

辛伐他汀与厄贝沙坦单用或联用治疗早期糖尿病肾病的疗效观察

向清, 尹友生, 李小励, 白先明, 韦家智, 陈媛媛 (桂林医学院附属医院肾内科, 广西 桂林 541001)

摘要:目的 比较他汀类药物辛伐他汀、厄贝沙坦联用或单用治疗早期糖尿病肾病(EDN)的疗效。方法 99例早期糖尿病肾病(EDN)患者,均伴有不同程度的高血脂症,随机分三组,辛伐他汀组32人给予辛伐他汀20mg/日,厄贝沙坦组33人给予厄贝沙坦应用75mg/日,联合治疗组34人给予辛伐他汀20mg/日同时联合厄贝沙坦应用75mg/日,疗程均为24周,所有病人都予降血糖治疗,比较治疗前后血脂及24h尿微量白蛋白(uMA)及血压的变化。结果 治疗24周后,三组血浆总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、24h微量白蛋白(24huMA)均降低,但联合用药组降低(76.4 ± 35.3) $\text{mg} \cdot 24\text{h}^{-1}$ 比单用辛伐他汀或厄贝沙坦组降低[(35.7 ± 19.3), (52.8 ± 24.1) $\text{mg} \cdot 24\text{h}^{-1}$]明显($P < 0.05$),三组血脂和血压均有所改善,联合用药组改善明显。结论 联合使用辛伐他汀和厄贝沙坦治疗EDN效果优于单用辛伐他汀或厄贝沙坦。

关键词:早期糖尿病肾病;辛伐他汀;厄贝沙坦

中图分类号:R587.240.53

文献标识码:B

文章编号:1007-7693(2006)08-0823-03

The clinical observation of Simvastatin and irbesartan used alone or in combination for treating early diabetic nephropathy

XIANG Qing, YIN You-sheng, LI Xiao-li, BAI Xian-ming, WEI Jia-zhi, CHEN Yuan-yuang (Department of Nephrology, The affiliated Hospital of GuiLin Medical college, Guilin 541001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To assess the renal protective effect of simvastatin and irbesartan used alone or in combination for treating early diabetic nephropathy. **METHODS** 99 EDN patients with different degree hyperlipemia were randomly divided into three groups: 32 patients of simvastatin group were treated with simvastatin 20mg, qd; 33 patients of irbesartan group were treated with irbesartan 75mg, qd; 34 patients in combination therapy group were treated with simvastatin 20mg, qd and irbesartan 75mg, qd. In all the patients were treated with controlling glucose. All patients in each group received the correlative therapy for 24 weeks. The 24h microalbuminuria (u-MA), blood lipid and blood pressure were observed and recorded before and after the treatment. **RESULTS** After the treatment, TC, TG, LDL-C, u-MA, decreased in all three groups ($P < 0.05$). But the uMA decreased (76.4 ± 35.3) $\text{mg} \cdot 24\text{h}^{-1}$ in combination therapy group which was better than those in simvastatin group and irbesartan group ((35.7 ± 19.3), (52.8 ± 24.1) $\text{mg} \cdot 24\text{h}^{-1}$, $P < 0.05$). The blood lipid and pressure were improved in all three groups ($P < 0.05$), especially in combination therapy group. **CONCLUSION** Simvastatin and irbesartan in combination therapy is superior to monotherapy in the treatment of early diabetic nephropathy.

KEY WORDS: early diabetic nephropathy; simvastatin; irbesartan

糖尿病肾病(DN)是糖尿病严重并发症之一,临床和实验研究均已证实,血脂异常和DN病程发展有着密切的关系。对多种肾脏疾病动物模型研究显示,给予降脂药干预防

疗能够明显改善肾脏结构和功能。其中,在对他汀类(statins)药物肾脏保护作用的研究中发现,这类药物的保护作用不依赖于血脂的改善,而与炎症过程和细胞因子有密切关

系。与血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)联用能更好地改善肾小球滤过率(GFR)和肾小球损伤,延缓肾小球硬化的发展。我们观察了早期糖尿病肾病(EDN)伴高脂血症的患者分别单独应用辛伐他汀和厄贝沙坦及两者联用治疗前后血脂及24h尿微量白蛋白(u-MA)的变化情况,进一步探讨两药对DN的保护作用的可能机制。

1 对象与方法

1.1 对象 收集2003年1月~2005年9月在我院门诊及住院就诊2型DM的EDN患者99例(均符合2000年WHO制订的DM诊断标准),24h u-MA含量介于30~300mg/d,并伴有不同程度的高脂血症。将受试者随机分为三组,三组一般情况相似,具有可比性(三组一般资料比较见表1)。

1.2 研究方法 将以上三组患者一组给予辛伐他汀20mg/d,睡前服药;另一组给予厄贝沙坦75mg/d,晨起空腹顿服,第三组给予辛伐他汀+厄贝沙坦治疗,疗程均为24周。同时根据病情选用口服降糖药和/或胰岛素控制血糖,根据血糖水平调整降糖方案。治疗前后测定24h u-MA,血压及血脂等生化指标。

1.3 统计学处理 用SPSS11.0统计软件包处理数据,采用方差分析及t检验,所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 作为差异有显著性的检验标准。

2 结果

2.1 对24h u-MA的影响 治疗24周后,与治疗前比较三组24h u-MA均降低($P < 0.05$),联合用药组24h u-MA降低幅度大于辛伐他汀组与厄贝沙坦组。见表2。

2.2 对血脂的影响 三组治疗24周后与治疗前比较,TC,LDL-C与TG降低,辛伐他汀组和联合用药组治疗前后有显著性差异,三组间降低差值有统计学意义($P < 0.05$)。血脂表2 3组各项指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 The comparison of each index among three groups($\bar{x} \pm s$)

指标	联合用药组(n=34)			厄贝沙坦组(n=33)			辛伐他汀组(n=32)		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
uMA(mg/d)	152.6±70.1	76.2±40.9*	76.4±35.3**	150.2±69.2	97.2±41.4*	52.8±24.1**	146.1±69.7	110.4±39.6*	35.7±19.3**
TG(mmol/L)	3.8±1.3	2.2±0.7*	1.6±0.5**	3.6±1.1	3.5±0.5	0.1±0.7**	3.7±1.2	2.6±0.6*	1.4±0.6**
TC(mmol/L)	6.3±1.1	5.1±0.6*	1.2±0.4**	6.2±0.9	6.±0.51	0.1±0.5**	6.4±1.0	5.4±0.7*	1.0±0.6**
LDL-C(mmol/L)	3.5±0.7	3.0±0.4*	0.5±0.1**	3.6±0.6	3.5±0.5	0.1±0.1**	3.6±0.7	3.3±0.5*	0.3±0.1**
HDL-C(mmol/L)	1.1±0.2	1.1±0.2	0.0±0.0	1.1±0.2	1.1±0.2	0.0±0.0	1.1±0.2	1.1±0.2	0.0±0.0
收缩压/kPa	19.4±3.0	15.4±2.9*	4.0±0.2**	20.1±3.4	17.2±2.8*	2.9±0.1**	18.7±2.6	18.4±2.8	0.2±0.1**
舒张压/kPa	12.2±1.3	9.3±1.1*	2.9±0.1	12.3±1.5	9.5±1.2*	2.8±0.2	12.4±1.3	12.2±1.2	0.2±0.1**

注:与治疗前相比,* $P < 0.05$;与其他组相比,** $P < 0.05$

Note: Compare with the group before treatment,* $P < 0.05$; Compare with other group,** $P < 0.05$

3 讨论

糖尿病常伴有脂代谢紊乱,脂代谢异常和糖尿病肾病的发生发展密切相关。血清胆固醇特别是LDL-C水平升高是DN发生发展的独立高危因素.胆固醇浓度和LDL水平与肾功能的减退呈正相关^[1]。他汀类药物作为降脂药能有效降低血浆胆固醇、LDL-C及富含apo-B的脂蛋白水平,通过对血脂的改善而间接保护肾功能^[2]。近年来随着有关他汀类药物在肾脏作用机制的体内外研究逐渐深入,学者们认识

降低幅度辛伐他汀组优于厄贝沙坦组($P < 0.05$),联合用药组优于辛伐他汀组与厄贝沙坦组($P < 0.05, P < 0.05$)。对HDL-C作用无统计学差异。见表2。

表1 3组一般资料比较

Tab 1 The comparison of general data among Three groups

项目	辛伐他汀组	厄贝沙坦组	联合用药组	
	(n=32)	(n=33)	(n=34)	
性别/例	男	24	25	25
	女	8	8	9
年龄/岁	66.8±8.9	65.9±8.6	65.3±8.4	
病程/年	10.1±5.7	9.8±5.9	10.5±5.6	
体重指数	24.5±1.6	24.7±1.6	24.3±1.5	
尿素氮	4.8±1.2	4.7±1.3	4.6±1.3	
肌酐/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	58.9±12.0	57.8±11.6	60.4±10.1	
空腹血糖/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	7.8±2.5	7.5±2.3	7.6±2.2	
收缩压/kPa	18.7±2.6	20.1±3.4	19.4±3.0	
舒张压/kPa	12.4±1.3	12.3±1.5	12.2±1.3	
uMA(mg/d)	146.1±70.1	150.2±69.2	152.6±69.2	
TG(mmol/L)	3.7±1.2	3.6±1.1	3.8±1.3	
TC(mmol/L)	6.4±1.0	6.2±0.9	6.3±1.1	
LDL-C(mmol/L)	3.6±0.7	3.6±0.6	3.5±0.7	
HDL-C(mmol/L)	1.1±0.2	1.1±0.2	1.1±0.2	

注:三组间比较,经方差分析与 χ^2 检验: $P > 0.05$

Note: Comparison of three group, the result of analysis of variance or chi-square test: $P > 0.05$

2.3 对血压的影响 治疗后三组血压均有所下降,联合用药组和厄贝沙坦组治疗前后有显著性差异($P < 0.05$),舒张压联合用药组与厄贝沙坦组血压下降幅度均大于辛伐他汀组($P < 0.05$),联合用药组收缩压降低幅度大于厄贝沙坦组及辛伐他汀组($P < 0.05$),厄贝沙坦组大于辛伐他汀组($P < 0.05$)。见表2。

到他汀类药物的降血脂作用仅仅是其在肾脏发挥作用的一小部分,他汀类药物还具有许多非依赖降脂的肾脏保护作用,包括调节肾脏系膜细胞,肾小管上皮细胞及血管平滑肌细胞的增殖和凋亡^[3];调控细胞周期的进展;通过影响内皮细胞NO的合成,改善异常内皮功能和肾脏局部的血管张力;通过改善血小板脂质的组成,减少血小板聚集等^[4]。几项临床试验发现他汀类药物可以减少糖尿病肾病(DN)和非糖尿病肾病患者的蛋白尿,但对肌酐水平无明显影响^[5]。

关于联合应用 HMG—CoA 还原酶抑制剂和血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂对肾脏保护作用的文献报道还很少,早期研究报道,联合应用洛伐他汀和依那普利较单独应用对嘌呤霉素诱导的肾炎大鼠模型能更好地延缓肾小球动脉粥样硬化的进展。以后 Lee 等对 5/6 肾切除大鼠的研究结果显示,联合应用洛伐他汀和依那普利能更好地降低血压和蛋白尿,减轻系膜扩张,而且几乎能够完全阻止肾小球动脉粥样硬化的发生。

有关他汀类药物与 ARB 联合治疗 EDN 的临床报道较少。本实验对 EDN 伴高脂血症的患者随机分组,分别单独给予他汀类药物辛伐他汀、ARB 类药物厄贝沙坦及联合辛伐他汀、厄贝沙坦治疗 EDN,结果显示辛伐他汀与厄贝沙坦联用治疗 24 周后显示出优于 2 种药物单用的效果,降低尿微量白蛋白作用联合用药组优于辛伐他汀组及厄贝沙坦组。对血脂、血压等影响 EDN 进展的重要因素分析显示,联合用药组降低 TC、LDL-C、TG、收缩压优于两种药物单独应用。这证实了两药联用治疗 EDN,在降低 uMA 有协同作用;在降低 TC、LDL-C、TG、收缩压等危险因素方面也有协同作用,故辛伐他汀与厄贝沙坦联用对 EDN 有协同保护作用,进而可延缓 EDN 病人肾损害的进展。但由于本组病例数较少,观察

时间较短,因此对辛伐他汀与厄贝沙坦治疗 EDN 的疗效尚需进一步观察、评估。

参考文献

- [1] Heusinger-Ribeiro J, wahab N, Goppelt-Struebe M. Lyso-phosphatidic acid-induced expression of connective tissue growth factor in human renal fibrosis: regulatory role of RhoA and cAMP[J]. J Am Soc Nephrol, 2001, 12: 1853-1861.
- [2] Robles. NR. Ruiz-Calero R. Coronado M. et al. Treatment with pravastatin of dyslipidemia associated with diabetic nephropathy [J]. AN. Med. Intern, 1998; 159(11): 572-575.
- [3] Oda H. Keane W F. Recent advances in statins and the kidney [J]. Kidney Int, 1999, 71(suppl 1): s2-s5.
- [4] Park Y S, Guijarro C, Kim Y, et al. Lovastatin reduces glomerular macrophage influx and expression of monocyte chemoattractant protein-1 mRNA in nephrotic rats [J]. Am J Kidney Dis, 1998, 31: 190-194.
- [5] Jandeleit-Dahm K, Cao Z, Cox AJ. et al. Role of hyperlipidemia in progressive renal disease: Focus on diabetic nephropathy [J]. Kidney Int Suppl, 1999; 71: S31-S36.

收稿日期: 2005-12-18