

阿托伐他汀对老年高血压肾病患者血流动力学的影响

王 屹, 姜学中

(江苏省级机关医院心血管内科, 江苏 南京 210024)

[摘要] 目的: 观察阿托伐他汀对老年高血压肾病患者肾脏血流动力学及肾功能的影响。方法: 选择 56 例老年高血压肾病患者随机给予常规治疗(对照组)及常规+阿托伐他汀治疗(阿托伐他汀组), 治疗前和治疗 1、6 个月时查诊室血压、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、肌酸激酶(CK)、血肌酐、24 h 尿蛋白定量, 并估算肾小球滤过率(eGFR); 治疗前和治疗 6 个月时采用彩色多普勒超声测定治疗前后肾血流动力学的变化。结果: 阿托伐他汀组患者 LDL-C 水平 1 个月及 6 个月时均较治疗前明显降低($P < 0.05$), 与对照组间差异显著($P < 0.01$); 24 h 尿蛋白定量 1 个月时无明显变化, 6 个月时阿托伐他汀组与对照组较治疗前均明显降低($P < 0.05$), 阿托伐他汀组降低更加明显, 两组间差异显著($P < 0.05$); 血肌酐及 eGFR 1 个月时无变化, 6 个月时阿托伐他汀组较治疗前血肌酐有所降低, eGFR 有所升高, 但差异无显著性($P > 0.05$), 治疗前后差值与对照组比较, 差异显著($P < 0.05$); 两组治疗前后双侧肾动脉(RA)、段动脉(SRA)、叶间动脉(IRA)的收缩期最大流速(PSV)无显著变化, 6 个月时治疗组各级动脉舒张末期最低流速(EDV)较治疗前明显升高($P < 0.05$), 阻力指数(RI)较治疗前明显降低($P < 0.05$), 治疗前后差值与对照组比较差异显著($P < 0.05$), RA 的 EDV 差异特别显著($P < 0.01$)。结论: 阿托伐他汀对老年高血压肾病患者有肾脏保护作用, 降低肾动脉血管阻力, 改善肾血管结构, 可能是其肾保护机制之一。

[关键词] 阿托伐他汀; 高血压肾病; 肾脏血流动力学

[中图分类号] R544.1, R692

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-4368(2012)08-1091-04

The effect of atorvastatin on renal hemodynamics of the elder patients with hypertensive nephropathy

WANG Yi, JIANG Xue-zhong

(Department of Cardiovascular, Jiangsu Provincial Official Hospital, Nanjing 210024, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of atorvastatin on renal function and hemodynamics in elderly hypertensive patients. **Methods:** Fifty-six elderly hypertensive patients with hypertensive nephropathy were randomly divided into atorvastatin group ($n = 29$) and control group ($n = 27$), atorvastatin group was treated with atorvastatin for six months. The variation of blood pressure, low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), alanine aminotransferase (ALT), creatine kinase (CK), creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR), 24-hour urinary protein quantitation were examined, and the renal hemodynamics were observed by colour Doppler ultrasound before and after treatment. **Results:** LDL-C in atorvastatin group decreased significantly after 1 month or 6 months of treatment ($P < 0.05$). 24-hour urinary protein quantitation was unchanged in one month, and decreased significantly in 6 months in both groups ($P < 0.05$), which was lower in atorvastatin group than in control group ($P < 0.05$). Creatinine and eGFR were unchanged in both groups after 1 month of treatment, while in 6 months, creatinine decreased and eGFR increased in both groups, but no significant difference was achieved ($P > 0.05$), however, the difference was significant between two groups ($P < 0.05$). No significant difference was found in the peak systolic velocity (PSV) of bilateral renal artery (RA), segmental renal artery (SRA), leaves renal artery (IRA) in two groups before and after treatment. In the atorvastatin group, end-diastolic minimum flow (EDV) increased and resistance index (RI) of RA, SRA and IRA decreased significantly after 6 months of treatment ($P < 0.05$), significant difference was found between two groups ($P < 0.05$), especially for the difference of RA ($P < 0.01$). **Conclusion:** Atorvastatin have protective effect on renal in patients with hypertensive nephropathy. Reducing renal arteries resistance, improving renal vascular structure may be one of the renal protective mechanisms.

[Key words] atorvastatin; hypertensive nephropathy; renal hemodynamics

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(8): 1091-1094]

高血压的发病率居高不下,患病人群逐年递增,高血压所致的进展性肾脏损害——以慢性肾功能衰竭为主要特征的终末肾脏病变也有所上升。近年来他汀类药物开始用于糖尿病肾病并获得确切疗效,研究发现其对于高血压肾病也有一定作用,但机制并不明确。本研究应用彩色多普勒超声检测方法评价阿托伐他汀对老年高血压肾病患者肾动脉血流动力学的影响,以探讨其中的可能机制。

1 资料与方法

1.1 资料

随机选择2010年1月~2011年1月本院住院及门诊的56例高血压肾病患者,符合原发性高血压病史>10年;24h尿蛋白定量>1g;尿蛋白出现以前高血压病史>5年,其中,男38例,女18例,年龄60~82岁,平均年龄74.3岁,根据随机数字表,将患者分为2组,阿托伐他汀组29例,对照组27例,入组前均未服用他汀类药物,两组患者的性别、年龄、入组时血压、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血肌酐、24h尿蛋白定量等资料经统计学分析,具有可比性($P > 0.05$)。所有患者治疗期间均未应用阿托伐他汀以外的他汀类药物,排除继发性高血压、泌尿系统疾病、感染性疾病、自身免疫性疾病、糖尿病、冠心病、肿瘤、严重肝功能不全及应用抗炎药物、免疫抑制剂者。

1.2 方法

两组均首先选用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)类的降压药物贝那普利(10mg,北京洛华制药有限公司产品),少数咳嗽不能耐受患者改为缬沙坦(80mg,北京洛华制药有限公司产品),血压未能达标者加用苯磺酸氨氯地平(5mg,美国辉瑞制药有限公司产品),如血压仍未达标可加用利尿剂和(或) β 受体拮抗剂,血压目标值收缩压 ≤ 130 mmHg,舒张压 ≤ 80 mmHg。阿托伐他汀组患者在此基础上加用口服阿托伐他汀(20mg,美国辉瑞制药有限公司产品),1次/d,共6个月。并于治疗前、治疗后1、6个月分别测定血压、LDL-C、ALT、CK、血肌酐、24h尿蛋白定量并利用MDRD公式估算eGFR;治疗前和治疗后6个月采用PHILIPS IU22彩色多普勒超声诊断仪进行肾动脉彩色多普勒超声检查,分别获得三级肾动脉[肾动脉(RA)、肾段动脉(SRA)、叶间动脉(IRA)]的收缩期最大流速(PSV)、舒张末期最低流速(EDV)和阻力指数(RI)。

1.3 统计学方法

采用SPSS13.0统计软件进行统计分析,所有数据均以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后采用配对 t 检验,组间比较采用差值 t 检验进行比较, $P < 0.05$ 表明差异有统计学意义。

2 结果

56例患者中3例失访,阿托伐他汀组2例,对照组1例,53例患者资料纳入统计。阿托伐他汀组患者LDL-C水平1个月时下降1.24mmol/L,6个月时下降1.57mmol/L,与治疗前相比差异显著($P < 0.05$);1个月及6个月阿托伐他汀组与对照组相比均差异显著。阿托伐他汀组6个月时血肌酐较治疗前下降,eGFR较前升高,但无显著差异($P > 0.05$),但治疗前后差值与对照组相比差异显著($P < 0.05$,表1)。两组肝功能、肌酸激酶均未见异常。24h尿蛋白定量1个月时阿托伐他汀组、对照组与治疗前相比无明显变化,6个月时阿托伐他汀组平均减少888mg,对照组平均减少716mg,与治疗前相比,差异均有统计学意义($P < 0.05$),阿托伐他汀组减少更显著,两组间比较差异显著($P < 0.05$,表1)。6个月时血压达标率,阿托伐他汀组82%,对照组78%,无统计学差异,两组降压药物使用种类比较无统计学差异。

阿托伐他汀治疗组有2例患者叶间动脉显示不满意,对剩余显示满意的肾动脉、段动脉和叶间动脉的各项参数进行比较发现:6个月时阿托伐他汀组三级肾动脉的EDV均较治疗前升高($P < 0.05$),其中RA平均增加4.9cm/s,SRA平均增加2.2cm/s,IRA平均增加1.7cm/s,各级肾动脉RI分别较治疗前下降0.05、0.08、0.07,与治疗组比较差异显著($P < 0.05$,表2),而PSV治疗前后比较无显著差异($P > 0.05$)。对照组治疗前后各级肾动脉的各项血流动力学指标均无明显变化,对两组治疗前后各级动脉EDV、RI差值进行组间比较,均有显著差异($P < 0.05$),其中RA的EDV差异特别显著($P < 0.01$)。

3 讨论

高血压肾脏损害的基础是肾小球内高压对肾脏的直接损害以及血管内皮功能受损,一氧化氮(NO)的生成减少,局部RAS系统激活,氧化应激反应导致肾血管舒缩功能障碍,血管平滑肌细胞的生长调节异常导致血管壁的增生和重构,肾小球系膜细胞增殖,细胞外基质沉积最终导致肾功能损害。血脂异常会促发肾小球硬化和肾小管间质损伤,加重肾脏

表 1 两组治疗前后 LDL-C、血肌酐、eGFR、24 h 尿蛋白的变化

Table 1 Changes of LDL-C, creatinine, eGFR, 24-h urinary protein in both groups before and after treatment

| ($\bar{x} \pm s$) | | | | | |
|---------------------|---------|----------------------------|---------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| 组 别 | 治疗时间(月) | LDL-C(mmol/L) | 血肌酐($\mu\text{mol/L}$) | eGFR[ml/(min·1.73m ²)] | 24 h 尿蛋白(mg) |
| 阿托伐他汀组 | 0 | 3.65 ± 1.12 | 125.3 ± 17.4 | 47.4 ± 11.2 | 1 763 ± 477 |
| | 1 | 2.41 ± 0.88 ^{###} | 122.7 ± 20.6 | 48.7 ± 12.6 | 1 695 ± 512 |
| | 6 | 2.08 ± 0.75 ^{###} | 116.3 ± 21.8 [*] | 50.5 ± 12.8 [*] | 875 ± 310 ^{##} |
| 对照组 | 0 | 3.48 ± 1.03 | 127.4 ± 22.4 | 45.9 ± 13.3 | 1 832 ± 584 |
| | 1 | 3.63 ± 1.39 | 126.5 ± 18.7 | 47.6 ± 10.8 | 1 746 ± 478 |
| | 6 | 3.57 ± 1.33 | 133.7 ± 24.5 | 43.6 ± 13.5 | 1 116 ± 389 [#] |

与治疗前比较, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$; 与对照组比较, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$ 。

表 2 两组治疗前后肾血流动力学变化

Table 2 Change of renal hemodynamics in both groups before and after treatment

| ($\bar{x} \pm s$) | | | | | |
|---------------------|---------|-----|--------------|---------------------------|---------------------------|
| 组 别 | 治疗时间(月) | 肾动脉 | PSV(cm/s) | EDV(cm/s) | RI |
| 阿托伐他汀组 | 0 | RA | 116.6 ± 25.8 | 25.8 ± 7.7 | 0.78 ± 0.19 |
| | | SRA | 43.4 ± 12.3 | 13.2 ± 3.8 | 0.70 ± 0.17 |
| | | IRA | 28.5 ± 8.1 | 8.6 ± 2.6 | 0.70 ± 0.20 |
| | 6 | RA | 113.5 ± 26.4 | 30.7 ± 9.6 ^{###} | 0.73 ± 0.20 ^{##} |
| | | SRA | 40.6 ± 11.9 | 15.4 ± 4.2 ^{##} | 0.62 ± 0.17 ^{##} |
| | | IRA | 27.7 ± 8.7 | 10.3 ± 3.3 ^{##} | 0.63 ± 0.18 ^{##} |
| 对照组 | 0 | RA | 114.7 ± 27.1 | 27.4 ± 8.8 | 0.76 ± 0.20 |
| | | SRA | 41.6 ± 11.8 | 14.1 ± 4.1 | 0.66 ± 0.18 |
| | | IRA | 6.8 ± 7.5 | 8.1 ± 2.3 | 0.70 ± 0.21 |
| | 6 | RA | 117.3 ± 28.5 | 26.8 ± 10.4 | 0.77 ± 0.22 |
| | | SRA | 9.8 ± 10.7 | 13.6 ± 3.9 | 0.66 ± 0.19 |
| | | IRA | 25.4 ± 8.1 | 8.1 ± 2.7 | 0.68 ± 0.21 |

与治疗前比较, ^{*} $P < 0.05$; 与对照组比较, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$ 。

损害。近年来关于他汀类药物的调脂外作用研究较多,他汀类药物除了降脂作用,尚具有独立于降脂作用以外的多重机制来发挥肾脏保护作用。这些作用包括能够抑制系膜细胞的增殖;下调白介素 6 的产生;保护肾小球内蛋白水解酶的活性,减少肾小球内蛋白积聚,延缓肾小球硬化进展。此外他汀类药物还具有改善肾脏血流动力学、抗纤维化、抗增殖和促凋亡效应^[1]。GREACE 研究发现,基础肾功能正常的稳定冠心病患者使用阿托伐他汀 2 年后肾小球滤过率显著升高,而未使用他汀类药物患者的肾小球滤过率则显著降低^[2]。Zhou 等^[3]研究发现,阿托伐他汀可显著降低盐敏感高血压大鼠的收缩压,减少其蛋白尿的生成,抑制 NADPH 氧化酶活性,促进氧化氮合酶(NOS)活性,抑制炎症因子的释放和转化生长因子 β (TGF- β)生成,使肾脏的组织病理学显著改善。动物实验证实他汀类药物对肾血管床具有良好的血流动力学效应^[4]。本研究发现阿托伐他汀能在肾素-血管紧张素系统(RAS)药物治疗的基础上进一步减少老年高血压肾病患者的尿蛋白,并通过超声方法来判断阿托伐他汀对肾脏血流动力学的影

响,目前超声检查是评价肾脏形态学和血流动力学改变的敏感指标,多普勒超声技术在评价血流动力学方面的可靠性也得到了广泛的认同^[5]。本研究发现老年高血压肾病患者使用 RAS 药物及稳定控制血压后能很好地延缓肾功能及肾脏血流动力学指标的恶化,减少尿蛋白。在此基础上加用阿托伐他汀每日 20 mg,6 个月后血肌酐及 eGFR 较对照组有显著改善,尿蛋白进一步降低,肾脏血流动力学指标中 PSV 无明显变化,考虑阿托伐他汀使用 6 个月,通过调脂作用并未影响肾动脉的管腔内径,但 EDV 升高明显,RI 下降。舒张期流速增快反映肾脏阻力血管舒张,微循环阻力下降,该变化有助于缓解肾小球内的高压,改善舒张期肾脏灌注压及肾小球滤过率。其机制可能在于阿托伐他汀能改善受损的内皮细胞功能,上调内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的活性,增加 NO 合成,舒张肾脏血管,抑制血管平滑肌增生,抑制血管壁的增生与重构。Wssmann 等^[6]在高血压动物模型中已证实了这一点。Massy 等^[7]在电镜下观察洛伐他汀治疗的肾切除模型发现入球小动脉对乙酰胆碱的反应增加,这一微血管的变化可导致肾前血

管舒张,增加肾脏血流量和 GFR。

综上所述,他汀类药物能在 RAS 药物的基础上进一步保护高血压肾病患者的肾脏功能,进一步改善肾脏血流动力学可能是机制之一,至于远期的影响,能否延缓进展至终末期肾病的时间仍有待进一步研究。

[参考文献]

[1] Sarafidis PA,Statin pleiotropy against renal injury [J]. *Cardiometab Syndr*,2009,4(1):E4-E9

[2] Athyros VG,Mikhailidis DP,Papageorgiou AA,et al. The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study [J]. *J Clin Pathol*,2004,57(7):728-734

[3] Zhou MS,Jaimes EA,Rai JL. Atorvastatin prevents end-organ injury in salt-sensitive hypertension;role of eNOS

and oxidant stress[J]. *Hypertension*, 2004,44(2):186-190

[4] Pisani A,Uccello F,Cesaro A,et al. Effects of atorvastatin on ischemic acute renal failure in aging rats [J]. *Ital Nefrol*,2002,19(5):534-539

[5] Santos SN,Leite LR,Tse TS,et al. Renal resistance index predicting outcome of renal revascularization for renovascular hypertension [J]. *Arq Bras Cardiol*,2010,94(4):452-456

[6] Wssmann S,Laufs U,Baumer AT,et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species [J]. *Hypertension*,2001,37(6):1450-1457

[7] Massy ZA,Guijarro C,O'Donnell MP,et al. The central role of nuclear factor- κ B in mesangial cell activation [J]. *Kidney Int*,1999,71:s76-s79

[收稿日期] 2012-03-19

科技出版物中文字与标点符号的书写

1. 汉字的使用应严格执行国家的有关规定,除特殊需要外,不得使用已废除的繁体字、异体字等不规范汉字。
2. 标点符号的用法应以 GB/T 15834-1995《标点符号用法》为准,根据科技书刊的习惯,建议:
 - (1) 省略号用 2 个三连点,其后不写“等”字,外文字符只用 1 个三连点;
 - (2) 波浪号“~”用于表示数值范围;
 - (3) 一字线“—”用于表示地域范围、走向、相关、递进等;
 - (4) 半字线“-”用于表示复合名词等;
 - (5) 外文中的标点符号应遵循外文的习惯用法,如连字符“-”。

(本刊编辑:接雅俐)