

贝那普利与缬沙坦单用或联用对老年糖尿病肾病患者的疗效观察

岳艳玮¹, 任建²

1. 东南大学附属南京江北人民医院内科, 江苏 南京 210048
2. 东南大学附属南京江北人民医院内分泌科, 江苏 南京 210048

摘要: **目的** 探讨贝那普利与缬沙坦单用或联用对老年糖尿病肾病(DN)患者的疗效。**方法** 入选60例老年DN患者, 随机分为3组, 分别为贝那普利组、缬沙坦组及联合组, 其中贝那普利组(20例)予贝那普利10 mg/d, 缬沙坦组(20例)予缬沙坦80 mg/d, 联合组(20例)予贝那普利10 mg/d联合缬沙坦80 mg/d。比较3组治疗前后平均动脉压(MAP)、血脂、常用肾功能指标、尿白蛋白排出量(UAE)、尿转化生长因子 β (TGF- β)水平变化及不良反应。**结果** 治疗后, 3组血脂水平均无明显变化, MAP明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 但组间比较无明显差异。治疗后, 3组血肌酐(Scr)均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且联合组明显低于贝那普利组和缬沙坦组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 贝那普利组和缬沙坦组尿酸(UA)无明显变化, 联合组UA明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 且明显低于贝那普利组和缬沙坦组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 3组血尿素氮(BUN)均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 但组间比较无明显差异。治疗后, 3组UAE、TGF- β 均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且联合组明显低于贝那普利组和缬沙坦组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。组间不良反应无明显差异。**结论** 贝那普利联合缬沙坦治疗老年DN的疗效明显优于两药单用, 对血压、肾功能的改善作用更显著。

关键词: 贝那普利; 缬沙坦; 糖尿病肾病

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2017)12-1757-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.12.017

Clinical observation on the effect of Benazepril Hydrochloride Tablets and Valsartan alone or combination on elderly patients with diabetic nephropathy

YUE Yan-wei¹, REN Jian²

1. Internal Department, Nanjing Jiangbei People's Hospital Affiliated to Southeast University, Nanjing 210048, China
2. Endocrinology Department, Nanjing Jiangbei People's Hospital Affiliated to Southeast University, Nanjing 210048, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Benazepril Hydrochloride Tablets and Valsartan alone or in combination on elderly patients with diabetic nephropathy. **Methods** 60 elderly patients with DN were selected, 20 cases were given Benazepril Hydrochloride Tablets 10 mg/d, 20 cases were given Valsartan 80 mg/d and the other 20 cases were given Benazepril Hydrochloride Tablets 10 mg/d combination Valsartan 80 mg/d, as Benazepril group, valsartan group and combination group. The mean arterial pressure (MAP), blood lipid, renal function, urinary albumin excretion (UAE), urinary transforming growth factor beta (TGF- β) levels and adverse reactions were compared in the three groups before and after treatment. **Results** After treatment, there were no significant change in serum lipid levels between the three groups, and MAP decreased significantly ($P < 0.05$), but there were no significant difference between the groups; the serum creatinine (Scr) of the three groups were significantly lower ($P < 0.05$), and of the combination group was significantly lower than that of the Benazepril group and the valsartan group ($P < 0.05$); the serum uric acid (UA) of the Benazepril group and the valsartan group were no significant change, while of the combination group were decreased significantly ($P < 0.05$), and was significantly lower than that of the Benazepril group and the valsartan group ($P < 0.05$); the serum urea nitrogen (BUN) of the three groups were decreased significantly ($P < 0.05$), but there were no significant difference between the groups; the UAE and TGF- β of the three groups were decreased significantly ($P < 0.05$), and of the combination group were significantly lower than those of the Benazepril group and the valsartan group ($P < 0.05$). **Conclusion** Benazepril Hydrochloride

收稿日期: 2017-05-27

作者简介: 岳艳玮(1980—), 女, 山东菏泽人, 本科, 主治医师, 研究方向为内科临床。Tel: 13851685222 E-mail: yueyanwei_1980@papmedi.com

Tablets combined with valsartan in the treatment of elderly patients with DN was better than their single, which improve the effect on blood pressure and renal function more significantly.

Keywords: Benazepril Hydrochloride Tablets; Valsartan; diabetic nephropathy; elderly

糖尿病肾病(DN)属于糖尿病(DM)的一种微血管并发症,发生率在糖尿病患者中占30%~40%,特别是DM病程长、伴有长时间高血压或高血脂的患者更易出现DN^[1]。据了解,DN已成为欧美国终末期肾病的第一大原因,而在我国这种现象也越来越明显^[2]。蛋白尿是预测糖尿病患者出现肾功能减退的重要指标。贝那普利为血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI),缬沙坦为血管紧张素受体拮抗剂(ARB),两药均可阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统而降低蛋白尿水平,具有肾保护作用,但单用阻断并不完全,因此设想应用两药联用双重阻断肾素-血管紧张素系统是否具有更好的降蛋白尿、延缓DN进程的作用,这是目前学者十分关心的问题。本研究通过临床对比研究对贝那普利与缬沙坦在DN中的临床应用价值作了探讨。

1 资料和方法

1.1 一般资料

2015年3月—2016年6月60例老年DN患者,入选标准:①有明确的DM病史;②Mogensen DN分期标准为III~IV期,且24 h尿蛋白排出量30~300 mg/d;③年龄>60岁;④近期内未接受过ARB、ACEI、皮质激素或噻嗪类利尿剂等药物治疗;⑤对治疗方案知情同意。排除标准:①1型糖尿病;②伴有其他可导致尿蛋白排出量增多的疾病,如严重高血压、肾炎等;③近期内有急性心脑血管事件史。随机分为3组各20例,贝那普利组男11例,女9例,平均年龄(65.1±7.1)岁,平均病程(12.4±2.3)年;缬沙坦组男12例,女8例,平均年龄(66.4±6.4)岁,平均病程(11.5±2.7)年;联合组男11例,女9例,平均年龄(66.5±6.9)岁,平均病程(11.4±3.4)年。3组年龄、性别、病程比较无明显差异,具有可比性。

1.2 治疗方法

所有患者均根据糖尿病饮食、运动原则并配合口服降糖药或注射胰岛素使空腹血糖(FPG)降低到7.0 mmol/L以下,餐后2 h血糖(2 h PBG)降低到10.0 mmol/L以下。贝那普利组加用盐酸贝那普利片(上海新亚药业闵行有限公司,规格10 mg)10 mg/d;缬沙坦组加用缬沙坦分散片(海南皇隆制

药股份有限公司,规格80 mg)80 mg/d;联合组加用贝那普利联合缬沙坦,用法用量同上。疗程均为12周。

1.3 观察指标

治疗前后测定血压,平均动脉压(MAP)=舒张压+(收缩压-舒张压)/3;抽取空腹血3 mL分离血清,采用常规生化法检测总胆固醇(Ch)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、尿酸(UA)、肌酐(Scr)及尿素氮(BUN);留取清晨24 h尿液8 mL,采用比浊分析法检测尿白蛋白排出量(UAE),酶联免疫法检测转化生长因子β(TGF-β),试剂盒均来源于由美国Genzyme公司。

1.4 不良反应

治疗期间观察不良反应。

1.5 统计学方法

采用SPSS18.0统计软件分析处理数据,计量资料($\bar{x} \pm s$)以 t 检验,计数资料(%)以 χ^2 检验,等级资料比较以Wilcoxon秩和检验。

2 结果

2.1 3组血压、血脂变化

3组治疗后MAP均明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$),联合组最低,但组间比较无明显差异;TG、Ch、LDL-C、HDL-C、HbA1c无明显变化,见表1。

2.2 3组常用肾功能指标变化

3组治疗后Scr均明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);联合组明显低于贝那普利组和缬沙坦组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。贝那普利组和缬沙坦组UA无明显变化,联合组UA明显降低($P < 0.05$),且明显低于贝那普利组和缬沙坦组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。3组BUN均明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$),但组间差异不明显。见表2。

2.3 3组UAE、TGF-β变化

3组治疗后UAE、TGF-β均明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且联合组明显低于贝那普利组和缬沙坦组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表1 3组治疗前后血压、血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s, n=20$)

Table1 Comparison on blood pressure and blood lipid levels before and after treatment in three groups ($\bar{x} \pm s, n=20$)

组别	时间	MAP/ mmHg	TG/ (mmol·L ⁻¹)	Ch/ (mmol·L ⁻¹)	LDL-C/ (mmol·L ⁻¹)	HDL-C/ (mmol·L ⁻¹)
贝那普利	治疗前	97.96±10.13	1.78±0.73	4.74±1.27	3.53±1.77	1.36±0.63
	治疗后	90.09±10.49*	1.76±0.63	4.70±1.56	3.66±1.49	1.33±0.38
缬沙坦	治疗前	97.38±12.79	1.97±0.79	4.64±1.44	3.66±1.75	1.38±0.67
	治疗后	92.06±10.44*	1.91±0.51	5.05±1.38	3.57±1.65	1.36±0.44
联合	治疗前	97.77±11.58	1.81±0.57	4.75±1.22	3.60±1.26	1.36±0.89
	治疗后	87.06±10.59*	1.98±0.84	4.78±1.25	3.57±1.30	1.39±0.40

与同组治疗前比较: *P<0.05; 1 mmHg=0.133 kPa

*P < 0.05 vs ame group before treatment; 1mmHg=0.133 kPa

表2 3组治疗前后 Scr、UA、BUN 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n=20$)

Table 2 Comparison on Scr, UA and BUN levels after treatment in three groups ($\bar{x} \pm s, n=20$)

组别	时间	Scr/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	UA/(mmol·L ⁻¹)	BUN/(mmol·L ⁻¹)
贝那普利	治疗前	528.96±112.13	343±47	26.43±4.26
	治疗后	387.19±75.00*	354±61	19.16±4.47*
缬沙坦	治疗前	520.06±106.44	338±59	28.66±5.70
	治疗后	379.08±63.57*	345±48	20.17±4.96*
联合	治疗前	532.01±95.29	345±51	28.58±3.23
	治疗后	317.21±53.51*# Δ	386±45*# Δ	16.09±3.37*

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与贝那普利组治疗后比较: #P<0.05; 与缬沙坦组治疗后比较: Δ P<0.05

*P < 0.05 vs ame group before treatment; #P < 0.05 vs Benazepril group after treatment; Δ P < 0.05 vs Valsartan group after treatment

表3 3组治疗前后 UAE、TGF- β 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n=20$)

Table 3 Comparison on UAE and TGF- β levels before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n=20$)

组别	时间	UAE/(mg·d ⁻¹)	TGF- β /(pg·min ⁻¹)
贝那普利	治疗前	213±54	23.74±1.27
	治疗后	154±33*	16.34±1.16*
缬沙坦	治疗前	228±51	25.75±1.38
	治疗后	155±39*	15.03±1.01*
联合	治疗前	215±47	26.07±1.89
	治疗后	106±40*# Δ	11.15±1.99*# Δ

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与贝那普利组治疗后比较: #P<0.05; 与缬沙坦组治疗后比较: Δ P<0.05

*P < 0.05 vs ame group before treatment; #P < 0.05 vs Benazepril group after treatment; Δ P < 0.05 vs Valsartan group after treatment

2.4 不良反应

贝那普利组与缬沙坦组均能耐受治疗, 联合组出现 1 例轻度干咳, 1 例肾功不全者因 Scr 水平增高超过治疗前的 30% 而停药, 组间不良反应无明显差异。

3 讨论

在肾脏损害过程中, 血管紧张素 II 能加强肾小

球出球小动脉的收缩, 从而导致肾小球囊内压力增加、滤过增多, 使肾小球基底膜出现损害; 此外, 它还可以促生长因子的身份刺激肾小球系膜细胞增生肥大, 促进纤维细胞增生以及胶原蛋白合成, 抑制细胞外基质降解, 最终造成肾小球硬化^[4-5]。

贝那普利属于 ACEI 类药, 可通过作用于血管紧张素转化酶抑制血管紧张素 II 生成, 减少缓激肽降解, 具有一定的肾脏保护作用。但是由于血管紧张素 II 的生成并不完全依赖血管紧张素转化酶途径, 所以贝那普利并不能完全阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统^[6]。缬沙坦属于 ARB 类药, 能通过作用于 AT1 受体阻断由其介导的 Ang II 的生成^[7]。贝那普利与缬沙坦能从不同水平上发挥对肾素-血管紧张素-醛固酮系统的阻断作用, 故而联合使用阻断更为完全, 能更进一步地抑制 Ang II 促尿蛋白排泄, 并保留了缓激肽依赖性肾保护作用。国外研究表明, ACEI 与 ARB 联用较单用对 DN 或非 DN 性肾小球疾病的肾保护作用更明显^[8]。

从本研究看, 治疗后 3 组血脂水平均无变化, MAP 明显降低, 但组间尚未达到统计学意义, 联用

组 Scr、UA、UAE 的改善情况明显优于贝那普利组与缬沙坦组, 反映出贝那普利与缬沙坦能有效老年 DN 患者的改善血压及肾功能, 降低尿蛋白, 而不影响脂代谢, 且联合用药改善 DN 病情的效果更显著。有研究指出增加 ACEI 的剂量能进一步减低 DN 患者蛋白尿的排出量, 但疗效仍比不上 ACEI 与 ARB 联用^[9]。国内研究运用贝那普利与缬沙坦治疗 DN, 发现 UAE 与血压的变化无相关性, 提示贝那普利与缬沙坦对 DN 显示出了独立于降血压外的肾脏保护作用, 且联用的肾脏保护作用更强^[10], 进一步证明贝那普利与缬沙坦联用的疗效优于单用。

TGF- β 能刺激细胞肥大, 抑制细胞外基质降解并促进其合成, 它十分广泛地表达于肾脏, 尤其是肾小球与肾小管上皮细胞, 对肾损害的发生很敏感, 并且在 DN 的发生发展过程中发挥重要作用, 在早期 DN 患者中尿中即可检测到明显升高。有研究推荐 TGF- β 可作为早期诊断 DN 的敏感指标之一^[11]。从本研究看, 治疗后 3 组 TGF- β 均明显降低, 而联合组降低最明显, 提示贝那普利与缬沙坦治疗 DN 可能与作用于 TGF- β 途径有关, 且两药联用的作用更强。

综上所述, 贝那普利联合缬沙坦治疗老年 DN 能更有效地降低血压, 减少蛋白尿, 降低尿 TGF- β 水平, 改善肾功能, 不失为一种治疗 DN 的安全、有效的方案。

参考文献

[1] 李泽宇, 刘 栋, 袁文明, 等. 糖尿病肾病危险因素及血压控制临界值研究 [J]. 中国全科医学, 2014, 20(22):

2325-2328.

- [2] 朱圣群, 陈接强, 骆 丞. 羟苯磺酸钙联合贝那普利治疗早期糖尿病肾病的疗效与安全性 [J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 07(14): 565-567.
- [3] 张晋红, 章国英. 贝那普利与缬沙坦双重阻断肾素-血管紧张素系统对老年糖尿病肾病疗效的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 04(09): 890-891.
- [4] Lewis E J, Greene T, Spitaler S, et al. Pyridorin in type 2 diabetic nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(1): 131.
- [5] 陈晓冰, 付瑞阳, 陈 静. 黄葵胶囊联合盐酸贝那普利片治疗糖尿病肾病的临床观察 [J]. 中国药房, 2014, 40(08): 3764-3766.
- [6] 刘向东. 低分子肝素与雷米普利单用或联用治疗老年糖尿病肾病的疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 22(15): 5596-5598.
- [7] 刘晓渭, 王汉民, 陈 威, 等. 较高剂量的缬沙坦与贝那普利对 IgA 肾病的疗效对比 [J]. 西安交通大学学报(医学版), 2014, 04(09): 437-439.
- [8] Fernandez Juarez G, Luo J, Barrio V, et al. Effect of dual blockade of the renin-angiotensin system on the progression of type 2 diabetic nephropathy: a randomized trial [J]. Am J Kidney Dis, 2013, 61(2): 211.
- [9] 李俊燕, 谭英姿, 冯国鄞, 等. 糖尿病肾病遗传学研究进展 [J]. 遗传, 2012, 12(36): 1537-1544.
- [10] 汤春荣, 王 洁, 林 栩, 等. 贝那普利联合缬沙坦对老年糖尿病肾病患者血压和肾功能指标的影响 [J]. 中国药房, 2014, 36(31): 3404-3407.
- [11] 王晓东, 李红涛, 包春艳, 等. 瑞舒伐他汀钙联合缬沙坦治疗早期糖尿病肾病疗效观察 [J]. 中国全科医学, 2011, 33(37): 3787-3789.