

厄贝沙坦联合贝那普利治疗慢性肾脏病的疗效观察

曾林源¹, 肖礼英², 叶月英³, 曾碧佳¹, 黎卓贵¹

1. 和平县人民医院 内四科, 广东 河源 517200

2. 和平县人民医院 B 超科, 广东 河源 517200

3. 和平县人民医院 检验科, 广东 河源 517200

摘要: **目的** 探讨厄贝沙坦联合贝那普利治疗慢性肾脏病的临床效果。**方法** 选取 2019 年 8 月—2020 年 7 月和平县人民医院收治的 76 例慢性肾脏病患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 38 例。对照组口服盐酸贝那普利片 10~20 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服厄贝沙坦片 75~150 mg/次, 1 次/d。两组患者连续治疗 6 个月。观察两组的临床疗效, 比较两组血压、血肌酐、尿素氮、血浆白蛋白、24 小时尿蛋白定量的变化情况。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率 94.74%, 显著高于对照组的 78.95% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组收缩压、舒张压、血肌酐、血尿素氮均较治疗前显著降低, 但血浆白蛋白水平显著升高 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血压和肾功能指标改善优于对照组 ($P < 0.05$)。两组治疗 1、3、6 个月 24 h 尿蛋白定量均较同组治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗组 24 h 尿蛋白定量显著低于对照组治疗同期 ($P < 0.05$)。**结论** 厄贝沙坦联合贝那普利治疗慢性肾脏病具有较好的临床疗效, 有利于减少蛋白尿, 保护肾功能, 延缓肾功能恶化, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 厄贝沙坦片; 盐酸贝那普利片; 慢性肾脏病; 收缩压; 舒张压; 血肌酐; 血尿素氮

中图分类号: R983 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)06-1221-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.06.024

Clinical observation of irbesartan combined with benazepril in treatment of chronic kidney disease

ZENG Lin-yuan¹, XIAO Li-ying², YE Yue-ying³, ZENG Bi-jia¹, LI Zhuo-gui¹

1. Departments of Internal Medicine, Heping County People's Hospital, Heyuan 517200, China

2. Department of B-ultrasound, Heping County People's Hospital, Heyuan 517200, China

3. Department of Laboratory, Heping County People's Hospital, Heyuan 517200, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of irbesartan combined with benazepril in treatment of chronic kidney disease. **Methods** A total of 76 patients with chronic kidney disease admitted to Heping County People's Hospital from August 2019 to July 2020 were randomly divided into control group and treatment group, with 38 patients in each group. Patients in the control group were *po* administered with Benazepril Hydrochloride Tablets, 10 — 20 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Irbesartan Tablets on the basis of the control group, 75 — 150 mg/time, once daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, the changes of blood pressure, serum creatinine, urea nitrogen, plasma albumin and 24 h urinary protein were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 94.74%, which was significantly higher than that of the control group (78.95%, $P < 0.05$). After treatment, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, serum creatinine, and blood urea nitrogen in both groups were significantly decreased, but plasma albumin level was significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, the improvement of blood pressure and renal function in the treatment group was better than that in the control group ($P < 0.05$). 24 h Urinary protein level in two groups at 1, 3, and 6 months was significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$). The 24 h urinary protein level in the treatment group was significantly lower than that in the control group at the same time of the treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Irbesartan combined with benazepril has a good clinical effect in treatment of chronic kidney disease, and can reduce proteinuria, protect renal function,

收稿日期: 2021-01-27

基金项目: 河源市科技计划项目 (河科 2019032)

作者简介: 曾林源, 主治医师, 研究方向是临床医学, 从事内科临床工作。E-mail: 549289010@qq.com

delay the deterioration of renal function, which has a certain clinical application value.

Key words: Irbesartan Tablets; Benazepril Hydrochloride Tablets; chronic kidney disease; systolic blood pressure; diastolic blood pressure; serum creatinine; blood urea nitrogen

慢性肾脏病是各种原因引起的肾脏损害病史大于 3 个月, 包括有或无肾小球滤过率 (GFR) 的病理损伤, 血液或尿液成分异常及肾脏影像学异常, 或不明原因 $GFR < 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2) \geq 3$ 个月^[1]。近年来慢性肾脏病的患病率有明显上升趋势, 2011 年调查数据显示, 美国成人慢性肾脏病患病率已高达 15.1%, 中国慢性肾脏病患病率为 10.8%^[2]。一方面是患者过晚就诊, 而另一方面却是就诊后患者奔走于各种医院, 不仅得不到全面系统的诊治, 没有对肾功能、血压、甲状旁腺功能等指标合理控制, 而且还乱服用对肾脏或其他器官功能损害的药物, 加速了肾脏和心血管及其他脏器损害的程度。慢性肾脏病已经成为继心脑血管疾病、肿瘤、糖尿病之后又一严重危害人类健康的疾病。因此, 慢性肾脏病受到全球的关注, 必须积极干预治疗, 否则最终进展至终末期肾衰竭, 患者必须依赖肾脏替代治疗维持生命。特别我国慢性肾脏病干预治疗形式严峻。血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 和血管紧张素受体拮抗剂 (ARB) 是目前具有肾脏和心血管保护作用证据最多的治疗药物。其中厄贝沙坦为 ARB, 能阻断血管紧张素 II (Ang II) 与 AT1R 结合, 从而阻断 Ang II 致病作用; 而贝那普利为 ACEI, 能阻断 Ang II 生成; 如两者合用, 相互补短, 可更完全阻断肾素-血管紧张素系统 (RAS), 降低血压^[3]。另一方面, 厄贝沙坦和 (或) 贝那普利可以加强肾小球滤过通透性, 有利于降低蛋白尿的排泄量, 保护肾功能, 延缓肾功能恶化, 延长非透析治疗时间^[4]。鉴于此, 本研究探讨分析厄贝沙坦联合贝那普利治疗慢性肾脏病的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

本次研究对象均为慢性肾脏病患者, 选取 2019 年 8 月—2020 年 7 月和平县人民医院收治的 76 例慢性肾脏病患者, 包括肾病综合征 16 例, 慢性肾小球肾炎 15 例, 糖尿病肾病 45 例, 其中男性 35 例, 女性 41 例; 年龄 14~65 岁, 平均年龄 (42.1 ± 5.5) 岁; 病程 1~36 个月, 平均 (22.2 ± 6.8) 个月。

纳入标准 符合慢性肾脏病的诊断标准^[2]; 两次蛋白尿定量平均 $0.5 \sim 3.5 \text{ g}/24 \text{ h}$; 血肌酐 $< 265 \mu\text{mol/L}$; 血压 $> 120/80 \text{ mm Hg}$ ($1 \text{ mm Hg} = 133 \text{ Pa}$); 依从性

良好; 临床资料完整。

排除标准 动脉粥样硬化性肾动脉狭窄; 急性肾炎综合征; 急性肾衰竭; 既往 1 个月内使用过 ACEI、ARB 药物; 急性肝炎、慢性活动性肝 (乙肝、丙肝等), 有肝功能损害者 (天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶或胆红素高于正常水平 2.5 倍); 明显胃肠道疾病 (如严重慢性腹泻或活动性消化性溃疡等); 全身性感染或近 1 个月严重感染史; 存在主要器官疾病 (如包括充血性心力衰竭在内的严重心血管疾病、慢性阻塞性肺病、中枢神经系统病变等); 已知对 ACEI、ARB 药物有过敏反应、禁忌证或不能耐受者; 怀孕、哺乳或使用非可靠性避孕方法者; 恶性肿瘤; 酗酒或滥用药物; 精神异常患者; 目前或近期 (30 d 内) 在进行其他药物研究者。

中途退出标准 持续停药 14 d 以上, 间断停药累计超过 1 个月者; 患者在治疗中出现顽固性咳嗽、血钾升高、变态反应则需改变治疗方案; 经研究者判断, 出现严重影响肾功能的临床事件或肾病明显进展 (蛋白尿增加到肾病综合征水平, 急性肾炎综合征), 需改变治疗方案。所有患者治疗前检测 24 h 尿蛋白定量, 之后每 2 周检测 1 次; 并分别对患者治疗前、治疗 6 个月后的血压、血肌酐、血尿素氮、血尿酸、血浆白蛋白、血钾、肾脏超声的变化等进行检测记录。治疗期间监测血压、24 h 尿蛋白定量、血肌酐、血尿素氮、血尿酸、血浆白蛋白、血钾、肝功能等, 严密监测药物不良反应, 出现血钾 $\geq 5.5 \text{ mmol/L}$, 血肌酐超过基础值的 30% 以上或出现其他不可耐受药物不良反应, 则退出研究。

1.2 药物

厄贝沙坦片由江苏恒瑞医药股份有限公司生产, 规格 $0.15 \text{ g}/\text{片}$, 产品批号 201125JA; 盐酸贝那普利片由北京诺华制药有限公司生产, 规格 $10 \text{ mg}/\text{片}$, 产品批号 X3131。

1.3 分组和治疗方法

将患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 38 例。其中, 对照组男 18 例, 女 20 例; 年龄 14~65 岁, 平均年龄 (42.0 ± 5.6) 岁; 疾病类型: 肾病综合征 9 例, 慢性肾小球肾炎 7 例, 糖尿病肾病 22 例; 病程 1~36 个月, 平均 (22.3 ± 6.8) 个月。治疗组男 17 例, 女 21 例; 患者 16~63 岁, 平均年龄

(42.2±5.4) 岁; 疾病类型: 肾病综合征 7 例, 慢性肾小球肾炎 8 例, 糖尿病肾病 23 例; 病程 1~34 个月, 平均 (22.1±6.7) 个月。两组患者性别、年龄、疾病类型及病程、血压、24 h 尿蛋白、血肌酐、血尿素氮、血浆白蛋白情况等基本资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

所有患者均进行慢性肾脏病健康教育考核, 考核合格者入组, 同时控制饮食及饮水量, 适当锻炼, 且给予病因和基础治疗, 如降血糖药物、利尿剂等。对照组口服盐酸贝那普利片 10~20 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服厄贝沙坦片 75~150 mg/次, 1 次/d。两组患者连续治疗 6 个月, 进入治疗期后每月随访, 每次随访均需留取血、尿标本、肾脏超声彩图, 严密监测药物不良反应。

1.4 临床疗效评价标准^[5]

显效: 临床症状消失, 尿蛋白定量<0.3 g/24 h, 连续 3 d, 无活动性尿沉渣, 血浆白蛋白正常范围, 血肌酐稳定 (上下 15% 范围); 有效: 临床症状基本消失, 尿蛋白 0.31~2.0 g/24 h, 或下降超过基础值 50%, 连续 3 d, 且血浆白蛋白>30 g/L, 血肌酐稳定 (上下 15% 范围); 无效: 临床症状无改善, 持续肾综范围蛋白尿, 或尿蛋白定量 2 g/24 h 以上, 而血浆白蛋白<30 g/L, 且下降值小于基础值的 50%, 或肾功能恶化 (血肌酐上升>30%); 病程越长、肾脏体积逐渐缩小, 或进入终末期肾衰竭期, 需要维持透析或肾移植。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血压测量: 嘱患者安静休息 30 min 后, 使用鱼跃牌汞柱式血压计, 测量 3 次, 取平均值。

1.5.2 生化指标: 应用日立 008 生化分析仪检测, 乐普 (北京) 诊断技术有限公司提供生化试剂盒, 24 h 尿蛋白定量采用比色法, 血肌酐采用肌氨酶氧化酶法, 血尿素氮采用尿素酶-谷氨酸脱氢酶法, 血浆白蛋白采用溴甲酚绿法。

1.6 不良反应观察

观察并记录两组患者治疗过程中发生的不良反应情况。

1.7 统计学方法

所有数据均纳入到 SPSS 20.0 软件系统中, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述, 采用 t 检验; 计数资料以百分数表示, 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率 94.74%, 显著高于对照组的 78.95% ($P<0.05$), 见表 1。

2.2 两组血压和肾功能指标比较

治疗后, 两组收缩压、舒张压、血肌酐、血尿素氮均较治疗前显著降低, 但血浆白蛋白水平显著升高 ($P<0.05$); 治疗后, 治疗组血压和肾功能指标改善优于对照组, 两组比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	38	5	25	8	78.95
治疗	38	8	28	2	94.74*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表 2 两组血压和肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on blood pressure and renal function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	收缩压/mm Hg	舒张压/mm Hg	血肌酐/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	血尿素氮/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	血浆白蛋白/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	38	治疗前	160.8±7.9	103.9±4.4	199.9±11.6	20.16±0.75	18.46±4.92
		治疗后	122.4±5.5*	82.6±3.5*	136.3±6.4*	10.15±0.48*	32.38±6.41*
治疗	38	治疗前	161.3±5.8	104.6±4.3	200.1±10.8	20.35±0.56	17.70±5.49
		治疗后	114.3±4.3*▲	77.8±4.2*▲	128.8±6.8*▲	9.56±0.43*▲	34.42±6.26*▲

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$ (1 mmHg=133 Pa)

* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment (1 mmHg=133 Pa)

2.3 两组 24 h 蛋白定量比较

两组治疗 1、3、6 个月 24 h 尿蛋白定量均较同

组治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗组 24 h 尿蛋白定量显著低于对照组治疗同期 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者 24 h 尿蛋白定量比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on 24 h urinary protein quantitation between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	24 h 尿蛋白定量/g			
		治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗 6 个月
对照	38	2.04 ± 0.46	1.40 ± 0.48*	1.22 ± 0.58*	0.92 ± 0.68*
治疗	38	1.99 ± 0.54	1.21 ± 0.56* [▲]	1.19 ± 0.52* [▲]	0.86 ± 0.59* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group in the same time of treatment

2.4 治疗的耐受性与不良反应

76 例慢性肾脏病患者顺利完成试验, 观察期间均无高钾血症、血肌酐超过基础值 30% 以上, 其中治疗组患者用药 1~2 周出现轻微咳嗽 4 例, 恶心 2 例、头痛 1 例等不良反应。对照组患者用药 1~3 周出现轻微咳嗽 3 例, 恶心、头痛各 1 例等不良反应。两组均持续 4~9 d 症状缓解消失, 未做处理, 无影响继续对药物使用, 且无中途退出。

3 讨论

慢性肾脏病是以引起肾小球滤过率下降及相关代谢紊乱和临床症状为特征, 可进展为终末期肾衰竭。极大威胁了患者的生活质量, 且病死率高。因此, 早期诊断、有效治疗原发疾病和去除导致肾功能恶化的因素是防治的基础, 也是保护肾功能和延缓慢性肾病进展的关键。RAS 对于维持正常肾脏生理功能具有极其重要的作用, 而其活动出现异常则可导致多种器官发生病理变化, 特别是肾脏。相关表明, 抑制肾素-血管紧张素-醛固酮分泌, 肾素主要由肾小球入球小动脉壁的球旁细胞分泌, 可以血管紧张素原转化成血管紧张素。其一肾小球滤过率下降, 水钠潴留, 血容量升高, 心排血量升高, 引起血压升高^[6]; 其二肾血流灌注不足, 从而激活 RAS, Ang II 增多, 兴奋中枢和交感神经, 导致血管收缩, 阻力升高, 引起血压升高^[7], 因此, 临床上慢性肾脏病患者应用 ACEI 或 (和) ARB 治疗, 不但合并高血压的患者用其降压, 没有高血压的患者也常用其减少蛋白尿及延缓肾损害进展。

贝那普利是一种 ACEI 类药物, 在临床应用中外水解后成活性代谢产物贝那普利拉, 可抑制血管紧张素转换酶作用, 阻断血管紧张素 I 转化成血管紧张素 II。可以减少由于 Ang II 而引发的一系列症状, 即血管收缩和生成醛固酮 (后者将导致肾小管对钠

和水的重吸收以及提高心输出血量), 产生降低肾小球内压, 减少蛋白尿排泄^[8]。厄贝沙坦是一种有效的、口服活性的选择性 ARB 类药物, 能阻断所有由血管紧张素 II 受体 (AT1) 介导的 Ang II 的作用, 其对 AT1 选择性拮抗作用导致了血浆肾素和 Ang II 水平的升高和血浆醛固酮的降低, 继而起到降压作用。且它不抑制血管紧张素转换酶, 在该酶作用下能生成 Ang II, 也能将缓激肽降解为非活性代谢物, 常用于治疗慢性肾脏病早期减少尿蛋白排泄^[9-10]。但是, 贝那普利和厄贝沙坦的作用机制存在某些差异, 如 ARB 阻断 Ang II 与 1 型受体 (AT1R) 结合后, 将促使 Ang II 更多地与其 2 型受体 (AT2R) 结合, 导致血管舒张血压降低; 而 ACEI 能抑制激肽酶 2 降解缓激肽 (血管紧张素转化酶又称激肽酶 2, 一酶两功效), 使体内缓激肽及前列腺素增多, 也导致血管舒张血压下降。不过, 上述 ARB 与 ACEI 的作用存在差异, 而两者降压疗效在临床上未造成不同。例如贝那普利不能阻断 Ang II 生成, 厄贝沙坦引起反馈性 Ang II 上升, 加大剂量应用贝那普利或厄贝沙坦, 同时也会带来高钾血症、低血压等不良反应, 还可能导致肾小球滤过压降低, 使肾功能加速恶化。因此, 为了更好地减少不良反应, 更有利于减少蛋白尿, 保护肾功能, 延缓肾功能恶化, 并有效控制临床症状和病情发展, 降低复发, 提高完全或部分缓解率。本研究方案中, 小剂量联合应用血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂治疗慢性肾脏病的方案中, RAS 系统进行不同阻断方式, 可发挥协同作用, 两者优势互补, 减少代偿机制对药物疗效的抵抗; 另外, 小剂量联合治疗可与同或超越单药大剂量治疗效果, 避免不良反应的发生^[11]。

经过本研究临床观察, 两组患者经过连续治疗 6 个月后, 病情改善且不良反应极少, 两组治疗后

的血压、血肌酐、血尿素氮、24 h 尿蛋白定量等指标较治疗前明显降低,血浆白蛋白均较治疗前升高,且治疗组更显著 ($P<0.05$)。临床疗效结果显示,治疗组患者的治疗总有效显著高于对照组患者 (94.74% vs 78.95%), 差异有统计意义 ($P<0.05$)。此次研究结果表明,厄贝沙坦联合贝那普利治疗慢性肾脏病更有利于减少蛋白尿,保护肾功能,延缓肾功能恶化,降低复发,提高治愈率。然而,患者临床症状明显减少,依从性也随之增加,赢得治疗时间。从理论上讲,厄贝沙坦和贝那普利不仅具有减少血管紧张素合成或抑制其生物学效应;降低交感神经的兴奋性及去甲肾上腺素的释放;抑制激肽酶对缓激肽的降解,增加前列腺素的合成,具有良好的降压疗效及良好的肾脏保护作用。尤其“厄贝沙坦+贝那普利”联合使用能更彻底地阻断 RAS,这种双重治疗也可以消除“Ang II 逃逸”现象^[12-13]。在改善肾血流动力学、降低肾小球内压、减少蛋白尿、抑制系膜细胞增殖、减少细胞外基质沉积、延缓肾小球硬化、维持肾脏调节水钠平衡的功能等方面,具有明显效果。

综上所述,厄贝沙坦联合贝那普利治疗慢性肾脏病具有较好的临床疗效,有利于减少蛋白尿,保护肾功能,延缓肾功能恶化,具有一定的临床推广应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王海燕. 肾脏病学 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1813-1826.
- [2] 葛均波, 徐永健, 王辰, 等. 内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 518-525.

- [3] 雷永珍, 刘心雨, 黄珊. 贝那普利联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的效果 [J]. 广东医学, 2016, 37 (增刊): 182-184.
- [4] 杨茜, 余兆兰, 李雨昕, 等. 贝那普利联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病疗效的 Meta 分析 [J]. 基层医学论坛, 2017, 21(10): 1153-1156.
- [5] 王海燕, 郑法雷, 刘玉春, 等. 原发性肾小球疾病分型与治疗及诊断标准专题座谈会纪要 [J]. 中华内科杂志, 1993, 32(2): 131-134.
- [6] 卢卫东. 氯沙坦联合贝那普利治疗肾实质性高血压的疗效临床观察 [J]. 心血管病防治知识, 2016(6): 21-22.
- [7] 朱岫芳, 康凯. 氯沙坦联合贝那普利治疗肾实质性高血压的疗效分析 [J]. 中国全科医学, 2014, 17(35): 4250-4252.
- [8] 陈橙, 孙长贵. 贝那普利与缬沙坦联合治疗肾性高血压的临床疗效及对肾功能的影响 [J]. 心血管康复医学杂志, 2016, 25(5): 504-507.
- [9] 李茹艳, 张曦, 王媛. 肾炎康复片和厄贝沙坦片治疗慢性肾炎的效果 [J]. 中国继续医学教育, 2019, 11(6): 139-141.
- [10] 邓立枢. 观察厄贝沙坦对特发性膜性肾病的治疗效果 [J]. 中国继续医学教育, 2020, 12(24): 147-149.
- [11] 王丽妍, 刘文虎. 血管紧张素转换酶抑制剂联合血管紧张素 II 受体拮抗剂治疗慢性肾脏疾病的利弊 [J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(9): 880-883.
- [12] 李稳, 李刚, 张至. 血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂是否可以联合应用 [J]. 中华高血压杂志, 2018, 26(5): 401-404.
- [13] Dezi C A. Differences in the clinical effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers :a critical review of the evidence [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2014, 14(3): 167-173.

[责任编辑 金玉洁]