

辛伐他汀联合地尔硫卓治疗糖尿病肾病的疗效及其对蛋白尿的影响

张怡, 沈芳媛, 刘婷, 包蓓艳* (宁波市鄞州第二医院肾内科, 浙江 宁波 315192)

摘要: 目的 探讨辛伐他汀联合地尔硫卓治疗糖尿病肾病的临床疗效及其对蛋白尿的影响。方法 选取 128 例糖尿病肾病患者作为研究对象, 将其随机均分为观察组和对照组, 对照组 64 例在饮食控制以及锻炼的基础上使用辛伐他汀进行治疗, 观察组 64 例在饮食控制以及锻炼基础上使用辛伐他汀联合地尔硫卓进行治疗。结果 治疗后 2 组患者的病情均有所好转, 且观察组患者通过治疗后, 空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白、UAER、UACR 显著优于对照组患者, 差异有统计学意义($P<0.05$); 2 组患者治疗后 24 h 蛋白尿定量比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 辛伐他汀联合地尔硫卓治疗糖尿病肾病患者临床疗效好, 可延缓疾病进展, 提高患者生活质量。

关键词: 辛伐他汀; 地尔硫卓; 糖尿病肾病; 蛋白尿

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2018)07-1086-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.07.031

引用本文: 张怡, 沈芳媛, 刘婷, 等. 辛伐他汀联合地尔硫卓治疗糖尿病肾病的疗效及其对蛋白尿的影响[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(7): 1086-1088.

Effect of Simvastatin Combined with Diltiazem on Diabetic Nephropathy and Its Influence on Proteinuria

ZHANG Yi, SHEN Fangyuan, LIU Ting, BAO Beiyang* (Department of Nephrology, Ningbo Yinzhou No.2 Hospital, Ningbo 315192, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the clinical efficacy and proteinuria of simvastatin combined with diltiazem in the treatment of diabetic nephropathy patients. **METHODS** One hundred and twenty-eight cases of diabetic nephropathy patients, were divided into observation group and control group randomly. The control group were treated with diet, exercise and simvastatin, while the observed group treated with diet, exercise, simvastatin combined with diltiazem. **RESULTS** After the treatment, condition of two groups were improved significantly, and the level of blood glucose, fasting blood glucose, postprandial 2H blood glucose, Glomerular filtration rate, proteinuria changes in the observation group were significantly better than the control group ($P<0.05$). **CONCLUSION** After diabetic nephropathy patients treated with simvastatin combined with diltiazem, it can improve patients' quality of life and have good application value in the treatment of such patients.

KEY WORDS: simvastatin; diltiazem; diabetic nephropathy; proteinuria

糖尿病在我国发病率越来越高, 而糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是该类患者最重要的并发症之一, 在我国的发病率目前呈上升趋势, 成为终末期肾脏疾病发生的第二位原因^[1]。DN 较严重的代谢紊乱往往发展到肾脏病的终末期, 因此治疗更加棘手, 早期防治糖尿病肾病具有重要意义^[2]。辛伐他汀是由土曲霉内提炼而得的一种口服降血脂药物, 属于基础医疗体系必备药物之一。地尔硫卓与利尿剂、 β 受体拮抗剂或利尿剂加 β 受体拮抗剂相比, 在防治中风、心肌梗死及其他心血管死亡方面疗效相同。地尔硫卓在降低心血管并发症方面较二氢吡啶类钙拮抗剂更有效。因而将笔者所在医院收治的 DN 患者作为研究对象, 分析辛伐他汀联合地尔硫卓治疗 DN 的疗效及其对

蛋白尿的影响。

1 材料、对象与方法

1.1 研究设计

本研究按随机对照单盲、前瞻性的临床研究方法设计。

1.2 研究对象

经笔者所在医院伦理委员会批准, 本研究采用单盲前瞻性研究设计方案, 选取 2015 年 7 月—2017 年 6 月期间收治的 DN 患者 128 例作为研究对象, 采用随机信封法分为观察组和对照组, 其中观察组男 34 例, 女 30 例, 年龄 56~73 岁, 平均年龄(64.5 ± 6.5)岁, 体质量指数(BMI)为 24.7 ± 2.5 ; 对照组男 38 例, 女 26 例, 年龄 55~71 岁, 平均年龄(63.7 ± 7.2)岁, BMI 为 25.1 ± 1.9 。2

作者简介: 张怡, 女, 硕士, 主治医师 Tel: 15867431917
Tel: 13819816751 E-mail: baobeiyang2007@sina.com

E-mail: zhangyizaq@qq.com

*通信作者: 包蓓艳, 女, 硕士, 主任医师

组患者在性别、年龄、BMI 等方面差异无统计学意义。

1.3 诊断及排除标准

本研究所有患者入选前均符合 Mogensen 诊断分期标准；患者均对本研究知情，并签署知情同意书；所有患者经检查符合以下排除标准^[3]：①存在危及生命的相关疾病；②患者在来医院时经过检查发现肾脏存在其他方面的异常情况；③孕妇以及儿童等患者；④没有自理能力的患者和对评分的内容理解能力差的患者等。

1.4 治疗方法

患者入院后给予低盐低脂糖尿病饮食(患者每日摄入量应<5 g，脂类每天摄入<40 g)，根据 2 组患者的相关基础疾病，指导适量运动，密切观察患者的生命体征等变化^[4]。

对照组患者常规治疗护理，主要包括降血糖、改善肾功能、维持体内电解质平衡，每天 1 次口服二甲双胍(商品名：格华止，中美上海施贵宝制药有限公司)、辛伐他汀(商品名：舒降之，杭州默沙东制药有限公司)，每次 1 片 20 mg，连用 2 周。观察组患者在对照组基础上使用辛伐他汀联合地尔硫卓(合贝爽，天津天边制药厂)30 mg，一日 2 次。

观察对比 2 组患者治疗前和治疗 2 周后空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白、尿蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate, UAER)、尿蛋白/肌酐比值(urinary albumin to creatinine ratio, UACR)，以及 24 h 尿蛋白定量的变化^[5]，监测低血糖发生率、血压以及体质量变化，并记录服药后的不良反应，分析药物的有效性和安全性。

1.5 观察指标与疗效评价

对 2 组患者治疗前后进行密切观察，治疗前抽取静脉血，检测患者的空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白、UAER、UACR、24 h 尿蛋白定量，监测低血糖发生率、血压、体质量等变化^[6]。治疗 2 周后同法复查上述指标。

患者服药前后每日监测空腹及三餐后 2 h 血糖，必要时可加测血糖。其中空腹血糖、餐后 2 h 血糖均利用常规血糖分析仪进行检测。

叮嘱患者在治疗前后分别留取 24 h 尿，即 8:00 前将尿排净，第 2 天 8:00 将尿盛在固定容器中，而且要记录尿液的总量，摇匀，取少量送检。

嘱患者在留尿前 24 h 和留尿过程中不进高蛋白饮食，不做剧烈运动。

患者出现不良反应的评价标准：患者在治疗过程中是否出现低血糖症状，是否有恶心、呕吐、高渗性昏迷、酮症酸中毒等不良反应^[7]。

2 结果

2.1 2 组患者血糖情况

观察组患者空腹血糖、餐后 2 h 血糖及糖化血红蛋白情况均优于对照组患者，差异显著($P<0.05$)。结果见表 1。

表 1 2 组患者血糖控制情况($n=64$, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Blood glucose control in the two groups($n=64$, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	空腹血糖/ mmol·L ⁻¹	餐后 2h 血糖/ mmol·L ⁻¹	糖化血红蛋白/ mmol·L ⁻¹
观察组	治疗前	8.1±0.4	11.3±0.2	10.3±0.5
	治疗后	5.0±0.6 ¹⁾	7.4±0.1 ¹⁾	6.6±0.3 ¹⁾
对照组	治疗前	8.4±0.8	12.4±0.5	9.8±0.7
	治疗后	6.6±0.7	9.0±0.3	8.3±0.2

注：与对照组比较，¹⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with the control group, ¹⁾ $P<0.05$.

2.2 2 组患者治疗前后 UAER、UACR 以及 24 h 尿蛋白定量变化情况

治疗前 2 组患者 24 h 尿蛋白定量没有显著性差异，治疗后观察组明显优于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)；观察组治疗后 UAER、UACR 水平明显降低，与治疗前比较具有统计学意义($P<0.05$)，对照组治疗后亦有所降低，但与治疗前比较差异无统计学意义。结果见表 2。

表 2 2 组患者治疗前后 UAER、UACR 以及 24 h 尿蛋白定量情况比较($n=64$, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 The quantitative comparison of UAER, UACR and 24 hour urine protein before and after treatment in the two groups($n=64$, $\bar{x} \pm s$)

分组	时间	UAER/ g·(24 h) ⁻¹	UACR/ mg·g ⁻¹	蛋白尿/ g·(24 h) ⁻¹
观察组	治疗前	256.30±28.23	17.21±7.34	3.60±0.23
	治疗后	139.63±31.8 ¹⁾	13.09±6.21 ¹⁾	1.63±0.85 ¹⁾
对照组	治疗前	221.48±31.43	16.13±6.83	3.48±0.43
	治疗后	183.55±22.19	15.01±5.77	2.85±0.19

注：与对照组比较，¹⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with the control group, ¹⁾ $P<0.05$.

2.3 比较 2 组患者血压、体质量、BMI 变化情况

2 组患者血压、体质量、BMI 治疗前后差异均没有统计学意义。结果见表 3。

表3 2组患者血压、体质量、体质量指数的变化情况($n=64$, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Changes in blood pressure, weight, and body mass index in two groups of patients($n=64$, $\bar{x} \pm s$)

分组	时间	血压/mmHg	体质量/kg	BMI
观察组	治疗前	127.21±7.34	63.43±4.55	24.7±2.51
	治疗后	126.09±6.21	64.55±5.12	25.4±5.01
对照组	治疗前	125.13±6.83	63.44±6.23	25.1±1.90
	治疗后	124.01±5.77	64.91±7.34	23.16±4.28

注: 与对照组比较, $^{1)}P<0.05$ 。

Note: compared with the control group, $^{1)}P<0.05$.

2.4 2组患者的不良反应比较

观察组中出现了2例低血糖反应、2例上腹饱胀、2例恶心呕吐, 不良反应的发生率是9.3%, 对照组患者有4例出现低血糖、4例出现恶心呕吐, 不良反应的发生率是12.5%, 观察组略低于对照组, 但两组患者不良反应发生率比较差异没有统计学意义。

3 讨论

在我国糖尿病及其并发症的发生率越来越高, 糖尿病肾病是其最主要的微血管并发症之一, 且是终末期肾脏疾病发生的主因^[8]。研究认为, 糖尿病伴发蛋白尿的危险因素有年龄、高血压、病程、脂代谢紊乱、高血糖及高尿酸血症等。多数研究发现, 积极控制患者的血压、血糖对于糖尿病肾病患者的病程的进展有重要意义, 且对延缓肾功能的进展尤为重要^[9]。辛伐他汀属于他汀类药物, 能提高高密度脂蛋白水平, 减少肾小球硬化, 保护肾功能^[10]。他汀类药物除了有降低血脂、抗氧化等作用, 循证医学发现, 他汀类药物还可大幅度降低心血管事件风险, 而且血脂水平基线不同的糖尿病患者均能得到很大的益处, 因此他汀类药物也用于糖尿病肾病的治疗^[11]。地尔硫卓为选择性阻断血管平滑肌细胞膜、心肌细胞膜的钙离子拮抗剂, 具有阻断钙离子内流、心肌缺血保护、减少钙离子超载等作用; 并能扩张冠脉, 增加冠脉血流, 解除痉挛, 降低血压和心率、减少心肌耗氧量和心肌细胞保护等作用; 还可通过增加胰岛素的敏感性, 来提高胰岛细胞的功能, 控制患者的血糖^[12]。

本研究观察辛伐他汀联合地尔硫卓治疗糖尿病肾病患者的效果。对照组在饮食控制以及锻炼的基础上使用辛伐他汀进行治疗, 观察组在饮食控制以及锻炼基础上使用辛伐他汀联合地尔硫卓进行治疗。治疗后2组患者的病情均明显好转,

且观察组患者通过治疗后空腹血糖、餐后2h血糖、糖化血红蛋白、UAER、UACR、24h尿蛋白定量明显优于对照组患者。应用辛伐他汀联合地尔硫卓治疗糖尿病肾病患者, 可延缓疾病进展, 提高患者的生活质量, 在此类患者的治疗中有很好的应用价值。笔者分析认为, 辛伐他汀为羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂, 可有效抑制内源性胆固醇的合成, 为血脂调节剂。地尔硫卓为非二氢吡啶类钙离子拮抗剂的代表药物, 对心血管的作用介于苯烷胺类及二氢吡啶类之间, 具有轻度的周围血管扩张作用, 并能增加冠脉及肾血流, 通过作用于冠脉血管及末梢血管的血管平滑肌及房室结, 抑制钙离子向细胞内流入而显示血管扩张作用及延长房室结传导时间的作用, 从而对高血压、心律不齐、心绞痛具有较高的临床有效性。本研究将辛伐他汀与地尔硫卓联合应用后, 可在抑制内源性胆固醇的合成并调节血脂的同时, 有效改善患者心血管功能, 具有较高的临床有效性。

REFERENCES

- [1] 朱宜临, 钱秋海, 张新颖. 糖尿病肾病中西医研究进展[J]. 山东中医杂志, 2017, 36(1): 82-84.
- [2] 彭祖江. 大剂量厄贝沙坦对早期糖尿病肾病微量蛋白尿的影响[J]. 山西医药杂志, 2016, 45(2): 161-163.
- [3] 刘婷婷, 王建. 厄贝沙坦联合辛伐他汀治疗糖尿病肾病的疗效分析[J]. 中国保健营养, 2015(12): 305-305.
- [4] 倪杰, 李青, 许嵘, 等. 辛伐他汀联合厄贝沙坦治疗早期糖尿病肾病的疗效及安全性[J]. 实用糖尿病杂志, 2016(5): 33-34.
- [5] 杜海波. 辛伐他汀联合贝那普利治疗糖尿病肾病的临床疗效探讨[J]. 吉林医学, 2013, 34(30): 6261-6262.
- [6] 马志俊. 辛伐他汀对早期糖尿病肾病的疗效评价[J]. 海南医学, 2012, 23(1): 51-52.
- [7] 焦书文, 赵桂燕, 王春秀. 丁咯地尔联合辛伐他汀治疗早期糖尿病肾病的临床观察[J]. 北京医学, 2014, 36(1): 69-70.
- [8] 陈荷, 张毅, 赵月萍. 联合治疗糖尿病肾病的临床疗效分析[J]. 实用医技杂志, 2012, 19(3): 289-290.
- [9] ROBLES N R, VILLA J, FELIX F J, et al. Non-proteinuric diabetic nephropathy is the main cause of chronic kidney disease: Results of a general population survey in Spain [J]. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev, 2017, 11(Suppl 2): S777-S781. Doi: 10.1016/j.dsx.2017.05.016.
- [10] WAICAPUT W, PUMIPICHET S, WEERAKIET S, et al. Effect of simvastatin on monocyte chemoattractant protein-1 expression in endometriosis patients: a randomized controlled trial [J]. BMC Womens Health, 2017, 17(1): 89-93.
- [11] 陆永权. 卡托普利与地尔硫卓联合治疗糖尿病肾病32例临床观察[J]. 中华医学写作杂志, 2005, 12(2): 126-127.
- [12] 孙中安, 李兆英. 地尔硫卓静脉滴注对糖尿病患者的影响[J]. 泰山医学院学报, 2002, 23(1): 58.

收稿日期: 2017-11-16

(本文责编: 曹粤锋)