

• 研究报告 •

苯那普利和缬沙坦单用或联用对慢性肾小球疾病尿蛋白的影响

张道友 杨沿浪 陈卫东 黄杨杨 李龙海 汪裕伟 朱新俭 徐海红 杨利才

【关键词】 血管紧张素转化酶抑制剂; 血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂; 慢性肾小球疾病; 蛋白尿

慢性肾小球疾病是终末期肾病(ESRD)的重要病因。研究表明,血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)及血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)除具有降压作用外,尚具有血压非依赖性肾脏保护作用;ACEI 和 ARB 联用可增加疗效^[1]。观察联合应用 ACEI 及 ARB 对降压、减少尿蛋白及肾脏保护的作用,报告如下。

1 资料与方法

1.1 对象:选择 2004 年 9 月—2005 年 8 月 4 所医院住院并接受门诊随访的原发性慢性肾小球疾病患者 96 例,研究初期 2 周内失访 7 例而剔除,89 例完成研究。男 42 例,女 47 例;年龄 18~65 岁,平均(44.1±9.2)岁。32 例行肾活检术,16 例 IgA 肾病,5 例系膜增生性肾病,4 例局灶硬化性肾病,3 例微小病变肾病,3 例膜增生性肾病,1 例膜性肾病。

1.2 病例入选标准:①原发性慢性肾小球疾病,排除糖尿病肾病、狼疮性肾炎及遗传性肾炎等继发性肾脏疾病;②24 h 尿蛋白定量>1.0 g;③血肌酐(SCr)<265 μmol/L;④血压>120/80 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa);⑤曾用 ACEI 或 ARB 者停用 2 周以上。

1.3 研究方法:将 89 例患者按随机原则分组:①苯那普利组(A 组,30 例);每日口服苯那普利 10 mg;②缬沙坦组(B 组,30 例);每日口服缬沙坦 80 mg;③联合用药组(C 组,29 例);每日口服苯那普利 10 mg 加缬沙坦 80 mg,疗程 8~12 周。各组性别、年龄、病程及病理

类型差异无统计学意义(P 均>0.05)。

1.4 观察指标:治疗前后血压、24 h 尿蛋白定量(连苯三酚化学终点法)、SCr、尿素氮(BUN)、尿酸、血钾、血白蛋白、总蛋白、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST,全自动生化分析仪)。

1.5 统计学方法:计量数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, t 检验、单因素方差分析和相关性分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血压变化(表 1):3 组治疗后收缩压(SBP)、舒张压(DBP)均较治疗前显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且 C 组 SBP、DBP 降低幅度较大,但组间比较差异无统计学意义(P 均>0.05)。

2.2 24 h 尿蛋白定量的变化(表 1):3 组治疗后 24 h 尿蛋白定量均较治疗前显著降低(P 均<0.01)。C 组 24 h 尿蛋白定量下降最为显著,明显优于 A 组及 B 组(P 均<0.05),而 A 组和 B 组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后各组血压下降和 24 h 尿蛋白定量减少间并无直线相关性(P 均>0.05)。

2.3 血常规及电解质变化(表 1):3 组红细胞计数、白细胞计数、血小板计数治疗前后及组间比较差异均无统计学意义(P 均>0.05)。治疗期间所有患者血钾均低于 5.5 mmol/L。各组治疗后血红蛋白较治疗前有所降低,但无临床意义,无需特殊治疗。

2.4 肝功能的变化(表 2):3 组治疗后血浆总蛋白及白蛋白均较治疗前显著升高(P 均<0.01),但组间比较差异无统计学意义(P 均>0.05)。各组治疗前后血 AST、ALT 比较差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

2.5 肾功能的变化(表 2):3 组治疗后血 BUN 及 SCr 略有变化,但均无统计学意义(P 均>0.05)。A 组血尿酸显著下降($P < 0.01$),而 B 组和 C 组血尿酸无明显变化(P 均>0.05)。

2.6 药物不良反应:89 例患者在治疗及随访期间未发现严重不良反应。A 组

有 2 例出现咳嗽,B 组有 1 例出现皮肤瘙痒,C 组有 2 例出现一过性眩晕,上述反应经过相应对症处理后症状改善,完成整个疗程。

3 讨论

慢性肾小球疾病患者常有蛋白尿,大量蛋白尿导致肾小球滤过率(GFR)下降,并可迅速进展为 ESRD^[2]。据报道,肾小球滤过的蛋白被近曲小管细胞以胞饮方式摄取并聚集于胞内,导致肾内血管紧张素转化酶(ACE)活性增加^[3],肾脏内血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)浓度升高。ACEI 可降低尿蛋白,改善肾功能,两者呈正相关^[4]。降低尿蛋白可延缓 GFR 的下降,减少发展为 ESRD 的风险。AngⅡ是肾素-血管紧张素系统(RAS)最主要的效应物质,ACEI 通过抑制 ACE,阻断 AngⅠ转换成 AngⅡ,降低循环及组织的 AngⅡ浓度。但 ACEI 不能抑制非 ACE 途径和非肾素途径合成的 AngⅡ,故长期使用有时达不到降低 AngⅡ的目的。ARB 选择性地拮抗 AngⅡ与Ⅰ型 AngⅡ受体(AT1R)结合而发挥治疗作用。故单独应用 ACEI 与 ARB 都不能完全阻断 AngⅡ的效应,联合用药可在不同水平协同阻断 RAS,最大限度抑制 AngⅡ对肾脏的不利影响。

已有研究证实 ACEI 与 ARB 联用优于单一用药^[5-7]。一个长期随机双盲大样本(263 例)临床研究显示,在平均随访 3 年期间,各治疗组均可有效降低尿蛋白,以联合治疗组疗效最为显著,尿蛋白降低率达 75.6%,ACEI 组为 44.3%,ARB 组为 42.1%;尿蛋白下降程度和肾功能的改善及患者生存率呈正相关^[7]。本研究结果也证实单独用 ACEI 苯那普利或 ARB 缬沙坦均可降低尿蛋白,且其疗效相近,而联合应用降低尿蛋白的疗效优于单独用药,说明联合用药具有协同作用,且治疗后随着尿蛋白的减少,血浆总蛋白及白蛋白可相应升高。

Homma 等^[8]研究显示,单独用 ARB(坎地沙坦)以及坎地沙坦分别与 ACEI(如trandolapril, lisinopril, enalapril)或

基金项目:安徽省首批学术技术带头人基金(2002HBL25)

作者单位:241001 安徽芜湖,皖南医学院附属弋矶山医院肾内科(张道友,杨沿浪,汪裕伟,朱新俭,徐海红,杨利才);蚌埠医学院附属医院肾内科(陈卫东);马鞍山钢铁公司总医院肾内科(黄杨杨);阜阳市第二人民医院肾内科(李龙海)

作者简介:张道友(1953-),男(汉族),安徽省人,教授,硕士生导师,主任医师,享受省政府特殊津贴。

表 1 3 组患者治疗前后一般临床指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	时间	SBP (mm Hg)	DBP (mm Hg)	24 h 尿蛋白 定量(g)	红细胞计数 ($\times 10^{12}/L$)	血红蛋白 (g/L)	白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	血小板计数 ($\times 10^9/L$)
A 组	30	治疗前	139.38 $\pm$ 18.44	92.32 $\pm$ 12.21	2.44 $\pm$ 1.91	4.47 $\pm$ 0.83	133.65 $\pm$ 24.05	7.11 $\pm$ 2.59	151.60 $\pm$ 47.90
	30	治疗后	122.51 $\pm$ 17.07**	76.22 $\pm$ 7.51**	1.17 $\pm$ 0.51**	4.27 $\pm$ 0.74	125.60 $\pm$ 22.30	7.50 $\pm$ 2.25	139.91 $\pm$ 37.59
B 组	30	治疗前	140.04 $\pm$ 19.59	90.88 $\pm$ 11.09	2.33 $\pm$ 1.17	4.40 $\pm$ 0.55	130.57 $\pm$ 19.58	8.15 $\pm$ 1.65	156.42 $\pm$ 64.24
	30	治疗后	120.00 $\pm$ 11.86**	77.36 $\pm$ 9.38**	1.18 $\pm$ 0.76**	4.28 $\pm$ 0.53	125.47 $\pm$ 17.40	8.48 $\pm$ 2.84	157.78 $\pm$ 67.01
C 组	29	治疗前	140.26 $\pm$ 11.56	92.05 $\pm$ 10.36	2.31 $\pm$ 1.74	4.49 $\pm$ 0.65	130.29 $\pm$ 38.35	7.42 $\pm$ 2.24	149.35 $\pm$ 42.29
	29	治疗后	118.31 $\pm$ 7.99*	75.84 $\pm$ 5.16**	0.68 $\pm$ 0.41** Δ $\star$	4.17 $\pm$ 0.55	125.64 $\pm$ 23.10	7.27 $\pm$ 1.99	137.92 $\pm$ 64.55

注:与本组治疗前比较:* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与 A 组同期比较: $\Delta P < 0.05$;与 B 组同期比较: $\star P < 0.05$

表 2 3 组患者治疗前后肝、肾功能的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	时间	总蛋白 (g/L)	白蛋白 (g/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	BUN (mmol/L)	SCr (μ mol/L)	尿酸 (μ mol/L)
A 组	30	治疗前	63.29 $\pm$ 14.37	33.39 $\pm$ 11.12	34.41 $\pm$ 29.44	29.72 $\pm$ 14.98	7.16 $\pm$ 5.73	97.17 $\pm$ 53.28	386.82 $\pm$ 123.37
	30	治疗后	67.51 $\pm$ 10.28**	38.97 $\pm$ 8.09**	28.05 $\pm$ 15.00	27.27 $\pm$ 8.76	7.50 $\pm$ 4.86	106.66 $\pm$ 88.46	319.60 $\pm$ 88.91**
B 组	30	治疗前	64.50 $\pm$ 13.43	36.65 $\pm$ 9.57	29.53 $\pm$ 17.04	28.34 $\pm$ 13.53	6.83 $\pm$ 3.93	95.90 $\pm$ 45.12	339.50 $\pm$ 127.80
	30	治疗后	71.10 $\pm$ 8.98**	41.40 $\pm$ 4.89**	32.37 $\pm$ 21.60	28.75 $\pm$ 9.32	6.29 $\pm$ 3.22	101.20 $\pm$ 51.33	332.37 $\pm$ 87.38
C 组	29	治疗前	64.15 $\pm$ 10.47	36.08 $\pm$ 5.19	27.62 $\pm$ 14.80	38.00 $\pm$ 18.55	6.98 $\pm$ 3.26	97.81 $\pm$ 39.06	386.60 $\pm$ 146.48
	29	治疗后	72.18 $\pm$ 9.16**	41.09 $\pm$ 4.59**	329.25 $\pm$ 13.05	34.13 $\pm$ 16.88	6.84 $\pm$ 3.42	95.68 $\pm$ 42.38	387.62 $\pm$ 184.97

注:与本组治疗前比较:** $P < 0.01$

钙通道阻滞剂(氨氯地平)联合应用,3 组患者血压降低到同一水平,结果联合治疗组降低尿蛋白的作用优于单独用药组。Nakao 等^[7]报道 92 例患者在试验的 6 个月,1、2 及 3 年各随机接受 4 次 24 h 动态血压监测,发现各组血压下降幅度基本一致,尿蛋白定量降低与 24 h 动态血压下降无相关性。多变量分析显示,影响终点目标(SCr 倍增、ESRD)的因素是蛋白尿减少而不是血压降低^[9]。本研究显示,治疗后 C 组 SBP、DBP 降低程度略明显,但组间比较差异无统计学意义,各组血压下降的水平与 24 h 尿蛋白定量下降水平间无直线相关性,和 Nakao 等^[7]的结果类似,提示药物具有非血压依赖性降低尿蛋白作用。

ACEI 或 ARB 都可能升高 SCr 和(或)血钾,两药联用是否会增加慢性肾小球疾病患者的不良反应却没有明确结论。有文献表明,没有患者因 SCr 上升退出试验;各治疗组中只有联合治疗组血钾升高有统计学意义;有 6 例患者(占 5.6%)因发生不良事件退出试验^[10]。而 Nakao 等^[7]研究表明,ACEI 和 ARB 联合应用无严重不良事件,也无一例因不良事件退出。本研究结果表明,苯那普利、缬沙坦单独使用或联合用药对 SCr 影响不大,C 组 SCr 反而稍微下降,但组内比较差异无统计学意义,可能与尿蛋白的降低对肾脏保护有关。此外,联合用药的不良反应并不比单独用药多,也未出现高钾和其他严重的不良反应,说明

联合用药具有良好的安全性和耐受性。

综上所述,苯那普利、缬沙坦单独使用或联合用药均可经降压及非降压依赖方式降低尿蛋白、保护肾脏,同时升高血浆蛋白,但联合用药疗效更佳,且不良反应并未增加,临床用于慢性肾小球疾病的治疗安全、有效。

参考文献:

- Ferrari P, Marti H P, Pfister M, et al. Additive antiproteinuric effect of combined ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade[J]. J Hypertens, 2002, 20(1):125-130.
- The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo - controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non - diabetic nephropathy [J]. Lancet, 1997, 349 (9069):1857-1863.
- Yu H T. Progression of chronic renal failure[J]. Arch Intern Med, 2003, 163 (12):1417-1429.
- Ruggenti P, Perna A, Benini R, et al. In chronic nephropathies prolonged ACE inhibition can induce remission; dynamics of time - dependent changes in GFR[J]. J Am Soc Nephrol, 1999, 10 (5): 997-1006.
- Komine N, Khang S, Wead L M, et al. Effect of combining an ACE inhibitor and an angiotensin II receptor blocker on plasma and kidney tissue angiotensin II levels[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(1):

- 159-164.
- Yang Y, Ohta K, Shimizu M, et al. Treatment with low - dose angiotensin - converting enzyme inhibitor (ACEI) plus angiotensin II receptor blocker (ARB) in pediatric patients with IgA nephropathy [J]. Clin Nephrol, 2005, 64(1):35-40.
- Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin II receptor blocker and angiotensin converting enzyme inhibitor in non - diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial [J]. Lancet, 2003, 361(9352):117-124.
- Homma K, Hayashi K, Kanda T, et al. Beneficial action of candesartan cilexetil plus amlodipine or ACE inhibitors in chronic nondiabetic renal disease [J]. J Hum Hypertens, 2004, 18 (12): 879-884.
- Nakao N, Seno H, Kasuga H, et al. Effects of combination treatment with losartan and trandolapril on office and ambulatory blood pressures in non - diabetic renal disease: a COOPERATE - ABP substudy[J]. Am J Nephrol, 2004, 24 (5):543-548.
- Ruilope L M, Aldigier J C, Ponticelli C, et al. Safety of the combination of valsartan and benazepril in patients with chronic renal disease. European group for the investigation of valsartan in chronic renal disease [J]. J Hypertens, 2000, 18 (1):89-85.

(收稿日期:2007-04-29)

(本文编辑:李银平)