

辛伐他汀对糖尿病患者尿液肾功能指标的影响

陆少锋*,李秀华,陈 荧(佛山市高明区人民医院,广东佛山 528500)

中图分类号 R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)12-1096-02

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.12.14

摘要 目的:考察辛伐他汀对糖尿病患者尿液肾功能指标的影响。方法:将我院78例尿常规检查尿蛋白为阴性的糖尿病患者随机分为试验组(40例)和对照组(38例),两组患者均给予常规降糖药物治疗,试验组同时给予辛伐他汀20 mg口服,每晚1次。两组疗程均为6个月。比较两组患者治疗前及治疗6个月后免疫球蛋白G(IgG)、 α_1 微球蛋白(α_1 -MG)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、微量白蛋白(MA)、转铁蛋白(TRF)等尿液肾功能指标的变化,并观察不良反应情况。结果:治疗前,两组患者尿液肾功能各指标比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗6个月后,对照组患者尿液肾功能各指标与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$),而试验组患者尿液肾功能各指标显著下降,与治疗前及对照组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者均未见明显不良反应发生。结论:辛伐他汀治疗能减轻糖尿病患者的微量尿蛋白,改善尿液肾功能指标。

关键词 辛伐他汀;糖尿病;尿液肾功能指标

Effects of Simvastatin on Urinary Renal Function in Patients with Diabetes Mellitus

LU Shao-feng, LI Xiu-hua, CHEN Ying (Foshan Gaoming District People's Hospital, Guangdong Foshan 528500, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects of simvastatin on urinary renal function for patients with diabetes mellitus. METHODS: 78 patients with diabetes mellitus that urine protein was negative by urine routine examination were randomly divided into experimental group (40 cases) and control group (38 cases). All patients in 2 groups were given routine hypoglycemic drugs. At the same time, the patients in experimental group were given oral simvastatin 20 mg once every night. Treatment course of 2 groups lasted for 6 months. Urinary renal function, including Immunoglobulin G (IgG), α_1 microglobulin (α_1 -MG), β_2 microglobulin (β_2 -MG), microalbumin (MA) and transferrin (TRF), were tested in all patients before and 6 months after treatment. The occurrence of ADR was observed in 2 groups. RESULTS: Before treatment, there was no statistical significance in urinary renal function between 2 groups ($P>0.05$). Before and 6 months after treatment, the index of urinary renal function had no statistical significance in control group ($P>0.05$). The index of urinary renal function in experimental group significantly were lower than control group and before treatment, there was statistical significance ($P<0.05$). No significant ADR was found in 2 groups. CONCLUSION: Simvastatin can reduce microalbuminuria excretion and improve urinary renal function of patients with diabetes mellitus.

KEY WORDS Simvastatin; Diabetes mellitus; Urinary renal function

糖尿病肾病(DN)是糖尿病的主要慢性并发症之一,是导致慢性肾功能衰竭的主要原因之一,已成为发达国家终末期肾功能衰竭的首位原因^[1]。尿蛋白作为血管内皮功能的一个标志物,是终末期肾病进展和心血管事件发生的独立危险因素。而他汀类药物在调脂治疗的同时,可发挥抗炎和改善内皮功能的作用,因此具有降低尿蛋白的作用,但其对终末期肾病是否有肾脏保护作用尚存在争议。尿液肾功能是诊断早期DN的重要指标^[2],可早期发现DN,早期进行干预治疗,从而延缓或减少终末期肾病的发生。但对于尿液肾功能指标异常的患者如何早期进行干预治疗,相关研究目前较少,且对该类患者使用他汀类药物治疗是否可以在降低尿蛋白的同时改善尿液肾功能指标尚不明确。本研究通过辛伐他汀干预糖尿病患者,观察其对患者尿液肾功能指标的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究对象为2009年1月—2011年6月在我院门诊或住院治疗的78例2型糖尿病患者,其中男性41例、女性37例,均符

合1999年世界卫生组织制定的糖尿病诊断标准,并且尿常规检查尿蛋白均为阴性。排除标准:各种肾病,尿路感染,自身免疫性疾病及酸中毒,血液系统疾病,近3个月内服用过他汀类药物,尿常规检查尿蛋白为阳性,严重肝、肺功能不全和肿瘤患者。将入选病例随机分为试验组与对照组,其中试验组40例、对照组38例,受试患者皆已知情并签署知情同意书。两组患者发病年龄、性别、病程、吸烟情况、高血压情况、血脂水平[低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]等一般资料比较,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($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 年龄,岁 | 性别,例 | | 病程,年 | 吸烟,例 | 高血压,例 | LDL-C, mmol/L |
|-----|----|----------|------|----|---------|------|-------|---------------|
| | | | 男性 | 女性 | | | | |
| 试验组 | 40 | 56.5±8.4 | 22 | 18 | 2.9±1.1 | 20 | 3 | 3.51±0.82 |
| 对照组 | 38 | 55.8±9.2 | 21 | 17 | 3.1±1.0 | 21 | 2 | 3.48±0.86 |

1.2 治疗方法

两组患者均规律服用常规降糖药物治疗,并强调生活方式改变,试验组患者同时给予辛伐他汀(杭州默沙东制药有限

*主管药师,本科。研究方向:医院药学、临床药学。电话:0757-88667610。E-mail:gmrysiyaoku@163.com

公司)20 mg口服,每晚1次。两组疗程均为6个月。

1.3 检测指标及方法

两组患者定期监测血糖与血脂,并在试验前及试验6个月后测尿液肾功能指标。指标检测选取患者晨起尿液,留取新鲜中段尿10 ml送检,使用美国贝克曼公司生产的Array 360特种蛋白分析仪及试剂。检测指标包括免疫球蛋白G(IgG)、 α_1 微球蛋白(α_1 -MG)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、微量白蛋白(MA)、转铁蛋白(TRF)。另外,治疗期间观察两组不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

运用SPSS 13.0统计学软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本的 t 检验,组内治疗前、后比较采用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血糖及血脂水平比较

两组患者治疗前、后组间血糖水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);而两组患者治疗后血糖水平均较本组治疗前显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗前组

表3 两组患者治疗前后尿液肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of urinary renal function index between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | α_1 -MG, $\mu\text{g/ml}$ | | TRF, $\mu\text{g/ml}$ | | IgG, $\mu\text{g/ml}$ | | β_2 -MG, $\mu\text{g/ml}$ | | MA, mg/ml | |
|-----|----|----------------------------------|------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|------------------|---------------------------------|--------------------|------------------|------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 试验组 | 40 | 18.01 \pm 6.65 | 5.38 \pm 4.28 | 2.58 \pm 0.41 | 1.21 \pm 0.26 | 16.28 \pm 3.12 | 5.31 \pm 2.74 | 278.21 \pm 24.21 | 83.41 \pm 12.43 | 45.14 \pm 5.06 | 11.32 \pm 4.23 |
| 对照组 | 38 | 17.82 \pm 7.09 | 17.93 \pm 7.24 | 2.64 \pm 0.51 | 2.60 \pm 0.39 | 15.84 \pm 4.07 | 16.10 \pm 3.92 | 268.18 \pm 30.71 | 258.95 \pm 33.07 | 47.20 \pm 4.56 | 48.01 \pm 4.32 |

2.3 不良反应

两组患者研究中均未见明显不良反应发生。

3 讨论

DN是糖尿病的严重并发症之一^[3],如得不到及时治疗最终可发展为终末期肾功能衰竭,预后较差,因此早期的诊断及治疗非常重要,而尿液肾功能被认为是诊断早期DN的一个指标。肾小球毛细血管基底膜具有滤过功能,正常状态下白蛋白、IgG、TRF分子直径较大,很难通过肾小球基底膜滤过。而DN早期肾小球滤过率可增加约40%,随着病情的进展逐渐出现蛋白尿,致尿中白蛋白、IgG、TRF含量升高。但早期仅为轻度增加,用常规方法不能测出。 α_1 -MG和 β_2 -MG分子量较小,正常情况下,血浆中的这2种蛋白都可通过肾小球滤过,并几乎在近曲小管被全部重吸收,尿中含量极微。DN患者尿中 α_1 -MG和 β_2 -MG增加,提示存在早期肾小管的损害^[4]。尿液肾功能检查能较灵敏、准确地检测出尿常规检查尿蛋白为阴性的患者尿中的上述微量蛋白,发现早期DN。有利于早发现、早治疗,从而延缓或减少终末期DN的发生。

DN发生的主要机制是糖代谢障碍引起的肾脏血流动力学障碍,加上多种细胞因子和生长因子的作用,最终导致肾脏功能改变。20世纪80年代的研究^[5]证明,内皮源性舒张因子及内皮素也参与了DN的发生和发展。另外,血脂异常也是导致肾脏损害的危险因素之一,血脂异常引起肾功能损害与脂质对血管系膜细胞和肾小管细胞的作用有关^[6]。他汀类药物属羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,可以通过降低DN患者血脂水平,减轻肾小球滤过率的下降,延缓DN的发展。同时,他汀类药物还具有稳定斑块、恢复内皮细胞功能、免疫调节、抑制血小板血栓形成、抑制炎症、抗细胞增殖等独立于降脂作用以外的作用,进而可以改善血液流变学,预防糖尿病患者肾小球基底膜增厚,降低尿蛋白排泄^[7]。已有文献研究^[8]表明,辛伐他汀对DN高脂血症具有降血脂及保护

间血脂水平比较及对照组治疗前、后血脂水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);而试验组患者治疗后血脂水平显著下降,与本组治疗前及对照组患者治疗后比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后血糖及血脂水平比较(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of blood glucose and blood lipid between 2 groups before and after treatment(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 治疗前血糖水平 | | 治疗后血糖水平 | | LDL-C | |
|-----|----|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | 空腹 | 餐后2h | 空腹 | 餐后2h | 治疗前 | 治疗后 |
| 试验组 | 40 | 8.18 \pm 2.86 | 12.35 \pm 4.26 | 4.58 \pm 1.24 | 7.16 \pm 5.41 | 3.51 \pm 0.82 | 2.56 \pm 0.76 |
| 对照组 | 38 | 8.21 \pm 3.02 | 12.58 \pm 3.98 | 4.36 \pm 2.06 | 7.35 \pm 4.87 | 3.48 \pm 0.86 | 3.42 \pm 0.79 |

2.2 两组患者治疗前后尿液肾功能指标比较

两组患者治疗前组间及对照组治疗前、后组内尿液肾功能各指标 α_1 -MG、 β_2 -MG、IgG、TRF、MA比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);试验组治疗后 α_1 -MG、 β_2 -MG、IgG、TRF、MA均显著降低,与本组治疗前及对照组治疗后比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

肾功能的作用。

本研究发现,早期糖尿病患者虽尿常规检查尿蛋白为阴性,但多已出现了尿液肾功能的异常,早期应用辛伐他汀治疗可以减少微量尿蛋白的排泄,使尿中微量蛋白含量下降,改善尿液肾功能指标。但他汀类药物是否可以延缓DN的发展,保护肾功能,减少终末期肾病的发生,尚需延长随访时间,有条件的应进行多中心临床试验进一步证实。

参考文献

- [1] Ziyadeh FN, Sharma K. Overview: combating diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(5): 1 355.
- [2] 张振萍,刘建华,李红.尿微量蛋白联合检测对糖尿病肾损伤早期诊断的价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2007, 28(1): 88.
- [3] Vieitez P, Gómez O, Uceda ER, et al. Systemic and local effects of angiotensin II blockade in experimental diabetic nephropathy[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2008, 9(2): 96.
- [4] 陈庆海.尿微量蛋白检测及临床应用的研究进展[J]. *国外医学临床生物化学与检验分册*, 2002, 23(3): 178.
- [5] 林善燧.注意对内皮素研究的全面认识[J]. *中华医学杂志*, 2002, 82(1): 3.
- [6] Tsunekawa T, Hayash IT, Kano H, et al. Cerivastatin, a hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, improves endothelial function in elderly diabetic patients within 3 days[J]. *Circulation*, 2001, 104(4): 376.
- [7] 苏湖梅,刘正,张承凤,等.他汀类药物治疗早期糖尿病肾病疗效分析[J]. *中国厂矿医学*, 2006, 19(5): 387.
- [8] 张芸.辛伐他汀对糖尿病肾病肾功能的保护作用[J]. *中国新药与临床杂志*, 2000, 19(2): 105.

(收稿日期:2012-04-20 修回日期:2012-07-30)