

于我们病例数较少,故未进行统计学处理,由于家系较小,无法说明遗传方式及发病趋势。

综上所述,本研究尚不能完全确定 mtDNA13731(T→C)点突变是致病突变,且不除外是较少见的多态性,因此尚需进一步研究探讨。

参考文献

1 Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M, et al. CAG expansions in a novel gene for Machado - Joseph disease at chromosome 14q32.1 [J]. Nat Genet, 1994, 8(3): 221 - 228.

2 Li W, Gao F, Liang J, et al. Estimation of the optimal electrophoretic temperature of DNA sin - e strand conformation polym - Msm by DNA base composition [J]. Electrophoresis, 2003, 24(14): 2 283 - 2 289.

3 Tang B, Liu C, Shen L et al. Frequency of SCA1, SCA2, SCA3/MJD, SCA6, SCA7, and DRPLA CAG trinucleotide repeat expansion in pa-

tients with hereditary spinocerebellar ataxia from Chinese kindreds [J]. Arch Neurol. 2000, 57: 540 - 544.

4 宋 旻, 陈 彪, 温 玫. 脊髓小脑共济失调 1、2、3 型的临床表现和基因分型 [J]. 疑难病杂志, 2006, 1(8): 19 - 22.

5 Van AN, Sinke RJ, Zwarts MJ, et al. Intermediate CAG repeat lengths (53, 54) for MJD/SCA3 are associated with an abnormal phenotype [J]. Ann Neurol, 2001, 49: 805 - 807.

6 Blok MJ, Spruijt L, de Coo IF, et al. Mutations in the ND5 subunit of complex I of the mitochondrial DNA are a frequent cause of oxidative phosphorylation disease [J]. J Med Genet, 2007, 44(4): e74.

7 王 进, 刘慧华, 罗曙光. 遗传性共济失调一家系中发现的线粒体 DNA 突变 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2006, 23(3): 323 - 325.

8 Tretter L, Sipos I, Adam - vizi V, et al. Initiation of neuronal damage complex deficiency and oxidative stress in parkinsons disease [J]. Neuro chem Res, 2004, 29: 569 - 577.

[收稿日期 2009 - 05 - 08] [本文编辑 韦挥德 刘京虹]

论 著

阿托伐他汀对血脂正常的老年早期糖尿病肾病尿蛋白及相关因素的影响

李建英, 郭 进, 王志英, 黄国秀, 温建东, 陈 健, 余文珊

基金项目: 广西科技厅青年科学基金(编号: 0991062)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院高干病房

作者简介: 李建英(1969 -), 女, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 老年病。E - mail: gjjydx@163.com

【摘要】 目的 探讨阿托伐他汀对血脂正常老年患者早期糖尿病肾病(DN)尿蛋白、内皮素(ET)、一氧化氮(NO)、C反应蛋白(CRP)的影响。方法 血脂正常的50例2型糖尿病老年患者, 随机分为常规用药组(常规组)25例; 在常规组基础上加用阿托伐他汀组(联合组)25例, 另设健康老年人为对照组25例。测定治疗前后血脂(CH、TG、LDL、HDL)、ET、NO、CRP、尿白蛋白排泄率(UAER)。结果 DN患者血ET、CRP显著高于对照组, NO明显低于对照组。常规组治疗12周后与治疗前比较血脂、ET、NO、CRP、UAER差异无显著性, 联合组治疗后CH、TG、LDL、ET、CRP、尿UAER显著降低, NO、HDL明显升高。结论 阿托伐他汀可改善ET、NO失衡, 改善血脂水平, 减轻炎症反应, 减少早期糖尿病肾病患者的尿微量白蛋白, 有保护肾脏的作用。

【关键词】 阿托伐他汀; 老年早期糖尿病肾病; 尿蛋白; 内皮素; 一氧化氮; C反应蛋白

【中图分类号】 R 587.1, R 692 【文献标识码】 A 【文章编号】 1674 - 3806(2009)07 - 0674 - 04

doi: 10. 3969/j. issn. 1674 - 3806. 2009. 07. 05

The effect of atorvastatin on urine protein and correlation factor in older patients with early diabetic nephropathy without hyperlipemia *Li Jian - ying, GUO Jin, WANG Zhi - ying, et al. Department of Privilege, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomons Region, Nanning 530021, China*

【Abstract】 **Objective** To study the effect of atorvastatin on urine protein(UAER), endothelin(ET), nitrogen monoxidum(NO), C - Reactive protein(CRP) in older patients with early diabetic nephropathy(DN) without hy-

perlipemia. **Methods** Fifty older DN without hyperlipemia were randomly divided into two groups, the conventional treatment group ($n=25$), conventional treatment plus atorvastatin group (unitive group, $n=25$), and 25 normal controls were chosen as normal control. The plasma serum lipids (CH, TC, LDL, HDL), ET, NO, CRP and urinary albumin excretion rate(UAER) were examined before and after the treatment. **Results** The levels of ET, CRP in patients with DN was higher than those in normal control group, and the level of NO was lower. After 12 weeks of treatment, the levels of serum lipids, ET, NO and UAER had no changes in the conventional treatment group, but they were improved in unitive group. **Conclusion** Atorvastatin can decrease the levels of UAER in older patients with early diabetic nephropathy, which may be due to its correction of abnormal renal hemodynamics through decreasing ET and increasing NO, improving serum lipids, lessening inflammatory reaction.

[**Key words**] Atorvastatin; Older patients; Early diabetic nephropathy; Urine protein; Endothelin; Nitrogen monoxidum; C - reactive protein

糖尿病肾病(diabetic nephropathy)是糖尿病的主要慢性并发症之一,已成为发达国家终末期肾功能衰竭的首位原因^[1],随着我国糖尿病患病率逐年上升,糖尿病肾病发病率也逐年上升。DN的发生及发展是多因素综合作用的结果,其发生与发展受体内多种血管活性因子、炎症因子的影响^[2,3]。由内皮细胞产生的内皮素与一氧化氮是对肾血流量产生重要协调作用的一对血管活性因子。CRP可以损伤血管内皮功能^[4,5]。我们针对血脂正常的老年早期糖尿病肾病患者,在控制血糖常规治疗的基础上,采用阿托伐他汀进行治疗,观察其对肾功能的影响以及内皮功能、炎症反应和血脂的变化,探讨阿托伐他汀对肾脏的保护作用及其可能机制,现将结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 选择我院2005-08~2007-12高干门诊和住院的老年2型糖尿病并早期DN患者50例。诊断依据1999年WHO糖尿病诊断标准进行诊断和分型,尿微量白蛋白排泄率两次 $20\sim 200\ \mu\text{g}/\text{min}$ 患者入选,所有患者血脂正常[总胆固醇(TC) $< 5.7\ \text{mmol}/\text{L}$,甘油三脂(TG) $< 1.7\ \text{mmol}/\text{L}$,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) $< 3.3\ \text{mmol}/\text{L}$,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) $\geq 1.0\ \text{mmol}/\text{L}$],既往无高血压病史,血压 $\leq 135/85\ \text{mmHg}$,排除心脏、肝脏及其他全身疾病引起的蛋白尿者;排除原发性泌尿系统疾病,近期未发生感染,无糖尿病酮症酸中毒及其他并发症者。50例DN患者随机分为常规组及联合组,常规组中男15例,女10例,年龄60~76岁,平均年龄 (64 ± 5.9) 岁,病程 (10.8 ± 6.9) 年;联合组中男15例,女10例,年龄60~75岁,平均年龄 (63 ± 5.6) 岁,病程 (11.2 ± 5.5) 年。两组间病程无统计学差异($P>0.05$)。另选25例健康老年人作为对照组,男15例,女10例,年龄60~76岁,平均年龄

(63.5 ± 5.7) 岁,三组间性别、年龄均无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 实验方法 两组患者均给予常规治疗,包括糖尿病饮食、口服降糖药物及(或)胰岛素治疗控制血糖(FBG $\leq 7\ \text{mmol}/\text{L}$, P2hBG $\leq 10\ \text{mmol}/\text{L}$),联合组在上述常规治疗基础上每晚加用阿托伐他汀(立普妥,辉瑞制药)20 mg/d,连用12周,两组均未服用钙阻滞剂、ACEI、ARB等。

1.2.2 生化指标以及早期肾功能损害指标检测 所有对象受试前以及治疗12周后分别于清晨空腹抽血检测ET、NO、CRP(ET检测采用放免法;NO采用比色法;CRP采用韩国i-CHROMATM免疫荧光测定)。肾功能损害早期指标检测:两组均在治疗前和治疗12周后,患者休息状态下留24 h尿,加10 ml 甲苯酸防腐,准确记录尿量,采用放免法测定尿微量白蛋白(ALB),尿白蛋白排泄率(UAER)用 $\mu\text{g}/\text{min}$ 表示。

1.2.3 统计学处理 应用SPSS13.0统计软件进行分析,计量数据用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,治疗前后及组间比较用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 老年早期DN患者与正常对照组比较 由老年早期DN患者治疗前UAER、ET、CRP显著高于对照组($P<0.01$),NO明显低于对照组($P<0.01$)。见表1。

2.2 各组治疗前后的观察指标变化比较 常规组治疗后与治疗前比较ET、NO、CRP、UAER差异无显著性,联合组治疗后ET、尿UAER显著降低,NO明显升高,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表1。

2.3 治疗前后两组血脂比较 联合组治疗后TC、TG、LDL、HDL均有所改善($P<0.01$)。见表2。

表 1 三组治疗前后观察指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时段	UAER($\mu\text{g}/\text{min}$)	ET(pg/ml)	NO($\mu\text{mol}/\text{L}$)	CRP(mg/L)
对照组	25	-	-	54.58 \pm 6.19	98.24 \pm 10.21	2.38 \pm 1.32
联合组	25	治疗前	145.50 \pm 5.47	124.38 \pm 9.5 [#]	50.4 \pm 8.55 [#]	7.69 \pm 1.27 [#]
		治疗后	97.91 \pm 6.82 ^{*Δ}	104.32 \pm 10.21 ^{*Δ}	65.36 \pm 8.01 ^{*Δ}	3.41 \pm 0.56 ^{*Δ}
常规组	25	治疗前	144.90 \pm 4.87	123.10 \pm 8.56 [#]	49.02 \pm 6.57 [#]	7.72 \pm 1.29 [#]
		治疗后	139.71 \pm 4.12	122.83 \pm 10.39	51.05 \pm 7.27	7.69 \pm 1.3

注:与对照组相比较,[#] $P < 0.01$;与治疗前比较,^{*} $P < 0.01$;与常规组治疗后比较, ^{Δ} $P < 0.01$

表 2 联合组与常规组治疗前后血脂比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	例数	时段	TC	TG	LDL-C	HDL-C
联合组	25	治疗前	5.39 \pm 0.27	1.48 \pm 0.16	3.11 \pm 0.13	1.14 \pm 0.06
		治疗后	4.64 \pm 0.23 ^{*Δ}	1.33 \pm 0.16 ^{*Δ}	2.35 \pm 0.16 ^{*Δ}	1.92 \pm 0.13 ^{*Δ}
常规组	25	治疗前	5.39 \pm 0.31	1.48 \pm 0.18	3.10 \pm 0.15	1.15 \pm 0.08
		治疗后	5.38 \pm 0.38	1.46 \pm 0.17	3.09 \pm 0.17	1.14 \pm 0.08

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.01$;与常规组治疗后比较, ^{Δ} $P < 0.01$

3 讨论

3.1 糖尿病肾病发生的基本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年代研究证明内皮源性舒张因子的本质是NO,其通过调节肾小球内血流动力学和细胞外基质的沉积,参与DN的发生;内皮素也参与了糖尿病肾脏病变的发生和发展^[6]。高浓度的葡萄糖可以刺激内皮释放ET,而高血糖对血管壁有毒性作用,使血管内皮损害,局部组织缺血、缺氧,ET释放增加。糖代谢障碍导致血液流变学改变,引起红细胞膜脂化造成红细胞变形和能力下降,血小板聚集性增加,内皮细胞的进一步损害,使ET释放进一步增多引起强烈持久的血管收缩,刺激平滑肌增生管腔狭窄,加重微循环障碍。Bruno等^[7]研究发现,在有微量蛋白尿、血压正常的DM患者中,循环中的ET-1增加。有许多研究表明,炎性细胞因子在糖尿病的发病中起重要作用^[8]。CRP是急性时相蛋白中最敏感的指标,在感染、炎症、损伤时明显升高,炎症反应引发机体氧化应激,可直接损伤肾小球内皮细胞。体外的试验发现CRP能下调eNOS表达,使NO生成减少,同时,CRP能刺激内皮细胞分泌内皮素,抑制血管舒张因子的生成,从而导致内皮功能失调;另外,CRP还能通过降低eNOS表达,抑制体外血管生成,直接导致内皮功能不全^[9]。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^[10]。

3.2 《中国成人血脂异常防治指南》指出,大多数糖尿病患者即使无明确冠心病,也应视为高危状态,治疗目标为LDL-C < 2.59 mmol/L。本研究选择的糖尿病患者血脂虽然在正常范围,但未达血脂目标值,经阿托伐他汀治疗后达目标值。动物试验及临床研究均证实,他汀类药物(HRI)可以通过降低DN血脂水平,减轻肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)的下降,延缓肾功能不全的进展^[10]。近年来,HRI不依赖降脂的“多效性作用”。HRI能通过降脂以外的多种机制明显改善肾脏病理变化,发挥其对DN肾脏的非降脂保护作用^[11,12]。阿托伐他汀是新型的全合成的高效HRI,属于A(HMG-COA)还原酶抑制剂,HRI可促进NO的合成,主要是通过抑制小G蛋白(Rho)的异戊二烯化,解除Rho对一氧化氮合酶(eNOS)mRNA的负调节使eNOS mRNA的表达增多^[13]。HRI也可经PI3K/AktNO途径增加eNOS的活性,使NO合成增加、活性增强,抑制TNF-诱导的动脉内皮细胞间黏附分子(ICA M-1)的表达,进而抑制ICA M-1依赖的单核细胞向内皮细胞的黏附,减少动脉内膜及中膜的巨噬细胞浸润,减轻炎症反应^[14]。而NO可扩张肾小球入球动脉和出球动脉,降低肾脏血管阻力,使肾脏血浆流量(RPF)和肾小球滤过率增加。阿托伐他汀还可通过抑制肝脏内甲氧戊酸生物转化的代谢产物,阻止内皮细胞间的相互作用^[15],通过抑制动脉内皮细胞前ET-1 mRNA表达,降低ET-1水平^[16],增强一氧化氮合成酶的表达和活性,抑制内皮细胞的增殖和迁移等生理、生化过程而改善内皮

功能。

3.3 本研究表明, DN 患者血 ET、CRP 含量高于健康对照组, NO 含量显著低于健康对照组, 在常规治疗基础上加阿托伐他汀治疗后, UAER、血浆 ET、CRP 水平显著降低, 血浆 NO 水平显著增高, 与报道^[17,18]结果一致, 说明阿托伐他汀可以改善 ET、NO 失衡, 减轻炎症反应, 减少早期糖尿病肾病患者的尿微量白蛋白。阿托伐他汀非降脂依赖的肾病保护作用的研究是阿托伐他汀在肾脏病作用机制的补充和提高, 在 DN 的防治工作中, 阿托伐他汀可以使正常血脂水平达到目标值, 改善 ET、NO 失衡, 减少尿蛋白, 老年早期糖尿病肾病患者在常规降糖治疗的基础上应联合应用阿托伐他汀治疗。

参考文献

- Ziyadeh FN, Sharma K. Overview: combating diabetic nephropathy [J]. *J Am Soc Nephro*, 2003, 14:1355.
- Yang T, Chen JW, Liu CP. Combination of simvastatin and cilazapril have preventive effect on diabetic nephropathy in diabetic rat and cultured mesangial cells [J]. *Diabetologia*, 2001, 44 (suppl): A 265.
- 吴国仲. 糖尿病肾病发病炎症机制研究进展 [J]. *国外医学·泌尿系统分册*, 2005, 25(3):363.
- Ridker PM, Hennekem CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(12):836, 843.
- 范乐明. 动脉粥样硬化炎症机制的再认识 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, 13(3):249-253.
- 林善敏. 注意对内皮素研究的全面认识 [J]. *中华医学杂志*, 2002, 82(4):324.
- Bruno CM, Meli S, Marcinno M, et al. Plasma endothelin-1 levels and albumin excretion rate in normotensive, microalbuminuric type 2 diabetic patients [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2002, 16(2):114-117.

- Navarro JF, Mora C, Maca M, et al. Inflammatory paprameters are independently associated with urinary albumin in type 2 diabetes mellitus [J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(1):53.
- Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy. C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis [J]. *Circulation*, 2002, 106(8):913-919.
- Athyros VG, Papageorgiou AA, Elisaf M, et al. Statins and renal function in patients with diabetes mellitus [J]. *Curr Med Res Opin*, 2003, 19(7):615-617.
- Almuti K, Rimawi R, Spevack D, et al. Effects of statins beyond lipid lowering: potential for clinical benefits [J]. *Int J Cardiol*, 2006, 109(1):7-15.
- 李龙, 杨明正, 周忠启, 等. 阿托伐他汀对糖尿病大鼠肾脏保护作用及其机制探讨 [J]. *中国病理生理杂志*, 2006, 22(10):2059-2061.
- Takemoto M, Sun J, Hiroki J, et al. Rho-kinase mediates hypoxia-induced down regulation of endothelial nitric oxide synthase [J]. *Circulation*, 2002, 106(1):57-62.
- Riesen WF, Engler H, Risch M, et al. Short-term effects of atorvastatin on C-reactive protein [J]. *Eur Heart*, 2002, 23(4):794.
- Diomedes L, Albani D, Sottocorno M, et al. In vivo anti-inflammatory effect of statins is mediated by nonsterol mevalonate products [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21(11):1327-1332.
- 曹翠平, 刘国良, 温滨红. 血管紧张素 II 受体拮抗剂对糖尿病肾病患者降钙素基因相关内皮素水平的影响 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2004, 20(6):530-531.
- Economides PA, Caselli A, Tiani E, et al. The effects of atorvastatin on endothelial function in diabetic patients and subjects at risk for type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(2):740-747.
- 王继征, 张国清, 阙国庆, 等. 阿托伐他汀改善高血压合并 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化 [J]. *中华高血压杂志*, 2006, 14(10):789-792.

[收稿日期 2009-04-27][本文编辑 谭毅 黄晓红]

《中国临床新医学》杂志投稿须知

凡投本刊的稿件, 务请补全以下内容与项目:

- 中文摘要、关键词(按规范格式书写)。
- 英文题目, 作者(汉拼), 英文单位名称, 英文摘要和关键词(按规范格式书写)。
- 论文的统计学处理方法。
- 单位投稿介绍信。
- 作者简介(姓名、性别、出生年月、学历、学位、职称、研究方向)。
- 须寄(送)A4 纸打印稿一份, 并发电子邮件到本编辑部。
- 第一作者联系地址、邮编、电话和 E-mail。

· 本刊编辑部 ·