

## 瑞舒伐他汀联合依折麦布对早期糖尿病肾病患者的影响

陈曦, 王晶, 杨丽

解放军总医院 国际医学中心住院一科二区, 北京 100853

**摘要:** **目的** 观察瑞舒伐他汀联合依折麦布对早期糖尿病肾病的影响。**方法** 血糖控制良好的 158 位糖尿病肾病患者随机分为治疗组和对照组, 治疗组在常规治疗基础上加服瑞舒伐他汀和依折麦布各 10mg/d; 对照组在常规治疗基础上加服瑞舒伐他汀 10mg/d。观察两组空腹血糖、餐后 2h 血糖、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇、肌酐、血肌酸激酶、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、尿白蛋白排泄率 (UAER)。**结果** 两组 LDL-C 治疗后均下降 ( $P<0.05$ ), 且治疗组较对照组明显 ( $P<0.01$ ); 治疗组空腹血糖、餐后 2h 血糖较对照组有改善 ( $P<0.05$ ); 治疗组 UAER 较治疗前显著下降 ( $P<0.01$ ), 较对照组下降明显 ( $P<0.05$ ); 两组酶学及肌酐变化未见明显差异。**结论** 瑞舒伐他汀联合依折麦布较单用瑞舒伐他汀能更有效地改善早期糖尿病肾病患者的血脂谱、降低 UAER、改善空腹血糖及餐后 2h 血糖水平, 且无肝脏、肾脏及肌肉损伤。

**关键词:** 瑞舒伐他汀; 依折麦布; 糖尿病肾病

中图分类号: R 587.1 文献标识码: A 文章编号: 1005-1139(2012)02-0155-03 DOI: CNKI:11-3275/R.20110822.0904.001

网络出版时间: 2011-08-22 09:04:49 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20110822.0904.001.html>

### Effect of combined rosuvastatin and ezetimibe on early diabetic nephropathy

CHEN Xi, WANG Jing, YANG Li

International Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

The first author: CHEN Xi. Email: chenxitiger@hotmail.com.cn

**Abstract: Objective** To observe the effect of combined rosuvastatin and ezetimibe on early diabetic nephropathy(DN). **Methods** One hundred and fifty-eight DN patients with their blood sugar well controlled were randomly divided into treatment group and control group. Patients in treatment group were given ezetimibe(10mg/d) and rosuvastatin(10mg/d) with the addition of routine treatment and those in control group were given only rosuvastatin(10mg/d) to observe their fasting blood glucose, postprandial 2-h blood glucose, total cholesterol, triglycerides, low density lipoprotein cholesterol(LDL-C), high density lipoprotein cholesterol(HDL-C), creatinine, serum creatine kinase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase levels, urinary protein excretion rate (UAER) and other biochemical indicators. **Results** The LDL-C, fasting blood glucose, postprandial 2-h blood glucose levels and UAER were significantly lower in treatment group than in control group after treatment( $P<0.05$ ). No significant difference was observed in transaminase and creatinine between the two groups. **Conclusion** Combined ezetimibe and rosuvastatin can improve the lipid profile and reduce UAER, fasting blood glucose, postprandial 2-h blood glucose levels more effectively than rosuvastatin alone with no damage to liver, kidney and muscle.

**Key words:** rosuvastatin; ezetimibe; diabetic nephropathies

糖尿病肾病 (DN) 是糖尿病最常见的并发症之一, 也是患者致死、致残的重要原因之一。糖尿病患者容易出现脂代谢异常, 与糖尿病肾病的发生和发展密切相关。近年研究发现他汀类降血脂药不仅有依赖降血脂的肾脏保护作用, 而且显示了抑制炎症、免疫调节等多效性非依赖降血脂的肾脏保护作用<sup>[1]</sup>。但是, 由于大剂量他汀药物的不良反应或患者药物敏感性差异, 很多患者不能达到理想的降脂目标, 并且 2 型糖尿病患者显示高胆固醇吸收率<sup>[2]</sup>。依折麦布是胆固醇吸收抑制剂, 可有效抑制胆固醇吸收, 耐受性良好, 为临床治

疗高脂血症提供了一种新选择。本研究旨在探讨瑞舒伐他汀联合依折麦布对糖尿病肾病患者的影响, 并对安全性进行评价。

### 资料和方法

**1 一般资料** 收集 2009 年 12 月 -2010 年 12 月我院以糖尿病肾病就诊的 60 岁以上 DN 患者 158 例, 随机分为对照组和治疗组。治疗组 76 例, 男 42 例, 女 34 例, 年龄 ( $65.13 \pm 7.80$ ) 岁, 病程 ( $8.24 \pm 4.04$ ) 年, 收缩压 ( $118.9 \pm 8.1$ )mmHg (1mmHg=0.133kPa), 舒张压 ( $69.3 \pm 5.4$ )mmHg; 对照组 82 例, 男 45 例, 女 37 例, 年龄 ( $67.02 \pm 5.62$ ) 岁, 病程 ( $8.36 \pm 4.23$ ) 年, 收缩压 ( $120.1 \pm 6.0$ )mmHg, 舒张压 ( $70 \pm 5.2$ )mmHg。以上两组间的年龄、性别、病程及血压均无统计

收稿日期: 2011-06-16

修回日期: 2011-08-05

作者简介: 陈曦, 女, 本科, 主管护师。Email: chenxitiger@hotmail.com

学意义 ( $P>0.05$ ), 见表 1。

**2 入选标准** 所有病例符合 WHO 1999 年糖尿病诊断标准, 并且 2 次测定尿白蛋白排泄率 (UAER) 结果均在 20–200  $\mu\text{g}/\text{min}$  之间者, 取其均值作为资料。排除标准: 合并有其他系统疾病、剧烈运动等引起的蛋白尿者, 肢体障碍、行动不便者, 血肌酸激酶 (CK)  $\geq$  正常上限的 3 倍、谷丙转氨酶 (ALT) 或谷草转氨酶 (AST)  $\geq$  正常上限的 1.5 倍者; 应用血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂 (ARB) 药物及 1 月内使用过降脂药物者。所有患者均签署知情同意书。

**3 治疗方法** 两组均给予糖尿病饮食、控制血糖等常规治疗, 待血糖得到控制良好后进入观察阶段。控制标准定为空腹血糖 (FPG)  $<8\text{mmol}/\text{L}$ , 餐后 2h 血糖 (2hPG)  $<11.1\text{mmol}/\text{L}$ 。治疗组在常规治疗基础上加服瑞舒伐他汀和依折麦布各 10mg/d; 对照组在常规治疗基础上加服瑞舒伐他汀 10mg/d。采集所有入选对象 0 周、1 周、4 周、12 周晨起空腹静脉血, 留夜间 12h 尿, 准确记录尿量后送检。用全自动生化分析仪测定空腹血糖 (FPG)、餐后 2h 血糖 (2hPG)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、Scr、血肌酸激酶 (CK)、谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST); 用全自动直接化学发光法测定 UAER。

**4 统计学方法** 应用统计软件 SPSS13.0 进行分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组治疗前后采用配对  $t$  检验, 组间比较采用独立样本  $t$  检验,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

**1 治疗组和对照组血脂比较** 治疗组和对照组血脂谱在治疗后均较治疗前有显著改善, 治疗组 LDL 较对照组下降更明显, 且两组差异有统计学意义 ( $P<0.01$ ), 而 HDL、TC、TG 变化两组差异无统计学意义, 见表 2。

表 1 治疗前研究对象一般资料

Tab 1 General information about the DN patients before treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

Index	Treatment group(n=76)	Control group(n=82)
Sex(Male/Female)	42/34	45/37
Age(year)	65.13 $\pm$ 7.80	67.02 $\pm$ 5.62
Duration of DM(year)	8.24 $\pm$ 4.04	8.36 $\pm$ 4.23
SBP(mmHg)	118.9 $\pm$ 8.1	120.1 $\pm$ 6.0
DBP(mmHg)	69.3 $\pm$ 5.4	70.1 $\pm$ 5.2

表 2 治疗前后血脂变化

Tab 2 Blood lipid level in DN patients after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

Index week	Treatment group	Control group
LDL-C(mmol/L)		
Week 0	3.58 $\pm$ 0.39	3.64 $\pm$ 0.31
1	3.09 $\pm$ 0.36 <sup>a</sup>	3.13 $\pm$ 0.26 <sup>a</sup>
4	2.71 $\pm$ 0.40 <sup>bc</sup>	3.24 $\pm$ 0.29 <sup>a</sup>
12	1.97 $\pm$ 0.27 <sup>bd</sup>	2.50 $\pm$ 0.33 <sup>b</sup>
HDL-C(mmol/L)		
Week 0	1.15 $\pm$ 0.09	1.02 $\pm$ 0.10
1	1.19 $\pm$ 0.07	1.07 $\pm$ 0.04
4	1.20 $\pm$ 0.06	1.12 $\pm$ 0.05
12	1.31 $\pm$ 0.10 <sup>a</sup>	1.20 $\pm$ 0.09 <sup>a</sup>
TC(mmol/L)		
Week 0	5.26 $\pm$ 1.03	5.35 $\pm$ 1.10
1	4.97 $\pm$ 1.03	5.02 $\pm$ 0.94
4	4.69 $\pm$ 0.96 <sup>a</sup>	4.72 $\pm$ 1.04 <sup>a</sup>
12	4.28 $\pm$ 0.87 <sup>b</sup>	4.60 $\pm$ 0.93 <sup>a</sup>
TG(mmol/L)		
Week 0	4.24 $\pm$ 0.63	4.38 $\pm$ 0.51
1	3.05 $\pm$ 0.44 <sup>a</sup>	3.23 $\pm$ 0.48 <sup>a</sup>
4	2.14 $\pm$ 0.21 <sup>b</sup>	2.55 $\pm$ 0.26 <sup>b</sup>
12	1.55 $\pm$ 0.25 <sup>b</sup>	1.67 $\pm$ 0.31 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$ , vs week 0; <sup>c</sup> $P<0.05$ , <sup>d</sup> $P<0.01$ , vs control group

表 3 治疗前后的血糖、肌酐、UAER 变化

Tab 3 FPG and Scr levels and UAER in DN patients after treatment

Index	Treatment group	Control group
FPG(mmol/L)		
Week 0	7.02 $\pm$ 0.75	7.14 $\pm$ 0.71
1	6.99 $\pm$ 0.96	7.13 $\pm$ 0.76
4	6.53 $\pm$ 0.82 <sup>c</sup>	7.04 $\pm$ 0.71
12	6.47 $\pm$ 0.75 <sup>ac</sup>	7.10 $\pm$ 0.73
2hPG(mmol/L)		
Week 0	9.93 $\pm$ 1.04	9.88 $\pm$ 1.07
1	8.17 $\pm$ 1.05 <sup>ac</sup>	9.74 $\pm$ 0.98
4	8.20 $\pm$ 0.93 <sup>ac</sup>	9.57 $\pm$ 0.98
12	8.11 $\pm$ 1.00 <sup>ac</sup>	9.63 $\pm$ 1.01
Scr( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )		
Week 0	86.44 $\pm$ 10.78	87.69 $\pm$ 11.03
1	83.94 $\pm$ 10.53	85.11 $\pm$ 10.87
4	85.61 $\pm$ 10.19	86.22 $\pm$ 11.14
12	85.32 $\pm$ 10.99	86.72 $\pm$ 11.12
UAER( $\mu\text{g}/\text{min}$ )		
Week 0	114.33 $\pm$ 23.74	114.59 $\pm$ 25.47
1	101.11 $\pm$ 24.53	102.41 $\pm$ 21.54
4	73.54 $\pm$ 8.43 <sup>b</sup>	82.31 $\pm$ 9.67 <sup>b</sup>
12	50.38 $\pm$ 6.17 <sup>bc</sup>	71.67 $\pm$ 8.65 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$ , vs week 0; <sup>c</sup> $P<0.05$ , <sup>d</sup> $P<0.01$ , vs control group

**2 治疗组和对照组血糖肌酐、尿蛋白排泄率比较** 治疗组 12 周时 FPG 和 2hPG 与治疗前及对照组差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), UAER 较治疗前均有

显著下降 ( $P < 0.01$ ), 治疗组较对照组下降更为明显, 两组在 12 周时 UAER 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 两组治疗前后肌酐无变化。见表 3。

### 讨 论

他汀类药物可有效降低低密度脂蛋白胆固醇, 改善血脂代谢及内皮功能, 对微血管功能也可以产生多效性作用<sup>[3]</sup>。临床研究表明, 他汀可减少蛋白尿, 并且延缓肾脏功能衰退<sup>[4]</sup>, 并且用于慢性肾脏病患者是安全的, 因此推荐在慢性肾脏病患者中应用他汀类药物进行高脂血症的管理<sup>[5]</sup>。本研究对照组数据也表明, 糖尿病肾病的患者在血糖控制达标的情况下, 加用瑞舒伐他汀可有效改善患者的血脂代谢及减少蛋白尿的排泄。

在临床实践中, 应用初始剂量他汀治疗后, 许多高胆固醇血症患者仍不能达标, 在他汀类药物初始剂量的基础上增加 1 倍的剂量, 其降低 LDL-C 水平的疗效只增加 6% 左右, 但与他汀治疗相关的不良反应, 特别是肝毒性和肌病, 却显著增加, 因此这类药物在降脂治疗中仍存在局限性。依折麦布是一类新型的降胆固醇药物, 为胆固醇吸收抑制剂, 作用于小肠细胞刷状缘, 抑制饮食和胆汁中胆固醇的吸收, 从而降低胆固醇自小肠向肝脏的运输。由于减少了胆固醇和相关植物甾醇的吸收, 肝脏胆固醇储存减少, 而胆固醇自血液中清除增加, 从而使循环胆固醇浓度降低。其独特的作用机制与他汀药物的作用机制具有互补效应。研究表明依折麦布可以显著改善 2 型糖尿病患者的血脂谱而不影响糖代谢<sup>[6-7]</sup>, 并能减少蛋白尿、炎症反应及氧化应激, 此外还可增加一氧化氮的生物活性<sup>[8]</sup>。在多个临床试验中也证明了依折麦布与他汀联合应用较单用他汀能更有效的降低 LDL 及 TC、提高达标率, 且不增加不良反应事件危险性, 较增加他汀剂量显示出更好地临床策略性<sup>[9-11]</sup>。本研究也显示出在糖尿病肾病患者中, 瑞舒伐他汀联合依折麦布较单用瑞舒伐他汀更有效的改善血脂参数, 虽然在 TC、TG、HDL 的变化上未显示出统计学差异, 但是可以看到治疗组

较对照组显示出更好的效果。本研究还显示出治疗组空腹血糖及餐后 2h 血糖较对照组有明显改善, 这可能与依折麦布抑制胆固醇吸收、改善胰岛素抵抗有关<sup>[8]</sup>, 需要进一步研究证明。综上所述, 依折麦布发挥多方面作用, 联合瑞舒伐他汀较单用瑞舒伐他汀能更有效的减少蛋白尿, 且未增加不良反应。

### 参考文献

- 1 Campese VM, Park J. HMG-CoA reductase inhibitors and the kidney [J]. *Kidney Int*, 2007, 71 (12): 1215-1222.
- 2 Matthan NR, Pencina M, LaRocque JM, et al. Alterations in cholesterol absorption/synthesis markers characterize Framingham offspring study participants with CHD [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50 (9): 1927-1935.
- 3 Parson HK, Bundy MA, Dublin CB, et al. Pleiotropic effects of rosuvastatin on microvascular function in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2010, 3: 19-26.
- 4 Cormack-Aboud FC, Brinkkoetter PT, Pippin JW, et al. Rosuvastatin protects against podocyte apoptosis in vitro [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24 (2): 404-412.
- 5 Navaneethan SD, Pansini F, Perkovic V, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, (2): CD007784.
- 6 Kishimoto M, Sugiyama T, Osame K, et al. Efficacy of ezetimibe as monotherapy or combination therapy in hypercholesterolemic patients with and without diabetes [J]. *J Med Invest*, 2011, 58 (1-2): 86-94.
- 7 Ruggenenti P, Cattaneo D, Rota S, et al. Effects of combined ezetimibe and simvastatin therapy as compared with simvastatin alone in patients with type 2 diabetes: a prospective randomized double-blind clinical trial [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33 (9): 1954-1956.
- 8 Yagi S, Akaike M, Aihara K, et al. Ezetimibe ameliorates metabolic disorders and microalbuminuria in patients with hypercholesterolemia [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2010, 17 (2): 173-180.
- 9 Pearson TA, Denke MA, McBride PE, et al. A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial [J]. *Mayo Clin Proc*, 2005, 80 (5): 587-595.
- 10 Masana L, Mata P, Gagné C, et al. Long-term safety and tolerability profiles and lipid-modifying efficacy of ezetimibe coadministered with ongoing simvastatin treatment: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 48-week extension study [J]. *Clin Ther*, 2005, 27 (2): 174-184.
- 11 Davidson MH, Ballantyne CM, Kerzner B, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins: randomised, placebo-controlled, blinded experience in 2382 patients with primary hypercholesterolemia [J]. *Int J Clin Pract*, 2004, 58 (8): 746-755.

欢 迎 投 稿      欢 迎 订 阅