

培哚普利联合缬沙坦对高血压合并糖尿病患者微量蛋白尿的影响

杨红霞¹, 蒋恒波¹, 张 蔚¹, 莫世芳², 莫 龙³

(1. 湖南永州职业技术学院, 湖南, 永州 425006; 2. 南华大学医学院; 3. 中南大学湘雅医院心内科)

摘要: **目的** 通过观察培哚普利联合缬沙坦对高血压合并糖尿病患者蛋白尿的影响, 来探讨培哚普利联合缬沙坦对肾脏的保护作用。 **方法** 将 135 例高血压合并糖尿病患者随机分为培哚普利组(培哚普利 4 mg/天)、缬沙坦组(缬沙坦 80 mg/天)和联合用药组(缬沙坦 80 mg/天 + 培哚普利 4 mg/天)。各组均治疗 8 周。观察治疗前后血清肌酐定量、24 h 尿蛋白总量及血压的变化。 **结果** 治疗 8 周后, 3 组血清肌酐定量较治疗前稍有减低, 但差异无统计学意义($P > 0.05$); 3 组 24 h 尿蛋白总量、血压较治疗前明显降低($P < 0.05$), 联合用药组比培哚普利组或缬沙坦组下降更显著($P < 0.05$), 而培哚普利组与缬沙坦组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。 **结论** 培哚普利联合缬沙坦能有效降低高血压合并糖尿病患者血压, 减少蛋白尿, 具有肾脏保护作用。

关键词: 培哚普利; 缬沙坦; 高血压; 糖尿病; 微量蛋白尿

中图分类号: R544.1

文献标识码: A

Combination Treatment Effects of Perindopril and Valsartan on Microdose Proteinuria in Patients With the Combination of Hypertension and Diabetes Mellitus

YANG Hongxia, JIANG Hengbo, ZHANG Wei, et al

(Yongzhou Vocational Technical College, Yongzhou, Hunan 425006, China)

Abstract: **Objective** To investigate the renal protective effects of the combination treatment of perindopril and valsartan in patients with the combination of hypertension and diabetes. **Methods** A total of 200 patients with the combination of hypertension and diabetes mellitus were divided to three groups randomly. Perindopril group were treated with perindopril; Valsartan group were treated with valsartan; combination treatment group were treated with both perindopril and valsartan. After 8 weeks, blood pressure, 24 h-urine microdose protein and serum creatinine level were investigated. **Results** The blood pressure level, 24h-urine microdose protein of all three groups were lowered, and the changes in combination treatment of perindopril and valsartan group were more significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Combination treatment of perindopril and valsartan was more effective in decreasing microdose proteinuria and controlling blood pressure. Combination treatment of perindopril and valsartan maybe have renal protection efficacy.

Key words: perindopril; valsartan; hypertension; diabetes mellitus; microdose proteinuria

近年来,原发性高血压和 2 型糖尿病的发病率呈上升趋势,尤其是合并有 2 型糖尿病时肾损害的发生率明显增高,而肾功能早期改变的一项敏感指标是尿微量蛋白的增高,因此,如何选择药物有效降压并能减少尿微量蛋白水平对于保护肾脏、延缓肾

功能衰竭具有重要意义。研究表明,血管紧张素转换酶抑制剂虽然能有效降压,并减少尿蛋白漏出^[1],但是并不能起到最大降低尿蛋白的作用^[2],因此可能需要较大剂量用药(比降血压所需量大),或联合应用血管紧张素 II 受体拮抗剂^[3]。本文通过观察培哚普利联合缬沙坦对高血压合并糖尿病患者蛋白尿的影响,来探讨其对高血压合并糖尿

病患者肾脏的保护作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择本院2007年8月~2009年12月住院治疗的高血压合并糖尿病患者135例。其中高血压诊断符合WHO制定的高血压最新诊断标准,糖尿病诊断符合1999年WHO制定的糖尿病最新诊断标准,并排除肾动脉狭窄、严重肝肾功能损害、脑卒中、继发性高血压、心力衰竭及1型糖尿病患者。将这些患者随机分为缬沙坦组、培哌普利组以及联合用药组。缬沙坦组男性29例,女性16例;培哌普利组男性28例,女性17例;联合用药组男性30例,女性15例。3组患者一般资料如性别、年龄、入院时收缩压和舒张压、血脂、血糖、尿微量蛋白等比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方法

缬沙坦组予缬沙坦80 mg/天(商品名代文,北京诺华制药有限公司);培哌普利组予培哌普利4 mg/天(商品名雅施达,北京施维雅制药有限公司);联合用药组予用缬沙坦80 mg/天+培哌普利4 mg/天,均治疗8周。患者的目标血压为 $<130/80$ mmHg,且 $>100/65$ mmHg^[4]。根据病情需要,所有患者均予糖尿病饮食、优质低蛋白摄入,还同时使用降血糖、降血脂药等治疗。

1.3 观察指标

所有患者给药前及治疗过程中每天检查晨起活动前血压,血压测量参照中国高血压防治指南^[5]。给药前和用药后各检查1次24 h尿蛋白定量,同时测定给药前和给药后血清肌酐水平。

1.4 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 各组治疗前后血清肌酐水平的比较

表1提示,与治疗前比较,3组血清肌酐水平均稍有下降,但差异无显著性($P>0.05$)。

2.2 各组治疗前后24 h尿微量蛋白水平的比较

表2提示,与治疗前比较,3组24 h尿微量蛋白水平均有明显下降($P<0.05$)。治疗后联合用药组

24 h尿微量蛋白下降明显强于单用缬沙坦或单用培哌普利组($P<0.05$)。缬沙坦组与培哌普利组比较,差异无显著性($P>0.05$)。

表1 各组血清肌酐水平的比较($\mu\text{mol/L}$)

Table 1 Comparison of serum creatinine level in three groups($\mu\text{mol/L}$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
缬沙坦组	45	84.4 $\pm$ 12.8	82.3 $\pm$ 13.0
培哌普利组	45	83.7 $\pm$ 11.7	81.9 $\pm$ 10.4
联合用药组	45	84.9 $\pm$ 11.7	74.1 $\pm$ 9.7

表2 各组治疗前后24 h尿微量蛋白水平的比较(g/24 h)

Table 2 Comparison of 24 h-urine microdose protein level in three groups(g/24 h)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
缬沙坦组	45	1.55 $\pm$ 0.07	1.45 $\pm$ 0.08 ^a
培哌普利组	45	1.51 $\pm$ 0.04	1.42 $\pm$ 0.06 ^a
联合用药组	45	1.51 $\pm$ 0.06	1.27 $\pm$ 0.05 ^{bc}

a:与同组治疗前比较, $P<0.05$;b:与同组治疗前比较, $P<0.01$;c:与缬沙坦组或培哌普利组比较, $P<0.05$

2.3 各组治疗前后血压比较

表3提示,与治疗前比较,3组收缩压和舒张压均有明显降低($P<0.01$),联合用药组较单用缬沙坦或培哌普利组降压效果更明显($P<0.05$)。

表3 各组治疗前后血压的比较(mmHg)

Table 3 Comparison of the blood pressure level in three groups(mmHg)

组别	<i>n</i>	治疗前		治疗后	
		收缩压	舒张压	收缩压	舒张压
缬沙坦组	45	163.7 $\pm$ 8.7	97.5 $\pm$ 4.4	139.2 $\pm$ 9.5 ^a	83.2 $\pm$ 4.6 ^a
培哌普利组	45	162.0 $\pm$ 10.4	97.0 $\pm$ 3.8	138.7 $\pm$ 8.9 ^a	84.7 $\pm$ 3.8 ^a
联合用药组	45	165.7 $\pm$ 9.9	98.7 $\pm$ 5.8	127.3 $\pm$ 6.2 ^{ab}	75.0 $\pm$ 5.5 ^{ab}

a:与同组治疗前比较, $P<0.01$;b:与缬沙坦组或培哌普利组比较, $P<0.05$

3 讨论

微量蛋白尿是高血压和糖尿病患者肾脏损害的早期表现。研究表明,高血压合并糖尿病患者的蛋白尿与肾素-血管紧张素系统(RAS)密切相关^[6],而Ang II是RAS的主要活性物质,它与受体结合后可直接或间接发挥多种生物学效应^[7],因此,Ang II在

高血压合并糖尿病患者肾脏损害中起重要作用。

血管紧张素转换酶抑制剂与血管紧张素受体拮抗剂通过不同途径减弱或消除了血管紧张素Ⅱ生物学效应从而达到降低血压,减少蛋白尿,减慢肾功能不全的进展。大量研究资料表明,血管紧张素转换酶抑制剂与血管紧张素受体拮抗剂对肾脏的保护作用优于其他降压药^[8],且循证医学证据表明,两药合用有肾保护作用^[9]。由于 AngⅡ的产生除血管紧张素转移酶途径外还存在其他途径^[10],因此血管紧张素受体拮抗剂亦不能完全阻断 RAS。另外,ACEI 可致缓激肽(BK)积聚,BK 具有舒血管作用,可能对 ACEI 减少蛋白尿、降低血压的有一定的作用,因而 ACEI 和 ARB 联合治疗能取长补短,发挥更好的疗效^[11]。

另外,临床资料发现,对于非糖尿病肾病患者福辛普利和氯沙坦在减少蛋白尿疗效上相似,但是群多普利和氯沙坦联合治疗比单独使用任何一种药物肾脏保护作用更为突出^[12]。对早期 2 型糖尿病肾病的研究发现,在血压控制相当的情况下,赖诺普利和坎地沙坦减少尿白蛋白排泄的疗效相近,在 2 型糖尿病微量白蛋白尿合并高血压患者,坎地沙坦和赖诺普利联合应用较任何单一用药有更强的降压作用^[13]。

本研究发现,单独应用培哚普利和缬沙坦时患者血清内生肌酐、24 h 尿微量蛋白以及血压变化不明显,与单独应用培哚普利或缬沙坦比较,培哚普利与缬沙坦联合治疗后,明显减少 24 h 尿微量蛋白,并且血压下降效果更好,说明联合用药优于单一用药,这可能是联合用药双重阻断 RAS 系统的结果。

总之,联合应用培哚普利和缬沙坦在降低血压、减少蛋白尿、保护肾功能方面具有一定的潜力。但是远期效果还需要长时间和大规模的临床研究来证实。

参考文献:

[1] 孙红. 血管紧张素转换酶抑制剂对高血压合并糖尿病患者蛋白尿的治疗作用[J]. 职业与健康, 2008, 24 (21): 2355-2356.

[2] Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease, a meta-analysis of patient-level data [J]. *Ann Intern Med*, 2001, 135 (2): 73-87.

[3] 姜探奇, 李超, 汤颖, 等. 大剂量 ACEI 和 (或) ARB 治疗慢性肾脏病的临床对照研究 [J]. *中华内科杂志*, 2006, 45 (7): 583-584.

[4] Luno J, Praga M, de Vinuesa SG. The reno-protective effect of the dual blockade of the rennin angiotensin system (RAS) [J]. *Curr Pharm Des*, 2005, 11 (10): 1291-300.

[5] 中国高血压防治指南修订委员会. 2004 年中国高血压防治指南 (实用本) [J]. *中华心血管病杂志*, 2004, 12 (6): 483-485.

[6] 陈刚. 氯沙坦与硝苯地平控释片联合治疗高血压合并糖尿病 47 例 [J]. *临床医学*, 2009, 18 (19): 62-63.

[7] 陈朝红, 郭啸华. 血管紧张素Ⅱ的致炎作用及机制/肾脏病与透及机制 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2002, 11 (3): 265-268.

[8] 何新霞, 薛燕, 韩卫红, 等. 联合应用血管紧张素转换酶抑制剂与血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂对糖尿病肾病患者肾保护作用的临床研究 [J]. *临床荟萃*, 2007, 16 (22): 1191-1192.

[9] 李拥军, 吴绮楠, 花戎, 等. 血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂和血管紧张素转换酶抑制剂联合应用的利与弊 [J]. *中华高血压杂志*, 2008, 16 (10): 872-874.

[10] Ruggenenti P, Perna A, Ghevard G, et al. Renoprotective properties of ace-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria [J]. *Lancet*, 1999, 354 (9176): 359-364.

[11] Gavrasin MH, Yang XP, Liu YH, et al. Effect of ACEI, ATIRA, and combined treatment in mice with heart failure [J]. *J Cardipvasc Pharmacol*, 2000, 36 (4): 472-480.

[12] 黄景文, 杨泽福, 罗韶金, 等. 福辛普利与氯沙坦联用对高血压患者尿微量白蛋白的影响 [J]. *中华高血压杂志*, 2008, 16 (6): 508-511.

[13] Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: The Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria (CALM) study [J]. *BMJ*, 2006, 321 (7274): 1440-1444.