

瑞舒伐他汀联合门冬胰岛素治疗糖尿病肾病的疗效观察

吕卓, 陆丽莹, 闫欣彤, 苏春, 余红, 黄曦, 何颖*

广西壮族自治区第三人民医院 内分泌科, 广西 南宁 530022

摘要: **目的** 观察瑞舒伐他汀联合门冬胰岛素治疗糖尿病肾病的临床疗效。**方法** 选取2015年4月—2016年12月在广西壮族自治区第三人民医院治疗的糖尿病肾病患者68例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各34例。对照组患者餐前30 min皮下注射门冬胰岛素注射液, 0.5~1.0 U/(kg·d), 3次/d, 根据患者具体情况调整剂量; 或每日睡前皮下注射门冬胰岛素注射液, 起始剂量为6 U/d, 根据次日晨起时血糖情况调整剂量。治疗组在对照组的基础上口服瑞舒伐他汀钙片, 20 mg/d。两组患者均治疗2周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者血糖水平、血脂水平和肾功能指标。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为70.6%、88.3%, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2 h PG)和糖化血红蛋白(HbA1c)水平明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$); 且治疗后治疗组HbA1c水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$); 且治疗组TC、TG和LDL-C水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组患者尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)和尿白蛋白排泄率(UAER)水平明显降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义($P<0.05$); 且治疗后治疗组BUN、Scr和UAER水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 瑞舒伐他汀联合胰岛素强化治疗糖尿病肾病可有效调节患者血脂、血糖水平, 改善肾功能状况且安全性高。

关键词: 瑞舒伐他汀钙片; 门冬胰岛素注射液; 糖尿病肾病; 血脂; 血糖; 糖化血红蛋白; 尿白蛋白排泄率

中图分类号: R983

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)01-0156-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.01.035

Clinical efficacy of rosuvastatin combined with insulin aspart in treatment of diabetic nephropathy

LÜ Zhuo, LU Li-ying, YAN Xin-tong, SU Chun, YU Hong, HUANG Xi, HE Ying

Department of Endocrinology, the Third People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530022, China

Abstract: **Objective** To analyze the clinical efficacy of rosuvastatin combined with insulin aspart in treatment of diabetic nephropathy. **Methods** Patients (68 cases) with diabetic nephropathy in the Third People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region from April 2015 to December 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 34 cases. Patients in the control group were subcutaneous injection administered with Insulin Aspart Injection 30 min before meal, 0.5 — 1.0 U/(kg·d), three times daily, and adjusted the dose according to the patient's specific condition, or they were iv subcutaneous injection administered with Insulin Aspart Injection before retiring, the initial dose was 6 U/d, and adjusted the dose according to the morning blood sugar. Patients in the treatment group were *po* administered with Rosuvastatin Calcium Tablets on the basis of the control group, 20 mg/d. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the blood glucose, blood lipid and renal function indexes in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 70.6% and 88.3%, respectively, and there were differences between two groups ($P<0.05$). After treatment, the FBG, 2 h PG, and HbA1c levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P<0.05$). After treatment, the HbA1c level in the treatment group was obviously lower than that in the control group, with significant difference between two groups ($P<0.05$). After treatment, the TC, TG and LDL-C levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P<0.05$). And the TC, TG

收稿日期: 2017-08-15

作者简介: 吕卓, 主治医师, 研究方向为内分泌。E-mail: 2679091186@qq.com

*通信作者 何颖, 研究方向为内分泌。E-mail: 176378460@qq.com

and LDL-C levels in the treatment group were more significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the BUN, Scr and UAER levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the BUN, Scr and UAER levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Rosuvastatin combined with insulin can effectively regulate blood lipids and blood glucose levels in treatment of diabetic nephropathy, and improve renal function with high safety.

Key words: Rosuvastatin Calcium Tablets; Insulin Aspart Injection; diabetic nephropathy; blood lipid; blood glucose; HbA1c; UAER

糖尿病肾病是糖尿病微血管病变最严重的并发症,可发展为终末期肾脏病,具有较高的发病率和病死率^[1]。近年来,糖尿病肾病的患病率呈逐年上升趋势,严重危害广大患者健康和生存质量。糖尿病肾病易发生脂代谢紊乱等不良症状,在临床上多采用以控制血糖、血脂、消炎等基础治疗为主,但疗效都有一定的局限性^[2]。胰岛素强化治疗可有效控制血糖,延缓病情发展^[3]。瑞舒伐他汀在调脂、抗氧化或消炎等方面具有显著作用^[4]。因此,本研究探讨了瑞舒伐他汀联合门冬胰岛素治疗糖尿病肾病的临床疗效,为治疗糖尿病肾病提供一定依据。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择2015年4月—2016年12月在广西壮族自治区第三人民医院治疗的糖尿病肾病患者68例,其中男35例,女33例;年龄41~73岁,平均年龄(59.69 ± 3.14)岁;病程3~19年,平均病程(8.20 ± 2.57)年。本研究经过医院伦理委员会批准,患者或其家属签署了知情同意书。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)所有患者均按糖尿病肾病防治专家共识(2014年版)标准入选^[5];(2)对治疗药物无过敏史者;(3)2个月内未使用他汀类药物者。

排除标准:(1)肾病综合征、肾小球肾炎、尿路感染、心力衰竭者;(2)恶性肿瘤者;(3)急性感染、甲状腺功能异常、心肝肾功能异常者;(4)合并严重内分泌疾病者;(5)妊娠期、哺乳期妇女;(6)不能按要求完成研究者。

1.3 药物

门冬胰岛素注射液由诺和诺德(中国)制药有限公司生产,规格3 mL:300 U,产品批号AVG0542;瑞舒伐他汀钙片由IPR Pharmaceuticals, INCORPORATED生产,规格5 mg/片,产品批号CG575-HY287。

1.4 分组及治疗方法

所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各34例。其中对照组男17例,女17例;年龄44~73

岁,平均年龄(60.25 ± 3.98)岁;病程4~19年,平均病程(8.26 ± 2.48)年;疾病分期:22例III期,12例IV期。治疗组男18例,女16例;年龄41~72岁,平均年龄(59.13 ± 3.83)岁;病程3~18年,平均病程(8.15 ± 2.35)年;疾病分期:21例III期,13例IV期。两组患者一般临床资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

对照组患者餐前30 min皮下注射门冬胰岛素注射液,0.5~1.0 U/(kg·d),3次/d,根据患者具体情况调整剂量;或每日睡前皮下注射门冬胰岛素注射液,起始剂量为6 U/d,根据次日晨起时血糖情况调整剂量。治疗组在对照组的基础上口服瑞舒伐他汀钙片,20 mg/d。两组患者均治疗2周。

1.5 疗效评判标准^[6]

显效:症状减轻或消失,血肌酐(Scr)清除率增加>30%或Scr降低>30%;有效:症状减轻或消失,Scr清除率增加20%~30%或Scr降低20%~30%;无效:症状无任何改善,实验室指标改善未达到有效标准,即Scr清除率增加<20%或Scr降低<20%。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.6 观察指标

治疗前后,抽取两组患者晨起空腹肘静脉血6 mL,5 000 r/min离心10 min,分离血清,并采用全自动生化分析仪(日立7600-020型)测定空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2 h PG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、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)、尿素氮(BUN)、Scr等指标。治疗后,收集患者晨7:00至次日晨7:00的24 h尿液,采用放射免疫比浊法测定尿白蛋白排泄率(UAER)指标。

1.7 不良反应

记录两组患者治疗期间与药物相关的不良反应发生情况。

1.8 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件进行数据处理分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数

资料采用百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 等级资料比较采用秩和检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 9 例、有效 15 例, 无效 10 例, 总有效率为 70.6%; 治疗组显效 19 例、有效 11 例, 无效 4 例, 总有效率为 88.3%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者血糖水平比较

治疗后, 两组 FBG、2 h PG 及 HbA1c 水平明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 HbA1c 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者血脂水平比较

治疗后, 两组 TC、TG 及 LDL-C 水平明显降

低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 TC、TG 和 LDL-C 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者肾功能指标比较

治疗后, 两组患者 BUN、Scr、UAER 水平明显低于治疗前, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 BUN、Scr 和 UAER 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组患者不良反应比较

治疗后, 对照组发生恶心 2 例, 腹泻 2 例, 低血糖 1 例, 不良反应发生率为 14.7%; 治疗组发生恶心 1 例, 腹泻 1 例, 低血糖 1 例, 不良反应发生率为 8.8%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义, 见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	34	9	15	10	70.6
治疗	34	19	11	4	88.3*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血糖水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on blood glucose levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FBG/(mmol·L ⁻¹)	2 h PG/(mmol·L ⁻¹)	HbA1c/%
对照	34	治疗前	11.25 ± 2.78	13.85 ± 3.52	10.24 ± 2.75
		治疗后	6.32 ± 0.55*	11.87 ± 2.26*	8.24 ± 2.17*
治疗	34	治疗前	11.94 ± 2.67	13.86 ± 3.45	10.15 ± 2.41
		治疗后	6.29 ± 0.49*	10.92 ± 2.51*	7.14 ± 2.13*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.001$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.001$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on blood lipid levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)
对照	34	治疗前	5.86 ± 0.79	1.93 ± 0.42	3.98 ± 0.42	1.20 ± 0.33
		治疗后	4.88 ± 0.68*	1.53 ± 0.41*	3.11 ± 0.39*	1.24 ± 0.35
治疗	34	治疗前	5.73 ± 0.82	1.90 ± 0.43	3.78 ± 0.45	1.21 ± 0.36
		治疗后	3.22 ± 0.75*▲	0.92 ± 0.39*▲	1.87 ± 0.37*▲	1.36 ± 0.32

与同组治疗前比较: * $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.01$

* $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.01$ vs control group after treatment

表4 两组肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on renal function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	BUN/(mmol·L ⁻¹)	Scr/(μmol·L ⁻¹)	UAER/(μg·min ⁻¹)
对照	34	治疗前	10.86±2.23	100.12±12.46	56.24±7.83
		治疗后	8.34±2.02*	77.45±8.63*	32.36±3.79*
治疗	34	治疗前	10.57±2.15	99.78±12.88	56.32±7.91
		治疗后	6.35±1.46*▲	63.24±8.34*▲	22.15±4.02*▲

与同组治疗前比较: * $P<0.01$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.01$

* $P<0.01$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.01$ vs control group after treatment

表5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心/例	腹泻/例	低血糖/例	发生率/%
对照	34	2	2	1	14.7
治疗	34	1	1	1	8.8

3 讨论

糖尿病肾病是糖尿病常见的并发症,在1型或2型糖尿病患者中,30%~40%患者容易出现糖尿病肾病,同时易引发终末期肾病,病死率极高^[7]。糖尿病肾病的发病机制目前尚难确定,普遍认为其是由许多因素共同作用的结果,而糖尿病是最主要的因素,即主要包括糖代谢异常、氧化应激、肾脏血流动力学改变、遗传因素等^[8]。其中受到最广泛关注的是糖代谢异常。而糖代谢异常与脂质代谢异常密切相关。并且,脂质代谢异常容易使患者体内血肌酐及尿素氮升高而患上高脂血症,使糖尿病肾病进一步恶化可促进出现终末期肾病^[9]。因此控制体内糖代谢异常和脂质代谢成为治疗糖尿病肾病急需解决的难题。

糖尿病肾病首先要有效控制患者的血糖水平,血糖的有效控制是治疗糖尿病肾病的治疗基础。研究表明胰岛素强化治疗对糖尿病肾病患者血糖控制有良好效果,调节糖代谢,使血栓素A₂水平降低,控制血小板聚集,改善患者肾组织血液供应情况,对改善糖尿病肾病具有重要意义^[10]。但单纯胰岛素强化治疗在调节血脂,缓解炎症反应等方面的效果并不理想。本研究结果表明,治疗后,两组FBG、2h PG及HbA_{1c}水平明显低于治疗前($P<0.05$);可见胰岛素强化治疗能够有效控制血糖。而治疗组HbA_{1c}水平低于对照组($P<0.05$);治疗组FBG、2h PG水平与对照组比较差异均无统计学意义。因此,与单纯胰岛素治疗相比,胰岛素强化治疗联合

他汀类药物治疗对FBG、2h PG水平变化的影响差别无统计学意义,但是对HbA_{1c}水平的影响差异有统计学意义。

他汀类药物为3-羟-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂,主要调节脂质代谢异常,一方面抑制3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶(HMG-CoA还原酶)以及胆固醇在肝脏的合成,可以有效调节TC、TG、LDL-C水平等;另一方面,增加肝细胞表面低密度脂蛋白(LDL)受体数,使LDL有效分解代谢,而瑞舒伐他汀是临床常用的具有代表性的降脂药物^[11]。研究表明瑞舒伐他汀在糖尿病肾病治疗中有确切效果^[12]。本研究结果显示,治疗后,治疗组患者的TC、TG及LDL-C水平显著低于对照组($P<0.05$);治疗组的BUN、Scr、UAER水平明显低于对照组($P<0.05$);治疗组的临床效果明显高于对照组,且不良反应发生率明显低于对照组。这均提示瑞舒伐他汀联合胰岛素强化治疗在降低血脂、改善患者肾功能方面具有明显优势。推测与胰岛素降低血糖的同时,瑞舒伐他汀可降低糖尿病肾病患者血脂水平、缓解炎症反应和氧化应激,改善血管功能,使肾脏血液供应得以改善,减轻糖尿病肾病患者肾纤维化而达到改善患者肾功能的作用有关^[13-14]。

综上所述,瑞舒伐他汀联合胰岛素强化治疗糖尿病肾病可有效调节患者血脂、血糖水平,改善肾功能状况,临床效果好,且安全性高。

参考文献

- [1] Rosenson R S, Fioretto P, Dodson P M. Does microvascular

- disease predict macrovascular events in type 2 diabetes? [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 218(1): 13-18.
- [2] Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2013, 124(3): 139-152.
- [3] Vatankhah N, Jahangiri Y, Landry G J, *et al.* Effect of systemic insulin treatment on diabetic wound healing [J]. *Wound Repair Regen*, 2017, 25(2): 288-291.
- [4] Han Y, Zhu G, Han L, *et al.* Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes and chronic kidney disease [J]. *Indian Heart J*, 2014, 66(3): 386-389.
- [5] 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.
- [6] 中华中医药学会肾病分会. 糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案) [J]. 中国慢性病预防与控制, 2012, 20(5): 547-549.
- [7] Fujita H, Morii T, Fujishima H, *et al.* The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential [J]. *Kidney Int*, 2014, 85(3): 579-589.
- [8] Duran-Salgado M B, Rubio-Guerra A F. Diabetic nephropathy and inflammation [J]. *World J Diabetes*, 2014, 5(3): 393-398.
- [9] Navarro-González J F, Mora-Fernández C, De Fuentes M M, *et al.* Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(6): 327-340.
- [10] Herman-Edelstein M, Scherzer P, Tobar A, *et al.* Altered renal lipid metabolism and renal lipid accumulation in human diabetic nephropathy [J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(3): 561-572.
- [11] Tousoulis D, Oikonomou E, Siasos G, *et al.* Statins in heart failure--With preserved and reduced ejection fraction. An update. [J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 141(1): 79-91.
- [12] 张红霞. 瑞舒伐他汀用于糖尿病肾病合并高脂血症患者效果观察 [J]. 山东医药, 2011, 51(15): 88-89.
- [13] 王君宁. 他汀类药物对糖尿病肾病保护机制的研究 [J]. 中国医药指南, 2010, 8(31): 77-78.
- [14] Abe M, Maruyama N, Okada K, *et al.* Effects of lipid-lowering therapy with rosuvastatin on kidney function and oxidative stress in patients with diabetic nephropathy [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2011, 18(11): 1018-1028.