

厄贝沙坦对早期肾功能损害老年患者肾脏的保护作用

杨彬, 柯丽, 王惠玲, 陈学林, 戚本玲
(华中科技大学同济医学院附属协和医院老年科, 湖北省武汉市 430022)

[关键词] 蛋白尿; 肾功能不全; 肾小球滤过率; 衰老; 厄贝沙坦
[摘要] 目的 评价厄贝沙坦对伴有尿微量蛋白等早期肾功能损害的老年患者肾功能的保护作用。方法 尿微量白蛋白升高的高血压或糖尿病老年患者均接受严格降压治疗。其中,连续应用厄贝沙坦治疗 12 个月者 71 例(厄贝沙坦组),未应用血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体阻滞剂类药物者 42 例(对照组)。分析两组患者 1 年后尿微量白蛋白、尿 α_1 微球蛋白、血清肌酐和肾小球滤过率等指标变化。结果 两组收缩压和舒张压平均值均较基线水平有明显下降 ($P < 0.05$)。厄贝沙坦组尿 α_1 微球蛋白和尿微量白蛋白较治疗前有显著下降 ($P < 0.05$)。其中,尿 α_1 微球蛋白由 18.4 ± 6.5 mg/L 降低到 13.5 ± 4.2 mg/L,下降了 26.6%,尿微量白蛋白由 78.3 ± 12.7 mg/L 降低到 58.4 ± 9.3 mg/L,下降了 25.4%。对照组尿 α_1 微球蛋白和尿微量白蛋白仅轻微下降 (P 均 > 0.05)。厄贝沙坦组和对对照组治疗前后血清肌酐和肾小球滤过率未出现统计学意义的变化。结论 对于老年高血压病或糖尿病患者,尿微量蛋白升高时,及时加用厄贝沙坦,有利于减轻蛋白尿的产生,延缓肾功能的损害。
[中图分类号] R5 [文献标识码] A

The Protective Effect of Irbesartan on Renal Function in Elderly Patients with Early Renal Function Impairment

YANG Bin, KE Li, WANG Hui-Ling, CHEN Xue-Lin, and QI Ben-Ling
(Department of Gerontology, Union Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430022, China)

[KEY WORDS] Proteinuria; Renal Insufficiency; Glomerular Filtration Rate; Aging; Irbesartan
[ABSTRACT] Aim To evaluate the protective effect of irbesartan on renal function in elderly patients with microalbuminuria. Methods 113 old patients with microalbuminuria, who were suffered from hypertension or diabetes, were involved in the study. Patients were divided into two groups, irbesartan group or control group, all received strictly antihypertensive therapy with irbesartan or without any angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) or angiotensin receptor blocker (ARB). Results The average levels of systolic blood pressure and diastolic blood pressure in two groups decreased significantly compared with baseline levels ($P < 0.05$). But, the levels of blood pressure had little difference between the two groups ($P > 0.05$). Urinary α_1 -microglobulin and urine microalbumin in irbesartan group after treated for 12 months were significantly decreased from 18.4 ± 6.5 mg/L to 13.5 ± 4.2 mg/L and from 78.3 ± 12.7 mg/L to 58.4 ± 9.3 mg/L, respectively ($P < 0.05$). Meanwhile, there was no such a change in control group. The serum creatinine and glomerular filtration rate changed slightly after treatment for 12 months in two groups. Conclusion Irbesartan is beneficial to reduce urinary albumin and to protect renal function in elderly patients, who suffered from hypertension or diabetes mellitus.

尿微量白蛋白 (microalbuminuria, m-Alb) 和尿 α_1 微球蛋白 (α_1 -microglobulin, α_1 -MG) 增加是肾功能损害的最早信号,一旦出现大量蛋白尿,肾功能的恶化将不可逆转。血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI) 和血管紧张素 II 受体阻滞剂 (angiotensin receptor blocker, ARB) 类

[收稿日期] 2011-05-03
[作者简介] 杨彬, 博士, 主治医师, 研究方向为老年高血压疾病的基础与临床研究, E-mail 为 yangbin888@ yahoo. com. cn。
通讯作者戚本玲, 博士, 副教授, 研究方向为老年性血管性疾病基础与临床, E-mail 为 qibenlingok@ 163. com。陈学林, 硕士, 副主任医师, 研究方向为心血管性疾病的研究。

药物具有独立于降压作用之外的肾功能保护作用。其中,厄贝沙坦的临床证据最为丰富。本研究探讨老年患者连续应用厄贝沙坦 12 个月对降低蛋白尿和稳定肾小球滤过率的作用。

1 对象和方法

1.1 研究对象

2007 年初至 2010 年 2 月期间我院收治高血压病或糖尿病伴尿 m-Alb 升高的老年患者 (>60 岁)。排除患有继发性高血压、肾小球肾炎、泌尿系统感染、肾囊肿、血尿、痛风、恶性肿瘤、严重贫血、严重肝肾功能不全等疾病的患者。入选病例 113 例。其中,男 80 例,女 33 例,年龄 67.5 ± 7.5 岁。71 例患者连续使用厄贝沙坦 12 个月(厄贝沙坦组),每日 150~300 mg;其余 42 例未使用 ACEI 或 ARB 药物(对照组)。

1.2 资料收集

收集两组的基线资料,如患者血压水平、血肌酐(serum creatinine,Scr)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血脂、尿微量蛋白、肝功能。12 个月后复查血压,Scr、尿 m-Alb 和尿 α_1 -MG。肾小球滤过率估算值(estimated glomerular filtration rate,eGFR)采用 2006 年中国 eGFR 课题协作组提出的改良简化的 MDRD 方程^[1]计算, $eGFR [mL/(min \cdot 1.73 m^2)] = 175 \times (Pcr)^{-1.234} \times (年龄)^{-0.179} \times (0.79 女性)$ 。

1.3 检测方法

采用标准袖带水银式血压计测量右上臂坐位血压,间隔 1 min,连测 3 次,取平均值。取清晨空腹静脉血行肝肾功能、HbA1c、血脂等项目检测。留置清晨尿,检测尿微量蛋白。检测方法为速率散射比浊法,仪器为 IMAGE 800 免疫化学系统(美国 beckman coulter 公司)。

1.4 统计学方法

所有计量资料首先进行正态分布检验,符合正态分布的资料,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 SPSS11.0 软件进行分析。两组计量资料间的比较采用 *t* 检验;治疗前后配对的资料间采用配对 *t* 检验;计数资料间的比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般临床资料

对纳入研究对象的 113 例患者进行统计学分析,两组患者的基本情况比较差异无统计学意义(*P* > 0.05;表 1)。

表 1. 两组患者的基线情况($\bar{x} \pm s$)
Table 1. The baseline conditions in two groups

基线资料	厄贝沙坦组	对照组
男/女(例)	51/20	29/13
年龄(岁)	66.4 ± 4.1	66.1 ± 6.2
HbA1c	6.8% ± 1.3%	6.7% ± 1.6%
TC (mmol/L)	4.8 ± 1.2	5.0 ± 1.3
TG (mmol/L)	2.3 ± 0.4	2.4 ± 0.4
血清尿酸(μmol/L)	352.6 ± 56.3	365.8 ± 52.9

2.2 血压变化

两组用药后,收缩压和舒张压均明显下降(*P* < 0.05)。治疗前及治疗后两组血压比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05;表 2)。

2.3 肾功能相关指标变化

治疗 1 年后,厄贝沙坦组尿 α_1 -MG 和尿 m-Alb 较治疗前显著下降(*P* < 0.05),其中,尿 α_1 -MG 下降了 26.6%,尿 m-Alb 下降了 25.4%。对照组 α_1 -MG 和尿 m-Alb 有所下降,但差异无统计学意义。强化治疗后两组 Scr 略有上升,eGFR 略有下降,但差异无统计学意义(表 2)。

表 2. 两组治疗前后血压和肾功能相关指标的变化($\bar{x} \pm s$)

Table 2. The changes of blood pressure and renal related indicators after treatment in two groups of patients

参 数	对照组 (<i>n</i> = 42)		厄贝沙坦组 (<i>n</i> = 71)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
SBP (mmHg)	130.2 ± 13.4	123.8 ± 12.9 ^a	128.7 ± 11.2	122.5 ± 11.7 ^a
DBP (mmHg)	73.8 ± 8.2	69.1 ± 6.7 ^a	73.1 ± 9.4	70.4 ± 7.2 ^a
α_1 -MG (mg/L)	17.8 ± 7.1	17.1 ± 5.9	18.4 ± 6.5	13.5 ± 4.2 ^{ab}
m-Alb (mg/L)	83.5 ± 13.2	79.4 ± 11.9	78.3 ± 12.7	58.4 ± 9.3 ^{ab}
Scr (μmol/L)	98.9 ± 14.6	104.1 ± 16.7	98.5 ± 13.4	101.3 ± 17.8
GFR [mL/(min · 1.73m ²)]	72.3 ± 7.2	71.2 ± 8.4	73.6 ± 8.1	71.7 ± 8.3

a 为 *P* < 0.05,与治疗前比较;b 为 *P* < 0.05,与对照组比较。

3 讨 论

近年来,慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的发病率呈逐步增加的趋势,成为继心血管疾病、肿瘤、糖尿病之后的又一个威胁人类健康的重要疾病^[2]。除了原发性慢性肾小球肾炎以外,糖尿病和高血压已成为引起CKD第2位或第3位的原因。高血压或高血糖可以造成肾小球高灌注、高滤过性损害,肾小球滤过膜的生理完整性遭到破坏,最初为小分子量的蛋白质滤除增加,当肾小管重吸收功能也受到一定损害时,尿微量蛋白排泄增加,表现为尿微量蛋白阳性。肾脏损害早期,如果能够及时治疗,逆转纤维化,尚可修复肾小球,消除蛋白尿。但当尿中m-Alb超过200 mg/L时,肾脏损害往往已经比较严重甚至不可逆转,可见及早进行干预治疗的重要性。本文通过对尿微量蛋白升高的患者进行对照研究,观察厄贝沙坦对减轻尿微量蛋白的作用。

本文患者尿微量蛋白增加,eGFR大多在90 mL/(min·1.73 m²)以下。根据2005年国际肾脏病学整体预后工作组提出的慢性肾脏病定义^[3],这部分患者已处于慢性肾脏病第Ⅱ期或第Ⅲ期。根据Lovett等有关衰老的纵向研究显示,在1000名年龄在22~97岁的男性志愿者中,年龄的增长和平均动脉压的升高是肾功能下降的独立危险因素。40岁以后,肾血浆流量开始降低,GFR则以每年0.750~1.005 mL/(min·1.73 m²)的速度递减。合并糖尿病、心血管疾病的老年人,GFR下降更快。因此,老年人肾储备功能降低,需要尽可能避免新的危险因素,延缓肾功能的进一步降低。

研究证实,血管紧张素Ⅱ的存在是肾小球病变的重要因素^[4]。血管紧张素转化酶抑制剂厄贝沙坦对于高血压或糖尿病患者具有明确的肾脏保护作用。PRIME研究显示^[5],高血压合并2型糖尿病m-Alb尿的患者接受厄贝沙坦治疗2年,有1/3的患者尿蛋白排放量恢复正常,发生糖尿病肾病的相对风险降低了70%;肾病进展或死亡的危险性降低20%。在我国“厄贝沙坦治疗2型糖尿病伴白蛋白尿患者有效性和安全性多中心随机双盲对照研究”中^[6],厄贝沙坦治疗24周后,尿白蛋白排泄率与基线相比显著下降,且与血压变化幅度无关。本文通过对71例使用厄贝沙坦及42例未使用厄贝沙坦的效果进行对照,发现厄贝沙坦治疗1年后,尿α₁-MG

和尿m-Alb较治疗前分别下降了26.6%和25.4%。其机制除了与特异性阻断血管紧张素Ⅱ受体AT1,相对扩张肾小球出球小动脉,改善肾内血流动力学有关外,还与其他非动力学作用有关,如抑制系膜细胞增殖和基质合成、松弛系膜细胞以降低肾小球滤过膜的通透性、减轻尿蛋白对肾小球和肾间质的毒性、改善脂质代谢等^[7,8]。本实验中,厄贝沙坦组Scr和eGFR未明显改善,不排除与观察的时间较短,肾功能的改善有一个较长的过程有关。

总之,老年高血压或糖尿病患者的肾功能损害发生率高。尿微量蛋白检测有利于早期发现慢性肾功能不全。厄贝沙坦除降压以外,对肾功能轻度损害的老年患者还有非压力机制的肾脏保护作用。

[参考文献]

[1] 全国eGFR课题协作组. MDRD方程在我国慢性肾脏病患者中的改良和评估[J]. 中华肾脏病杂志, 2006, 22(10): 589-595.

[2] Wen CP, Cheng TY, Tsai MK, et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan [J]. Lancet, 2008, 371 (9631): 2 173-182.

[3] Brosius FC, Hostetter TH, Kelepouris E, et al. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease [J]. Circulation, 2006, 114: 1 083-087.

[4] 许辉, 刘抗寒, 陶立坚. 血管紧张素Ⅱ在5/6肾切除动物模型EMT中作用的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2009, 19(15): 2 250 -253.

[5] Kiberd B. The chronic kidney disease epidemic: stepping back and looking forward [J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(11): 2 967-973.

[6] Persson F, Rossing P, Hovind P, et al. Endothelial dysfunction and inflammation predict development of diabetic nephropathy in the irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria (IRMA 2) study [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2008, 68(8): 731-738.

[7] 杨沿浪, 张道友, 陈卫东, 等. 血管紧张素受体阻断剂对慢性肾病患者尿蛋白、脂质代谢及炎症因子的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16(6): 476-478.

[8] 杨玉红, 张洪波, 柴国禄, 等. 2型糖尿病肾病患者血浆脂联素水平的变化及肾素血管紧张素系统对其影响[J]. 中国现代医学杂志, 2008, 18(9): 1 257-260.

(此文编辑 许雪梅)