

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.06.024

❖ 临床研究 ❖

厄贝沙坦联合贝前列素钠治疗老年高血压合并早期肾损害

王蒙¹, 孟颖辉¹, 王瑾², 张玉莲¹, 石磊¹

(酒泉市人民医院, 1. 老年医学科; 2. 肾病内科, 甘肃 酒泉 735000)

【摘要】目的: 探讨厄贝沙坦联合贝前列素钠对老年高血压合并早期肾损害的临床疗效及其对患者血清炎症因子的影响。**方法:** 选择 82 例老年高血压合并早期肾损害患者为研究对象, 按治疗方式不同分为对照组和观察组, 每组各 41 例。对照组患者接受厄贝沙坦治疗, 观察组患者接受厄贝沙坦联合贝前列素钠治疗, 疗程均为 8 周。比较两组患者治疗前后血压及血清肌酐 (Scr)、胱抑素 C (CysC)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、尿白蛋白排泄率 (UAER) 的表达水平。**结果:** 治疗后, 两组患者 SBP、DBP 均较治疗前降低, 且观察组降低得更加明显 ($P < 0.05$); 治疗后, 两组患者得 CysC 及 UAER 水平均降低, 且观察组均低于对照组 ($P < 0.05$); 治疗前后, Scr 水平在两组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 血清 TNF- α 、IL-6 水平在两组均降低, 且观察组降低得更加明显 ($P < 0.05$)。**结论:** 厄贝沙坦联合贝前列素钠治疗老年高血压早期肾损害可降低血压及血清 TNF- α 、IL-6 水平, 减少尿蛋白, 保护患者的肾功能。

【关键词】 原发性高血压; 高血压肾损害; 厄贝沙坦; 贝前列素钠; 炎症因子

【中图分类号】 R544.1; R692 **【文献标志码】** A

Clinical study of irbesartan combined with beprost sodium in the treatment of elderly hypertension with early renal damage

WANG Meng¹, MENG Ying-hui¹, WANG Jin², ZHANG Yu-lian¹, SHI Lei¹

(1. Department of Geriatrics; 2. Department of Nephrology, Jiuquan People's Hospital, Jiuquan 735000, Gansu, China)

【Abstract】Objective: To investigate the clinical effect of irbesartan combined with beprost sodium in the treatment of elderly hypertension with early renal damage and its influence on serum inflammatory factors. **Methods:** 82 cases of elderly patients with hypertension complicated with early renal damage were selected and divided into control group and observation group according to different treatment methods, 41 cases in each group. The control group was treated with irbesartan, and the observation group was further treated with beraprost sodium. The course of treatment was 8 weeks. The blood pressure, serum creatinine (Scr) and Cystatin C (CysC), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and Urinary albumin excretion rate (UAER) of the two groups before and after treatment were compared. **Results:** After treatment, SBP and DBP of the two groups were significantly decreased, and the decrease of the observation group was more obvious ($P < 0.05$). After treatment, CysC and UAER in the two groups were significantly lower, and the observation group were significantly lower than the control group ($P < 0.05$). Before and after treatment, there was no significant difference in SCR level between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, serum TNF- α and IL-6 in the two groups were significantly lower, and the observation group decreased more significantly ($P < 0.05$). **Conclusion:** Irbesartan combined with beprost sodium in the treatment of elderly hypertensive patients with early renal damage can effectively reduce blood pressure and serum TNF- α and IL-6, reduce urinary protein and protect renal function.

【Key words】 Essential hypertension; Hypertensive renal damage; Irbesartan; Beraprost sodium; Inflammatory factors

高血压早期肾损害常表现为夜尿及尿微量白蛋白的增多, 如不能及时治疗则最终将进展至终末期肾脏病 (end stage renal disease, ESRD), 从而需要肾脏替代治疗, 严重影响老年患者的身体健康和生活质量^[1]。因此, 对于高血压伴早期肾损害患者, 积极有效的干预措施有望减缓肾功能损害进程、改善

患者的预后^[2]。厄贝沙坦是临床常用的血管紧张素 II 受体拮抗剂 (angiotensin receptor blocker, ARB) 类强效降压药, 且具有较好的降低尿蛋白及肾脏保护作用。前列环素类似物贝前列素钠具有扩血管及抗血小板等作用, 近年来已经在慢性肾脏病的治疗中取得了较为广泛的临床应用^[3]。本研究以老年

高血压合并早期肾损害患者为研究对象,拟探讨了厄贝沙坦联合贝前列素钠的治疗的临床效果及其对血清炎症因子的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择酒泉市人民医院2019年1月至2020年6月收治的82例老年高血压合并早期肾损害患者为研究对象。纳入标准:(1)年龄 ≥ 60 岁;(2)符合《中国高血压防治指南》(2018年修订版)中高血压病的相关诊断标准^[4];(3)尿白蛋白排泄率(UAER) ≥ 30 mg/24 h。(4)知情并同意纳入本研究。排除标准:(1)肾动脉狭窄及内分泌疾病引起的各种继发性高血压;(2)合并2型糖尿病、风湿性心脏病、自身免疫性疾病及急慢性感染性疾病、恶性肿瘤患者;(3)合并原发性肾脏病及其他继发性肾脏病患者;(4)对厄贝沙坦、贝前列素钠等药物过敏的患者。将所有患者按治疗方式不同分为对照组和观察组,每组各41例。观察组中,男性24例,女性17例;年龄60~78岁,平均(65.89 \pm 4.22)岁;高血压病程5~28年,平均(8.19 \pm 2.35)年。对照组中,男性22例,女性19例;年龄60~79岁,平均(66.14 \pm 4.53)岁;高血压病程5~25年,平均(8.08 \pm 2.41)年。两组患者临床资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 研究方法

对照组患者应用厄贝沙坦进行降压治疗,用法:厄贝沙坦片(杭州赛诺菲安万特民生制药有限公司生产)150 mg/次,口服,1次/d。观察组患者则进一步联合应用贝前列素钠治疗,用法:贝前列素钠片(北京泰德制药股份有限公司生产)40 μ g/次,口服,3次/d。疗程均为8周。

1.3 观察指标

两组患者均在治疗前后测定血压,记录收缩压(systolic pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)数值;同时抽取空腹静脉血,采取全自动生化分析仪测定血清肌酐(serum creatinine, Scr)、胱

抑素C(cystatin C, CysC)水平;采用酶联免疫法测定血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)及白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平(试剂盒由上海森雄科技实业有限公司提供);收集24 h尿液并记录尿量,尿白蛋白水平采用免疫比浊法进行测定(试剂盒由北京利德曼生化股份有限公司提供),根据公式尿蛋白排泄率(urinary albumin excretion rates, UAER)[UAER = 尿蛋白(mg/mL) \times 24 h尿量(mL/24 h)]计算UAER。

1.4 统计学分析

使用SPSS 19.0软件进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较使用 t 检验;计数资料以[n(%)]表示,组间比较使用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血压的变化

治疗前,SBP、DBP在两组患者间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,上述指标在两组患者均较低,且观察组降低更加明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组患者治疗前后SBP、DBP的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	SBP(mmHg)		DBP(mmHg)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=41$)	151.47 \pm 12.38	124.15 \pm 9.21*	94.27 \pm 6.18	81.53 \pm 4.37*
对照组($n=41$)	152.34 \pm 11.23	133.94 \pm 8.46*	93.75 \pm 5.32	86.13 \pm 5.44*
t 值	0.393	5.012	0.408	4.221
P 值	0.695	<0.001	0.684	<0.001

* $P < 0.05$,与本组治疗前比较。

2.2 两组患者治疗前后肾功能指标的比较

治疗前,血清Scr、Cys C及UAER在两组患者间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,Cys C及UAER水平在两组患者均降低,且观察组均明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗前后,Scr水平在两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 两组患者治疗前后肾功能指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	Scr(μ mol/L)		Cys C(mg/L)		UAER(mg/24 h)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=41$)	86.62 \pm 24.52	79.86 \pm 28.42	1.96 \pm 0.51	1.13 \pm 0.31*	197.19 \pm 56.33	106.14 \pm 30.48*
对照组($n=41$)	85.43 \pm 21.38	84.74 \pm 23.65	1.99 \pm 0.47	1.48 \pm 0.30*	214.11 \pm 62.14	157.47 \pm 42.14*
t 值	0.234	0.845	0.277	5.195	1.226	6.327
P 值	0.815	0.401	0.783	<0.001	0.224	<0.001

* $P < 0.05$,与本组治疗前比较。

2.3 两组患者治疗前后血清 TNF-α、IL-6 水平的比较

治疗前,血清 TNF-α、IL-6 水平在两组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,上述指标在两组均降低,且观察组降低更加明显($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血清 TNF-α、IL-6 水平的比较($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

组别	TNF-α		IL-6	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=41)	42.34 ± 11.65	17.14 ± 3.54*	22.36 ± 5.62	13.22 ± 4.13*
对照组(n=41)	41.76 ± 9.28	28.32 ± 7.21*	23.15 ± 6.20	17.38 ± 4.76*
t 值	0.249	8.792	0.604	4.554
P 值	0.804	<0.001	0.547	<0.001

* $P < 0.05$,与本组治疗前比较。

3 讨论

长期的高血压使肾小球处于高灌注、高压及高滤过状态,对肾脏血管以及肾小球滤过膜、肾小管造成损伤;肾脏是血压调节和控制的重要器官,一旦出现肾脏损害则明显降低了控制和调节血压的能力,反过来使高血压加重而形成恶性循环^[5-6]。预防高血压病肾损害的关键措施是有效降低血压,同时降低肾脏的压力负荷和肾小球高灌注,因而治疗药物的选择应该兼顾降压与肾脏保护为原则。

厄贝沙坦作为一种 ARB 类药物,可以在受体水平起到阻断血管紧张素 II 的作用,进而降低血管阻力使血压降低^[7]。ARB 类药物还具有独特的肾脏血流动力学效应即对肾小球出球小动脉扩张更具优势,因此可以有效改善肾小球的“三高”状态^[8];此外,ARB 类药物具有阻断由 RAS 介导的炎症反应等非血压依赖性的肾脏保护作用,在慢性肾病的治疗中有着重要的临床意义^[9]。贝前列素钠是前列环素衍生物的口制剂,其药理作用和前列环素相似且具有结构稳定、半衰期较长的优点。贝前列素钠可与血小板和血管平滑肌上的前列环素受体作用,激活腺苷酸环化酶并升高细胞内环磷酸腺苷的浓度,抑制 Ca^{2+} 内流及生成血栓素 A2 等,进而发挥扩血管和抗血小板聚集作用^[10-11]。Yukiko 等^[12]发现,贝前列素钠治疗后的硬化肾小球肾炎小鼠的肾小球毛细血管直径得到了有效扩张而肾小球血流明显增加,系膜细胞增生也得到了缓解。本研究显示厄贝沙坦(对照组)、厄贝沙坦联合贝前列素钠(观察组)治疗后的两组患者 SBP、DBP 均较治疗前明显降低,且观察组降低的幅度更加明显,说明厄贝沙坦联合贝前列素钠治疗后可更加有效地发挥降压作

用,其机制可能与扩张血管、改善内皮功能有关。Scr 在反应早期肾损害方面的敏感性较差,但是 UAER 是公认的早期肾损害的重要诊断指标,能够反映肾脏损伤程度,而 Cys C 是敏感的肾功能指标^[13]。本研究两组患者 UAER 及血清 Cys C 水平均明显降低,且观察组均明显低于对照组,表明厄贝沙坦联合贝前列素钠用于老年高血压早期肾损害的治疗可有效降低患者的尿蛋白水平,改善肾功能。

目前炎症反应及炎症因子在高血压肾损害发生、发展过程中的作用越来越受到重视^[14]。葛利军等^[15]指出,高血压肾损害患者血清 TNF-α、IL-6 水平明显升高且与肾损害的程度密切相关。TNF-α 是最重要的促炎因子之一,可刺激系膜细胞增殖和表达黏附因子、加剧肾脏纤维化。IL-6 是一种具有多种生物活性的炎症因子,通过促进脂质氧化、刺激肾小球系膜产生氧自由基进而增加氧化脂质代谢产物的产生,增加了肾小球基底膜的通透性和蛋白尿的表达水平。厄贝沙坦具有抑制炎症反应的作用,且可阻断肾小球滤过膜和足细胞损伤。贝前列素钠可以通过抑制氧化应激损伤引起的炎症因子的表达增多,进而发挥减轻炎症反应的作用^[16]。本研究显示,两组患者治疗后,血清 TNF-α、IL-6 水平均较治疗前明显下降,且观察组降低更加明显,说明了在厄贝沙坦治疗的基础上联合应用贝前列素钠治疗可较好地抑制炎症反应,可能是联合治疗发挥降低尿蛋白、改善肾功能作用的重要机制之一。

综上所述,厄贝沙坦联合贝前列素钠治疗老年高血压早期肾损害可有效降低血压、血清 TNF-α 和 IL-6 的表达水平,减少尿蛋白,保护肾功能,为高血压肾损害的防治提供新的选择。

参考文献

- [1] 史应进,王彩丽. 内蒙古自治区 2005 年—2014 年新增维持性血液透析患者病因构成分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016,17(2):134-136.
- [2] 刘海燕,王甲,刘勃,等. 前列地尔联合贝那普利对老年高血压肾损害患者血压和肾功能的改善作用[J]. 中国老年学杂志, 2017,37(3):585-586.
- [3] 贾楠,王正杰,张莹,等. 前列地尔联合贝前列素钠序贯治疗糖尿病肾病疗效观察[J]. 临床军医杂志,2020,48(4):450-452.
- [4] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国)中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会,中国医疗保健国际交流促进会高血压分会,等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. 中国心血管杂志,2019,24(1):24-56.
- [5] 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.

(下转第 784 页)