

## 阿托伐他汀联合依那普利治疗伴白蛋白尿糖尿病肾病的效果分析

赵晓凯

(新郑市中医院内分泌肾内科,河南 新郑 451100)

**摘要** 目的:探讨阿托伐他汀联合依那普利治疗伴白蛋白尿糖尿病肾病(DN)患者的临床效果。方法:选取伴白蛋白尿 DN 患者 122 例,按照随机数字表法分为研究组和对照组,每组各 61 例。两组均予以常规血糖控制,在此基础上对照组采用依那普利治疗,研究组采用阿托伐他汀联合依那普利治疗。比较两组治疗总有效率,肾功能指标中尿白蛋白排泄率(UAER)、24 h 尿蛋白定量(24 h UPR)、尿微量白蛋白(MAU)、 $\alpha$ 1 微球蛋白( $\alpha$ 1-MG)、 $\beta$ 2 微球蛋白( $\beta$ 2-MG),血管内皮功能指标包括一氧化氮(NO)、内皮素(ET),血清胱抑素 C(CysC)、同型半胱氨酸(Hcy)水平及不良反应发生率。结果:研究组治疗总有效率 93.44% 高于对照组 75.41%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,两组 UAER、24 h UPR、MAU、 $\alpha$ 1-MG、 $\beta$ 2-MG 均降低,且研究组低于对照组( $P < 0.05$ );两组 NO 水平升高,ET、CysC、Hcy 水平降低,且研究组均优于对照组( $P < 0.05$ );两组不良反应总发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:阿托伐他汀联合依那普利治疗伴白蛋白尿 DN 患者,可改善血管内皮功能和肾功能,提高临床治疗效果。

**关键词:** 糖尿病肾病;白蛋白尿;阿托伐他汀;依那普利

中图分类号:R587.2

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2022)05-0163-05

**Effect analysis of atorvastatin combined with enalapril in the treatment of diabetic nephropathy complicated with albuminuria**

**ZHAO Xiaokai. (Dept. of Endocrinology and Renal Medicine, Xinzheng Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xinzheng 451100, China)**

**Abstract** Objective: To investigate the clinical effect of atorvastatin combined with enalapril on diabetic nephropathy(DN) patients complicated with albuminuria. Methods: A total of 122 DN patients complicated with albuminuria were selected and randomized into the study group and control group, each with 61 cases. On the basis of routine blood glucose control, the control group were treated with enalapril, while the research group were treated with atorvastatin combined with enalapril. The total effective rate, renal function indexes: urinary albumin excretion rate(UAER), 24 h urine protein quantitative(24 h UPR), micro-albuminuria(MAU),  $\alpha$ 1-microglobulin( $\alpha$ 1-MG),  $\beta$ 2-microglobulin( $\beta$ 2-MG), vascular endothelial function indexes: nitric oxide(NO), endothelin(ET), serum cystatin C(CysC), homocysteine(Hcy) levels before and after treatment, and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups.

Results: The total effective rate in the study group was 93.44%, which was higher than 75.41% in the control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ); after treatment, UAER, 24 h UPR, MAU,  $\alpha$ 1-MG,  $\beta$ 2-MG were reduced in both groups, and the study group reduced more than the control group ( $P < 0.05$ ); NO level increased while the levels of ET, CysC, and Hcy decreased in both groups, and study group was better than the control group ( $P < 0.05$ ); and there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ). Conclusion: Atorvastatin combined with enalapril has a significant clinical effect in the treatment of DN patients complicated with albuminuria, which can effectively improve their vascular endothelial function and renal function.

**Keywords:** diabetic nephropathy(DN); albuminuria; atorvastatin; enalapril

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是以进行性肾纤维化为基本病理特征的糖尿病常见微血管并发症,随病情进展,患者可出现肾小球硬化,进而引起白蛋白尿、肾功能障碍等一系列表现<sup>[1]</sup>。既往临床研究表明,早期DN起病隐匿,但进展较快,尤其进入蛋白尿阶段。因此,需及时对患者实施有效治疗,以控制蛋白尿症状,延缓病情进展<sup>[2]</sup>。血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)是治疗DN的基础药物,可调节肾小球压力,减轻损伤,进而一定程度减轻患者蛋白尿症状,但在病情进展控制方面效果有限。近年来,临床研究发现脂质代谢异常亦是促进DN发生发展的重要因素之一。阿托伐他汀可在调节体内血脂水平的同时发挥肾脏保护作用,已逐渐引起临床重视<sup>[3]</sup>。鉴于此,本研究旨在分析阿托伐他汀联合依那普利治疗伴白蛋白尿糖尿病肾病患者的效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2018年8月至2020年7月新郑市中医院收治的伴白蛋白尿DN患者122例,按照随机数字表法分研究组和对照组,每组各61例。研究组男33例,女28例;年龄47~73岁,平均(60.8±6.0)岁;糖尿病病程6~15年,平均(10.4±2.2)年;DN病程6~22个月,平均(13.5±3.8)个月;体质量指数(BMI)19.4~26.8 kg/m<sup>2</sup>,平均(23.2±1.7)kg/m<sup>2</sup>。对

照组男35例,女26例;年龄48~75岁,平均(61.5±6.2)岁;糖尿病病程6~15年,平均(10.8±2.1)年;DN病程7~22个月,平均(14.0±3.2)个月;BMI 19.6~26.7 kg/m<sup>2</sup>,平均(23.2±1.7)kg/m<sup>2</sup>。两组性别、年龄、糖尿病病程、DN病程、BMI等一般资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

纳入标准:①均存在2型糖尿病病史,符合DN临床诊断标准<sup>[4]</sup>,且经肾功能检查等确诊;②伴有白蛋白尿,24 h尿蛋白定量(24 h UPR) > 1.5 g,尿量正常;③患者均知情本研究并签署同意书。

排除标准:①肾脏原发性疾病等其他因素引起的肾功能损伤、蛋白尿;②近1个月内有免疫抑制剂、糖皮质激素类药物使用史;③对本研究所用治疗方案存在禁忌证;④合并严重心脑血管疾病;⑤肝、肺等重要器官功能严重损伤;⑥沟通障碍、精神障碍,无法有效配合治疗及检查;⑦恶性肿瘤;⑧合并感染性疾病。

### 1.2 方法

常规血糖控制:两组均予以饮食、运动等健康教育指导,嘱患者调整饮食结构,限制蛋白质摄入。根据患者个体情况予以口服降糖药物调节血糖,控制血糖水平至正常范围,治疗期间动态监测患者血糖、血压、血脂变化。

对照组采用依那普利(石药集团欧意药业有限公司,国药准字:H20055812)治疗,口服,5 mg/次,2次/d。研究组采用阿托伐他汀(辉瑞制药有限公司

司,国药准字:H20051408)联合依那普利治疗,口服阿托伐他汀,20 mg/次,1次/d,依那普利用法用量同对照组。两组均治疗2个月。

### 1.3 观察指标

①临床疗效。显效:治疗后肾功能指标明显改善,与治疗前比较,24 h UPR 降低 $\geq 50\%$ ;有效:肾功能有所改善,24 h UPR 降低 $\geq 30\%$ 、 $< 50\%$ ;无效:未达上述标准或病情加重。总有效率=(显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。②肾功能指标。采集患者晨尿约10 ml,以200 r/min 转速离心10 min,取上清液,采用特种蛋白分析仪(美国贝克曼,800型)测定微量白蛋白(MAU)、 $\alpha 1$ 微球蛋白( $\alpha 1$ -MG)、 $\beta 2$ 微球蛋白( $\beta 2$ -MG);后留取24 h尿,采用全自动生化分析仪(日立,7080)以免疫散射比浊法测定尿白蛋白排泄率(UAER)、24 h UPR。③血管内皮功能指标。采集患者晨起空腹状态下肘外周静脉血约3 ml,以3 500 r/min 转速离心10 min,取血清,采用全自动生化分析仪以酶联免疫吸附法(ELISA)测定一氧化氮(NO)、内皮素(ET)。④血清胱抑素C(CysC)、同型半胱氨酸(Hcy)水平。测定方法同血管内皮功能指标测定。⑤不良反应。包括头晕、乏力、胃肠不适等。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0 统计学软件处理数据,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料以 $n$ 、%表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效

研究组治疗总有效率93.44%高于对照组75.41%,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

表1 两组临床疗效比较( $n$ , %)

组别	$n$	显效	有效	无效	总有效
研究组	61	32(52.46)	25(40.98)	4(6.56)	57(93.44)
对照组	61	24(39.34)	22(36.07)	15(24.59)	46(75.41)
$\chi^2$					7.543
$P$					$< 0.05$

### 2.2 肾功能

治疗后,两组UAER、24 h UPR、MAU、 $\alpha 1$ -MG、 $\beta 2$ -MG均降低,且研究组低于对照组( $P < 0.05$ ),见表2。

表2 两组肾功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	UAER(mg/24 h)		24 h UPR(g)		MAU(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	61	651.27 $\pm$ 52.31	373.68 $\pm$ 47.05*	2.81 $\pm$ 0.29	1.17 $\pm$ 0.26*	22.18 $\pm$ 3.45	7.28 $\pm$ 2.01*
对照组	61	643.89 $\pm$ 52.73	466.97 $\pm$ 50.18*	2.84 $\pm$ 0.32	1.73 $\pm$ 0.30*	22.93 $\pm$ 3.52	11.81 $\pm$ 2.79*
$t$		0.776	10.592	0.543	11.107	1.189	10.289
$P$		$> 0.05$	$< 0.05$	$> 0.05$	$< 0.05$	$> 0.05$	$< 0.05$

续表

组别	$n$	$\alpha 1$ -MG(mg/L)		$\beta 2$ -MG(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	61	4.93 $\pm$ 0.94	1.75 $\pm$ 0.77*	2.79 $\pm$ 0.53	1.34 $\pm$ 0.42*
对照组	61	5.05 $\pm$ 0.91	2.83 $\pm$ 0.85*	2.64 $\pm$ 0.58	2.20 $\pm$ 0.51*
$t$		0.716	7.355	1.491	10.167
$P$		$> 0.05$	$< 0.05$	$> 0.05$	$< 0.05$

与治疗前比较,\* $P < 0.05$

## 2.3 血管内皮功能

究组均优于对照组( $P < 0.05$ ),见表 3。

治疗后,两组 NO 水平升高,ET 水平降低,且研

表 3 两组血管内皮功能比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	NO( $\mu\text{mol/L}$ )		ET( $\text{ng/L}$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	61	45.71 $\pm$ 3.83	75.12 $\pm$ 4.34*	165.84 $\pm$ 12.11	78.58 $\pm$ 7.42*
对照组	61	46.26 $\pm$ 3.75	58.68 $\pm$ 4.67*	167.32 $\pm$ 11.97	91.51 $\pm$ 8.04*
t		0.801	20.140	0.679	9.230
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

与治疗前比较,\* $P < 0.05$

## 2.4 CysC、Hcy

均低于对照组( $P < 0.05$ ),见表 4。

治疗后,两组 CysC、Hcy 水平均降低,且研究组

表 4 两组 CysC、Hcy 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	CysC( $\text{mg/L}$ )		Hcy( $\mu\text{mol/L}$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	61	2.18 $\pm$ 0.50	1.46 $\pm$ 0.32*	21.86 $\pm$ 4.08	12.25 $\pm$ 3.42*
对照组	61	2.31 $\pm$ 0.55	1.75 $\pm$ 0.44*	22.43 $\pm$ 4.15	15.64 $\pm$ 3.79*
t		1.366	4.163	0.765	5.187
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

与治疗前比较,\* $P < 0.05$

## 2.5 不良反应

两组比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.480, P > 0.05$ ),

研究组不良反应总发生率 9.84%,对照组 4.92%, 见表 5。

表 5 两组不良反应比较(n,%)

组别	n	头晕	疲乏	咳嗽	胃肠不适	总发生
研究组	61	2(3.28)	1(1.64)	2(3.28)	1(1.64)	6(9.84)
对照组	61	1(1.64)	1(1.64)	0	1(1.64)	3(4.92)

## 3 讨论

在 DN 病情发展中,白蛋白尿的出现提示患者已出现肾功能损害,并伴有一定程度血管内皮功能紊乱、血管损伤,及时实施有效治疗是控制肾脏病变,改善患者肾功能的关键<sup>[5]</sup>。

病理学研究表明,DN 患者肾小球滤过膜电荷选择性降低,可对细胞外基底、蛋白多糖的亲合力产生干扰,进而增大膜上滤孔孔径,改变其负电荷结构成分,损伤肾小管功能,使其重吸收功能降低,尿中微量蛋白增多<sup>[6]</sup>。依那普利是临床治疗 DN 的常用血

管紧张素Ⅱ转换酶抑制剂 ACEI 类药物,可通过减轻肾小球囊内压,减少尿白蛋白滤出,同时抑制肾组织炎症因子表达,使细胞外基质减少,进而延缓 DN 进展。除通过抑制胆固醇对肾小球基底膜的损伤外,他汀类药物还可通过抗炎、改善肾血管内皮增殖作用保护肾脏细胞,同时改善血管张力及血流动力学状态<sup>[7]</sup>。阿托伐他汀属临床常用他汀类药物,主要通过肝脏代谢,不增加肾脏负担,治疗安全性良好。刘秋芳等<sup>[8]</sup>研究指出,在贝那普利基础上联合应用阿托伐他汀钙治疗可有效控制 DN 患者尿微量白蛋白排泄,减少尿蛋白含量,且治疗期间未出现明显不良反应,临床治疗效果较理想。尿微量蛋白是反映肾小球生理功能的直接指标。本研究结果显示,研究组总有效率 93.44% 高于对照组 75.41%,治疗后,两组 UAER、24 h UPR、MAU、 $\alpha$ 1-MG、 $\beta$ 2-MG 均降低,且研究组低于对照组,说明阿托伐他汀联合依那普利治疗伴白蛋白 DN 患者,可提高临床治疗效果,减少伴白蛋白尿 DN 患者尿微量蛋白水平,提高肾功能指标水平,且治疗安全性良好。阿托伐他汀、依那普利均可通过降低尿蛋白水平发挥肾功能保护作用,但两者具体作用机制不同,联合应用可发挥药物协同增效作用,进而提高治疗效果。此外,本研究结果显示,治疗后,两组 NO 水平升高,ET、CysC、Hcy 水平降低,且研究组均优于对照组。NO、ET 是反映血管内皮功能的重要活性因子,两者相互制约,共同维持血管收缩功能。血管内皮受损可使 NO 水平降低,增加 ET 释放,进而直接影响血管收缩功能及肾脏局部血流动力学状态,促进 DN 发展;而 CysC、Hcy 均是参与 DN 发生发展的重要因子,可在肾脏损伤时呈现高表达状态,与病情严重程度呈明显相关性<sup>[9]</sup>。由此可知,阿托伐他汀、依那普利联合治疗方案可通过减轻肾脏损伤、改善血管内皮功能对肾脏发挥保护作用,进而有效促进患者肾功能恢复,提高整体治疗效果。

综上所述,阿托伐他汀联合依那普利治疗伴白

蛋白尿 DN 患者,可有效提高临床治疗效果,在抑制肾脏损伤、提升血管内皮功能方面具有明显作用,进而有利于改善伴白蛋白尿 DN 患者肾功能,且不增加治疗风险。

#### 参考文献:

- [1] 王绘,万丽丽,高玮,等.沙格列汀联合替米沙坦对 2 型糖尿病早期糖尿病肾病患者的治疗效果[J].江苏医药,2017,43(6):446-448.
- [2] 丁花花,于雪梅.黄葵胶囊联合缬沙坦用于早期糖尿病肾病对血清 Vaspin、NGAL 和 Kim-1 水平的影响[J].河北医药,2019,41(1):78-81.
- [3] 孙冠媛,于辉田,宁宁,等.不同剂量阿托伐他汀对糖尿病肾病患者免疫及全身微炎症状态的影响[J].实用药物与临床,2019,22(7):693-696.
- [4] 中华医学会内分泌学分会.中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识[J].中华内分泌代谢杂志,2015,31(5):379-385.
- [5] 陈捷.益肾化湿颗粒联合坎地沙坦酯治疗糖尿病肾病的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(5):1121-1125.
- [6] 吴慧杰,王杨,胡凤琪,等.金水宝胶囊联合厄贝沙坦对糖尿病肾病患者的临床疗效[J].中成药,2019,41(1):75-78.
- [7] 胡秀,李海燕,宋斌,等.阿托伐他汀对糖尿病肾病患者肾纤维化程度、氧化应激及相关因子水平的影响[J].海南医学院学报,2019,25(9):662-665.
- [8] 刘秋芳,彭俏颖.贝那普利联合阿托伐他汀钙治疗糖尿病肾病的疗效及对患者白蛋白尿的影响[J].临床医学工程,2019,26(6):815-816.
- [9] 热孜万古丽·阿布都拉,宋雪.厄贝沙坦联合阿托伐他汀治疗对早期糖尿病肾病患者血清 CysC、Hcy、TNF- $\alpha$ 、ET、TGF- $\beta$ 1 水平的影响[J].海南医学院学报,2017,23(20):2776-2778,2782.

[收稿日期:2021-01-18]

[责任编辑:向秋 英文编辑:阳雨君]