

缬沙坦联合卡托普利对慢性肾小球肾炎患者血液流变学的影响

廖佳, 李翠霞 (黄石人福医院, 黄石 435005)

摘要 目的: 探讨缬沙坦联合卡托普利对慢性肾小球肾炎 (CGN) 患者血液流变学的影响。方法: 选取 2013 年 12 月至 2016 年 12 月黄石人福医院确诊治疗的 CGN 患者 150 例, 依据随机分配原则分为单沙坦组、单普利组、普利沙坦组, 每组 50 例, 单沙坦组给予 80 mg 缬沙坦口服治疗, 每天 1 次, 共 4 周, 单普利组给予 25 mg 卡托普利口服治疗, 每天 2 次, 共 4 周, 普利沙坦组给予缬沙坦联合卡托普利治疗。结果: 普利沙坦组治疗 2、4 周后, 24 h 尿蛋白定量 (24hUP) 水平和治疗结束后血浆黏度 (η_b)、红细胞比容 (HCT)、血小板聚集率 (PAR) 水平明显低于单沙坦组、单普利组, 普利沙坦组治疗有效率明显高于单沙坦组、单普利组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 单沙坦组、单普利组上述指标水平基本相同, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 单沙坦组、单普利组、普利沙坦组不良反应发生率基本相同, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 缬沙坦联合卡托普利治疗可有效改善 CGN 患者血液流变学水平, 有利于保护患者肾功能及提高治疗效果, 且具有良好的安全性。

关键词: 缬沙坦; 卡托普利; 肾炎; 血液流变学; 临床疗效

中图分类号: R692.3⁺1 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)04-0562-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.04.023

Effect of Valsartan Combined with Captopril on Hemorheology in Patients with Chronic Glomerulonephritis

Liao Jia, Li Cuixia (Huangshi Humanwell Hospital, Huangshi 435005, China)

Abstract Objective: To discuss the effect of valsartan combined with captopril on hemorheology in patients with chronic glomerulonephritis (CGN). **Methods:** 150 patients with CGN diagnosed and treated in this hospital from December 2013 to December 2016 were selected. The patients were randomly divided into valsartan-only group, captopril-only group, captopril combined with valsartan group according to the principle of random distribution, with 50 cases in each group. The valsartan-only group was orally given 80 mg of valsartan, qd for four weeks. The captopril-only group was orally given 25 mg of captopril, bid for four weeks. The captopril combined with valsartan group was given valsartan and captopril. **Results:** Levels of urine protein quantitative (24hUP) 2 and 4 weeks after treatment, levels of plasma viscosity(η_b), hematocrit value (HCT), platelet aggregation rate (PAR) after treatment in the captopril combined with valsartan group were significantly lower than those of valsartan-only group and captopril-only group. The therapeutic response rate of captopril combined with valsartan group was significantly higher than those of valsartan-only group and captopril-only group. There was no statistically significant difference ($P < 0.05$) of the above mentioned levels of the parameters of valsartan-only group and captopril-only group. The incidences of adverse reaction of valsartan-only group, captopril-

only group and captopril combined with valsartan group were basically the same, without statistically significant difference ($P>0.05$). **Conclusion:** Valsartan combined with captopril treatment can effectively improve the hemorheology of patients with CGN, protect the renal function of patients, improve the therapeutic effect and it is quite safe.

Keywords: valsartan; captopril; nephritis; hemorheology; clinical effect

慢性肾小球肾炎(Chronic Glomerulonephritis, CGN)是临床上常见的一种肾内科炎症疾病,具有病情迁延、病变缓慢进展等特点,随病情的进展可引起肾脏局部血液黏滞度增高、血液流变学异常而加剧肾功能的损害,严重影响患者的身体健康^[1]。目前,药物治疗是CGN主要的治疗方法,如缬沙坦是一种常用的降压药物,有利于改善患者肾脏血液循环^[2]。而有研究显示,卡托普利是一种新型的降压药物,近年来被应用于肾小球肾炎治疗中,也具有良好的治疗效果^[3]。但在CGN的单药治疗中,仍有部分患者疗效欠佳,对此,本研究通过给予患者缬沙坦联合卡托普利治疗,并与二者单药治疗作比较,取得了良好的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2013年12月至2016年12月我院确诊治疗的CGN患者150例,纳入标准:1)经临床症状、病史、血尿常规、实验室、超声或CT等检查为CGN^[4];2)年龄在18~75岁,均有水肿、高血压、血尿、蛋白尿等症状,2周内连续3次以上尿蛋白定性 \geq +++或尿蛋白定量 ≥ 0.1 g/(kg·d);3)患者或其家属签署知情同意书;4)无精神病史,无本次治疗药物过敏史。排除标准:1)拒绝或中途退出本研究;2)近1个月内使用血管紧张素II受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂等药物治疗史;3)有脑、肝、肺等严重性疾病;4)继发性肾小球肾炎、感染后急性肾小球肾炎、原发性高血压肾损害等疾病;5)肌酐清除率 < 90 mL·min⁻¹或血肌酐 > 133 μ mol·L⁻¹。本次研究已经我院伦理委员会审批且通过,依据随机分配原则分为单沙坦组、单普利组、普利沙坦组,每组50例。单沙坦组:男30例,女20例,年龄20~73岁,平均(47.42 \pm 10.11)岁,体质指数(Body Mass Index, BMI)值19.26~30.18 kg·m⁻²,平均(24.73 \pm 4.52) kg·m⁻²,病程为1~10年,平均(5.15 \pm 2.02)年;单普利组:男29例,女21例,

年龄20~74岁、平均(47.24 \pm 10.18)岁, BMI值19.12~30.44 kg·m⁻²,平均(24.73 \pm 4.55) kg·m⁻²,病程为1~10年,平均(5.19 \pm 2.04)年;普利沙坦组:男27例,女23例,年龄21~72岁,平均(46.52 \pm 10.08)岁, BMI值19.17~30.35 kg·m⁻²,平均(24.66 \pm 4.50) kg·m⁻²,病程为1~10年,平均(5.11 \pm 1.98)年。3组在性别、年龄、BMI值、病程等比较无显著差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

3组均给予卧床休息、利尿、降压、低脂饮食、抗炎、维持水和电解质平衡、低蛋白饮食0.8~1.0 g·(kg·d)⁻¹、低钠盐等对症治疗。单沙坦组给予80 mg缬沙坦(常州四药制药有限公司,国药准字H20010823,40 mg/片)口服治疗,每天1次,共4周;单普利组给予25 mg卡托普利(上海青平药业有限公司,国药准字H31020697,25 mg/片)口服治疗,每天2次,共4周;普利沙坦组给予缬沙坦联合卡托普利治疗,药物的用法用量与疗程均同单沙坦组、单普利组。

1.2.2 指标观察和标准

所有患者于治疗前、治疗后2、4周常规留晨尿并行24 h尿蛋白定量(24 hUP)检测,于治疗前、治疗结束后1 d抽取上臂静脉血6 mL置入无菌试管中,在4 h内通过江苏分析仪器厂的WX-3B毛细管黏度计、无锡电子仪器厂的红细胞电泳仪、江苏 DAM-1的双通道聚集仪分别测定血浆黏度(Plasma Viscosity, η b)、红细胞比容(Hematocrit Value, HCT)、血小板聚集率(Platelet Aggregation Rate, PAR)水平,统计分析所有患者疗效、不良反应和治疗前、治疗后2、4周24 hUP水平及治疗前、治疗结束后 η b、HCT、PAR水平;其中疗效标准^[5]:水肿、高血压、血尿、蛋白尿等临床症状,肾功能无改善,24 hUP持续减少 $< 25\%$ 为无效;临床症状缓解,24 hUP持续减少在25%~49%,肾功能接近正常为有效;临床

症状基本消失, 24 hUP持续减少 $\geq 50\%$, 肾功能基本正常为显效; 临床症状完全消失, 24 hUP < 0.2 g, 肾功能正常为治愈。有效率=(治愈数+显效数+有效数)/总例数 $\times 100\%$, 不良反应包括恶心、头痛、乏力、头晕等。

1.3 统计学数据处理

采用SPSS 20.0统计软件处理数据, 对治疗有效率、不良反应发生率等计数资料比较以%表示并采用 χ^2 检验, 对24 hUP、 η b、HCT、PAR水平等计量资料比较以 $(\bar{X} \pm s)$ 表示并采用 t 检验, 对多组资料采用重复测量方差分析 F 检验, 当 $P < 0.05$ 时,

差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组24hUP水平比较

单沙坦组、单普利组、普利沙坦组治疗前24hUP水平基本相同, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 普利沙坦组治疗后2、4周24 hUP水平明显低于单沙坦组、单普利组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 单沙坦组、单普利组治疗后2、4周24 hUP水平基本相同, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 3组24hUP水平比较

组别	例数	(g · L ⁻¹)		
		治疗前	治疗后2周	治疗后4周
单沙坦组	50	2.26 ± 0.42	1.74 ± 0.36	1.35 ± 0.21
单普利组	50	2.24 ± 0.41	1.71 ± 0.35	1.37 ± 0.22
普利沙坦组	50	2.29 ± 0.44	1.41 ± 0.28	1.02 ± 0.18

2.2 3组 η b、HCT、PAR水平比较

单沙坦组、单普利组、普利沙坦组治疗前 η b、HCT、PAR水平基本相同, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 普利沙坦组治疗结束后 η b、

HCT、PAR水平明显低于单沙坦组、单普利组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 单沙坦组、单普利组治疗结束后 η b、HCT、PAR水平基本相同, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 3组 η b、HCT、PAR水平比较

组别	例数	η b(mPa · s)		HCT/%		PAR/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单沙坦组	50	3.62 ± 0.42	3.15 ± 0.37	46.21 ± 5.21	41.21 ± 4.82	66.32 ± 7.24	58.64 ± 6.24
单普利组	50	3.64 ± 0.38	2.65 ± 0.34	46.15 ± 5.20	37.04 ± 4.09	66.24 ± 7.32	52.87 ± 6.18
普利沙坦组	50	3.66 ± 0.45	2.61 ± 0.32	46.02 ± 5.18	37.23 ± 4.32	66.72 ± 7.27	52.18 ± 5.67

2.3 3组疗效比较

普利沙坦组治疗有效率明显高于单沙坦组、单普利组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 单沙坦组、单普利组治疗有效率基本相同, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

2.4 3组不良反应比较

单沙坦组、单普利组、普利沙坦组不良反应发生率基本相同, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表4。

表3 3组疗效比较

组别	例数	治愈 / 例	显效 / 例	有效 / 例	无效 / 例	有效率 / %
单沙坦组	50	14	16	12	8	84.00
单普利组	50	15	15	10	10	80.00
普利沙坦组	50	18	21	9	2	96.00

表4 3组不良反应比较

组别	例数	恶心 / 例	头痛 / 例	乏力 / 例	头晕 / 例	发生率 / %
单沙坦组	50	1	0	2	1	8.00
单普利组	50	1	1	1	2	10.00
普利沙坦组	50	2	1	2	1	12.00

3 讨论

CGN是一组以水肿、蛋白尿、血尿、高血压、尿量减少或无尿等为主要表现的肾脏疾病，好发于中青年男性群体，多与免疫异常介导的炎症损伤有关，具有肾功能恶化倾向，严重者可导致慢性肾衰竭，甚至死亡^[6]。而肾脏中存在的炎症反应，可损伤肾脏及其周围血管，导致血液黏滞度增高、血流变学异常等肾脏血液循环异常，随着肾脏血液循环受阻，会使肾脏炎症及其他毒性物质难以通过血液循环排出，且会使肾脏组织不能获得足够的营养物质以维持正常或修复肾功能，可导致肾小球硬化加速、肾功能恶化，提示改善肾脏血液循环对治疗CGN具有重要的积极作用^[7-8]。

目前，CGN主要的治疗方法为对症治疗和降压药物治疗，通过对症治疗可有效缓解患者的临床症状，通过降压药物可有效改善患者的肾脏血液循环，但临床上降压药物繁多，不同药物间疗效存在差异，故选择安全、有效的用药方案具有重要的临床价值^[9]。

有研究^[10-11]显示，缬沙坦是一种常用的特异性血管紧张素（AT）Ⅱ受体拮抗剂，通过竞争性拮抗ATⅡ型受体及抑制ATⅡ型受体所介导的肾上腺球细胞释放醛固酮，可有效抑制AT对血管的收缩作用，已逐渐被应用于CGN中，且具有良好的临床疗效。另有研究^[12-13]表明，卡托普利是一种血管紧张素转换酶（ACEI）抑制剂，其降压机制为主要作用于肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS

系统），并抑制ACEI而阻止ATⅠ转换为ATⅡ，还可抑制醛固酮分泌而减少水钠潴留，具有良好的降压作用。但有研究^[14-15]显示，采用降压药物治疗CGN，虽可有效改善患者的血液循环，但其单药治疗的药理药效单一，加之个体之间存在差异，仍有部分患者疗效欠佳。 ηb 、HCT、PAR是血液流变学中常用的指标，可有效反映血液的黏滞度、微循环等情况，可作为评估机体血液循环的重要参考指标^[16]。

本研究通过给予患者缬沙坦联合卡托普利治疗，并与二者单药治疗作比较，结果显示：普利沙坦组治疗后2、4周24 hUP水平和治疗结束后 ηb 、HCT、PAR水平明显低于单沙坦组、单普利组；单沙坦组、单普利组上述指标水平基本相同。分析原因：1) 单用缬沙坦治疗时，其通过竞争性地拮抗ATⅠ型受体及抑制醛固酮等作用^[17]，可有效抑制AT对肾脏及其周围血管的收缩作用，进而发挥扩张肾小球内毛细血管的作用，有利于疏通肾小球、肾间质内各级血管的堵塞，从而起到改善肾脏功能的作用。2) 单用卡托普利治疗时，由于其通过有效抑制ACEI，使ATⅠ转换为ATⅡ减少，并通过减少醛固酮分泌，以利于排钠^[18]，达到良好的降压作用，从而改善肾小球、肾间质内各级血管的血液循环。3) 缬沙坦联合卡托普利治疗时，可从多途径更有效地改善肾脏及其周围血液循环，表现为 ηb 、HCT、PAR水平较低，有利于促进肾脏组织和血液之间如炎症及其他毒性物质排出及营养物质

输送等物质交换,从而保护和修复患者的肾功能,使蛋白尿逐渐下降、消失,最终达到良好的治疗效果。普利沙坦组治疗有效率为96.00%,明显高于单沙坦组的84.00%和单普利组的80.00%。此外,本研究还发现单沙坦组、单普利组、普利沙坦组不良反应发生率基本相同,表明该治疗方法具有良好的安全性;这可能是由于卡托普利不伴有反射性心率加快,药理药效为6~8 h,并可在肝内代谢,代谢物和原形药物从尿中排泄^[19-20]。

综上所述,缬沙坦联合卡托普利治疗较二者单药治疗CGN时,更有效改善了患者血液流变学水平,有利于保护患者肾功能,提高了治疗效果,且具有良好的安全性。

参考文献:

- [1] Sequeira-Alvarado KA, Hernandez-Pachecol JA, Espino Y Sosa S. First Trimester Uric Acid and Adverse Pregnancy Outcomes in Patients with Chronic Glomerulonephritis during Pregnancy [J]. *Ginecol Obstet Mex*, 2015, 83 (8): 461-466.
- [2] 黄向阳,夏静,夏蔓.缬沙坦治疗慢性肾小球肾炎合并高血压的疗效观察[J].*中国医药指南*, 2014, 12 (34): 167-168.
- [3] 祝兴年.卡托普利联合川芎嗪治疗急性肾小球肾炎的临床效果观察[J].*中国临床新医学*, 2014, 7 (10): 956-958.
- [4] 中华中医药学会.慢性肾小球肾炎诊疗指南[J].*中国中医药现代远程教育*, 2011, 9 (9): 129-132.
- [5] 海燕,郑法雷,刘玉春,等.原发性肾小球疾病分型与治疗及疗效标准专题座谈会纪要[J].*中华内科杂志*, 1993, 32 (2): 131-131.
- [6] Takashi Maruyama, Noboru Fukuda, Taro Matsumoto, et al. Systematic Implantation of Dedifferentiated Fat Cells Ameliorated Monoclonal Antibody 1-22-3-induced Glomerulonephritis by Immunosuppression with Increases in TNF-stimulated Gene 6[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6 (1): 80.
- [7] 林源,雷根平,苏衍进,等.丹红注射液联用氯吡格雷对慢性肾小球肾炎患者血液流变学的影响[J].*山西医药杂志:上半月*, 2013, 42 (3): 295-296.
- [8] Hamada T, Kuwadara M, Watanabe A, et al. A Comparative Study on the Effectiveness of Losartan/Hydrochlorothiazide and Telmisartart/Hydrochlorothiazide in Patients with Hypertension [J]. *Clinical and Experimental Hypertension*, 2014, 36 (4): 251-257.
- [9] Ayalasomayajula SP, Langenickel TH, Jordaan P, et al. Effect of Renal Function on the Pharmacokinetics of LCZ696 (Sacubitril/Valsartan), An Angiotensin Receptor Nephrylsin Inhibitor [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2016, 72 (9): 1065-1073.
- [10] 王蓓.肾炎康复片联合缬沙坦治疗80例慢性肾小球肾炎的临床观察[J].*中国现代医生*, 2015, 53 (6): 109-111.
- [11] 朱凌云,许岭,童宁,等.联合缬沙坦用药治疗乙型肝炎肝纤维化的成本-效果分析[J].*中国药事*, 2017, 31 (3): 258-262.
- [12] 张玉江.卡托普利联合川芎嗪治疗急性肾小球肾炎60例临床评价[J].*中国药业*, 2015, 24 (B11): 19-20.
- [13] 蔡涛,任修文.对卡托普利片中卡托普利二硫化物检查项测定方法的改进[J].*中国药事*, 2014, 28 (11): 1252-1256.
- [14] 祝继英,王明贤,秦佰焰,等.肾炎康复片联合阿魏酸哌嗪片对糖尿病肾病微循环障碍的影响[J].*中国实验方剂学杂志*, 2014, 20 (15): 212-216.
- [15] Lawrence Gould A, Unniachan S, Wu D. Indirect Treatment Comparison between Fixed-dose-combinations of Amlodipine/Losartan and Amlodipine/Valsartan in Blood Pressure Control [J]. *Int J Clin Pract*, 2014, 68 (2): 163-172.
- [16] 孙文娟,王敏.肾炎康复片联合前列地尔改善糖尿病肾病患者血液微循环的效果[J].*中国临床保健杂志*, 2016, 19 (6): 602-605.
- [17] 吴炜飞,程志群,施向东.雷公藤多苷联合缬沙坦治疗慢性肾小球肾炎合并高血压患者的临床疗效及对炎症因子的影响[J].*中国生化药物杂志*, 2016, 36 (8): 101-104.
- [18] 张飞华,王开英.卡托普利联合川芎嗪治疗急性肾小球肾炎效果观察[J].*中国乡村医药*, 2016, 23 (22): 39-40.
- [19] 热汗古丽·吾布力.小儿急性肾小球肾炎性高血压行尼群地平联合卡托普利治疗的疗效分析[J].*临床医药文献杂志:电子版*, 2014, 1 (14): 1718-1718.
- [20] Gao JR, Qin X J, Jiang H, et al. Screening and Functional Analysis of Differentially Expressed Genes in Chronic Glomerulonephritis by Whole Genome Microarray[J]. *Gene*, 2016, 589 (1): 72-80.

(收稿日期 2017年7月11日 编辑 王雅雯)