

马尼地平与赖诺普利对糖尿病合并高血压患者尿白蛋白排泄率和左心室质量指数的效应比较

孙彩红*, 韩斌#(郑州大学第二附属医院普外科, 郑州 450014)

中图分类号 R781.6⁺4;R544.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)12-1091-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.12.12

摘要 目的:评估马尼地平与赖诺普利对糖尿病合并高血压患者尿白蛋白排泄率(AER)和左心室质量指数(LVMI)的效应。方法:将我院174例患有高血压的2型糖尿病患者随机均分为马尼地平组和赖诺普利组,两组患者在停用4周降压药后分别开始口服马尼地平片(每次10 mg,每日1次)或赖诺普利片(每次10 mg,每日1次);8周后,无效应者[舒张压(DBP)>80 mm Hg]剂量加倍;3个月后,无效应和伴发副作用的患者终止治疗,剩下的患者继续接受马尼地平或赖诺普利治疗,直至完成24个月的疗程(共有121例患者完成了研究,马尼地平组60例、赖诺普利组61例)。在治疗过程中,每3个月监测患者血压并评估AER、肌酐清除率、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、体质量指数(BMI)以及LVMI,同时观察两组患者的不良反应情况。结果:马尼地平与赖诺普利均能显著降低收缩压(SBP)和DBP[第24个月后,血压下降水平分别为22.3/15.5 mm Hg($P<0.001$)、21.4/15.7 mm Hg($P<0.01$)];且两药均能显著降低AER,但赖诺普利的效果比马尼地平更加显著,并且显效更快(赖诺普利在治疗3个月后显效,而马尼地平在治疗6个月后显效);另外,马尼地平降低LVMI的效应要强于赖诺普利,且对于左心室肥厚患者效应更加显著。结论:尽管两种药物对糖尿病合并高血压患者降血压的效应相似,但对AER和LVMI的效应有所不同,应根据患者的疾病情况选择个体化用药。

关键词 马尼地平;赖诺普利;糖尿病;高血压;尿白蛋白排泄率;左心室质量指数

Comparison of Therapeutic Efficacies of Manidipine vs. Lisinopril on Albumin Excretion Rate and Left Ventricular Mass Index in Hypertensive Patients with Diabetes

SUN Cai-hong, HAN Bin (Dept. of General Surgery, The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate therapeutic efficacy of manidipine vs. lisinopril on albumin excretion rate (AER) and left ventricular mass index (LVMI) in hypertensive patients with diabetes. METHODS: 174 hypertensive patients with type 2 diabetes in our hospital were randomized into manidipine group and lisinopril group. After a 4-week drug withdrawal, 2 groups were given Manidipine tablets (10 mg, once a day) or Lisinopril tablets (10 mg, once a day) orally. After 8 weeks, the dose was doubled in non-responders (DBP>80 mm Hg); after 3 months, treatment was discontinued in the non-responder patients and in those complicating with side effects; the remaining patients continued their therapy of manidipine or lisinopril until treatment course of 24 months had been finished (a total of 121 completed the 2-year study). During treatment, BP was measured every 3 months, and AER, creatinine clearance, glycosylated haemoglobin (HbA_{1c}), body mass index (BMI) and LVMI were evaluated. The occurrence of ADR was observed in 2 groups. RESULTS: Manidipine and lisinopril significantly reduced systolic blood pressure (SBP) and DBP levels [after 24 months, decreasing by 22.3/15.5 mm Hg ($P<0.001$) and 21.4/15.7 mm Hg ($P<0.01$)]. Both drugs provided a significant decrease in AER, but it was more significant with lisinopril than with manidipine; and became evident earlier in the lisinopril group (after 3 months of treatment vs. 6 months of treatment). Manidipine produced a greater reduction of LVMI than lisinopril. The effect was more pronounced in patients with left ventricular hypertrophy at baseline. CONCLUSION: Therapeutic efficacies of 2 kinds of drugs are similar in hypertensive patients with diabetes, but AER and LVMI are different. Hypertensive patients with diabetes should use drugs according to disease conditions.

KEY WORDS Manidipine; Lisinopril; Diabetes; Hypertensive; Albuminuria excretion rate; Left ventricular mass index

高血压是糖尿病的并发症之一,糖尿病患者高血压发病率为正常人的2~3倍,而长期高血压可使心血管疾病和肾脏疾病的发生风险提高^[1],可造成患者肾功能不全,引发蛋白尿和左心室肥厚(LVH)^[2-3]。所以,应采取积极有效的药物治疗来控制糖尿病合并高血压所带来的不良后果^[4]。血管紧张素

转换酶抑制剂(ACEIs)和钙通道阻滞剂(CCBs)能有效控制血压而不损伤糖代谢,因此非常适用于治疗糖尿病所引起的高血压^[5-6]。但目前国内尚缺乏对这两类药物临床疗效比较的研究,所以本研究的目的是评估单一使用马尼地平(二氢吡啶类CCBs)与赖诺普利(ACEIs)对糖尿病合并高血压患者尿白蛋白排泄率(AER)和左心室质量指数(LVMI)的效应,旨在为糖尿病合并高血压的临床药物治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究对象为2006年8月—2012年8月在我院内分泌科就

* 护师,本科。研究方向:糖尿病治疗。电话:0371-63934985。E-mail:renyuxi2003@163.com

通信作者:副主任医师,硕士。研究方向:普外科肿瘤治疗及肝、胆、胰、胃肠肿瘤辅助化疗。电话:0371-63934985。E-mail:hanbin03mail@163.com

诊的糖尿病合并高血压患者。入选标准为:处于稳定代谢控制中的2型糖尿病[无尿糖,连续3个周期的糖化血红蛋白(HbA_{1c})<7.0%,并且在最近6个月饮食和/或服用降糖药物后无变化],血压偏高[舒张压(DBP)>80 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)且<100 mm Hg],实验室检查有微量蛋白尿(2份不同时间24 h尿样中的尿蛋白排泄量≥30 mg/24 h且≤300 mg/24 h)。排除标准为:属继发性高血压,吸烟,肥胖[体质指数(BMI)≥30 kg/m²],血清肌酐含量>1.4 mg/dl,近3个月内有心肌梗死和中风病史,患有非心血管疾病,妊娠,以及已知对ACEIs和CCBs过敏的患者。在征集患者前获得每例患者的同意并签署知情同意书,且经过我院伦理委员会批准。研究人员和征集患者的人员使用计算机生成的随机数字序列将合格患者随机分为两组,分别接受马尼地平与赖诺普利治疗,共有174例患者符合入选标准。研究过程中马尼地平组有21例患者由于血压控制不佳而排除,6例患者由于出现药物过敏症状而排除;在赖诺普利组,22例患者由于血压控制不佳而排除,4例患者由于出现过敏症状而排除。最终有121例患者接受24个月的马尼地平(*n*=60)或赖诺普利(*n*=61)治疗。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义(*P*>0.05),具备可比性,详见表1。

表1 两组患者一般资料以及有关基线数据和治疗24个月后数据比较

Tab 1 Comparison of general information of patients, baseline data and data after 24 months treatment between 2 groups

参数	马尼地平组(<i>n</i> =60)		赖诺普利组(<i>n</i> =61)	
	基线数据	24个月后	基线数据	24个月后
男性/女性,例	30/30		29/32	
年龄,岁	60.6±6		59.9±7	
患高血压时间,年	8.5±6		7.9±5	
患糖尿病时间,年	7.8±6		8.2±6	
BMI,kg/m ²	27.7±1.4	27.2±1.6	27.3±1.3	27.6±1.5
HbA _{1c} ,%	6.9±0.9	7.0±1.0	6.8±1.1	6.7±0.9
SBP,mm Hg	147.6±11.2	125.3±9.3*	148.2±10.9	126.8±9.9*
DBP,mm Hg	89.3±4.2	73.8±3.9*	90.1±4.3	74.4±4.1*
心率,beats/min	73.9±5.9	74.1±6.1	73.3±6.2	72.1±5.8
AER,mg/24 h	82.3±38.4	52.4±23.5**	78.8±36.5	41.6±20.3**
肌酐清除率,ml/min	92.5±8.4	92.3±9.3	94.2±9.1	92.8±9.0
LVMl,g/m ²	116.1±16.2	101.2±12.3***	115.2±15.4	104.4±13.2**
患LVH比例,%	48.7	25.2**	47.5	33.5***

与基线值比较:**P*<0.001,***P*<0.01,****P*<0.05

vs. baseline: **P*<0.001,***P*<0.01,****P*<0.05

1.2 治疗方法

本试验是一个开放标记、随机、前瞻性平行试验。所有研究对象首先停用4周的降压药物但坚持口服降糖药物,然后两组患者开始分别口服马尼地平片(许昌恒生制药有限公司,5 mg/片,批号:H2012009)每次10 mg,每日1次,或赖诺普利片(英国阿斯利康公司,10 mg/片,批号:CA20113537)每次10 mg,每日1次;8周后,无效应者(DBP>80 mm Hg)剂量加倍;3个月后,无效应和伴发严重副作用、过敏反应的患者终止治疗,剩下的患者进入试验并接受24个月的治疗和观察,所有患者坚持服用上述两种药物之一,此外口服降糖药物(阿卡波糖片)或者皮下注射胰岛素,并注意饮食及进行适当体力活动。试验期间所有患者空腹血糖<7.0 mmol/L或者餐后2 h血糖<

11.1 mmol/L。

1.3 观察指标

开始研究后每3个月监测患者的血压、心率、AER、肌酐清除率、HbA_{1c}、BMI及LVMI。使用标准水银血压计对其同一胳膊测量3次血压,测量的时间间隔为2 min,实际的血压值为3次测量的平均值。通过60 s脉搏触诊来评估心率。采用放射免疫法评估AER,每个记录值都是1周内2份不同24 h尿样标本的均数。采用高效液相色谱法检测HbA_{1c}的水平。通过超声心动图在舒张末期和收缩末期对左心室进行测量,依据Devereux and Reicheck公式来计算左心室质量(LVM),LVMI是利用体表面积对LVM进行校正后计算得到。

1.4 统计学方法

采用SPSS12.0统计学软件进行数据处理。数据表示方法为 $\bar{x} \pm s$;用 χ^2 检验对两组患者进行同质性检查,并用变异分析和*t*检验(使用配对/未配对的*t*检验进行组间/组内对比)对主要变量、UAE和其他变量进行统计学分析。所有检验均为双侧,*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血压比较

服药后两组患者血压都显著下降,第24个月后,收缩压(SBP)/DBP下降的均数马尼地平组为22.3/15.5 mm Hg(*P*<0.001),赖诺普利组为21.4/15.7 mm Hg(*P*<0.01),见表1。两组患者治疗3个月后血压都有显著降低,并且整个试验过程中的任何时间两组患者血压之间差异都无统计学意义(*P*>0.05)。两组患者试验期内血压变化详见图1。

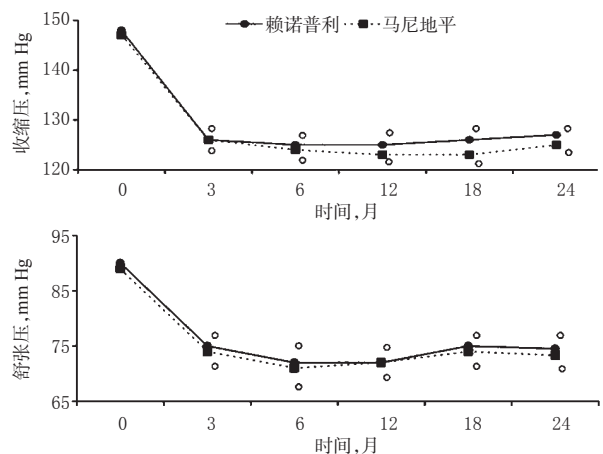


图1 两组患者治疗24个月过程中SBP和DBP的变化
Fig 1 Change of SBP and DBP in 2 groups after 24 months of treatment

2.2 两组患者AER比较

赖诺普利组治疗3个月后AER显著降低[从(78.8±36.5)mg/24 h降至(49.9±25.6)mg/24 h,*P*<0.01];治疗6个月和12个月后会还会出现进一步的轻微降低;此后该组AER趋于稳定[24个月后,降至(41.6±20.3)mg/24 h,*P*<0.01](见表1)。马尼地平组治疗6个月后才出现AER的显著降低[从(82.3±38.4)mg/24 h降至(68.1±35.7)mg/24 h,*P*<0.05];治疗12个月和18个月后AER持续降低(*P*<0.05),并且在治疗24个月后AER降低更加显著[降至(52.4±23.5)mg/24 h,*P*<0.01](见表1)。治疗24个月后AER<30 mg/24 h的患者比例马尼地平组为37%,赖诺普利组为55%,两组间差异具有统计学意义(*P*<

0.05)。在整个试验期内两组药物对患者肌酐清除率都没有显著影响(见表1)。两组患者试验期内血压变化详见图2。

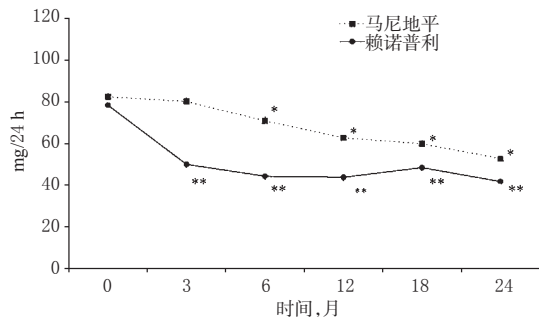


图2 两组患者治疗24个月过程中AER的变化
与基线值比较: * $P<0.05$, ** $P<0.01$

Fig 2 Change of AER in 2 groups during 24 months treatment
vs. baseline: * $P<0.05$, ** $P<0.01$

2.3 两组患者LVMI比较

马尼地平组和赖诺普利组的LVH比例(定义为男性LVMI $>131\text{ g/m}^2$, 女性LVMI $>100\text{ g/m}^2$)的基线水平分别为48.7%和47.5%。治疗24个月后,马尼地平组和赖诺普利组的LVH比例分别为25.2%和33.5%,两组间相比差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗24个月后,与基线水平比较,两组患者的LVMI均显著降低(见表1)。然而,马尼地平组降低LVMI的效应(下降 14.9 g/m^2 , $P<0.001$)比赖诺普利(下降 10.8 g/m^2 , $P<0.05$)更强(见表1)。

2.4 不良反应

在24个月的试验期内,共有22例患者出现不同程度的不良反应,其中马尼地平组有10例,赖诺普利组有12例,详见表2。在减少药物用量或者经对症治疗,所有不良反应均可逆转。第24个月后患者的体质量基本保持不变(见表1),且两种药物都不会改变HbA_{1c}水平(见表1),同时所有患者都无需额外的降糖治疗。

表2 两组患者不良反应比较

Tab 2 Comparison of adverse drug reaction between 2 groups

不良反应	马尼地平(n=60)	赖诺普利(n=61)
血压波动($>20\text{ mm Hg/d}$)	3	5
水肿	1	0
咳嗽	0	2
血糖控制不足	2	1
并发疾病	1	1
出现精神症状	1	2
其他	2	1
合计	10	12

3 讨论

本试验的结果表明,患有2型糖尿病的高血压患者使用马尼地平或赖诺普利单一疗法都可以在显著降低血压的同时不影响血糖稳定,但同时也发现尽管二者降血压的作用相同,但赖诺普利比马尼地平降低AER的效应更显著、更迅速(二者分别在治疗后3个月和6个月出现),这表明ACEIs类药物的抗蛋白尿作用除降血压之外还与其他机制相关。这些可能的机制包括:(1)通过传出神经机制使肾小球动脉阻力降低;(2)肾小球屏障对蛋白选择性增强;(3)促进残余肾单位的代偿生

长;(4)激活肾间质细胞。而马尼地平等CCBs类药物的抗蛋白尿作用主要与全身血压降低相关^[6-8]。本试验中,马尼地平和赖诺普利都不会影响糖代谢变化,因此两组间AER的差异与糖代谢无关。治疗24个月后微量蛋白尿消失的患者比例,赖诺普利组显著高于马尼地平组(55% vs. 37%),也说明赖诺普利治疗蛋白尿的疗效要优于马尼地平。超声心动图结果表明,糖尿病患者患有LVH的比例较高(马尼地平组为48.7%,赖诺普利组为47.5%),这就证实糖尿病的出现会加速高血压患者心脏损伤的进程^[9-10]。在24个月的降压治疗后,马尼地平组该比例会降到25.2%,赖诺普利组会降到33.5%,两组间的差异有统计学意义($P<0.05$)。同时,在试验过程中发现马尼地平降低LVMI的效应比赖诺普利更强、更快,特别是在基线水平存在LVH的患者中也更加明显。提示在糖尿病患者中通过对钙离子依赖机制的干预比对血管紧张素转换酶(ACE)干预更能有效减少LVM。总之,该试验结果表明,在有2型糖尿病和微量蛋白尿的高血压患者的治疗中,马尼地平和赖诺普利都能有效降低血压,显著降低AER和LVMI,但赖诺普利在降低AER中更有效,而马尼地平则能更快、更好地降低LVMI。这提示在糖尿病合并高血压患者中,不同机制的药物对AER和LVM的治疗效果是不相同的,选择药物时应根据患者具体的情况实施个性化用药,才能达到最佳的治疗效果。

参考文献

- [1] 王文.我国高血压流行趋势与防治状况[J].中国循环杂志,2011,26(6):407.
- [2] Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, et al. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus[J]. *Arch Intern Med*, 2000, 160(13): 1093.
- [3] 祝领,贾镭,袁祖贻,等.高血压及高血压左室肥厚患者心室跨壁复极离散度增加[J].中国分子心脏病学杂志,2011,11(3):145.
- [4] 杨晨光,汪芳.高血压伴糖尿病的血压控制策略[J].临床心血管病杂志,2011,27(2):85.
- [5] 邓康平,王金泉.血管紧张素转换酶抑制剂与血管紧张素II受体拮抗剂联合应用对心肾的保护作用[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2009,18(6):570.
- [6] 李红,吕树铮,高铸焯,等.马尼地平治疗轻中度高血压患者的疗效观察[J].中华老年心脑血管病杂志,2011,13(8):714.
- [7] 陈俊龙,宫鹏.抗高血压药的临床合理应用[J].中国实用医药,2009,4(25):172.
- [8] 盛春君,韩玉麒,程晓芸,等.调脂降压药对2型糖尿病胰岛素抵抗的影响[J].同济大学学报:医学版,2005,26(3):62.
- [9] 刘芳,徐东丽,姚庆姑,等.赖诺普利对2型糖尿病患者4种尿微量蛋白的影响[J].复旦学报:医学版,2002,29(6):501.
- [10] Ma LN, Zhao S, Li J, et al. Interaction of hypertension and diabetes on impairment of endothelial function[J]. *Chinese Medical Journal*, 2011, 114(6):563.

(收稿日期:2012-07-04 修回日期:2012-11-06)