

•临床研究•

[文章编号] 1007-3949(2008)16-06-0476-03

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

杨沿浪¹, 张道友¹, 陈卫东², 黄杨杨³, 李龙海⁴, 汪裕伟¹, 朱新俭¹, 徐海红¹, 杨利才¹

(1. 皖南医学院附属弋矶山医院肾内科, 安徽省芜湖市 241001; 2. 蚌埠医学院附属医院肾内科, 安徽省蚌埠市 233000; 3. 马鞍山钢铁公司总医院肾内科, 安徽省马鞍山市 243003; 4. 阜阳市第二人民医院肾内科, 安徽省阜阳市 236037)

[关键词] 内科学; 苯那普利; 缬沙坦; 脂质代谢; 血管紧张素 Ang II ; 白细胞介素1; C反应蛋白

[摘要] 目的 观察血管紧张素系统阻断剂对慢性肾脏疾病患者脂质代谢、血管紧张素 Ang II 、白细胞介素1及C反应蛋白水平的影响。方法 89例伴有蛋白尿的慢性肾小球疾病患者随机分为三组: 苯那普利组($n=30$)、缬沙坦组($n=30$)和联合治疗(苯那普利+缬沙坦)组($n=29$), 治疗8~12周。分别检测血脂、血管紧张素 Ang II 、白细胞介素1和C反应蛋白水平及24h尿蛋白定量。结果 治疗后各组血清总胆固醇水平显著降低; 联合治疗组甘油三酯水平显著降低($P<0.05$); 苯那普利组和联合治疗组对低密度脂蛋白、载脂蛋白B水平的影响大于缬沙坦组($P<0.01$)。苯那普利组及联合治疗组血清血管紧张素 Ang II 水平较治疗前显著降低($P<0.05$), 而缬沙坦组血清血管紧张素 Ang II 水平较治疗前上升($P<0.05$)。血清白细胞介素1和C反应蛋白水平较治疗前下降($P<0.05$)。治疗后各组蛋白尿均降低($P<0.05$), 联合治疗组降低蛋白尿疗效优于苯那普利组及缬沙坦组($P<0.05$), 苯那普利组与缬沙坦组之间差别无统计学意义。结论 血管紧张素阻断剂可改善慢性肾脏疾病患者脂质代谢紊乱, 下调血清血管紧张素 Ang II 、白细胞介素1及C反应蛋白的表达, 降低尿蛋白, 联合治疗用药疗效更佳。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effects of Angiotensin Receptor Blockers on Proteinuria, Lipid Metabolism and Inflammatory Factors in patient with Chronic Glomerular Disease

YANG Yan-Lang, ZHANG Dao-You, CHEN Wei-Dong, HUANG Yang-Yang, LI Hong-Long, WANG Yu-Wei, ZHU Xir-Jian, XU Hong-Hong, and YANG Li-Cai

(Department of Nephrology, Affiliated Yijishan Hospital, Wannan Medical College, Wuhu 241001, China)

[KEY WORDS] Benazepril; Valsartan; Lipid Metabolism; Angiotensin Ang II ; Interleukin 1; C-Reaction Protein

[ABSTRACT] Aim To investigate the effect of angiotensin system blockers on the levels of serum angiotensin Ang II , interleukin 1 (IL-1), C-reaction protein (CRP) and lipid metabolism in patient with chronic glomerular disease. Methods 89 cases of chronic glomerular disease were randomly divided into 3 groups: benazepril group ($n=30$), valsartan group ($n=30$) and combination of benazepril and valsartan group ($n=29$). Serum Ang Ang II , IL-1, CRP, quantity of 24 hour urinary protein and lipid were measured before and after 8~12 weeks therapy. Results Serum total cholesterol were effectively decreased in 3 groups after therapy. Combination of benazepril and valsartan therapy reduced triglyceride effectively. Benazepril group and combination of benazepril and valsartan group have more influence on the low density lipoprotein (LDL), apolipoprotein B than valsartan group ($P<0.01$). Meanwhile the levels of serum Ang Ang II was effectively decreased in benazepril group and combination of benazepril and valsartan group ($P<0.05$), in contrast to valsartan group, the level of serum Ang Ang II was increased ($P<0.05$). The levels of serum IL-1 and CRP were significantly reduced after therapy ($P<0.05$). Therapeutic alliance group decreased proteinuria more effectively than that of benazepril alone or valsartan alone ($P<0.05$). Conclusions

The combination of benazepril and valsartan may reduce the level of serum Ang Ang II , IL-1 and CRP, decrease urine protein excretion and ameliorate lipid metabolism in patients with chronic glomerular disease.

慢性肾脏疾病常表现脂质代谢紊乱。研究表

明脂质代谢紊乱可以激活肾脏局部的肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)^[1], 诱导炎症细胞浸润, 释放炎症因子, 加速肾脏损害。本研究旨在观察阻断RAS对血脂、血清血管紧张素 Ang II 、白细胞介素1(interleukin 1, IL-1)及C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)的影响。

[收稿日期] 2007-12-25

[修回日期] 2008-04-01

[基金项目] 安徽省首批学术带头人基金(2002HBL25)

[作者简介] 杨沿浪, 硕士, 医师, 研究方向为慢性肾小球疾病, E-mail 为 yangyanlang@126.com。通讯作者张道友, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为慢性肾小球疾病。张卫东, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为慢性肾小球疾病。

1 对象和方法

1.1 研究对象

慢性肾脏病患者 89 例,男 42 例,女 47 例,年龄 44.1 ± 9.2 岁。入选标准:原发性慢性肾小球疾病,排除糖尿病肾病、狼疮性肾炎等继发性肾脏疾病;④24 h 尿蛋白定量 > 0.5 g; ④血压 $> 120/80$ mmHg; 血肌酐 < 354 μ mol/L; 曾用血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体阻断剂者须停用达 2 周以上; 治疗前及治疗过程中无明显感染,未服用任何降脂药物。入选病例中 32 例行肾活检术,其中 IgA 肾病 16 例,系膜增生性肾病 5 例,局灶硬化性肾病 4 例,微小病变肾病 3 例,膜性增生性肾病 3 例,膜性肾病 1 例。

1.2 研究方法

将入选者随机分为三组:苯那普利组 30 例,口服苯那普利 10 mg/d; 缬沙坦组 30 例,口服缬沙坦 80 mg/d; 联合治疗组 29 例,口服苯那普利 10 mg/d 和缬沙坦 80 mg/d。观察 8~12 周。

1.3 指标检测

治疗前后分别空腹采静脉血,2 h 内常规离心分离血清,部分血清即刻送检总胆固醇、甘油三酯、低

密度脂蛋白、高密度脂蛋白、载脂蛋白 A、载脂蛋白 B 和 CRP。部分血清 -20°C 冰箱贮存待测 Ang ①和 IL-1 水平。留取 24 h 尿液,采用连苯三酚化学终点法检测 24 h 尿蛋白。

1.4 统计学方法

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后比较采用配对 t 检验,多组计量资料比较采用 One-Way ANOVA 分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后尿蛋白的变化

治疗后各组尿蛋白均降低 ($P < 0.01$), 联合治疗组降低尿蛋白优于苯那普利组和缬沙坦组 ($P < 0.05$), 苯那普利组与缬沙坦组之间差异无统计学意义(表 1)。

2.2 治疗前后脂质代谢的变化

治疗后各组血清总胆固醇水平均显著降低 ($P < 0.01$), 联合治疗组甘油三酯水平降低 ($P < 0.05$), 苯那普利组和联合治疗组低密度脂蛋白、载脂蛋白 B 水平明显降低 ($P < 0.01$)。治疗前后各组高密度脂蛋白、载脂蛋白 A 变化不明显(表 1)。

表 1. 治疗前后各组血脂及尿蛋白变化

分 组	贝那普利组 (n= 30)		缬沙坦组 (n= 30)		联合治疗组 (n= 29)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
总胆固醇 (mmol/L)	7.30 \pm 3.34	5.76 \pm 1.44 ^a	6.61 \pm 2.91	5.17 \pm 1.12 ^a	6.73 \pm 2.05	5.05 \pm 1.24 ^a
甘油三酯 (mmol/L)	1.88 \pm 0.93	1.96 \pm 0.84	2.04 \pm 1.06	2.15 \pm 1.01	1.92 \pm 1.16	1.49 \pm 0.86 ^b
高密度脂蛋白 (mmol/L)	1.46 \pm 0.52	1.49 \pm 0.68	1.54 \pm 0.72	1.31 \pm 0.43	1.22 \pm 0.39	1.29 \pm 0.42
载脂蛋白 A (mmol/L)	1.31 \pm 0.21	1.39 \pm 0.25	1.32 \pm 0.20	1.35 \pm 0.21	1.31 \pm 0.19	1.39 \pm 0.22
低密度脂蛋白 (mmol/L)	3.75 \pm 0.83	3.04 \pm 0.47 ^b	3.61 \pm 0.82	3.37 \pm 0.78	3.69 \pm 0.95	3.14 \pm 0.71 ^b
载脂蛋白 B (mmol/L)	1.60 \pm 0.29	1.19 \pm 0.20 ^b	1.59 \pm 0.35	1.49 \pm 0.32	1.58 \pm 0.41	1.13 \pm 0.23 ^b
24 h 尿蛋白 (g)	2.44 \pm 1.91	1.17 \pm 0.51 ^b	2.33 \pm 1.17	1.18 \pm 0.76 ^b	2.31 \pm 1.74	0.68 \pm 0.41 ^{bcd}

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与治疗前比较; c 为 $P < 0.05$, 与贝那普利组比较; d 为 $P < 0.05$, 与缬沙坦组比较。

2.3 治疗前后血清血管紧张素 ①、白细胞介素 1 和 C 反应蛋白水平的变化

治疗后联合治疗组和苯那普利组 Ang ①水平均

较治疗前下降, 而缬沙坦组 Ang ①水平提高 ($P < 0.05$)。治疗后各组血清 IL-1 和 CRP 水平较治疗前下降 ($P < 0.05$), 但各组间差异无显著性(表 2)。

表 2. 治疗前后各组血清血管紧张素 ①、白细胞介素 1 和 C 反应蛋白水平的变化

指 标	苯那普利组 (n= 30)		缬沙坦组 (n= 30)		联合治疗组 (n= 29)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
Ang ① (ng/L)	546.6 \pm 202.8	380.2 \pm 210.9 ^b	526.2 \pm 169.6	612.9 \pm 149.5 ^a	539.8 \pm 226.3	441.3 \pm 161.1 ^b
IL-1 (ng/L)	9.85 \pm 3.05	8.16 \pm 2.34 ^a	9.97 \pm 3.03	8.43 \pm 2.39 ^a	9.63 \pm 2.86	7.75 \pm 2.83 ^a
CRP (ng/L)	7.12 \pm 2.56	5.44 \pm 1.81 ^a	7.09 \pm 2.53	5.77 \pm 1.67 ^a	7.15 \pm 2.54	5.42 \pm 1.58 ^a

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与治疗前比较。

3 讨论

大量蛋白尿患者脂质代谢紊乱并导致心血管疾病发病率显著增高,这与患者血浆卵磷脂胆固醇酰基转移酶、脂蛋白脂酶水平下降及胆固醇转运蛋白活性增强引起脂质代谢异常有关。卵磷脂胆固醇酰基转移酶缺乏可导致高密度脂蛋白 2 生成减少,促发高胆固醇血症^[2]。Shearer 等^[3]报道低蛋白血症可致内皮细胞相关的脂蛋白脂酶减少,并且与内皮细胞结合力降低^[4]。脂蛋白脂酶是脂解过程的限速酶,影响富含甘油三酯的脂蛋白分解代谢。胆固醇转运蛋白活性增强,促进高密度脂蛋白内胆固醇酯转运至极低密度脂蛋白和低密度脂蛋白^[5],加速肾病患者低密度脂蛋白合成,以代偿患者降低血浆蛋白和胶体渗透压^[6]。

本研究中,治疗后各组蛋白尿均降低,以联合治疗组降低蛋白尿效果尤为显著,且脂质代谢异常得到改善,表现为治疗后各组血清总胆固醇显著降低,联合治疗组甘油三酯降低,苯那普利组和联合治疗组低密度脂蛋白、载脂蛋白 B 水平明显降低,说明血管紧张素转化酶抑制剂类药物具有独立改善脂质代谢紊乱作用^[7],具体机制尚待进一步研究。

血管紧张素 $\text{Ang} \text{ II}$ 是一种具有促生长特性的强力缩血管因子,与动脉硬化密切相关^[8],同时在慢性肾病进展中起着重要的作用。有效抑制肾素—血管紧张素—醛固酮系统激活可延缓肾动脉粥样硬化^[9]。高脂血症可激活肾脏局部的而加速肾脏损害^[1]。脂蛋白本身可以作为促炎症介质,刺激系膜细胞产生炎症因子^[10],阻断高血脂对系膜细胞表面低密度脂蛋白受体表达的负反馈调节,使系膜细胞即使在高脂环境下也表达大量的低密度脂蛋白受体,低密度脂蛋白被大量摄入系膜细胞内,超过其清除能力而使之最终变成泡沫细胞,并释放大炎症因子,形成恶性循环,加速肾脏局部炎症病变^[11]。IL-1 和 CRP 在炎症反应中起重要作用,同时是标志炎症反应程度的重要炎症介质。本研究发现,联合

治疗组和苯那普利组 $\text{Ang} \text{ II}$ 水平均较治疗前显著下降,且两者下降水平相似,说明 ACEI 决定 $\text{Ang} \text{ II}$ 水平,其中缬沙坦组与治疗前相比 $\text{Ang} \text{ II}$ 水平提高,与文献^[12]报道一致。治疗后各组血清 IL-1、CRP 比治疗前显著降低,但各组间差异无显著性。

以上结果表明脂质代谢异常和蛋白尿及炎症因子之间存在着互为影响的关系,阻断 RAS 减少 $\text{Ang} \text{ II}$ 可降低尿蛋白,改善脂质代谢紊乱,并进而延缓慢性肾病患者肾功能减退速率及心血管疾病发病率。

[参考文献]

- [1] Mazzolai L, Korber M, Bouzourene K, et al. Severe hyperlipidemia causes impaired renin-angiotensin system function in apolipoprotein E deficient mice [J]. *Atherosclerosis*, 2006, **186** (1): 86-91.
- [2] Vaziri ND, Liang K, Parks JS. Acquired lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency in nephritic syndrome [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2001, **280** (5): F823-828.
- [3] Shearer GC, Stevenson FT, Atkinson DN, et al. Hypoalbuminemia and proteinuria contribute separately to reduced lipoprotein catabolism in the nephrotic syndrome [J]. *Kidney Int*, 2001, **59**: 179-189.
- [4] Shearer GC, Kaysen GA. Proteinuria and plasma compositional changes contribute to defective lipoprotein catabolism in the nephritic syndrome by separate mechanisms [J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, **37** (1 Suppl 2): S119-S122.
- [5] Borggreve SE, De Vries R, Dullaart RPF. Alterations in high density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: role of lipolytic enzymes, lecithin:cholesterol acyltransferase and lipid transfer proteins [J]. *Eur J Clin Invest*, 2003, **33**: 1 051-069.
- [6] de Zeeuw D, Veldman MG, Kaysen GA, Barrett HA, et al. Increased VLDL in nephrotic patients results from a decreased catabolism while increased LDL results from increased synthesis [J]. *Kidney Int*, 1998, **53**: 994-1 001.
- [7] Ruggenenti P, Mese N, Pisoni R, et al. Diverse effects of increasing lisinopril doses on lipid abnormalities in chronic nephropathies [J]. *Circulation*, 2003, **107**: 586-592.
- [8] 王允,丁华. 血管紧张素 $\text{Ang} \text{ II}$ 型受体拮抗剂抗动脉粥样硬化机制研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (6): 810-812.
- [9] 淡红,潘其兴,梁纯香,等. 氯沙坦、卡托普利及联合治疗用药对肾动脉粥样硬化的干预[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11** (4): 299-303.
- [10] Nishida Y, Yorioka N, Oda H, et al. Effect of lipoproteins on cultured human mesangial cells [J]. *Am J Kidney Dis*, 1997, **29** (6): 919-930.
- [11] Ruan XZ, Varghese Z, Powis SH, et al. Dysregulation of LDL receptor under the influence of inflammatory cytokines: a new pathway for foam cell formation [J]. *Kidney Int*, 2001, **60**: 1 716-725.
- [12] Komine N, Khang S, Wead LM, et al. Effect of combining an ACE inhibitor and an angiotensin $\text{Ang} \text{ II}$ receptor blocker on plasma and kidney tissue angiotensin levels [J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, **39**: 159-164.

(此文编辑 文玉珊)