

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.06.019

# 瑞舒伐他汀联合阿魏酸钠治疗糖尿病肾病临床评价\*

张会敏, 王东凌, 崔素敏, 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阿魏酸钠治疗糖尿病肾病(DN)的临床价值。方法 选择医院2017年1月至2018年1月收治的DN患者86例,按随机数字表法分为研究组和对照组,各43例。两组患者均给予常规治疗,研究组患者在此基础上加用瑞舒伐他汀钙片和注射用阿魏酸钠。治疗前( $T_1$ )及治疗1个月后( $T_2$ )检测患者的肾间质纤维化指标[内皮素-1(ET-1)、结缔组织生长因子(CTGF)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)],肾脏损害指标[胱抑素C、尿微量清蛋白、同型半胱氨酸],肾功能指标(24h尿蛋白定量、肌酐、尿素氮)及糖脂代谢指标(空腹血糖、血清总胆固醇、三酰甘油)水平,并观察不良反应发生情况。结果  $T_2$ 时,两组患者各检测指标水平均较 $T_1$ 时明显降低( $P < 0.05$ ),且研究组均明显低于对照组( $P < 0.05$ );两组患者不良反应发生率相当(4.65%比2.33%,  $P > 0.05$ )。结论 瑞舒伐他汀联合阿魏酸钠治疗DN可缓解肾间质纤维化,减轻肾损伤,改善肾功能和糖脂代谢状态,安全有效。

**关键词:**瑞舒伐他汀;阿魏酸钠;肾间质纤维化;肾脏损害;肾功能;糖脂代谢

中图分类号:R969.4;R977.1\*5;R587.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)06-0053-03

## Clinical Evaluation on Rosuvastatin Combined with Sodium Ferulate in the Treatment of Diabetic Nephropathy

ZHANG Huimin, WANG Dongling, CUI Sumin, WANG Ge, ZHANG Hong

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

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical value of rosuvastatin combined with sodium ferulate in the treatment of diabetic nephropathy(DN). **Methods** Totally 86 patients with DN admitted to our hospital from January 2017 to January 2018 were selected and divided into the study group and the control group according to the random number table method, 43 cases in each group. The patients in the two groups were given routine treatment, on this basis, the patients in the study group were given Rosuvastatin Calcium Tablets and Sodium Ferulate for Injection. The levels of indexes of renal interstitial fibrosis[endothelin-1(ET-1), connective tissue growth factor(CTGF), type Ⅲ procollagen(PC Ⅲ)], and indexes of kidney damage[cystatin C(CysC), urinary microalbumin(U-mAlb), homocysteine(HCY)], renal function markers[24 h urinary protein quantification, serum creatinine(SCr), blood urea nitrogen(BUN)] and indexes of glucose and lipid metabolism[fasting blood glucose(FBG), serum total cholesterol(TC), triglyceride(TG)] were detected before treatment( $T_1$ ) and after 1 month of treatment( $T_2$ ), and the adverse reactions were observed. **Results** At  $T_2$ , the levels of all the indexes in the two groups were significantly lower than those at  $T_1$ , and those in the study group were significantly lower than those in the control group( $P < 0.05$ ). The incidence rate of adverse reactions in the two groups was similar(4.65% vs. 2.33%,  $P > 0.05$ ). **Conclusion** Rosuvastatin combined with sodium ferulate in the treatment of DN can relieve renal interstitial fibrosis, reduce kidney damage, improve renal function and glucose and lipid metabolism. It is safe and effective.

**Key words:** rosuvastatin; sodium ferulate; renal interstitial fibrosis; kidney damage; renal function; glucose and lipid metabolism

糖尿病肾病(DN)为糖尿病(DM)常见慢性并发症。他汀类治疗药物具有非依赖调脂的肾保护作用,并可减少肾小球的损伤<sup>[1]</sup>。阿魏酸钠具有调节血管舒缩功能、保护血管内皮等多种药理作用<sup>[2]</sup>。为此,本研究中观察了两药联合治疗DN的临床疗效。现报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国2型糖尿病防治指南》<sup>[3]</sup>DN诊断标准;Mogensen分期为Ⅲ~Ⅳ期;年龄18~70岁;本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均对研究知情并签署知情同意书。

排除标准:严重心、肝等脏器功能不全或肾衰竭;原发性高血压、原发性肾脏病、心力衰竭、泌尿系统感染等因素导致肾损害;慢性肾炎及其他继发性肾小球疾病。

病例选择与分组:选取医院2017年1月至2018年1月收治的DN患者86例,按随机数字表法分为研究组和对照组,各43例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。详见表1。

#### 1.2 方法

两组患者均予以降糖、降压、优质低蛋白饮食等常规治疗。在此基础上,研究组患者加用瑞舒伐他汀钙片

\*基金项目:河北省2017年度医学科学研究重点课题[20171040]。

第一作者:张会敏,女,大学本科,主治医师,研究方向为内科学,(电子信箱)liaopang10@163.com。

表1 两组患者一般资料比较( $n=43$ )

| 组别           | 性别<br>(男/女,例) | 年龄<br>( $\bar{X} \pm s$ ,岁) | 病程*<br>( $\bar{X} \pm s$ ,年) | 病程*<br>( $\bar{X} \pm s$ ,年) |
|--------------|---------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 研究组          | 24/19         | 53.2 ± 5.4                  | 13.2 ± 2.6                   | 7.4 ± 1.3                    |
| 对照组          | 21/22         | 52.4 ± 4.9                  | 12.9 ± 2.4                   | 7.1 ± 1.1                    |
| $\chi^2/t$ 值 | 0.420         | 0.719                       | 0.556                        | 1.155                        |
| $P$ 值        | 0.517         | 0.474                       | 0.580                        | 0.251                        |

注:\*指2型糖尿病病程,#指糖尿病肾病病程。

(南京正大天晴制药有限公司,国药准字H20080669,规格为每片5 mg),每次10 mg,每日1次,以及将注射用阿魏酸钠(河北智同生物制药股份有限公司,国药准字H20055556,规格为每支0.1 g)0.3 g加入0.9%氯化钠注射液250 mL,静脉滴注,每日1次。两组均治疗1个月。

### 1.3 观察指标

治疗前( $T_1$ )及治疗1个月后( $T_2$ )采集患者清晨空腹静脉血8 mL,取4 mL离心,分离血清,采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清内皮素-1(ET-1)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、胱抑素C(CysC)、同型半胱氨酸(HCY)水平,试剂盒均来自上海润裕生物科技有限公司;另4 mL采用Olympus AU600型全自动生化分析仪检测患者肾功能指标[包括24 h尿蛋白定量、肌酐(SCr)及尿素氮(BUN)]、糖脂代谢指标[包括空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)及三酰甘油(TG)]水平。 $T_1$ 和 $T_2$ 时留取两组患者晨尿5 mL,采用ELISA法检测尿结缔组织生长因子(CTGF)、尿微量清蛋白(U-mAlb)水平。观察两组患者不良反应发生情况。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 $t$ 检验;计数资料以百分率(%)表示,行 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

结果见表2至表5。研究组出现头晕、恶心各1例,对照组出现恶心呕吐1例。两组不良反应发生率相当(4.65%比2.33%, $\chi^2 = 0.345$ , $P > 0.05$ )。症状均较轻微,未对治疗结果产生影响。

## 3 讨论

DN患者糖脂代谢紊乱易引起肾小球系膜细胞外间质堆积、微血管基底膜厚度增加,造成微循环障碍。ET系统和肾素-血管紧张素系统(RAS)在DN的发生、发展中起重要作用。相关研究显示,ET-1可促进细胞外基质(ECM)胶原、纤维蛋白合成,诱导转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )产生,刺激血管紧张素(Ang II)及其转换酶的产生,抑制ECM胶原酶、纤溶酶等活性<sup>[4]</sup>,导致肾间质纤维化、肾功能损害。同时,DN患者的RAS系统激活使

表2 两组患者治疗前后肾间质纤维化指标水平变化情况比较  
( $\bar{X} \pm s$ ,  $n=43$ )

| 组别    | ET-1(pg/mL)    |                | CTGF(ng/L)    |               | PCⅢ(ng/mL)    |                |
|-------|----------------|----------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
|       | $T_1$          | $T_2$          | $T_1$         | $T_2$         | $T_1$         | $T_2$          |
| 研究组   | 261.51 ± 12.62 | 139.73 ± 7.61* | 78.69 ± 11.23 | 40.25 ± 7.45* | 72.17 ± 14.03 | 60.13 ± 11.12* |
| 对照组   | 264.18 ± 12.79 | 152.21 ± 9.24* | 79.26 ± 12.37 | 69.78 ± 9.69* | 71.85 ± 13.66 | 65.85 ± 11.72* |
| $t$ 值 | 0.974          | 22.175         | 0.224         | 15.843        | 0.107         | 2.322          |
| $P$ 值 | 0.333          | 0.000          | 0.824         | 0.000         | 0.915         | 0.023          |

注:与本组 $T_1$ 时比较,\* $P < 0.05$ 。下表同。

表3 两组患者治疗前后肾脏损害指标水平变化情况比较  
( $\bar{X} \pm s$ ,  $n=43$ )

| 组别    | CysC(mg/L)  |              | U-mAlb(mg/L) |               | HCY( $\mu$ mol/L) |               |
|-------|-------------|--------------|--------------|---------------|-------------------|---------------|
|       | $T_1$       | $T_2$        | $T_1$        | $T_2$         | $T_1$             | $T_2$         |
| 研究组   | 2.06 ± 0.41 | 0.92 ± 0.15* | 39.18 ± 7.74 | 18.07 ± 3.13* | 17.71 ± 3.54      | 9.93 ± 1.58*  |
| 对照组   | 2.11 ± 0.42 | 1.53 ± 0.24* | 38.27 ± 7.31 | 27.32 ± 5.34* | 18.16 ± 3.62      | 13.37 ± 2.35* |
| $t$ 值 | 0.559       | 14.133       | 0.571        | 9.800         | 0.583             | 7.966         |
| $P$ 值 | 0.578       | 0.000        | 0.577        | 0.000         | 0.562             | 0.000         |

表4 两组患者治疗前后肾功能指标水平变化情况比较  
( $\bar{X} \pm s$ ,  $n=43$ )

| 组别    | 24 h尿蛋白定量(g) |              | SCr( $\mu$ mol/L) |                 | BUN(mmol/L)  |               |
|-------|--------------|--------------|-------------------|-----------------|--------------|---------------|
|       | $T_1$        | $T_2$        | $T_1$             | $T_2$           | $T_1$        | $T_2$         |
| 研究组   | 4.42 ± 0.82  | 2.68 ± 0.52* | 145.68 ± 11.93    | 93.22 ± 9.45*   | 12.97 ± 1.73 | 6.53 ± 1.21*  |
| 对照组   | 4.39 ± 0.78  | 3.81 ± 0.67* | 146.36 ± 12.07    | 117.78 ± 11.06* | 13.05 ± 1.76 | 10.75 ± 1.56* |
| $t$ 值 | 0.174        | 8.737        | 0.263             | 11.071          | 0.213        | 14.017        |
| $P$ 值 | 0.852        | 0.000        | 0.793             | 0.000           | 0.832        | 0.000         |

表5 两组患者治疗前后糖脂代谢指标水平变化情况比较  
( $\bar{X} \pm s$ , mmol/L,  $n=43$ )

| 组别    | FBG          |              | TC          |              | TG          |              |
|-------|--------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
|       | $T_1$        | $T_2$        | $T_1$       | $T_2$        | $T_1$       | $T_2$        |
| 研究组   | 10.23 ± 1.14 | 6.32 ± 0.41* | 6.31 ± 1.24 | 3.68 ± 0.72* | 3.82 ± 0.74 | 1.96 ± 0.46* |
| 对照组   | 10.42 ± 1.36 | 6.86 ± 0.56* | 6.26 ± 1.21 | 5.26 ± 1.03* | 3.77 ± 0.71 | 2.84 ± 0.55* |
| $t$ 值 | 0.702        | 5.102        | 0.189       | 8.244        | 0.320       | 8.048        |
| $P$ 值 | 0.485        | 0.000        | 0.850       | 0.000        | 0.750       | 0.000        |

Ang II与其I型受体(AT1R)结合,引起血管收缩,血流量下降,并与局部浸润的活化巨噬细胞作用引起炎症反应,并可促进肾细胞肥大,刺激纤维连接蛋白、ECM胶原成分的合成,下调胶原酶表达,抑制ECM降解,促进肾脏纤维化<sup>[5]</sup>。

本研究结果显示,研究组肾间质纤维化指标、肾脏损害指标及肾功能指标改善情况均明显优于对照组,提示联合疗法效果更好。瑞舒伐他汀为第3代他汀类药物,可阻断内源性胆固醇的合成途径,抑制血管平滑肌细胞的增殖和分化<sup>[6]</sup>,对改善DN患者血糖水平过高所致血管病变有一定帮助。有研究表明,他汀类药物还可不依赖于其调血脂效应及清道夫受体(SRA/CD36)表达,减轻肾小球硬化程度,发挥非调脂效应依赖的肾保