始文献多为国内小样本 RCT 研究,国外更多为贝前列素与安慰剂的 RCT 研究。最新的纳入 885 例患者的亚洲多中心 CASSIOPEIR(口服 PGI₂ 衍生物对亚洲慢性肾衰竭改善作用)研究表明虽然贝前列素对 CKD 患者肾功能有改善作用且具有较好的安全性,但经 6 个月的随访后发现贝前列素肾脏复合终点事件(血肌酐翻倍、进展为 ESRD 等)的发生与安慰剂对照组比较,差异无统计学意义,而未能得出针对 CKD 的贝前列素治疗推荐剂量及疗程^[6]。因此,再进一步增加全球多中心协作、延长随访时间得出较为推荐的剂量及疗程意见后,相信会有更多研究人员关注到贝前列素与 ARB 联用

的临床价值。本研究存在纳入文献糖尿病分型、DKD 分期、随机方法等研究实施措施描述不清、随访时间较短等不足。在进行各效应量合并过程中均呈现出较强的异质性,进行敏感度分析未发现异质性与患者年龄、病程、ARB 药物及剂量、试验对比疗程等有显著相关性。部分指标因纳入文献数量较少未进一步行漏斗图分析,不能排外发表偏倚及其他偏倚因素对后期整体结果造成的影响。根据目前相关文献的系统分析发现贝前列素联合 ARB 治疗 DKD 有一定优势及较好的安全性,临床上可以尝试两药的联合使用。但鉴于本研究仍存在诸多不足,需要开展大样本量、高质量、多中心、进一步延长随访时间的 RCT 研究予以进一步验证。

参考文献

- 1 Koye DN, Magliano DJ, Nelson RC, *et al.* The global epidemiology of diabetes and kidney disease[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2018, 25(2): 121 - 132
- 2 Ajiboye O, Segal JB. National trends in the treatment of diabetic nephropathy in the United States[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2017, 42(3): 311 - 317
- 3 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
- 4 祁佳, 陈伦, 张宇锋. 前列地尔联合氯沙坦治疗糖尿病肾病临床疗效的系统评价[J]. *山东医药*, 2015, 28: 12 - 14
- 5 张华贞, 赵晓琴, 吴晓皎. 厄贝沙坦与前列地尔联用治疗糖尿病肾病的可行性分析[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2019, 11(1): 54 - 57
- 6 Nakamoto H, Yu XQ, Kim S, *et al.* Effects of sustained - release beraprost in patients with primary glomerular disease or nephrosclerosis: CASSIOPEIR study results [J]. *Ther Apher Dial*, 2020, 24(1): 42 - 55
- 7 Choi YM, Kwon HS, Choi KM, *et al.* Short - term effects of beraprost sodium on the markers for cardiovascular risk prediction in Type 2 diabetic patients with microalbuminuria[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2019, 34(4): 398 - 405
- 8 Cumpston M, Li T, Page MJ, *et al.* Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 3(10): ED000142
- 9 蔡青青, 沈赟, 李晓宇, 等. 基于改良 Jadad 量表评价注射用胸腺法新超说明书用药的合理性[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 4: 278 - 281
- 10 陈贤, 宋赛琴. 贝前列素联合缬沙坦治疗糖尿病肾病的影响观察[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2019, 1: 900 - 901
- 11 单玲. 贝前列素联合缬沙坦治疗早期糖尿病肾病患者的临床效果[J]. *中国药物经济学*, 2016, 11(11): 75 - 77
- 12 管斯斯, 黄娟, 聂斌, 等. 贝前列素联合氯沙坦钾治疗早期老年糖尿病肾病 24 例[J]. *医药导报*, 2014, 33(11): 1450 - 1452

(下转第 52 页)

- 11 Kushlinskiĭ NE, Timofeev IS, Gershteĭn ES, *et al.* Clinical perspectives of the study of RANK/RANKL/OPG system components in primary and metastatic bone tumor[J]. *Vopr Onkol*, 2014, 60(4): 413 - 421
- 12 Sanger N, Ruckhaberle E, Bianchini G, *et al.* OPG and PgR show similar cohort specific effects as prognostic factors in ER positive breast cancer[J]. *Mol Oncol*, 2014, 8(7): 1196 - 1207
- 13 Akbar IZ, Dewi FRP, Setiawan B. In silico interaction of the active compounds of *scurrula atropurpurea* with the RANK/RANKL/OPG system in diabetoporusis[J]. *Acta Inform Med*, 2019, 27(1): 8 - 11
- 14 Chen BP, Du ZW, Dong XM, *et al.* Association of variant interactions in RANK, RANKL, OPG, TRAF6, and NFATC1 genes with the development of osteonecrosis of the femoral head[J]. *DNA Cell Biol*, 2019, 38(7): 734 - 746
- 15 Yashima Y, Kaku M, Yamamoto T, *et al.* Effect of continuous compressive force on the expression of RANKL, OPG, and VEGF in osteocytes[J]. *Biomed Res*, 2020, 41(2): 91 - 99
- 16 Sun WG, Song RP, Wang Y, *et al.* r - Tocotrienol inhibits cell proliferation of human gastric cancer by regulating nuclear factor - kB activity[J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 67(1): 441 - 451
- 17 Kitanaka N, Nakano R, Kitanaka T, *et al.* NF - κBp65 and p105 implicate in interleukin 1β - mediated COX - 2 expression in melanoma cells[J]. *PLoS One*, 2018, 13(12): e0208955
- 18 Yuan JW, Zhang JH, Cao J, *et al.* Geniposide alleviates traumatic brain injury in rats via anti - inflammatory effect and MAPK/NF - κB Inhibition[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2020, 40(4): 511 - 520
- 19 Du W, Fang QG, Wu Y, *et al.* Oncologic outcome of marginal mandibulectomy in squamous cell carcinoma of the lower gingiva[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 775
- 20 Lang K, Akbaba S, Held T, *et al.* Definitive radiotherapy vs. postoperative radiotherapy for lower gingival carcinomas of the mandible: a single - center report about outcome and toxicity[J]. *Strahlenther-Onkol*, 2019, 195(9): 819 - 829
- 21 Ruiz - Cordero R, Devine WP. Targeted therapy and checkpoint immunotherapy in lung cancer[J]. *Surg Pathol Clin*, 2020, 13(1): 17 - 33

(收稿日期: 2020 - 09 - 22)

(修回日期: 2020 - 12 - 15)

(上接第 47 页)

- 13 黄金华, 崔光淑, 张凌, 等. 贝前列素钠联合奥美沙坦治疗早期糖尿病肾病的疗效观察[J]. *中国社区医师*, 2015, 31(20): 29 - 30
- 14 谭淑英, 张伟杰, 梁春艳, 等. 贝前列素钠片与替米沙坦联合治疗方案在早期糖尿病肾病治疗中的应用效果及安全性分析[J]. *国际老年医学杂志*, 2015, 36(4): 166 - 169
- 15 魏东华. 贝前列素钠片联合替米沙坦治疗早期糖尿病肾病患者价值分析[J]. *中国实用医药*, 2019, 14(36): 131 - 132
- 16 吴小清, 南倩倩, 苏焱. 厄贝沙坦联合贝前列素钠治疗高龄糖尿病肾病患者临床研究[J]. *实用糖尿病杂志*, 2020, 16(1): 9 - 10
- 17 徐郁. 缬沙坦联合应用贝前列素治疗糖尿病肾病的疗效观察[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2019, 87(6): 91, 107
- 18 轩慧杰, 苏明, 姜松青, 等. 贝前列素钠与氯沙坦钾联合治疗早期糖尿病肾病的疗效分析[J]. *海峡药学*, 2018, 30(6): 189 - 190
- 19 张凌, 崔光淑, 黄金华. 贝前列素钠联合缬沙坦治疗早期糖尿病肾病的疗效观察[J]. *湖南师范大学学报: 医学版*, 2017, 14(5): 63 - 66
- 20 钟林娜, 张志民, 张丽锋. 缬沙坦联合贝前列素钠治疗早期糖尿病肾病的疗效观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2017, 10(20): 46 - 47
- 21 周卫华, 张玉娜, 刘桂红. 贝前列素钠对糖尿病肾病尿白蛋白/肌酐比值及血管内皮功能的影响[J]. *疑难病杂志*, 2013, 12(5): 349 - 351
- 22 左志华, 张冲. 贝前列素钠联合氯沙坦钾治疗早期糖尿病肾病的疗效分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2014, 18(19): 161 - 162
- 23 韦永光, 陈晶. 贝前列素钠联合缬沙坦治疗糖尿病肾病的效果及不良反应率观察[J]. *糖尿病新世界*, 2018, 24(21): 175 - 177
- 24 Shima A, Miyamoto M, Kubota Y, *et al.* Beraprost sodium protects against diabetic nephropathy in patients with arteriosclerosis obliterans: a prospective, randomized, open - label study[J]. *J Nippon Med Sch*, 2015, 82(2): 84 - 91
- 25 Li Y, Xia W, Zhao F, *et al.* Prostaglandins in the pathogenesis of kidney diseases [J]. *Oncotarget*, 2018, 29, 9(41): 26586 - 26602
- 26 Gryglewski RJ. Prostacyclin among prostanoids[J]. *Pharmacol Rep*, 2008, 60(1): 3 - 11
- 27 Owada A, Suda S, Hata T. Effect of long - term administration of prostaglandin I(2) in incipient diabetic nephropathy[J]. *Nephron*, 2002, 92(4): 788 - 796
- 28 张倩, 薛耀明, 袁园, 等. 贝前列素钠对高糖条件下大鼠系膜细胞细胞外基质代谢的影响[J]. *J South Med Univ*, 2013, 33(12): 1819 - 1822
- 29 Guan J, Long L, Chen YQ, *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
- 30 Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 7(12): 2032 - 2045

(收稿日期: 2020 - 09 - 24)

(修回日期: 2020 - 10 - 21)