

· 论著 ·

ACEI联合醛固酮受体拮抗剂对高血压肾病患者 Cys-C 及尿微量蛋白的调节作用

唐焕君 (四川绵阳 404 医院, 四川 绵阳 621000)

[摘要] **目的** 探讨血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)联合醛固酮受体拮抗剂对高血压肾病患者血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(Cys-C)及尿微量蛋白的调节作用。**方法** 将患者随机分为两组,两组均给予盐酸贝那普利,试验组在 ACEI 的基础上给予螺内酯治疗。治疗后检测两组血压、肾功能、24 h 尿蛋白、Cys-C、肾小球滤过率(GFR)、尿微量蛋白,及 GFR 与 Cys-C 及尿微量蛋白的相关性。**结果** 经治疗,两组患者血压差异无统计学意义($P>0.05$);试验组肾功能明显优于对照组,24 h 蛋白尿低于对照组($P<0.05$);试验组 GFR 水平明显高于对照组,Cys-C 与尿微量蛋白明显低于对照组($P<0.05$);GFR 与 Cys-C 及尿微量蛋白呈负相关。**结论** ACEI 联合醛固酮受体拮抗剂可以改善患者肾功能,减少 24 h 血尿,治疗后伴随着 Cys-C 及尿微量蛋白的降低,GFR 的滤过能力明显提升。

[关键词] 血管紧张素转化酶抑制剂;醛固酮受体拮抗剂;高血压肾病;血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C;尿微量蛋白

[中图分类号] R544.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2018)02-0131-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.02.008

Effects of combination therapy with ACEI and aldosterone receptor antagonist on Cys-C and urinary microprotein in patients with hypertensive nephropathy

TANG Huanjun (Sichuan Mianyang 404 Hospital, Mianyang 621000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of combination therapy with ACEI and aldosterone receptor antagonist on Cys-C and urinary microprotein regulation. **Methods** Patients were randomly divided into two groups. The control group received benazepril hydrochloride only. The experimental group received benazepril and spironolactone treatment. The blood pressure, renal function, 24 h urinary protein, Cys-C, GFR, urinary microprotein and the correlation of GFR with Cys-C and urinary microprotein were recorded. **Results** There was no statistically significant difference between two groups in blood pressure ($P>0.05$). After treatment, the renal function of the experimental group was significantly improved compared to that of the control group. The 24 h urine protein, Cys-C and urinary microprotein were significantly lower in the experimental group than the control group ($P<0.05$). GFR was negatively correlated with Cys-C and urinary microprotein. **Conclusion** The combination therapy of ACEI and aldosterone receptor antagonist can improve renal function and reduce 24 h hematuria. GFR filtration ability was significantly improved with the reduction of Cys-C and urinary microprotein.

[Key words] aldosterone receptor antagonist; hypertensive nephropathy; Cys-C; urinary microprotein

我国 10%~15% 的高血压患者会发展成为慢性肾衰竭,高血压所引起的高血压肾病在慢性肾功能不全中位居第一^[1]。慢性肾功能不全的主要特征为随着时间的推移,肾功能逐渐丧失,其全球发病率在 10%~16%,病死率达 16.4/10 万,并且以每年 6%~7% 的速度增长^[2]。目前,针对高血压肾病的治疗以肾脏的保护为主要策略,血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors,

ACEI)为临床治疗中的主要药物之一,但长期使用 ACEI 可能会出现醛固酮逃逸现象,因此,临床应用中主张 ACEI 与醛固酮受体拮抗剂联合使用。本研究选用血管紧张素转化酶抑制剂盐酸贝那普利联合醛固酮受体拮抗剂螺内酯早期干预高血压肾病患者,观察其作用疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 3 月 1 日至 2017 年 3 月 1 日于四川绵阳 404 医院就诊的 59 名高血压肾病患者。纳入标准:患者符合中国高血压防治指南修订委员会

[基金项目] 国家自然科学基金(81101797)

[作者简介] 唐焕君,本科,副主任医师, Tel:13981168658, Email: 18704207@qq.com

发布的《中国高血压防治指南》(2010)^[3]及中华医学会肾脏病分会提出的《慢性肾脏病高血压及抗高血压药物临床实践指南》^[4];在未使用降压药物情况下,非同日3次测量血压,收缩压 ≥ 140 mmHg和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg,肾损害 ≥ 3 个月,肾脏结构或功能异常伴或不伴肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)降低;慢性肾脏病(chronic kidney diseases, CKD)分期为1~3期患者,CKD分期是根据美国肾脏病基金会(NKF)肾脏病预后质量倡议(K/DOQI)中提出的分期标准,将GFR ≥ 90 ml/(min·1.73 m²)伴有肾病的患者划分为1期,GFR在60~89 ml/(min·1.73 m²)为2期,30~59 ml/(min·1.73 m²)为3期,15~29 ml/(min·1.73 m²)为4期, < 15 ml/(min·1.73 m²)为5期^[5]。排除标准:继发性高血压合并糖尿病、肿瘤等全身性疾病;患有精神类疾病,不能配合完成试验者,参与其他药物试验者。所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

观察对象按照随机数字法分配为试验组(30例)和对照组(29例),两组均给予ACEI盐酸贝那普利(北京诺华制药有限公司,批号:H20030514),口服剂量10 mg, qd,对部分血压控制不佳的患者在2~3周内逐渐加量至10 mg, bid。试验组在ACEI基础上给予醛固酮受体拮抗剂螺内酯(江苏正大丰海制药有限公司,批号:H32020077),螺内酯剂量为20 mg, qd。若服药后出现低血压($< 90/60$)或刺激性干咳者退出试验,治疗以1个月为1个疗程。两组基线资料见表1,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.3 观察指标

两组患者治疗前后,血压的改变、肾功能(血清肌酐、尿素氮)、24 h尿蛋白、尿微量蛋白的改变、血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂C(Cys-C)的改变、GFR的改变、治疗前后Cys-C及尿微量蛋白与GFR的相关性分析。

1.4 统计方法

应用SPSS16.0软件进行统计学分析,组间比较采用t检验,统计数据采用($\bar{x} \pm s$)表示,指标的相关性采用直线回归分析。

2 结果

2.1 治疗前后血压的改变

通过结果可以发现,两组患者在治疗前后收缩压及舒张压均明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组患者经治疗后其收缩压及舒张压差异无

统计学意义($P > 0.05$),说明其血压均得到有效控制,见表2。

表1 两组基线资料比较

项目	试验组 (n=30)	对照组 (n=29)
年龄(岁)	53.12±11.73	59.31±13.94
男性	18	15
女性	12	14
收缩压(mmHg)	158.21±10.19	153.19±15.73
舒张压(mmHg)	95.13±8.29	98.13±5.19
病程(年)	7.90±3.85	8.19±2.98
体重(m/kg)	63.21±14.12	59.82±11.59
肾小球源性血尿	8(26.66%)	6(20.68%)
血肌酐($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	182.11±29.21	186.25±23.41
尿素氮($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	9.87±2.25	9.25±3.01
CKD分期		
1期	22(70%)	22(79.31%)
2期	4	4
3期	4	3
4期	0	0
5期	0	0
肾小球滤过率估值(eGFR)	98.17±20.21	101.21±18.15

表2 两组患者治疗前后血压变化(mmHg)

组别	收缩压	舒张压
试验组		
治疗前	158.21±10.19	95.13±8.29**
治疗后	131.89±11.24	84.21±9.89**
对照组		
治疗前	153.19±15.73	98.13±5.19**
治疗后	134.21±13.29	86.73±10.91**

** $P < 0.01$,与组内治疗前比较

2.2 对肾功能及24 h尿蛋白的影响

通过对两组患者治疗前后肾功能的比较发现,试验组血清肌酐、尿素氮及24 h尿蛋白均较治疗前明显降低($P < 0.01$),对照组血清肌酐、尿素氮及24 h尿蛋白均较治疗前降低($P < 0.05$)。试验组血清肌酐及尿素氮明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明ACEI联合螺内酯可以有效改善患者肾功能。试验组24 h尿蛋白明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.3 对Cys-C、GFR、尿微量蛋白的影响

经过治疗,试验组Cys-C及尿微量蛋白均较治疗前明显降低,GFR较治疗前明显升高($P < 0.05$);对照组尿微量蛋白较治疗前明显降低($P < 0.01$),对Cys-C及GFR的作用不明显($P > 0.05$)。同时组间比较发现,治疗后试验组Cys-C、尿微量蛋白较

表3 两组患者治疗前后血清肌酐、尿素氮及24h尿蛋白比较

组别	肾功能		24 h 尿蛋白 (m/g)
	血清肌酐 (CB/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	尿素氮 (CB/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	
试验组			
治疗前	182.11±29.21	9.87±2.25	1.63±0.37
治疗后	121.51±18.19**#	6.15±2.01**#	0.50±0.19**#
对照组			
治疗前	186.25±23.41	9.25±3.01	1.54±0.24
治疗后	150.13±21.34*	8.11±2.37*	0.61±0.12*

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 与组内治疗前比较; # $P < 0.05$, 与对照组比较

对照组出现下降($P < 0.05$), 试验组 GFR 明显优于对照组($P < 0.05$), 见表4。

2.4 试验组 Cys-C、尿微量蛋白与 GFR 的相关性分析

通过对试验组治疗前后 GFR 与 Cys-C、尿微量蛋白进行回归直线相关性分析发现, GFR 与 Cys-C

表4 两组患者治疗前后 Cys-C、GFR、尿微量蛋白比较

组别	Cys-C ($\rho_B/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	GFR ($\text{ml}/\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)	尿微量蛋白 ($\rho_B/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)
试验组			
治疗前	1.82±0.31	71.93±18.13	101.31±20.15
治疗后	0.99±0.20*#	96.23±11.05*#	35.14±10.12**#
对照组			
治疗前	1.76±0.45	74.98±21.09	104.89±18.13
治疗后	1.34±0.48	80.12±16.13	57.28±7.19**

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 与组内治疗前比较; # $P < 0.05$, 与对照组比较

在治疗前呈负相关, r 值为 -0.781 ($P < 0.05$), 治疗后, r 值递增至 -0.989 ($P < 0.05$), 呈负相关。GFR 与尿微量蛋白在治疗前 r 值为 -0.304 ($P < 0.05$), 呈负相关, 在治疗后, r 值为 -0.689 ($P < 0.05$), 相关性增加, 为负相关。说明经过治疗, 伴随 Cys-C 及尿微量蛋白的降低, GFR 的滤过能力明显提升, 见图1。

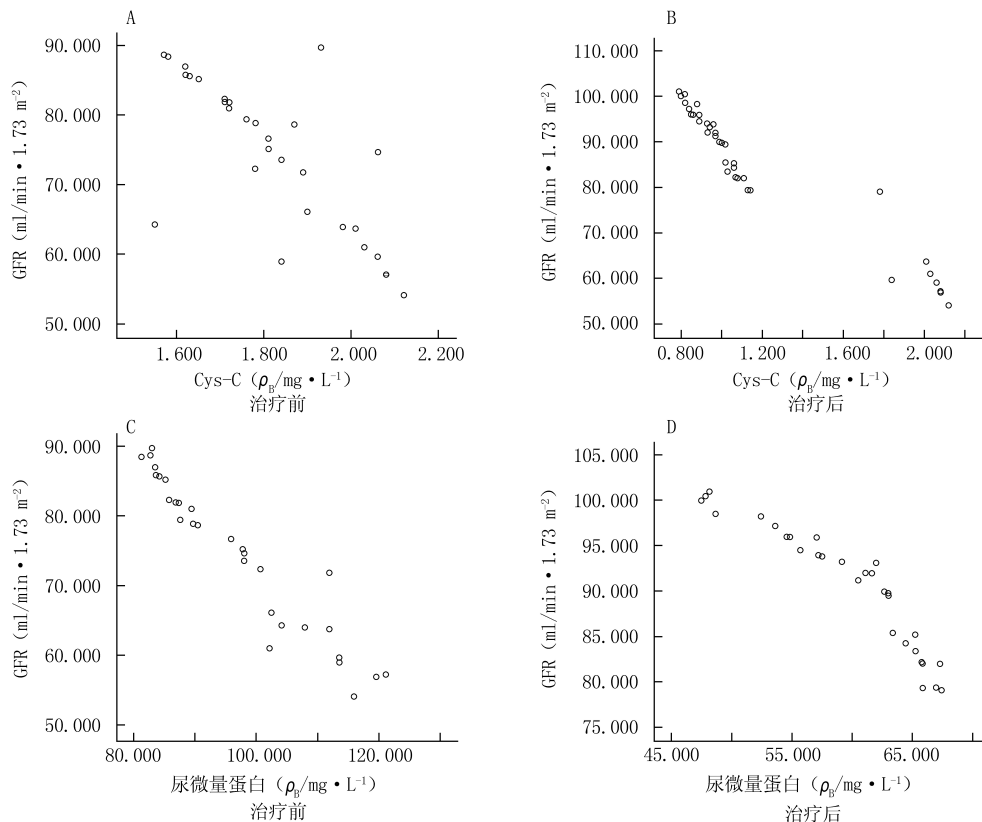


图1 试验组 GFR 与 Cys-C、尿微量蛋白的相关性分析

2.5 不良事件统计

观察期间, 对照组出现2例、试验组出现1例因剧烈干嗽退出试验, 余未发现其他严重不良反应, 均完成试验。

3 讨论

高血压所引起的靶器官损伤是原发性高血压常见的并发症, 高血压肾病是其中之一, 并且可能会引

发终末期肾病。有研究报道,高血压肾病约占终末期肾病的 9.6%,是影响我国人民生命健康的重要因素^[6]。ACEI 作为高血压肾病的主要临床用药,其主要原理是通过肾素-血管紧张素系统来控制血压。近年来研究表明,ACEI 主要通过扩张肾小球入球小动脉,降低球内压,同时扩张外周血管,在降低血压的同时对肾脏起到保护作用。美国第八届全国联合委员会(JNC8)提出的《高血压诊治指南》建议,慢性肾脏病且年龄>18 岁的患者,初次降压治疗应包括 ACEI 或 Ang- II 受体阻滞剂(ARBs)来改善肾脏结局^[7]。De Nicola 等^[8]研究发现通过对 729 例 CKD-I-IV 的患者发现,通过 ACEI 治疗后,在随访期间(中位数 3.3 年),所有患者尿蛋白下降,延缓了肾病进展,病死率明显降低。Shen 等^[9]通过对 2007—2011 年美国肾脏数据系统分析 886 例腹膜透析的患者发现,其中 389 例(44%)患者选择了 ACEI/ARB 治疗,ACEI 可以对多种同病条件下腹膜透析患者起到减缓残余肾功能衰退的作用。但有研究证明长期使用 ACEI,可能会发生醛固酮逃逸的现象,因此肾素-血管紧张素-醛固酮系统成为当前研究的热点^[10]。醛固酮受体拮抗剂可以有效降低醛固酮对细胞的损伤,减少细胞凋亡^[11],同时可以抑制醛固酮的流失^[12,13]。因此,本研究选取了 ACEI 盐酸贝那普利联合醛固酮受体拮抗剂治疗高血压肾病患者,探讨其联合治疗的作用机制。

Cys-C 是一种低分子量的非糖基化蛋白质,它是由所有核细胞合成的半胱氨酸蛋白酶抑制剂,通过肾小球过滤释放到血液中。由于外部因素对 Cys-C 的血清水平几乎没有影响,因此 Cys-C 成为评估肾小球滤过率及评估肾脏损伤的理想标志物^[14]。陈冬连等^[15]通过对 2 型糖尿病早期肾损伤的患者评估发现,Cys-C 与 UACR 呈正相关,证实肾功能出现不同程度损伤时,Cys-C 可以敏感、有效地评估肾脏功能。尿微量蛋白对早期肾小球损伤具有敏感性,可以在早期发现肾脏的损伤程度。由于传统的 24 h 尿蛋白检测只有在蛋白含量超过 150 mg/24 h 时才呈现阳性,而此时可能已错过了治疗的最佳时期,因此更为敏感的尿微量蛋白检测越来越多的被医生和患者接受使用^[16]。由于尿微量蛋白的分子量小,在正常情况下不能通过滤过膜,而高血压患者其肾小球毛细血管所处的高滤过及跨膜压增高状态,肾小球毛细血管的基底膜被破坏,这时小分子的尿微量蛋白升高,因此可以通过尿微量蛋白的含量评估肾脏的受损程度^[17]。

本研究通过对比盐酸贝那普利及贝那普利联合

螺内酯干预高血压肾病的患者,发现两组患者在降低患者血压作用上差异无统计学意义,说明无论是单用贝那普利或贝那普利联合螺内酯都可以有效控制血压。但通过对两组患者肾功能及 24 h 尿蛋白的比较发现,试验组可以有效改善患者的肾功能,同时降低患者的尿蛋白含量。eGFR 作为评估肾功能最重要的指标,本研究发现,试验组可以明显提高 eGFR 的水平,同时降低血清中 Cys-C 的水平,减少尿微量蛋白。在进一步研究中,通过对 eGFR 与 Cys-C 及尿微量蛋白含量进行相关性分析发现,在治疗前,试验组 eGFR 与 Cys-C 及尿微量蛋白含量呈负相关,经过治疗后,负相关性逐渐加强,说明伴随着 Cys-C 及尿微量蛋白的降低,GFR 的滤过能力明显提升;同时说明在高血压肾病的诊疗过程中,三者联合检测可以更为早期、动态地掌握疾病的发展过程。

综上,ACEI 联合醛固酮受体拮抗剂可以改善高血压肾脏病患者的肾脏功能,减少 24 h 尿蛋白。同时能够提高 GFR 水平,降低血清 Cys-C 水平,减少尿微量蛋白的含量,从而达到改善肾脏功能,降低肾脏损害的作用。

【参考文献】

- [1] Song KK, Zhao DL, Wang YD, *et al.* Analysis of Factors Associated with Death in Maintenance Hemodialysis Patients: A Multicenter Study in China [J]. 中华医学杂志(英文版), 2017, 130(8):885-891.
- [2] Blacher J, Levy BI, Mourad JJ, *et al.* From epidemiological transition to modern cardiovascular epidemiology: hypertension in the 21st century [J]. Lancet, 2016, 388(10043):530-532.
- [3] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(7): 579-616.
- [4] 胡 昭. 慢性肾脏病高血压及抗高血压药物临床实践指南 [C]. 中华医学会肾脏病学分会 2006 年学术年会专题讲座, 2006: 148-155.
- [5] Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, *et al.* Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD [J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(5):1069-1077.
- [6] 全 中, 郭志勇. 高血压肾病的研究现状 [J]. 中国医药导报, 2012, 9(33):32-33.
- [7] James PA, Oparil S, Carter BL, *et al.* 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) [J]. Jama, 2014, 311(5):507-520.
- [8] De Nicola L, Provenzano M, Chiodini P, *et al.* Independent Role of Underlying Kidney Disease on Renal Prognosis of Patients with Chronic Kidney Disease under Nephrology Care

- [J]. *PLoS ONE*, 2015, 10(5):e0127071.
- [9] Shen JI, Saxena AB, Vangala S, *et al.* Renin-angiotensin system blockers and residual kidney function loss in patients initiating peritoneal dialysis: an observational cohort study [J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1):196.
- [10] Ma TK, Kam K, Yan BP, *et al.* Renin-angiotensin-aldosterone system blockade for cardiovascular diseases: current status [J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 160(6):1273-1292.
- [11] Kobayashi M, Hirooka K, Ono A, *et al.* The Relationship Between the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and NMDA Receptor-Mediated Signal and the Prevention of Retinal Ganglion Cell Death [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(3):1397-1403.
- [12] Liu L, Xu B, Ju Y. Addition of spironolactone in patients with resistant hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2017, 39(3):257-263.
- [13] Ching KC, Cohen DL, Fraker DL, *et al.* Adrenal vein sampling for primary aldosteronism: a 2-week protocol for withdrawal of renin-stimulating antihypertensives [J]. *Cardiovascular & Interventional Radiology*, 2016, 27(3):1-5.
- [14] Kim JS, Kim MK, Lee JY, *et al.* The effects of proteinuria on urinary cystatin-C and glomerular filtration rate calculated by serum cystatin-C [J]. *Ren Fail*, 2012, 34(6):676-684.
- [15] 陈冬莲, 郑身宏, 刘首明, 等. Cys-C、HbA1c、GA 和 U-mAlb/Cr 检测对 2 型糖尿病早期肾损伤的诊断价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(6):677-679.
- [16] 刘建. 重视微量白蛋白尿的筛查-早期发现慢性肾脏病 [C]. *中华医学会肾脏病学分会 2006 年学术年会专题讲座*, 2006: 156-167.
- [17] Svenningsen P, Andersen H, Nielsen LH, *et al.* Urinary serine proteases and activation of ENaC in kidney-implications for physiological renal salt handling and hypertensive disorders with albuminuria [J]. *Pflügers Archiv: Eur J Physiol*, 2015, 467(3):531-542.
- [收稿日期] 2017-11-05 [修回日期] 2017-12-25
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 115 页)

过合成五味子酮衍生物代替五味子酮, 简便易得, 本实验为进一步深入研究抗氧化和抗 AD 作用提供了

基础。

【参考文献】

- [1] Williams SC. Alzheimer's disease: Mapping the brain's decline [J]. *Nature*, 2013, 502(7473): S84-S85.
- [2] Hane F T, Robinson M, Lee B Y, *et al.* Recent progress in Alzheimer's disease research, Part 3: diagnosis and treatment. [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 57(3):645-665.
- [3] 黄诒森, 何燕, 张均. 五味子三种成分的抗氧化作用 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 1990, 4(4):275-277.
- [4] 贾丽艳, 拓西平, 朱嘉琦, 等. 华中五味子酮对阿尔茨海默病样大鼠海马内 IL-1 β 及 iNOS 表达的影响 [J]. *第二军医大学学报*, 2005, 26(2):161-163.
- [5] Van der Mey M, Hatzelmann A, Van der Laan IJ, *et al.* Novel selective PDE4 inhibitors. 1. Synthesis, structure-activity relationships, and molecular modeling of 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-2H-phthalazin-1-ones and analogues [J]. *J Med Chem*, 2001, 44(16): 2511-2522.
- [6] 陈志卫, 胡永洲. 四种天然槲皮素-3-糖苷的合成 [J]. *有机化学*, 2006, 26(6): 813-816.

[收稿日期] 2017-09-29 [修回日期] 2017-10-19
[本文编辑] 李睿旻

表 2 目标化合物对小鼠血清 SOD 活力的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SOD ($Z_B/U \cdot ml^{-1}$)
空白组	10	80.88 \pm 6.88
Vc 组	10	153.63 \pm 18.05**
药物组		
化合物 1	10	90.64 \pm 20.14##
化合物 2	10	131.15 \pm 39.61** $\Delta\Delta$
化合物 3	10	157.57 \pm 17.45** $\Delta\Delta$
化合物 4	10	87.22 \pm 9.88##
化合物 5	10	156.08 \pm 13.82** $\Delta\Delta$
化合物 6	10	85.72 \pm 6.98##
化合物 7	10	85.72 \pm 6.98##
化合物 8	10	95.62 \pm 15.86**##
化合物 9	10	83.02 \pm 11.21##
化合物 10	10	82.15 \pm 9.25##
SD 组	10	86.01 \pm 9.62##

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 与空白组比较; ## $P < 0.01$, 与 Vc 组比较; $\Delta\Delta$ $P < 0.01$, 与 SD 组比较