

• 论 著 •

# 前列地尔治疗糖尿病早期伴慢性肾病患者 的临床效果及对血清相关指标的影响

孙敬茹, 韩 梅, 王 露, 孙雯雯

(辽宁省金秋医院内分泌代谢科, 沈阳 110016)

**摘要:**目的 探讨前列地尔治疗糖尿病早期伴慢性肾病患者临床效果及对血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等指标的影响。方法 选取2014年2月至2016年2月该院收治86例糖尿病早期伴慢性肾病患者为研究对象,按照随机数字表法分为研究组43例和对照组43例,对照组给予低钠限盐饮食,控制蛋白摄入量、给予降血糖及血脂药物。研究组在对照组基础上给予前列地尔(10  $\mu$ g,溶于20 mL生理盐水中,静脉推注),1次/天。两组患者均连续治疗12周。比较两组患者临床疗效,检测患者治疗前后Scr、BUN、胱抑素C(Cys C)、24 h尿蛋白、内生肌酐清率、CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ ,并计算24 h尿蛋白排泄率(UAER)。结果 研究组总有效率为95.3%(41/43),对照组总有效率为79.1%(34/43),研究组总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义( $\chi^2=5.108, P=0.024$ )。治疗后两组患者Scr、BUN、Cys C、24 h尿蛋白、UAER、CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 明显降低,内生肌酐清率显著升高,与治疗前比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ );其中研究组Scr、BUN、Cys C、24 h尿蛋白、UAER、CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 明显低于对照组,内生肌酐清率显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 前列地尔能够显著提高糖尿病早期伴慢性肾病患者的疗效,有利于保护肾功能,改善炎性细胞水平,安全可靠,值得临床推广应用。

**关键词:**前列地尔; 糖尿病早期伴慢性肾病; C反应蛋白; 肿瘤坏死因子- $\alpha$

**DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.15.032 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)15-2257-04**

## Clinical effects of alprostadil in the treatment of patients with early diabetic and chronic kidney disease and its influences on serum indexes

SUN Jingru, HAN Mei, WANG Lu, SUN Wenwen

(Department of Endocrinology, Jinqiu Hospital of Liaoning, Shenyang, Liaoning 110016, China)

**Abstract:**Objective To investigate the clinical effects of alprostadil in the treatment of patients with early diabetic and chronic kidney disease and its influences on serum indexes, including serum creatinine(Scr), urea nitrogen(BUN), C reactive protein(CRP), IL-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) and so on. **Methods** A total of 86 patients with early diabetic and chronic kidney disease were selected, which were treated in hospital from February 2014 to February 2016, and were divided into the study group(43 cases) and control group(43 cases). The patients of control group were treated with low sodium salt restriction diet, controlling protein intake, hypoglycemic drugs and lipid-lowering agents were given. On the basis of control group, the patients of study group were treated with alprostadil(10  $\mu$ g, dissolved in 20 mL saline, intravenous injection), 1 time per day. The patients of two groups were all treated for 12 weeks in a row. The clinical efficacy and changes of the levels of Scr, BUN, Cys C, 24 h urine protein, creatinine clearance rate, CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ , urine albumin excretion rate(UAER) of two groups were compared. **Results** After the appropriate treatment, the effective rate of the study group was 95.3%(41/43), which was significantly higher than that of the 79.1%(34/43) of the control group( $\chi^2=5.108, P=0.024$ ). Scr, BUN, Cys C, 24 h urine protein, UAER, CRP, IL-6 and TNF- $\alpha$  of two groups were all significantly lower than before( $P<0.05$ ), and these indicators of the study group were significantly lower than that of the control group( $P<0.05$ ). And the creatinine clearance rates of the patients of two groups were all significantly higher than before( $P<0.05$ ), which of the study group were significantly higher than that of the control group( $P<0.05$ ). The adverse reactions of two groups had no statistical significance( $P>0.05$ ). **Conclusion** Alprostadil could significantly improve the clinical efficacy of patients with early diabetic and chronic kidney disease, which also could help to protect the kidney function and improve the level of inflammatory cells. It is also safe and reliable, which makes it worthy of clinical application.

**Key words:** alprostadil; diabetes mellitus and chronic kidney disease; C reactive protein; tumor necrosis factor- $\alpha$

糖尿病伴慢性肾病为临床常见的慢性微血管并发症,是由于血糖过高,导致肾脏微血管发生病变,进而发生肾病,随着病情迁延最终发展为终末期肾衰竭,亦是导致糖尿病患者死亡的重要原因之一<sup>[1]</sup>。该病主要病理机制为肾小球硬化和蛋白尿,临床研究表明<sup>[2]</sup>,糖尿病早期患者未采取有效治疗措施,将近32%患者会发展成为肾病。现代医学研究证实<sup>[3]</sup>,糖尿病早期伴慢性肾病的发生发展是由多种因素相互作用的结果。糖尿

病早期伴慢性肾病患者肾脏体积过大,肾小球滤过较高,且肾小球系膜细胞增生,肾小球基质积聚,蛋白尿排泄增加,导致肾小球硬化。由于早期临床症状不显著,易于延误病情,一旦进入终末期肾功能损害加剧,难以得到有效控制。大量临床实践证实<sup>[4]</sup>,糖尿病早期伴慢性肾病患者进行积极干预治疗,可有效延缓病情进展,有利于预后。本研究通过应用前列地尔治疗糖尿病早期伴慢性肾病,观察患者临床效果及炎性因子的影

响,旨在为糖尿病早期伴慢性肾病治疗提供治疗依据,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2014 年 2 月至 2016 年 2 月本院收治 86 例糖尿病早期伴慢性肾病患者作为研究对象。按照随机数字表法分为研究组 43 例和对照组 43 例。研究组男 27 例,女 16 例;年龄 46~71 岁,平均(54.7±10.7)岁;糖尿病病程 1~11 年,平均(6.1±2.3)年;体质量指数 23.01~29.52 kg/m<sup>2</sup>,平均(26.42±3.28)kg/m<sup>2</sup>;收缩压(SBP)154.5~178.3 mm Hg,平均(163.8±12.5)mm Hg;舒张压(DBP)93.6~116.8 mm Hg,平均(105.3±10.7)mm Hg;空腹血糖(FBG)6.81~8.22 mmol/L,平均(7.50±0.69)mmol/L;糖化血红蛋白(HbA1c) 7.11%~10.54%,平均(8.81±1.73)%。对照组男 25 例,女 18 例;年龄 47~70 岁,平均(54.6±10.1)岁;糖尿病病程 2~11 年,平均(6.4±2.5)年;体质量指数 23.21~29.72 kg/m<sup>2</sup>,平均(27.32±3.41)kg/m<sup>2</sup>;SBP 156.5~177.3 mm Hg,平均(165.8±11.5) mm Hg;DBP 94.1~114.7 mm Hg,平均(104.4±10.8) mm Hg;FBG 6.85~8.15 mmol/L,平均(7.47±0.70) mmol/L;HbA1c 7.13%~10.49%,平均(8.78±1.74)%。本研究所有研究对象已签署知情同意书,同时经过医院伦理会批准。两组患者在性别、年龄、糖尿病病程、体质量指数、血压等基线资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

**1.2 纳入排除标准** 纳入标准:(1)入选患者均符合 WHO 关于糖尿病诊断标准<sup>[5]</sup>; (2)根据 Mogenson 分期标准均为 DN-III 期<sup>[6]</sup>; (3)24 h 蛋白尿排泄率(UAER)30~300 mg 或 6 个月内连续 2 次为 20~200 μg/min; (4)尿常规蛋白呈阴性; (5)患者及家属知晓治疗过程风险,自愿参加本研究干预方案,并签署知情同意书。排除标准:(1)伴有肝、肾等严重脏器疾病; (2)泌尿系统疾病; (3)合并严重高血压、血液系统疾病及恶性肿瘤者; (4)其他引起尿蛋白排泄率增加的相关肾病; (5)近 3 个月内应用肾毒性药物。

**1.3 方法** 对照组给予低钠限盐饮食,控制蛋白摄入量<0.8 g/(kg·d),并适当给予双胍类、磺脲类降糖类药物联合胰岛素控制 FBG 为 6.5~7.5 mmol/L,血压控制为 90~130/70~85 mm Hg;对于血脂异常者给予降脂类药物治疗。研究组在对照组基础上给予前列地尔(北京泰德有限公司,生产批号 20140125)10 μg,溶于 20 mL 生理盐水中,静脉推注,1 次/天,2 组患者均连续治疗 12 周。分别于治疗前、治疗 1 个月后

清晨抽取患者肘静脉血 5 mL,采用德国 HERMLE 公司生产 Z206 医用离心机,以 1 500 r/min 离心 10 min,取上清液置于-70 °C 冰箱保存检查;采用碱性苦味酸法检测肌酐(Scr)、速率法检测尿素氮(BUN)、免疫比浊法检测血清胱抑素 C(Cys C)水平;同时采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、内生肌酐清除率。分别于治疗前、治疗后 1 个月取患者 24 h 尿液,采用比色法对尿蛋白测定,并计算尿清蛋白排泄率(UAER)。记录两组患者治疗期间不良反应发生情况。

**1.4 疗效判定** 参考卫生部《中药新药临床研究指导原则》<sup>[7]</sup> 制定的疗效判定标准<sup>[7]</sup>, 显效:临床症状完全消失,24 h 尿蛋白下降 50%以上,肌酐清除率≥20%,肾功能恢复至正常水平; 有效:临床症状明显改善,24 h 尿蛋白下降 30%以上,肌酐清除率<20%,肾功能改善明显; 无效:临床症状未明显改善或恶化,肾功能无改善或加重; 总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS22.0 统计学软件包对数据进行处理,计量资料采用  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用成组  $t$  检验,治疗前后比较采用配对  $t$  检验;计数资料用百分数表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;等级资料比较采用非参数秩和检验,以  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床疗效比较** 研究组总有效率为 95.3%(41/43),对照组总有效率为 79.1%(34/43),试验组总有效显著高于对照组( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率
研究组	43	27(62.7)	12(28.0)	4(9.3)	41(95.3)
对照组	43	24(55.8)	10(23.3)	9(20.9)	34(79.1)
<i>u/χ²</i>			2.711		5.108
<i>P</i>			0.045		0.024

**2.2 两组患者治疗前后肾功能指标变化情况** 治疗后两组患者 Scr、BUN、Cys C、CRP、IL-6、TNF-α、24 h 尿蛋白、UAER 明显降低,内生肌酐清除率显著升高,与治疗前比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ );其中研究组各肾功能指标改善程度优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后肾功能指标的比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	时间	Scr (μmol/L)	BUN (mmol/L)	Cys C (mg/L)	内生肌酐 清除(%)	24 h 尿蛋白 (g/24 h)	UAER (μg/min)
研究组	43	治疗前	173.52±17.36	9.22±1.54	2.37±0.31	78.42±7.55	0.86±0.05	181.46±16.36
		治疗后	123.81±14.85	6.43±1.11	1.81±0.23	92.85±8.26	0.32±0.03	46.83±6.91
<i>t</i>			14.296	9.637	9.513	8.456	60.728	49.710
<i>P</i>			<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
对照组	43	治疗前	172.47±14.66	9.30±1.56	2.34±0.42	79.13±8.47	0.87±0.05	183.54±15.48
		治疗后	140.66±14.73*	7.33±1.07*	2.15±0.32*	85.62±9.03*	0.42±0.04*	90.53±7.18*
<i>t</i>			10.037	6.829	2.359	3.437	46.084	35.742
<i>P</i>			<0.05	<0.05	0.010	<0.05	<0.05	<0.05

注:与研究组治疗后比较,\* $P<0.05$

**2.3 两组患者炎症指标变化情况** 治疗后两组患者 CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  均明显降低,与治疗前比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );其中研究组 CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

**表 3 两组患者炎症指标变化情况( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	n	时段	CRP(mg/L)	IL-6( $\mu$ g/L)	TNF- $\alpha$ (ng/L)
研究组	43	治疗前	1.76 $\pm$ 0.44	1.89 $\pm$ 0.26	72.46 $\pm$ 16.33
		治疗后	0.56 $\pm$ 0.07	0.70 $\pm$ 0.12	41.69 $\pm$ 15.38
		<i>t</i>	17.662	27.250	8.995
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	
对照组	43	治疗前	1.78 $\pm$ 0.47	1.91 $\pm$ 0.25	73.16 $\pm$ 15.47
		治疗后	0.93 $\pm$ 0.09*	1.23 $\pm$ 0.15*	60.52 $\pm$ 16.03*
		<i>t</i>	11.648	15.294	3.721
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	

注:与研究组治疗后比较,\* $P < 0.05$

**2.4 安全性评价** 两组患者治疗期间均发生头晕、恶心、一次性低血压、血管炎、局部疼痛等不良反应,未经处理自行好转;两组患者各不良反应发生情况比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 4。

**表 4 两组患者不良反应发生情况[n(%)]**

组别	n	头晕	恶心	一次性低血压	血管炎	局部疼痛
研究组	43	3(7.0)	2(4.7)	3(7.0)	0(0.0)	1(2.3)
对照组	43	5(11.6)	3(7.0)	1(2.3)	1(2.3)	3(7.0)
$\chi^2$		1.254	0.480	2.491	2.327	2.491
<i>P</i>		0.263	0.488	0.114	0.127	0.114

### 3 讨论

糖尿病早期伴慢性肾病是临床常见的慢性微血管并发症,其发病机制复杂,至今尚未完全明确<sup>[8]</sup>。高血压、微循环障碍、炎症反应、氧化应激反应等是糖尿病早期伴慢性肾病发生发展的重要原因。临床研究证实<sup>[9]</sup>,炎性细胞因子与肾小球血液动力学、细胞外基质代谢相关;糖尿病早期伴慢性肾病早期特点为高滤过、高灌注导致肾小球病理性肥大,系膜基质过度扩张、基底膜异常增厚,因此,微循环障碍、微血管内膜损伤、微血管瘤形成及反应性增厚是导致糖尿病早期伴慢性肾病形成的直接原因。糖尿病早期伴慢性肾病发病隐匿,早期症状不明显,患者一旦进入蛋白尿期,表明肾功能发展进程将不可逆转,最终进入肾衰竭期<sup>[10]</sup>。因此,及时发现并采取积极有效治疗措施,就显得格外重要。

糖尿病早期伴慢性肾病通常采用综合治疗方法,一方面调整饮食习惯,低钠限盐,限制蛋白摄入,控制血压、血糖,并在此基础上联合药物治疗。前列地尔为一种血管活性物质,具有强烈的扩张肾血管的作用,可抑制血小板聚集及血栓素 A<sub>2</sub> 的形成,能特异性作用血栓周围,活化血小板;增加患者血流量,提高肾小球滤过膜的通透性,降低肾小球毛细血管压力,改善肾小球血液高凝状态,进而降低尿蛋白水平,改善肾功能<sup>[11]</sup>。此外,前列地尔还能有效抑制炎性细胞因子作用,减少系膜细胞和系膜基质增多,延缓肾间质纤维化与肾小球硬化进展<sup>[12]</sup>。

本研究对糖尿病早期伴慢性肾病在常规治疗基础上联合前列地尔,结果显示研究组总有效率显著高于对照组( $P < 0.05$ ),说明前列地尔联合常规治疗能够显著提高糖尿病早期伴慢性肾病的治疗效果。夏朝霞等<sup>[13]</sup>对糖尿病早期伴慢性肾病患者在常规治疗基础上联合前列地尔,结果显示糖尿病早期伴慢性肾病患者临床症状及肾功能均得到显著改善;该作者认为前列地尔具有的抗血小板聚集作用能够降低肾脏微血管高凝状态,延缓肾小球硬化,减轻肾组织损伤。本研究显示研究组 Scr、BUN、Cys C、CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 、24 h 尿蛋白、UAER 明显降低,内生肌酐清除率显著升高,说明前列地尔能够显著降低患者蛋白尿、尿清蛋白排泄率,减少肾组织损伤,对肾功能具有保护作用。临床研究证实前列地尔能够抑制血小板聚集,降低血小板高反应性和血栓素 A 水平,改善血管平滑肌细胞水平,抑制脂质斑块形成与肾小管上皮细胞生成,扩张外周血管,达到利尿效果,加速纤维蛋白的吸收,从而改善患者肾脏损伤状态<sup>[14]</sup>。进一步观察患者炎症反应变化情况,本研究结果显示,研究组 CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  显著低于对照组,表明前列地尔能减轻体内炎症反应,减缓病情进展,预防神经损害。此外两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),说明前列地尔未增加治疗风险,安全性较高。

综上所述,前列地尔治疗糖尿病早期伴慢性肾病患者临床疗效确切,有利保护肾功能,改善炎性细胞水平,安全性高,值得临床推广应用。

### 参考文献

- [1] Bock F, Shahzad K, Wang H, et al. Activated protein C ameliorates diabetic nephropathy by epigenetically inhibiting the redox enzyme p66Shc[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(2): 648-653.
- [2] Brouwers B, Pruniau VP, Cauwelier EJ, et al. Phlorizin pretreatment reduces acute renal toxicity in a mouse model for diabetic nephropathy[J]. J Biol Chem, 2013, 288(38): 27200-27207.
- [3] Ye H, Bai X, Gao H, et al. Urinary podocalyxin positive-element occurs in the early stage of diabetic nephropathy and is correlated with a clinical diagnosis of diabetic nephropathy[J]. J Diabetes Complications, 2014, 28(1): 96-100.
- [4] Furuichi K, Shimizu M, Toyama T, et al. Japan Diabetic Nephropathy Cohort Study: Study design, methods, and implementation[J]. Clin Exp Nephrol, 2013, 17(6): 819-826.
- [5] 赵昔良,叶益聪,张抒扬,等.美国糖尿病学会新版糖尿病诊断标准对择期冠状动脉造影患者糖代谢异常的筛查意义[J].中华内科杂志,2015,54(4):302-306.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组.糖尿病肾病防治专家共识(2014年版)[J].中华糖尿病杂志,2014, 6(11):792-801.
- [7] 申涛,黄晓华,欧亚龙,等.2型糖尿病患者中医辨证分型与胰岛素抵抗的关系[J].中国中医药科技,2011,18(3): 235.

(下转第 2263 页)

### 3 讨论

近年研究显示 G<sup>-</sup> 感染比例逐年上升<sup>[2-4]</sup>，本研究结果显示 2014 年 G<sup>-</sup> 感染比例为 53.04%，到 2016 年逐渐升高至 57.29%，与相关文献趋势一致，且本研究发现 G<sup>-</sup> 菌株所占比例高于 G<sup>+</sup>，平均检出率为 55.57%，与近年研究结果相近<sup>[5]</sup>。E. coli 为 G<sup>-</sup> 中检出率最高的菌株，2014 年检出率为 32.59% (102/313)，2015 年检出率为 25.26% (195/772)，2016 年检出率为 19.48% (135/693)，可见 3 年来其检出率呈递减趋势。而 Pae 呈逐年递增趋势，由 2014 年的 1.60% (5/313) 逐渐增加到 2016 年的 9.52% (66/693)。此外，G<sup>-</sup> 菌株中粘质沙雷菌也有小幅度的增加，Ab 在 2016 年有较大幅度的增加，原因可能为院内清洁情况未完善，院内感染可能性较大。在 G<sup>+</sup> 中 CN-S 呈逐年递增趋势，但增长速度并不明显，且研究表明 CN-S 致病率较低，且至少有 50% CN-S 阳性标本为标本污染所致<sup>[6]</sup>。

在抗菌药物的耐药情况中可以看到，葡萄球菌对青霉素、苯唑西林及头孢西丁的耐药性极高，对呋喃妥因、替加环素、奎奴普汀、利奈唑胺、替考拉林及万古霉素的耐药性较低。需要引起重视的是，MRSA 的耐药性较高，有研究表明 MRSA 具有高致病性及多重耐药性，其导致的严重感染的病死率可达 50% 以上<sup>[7]</sup>，但其对糖肽类抗菌药物仍极为敏感，因此，糖肽类抗菌药物是治疗 MRSA 感染的首选用药，但临床仍需谨慎使用抗菌药物，以免抗菌药物滥用后导致细菌耐药频现<sup>[8]</sup>。肠球菌中，屎肠球菌的耐药性较高，且多对氟喹诺酮类药物敏感性低，不除外与基因排列有关<sup>[9]</sup>，且屎肠球菌对多个糖肽类抗菌药物均产生不同程度的耐药性，需要引起临床广大医师的重视。在肠杆菌中，产 ESBLs E. coli 可能因携带喹诺酮耐药基因对其产生极为明显的耐药<sup>[10]</sup>，而对碳青霉烯类抗菌药物较为敏感，但近年因抗菌药物滥用导致肠杆菌逐渐对碳青霉烯类抗菌药物产生耐药<sup>[11]</sup>。在非发酵菌中，Pae 对氨基糖苷类及氟喹诺酮类抗菌药物较为敏感，因此临床可联合此两类抗菌药物对 Pae 致病患者进行治疗<sup>[12]</sup>。而对于耐药率较高的 Ab，尚无好的治疗方案。目前抗菌药物的滥用导致细菌耐药性越来越高，因此合理使用抗菌药物已经迫在眉睫。

### 参考文献

[1] 李光辉,朱德妹,汪复,等. 2010 年中国 CHINET 血流感染的病原菌分布及耐药性[J]. 中国感染与化疗杂志, 2012,12(4):251-258.

- [2] 李光辉,朱德妹,汪复,等. 2011 年中国 CHINET 血培养临床分离菌的分布及耐药性[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013,13(4):241-247.
- [3] 李光辉,朱德妹,汪复,等. 2012 年中国 CHINET 血培养临床分离菌的分布及耐药性[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014,14(6):474-481.
- [4] 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2014 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(5):401-410.
- [5] 吕媛,李耘,薛峰,等. 卫生部全国细菌耐药监测网(Mohnarini)2011-2012 年度血流感染细菌耐药监测报告[J]. 中国临床药理学杂志, 2014,30(3):278-288.
- [6] Muyra E. Coagulase-negative staphylococcus infection in newborns: myth or reality? [J]. J Pediatr (Rio J), 2002, 78(4):255-256.
- [7] 陈柳勤,孙诚,陈晓丽,等. 2007-2011 年血流感染金黄色葡萄球菌的临床分布及耐药性分析[J]. 实用医学杂志, 2012,28(24):4169-4171.
- [8] Goldrick B. First reported case of VRSA in the United States[J]. Am J Nurs, 2002,102(11):17.
- [9] 王文,张玉英,李刚,等. 肠球菌对氟喹诺酮类药物的敏感性及其主动外排机制的研究[J]. 中华检验医学杂志, 2014,37(4):298-301.
- [10] 梁海军,崔艳慧,杨道坤. 产 ESBLs 大肠埃希菌耐药性分析及 qnr,gyrA,parC 基因变异的检测[J]. 中华医院感染学杂志, 2011,21(6):1068-1071.
- [11] Hu F, Chen S, Xu X, et al. Emergence of carbapenem-resistant clinical Enterobacteriaceae isolates from a teaching hospital in Shanghai, China[J]. J Med Microbiol, 2012, 61(Pt 1):132-136.
- [12] Russolini M, Mantengoli E. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant Pseudomonas aeruginosa[J]. Clin Microbiol Infect, 2005, 11(Suppl 4): 17-32.

(收稿日期:2017-01-22 修回日期:2017-03-30)

(上接第 2259 页)

- [8] 皮子凤,门丽慧,张静,等. 五味子治疗大鼠糖尿病肾病作用机制的血清代谢组学研究[J]. 分析化学, 2015, 43(2): 169-175.
- [9] 李泽宇,刘栋,袁文明,等. 糖尿病肾病危险因素及血压控制临界值研究[J]. 中国全科医学, 2014, 17(20): 2325-2328.
- [10] 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.
- [11] 傅美华,陈军,陈秋,等. 胱抑素 C 与糖尿病肾病的相关研究进展[J]. 中国全科医学, 2013, 16(2): 229-231.

- [12] 范世珍,陈安彬,林松青,等. 尿微量白蛋白在高血压和糖尿病肾病早期诊断中意义[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(2):304-306.
- [13] 夏朝霞,路伟,汪代杰,等. 左卡尼汀联合前列地尔治疗糖尿病肾病的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(13):1172-1174.
- [14] 郭楠,陈鹏,徐俊,等. 联合检测尿微量白蛋白在诊断老年糖尿病肾病中的价值[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(6): 1279-1280.

(收稿日期:2017-01-16 修回日期:2017-03-24)