

文章编号:1000-5404(2014)07-0721-04

论著

缬沙坦对糖尿病肾病血液透析患者血压及血压变异性的影响

郭风玲,吴艳青,周瑾,胡桂才,王义围 (067000 河北承德,承德医学院附属医院肾内科)

[摘要] **目的** 探讨不同剂量缬沙坦对糖尿病肾病血液透析患者血压和血压变异性的影响。**方法** 患者来源于承德医学院附属医院血液透析室,诊断为糖尿病肾病(慢性肾衰竭尿毒症期),共54例,其中男性28例,女性26例,入选时间为2006年12月至2012年6月。征得患者同意后将患者分为缬沙坦80 mg晨起顿服治疗组($n=25$)和160 mg晨起顿服治疗组($n=29$),监测、对比、分析2组治疗前及治疗后12周24 h动态血压及各项相关实验室指标。**结果** 治疗12周后2组患者血压、血压变异性和24 h尿蛋白定量水平较治疗前均明显降低($P<0.05$),缬沙坦160 mg治疗组的夜间平均收缩压(night systolic blood pressure, nSBP) (124.76 ± 7.64 vs 138.57 ± 10.98) mmHg,夜间平均舒张压(night diastolic blood pressure, nDBP) (74.45 ± 7.25 vs 79.86 ± 7.08) mmHg,夜间收缩压标准差(night systolic blood pressure variability, nSBPV) (0.0698 ± 0.0113 vs 0.0746 ± 0.0125),夜间舒张压标准差(night diastolic blood pressure variability, nDBPV) (0.0857 ± 0.0094 vs 0.0952 ± 0.0089)及24 h尿蛋白定量水平(1.08 ± 0.39 vs 1.65 ± 0.52) g较80 mg治疗组降低更为显著($P<0.05$)。**结论** 高剂量缬沙坦(160 mg)更能有效控制血压和降低血压变异性,并具有优越的肾脏保护作用。

[关键词] 缬沙坦;血压变异性;糖尿病肾病;血液透析;高血压

[中图分类号] R459.5; R692; R972.4

[文献标志码] A

Effect of valsartan on blood pressure and blood pressure variability in diabetic nephropathy patients undergoing hemodialysis

Guo Fengling, Wu Yanqing, Zhou Jin, Hu Guicai, Wang Yiwei (Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei Province, 067000, China)

[Abstract] **Objective** To determine the effect of different doses of valsartan on the blood pressure and blood pressure variability in diabetic nephropathy patients undergoing hemodialysis. **Methods** A total of 54 patients diagnosed diabetic nephropathy (chronic renal failure uremia period) in our department from December 2006 to June 2012 were recruited in this study. They were 28 males and 26 females. These subjects come from the hemodialysis room of our hospital. All the patients were randomly divided into 2 groups, 80 mg valsartan was served at early morning meal in one group ($n=25$) and 160 mg valsartan in another group ($n=29$). We analyzed the 24 h ambulatory blood pressure and related laboratory index of 2 groups before the treatment and after 12 weeks treatment. **Results** After 12 weeks of treatment, the blood pressure, blood pressure variability and 24 h urinary protein levels were significantly lower than before in the both groups ($P<0.05$), the valsartan 160 mg treatment group decreased more significantly than valsartan 80 mg treatment group in night systolic blood pressure (nSBP, 124.76 ± 7.64 vs 138.57 ± 10.98 mmHg), night diastolic blood pressure (nDBP, 74.45 ± 7.25 vs 79.86 ± 7.08 mmHg), night systolic blood pressure variability (nSBPV, 0.0698 ± 0.0113 vs 0.0746 ± 0.0125), night diastolic blood pressure variability (nDBPV, 0.0857 ± 0.0094 vs 0.0952 ± 0.0089) and 24 h urinary protein level (1.08 ± 0.39 vs 1.65 ± 0.52 g) (all $P<0.05$). **Conclusion** Higher dose (160 mg) valsartan exerts more significant effect on the control of blood pressure and blood pressure variability, and is superior to 80 mg valsartan in kidney protection in the treatment of diabetes nephritis undergoing hemodialysis.

[Key words] valsartan; blood pressure variability; diabetic nephropathy; hemodialysis; hypertension

Corresponding author: Hu Guicai, E-mail: linglingdz@sohu.com

[通信作者] 胡桂才, E-mail: linglingdz@sohu.com

[优先出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140102.1428.008.html> (2014-01-02)

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病的重要微血管并发症之一,也是导致慢性肾衰竭患者血液透析的主要原因^[1]。糖尿病肾病患者多伴有血压升高,血压升高或原有高血压均会通过升高肾小球内压而加重尿蛋白排出,加速肾脏病变进展和促进肾功能恶化,而糖尿病肾病的进展及肾功能恶化又会导致血压不易控制形成恶性循环,所以高血压系糖尿病肾病的重要的独立危险因素之一^[2-4]。血压变异性是反映心血管活动的一项重要指标,对预测靶器官损害和不良心血管事件具有重要的临床价值,血压变异性越大,靶器官损害越严重,因此,积极控制血压及降低糖尿病肾病血压变异性可阻止或延缓糖尿病肾病的进展,减慢肾功能的恶化。研究已证实,肾素-血管紧张素系统(RAS)的激活与糖尿病肾病伴高血压的发生发展有着密切关系,阻断RAS是延缓慢性肾衰竭进展最重要的措施^[5-7]。缬沙坦作为新型血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)的代表药物之一,除能有效控制血压外,更具有延缓肾小球硬化、减少肾小球对蛋白的通透性、降低肾小球毛细血管内压的作用等。为了探讨缬沙坦对糖尿病肾病伴高血压血液透析患者血压和血压变异性的影响及对肾脏的保护作用,为临床治疗此类患者选择合理的药物剂量奠定理论依据,本研究采用不同剂量的缬沙坦治疗糖尿病肾病伴高血压血液透析患者,并观察其血压和血压变异性、各项实验室指标及不良反应等。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入标准:原发病是糖尿病肾病并伴有高血压且已行血液透析治疗,平素血钾水平不高。排除标准:患者存在心力衰竭、肝硬化,频繁出现高钾血症,既往接受过器官移植,既往6个月内使用过激素及免疫抑制剂。患者来源于承德医学院附属医院血液透析室,诊断为糖尿病肾病(慢性肾衰竭尿毒症期),共54例,其中男性28例,女性26例,入选时间为2006年12月至2012年6月。征得患者同意后将患者分为缬沙坦80 mg治疗组($n=25$)和160 mg治疗组($n=29$),均于每日晨起顿服缬沙坦(由北京诺华制药有限公司生产),连续治疗12周。糖尿病的诊断符合2012年美国糖尿病协会(ADA)糖尿病诊断标准;高血压诊断符合欧洲2007标准(ESC/ESH 2007)。所有患者均进行常规治疗:控制血糖包括口服降糖药或注射胰岛素、降脂、运动疗法。

1.2 研究方法

收集患者的一般临床资料,主要包括性别、年龄、身高、体重、体质指数(BMI)、血液透析时间、高血压病程等。采用Spacelabs90217动态血压监测仪,测量患者治疗前及治疗12周后24 h左上肢动态血压,晨6:00开始血压监测,日间(6:00-18:00)每20 min、夜间(18:00至次日6:00)每60 min自动充气测量血压1次。24 h血压有效读数>85%为监测合格。监测期间患者照常起居生活。主要记录并计算以下指标:①24 h平均收缩压(24 h systolic blood pressure, 24 h SBP)和舒张压(24 h diastolic blood pressure, 24 h DBP);②白昼平均收缩压(day systolic blood pressure, dSBP)和舒张压(day diastolic blood pressure, dDBP);③夜间平均收缩压(night systolic blood pressure, nSBP)和舒张压(night diastolic blood pressure, nDBP);④以动态血压监测所得24 h血压均值的标准差作为该时段的长时血压变异性指标。血压均值的标准差包括24 h收缩压标准差(24 h systolic blood pressure variability, 24 h SBPV)、白昼收缩压标准差(day systolic blood pressure variability, dSBPV)及夜间收缩压标准差(night systolic blood pressure variability, nSBPV)和24 h舒张压标准差(24 h diastolic blood pressure variability, 24 h DBPV)、白昼舒张压标准差(day diastolic blood pressure variability, dDBPV)及夜间舒张压标准差(night diastolic blood pressure variability, nDBPV)。此外,记录治疗前后患者的血肌酐、尿素氮、24 h尿蛋白定量、血脂、血糖、肝功能、电解质、血常规,同时观察患者治疗期间药物耐受性及有无干咳、头痛、血管神经性水肿、高钾血症等不良反应。

1.3 统计学分析

使用SPSS 17.0软件进行统计学分析。所有计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。2组间均数比较采用两独立样本 t 检验,组内前后比较采用配对 t 检验。

2 结果

2.1 一般资料

2组患者在年龄、性别、体质指数、血液透析时间、高血压病程方面差异无统计学意义,见表1。

2.2 治疗效果

2.2.1 对血压和血压变异性的影响 2组糖尿病肾病血液透析患者治疗后血压和血压变异性均低于治疗前,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。缬沙坦160 mg治疗组的nSBP、nDBP、nSBPV、nDBPV较80 mg治疗组降低更为显著($P < 0.05$)。见表2。

2.2.2 对血肌酐、尿素氮和尿蛋白的影响 2组患者治疗12周后血肌酐和尿素氮均较治疗前有所降低($P > 0.05$)。2组间血肌酐和尿素氮降低程度相比也无统计学差异。2组患者治疗12周的24 h尿蛋白定量水平均较治疗前减低,且缬沙坦160 mg治疗组较缬沙坦80 mg治疗组降低更为明显($P < 0.05$)。见表3。

表1 2组患者一般临床资料比较

组别	n	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	男性/女性(例)	体质指数(kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	血液透析时间(月, $\bar{x} \pm s$)	高血压病程(月, $\bar{x} \pm s$)
缬沙坦80 mg组	25	60.15 \pm 10.26	12/13	24.66 \pm 2.04	16.45 \pm 8.33	100.58 \pm 95.61
缬沙坦160 mg组	29	64.03 \pm 9.85	16/13	24.23 \pm 1.98	17.87 \pm 8.72	101.60 \pm 94.21

表2 2组患者治疗前后血压、血压变异性的改变($\bar{x} \pm s$)

组别	n	平均收缩压(mmHg)			平均舒张压(mmHg)		
		24 h	白昼	夜间	24 h	白昼	夜间
缬沙坦 80 mg 组	25						
治疗前		155.56 ± 10.85	163.42 ± 12.54	152.21 ± 11.76	96.44 ± 7.61	102.37 ± 11.05	92.85 ± 8.32
治疗后		130.47 ± 10.24 ^a	135.64 ± 10.22 ^a	138.57 ± 10.98 ^a	80.67 ± 7.18 ^a	83.23 ± 8.72 ^a	79.86 ± 7.08 ^a
缬沙坦 160 mg 组	29						
治疗前		153.91 ± 9.62	165.71 ± 12.30	151.40 ± 10.28	95.61 ± 8.02	101.31 ± 12.15	93.50 ± 8.57
治疗后		129.82 ± 9.58 ^a	137.05 ± 11.86 ^a	124.76 ± 7.64 ^{ab}	79.78 ± 7.64 ^a	79.90 ± 8.85 ^a	74.45 ± 7.25 ^{ab}
组别	n	收缩压标准差			舒张压标准差		
		24 h	白昼	夜间	24 h	白昼	夜间
缬沙坦 80 mg 组	25						
治疗前		0.091 3 ± 0.015 4	0.093 8 ± 0.019 7	0.089 0 ± 0.014 6	0.110 2 ± 0.039 7	0.099 2 ± 0.017 9	0.120 6 ± 0.014 2
治疗后		0.078 5 ± 0.011 4 ^a	0.075 5 ± 0.018 7 ^a	0.074 6 ± 0.012 5 ^a	0.096 8 ± 0.021 1 ^a	0.092 7 ± 0.009 2 ^a	0.095 2 ± 0.008 9 ^a
缬沙坦 160 mg 组	29						
治疗前		0.089 5 ± 0.015 2	0.091 7 ± 0.013 2	0.086 5 ± 0.018 1	0.124 3 ± 0.028 5	0.089 8 ± 0.012 7	0.123 3 ± 0.021 0
治疗后		0.071 5 ± 0.012 1 ^a	0.074 2 ± 0.011 6 ^a	0.069 8 ± 0.011 3 ^{ab}	0.099 2 ± 0.011 5 ^a	0.080 2 ± 0.009 7 ^a	0.085 7 ± 0.009 4 ^{ab}

a: $P < 0.05$, 与治疗前比较; b: $P < 0.05$, 与缬沙坦 80 mg 组比较

表3 2组患者治疗前后血肌酐、尿素氮的改变($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	尿素氮(mmol/L)	24h 尿蛋白定量(g)
缬沙坦 80 mg 组	25			
治疗前		136.45 ± 25.05	7.32 ± 1.30	2.82 ± 1.35
治疗后		117.14 ± 19.38	6.87 ± 1.21	1.65 ± 0.52 ^a
缬沙坦 160 mg 组	29			
治疗前		129.83 ± 22.74	7.28 ± 1.27	2.75 ± 1.43
治疗后		120.04 ± 19.62	6.95 ± 1.18	1.08 ± 0.39 ^{ab}

a: $P < 0.05$, 与治疗前比较; b: $P < 0.05$, 与缬沙坦 80 mg 组比较

2.3 不良反应

治疗 12 周期间, 缬沙坦 80 mg 组患者出现血钾轻度升高 1 例、头昏 2 例; 缬沙坦 160 mg 治疗组患者出现肝酶轻度升高 1 例、血钾轻度升高 3 例、头痛 2 例; 治疗 12 周后 2 组患者的血脂、血糖及血常规无明显异常改变, 无严重副作用出现, 治疗期间无退出病例。

3 讨论

糖尿病肾病患者多伴有血压升高, 高血压会加重糖尿病肾病, 而糖尿病肾病的加重又可导致血压不易控制而进入恶性循环。血压变异性是反映心血管活动的一项重要指标, 对预测靶器官损害和不良心血管事件具有重要的临床价值, 血压变异性越大, 靶器官损害越严重^[8-9]。因此, 积极有效的降压治疗及降低血压变异性可延缓糖尿病肾病的进展和降低糖尿病肾病患者的死亡率。

众所周知 RAS 系统的活性增强在糖尿病肾病的发生发展中起主导作用, 血管紧张素 II 与其靶器官膜受体血管紧张素 II 的 I 型(AT1)受体结合可影响全身和肾脏局部的血流动力学, 导致血管收缩, 促进肾小管水钠重吸收; 促使细胞增殖, 从而分泌多种细胞因子并合成细胞外基质, 导致血栓形成、炎症和氧化应激, 引起肾小球损伤硬化^[10]。

缬沙坦作为 ARB 的代表药物之一, 可选择性与

AT1 受体结合, 阻断异常激活的 RAS 系统, 通过非血管紧张素转换酶酶促途径生成的 AT II, 从而抑制血管收缩和醛固酮的释放, 导致外周阻力下降、血管扩张剂及血管平滑肌松弛, 通过减轻水钠潴留进而达到降低血压的作用。所以大量动物实验研究和循证医学证据表明^[11-14], ARB 有独立于降压作用以外的肾脏保护作用, 故使用上述药物可延缓肾衰竭的进展。

尽管 ARB 类药物有上述种种优点, 但因在慢性肾衰竭患者中使用 ARB 类药物可能出现高钾血症, 故现临床医师不轻易使用 ARB 类药物, 更不会轻易加大剂量。本研究选择平素血钾水平不高的患者作为研究对象, 其意义在于探讨此类药物在肾衰竭患者中使用的可行性及加大剂量后收益是否会更大。

本研究发现缬沙坦治疗糖尿病肾病伴高血压血液透析患者 12 周后, 80 mg 和 160 mg 治疗组患者的血压、血压变异性和 24 h 尿蛋白定量水平较治疗前均明显降低, 缬沙坦 160 mg 治疗组的 nSBP、nDBP、nSBPV、nDBPV 及 24 h 尿蛋白定量水平较 80 mg 治疗组降低更为显著。此外, 缬沙坦对糖尿病肾病血液透析患者的肝肾功能均无影响, 2 组患者无严重不良反应, 治疗期间无退出病例, 这与相关文献报道一致^[15]。综上所述, 增加缬沙坦剂量至 160 mg/d 能够提高糖尿病肾病伴高血压血液透析患者的降压效果和降低血压变异性, 除上述作用外, 其还可降低尿蛋白、延缓患者的肾功能恶化, 且缬沙坦耐受性良好, 有利于减缓肾损害的进程。

本研究结果显示缬沙坦对糖尿病肾病伴高血压血液透析患者降压效果明确, 且可降低患者的血压变异性, 耐受性良好, 无严重不良反应, 用药简单, 可明显降低患者的蛋白尿, 对肾功能有良好的保护作用。但我们将来应设计多中心、双盲的临床随机对照试验验证缬沙坦的有效性及安全性。

参考文献:

- [1] Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guideline on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43(5 Suppl 1): S1 - S290.
- [2] UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38[J]. *BMJ*, 2008, 317(7160): 703 - 713.
- [3] Lea J P, Nicholas S B. Diabetes mellitus and hypertension: key risk factors for kidney disease[J]. *J Natl Med Assoc*, 2002, 94(8 Suppl): 7S - 15S.
- [4] 赵从军, 陈玉堂. 高血压对糖尿病肾病的影响[J]. *中华肾脏病杂志*, 2005, 21(9): 547.
- [5] Underwood P C, Chamathi B, Williams J S, et al. Nonmodulation as the mechanism for salt sensitivity of blood pressure in individuals with hypertension and type 2 diabetes mellitus [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(10): 3775 - 3782.
- [6] van-den-Heuvel M, Batenburg W W, Jainandunsing S, et al. Urinary renin, but not angiotensinogen or aldosterone, reflects the renal renin-angiotensin-aldosterone system activity and the efficacy of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in the kidney [J]. *J Hypertens*, 2011, 29(11): 2147 - 2155.
- [7] Yang H, Nyby M D, Ao Y, et al. Role of brainstem thyrotropin-releasing hormone-triggered sympathetic overactivation in cardiovascular mortality in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats [J]. *Hypertens Res*, 2012, 35(2): 157 - 165.
- [8] Izzo J L Jr, Yedlapati S H, Faheem S M, et al. Differences in mean and variability of heart rate and ambulatory rate-pressure product when valsartan or carvedilol is added to lisinopril [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2012, 6(6): 399 - 404.
- [9] Mengden T, Asmar R, Kandra A, et al. Use of automated blood pressure measurements in clinical trials and registration studies: data from the VALTOP Study [J]. *Blood Press Monit*, 2010, 15(4): 188 - 194.
- [10] Macdonald K, Brie H, Vancayzeele S, et al. Modelling of blood pressure outcomes in patients with and without established cardiovascular or renal disease following treatment with valsartan (the PREVIEW study) [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2013, 106(3): 124 - 134.
- [11] Kojima M, Ohashi M, Dohi Y, et al. Titration of telmisartan, but not addition of amlodipine, reduces urine albumin in diabetic patients treated with telmisartan-diuretic [J]. *J Hypertens*, 2013, 31(1): 186 - 191.
- [12] Shimoda S, Goto R, Furukawa N, et al. Effects of olmesartan, an angiotensin II receptor blocker, on peripheral insulin sensitivity in Japanese subjects with type 2 diabetes and hypertension [J]. *Intern Med*, 2012, 51(16): 2091 - 2096.
- [13] Nishida Y, Takahashi Y, Nakayama T, et al. Comparative effect of angiotensin II type I receptor blockers and calcium channel blockers on laboratory parameters in hypertensive patients with type 2 diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 11(1): 53.
- [14] Abe M, Maruyama N, Suzuki H, et al. Additive renoprotective effects of aliskiren on angiotensin receptor blocker and calcium channel blocker treatments for type 2 diabetic patients with albuminuria [J]. *Hypertens Res*, 2012, 35(8): 874 - 881.
- [15] 于卫刚, 程艳. 缬沙坦预防老年糖尿病肾病的研究 [J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2010, 44(3): 256 - 259.

(收稿:2013-09-22;修回:2013-12-12)

(编辑 栾 嘉)

医学论文中被误用为单位符号的“ppm、ppb、ppt”英文缩写的换算

在医学论文中,“ppm、ppb、ppt”这类英文缩写常常被作者作为单位符号使用,而“ppm、ppb、ppt”不是量纲一的量的单位的专门名称,也不是数学符号,更不是单位符号,只是表示数量份额的英文名词缩写(英文全称分别为 parts per million、parts per billion、parts per trillion)。在实际研究中,仪器测量的数值可能会以“ppm、ppb、ppt”形式给出结果,作者在撰写文章进行数据描述时则需对“ppm、ppb、ppt”进行换算。

对溶液而言,换算前需了解是体积比还是质量比。1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 是质量-体积比,如果溶液的密度是 1 g/mL ,则 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 相当于 1 ppm;如果溶液密度不是 1 g/mL ,则需要进行换算。

对大气中的污染物而言,常用体积浓度和质量-体积浓度来表示其在大气中的含量。体积浓度是用每立方米大气中含有污染物的体积数来表示(如 cm^3/m^3 、 mL/m^3),换算关系是:1 ppm = 1 cm^3/m^3 = 10^{-6} , 1 ppb = 10^{-9} , 1 ppt = 10^{-12} ;质量-体积浓度是用每立方米大气中污染物的质量数来表示(如 mg/m^3 、 g/m^3),换算关系是:C = 22.4X/M,式中:X为污染物以 mg/m^3 表示的浓度值;C为污染物以 ppm 表示的浓度值;M为污染物的分子质量。

在土壤、动植物、固体废弃物中“ppm、ppb、ppt”与质量含量的换算关系为:1 ppm = 1 mg/kg = 1 000 $\mu\text{g}/\text{kg}$; 1 ppb = 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ = 10^{-3} mg/kg ; 1 ppt = 1 ng/kg = 10^{-6} mg/kg 。