

瑞舒伐他汀联合前列地尔对早期糖尿病肾病患者肾功能与炎症因子水平的影响

李晓华¹, 胡丽², 徐丽梅¹, 王晓军¹

(1. 广东药科大学附属第一医院全科医学科; 2. 广东药科大学附属第一医院内分泌科, 广东 广州 510080)

摘要: 目的 研究瑞舒伐他汀联合前列地尔对早期糖尿病肾病患者肾功能及炎症因子水平的影响。方法 按照随机数字表法将2019年1月至2021年1月广东药科大学附属第一医院收治的早期糖尿病肾病患者80例分成对照组(40例)和试验组(40例)。两组患者均接受常规治疗, 包括降压、降糖等, 对照组患者在常规治疗的基础上接受前列地尔静脉滴注治疗, 试验组患者在对照组的基础上口服瑞舒伐他汀治疗, 两组患者均连续治疗14 d。比较两组患者治疗后临床疗效, 治疗前后肾功能与血清炎症因子水平的变化。结果 经治疗试验组患者临床总有效率高于对照组; 两组患者血清血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、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)水平及尿液尿蛋白排泄率(UAER)水平均较治疗前降低, 且试验组低于对照组; 血清白细胞介素-10(IL-10)水平较治疗前升高, 且试验组高于对照组(均 $P<0.05$)。结论 瑞舒伐他汀联合前列地尔可有效改善早期糖尿病肾病患者肾功能, 调节患者血清炎症因子水平, 缓解其炎症反应, 疗效确切。

关键词: 糖尿病肾病; 瑞舒伐他汀; 前列地尔; 肾功能; 炎症因子

中图分类号: R587.2

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.01.0074.03

糖尿病肾病属于糖尿病常见的并发症之一, 发病机制较为复杂, 是导致糖尿病患者晚期死亡的主要原因之一。糖代谢水平异常、脂代谢异常、肾脏血流动力学改变、炎症细胞因子、氧化应激等因素均与糖尿病肾病的发生密切相关^[1]。目前, 临床治疗早期糖尿病肾病的方式主要是药物治疗, 前列地尔属于一种生物活性物质, 在改善肾循环血流量方面的作用明显; 此外, 其还可降低毛细血管通透性, 抑制炎症因子释放, 短期疗效确切, 但单一用药效果有限, 且长期用药易产生不良反应, 安全性亟需提高^[2]。瑞舒伐他汀是一种高选择性的羟甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶抑制剂, 属于他汀类药物, 具有抑制系膜细胞增殖的作用, 可通过影响细胞外基质改善内皮细胞功能, 调节肾脏血流, 减小肾小管间质损伤, 在调脂的同时, 还可重塑血管, 其药物半衰期较长, 可有效减少多次服药带来的不良反应^[3]。本研究现对瑞舒伐他汀联合前列地尔对早期糖尿病肾病患者肾功能及血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-18(IL-18)水平的影响进行探讨, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按照随机数字表法将2019年1月至2021年1月广东药科大学附属第一医院收治的早期糖尿病肾病患者80例分成对照组(40例)和试验组(40例)。对照组中男、女患者分别为21、19例; 年龄38~77岁, 平均(55.64 \pm 5.31)岁; 糖尿病病程5~19年, 平均

(13.19 \pm 4.32)年。试验组中男、女患者各20例; 年龄39~78岁, 平均(56.01 \pm 5.64)岁; 糖尿病病程5~18年, 平均(13.02 \pm 4.29)年。两组患者一般资料(性别、年龄、糖尿病病程)经比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 故组间具有可比性。诊断标准: 参照《糖尿病肾病防治专家共识(2014年版)》^[4]中的相关诊断标准。纳入标准: 与上述诊断标准符合者; 持续性微量白蛋白尿; 肾小球滤过率(GFR)基本正常者; 尿量无异常者等。排除标准: 心、肝等脏器功能异常者; 合并严重感染者; 其他原因致尿蛋白异常者等。院内医学伦理委员会已批准此研究, 且患者已签署知情同意书。

1.2 治疗方法 两组患者均采用常规治疗[首先针对合并高血压的患者采用降压治疗, 其次进行降血糖治疗, 血糖控制目标为: 50岁以下患者, 空腹血糖5~6 mmol/L, 餐后血糖7~8 mmol/L, 糖化血红蛋白<7.0%。随着年龄每增加10岁可升高1 mmol]。对照组患者在常规治疗的基础上接受注射用前列地尔(杭州澳亚生物技术有限公司, 国药准字H33022151, 规格: 100 μ g/支)静脉滴注治疗, 将100 μ g前列地尔溶于250 mL的0.9%氯化钠溶液中, 1次/d。在对照组的基础上, 试验组患者接受瑞舒伐他汀钙片(合肥合源药业有限公司, 国药准字H20203395, 规格: 5 mg/片)口服治疗, 10 mg/次, 1次/d。两组患者治疗周期均为14 d。

1.3 观察指标 ①临床疗效。参照《糖尿病肾病防治专

作者简介: 李晓华, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 内分泌疾病的诊治。

家共识(2014年版)》^[4]中的评估标准判定两组患者治疗后临床疗效,显效:血压、血糖、血脂均恢复至正常水平,肾功能明显改善;有效:高血压、血糖、血脂水平有所缓解,肾功能有所改善;无效:高血压、血糖、血脂,肾功能无改善甚至恶化。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。②肾功能。分别于治疗前后采集两组患者空腹静脉血2 mL,以3 000 r/min离心15 min取血清,采用全自动生化分析仪检测血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)水平;采用随机留尿法收集患者24 h尿液,使用尿微量白蛋白检测仪检测尿液白蛋白含量,计算尿白蛋白排泄率(UAER)。③炎症因子。血液采集与血清制备方法同②,采用酶联免疫吸附实验法对两组患者治疗前后血清TNF-α、IL-6、IL-10、IL-18水平进行检测。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件分析数据,临床疗效为计数资料以[例(%)]表示,行 χ^2 检验;肾功能指标、炎症因子水平为计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 试验组患者临床总有效率为92.50%,对照组患者临床总有效率为72.50%,组间比较,试验组显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	40	18(45.00)	11(27.50)	11(27.50)	29(72.50)
试验组	40	23(57.50)	14(35.00)	3(7.50)	37(92.50)
χ^2 值					5.541
P 值					<0.05

2.2 肾功能 治疗后两组患者肾功能指标(血清Scr、BUN及尿液UAER)水平均低于治疗前,且试验组低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表2。

2.3 炎症因子 治疗后两组患者血清TNF-α、IL-6、IL-18水平均低于治疗前,试验组低于对照组;血清IL-10水平均高于治疗前,试验组高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表3。

表2 两组患者肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Scr($\mu\text{mol/L}$)		BUN(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	214.68±18.66	157.64±10.74*	16.21±1.42	11.24±1.11*
试验组	40	214.58±18.74	106.74±10.57*	17.14±1.32	7.39±1.36*
t 值		0.024	21.363	3.034	13.871
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

组别	例数	UAER($\mu\text{g/min}$)	
		治疗前	治疗后
对照组	40	113.37±5.85	100.21±21.31*
试验组	40	112.89±6.12	80.28±6.23*
t 值		0.359	5.677
P 值		>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P < 0.05$ 。Scr:肌酐;BUN:尿素氮;UAER:尿白蛋白排泄率。

表3 两组患者炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TNF-α(ng/mL)		IL-6(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	17.34±3.36	6.55±2.16*	16.48±2.35	7.15±2.11*
试验组	40	17.16±3.50	4.24±1.51*	16.27±2.68	4.06±1.48*
t 值		0.235	5.543	0.373	7.583
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

组别	例数	IL-10(pg/mL)		IL-18(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	42.65±5.26	61.34±5.68*	170.24±28.45	136.48±31.78*
试验组	40	41.49±5.26	75.64±5.94*	172.56±25.23	124.35±21.06*
t 值		0.986	11.004	0.386	2.012
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P < 0.05$ 。TNF-α:肿瘤坏死因子-α;IL-6:白细胞介素-6;IL-10:白细胞介素-10;IL-18:白细胞介素-18。

3 讨论

糖尿病肾病早期起病隐匿,进展缓慢,易被忽视。糖尿病肾病早期会出现尿微量白蛋白,若未能及时进行有效治疗,则会加快蛋白尿的发展速度,导致患者出现脂代谢紊乱,进而加重肾脏本身病变,形成恶性循环^[5]。前列地尔血管活性作用强,可防止微血栓形成,改善体内脏器微循环,增加肾血流量,进而减少微量白蛋白渗出,可在一定程度上缓解患者临床症状,但对血脂代谢的调控作用较小,临床疗效有限^[6]。

瑞舒伐他汀是一种新型全合成单一对映异构体他汀类药物,可抑制机体发生炎症反应,保护肾脏微血管内皮细胞,有效减少微量白蛋白的渗出,改善患者临床症状,安全性较高且不良反应少^[7]。糖尿病肾病患者早期主要临床表现为肾功能异常,Scr、BUN、UAER在临床中常被用于评价早期糖尿病肾病患者病情严重程度^[8]。Scr为内生血肌酐,产生于人体肌肉代谢,其水平与机体肌肉总量关系密切,同时其属于小分子物质,可通过肾小球滤过,其水平升高提示肾脏出现损伤。BUN又被称血尿素氮,属于人体蛋白质代谢的主要终末产物,通过肾小球过滤排出体外,机体GFR下降时,其浓度将迅速升高,提示机体出现器质性肾功能损害。UAER是筛查和诊断早期糖尿病肾病的一项敏感指标,蛋白尿是观察糖尿病肾病重要的临床指标,也是促进病情进展的独立危险因素之一^[9]。由于糖尿病肾病患者尿微量白蛋白长期处于高水平,UAER不断升高,进而引起糖脂代谢紊乱,尿蛋白水平升高提示肾小球滤过功能处于高压运作状态,肾脏负担加重,造成对肾脏的损害^[10]。瑞舒伐他汀通过降低血液黏度、红细胞聚集性,防止微血栓形成,进而改善患者体内脏器的微循环状态,促进肾小管血流循环,增加肾血流量,减少肾脏高通透性,改善患者肾功能^[11]。本研究中,试验组患者临床总有效率为92.50%,高于对照组的72.50%,而血清Scr、BUN,尿液UAER水平均低于对照组,表明采用瑞舒伐他汀联合前列地尔治疗早期糖尿病肾病患者可改善其肾功能,提高临床疗效,同石晓欣等^[12]研究结果一致。

早期糖尿病肾病的发生、发展与机体炎症反应密切相关,机体长期处于微炎症状态易引发多种并发症,血清TNF- α 、IL-6、IL-10、IL-18是重要的炎症指标,IL-10可对机体中细胞的生长、分化等过程发挥促进作用,参与机体的炎症反应和免疫反应,其水平升高可释放免疫介质来抑制巨噬单核细胞释放炎症介质,抑制患者体内的炎症反应^[13];TNF- α 、IL-6、IL-18是体内多向性的促炎性细胞因子,作用于机体抗感染效果,参与机体炎症与免疫反应。瑞舒伐他汀可改善血液微循环,促进机体对炎性渗出物的吸收,从而有效抑制机体产生炎症反应^[14]。本研究结果

中显示,试验组患者血清TNF- α 、IL-6、IL-18水平均低于对照组,血清IL-10水平高于对照组,提示瑞舒伐他汀联合前列地尔可有效抑制早期糖尿病肾病患者炎症反应,控制患者病情进一步发展。

综上,瑞舒伐他汀联合前列地尔可有效改善早期糖尿病肾病患者肾功能,降低血清TNF- α 、IL-6、IL-10、IL-18水平,控制机体炎症反应,提升治疗效果,值得临床推广和进一步深入研究。

参考文献

- [1] 陈润杨,韩飞.糖尿病肾脏病的预防及治疗[J].中华全科医师杂志,2017,16(4):253-257.
- [2] 邹汶兵.前列地尔联合福辛普利治疗糖尿病肾病蛋白尿的临床疗效及安全性评价[J].中国临床药理学杂志,2016,32(1):18-20.
- [3] 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、炎症因子、血脂水平及肾功能的影响[J].中国药物警戒,2017,14(6):338-340,352.
- [4] 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.
- [5] 宋丽妮,刘敬怡,张怡尘,等.糖尿病肾病早期诊断标志物的研究新进展[J].首都医科大学学报,2017,38(2):145-150.
- [6] 谭萨萨.前列地尔辅助治疗早期糖尿病肾病疗效及对血清中炎症因子水平影响[J].临床军医杂志,2018,46(1):97-99.
- [7] 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.
- [8] WANG H, WANG J M, QU H, et al. In vitro and in vivo inhibition of mTOR by 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ to improve early diabetic nephropathy via the DDIT4/TSC2/mTOR pathway[J]. Endocrine, 2016, 54(2): 348-359.
- [9] 罗萍,毛继明,汪浩,等.相关生物标志物在糖尿病肾病早期诊断的临床意义[J].检验医学与临床,2017,14(14):2082-2085.
- [10] 吕卓,陆丽莹,闫欣彤,等.瑞舒伐他汀联合门冬胰岛素治疗糖尿病肾病的疗效观察[J].现代药物与临床,2018,33(1):156-160.
- [11] 李明,门敏,王丽萍,等.瑞舒伐他汀联合前列地尔治疗早期糖尿病肾病疗效研究[J].陕西医学杂志,2019,48(9):1223-1225.
- [12] 石晓欣,昌菁,王瑞良.肾安胶囊合并瑞舒伐他汀钙片对老年早期糖尿病肾病干预研究[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(12):202-205.
- [13] 陈娟,高鹏霞,石敏,等.血清炎症细胞因子水平与糖尿病肾病病情进展的关系[J].中华肾脏病杂志,2019,35(2):106-112.
- [14] 陈平,胡望远.瑞舒伐他汀对早期糖尿病肾病患者微炎症状态和氧化应激的影响及肾脏保护作用[J].中国临床药理学杂志,2019,28(6):401-404.