• 讲 座 •

血管紧张素受体拮抗剂在糖尿病肾病中的应用

陆菊明

1 糖尿病与肾病

近年来糖尿病在我国的患病率呈逐年上升趋势,从1980年的0.67%已增加至2002年的2.6%^[1,2]。随着糖尿病发病率的增加,由糖尿病引起的慢性并发症及其对患者预后的影响也日趋严重,尤其是对肾脏的影响越来越引起医务工作者和患者的重视。曾经认为1型糖尿病合并肾病的风险较高,但研究表明2型糖尿病与1型糖尿病合并肾脏病变及肾功能受损的发生率是相似的,大约40%的2型糖尿病患者会发生糖尿病肾病。对于糖尿病肾病患者如不给予及时的干预治疗,患者可以从微量白蛋白尿发展为大量蛋白尿。目前认为,微量白蛋白尿是肾脏受到损害的最早临床征象,而大量白蛋白尿的出现则表示肾功能的减退进入了一个不可逆性阶段。其自然过程,一般是微量白蛋白尿患者在5~10年内有20%~40%发展为大量蛋白尿,随后患者将进一步发展为终末期肾病,此时可进行的治疗只有替代治疗如透析或肾移植,不仅患者饱受病痛,而且这两种方法均会给患者及社会带来沉重的经济负担,却并不能明显改善患者的生存状态。

2 高血压与糖尿病肾病

当糖尿病合并肾病时几乎100%的患者都存在高血压,这是因为糖尿病患者本身合并高血压的发生率远高于非糖尿病人群,在中国约为50%,在美国和加拿大也分别达到30%和40%,70岁以上的糖尿病患者其合并率更是高达60%。同时,单纯高血压也会引起肾小球内高压、高灌注、高滤过,长期结果也将导致肾小动脉硬化、缺血、肾小管萎缩、肾间质纤维化、动脉内膜增厚,使肾小球缺血硬化,从而导致肾功能的减退。

在糖尿病肾病状态时,肾脏局部产生的很多因子都会导致肾小球自主调节机能出现异常,而合并

存在的糖代谢异常将会促使这些因子更早更多地产生,如同时伴有高血压则对肾脏功能影响更大,无疑是雪上加霜,大大加快了肾功能的下降速度。

3 糖尿病患者的降压治疗

由于糖尿病合并高血压时,原本单纯由高血压对肾脏产生的损害会出现得更早、更严重,因此降压治疗成为控制糖尿病肾病的最重要措施,而且为了更有效地保护肾脏功能,糖尿病患者所需达到的目标血压值也更低,即低于130/80mmHg。越来越多的循证医学证据证明,降压的最大益处来自于降压本身,如UKPDS研究证明,早期严格控制血压^[3],早期糖尿病肾病(微量蛋白尿)的发生率降低29%,大量蛋白尿危险度降低39%。已有大量蛋白尿者,有效降压可明显延长患者的生存率,10年死亡率可从50%~70%降至20%以下^[4]。著名的PRIME研究(厄贝沙坦2型糖尿病肾病肾脏保护试验)在其完成后6年所进行的再分析研究中,同样发现在2型糖尿病肾病患者中收缩压的降低可以改善肾脏预后,且收缩压的控制与肾病预后存在着直接的相关性。因此各类具有可靠降压疗效、良好耐受性的降压药物都可用于糖尿病高血压的治疗,除非有特殊的禁忌证。

但是对于大多数高血压患者来说目标血压并不是那么容易达到的,尤其是当目标血压为130/80mmHg时,患者通常需要多种药物的联合治疗。

4 血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)在糖尿病高血压治疗中的地位

虽然指南所推荐的临床常用的各类抗高血压药物都可以作为高血压治疗的选择,但每类药物的作用机制有所区别,并以此在糖尿病患者中来选用不同类型的抗高血压药物。在临床上,糖尿病高血压患者中推荐使用ARB和血管紧张素转换酶抑制剂,这是因为肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAS)

收稿日期:2008-08-13

作者单位:100853北京市,解放军总医院内分泌科

作者简介:陆菊明,男,1950年9月生,上海市人,医学硕士,主任医师,教授。Tel:010-66939881

阻断剂在降低外周血管阻力、降低体循环压力的同时,还能改善肾脏局部血流动力学,包括减轻肾血管阻力、选择性地扩张出球小动脉、降低肾小球内压力、增加肾血流量;通过阻断肾脏局部RAS,抑制系膜细胞增生和细胞外基质的合成,从而抑制肾小球硬化;并通过降低尿蛋白来延缓肾病的进程。

2007 ISH/ESH 高血压指南再次强调了强效降压、早期降压可以显著降低高血压患者心脑血管事件的发生率、死亡率,但同时指南也再次提出在合并或并发某些特定疾病时,一些抗高血压药物好于另一些药物,并因而应该成为这些患者的优先选择,或成为联合治疗的必要组成部分。指南特别提到,ARB在降压同时可以有效降低尿蛋白,具有额外的肾脏保护功能,延缓肾病进程。

PRIME-IRMA2 研究^[5]和 PRIME-IDNT 研究^[6]分别证明了厄贝沙坦能显著降低伴有微量白蛋白尿的早期糖尿病肾病患者发展为临床蛋白尿,危险度降低了70%,并使34%微量白蛋白尿阳性的患者逆转蛋白尿排出率正常;同时,厄贝沙坦与氨氯地平相比,能显著降低晚期糖尿病肾病患者发生血肌酐翻倍、终末期肾病和死亡,危险度降低了23%。并显示厄贝沙坦还具有独立于降压之外的肾脏保护作用。在中国进行的研究也获得良好疗效^[7]。RENAAL 研究^[8]也证明了氯沙坦对2型糖尿病肾病患者具有独立于降压之外的肾脏保护作用。这两项研究均被美国肾病学会、美国糖尿病学会、JNC7、ESH/ESC、中国高血压指南等接受为临床A类证据。

其他ARB对肾脏功能影响的研究还包括, MARVAL 研究证明缬沙坦可以显著降低2型糖尿病患者微量白蛋白尿的排出率,DETAIL 研究证明在轻、中度2型糖尿病高血压患者中替米沙坦具有与依那普利相当的肾脏保护作用及对死亡率的影响。有研究^[9]显示,在心血管病高危人群(其中约1/3为糖尿病患者),替米沙坦与雷米普利的疗效相似,但耐受性更好,咳嗽和血管性水肿发生率低。

无论是糖尿病伴高血压,还是糖尿病肾病所致的高血压,严格控制血压、控制血糖的目的是为了最

终降低患者的心脑血管事件发生率、防治肾脏病变、提高生存率。ARB类药物在临床上有更多的证据显示,在疗效与不良反应的综合方面具有一定的优势,因此,无论在单药治疗,还是在联合治疗中,都应该成为这些患者的优先选择。

参考文献

- [1] 全国糖尿病研究协作组调查调研组. 全国14省市30万人口中糖尿病调查报告. 中华内科杂志, 1981, 20: 678-683.
- [2] 李立明, 饶克勤, 孔灵芝, 等. 中国居民2002年营养与健康状况调查. 中华流行病学杂志, 2005, 26: 478-484.
- [3] UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes; UKPDS 38. Br Med J, 1998, 317: 703-713.
- [4] Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. N Engl J Med, 1996, 335: 1682-1683.
- [5] Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. 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.
- [6] 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: 851-860.
- [7] 宗文漪, 杨文英, 向红丁, 等. 厄贝沙坦治疗2型糖尿病伴白蛋白尿患者有效性和安全性——多中心随机双盲对照研究. 中华内分泌代谢杂志, 2008, 24: 55-58.
- [8] Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al. 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] The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med, 2008, 358: 1547-1559.