

培哚普利与氯沙坦对肾组织一氧化氮浓度及结构的作用比较

吴 峻¹, 肖 云², 何兆初¹, 曾昭华¹, 区碧如¹, 苏 楠¹

(广州医学院附属第一医院 1. 心内科, 2. 肾内科, 广东省广州市 510120)

[关键词] 内科学; 培哚普利; 氯沙坦; 一氧化氮; 尿微量白蛋白

[摘要] 目的 比较培哚普利和氯沙坦对肾脏的影响, 探讨两者对高血压肾的保护机制。方法 以高血压鼠非治疗组、培哚普利治疗组、氯沙坦治疗组和正常血压鼠为对象, 测量其血压、肾一氧化氮浓度、尿蛋白等指标并观察血管内皮和肾小球结构。结果 3月龄高血压鼠电镜下可见血管内皮增生, 肾小球基底膜轻度增厚, 肾一氧化氮浓度下降、尿蛋白增高, 8月龄高血压鼠血管内皮和肾小球均有损害(基底膜增厚、系膜细胞肥大), 尿微量白蛋白水平与血管内皮、肾小球病变和肾一氧化氮浓度密切相关, 与血压相关性不显著。培哚普利组和氯沙坦组尿微量白蛋白水平较低, 且肾一氧化氮浓度较高, 血管内皮、系膜细胞的增殖被抑制, 培哚普利组一氧化氮水平和尿量显著高于氯沙坦组。结论 培哚普利、氯沙坦从多方面保护肾脏, 如降压、阻断血管紧张素 Ang II 的增殖效应, 提高肾一氧化氮水平、改善肾微循环, 减少尿微量白蛋白, 且培哚普利对肾一氧化氮的影响显著强于氯沙坦。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Comparison of Impacts of Perindopril and Losartan on Renal Nitric Oxide Level and Structure

WU Jun, HE Zhao-Chu, ZENG Zhao-Hua, OU Bi-Ru, SU Nan, and SU Cheng-Jian

(Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510120, China)

[KEY WORDS] Perindopril; Losartan; Nitric Oxide; Microalbuminuria; Endothelial Dysfunction

[ABSTRACT] **Aim** To compare the different effects of perindopril and losartan on kidney, and investigate the mechanisms of protective roles of these two drugs. **Methods** The investigation comprised normotensive control, hypertensive group, perindopril group and losartan group, of which blood pressure, nitric oxide (NO) level, microalbuminuria, renal function and relevant ultrastructural indexes in vessel and glomerulus with transmission electronic microscope were acquired. **Results** In three-month old hypertensive rats, electronic microscopic observation demonstrated early impairment of vessel endothelium and slight lesion of glomerular basement membrane compared with age-matched controls. Also, the hypertensive rats had lower level of renal NO and elevation of microalbuminuria. At eight-month old, aggravation of impairment of vessel endothelium and lesion of glomerulus has been shown. Microalbuminuria was associated with lesion of endothelium and glomerulus and renal NO level, but not related to blood pressure. With the treatment of perindopril or losartan, not only reduction of microalbuminuria was achieved but also elevation of NO and decrease in volume density of vessel endothelium, mesangial cells and mesangial area were shown. In addition, NO level was higher in perindopril group than that of losartan. **Conclusions** Endothelial dysfunction seems to be the most plausible cause of microalbuminuria in hypertension. By way of blocking Ang II and improving endothelial function, perindopril and losartan can inhibit the deteriorations of kidney more than blood pressure lowering. Moreover, perindopril has more significant effect on elevating NO level.

血管紧张素 Ang II 受体拮抗剂的出现是高血压病治疗学的一次革命, 尽管该类药优点较多, 但能否取代血管紧张素转化酶抑制剂还有争论, 针对两类药比较的研究报道极少, 目前做结论尚为时过早。肾脏是高血压病的靶器官之一, 借助对大鼠肾脏相关生物化学和病理学指标的观察, 将氯沙坦和培哚普

利进行比较, 初步探讨它们对高血压病防治机制中的不同作用。

1 材料与方法

1.1 仪器及试剂

JEM-1200EX 透射电镜, HITACHI 7170A 自动生化分析仪, HX- C 型小动物血压测量计, LMS-2R 型二道热笔式生理记录仪, Avanti30 离心机、DU640 分光光度计 (Beckman USA), HPIAS-1000 高清晰度病理图文分析系统, 尿白蛋白、血肌酐试剂 (北京中生生物工程高技术公司), $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ 浓度检测试剂

[收稿日期] 2006-08-11 [修回日期] 2007-01-01

[基金项目] 广东省自然科学基金(5300999); 广州医学院科研基金(03-Q-05)

[作者简介] 吴峻, 博士, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为高血压与冠心病防治, E-mail 为 dr.wu@tom.com。肖云, 硕士, 主治医师, 讲师, 研究方向为高血压与肾间质纤维化。何兆初, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为高血压与动脉粥样硬化。

盒(北京晶美生物工程有限公司)。

1.2 实验动物及分组

实验大鼠购自中科院阜外医院动物中心,其中正常血压鼠16只,雄性,分别于3月龄($n=8$)和8月龄($n=8$)处死并检测;高血压鼠34只,雄性,随机分为四组:3月龄组($n=8$)和8月龄组($n=10$)分别于3月龄和8月龄处死并检测;氯沙坦组($n=8$)3月龄饲20 mg/(kg·d)氯沙坦(默沙东公司),连续5个月,于8月龄处死并检测;培哚普利组($n=8$)3月龄饲2 mg/(kg·d)培哚普利(施维雅公司),连续5个月,于8月龄处死并检测。

1.3 检测项目

采用鼠尾血压计测量血压;处死前用代谢笼收集鼠24 h尿测微量白蛋白浓度,处死后迅速从主动脉及心腔抽血,离心后取血清检测肌酐浓度;提取血清测量 $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ 浓度(代表NO水平);取肾组织100 mg用4℃生理盐水0.9 mL匀浆,4℃下10 000 r/min离心10 min,取上清液,沸水浴3 min,10 000 r/min离心5 min,取上清0.1 mL测定 $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ 浓度;在腹主动脉建立的血管灌流系统以100 cmH₂O用2%多聚甲醛和2.5%戊二醛的磷酸缓冲液将肠系膜动脉作初步固定;取2 mm肠系膜动脉和肾皮质部一小块置于含2%多聚甲醛和2.5%戊二醛的磷酸缓冲液中继续固定2 h,并切成1.0 mm³的小块。将以上初步固定的标本用磷酸缓冲液充分漂洗后,按生物样品常规处理,制成切片,于透射电镜下

观察,体视学上体积的测量采用体密度作指标,即在参照系单位体积内平均某结构所占的体积。

1.4 统计学方法

所有资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间用 t 检验,相关分析采用Pearson's相关分析,以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 不同时期生物化学及形态学指标比较

与3月龄正常血压鼠比较,3月龄高血压鼠收缩压和尿白蛋白浓度升高($P < 0.01$ 及 $P < 0.05$),血和肾NO浓度降低($P < 0.05$),血管内皮体密度和肾小球基底膜厚度增大($P < 0.05$ 及 $P < 0.01$)。与8月龄正常血压鼠比较,8月龄高血压鼠收缩压和尿白蛋白浓度升高($P < 0.01$ 及 $P < 0.05$),血和肾NO浓度降低($P < 0.05$),血管内皮和肾小球系膜细胞体密度及肾小球基底膜厚度增大($P < 0.01$ 及 $P < 0.05$)。与3月龄正常血压鼠比较,8月龄正常血压鼠尿白蛋白浓度增高($P < 0.01$),血管内皮和肾小球系膜细胞体密度增大($P < 0.01$ 及 $P < 0.05$),肾小球基底膜厚度增大($P < 0.01$)。与3月龄高血压鼠比较,8月龄高血压鼠收缩压和尿白蛋白浓度增高($P < 0.01$ 及 $P < 0.05$),血管内皮和肾小球系膜细胞体密度增大($P < 0.05$),肾小球基底膜厚度增大($P < 0.01$)。

表1. 大鼠收缩压、一氧化氮水平、尿蛋白、肾功能和电镜下结构改变的比较

项 目	正常血压鼠		高血压鼠	
	3月龄($n=8$)	8月龄($n=8$)	3月龄($n=8$)	8月龄($n=10$)
收缩压(mmHg)	135.0±15.3	131.8±13.8	165.0±7.6 ^b	181.8±14.1 ^{df}
血NO(μmol/L)	40.23±11.20	41.56±7.93	35.09±3.35 ^a	34.57±2.42 ^c
肾NO(μmol/g)	1.096±0.107	1.462±0.118	0.877±0.083 ^a	0.864±0.060 ^c
尿量(mL/d)	11.00±2.72	9.25±2.62	10.10±1.30	10.20±1.68
尿白蛋白(mg/L)	2.2±1.5	14.6±8.8 ^b	20.9±6.2 ^a	128.1±45.0 ^{ce}
血肌酐(μmol/L)	46.0±11.6	47.8±11.8	45.7±11.4	46.7±6.8
血管内皮体密度	0.307±0.065	0.394±0.089 ^b	0.456±0.158 ^a	0.559±0.091 ^{de}
肾小球系膜细胞体密度	0.051±0.024	0.070±0.016 ^a	0.068±0.018	0.108±0.033 ^{ce}
肾小球基底膜厚度(μm)	0.112±0.007	0.191±0.026 ^b	0.169±0.027 ^b	0.264±0.036 ^{df}

a为 $P < 0.05$, b为 $P < 0.01$, 与3月龄正常血压鼠比较; c为 $P < 0.05$, d为 $P < 0.01$, 与8月龄正常血压鼠比较; e为 $P < 0.05$, f为 $P < 0.01$, 与3月龄高血压鼠比较。

2.2 高血压鼠尿白蛋白与收缩压、一氧化氮浓度和病理学指标的相关性分析

3月龄高血压鼠尿白蛋白浓度与收缩压呈正相

关($r = 0.848$, $P < 0.05$); 与血NO浓度呈负相关($r = -0.692$, $P < 0.05$); 与肾组织NO浓度呈负相关($r = -0.724$, $P < 0.05$); 与血管内皮体密度呈正相

关($r = 0.851$, $P < 0.01$); 与血肌酐($r = 0.524$, $P > 0.05$)、肾小球系膜细胞体密度($r = 0.160$, $P > 0.05$)和肾小球基底膜厚度($r = 0.565$, $P > 0.05$)无相关性。8月龄高血压鼠尿蛋白浓度与收缩压呈正相关($r = 0.651$, $P < 0.05$); 与血 NO 浓度呈负相关($r = -0.627$, $P < 0.05$); 与肾组织 NO 浓度呈负相关($r = -0.665$, $P < 0.05$); 与血管内皮体密度($r = 0.870$, $P < 0.01$)、肾小球系膜细胞体密度($r = 0.885$, $P < 0.01$)和肾小球基底膜厚度($r = 0.633$, $P < 0.05$)呈正相关; 与血肌酐无相关性($r = 0.597$, $P > 0.05$)。

2.3 治疗组生物化学及形态学指标的变化

与高血压组比较, 氯沙坦组收缩压降低($P <$

0.01), 血和肾 NO 浓度升高($P < 0.05$), 尿白蛋白浓度降低($P < 0.01$), 血管内皮和肾小球系膜细胞体密度减小($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$), 肾小球基底膜厚度减小($P < 0.01$); 培哌普利组收缩压降低($P < 0.01$), 血和肾 NO 浓度升高($P < 0.01$), 尿量增加($P < 0.05$), 尿白蛋白浓度降低($P < 0.01$), 血管内皮和肾小球系膜细胞体密度减小($P < 0.01$), 肾小球基底膜厚度减小($P < 0.01$)。与正常血压组比较, 氯沙坦组和培哌普利组血管内皮体密度减小($P < 0.05$); 与氯沙坦组比较, 培哌普利组血 NO 和肾 NO 浓度较高($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$), 尿量较多($P < 0.05$)。

表 2. 8 月龄鼠治疗组与非治疗组各指标的比较

项 目	正常血压组 (n= 8)	高血压组 (n= 10)	氯沙坦组 (n= 8)	培哌普利组 (n= 8)
收缩压 (mmHg)	131.8 ± 13.8	181.8 ± 14.1	130.0 ± 13.0 ^c	128.0 ± 13.1 ^c
血 NO (μmol/L)	41.56 ± 7.93	34.57 ± 2.42	36.99 ± 3.84 ^b	39.08 ± 3.91 ^{cd}
肾 NO (μmol/g)	1.462 ± 0.118	0.864 ± 0.060	0.924 ± 0.048 ^b	1.055 ± 0.051 ^{ce}
尿量 (mL/d)	9.25 ± 2.62	10.20 ± 1.68	11.00 ± 2.24	15.03 ± 2.89 ^{bd}
尿白蛋白 (mg/L)	14.6 ± 8.8	128.1 ± 45.0	14.9 ± 8.8 ^c	13.6 ± 7.8 ^c
血肌酐 (μmol/L)	47.8 ± 11.8	46.7 ± 6.8	40.5 ± 6.4	39.2 ± 5.8
血管内皮体密度	0.394 ± 0.089	0.559 ± 0.091	0.286 ± 0.047 ^{ac}	0.289 ± 0.065 ^{ac}
肾小球系膜细胞体密度	0.070 ± 0.016	0.108 ± 0.033	0.060 ± 0.031 ^b	0.058 ± 0.052 ^c
肾小球基底膜厚度 (μm)	0.191 ± 0.026	0.264 ± 0.036	0.199 ± 0.016 ^c	0.196 ± 0.021 ^c

a 为 $P < 0.05$, 与正常血压组比较; b 为 $P < 0.05$, c 为 $P < 0.01$, 与高血压组比较; d 为 $P < 0.05$, e 为 $P < 0.01$, 与氯沙坦组比较。

3 讨论

大量证据表明微量蛋白尿是动脉硬化和未成年人群死亡的独立危险因素, 是内皮功能障碍的表现, 血肌酐对肾损害的提示相对滞后, 而尿白蛋白增高是个有意义的早期指标^[1]。

本研究结果发现, 高血压鼠在 3 月龄已有血管内皮的损害, 而肾组织结构的变化并不明显, 仅有尿白蛋白浓度升高, 与血压及血管内皮病变较密切。继续观察发现 8 月龄鼠肾损害普遍加重, 此阶段尿白蛋白水平除与血压升高有关, 还与肾小球病变及与血管内皮病变密切相关。无论 3 月还是 8 月龄高血压鼠均有内源性 NO 不足, 尤其是组织局部 NO 浓度下降, 提示内皮功能障碍已存在, 且与蛋白尿密切相关, 这与电镜下改变相符。有研究显示, 导致高血压蛋白尿的可能机制依病变的不同阶段而不同, 轻度高血压(指无合并症者)蛋白尿的主要决定因素是血压负荷, 后期则与靶器官的损害有关^[2,3]。经典理

论认为“三高”是蛋白尿的成因, 理由是小球内压力升高则蛋白滤过增多, 但不同意见认为内皮功能障碍、小球对蛋白的通透性增大才是关键, 因为直接测量肾小球内压得出结果是蛋白尿组压力无升高, 只是滤过分数较高^[4]。

系统血压升高固然有害, 但早期由于小球前动脉的缓冲作用, 阻止了小球内压力的升高, 压力不变, 肾小球内却依然出现早期硬化的病理迹象^[5], 说明肾小球硬化不仅是压力因素造成的, 可能与抗动脉硬化因子缺乏及血管紧张素促增殖作用有关。自 3 月龄起持续应用培哌普利和氯沙坦均能显著减少大鼠的尿蛋白, 血和肾组织的 NO 水平明显提高, 可能对改善肾脏的血流有积极的作用, 有助于抑制甚至逆转肾小球、血管重塑^[6,7]。

培哌普利和氯沙坦对肾的保护可能是多方面作用的结果, 血管紧张素 II 的促增殖效应在不同水平上被阻断, 肾小球压力的降低, 减少尿蛋白对肾的损害。另外, 改善内皮功能对肾局部血流动力学是有

利的,包括增加有效肾血浆流量、稳定肾小球滤过率,滤过分数下降等^[8],两组的效应几乎是相同的,但在降压幅度一致的情况下,培哚普利组的 NO 水平,尤其肾 NO 水平显著高于氯沙坦组,尿量也较多。提示培哚普利对肾脏的影响不完全依赖于血压的调控,与肾局部微循环的改善有关,另一方面可能与两者的不同机制有关,前者能明显增加缓激肽的浓度,这对 NO 水平的升高有更强的促进作用,而后者无此效应,培哚普利这方面的特点是否有利于高血压患者容量负荷的改善乃至心衰患者的预后有待今后的进一步研究。

综上所述,高血压早期肾损害是全身内皮功能障碍在局部的表现,如微量白蛋白尿,病变可进展为肾小球硬化和血管重塑,培哚普利、氯沙坦从多方面保护肾脏,包括降压、阻断 Ang Ⅱ的增殖效应,还与肾 NO 浓度提高、微循环的改善有关,培哚普利组肾 NO 浓度较氯沙坦组高。

读者·作者·编者

关于汉字文稿中名词术语使用英文缩写词的规定

当一个多汉字的名词术语在汉字文稿中反复出现时,作者往往喜欢用一个英文缩写词来代替;这样做,既节省篇幅,又避免繁琐重复,为多数期刊所称颂,我刊亦不例外。然而在编辑工作中发现,由于受作者层次和参考文献种类等因素的影响,在使用名词术语的英文缩写时存在以下问题:同一个英文名词术语,译成的汉文不同,如 derived 这个词,有的译成源性,有的译为衍化,还有的译成衍生;④缩写不规范,英文字母的大小写不一致,如载脂蛋白(apolipoprotein)缩写为 apo 已不规范,而它却有 Apo 和 apo 两种写法;④用法不当,有的用在文题中,有的用作关键词,有的名词术语仅两三个汉字,为图方便,个别作者也用缩写词来代替;而且,第一次出现时,没有汉英对照,只有缩写,这是极不应该的。有鉴于此,为求统一,我刊对汉字文稿中名词术语使用英文缩写词来代替作如下规定,请遵照执行。

1 名词术语在 3 个(含 3 个)汉字内,一律使用汉字;多于 3 个汉字的,才可使用英文缩写词;如胆固醇、脂蛋白、内皮素、高血压、糖尿病、再狭窄等,都只能用汉字;但冠心病、肺心病

[参考文献]

- [1] Redon J, Pascual JM. Development of microalbuminuria in essential hypertension [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2006, **8** (2): 171-177.
- [2] Hartland A, Gosling P. Microalbuminuria: yet another cardiovascular risk factor [J]? *Ann Clin Biochem*, 1999, **36** (6): 700-703.
- [3] Wang TJ, Evans JC, Meigs JB, Rifai N, Fox CS, Agostino RB. Low-grade albuminuria and the risks of hypertension and blood pressure progression [J]. *Circulation*, 2005, **111** (11): 1 370-376.
- [4] Bianchi S, Bigazzi R, Campese MV. Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology, and therapeutic implications [J]. *Am J Kid Dis*, 1999, **34** (6): 973-995.
- [5] Freedman BI, Iskandar SS, Appel RG. The link between hypertension and nephrosclerosis [J]. *Am J Kid Dis*, 1995, **25** (2): 207-221.
- [6] 吴峻,孙明,周宏研. 吉非罗齐对高脂血症鼠 NO 活性及血管内皮粘附的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (6): 502-504.
- [7] 吴峻,王连生,陈敏生,孙明,周宏研,许辉,等. 辛伐他丁对高脂血症鼠动脉 AT₁ 受体 mRNA 表达的下调作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2003, **19** (10): 1 341-344.
- [8] Luno J, Praga M, de Vinuesa SG. The renoprotective effect of the dual blockade of the renin angiotensin system (RAS) [J]. *Curr Pharmac Des*, 2005, **11** (10): 1 291-300.

(此文编辑 文玉珊)

等例外。

- 2 文题、摘要、关键词、正文中的各层次标题、插图和表格标题中的名词术语,不得使用英文缩写词来代替。
- 3 段首的名词术语需用缩写词时,为了阅读方便,可在缩写词左右加圆括号,左半圆括号之前写出汉字名词术语全称。
- 4 第一次使用英文缩写词来代替名词术语时,必须按照下列格式来写: 汉文全称(英文全称,缩写词)。如极低密度脂蛋白胆固醇(very low density lipoprotein cholesterol, VLDLC)、动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)等。
- 5 英文缩写词在汉字文稿中不用复数。
- 6 书写时缩写词字母之间不用连字符;若词末有数字,可在数字与左邻字母之间加连字符(用半字线),如 II-1。
- 7 名词术语的英文缩写词不移行。
- 8 汉字文稿中不宜过多使用英文缩写词,我刊规定文献综述可用 4~6 个,其它文稿限 4 个内。

以上规定请共同遵照执行。

(胡必利起草、修订)