

依折麦布联合辛伐他汀治疗膜性肾病合并高脂血症的临床观察

张小敏^{1*},王福安¹,张宇²,张献朝^{3#}(1.平顶山学院临床教研室,河南平顶山 467000;2.河南大学淮河医院肾内科,河南开封 475000;3.平顶山市第一人民医院肾内科,河南平顶山 467000)

中图分类号 R541.75 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)23-3273-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.23.36

摘要 目的:观察依折麦布联合辛伐他汀治疗膜性肾病合并高脂血症的临床疗效及安全性。方法:将90例膜性肾病合并高脂血症患者按随机数字表法分为观察组和对照组,各45例。两组患者均进行健康指导,给予低脂饮食,不使用其他调血脂、护肝以及对血脂代谢有干扰的药物。对照组患者口服辛伐他汀片20 mg,qd;观察组患者在对照组基础上加服依折麦布片10 mg,qd。两组患者均治疗8周。观察两组患者膜性肾病和高脂血症的临床疗效,并比较治疗前及治疗后2、4、8周时的血脂水平[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]、天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、尿蛋白定量、肌酸激酶(CK)水平和不良反应发生情况。结果:观察组患者膜性肾病和高脂血症的总有效率分别为95.56%和93.33%,显著高于对照组的73.33%和75.56%,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前及治疗后2、4、8周TG、HDL-C、LDL-C水平,治疗前及治疗后2、4周TC水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗8周后,观察组患者TC水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前及治疗后2、4、8周AST、ALT、尿蛋白定量、CK水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异亦无统计学意义($P>0.05$)。结论:依折麦布联合辛伐他汀治疗膜性肾病合并高脂血症临床疗效显著,能有效降低患者TC水平,且安全性较好。

关键词 膜性肾病;高脂血症;依折麦布;辛伐他汀;联合用药;疗效;血脂

Clinical Observation of Ezetimibe Combined with Simvastatin in the Treatment of Membranous Nephropathy Complicated with Hyperlipidemia

ZHANG Xiaomin¹, WANG Fu'an¹, ZHANG Yu², ZHANG Xianchao³(1.Clinical Teaching and Research Office, Pingdingshan College, Henan Pingdingshan 467000, China; 2.Dept. of Nephrology, Huaihe Hospital of Henan University, Henan Kaifeng 475000, China; 3. Dept. of Nephrology, Pingdingshan First People's Hospital, Henan Pingdingshan 467000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of ezetimibe combined with simvastatin in the treatment of membranous nephropathy complicated with hyperlipidemia. METHODS: 90 patients with membranous nephropathy complicated with hyperlipidemia were randomly divided into observation group and control group, 45 cases in each group. All patients received health guidance, low-fat diet, and the drugs without interfere with regulating lipid, hepatoprotective and lipid metabolism were forbid. Control group was orally given 20 mg Simvastatin tablet, qd; observation group was additionally given 10 mg Ezetimibe tablet, qd. They were treated for 8 weeks. Clinical efficacy was observed, lipid levels [total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C)], aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), urinary protein quatitation, creatine kinase (CK) before and 2, 4, 8 weeks after treatment, and the incidence of adverse reactions were compared. RESULTS: Total effective rates of membranous nephropathy and hyperlipidemia were 95.56% and 93.30% in observation group, which were significantly higher than 73.33% and 75.56% in control group, with statistical significance ($P<0.05$). There were no significant differences in TG, HDL-C and LDL-C levels before and 2, 4, 8 weeks after treatment, and TC level before and 2, 4 weeks after treatment between 2 groups ($P>0.05$); after 8 weeks of treatment, TC level in observation group was significantly lower than control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared with control group, there were no significant differences in AST, ALT, urinary protein quatitation and CK level between 2 groups before and 2, 4, 8 weeks after treatment ($P>0.05$). And there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Ezetimibe shows similar clinical efficacy with simvastatin in the treatment of membranous nephropathy complicated with hyperlipidemia, it can effectively reduce TC level, with good safety.

KEYWORDS Membranous nephropathy; Hyperlipidemia; Ezetimibe; Simvastation; Drug combination; Efficacy; Lipid

膜性肾病较易导致血栓栓塞,引发的深静脉血栓病发生率高达45%^[1];同时,由于长期体内蛋白的缺失,患者会出现血脂

* 助理讲师。研究方向:临床医学。电话:0375-2299096。
E-mail:975801061@qq.com

通信作者:主任医师。研究方向:肾脏疾病。电话:0375-2299096。E-mail:1162012@163.com

异常,提高了心血管疾病的发生率。高脂血症长期作用于机体各个器官,是心血管疾病发生的危险因素,会损伤相应的脏器;同时,它也是肾病综合征患者动脉硬化性并发症高发的重要原因,并与血栓形成及进行性肾小球硬化有关^[2]。目前,治疗膜性肾病及高脂血症有效且广泛使用的降脂药物多为他汀类药物,但易出现肌毒性与肝毒性。依折麦布作为一类新型

的调脂药,可于小肠壁上特异性结合转运蛋白NPC1L1,同时不影响胆汁酸的分泌,胃肠道不良反应较少^[9]。因此,本研究采用依折麦布联合辛伐他汀治疗膜性肾病合并高脂血症,以评价其临床疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)肾活检病理确诊为膜性肾病患者;(2)总胆固醇(TC)浓度>5.17 mmol/L;(3)无药物禁忌证及过敏史;(4)在院外未经其他任何药物治疗。排除标准:(1)孕妇或哺乳期女性;(2)有严重的精神病或者肿瘤、心脑血管等系统疾病者;(3)不能完全配合到研究结束者。

1.2 研究对象

选择2014年5月—2015年5月平顶山市第一人民医院收治的膜性肾病合并高脂血症患者90例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各45例。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,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	性别,例		年龄,岁	体质量,kg
		男	女		
观察组	45	23	22	57.45±12.20	55.11±4.47
对照组	45	21	24	55.96±11.36	57.51±3.37
t		12.980		10.932	9.998
P		>0.05		>0.05	>0.05

1.3 治疗方法

两组患者均进行健康指导,采用低脂肪饮食,不使用其他调血脂、护肝类及对血脂代谢有干扰的药物。对照组患者给予辛伐他汀(山东罗欣药业集团股份有限公司,批准文号:国药准字H20065119,规格:10 mg/片)20 mg, po, qd。观察组患者在对照组基础上给予依折麦布片[MSD International GmbH (Singapore Branch),注册证号:H20130837,规格:10 mg]10 mg, po, qd。两组患者均治疗8周。如果患者肌酸激酶(CK)和丙氨酸转氨酶(ALT)水平高于正常上限3倍以上,停止用药,并及时对症处理。

1.4 观察指标及疗效评价标准

(1)观察两组患者的临床疗效。膜性肾病疗效评价标准^[1]——完全缓解:水肿等身体症状完全消失,尿蛋白持续呈阴性或者一天内尿蛋白含量<0.2 g;基本缓解:水肿等身体症状基本消失,尿蛋白降低50%,肾功能变化不明显;好转:水肿等身体症状有所好转,尿蛋白降低25%,肾功能没有任何变化;无效:临床症状无任何改善或有加重趋势。总有效=完全缓解+基本缓解+好转。高脂血症疗效评价标准^[5]——显效:三酰甘油(TG)降低幅度>40%,TC降低幅度>20%,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)增加幅度>0.26%;有效:TC降低幅度为20%~40%,TC降低幅度为10%~20%,HDL-C增加幅度为0.1%~0.26%;无效:血脂水平无任何显著变化。总有效=显效+有效。(2)比较两组患者治疗前及治疗后2、4、8周时的血脂[TC、TG、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、HDL-C]、天冬氨酸转氨酶(AST)、ALT、尿蛋白定量、CK水平。(3)观察两组患者不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 18.0软件对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用t检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;等级资料的比较采用秩和检验(Wilcoxon两样本比较法)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者膜性肾病与高脂血症的总有效率分别为95.56%和93.33%,显著高于对照组的73.33%和75.56%,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2、表3。

表2 两组患者膜性肾病临床疗效比较(例)

Tab 2 Comparison of clinical efficacy of membranous nephropathy between 2 groups (case)

组别	n	完全缓解	基本缓解	好转	无效	总有效率,%
观察组	45	20	18	5	2	95.56
对照组	45	11	10	12	12	73.33

表3 两组患者高脂血症临床疗效比较(例)

Tab 3 Comparison of clinical efficacy of hyperlipidemia between 2 groups (case)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率,%
观察组	45	24	18	3	93.33
对照组	45	15	19	11	75.56

2.2 两组患者治疗前后血脂水平比较

两组患者治疗前及治疗后2、4、8周TG、HDL-C、LDL-C水平,治疗前及治疗后2、4周TC水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后8周,观察组患者TC水平显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后血脂水平比较见表4。

表4 两组患者治疗前后血脂水平比较($\bar{x}\pm s$, mmol/L)

Tab 4 Comparison of lipid level between 2 groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)

组别	n	时期	TG	TC	LDL-C	HDL-C
观察组	45	治疗前	3.54±2.67	8.71±1.84	4.37±1.15	2.12±1.96
		治疗后2周	2.96±1.93	7.12±1.36	3.62±0.98	2.31±2.82
		治疗后4周	2.54±1.64	6.26±1.21	3.19±0.83	2.33±2.42
		治疗后8周	2.01±1.25	5.04±0.59*	2.63±0.45	2.65±8.93
		对照组	45	治疗前	3.18±2.24	8.38±2.00
治疗后2周	2.78±2.01	7.32±1.43		3.67±1.19	2.32±0.62	
治疗后4周	2.56±1.83	6.66±1.41		3.30±1.25	2.31±0.58	
治疗后8周	2.24±1.58	5.68±0.89		2.89±1.01	2.54±0.40	

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后AST、ALT、尿蛋白定量及CK水平比较

两组患者治疗前后AST、ALT、尿蛋白定量及CK水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗前后AST、ALT、尿蛋白定量、CK水平比较见表5。

2.4 不良反应

观察组有1例患者出现恶心/呕吐,对照组有2例患者出现恶心/呕吐。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

高脂血症是因为脂肪的代谢与运转出现异常而使血浆里的几类脂质比正常水平高的一种疾病。这几类比正常水平高的脂质一般是TG或TC,其他的如HDL-C水平的下降也会致使高脂血症。由于脂质大多是以和蛋白质相结合的脂蛋白的

表5 两组患者治疗前后AST、ALT、尿蛋白定量及CK水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 5 Comparison of AST, ALT, urinary protein quantitation and CK level between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时期	AST,U/L	ALT,U/L	尿蛋白定量,g	CK,U/L
观察组	45	治疗前	21.02±4.34	19.49±10.13	3.24±1.32	69.72±23.57
		治疗后2周	21.56±19.65	30.32±32.66	2.63±1.07	83.42±28.45
		治疗后4周	21.76±14.07	30.42±20.05	2.17±0.94	83.86±29.72
		治疗后8周	22.58±13.01	30.16±12.98	1.72±0.80	84.06±25.97
对照组	45	治疗前	24.66±10.42	22.06±12.82	3.57±1.49	72.72±27.16
		治疗后2周	24.48±12.98	27.67±22.91	3.02±1.31	77.29±27.44
		治疗后4周	24.26±15.57	29.09±17.19	2.75±1.39	78.09±27.01
		治疗后8周	25.06±10.28	32.13±21.55	2.08±1.26	79.95±23.06

形式存在于血液里,因此高脂血症也通常被叫做高脂蛋白血症^[6]。如果患者被诊断出患上高脂血症以后,务必要注意调整生活方式与饮食,还可在医护人员的指导下恰当地使用一些调脂药物。血脂代谢紊乱是肾病综合征患者中的重要并发症之一,是由于低蛋白血症引起的低血浆渗透压及高黏度刺激了肝脏合成脂质及载脂蛋白增多造成的。

肾病综合征引起的血脂增高主要以胆固醇及TG增加为主,在大量蛋白尿的患者中尤为突出^[7]。正常人体尿液会有少量的小分子蛋白,尿常规检查是检测不到的;当尿中蛋白量提高,尿常规检查能检测到,即为蛋白尿。因此,膜性肾病血脂增高的患者在临床上推荐服用依折麦布及联合其他相关药物进行降脂治疗,不仅可以更早地使胆固醇水平达标,避免血脂异常引起的并发症,而且可以更早地降低24 h尿蛋白定量^[8-9]。

本研究中辛伐他汀与依折麦布联合用药,两种药物互补,协同作用可以让调脂效果增强。有研究表明,辛伐他汀与依折麦布联合用药可以让低密度脂蛋白降低14%~25%,TG降低17%~32%,超敏C反应蛋白降低31%,效果较给予两倍辛伐他汀的患者好,这极大避免了大量辛伐他汀摄入造成的不良反应发生^[10]。本研究中,两组患者治疗后8周,辛伐他汀联合依折麦布治疗后患者的TC水平比单独用辛伐他汀的患者下降明显,说明在辛伐他汀之类药物的基础上联合使用依折麦布,可使患者血浆里的TC水平降低,有助于促进血脂达标,避免血脂出现异常并诱发并发症。本研究还发现,联合用药未加重肌溶解等药品不良反应,并且不增加患者的肝功能

损伤。此外,治疗后观察组患者的高脂血症和膜性肾病总有效率分别为93.33%和95.56%,远高于对照组患者。这一结果充分说明了联合用药安全且耐受性好、疗效显著。

综上所述,依折麦布联合辛伐他汀治疗膜性肾病合并高脂血症的临床疗效显著,能有效降低患者TC水平,且安全性较好。但是本研究样本较少,尚需扩大样本进一步探讨。

参考文献

- [1] 侯丕华,方静,李深,等.IgA肾病合并高血压的中医证型分布特点及相关因素分析[J].中国中西医结合杂志,2011,31(8):1080.
- [2] 张紫媛,李青,樊均明,等.IgA肾病合并高血压的临床病理特征[J].四川大学学报:医学版,2012,43(6):945.
- [3] 蒋琰,刘如石,李原,等.血清胱抑素C、同型半胱氨酸联合检测对诊断高血压早期肾病的意义[J].重庆医学,2015,44(9):1193.
- [4] 崔秀玲,奚悦,马跃,等.硝苯地平控释片联合缬沙坦治疗老年2型糖尿病肾病合并高血压的临床观察[J].中国全科医学,2012,15(21):2439.
- [5] 徐珊珊,杨雪玲,王琦,等.HLA-DRB1基因多态性与高血压肾病的关系[J].吉林大学学报:医学版,2012,38(4):725.
- [6] 杨海燕,占焕平,陈华,等.丹参酮与缬沙坦联合治疗高血压肾病疗效观察[J].实用医学杂志,2012,28(2):3401.
- [7] 胡海强,於华敏,孙金栋,等.厄贝沙坦联合氨氯地平治疗高血压合并糖尿病肾病的疗效观察[J].中国生化药物杂志,2015,35(4):141.
- [8] 张玲,牛建生.依那普利联合氯沙坦治疗早期2型糖尿病肾病合并高血压的疗效与安全性[J].中国老年学杂志,2013,33(9):2038.
- [9] 吴森,陈漠水,邢波,等.尼可地尔对高血压肾病尿蛋白及HSCR、IL6的影响[J].现代预防医学,2012,39(13):3429.
- [10] 张圣苗,陈肖蓉.不同剂量辛伐他汀对老年早期糖尿病肾病炎症因子和肾功能的影响[J].中国药师,2015,18(11):1935.

(收稿日期:2015-11-13 修回日期:2016-06-28)

(编辑:黄欢)

国家卫生计生委副主任马晓伟会见美国微笑列车基金会董事长王嘉廉(Charles Wang)

本刊讯 2016年7月18日,国家卫生和计划生育委员会副主任马晓伟在京会见了来访的美国微笑列车基金会董事长王嘉廉(Charles Wang),就双方合作领域进行了交流。

马晓伟积极评价了双方多年来在唇腭裂矫正领域开展的合作,感谢基金会在救治贫困唇腭裂患者,以及对基层医护人员在唇腭裂诊断、手术治疗和序列辅助治疗培训等方面的支

持。王嘉廉简要介绍了基金会在全球实施唇腭裂矫正救助项目的有关情况。双方表示愿结合中国正在实施的精准扶贫、援疆援藏工作的具体部署,继续开展合作。

国家卫生和计划生育委员会医政医管局、国际司相关负责同志参加了会见。