

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.18.023

阿托伐他汀钙联合缬沙坦与依那普利治疗高血压肾病临床观察*

李 勇^{1,2}, 祝冬梅¹, 王娅俐^{1,2}, 唐 捷^{1,2}, 陈 勇¹

(1. 川北医学院第二临床医学院·四川省南充市中心医院, 四川 南充 637000; 2. 个体化药物治疗南充市重点实验室, 四川 南充 637000)

摘要:目的 探讨阿托伐他汀钙联合缬沙坦与依那普利治疗高血压肾病的临床疗效,以及对患者肾功能、炎症因子、脂代谢、动脉压的影响。方法 选取南充市中心医院2017年9月至2019年12月收治的高血压肾病患者108例,按入院编号、采用奇偶法分为对照组和研究组,各54例。两组患者均予缬沙坦胶囊与马来酸依那普利片口服,研究组患者加服阿托伐他汀钙片,两组均连续治疗6个月。结果 治疗后,两组患者的血清肌酐、血尿素氮、24 h尿蛋白、低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇、白细胞介素6、C反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 、平均动脉压、舒张压、收缩压均显著降低,且除动脉血压外的上述其他指标研究组均显著低于对照组($P < 0.05$);研究组与对照组不良反应发生率相当(11.11%比9.26%, $P > 0.05$)。结论 阿托伐他汀钙联合缬沙坦与依那普利治疗高血压肾病,可有效调节血脂,降低炎症因子及动脉血压水平,改善肾功能。

关键词:阿托伐他汀钙;缬沙坦;依那普利;高血压肾病;临床疗效

中图分类号:R969.4;R972+.4

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)18-0088-03

Clinical Observation of Atorvastatin Calcium Combined with Valsartan and Enalapril in the Treatment of Hypertensive Nephropathy

LI Yong^{1,2}, ZHU Dongmei¹, WANG Yali^{1,2}, TANG Jie^{1,2}, CHEN Yong¹

(1. The Second Clinical Medical College of North Sichuan Medical College · Nanchong Central Hospital, Nanchong, Sichuan, China 637000;

2. Nanchong Key Laboratory of Individualized Drug Therapy, Nanchong, Sichuan, China 637000)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of atorvastatin calcium combined with valsartan and enalapril in the treatment of hypertensive nephropathy and its effect on inflammatory factors, lipid metabolism and arterial pressure. **Methods** A total of 108 patients with hypertensive nephropathy admitted to the Nanchong Central Hospital from September 2017 to December 2019 were selected and divided into the control group and the study group according to the admission number by the odd-even method, 54 cases in each group. The patients in the two groups took Valsartan Capsules and Enalapril Maleate Tablets orally, on this basis, the patients in the study group took Atorvastatin Calcium Tablets orally. Both groups were continuously treated for six months. **Results** After treatment, the levels of blood urea nitrogen(BUN), serum creatinine(SCr), 24 h urinary protein, low-density lipoprotein cholesterol(LDL-C), total cholesterol(TC), interleukin-6(IL-6), C-reactive protein(CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), mean arterial pressure(MAP), systolic blood pressure(SBP) and diastolic blood pressure(DBP) in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the above indexes except arterial blood pressure in the study group were significantly lower than those in the control group($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the study group was similar to that in the control group(11.11% vs. 9.26%, $P > 0.05$). **Conclusion** Atorvastatin calcium combined with valsartan and enalapril in the treatment of hypertensive nephropathy can effectively regulate blood lipid, reduce inflammatory factors levels and arterial blood pressure, and improve renal function.

Key words: atorvastatin calcium; valsartan; enalapril; hypertensive nephropathy; clinical efficacy

血压长期较高会增高血管内的血液压力,导致蛋白漏出至尿液中,破坏肾脏的滤网系统,进而对机体造成破坏,且难以逆转,随之出现肾功能受损,严重者可能出现慢性肾功能衰竭,最后发展为尿毒症,需给予透析治疗,威胁患者的生命安全,故在早期给予针对性治疗是临床研究的重点^[1]。高血压肾病患者的高血压持续时间较长,单用降压药仅能稳定血压,而无法阻止对肾功能的损伤^[2]。蛋白尿、免疫介导、动脉高压均是影响慢性

肾炎恶化的重要因素,而阿托伐他汀钙除调血脂外,还有抗炎作用,在心血管疾病的治疗中具有较好的效果^[3]。本研究中探讨了阿托伐他汀钙联合缬沙坦与依那普利治疗高血压肾病的临床疗效,以及对患者炎症因子、脂质代谢、肾功能、动脉血压的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合高血压诊断标准^[4];尿白蛋白排泄

*基金项目:四川省教育厅科研项目[18ZB0223];四川省南充市首批重点实验室认定项目[NCKL201711];四川省南充市应用技术与开发项目[19YFZJ0038, 18YFZJ0016, 18YFZJ0013];四川省南充市市校合作科研专项[19SXHZ0346]。

第一作者:李勇,男,大学本科,主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)793316951@qq.com。

率 $\geq 30\text{mg/d}$;均自愿参与本研究;入组前1年内无抢救史。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:合并冠心病、糖尿病;合并恶性肿瘤等严重疾病;合并严重心、肝、肾器质性疾病。

病例选择与分组:选取南充市中心医院2017年9月至2019年12月收治的高血压肾病患者108例,按入院编号,采用奇偶法分为对照组和研究组,各54例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 54$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 54$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄(岁)		高血压病程(年)	
		范围	$\bar{X} \pm s$	范围	$\bar{X} \pm s$
研究组	26/28	53~69	61.51 $\pm$ 6.33	3~9	6.49 $\pm$ 1.33
对照组	25/29	54~68	61.49 $\pm$ 6.21	3~10	6.47 $\pm$ 1.21

1.2 方法

嘱患者低盐低糖低脂饮食,并口服缬沙坦胶囊(乐普恒久远药业有限公司,国药准字H20133189,规格为每粒80mg),每日1次,每次80~160mg,以及马来酸依那普利片(Berlin-Chemie AG,进口药品注册证号H20150633,规格为每片5mg),每日2次,每次10mg。研究组患者加服阿托伐他汀钙片(Pfizer Inc.,进口药品注册证号H20170217,规格为每片40mg),每日1次,每次40mg。两组均连续治疗6个月。

1.3 观察指标

抽取患者治疗前及治疗后3个月的清晨空腹静脉血各4mL,离心,取上清液,采用雅培C8000型全自动生化分析仪检测血清肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平,采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测白细胞介素6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。取患者同期的晨起尿液10mL,检测24h尿蛋白含量。检测患者动脉血压,包括平均动脉压(MAP)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)。记录患者治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

3 讨论

高血压肾病是高血压的主要并发症,随着生活方式的转变及生活质量的改善,高血压发病率呈逐年升高趋势。高血压肾病患者体循环压力的长期增高会导致肾素、血管紧张素、醛固酮长期处于激活状态,增加肾小管的重吸收,进一步增加肾脏血流量,继而导致肾小球通透性增加,引发少尿、蛋白尿等表现,损伤肾功能,最后发展为尿毒症,严重影响患者的生活质量,甚至危及生命^[5]。降压药治疗高血压肾病有一定疗效,但尚无研究提出其单用能延缓肾脏损伤进展^[6]。

表2 两组患者肾功能水平变化比较($\bar{X} \pm s, n = 54$)

Tab. 2 Comparison of renal function between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 54$)

组别	BUN(mmol/L)		SCr($\mu\text{mol/L}$)		24h尿蛋白(g)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	9.15 $\pm$ 0.21	7.21 $\pm$ 0.19*	141.26 $\pm$ 11.09	102.45 $\pm$ 12.61*	2.36 $\pm$ 0.15	1.11 $\pm$ 0.15*
对照组	9.23 $\pm$ 0.26	7.85 $\pm$ 0.16*	145.28 $\pm$ 13.54	117.41 $\pm$ 12.05*	2.39 $\pm$ 0.11	1.19 $\pm$ 0.16*
t 值	1.759	18.934	1.688	6.303	1.185	2.680
P 值	0.082	0.000	0.094	0.000	0.239	0.009

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;表3至表5同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$, as well as Tab. 3 to Tab. 5.

表3 两组患者炎症因子变化比较($\bar{X} \pm s, n = 54$)

Tab. 3 Comparison of inflammatory factors levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 54$)

组别	IL-6(ng/L)		CRP(mg/L)		TNF- α (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	17.54 $\pm$ 1.21	11.05 $\pm$ 1.21*	11.21 $\pm$ 2.54	6.54 $\pm$ 1.31*	55.46 $\pm$ 4.31	33.25 $\pm$ 3.17*
对照组	17.49 $\pm$ 1.33	14.49 $\pm$ 1.33*	11.29 $\pm$ 3.25	9.87 $\pm$ 1.41*	56.29 $\pm$ 4.38	42.64 $\pm$ 4.29*
t 值	0.204	14.059	0.143	12.714	0.993	12.936
P 值	0.839	0.000	0.887	0.000	0.323	0.000

表4 两组患者血脂水平变化比较($\bar{X} \pm s, \text{mmol/L}, n = 54$)

Tab. 4 Comparison of blood lipid levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, \text{mmol/L}, n = 54$)

组别	HDL-C		LDL-C		TG		TC	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	1.02 $\pm$ 0.15	1.04 $\pm$ 0.11	3.18 $\pm$ 0.29	2.29 $\pm$ 0.24*	1.94 $\pm$ 0.16	1.91 $\pm$ 0.12	6.58 $\pm$ 1.05	5.51 $\pm$ 1.14*
对照组	1.04 $\pm$ 0.16	1.05 $\pm$ 0.12	3.17 $\pm$ 0.27	2.89 $\pm$ 0.25*	1.98 $\pm$ 0.14	1.95 $\pm$ 0.17	6.61 $\pm$ 1.04	6.19 $\pm$ 1.05*
t 值	0.670	0.451	0.185	12.723	1.383	1.413	0.149	3.224
P 值	0.504	0.653	0.853	0.000	0.170	0.161	0.882	0.002

表5 两组患者动脉血压变化比较($\bar{X} \pm s$, kPa, $n = 54$)

Tab. 5 Comparison of arterial blood pressure changes between the two groups($\bar{X} \pm s$, kPa, $n = 54$)

组别	MBP		DBP		SBP	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	18.24 ± 1.61	14.16 ± 1.25*	14.55 ± 1.29	11.21 ± 1.05*	23.61 ± 2.55	19.21 ± 1.05*
对照组	18.29 ± 1.52	14.29 ± 1.33*	14.58 ± 1.35	11.18 ± 1.22*	23.59 ± 2.31	19.33 ± 1.61*
t 值	0.166	0.523	0.118	0.137	0.043	0.459
P 值	0.869	0.602	0.906	0.891	0.966	0.647

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 54$]

Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups[case(%), $n = 54$]

组别	恶心	呕吐	头痛	便秘	合计
研究组	1(1.85)	1(1.85)	2(3.70)	2(3.70)	6(11.11)
对照组	1(1.85)	1(1.85)	2(3.70)	1(1.85)	5(9.26)
χ^2 值					0.101
P 值					0.750

缬沙坦为血管紧张素受体拮抗剂,不影响心率及心功能^[7],依那普利为血管紧张素转换酶抑制剂,不影响心输出量,能有效保持心肌收缩力^[8]。苏海燕等^[9]研究发现,依那普利能增加肾血流量,保护肾功能。两药联用虽能稳定血压及肾功能,延缓病情恶化,但效果欠佳^[10]。肾功能常受脂质功能的影响,且肾功能受损后机体炎症因子指标水平均显著增高。本研究中,两组患者治疗后的 LDL-C, TC, IL-6, CRP, TNF- α 水平均显著降低,且研究组低于对照组,提示加用阿托伐他汀钙能进一步调节高血压肾病患者血脂水平,降低炎症因子水平,可能是因为阿托伐他汀除调脂外,还可抑制炎症因子的释放,避免血栓形成,有效降低单核细胞及白细胞黏附的转化作用^[11-12]。两组患者的治疗后 BUN, SCr, 24 h 尿蛋白水平均显著降低,且研究组显著低于对照组,提示加用阿托伐他汀钙能更有效地改善高血压肾病患者肾功能,可能是因为患者肾小球血管内皮功能及肾脏供血情况进一步改善,抑制单核细胞聚集在肾脏,系膜细胞增生程度增加,还可减少细胞外基质的沉积,促进肾功能好转^[13]。且缬沙坦可通过竞争性拮抗受体的方式,降低血管紧张素的生物活性,发挥保护肾脏的作用^[14-15]。长期高血压会对心脑血管器产生损害,引起各种并发症,因此控制动脉压也十分关键^[16]。两组患者治疗后的动脉血压均显著降低,但两组间上述指标无显著差异。两组不良反应发生率相当,提示加用阿托伐他汀钙不会明显增加不良反应。

综上所述,阿托伐他汀钙联合缬沙坦与依那普利治疗高血压肾病,可有效调节机体血脂,降低炎症因子及动脉压水平,改善肾功能。

参考文献

- [1] 陈 旻,李 刚,贺 涛,等. 缬沙坦/氢氯地平复方制剂降压治疗对中重度高血压患者颈动脉硬化的影响[J]. 中华高血压杂志,2015,23(6):579-581.
- [2] 王 岚. 丹参多酚酸盐联合缬沙坦治疗高血压肾病45例临床评价[J]. 中国药业,2018,27(14):44-46.
- [3] 于建敏,徐瑞英,荆仕娟,等. 阿托伐他汀钙联合缬沙坦治疗早期糖尿病肾病的临床观察[J]. 临床误诊误治,2015,28(12):91-95.
- [4] 中国高血压防治指南起草委员会. 中国高血压防治指南[J]. 高血压杂志,2000,8(1):94-102.
- [5] VAN DER VEEN PH, GEERLINGS MI, VISSEREN FL, et al. Hypertensive target organ damage and longitudinal changes in brain structure and function: The second manifestations of arterial disease - magnetic resonance study[J]. Hypertension, 2015, 66(6): 1152-1158.
- [6] 魏晓娟,常 荣,苏晓灵,等. 阿托伐他汀钙联合缬沙坦治疗原发性高血压的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2016,32(12):1069-1071.
- [7] 廖益飞,傅檠檠,桂志红,等. 缬沙坦联合阿托伐他汀治疗早期糖尿病肾病的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(3):172-174.
- [8] KIM YG, LEE SH, KIM SY, et al. Sequential activation of the intrarenal renin - angiotensin system in the progression of hypertensive nephropathy in Goldblatt rats [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2016, 311(1): F195-F206.
- [9] 苏海燕,蒋 敏. 阿托伐他汀联合缬沙坦和依那普利治疗高血压肾病的临床疗效分析[J]. 内科急危重症杂志,2015,21(2): 122-124.
- [10] 黄招兰,刘勇华. 缬沙坦联合阿托伐他汀对原发性高血压患者血压、血脂及胰岛素抵抗的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志,2016,24(3):141-143.
- [11] 杨 静,李钰兰. 缬沙坦氢氯地平片联合阿托伐他汀钙片治疗高血压伴高血脂的临床效果及其对血管与心肌的保护作用[J]. 中国慢性病预防与控制,2017,25(3):224-226.
- [12] 王伟民. 阿托伐他汀钙联合缬沙坦对原发性高血压血清炎症因子水平及血管内皮功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(18):2287-2289.
- [13] 王 莉,周观彦. 阿托伐他汀三联用药方案对高血压肾病患者血清炎症因子及血液流变学的影响[J]. 临床肾脏病杂志,2017,17(11):676-679.
- [14] 李 磊,周跟东,李 胜,等. 不同剂量阿托伐他汀联合缬沙坦对高血压患者血压变异性及昼夜节律的影响[J]. 中国医师进修杂志,2020,43(6):540-544.
- [15] 秦利强,张 卓,徐 智,等. 阿托伐他汀联合依那普利及缬沙坦对慢性肾病患者尿素氮、血脂及炎症因子的影响[J]. 中国老年学杂志,2016,36(10):2470-2472.
- [16] 吴 潇,陈 宇. 阿托伐他汀联合缬沙坦对慢性肾炎患者疗效及相关指标的影响[J]. 中国药房,2016,27(15): 2065-2067.

(收稿日期:2020-09-09;修回日期:2021-02-15)