

压的透析患者 102 例(81.0%)联合使用 $\geq 2$ 种降压药物,这与国际和国内高血压治疗指南推荐小剂量联合用药的方法一致<sup>[2]</sup>。

近年来的研究表明,一个非传统的危险因素-维持性血液透析患者的微炎症状态,可能通过不同的机制导致营养不良和进展性动脉硬化的心血管疾病,发现血管紧张素在微炎症发面可能发生十分重要的作用<sup>[3,4]</sup>。2005 年 NKF-K/DOQI(美国肾脏病基金会慢性肾脏病临床实践指南)推荐 ACEI 或 ARB 作为透析患者降压治疗的一线药物。ACEI 和 ARB 均能有效降低血压,并可逆转左心室肥厚,这一作用不完全依赖其降压作用,同时改善内皮功能减轻氧化应激,降低 C 反应蛋白水平。 $\beta$ 受体阻滞药由于可降低中枢性肾上腺素样活性和减少肾素的释放,并能改善血透患者的左心功能、改善室性心律失常,防止猝死,也常作为是透析患者降压治疗的一线药物。而 CCB 类作为一线药物比较适用于药物如环孢素、促红细胞生成素诱导的高血压。

126 例患者全部选用 CCB,不论是单药还是联合用药;96 例(76.2%)患者选用 $\beta$ -受体阻滞药,18 例(14.3%)患者选用 ACEI 或 ARB,且都联合使用其他降压药物。由于 CCB 类药物降压作用显著,血压易达到靶目标,成为临床实践中透析患者首选的降压药物。根据五省市自治区慢性肾脏病心血管病变的流行病学调查结果,1 059 例透析患者左心室肥厚,充血性心力衰竭的患病率分别为 68.0% 和 29.0%<sup>[1]</sup>。由于心血管并发症是透析患者死亡的首位原因,具有心血管保护作用的降压药物应作为治疗高血压的一线药物。本次调查结果显示,我院 ACEI 或 ARB 类抗高血压药物在透析患者中使用比例偏低。

服用降压药物的 126 例患者,血压达标者仅占 66.7%。当选择下列(ACEI 或 ARB,CCB, $\beta$ -受体阻滞,肾上腺素能阻断剂或直接的血管扩张剂)至少 3

种不同药理作用机制的抗高血压药物联合治疗时,血压仍不能达标,分析其原因,除考虑患者的饮食结构,用药依从性等因素,还应考虑:①药物的可透析性:主要通过肾脏清除的药物经透析治疗可被清除部分,如药物体外清除/总体清除 $\geq 25\%$ ,就需要对药物进行剂量调整。清除比率与药物的药动学参数表观分布容积( $V_d$ )、蛋白结合率和相对分子量有关,对于易清除的药物往往需要在透析后补充相应剂量,以保证药物的治疗效果。所以,当患者出现难以控制的高血压时,应考虑抗高血压药物被透析清除;②药物之间的相互作用,某些药物,如促红细胞生成素、环孢素、类甾酮与抗高血压药物合用时,可减弱后者的作用,因而抗高血压药物的剂量应相应调整;③出现了未被识别的继发性高血压,如肾血管性疾病、嗜铬细胞瘤、原发性醛固酮增多症,甲状腺功能低下等。

总之,控制高血压是维持性血液透析患者的重要治疗目标,无论选用何种降压药,使血压达到靶目标十分重要。鉴于心血管病变是透析患者死亡的首位原因,具有心血管保护作用的降压药物应作为治疗高血压的一线药物。应当强调,对大多数透析患者,通常需要联合应用降压药物以控制高血压。

[DOI] 10.3870/yydb.2010.01.015

#### [参考文献]

- [1] 侯凡凡,马志刚,梅长林,等.中国 5 省市自治区慢性肾脏病患者心血管疾病的患病率调查[J].中华医学杂志,2005,85(7):458-462.
- [2] 谢和辉,苏定冯.国际高血压治疗新药研究现状与展望[J].世界临床药物,2003,24(5):265-269.
- [3] 梅长林.2006 年欧洲透析移植会议:透析新信息[J].中国血液净化,2007,6(2):59.
- [4] 吴红兰,李洪.血液透析高血压患者的循证护理[J].护理学杂志,2008,23(7):39-40.

## 替米沙坦对高血压患者胱抑素及 C 反应蛋白的影响

郭利平,谭小强

(广西医科大学第四附属医院心内科,柳州 545005)

**[摘要]** 目的 观察替米沙坦治疗高血压时对 C 反应蛋白(CRP)及胱抑素(CysC)水平的影响。方法 原发性高血压 1 级和 2 级患者 100 例,随机分成两组,治疗组和对照组各 50 例。治疗组给予替米沙坦,每天 20~80 mg,po,对照组给予氢氯地平,每天 2.5~10 mg,po。疗程均 8 周,比较两组血压、CRP 及 CysC 的变化。结果 两组治疗前各项指标差异无显著性( $P > 0.05$ );经过 8 周的治疗,两组 CRP、CysC 和血压较治疗前均有明显好转( $P < 0.01$ );治疗组的 CRP 及 CysC 较对照组改善明显( $P < 0.05$ )。结论 替米沙坦降压的同时有可能减轻炎症反应,延缓肾功能损害。

[关键词] 替米沙坦; C 反应蛋白; 胱抑素; 炎症反应; 肾功能损害

[中图分类号] R972.4; R544.1 [文献标识码] A [文章编号] 1004-0781(2010)01-0046-03

肾功能损害是高血压病常见并发症之一,有研究表明慢性炎症反映可能参与肾功能损害的过程<sup>[1]</sup>。C 反应蛋白(CRP)是慢性炎症的敏感标志物,胱抑素(CysC)是反映早期肾功能损害的理想指标,笔者通过观察替米沙坦对 CRP、CysC 水平的影响,探讨替米沙坦对原发性高血压患者炎症反应、肾功能的影响。

### 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选择 2007 年 5 月~2008 年 12 月我院诊断原发性高血压 1 或 2 级患者 100 例,男 58 例,女 42 例。所有患者均进行详细询问病史、体格检查,并行相关实验室及器械检查。所有患者均排除自身免疫性疾病及各种急慢性感染、慢性肝病、肾病、恶性肿瘤等疾病。将 100 例高血压病患者随机分成治疗组 and 对照组各 50 例。两组患者的体质量指数(BMI)、血糖、血脂、肌酐等比较,均差异无显著性( $P > 0.05$ ),见表 1。

**1.2 治疗方法** 治疗组给予替米沙坦(规格:每片 40 mg,江苏万邦生化医药股份有限公司生产,批准文号:国药准字 H20050715)降压治疗,每天 20~80 mg, po, 对照组给予氨氯地平(规格:每片 5 mg,苏州东瑞制药有限公司生产)降压治疗,每天 2.5~10 mg, po, 治疗剂量根据患者血压调整,如降压效果欠佳,加用氢氯噻嗪降压治疗,将血压控制在  $< 140/90$  mmHg ( $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$ )。如并发其他疾病(如糖尿病、冠心病)按相关疾病常规治疗。

**1.3 CRP 及 CysC 的测定** 用免疫比浊法。采晨起静脉血 3 mL,静置或离心后取血清,用日立 71705 型全自动生化分析仪测定血清中 CRP、CysC、尿素(BUN)、血肌酐(Cr)、血脂等。治疗前及治疗后 8 周

各检测 1 次。

**1.4 统计学方法** 使用 SPSS13.0 软件处理。计量资料以均值  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间均数比较采用成组  $t$  检验;计数资料比较采用  $\chi^2$  检验。

### 2 结果

**2.1 两组治疗前后各项指标比较** 两组治疗前后收缩压、舒张压、CRP、CysC 比较差异有显著性( $P < 0.01$ ),但是两组治疗前后的 Cr 差异无显著性。治疗组治疗后的 CRP、CysC 较对照组差异有显著性( $P < 0.05$ ),见表 2。

**2.2 不良反应** 治疗组中 2 例患者用药 3 天出现干咳,继续观察,其中 1 例于 1 周后咳嗽逐渐减轻,继续治疗,另 1 例干咳无好转,改用其他降压药。1 例治疗第 2 天出现颈部疼痛,停该药症状好转。对照组中 1 例患者治疗 1 周出现双下肢水肿,继续观察 1 周水肿无改善,改用其他降压药。

### 3 讨论

原发性高血压是心血管疾病死亡的主要原因之一,其发病率逐年增加。长期持续高血压使肾小球内囊压力升高,肾小球纤维化、萎缩,以及肾动脉硬化,引起肾实质缺血和肾单位不断减少,导致肾功能不全。CysC 由有核细胞产生,其生成速度稳定,不受性别、年龄、肌肉量、饮食、炎症、胆红素、溶血等因素的影响,能自由地从肾小球滤过,在近端肾小管上皮细胞被分解代谢,不被肾小管重吸收和分泌,是反映肾功能的理想指标<sup>[2]</sup>。CysC 对肾功能早期损伤的诊断优于传统的肾功能血液检查指标(BUN, Cr)<sup>[3,4]</sup>。CRP 是炎症反应的敏感指标,很多研究提示肾功能不全患者存在血

表 1 两组临床资料比较

组别	例数	年龄/ 岁	BMI/ [kg · (m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ]	空腹血糖/ (mmol · L <sup>-1</sup> )	总胆固醇(TC)/ (mmol · L <sup>-1</sup> )	三酰甘油(TG)/ (mmol · L <sup>-1</sup> )	低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)/ (mmol · L <sup>-1</sup> )	Cr/ (μmol · L <sup>-1</sup> )
								$\bar{x} \pm s$
治疗组	48	55.32 ± 8.20	21.38 ± 2.33	4.49 ± 0.80	4.63 ± 1.19	2.33 ± 0.26	2.63 ± 0.71	83.34 ± 16.35
对照组	49	56.05 ± 8.57	21.40 ± 2.05	4.51 ± 0.79	4.65 ± 1.22	2.36 ± 0.24	2.66 ± 0.76	84.55 ± 16.32

表 2 两组治疗前后各项指标比较

组别	例数	收缩压/mmHg		舒张压/mmHg		CRP/(mg · L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	48	160.60 ± 10.32	132.00 ± 7.22 <sup>*1</sup>	99.50 ± 8.66	73.25 ± 8.22 <sup>*1</sup>	7.06 ± 2.63	3.59 ± 2.35 <sup>*2</sup>
对照组	49	160.53 ± 10.58	131.00 ± 7.55 <sup>*1</sup>	100.20 ± 8.52	73.11 ± 8.31 <sup>*1</sup>	7.08 ± 2.92	5.22 ± 1.86

  

组别	例数	CysC/(mg · L <sup>-1</sup> )		Cr/(mg · L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	48	1.53 ± 0.26	1.22 ± 0.23 <sup>*2</sup>	83.34 ± 16.35	82.85 ± 16.25
对照组	49	1.52 ± 0.28	1.38 ± 0.29	84.55 ± 16.32	83.82 ± 16.29

与治疗前比较, <sup>\*1</sup> $P < 0.01$ ; 与对照组比较, <sup>\*2</sup> $P < 0.05$

管炎症损伤的情况,炎症递质的释放,诱导 ICAM-1 和 VCAM-1 在血管表达明显增加,并促进炎症细胞在内皮细胞表面的黏附,进而趋化进入内皮下,引发一系列反应,包括组织增殖、间质炎症及纤维化,在肾内将引起肾间质纤维化、肾小管损伤、肾小球硬化等,导致肾功能损伤<sup>[1]</sup>。

笔者观察结果显示替米沙坦及氨氯地平治疗高血压患者 8 周后,CRP、CysC 明显下降,Cr 下降不明显,治疗组治疗后 CRP、CysC 下降较对照组显著。上述结果可能与替米沙坦同时具有血管紧张肽 II 受体阻滞剂与部分兴奋过氧化物酶增殖体活化受体  $\gamma$  (PPAR  $\gamma$ ) 的双重作用有关,能更完全地阻断肾素-血管紧张肽系统,通过完全阻断血管紧张肽 II 受体中的 AT<sub>1</sub> 型,避免了血管紧张肽 II 与 AT<sub>1</sub> 受体结合,从而阻止其发挥生物活性作用,同时通过阻断 AT<sub>1</sub>,抑制某些细胞因子、生长因子及趋炎症反应物质的产生,减轻肾组织及基底膜的炎症反应,减少肾小球硬化及间质纤维化,抑制肾脏结构过度重塑,并通过降低肾小球跨膜毛细血管

压力,保护基底膜电荷屏障,更好地减少了尿蛋白量,保护肾脏功能<sup>[5]</sup>。故替米沙坦在降压同时能减轻炎症反应,保护肾功能,延缓肾功能损害。

[DOI] 10.3870/yydb.2010.01.016

#### [参考文献]

- [1] 周耀辉,陈志斌.慢性肾功能不全患者血清黏附分子和高敏 C 反应蛋白水平变化的临床意义[J].中国现代医学杂志,2008,18(8):1108-1113.
- [2] MADERO M, SARNAK M J, STEVENS L A. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2006, 15: 610-616.
- [3] BACHORZEWSKA-GAJEWSKA H, MALYSZKO J, SITNI-EWSKA E, et al. Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) correlations with cystatin C, serum creatinine and eGFR in patients with normal serum creatinine undergoing coronary angiography [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22: 295-296.
- [4] ROOS J F, DOUST J, TETT S E, et al. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children-A meta-analysis [J]. *Clin Biochem*, 2007, 40: 83-391.
- [5] 向兰汀,姚汉金,刘明瑜.时辰化给予左旋氨氯地平 and 替米沙坦对老年晨峰型高血压患者血压昼[J].医药导报, 2009, 28(1): 72-74.

[收稿日期] 2009-04-03 [收稿日期] 2009-05-15

[作者简介] 郭利平(1974-),女,广西柳州人,主治医师,学士,从事高血压病治疗工作。电话:(0)13077748650, E-mail:lijun7486@163.com。

## “百杰依”Ⅳ期临床试验项目正式启动

2009年12月4日,由山东阿华生物医药有限公司生产、贵州益佰医药有限责任公司总经销的具有自主知识产权的国家Ⅰ类新药注射用重组人白介素-11衍生物(百杰依)Ⅳ期临床试验启动会暨全国首批核心医院专家圆桌会在北京隆重召开。来自国内17个城市30余家单位的临床肿瘤治疗专家出席会议。

大会开幕式上,首先由贵州益佰制药股份有限公司董事、常务副总经理岳巍先生致欢迎辞,本次临床试验项目的主要研究者、大会主席、中国医学科学院协和医科大学附属肿瘤医院副院长、内科主任石远凯教授随后致贺词。石远凯教授在大会上对百杰依Ⅰ~Ⅲ期临床试验结果进行了总结。他指出,百杰依的诞生历经波折,但其升高血小板疗效不容置疑。并就申办单位再次选择由中国医学科学院协和医科大学附属肿瘤医院作为该项目组长单位,以及他本人主动担任主要研究者的原因进行了说明:一是美国白介素-11Ⅳ期临床试验受试者174例,其他国产白介素-11Ⅳ期临床试验受试者均小于200例;二是国内第一个白介素-11衍生物“百杰依”Ⅳ期临床受试者计划为2000例,这将是世界上受试者最多的升血小板药物临床试验项目。石教授呼吁与会单位树立敢为天下先的挑战精神和严谨的科研态度,积极支持民族医药企业发展;石教授还强调,由于SFDA生物制剂临床试验指导原则2002年颁布,而该项目在2001年即已启动,因此按照最新要求,还需要对前三期临床试验的某些细节进一步完善和补充。

大会期间,专家对Ⅰ~Ⅲ期临床试验需要补充的细节问题提出了建设性意见。同时,本项目CRO公司北京豪迈东方代表也对其中的技术环节作了详细解释。大会一致同意由石远凯教授统一制订详细、完善的方案,选择部分具备条件的医院进一步实施药代和抗体检测实验。石教授表示,欢迎所有有意向的临床单位积极参与“百杰依”Ⅳ期临床试验。大会在友好、热烈的氛围中闭幕,这标志着国内最大规模的“百杰依”Ⅳ期临床试验项目正式拉开序幕。