

已有肾功能不全和大量蛋白尿的情况下。糖尿病,尤其是 2 型糖尿病患者,在出现 DN 时,常常合并有心血管、脑血管及外周神经血管病变,这些肾外合并症的处理对于保护肾功能,减少患者的病死率同样具有重要的意义。

DN 的防治应强调采取综合治疗的原则。严格控制高血糖,控制高血压,纠正脂质代谢异常,逆转胰岛素抵抗和控制体重都是减少蛋白尿和延缓肾功能不全发生的基础治疗。在 DN 的不同阶段应结合临床具体病情,在治疗方法的选择上要有所侧重,同时还须兼顾心脑血管和其他合并症。早诊断,早期治疗,采取综合治疗措施是提高 DN 防治水平的关键。

参考文献

- 1 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993, 329:977-986.
- 2 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*, 1998, 325:837-853.
- 3 Ruilope LM, Luno J. Angiotensin blockade in type 2 diabetic renal disease. *Kidney Int Suppl*, 2002, 82:61-63.
- 4 Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, et al. Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2000, 23: 888-892.
- 5 Fried LF, Qrchar TJ, Kasiske BL, et al. Effect of lipid reduction on the progression of renal diseases: a meta-analysis. *Kidney Int*, 2001, 59:260-269.
- 6 朱加明,刘志红,黄燕飞,等. 大黄酸对 db/db 小鼠糖尿病肾病疗效的观察. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2002, 11:3-10.
- 7 郭啸华,刘志红,王建平,等. 大黄酸对 NOD 小鼠糖尿病肾病的治疗作用. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2002, 11: 11-16.
- 8 Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effect of losartan on renal and cardiovascular outcome in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 2001, 345:861-869.
- 9 Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2001, 345:870-878.
- 10 刘志红. 胰岛素抵抗在糖尿病肾病发病中的作用. *中国实用内科杂志*, 2002, 48:561-562.

(收稿日期:2002-12-16)

(本文编辑 李棉生)

血管紧张素转换酶抑制剂及血管紧张素受体阻滞剂 在糖尿病肾病治疗上应用进展

钱方毅

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病常见的微血管并发症,约 35%~40% 的 1 型糖尿病可发生肾病,2 型糖尿病的发生率约为 20%,由于 90%~95% 的糖尿病为 2 型糖尿病,因而半数以上的 DN 系 2 型糖尿病引起的^[1]。

DN 的发展经历数个阶段^[1,2],微量白蛋白尿(尿白蛋白排泄为 30~300mg/24h)是 DN 的最早期征象,也是心血管发病率和死亡率增高的危险因素,

如果不加干预,约 80% 有微量白蛋白尿的 1 型糖尿病患者经 10~15 年而发生显性肾病或临床白蛋白尿($\geq 300\text{mg}/24\text{h}$,或 $\geq 200\mu\text{g}/\text{min}$)并伴有高血压的发生,其中约 50% 的患者将在 10 年内演变为终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)。2 型糖尿病在诊断时约 30% 已有高血压,短期内即发生微量白蛋白尿,其中 20%~40% 可进展至显性肾病,以后 20 年中约 20% 患者可演变为 ESRD。

近年来应用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)及血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)

作者单位:100101 北京,解放军第 306 医院老年病科

作者简介:钱方毅,男,教授,主任医师

通讯作者:钱方毅,电话:010-67501829

治疗 DN 伴或不伴高血压患者取得了瞩目的重要进展。许多随机双盲对照临床试验有力地证实这两类药物不仅具有良好的降压作用,而且对 DN 有显著的肾脏保护作用,可以延缓 DN 发展为显性肾病乃至 ESRD。现将有关资料简述如下。

1 血管紧张素转换酶抑制剂治疗 DN 的临床试验^[3-6]

1985 年报道了 UKPDS 试验^[3],该试验结果表明,卡托普利对防止 2 型 DN 伴高血压患者从微量白蛋白尿进展至临床白蛋白尿比阿替洛尔更为有效。1993 年 Lewis 等^[4]完成了一项重要的随机临床试验,其结果表明,卡托普利可使复合终点(死亡、透析、移植)的危险下降 50%,血清肌酐浓度倍增危险下降 48%,肌酐清除率下降数减少。试验证明,ACEI 对 1 型 DN 的肾功能具有保护作用,而且是独立于降压作用之外的(表 1)。Ravid 等^[5]及 Viberti 等的研究也表明,ACEI(依那普利及卡托普利)可防止 1 型及 2 型 DN 由微量白蛋白尿演变为临床蛋白尿以及肌酐清除率的下降。

MICRO-HOPE 试验^[6]为 HOPE 试验的一项亚试验,共 3 577 例糖尿病(98%为 2 型)患者(54%有高血压),平均年龄为 65.3 岁,其中有微量白蛋白尿的 DN 患者占 32%,随机分为雷米普利和安慰剂,

以及维生素 E 和安慰剂组。结果雷米普利组使主要复合终点中的脑卒中、心肌梗死及心血管死亡危险分别下降 33%,22%及 37%,发生显性肾病的危险下降 24%,新发生糖尿病下降 34%。此试验证明,ACEI 对防止中老年 2 型糖尿病患者的心血管事件及显性肾病有显著疗效,对糖尿病患者具有血管保护及肾脏保护作用。

2 血管紧张素受体阻滞剂治疗 DN 的临床试验

随着发现应用 ACEI 干预肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system,RAS)对 1 型及 2 型 DN 具有显著的肾脏保护作用,医学家对 ARB 治疗 2 型 DN 进行了研究。2001 年 9 月 20 日新英格兰医学杂志同期刊登了 3 项这方面的随机双盲安慰剂对照的重要临床试验(表 2)。

IDNT 试验^[7]结果表明,主要复合终点危险厄贝沙坦(irbesartan)组比安慰剂组及氯氯地平组分别下降 20%及 23%,血清肌酐浓度倍增危险厄贝沙坦组比其他 2 组分别下降 33%及 37%,发生 ESRD 的相对危险厄贝沙坦组比其他 2 组均下降 23%。RENAAL 试验^[8]结果发生主要复合终点的危险氯沙坦组比安慰剂组下降 16%,血清肌酐浓度倍增下降 25%,发生 ESRD 的危险下降 28%。IRMA 试验^[9]中

表 1 ACEI 治疗 1 型及 2 型糖尿病肾病的临床试验

项 目	UKPDS 试验	Lewis	Ravid	Viberti	MICRO-HOPE 试验
病例数	1 148	409	156	92	3 577
糖尿病类型	2	1	2	2	1,2
试验用药	卡托普利/ 阿替洛尔	卡托普利/ 安慰剂	依那普利/ 安慰剂	卡托普利/ 安慰剂	雷米普利/ 安慰剂
随访时间	8.4 年	3 年	5 年	2 年	4.5 年
观察指标	微→临	复合终点 A	蛋白尿,肾功	微→临	复合终点 B+ 显性肾病

注:微→临=微量白蛋白尿→临床白蛋白尿;复合终点 A=死亡,透析,移植;复合终点 B=脑卒中,心肌梗死,心血管死亡

表 2 4 项 ARB 治疗 2 型糖尿病肾病的临床试验

项 目	IDNT	RENAAL	IRMA	MARVAL
病例数	1 715	1 513	590	332
试验用药	厄贝沙坦/氯氯地平/ 安慰剂	氯沙坦/ 安慰剂	厄贝沙坦 _A /厄贝沙坦 _B / 安慰剂	缬沙坦/ 氯氯地平
随访时间	2.6 年	3.4 年	2 年	24 周
观察指标	主要复合终点	主要复合终点	显性肾病	UAER

注:主要复合终点=血清肌酐浓度倍增,终末期肾病,任何原因死亡;厄贝沙坦_A=厄贝沙坦 300mg/d,厄贝沙坦_B=厄贝沙坦 150mg/d;

UAER=尿蛋白排泄率改变的百分数

厄贝沙坦 300mg/d 组与基线时对比,使尿蛋白排泄下降 38%;与安慰剂相比,进展至大量白蛋白尿的危险下降 70%。MARVAL 试验^[10]为一短程试验,结果缬沙坦使 UAER 改变(恶化)的百分数比氯氯地平明显为少(分别为 56% 及 92%)。以上 4 项临床试验的结果表明,ARB(厄贝沙坦,氯沙坦及缬沙坦)对 2 型 DN 伴高血压患者具有明显的延缓肾病的恶化,延缓由微量白蛋白尿演变为临床白蛋白尿的作用,可使血清肌酐浓度倍增、发生 ESRD 及任何原因死亡均减少,其作用优于氯氯地平,且这种肾脏保护作用独立于降压效果之外的。

3 联合应用 ACEI 及 ARB 的潜在效应

尽管 ACEI 及 ARB 对心血管病及 DN 的有益效应已得到证实,且其主要机理均系通过抑制 RAS 的主要活性物质 Ang II 介导的作用,但其作用途径及方式有所不同。ACEI 通过抑制 ACE 而阻滞 Ang II 的生成,鉴于 Ang II 可以通过 ACE 以外的酶[如糜酶(chymase)等]途径生成,ACEI 阻滞 RAS 是不完全的,ARB 则通过阻滞 Ang II 与其第 1 型受体的结合而抑制 Ang II 的活性,其阻滞是完全的。因而从理论上讲,联合应用 ACEI 及 ARB 可以更加完全地阻滞 RAS,从而更大程度地减少 Ang II 对血管及肾脏局部组织的不良作用。此外,ACEI 所致的缓激肽水平升高的潜在有益作用(如血管扩张,降低血压)得以保存。因此,两类药物的联合应用对心血管病及糖尿病肾病的防治价值是人们十分关注的热点^[11]。迄今已有一项随机双盲临床试验——CALM 试验^[12]报道,入选 199 例高血压伴 2 型糖尿病有微量白蛋白尿患者,随机分为坎地沙坦,赖诺普利及两药联合应用组,共治疗 24 周。结果血压下降及尿白蛋白与肌酐比例的下降在联合应用组最明显,试验提示联合用药的优越性。但该试验为一小样本,短程试验,尚难作出结论。

ONTARGET 试验^[13]是一项迄今为止全球规模最大的 ACEI 及 ARB 单用及联合应用对心血管事件终点影响的试验。此试验将入选 28 400 例心血管高危患者,其中包括 9 940 例糖尿病患者,随机分为雷米普利组、替米沙坦组以及两药联合应用组。试验的主要终点为心血管死亡、心肌梗死、脑卒中及心衰住院率,次要终点包括心衰,新发生糖尿病及其微血管并发症,肾病、痴呆及房颤。随访 5.5 年。观察联合用药是否比单药治疗更为有效,替米沙坦是否与雷米普利的疗效相似,而耐受性更好。此试验

的一项平行试验——TRANSCEND 试验将入选 5 000 例,评价对 ACEI 不能耐受的患者应用替米沙坦是否优于安慰剂。这一试验的结果将能证实 ACEI 及 ARB 的联合应用对心血管病(包括糖尿病肾病)的后果是否具有更为显著的疗效,人们正翘首以待。

4 控制高血压对 DN 的重要意义

DN 的治疗除应控制血糖及限制蛋白质摄入外,控制高血压极为重要^[14-16]。

高血压是糖尿病极为常见的伴发病,糖尿病患者约 20%~60% 伴有高血压。在 1 型糖尿病,高血压往往由 DN 引起,高血压的出现反映患者发生了肾病。在 2 型糖尿病,约 1/3 患者在诊断糖尿病时即已有高血压,其高血压可能与 DN 有关,也可能系同时并存原发性高血压或肾血管病等。高血压可使糖尿病的大血管和微血管并发症的危险性大为增高,可显著加剧 DN 的进展。积极的降压治疗,则可显著延缓 DN 的恶化。

4.1 治疗目标 《中国高血压防治指南》(1999)建议对高血压伴糖尿病患者应使其血压降至 <130/85mmHg(1mmHg = 0.1333kPa)。美国糖尿病协会(ADA, 2002)则建议使血压降至 <130/80mmHg,对老年单纯收缩期高血压 SBP ≥ 180mmHg 者,应逐渐降低其收缩压。

4.2 药物选择 临床试验对糖尿病伴高血压患者的降压治疗应用了不同种类的降压药,包括 ACEI、ARB、利尿剂、β 阻滞剂及非二氢吡啶类钙拮抗剂,其降压疗效均优于安慰剂,并证明可使患者的大血管及微血管并发症的发生减少。值得注意的是,许多患者需用 3 种或更多的降压药方能控制血压,使血压下降至目标水平。由于已有许多临床试验证实 ACEI 及 ARB 具有显著的肾脏保护作用,可以延缓 DN 的发生发展,因而根据循证医学的结果,2003 年最新 ADA 临床实用指南将 ACEI 及 ARB 列为 DN 的 A 级证据(A-level evidence)用药^[2]:(1)治疗 DN, ACEI 及 ARB 均可应用。①对 1 型 DN 不论有无高血压,ACEI 均可延缓 DN 的发展。②对高血压伴 2 型糖尿病有微量白蛋白患者,ACEI 及 ARB 均显示可延缓进展至大量白蛋白尿。③对高血压伴 2 型糖尿病有大量白蛋白及肾功能不全患者,ARB 显示可延缓肾病进展。(2)如果对其中一类药物不能耐受,可用另一类替代。

虽然一些临床试验结果表明,ACEI 及 ARB 对

高血压伴 DN 的肾脏保护作用是独立于其降压作用之外的,然而积极降压治疗对改善患者心血管及肾脏后果的有益效应是毋庸置疑的。因而在患者应用 ACEI 及 ARB 后血压未能降至目标水平时,应当加用其他降压药使血压下降并达标。

参考文献

- 1 Ruddy MC. Angiotensin II receptor blockade in diabetic nephropathy. (editorial). Am J Hypertens, 2002, 15: 468-471.
- 2 American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. Diabetes Care, 2003, 25(Suppl 1): S94-S98.
- 3 United Kingdom Prospective Diabetes Study. A multicenter study. III. Prevalence of hypertension and hypotension therapy in patients with newly diagnosed diabetes. Hypertension, 1985, 7(Suppl 2): II 8-II 13.
- 4 Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N Engl J Med, 1993, 329: 1456-1462.
- 5 Ravid M, Savin H, Jutrin I, et al. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. Ann Intern Med, 1993, 118: 577-581.
- 6 Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE Study and MICRO-HOPE Substudy. Lancet, 2000, 355: 253-259.
- 7 Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med, 2001, 345: 861-869.
- 8 Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al. For the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med, 2001, 345: 861-869.
- 9 Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. For the Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med, 2001, 345: 870-878.
- 10 Viberti G, Wheeldon NM. For the MARVAL Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: blood pressure independent effect. Circulation, 2002, 106: 672-678.
- 11 Unger T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. Am J Cardiol, 2002, 89 (Suppl): 3A-10A.
- 12 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. Br Med J, 2000, 321: 1440-1444.
- 13 Yusuf S. From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies; challenges in improving prognosis. Am J Cardiol, 2002, 89(Suppl): 18A-26A.
- 14 Lewis EJ. The role of angiotensin II receptor blockers in preventing the progression of renal disease in patients with type 2 diabetes. Am J Hypertens, 2002, 15: S123-S128.
- 15 Weir MR. Diabetes and hypertension: How low should you go and with which drugs? Am J Hypertens, 2001, 14: 17S-26S.
- 16 American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. Diabetes Care, 2002, 25(Suppl 1): S71-S73.

(收稿日期: 2003-01-16)

(本文编辑 李棉生)

糖尿病终末期肾病肾脏替代疗法

王质刚

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 发展

到终末期的过程是可以延缓但是不可逆的^[1], 近年国内外报道, 肾脏替代治疗人群原发于糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 者逐年增多, 美国 ESRDDN 统计占 35%, 日本 (1998) 为 35.7%。中华肾脏病学会统计 (1999), 血液透析 (hemodi-

作者单位: 100050 北京, 首都医科大学附属北京友谊医院肾内科

作者简介: 王质刚, 男, 医学本科, 教授, 博士生导师

通讯作者: 王质刚, 电话: 010-63014411-368