·经验交流·

血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂对心肾综合征患者肾功能影响

杨仲煌 邹贺 高美娟 朱源 王牡丹 贾李跃 董芍芍

心肾综合征是指当心脏和肾脏其中某一器官发生急、慢性功能异常从而导致另一器官急、慢性功能异常的综合征[1]。心肾综合征患者发病率和病死率高，病理生理机制复杂，由于心肾功能不全相互影响，患者很快进入恶性循环，治疗相当棘手。目前对心肾综合征缺乏有效治疗措施，是心血管疾病和肾脏疾病研究的热点。血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂（angiotensin receptor neprilysin inhibitor，ARNI）是近年上市的用于治疗慢性心功能不全的一种新药，多项研究显示该药物可改善心肾综合征患者心脏功能及预后[2,3]，但对于肾功能的影响目前研究较少。本次研究通过比较分析心肾综合征患者使用ARNI后肾功能的变化，探索该药物对心肾综合征患者肾功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入2018年1月至2020年10月于温州市人民医院诊治的心肾综合征患者78例，其中男性45例、女性33例；平均年龄（74.83±11.06）岁；合并糖尿病30例、合并高血压78例；慢性肾脏病病因：高血压肾病45例、糖尿病肾病30例、多囊肾1例、慢性间质性肾炎1例、原发性肾小球肾炎1例。纳入标准为：年龄≥18岁，美国心脏协会心肾综合征Ⅰ～Ⅴ型，美国肾脏病预后质量倡议（kideny disease outcomes quality initiative，KDOQI）指南定义的慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）分期为3、4期。排除标准为：症状性低血压，收缩压＜100 mmHg（1 mmHg=0.133 kpa）；急性肾损伤，血肌酐升高＞0.3 mg/dl，或尿量＜0.5 $ml \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$；血钾水平＞5.2 mmol/L（或在随机化时＞5.4 mmol/L）；既往使用血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂类药物出现血管性水肿或不可耐受的副作用。按照给予的治疗药物不同分为试验组38例和对照组40例，两组一般资料比较见表1。两组患者的性别、年龄、糖尿病、CKD分期、心肾综合征分型比较，差异均无明显统计学意义（P均＞0.05）。

表1 两组患者的一般资料比较

组别	性别（男/女）	年龄/岁	糖尿病/例	CKD分期（3期/4期）	心肾综合征分型（Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ/Ⅴ）
试验组	23/15	74.13±10.49	16	30/8	3/14/1/20
对照组	22/18	75.73±11.30	14	36/4	4/13/1/22

1.2 方法 研究开始前两组患者如有使用血管紧张素受体拮抗剂类药物史，均需停药一天以上。试验组给予沙库巴曲缬沙坦钠片50 mg口服，每日一次。对照组患者给予缬沙坦钠片80 mg口服，每日一次。两组用药疗程均为1年，期间定期监测血肾功能、电解质，如患者出现高钾血症、肾功能急剧恶化、低血压，立即暂停用药并给予对应治疗。两组患者在治疗过程中根据病情需要联合给予袢利尿利尿剂、硝酸酯类药物、强心类药物、螺内酯等药物治疗。

1.3 观察指标 分别测定治疗前及治疗后血肌酐、尿素氮以及估算肾小球滤过率（estimated glomeru-

DOI：10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.006.024

基金项目：温州市科技局基础性科研项目（Y20190555）

作者单位：325000 浙江温州，温州市人民医院肾内科

lar filtration rate, eGFR)。根据相关研究,CKD患者平均每年eGFR下降约1.67 ml·min^{-1}·1.73m^{-2},故本研究设定1年后eGFR下降大于1.67 ml·min^{-1}·1.73m^{-2}以上为肾功能不全加重,eGFR升高大于1.67·min^{-1}·1.73m^{-2}视为肾功能不全减轻,eGFR变化小于1.67 ml·min^{-1}·1.73m^{-2}视为肾功能不变。研究主要终点事件为心血管事件导致的死亡或进展为CKD5期,次要终点事件为全因死亡。

1.4　统计学方法　采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用t检验,计数资料采用例(%)表示,采用χ^2检验或*Fisher*精确概率法。设$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组患者肾功能变化比较见表2

表2　两组患者用药前及用药1年后肾功能比较

组别	血肌酐/μ mol/L	尿素氮/mmol/L	eGFR/ml·min^{-1}·1.73m^{-2}
试验组			
治疗前	150.76 ± 76.31	13.38 ± 8.72	40.96 ± 13.11
治疗后	154.13 ± 90.14	12.86 ± 8.17	44.18 ± 20.25
对照组			
治疗前	117.98 ± 26.60	9.22 ± 3.20	48.03 ± 11.38
治疗后	158.38 ± 61.05*	11.48 ± 4.28*	37.14 ± 15.55*

注:*:与组内治疗前比较,$P<0.05$。

由表2可见,试验组患者治疗后血肌酐、尿素氮、eGFR较治疗前无明显升高(t分别=0.18、0.27、0.83,P均>0.05)。对照组治疗后血肌酐、尿素氮较治疗前升高,eGFR较治疗前明显下降(t分别=3.94、2.74、-3.74,P均<0.05)。治疗后试验组有12例肾功能不全加重,有19例肾功能不全减轻,7例肾功能不变;对照组有34例肾功能不全加重,6例肾功能不全减轻,无肾功能不变患者,两组肾功能不全加重、减轻、不变患者例数比较,差异有统计学意义(χ^2分别=22.98、20.45、8.10,P均<0.05)。

2.2　两组患者终点事件比较　两组患者均有1例心血管死亡事件发生,试验组有2例进入终末期肾病阶段,需血液透析维持,对照组有2例进入终末期肾病阶段,需血液透析维持,两组终点事件发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3　讨论

ARNI在治疗收缩功能下降的心力衰竭方面具有肯定的疗效,其代表药物沙库巴曲缬沙坦钠片,由缬沙坦与脑啡肽酶抑制剂结合,这种新型神经内分泌抑制剂具有双重阻断作用,可以改善心脏重构,减轻心脏负荷,明显改善患者症状与预后[4,5]。基于心肾综合征病理生理机制,心肾综合征患者心力衰竭得到控制后,肾功能亦会有不同程度缓解,故从病理生理机制上预计该药物可能会有肾脏保护作用。

目前大多数相关研究集中于心脏功能方面,最著名的是PARADIGM-HF研究[6],该研究纳入8 399例射血分数下降的心功能不全患者,中位随访27个月,实验组给予沙库巴曲缬沙坦钠片,与依那普利对比,发现实验组患者心血管死亡、因心力衰竭住院风险均明显下降,还能减少心力衰竭症状和活动限制,该研究中的CKD人群同样有心脏获益,而且沙库巴曲缬沙坦可以减缓这类人群肾功能不全的进展以及减轻蛋白尿的程度。该药在肾病领域研究仍较少,英国的HARP-Ⅲ研究[7]首次探索沙库巴曲缬沙坦钠在合并蛋白尿的慢性肾脏病人群的作用,研究认为沙库巴曲缬沙坦钠与厄贝沙坦对蛋白尿及肾功能的影响两者无明显差异,但沙库巴曲缬沙坦钠组减少了心血管事件发生率及心血管死亡风险。但另外一些研究得出不同结论,Kang等[8]的meta分析总共纳入3 460例CKD合并心力衰竭患者,统计分析发现沙库巴曲缬沙坦钠可以提高eGFR,但对微量白蛋白尿无明显作用。Tersalvi等[9]研究发现沙库巴曲缬沙坦钠通过减轻肾小球炎症、肾间质纤维化以及足细胞、系膜细胞的损伤,从而减缓eGFR下降速度。

本次研究为随机病例对照研究,两组患者均用药1年,沙库巴曲缬沙坦钠组中出现3例终点事件,其中1例为心血管死亡,考虑与心力衰竭基础病情重有关,2例进入终末期肾病,而对照组有3例出现终点事件,1例心血管事件死亡,用药过程中沙库巴曲缬沙坦钠组未出现严重高钾血症、低血压等不良反应事件。通过对比沙库巴曲缬沙坦钠与缬沙坦钠,发现两组心血管事件风险相当,但沙库巴曲缬沙坦钠组用药1年,总体肾功能无明显进展,而缬沙坦钠组总体肾功能不全有加重趋势,提示ARNI有延缓肾功能进展作用。

沙库巴曲缬沙坦钠的肾脏保护机制复杂,目前尚未完全明确。ARNI药理学机制主要为抑制脑啡肽酶的活性,脑啡肽酶在脑血管内皮细胞、平滑肌

细胞、心肌细胞、嗜中性粒细胞广泛分布，在肾近端小管刷状缘含量最多[10]，可以催化心房利钠肽、脑钠肽的降解，而上述两种血管活性肽是利钠肽系统的两种重要成分，具有促进肾脏排泄钠，对抗肾素血管紧张素醛固酮系统、抗肾脏系膜细胞基质增殖、增生的作用，因此，脑啡肽受到抑制可以提高血管活性肽水平，调节缓激肽、P物质、内皮素、血管紧张素的代谢，从而达到利尿、降血压、抑制肾素血管紧张素醛固酮系统及交感系统活性的作用[11]。另外有动物实验发现ARNI可以减轻肾脏损伤的作用，该实验评估了切除六分之五肾脏的动物模型分别使用脑啡肽酶抑制剂与使用血管紧张素转化酶抑制剂后造成的影响，发现相比血管紧张素转化酶抑制剂，使用脑啡肽酶抑制剂可以减少蛋白尿以及降低其他肾脏损伤指标，进一步肾活检发现使用脑啡肽酶抑制剂组肾小球硬化、小管间质纤维化有明显减轻[12]。

综上所述，ARNI能延缓心肾综合征患者肾功能不全进展。而且，该药物不良反应少，价格适中，对于血压稳定、血钾正常的心肾综合征患者，尤其是CKD3期至CKD4期患者，值得推广应用。

参考文献

1 Raina R, Nair N, Chakraboty R, et al. An update on the pathophysiology and treatment of cardiorenal syndrome[J]. Cardiol Res, 2020, 11(2): 76-88.

2 金子安，陈阳，李杰，等. 诺欣妥治疗射血分数下降慢性心力衰竭的临床疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2020, 18(3): 389-392.

3 Heyse A, Manhaeghe L, Mahieu E, et al. Sacubitril/valsartan in heart failure and end-stage renal insufficiency[J]. ESC Heart Fail, 2019, 6(6): 1331-1333.

4 范婷婷，何非，王晓晨. 沙库巴曲缬沙坦与缬沙坦治疗慢性心力衰竭的早期临床疗效比较[J]. 安徽医学，2019, 40(6): 618-620.

5 Maslov MY, Foianini MV, Orlov JL, et al. Lovich, a novel paradigm for sacubitril / valsartan: beta-endorphin elevation as a contributor to exercise tolerance improvement in rats with preexisting heart failure induced by pressure overload[J]. Card Fail, 24(11): 773-782.

6 McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. N Engl J Med, 2014, 371: 993-1004.

7 Haynes R, Judge PK, Staplin N, et al. Effects of sacubitril/valsartan versus irbesartan in patients with chronic kidney disease[J]. Circulation, 2018, 138: 1505-1514.

8 Kang HN, Zhang JH, Zhang XT, et al. Effects of sacubitril/valsartan in patients with heart failure and chronic kidney disease: A meta-analysis[J]. Eur J Pharmacol, 2002, 12, 5: 884.

9 Tersalvi G, Dauw J, Martens P, et al. Impact of sacubitril-valsartan on markers of glomerular function[J]. Curr Heart Fail Rep, 2020, 14(4): 145-152.

10 潘紫曜，李琳琳，李昌祁，等. 脑啡肽酶抑制剂：开辟治疗糖尿病心血管病和肾脏并发症新天地？[J]. 药品评价，2017, 14(17): 9-14.

11 Judge P, Haynes R, Landray MJ, et al. Neprilysin inhibition in chronic kidney disease[J]. Nephrol Dial Transplant, 2015, 30: 738-743.

12 Benigni A, Zoja C, Zatelli C, et al. Vasopeptidase inhibitor restores the balance of vasoactive hormone in progressive nephropathy[J]. Kidney Int, 2004, 66(5): 1959-1965.

（收稿日期 2022-01-08）
（本文编辑 葛芳君）