

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.04.015

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211028.1518.011.html\(2021-10-29\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211028.1518.011.html(2021-10-29))

双重 RAS 阻断与单药治疗在非老年 CKD1-3a 期糖尿病肾病的疗效及安全性比较分析*

梅 玫^{1,2}, 方 利¹, 赵贵盛³, 张 倩¹, 赵洪雯¹, 申兵冰^{1△}

(1. 陆军军医大学第一附属医院肾内科, 重庆 400038; 2. 重庆市沙坪坝区人民医院肾内科 400030; 3. 重庆市西南铝医院血液透析科 401326)

[摘要] **目的** 评价双重肾素-血管紧张素系统(RAS)阻断策略与单药优化治疗策略在非老年慢性肾脏病(CKD)1-3a 期糖尿病肾病患者中的疗效及安全性。**方法** 采用回顾性研究,从 CKD 随访管理系统中纳入 45 例接受双重 RAS 阻断治疗的非老年(WHO 标准: <60 岁)CKD1-3a 期糖尿病肾病患者(双重 RAS 阻断组)。随后,采用倾向评分匹配法选择 45 例单独接受最大可耐受剂量血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)治疗的非老年 CKD1-3a 期糖尿病肾病的匹配历史对照患者(单药治疗组)。将两组患者的临床数据在基线水平和随访 3、6、12 个月进行分析比较,并记录不良反应。采用 logistic 回归分析确定有效蛋白尿减少率的影响因素。**结果** 两组基线资料相当。随访 6、12 个月,双重 RAS 阻断组 24 h 尿蛋白定量水平均明显低于单药治疗组($P<0.05$);且随访 12 个月,双重 RAS 阻断组 24 h 尿蛋白定量水平较基线水平下降 50% 及以上的患者百分比明显高于单药治疗组(77.8% vs. 60.0%, $P=0.032$);两组各时间点估计的肾小球滤过率(eGFR)、平均动脉压比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);两组均无严重不良反应发生。多因素 logistic 回归分析发现,双重 RAS 阻断[OR=2.97, 95%CI(1.99, 3.88)]是有效蛋白尿减少率($\geq 50\%$)的独立影响因素。**结论** 非老年 CKD1-3a 期的糖尿病肾病患者使用双重 RAS 阻断策略较单药治疗更有助于控制蛋白尿,且并不增加不良反应的发生。

[关键词] 糖尿病肾病;肾素-血管紧张素系统;双重阻断;非老年;疗效;安全性**[中图分类号]** R587.2;R692**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)04-0618-05

Comparative analysis of the efficacy and safety of dual blockade of the RAS and monotherapy in the non-elderly patients with CKD1-3a complicated with diabetic nephropathy*

MEI Mei^{1,2}, FANG Li¹, ZHAO Guisheng³, ZHANG Qian¹, ZHAO Hongwen¹, SHEN Bingbing^{1△}

(1. Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of ARMY Medical University, Chongqing 400038, China; 2. Department of Nephrology, the People's Hospital of Shapingba District, Chongqing 400030, China; 3. Department of Hemodialysis, Southwest Aluminium Hospital, Chongqing 401326, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system (RAS) and single-agent optimized treatment strategy in the non-elderly patients with stage 1-3a chronic kidney disease (CKD) complicated with diabetic nephropathy. **Methods** A retrospective study was performed. A total of 45 non-elderly (WHO criteria: <60 years old) patients with CKD1-3a complicated with diabetic nephropathy received dual RAS blocking therapy (the dual RAS blocking group) were enrolled from the CKD follow-up management system. Subsequently, a total of 45 matched historical control non-elderly patients with CKD1-3a complicated with diabetic nephropathy who received the maximum tolerable dose of angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) or angiotensin receptor blocker (ARB) alone (the monotherapy group) were selected by using the propensity score matching method. The clinical data of the two groups were analyzed and compared at baseline and at 3, 6 and 12 months follow-up. The adverse reactions were recorded. The logistic regression analysis was used to determine the influencing factors of effective proteinuria reduction

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2018MSXM123)。 作者简介:梅玫(1983-),副主任医师,硕士,主要从事慢性肾脏病防治

研究。 △ 通信作者, E-mail: sbbiceme1234@sina.com。

rate. **Results** The baseline data of the two groups was similar. After 6 and 12 months of the follow-up, the quantitative level of 24-hour urinary protein in the dual RAS blocking group was significantly lower than that in the monotherapy group ($P < 0.05$). Additionally, after 12-month follow-up, the percentage of the patients whose 24-hour urinary protein level decreased by 50% or more compared with the baseline level in the double RAS blocking group was significantly higher than that in the monotherapy group (77.8% vs. 60.0%, $P = 0.032$). There was no significant difference in the estimated glomerular filtration (eGFR) and mean arterial pressure between the two groups at each time point ($P > 0.05$). No serious adverse reaction was observed in the two groups. Multivariate logistic regression analysis showed that the dual RAS blockade [OR = 2.97, 95%CI(1.99, 3.88)] was an independent influencing factor of the effective reduction rate ($\geq 50\%$) on proteinuria. **Conclusion** In the non-elderly patients with CKD1-3a stage diabetic nephropathy, the dual RAS blocking strategy is more effective than monotherapy in controlling proteinuria without increasing the incidence of adverse events.

[Key words] diabetic nephropathy; renin-angiotensin system; dual blockade; non-elderly; efficacy; safety

我国糖尿病发病率逐年增高,并且糖尿病肾病已逐渐成为终末期肾病(ESRD)的最主要原因^[1]。目前,肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)阻断已成为治疗糖尿病肾病的基础策略^[2]。虽然近年来钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT-2)抑制剂、二肽基肽酶-4(DDP-4)抑制剂等在糖尿病及肾损伤的治疗中取得了重大进展^[3-5],但这些新药仍需联合充分的RAS阻断治疗。目前,临床上常用的RAS阻断剂包括血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)和血管紧张素 II 受体阻滞剂(angiotensin II type 1 receptor blocker, ARB)。对于RAS阻断策略,目前临床存在的重大争议问题就是:究竟是双重RAS阻断策略好,还是优化剂量的ACEI/ARB单药阻断更佳?早期研究显示,ACEI和ARB联合治疗能更好地减少蛋白尿,保护肾脏。但这些研究的样本量较小,其说服力有限^[6]。随后的多项临床试验,包括ONTARGET研究、ALTITUDE研究、VA NEPHRON-D研究^[7-9]等却发现联合用药未明显增加心肾获益,反而增加了高血钾症、低血压和急性肾损伤(AKI)的发生风险。所以目前心血管领域的指南^[10-11]并未推荐ACEI与ARB联用,倾向于优化剂量的单药阻断仍是首选策略^[12-13]。但是,仔细分析上述不支持双重RAS阻断的研究,纳入人群大都存在着年龄较大且本身合并较多心血管危险因素等情况。例如,ALTITUDE研究预计纳入的是年龄 >35 岁的患者,结果最终入选的受试者平均年龄为65岁。所以,尚不能简单排除RAS双重阻断策略在特定人群的可行性。例如,有研究显示糖尿病肾病患者使用双重RAS阻断疗法后并不出现高钾,且入院率显著降低^[14]。年龄和基础情况很可能是影响RAS阻断策略选择的重要因素。那么,在非老年(WHO标准:小于60岁)慢性肾脏病(CKD)1-3a期糖尿病肾病患者人群中,由于其相对年轻且合并心血管危险因素相对较少,早期启动双重RAS抑制的策略是否能有更好的收益/风险比值得探究。所以,本研究选择相对风险较低的非老年CKD1-3a期糖尿病

肾病患者,回顾性地评估双重RAS阻断策略在这一人群中中的疗效和安全性,以便为下一步的前瞻性随机对照研究提供更多的理论和临床证据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料

经陆军军医大学第一附属医院伦理委员会批准(批准号:KY201994),本研究回顾性筛选了2016年9月至2020年10月陆军军医大学第一附属医院CKD管理系统中经肾活检确诊的CKD1-3a期2型糖尿病肾病患者457例。非老年CKD1-3a期2型糖尿病肾病定义:(1)年龄 <60 岁;(2)满足2型糖尿病诊断标准[2014年美国糖尿病协会(ADA)糖尿病诊疗指南],伴有糖尿病视网膜病变,同时有肾损伤、蛋白尿,符合糖尿病肾病的临床诊断,并经肾穿刺活检病理证实;(3)患者还应满足估计的肾小球滤过率(eGFR) $>45 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ [慢性肾脏病流行病学合作研究公式(CKD-EPI公式)],即CKD-3b期以前。排除标准:(1)合并用药可能影响结果评估者;(2)随访期间有活动性感染者;(3)合并其他非糖尿病性肾病、免疫性疾病、结缔组织疾病、淀粉样变及需要免疫抑制剂治疗者;(4)有任何更复杂的医疗问题,可能干扰研究行为或导致风险增加者,如恶性肿瘤、血液疾病、心脏疾病、肝脏疾病、艾滋病、病毒性肝炎等疾病患者。

经过筛选,45例曾经接受了双重RAS阻断治疗超过1年的非老年CKD1-3a期糖尿病肾病患者被纳入本研究。随后,根据年龄、性别、蛋白尿水平、eGFR、平均动脉压(MAP)等匹配评分,从CKD管理随访系统的历史患者中选择单独使用滴定至最大可耐受剂量ACEI或ARB的患者作为匹配对照(单药治疗组)。整个研究的选择重组过程见图1。所有患者都在CKD管理门诊随访,并记录了临床数据和不良反应。

1.2 方法

随访12个月。观察指标:本研究观察的主要指标是从基线开始的24h蛋白尿变化情况,12个月内

蛋白尿减少 50% 或更多被认为是治疗显效的标志; 观察的次要指标包括 eGFR、MAP。安全性指标包括低血压、高钾血症、AKI 等不良反应发生情况。

1.3 统计学处理

使用 SPSS19.0 和 SAS9.4 进行统计分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用配对样本 t 检验, 非正态分布计量资料以中位数及四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验; 计数资料以例数或百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用单变量和多变量 logistic 回归分析确定蛋白尿减少至少 50% 的独立预测因子。以 $P < 0.05$ 为差

异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征

在 CKD 管理随访系统中筛得 45 例非老年 CKD1-3a 期糖尿病肾病患者接受了超过 1 年的双重 RAS 阻断治疗(双重 RAS 阻断组, 包括氯沙坦钾+盐酸贝那普利 15 例, 缬沙坦+培哌普利 16 例, 厄贝沙坦+培哌普利 10 例, 坎地沙坦+培哌普利 4 例)。随后, 通过倾向性得分匹配选择 45 例年龄、性别、蛋白尿、eGFR 匹配的历史对照(单药治疗组), 见图 1。两组基线临床特征均无明显差异($P > 0.05$), 见表 1。

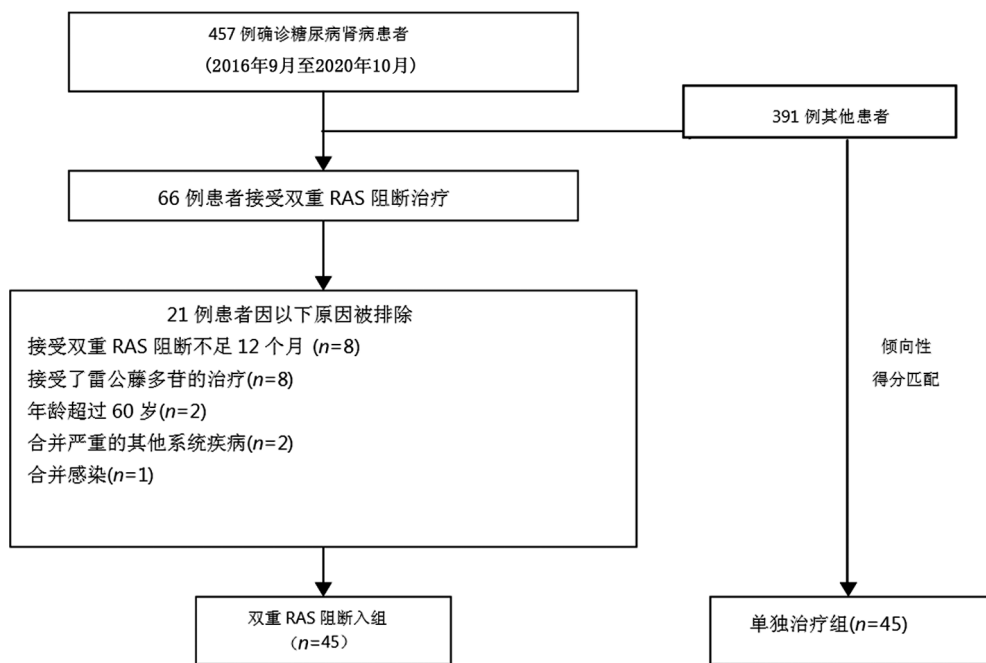


图 1 研究纳入流程图

表 1 两组患者的基线资料比较 ($n=45$)

| 基线资料 | 双重 RAS 阻断组 | 单药治疗组 | P |
|---|------------------|------------------|-------|
| 年龄($\bar{x} \pm s$, 岁) | 50.5 ± 8.2 | 51.9 ± 7.9 | 0.870 |
| 性别(男/女, n/n) | 26/19 | 27/18 | 0.810 |
| MAP($\bar{x} \pm s$, mm Hg) | 106.3 ± 19.4 | 105.7 ± 17.6 | 0.823 |
| 血肌酐($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$) | 135.0 ± 45.6 | 133.0 ± 55.7 | 0.780 |
| eGFR($\bar{x} \pm s$, $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$) | 62.4 ± 16.2 | 63.6 ± 15.4 | 0.550 |
| 24 h 尿蛋白定量 [$M(P_{25}, P_{75})$, g/24 h] | 1.68(1.21, 2.34) | 1.65(1.14, 2.25) | 0.820 |
| BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m^2) | 28.2 ± 1.5 | 28.5 ± 1.7 | 0.245 |
| 糖化血红蛋白($\bar{x} \pm s$, %) | 8.7 ± 1.6 | 8.8 ± 1.7 | 0.435 |
| RAS 阻断剂使用情况(n) | | | — |
| 联用 ACEI+ARB | 45 | 0 | |
| 单用最大可耐受 ARB | 0 | 18 | |
| 单用最大可耐受 ACEI | 0 | 27 | |

—: 无数据。

2.2 主要指标 24 h 尿蛋白定量的变化

与基线水平比较, 两组患者治疗第 3 个月开始,

24 h 尿蛋白定量水平平均逐渐下降, 除单药治疗组第 3 个月, 两组其余各时间点与基线水平比较, 差异均有

统计学意义($P < 0.05$);两组间在治疗第3个月24 h尿蛋白定量水平比较,差异无统计学意义($P = 0.608$);随访第6、12个月,双重RAS阻断组24 h尿蛋白定量水平均低于单药治疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。进一步分析24 h尿蛋白定量水平较基线水平下降50%及以上的患者,结果发现,随访第12个月时,双重RAS阻断组为35例(77.8%),单药治疗组为27例(60.0%),差异有统计学意义($P = 0.032$)。

2.3 次要指标 eGFR 的变化

与基线水平比较,两组患者治疗第3个月 eGFR 稍有下降,差异均无统计学意义($P > 0.05$);随访第6、12个月 eGFR 较第3个月稍升高,与基线水平比

较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);两组间各时间点 eGFR 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

2.4 次要指标 MAP 的变化

与基线水平比较,两组在治疗第3、6、12个月 MAP 均明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组间各时间点 MAP 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表4。

2.5 影响因素分析

用单因素和多因素 logistic 回归分析确定有效蛋白尿减少率($\geq 50\%$)的独立影响因素。多因素分析结果发现,双重RAS阻断[OR=2.97,95%CI(1.99,3.88)]、MAP[OR=0.92,95%CI(0.88,0.96)]是有效蛋白尿减少率的独立影响因素,见表5。

表2 两组患者24 h尿蛋白定量变化情况($n=45, M(P_{25}, P_{75}), g/24 h$)

| 组别 | 基线水平 | 第3个月 | 第6个月 | 第12个月 |
|----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 双重RAS阻断组 | 1.68(1.21,2.34) | 1.45(0.84,2.03) | 1.21(0.72,1.73) | 0.81(0.54,1.01) |
| 单药治疗组 | 1.65(1.14,2.25) | 1.48(0.88,2.09) | 1.30(0.95,1.81) | 0.90(0.63,1.14) |
| P_1 | 0.82 | 0.608 | 0.031 | 0.002 |
| P_2 | | 0.006 | <0.001 | <0.001 |
| P_3 | | 0.065 | <0.001 | <0.001 |

P_1 :两组间相同时间比较; P_2 :双重RAS阻断组内与基线水平比较; P_3 :单药治疗组内与基线水平比较。

表3 两组患者 eGFR 变化情况($n=45, \bar{x} \pm s, mL \cdot \min^{-1} \cdot 1.73 m^{-2}$)

| 组别 | 基线水平 | 第3个月 | 第6个月 | 第12个月 |
|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 双重RAS阻断组 | 62.4±16.2 | 61.2±16.1 | 62.8±16.6 | 64.8±15.5 |
| 单药治疗组 | 63.6±15.4 | 62.0±16.8 | 62.7±15.5 | 65.2±17.4 |
| P_1 | 0.550 | 0.523 | 0.831 | 0.462 |
| P_2 | | 0.530 | 0.634 | 0.193 |
| P_3 | | 0.524 | 0.681 | 0.184 |

P_1 :两组间相同时间比较; P_2 :双重RAS阻断组内与基线水平比较; P_3 :单药治疗组内与基线水平比较。

表4 两组患者 MAP 变化情况($n=45, \bar{x} \pm s, mm Hg$)

| 组别 | 基线水平 | 第3个月 | 第6个月 | 第12个月 |
|----------|------------|-----------|-----------|-----------|
| 双重RAS阻断组 | 106.3±19.4 | 85.4±13.1 | 82.2±12.9 | 81.5±11.6 |
| 单药治疗组 | 105.7±17.6 | 86.6±13.5 | 83.5±13.2 | 82.2±12.3 |
| P_1 | 0.823 | 0.194 | 0.790 | 0.682 |
| P_2 | | 0.001 | <0.001 | <0.001 |
| P_3 | | 0.001 | <0.001 | <0.001 |

P_1 :两组间相同时间比较; P_2 :双重RAS阻断组内与基线水平比较; P_3 :单药治疗组内与基线水平比较。

2.6 不良反应发生情况

双重RAS阻断组8例患者发生不良反应,单药治疗组7例发生不良反应,两组不良反应率比较,差异无统计学意义(17.8% vs. 15.6%, $P = 0.777$),且均未出现AKI或其他严重不良反应。两组出现的5例高钾血症(双重RAS阻断组3例,单药治疗组2例)均为轻度高钾,血钾未超过5.8 mmol/L,对症处

理后正常且未再出现。双重RAS阻断组在用药1周后出现过1例一过性直立性低血压,表现为起立后头晕,未调整用药,后未再出现,故维持用药及随访。双重RAS阻断组出现2例干咳,单药治疗组中使用ACEI患者出现4例干咳,均为轻微,不影响生活,并出现逐渐耐受情况。双重RAS阻断组出现2例恶心,单药治疗组出现1例恶心。

表 5 单因素和多因素 logistic 回归分析影响有效蛋白尿减少率的因素

| 特征 | 单因素分析 | | 多因素分析 | |
|-----------|-----------------|-------|-----------------|-------|
| | OR(95%CI) | P | OR(95%CI) | P |
| 年龄 | 1.00(0.95,1.03) | 0.780 | 1.00(0.96,1.03) | 0.760 |
| 性别(男/女) | 1.12(0.80,1.47) | 0.540 | 1.11(0.84,1.36) | 0.680 |
| MAP | 0.91(0.85,0.96) | 0.003 | 0.92(0.88,0.96) | 0.005 |
| 基线 eGFR | 1.00(0.97,1.03) | 0.630 | 1.00(0.97,1.03) | 0.800 |
| 双重 RAS 阻断 | 1.78(1.37,2.15) | 0.031 | 2.97(1.99,3.88) | 0.006 |

3 讨 论

从药理机制上分析,ACEI 和 ARB 联用可能取得协同效应,但临床研究结果争议却很大。作者总结了既往的研究数据,分析原因发现可能与既往临床研究纳入患者的人群特征有关。许多不支持双重 RAS 阻断的临床研究存在纳入人群年龄偏大,本身合并较多心血管危险因素的问题,可能导致不良反应发生率相对较高^[15]。然而,对于年龄较小、心血管危险因素较少的人群则缺乏系统评价。所以,简单否定双重 RAS 阻断策略的价值,尤其是在危险因素较少的特定人群中的价值是值得商榷的。理论上,RAS 阻断剂联用的多靶点治疗既能提高 RAS 的抑制效率,并在保留其各自特有的肾脏保护机制情况下减少剂量依赖的不良反应。RUGGENENTI 等^[16]在非糖尿病肾病患者的治疗中使用个体化双重 RAS 阻断疗法方案,发现其较单一 RAS 阻断疗法能更好地减轻蛋白尿和减缓肾病进程。有研究也证实,双重 RAS 阻断疗法在调理如 IgA 肾病的蛋白尿方面较单一 RAS 疗法更有效率^[17-18]。但是,由于对可能出现的高钾和肾损伤等不良反应的担忧,许多临床医生不得不放弃双重 RAS 阻断策略^[19]。然而,对临床顾虑较多的低血压问题,有研究显示低剂量的 ACEI 和 ARB 联合使用可获得有效的 RAS 阻断,而没有造成血压过度下降,并且不良反应极少^[20]。也有 meta 分析结果显示,对 RAS 的双重阻断是防止糖尿病和肾脏疾病患者进展为 ESRD 的有效手段^[21]。RUGGENENTI 等^[22]以“欢迎回来”为标题,明确提出了对于 RAS 的双重阻断策略的重新思考。而 ESTERAS 等^[23]系统评价了联用 RAS 阻断剂出现高钾血症、低血压和肾损伤的风险,结果发现如果选择恰当的患者并进行严密监控,风险是可控的。来自德国疗养院系统的研究也提示,双重 RAS 阻断的不良反应风险有可能通过合理的患者教育、用药技巧和严密监控来避免^[24]。一项关于双重 RAS 抑制治疗心力衰竭和肾功能不全的系统评价及 meta 分析发现,与单药治疗相比,双重 RAS 阻断降低了所有个体的死亡危险比、心血管死亡或心力衰竭住院率,也降低了 ESRD 患者的心血管死亡或心力衰竭住院率,以及高钾血症和低血压发生率^[25]。但研究也强调在治疗过程中仍需要对特定不良事件进行监测^[25]。

所以,虽然目前有研究质疑 RAS 双重阻断的安全性,但这并不能排除联合治疗策略在特定人群和特定疾病阶段的可行性。目前,我国糖尿病及糖尿病肾病的发病年龄有降低的趋势,双重 RAS 阻断策略在非老年患者中的效应目前尚无研究。因此,本研究回顾性地分析了在非老年 CKD1-3a 期糖尿病肾病患者中,双重 RAS 阻断治疗和单药治疗患者的蛋白尿变化和安全性指标。结果发现:77.8% 的双重 RAS 阻断组患者 12 个月内 24 h 尿蛋白定量降低达 50% 及以上,明显高于单独治疗组的 60.0% ($P=0.032$)。logistic 回归分析也表明双重 RAS 阻断是有效降低蛋白尿的影响因子,证明在 CKD 早期开始使用双重 RAS 阻断的策略可能更有效地阻止糖尿病肾损伤的进展。而在 12 个月的观察期内,双重 RAS 阻断药物耐受性较好,无严重不良反应发生。这可能与本研究纳入的非老年 CKD1-3a 期糖尿病肾病患者相对较年轻,病程相对较短,合并心血管危险因素较少,对药物的耐受性较好有关。因此,在非老年 CKD1-3a 期糖尿病肾病人群中,尽早采用双重 RAS 阻断治疗策略能更有效地降低患者尿蛋白排泄,且其安全性并不低于单药物治疗组。但是本研究是一项回顾性分析,双重 RAS 阻断组和单药治疗组的治疗方案并没有标准化,且随访时间较短,未能评估其长期效应,但是至少能够说明双重 RAS 阻断的潜在获益。

最佳 RAS 阻断应被定义为能够达到最大阻断疗效的同时,患者不会引起高钾血症、低血压或肾衰竭等不良反应。因此,现在也许到了重新考虑 RAS 阻断剂联合治疗策略的时机,其可能是目前能够获得的最有效手段,可安全缓解慢性蛋白尿肾病的进展,并提供个体化的剂量和容忍度。如果因为一些可能通过技术手段避免的不良反应而导致这一方案被排除,无疑尤为可惜。本研究回顾性分析结果提示,如果能通过细致的剂量调整和合理的用药人群选择实现个体化治疗,双重 RAS 阻断策略可成为包括糖尿病肾病在内的患者心血管靶器官保护的有效工具。而且,近年来上市的新一代的 RAS 阻断剂具备更为出色的药理特点,如更好的组织渗透性,更好的调节血管紧张素转换酶 2(ACE2)的能力,更优的谷峰比值(T/P 比值)和半衰期,可能在很大程度上弥补早期上

市药物的缺陷而降低不良反应的发生风险。所以,根据药理特点优选药物设计头对头的随机对照研究,重新评价双重 RAS 阻断策略在包括糖尿病肾病在内的 CKD 中的作用是非常有价值的工作。

参考文献

- [1] WEN C P, CHANG C H, TSAI M K, et al. Diabetes with early kidney involvement may shorten life expectancy by 16 years[J]. *Kidney Int*, 2017, 92(2):388-396.
- [2] RAVAL N, KUMAWAT A, KALYANE D, et al. Understanding molecular upsets in diabetic nephropathy to identify novel targets and treatment opportunities [J]. *Drug Discov Today*, 2020, 25(5):862-878.
- [3] PERKOVIC V, JARDINE M J, NEAL B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(24):2295-2306.
- [4] FARNGREN J, PERSSON M, AHRÉN B. Effects on the glucagon response to hypoglycaemia during DPP-4 inhibition in elderly subjects with type 2 diabetes; a randomized, placebo-controlled study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(8):1911-1920.
- [5] ALSALIM W, PERSSON M, AHRÉN B. Different glucagon effects during DPP-4 inhibition versus SGLT-2 inhibition in metformin-treated type 2 diabetes patients [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(7):1652-1658.
- [6] BEN Salem C, BADREDDINE A, FATHALLAH N, et al. Drug-induced hyperkalemia[J]. *Drug Saf*, 2014, 37(9):677-692.
- [7] ONTARGET Investigators, YUSUF S, TEO K K, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(15):1547-1559.
- [8] FRIED L, EMANUELE N, ZHANG J H, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(20):1892-1903.
- [9] PARVING H H, BRENNER B M, MCMURRAY J J, et al. ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(23):2204-2213.
- [10] WHELTON P K, CAREY R M, ARONOW W S, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(19):e127-248.
- [11] WILLIAMS B, MANCIA G, SPIERING W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(33):3021-3104.
- [12] INGELFINGER J R. A new era for the treatment of hyperkalemia? [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372:275-277.
- [13] WEIR M R, BAKRIS G L, BUSHINSKY D A, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(3):211-221.
- [14] VAN BUREN P, ADAMS-HUET B, NGUYEN M, et al. Potassium handling with dual renin-angiotensin system inhibition in diabetic nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(2):295-301.
- [15] JAFAR T H, ASSAM P N. Dual RAAS blockade for kidney failure: hope for the future[J]. *Lancet*, 2015, 385(9982):2018-2020.
- [16] RUGGENENTI P, PERTICUCCI E, CRAVEDI P, et al. Role of remission clinics in the longitudinal treatment of CKD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(6):1213-1224.
- [17] RUGGENENTI P, CRAVEDI P, REMUZZI G. Mechanisms and treatment of CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(12):1917-1928.
- [18] CHENG J, ZHANG X, TIAN J, et al. Combination therapy an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for IgA nephropathy: a meta-analysis [J]. *Int J Clin Pract*, 2012, 66(10):917-923.
- [19] EPSTEIN M. Mineralocorticoid receptor antagonists: part of an emerging treatment paradigm for chronic kidney disease[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(12):925-927.
- [20] MOLITCH M E, ADLER A I, FLYVBJERG A, et al. Diabetic kidney disease: a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)[J]. *Kidney Int*, 2015, 87(1):20-30.

thorac Surg,2019,55(3):455-460.

- [14] MUSTAFA J, ASHER I, STHOEGER Z. Upper extremity deep vein thrombosis; symptoms, diagnosis, and treatment[J]. *Isr Med Assoc*, 2018, 20(1): 53-57.
- [15] HIRAIDE M, SHIGA T, MINOWA Y, et al. Identification of risk factors for venous thromboembolism and evaluation of Khorana venous thromboembolism risk assessment in Japanese lung cancer patients[J]. *J Cardiol*, 2020, 75(1): 110-114.
- [16] 刘胜楠, 陆胜莲, 顾仲毅, 等. 妇科恶性肿瘤手术患者静脉血栓栓塞症危险因素分析及风险评估表的应用[J]. *第二军医大学学报*, 2017, 38(10): 1244-1249.
- [17] KEARON C, AKL E A, ORNELAS J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report[J]. *Chest*, 2016, 149(2): 315-352.
- [18] STREIFF M B, HOLMSTROM B, ANGELINI D, et al. NCCN guidelines insights: cancer-associated venous thromboembolic disease, version 2. 2018[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(11): 1289-1303.
- [19] ZHOU H, HU Y, LI X, et al. Assessment of

the risk of venous thromboembolism in medical inpatients using the Padua Prediction Score and Caprini Risk Assessment Model[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(11): 1091-1104.

- [20] 张敏, 丁昉, 孙湛, 等. 静脉血栓栓塞症风险评估模型研究进展与启示[J]. *中国卫生质量管理*, 2020, 27(6): 46-49.
- [21] 程晓文, 闻才李, 张慧. 遗传性易栓症相关危险因素研究进展[J]. *血栓与止血学*, 2020, 26(1): 174-176.
- [22] 熊银环, 马莎莎, 陈晓琳, 等. Caprini 风险评估量表和 Padua 量表在 ICU 非手术病人深静脉血栓形成中的预测价值[J]. *护理研究*, 2019, 33(20): 3484-3487.
- [23] 王鑫丹, 黄静, 赵冰冰, 等. 不同风险评估模型对妇科恶性肿瘤相关深静脉血栓形成的预测价值比较[J]. *现代妇产科进展*, 2018, 27(6): 409-413.
- [24] SOOMRO Q, YOUSUF N, BHUTTO A A, et al. Venous thromboembolism (VTE): risk assessment in hospitalized patients [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2014, 24(7): 455-458.

(收稿日期: 2021-09-08 修回日期: 2021-12-15)

(上接第 623 页)

- [21] PALMER S C, MAVRIDIS D, NAVARESE E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis [J]. *Lancet*, 2015, 385(9982): 2047-2056.
- [22] RUGGENENTI P, REMUZZI G. Nephroprotection by dual RAS blockade: a welcome back[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2015, 11(9): 507-508.
- [23] ESTERAS R, PEREZ-GOMEZ M V, RODRIGUEZ-OSORIO L, et al. Combination use of medicines from two classes of renin-angiotensin system blocking agents: risk of hyperkalemia, hypotension, and impaired renal function[J]. *T-*

her Adv Drug Saf, 2015, 6(4): 166-176.

- [24] DÖRKS M, HERGET-ROSENTHAL S, HOFMANN F, et al. Combined use of drugs inhibiting the renin-angiotensin system: prescribing patterns and risk of acute kidney injury in German nursing home residents [J]. *Clin Interv Aging*, 2018, 13: 1035-1042.
- [25] SILVA A R, MARTINI A G, CANTO G L, et al. Effects of dual blockade in heart failure and renal dysfunction: systematic review and meta-analysis [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2019, 20(4): 1470320319882656.

(收稿日期: 2021-10-23 修回日期: 2021-12-16)