

高血压患者长期服用氨氯地平血清胆红素水平与血压变化的关系

陈 卿¹, 吴 健¹, 罗晓波², 伍建红³, 李正初⁴

(株洲市第一医院 1. 心内科, 2. 临床药学研究室, 3. 功能科, 4. 老干科, 湖南省株洲市 412000)

[关键词] 内科学; 氨氯地平; 胆红素; 患者; 高血压

[摘要] 目的 探讨高血压患者长期服用氨氯地平不同血清胆红素水平与血压变化的关系。方法 按照血清总胆红素水平将 83 例患者分为两组, 即低血清胆红素水平组(简称低胆红素组, $n=49$)及高血清胆红素水平组(简称高胆红素组, $n=34$), 比较两组患者服用氨氯地平前后血清胆红素与血压变化规律。结果 服用氨氯地平 8 周后血压能控制在 140/90 mmHg 以下且保持平稳, 高胆红素组高血压患者血压下降更显著。结论 高血压病患者血清胆红素水平越高, 钙通道阻滞剂氨氯地平降压作用更平稳迅速。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

目前一些研究证实, 胆红素水平与高血压发病之间呈现不依赖于其他危险因子的独立负相关关系^[1]。为进一步分析高血压危险因素, 我们分析了 83 例长期服用氨氯地平的高血压病患者的血清胆红素水平与血压变化规律, 旨在探讨其与高血压之间关系, 为高血压的防治提供有力证据。

1 对象与方法

1.1 对象

2004 年~ 2007 年在我院门诊及住院就诊的高血压病患者 83 例, 男 51 例, 女 32 例, 年龄 60~ 71 岁, 平均 65.3 ± 3.2 岁。诊断均符合标准^[2], 经病史及系统检查排除继发性高血压、糖尿病、心力衰竭和肝肾功能不全者。

1.2 服药方法

所有患者治疗前停用一切降压药, 用单盲法服安慰剂 2 周, 每日 3 次, 每次一片。然后用氨氯地平(辉瑞制药有限公司, 正式品名苯磺酸氨氯地平, 商品名络活喜) 5 mg, 每晚 8 时 1 次口服。用药 4 周后血压下降达显著者, 维持原剂量, 若无效则剂量加倍。所有患者坚持服用氨氯地平 12 周, 期间每 2~ 4 周随访 1 次, 检测血清总胆红素水平和血压。

1.3 血清胆红素水平的测定

所有患者禁食 12 h 采清晨空腹肘静脉血 5 mL,

分离血清, 应用日立 7170 全自动生物化学分析仪, 以钒酸盐氧化法测定血清总胆红素和直接胆红素。本实验室总胆红素和直接胆红素的参考值分别为 5~ 17 $\mu\text{mol/L}$ 和 0~ 6 $\mu\text{mol/L}$ 。由于直接胆红素和间接胆红素均具有抗氧化作用, 本研究采用总胆红素作为观察指标。

1.4 分组方法

以血清总胆红素值的中点值 11 $\mu\text{mol/L}$ 为标准, $\leq 11 \mu\text{mol/L}$ 患者列入低胆红素组, $> 11 \mu\text{mol/L}$ 列入高胆红素组。

1.5 统计学处理

用 SPSS10.0 统计软件包进行资料分析。所得数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 统计处理采用 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的基本情况

83 例高血压患者中, 血清总胆红素水平 $\leq 11 \mu\text{mol/L}$ 者 49 例, 占 59.0%, 作为低胆红素组; 其中男 31 例, 女 18 例, 年龄 57.2 ± 7.6 岁。血清总胆红素水平 $> 11 \mu\text{mol/L}$ 者 34 例, 占 41.0%, 作为高胆红素组, 其中男 23 例, 女 11 例, 年龄 55.4 ± 7.2 岁。这说明高血压患者中, 多数患者血清胆红素水平偏低。

2.2 服用氨氯地平后两组患者血清总胆红素与血压的变化

两组服药前后血清总胆红素值及血压动态变化见表 1。可见氨氯地平治疗 4 周后, 两组患者血压均明显下降, 高胆红素组下降更显著。患者血清胆红素水平 12 周后较治疗前升高, 而血压随着治疗时

[收稿日期] 2007-07-08

[修回日期] 2008-04-19

[作者简介] 陈卿, 副主任医师, 主要从事心血管内科临床, E-mail 为 shawbl@sina.com, 联系电话 13517333833。吴健, 副主任医师, 主要从事心血管内科临床。罗晓波, 副主任药师, 主要从事心血管药物临床药理学研究。

表 1. 服用氨氯地平前后血清胆红素及血压变化 ($\bar{x} \pm s$)

时 间	胆红素($\mu\text{mol/L}$)		收缩压(mmHg)		舒张压(mmHg)	
	低胆红素组	高胆红素组	低胆红素组	高胆红素组	低胆红素组	高胆红素组
服药前	7.1 \pm 2.3	13.2 \pm 3.4	170.6 \pm 18.3	168.7 \pm 19.2	96.7 \pm 9.5	95.8 \pm 8.6
服药 2 周	7.3 \pm 3.6	13.6 \pm 4.3	168.7 \pm 20.3	152.2 \pm 18.9 ^a	95.2 \pm 8.6	89.3 \pm 6.3 ^a
服药 4 周	7.6 \pm 3.1	13.9 \pm 3.8	143.6 \pm 18.9 ^a	136.9 \pm 16.3 ^a	83.7 \pm 6.5 ^a	82.6 \pm 7.8 ^a
服药 8 周	7.8 \pm 4.2	14.0 \pm 4.1	123.1 \pm 8.6 ^b	112.7 \pm 7.8 ^b	81.7 \pm 6.2 ^b	80.8 \pm 9.2 ^b
服药 12 周	8.2 \pm 4.6 ^a	14.1 \pm 3.9 ^a	122.7 \pm 7.6 ^b	110.3 \pm 6.8 ^b	82.1 \pm 7.3 ^b	80.1 \pm 7.9 ^b

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与服药前比较。

间增加平稳持续下降后维持在恒定水平。

3 讨论

目前认为,氧化应激可能参与了高血压的发生、发展,过度氧化应激是血管壁代谢异常之一。高血压病患者血管内皮依赖性舒张功能与舒张压呈负相关,与血清 NO 和 SOD 呈正相关,存在氧化应激增强和抗氧化能力降低^[3]。1987 年 Stocker 等^[4]发现胆红素具有抗氧化作用,其抗氧化活性比维生素 C 更强,此后有关胆红素抗氧化特性的研究越来越受到关注。研究表明,血清胆红素的,抗氧化性不仅存在于循环系统中,而且存在于血管外的细胞间隙和肠道,通过与白蛋白的结合并分布到血管腔外空间的胆红素占整个肝外胆红素含量的 60%,在炎症部位,白蛋白结合的胆红素穿过血管壁发挥着重要的抗氧化作用,减轻巨噬细胞产生的氧自由基造成的损伤,组织器官中氧自由基的清除也可通过这一途径,这充分说明,胆红素可阻止动脉壁内皮下间隙的 LDLC 氧化修饰,生理浓度下胆红素能抑制 ox-LDL 的生成,从而起到防止血管病变、降低高血压危险性的作用,这是机体的自我保护机制。

氨氯地平为二氢吡啶类钙通道阻滞剂,能优先阻滞去极化细胞的钙通道,在生理性 pH 值下呈离子化状态,pH 值较低时,其与钙离子通道受体的结合增加,呈紧密结合。氨氯地平口服吸收缓慢但近乎完全,进食对吸收无影响,在肝脏代谢,其氧化速度缓慢,半衰期长(为 35~ 50 h)^[5]。它通过阻滞细胞外钙离子经电压依赖 L 型钙通道进入血管平滑肌细胞内,减弱兴奋-收缩耦联,降低阻力血管的收缩反应性,直接舒张血管平滑肌,扩张外周小动脉,使外周阻力(后负荷)降低,平稳地维持血压在理想水平,持续减轻了左室阻力负荷;持续性较低的冠状动脉灌注压保护了心脏微动脉结构和功能^[6]。研究发

现,高血压病多数患者的血清胆红素水平偏低。长期服用氨氯地平后,不仅血压得到有效控制,而且血清胆红素较治疗前升高,随着治疗时间延长,这种作用越明显,尤其是高胆红素组患者中。由此我们推测:胆红素可能在某种程度上参与高血压的发生、发展,钙通道阻滞剂氨氯地平不仅具有出色的平稳降压效果,可能通过其抗脂质过氧化作用改善胆红素代谢从而更有效平稳降压。当然,这有待进一步研究证实。

胆红素抗高血压的机理可能是:(1)胆红素通过清除自由基,保护细胞免受过氧化损伤。(2)使血管平滑肌细胞 HO-1 蛋白表达和活性增强,HO-1 可催化血红素代谢生成胆红素和一氧化碳,调节细胞内环鸟苷酸水平,使血管平滑肌舒张,(3)胆红素还能抑制体内补体激活与瀑布反应,从而保护血管内皮免遭补体活化介导的炎性损伤^[7]。

[参考文献]

- [1] Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, et al. Higher serum bilirubin is associated with decreased risk for early familial coronary artery disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996, **16** (2): 250-255.
- [2] Subcommittee of World Health Organization-International Society of Hypertension. Guidelines for the management of hypertension [J]. *Hypertension*, 1999, **17**: 151-183.
- [3] 李卫萍,孙明,周宏研. 高血压患者血管内依赖性舒张功能与血清一氧化氮和超氧化物歧化酶的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11** (2): 155-158.
- [4] Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, et al. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance [J]. *Science*, 1987, **235** (4792): 1 043-046.
- [5] Darnis F, Poupon R. Pharmacokinetics and safety of single oral doses of amlodipine in patients with and without hepatic: an open study [J]. *Int J Clin Pharmacol Res*, 1993, **13** (1): 29-33.
- [6] 陈卿,吴健,伍建红,等. 高血压患者长期服用氨氯地平对动脉弹性和左心室肥大的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007, **15** (7): 503-505.
- [7] Durante W, Peyton KJ, Schater AL. Platelet-derived growth factor stimulates thromboxane synthase gene expression and carbon monoxide production in vascular smooth muscle cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, **19** (11): 2 666-672.

(此文编辑 胡必利)