维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2004)05-0641-03

血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂治疗慢性移植物肾病

王平贤，王安静，张艮甫，黄赤兵，范明齐，冯嘉瑜，肖　亚，方针强

(第三军医大学附属新桥医院泌尿外科，重庆　400037)

【摘　要】目的：探讨血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂氯沙坦能否改善慢性移植物肾病患者的肾功能。方法：对病理诊断为慢性移植物肾病早期肾功不全的 18 例患者(组Ⅰ)使用洛沙坦治疗 1 年以上，与同期内未使用氯沙坦的 23 例慢性移植物肾病患者(组Ⅱ)进行对比，比较两组的肾功能、血和尿 TGF-β_1 浓度及使用氯沙坦的不良反应等。结果：治疗 1 年后，组Ⅰ有 12 例(67%)患者移植肾功能得以好转或不再继续恶化，而组Ⅱ除 4 例(17%)移植肾功能维持在原有水平外，其他患者肾功能均进行性恶化。组Ⅰ血和尿 TGF-β_1 浓度及肾功损失量均明显低于组Ⅱ，使用洛沙坦无不良反应发生。结论：氯沙坦能改善部分慢性移植物肾病患者的肾功能，其药理作用可能与降低移植肾内 TGF-pl 的分泌有关。

【关键词】肾移植；肾病；氯沙坦

【中国图书分类法分类号】R972$^+$.4　　【文献标识码】A　　【收稿日期】2004-02-13

The effect of Losartan on chronic allograft nephropathy

WANG Pingxian, et al

(*Department of Urology, the Second Affiliated Hospital, Third Military Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To determine the efficacy of losartan a specific angiotensin Ⅱ receptor antagonist, in improving renal function among renal transplant recipients with chronic allograft nephropathy(CAN). *Methods*: 18 renal transplant recipients with CAN (group Ⅰ)were treated with losartan for at least one year. Another 23 patients with CAN (group Ⅱ) while not treated with losartan were used as control in the same period. Renal function, blood and urine TGF-β_1 concentration were compared between the two groups. *Results*: One year later, there were 12 patients (67.0%) with stabilized or improved graft function in group Ⅰ, and 4 patients (17.0%) in group Ⅱ. The difference was significant. Blood and urine TGF-β_1 concentration and renal function lost were lower m group Ⅰ than in group Ⅱ. No side effects were noted in all patients in group Ⅰ. *Conclusion*: Losartan can improve renal fimction among renal transplant recipients with chronic allograft nephropathy through reducing TGF-β_1 secretion in the kidney.

【Key words】Kidney transplantation; Nephropathy; Losartan

由于免疫抑制剂的发展和临床移植水平的提高，肾移植近期效果已显著改善，但肾移植远期效果至今未能得以相应的提高，移植肾的平均半寿期仍徘徊在 7～10 年，这主要是因为慢性移植物肾病(CAN)导致了不少患者于肾移植数月、特别是一年或数年后，移植肾功能进行性减退、最终移植肾功能衰竭、恢复透析。病理研究发现，这类移植物表现为明显的瘢痕化趋势，在组织学上移植肾呈现出以细胞外基质沉积、间质纤维化、肾小管萎缩为特点的各种非特异性病理改变[1,2]。TGF-β_1 是一个关键的纤维发生因子，CAN 的发生机理可能与移植物内 TGF-β_1 过度表达有关。鉴于 TGF-β_1 的产生受肾内肾素血管紧张素Ⅱ系统的调节，肾素血管紧张素Ⅱ诱导肾小球系膜细胞等产生和分泌 TGF-β_1[1～3]，为此本研究旨在探讨肾功能不全早期，应用血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂洛沙坦能否有效地降低血、尿 TGF-β_1 浓度，进而改善慢性移植物肾病患者的肾功能。

作者介绍：王平贤(1964-　)，男，副主任医师，博士，主要研究方向：器官移植。

1　资料与方法

1.1　研究对象与方法

我院在 2001 年 8 月～2002 年 12 月期间，血肌酐(Cr)异常升高 1 个月内通过穿刺活检等证实为慢性移植物肾病(CAN)的肾移植患者有 41 例，其中男 23 例，女 18 例，年龄为 17～62 岁(37.3±18.8 岁)。开始发生 Cr 异常升高的时

维普资讯 http://www.cqvip.com

间为术后第 8 个月～76 个月(38.4±27.5 月)。将上述 41 例患者,随机分为两组(组Ⅰ、组Ⅱ),组Ⅰ为 18 例、组Ⅱ为 23 例。

1.1.1 组Ⅰ服用氯沙坦 1 年以上,使用剂量从 25mg/d 开始,1 周后增至 50mg/d。服用氯沙坦期间观察有无低血压等不良反应。

1.1.2 药品来源:氯沙坦由杭州默沙东制药有限公司生产,其商品名为:科素亚。

1.1.3 组Ⅰ、组Ⅱ均检查血、尿肌酐和 TGF－β_1,并于 1 年后复查,计算出肌酐清除率(Ccr)和尿 TGF－β_1 的相对浓度即尿 TGF－β_1/尿肌酐(Pg/mg.Cr)。比较两组肾功能好转或稳定的病例数、血和尿 TGF－β_1 浓度及肾功损失量有无差异。

1.1.4 随访 1 年以后复查结果,若血 Ccr 变化与 1 年前比较在 5%以内,则视为移植肾功能无变化(稳定),否则为肾功好转或恶化。

1.1.5 患者使用的免疫抑制剂及剂量为:环孢素 A(CsA)2～4mg/kg.d 或普乐可复(FK－506)0.05～0.10mg/(kg.d),均分为 2 次口服;霉酚酸酯(MMF),1.0g/d 或硫唑嘌呤(Aza)75－125mg/d;泼尼松(Pred)10～15mg/d。进入该研究的患者,诊为 CAN 后免疫抑制剂未作明显调整。

1.2 移植肾穿刺活检

在超声引导下,使用 Bard 自动活检枪进行穿刺活检。患者平卧位,常规消毒、铺单,穿刺部位选择肾下极,超声定位后,于穿刺点注射 1%利多卡因 5ml,在超声引导下行负压抽吸式肾活检术,单次穿刺出的组织条长约 1.0～1.5cm,每次穿刺 2 条组织,放置于 10%的甲醛溶液中固定,标本经石蜡切片、HE 染色,在普通光镜下观察。

1.3 慢性移植物肾病的诊断标准

1.3.1 临床表现 主要表现为肾移植至少 6 个月以后开始发生的血清肌酐(Cr)异常升高,而且以后移植肾功能呈现出进行性减退趋势,常伴有高血压、蛋白尿等。

1.3.2 排除导致慢性肾功能损害的有着明确原因的疾患 对肾功不良者常规进行 B 超等检查,并作 CsA 或 FK506 血药浓度检测,排除梗阻/返流、肾血管狭窄、感染等,并初步排除急性排斥反应、急性环孢素 A 中毒等。

1.3.3 移植肾穿刺活检与组织学检查 根据"Banff 97"分类标准,在组织学上移植肾没有急性排斥反应、急性环孢素 A 中毒、肾小球肾炎复发等特异的病理改变,而是呈现出以间质纤维化、肾小管萎缩等为特点的各种非特异性病理改变。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 10.0 for windows 软件进行统计学处理;实验数据以"均数±标准差($\bar{x}\pm s$)"表示:使用 χ^2 检验、t 检验判断相差的显著性。

2 结 果

2.1 服用氯沙坦 1 年后,组Ⅰ有 12 例(67%)患者移植肾功能得以好转或不再继续恶化,而组Ⅱ除 4 例(19%)移植肾功能维持在原有水平外,其他患者肾功能均进行性恶化。两组肾功能好转或稳定的病例数、肾功损失量见表 1。

表 1 两组肾功能好转或稳定的病例数、肾功损失量比较

	病例数(例)	肾功能稳定或好转的病例数	肾功损失量 Ccr(ml/min)
组Ⅰ	18	12(67%)	6.9±5.7
组Ⅱ	23	4*(17%)	15.8±8.9*

*与对应组比较 $P<0.01$

2.2 两组血 TGF－β_1 浓度、尿 TGF－β_1 的相对浓度即尿 TGF－β_1/尿肌酐(pg/mg.Cr)比较见表 2。

表 2 两组不同时期血、尿 TGF－β_1 浓度比较

	血 TGF－β_1(ng/ml)		尿 TGF－β_1(pg/mg.Cr)	
	诊为 CAN 时	1 年后	诊为 CAN 时	1 年后
组Ⅰ(n=18)	38.2±10.7	27.7±7.3*	446.2±126.0	272.6±88.1*
组Ⅱ(n=23)	38.8±11.4	41.6±13.1	415.3±114.9	456.3±79.3

与对应组及 1 年前比较 $P<0.01$

2.3 组Ⅰ患者对氯沙坦耐受良好,用药后血压有轻度下降,血压维持在 125～150(135±15)/70～100(85±10)mmHg,部分患者高血压症状明显好转,应用洛沙坦期间,无 1 例发生心慌、头晕等低血压并发症。

3 讨 论

慢性移植物肾病是指同种异体肾移植数月、特别是 1 年或数年后,移植肾功能进行性减退,最终肾功能衰竭、恢复透析,在组织学上移植肾呈现出以间质纤维化、肾小管萎缩等为特点的各种非特异性病理改变,这些非特异性病理改变还包括肾小球硬化、肾小球基底膜增厚、皱缩、系膜基质增多、动脉硬化、小动脉透明变性、动脉血管纤维性内膜增厚、毛细血管基底膜分层、断裂等,根据"Banff 97"标准,间质纤维化和肾小管萎缩是 CAN 的主要标志,依其严重程度分为Ⅰ～Ⅲ级,并认为 CAN 可以伴有或不伴有血管的改变[4]。CAN 一般在肾移植 6 个月后才发生。这种移植物功能衰竭以往叫做慢性排斥反应,鉴于其发病原因涉及到免疫和非免疫因素,故更适宜用"慢性移植物肾病"这一包容性更大的术语[5]。

维普资讯 http://www.cqvip.com

导致 CAN 的具体原因目前尚不清楚，这也是它有别于其它特殊因素导致的移植肾损害之处，这些特殊原因包括：急性环孢素 A 中毒、急性排斥反应、梗阻/返流、肾血管狭窄、移植肾感染等。因此，在诊断 CAN 时，需与上述特殊原因导致的移植肾进行性损害作鉴别[5]。目前发现许多免疫(移植抗原依赖)或/和非免疫(移植抗原非依赖)的因素都可能是导致 CAN 的危险因素[6]。CAN 的诊断主要包括三个方面：临床表现、排除导致慢性肾功能损害有着明确原因的疾患和移植肾穿刺活检，后者在组织学上没有急性排斥反应、急性环孢素 A 中毒、肾小球肾炎复发等特异的病理改变，而是呈现出以间质纤维化、肾小管萎缩等为特点的各种非特异性病理改变。

转移生长因子(TGF－β_1)是一个关键的纤维发生因子，TGF－β_1 的过度产生，在许多疾病中引起不可逆的组织纤维化[7]。TGF－β 为双硫键结构的二聚体碱性蛋白，其两条相同的多肽链(各含 112 个氨基酸)以二硫键相联，分子量为 25KD。TGF－β 有 5 种异构体形式，分别为 TGF－$\beta_{1\sim5}$，而人体内只存在 TGF－$\beta_{1\sim3}$，其中以 TGF－β_1 量最多、活性最强。大量研究表明，在肾小球肾炎、糖尿病肾病、高血压引起肾小球损害等最终以细胞夕卜基质积聚为特征的肾脏病中，都有过量的 TGF－β_1 表达。TGF－β_1 在肾脏内主要表达于肾小管和肾小球，在正常情况下肾脏内仅有微量的 TGF－β_1 表达[8]。有研究显示，给予正常大鼠以重组的 TGF－β_1，会导致其肾小球硬化的增加；给予 TGF－β_1 拮抗剂，可以延缓纤维化肾病的发展[8]；有人检测了糖尿病肾病患者肾动脉、肾静脉血中的 TGF－β_1，结果发现肾静脉血中的 TGF－β_1 大于肾动脉，可见至少增加的 TGF－β_1 是由肾脏局部产生的[9]。肾脏细胞被认为既是尿中 TGF－β_1 的丰富来源，也是 TGF－β_1 作用的主要目标[9]。鉴于 TGF－β_1 的产生受肾内肾素血管紧张素Ⅱ系统的调节，肾素血管紧张素Ⅱ诱导肾小球系膜细胞等产生和分泌 TGF－β_1[10]，因此，从理论上讲应用血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂将有利于延缓慢性移植物肾病的发展。

在正常情况下，尿量的多少会随机体水量摄入的多少而改变，而尿中各物质(如 TGF－β_1)的含量也会因此而发生改变，为了克服这一不稳定因素，本试验参照尿中其它物质测定时所常采用的惯例，即以尿 Cr 含量为参照对其进行校正，以此计算出尿中 TGF－β_1 的相对含量，即 TGF－β_1/尿 Cr。

该研究显示，应用血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂氯沙坦后，患者血 TGP－β_1 浓度和尿中 TGF－β_1 相对浓度均明显下降，肾功能损失量也明显低于对照组，服用洛沙坦 1 年后，大多数患者移植肾功能得以好转或不再继续恶化，可见洛沙坦具有延缓慢性移植物肾病进程的作用。

参 考 文 献

[1] Morales JM, Andres A, Rengel M, et al. Influence of cyclosporin, tacrolimus and rapamycin on renal function and arterial hypertension after renal transplantation[J]. Nephrol－Dial, Transplant, 2001; 16(1): 121－124.

[2] Ishimura T, Fujisawa M, Higuchi A, et al. Transforming growth factor－betal expression in early biopsy specimen predicts long－term graft function following pediatric renal transplantation[J]. Clin－Transplant, 2001; 15(3): 185－191.

[3] Campistol JM, Inigo P, Jimenez W, et al. Losartan decreases plasma levels of TGF－betal in transplant patients with chronic allografi nephropathy[J]. Kidney－Int, 1999; 56(2): 714－719.

[4] Freese P, Svalander CT, Molne J, et al. Chronic allografi nephropathy－biopsy findings and outcome[J]. Nephrol－Dial－Transplam, 2001; 16(12): 2401－2406.

[5] Paul LC. Chronic allografi nephropathy: An update[J]. Kidney－Int, 1999; 56(3): 783－793.

[6] Vazquez MA. Chronic rejection of renal transplants: new clinical insights[J]. Am－J－Med－Sci, 2000; 320(1): 43－58.

[7] Abdel WN, Weston BS, Roberts T, et al. Connective tissue growth factor and regulation of the mesangial cell cycle: role in cellular hypertrophy[J]. J－Am－Soc－Nephrol, 2002; 13(10): 2437－2445.

[8] Amann K, Koch Ahofstetter J. Glomerulosclerosis and progression: effect of subantihypertensive doses of alpha and beta blockers[J]. Kidney－Int, 2001; 60(4): 1309－1323.

[9] Ishii H, Tada H, Isogai S. An aldose reductase inhibitor prevents glucose－induced increase in transforming growth factor－beta and protein kinase C activity in cultured mesangial cells[J]. Diabetologia, 1998; 41(3): 362－364.

[10] Woo YC, Jong AH, Young KW. Synergistic effects of mycophenolate mofetil and losartan in a model of chromc cyclosporine nephropathy[J]. Transplantation, 2003; 75(3): 309－315.