

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.22.024

匹伐他汀联合血必净治疗糖尿病肾病临床评价*

武亮, 祁桢楠, 刘亚红, 韩晓芳, 郑慧霄[△]

(邢台医学高等专科学校第二附属医院肾内科, 河北 邢台 054000)

摘要:目的 探讨匹伐他汀联合血必净对糖尿病肾病患者转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、血管内皮生长因子(VEGF)、同型半胱氨酸(HCY)水平的影响及其作用机制。方法 选取医院2016年12月至2018年3月收治的糖尿病肾病患者120例,按治疗方法的不同分为对照组和观察组,各60例。两组患者均予降糖药口服、饮食干预、运动指导,并予血必净注射液静脉滴注;观察组患者加服匹伐他汀钙片。均连续治疗8周。结果 治疗后,观察组患者的组织型纤溶酶原激活物(t-PA)、抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)水平均明显高于对照组,HCY、VEGF、TGF- β_1 和内皮素-1(ET-1)水平,脂蛋白a[Lp(a)]、纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)水平,空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平,以及血肌酐(SCr)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、尿素氮(BUN)水平及尿白蛋白排泄率(UAER)均明显低于对照组($P < 0.05$);观察组恶心呕吐、头晕嗜睡、头痛发热、皮疹瘙痒等不良反应发生率与对照组相当($P > 0.05$)。结论 匹伐他汀联合血必净治疗糖尿病肾病,可降低血清HCY、VEGF、TGF- β_1 、ET-1水平,改善糖代谢及肾功能,维持凝血纤溶系统平衡。

关键词:匹伐他汀;血必净;糖尿病肾病;糖代谢;肾功能

中图分类号:R969.4;R587.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)22-0075-04

Clinical Evaluation of Pitavastatin Combined With Xuebijing Injection in the Treatment of Diabetic Nephropathy

WU Liang, QI Yanan, LIU Yahong, HAN Xiaofang, ZHENG Huixiao

(Department of Nephrology, The Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College, Xingtai, Hebei, China 054000)

Abstract: Objective To investigate the effect of pitavastatin combined with Xuebijing Injection on the levels of transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1), vascular endothelial growth factor(VEGF) and homocysteine(HCY) in patients with diabetic nephropathy and its mechanism. Methods Totally 120 patients with diabetic nephropathy admitted to our hospital from December 2016 to March 2018 were selected and divided into the control group and the observation group according to different treatment methods, 60 cases in each group. The patients in the two groups were given hypoglycemic drugs orally, diet intervention, exercise guidance, and intravenous drip of Xuebijing Injection, on this basis, the patients in the observation group were given pitavastatin. Both groups were continuously treated for 8 weeks. Results After treatment, the levels of tissue-type plasminogen activator(t-PA) and antithrombinⅢ(ATⅢ) in the observation group were significantly higher than those in the control group, while the levels of HCY, VEGF, TGF- β_1 , endothelin 1(ET-1), lipoprotein a[Lp(a)], plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1), fasting blood glucose(FBG), 2 h postprandial blood glucose(2 hPG), glycosylated hemoglobin(HbA_{1c}), serum creatinine(SCr), β_2 -microglobulin(β_2 -MG), urea nitrogen(BUN) and urinary albumin excretion rate(UAER) in the observation group were significantly lower than those in the control group($P < 0.05$). The incidence of nausea and vomiting, dizziness and drowsiness, headache and fever, skin rash and pruritus in the observation group was similar to that in the control group($P > 0.05$). Conclusion Pitavastatin combined with Xuebijing Injection in the treatment of diabetic nephropathy can reduce the levels of serum HCY, VEGF, TGF- β_1 and ET-1, improve glucose metabolism and renal function, and maintain the balance of coagulation and fibrinolysis system of patients.

Key words: pitavastatin; Xuebijing Injection; diabetic nephropathy; glucose metabolism; renal function

糖尿病肾病是糖尿病常见微血管并发症,也是导致患者死亡的主要原因,发病机制复杂,糖代谢紊乱可激活多元醇代谢通路,刺激糖基化终末产物形成,导致肾脏微血管内皮损伤^[1]。长期的微炎症状态刺激系膜基质增殖、肾小球基底膜增厚、肾间质纤维化,进而导致肾小球硬化、肾小球滤过功能下降。目前临床对本病尚无特效治疗方法,仅以饮食干预、适度运动来控制血糖水平、减少蛋白尿,延缓病程进展^[2]。血必净注射液有活血化

瘀功效,具有抗内毒素、改善微循环、扩张血管、抑制血小板异常聚集、降低血黏度等药理作用,可有效改善糖尿病肾病患者肾组织局部微循环障碍状态^[3]。匹伐他汀除有良好的调脂作用外,还具有抗炎、抗氧化等作用^[4]。本研究中分析了匹伐他汀联合血必净对糖尿病肾病患者转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、血管内皮生长因子(VEGF)、同型半胱氨酸(HCY)水平的影响及其作用机制。现报道如下。

*基金项目:河北省邢台市科技计划项目[2018ZC177]。

第一作者:武亮,男,硕士研究生,主治医师,研究方向为中医药治疗糖尿病肾病肾间质纤维化,(电子信箱)61915828@qq.com。

[△]通信作者:郑慧霄,女,大学本科,主任医师,研究方向为肾脏病的诊治,(电子信箱)zhenghuixiao1966@aliyun.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准:微量白蛋白尿(UAE)持续升高 $20 \sim 200 \mu\text{g}/\text{min}$, 或 24h 尿白蛋白为 $30 \sim 300\text{mg}$, 尿肌酐为 $30 \sim 300 \mu\text{g}/\text{mg}$ 。

纳入标准:符合糖尿病肾病的临床诊断标准^[5];年龄 $25 \sim 79$ 岁;未进行透析治疗。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:原发性肾脏疾病;1型糖尿病;严重心脑血管疾病;恶性肿瘤;精神疾病;妊娠期或哺乳期;对本研究拟用药物过敏。

病例选择与分组:选取医院 2016 年 12 月至 2018 年 3 月收治的糖尿病肾病患者 120 例,按治疗方法的不同分为对照组和观察组,各 60 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。

表 1 两组患者一般资料比较 ($n = 60$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	糖尿病病程 ($\bar{X} \pm s$, 年)	临床分期(例)				
				I期	II期	III期	IV期	V期
对照组	28/32	45.39 $\pm$ 10.25	9.26 $\pm$ 2.14	5	9	12	31	3
观察组	31/29	45.35 $\pm$ 10.28	9.25 $\pm$ 2.18	7	11	9	32	1
χ^2/t 值	0.300	0.021	0.025	0.370	0.240	0.223	0.033	1.035
P 值	0.584	0.983	0.980	0.543	0.624	0.637	0.855	0.309

1.2 方法

两组患者均口服盐酸二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字 H20023370,规格为每片 0.5g)控制血糖,每次 0.5g ,每日 2 次。同时给予饮食干预、运动指导等措施辅助控制血糖和血压,引导患者养成良好的生活习惯,并予血必净注射液(天津红日药业股份有限公司,国药准字 Z20040033,规格为每支 10mL) 30mL ,加入 0.9% 氯化钠注射液(石家庄四药有限公司,国药准字 H13023200,规格为每瓶 500mL : 4.5g) 100mL 静脉滴注,每日 1 次。观察组患者加用匹伐他汀钙片(山东齐都药业有限公司,国药准字 H20140011,规格为每片 1mg),每次 2mg ,每晚服用 1 次。两组患者均连续治疗 8 周。

1.3 观察指标

血清学和凝血纤溶指标:分别于治疗前后抽取患者空腹静脉血,离心、分离得血清,采用酶联免疫吸附(ELISA)法,以 DG5033A 型全自动酶标仪(南京华东电子集团医疗装备有限责任公司)检测 $\text{TGF}-\beta_1$ 、

VEGF、HCY、内皮素-1(ET-1)等血清学指标水平和脂蛋白 a [Lp(a)]、纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)、组织型纤溶酶原激活物(t-PA)、抗凝血酶 III(AT III)等凝血纤溶指标水平。试剂盒均购自南京建成生物工程研究所。

糖代谢指标:于空腹(禁食禁饮 8h 以上)进食后 2h 再次抽取外周血标本。采用 AU-5800 型全自动生化分析仪(深圳市库贝尔生物科技股份有限公司)检测空腹血糖(FBG)、餐后 2h 血糖(2hPG)和糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平。

肾功能指标:治疗前后留取 24h 尿液,采用蛋白分析仪(美国贝克曼公司)检测血肌酐(SCr)、 β_2 -微球蛋白($\beta_2\text{-MG}$)、尿素氮(BUN),并计算尿白蛋白排泄率(UAER)。UAER = 尿微量白蛋白浓度 $\times 24\text{h}$ 尿量 / 1440 。

安全性:观察治疗期间恶心呕吐、头晕嗜睡、头痛发热、皮疹瘙痒等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率($\%$)表示,行 χ^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 6。

3 讨论

糖尿病肾病是糖尿病常见微血管并发症,也是引起

表 2 两组患者糖代谢指标比较 ($\bar{X} \pm s$, $n = 60$)

组别	FBG(mmol/L)		2hPG(mmol/L)		HbA _{1c} (%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	13.22 $\pm$ 2.23	9.75 $\pm$ 1.55*	17.14 $\pm$ 2.36	12.73 $\pm$ 2.04*	13.23 $\pm$ 1.66	9.43 $\pm$ 1.49*
观察组	13.23 $\pm$ 2.24	6.13 $\pm$ 1.42*	17.13 $\pm$ 2.35	9.52 $\pm$ 1.96*	13.21 $\pm$ 1.64	6.52 $\pm$ 1.25*
t 值	0.025	13.339	0.023	8.789	0.066	11.590
P 值	0.490	0.000	0.491	0.000	0.474	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表 4 至表 6 同。

表 3 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 60$]

组别	恶心呕吐	头晕嗜睡	头痛发热	皮疹瘙痒
对照组	4(6.67)	2(3.33)	2(3.33)	0(0)
观察组	6(10.00)	3(5.00)	1(1.67)	1(1.67)
χ^2 值	0.436	0.209	0.342	1.005
P 值	0.509	0.648	0.559	0.315

表 4 两组患者血清学指标比较 ($\bar{X} \pm s$, $n = 60$)

组别	HCY($\mu\text{mol/L}$)		VEGF(pg/mL)		TGF- β_1 (pg/mL)		ET-1(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	29.44 $\pm$ 4.47	19.46 $\pm$ 2.42*	424.98 $\pm$ 28.87	391.82 $\pm$ 23.43*	198.63 $\pm$ 23.75	169.42 $\pm$ 19.65*	65.24 $\pm$ 8.35	60.07 $\pm$ 7.16*
观察组	29.62 $\pm$ 4.65	13.24 $\pm$ 3.65*	430.43 $\pm$ 29.58	352.84 $\pm$ 26.69*	198.35 $\pm$ 23.15	151.64 $\pm$ 24.62*	64.89 $\pm$ 8.21	53.12 $\pm$ 7.24*
t 值	0.216	11.002	1.021	8.502	0.065	4.372	0.232	5.287
P 值	0.415	0.000	0.155	0.000	0.474	0.000	0.409	0.000

表5 两组患者凝血纤溶指标比较($\bar{X} \pm s, n=60$)

组别	Lp(a)(mg/L)		t-PA(kU/L)		PAI-1(AU/mL)		ATⅢ(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	382.24 ± 111.23	291.24 ± 71.78*	0.19 ± 0.13	0.26 ± 0.14*	2.58 ± 1.24	1.93 ± 0.14*	42.15 ± 4.36	52.15 ± 4.97*
观察组	391.20 ± 110.63	212.21 ± 50.25*	0.17 ± 0.12	0.33 ± 0.15*	2.54 ± 1.23	1.26 ± 0.33*	41.13 ± 4.35	63.22 ± 5.29*
t 值	0.442	6.986	0.976	2.643	0.177	14.478	1.283	11.814
P 值	0.330	0.000	0.191	0.005	0.430	0.000	0.101	0.000

表6 两组患者肾功能指标比较($\bar{X} \pm s, n=60$)

组别	SCr(μmol/L)		β ₂ -MG(mg/L)		UAER(μg/min)		BUN(mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	190.33 ± 21.56	178.65 ± 20.42*	5.55 ± 0.42	5.36 ± 0.47*	286.54 ± 37.46	254.55 ± 36.21*	39.25 ± 6.24	32.04 ± 5.76*
观察组	190.09 ± 21.54	151.78 ± 22.16*	5.59 ± 0.43	4.46 ± 0.49*	286.55 ± 37.45	152.54 ± 40.16*	38.98 ± 6.35	25.74 ± 5.03*
t 值	0.061	6.907	0.515	10.268	0.001	14.613	0.235	6.381
P 值	0.476	0.000	0.304	0.000	0.499	0.000	0.407	0.000

终末期肾病的常见病因^[6]。糖尿病患者肾功能损伤的发生机制较复杂,氧化应激损伤在糖尿病肾病的发病过程中发挥着重要作用^[7],应予抗氧化治疗。血必净注射液以川芎、丹参、赤芍、当归、红花等中药材有效成分精制而成,临床常用于全身炎症反应综合征、脓毒血症、多器官功能障碍综合征等危重症的治疗,具有抗内毒素、抗氧化应激、改善微循环、抑制血小板异常聚集、降低血黏度等药理作用,近年来在糖尿病肾病的治疗中应用广泛^[8]。匹伐他汀为调脂药,可有效阻止胆固醇的合成,还具有抗炎、抗氧化等作用,可抑制氧化应激反应而诱导炎性细胞因子合成,减轻机体微炎症状态^[9]。

本研究中,观察组患者治疗后的各血糖指标明显低于对照组。提示加用匹伐他汀更有利于糖尿病肾病患者血糖水平的控制。SCr, BUN, UAER 均是临床常用的肾功能监测指标,β₂-MG 升高反映肾小球滤过功能下降^[10]。观察组患者的各肾功能损伤指标水平明显低于对照组,提示加用匹伐他汀更有利于保护糖尿病肾病患者的肾功能,延缓糖尿病肾病的进展。HCY 是蛋氨酸、半胱氨酸代谢中间产物,水平过高可产生氧自由基,引起血管内皮过氧化损伤^[11]。VEGF 可刺激血管内皮细胞、细胞外基质增殖,增加血管通透性,引起肾小球结节样病变程度^[12]。TGF-β₁ 可促进肾脏细胞增殖和分化,增加细胞外基质蛋白含量,破坏肾小球滤过功能,促进肾小管-间质纤维化^[13]。ET-1 是血管内皮细胞分泌的缩血管物质,血管内皮功能受损时 ET-1 合成增多,可引起微血管痉挛而加重缺血^[14]。观察组患者治疗后的 HCY, VEGF, TGF-β₁, ET-1 水平均明显低于对照组,提示加用匹伐他汀更有利于减轻糖尿病肾病患者的炎症反应及保护血管内皮。糖尿病肾病患者凝血因子活性增高,导致肾小球细胞外基质增多,纤维蛋白异常沉积,加重肾小球硬化^[15]。机体免疫系统异常激活导致 Lp(a)

和 PAI-1 表达增加,t-PA 释放减少,机体处于高凝状态,ATⅢ水平下降^[16]。治疗后观察组 Lp(a) 和 PAI-1 水平均明显低于对照组,t-PA 和 ATⅢ水平均明显高于对照组,提示加用匹伐他汀更有利于缓解机体高凝状态,这可能与匹伐他汀调节血脂、改善局部微循环有关。两组不良反应发生率相当,提示加用匹伐他汀不会明显增加不良反应。

综上所述,匹伐他汀联合血必净治疗糖尿病肾病,可降低 HCY, VEGF, TGF-β₁, ET-1 水平,改善糖代谢及肾功能,维持患者凝血纤溶系统平衡。

参考文献:

- [1] 陈关芬,辛丽芹. 糖尿病肾病与合并糖尿病的非糖尿病肾病患者临床特征及预后比较[J]. 山东医药,2016,56(46):59-61.
- [2] 刘玉才,徐 飞. 前列地尔治疗糖尿病肾病的机制及临床应用[J]. 中国老年学杂志,2016,36(2):500-501.
- [3] 李 庆,宋学君,李志军,等. 血必净联合前列地尔治疗糖尿病肾病的临床疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志,2016,23(3):291-293.
- [4] 马丽华. 匹伐他汀联合赖诺普利治疗糖尿病肾病肾间质纤维化的临床研究[J]. 中国现代药物应用,2017,11(5):105-106.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2010年版)[J]. 中国实用乡村医生杂志,2012,17(6):1-9.
- [6] 周晓婉,姜 俊,任 伟,等. 1型糖尿病住院患者糖尿病肾病的相关因素[J]. 中华医学杂志,2018,98(30):2403-2406.
- [7] 贾金玉,李中南,陈光亮,等. 糖尿病肾病中转化生长因子β₁/Sma 和 Mad 相关蛋白信号通路的作用及其相关药物研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2016,30(3):266-271.
- [8] FIJTER JWD. Diabetic nephropathy and b-cell replacement therapy[J]. Netherlands Journal of Medicine,2018,62(3):71-75.
- [9] 谢镇林,周全安. 匹伐他汀钙对早期2型糖尿病肾病患者尿清蛋白排泄率及炎症因子的影响[J]. 中国药物经济学,2017,12(1):40-42.
- [10] 刘艳春,张雪梅,李 英,等. 血必净联合阿托伐他汀对糖