

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.02.021

缬沙坦联合尼可地尔治疗高血压早期肾损害临床评价*

商国君, 线丽华, 刘 坚, 韩佳秋

(河北省涿州市中医医院, 河北 保定 072750)

摘要:目的 探讨缬沙坦联合尼可地尔治疗高血压早期肾损害的临床疗效及对患者 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、胱抑素C(Cys C)、同型半胱氨酸(HCY)和尿微量白蛋白(mALB)水平的影响。方法 选取医院2016年2月至2018年2月收治的高血压早期肾损害患者86例,随机分为观察组和对照组,各43例。在常规降压治疗基础上,两组患者均予缬沙坦胶囊,观察组患者加服尼可地尔片,均治疗2个月。结果 观察组总有效率为97.67%,明显高于对照组的86.05%($P < 0.05$)。治疗后,两组患者的 β_2 -MG,Cys C,HCY,mALB及血浆纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体(D-D)、血小板平均容积(MPV)水平均明显下降,且观察组均明显低于对照组($P < 0.05$);抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)水平明显升高,且观察组明显高于对照组($P < 0.05$)。观察组不良反应发生率为4.66%,与对照组的11.64%相当($P > 0.05$)。结论 缬沙坦联合尼可地尔可治疗高血压早期肾损害疗效较好,可显著降低血压,改善肾功能和凝血功能。

关键词:高血压;早期肾损害;缬沙坦;尼可地尔;临床疗效;肾功能;凝血功能

中图分类号:R969.4;R972+.4

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)02-0064-03

Valsartan Combined with Nicorandil in the Treatment of Early Renal Damage in Hypertensive Patients

SHANG Guojun, XIAN Lihua, LIU Jian, HAN Jiaqiu

(Zhuozhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Baoding, Hebei, China 072750)

Abstract: Objective To study the efficacy of valsartan combined with nicorandil on beta-2 microglobulin (β_2 -MG),cystatin C (Cys C), homocysteine(HCY) and urinary microalbumin(mALB) in patients with hypertension complicated with early renal damage. **Methods** A total of 86 patients with hypertension complicated with early renal damage treated in the hospital from February 2016 to February 2018 were selected and randomly divided into the observation group and the control group,43 cases in each group. On the basis of routine antihypertensive treatment, both groups were treated with valsartan, while the observation group was added with nicotine. All patients were treated for 2 months. **Results** The total effective rate of the observation group was 97.68%, which was significantly higher than 86.05% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of β_2 -MG, Cys C, HCY, mALB, and plasma fibrinogen (Fib), D-dimer (D-D) and mean platelet volume (MPV) in the two groups obviously decreased, while those in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of antithrombin Ⅲ (ATⅢ) in the two groups obviously increased, while its level in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The total incidence of adverse reactions in the observation group was 4.66%, which had no significant difference compared with 11.64% of the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** Valsartan combined with nicorandil has good efficacy on hypertension patients with early renal damage, which can significantly reduce blood pressure, improve renal function and coagulation function.

Key words: hypertension; early renal damage; valsartan; nicorandil; clinical efficacy; renal function; coagulation function

早期肾损害是最常见的高血压并发症^[1]。循证医学研究显示,高血压早期肾损害患者的血压因肾损害产生波动^[2],影响治疗,若未采取有效措施,又会进一步造成肾损伤,形成恶性循环,加重病情,危及生命。高血压早期肾损害患者的肾功能障碍尚可逆转,积极有效的干预措施可促进病情转化,改善肾功能^[3]。给予降压效果好、不良反应小、具有保护肾脏作用的药物,对于高血压早期肾损害疾病的治疗意义重大^[4]。缬沙坦是临床常用降压药物,通过拮抗血管紧张素Ⅱ受体达到降压效果。尼可地尔具有扩张血管、保护肾脏的作用。近年来研究认为,胱抑素C(Cys C)是评价早期肾小球过滤变化的理想内源性标志物,同型半胱氨酸(HCY)与脑卒中、心肌梗死有相关性^[5]。肾功能指标中,尿 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)

反映肾小管早期损害程度。尿微量白蛋白(mALB)反映肾小球功能。本研究中观察了缬沙坦联合尼可地尔治疗高血压早期肾损害的疗效及对患者上述指标的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国高血压防治指南2010》^[6]原发性高血压诊断标准;符合世界卫生组织(WHO)制订的早期肾损害诊断标准;临床资料完整。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:原发性肾疾病;其他疾病所致继发性肾损害;合并感染、糖尿病等可能损害肾功能的疾病;依从性差;重要脏器功能障碍;恶性肿瘤;过敏体质。

*基金项目:河北省医学科学研究重点课题[20181510]。

第一作者:商国君,男,大学本科,副主任医师,研究方向为肾内科学,(电子信箱)xingdi2052@163.com。

病例选择与分组:选取医院2016年2月至2018年2月收治的高血压早期肾损害患者86例,随机分为观察组和对照组,各43例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 43$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	高血压病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	收缩压 ($\bar{X} \pm s$,mmHg)	舒张压 ($\bar{X} \pm s$,mmHg)	并发症(例)	
						视网膜病变	左心室肥厚
对照组	23/20	52.16 \pm 3.46	11.36 \pm 4.16	163.53 \pm 16.02	97.59 \pm 7.48	25	18
观察组	21/22	51.49 \pm 3.61	10.76 \pm 4.59	161.29 \pm 17.21	96.48 \pm 7.53	24	19
<i>t</i> 值	0.186	0.879	0.635	0.625	0.686	0.047	
<i>P</i> 值	0.666	0.382	0.527	0.534	0.495	0.828	

1.2 方法

两组患者均予血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂等常规降压药物治疗,同时控制体质量、加强运动、戒烟限酒等,并口服缬沙坦胶囊(北京诺华制药有限公司,国药准字H20040217,规格为每粒80mg),每次80mg,每日1次。观察组患者加服尼可地尔片(Chugai Pharmaceutical Co., Ltd,进口药品注册证号H20160539,规格为每片5mg),每次5mg,每日3次。两组均治疗2个月。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:1)血Cys C和HCY。分别于治疗前后清晨抽取患者空腹静脉血2份,各5mL,1份加入抗凝剂,室温下3000r/min离心5min,取血浆,冻存于-70℃,检测Cys C;1份不加抗凝剂,在相同离心条件下,取血清,检测HCY。均采用免疫比浊法检测。2)mALB和尿 β_2 -MG。治疗前后排空晨尿,收集饮用300~500mL水1h后的尿液,调节pH至6.0~7.5,采用免疫透射比浊法测定。3)凝血功能。采用全自动凝血分析仪检测血浆纤维蛋白原(Fib)和抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ),采用酶联免疫吸附法检测

D-二聚体(D-D),采用激光散射技术检测血小板平均容积(MPV)。试剂盒均购自上海晶美生物技术有限公司,按试剂盒说明书操作。

疗效评价^[7]:显效,临床症状消失,舒张压(DBP)降至正常范围或降幅超20mmHg,收缩压(SBP)降至正常范围或降幅超10mmHg;有效,临床症状明显好转,DBP降至正常范围或降幅为10~20mmHg;无效,临床症状未见改善,DBP和SBP均未下降,甚至升高。总有效=显效+有效。

安全性:观察患者治疗过程中下肢水肿、头痛、心悸、消化道反应等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行*t*检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。等级资料采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。

3 讨论

随着降压药物的普遍应用,高血压心脑血管并发症

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 43$]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	15(34.88)	22(51.16)	6(13.95)	37(86.05)
观察组	26(60.47)	16(37.21)	1(2.33)	42(97.67)
<i>U</i> / χ^2 值	2.633			3.888
<i>P</i> 值	0.009			0.049

表3 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 43$]

组别	下肢水肿	头痛	心悸	消化道反应	合计
对照组	1(2.33)	2(4.65)	1(2.33)	1(2.33)	5(11.64)
观察组	0(0)	1(2.33)	1(2.33)	0(0)	2(4.66)*

注:与对照组比较, $\chi^2 = 1.400$,* $P = 0.237 > 0.05$ 。

表4 两组患者治疗前后肾损伤相关因子水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 43$)

组别	β_2 -MG(mg/L)		Cys C(mg/L)		HCY(μ mol/L)		mALB(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	0.58 \pm 0.08	0.23 \pm 0.06*	2.23 \pm 0.24	1.46 \pm 0.21*	19.52 \pm 0.31	11.62 \pm 0.43*	58.06 \pm 13.25	35.43 \pm 8.56*
观察组	0.56 \pm 0.09	0.14 \pm 0.08*	2.19 \pm 0.31	0.96 \pm 0.25*	19.45 \pm 0.37	10.35 \pm 0.32*	57.86 \pm 14.21	27.13 \pm 9.03*
<i>t</i> 值	1.089	5.902	0.669	10.042	0.951	15.537	0.068	4.374
<i>P</i> 值	0.279	0.000	0.505	0.000	0.344	0.000	0.946	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表5同。

表5 两组患者治疗前后凝血功能指标水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 43$)

组别	Fib(g/L)		ATⅢ(g/L)		D-D(μ g/L)		MPV(fL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	4.13 \pm 0.35	3.56 \pm 0.42*	74.93 \pm 9.13	82.49 \pm 8.74*	218.36 \pm 15.48	194.68 \pm 19.21*	12.09 \pm 1.91	10.76 \pm 1.74*
观察组	4.08 \pm 0.39	2.71 \pm 0.38*	75.06 \pm 9.06	91.58 \pm 7.55*	220.36 \pm 13.54	167.59 \pm 18.27*	12.12 \pm 1.87	9.76 \pm 1.12*
<i>t</i> 值	0.626	9.841	0.066	5.161	0.638	6.701	0.074	3.169
<i>P</i> 值	0.533	0.000	0.947	0.000	0.525	0.000	0.942	0.002

明显减少,但早期肾损害仍常见。早期干预并逆转病情进展是优化治疗结局的唯一方法^[8]。高血压模型大鼠研究证实,缬沙坦可长期控制血压在理想水平^[9]。但对易出现肾损伤的高血压患者,单纯缬沙坦对肾功能的主动优化作用甚微。尼可地尔为血管扩张剂,降压效果显著。近年的研究发现,尼可地尔还具有延缓高血压性肾病发展和保护肾脏的作用^[10]。高血压患者的SBP和DBP水平与早期肾损害发展程度呈正相关^[11],因此,积极控制血压对于延缓肾损害具有重要意义。本研究结果显示,观察组总有效率明显高于对照组。

高血压早期肾损害表现为血液及尿液中的肾功能指标异常^[12]。Cys C由核细胞生成,是临床评价早期肾小球滤过变化的理想内源性标志物,机体肾功能受损后,Cys C水平上升。肾小球受损时,mALB在尿液中的含量明显上升,mALB可在一定程度上反映肾小球功能。尿 β_2 -MG则反映肾小管功能,肾小管轻度受损时,尿中的 β_2 -MG浓度升高。此外,肾功能早期损害时,临床症状不明显。陈燕等^[13]的研究证实,与脑卒中、心肌梗死有相关性的HCY,对肾损害的敏感性较高。本研究中,观察组患者 β_2 -MG,Cys C,mALB水平均下降,且低于对照组,提示尼可地尔可进一步改善肾脏保护效果。缬沙坦可有效抑制血管收缩,减少醛固酮合成,显著改善肾小球毛细血管滤孔,尼可地尔对肾小球毛细血管具有扩张作用,二者联用在稳定血压、改善肾功能指标过程中发挥协同作用,可抑制肾小球硬化,改善肾小管和滤膜通透性,从而保护肾脏。

高血压早期肾损害患者,因机体凝血系统被激活、抗凝系统功能减弱等因素的影响,机体已表现出血栓前状态^[14]。高凝状态持续进展可影响高血压早期肾损害患者肾脏血液流变学,导致肾脏血供减少,肾功能下降。高血压患者血压与Fib水平呈正相关,D-D直观反映机体凝血功能,其水平升高预示血栓发生风险升高^[15]。MPV作为血小板活化指标,其水平下降表明血小板粘附聚集能力下降。ATⅢ为机体内天然抗凝蛋白,通过形成ATⅢ凝血酶复合物使凝血因子蛋白酶失活,阻碍血液凝固。本研究结果显示,观察组患者的Fib,D-D,MPV水平均下降,ATⅢ水平升高,且改善程度均大于对照组,与刘熠^[16]的研究结果相符。两组不良反应发生率相当且均较低。但因选择病例少,且观察时间短,该联合用药的安全性研究尚不充分,需要更大样本和更长观察时间来验证。

综上所述,缬沙坦联合尼可地尔治疗高血压早期肾损害疗效较好,可显著降低血压,改善肾功能和凝血功能。

参考文献:

- [1] 周欣满. 缬沙坦治疗轻中度高血压疗效及安全性评价[J]. 中国药业,2016,25(23):50-53.
- [2] 李慧颖,李静. 阿托伐他汀对高血压病早期肾损害患者MMP-9及TIMP-1的影响[J]. 中国动脉硬化杂志,2015,23(6):607-612.
- [3] 李黎,李恩,张丽华,等. 夜间高血压对原发性高血压患者早期肾脏损害的影响[J]. 中国循环杂志,2015,30(7):658-660.
- [4] 秦英. 温阳和脉颗粒辅助治疗阳虚血瘀型老年高血压早期肾损害效果观察[J]. 山东医药,2018,58(34):51-54.
- [5] 马金兰,马金祥,谢晓元. 高血压肾损害患者血清胱抑素C、白细胞介素-10、尿NAG和微量白蛋白的检测及临床意义[J]. 中国老年学杂志,2017,37(15):3712-3713.
- [6] 刘力生. 中国高血压防治指南2010[J]. 中华高血压杂志,2011,19(7):579-561.
- [7] 江乃宇,江挺. 缬沙坦联合贝前列素钠治疗高血压合并早期肾损害的疗效观察[J]. 中华高血压杂志,2016,24(3):274-276.
- [8] ZAIDAN M, KOUMAKIS E, KARRAS A, et al. The Case: A man with hypertension, respiratory distress, and rapidly progressive renal failure[J]. Kidney International, 2016, 89(2):509-510.
- [9] 秦建国,韩琳,王媛媛,等. 降压通路方对高血压肾损害大鼠肾上腺髓质素表达的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2015,38(12):801-805.
- [10] 郝清卿,苑可心,陈华,等. 尼可地尔联合大剂量阿托伐他汀对冠心病合并糖尿病患者介入术后肾功能的影响[J]. 中国糖尿病杂志,2018,26(5):390-393.
- [11] 阮志芹,李华. 原发性高血压和肾功能减退的相关性[J]. 中华高血压杂志,2017,25(1):22-26.
- [12] 莫新玲,杨锡恒,谢婷,等. H型高血压患者Hcy、Cyst-C、UACR与早期肾损害的关系[J]. 广东医学,2015,36(23):3623-3626.
- [13] 陈燕,李莹,纵晓英,等. 血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白、同型半胱氨酸和胱抑素C在早期高血压肾损害评估中的价值[J]. 中国老年学杂志,2016,36(23):5877-5878.
- [14] OOSTERHUIS NR, FERNANDES R, MAICAS N, et al. Extravascular renal denervation ameliorates juvenile hypertension and renal damage resulting from experimental hyperleptinemia in rats[J]. Journal of Hypertension,2017,35(12):2537.
- [15] HASHMAT S, RUDEMILLER N, LUND H, et al. Inflammation and Inflammatory Mediators in Kidney Disease: Interleukin-6 inhibition attenuates hypertension and associated renal damage in Dahl salt-sensitive rats[J]. American Journal of Physiology - Renal Physiology,2016,311(3):F555.
- [16] 刘熠. 胸痹通胶囊联合尼可地尔对不稳定型心绞痛患者炎症因子及血小板功能的影响[J]. 中国药业,2018,27(4):56-58.

(收稿日期:2019-06-28)