

• 论 著 •

辛伐他汀联合厄贝沙坦对糖尿病肾病患者 AOPP、ICAM-1、IL-1 β 水平的影响

任 敏, 张 谨, 周斌社, 吴秀娟
(陕西省渭南市妇幼保健院内科 714000)

摘要:目的 探讨辛伐他汀联合厄贝沙坦对糖尿病肾病患者晚期氧化蛋白产物(AOPP)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、白细胞介素 1 β (IL-1 β)水平的影响。方法 于 2014 年 5 月至 2015 年 5 月选择糖尿病肾病患者 60 例,以抽签法平均分为观察组和对照组,对照组使用厄贝沙坦治疗,观察组在对照组的基础上加用辛伐他汀。观察两组患者治疗前后血压、血脂、肾功能、AOPP、ICAM-1、IL-1 β 水平变化情况,并比较疗效。结果 治疗后,观察组总胆固醇、三酰甘油、血肌酐、血尿素氮、尿清蛋白排泄率、AOPP、ICAM-1 及 IL-1 β 水平均低于对照组($P < 0.05$)。观察组临床疗效总有效率为 96.67%,高于对照组(70.00%, $P < 0.05$)。结论 辛伐他汀联合厄贝沙坦对糖尿病肾病患者疗效显著,可有效降低患者体内 AOPP、ICAM-1、IL-1 β 水平,值得在临床推广应用。

关键词:辛伐他汀; 厄贝沙坦; 糖尿病肾病

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.13.027 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2016)13-1816-03

Effects of simvastatin and irbesartan on AOPP, ICAM-1 and IL-1 β in patients with diabetic nephropathy

REN Min, ZHANG Jin, ZHOU Binshe, WU Xiujuan

(Internal Medicine, Maternal and Child Health Hospital of Weinan City, Weinan, Shaanxi 714000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of simvastatin combined with irbesartan on levels of advanced oxidation protein products(AOPP), intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1) and interleukin-1 β (IL-1 β) in patients with diabetic nephropathy. **Methods** From May 2014 to May 2015, 60 cases of diabetic nephropathy patients were divided into observation group and control group. The control group was treated with irbesartan, and the observation group was treated with simvastatin combined with irbesartan. Blood pressure, blood lipid, renal function, ICAM-1, IL-1 β and AOPP were detected before and after treatment in the two groups. **Results** After treatment, levels of total cholesterol, triacylglycerol, serum creatinine, blood urea nitrogen, urine albumin excretion rate, ICAM-1, IL-1 β and AOPP in observation group were significantly lower than the control group($P < 0.05$). The clinical efficacy of the observation group was 96.67%, which was higher than the 70.00% of the control group($P < 0.05$). **Conclusion** Simvastatin combined with irbesartan could be with significant therapeutic effect in diabetic nephropathy patients, and effectively reduce the levels of AOPP, ICAM-1, IL-1 β , which might be worth in clinical application.

Key words: simvastatin; irbesartan; diabetic nephropathy

糖尿病肾病是糖尿病常见的并发症,主要表现为肾小球体积增大,呈高滤过状态,以及尿蛋白水平异常,病情严重时可导致肾衰竭^[1-2]。早期及时诊治对缓解糖尿病肾病病情进展十分关键。糖尿病患者体内存在氧化应激反应,可引起单核吞噬细胞活化和释放炎症因子,导致蛋白氧化而诱发内皮功能损伤,加速了病情进展。有研究显示,在糖尿病肾病病理改变过程中,晚期氧化蛋白产物(AOPP)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、白细胞介素 1 β (IL-1 β)具有重要作用^[3-4]。辛伐他汀和厄贝沙坦是治疗糖尿病肾病的常用药物,在延缓肾功能病变进展方面有积极作用^[5]。本研究采用辛伐他汀联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病患者,并分析了联合用药对 AOPP、ICAM-1、IL-1 β 水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 5 月至 2015 年 5 月本科室收治的糖尿病肾病确诊患者 60 例。纳入标准:治疗前 1 个月未服用其他治疗性药物;尿清蛋白水平 30~300 mg/24 h^[6]。排除标准:合并恶性肿瘤;合并心力衰竭;合并泌尿系统感染;对辛伐他汀、厄贝沙坦过敏。采用抽签法将 60 例患者平均分为观察组和对照组。观察组男 16 例、女 14 例,年龄 38~75 岁,平

均(48.34 \pm 8.76)岁,病程 1~7 年,平均(3.82 \pm 1.10)年。对照组男 17 例,女 13 例,年龄 37~76 岁,平均(48.41 \pm 8.81)岁,病程 1~8 年,平均(3.79 \pm 1.12)年。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准实施,所有患者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者均给予常规治疗,包括降糖治疗,控制饮食、减少糖分摄入、加强运动及胰岛素干预等。对照组给予厄贝沙坦(浙江海正药业有限公司,批号 20140427,规格 70 mg)口服治疗,每次 150 mg,每天早晚各服用 1 次。观察组在此基础上加用辛伐他汀(山东司邦得制药有限公司,批号 20140403,规格 10 mg)口服治疗,每次 20 mg,每天 1 次。

1.2.2 指标检测 在治疗前后检测患者舒张压(DBP)、收缩压(SBP)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、血肌酐(Scr)、尿清蛋白排泄率(UAER)、血尿素氮(BUN)、AOPP、ICAM-1、IL-1 β 水平。血清 AOPP 检测采用海朗顿生物技术有限公司酶联免疫吸附试验(夹心法)试剂盒,ICAM-1、IL-1 β 检测采用武汉博士德生物工程有限公司产品。严格按试剂盒说明书进行操作。

1.2.3 疗效评价 疗效评价标准参照相关文献,分为显效、有

效及无效 3 种^[7]。显效:治疗后 24 h 内,尿蛋白恢复正常水平;有效:治疗后 24 h 内,尿蛋白水平下降,但未恢复正常;无效:治疗后 24 h 内,尿蛋白水平无变化或升高。总有效率=(显效及有效患者例数/患者总例数)×100%。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较采用 *t* 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料组间比较采用秩和检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗前后血压水平变化情况 治疗前 DBP、SBP 水平组间比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),治疗后观察组、对照组 DBP、SBP 水平均较治疗前降低(*P* < 0.05);治疗后观察组 DBP、DBP 水平低于对照组,但比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 1。

2.2 治疗前后血脂水平变化情况 治疗前 TC、TG 水平组间比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),治疗后观察组 TC、TG 水平及对照组 TG 水平均较治疗前降低(*P* < 0.05),且治疗后观察组 TC、TG 水平低于对照组(*P* < 0.05),见表 2。

表 1 治疗前后血压水平变化情况(mm Hg, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	DBP				SBP			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组	30	90.17±7.35	80.84±6.25	5.30	0.00	145.67±9.23	132.03±6.77	6.53	0.00
对照组	30	89.82±7.36	81.03±6.11	5.03	0.00	147.14±8.79	135.12±6.54	6.01	0.00
t	—	0.18	0.12	—	—	0.63	1.80	—	—
P	—	0.85	0.91	—	—	0.53	0.07	—	—

注:—表示无数据。

表 2 治疗前后血脂水平变化情况(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	TC				TG			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组	30	6.83±1.20	4.08±0.91	10.00	0.00	2.78±0.63	1.17±0.29	12.71	0.00
对照组	30	6.79±1.21	6.37±1.13	1.39	0.17	2.74±0.65	2.34±0.46	2.75	0.00
t	—	0.13	8.65	—	—	0.24	11.78	—	—
P	—	0.90	0.00	—	—	0.81	0.00	—	—

注:—表示无数据。

表 3 治疗前后肾功能变化情况($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Scr(μmol/L)				BUN(mmol/L)				UAER(μg/min)			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组	30	158.71±49.03	110.41±30.28	4.59	0.00	7.24±1.20	5.97±1.01	4.43	0.00	117.64±20.27	61.03±17.34	11.62	0.00
对照组	30	159.05±48.62	132.35±39.02	2.35	0.02	7.20±1.23	6.94±1.21	0.83	0.41	116.78±21.64	92.86±25.16	3.95	0.00
t	—	0.03	2.43	—	—	0.13	3.37	—	—	0.16	5.71	—	—
P	—	0.98	0.02	—	—	0.90	0.00	—	—	0.87	0.00	—	—

注:—表示无数据。

表 4 治疗前后 AOPP、ICAM-1、IL-1β 水平变化情况(μg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	AOPP				ICAM-1				IL-1β			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组	30	78.53±8.12	34.02±5.45	24.93	0.00	152.79±14.02	104.11±7.67	16.68	0.00	0.38±0.10	0.18±0.04	10.17	0.00
对照组	30	79.16±8.10	53.94±7.17	12.77	0.00	154.61±13.98	128.92±11.65	7.73	0.00	0.39±0.09	0.25±0.07	6.73	0.00
t	—	0.30	12.11	—	—	0.50	9.74	—	—	0.41	4.76	—	—
P	—	0.76	0.00	—	—	0.62	0.00	—	—	0.69	0.00	—	—

注:—表示无数据。

表 5 临床疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
观察组	30	17(56.67)	12(40.00)	1(3.33)	29(96.67)
对照组	30	10(33.33)	11(36.67)	9(30.00)	21(70.00)
χ^2	—	2.46	7.68		
P	—	0.01	0.01		

注:—表示无数据。

2.3 治疗前后肾功能变化情况 治疗前 Scr、BUN、UAER 水平组间比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),治疗后观察组 Scr、

BUN、UAER 水平及对照组 Scr、UAER 水平均较治疗前降低(*P* < 0.05),治疗后观察组 Scr、BUN、UAER 水平低于对照组(*P* < 0.05),见表 3。

2.4 治疗前后 AOPP、ICAM-1、IL-1β 水平变化情况 治疗前 AOPP、ICAM-1、IL-1β 水平组间比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),治疗后观察组、对照组 AOPP、ICAM-1、IL-1β 水平均较治疗前降低(*P* < 0.05),治疗后观察组 AOPP、ICAM-1、IL-1β 水平低于对照组(*P* < 0.05),见表 4。

2.5 临床疗效比较 治疗后,观察组总有效率高高于对照组

($P < 0.05$), 见表 5。

3 讨 论

糖尿病患者血糖水平升高,易造成微血管损伤,进而引起多种并发症^[8-9]。糖尿病肾病是糖尿病常见并发症,表现为肾小球增大,呈高滤过状态,若未及时治疗,易导致持续的蛋白尿,甚至出现肾衰竭^[10]。因此,对糖尿病肾病患者进行及时、有效的治疗十分重要。在糖尿病肾病患者治疗过程中,不仅需要控制血糖,也应保护患者肾功能。厄贝沙坦属于血管紧张素 II 受体拮抗剂,可降低患者尿蛋白水平和抑制炎症细胞增殖,从而减缓肾功能的恶化,但单独使用厄贝沙坦的疗效不是十分显著^[11-12]。他汀类药物在抑制炎症反应,改善血管内皮细胞功能,以及降低纤溶酶原活性等方面具有重要作用^[13]。辛伐他汀属于还原酶抑制剂,可降低血脂水平,同时还具有抑制炎症因子活性和抑制细胞增殖的作用,可有效减缓肾功能的恶化^[14]。本研究结果显示,厄贝沙坦与辛伐他汀联合治疗的总有效率明显高于厄贝沙坦单独治疗,并且患者血脂、肾功能相关指标水平均得到明显改善,说明厄贝沙坦与辛伐他汀联合使用可达到最佳治疗效果。

糖尿病患者体内存在糖代谢紊乱,易发生葡萄糖自身氧化、血管紧张素系统被激活,以及代谢应激反应等,使患者体内形成大量的活性氧,刺激单核巨噬细胞活化并分泌大量的 IL-1 β ,诱导系膜细胞、内皮细胞、成纤维细胞等的增殖,使肾小球基质膨胀、硬化,进而导致肾脏的慢性炎症。AOPP 是一种氧化反应产物,可结合单核细胞及巨噬细胞,促进分泌黏附分子,进而促进炎症反应。本研究结果显示,辛伐他汀与厄贝沙坦联合治疗可明显降低患者血清 AOPP、IL-1 β 水平。有研究证实,ICAM-1 和糖尿病肾病早期病变密切相关^[15]。本研究也发现,糖尿病肾病患者体内 ICAM-1 呈高水平表达,在治疗后,联合用药的患者 ICAM-1 下降程度更为明显。此外,辛伐他汀与厄贝沙坦联合治疗还可保护肾功能,明显降低血清中肾功能相关指标的水平。

在采用辛伐他汀与厄贝沙坦联合治疗时,应注意患者的饮食控制,避免食用高糖、高脂肪类食物,并且对药物过敏的患者进行严格筛选,避免用药后发生不良反应。

综上所述,辛伐他汀联合厄贝沙坦对糖尿病肾病患者疗效显著,可有效降低患者体内 AOPP、ICAM-1、IL-1 β 水平,值得临床上推广应用。

参考文献

[1] 辛光大,周广宇. 还原型谷胱甘肽对老年早期糖尿病肾病患者氧化应激和炎症反应的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(6): 1449-1450.

[2] 黄亮亮,龚莉. 辛伐他汀对 2 型糖尿病肾病患者足细胞损伤修复的影响[J]. 内蒙古医学杂志, 2014, 46(2): 129-

133.

[3] Xu H, Yu X. Simvastatin ameliorates low-dose streptozotocin-induced type 2 diabetic nephropathy in an experimental rat model[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(4): 6388-6396.

[4] 苏友生. 早期糖尿病肾病不同剂量辛伐他汀联合缬沙坦的干预效果探讨[J]. 中国医药指南, 2014, 12(25): 228-229.

[5] Munoz MA, Maxwell R, Green K, et al. Pravastatin versus simvastatin for prevention of contrast-induced nephropathy[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2011, 16(3/4): 376-379.

[6] 王洪艳,成旭东. 辛伐他汀对糖尿病肾病患者非降脂保护作用的临床研究[J]. 现代仪器与医疗, 2014, 20(5): 44-46.

[7] 吴晋,谢敬东. 厄贝沙坦联合辛伐他汀治疗糖尿病肾病 68 例临床观察[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(3): 74-76.

[8] Kolavennu V, Zeng L, Peng H, et al. Targeting of RhoA/ROCK signaling ameliorates progression of diabetic nephropathy independent of glucose control[J]. Diabetes, 2008, 57(3): 714-723.

[9] 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.

[10] 刘妍妍,周家俊. 炎症因子在糖尿病肾病中的作用及中医药治疗研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(11): 1248-1251.

[11] Lozano-Maneiro L, Puente-Garcia A. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade in diabetic nephropathy. Present evidences [J]. J Clin Med, 2015, 4(11): 1908-1937.

[12] 薛雨. 辛伐他汀与氟伐他汀对 2 型糖尿病肾病患者肾功能影响的研究[J]. 中国医药科学, 2013, 3(5): 54-55.

[13] Wang JH, Wang JQ, Liang YJ. MicroRNAs and diabetic nephropathy[J]. Sheng Li Ke Xue Jin Zhan, 2015, 46(3): 225-229.

[14] 金立民,马志俊,刘国平. 慢性肾脏病血清晚期糖基化终产物与氧化应激的关系[J]. 内蒙古医学杂志, 2014, 46(3): 257-260.

[15] 李菁菁,罗琼,闫俊,等. 枸杞多糖对糖尿病肾病兔肾功能及 MCP-1 ICAM-1 mRNA 表达的影响[J]. 营养学报, 2015, 37(1): 32-36.

(收稿日期:2016-02-12 修回日期:2016-04-18)

(上接第 1815 页)

HPV 感染现状及年龄分布[J]. 中国实用医药, 2013, 8(20): 71-72.

[8] 张丽霞,胡有长,施桥发,等. HIF-2 α 、VEGF 在子宫颈鳞癌组织中的表达及其临床意义[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2014, 23(4): 313-319.

[9] 艾红云,罗建刚. 阳江市育龄妇女高危型 HPV 感染情况分析[J]. 赣南医学院学报, 2014, 6(2): 258-259.

[10] YL Hong, LZ Sheng, Wei Ku Jian, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in esophageal and cervical cancers in the high incidence area for the two diseases from 2007 to 2009 in Linzhou of Henan Province, Northern China[J]. Arch Virol, 2014, 159(6): 1393-1401.

(收稿日期:2016-02-05 修回日期:2016-04-10)