

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.03.026

# 氨氯地平联合贝前列素钠治疗高血压早期肾损害临床研究\*

韩佳秋, 商国君, 钱丽华, 刘 坚

(河北省涿州市中医医院, 河北 保定 072750)

**摘要:**目的 探讨氨氯地平联合贝前列素钠治疗高血压早期肾损害的疗效, 以及对患者 $\beta_2$ 微球蛋白( $\beta_2$ -MG)、胱抑素 C(CysC)、同型半胱氨酸(HCY)和尿微量白蛋白(mALB)的影响。方法 选取医院2017年5月至2018年5月接诊的高血压合并早期肾损害患者98例, 按治疗方式不同分为治疗组和对照组, 各49例。两组患者均给予常规基础治疗及苯磺酸氨氯地平片治疗, 在此基础上, 治疗组患者给予贝前列素钠片治疗。两组患者均治疗2个月。结果 治疗后, 两组患者的收缩压(DBP)和舒张压(SBP)均下降, 且治疗组明显低于对照组( $P < 0.05$ ); 两组患者的 $\beta_2$ -MG, CysC, mALB, HCY均下降, 且治疗组显著低于对照组( $P < 0.05$ ); 两组患者的白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平均下降, 且治疗组显著低于对照组( $P < 0.05$ ); 治疗组不良反应发生率为6.12%, 与对照组的12.24%相当( $P > 0.05$ )。结论 氨氯地平联合贝前列素钠对高血压合并早期肾损害患者的肾脏保护作用更显著, 其机制可能与稳定血压和抑制炎症反应有关, 且安全性较高。

**关键词:** 高血压; 早期肾损害; 氨氯地平; 贝前列素钠; 尿微量白蛋白

中图分类号: R969.4; R972+.4

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)03-0087-03

## Amlodipine Combined with Beraprost Sodium for Early Renal Damage Induced by Hypertension

HAN Jiaqiu, SHANG Guojun, XIAN Lihua, LIU Jian

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

**Abstract: Objective** To investigate the effect of amlodipine combined with beraprost sodium on  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -MG), cystatin C (CysC), homocysteine (Hcy) and urinary microalbumin (mALB) for early renal damage induced by hypertension. **Methods** The clinical data of 98 patients with hypertension complicated with early renal damage from May 2017 to May 2018 were collected and divided into the treatment group and the control group according to different treatment methods, 49 cases in each group. Both groups were given routine basic treatment and amlodipine, while on this basis the treatment group was added with beraprost sodium. Both groups were treated for 2 months. **Results** After treatment, the systolic blood pressure (DBP) and diastolic blood pressure (SBP) values in the two groups decreased, and the treatment group was significantly lower than the control group ( $P < 0.05$ ); the levels of  $\beta_2$ -MG, CysC, mALB and Hcy in the two groups decreased, and the levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ); the levels of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) in the two groups decreased, and the levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The total incidence of adverse reactions in the treatment group was 6.12%, which had no significant difference compared with 12.24% in the control group ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Amlodipine combined with beraprost sodium has a more significant protective effect on kidney in patients with hypertension complicated with early renal damage. Its mechanism may be related to stabilizing blood pressure and inhibiting inflammation, and its safety is relatively high.

**Key words:** hypertension; early renal damage; amlodipine; beraprost sodium; urine microalbumin

肾损害为高血压的常见并发症, 主要是由高血压引起的肾脏结构和功能改变, 约1/5的原发性高血压患者随着病程的延长肾功能会受损, 严重时可发展为尿毒症<sup>[1]</sup>。高血压合并早期肾损害患者不仅要积极控制血压, 同时还要加强肾脏功能的保护<sup>[2-4]</sup>。氨氯地平为钙离子拮抗剂, 具有降血压和保护肾脏的双重功效, 单独使用疗效不佳<sup>[5]</sup>; 贝前列素钠为前列环素类似物口服制剂, 可发挥扩张血管和抗血小板的作用。本研究探讨了氨氯地平联合贝前列素钠治疗高血压早期肾损害的疗效, 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版)》<sup>[6]</sup>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; 本研究经我院医学伦理委员会批准, 患者签署知情同意书且依从性良好。

排除标准: 临床资料不完整; 原发性肾脏疾病; 恶性或继发性高血压; 泌尿系统感染; 妊娠期或哺乳期; 其他疾病所致继发性肾损害; 重要脏器功能障碍; 恶性肿瘤; 对本研究中拟用药物过敏。

\*基金项目: 2018年度河北省医学科学研究重点课题计划[20181510]。

第一作者: 韩佳秋, 女, 大学本科, 主治医师, 研究方向为肾内科学, (电子信箱)mudipu162952@163.com。

病例选择与分组:选取我院2017年5月至2018年5月接诊的高血压合并早期肾损害患者98例,按治疗方案的不同分为治疗组和对照组,各49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( $n = 49$ )

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ( $\bar{X} \pm s$ ,岁)	高血压病程 ( $\bar{X} \pm s$ ,年)	原发病(例)			
				肾病综合征	糖尿病肾病	慢性肾小球肾炎	慢性肾盂肾炎
对照组	26/23	51.39±4.82	12.03±1.23	15	11	9	14
治疗组	28/21	50.49±5.13	11.73±1.48	16	12	11	10
$t/\chi^2$ 值	0.165	0.895	1.091	0.942			
$P$ 值	0.685	0.373	0.278	0.815			

### 1.2 方法

两组患者均给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药物治疗,同时控制体质量,加强运动,戒烟限酒。在此基础上,对照组患者给予苯磺酸氨氯地平片(辉瑞制药有限公司,国药准字H10950224,规格为每片5mg),晨起口服,每次5mg,每日1次;治疗组患者在对照组治疗基础上加用贝前列素钠片(北京泰德制药股份有限公司,国药准字H20083589,规格为每片40 $\mu$ g),口服,每次40 $\mu$ g,每日3次。两组均治疗2个月。

### 1.3 观察指标

血压<sup>[7]</sup>:分别于治疗前后使用符合计量标准的台式水银血压计监测收缩压(SBP)和舒张压(DBP),测量前至少休息15min,取坐位测右侧肱动脉血压,连续测量3次,取平均值作为血压水平。

肾功能:以肾功能指标[血浆 $\beta_2$ 微球蛋白( $\beta_2$ -MG)、血浆胱抑素C(CysC)、尿微量白蛋白(mALB)和同型半胱氨酸(HCY)]评价患者肾功能改善情况。抽取2份患者治疗前后的清晨空腹静脉血各5mL,1份加入抗凝剂,室温,转速3000r/min,离心5min,取上层血浆,冻存于-70 $^{\circ}$ C,检测 $\beta_2$ -MG和CysC;1份不加入抗凝剂,在相同离心条件下,取上层血清,检测HCY。采用免疫比浊法检测血浆 $\beta_2$ -MG、血浆CysC和血清HCY。分别于治疗前后排空晨尿后收集饮用300~500mL水1h后的尿液,调节pH范围为6.0~7.5。采用免疫透射比浊法测定mALB水平。

表4 两组患者肾功能指标和HCY水平比较( $\bar{X} \pm s$ ,  $n = 49$ )

组别	$\beta_2$ -MG(mg/L)		CysC(mg/L)		mALB(mg/L)		HCY( $\mu$ mol/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	3.69±0.62	2.54±0.42*	2.21±0.30	1.50±0.17*	57.49±14.13	34.72±7.92*	18.95±0.65	12.03±0.25*
治疗组	3.70±0.58	1.85±0.37*	2.20±0.27	0.94±0.27*	58.06±13.77	26.49±8.12*	18.76±0.82	10.26±0.21*
$t$ 值	0.083	8.629	0.173	12.286	0.202	5.079	1.271	37.948
$P$ 值	0.935	0.000	0.863	0.000	0.840	0.000	0.207	0.000

炎性因子:分别在治疗前后抽取清晨空腹静脉血各5mL,室温,转速3000r/min,离心5min,取上层血清,冻存于-70 $^{\circ}$ C。采用酶联免疫吸附法检测白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和超敏C反应蛋白(hs-CRP)。

不良反应:头晕头痛,心悸,恶心,呕吐。

### 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 $\chi^2$ 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

高血压合并早期肾损害如果治疗不及时,会对肾功能造成不可逆损害<sup>[8-9]</sup>。在可逆阶段实施早期干预治疗是优化高血压合并早期肾损害治疗结局的有效方法。氨氯地平是临床常用钙离子拮抗剂,具有长效性,可平稳降低24h血压水平,降低肾小球滤过压,减少肾脏损伤<sup>[10]</sup>。

表2 两组患者血压水平比较( $\bar{X} \pm s$ , mmHg,  $n = 49$ )

组别	SBP				DBP			
	治疗前	治疗后	$t$ 值	$P$ 值	治疗前	治疗后	$t$ 值	$P$ 值
对照组	156.46±12.23	138.49±8.49	8.449	0.000	98.76±7.13	83.24±5.17	12.335	0.000
治疗组	157.10±11.76	127.19±7.48*	15.022	0.000	97.44±7.46	77.45±4.78*	15.793	0.000

注:与对照组治疗后比较,\* $P < 0.05$ 。

表3 两组患者炎症因子水平比较( $\bar{X} \pm s$ ,  $n = 49$ )

组别	IL-6(ng/L)		TNF- $\alpha$ (ng/mL)		hs-CRP(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	194.46±36.48	171.36±31.53*	3.86±0.78	1.47±0.33*	15.76±3.15	14.87±3.28*
治疗组	193.87±37.02	110.47±28.76*	3.90±0.64	0.87±0.25*	14.98±4.12	8.16±2.17*
$t$ 值	0.080	9.988	0.278	10.145	1.053	11.943
$P$ 值	0.937	0.000	0.782	0.000	0.295	0.000

注:与本组治疗前相比,\* $P < 0.05$ 。表4同。

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%),  $n = 49$ ]

组别	头晕头痛	心悸	恶心	呕吐	合计
对照组	2(4.08)	1(2.04)	1(2.04)	2(4.08)	6(12.24)
治疗组	1(2.04)	0(0)	1(2.04)	1(2.04)	3(6.12)*

注:与对照组相比, $\chi^2 = 1.101$ ,\* $P = 0.294 > 0.05$ 。

但高血压联合早期肾损害单用氨氯地平治疗效果不佳,部分患者尿蛋白水平降低效果差。贝前列素钠是与前列腺素具有相同药理作用的半衰期长且结构稳定的前列腺素类似物口服制剂,与血管平滑肌和血小板的前列环素受体相互作用,可激活腺苷酸环化酶,提升环磷酸腺苷浓度,抑制血栓素 A<sub>2</sub> 的生成和钙离子流入,从而发挥扩张血管和抗血小板的作用<sup>[11]</sup>。姚冰等<sup>[12]</sup>的研究显示,贝前列素钠可改善纤溶活性和内皮功能,延缓糖尿病肾病进程。林晶如等<sup>[13]</sup>的研究显示,SBP 和 DBP 与肾损害程度呈正相关。本研究结果显示,与单用氨氯地平治疗相比,联合治疗患者的 SBP 和 DBP 下降更明显,表明贝前列素钠的降压功效明显,且两药联用可发挥协同作用。

血液及尿液中的肾功能指标异常是高血压患者肾功能损伤时最直观的表现<sup>[14]</sup>,因为肾小球滤过功能和近曲小管重吸收功能受损,同时伴有近曲小管上皮细胞遭到破坏。此外,高血压患者发生早期肾损害时的症状不明显,HCY 作为与心肌梗死、脑卒中等疾病相关的指标,对肾损害敏感性较强<sup>[15]</sup>。江乃宇等<sup>[16]</sup>的研究显示,贝前列素钠能更好地降低高血压合并早期肾损害患者的血压,改善肾脏功能和肾血流。本研究结果显示,两组患者的 β<sub>2</sub>-MG, CysC, mALB, HCY 均下降,且治疗组下降幅度更明显,表明贝前列素钠提高了肾小球和肾小管功能,起到了扩张血管和抗血小板作用。

高血压可诱导肾动脉粥样硬化,在慢性炎症过程中,大量炎症因子和炎症介质过度表达,加快了肾小球血管重构,从而加速肾损害。IL-6 在免疫反应介导的肾脏疾病中发挥重要作用,增强肾间质中的淋巴细胞浸润性,刺激肾脏局部系膜细胞的增殖和分泌;TNF-α 刺激氧自由基在肾小球系膜细胞中的表达,使细胞内膜遭受氧化脂质代谢产物的损伤,肾脏被损害;hs-CRP 为非特异性炎症标志物,对早期肾损害有一定监测价值<sup>[17]</sup>。本研究结果显示,两组患者的 IL-6, TNF-α, hs-CRP 水平均下降,且治疗组下降幅度更明显,表明贝前列素钠通过下调炎症因子的表达可发挥治疗肾损害的作用。

本研究结果显示,治疗组患者不良反应发生率低于对照组,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),可能是本研究中选择患者较少,代表性不足,同时研究时间相对较短,对于用药安全性的研究具有局限性,需要较大样本量和较长观察时间进一步证实。

综上所述,氨氯地平联合贝前列素钠治疗高血压合并早期肾损害对患者肾脏的保护作用更显著,其机制可能与稳定血压和抑制炎症反应有关,且安全性相对较高。

#### 参考文献:

[1] 吕鹏飞,刘计宁,黄同玉,等. 中草药足浴及灌肠佐治高血压

肾损害并慢性肾衰竭 50 例[J]. 中国药业,2015,24(24):207-208.

- [2] 刘 璠,丁秀婷. 高血压药物治疗方式及常用药物研究进展[J]. 中国药业,2015,24(23):253-255.
- [3] 梁少姍,乐伟波,梁丹丹,等. 高血压肾损害的临床病理特点及预后[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2015,24(1):32-37.
- [4] 何 珊,邓晓凤,李 倩,等. 高血压肾损害血液透析患者生存质量及影响因素研究[J]. 中国实用内科杂志,2016,36(12):1080-1081.
- [5] 刘 星,唐海沁,张亚文,等. 缬沙坦氨氯地平片治疗高血压有效性和安全性的系统评价[J]. 中华疾病控制杂志,2015,19(1):82-85.
- [6] 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中国医学前沿杂志电子版,2011,3(5):42-93.
- [7] 苏 海. 高血压个体化诊治中直立卧位血压测量的价值[J]. 中华高血压杂志,2015,23(3):210-214.
- [8] LIN L, ZHANG H, YANG J, et al. Nocturnal and Circadian Rhythm of Blood Pressure Is Associated with Renal Structure Damage and Function in Patients with IgAN[J]. Archives of Medical Research,2016,47(1):25-32.
- [9] ZAMAMI R, KOHAGURA K, MIYAGI F, et al. Modification of the impact of hypertension on proteinuria by renal arteriolar hyalinosis in nonnephrotic chronic kidney disease[J]. Journal of Hypertension,2016,34(11):2274-2279.
- [10] 陈中杰,叶 武,朱 敏,等. 通心络对自发性高血压大鼠肾损害的保护作用及机制[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(7):501-504.
- [11] 张传富,路建饶,王新华,等. 糖肾方联合贝前列素钠影响糖尿病肾病患者炎症因子及安全性的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(21):173-178.
- [12] 姚 冰,曹春宇. 贝前列素钠与前列地尔对老年糖尿病肾病患者肾功能、血脂及血黏度的影响[J]. 中国老年学杂志,2015,35(20):5804-5805.
- [13] 林晶如,徐 瑞. 原发性高血压肾损害危险因素的研究进展[J]. 山东医药,2018,58(14):101-103.
- [14] HISAMICHI M, KAMIJO - IKEMORI A, SUGAYA T, et al. Role of angiotensin II type 1 a receptor in renal injury induced by dexamethasone acetate - salt hypertension[J]. The FASEB Journal,2017,31(1):72-84.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 周茂松,褚 俊. 老年杓型高血压晨峰早期肾损害及 Hcy、hs-CRP 的检测价值[J]. 安徽医科大学学报,2015,50(1):94-97.

(收稿日期:2019-03-20)