

血管紧张素转化酶抑制剂降血压 与降蛋白尿和心脑血管事件的 Meta 分析

邓小戈, 廖二元, 伍汉文

(中南大学湘雅医学院附属第二医院代谢内分泌研究所, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 血管紧张素转化酶抑制剂; 蛋白尿; 血压; 心脑血管事件; Meta 分析

[摘要] 通过 Meta 分析探讨血管紧张素转化酶抑制剂在治疗国人肾性蛋白尿患者中降低蛋白尿与血压的作用机理, 为今后深入研究其对心脑血管事件的作用打下基础。从中国生物医学文献数据库中收录的 1995 年 1 月至 2001 年 4 月有关血管紧张素转化酶抑制剂对肾性蛋白尿治疗作用的随机对照临床试验文献中, 检索到符合标准的 5 项随机对照临床研究。用 RevMan4. 1. 1 软件对这 5 项试验结果进行合并。结果发现, 尿蛋白排泄率、收缩压、舒张压的合并效应分别为 $-0.84 [-1.15, -0.54]$ 、 $-0.54 [-0.81, -0.28]$ 和 $-0.50 [-0.83, -0.23]$ (P 值均小于 0.05)。亚组分析表明, 早期糖尿病肾病患者与轻中度慢性肾功能不全患者尿蛋白排泄率、治疗后收缩压的合并效应, 分别为 $-0.98 [-1.55, -0.41]$ 与 $-0.74 [-1.10, -0.37]$, $-0.54 [-0.94, -0.15]$ 与 $-0.54 [-0.90, -0.18]$ (P 值均小于 0.05); 但治疗后舒张压合并效应明显不同, 分别为 $-0.27 [-0.66, -0.12]$ ($P=0.18$) 与 $-0.80 [-1.17, -0.44]$ ($P=0.00002$)。所有研究中, 没有记录血管紧张素转化酶抑制剂减少心脑血管事件的作用。结论: 血管紧张素转化酶抑制剂降低国人肾性蛋白尿时伴血压明显下降, 其对不同肾性蛋白尿患者舒张压的不同作用, 提示其降蛋白尿机理存在不同, 值得进一步研究。但对其在减少心脑血管事件方面的作用不够重视。

[中图分类号] R181.3

[文献标识码] A

随着研究的深入, 血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ACEI) 在降低糖尿病患者心脑血管事件方面的作用, 已经逐渐为广大学者所接受。特别是在不同肾性蛋白尿患者中的降低蛋白尿作用, 对于延缓肾功能的进一步损害有着非常重要的地位。这种作用与其降低糖尿病患者心脑血管事件的关系尚不明了。而且 ACEI 的作用还存在明显的种族差异^[1,2], 国外的研究结果是否可以直接应用尚有待证实。鉴于国际上发表的

Meta 分析文献多以英文文献为主^[3], 同时目前国内缺乏对 ACEI 在不同肾性蛋白尿患者中作用及其与心脑血管事件关系的 Meta 分析。本文借助最新版的 RevMan4. 1. 1 软件, 对 1995 年以来发表的有关中文文献进行了 Meta 系统分析, 旨在了解国人不同肾性蛋白尿患者对 ACEI 的反应及其蛋白尿下降时血压变化的异同与可能的机理, 为临床合理用药与进一步研究其与心脑血管事件的关系提供依据。

1 资料^[4]和方法

1.1 选择资料标准

(1) 有治疗组及对照组的平行设计随机对照临床试验。治疗组给予 ACEI, 对照组给予常规治疗但不给 ACEI。两组患者均通过口服药对原发病及血压进行有效控制。(2) 所有受试者均无严重心、肺、肝、脑等疾患; 所有患者的蛋白尿均属轻中程度, 且接受处理前两组的齐同性检验差异无显著性。(3) 报告了治疗前后的尿微量白蛋白排泄率及收缩压、舒张压或平均动脉压。(4) 受试者血压可正常或轻度不正常, 但两组接受处理前的收缩压与舒张压均无显著性差异。(5) 受试者或为依据 WHO 诊断标准(1985) 诊断的 2 型糖尿病并糖尿病肾病患者(尿微量白蛋白排泄

[作者简介] 邓小戈, 男, 1960 年 10 月出生, 湖南省攸县人, 湖南医科大学毕业, 医学博士, 内科学副教授, 硕士研究生导师, 现从事内分泌代谢病及其并发症的防治研究工作。廖二元, 男, 1948 年 12 月出生, 湖南省衡南县人, 医学博士, 内科学教授, 博士生导师, 原湖南医科大学附属第二医院院长, 现中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所所长, 中华医学会糖尿病学会委员, 湖南医学会常务理事, 湖南内分泌学会副主任委员, 《中华内分泌代谢杂志》、《中国糖尿病杂志》、《国外医学·内分泌学分册》等七种杂志编委。伍汉文, 男, 1925 年 3 月生于香港, 毕业于湘雅医学院, 学士学位, 内科学教授, 内科学博士研究生导师。曾任湖南医科大学附属第二医院院长, 专长于内分泌疾病、医学遗传学, 中华医学会常务理事、中华医学会内科学会委员会委员、中华医学会内分泌学会委员会委员、代谢性骨病组组长、内科遗传学组组长、中华医学会湖南分会副会长、内科学会主任委员, 《中华医学杂志(英文版)》、《中华内科杂志》、《中华内分泌代谢杂志》、《中国糖尿病杂志》等 14 种杂志编委。

率 $< 0.3 \text{ g/d}$), 或为轻中程度的慢性肾功能不全患者(尿蛋白排泄率 $< 1.7 \text{ g/d}$)。

1.2 资料收集

1.2.1 选择资料 以“蛋白尿和血管紧张素转化酶抑制剂”、“蛋白尿和 ACEI”、“尿蛋白和血管紧张素转化酶抑制剂”、“尿蛋白和 ACEI”为检索词, 检索 1995 年 1 月至 2001 年 4 月《中国生物医学文献数据库》收录的有关 ACEI 对肾性蛋白尿作用的随机对照临床试验研究文献, 并查阅所检出论文的参考文献作为补充。共查到 27 篇相关文献, 但其中有 22 篇因无对照组或对照组选择不当、或观察对象入组没有随机化、或数据中没有提供标准差、或观察的数据为非连续性、或观察的终点不是以蛋白尿为主、或为动物实验数据、或为译文与综述等原因而未入选。最后共有 5 项随机对照临床试验纳入本研究, 其中 3 项观察对象为 2 型糖尿病并糖尿病肾病患者, 2 项为慢性肾功能不全患者。

1.2.2 资料提取 选择的资料由一名作者进行摘录, 按照研究设计, 提取时隐去了作者的姓名、论文发表的刊物名称、年份。摘录的内容包括: (1) 受试者的特征, 如受试者的例数、平均年龄、年龄范围、性别分布; (2) 试验设计细节, 如随机方法, 开放、单盲抑或双盲, 失访者例数等; (3) 干预措施; (4) 研究期限; (5) 研究开始及结束时尿微量白蛋白排泄率、收缩压与舒张压的变化。

1.3 统计方法

RevMan4.1.1 软件会自动对合并后两组患者尿微量白蛋白排泄率、收缩压与舒张压数据进行 Meta 齐同性分析和出版偏倚检验(给出 Z 值与 P 值), 然后进行亚组数据的 Meta 齐同性分析。确定两组患者处理前各项指标齐同性无显著性差异后, 再分别进行全组及亚组的 Meta 系统分析计算合并效应。考虑到不同年代所用检测手段的不同, 合并效应 Meta 齐同性分析及系统分析中的连续数据均采用了标准 SD 化(SMD), 对于处理后各项指标出现的异质性检验有明显统计学差异时, 则选用随机效应模型(Random)来计算合并效应。为便于分析比较, 且因为当异质性检验无明显统计学差异时, 随机效应模型与固定效应模型(Fixed)计算的结果并无差别, 所以本研究中我们均采用了随机效应模型来计算合并效应。

2 结果

选择了我国的 5 项随机对照临床试验。所有试

验均为平行设计, 并提到了随机分组的方法。4 项为单盲, 1 项为开放。5 项研究中失访者仅 1 例, 原因为剧烈咳嗽^[5]。对照组无 1 例失访。随访时间糖尿病合并肾病患者为 4~6 周, 慢性肾功能不全患者为 6~12 月。受试者从 10~60 例不等, 总共 236 例。其中治疗组 133 例。对照组 103 例。糖尿病合并肾病患者为 42 及 40 例, 慢性肾功能不全患者为 80 及 52 例。所有受试者年龄 21~70 岁。5 项研究中, 2 项应用依那普利, 剂量为 5~20 mg/d; 1 项应用卡托普利, 剂量为 75 mg/d; 1 项应用培垛普利, 剂量为 4 mg/d; 1 项应用洛丁新, 剂量为 5~10 mg/d。

用 RevMan4.1.1 软件计算各检验结果的合并治疗效应时发现, 尿蛋白排泄率、收缩压、舒张压的合并效应分别为 $-0.84[-1.15, -0.54]$ 、 $-0.54[-0.81, -0.28]$ 和 $-0.50[-0.83, -0.23]$ (P 均小于 0.05)(表 1~3)。对 2 型糖尿病并糖尿病肾病患者和慢性肾功能不全患者的亚组合并分析结果见表 4~9。

在 2 篇提及不良反应发生的文献中, 不良反应的总发生率为 6%, 主要是咳嗽共 8 例, 其中 1 例因剧烈咳嗽而失访(服卡托普利 75 mg/d)。

表 1. 血管紧张素转化酶抑制剂对肾性蛋白尿作用的 Meta 分析

研究 序号	治疗组		对照组		标准化均差	
	n	$\bar{x} \pm s$	n	$\bar{x} \pm s$	权重(%)	95% CI (随机模式)
iv	21	15.8 $\pm$ 13.3	21	23 $\pm$ 17	20.5	-0.49 (-1.11, 0.12)
①	21	78.9 $\pm$ 31.2	19	128 $\pm$ 48	17.2	-1.22 (-1.90, -0.54)
④	20	0.71 $\pm$ 0.51	20	1.7 $\pm$ 1.3	18.2	-0.97 (-1.63, -0.31)
⑤	11	95 $\pm$ 52	11	179 $\pm$ 62	9.4	-1.41 (-2.37, -0.46)
⑥	60	0.85 $\pm$ 0.82	32	1.5 $\pm$ 1.2	34.5	-0.64 (-1.07, -0.20)
总计	133		103		100	-0.84 (-1.15, -0.54)

异质性检验结果 $\chi^2 = 4.76$, $df = 4$, $P = 0.31$ 。合并效应检验 $Z = 5.41$, $P < 0.00001$

表 2. 血管紧张素转化酶抑制剂对收缩压作用的 Meta 分析

研究 序号	治疗组		对照组		标准化均差	
	n	$\bar{x} \pm s$	n	$\bar{x} \pm s$	权重(%)	95% CI (随机模式)
iv	21	17.4 $\pm$ 1.4	21	18.0 $\pm$ 0.8	18.6	-0.52 (-1.13, 0.10)
①	21	17.1 $\pm$ 2.5	19	17.8 $\pm$ 1.9	18.1	-0.31 (-0.93, 0.32)
④	20	131 $\pm$ 12	20	141 $\pm$ 17	17.4	-0.64 (-1.28, -0.01)
⑤	11	115 $\pm$ 12	11	128 $\pm$ 11	8.6	-1.09 (-1.99, -0.18)
⑥	60	130 $\pm$ 15	32	137 $\pm$ 14	37.3	-0.50 (-0.93, -0.06)
总计	133		103		100	-0.54 (-0.81, -0.28)

异质性检验结果 $\chi^2 = 2.07$, $df = 4$, $P = 0.72$ 。合并效应检验 $Z = 4.00$, $P < 0.00006$

表 3. 血管紧张素转化酶抑制剂对舒张压综合作用的 Meta 分析

研究 序号	治疗组		对照组		标准化均差	
	<i>n</i>	$\bar{x} \pm s$	<i>n</i>	$\bar{x} \pm s$	权重(%)	95% CI (随机模式)
iv	21	10.6 ± 1.2	21	11.0 ± 0.8	19.6	- 0.38(- 1.00, 0.23)
㉔	21	10.4 ± 1.6	19	11.0 ± 1.8	18.9	- 0.35(- 0.97, 0.26)
㉕	20	80.3 ± 5.4	20	87 ± 11	18.1	- 0.74(- 1.38, - 0.09)
㉖	11	70 ± 13	11	69 ± 7	11.4	0.09(- 0.74, 0.93)
㉗	60	80.2 ± 6.9	32	87 ± 9	32.0	- 0.83(- 1.28, - 0.39)
总计	133		103		100	- 0.53(- 0.83, - 0.23)

异质性检验结果 $\chi^2 = 4.83$, $df = 4$, $P = 0.31$. 合并效应检验 $Z = 3.50$, $P < 0.00005$

表 4. 血管紧张素转化酶抑制剂对糖尿病合并肾病蛋白尿作用的 Meta 分析

研究 序号	治疗组		对照组		标准化均差	
	<i>n</i>	$\bar{x} \pm s$	<i>n</i>	$\bar{x} \pm s$	权重(%)	95% CI (随机模式)
iv	21	5.8 ± 13.3	21	23 ± 16	39.9	- 0.49(- 1.11, 0.12)
㉔	21	78.9 ± 31.2	19	128 ± 47	36.0	- 1.22(- 1.90, - 0.54)
㉕	11	95 ± 52	11	179 ± 62	24.1	- 1.41(- 2.37, - 0.46)
总计	53		51		100	- 0.98(- 1.55, - 0.41)

异质性检验结果 $\chi^2 = 3.61$, $df = 2$, $P = 0.61$. 合并效应检验 $Z = 3.37$, $P < 0.00008$

表 5. 血管紧张素转化酶抑制剂对糖尿病合并肾病收缩压作用的 Meta 分析

研究 序号	治疗组		对照组		标准化均差	
	<i>n</i>	$\bar{x} \pm s$	<i>n</i>	$\bar{x} \pm s$	权重(%)	95% CI (随机模式)
iv	21	10.6 ± 1.2	21	11.0 ± 0.8	40.2	- 0.38(- 1.00, 0.23)
㉔	21	10.4 ± 1.6	19	11.0 ± 1.8	38.3	- 0.35(- 0.97, 0.26)
㉕	11	70 ± 13	11	69 ± 7	21.5	0.09(- 0.74, 0.93)
总计	53		51		100	- 0.27(- 0.66, 0.12)

异质性检验结果 $\chi^2 = 0.91$, $df = 2$, $P = 0.63$. 合并效应检验 $Z = 1.35$, $P = 0.18$

表 6. 血管紧张素转化酶抑制剂对糖尿病合并肾病舒张压作用的 Meta 分析

研究 序号	治疗组		对照组		标准化均差	
	<i>n</i>	$\bar{x} \pm s$	<i>n</i>	$\bar{x} \pm s$	权重(%)	95% CI (随机模式)
iv	21	17.4 ± 1.4	21	18.0 ± 0.8	41.1	- 0.52(- 1.13, 0.10)
㉔	21	17.1 ± 2.5	19	17.8 ± 1.9	40.0	- 0.31(- 0.93, 0.32)
㉕	11	115 ± 12	11	128 ± 11	18.9	- 1.09(- 1.99, - 0.18)
总计	53		51		100	- 0.54(- 0.94, - 0.15)

异质性检验结果 $\chi^2 = 0.67$, $df = 1$, $P = 0.41$. 合并效应检验 $Z = 3.95$, $P < 0.00008$

表 7. 血管紧张素转化酶抑制剂对慢性肾功能不全蛋白尿作用的 Meta 分析

研究 序号	治疗组		对照组		标准化均差	
	<i>n</i>	$\bar{x} \pm s$	<i>n</i>	$\bar{x} \pm s$	权重(%)	95% CI (随机模式)
㉘	20	0.7 ± 0.5	20	1.7 ± 1.3	30.8	- 0.97(- 1.63, - 0.31)
㉙	60	0.9 ± 0.8	32	1.5 ± 1.2	69.2	- 0.64(- 1.07, - 0.20)
总计	80		52		100	- 0.74(- 1.10, - 0.37)

异质性检验结果 $\chi^2 = 0.14$, $df = 1$, $P = 0.71$. 合并效应检验 $Z = 2.97$, $P < 0.00008$

表 8. 血管紧张素转化酶抑制剂对慢性肾功能不全收缩压作用的 Meta 分析

研究 序号	治疗组		对照组		标准化均差	
	<i>n</i>	$\bar{x} \pm s$	<i>n</i>	$\bar{x} \pm s$	权重(%)	95% CI (随机模式)
㉘	20	131 ± 12	20	141 ± 17	31.8	- 0.64(- 1.28, - 0.01)
㉙	60	130 ± 15	32	137 ± 14	68.2	- 0.50(- 0.93, - 0.06)
总计	80		52		100	- 0.54(- 0.90, - 0.18)

异质性检验结果 $\chi^2 = 0.14$, $df = 1$, $P = 0.71$. 合并效应检验 $Z = 2.97$, $P < 0.003$

表 9. 血管紧张素转化酶抑制剂对慢性肾功能不全舒张压作用的 Meta 分析

研究 序号	治疗组		对照组		标准化均差	
	<i>n</i>	$\bar{x} \pm s$	<i>n</i>	$\bar{x} \pm s$	权重(%)	95% CI (随机模式)
㉘	20	80.3 ± 5.4	20	87 ± 11	32.5	- 0.74(- 1.38, - 0.09)
㉙	60	80.2 ± 6.9	32	87 ± 9	67.5	- 0.83(- 1.28, - 0.39)
总计	80		52		100	- 0.80(- 1.17, - 0.44)

异质性检验结果 $\chi^2 = 0.06$, $df = 1$, $P = 0.81$. 合并效应检验 $Z = 4.29$, $P < 0.00002$

3 讨论

血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)在保护肾功能、降低蛋白尿方面的作用,国内外均有大量文献报道^[6]。对于其在早期糖尿病合并肾病患者中对肾脏的保护作用是通过降低血压或是改善肾内血流动力学或是肾内的其他作用机理,尚无定论。对于其改善其他疾患所致蛋白尿时的作用机理则更是缺乏共识。其在糖尿病患者中减少心脑血管事件与其降低蛋白尿作用的关系也不得而知,两种作用间会产生协同或是抵消效果亦缺乏依据。

国外作者对相关英文文献 Meta 系统分析的结果表明,ACEI 可以延缓或降低正常血压的糖尿病患者的微量白蛋白尿排泄率和血压上升,但没有迹象表明,蛋白尿的减少有除降压以外的肾脏作用参与。也没有直接的证据表明其能延缓晚期肾功能衰竭的发

生, 不过似乎也不会有严重的副作用发生^[3]。

国内作者对相关中英文文献 Meta 系统分析的结果表明, 对正常血压的糖尿病合并肾病患者, ACEI 可以降低尿微量白蛋白排泄率, 延缓由 DN 向临床蛋白尿的进展, 且此作用并不依赖其除降压作用^[7]。那么, 其减少糖尿病患者心脑血管事件发生的机理是否也存在类似则值得研究。

这种 Meta 研究分析结果的不一致性, 并不影响有关 ACEI 对血压有调节作用的认识。是否一定要降低血压才能降低尿微量白蛋白排泄率、或延缓由 DN 向临床蛋白尿的进展、或延缓晚期肾功能衰竭的发生, 可能需要换个角度观察才行。而且这种 Meta 研究分析结果的不一致性, 除了常见的各种偏倚以外, 可能更与 ACEI 在不同人种间存在不同效应有关^[1,2]。鉴于此, 我们认为, 虽然 Meta 系统分析时为了减少各种偏倚, 希望尽可能全面地收集相关文献, 但也正如 RevMan4.1.1 软件 Handbook 中所述^[4], 应根据作者所针对的内容来尽可能全面地收集相关文献供 Meta 系统分析用。RevMan4.1.1 软件是目前最新版的专业 Meta 系统分析软件, 是新兴循证医学的重要工具。新版软件大大提高了针对不同数据的处理能力并强化了其科学性, 使所得出的结论更接近客观实际。为 Meta 系统分析的广泛应用、提高研究的精密度提供了有力的保障。

为了解国人在使用 ACEI 降低或延缓蛋白尿危害时, 是否与血压有关或还有其他机理, 应该考虑进行在不同病种间比较 ACEI 降低或延缓蛋白尿危害的 Meta 系统分析研究, 并且为了避免人种等因素的干扰, 把观察对象(文献)限定在国人中可能更为合理。

基于这种认识, 我们进行了本研究。结果表明, ACEI 在降低尿蛋白排泄率的同时, 也降低了收缩压和舒张压。而亚组分析的结果表明, ACEI 在降低慢性肾功能不全患者的尿蛋白排泄率的同时, 也降低了收缩压和舒张压; 但在降低糖尿病合并肾病患者尿蛋白排泄率的同时, 虽也降低了收缩压, 却对舒张压的影响差异无显著性。亚组分析的结果表明 ACEI 对不同肾性蛋白尿患者舒张压的不同作用, 可能提示其降蛋白尿机理的确存在除降压作用之外的肾内作用参与。遗憾的是, 所以入选论文均未对 ACEI 在减少

心脑血管事件方面的作用进行记录或报道, 表明将来在研究设计上, 应该全面考虑, 综合评价, 才能使科学研究真正为临床服务。

总之, ACEI 降低国人肾性蛋白尿时伴血压明显下降, 其对不同肾性蛋白尿患者舒张压的不同作用, 提示其降蛋白尿机理存在不同。同时也表明今后国内应加强在不同原因所致蛋白尿患者中, ACEI 及其他抗高血压药物对收缩压、舒张压、24 小时动态血压, 以及血尿素氮、肌酐、内生肌酐清除率的随机对照双盲多中心联合临床试验研究。实为探明 ACEI 在保护国人肾脏中可能存在的不同机理的必要步骤。同时, 应充分考虑 ACEI 在减少心脑血管事件方面的作用及其与降低蛋白尿作用的关系, 得出科学的综合评价来。

参考文献

- [1] Exner DV, Dries DL, Domanski MJ, et al. Lesser response to angiotensin- converting- enzyme inhibitor therapy in black as compared with white patients with left ventricular dysfunction [J]. *N Engl J Med*, 2001, **344** (18) : 1 351- 357
- [2] Carson P, Ziesche S, Johnson G, et al. Racial differences in response to therapy for heart failure: analysis of the vasodilator- heart failure trials. Vasodilator- Heart Failure Trial Study Group [J]. *J Card Fail*, 1999, **5** (3) : 178- 187
- [3] Lovell HG. Angiotensin converting enzyme inhibitors in normotensive diabetic patients with microalbuminuria (Cochrane Review) [M]. In: *The Cochrane Library*, 2, 2001. Oxford: *Update Software*
- [4] Clarke M, Oxman AD (ed). *Cochrane Reviewers' Handbook 4.1* [updated June 2000]. In: *Review Manager (RevMan) [Computer program]*. Version 4.1. Oxford, England: *The Cochrane Collaboration*, 2000
- [5] 赵美华, 解长良. 卡托普利对正常血压的 II 型糖尿病微量蛋白尿的作用[J]. *青海医药杂志*, 1998, **28** (4) : 12- 13
- [6] de Vinuesa SG, Luno J, Gomez- Campdera F, et al. Effect of strict blood pressure control on proteinuria in renal patients treated with different antihypertensive drugs [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, **16** (Suppl 1) : 78- 81
- [7] 耿利, 顾明君, 刘志民, 等. ACEI 对血压正常的早期糖尿病肾病治疗作用的 Meta 分析[J]. *第二军医大学学报*, 2000, **21** (8) : 778- 782

(此文 2001- 06- 19 收到)

(此文编辑 胡必利)