

肾素-血管紧张素系统抑制剂在腹膜透析中应用的临床研究进展

卓敏 许戎 董捷

肾素血管紧张素系统(RAS)是机体调节血管张力和水钠代谢的重要系统,存在于全身多种组织和器官。肾素主要由肾小球旁器产生,主要由肝产生的血管紧张素原在肾素的作用下转化为血管紧张素 I,继而在血管紧张素转换酶的作用下,转化为血管紧张素 II。血管紧张素 II 可增加醛固酮的合成,可收缩血管、增加外周阻力,导致血压升高。激活的醛固酮则作用于集合管,导致水钠潴留。RAS 系统的抑制剂,包括血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素受体拮抗剂(ARB),对急性心肌梗死、左心室功能不全、慢性心力衰竭患者的保护作用已得到证明,并于近 30 年来广泛应用于临床^[1]。

在肾脏病领域,RAS 抑制剂对糖尿病肾病、慢性肾功能不全患者的益处已得到广泛的证实和认可,但针对腹膜透析患者进行的研究还相对有限^[2-3]。随着临床研究的不断开展,人们对 RAS 抑制剂在腹透患者中的应用进行了积极的探索。本文旨在从控制血压、延缓腹膜纤维化、保护残余肾功能和降低病死率等方面,综述 RAS 抑制剂在腹膜透析患者中应用的临床研究进展。

一、控制血压

透析患者的心血管事件发病率、病死率显著高于健康人群。在终末期肾病包括透析患者的死亡原因中,心血管事件约占 50%^[4]。作为心血管事件的一个重要危险因素,高血压在腹透患者中有很高的患病率,达 65.0% ~ 87.9%^[5-7]。腹透患者并发高血压对预后有不良影响。加拿大的研究表明,在腹透患者中,脉压增高与全因死亡率、心血管事件病死率显著相关^[7]。在透析患者中,矫正了年龄、糖尿病史、缺血性心脏病史、血红蛋白和血清白蛋白水平之后,平均动脉压的增加与向心性左心室肥厚、新发心力衰竭、再发缺血性心脏病的发生率呈正相关。荟萃研究显示,对透析患者进行高血压治疗可降低心血管事件的风险,相对危险度(RR)为 0.69,95%CI 为 0.56 ~ 0.84^[8]。因此,控制血压对透析患者至关重要。

RAS 抑制剂降血压的机制与其减轻血管紧张素 II 导致的血管收缩、血管壁肥厚以及抑制升高的交感神经活

性等相关^[9]。ACEI 和(或)ARB 在普通人群中的降压作用已得到肯定,在心力衰竭、急性心肌梗死等心血管疾病中的保护作用也已得到广泛认可^[10]。一项随机、平行对照、双盲研究纳入了伴有左心室肥厚的高血压糖尿病患者,经过对 1195 例患者长达 4 年的随访,发现氯沙坦比阿替洛尔更显著地减少心血管疾病的发生率(RR 0.76, 95% CI 0.58 ~ 0.98, $P = 0.031$)和病死率(RR 0.63, 95% CI 0.42 ~ 0.95, $P = 0.028$),并且在相同血压水平可以显著地逆转左心室肥厚^[11]。在透析患者中,ACEI 和(或)ARB 的降压作用并不亚于 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂等其他类降压药物^[12-13]。一项随机、前瞻性试验对比了缬沙坦、坎贝沙坦与其他非 ACEI、非 ARB 类降压药对透析患者心血管结构的影响。45 例腹透患者在经过 6 个月治疗后,再次评价动态血压、血压波动及超声心动图等,结果表明 ARB 类药物在平稳降压、抑制心血管系统病理重构方面有明显的优势^[13]。另一项在 24 例腹透患者中开展的随机、对照、双盲试验中,以左心室体积指数、脉搏波速度等作为评价指标,经过 1 年的缬沙坦治疗后,试验组相对于安慰剂或钙通道阻滞剂治疗组有明显的改善^[14]。但是在减少心血管事件方面,ACEI 和(或)ARB 在透析患者中的作用尚无定论。一项研究对 306 例患者进行了 8442 个患者月的随访,25 例(15.2%)ACEI 和(或)ARB 治疗组的患者死亡,49 例(34.8%)非 ACEI、非 ARB 治疗组的患者死亡,ACEI 和(或)ARB 治疗对患者的全因死亡有保护作用(HR 0.38, 95%CI 0.23 ~ 0.63, $P < 0.01$)^[6]。荷兰一家腹透中心对 CAPD 患者 ACEI 和(或)ARB 的使用时间长短与病死率的关系进行了研究,以使用 ACEI 和(或)ARB 占随访时间不小于 25%者为治疗组,未使用 ACEI 和(或)ARB 及使用 ACEI 和(或)ARB 占随访时间小于 25%者为对照组,经过 3 年的随访,2 组间全因死亡率差异无统计学意义^[15]。一项荟萃研究对 4 个总计 154 例透析患者的随机、对照研究进行了总结,经过为期 1 或 2 年的研究后,相对于空白对照组或钙通道阻滞剂对照组,ACEI 和(或)ARB 并无降低心血管事件发生的作用^[16]。

综上所述,ACEI 和(或)ARB 对腹透患者的降压作用肯定,对心血管系统病理性重构也有一定作用,但对于最终能否降低心血管事件的发生尚有争议。尽管如此,根据美国肾脏基金会防治慢性肾脏病患者高血压的指南,无论是否存在高血压,只要存在蛋白尿的患者都推荐使用 ACEI 和(或)ARB。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2013.01.015

作者单位: 100034 北京大学第一医院肾内科 北京大学肾脏病研究所 卫生部重点实验室 教育部慢性肾脏病防治重点实验室(北京大学)

二、腹膜纤维化

在腹透过程中,腹膜长期暴露于葡萄糖、葡萄糖降解产物、尿素、炎性因子等,最终导致腹膜纤维化和腹膜功能的破坏^[17]。腹膜纤维化可引起溶质高转运状态、超滤失败,进而影响腹透的充分性,是导致患者退出的重要原因^[18]。有效地延缓、抑制腹膜纤维化的进展,将有利于提高腹透的技术生存率。

体外细胞试验表明,RAS 抑制剂能显著地抑制血管紧张素 II 刺激产生的血管内皮生长因子、转化生长因子 β 1 的作用,从而延缓腹膜增生硬化,保护腹膜功能^[19-20]。Dumans 等^[21]在大鼠腹腔内分别灌入生理盐水、3.86%葡萄糖腹透液、3.86%葡萄糖腹透液并口服依那普利建立了 3 组动物模型,4 周后对比 3 组大鼠的腹腔形态及功能,发现 3.86%葡萄糖腹透液联合口服依那普利能延缓超滤量的下降,减少腹膜蛋白丢失、下调腹透液中的转化生长因子 β 1、改善腹膜重构、延缓腹膜的增厚。通过类似的模型,对比腹腔内单独使用 3.86%葡萄糖腹透液和联合应用 3.86%葡萄糖腹透液及依那普利,也证实腹腔内局部使用依那普利可以延缓腹膜的增厚^[22]。由于实验条件所限,难以直接观察 RAS 抑制剂对人体腹膜纤维化的作用,但是可以通过一些间接的指标评价腹膜功能。Kolesnyk 等^[23]对 66 例腹透患者进行了为期 24~51 个月的观察性研究,结果显示,相对于未使用 RAS 抑制剂的对照组,治疗组的小分子物质溶质转运面积系数的增长比较缓慢,间接支持了 RAS 抑制剂能抑制腹膜纤维化。

因此,目前虽然缺乏直接的证据,但一系列体外模型、动物实验及间接指标,都初步显示 RAS 系统作为防治腹膜纤维化的新靶点有着广阔的前景。相信随着细胞生物学和分子生物学的发展,将进一步阐明 RAS 系统在腹膜纤维化中的作用机制。

三、残余肾功能

残余肾功能对腹透患者至关重要,其涉及营养状态、炎症反应及透析充分性,影响到心血管疾病的发生和进展,与腹透技术生存率和患者的死亡率密切相关,被称为是腹透的“心脏”^[15,24]。据报道,残余肾小球滤过率(rGFR)每上升 1 ml/min,死亡的相对风险下降 35%;GFR 每上升 5 L·周⁻¹·(1.73 m²)⁻¹,死亡的相对风险下降 12%^[25]。

Kolesnyk 等^[26]对 452 例初始进入腹膜透析的非无尿患者进行了回顾性研究,以进入腹透时是否使用 ACEI 和(或)ARB 为标准进行分组,分析 2 组患者之间 rGFR 的变化及进展为无尿状态的情况,在 3 年的随访时间内,2 组间差异并无统计学意义。他们进而随机选择了 130 例初始进入腹透的非无尿患者进行了为期 1 年的观察,也并未发现 ACEI 和(或)ARB 有阻止 rGFR 下降、延缓进展至无尿阶段的作用。若以 ACEI 和(或)ARB 使用时间为分组标准进行回顾性观察,治疗组(在不低于 25%的时间内使用 RAS 抑制剂)相比于对照组(不使用或在低于 25%的时间内使用 RAS 抑制剂),rGFR 的下降差异依然无统计学

意义。但是延长 ACEI 和(或)ARB 的使用时间,能明显地延缓患者 24 h 透析液与血浆肌酐比值(D/Pcr)的上升进程^[15]。在观察性研究中,由于治疗组与对照组的患者在基础情况、并发症、其他类降压药物的使用等方面都不可避免地存在差异,故研究结果可能受影响。随机对照试验可以更好地避免组间的差异。Li 等^[27]对 60 例腹透患者进行的单中心、随机、对照试验显示,在经过 12 个月的雷米普利治疗后,患者的 rGFR 较基线值平均下降了 2.07 ml·min⁻¹·年⁻¹·(1.73 m²)⁻¹,而使用其他药物的对照组患者,其 rGFR 平均下降了 3.00 ml·min⁻¹·年⁻¹·(1.73 m²)⁻¹。2 组的 rGFR 差异有统计学意义($P=0.03$)。另一项对在进入腹透时伴高血压的 34 例患者进行了研究,患者随机被分为缬沙坦组、其他非 ACEI、非 ARB 类降压药物组。在达到目标血压的前提下,经过 2 年的治疗,缬沙坦组的患者残余肾功能从 3.2 ml·min⁻¹·年⁻¹·(1.73 m²)⁻¹升至 4.3 ml·min⁻¹·年⁻¹·(1.73 m²)⁻¹;对照组的残余肾功能从 5.9 ml·min⁻¹·年⁻¹·(1.73 m²)⁻¹降至 2.8 ml·min⁻¹·年⁻¹·(1.73 m²)⁻¹;每半年进行 1 次组间比较,发现 2 组间差异有统计学意义;缬沙坦组患者的总清除率较基线值有所上升,而对照组总清除率较基线值有所下降,2 组间差异有统计学意义^[28]。现有的随机试验均支持 RAS 抑制剂对残余肾功能的保护作用,但这些试验均为单中心的小规模试验。由于 ACEI 和(或)ARB 对急性心肌梗死、左心室功能不全、慢性心力衰竭患者的保护作用已得到广泛认可^[1]。故出于伦理学的考虑,人体试验只能在无 ACEI 和(或)ARB 强适应证的患者中开展,存在一定的选择性偏倚。更大规模的多中心、随机、对照试验将有助于进一步证实 RAS 抑制剂对残余肾功能的作用。

四、病死率

美国肾脏病数据系统的资料显示,在过去 10 年中,尽管透析患者的年龄和并发症在增长,患者的病死率减少为约 23 例每 100 个患者年。墨西哥对 965 例腹透患者(46.6~47.9 岁)经过 2~3 年的随访后,接近 30%的患者死亡^[5]。使用 ACEI 和(或)ARB 最终能否降低患者的死亡率,延长患者的生存时间,尚有待研究。一项荷兰研究对 217 例腹透患者进行了 2~8 年的随访,以药物使用时间进行分组,发现 RAS 抑制剂治疗组(在不低于 25%的时间内使用 RAS 抑制剂)与对照组(不使用或在低于 25%的时间内使用 RAS 抑制剂)的病死率差异无统计学意义,但治疗组倾向于拥有更高的技术生存率^[5]。本院腹膜透析中心对 305 例患者进行了(31.4±13.7)个月的随访,至研究结束时共计 74 例(24.3%)死亡。以在随访期间是否使用 RAS 抑制剂作为分组,发现治疗组与对照组的病死率差异也无统计学意义^[29]。一项在 306 例腹膜透析患者中开展的观察性研究却显示,以是否使用 ACEI 和(或)ARB 作为分组标准,治疗组的全因死亡风险明显降低(随访时间:8422 患者月),其下降幅度甚至高达 62%(RR 0.382, 95% CI 0.232~0.631)^[6]。上述 3 个试验的规模及随访时间都

比较理想,但由于是观察性研究,故都不可避免地存在着组间差异。试验组的患者往往年龄较轻、高血压发生率较高、有较多的心血管并发症、服用多种降压药等,这些难免会对试验结果造成影响。一项荟萃研究总结了4个单中心、随机对照研究,在经过1~2年的随访时间之后,未发现ACEI和(或)ARB能减少腹透患者的心血管事件发生率及病死率。但是这4个研究的规模(每组12~30例)、随访时间(1~2年)都有限,可能影响结果的准确性^[16]。

五、结语

RAS抑制剂不但有降血压的作用,还可以抑制新生血管和腹膜纤维化等。这些益处使得RAS抑制剂在理论上可能具有保护残余肾脏功能、延缓腹膜纤维化和改善腹膜转运功能等,从而降低腹透患者病死率、提高腹透技术生存率,改善患者预后。但目前防治心血管事件、保护残余肾脏功能、提高生存率等多个方面还缺乏有力的流行病学证据。对RAS系统进行更深入的基础研究,有助于更全面地阐明RAS抑制剂的作用机制,而进一步的多中心、随机、大规模临床试验将有助于更全面地评价RAS抑制剂的作用效果。

参 考 文 献

- [1] Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*, 2000, 355: 1575-1581.
- [2] Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *New Engl J Med*, 2001, 345: 861-869.
- [3] Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *New Engl J Med*, 1996, 334: 939-945.
- [4] Elsayed EF, Tighiouart H, Griffith J, et al. Cardiovascular disease and subsequent kidney disease. *Arch Intern Med*, 2007, 167: 1130-1136.
- [5] Paniagua R, Amato D, Vonesh E, et al. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13: 1307-1320.
- [6] Fang W, Oreopoulos DG, Bargman JM. Use of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers and survival in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23: 3704-3710.
- [7] Fang W, Yang X, Bargman JM, et al. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*, 2009, 29: 163-170.
- [8] Agarwal R, Sinha AD. Cardiovascular protection with antihypertensive drugs in dialysis patients: systematic review and meta-analysis. *Hypertension*, 2009, 53: 860-866.
- [9] Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*, 2007, 116: 85-97.
- [10] Smith SC Jr, Jackson R, Pearson TA, et al. Principles for national and regional guidelines on cardiovascular disease prevention: a scientific statement from the World Heart and Stroke Forum. *Circulation*, 2004, 109: 3112-3121.
- [11] Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 2002, 359: 1004-1010.
- [12] Griffith TF, Chua BS, Allen AS, et al. Characteristics of treated hypertension in incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42: 1260-1269.
- [13] Shigenaga A, Tamura K, Dejima T, et al. Effects of angiotensin II type 1 receptor blocker on blood pressure variability and cardiovascular remodeling in hypertensive patients on chronic peritoneal dialysis. *Nephron Clin Pract*, 2009, 112: c31-c40.
- [14] Suzuki H, Nakamoto H, Okada H, et al. A selective angiotensin receptor antagonist, Valsartan, produced regression of left ventricular hypertrophy associated with a reduction of arterial stiffness. *Adv Perit Dial*, 2003, 19: 59-66.
- [15] Kolesnyk I, Noordzij M, Dekker FW, et al. A positive effect of AII inhibitors on peritoneal membrane function in long-term PD patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24: 272-277.
- [16] Akbari A, Knoll G, Ferguson D, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in peritoneal dialysis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Perit Dial Int*, 2009, 29: 554-561.
- [17] Devuyst O, Topley N, Williams JD. Morphological and functional changes in the dialysed peritoneal cavity: impact of more biocompatible solutions. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17 Suppl 3: S12-S15.
- [18] Kim YL. Update on mechanisms of ultrafiltration failure. *Perit Dial Int*, 2009, 29 Suppl 2: S123-S127.
- [19] Sauter M, Cohen CD, Wornle M, et al. ACE inhibitor and AT1-receptor blocker attenuate the production of VEGF in mesothelial cells. *Perit Dial Int*, 2007, 27: 167-172.
- [20] Kyuden Y, Ito T, Masaki T, et al. TGF-beta 1 induced by high glucose is controlled by angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blocker on cultured human peritoneal mesothelial cells. *Perit Dial Int*, 2005, 25: 483-491.
- [21] Dumans GA, Sen S, Asçi G, et al. Does enalapril prevent peritoneal fibrosis induced by hypertonic (3.86%) peritoneal dialysis solution? *Perit Dial Int*, 2001, 21: 219-224.
- [22] Duman S, Wiczorowska-Tobis K, Styszynski A, et al. Intraperitoneal enalapril ameliorates morphologic changes

- induced by hypertonic peritoneal dialysis solutions in rat peritoneum. *Adv Perit Dial*, 2004, 20: 31-36.
- [23] Kolesnyk I, Dekker FW, Noordzij M, et al. Impact of ACE inhibitors and AII receptor blockers on peritoneal membrane transport characteristics in long-term peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*, 2007, 27: 446-453.
- [24] Wang AY. The John F. Maher Award Recipient Lecture 2006. The "heart" of peritoneal dialysis: residual renal function. *Perit Dial Int*, 2007, 27: 116-124.
- [25] Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12: 2158-2162.
- [26] Kolesnyk I, Noordzij M, Dekker FW, et al. Treatment with angiotensin II inhibitors and residual renal function in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*, 2011, 31: 53-59.
- [27] Li PK, Chow KM, Wong TY, et al. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on residual renal function in patients receiving peritoneal dialysis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med*, 2003, 139: 105-112.
- [28] Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S, et al. Effects of an angiotensin II receptor blocker, valsartan, on residual renal function in patients on CAPD. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43: 1056-1064.
- [29] Zhuo M, Dong J, Zheng Y, et al. Are ACEI/ARBs associated with the decreased peritoneal protein clearance in long-term PD patients? *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 43: 2684-2690.

(收稿日期: 2012-06-09)

(本文编辑: 李耀荣)

· 病例报告 ·

膜性肾病并发 IgA 肾病一例

谷联清 方询 陈文莉

女, 34 岁, 因双下肢水肿 1 个月入院, 无明显诱因及其他伴随症状, 尿蛋白 3+。有高血压 3 年, 控制良好。查体: BMI 36.45 kg/m², 血压 120/75 mm Hg, 脉搏 60 次/min, 扁桃体、心肺腹无异常, 双下肢水肿。辅助检查: 血常规、便常规正常。尿蛋白 2+, 24 h 尿蛋白量 1.02 g。空腹血糖 6.22 mmol/L, TG 3.12 mmol/L, TC 5.53 mmol/L, LDL-C 3.35 mmol/L, Alb 43.5 g/L, Scr 57 μmol/L, 电解质正常。ESR、免疫球蛋白、C3、C4 及甲状腺功能均正常。肝炎、风湿全套均阴性。心电图及胸片均正常。彩超: 肝胆胰脾、泌尿系及妇科未见异常。肾脏病理: 光镜下见球性硬化 (1/28 个), 缺血性硬化 (1/28 个), 血管襻缺血性皱缩 (1/28 个), 系膜细胞和基质轻~中度节段性增生, 基底膜弥漫空泡变性、节段性增厚, 系膜区和上皮下可见嗜复红蛋白沉积; 肾小管上皮细胞空泡及颗粒样变性, 多灶状萎缩; 肾间质内见单核及淋巴细胞多灶状浸润, 伴纤维化形成; 小动脉管壁增厚。免疫荧光示 IgG +~2+ 粗颗粒状沉积于毛细血管壁; IgA 2+、C3 + 团块状沉积于系膜区; IgM、C1q、FRA 阴性。电镜下见节段上皮细胞下散在电子致密物沉积, 系膜基质节段轻度增生, 系膜区和系膜旁区块状电子致密物沉积, 足突部分融合。诊断: 膜性肾病并发 IgA 肾病。给予 ACEI 及虫草制剂治疗, 同时控制饮食, 减轻体

质量, 控制血糖及血脂, 随访观察 4 个月, 尿蛋白减少, 肾功能正常, 血压控制良好。

讨论 膜性肾病、IgA 肾病是临床上常见的原发性肾小球肾炎, 由于两者发病机制的差异, 发生于同一患者罕见。回顾文献, 国内外报道的膜性肾病并发 IgA 肾病共 30 余例, 男女比例相当, 平均年龄 40 岁^[1-3]。可能的继发性因素有乙型肝炎、SLE、免疫抑制剂使用、移植肾等。

对膜性肾病并发 IgA 肾病, 需警惕继发因素, 必要时重复肾活检。本例无结缔组织病、肝炎, 但有高血压、糖耐量异常、高脂血症、肥胖等, 考虑为原发性膜性肾病并发 IgA 肾病, 需长期随访观察是否有继发性因素。本例接受 ACEI 及虫草制剂治疗后, 短期随访见显效, 其远期预后尚待日后随访补充。

参 考 文 献

- [1] Stokes MB, Alpers CE. Combined membranous nephropathy and IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 1998, 32: 649-656.
- [2] 王素霞, 邹万忠, 杨莉, 等. 膜性肾病合并 IgA 肾病的临床病理特点. *中华病理学杂志*, 2007, 36: 171-174.
- [3] 马序竹, 张宏, 王素霞, 等. IgA 肾病合并原发性膜性肾病二例并文献复习. *中华内科杂志*, 2006, 45: 472-474.

(收稿日期: 2012-10-08)

(本文编辑: 李耀荣)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2013.01.016

作者单位: 430014 武汉市中心医院肾内科

通信作者: 陈文莉, Email: whwenli@163.com