

•临床研究•

[文章编号] 1007-3949(2004)12-06-0680-03

降低血浆内皮素 1 对高血压病患者早期肾损害的影响

梁 凌¹, 覃永生², 康春强¹, 刘卫华¹, 庞振瑶¹, 黄晓明¹

(1. 桂林市第二人民医院; 2. 桂林市第四人民医院, 广西省桂林市 541001)

[关键词] 内科学; 高血压病; 内皮功能; 早期肾损害; 抗氧化剂; 内皮素 1; 普罗布考

[摘要] 为观察普罗布考降低血浆内皮素 1 对高血压病患者早期肾损害的影响, 将 120 例高血压病患者随机分为高血压对照组和抗氧化治疗组, 分别予长效心痛定、长效心痛定加普罗布考治疗 12 周。另设正常对照组。比较治疗前后血脂、内皮素 1、血、尿 β_2 -微球蛋白及尿微量白蛋白的变化。结果发现, 高血压病患者存在内皮功能和早期肾功能损害; 降压治疗后, 内皮素 1、甘油三酯、低密度脂蛋白、血、尿 β_2 -微球蛋白及尿微量白蛋白明显下降, 差异有显著性 ($P < 0.05$); 而抗氧化治疗组上述指标下降更明显 ($P < 0.01$)。抗氧化治疗较单纯降压治疗更能改善血管内皮功能, 逆转高血压病患者的早期肾损害, 提示内皮功能损害可能参与了高血压病患者的肾损害。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Effect of Improving Vascular Endothelial Function on the Early Damage of the Kidney in Hypertension Patients

LIANG Ling, QIN Yong-Sheng^①, KANG Chun-Qiang, LIU Wei-Hua, PANG Zhen-Yao, and HUANG Xiao-Ming

(① The Second Guilin People's Hospital, ② The Fourth Guilin People's Hospital, Guilin 541001, China)

[KEY WORDS] Hypertension; Endothelial Function; Early Damage of the Kidney; Antioxidizer; Endothelin 1; Probucol

[ABSTRACT] **Aim** To observe the effect of antioxidant's improving vascular endothelial function on the early damage of the kidney in hypertension patients. **Methods** 120 subjects were randomly divided into pressure-lowering control group and antioxidantizing treating group. Ultralente nifedipine and probucol in addition to ultralente nifedipine together were respectively given to the two groups for 12 weeks, and the changes of blood lipoprotein, endothelins (ET), β_2 -MG in blood and urine and Alb in urine before treatment with those after treatment. **Results** First, there were the damage of endothelial function and the early damage of the kidney. Second, there was obvious decrease in ET-1, low-density cholesterol, β_2 -MG in blood and urine and Alb in urine after treatment, and the difference was significant ($P < 0.05$); while the above indexes decreased more remarkably in the antioxidantizing treating group ($P < 0.01$). **Conclusions** Antioxidizing treating can improve vascular endothelial function and diverse the early damage of the kidney in the hypertension patients better than only pressure-lowering treatment. It was pointed out that endothelins damage possibly had some association with the damage of the kidney in the hypertension patients.

研究发现, 脂溶性抗氧化剂普罗布考有显著改善血管内皮功能的作用^[1], 该作用可能是其抗动脉粥样硬化的主要机制。本文通过观察高血压病患者的血浆内皮素 1 水平和早期肾损害的关系, 探讨普罗布考在降低高血压病患者血浆内皮素 1 的同时, 对早期肾损害的影响。

1 对象与方法

1.1 对象及分组

研究对象均来自体检者和住院病人。入选 170 人, 其中男 96 例, 女 64 例, 试验分为 3 组。正常对

照组 50 例, 平均年龄 61 ± 12 岁。高血压病人 120 例, 随机分为高血压对照组和抗氧化治疗组, 高血压对照组 58 例, 平均年龄 63 ± 11 岁, 予长效心痛定 (青海制药厂生产, 20 mg/次, 2 次/天) 治疗 12 周; 抗氧化治疗组 62 例, 平均年龄 63 ± 11 岁, 予长效心痛定加普罗布考 (承德颈复康药业集团有限公司生产, 0.5 g/次, 2 次/天) 治疗 12 周。高血压病人为未曾服药或停药 2 周以上的高血压 1~2 级病人, 诊断标准为 1999 年《中国高血压防治指南》。通过病史、体格检查、实验室检查、心电图和二维超声等排除继发性高血压、心脏病、脑卒中、糖尿病和肝肾功能不全等疾病。各组性别、年龄、体重指数、血脂水平及一般资料差异无显著性。

1.2 血压测定

采用台式水银柱血压计测定血压。

1.3 生物化学指标测定

[收稿日期] 2004-07-01 [修回日期] 2004-10-30

[基金项目] 广西桂林市科技攻关项目 (20020436)

[作者简介] 梁凌, 副主任医师, 主要研究方向为高血压的防治。覃永生, 副主任医师, 主要研究方向为高血压的防治和冠心病的介入治疗。

用药前和用药治疗 12 周后清晨抽取空腹肘静脉血 4 mL, 采用酶法测定总胆固醇 (total cholesterol, TC) 和甘油三酯 (triglyceride, TG), 用选择遮蔽法测定高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC)。批间、批内变异系数分别控制在 10% 和 5% 以内。

1.4 放射免疫测定

用药前和用药治疗 12 周后清晨抽取空腹肘静脉血 4 mL 和留晨尿, 测定血浆内皮素 (endothelin 1, ET-1)、血和尿的 β_2 微球蛋白和尿微量白蛋白水平。药盒由北京北方生物技术研究所提供, 质控合格。

1.5 统计学处理

所有数据用华西医科大学的 PEMS 3.1 统计软件包进行统计处理, 计数资料用 χ^2 检验, 计量资料

用 $\bar{x} \pm s$ 。 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

正常对照组和抗氧化治疗组、高血压对照组在用药前的血脂水平差异无显著性; 抗氧化治疗组和高血压对照组在治疗前的内皮素、血、尿 β_2 微球蛋白及尿微量白蛋白均高于正常对照组, 差异有显著性。抗氧化治疗组和高血压对照组在用药前各项指标差异无显著性, 加用普罗布考的治疗组 TC、LDLC、内皮素 1、血、尿 β_2 微球蛋白及尿微量白蛋白均明显降低, 较高血压对照组差异有显著性。

有 2 例患者服用普罗布考后出现恶心、呕吐和腹泻等症状, 停药后消失; 未发现肝功能损害和肌痛等现象。

表 1. 正常组、抗氧化治疗组与高血压对照组用药前后各检测指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1. The comparison of each index in different groups

指 标	正常对照组 (n = 50)	高血压对照组 (n = 58)		抗氧化治疗组 (n = 62)	
		用药前	用药后	用药前	用药后
总胆固醇 (mmol/L)	4.79 $\pm$ 1.02	4.86 $\pm$ 1.0	4.79 $\pm$ 0.98	4.93 $\pm$ 1.01	4.30 $\pm$ 0.61
甘油三酯 (mmol/L)	1.39 $\pm$ 0.61	1.45 $\pm$ 0.76	1.48 $\pm$ 0.85	1.46 $\pm$ 0.53	1.30 $\pm$ 0.44
HDLC (mmol/L)	1.18 $\pm$ 0.18	1.29 $\pm$ 0.39	1.28 $\pm$ 0.38	1.33 $\pm$ 0.40	1.28 $\pm$ 0.35
LDLC (mmol/L)	2.95 $\pm$ 0.55	2.91 $\pm$ 0.96	2.82 $\pm$ 0.88	2.91 $\pm$ 0.35	2.40 $\pm$ 0.60
内皮素 1	53 $\pm$ 10	68 $\pm$ 23 ^c	59 $\pm$ 19 ^a	69 $\pm$ 23 ^c	51 $\pm$ 19 ^b
血 β_2 微球蛋白	1.78 $\pm$ 1.10	3.46 $\pm$ 3.0 ^c	2.65 $\pm$ 2.81 ^a	3.40 $\pm$ 1.59 ^c	1.87 $\pm$ 0.98 ^b
尿 β_2 微球蛋白	0.38 $\pm$ 0.33	0.96 $\pm$ 2.12 ^c	0.62 $\pm$ 1.89 ^a	1.12 $\pm$ 1.73 ^c	0.48 $\pm$ 1.12 ^b
尿微量白蛋白	16 $\pm$ 12	29 $\pm$ 26 ^c	20 $\pm$ 15 ^a	27 $\pm$ 24 ^c	16 $\pm$ 11 ^b

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与用药前比较; c: $P < 0.01$, 与正常对照组比较。

3 讨论

高血压病的发病与肾脏的关系是十分密切的。肾脏既是调节血压的重要器官, 同时又是高血压损害的主要靶器官之一。流行病学研究表明, 若高血压一旦对肾脏造成损害, 可以因肾脏对体液平衡调节以及血管活性物质等代谢障碍, 加剧高血压的严重程度, 并最终导致肾功能不全, 因高血压造成的肾脏损害而进入慢性肾功能不全的患者人数呈逐年增多的趋势^[2]。本研究观察到高血压病患者血、尿 β_2 -微球蛋白及尿微量白蛋白的较正常对照组增高, 说明高血压病患者存在早期肾功能损害, 结果与文献 [3] 报道相一致。

随着高血压病程的加重, 肾脏局部的缺血缺氧更加严重, 促使内皮素 1 合成释放进一步增加, 产生

持久而强烈的肾血管收缩, 使肾血流量进一步减少, 内皮素 1 还可促使肾脏血管平滑肌细胞的增殖, 肾小球系膜细胞生长, 细胞外基质中的胶原蛋白及层粘连蛋白的合成增加, 促进肾小球硬化的形成与发展, 使肾小球滤过功能进一步下降, 加重高血压时肾功能的损害程度; 肾脏是内皮素 1 的排泄器官之一, 当肾功能损害时, 该排泄途径受阻, 可能也参与了加剧血中内皮素 1 进一步的升高^[3]。高血压可导致内皮功能受损出现功能失调, 结果表现为血管内皮依赖性舒张受限, 血小板聚集增加, 平滑肌细胞增殖, 血栓形成及血管狭窄, 并进一步加剧血压升高。血管内皮细胞分泌的内皮素与一氧化氮的失衡在高血压的发生与发展中起着重要作用^[4]。本研究观察到: 高血压病患者血浆内皮素 1 水平较正常对照组高, 且与肾功能损害的程度相平行。提示内皮素 1

在高血压的发生、维持及对靶器官的损害方面起着重要作用。

经降压和抗氧化剂普罗布考治疗后,血清 TC、TG、HDL-C 和 LDL-C 下降,但差异无显著性。产生这种结果的可能原因于以下因素有关: 本研究患者的血脂水平不太高;④疗程稍短。普罗布考的血药浓度是逐渐增高的,3~4 个月达稳态水平。如继续服用药物,可能 TC 和 TG 等水平进一步下降。内皮素 1 水平下降同时血、尿 β_2 微球蛋白及尿微量白蛋白亦下降,抗氧化治疗组较高血压对照组更明显。提示普罗布考作为一种强有力的抗氧化剂,可保护内皮细胞免受溶血磷脂胆碱毒性作用,间接地起着逆转早期肾损害的作用;积极的抗氧化治疗,可清除超氧化阴离子等氧源性自由基,降低氧化压力,减少脂质过氧化,减少内皮毒性物质的生成,增加 NO 的生成或提高其生物利用度,逆转和改善内皮功能^[5];调节细胞的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 交换和细胞外 Ca^{2+} 浓度,增加

细胞内 pH,增加血管内皮细胞前列环素 iV_2 的生成,前列环素 iV_2 具有抗氧化和扩张血管的作用,从而改善血管内皮功能,更有效地减轻高血压引起的血管变化,进一步改善肾功能。

因此,抗氧化治疗和改善血管内皮功能已成为高血压治疗的重点之一。

[参考文献]

- [1] Brasen JH, Harsch M, Niendorf A. Survival and cardiovascular pathology of heterozygous watanabe heritable hyperlipidaemic rabbits treated with pravastatin and probucol on a low-cholesterol (0.03%)-enriched diet. *Vascular Arch*, 1998, **432** (6): 557-562
- [2] 杨俊伟,黎磊石. 美国十年肾脏移植临床的问题. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 1999, **7**: 84-87
- [3] 梁凌,覃永生. 高血压病早期肾功能诊断与治疗进展. *疑难病杂志*, 2003, **2** (2): 119-121
- [4] Drexler H, Homig B. Endothelial dysfunction in human disease. *J Mol Cell Cardiol*, 1999, **31**: 51-60
- [5] 赵刚,周京敏,李双杰. 普罗布考对高脂家兔胸主动脉内皮储备功能的保护作用. *中国动脉硬化杂志*, 2004, **12** (3): 333-335
(此文编辑 朱雯霞)

• 征稿征订 •

欢迎订阅《世界科学技术—中医药现代化》杂志

《世界科学技术—中医药现代化》是在科技部农村与社会发展司、国家中药管理局科教司、中科院生命科学与生物技术局指导下,于 1999 年创办的国家级学术刊物,旨在推动中医药现代化在理论、技术、标准和市场方面取得突破,从而形成生命科学领域内由中国领先的学科和产业。

本刊内容涉及:

●介绍国家有关中医药现代化发展的战略部署、相关政策及政府行为,从政府部门的角度,结合权威统计数据加以战略分析、趋势分析、引导和推动我国中医药现代化事业的发展。

●深入揭示各个学科在中医药现代化研究交叉和应用,揭示传统中医药学与现代科学的内在联系,以及前沿性和面向未来的研究主题,探讨中医理论的科学特点及其现代化、数字化。

●深入探讨企业面临的工业工程技术、工艺过程与质量控制、工程智能化和企业信息化建设等问题。

●多角度分析专刊、技术标准对中国医药现代化的重要影响,提高人们知识产权的创造、保护和运用能力;多层次介绍医药资本市场的成功经验,提高人们投资融资的驾驭能力。

本刊为双月刊,2005 年全年订价 144 元。国际标准刊号:ISSN 1003-1898,国内统一刊号:CN 11-1733/N,欢迎单位和个人在当地邮局(邮发代号:2-534)或本刊编辑部订阅。编辑部尚存部分 1999~2003 年过往散刊若干,定价 12 元/册(含邮费),欢迎补购。

邮局汇款:

邮编:100080

单位:世界科学技术杂志社

地址:北京 8712 信箱

联系电话:010-62616352、010-62652762

联系人:郭静,刘萍

银行汇款:

开户行:中国农业银行北京市海东支行

帐号:25010104004668

帐户:世界科学技术杂志社

传真:010-62652762

E-mail: wst@mail.casipm.ac.cn