

· 临床研究 ·

赖诺普利治疗系统性红斑狼疮患者尿蛋白的临床研究

朱芳晓, 周润华, 石宇红, 李宝贞, 莫汉有

(桂林医学院附属医院风湿免疫科, 广西 541001)

摘要:目的 探讨赖诺普利对系统性红斑狼疮(SLE)患者尿蛋白的作用。方法 将 72 例 SLE 患者随机分为两组, 赖诺普利治疗组(治疗组)39 例及非赖诺普利治疗组(对照组)33 例。治疗组给予赖诺普利 10 mg/d, 总疗程为 8 周。治疗 8 周后, 与治疗前及对照组比较, 观察 24 h 尿蛋白定量等指标的变化。结果 在降尿蛋白的疗效比较中, 治疗组显著优于对照组($P < 0.01$)。治疗组在治疗后 24 h 尿蛋白明显下降($P < 0.01$)。对照组下降不明显($P > 0.05$)。两组血压均有下降, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。主要不良反应是咳嗽、血钾轻度升高, 但不影响治疗。结论 赖诺普利可有效地降低 SLE 患者的尿蛋白, 对 SLE 患者的肾脏有较好的保护作用。

关键词:赖诺普利; 红斑狼疮, 系统性; 尿蛋白

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.02.021

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)02-0149-02

Clinical research of lisinopril in treating proteinuria in patients with systemic lupus erythematosus

Zhu Fangxia, Zhou Runhua, Shi Yuhong, Li Baozhen, Mo Hanyou

(Department of Rheumatism, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guangxi 541001, China)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy of Lisinopril in treating proteinuria in patients with Systemic Lupus Erythematosus(SLE). **Methods** 72 cases of SLE with urine protein were randomized into two groups, 39 cases in the Lisinopril-treated group, the other 33 cases in the control group. The Lisinopril-treated group was orally given Lisinopril(10 mg, Qd) for 8 weeks. Before and after the study, Such as twenty-four hours urinary protein content indexes were investigated. **Results** The efficacy of decreasing urine protein, the treating group had statistical significance higher than the control group($P < 0.01$). In the treating group, twenty-four hours urinary protein content was markedly decreased($P < 0.01$). By contrast, twenty-four hours urinary protein content did not show any significant change in control group($P > 0.05$), the blood pressure decreased in the control, but had no statistical significance($P > 0.05$). The most common adverse events were cough and blood potassium mild increased during Lisinopril treatment, but those did not affect treatment. **Conclusion** Lisinopril decreases proteinuria efficiently in the Systemic Lupus Erythematosus patients, Lisinopril may safeguard the kidney in SLE patients.

Key words: lisinopril; lupus erythematosus, systemic; urine protein

系统性红斑狼疮(SLE)是一种可导致全身多脏器损害的自身免疫性疾病, 临床上大约有 90% SLE 患者有肾脏受累表现, 其中最常见的是蛋白尿, 最终可出现肾功能衰竭。针对 SLE 患者的肾脏损害, 临床上常用糖皮质激素及环磷酰胺冲击治疗, 但仍有约 30% 患者对环磷酰胺等免疫抑制剂治疗无效。赖诺普利治疗 SLE 患者尿蛋白在国内鲜有报道。本研究采用赖诺普利治疗 72 例 SLE 患者尿蛋白, 发现该药降尿蛋白作用明显, 可作为激素或其他免疫抑制剂无效的 SLE 患者尿蛋白的主要治疗措施。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2006 年 1 月至 2009 年 3 月门诊及住院患者中 72 例符合 1997 年 WHO 诊断标准的 SLE 患者, 均有持续性蛋白尿而肾功能正常且已接受过皮质激素及免疫抑制剂治疗却未见明显疗效, 即尿蛋白无明显好转并排除其他疾病所致尿异常及肾功能异常者。其中男 26 例, 女 46 例, 年龄 16~66 岁, 平均(28.1±10.1)岁。入选标准为尿蛋白量 24 h ≥ 0.5 g, 按治疗方法随机分成治疗组 39 例和对照组 33 例。治疗组 39 例中女 25 例, 男 14 例, 年龄 16~63 岁, 平均 40.5 岁; 病程 3~20 年, 平均 6.28 年。对照组 33 例, 其中女 21 例, 男 12 例, 年龄 19~65 岁, 平均 42.5 岁; 病程 3~20 年, 平均 6.12 年。两组在年龄、性别、病程、尿蛋白量、病情严重程度等方面差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 治疗方法 治疗组给予赖诺普利(宜昌长江药业有限公司

生产)10 mg/d, 总疗程为 8 周。对照组除未加用赖诺普利外, 其他治疗方案同治疗组。

1.3 观察指标 24 h 尿蛋白定量: 用考马斯亮蓝法测定, 实验前及实验过程中每 4 周测定 1 次; 血肌酐(Scr): 用全自动生化分析仪检测, 实验前及实验过程中每 4 周测定 1 次; 平均动脉压(MAP): 监测同侧上肢血压, 2 次/日, 如果血压波动幅度较大, 则调整基础降压药剂量以维持 MAP 恒定。该药使用的安全性主要根据不良反应发生情况来判定, 如刺激性咳嗽、低血压、血钾升高、肌酐升高、头痛、头晕、腹泻、疲乏等。

1.4 疗效判断标准 以尿蛋白减少为疗效判断标准^[1]。(1)完全缓解: 24 h 尿蛋白量小于或等于 150 mg; (2)部分缓解: 24 h 尿蛋白量比治疗前减少 50% 以上; (3)部分有效: 24 h 尿蛋白量比治疗前减少 30%~50%; (4)无效: 24 h 尿蛋白的量比治疗前减少 30% 以下。

1.5 统计学处理 采用 SPSS11.0 统计软件进行统计学处理, 以 $\alpha = 0.05$ 作为检验水准, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果 8 周时, 两组尿蛋白下降差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 生化指标 治疗组患者 MAP 治疗前、后未见明显波动($P > 0.05$), 但 24 h 尿蛋白量则呈明显下降趋势, 第 4 周末和 8 周时与治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。8 周后

两组尿蛋白下降差异有统计学意义($P < 0.01$)。两组血清肌酐(Scr)变化无显著差异,见表 2。

表 1 两组治疗 8 周时疗效比较(n)

组别	n	完全缓解	部分缓解	部分有效	无效
对照组	33	3	5	14	11
治疗组	39	29*	7	2	1

*: $P < 0.05$, 与对照组比较。

表 2 两组患者治疗前、后生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	MAP (mm Hg)	24 尿蛋白量 (g/24 h)	Scr ($\mu\text{mol/L}$)
治疗组			
治疗前	110.8 \pm 5.3	2.15 \pm 0.86	75.12 \pm 23.19
第 4 周末	90.8 \pm 6.5	1.02 \pm 0.68*	67.68 \pm 21.06
第 8 周末	88.3 \pm 4.6	0.78 \pm 0.21*	76.10 \pm 20.07
对照组			
治疗前	100.3 \pm 6.2	2.09 \pm 0.82	76.12 \pm 22.23
第 4 周末	92.3 \pm 5.4	1.58 \pm 0.75	77.10 \pm 21.13
第 8 周末	90.2 \pm 3.5	1.53 \pm 0.96	78.36 \pm 22.97

*: $P < 0.05$, 与治疗前比较。

2.3 肝肾功能、电解质测定 两组在治疗过程中均未发现肝肾功能异常,且电解质亦正常。

2.4 不良反应 治疗组发生干咳 1 例,维持用药 1 周后,干咳自行消失,其余均无头晕、头痛、腹泻、乏力等症发生。

3 讨 论

SLE 是一种多因素参与的自身免疫性疾病,患者在免疫学上的突出表现是血中有多种自身抗体,并通过免疫复合物沉积等途径,造成几乎每一系统、每一器官受累^[2]。肾脏是 SLE 主要受累器官之一,可以表现为无症状性蛋白尿或急性肾炎,随着现代医学的发展对 SLE 尿蛋白能有所控制,但很难达到完全缓解^[3]。一旦发展到终末期肾病只能靠透析和肾移植进行治疗。其主要病理改变之一是系膜细胞等肾脏固有细胞的过度增生。肾小球细胞过度增生及细胞外基质增多,导致肾小球纤维化,使狼疮性肾炎病情不断恶化^[4]。因此早期诊断、早期治疗才能更好地控制病情。本研究应用赖诺普利治疗对激素或其他免疫抑制剂无效的 SLE 患者尿蛋白,发现其 24 h 尿蛋白明显降低,而对照组无明显差异,提示赖诺普利具有保护肾功能的良好作用。

赖诺普利属于血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI),近年来大量的动物实验及临床实践证明,它能延缓肾脏疾病进展^[5]。长期的蛋白尿能引起肾小管上皮细胞损伤并诱使炎症因子和细胞外基质的产生,从而直接引起进行性肾损伤的病理变化^[6]。

关于赖诺普利治疗肾小球性蛋白尿作用机制,综合起来有 3 点^[7-8]:(1)慢性肾脏疾病的肾素血管紧张素系统常被激活,它收缩出球小动脉较入球小动脉明显,使肾小球毛细血管压升高,导致肾小球内高灌注,而赖诺普利则可以阻断血管紧张素的作用,从而减少高灌注,降低尿蛋白的排泄;(2)体动脉压降低,尿蛋白滤出减少;(3)赖诺普利可改善肾小球基底膜屏障功能,抑制系膜细胞增生及抑制细胞外基质积聚。有研究提示赖诺普利可抑制肾间质细胞增殖^[9],对慢性间质纤维化具有良好的控制作用。在慢性肾脏疾病状态下肾脏组织血管紧张素 II(Ang II)水平升高,Ang II 直接或通过促进血管收缩因子(内皮素)分泌,通过血流动力学及非血流动力学两种作用促进蛋白

尿的产生。ACEI 能有效抑制 Ang II 的产生,通过降低肾小球内三高状态(高压、高灌注、高滤过)和改善滤过膜通透性来降低尿蛋白^[10-12],赖诺普利对肾单位有独特的作用,扩张肾小球出球小动脉甚于入球小动脉,以至降低肾小球内压,减少蛋白的滤出^[13]。

赖诺普利能有效降低 SLE 患者尿蛋白排泄,它能延缓 SLE 患者肾功能的进行性加重,而这一作用部分是通过其有效减少蛋白尿的途径来发挥的。考虑患者的耐受情况和 ACEI 的不良反应,本次实验赖诺普利用量未达药理最大剂量,至于其加大剂量是否有助于提高治疗效果,有待进一步研究。

综上所述,赖诺普利在治疗 SLE 尿蛋白方面是一有价值的药物,可作为激素或其他免疫抑制剂无效的 SLE 尿蛋白的主要治疗措施。今后将继续随访本研究中的两组患者,并进一步扩大病例数量研究其疗效。

参考文献:

- [1] 陈崧,赖德源,傅慧芳,等.增大剂量的福辛普利治疗慢性肾脏病轻中度蛋白尿的前瞻性研究[J].中华肾脏病杂志,2005,1(21):9212.
- [2] 罗云,娄世锋,陈妹.小剂量利妥昔单抗治疗初发的系统性红斑狼疮[J].重庆医学,2010,39(21):2775-2776.
- [3] 程炳蓉,孙杰.33 例狼疮性肾炎分级治疗的疗效分析[J].安徽医药,2002,6(2):36-37.
- [4] 张凤山.来氟米特治疗 21 例狼疮肾炎的临床观察[J].中华风湿病杂志,2006,6(4):282.
- [5] 张金黎,赵石,袁红玲,等.肾素-血管紧张素与肾脏疾病的关系[J].云南医学,2002,23(3):250-252.
- [6] 梁秀玲,邢燕.肾素-血管紧张素系统的阻断及其对肾脏的保护作用[J].新乡医学院学报,2003,20(2):110-113.
- [7] 林金秀,陈达光,吴可贵.培哚普利比硝苯地平能更有效降低高血压患者的尿蛋白排泄[J].中华内科杂志,1999,38(5):299-301.
- [8] 孙雪峰,周希静,王力宁.血管紧张素转换酶抑制剂肾保护作用的有效剂量探讨[J].中国实用内科杂志,2002,22(6):370-372.
- [9] 孙阳,郑法雷.血管紧张素 ϵ 与肾脏间质纤维化[J].中华内科杂志,1999,38(3):202-203.
- [10] Graciano ML, Cavaglieri R, Dellè H, et al. Intrarenal rennin angiotensin system is up regulated in experimental model of progressive renal disease induced by chronic inhibition of nitric oxide synthesis[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(7):1805-1815.
- [11] Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies[J]. N Engl J Med, 1998, 339(20):1448-1456.
- [12] 刘必成,李敏侠.肾素血管紧张素系统阻断剂的肾保护作用[J].中华肾脏病杂志,2007,2(23):129-132.
- [13] Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, et al. The relevance of tissue angiotensin converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data[J]. Am J Cardio l, 2001, 88(9A):1220.