

血管紧张素 II 受体拮抗药及血管紧张素转换酶抑制剂对血液透析患者重组人红细胞生成素疗效的影响

汤迎春(安徽省芜湖第二人民医院肾内科 241000)

【摘要】 目的 观察血管紧张素 II 受体拮抗药(ARB)和血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)对维持性血液透析(MHD)的终末期肾衰竭(ESRF)患者应用重组人红细胞生成素(r-HuEPO)对贫血疗效的影响。**方法** 根据行 MHD 的 ESRF 患者所用降压药的不同将其分为以下三组:r-HuEPO+ACEI 组 15 例,r-HuEPO+ARB 组 15 例,对照组 15 例(r-HuEPO+钙离子拮抗药);检测用药第 0、4、8、16 周时的红细胞(RBC)计数及血红蛋白(Hb)。**结果** r-HuEPO+ACEI 组与 r-HuEPO+ARB 组在治疗 0、4、8、16 周时的 RBC、Hb 值组内比较,差异无统计学意义($P>0.05$),组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);而对照组治疗 16 周后的 RBC、Hb 均明显较治疗前增高($P<0.05$),与 r-HuEPO+ACEI 组、r-HuEPO+ARB 组治疗 16 周比较,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** ARB 及 ACEI 均可影响 r-HuEPO 治疗贫血的疗效。

【关键词】 血液透析; 血管紧张素 II 受体拮抗药; 血管紧张素转换酶抑制剂; 贫血

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.01.024 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)01-0054-03

Influence of ARB and ACEI on the therapeutic effects of r-HuEPO in hemodialysis patients TANG Ying-chun (Department of Nephrology, Wuhu Municipal Second People's Hospital, Wuhu, Anhui 241000, China)

【Abstract】 Objective To observe the influence of angiotensin II receptor antagonist(ARB) I and angiotensin-converting enzyme inhibitors(ACEI) on the efficacy of recombinant human erythropoietin(r-HuEPO) for improving anemia in the maintenance hemodialysis(MHD) patients with end-stage renal failure(ESRF). **Methods** MHD patients with ESRF were divided into 3 groups according to using the different antihypertensive drugs:r-HuEPO + ACEI group(15 cases), r-HuEPO + ARB group(15 cases) and the control group(r-HuEPO + calcium antagonists, 15 cases). The RBC counting and hemoglobin(Hb) were detected before treatment and in 0, 4, 8, 16 weeks after treatment. **Results** The values of RBC counting and Hb in 0, 4, 8, 16 weeks after treatment had no statistically significant differences in the intra-group comparison and the inter-group comparison of the r-HuEPO+ACEI group and the r-HuEPO+ARB group($P>0.05$). RBC counting and Hb after 16-week treatment in the control group were significantly higher than that before treatment($P<0.05$), compared with the r-HuEPO+ACEI group and the r-HuEPO+ARB group, the differences were statistically significant($P<0.05$). **Conclusion** ARB and ACEI may affect the efficacy of r-HuEPO for treating anemia.

【Key words】 hemodialysis; angiotensin II receptor antagonist drug; angiotensin-converting enzyme I inhibitor; anemia

终末期肾衰竭(end-stage renal failure, ESRF)发病率随着人们生活水平的提高和生活方式的改变而呈逐年上升的趋势,高血压与贫血是 ESRF 的常见并发症,对患者的预后、生活质量产生严重负面影响^[1-3]。近年来,有研究发现血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)与血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)不仅具有治疗高血压的作用,还具有预防、减轻和防止 ESRF 进行性加重的肾保护作用^[4-5]。Bolasco 等^[6]报道 ACEI 的临床应用对重组人红细胞生成素(r-HuEPO)改善 ESRF 患者贫血的疗效均会产生一定的影响,而 ARB 对 r-HuEPO 改善 ESRF 患者贫血疗效的影响鲜有文献报道。本研究通过观察 ARB 对 r-HuEPO 疗效的影响,并将其与 ACEI 进行比较,旨在探讨如何更加合理地指导临床用药。

1 资料与方法

1.1 一般资料 从芜湖第二人民医院肾内科血透中心 2008 年 6 月至 2012 年 5 月收治的 224 例行维持性透析(MHD)的

ESRF 患者中筛选 45 例,其中男 26 例,女 19 例;年龄 23~71 岁,平均(48.5±11.7)岁;45 例行 MHD 的 ESRF 患者原发病主要为慢性肾小球肾炎、高血压肾病和糖尿病肾病。所选患者均符合以下要求:(1)透析稳定(连续透析 16 周以上)且充分($K/TV\geq 1.3$);(2)有肾性贫血($Hb<90\text{ g/L}$, $HCT<0.25$)伴高血压 $BP>140/90\text{ mm Hg}$,均需使用降压药者;(3)同期服用铁剂,患者的缺铁症状得以控制(血清铁蛋白大于或等于 $200\text{ }\mu\text{g/L}$,转铁蛋白饱和度大于或等于 20%);(4)无严重继发性甲状旁腺功能亢进、感染和铝中毒等症;(5)采用 r-HuEPO(怡宝)治疗肾性贫血,剂量用法为 $3\ 500\text{ U}$,皮下注射,2 次/周,透析后皮下应用;(6)所有患者均接受常规碳酸氢盐透析,透析器采用 Fresenius 聚砜膜 F60S 血液透析器,每周透析 8 h,血流量 $5\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$,均用肝素抗凝。

1.2 方法

1.2.1 分组与治疗 根据行 MHD 的 ESRF 患者所用降

压药的不同将其分为以下三组:(1)r-HuEPO+ACEI 组 15 例:降压药选用贝那普利 10 mg,口服,每天 1 次;(2)r-HuEPO+ARB 组 15 例:降压药选用厄贝沙坦 150 mg,口服,每天 1 次;(3)对照组 15 例:r-HuEPO+钙离子拮抗药(氨氯地平 5 mg,口服,每天 1 次)。在使用降压药物的时候应根据患者血压控制而调整剂量。三组患者使用降压药物前临床资料如性别、平均年龄、透析时间、血压、肌酐、原发病等比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

1.2.2 观察指标 于透析开始后 2 h 及注射 r-HuEPO 时抽取患者(空腹)血标本送至本院检验科检验。观察患者治疗前及治疗后 4、8、16 周时的红细胞(RBC)计数及血红蛋白(Hb)水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计学软件包进行数据处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组内比较采用 t 检验,组间比较采用单因素方差分析,组间率的比较采用 χ^2 检验,检验标准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

r-HuEPO+ACEI 组在治疗 0、4、8、16 周时的 RBC、Hb 值组内比较,差异无统计学意义($P>0.05$);r-HuEPO+ARB 组在治疗 0、4、8、16 周时的 RBC、Hb 组内比较,差异亦无统计学意义($P>0.05$);而对照组治疗 16 周后的 RBC、Hb 均较治疗前明显增高($P<0.05$),与 r-HuEPO+ACEI 组、r-HuEPO+ARB 组治疗 16 周比较,差异均具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 各组使用降压药物治疗前临床资料比较($\bar{x}\pm s, n=15$)

组别	年龄 (岁)	性别 (男/女)	透析时间 (月)	体质量 (kg)	肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	收缩压 (mm Hg)	舒张压 (mm Hg)	红细胞 ($\times 10^{12}/\text{L}$)	血红蛋白 (g/L)	血铁蛋白 (g/L)	原发病(n)		
											慢性肾小球 肾炎	高血压 肾病	糖尿病 肾病
r-HuEPO+ACEI 组	49.1 \pm 10.3	9/6	24.0 \pm 4.5	55.3 \pm 5.1	781 \pm 103	175.3 \pm 10.6	93.6 \pm 7.5	2.39 \pm 0.12	73.2 \pm 15.5	210 \pm 17	8	4	3
r-HuEPO+ARB 组	48.6 \pm 12.2	10/5	23.7 \pm 4.2	54.8 \pm 4.7	779 \pm 125	181.2 \pm 13.5	93.6 \pm 7.5	2.41 \pm 0.10	75.4 \pm 13.6	214 \pm 19	7	5	3
对照组	48.0 \pm 11.3	9/6	23.9 \pm 3.2	56.2 \pm 3.9	781 \pm 92	177.6 \pm 12.7	93.6 \pm 7.5	2.36 \pm 0.13	74.8 \pm 12.2	214 \pm 15	7	4	4

表 2 各组使用降压药物治疗 0、4、8、16 周时 RBC($\times 10^{12}/\text{L}$)、Hb(g/L) 的比较($\bar{x}\pm s, n=15$)

组别	0 周		4 周		8 周		16 周	
	RBC	Hb	RBC	Hb	RBC	Hb	RBC	Hb
对照组	2.36 \pm 0.13	74.8 \pm 12.2	2.41 \pm 0.17	75.7 \pm 11.7	2.53 \pm 0.21	82.6 \pm 10.2	2.98 \pm 0.25*	97.1 \pm 13.4*
r-HuEPO+ACEI 组	2.39 \pm 0.12	73.2 \pm 15.5	2.42 \pm 0.15	72.7 \pm 10.3	2.47 \pm 0.09	74.6 \pm 15.4	2.45 \pm 0.31	74.5 \pm 13.1
r-HuEPO+ARB 组	2.41 \pm 0.10	75.4 \pm 13.6	2.46 \pm 0.22	76.2 \pm 10.5	2.50 \pm 0.08	76.1 \pm 12.3	2.58 \pm 0.30	77.1 \pm 12.5
F	0.690	0.101	0.516	0.237	0.555	0.839	13.811	13.562
P	0.507	0.904	0.603	0.766	0.630	0.135	0.001	0.001

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

3 讨 论

贫血是依靠 MHD 的 ESRF 患者常见的并发症,能否及时、有效改善贫血与患者生存质量密切相关^[7]。r-HuEPO 的广泛应用使 ESRF 患者的贫血得到较好改善,RBC、Hb 可恢复至正常水平^[8]。但近年来相继有文献报道并发高血压的 ESRF 患者对 r-HuEPO 的疗效产生抵抗,其原因可能是该类患者使用了 ACEI 类药物^[9]。ACEI 具有良好的降压效果,对患者心功能及心肌肥厚分别具有改善和逆转作用,其影响 r-HuEPO 治疗贫血的原因可能是:(1)血管紧张素 II(Ang II)可直接促进患者造血干细胞的生长,IGF-1 具有造血作用,而 ACEI 可使 Ang II、IGF-1 生成减少而抑制机体造血功能^[10];(2)ACEI 可促进天然造血干细胞(AcSDKP)的生成,使血中 AcSDKP 浓度增加,对早期祖细胞及多能造血干细胞进入 S 期的过程产生阻滞作用,这可能是 ACEI 抑制造血的又一机制^[11]。本研究结果显示,对照组患者在应用 r-HuEPO 改善贫血的同时使用钙离子拮抗剂进行血压控制,钙离子拮抗剂并未对 r-HuEPO 疗效产生影响,RBC、Hb 水平较治疗前明显增加($P<0.05$);而使用 r-HuEPO+ACEI、r-HuEPO+ARB 患者的贫血并未得到有效改善,RBC、Hb 水平较治疗前无明显变化($P>0.05$);进一步证明了 ACEI 具有加重贫血、影响 r-HuEPO 疗

效的作用,且 ARB 具有与 ACEI 类似的加重贫血作用。

ARB 类药物如厄贝沙坦是近年临床应用较为广泛的新一代降压药物^[12]。经临床研究表明其在降低患者蛋白尿及药物的耐受性和安全性等方面均优于 ACEI^[13],因此备受肾内科医师的重视。ARB 对肾脏具有一定的保护作用,这一作用是通过抑制肾内 Ang II 的生成,使肾小球出球小动脉发生相对扩张效应进而降低肾内压来实现的^[14];此外 ARB 还能调节肾小球基底膜主要成分硫酸类肝素合成,下调转化生长因子- β (TGF- β),进而减少肾小球细胞外基质的蓄积^[15]。本研究结果显示 r-HuEPO+ARB 组与 r-HuEPO+ACEI 组对 r-HuEPO 改善贫血的疗效的影响比较,差异无统计学意义($P>0.05$);说明对应用 ARB 的患者使用 r-HuEPO 改善贫血的疗效欠佳。而 ARB 加重贫血、影响 r-HuEPO 疗效的机制可能是:当 Ang II 与其对应受体结合后,刺激了造血干细胞增殖分化而产生红细胞,而 ARB 拮抗这一过程,减少了红细胞的生成,故具有加重贫血的倾向。

综上所述,ARB 与 ACEI 都可能影响 r-HuEPO 治疗贫血的疗效,且两类药物的作用程度无明显差别,而应用钙离子拮抗剂则并不影响 r-HuEPO 治疗贫血;若 ESRF 需要 ARB 或 ACEI 联合 r-HuEPO 用药的时候,应注意监测患者的 RBC、

Hb 水平,适时调整用药方案。

参考文献

[1] Kaur S, Singh NP, Jain AK, et al. Serum C-reactive protein and leptin for assessment of nutritional status in patients on maintenance hemodialysis[J]. Indian J Nephrol, 2012, 22(6): 419-423.

[2] 栗婷. 慢性肾功能衰竭患者血液透析并心律失常的临床分析[J]. 中国医药导报, 2011, 8(6): 158-159.

[3] 黄涛, 周忠荣. 血液透析串联血液灌流治疗顽固性尿毒症性皮肤瘙痒[J]. 中国医药导刊, 2012, 14(10): 1716-1717.

[4] 彭隽, 兰天飘, 车华, 等. ARB 和 ACEI 维持性血液透析患者 EPO 疗效比较[J]. 药物流行病学杂志, 2006, 15(1): 8-10.

[5] Zaza G, Bernich P, Lupo A. Renal biopsy in chronic kidney disease: lessons from a large Italian registry[J]. Am J Nephrol, 2013, 37(3): 255-259.

[6] Bolasco P, Atzeni A. Erythropoiesis-stimulating agents: switch from intravenous to subcutaneous administration in hemodialyzed patients[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2011, 49(12): 744-749.

[7] 任永强, 王华, 张希臣, 等. 高通量血液透析对维持性透析患者心血管并发症影响的临床观察[J]. 临床医学, 2012, 32(5): 26-28.

[8] 宋延云. 血液透析常见并发症的发生原因分析及防治措施[J]. 中国医药导报, 2012, 9(12): 173-174.

[9] 王磊. 尿毒症维持性透析患者顽固性高血压原因分析及对策[J]. 航空航天医学杂志, 2012, 23(9): 1087-1088.

[10] Florit EA, Hadad F, Rodriguez-Cubillo B, et al. Anemia in kidney transplants without erythropoietic agents: levels of erythropoietin and iron parameters[J]. Transplant Proc, 2012, 44(9): 2590-2592.

[11] Cianciaruso B, Ravani P, Barrett BJ, et al. Italian randomized trial of hemoglobin maintenance to prevent or delay left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease[J]. J Nephrol, 2008, 21(6): 861-870.

[12] Di Raimondo D, Tuttolomondo A, Buttà C, et al. Effects of ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers on inflammation[J]. Curr Pharm Des, 2012, 18(28): 4385-4413.

[13] Timaru-Kast R, Wyschkon S, Luh C, et al. Delayed inhibition of angiotensin II receptor type 1 reduces secondary brain damage and improves functional recovery after experimental brain trauma[J]. Crit Care Med, 2012, 40(3): 935-944.

[14] Baltatzi M, Savopoulos CH, Hatzitolios A, et al. Role of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in hypertension of chronic kidney disease and renoprotection. Study results[J]. Hippokratia, 2011, 15(Suppl 1): 27-32.

[15] Bian YF, Yang HY, Yang ZM, et al. Amlodipine treatment prevents angiotensin II-induced human umbilical vein endothelial cell apoptosis[J]. Arch Med Res, 2011, 42(1): 22-27.

(收稿日期: 2013-05-23 修回日期: 2013-08-20)

(上接第 53 页)

统计学意义($P > 0.05$)。前路内固定手术只需作一个切口,可以减少手术损伤,因此更适合于侵犯单个椎体的患者。当累及多个椎体时,后凸角度也会相应增大,畸形程度也越高,手术难度也随之上升。所以 A_2 组手术时间和出血量和 B_2 组相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。当术后的后凸角度在 60° 以上时, $A_{2\beta}$ 组畸形矫正率和术后后凸角与 $B_{2\beta}$ 组畸形矫正率相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。 B_2 组并发症发病率低于 A_2 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。前路固定主要是增强脊柱的支持力,而后路主要是增强脊柱的张力^[8]。当后凸角度过大时,可以增加后路内固定的椎弓根钉的数目,增强矫形的力度,同时还不会影响前路的病症清除,因此术后并发症较少。

综上所述,前路固定一期病灶清除植骨融合术治疗单个椎体时具有可以减少手术时间和手术损伤;后路固定一期病灶清除植骨融合术适用于累及多个椎体以及后凸角度较大的脊柱结核患者。

参考文献

[1] 黄其杉, 胡月正, 徐华梓, 等. 后路内固定加前路腔镜下病灶清除植骨融合术治疗儿童生长期脊柱结核[J]. 中华小

儿外科杂志, 2006, 27(10): 536-540.

[2] 瞿东滨, 金大地, 陈建庭, 等. 脊柱结核外科治疗的术式选择[J]. 中华骨科杂志, 2005, 25(2): 74-78.

[3] 杨金海. 脊柱结核病灶清除术后的椎间柱状植骨融合术[J]. 职业与健康, 2007, 23(10): 867-867.

[4] 骆新波, 向剑平, 戚剑, 等. 后路内固定联合前路病灶清除植骨融合术治疗脊柱结核临床观察[J]. 疑难病杂志, 2010, 9(12): 927-928.

[5] 李洪波. 一期后路内固定、前路病灶清除植骨融合术治疗腰骶段脊柱结核[D]. 武汉: 中南大学, 2009.

[6] 郝敬旺, 王坤正, 杨吉春, 等. 一期后路内固定前路病灶清除植骨融合术治疗胸腰段脊柱结核[J]. 临床骨科杂志, 2012, 15(5): 508-510.

[7] 崔旭, 马远征, 陈兴, 等. 脊柱结核前路不同术式的选择及其疗效[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2011, 21(10): 807-812.

[8] 欧云生, 权正学, 蒋电明, 等. 一期后路椎弓根内固定前路病灶清除植骨治疗腰骶段脊柱结核并后凸畸形[J]. 重庆医科大学学报, 2008, 33(1): 119-121.

(收稿日期: 2013-05-18 修回日期: 2013-08-31)