

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.01.017

❖ 临床研究 ❖

前列地尔联合依帕司他治疗糖尿病足感染的疗效及对血清炎症因子水平的影响

董晶莹¹, 李婧波¹, 韩春艳¹, 林雪梅¹, 王颖怡²

(齐齐哈尔医学院附属第二医院, 1. 血液透析室; 2. 肾内科, 黑龙江 齐齐哈尔 161000)

【摘要】目的: 探讨前列地尔联合依帕司他治疗糖尿病足感染 (DFI) 的疗效及对血清炎症因子水平的影响。**方法:** 选取 90 例 DFI 患者为研究对象, 按照治疗方式不同分为研究组和对照组, 每组各 45 例。对照组患者在常规治疗基础上给予前列地尔注射液静脉滴注治疗; 研究组患者在对照组疗法基础上联合口服依帕司他治疗, 疗程均为 21 d。比较两组患者治疗 7 d 时创面的肉芽组织覆盖率、肉芽组织生长厚度、细菌清除率及创面愈合时间, 治疗前和治疗 21 d 时踝肱指数 (ABI) 及血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平及治疗 7 d、21 d 时的血糖、血脂指标; 治疗期间不良反应发生情况。**结果:** 治疗 7 d 时, 研究组患者创面的肉芽组织覆盖率、肉芽组织生长厚度及细菌清除率高于对照组 ($P < 0.05$); 创面愈合时间短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗 21 d 时, 两组患者 ABI 水平较治疗前上升 ($P < 0.05$), 血清炎症因子水平较治疗前下降 ($P < 0.05$), 血脂血糖水平较治疗 7 d 时改善 ($P < 0.05$), 且研究组患者上述指标水平均优于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者治疗期间不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** DFI 患者采用前列地尔联合依帕司他的治疗方案具有更好的临床效果, 且安全性较好, 值得临床推广应用。

【关键词】 糖尿病足感染; 前列地尔; 依帕司他; 炎症因子; 疗效观察

【中图分类号】 R587.2 **【文献标志码】** A

Therapeutic effects of alprostadil combined with epalrestat in the treatment of diabetic foot infection and its influence on serum inflammatory factors

DONG Jing-ying¹, LI Jing-bo¹, HAN Chun-yan¹, LIN Xue-mei¹, WANG Ying-yi²

(1. Hemodialysis Room; 2. Department of Nephrology, Second Affiliated Hospital of Qiqihar Medical College, Qiqihar 161000, Heilongjiang, China)

【Abstract】Objective: To analyze the therapeutic effects of alprostadil combined with epalrestat in the treatment of diabetic foot infection (DFI) and its influence on serum inflammatory factors. **Methods:** 90 cases of DFI patients were selected as the research subjects, and they were divided into study group and control group according to different treatment methods, 45 cases in each group. The patients in the control group were treated with alprostadil injection intravenous drip on the basis of the conventional treatments, while the patients in the study group were treated with combined oral epalrestat on the basis of the control group therapy. Both groups were treated for 21 days. The granulation tissue coverage rate, the granulation tissue growth thickness, the bacterial clearance rate at 7th day of treatment and the wound healing time between the patients in the two groups were observed and compared. The ankle brachial index (ABI) and the serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels before and at 21st days after treatment were detected and compared. The blood glucose and blood lipid indexes on 7th and 21th day after treatment between the patients in the two groups were measured and compared. Adverse reactions during the treatment of the patients in the two groups were observed and compared. **Results:** At 7th day of treatment, the granulation tissue coverage rate, the granulation tissue growth thickness and the bacterial clearance rate of the patients in the study group were higher than those in the control group, and the wound healing time of the patients in the study group was shorter than that in the control group ($P < 0.05$). At 21st day of treatment, the level of ABI increased and the levels of serum inflammatory factors decreased in the two groups, the levels of blood lipid and blood glucose were significantly improved compared with those on 7th day of treatment ($P < 0.05$), and the levels of the above indicators of the patients in the study group were better than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** The application of alprostadil combined with epalrestat for patients

基金项目: 黑龙江省齐齐哈尔市科学技术计划项目 (SFGG-201608)

作者简介: 董晶莹 (1976 -), 女, 副主任医师。E-mail: dongjingying1976@163.com

with DFI has better clinical effect and good safety, which is worthy of clinical application.

[Key words] Diabetic foot infection; Alprostadil; Epalrestat; Inflammatory factors; Therapeutic effects observation

糖尿病足 (diabetic foot, DF) 是糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 患者最常见和最严重的并发症之一,也是 DM 患者致残、致死的主要原因之一^[1],通常以糖尿病足溃疡 (diabetic foot ulcer, DFU)、深部组织破坏等为主要表现。有统计^[2]显示,有 15% ~ 25% 的 DM 患者会发生 DF,我国 DF 病例已超过 1200 万,其中有 5% ~ 10% 的患者可能最终被迫手术截肢,对患者、家属及社会均造成了沉重的负担,已成为一项重要的医疗卫生问题。DFU 的发生与周围神经病变、血管病变、皮肤组织非酶糖基化反应等多种因素有关^[3],是预后较差的难治性疾病,而预后差的原因主要是患者一般同时存在继发性感染、神经病变、外周血管病变等^[4]。糖尿病足感染 (diabetic foot infection, DFI) 可致 DFU 创面经久不愈,造成骨髓炎、骨质破坏等深部病变,是导致 DF 患者住院和截肢的主要原因。针对 DFI 的常规疗法主要是以抗感染治疗和控制血糖为基础,同时酌情采用局部治疗,但治疗效果并不理想,原因是该治疗方法并未纠正神经、血管、糖代谢等 DF 发病的全身性病理基础。因此,从 DF 的病理机制出发深入优化 DFI 的治疗方案具有重要的临床意义。近年来,有采用前列地尔联合依帕司他方案治疗 DF 的成功案例^[5],但对 DFI 的疗效和炎症状态的影响仍不明确。本研究旨在探讨前列地尔联合依帕司他治疗 DFI 的疗效及对血清炎症因子水平的影响,为优化临床治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月至 2019 年 12 月齐齐哈尔医学院附属第二医院收治的 90 例 DFI 患者为研究对象,按照治疗方式不同分为研究组和对照组,每组各 45 例。本研究经医院医学伦理委员会审核通过,患者知情同意。两组患者性别、年龄、体质指数等一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)符合《中国糖尿病足诊治指南》中的 DFU 诊断标准^[6];(2)患者均经下肢血管彩超或血管造影检查确诊下肢主干血管不完全狭窄;(3)Wagner 分级为 2 级或 3 级;(4)符合国际糖尿病足工作组 (IWGDF) 制订的《糖尿病足感染诊断和治疗指南 (2019 年更新)》中的 DFI 临床分级 2 ~ 3 级诊断标准^[7]。排除标准:(1)合并恶性肿瘤、重度低蛋白血症、重要器官功能不全、心脑血管意外、甲状腺功能异常、血液系统疾病的患者;(2)合并下肢动脉

闭塞、血管畸形及肢端大范围坏死或血管危象的患者;(3)合并除 DF 外严重糖尿病并发症、生命体征不稳的患者;(4)对本研究应用药物过敏或有过敏史的患者;(5)妊娠期或哺乳期患者。

表 1 两组患者基线资料的比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 项目 | 研究组 (n=45) | 对照组 (n=45) | t/ χ^2 值 | P 值 |
|-----------------------------|----------------|----------------|---------------|-------|
| 男/女 (例) | 34/11 | 37/8 | 0.600 | 0.438 |
| 年龄 (岁) | 59.64 ± 12.58 | 59.52 ± 11.76 | 0.047 | 0.956 |
| 体质指数 (kg/m ²) | 24.26 ± 1.56 | 24.32 ± 1.71 | -0.174 | 0.828 |
| I / II 型 (糖尿病类型, 例) | 2/43 | 5/40 | - | 0.434 |
| 糖尿病病程 (年) | 13.38 ± 4.71 | 13.69 ± 3.62 | -0.350 | 0.662 |
| DFU 病程 (d) | 193.35 ± 35.64 | 202.26 ± 48.19 | -0.997 | 0.106 |
| 足部溃疡面积 (cm ²) | 12.26 ± 5.38 | 12.19 ± 6.05 | 0.058 | 0.943 |
| II 级 / III 级 (Wagner 分级, 例) | 17/28 | 15/30 | 0.194 | 0.660 |
| 2 级 / 3 级 (DFI 分级, 例) | 15/30 | 16/29 | 0.049 | 0.824 |
| 空腹血糖 (mmol/L) | 11.98 ± 1.29 | 12.03 ± 1.35 | -0.180 | 0.821 |
| 糖化血红蛋白 (mmol/L) | 8.29 ± 2.13 | 8.26 ± 2.09 | 0.067 | 0.935 |
| 白蛋白 (g/L) | 3.45 ± 0.67 | 3.42 ± 0.85 | 0.186 | 0.820 |

“-”为 Fisher 确切概率法。

1.2 方法

两组患者入组后均采用胰岛素控制血糖水平,并针对高血压、高血脂等其它基础疾病进行对症治疗,抗感染治疗首先进行经验性用药,同时采集创面分泌物进行病原学检查,在获得病原菌药敏试验结果后选取敏感性抗菌药物进行抗感染治疗。于入院 3 d 后对感染创面进行彻底清创,并采用负压吸引泡沫敷料封闭创面、以 -10.6 ~ -8.0 kPa 进行恒定负压吸引,直至创面达到植皮修复条件后行创面移植修复术。对照组在上述疗法基础上给予前列地尔注射液 (北京泰德制药股份有限公司,规格:1 mL: 5 μg) 静脉滴注治疗,10 μg/d;研究组患者在对照组疗法基础上联合给予口服依帕司他片 (扬子江药业集团南京海陵药业有限公司,规格:50 mg × 10 s) 治疗,50 mg/次,3 次/d;疗程均为 21 d。

1.3 观察指标

(1) 疗效指标:包括治疗 7 d 时创面的肉芽组织覆盖率、肉芽组织生长厚度、细菌清除率、创面愈合时间。肉芽组织覆盖率 = 肉芽组织覆盖面积 / 创面总面积 × 100%; 肉芽组织厚度 = 肉芽组织厚度 (mm) - 清创前肉芽组织厚度 (mm); 细菌清除率 = (清创前菌落计数 - 评测时菌落计数) / 清创前菌落计数 × 100%; (2) 踝肱指数 (ABI): 治疗前和治疗 21 d 时,采用 ABI system-100 型动脉硬化检测仪 (德国博时公司) 检测;(3) 血清炎症因子水平:采集患者空腹外周静脉血,4 000 rpm 离心 15 min,采用酶联免疫吸附法检测血清肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、

白细胞介素-6(IL-6)水平;免疫透射比浊法检测血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平进行。试剂盒均购自美国 Beckman Coulter 公司,操作按说明书进行;(4)血糖、血脂指标:采用 7600 型全自动血液生化分析仪(日本日立公司)检测患者治疗 7 d、21 d 时的空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(GHB)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平;(5)不良反应发生率:包括恶心呕吐、头晕、头痛、皮肤瘙痒等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以[n (%)]表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效指标比较

治疗 7 d 时,研究组患者创面的肉芽组织覆盖率、肉芽组织生长厚度、细菌清除率高于对照组($P < 0.05$);创面愈合时间短于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者 ABI 和血清炎症因子水平比较

治疗前,两组患者 ABI 和血清炎症因子水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 21 d 时,

两组患者 ABI 水平较治疗前上升($P < 0.05$);血清炎症因子水平较治疗前下降($P < 0.05$),且研究组优于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者疗效指标比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 治疗 7 d 时肉芽组织 | 治疗 7 d 时肉芽组织 | 治疗 7 d 时细菌 | 创面愈合 |
|---------------|---------------|--------------|---------------|--------------|
| | 覆盖率(%) | 生长厚度(mm) | 清除率(%) | 时间(d) |
| 研究组($n=45$) | 35.56 ± 10.35 | 3.31 ± 0.78 | 69.49 ± 12.86 | 22.95 ± 5.74 |
| 对照组($n=45$) | 24.43 ± 8.19 | 2.46 ± 0.75 | 55.36 ± 11.59 | 31.15 ± 9.06 |
| t 值 | 5.657 | 5.269 | 5.475 | -5.129 |
| P 值 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

表 3 两组患者治疗前、后 ABI 和血清炎症因子水平的比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | ABI | TNF- α | hs-CRP | IL-6 |
|---------------|-----------------|------------------|-----------------|--------------------|
| | | (pg/mL) | (ng/mL) | (pg/mL) |
| 研究组($n=45$) | | | | |
| 治疗前 | 0.80 ± 0.12 | 23.86 ± 5.29 | 12.66 ± 4.03 | 182.26 ± 22.03 |
| 治疗 21 d | 0.96 ± 0.13 * # | 11.15 ± 3.72 * # | 4.16 ± 1.97 * # | 107.72 ± 10.71 * # |
| 对照组($n=45$) | | | | |
| 治疗前 | 0.81 ± 0.14 | 23.95 ± 5.23 | 12.59 ± 4.39 | 183.67 ± 23.16 |
| 治疗 21 d | 0.88 ± 0.12 * | 17.68 ± 4.65 * | 7.52 ± 3.19 * | 135.58 ± 14.14 * |

* $P < 0.05$, 组内治疗前比; # $P < 0.05$, 与对照组治疗 21 d 比。

2.3 两组患者血糖、血脂指标比较

治疗 7 d 时,两组患者血糖、血脂指标水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 21 d 时,两组患者血糖、血脂指标水平均较治疗前改善($P < 0.05$),且研究组优于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者治疗期间血糖血脂指标的比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | FBG(mmol/L) | GHB(%) | TG(mmol/L) | TC(mmol/L) | HDL-C(mmol/L) | LDL-C(mmol/L) |
|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 研究组($n=45$) | | | | | | |
| 治疗 7 d | 9.02 ± 1.25 | 8.01 ± 1.55 | 4.08 ± 1.16 | 8.85 ± 2.24 | 0.75 ± 0.24 | 5.87 ± 1.13 |
| 治疗 21 d | 6.56 ± 0.84 * # | 6.02 ± 0.72 * # | 2.38 ± 0.61 * # | 5.51 ± 1.12 * # | 1.14 ± 0.19 * # | 3.82 ± 0.65 * # |
| 对照组($n=45$) | | | | | | |
| 治疗 7 d | 8.97 ± 1.13 | 8.04 ± 1.59 | 4.11 ± 1.25 | 8.97 ± 2.36 | 0.73 ± 0.28 | 5.89 ± 1.09 |
| 治疗 21 d | 7.59 ± 0.63 * | 7.25 ± 0.67 * | 3.31 ± 0.73 * | 6.85 ± 1.07 * | 0.93 ± 0.22 * | 4.81 ± 0.72 * |

* $P < 0.05$, 与组内治疗 7 d 相比; # $P < 0.05$, 与对照组治疗 21 d 相比。

2.4 两组患者治疗期间不良反应发生率比较

治疗期间,研究组患者出现不良反应 3 例(6.67%),其中恶心呕吐 1 例,头痛头晕 1 例,皮肤瘙痒 1 例。对照组患者出现不良反应 2 例(4.44%),其中恶心呕吐 1 例,头晕 1 例。两组患者不良反应发生率无统计学差异($P > 0.05$)。

3 讨论

本研究结果显示,采用前列地尔联合依帕司他的治疗方案,能促进 DFI 创面愈合($P < 0.05$),主要表现在促进了创面的肉芽生长和细菌清除,愈合时间明显缩短。感染是导致 DFU 迁延难愈的重要原因^[8],随着感染程度加重,患者身体状况和生存状况逐渐恶

化,血糖控制状态变差,愈合时间和治疗费用不断升高。DFU 病情程度不断加重,下肢血管病变程度及免疫功能下降也会更加严重^[9],而 DFU 的持续进展是提升患肢截肢和死亡风险的核心因素^[10]。目前,针对 DFI 的治疗思路主要是在有效控制感染的基础上促进肉芽生长和组织修复,改善下肢血管微循环灌注,延缓周围神经病变进展,从而最大程度上清除创面感染,促进创面愈合^[11],但多数局部治疗方法大多难以取得令人满意的效果^[12]。根据 DFI 的病理机制,采用综合性手段纠正 DFI 发生、进展和复发的病理进程,是 DFI 临床治疗的重要发展方向。

本研究在常规对症治疗、抗感染治疗和创面负压吸引等局部治疗的基础上联合应用了前列地尔和依帕司他,结果显示,研究组治疗前、后的 ABI、血清

炎症因子及血糖血脂水平均较对照组改善 ($P < 0.05$), 机制可能与改善下肢微循环、缓解全身性炎症反应、改善血糖血脂代谢等有关。前列地尔注射液的主要成分是前列腺素 E1 (PGE1), 有扩张血管、改善组织微循环、抑制血小板聚集及炎症反应等生物学作用。在 DM 并发症的治疗中, 相关研究已证实了前列地尔注射液单独应用、序贯治疗或联合其它药物对于糖尿病肾病、糖尿病周围神经病变患者均有较好的疗效^[13]。

本研究选用了依帕司他作为与前列地尔联合应用的药物, 取得了较好应用效果, 主要是机制是依帕司他能够可逆非竞争性抑制催化葡萄糖转化为山梨醇的醛糖还原酶, 从而改善多元醇代谢、减少山梨醇蓄积, 从而达到治疗周围神经病变的目的^[14]。相关研究^[15]证实, 依帕司他可抑制糖尿病周围神经病变动物模型坐骨神经、红细胞、视网膜中的山梨醇积累, 显著改善患者的自觉症状和神经功能障碍, 提高其运动神经传导速度和自主神经功能, 并可改善轴突流异常、提升坐骨神经有髓神经纤维密度和血流、腓肠神经髓鞘厚度和轴突面积, 机制可能与下调炎症因子表达、缓解氧化应激损害及调节 Bcl-2、Bax、Caspase-3 等蛋白代谢等有关。进一步的研究^[16]发现, 依帕司他可提升高糖诱导的肾小球系膜细胞中超氧化物歧化酶和铜锌-超氧化物歧化酶水平, 增强机体对细胞内活性氧的清除能力, 肾小球系膜细胞中活性氧水平, 抑制高糖培养系膜细胞中硝化酪氨酸蛋白的表达和过氧亚硝基阴离子的生成, 并通过抑制糖化终末产物受体表达抑制 DM 引起的肾脏肥大、降低尿蛋白排泄率; 还可下调 DM 动物模型肝脏组织中 α -平滑肌肌动蛋白和转化生长因子- $\beta 1$ 表达, 减少糖基化终末产物的产生, 从而缓解肝脏炎症反应和纤维化病变。可见, 依帕司他对于 DM 并发症的治疗作用是较为全面的, 可作用于各个靶器官, 达到清除有害代谢产物的作用。前列地尔联合依帕司他的治疗方案同时兼顾了血管病变、神经病变和代谢产物堆积三方面与 DF 密切相关的病理机制, 在改善 DF 患者下肢动脉血流动力学、提高神经传导速度、下调创面肉芽组织炎症因子表达、减轻免疫损伤、增加肉芽组织表皮生长因子表达、促进血管生成、加速创面愈合等方面的作用已被一些研究证实^[17]。

综上所述, 前列地尔联合依帕司他治疗可提高 DFI 的疗效, 且安全性好, 临床医生可在充分评价 DFI 患者病情的前提下, 酌情考虑采用该治疗方案, 从而达到提高治疗效果, 改善患者预后的目的。

参考文献

[1] Messenger G, Taha N, Sabau S, et al. Is There a Role for Informal

Caregivers in the Management of Diabetic Foot Ulcers [J]. A Narrative Review Diabetes Ther, 2019, 10(6): 2025 - 2033.

[2] Lung CW, Wu FL, Liao F, et al. Emerging technologies for the prevention and management of diabetic foot ulcers [J]. J Tissue Viability, 2020, 29(2): 61 - 68.

[3] Wang L, Jones D, Chapman GJ, et al. A Review of Wearable Sensor Systems to Monitor Plantar Loading in the Assessment of Diabetic Foot Ulcers [J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2020, 67(7): 1989 - 2004.

[4] Cowan T, Milne J, Atkin L, et al. Implementation of NICE technology guidance on venous leg ulcers and diabetic foot ulcers: a conference report [J]. J Wound Care, 2019, 28(8): 543 - 547.

[5] Huang Q, Wang JT, Gu HC, et al. Comparison of Vacuum Sealing Drainage and Traditional Therapy for Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Meta-Analysis [J]. J Foot Ankle Surg, 2019, 58(5): 954 - 958.

[6] 中国医疗保健国际交流促进会糖尿病足病分会. 中国糖尿病足诊治指南 [J]. 中华医学杂志, 2017, 97(4): 251 - 258.

[7] Lipsky BA, Senneville é, Abbas ZG, et al. International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update) [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2020, 36(1): 3280 - 3287.

[8] Eleftheriadou I, Tentolouris A, Tentolouris N, et al. Advancing pharmacotherapy for diabetic foot ulcers [J]. Expert Opin Pharmacother, 2019, 20(9): 1153 - 1160.

[9] 张旭艳, 王新荣, 毛红, 等. 糖尿病足患者生存状况与感染的相关性分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(24): 3781 - 3785.

[10] Zha ML, Cai JY, Chen HL. A Bibliometric Analysis of Global Research Production Pertaining to Diabetic Foot Ulcers in the Past Ten Years [J]. J Foot Ankle Surg, 2019, 58(2): 253 - 259.

[11] 王江宁, 高磊. 糖尿病足慢性创面治疗的新进展 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2018, 32(7): 832 - 837.

[12] 李晓辉, 张永红. 糖尿病足最新治疗进展 [J]. 中华全科医学, 2018, 16(6): 993 - 997.

[13] Xu X, Pan X, Li S. Prospective analysis of the efficacy of beraprost sodium combined with alprostadil on diabetic nephropathy and influence on rennin-angiotensin system and TNF- α [J]. Exp Ther Med, 2020, 19(1): 639 - 645.

[14] Banala VT, Urandur S, Sharma S, et al. Targeted co-delivery of the aldose reductase inhibitor epalrestat and chemotherapeutic doxorubicin via a redox-sensitive prodrug approach promotes synergistic tumor suppression [J]. Biomater Sci, 2019, 7(7): 2889 - 2906.

[15] Sun H, Liu S, Gao X, et al. Study on degradation kinetics of epalrestat in aqueous solutions and characterization of its major degradation products under stress degradation conditions by UHPLC-PDA-MS/MS [J]. J Pharm Anal, 2019, 9(6): 423 - 430.

[16] 张瑞娇, 崔皓月, 匡亚飞, 等. 依帕司他抑制高糖诱导的肾小球系膜细胞氧化应激的分子机制 [J]. 沈阳药科大学学报, 2020, 48(2): 157 - 161.

[17] 张亮, 张继春, 庞子轩, 等. 前列地尔联合依帕司他治疗糖尿病足的临床效果 [J]. 中国医药, 2019, 14(10): 1515 - 1518.

(收稿日期: 2021 - 07 - 02

修回日期: 2021 - 09 - 11)