

瑞舒伐他汀钙联合前列地尔对糖尿病肾病患者蛋白尿的疗效观察

高 瑞, 吴护群, 贺 湘, 孔德博

西安西电集团医院 内分泌科, 陕西 西安 710077

摘 要: **目的** 观察瑞舒伐他汀钙片联合前列地尔注射液对糖尿病肾病患者蛋白尿的疗效。**方法** 采用总结性、回顾性研究方法, 选择2015年8月—2018年8月在西安西电集团医院内分泌科诊治的糖尿病肾病患者230例作为研究对象, 分为对照组和观察组, 每组各115例。对照组给予前列地尔注射液, 10 μ g加入100 mL生理盐水缓慢滴注, 1次/d; 观察组在对照组治疗的基础上口服瑞舒伐他汀钙片10 mg, 1次/d。14 d为1个疗程, 两组均治疗3个疗程。观察两组的临床疗效, 同时比较两组治疗前后的蛋白尿变化情况、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-6 (IL-6) 水平、不良反应发生情况。**结果** 治疗后, 观察组与对照组的总有效率分别为98.3%和87.8%, 观察组显著高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的24 h尿蛋白定量显著低于治疗前 ($P < 0.05$); 且观察组24 h尿蛋白定量显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的IL-6、TNF- α 水平均显著低于治疗前 ($P < 0.05$), 且观察组炎症因子水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组治疗期间的感染、低血糖、低蛋白血症等不良反应发生率为7.0%, 对照组为8.7%, 两组间差异无统计学意义。**结论** 瑞舒伐他汀钙片联合前列地尔注射液治疗糖尿病肾病患者能更加有效降低蛋白尿含量, 抑制炎症反应, 提高治疗效果, 安全性好。

关键词: 瑞舒伐他汀钙片; 前列地尔注射液; 糖尿病肾病; 蛋白尿

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2019) 09-1822-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.09.022

Therapeutic effect of rosuvastatin calcium combined with alprostadil on proteinuria in patients with diabetic nephropathy

GAO Rui, WU Huqun, HE Xiang, KONG Debo

Department of Endocrinology, Xi'an XD Group Hospital, Xi'an 710077, China

Abstract: **Objective** To observe the effects of Rosuvastatin Calcium Tablets combined with Alprostadil Injection on proteinuria in patients with diabetic nephropathy. **Methods** Using a concluding and retrospective study method, patients (230 cases) with diabetic nephropathy in the Xi'an XD Group Hospital from August 2015 to August 2018 were divided into control and observation groups, and each group had 115 cases. The control group were iv administered with Alprostadil Injection, 10 μ g added into 100 mL normal saline, once daily. Patients in the observation group were po administered with 10 mg Rosuvastatin Calcium Tablets on the basis of control group, once daily. 14 d is a course of treatment, both groups are treated for 3 courses. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the 24 h urinary protein quantitation, TNF- α and IL-6 levels, and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group and the control group after treatment were 98.3% and 87.8%, respectively, and the observation group were higher than control group ($P < 0.05$). After treatment, the 24 hour urine protein levels in two groups were significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$), and the 24 hour urine protein levels in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-6 and TNF- α in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the inflammatory factors levels in the observation group were also significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions such as infection, hypoglycemia and hypoproteinemia during the treatment in the observation group was 7.0%, and that of the control group was 8.7%, there were no significant difference compared between two groups. **Conclusion** Rosuvastatin Calcium Tablets combined with Alprostadil Injection in treatment of diabetic nephropathy can effectively reduce proteinuria, inhibit inflammatory response, improve the therapeutic effect, with good safety.

Key words: Rosuvastatin Calcium Tablets; Alprostadil Injection; diabetic nephropathy; proteinuria

收稿日期: 2019-03-21

第一作者: 高 瑞(1983—), 女, 陕西西安人, 硕士, 主治医师, 主要研究方向为内分泌及代谢相关性疾病(糖尿病及甲状腺疾病的诊治)。

E-mail: gaorui198309@163.com

糖尿病肾病是引起终末期肾病的主要原因,有一定的致残率与死亡率。现代研究表明维持肾脏微血管功能与数目是预防糖尿病肾病持续进展的关键^[1-2]。早期糖尿病肾病患者的肾小球滤过率基本是正常的,表现为持续性的微量白蛋白尿。随着病程的进展,微量白蛋白尿水平有显著异常^[3-4],并且糖尿病肾病患者体内免疫复合物增多,可出现免疫抑制,也可导致红细胞免疫功能下降,从而加重患者的病情^[5]。前列地尔是一种新型微血管保护剂,是一种活性极强的生物活性物质,具有显著的扩张血管、改善微循环障碍、降低血小板聚集、降低毛细血管的通透性等药理作用^[6-7]。他汀类药物既可调节血脂还可保护肾脏功能,还可通过改变肾脏血流动力学,有效降低蛋白尿,使得尿微量蛋白排泄减少,缓解病情^[8]。本文研究了瑞舒伐他汀钙联

合前列地尔对糖尿病肾病患者蛋白尿的疗效影响,以促进改善患者预后。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用总结性、回顾性研究方法,选择2015年8月—2018年8月在西安西电集团医院内分泌科诊治的糖尿病肾病患者230例。纳入标准:年龄20~80岁;临床资料完整,未接受血液透析;患者在自愿条件下签署了知情同意书;符合糖尿病肾病的诊断标准。排除标准:妊娠与哺乳期妇女;临床资料缺乏者;不遵医嘱患者;合并有严重感染、心功能衰竭患者。研究得到了医院伦理委员会的批准。根据治疗方法的不同将患者分为观察组与对照组,每组各115例,两组患者资料对比差异无统计学意义,见表1。

表1 两组一般资料对比

Table 1 Comparison on general data between two groups

组别	n/例	性别/例		年龄/岁	糖尿病病程/年	体质量指数/(kg·cm ⁻²)	合并疾病/例		
		男	女				高血压	高脂血症	呼吸道疾病
对照	115	60	55	54.24±4.14	9.67±8.75	21.15±2.89	14	18	12
观察	115	65	50	56.22±4.77	10.32±7.21	22.22±2.16	12	16	12

1.2 治疗方法

两组患者在治疗期间均给予优质低蛋白、高钙、低磷、低脂、低盐饮食,应用钙离子拮抗剂、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂降低血压,依据病情给予口服或静脉应用利尿剂。对照组患者给予前列地尔注射液(西安力邦制药有限公司,国药准字H20103101,规格1 mL:5 μg,批号20131011、1410980024、31703292、0704243),10 μg加入100 mL生理盐水缓慢滴注,1次/d。观察组在对照组治疗的基础上口服瑞舒伐他汀钙片(鲁南贝特制药有限公司,国药准字H20080240,规格5 mg/片,批号124340、20140820、1509003、5022930),10 mg,1次/d。14 d为1个疗程,两组患者均治疗3个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效标准 分为显效、有效、无效3个级别,显效:24 h的尿蛋白排泄率处于正常水平,临床相关症状消失,机体的相关指标达到正常水平;有效:24 h的尿蛋白排泄率降低,患者的临床相关症状得到一定程度的改善;无效:患者的相关临床症状无改善^[9]。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.3.2 24 h尿蛋白定量 两组在治疗前后进行24 h尿蛋白的定量,测定方法为免疫比浊法。

1.3.3 炎症因子水平 患者在治疗前后采集空腹静脉血5 mL,分离上层血清于4℃离心机中,3 000 r/min,离心10 min,采用双抗体夹心ELISA法测定肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)。

1.3.4 不良反应 记录与观察两组在治疗期间出现的低蛋白血症、低血糖、感染等不良反应情况。

1.4 统计方法

选择SPSS 20.00软件对计量数据与计数数据进行统计分析,合并疾病、性别等计数数据对比采用 χ^2 检验,体重指数、24 h尿蛋白定量等计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组总有效率对比

治疗后,观察组与对照组的总有效率分别为98.3%和87.8%,且观察组显著高于对照组,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组临床疗效对比

Table 1 Comparison on clinical effect between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	115	75	26	14	87.8
观察	115	100	13	2	98.3*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组24 h尿蛋白定量对比

治疗前, 两组24 h尿蛋白定量无显著差异; 治疗后, 两组24 h尿蛋白定量都显著低于治疗前, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 观察组24 h尿蛋白定量显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表2。

2.3 两组炎症因子变化对比

治疗前, 两组的IL-6、TNF- α 值无显著差异; 治疗后, 两组的IL-6、TNF- α 水平都显著低于治疗前,

表2 两组24 h尿蛋白定量比较

Table 2 Comparison on 24 h urinary protein quantitation between two groups

组别	n/例	24 h尿蛋白定量/(g·24 h ⁻¹)	
		治疗前	治疗后
对照	115	1.91±0.56	1.67±0.72*
观察	115	1.89±0.45	1.28±0.67*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且观察组炎症因子水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表3。

2.4 两组不良反应情况对比

观察组治疗期间的感染、低血糖、低蛋白血症等不良反应发生率为7.0%, 对照组为8.7%, 两组比较差异无统计学意义, 见表4。

表3 两组炎症因子变化对比

Table 3 Comparison on inflammatory factors between two groups

组别	n/例	IL-6/(pg·mL ⁻¹)		TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	115	81.24±12.48	40.51±20.74*	56.43±9.71	52.81±9.54*
观察	115	85.73±15.34	22.74±17.43*#	58.01±9.17	27.43±7.94*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组治疗期间不良反应情况对比

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups during treatment

组别	n/例	感染/例	低血糖/例	低蛋白血症/例	发生率/%
对照	115	2	4	4	8.7
观察	115	3	2	3	7.0

3 讨论

由于各种因素的影响, 当前我国以持续性微量白蛋白尿为特征的糖尿病肾病比较常见。肾脏微血管病变是糖尿病肾病的主要危险因素, 其功能丧失及数目减少与间质纤维化高度相关。由于糖尿病肾病存在复杂的代谢紊乱在治疗上更加棘手, 因此对于治疗的要求更高^[10]。

前列地尔注射液主要成分是前列腺素E1, 采用了专门技术将PGE1封入直径为0.2 μ m的脂微球中, 由于脂微球对受损血管部位有特殊的亲和性,

可对病变部位实现靶向治疗, 延长了药物在人体内的半衰期, 治疗效果比较好。他汀类药物可改善内皮细胞功能, 调节肾脏血流, 抑制系膜细胞增殖, 从而改善患者的病情。微量白蛋白尿是糖尿病肾病早期肾脏损害敏感而可靠的指标, 也与各种代谢紊乱指标密切相关^[11]。本研究显示, 治疗后观察组与对照组的24 h尿蛋白定量显著低于治疗前($P < 0.05$), 观察组也显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗后观察组与对照组的总有效率分别为98.3%和87.8%, 观察组显著高于对照组($P < 0.05$), 表明两者联合用药可有效降低尿蛋白定量, 提高治疗效果。

糖尿病肾病患者多有各种脂质代谢紊乱, 他汀类药物通过其降脂作用, 减轻肾小球滤过率, 延缓肾功能不全的发生^[12]。炎症反应状态表现为炎症因子水平的升高, 但是患者没有全身或局部显性的临床感染征象^[13]。炎症反应状态下, 单核巨噬细胞系统可促进IL-6、TNF- α 的释放^[14]。本研究显示, 治疗后观察组与对照组的IL-6、TNF- α 水平均显著低

于治疗前($P<0.05$), 观察组也显著低于对照组($P<0.05$)。观察组治疗期间的感染、低血糖、低蛋白血症等不良反应发生率为7.0%, 对照组为8.7%, 表明瑞舒伐他汀的应用能抑制炎症因子的表达, 同时不会增加不良反应的发生。相关研究也表明他汀类药物不仅能够调脂, 还能够促进血管紧张素转换酶活性及浓度降低, 对血管重塑起抑制作用^[15-16]。

综上所述, 瑞舒伐他汀钙片与前列地尔注射液联合治疗糖尿病肾病患者能更加有效降低蛋白尿含量, 抑制炎症反应, 提高治疗效果, 安全性好。

参考文献

- [1] Ishibashi Y, Yamagishi S, Matsui T, et al. Pravastatin inhibits advanced glycation end products (AGEs) - induced proximal tubular cell apoptosis and injury by reducing receptor for AGEs (RAGE) level [J]. *Metab Clin Exp*, 2012, 61(8): 1067-1072.
- [2] Takemoto M, Ishikawa T, Onishi S, et al. Atorvastatin ameliorates podocyte injury in patients with type 2 diabetes complicated with dyslipidemia [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 100(1): 26-29.
- [3] Haynes R, Wanner C. Chronic kidney disease: Statins in chronic kidney disease: time to move on? [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2015, 11(5): 262-263.
- [4] 李健洪, 朱杏谊, 蔡凯. 瑞舒伐他汀预防冠心病合并糖尿病患者造影剂肾病的临床研究 [J]. *医学理论与实践*, 2014, 27(19): 2556-2557.
- [5] 杨海燕, 杨圣俊, 王志爽, 等. 瑞舒伐他汀联合依折麦布治疗冠心病伴早期糖尿病肾病疗效观察 [J]. *河北医药*, 2015, 37(13): 1941-1944.
- [6] Hussein M M, Mahfouz M K. Effect of resveratrol and rosuvastatin on experimental diabetic nephropathy in rats [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2016, 82: 685-692.
- [7] Kim D H, Choi B H, Ku S K, et al. Beneficial effects of sarpogrelate and rosuvastatin in high fat diet/streptozotocin-induced nephropathy in mice [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153965. DOI: 10.1371/journal.pone.0153965.
- [8] 刘玉才, 高艳丽. 瑞舒伐他汀对早期糖尿病肾病患者肾脏保护作用观察 [J]. *中国基层医药*, 2016, 23(24): 3705-3708.
- [9] 蔡霞英, 黄宝英, 王贻芳, 等. 黄葵胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病临床疗效观察 [J]. *当代医学*, 2010, 16(31): 153-154.
- [10] Wakabayashi N, Takeda S, Imai T, et al. Unexpected observation of glomerular crescents in a patient with diabetes who developed drug-induced acute tubulointerstitial nephritis: A possible feature of diabetic nephropathy? [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2015, 20(6): 438-439.
- [11] 鞠富霞. 瑞舒伐他汀联合前列地尔治疗糖尿病肾病的临床研究 [J]. *药学研究*, 2015, 34(10): 608-610.
- [12] Deng J, Wu G J, Yang C, et al. Rosuvastatin attenuates contrast-induced nephropathy through modulation of nitric oxide, inflammatory responses, oxidative stress and apoptosis in diabetic male rats [J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 53.
- [13] 李晶, 韩雅玲, 陈绍良, 等. 瑞舒伐他汀对糖尿病合并轻度肾功能不全患者介入诊治术后尿蛋白的影响 [J]. *解放军医学杂志*, 2014, 39(4): 271-276.
- [14] de Zeeuw D, Anzalone D A, Cain V A, et al. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): a randomised clinical trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(3): 181-190.
- [15] 刁力, 孙建美. 瑞舒伐他汀联合贝那普利治疗早期糖尿病肾病疗效观察 [J]. *中国基层医药*, 2014, 21(14): 2130-2131, 2132.
- [16] Rondi S, Peddolla R, Venisetty R K. Neuro, cardio, and Reno protective activities of rosuvastatin in streptozotocin-induced type 2 diabetic rats undergoing treatment with metformin and glimepiride [J]. *J Adv Pharm Technol Res*, 2014, 5(2): 78-83.