

阿托伐他汀联合益肾颗粒治疗高血压肾病的疗效观察

贾宝山 王小燕 徐德华
(河南省遂平县人民医院 遂平 463100)

摘要:目的:观察阿托伐他汀联合益肾颗粒(大黄、黄芪、茯苓等)延缓高血压肾病肾衰的效果。方法:采用前瞻、对照、单盲法进行临床试验,将符合诊断标准的高血压肾病(肾功能不全失代偿期)患者 68 例随机分为研究组和他汀组,基于相同降压基础治疗之上,分别采用阿托伐他汀联合益肾颗粒治疗和单纯阿托伐他汀治疗 3~6 个月,观察血压(BP)、血脂(TG、TC、HDL-C、LDL-C)、血肌酐(SCr)、肌酐清除率(CCr)、24h 尿蛋白(U-pro)等变化。结果:研究组疗后 TG 和 LDL-C 低于他汀组, $P<0.05$;研究组 SCr、CCr 轻度变化,肾功能相对稳定,而他汀组 SCr 升高,CCr 下降,肾功能有恶化倾向,组间比较 $P<0.05$;疗程结束研究组 8 例转透析治疗,占 23.53%,他汀组 15 例转透析治疗,占 44.12%,Log-Rank 检验, $\chi^2=4.176$, $P=0.041$ 。结论:阿托伐他汀联合益肾颗粒对高血压肾病肾功能具有保护作用,其延缓肾功能衰竭效果优于单纯他汀类药物治疗。

关键词: 高血压肾病;阿托伐他汀;益肾颗粒;肾功能;生存分析

中图分类号:R 544.14

文献标识码:B

文献编号: 1671-4040(2008)06-0007-02

高血压肾脏并发症的发生率仅次于心脏并发症, 大约 10% 高血压患者死于肾功能衰竭, 高血压肾病已成为导致终末期肾病的主要原因之一^[1]。虽然近年来研究发现血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和他汀类药物具有肾脏保护作用, 但单纯的血压控制和血脂改善并不能完全中止肾衰的进展, 终需血液透析和肾脏移植。因此, 探讨延缓高血压肾病肾功能衰竭的优化干预措施是医学上的重要课题, 我们采用随机、前瞻、对照进行临床试验, 评价阿托伐他汀联合自制益肾颗粒治疗本病的效果。

1 对象和方法

1.1 对象 选择 2003 年 1 月~2007 年 12 月我科住院或门诊的高血压肾病患者 68 例, 参照 WHO 1999 年高血压病标准诊断高血压, 肾损害符合 1992 年安徽太平《中华内科杂志》编委会肾脏病专业委员会制定的慢性肾功能衰竭诊断标准及分型, 分为肾功能不全代偿期、肾功能不全失代偿期、肾功能衰竭期和尿毒症期 4 个时期。本研究仅纳入肾功能不全失代偿期患者, 排除其他因素所致的肾功能衰竭(如糖尿病肾病, 痛风肾, 狼疮肾, 多囊肾, 肾病综合征等)、泌尿系疾病、急性可塑性肾功能衰竭、妊娠、肿瘤等, 入选前所有对象均未接受益肾中药和降脂药治疗。

1.2 分组 采用数字表法随机将入选患者 68 例分为研究组和他汀组各 34 例。研究组: 男 19 例, 女 15 例; 年龄 58~78 岁, 平均 (64.36 ± 12.33) 岁; 高血压病程 14~37 年, 平均 (22.54 ± 7.46) 年; 肾功能不全失代偿病程 1.2~4.5 个月, 平均 (2.44 ± 1.20) 月; 血肌酐 (SCr) $511\sim 707\mu\text{mol/L}$, 平均 $(590.12\pm 161.34)\mu\text{mol/L}$; 肌酐清除率 (CCr) $11\sim 35\text{mL/min}$, 平均 $(17.46\pm 13.91)\text{mL/min}$ 。他汀组: 男 17 例, 女 17 例; 年龄 56~77 岁, 平均 (64.79 ± 11.98) 岁; 高血压病程 13~38 年, 平均 (23.01 ± 7.61) 年; 肾功能不全失代偿病程 1.2~4.5 个月, 平均 (2.44 ± 1.20) 月; SCr $514\sim 707\mu\text{mol/L}$, 平均 $(583.45\pm 154.27)\mu\text{mol/L}$; CCr $10\sim 36\text{mL/min}$, 平均 $(18.35\pm 14.58)\text{mL/min}$ 。

1.3 治疗 两组接受相同基础治疗: (1) 控制饮食: $4\sim 6\text{g/d}$ 低钠盐摄入, $0.5\sim 1.0\text{g/(kg}\cdot\text{d)}$ 蛋白质摄入; (2) 降低血压: 首选 ACEI, 血压控制目标: $130/80\text{mmHg}$ 以下, 如血压不达标, 联用其它降压药: 如钙通道阻滞剂(CCB)、 β 受体阻断剂、利尿剂、 α 受体阻断剂等; (3) 对症处理: 维持水、电解质、酸碱平

衡, 抗贫血治疗等。分组治疗: 研究组采用阿托伐他汀+益肾颗粒治疗, 阿托伐他汀 10 mg, 每晚顿服, 益肾颗粒 2 袋/d, 早晚服。益肾颗粒组方: 大黄 6g、川芎 12g、黄芪 30g、茯苓 15g、车前草 15g、半夏 12g、泽泻 15g、刺五加 12g, 遵照药典(2000 年版)制剂工艺, 由我院制剂科制成颗粒冲剂。他汀组仅服用阿托伐他汀治疗, 用法、用量同上, 疗程 3~6 个月。

1.4 观察项目 (1) 血压; (2) 肾功能: 血肌酐、肌酐清除率、24h 尿蛋白量(U-pro); (3) 血脂: TG、TC、HDL-C、LDL-C; (4) 记录替代疗法时间。

1.5 统计 采集数据录入 SPSS16.0 for window, 以 $(\bar{X}\pm S)$ 描述计量资料, 非正态分布资料进行对数转换, 组间比较采用双独立样本 t 检验, 自身前后比较采用配对 t 检验, 以替代疗法开始作为截尾事件, 采用 Kaplan-Meier 模块进行生存分析, Log rank 检验。

2 结果

2.1 血压变化 两组治疗前后血压不论自身比较还是组间比较均无统计学差异, $P>0.05$ 。见表 1。

表 1 治疗前后血压变化 $(\bar{X}\pm S)$ mmHg					
分组	<i>n</i>	时间	SBP	DBP	
研究组	34	疗前	132.36 $\pm$ 13.65	83.36 $\pm$ 10.14	
		疗后	130.24 $\pm$ 10.64	82.31 $\pm$ 9.17	
他汀组	34	疗前	133.65 $\pm$ 13.47	83.90 $\pm$ 11.24	
		疗后	131.69 $\pm$ 10.58	82.39 $\pm$ 9.46	

2.2 血脂变化比较 两组血脂谱明显改善, 与疗前比较差异有非常显著统计意义, $P<0.01$, 研究组疗后 TG 和 LDL-C 低于他汀组, $P<0.05$, 其他指标组间差异未达到统计意义, $P>0.05$ 。见表 2。

表 2 两组治疗前后血脂谱比较 $(\bar{X}\pm S)$ mmol/L						
分组	<i>n</i>	时间	TG	TC	LDL-C	HDL-C
研究组	34	疗前	1.95 $\pm$ 0.81	4.53 $\pm$ 2.49	4.92 $\pm$ 1.87	1.20 $\pm$ 0.29
		疗后	1.23 $\pm$ 0.44**	2.21 $\pm$ 1.76*	2.15 $\pm$ 1.84**	1.29 $\pm$ 0.33
他汀组	34	疗前	1.98 $\pm$ 0.86	4.55 $\pm$ 2.51	4.87 $\pm$ 1.32	1.23 $\pm$ 0.31
		疗后	1.53 $\pm$ 0.42*	2.59 $\pm$ 1.99*	2.87 $\pm$ 1.35*	1.25 $\pm$ 0.37

注: 与治疗前比较, * $P<0.01$; 与对照组治疗后再比较, * $P<0.05$ 。

2.3 肾衰进展速度评价

2.3.1 肾功能指标比较 观察结束, 研究组 SCr、CCr 轻度变化, 肾功能基本稳定, 而他汀组 SCr 升高, CCr 下降, 肾功能有恶化倾向, 组间差异有显著统计意义, $P<0.05$ 。见表 3。

表 3 肾功能指标变化 ($\bar{X} \pm S$)

分组	n	时间	SCr($\mu\text{mol/L}$)	CCr(mL/min)	U-pro(g/24h)
研究组	34	疗前	590.12 $\pm$ 161.34	17.46 $\pm$ 13.91	1.93 $\pm$ 1.52
		疗后	605.36 $\pm$ 115.37*	16.51 $\pm$ 12.54	1.50 $\pm$ 0.88*
他汀组	34	疗前	583.45 $\pm$ 154.27	18.35 $\pm$ 14.58	1.94 $\pm$ 1.56
		疗后	661.54 $\pm$ 125.47	14.05 $\pm$ 13.27	1.85 $\pm$ 1.23

注:与他汀组疗后比较,* $P<0.05$ 。

3.3.2 肾生存功能评价 从治疗开始到血液透析替代疗法作为肾脏生存时间,研究组 8 例转透析治疗,占 23.53%,他汀组 15 例转透析治疗,占 44.12%,Log-Rank 检验, $\chi^2=4.176$, $P=0.041$ 。见图 1。

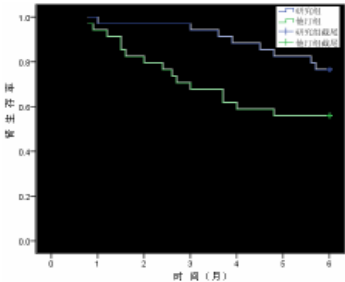


图 1 两组肾生存率曲线

3 讨论

高血压肾损害的机制繁多,高血压导致肾小球毛细血管内高应力反应,引起血管内皮细胞结构和功能受损,产生血管紧张素 II (Ang II),Ang II 能促进血管内皮细胞增生肥大,球外系膜细胞增生,细胞外基质沉积,最终引起肾功能损害^[1]。由于多因素、多环节参与肾病发生发展,彼此间的相互影响,机理十分复杂,必须探讨作用于多层面的联合用药方案^[2]。大规模的随机对照临床试验证实 ACEI 是最重要的肾功能保护剂,是目前公认的改善肾功能的首选治疗,但当 SCr 达到 265 $\mu\text{mol/L}$ 时,ACEI 的肾脏保护作用失效^[3],此时应用他汀类和中医药联合治疗能进一步改善肾功能,这是我们试用中西医结合治疗高血压肾病的文献依据。

现已公认高血压和血脂异常是肾功能进行性下降的危险因素,本资料中,患者血压疗前疗后以及组间比较均无明显差异,说明两种干预方案有独立于血压之外的改善肾功能作用。阿托伐他汀除调节脂代谢防止动脉粥样硬化作用外,还通过降低炎症因子血浆 C-反应蛋白 (CRP)、白介素-6 (IL-6) 的抗炎作用达到改善肾功能的作用^[4]。其他他汀类药物也有类似的作用,普伐他汀治疗正常血脂的高血压病患者 6 个月,可减少尿蛋白 54%,该作用独立于降压和降脂作用之外^[5]。

中医学认为,高血压并发肾损害是由于血流供求失衡,导致肾脏瘀血,其升清降浊功能失职,开合失度,浊阴不降,痰湿内生,痰湿既成,阻遏气机,血瘀更甚,终成痰、湿、瘀交阻之势,此即“血病及水”、“水病及血”之说。现代医学研究也证实痰证、湿证、瘀证普遍存在血液流变学、微循环、自由基、内皮功能、血生化等方面的异常改变^[6],此为高血压肾病的中医药治疗提供了理论依据和实验依据,丰富了中医关于高血压肾病的病因病理理论,所以,高血压肾病治疗上,应始终遵

循化瘀、除痰、利湿原则。益肾颗粒是我们多年使用的院内方剂,该组方最初为汤剂,鉴于高血压肾病患者需长期服用,改颗粒冲剂后,疗效与汤剂等同,但服用更为方便,增加了治疗的依从性。方中大黄通腑泻浊、推陈致新,川芎活血化瘀,黄芪补脾益气、助血气运行使水湿得化,茯苓、泽泻、车前草利水消肿。现代药理研究显示大黄中的蒽醌类化合物能促进肾循环,减少尿蛋白排出^[7],尿毒症患者肠道内尿素氮、肌酐、尿酸、磷含量明显多于尿中的含量,大黄亦可通过增加排便次数,促进毒素的排泄,改善症状^[8];黄芪为免疫抑制剂,减轻免疫造成肾小球损伤和减轻通透性蛋白尿^[9];刺五加中有有效成分分为刺五加甙、总黄酮等,具有扩张血管、阻滞钙离子通道、降低血脂和血液黏滞度、降低血内皮素含量、干预免疫功能和代谢等作用^[10]。

机体代谢的肌酐主要通过肾小球滤过排泄,SCr 和 CCr 预示肾小球功能。所以,SCr、CCr、U-pro 为评价肾脏损害的敏感指标。本结果显示,在基础治疗的前提下,研究组 CCr 和 SCr 相对稳定,而他汀组 CCr 下降和 SCr 上升,即呈恶化倾向,表明联合干预方案更优于单纯他汀方案。多数学者认为,CCr 上升、SCr 下降是肾功能改善的有利佐证,我们认为肾功能不全失代偿期患者,肾功能呈渐进性恶化,因此,衡量疗效的标准不仅应评价肾功能改善,还应考虑肾功能恶化的速度,恶化速度缓慢即认为有效,在 3~6 个研究周期中,研究组有 8 例转为透析治疗,而他汀组有 15 例转为透析治疗,说明阿托伐他汀联合益肾颗粒比单纯应用阿托伐他汀阻滞肾衰的速度更明显,联合治疗具有协同作用。

本研究在基层医疗单位完成,研究条件和样本来源相当有限,仅对联合用药的临床效果作了观察,缺乏细胞分子水平的深入探讨,需后学者进一步大样本前瞻性随机对照研究,以期高血压肾病患者带来更多的福音。

参考文献

[1]陈竹君,周颖玲.阿托伐他汀对高血压肾病患者肾功能的影响[J].实用医学杂志,2006,22(17):2 038-2 039
[2]王玉中,王秀霞,王海成,等.中药联合贝那普利治疗糖尿病肾病的临床观察[J].中国中西医结合杂志,2007,27(8):683-685
[3]成威,周胜华,张铭,等.阿托伐他汀对高血压肾病蛋白尿及 C-反应蛋白和白介素-6 的影响[J].高血压杂志,2005,13(2):767-770
[4]Bianchi S,Bigazzi R,Caiazza A,et al.A controlled prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease[J].Am J Kidney Dis,2003,41:565-570
[5]Lee TM,Su SF,Tsai CH.Effect of pravastatin on proteinuric patients with well controlled hypertension[J].Hypertension,2002,40:67-73
[6]虞鹤鸣,杨光化.瘀清利颗粒对高血压肾病患者血管内皮功能的影响[J].中成药,2006,28(6):208-211
[7]顾刘宝,万毅刚,万铭.大黄治疗糖尿病肾病的分子细胞机制研究进展[J].中国中药杂志,2003,28(8):703-705
[8]王玉中,王海成,王秀霞.益肾排浊汤延缓慢性肾功能衰竭随机对照研究[J].中医杂志,2008,49(5):414-416
[9]窦连军,冯林美,徐秀云.黄芪对早期糖尿病肾病患者尿内皮素的影响[J].中国中西医结合杂志,2000,20(3):215
[10]吴玉华,孔令珍.刺五加注射液治疗高血压性肾病 42 例临床观察[J].山东医药,2003,43(1):48-49

(收稿日期:2008-07-11)

欢迎投稿! 欢迎广告惠顾!