

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.24.025

瑞舒伐他汀联合缬沙坦治疗糖尿病肾病临床研究*

崔素敏, 张会敏, 王东凌, 王 鸽, 张 虹

(河北省石家庄市鹿泉人民医院, 河北 石家庄 050200)

摘要:目的 探讨瑞舒伐他汀联合缬沙坦对糖尿病肾病患者血脂、24 h 尿微量白蛋白排泄率(UAER)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素 6(IL-6)及肾功能的影响。方法 选取医院 2014 年 2 月至 2017 年 2 月收治的糖尿病肾病患者 126 例,随机分为治疗组和对照组,各 63 例。对照组患者在常规治疗基础上给予缬沙坦,治疗组患者在对照组治疗基础上加用瑞舒伐他汀。两组患者均连续治疗 6 个月。结果 治疗后,两组患者空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 h PG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})均较治疗前明显下降($P < 0.05$),但组间比较无显著差异($P > 0.05$);治疗组患者总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)均明显改善($P < 0.05$),而对照组患者无明显变化($P > 0.05$);两组患者的 24 h UAER、血清胱抑素 C(CysC)、视黄醇结合蛋白(RBP)、hs-CRP、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 18(IL-18)水平均较治疗前明显下降($P < 0.05$),且治疗组下降水平更显著($P < 0.05$);两组患者治疗前后尿素氮(BUN)和肌酐(Cr)比较无明显差异($P > 0.05$);两组不良反应发生情况比较无明显差异($P > 0.05$)。结论 瑞舒伐他汀联合缬沙坦治疗糖尿病肾病能有效调节患者的血脂,降低 24 h UAER 和炎症因子水平,保护肾功能,值得临床推广。

关键词:糖尿病肾病;瑞舒伐他汀;缬沙坦;血脂;24 h 尿微量白蛋白排泄率;超敏 C 反应蛋白;炎症因子;肾功能

中图分类号:R969.4;R972+.6

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)24-0080-03

Clinical Study on Rosuvastatin Combined with Valsartan in the Treatment of Patients with Diabetic Nephropathy

Cui Sumin, Zhang Huimin, Wang Dongling, Wang Ge, Zhang Hong

(Shijiazhuang Luquan People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China 050200)

Abstract: Objective To investigate the effect of rosuvastatin combined with valsartan on blood lipid, 24 h UAER, hs-CRP, IL-6 and renal function in patients with diabetic nephropathy(DN). **Methods** Totally 126 patients with DN admitted to our hospital from February 2014 to February 2017 were selected and randomly divided into the treatment group and the control group, 63 cases in each group. The control group was given valsartan on the basis of routine treatment. The treatment group was given rosuvastatin on the basis of the control group. The two groups were treated for 6 months. **Results** After treatment, the levels of FBG, 2 h PG and HbA_{1c} in the two groups were significantly decreased than those before treatment($P < 0.05$), but there was no significant difference between the two groups after treatment($P > 0.05$). The levels of TC, TG, LDL-C and HDL-C in the treatment group were significantly improved($P < 0.05$), while there was no significant change in the control group($P > 0.05$). The levels of 24 h UAER, CysC, RBP, hs-CRP, IL-6, TNF- α and IL-18 in the two groups were significantly decreased than those before treatment($P < 0.05$), and the decrease in the treatment group was more significant($P < 0.05$). There was no significant difference in the levels of BUN and CR between the two groups before and after treatment($P > 0.05$), and there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups($P > 0.05$). **Conclusion** Rosuvastatin combined with valsartan can effectively regulate the levels of blood lipids, reduce 24 h UAER and inflammatory factors in patients with DN, and protect renal function, which is worthy of clinical promotion.

Key words: diabetic nephropathy; rosuvastatin; valsartan; blood lipid; 24 h UAER; hs-CRP; inflammatory factors; renal function

糖尿病肾病(DN)属慢性微血管并发症,主要病理特征为细胞外基质增多和系膜细胞增殖肥大,同时,慢性炎症反应和糖脂代谢紊乱均加速了DN的发生和发展^[1]。DN发病隐匿且进展缓慢,随着病情的发展,逐渐表现出肾小球滤过率下降和蛋白尿等特征,经10~20年的发展最终会发展为终末期肾病,是糖尿病患者死亡的主要原因^[2]。DN的早期干预和防治,以及减少蛋白尿,对于延缓病情发展和肾功能衰竭,降低病死率,改善患者的预后和生活质量具有重要意义^[3]。血管紧张素受体拮抗剂(ARB)治疗DN的临床疗效已被证实^[4]。他汀类

药物在调节血脂的同时还可保护肾脏,因此受到越来越多的关注^[5]。本研究中观察了瑞舒伐他汀联合缬沙坦治疗DN的疗效及对肾功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:均符合1999年世界卫生组织(WHO)制订的糖尿病诊断标准,24 h 尿微量白蛋白排泄率(UAER)为20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$;依从性好,神志清醒;资料完整;本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属对本研究知情并签署知情同意书。

*基金项目:河北省2017年度医学科学研究重点课题计划[20171040]。

第一作者:崔素敏,女,大学本科,主治医师,研究方向为内科学,(电子信箱)bjwinz@163.com。

排除标准:原发性肾脏疾病;严重心、肝等重要器官衰竭或功能不全;合并有泌尿系统感染、肾脏肿瘤、肾炎等其他肾脏疾病;恶性肿瘤;严重心血管疾病;有系统性疾病或自身免疫疾病;1个月内服用过他汀类、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或 ARB 等。

病例选择与分组:选取我院 2014 年 2 月至 2017 年 2 月收治的 DN 患者 126 例,随机分为治疗组和对照组,各 63 例。两组患者的一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($n=63$)

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	病程($\bar{X} \pm s$,年)
治疗组	33/30	61.88 $\pm$ 8.48	10.42 $\pm$ 4.57
对照组	32/31	59.65 $\pm$ 8.14	9.57 $\pm$ 4.41
P	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 方法

患者均给予常规干预,包括适当运动,调整作息时间,饮食以低蛋白、低盐、低脂为主,控制总热量摄入,给予口服降血糖药物或注射胰岛素控制血糖水平。血糖控制目标:空腹血糖(FBG)为 6.0~7.0 mmol/L,餐后 2 h 血糖(2 h PG) < 11 mmol/L,糖化血红蛋白(HbA_{1c}) < 7.0%。对照组患者在常规治疗基础上口服缬沙坦胶囊(北京诺华制药有限公司,国药准字 H20040217,规格为每粒 80 mg),每次 80 mg,每日 2 次。治疗组患者在对照组患者治疗基础上加服瑞舒伐他汀钙片(南京先声东元制药有限公司,国药准字 H20113246,规格为每片 10 mg),每次 10 mg,每日 1 次。两组患者均连续治疗 6 个月。

1.3 观察指标

血糖、血脂水平:治疗前后采集患者的空腹静脉血,使用糖化血红蛋白仪检测 HbA_{1c},应用血糖仪检测 FBG 和 2 h PG,应用全自动生化分析仪测定总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。

24 h UAER 和肾功能相关指标:收集患者 24 h 尿液,采用放射免疫法检测尿液中微量白蛋白水平,应用公式[UAER($\mu\text{g}/\text{min}$) = 尿微量白蛋白($\mu\text{g}/\text{L}$) $\times$ 24 h 尿量(L)/1 440(s)],计算 24 h UAER,连续检测 3 次,求平均值。采集患者空腹静脉血,应用全自动生化分析仪测定血清胱抑素 C(CysC)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、视黄醇结合蛋白(RBP)。

炎症因子指标:取患者空腹静脉血,分离血清,采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素 18(IL-18)水平,应用免疫比浊法检测超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平。所有操作均严格按试剂盒说明书进行。

不良反应:记录两组患者不良反应的发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件分析。计数资料以百分率表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 4。治疗期间两组均未出现严重的肝肾功能损害,治疗组有 1 例出现丙氨酸氨基转移酶轻度升高,经治疗后缓解;两组出现轻度头晕、恶心等症状各 2 例,停药后,症状均自行消失。两组不良反应发生情况比较,无显著性差异($P > 0.05$)。

3 讨论

DN 的发病机制尚不明确,可能与氧化应激、炎症反应紊乱、肾素-血管紧张素系统(RAS)激活异常等有关。RAS 激活与患者的肾脏和全身血流动力学密切相关,通过作用于相关激素和受体而收缩肾脏血管,促进肾小管吸收水钠^[6]。同时,其还加速了细胞的增殖与纤维化,促进相关的细胞因子分泌,导致炎症、氧化应激及血栓,最终损伤肾小球^[7]。机体内持续的高血糖状态,促使晚期糖化终产物形成,可刺激肾脏固有细胞分泌 IL-6, IL-18, TNF- α 等细胞炎症因子,通过自分泌和旁分泌等方式产生炎症级联反应,较多的炎症介质、生

表 2 两组患者血糖和血脂水平比较($\bar{X} \pm s$, $n=63$)

项目	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
FBG(mmol/L)	11.72 $\pm$ 2.54	8.02 $\pm$ 1.68*	12.01 $\pm$ 2.61	8.11 $\pm$ 1.52*
2 h PG(mmol/L)	16.57 $\pm$ 3.02	10.05 $\pm$ 1.72*	16.48 $\pm$ 3.21	10.08 $\pm$ 1.63*
HbA _{1c} (%)	11.11 $\pm$ 2.37	8.55 $\pm$ 1.26*	10.96 $\pm$ 2.15	8.62 $\pm$ 1.31*
TC(mmol/L)	6.92 $\pm$ 1.25	4.87 $\pm$ 0.89 Δ	6.89 $\pm$ 1.36	6.36 $\pm$ 1.22
TG(mmol/L)	2.92 $\pm$ 0.55	1.70 $\pm$ 0.45 Δ	2.88 $\pm$ 0.52	2.51 $\pm$ 0.51
LDL-C(mmol/L)	4.54 $\pm$ 0.51	2.86 $\pm$ 0.45 Δ	4.51 $\pm$ 0.53	4.32 $\pm$ 0.49
HDL-C(mmol/L)	0.88 $\pm$ 0.24	1.19 $\pm$ 0.28 Δ	0.90 $\pm$ 0.26	1.08 $\pm$ 0.22

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$ 。

表 3 两组患者炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s$, $n=63$)

组别	hs-CRP(mg/L)				IL-6(ng/L)			
	治疗前	治疗后	t 值	P	治疗前	治疗后	t 值	P
治疗组	8.51 $\pm$ 1.31	3.89 $\pm$ 0.82	10.264	<0.05	16.67 $\pm$ 2.87	8.12 $\pm$ 2.14	11.356	<0.05
对照组	8.45 $\pm$ 1.42	6.24 $\pm$ 1.20	7.287	<0.05	16.55 $\pm$ 2.71	12.45 $\pm$ 3.02	8.026	<0.05
t 值	0.423	8.578			0.336	7.862		
P	>0.05	<0.05			>0.05	<0.05		

组别	TNF- α (ng/L)				IL-18(ng/L)			
	治疗前	治疗后	t 值	P	治疗前	治疗后	t 值	P
治疗组	54.51 $\pm$ 15.46	21.98 $\pm$ 8.81	12.356	<0.05	156.26 $\pm$ 42.16	106.25 $\pm$ 34.18	9.752	<0.05
对照组	53.75 $\pm$ 16.12	35.47 $\pm$ 9.21	8.921	<0.05	157.59 $\pm$ 41.74	136.03 $\pm$ 35.01	4.527	<0.05
t 值	0.325	8.674			0.135	5.023		
P	>0.05	<0.05			>0.05	<0.05		

表4 两组患者24 h UAER和肾功能指标比较($\bar{X} \pm s, n=63$)

指标	时间	治疗组	对照组	t 值	P
24 h UAER ($\mu\text{g}/\text{min}$)	治疗前	73.55 $\pm$ 11.54	72.62 $\pm$ 11.23	0.432	>0.05
	治疗后	37.59 $\pm$ 7.88	57.69 $\pm$ 10.46	8.123	<0.05
	t 值	11.453	7.253		
	P	<0.05	<0.05		
CysC (mg/L)	治疗前	3.51 $\pm$ 1.05	3.48 $\pm$ 1.02	0.385	>0.05
	治疗后	2.12 $\pm$ 1.01	2.98 $\pm$ 1.06	5.267	<0.05
	t 值	6.212	4.564		
	P	<0.05	<0.05		
RBP (mg/L)	治疗前	75.62 $\pm$ 10.13	75.85 $\pm$ 10.22	0.122	>0.05
	治疗后	58.57 $\pm$ 7.21	69.31 $\pm$ 9.43	4.328	<0.05
	t 值	6.948	5.627		
	P	<0.05	<0.05		
BUN (mmol/L)	治疗前	5.89 $\pm$ 1.11	5.87 $\pm$ 1.13	0.173	>0.05
	治疗后	5.86 $\pm$ 1.03	5.84 $\pm$ 1.04	0.257	>0.05
	t 值	0.224	0.176		
	P	>0.05	>0.05		
Cr ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	治疗前	83.56 $\pm$ 6.88	82.01 $\pm$ 7.01	0.361	>0.05
	治疗后	80.05 $\pm$ 4.56	81.68 $\pm$ 5.13	0.271	>0.05
	t 值	0.584	0.235		
	P	<0.05	<0.05		

长因子、血管活性物质等是引起肾组织损伤的重要因素^[8-9]。早期DN无明显症状,易被忽视而使病情恶化,耽误最佳治疗时期,一旦发展为临床肾病,24 h UAER超过30~300 mg后,会给肾脏已造成不可逆转的损伤,故早期诊断和有效干预对疾病的治疗至关重要。

他汀类药物是临床应用广泛的调脂药物,在非依赖调脂的肾脏保护中可发挥重要作用,作用机制可能为抗炎、改善肾脏血流动力学、诱导细胞凋亡、抑制细胞增殖、抗氧化损伤和保护内皮细胞等^[10]。宋艳等^[11]研究发现,瑞舒伐他汀在调节血脂的同时,还能有效降低患者的尿微量白蛋白排泄,降低肾组织中血管细胞黏附分子-1和hs-CRP等炎性介质的表达,减少蛋白尿,保护肾功能。殷建等^[12]的研究表明,阿托伐他汀治疗DN后,肾脏纤维化及肾功能均得到有效改善。

缬沙坦为新型ARB类药物,主要作用机制为通过高度选择性竞争血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)受体,使肾素-血管紧张素-醛固酮系统因AngⅡ阻断而受到抑制,因而降低出球小动脉阻力,使肾小球内高压、高滤过、高灌注和肾间质纤维化情况得到缓解,有效改善肾脏血流动力学,抑制肾小球系膜细胞过度增生^[13]。缬沙坦可阻断免疫复合物在肾小球基底膜沉降,阻止巨噬细胞浸润,改善肾小球滤过膜的通透性,有效修复损伤的肾小球基底膜,降低24 h UAER^[14]。吴胜斌等^[15]的研究也证实,缬沙坦在降低尿蛋白和降血压等方面具有很好的临床疗效。卢妙心等^[16]的研究也发现,缬沙坦联合阿托伐他汀较单用缬沙坦的疗效更显著。

汀较单用缬沙坦的疗效更显著。

本研究结果显示,瑞舒伐他汀联合缬沙坦治疗DN能有效调节患者的血脂,降低24 h UAER和减轻炎症反应,保护肾功能,值得临床推广。

参考文献:

- [1] Omote K, Gohda T, Murakoshi M, et al. Role of the TNF pathway in the progression of diabetic nephropathy in KK-A(Y) mice[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2014, 306: 1335-1347.
- [2] 姬静, 朱沛宁, 刘大海. 前列地尔联合贝那普利对糖尿病肾病患者蛋白尿的影响分析[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(6): 985-987.
- [3] 林杏娟. 2型糖尿病合并早期糖尿病肾病的相关危险因素分析[J]. 当代医学, 2013, 19(20): 5-6.
- [4] 孙晓方, 肖新华. ARB降压机制及降压外的作用[J]. 药品评价, 2009, 6(4): 129-132.
- [5] 周燕, 芮广跃, 王安贵. 瑞舒伐他汀对血脂正常的早期糖尿病肾病患者肾脏保护作用观察[J]. 中国医药, 2011, 6(11): 1358-1360.
- [6] 赵大鹏, 隋艳波, 梁仲秋, 等. 糖尿病肾病发病机制的研究进展[J]. 中国医药导报, 2012, 9(36): 47-48.
- [7] 孙利峰, 高振东. 前列地尔与氯沙坦钾治疗早期糖尿病肾病的疗效分析[J]. 中国社区医师杂志, 2010, 16(5): 32.
- [8] 李怀山, 张颖丽, 吴恩亮, 等. 普罗布考对早期糖尿病肾病患者炎症反应及纤维化程度的影响[J]. 山东医药, 2014, 54(29): 82-83.
- [9] 陈白帆. 糖尿病肾病发病机制中各种炎性因子的作用[J]. 医学综述, 2012, 18(5): 747-749.
- [10] 张蓓慧. 瑞舒伐他汀对早期糖尿病肾病患者外周血内血清瘦素、炎性因子、血脂水平及肾功能的影响[J]. 中国药物警戒, 2017, 14(6): 338-340.
- [11] 宋艳, 顾海东. 瑞舒伐他汀对早期糖尿病肾病患者肾组织血管细胞黏附分子表达的影响[J]. 中国医师进修杂志, 2011, 34(28): 10-13.
- [12] 殷建, 欧妍. 阿托伐他汀对糖尿病肾病患者肾功能相关血清指标及肾脏纤维化的影响观察[J]. 河北医学, 2015, 21(1): 49-52.
- [13] 王晓敏, 刘庆华, 屠叶平, 等. 缬沙坦联合吡格列酮治疗早期糖尿病肾病的疗效观察[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(10): 1935-1937.
- [14] Hollenberg NK, Parving HH, Viberti G, et al. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus[J]. Hypertens, 2007, 25(9): 1921-1926.
- [15] 吴胜斌, 曹振东, 张薇, 等. 雷公藤多苷联合缬沙坦治疗大量蛋白尿糖尿病肾病临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(4): 394-395.
- [16] 卢妙心, 朱颖霞, 吴莹, 等. 缬沙坦联合阿托伐他汀治疗早期糖尿病肾病对微量白蛋白尿的影响[J]. 广东医学, 2014, 35(23): 3735-3736.

(收稿日期:2018-07-29)