

· 临床研究 ·

慢性肾脏病患者血清非对称二甲基精氨酸浓度与血压变异的相关性

占晓林 傅淑霞 张丽萍 于连英

【摘要】 目的 观察慢性肾脏病(CKD)非透析患者血清非对称二甲基精氨酸(ADMA)水平与非勺型血压的相关性及其对心脏左心室结构和功能的影响。**方法** 横断面研究经肾活检证实的原发肾小球病非透析患者 120 例,分为 CKD 1-2 期、CKD3 期和 CKD 4-5 期。液相色谱仪测血清 ADMA 浓度,24 h 动态监测血压;收集临床资料和检验数据进行统计分析。**结果** (1)随肾功能减退 ADMA 浓度进行性升高,从 CKD 1-2 期(1.70 ± 0.48) $\mu\text{mol/L}$ 升至 CKD 4-5 期(4.46 ± 1.56) $\mu\text{mol/L}$ ($P < 0.05$)。(2)高血压组(42 例)ADMA 浓度显著高于非高血压组(78 例) [(3.53 ± 1.70) $\mu\text{mol/L}$ 比 (2.01 ± 0.65) $\mu\text{mol/L}$, $P < 0.05$]。(3)非高血压组中非勺型血压 50 例,勺型 28 例;肾功能同等情况下,勺型血压患者 ADMA 浓度、左室质量指数(LVMI)均低于非勺型血压患者(均 $P < 0.05$)。(4)血清 ADMA 浓度与血尿酸(UA) ($r = 0.352$, $P < 0.01$)、LVMI ($r = 0.345$, $P < 0.05$)、24 h 尿蛋白量 ($r = 0.200$, $P < 0.05$)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP) ($r = 0.309$, $P < 0.01$) 呈正相关,与左室射血分数 ($r = -0.329$, $P < 0.01$)、估算肾小球滤过率(eGFR) ($r = -0.011$, $P < 0.01$) 呈负相关。多元线性逐步回归示,eGFR、UA、LVMI、hs-CRP、24 h 尿蛋白量是 ADMA 的相关因素,回归方程: $Y = 1.991 - 0.011 \times [eGFR] + 0.002 \times [UA] + 0.008 \times [LVMI] + 0.036 \times [hs-CRP] - 0.084 \times [24 \text{ h 尿蛋白量}]$ 。**结论** CKD 患者早期血清 ADMA 水平即开始升高,随肾功能减退进行性升高,非勺型血压比率增大和左室受损加重;即使是 CKD 非高血压患者,其非勺型血压比率增大、ADMA 浓度升高及 LVMI 增加。肾功能、尿蛋白、微炎症反应状态是 ADMA 的影响因素。

【关键词】 血压; 炎症; 昼夜节律; 慢性肾脏病; 非对称二甲基精氨酸

Correlation between serum asymmetric dimethylarginine and blood pressure variability in chronic kidney disease patients ZHAN Xiao-lin, FU Shu-xia, ZHANG Li-ping, YU Lian-ying. Department of Nephrology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: FU Shu-xia, Email: fushuxia99@163.com

【Abstract】 Objective To determine the correlation between serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) and non-spoon-shaped blood pressure of non-dialysis chronic kidney disease (CKD) patients, also to observe the impact of the serum ADMA level on the structure and function of left ventricle. **Methods** One hundred and twenty cases of non-dialysis CKD patients underwent 24-hour ambulatory blood pressure monitoring were divided into three groups: CKD1-2, CKD3, CKD 4-5. Serum ADMA concentration was measured using liquid chromatograph and other clinical data such as uric acid (UA), left ventricular mass index (LVMI), 24 h urine protein, and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were collected for further statistical analysis. **Results** (1) With the decline of renal

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2013.10.001

作者单位: 050000 石家庄, 河北医科大学第二医院肾内科(占晓林现在湖北省黄石市中心医院肾内科)

通信作者: 傅淑霞, Email: fushuxia99@163.com

function, ADMA concentration was increased, from CKD 1-2 (1.70 ± 0.48) $\mu\text{mol/L}$ rose to CKD 4-5 (4.46 ± 1.56) $\mu\text{mol/L}$ ($P < 0.05$). (2) There were 42 cases of CKD patients with hypertension and 78 cases of CKD patients with normal blood pressure. The serum ADMA levels in hypertension group was significantly higher than those in non-hypertensive group [(3.53 ± 1.70) $\mu\text{mol/L}$ vs (2.01 ± 0.65) $\mu\text{mol/L}$, $P < 0.05$]. (3) There were 50 cases of non-spoon-shaped normotensive CKD patients and 28 cases of spoon-shaped normotensive CKD patients. Serum ADMA level and LVMI in non-spoon-shaped group were significantly higher than that in spoon-shaped group when kidney functions appeared to be equal ($P < 0.05$). (4) Serum ADMA level was positively correlated with UA ($r = 0.352$, $P < 0.01$), LVMI ($r = 0.345$, $P < 0.05$), 24 h urine protein ($r = 0.200$, $P < 0.05$), and high-sensitivity C-reactive protein ($r = 0.309$, $P < 0.01$), but negatively correlated with the left ventricular ejection fraction (LVEF) ($r = -0.329$, $P < 0.01$) and estimated glomerular filtration rate (eGFR) ($r = -0.011$, $P < 0.01$). Multiple regression results showed that eGFR, UA, LVMI, hs-CRP, 24 h urine protein were associated with ADMA level. The regression equation was $Y = 1.991 - 0.011 \times [\text{eGFR}] + 0.002 \times [\text{UA}] + 0.008 \times [\text{LVMI}] + 0.036 \times [\text{hs-CRP}] - 0.084 \times [24 \text{ h urinary protein}]$. **Conclusions** Serum ADMA level begins to increase in early stage CKD and it progressively increases with the decline of renal function, also the non-spoon-shaped blood pressure ratio and the left ventricular damage increase. Kidney function, urine protein and microinflammatory state may impact on the serum ADMA level.

【Key words】 Blood pressure; Inflammation; Circadian rhythm; Chronic kidney disease; Asymmetric dimethylarginine

我国慢性肾脏病(CKD)患病率约 119.5/百万人口^[1],心血管疾病是 CKD 的主要并发症和死亡原因,CKD 1-5 期心血管疾病患病率为 1.28% ~ 56.20%^[2]。接受肾活检的肾小球病患者高血压患病率为 48.6%^[3]。持续高血压、血压昼夜节律改变减弱是造成肾脏病恶化、心血管事件高发的主要因素之一^[4]。血压昼夜节律有两种临床类型:勺型(夜间血压下降率 $\geq 10\%$)和非勺型(夜间血压下降率 $< 10\%$)。血压变异(BPV)是一定时间内血压波动的程度,能更客观地反映个体血压的波动及昼夜节律^[5]。非对称二甲基精氨酸(ADMA)是一种在蛋白精氨酸甲基转移酶(PRMT)的催化作用下水解生成的含有甲基的精氨酸,可以竞争性抑制内源性一氧化氮合酶(eNOS),使一氧化氮(NO)活性和生成下降,被称为 eNOS 抑制物^[6]。CKD 患者体内 ADMA 蓄积,可诱发和加重高血压、蛋白尿,间接促进肾损害,还可诱发肾小管间质纤维化、肾小球硬化,直接参与 CKD 病程进展^[7-8]。CKD 勺型血压和非勺型血压患者 ADMA 浓度变化、ADMA 是否参与 CKD 非勺型血压形成及其与哪些传统危险因素相关,目前尚不清楚,本研究探讨 CKD 患者血压昼夜节律与 ADMA 浓度的关联性,分析影响 ADMA 的因素,为延缓

CKD 进展提供参考。

对象与方法

一、研究对象

本研究为横断面研究,选取 2012 年 3 月至 2012 年 9 月于本科住院并门诊复查、经肾活检证实的原发肾小球病非透析患者 120 例,入选者均签署知情同意书。排除标准:继发性肾脏病;肾小管间质病、甲状腺疾病、肝脏疾病、血液病、肿瘤及妊娠;近 1 个月有感染;肥胖($\text{BMI} \geq 28 \text{ kg/m}^2$);入选前使用激素或免疫抑制剂;家族性高脂血症和妊娠者。

二、研究方法

1. 血压测量及资料收集:专人测量血压(取静坐 15 min 以上,2 次间隔 2 min 读数的平均值),收集患者临床和生化检测资料。

2. 血清 ADMA 检测:由河北医科大学药学院老师协助采用高效液相色谱法进行测定,美国 AB 公司 3200 QTRAP 色谱仪。

3. 24 h 动态血压测定:由专业技师指导患者用无创性携带式血压监测仪(BT227-AMR401A 型)进行检测,次日输入计算机自动分析。

4. 超声心动图测定: 超声科专人用 GE vivid E9 超声诊断系统进行二维超声心动图检查, 记录心动周期末期室间隔厚度 (IVST)、左室后壁的厚度 (LVPWT)、左室舒张末期的内径 (LVDd)、舒张末期左心房内径 (LAId)。按 Devereux 公式计算左室质量指数 (LVMI)。

5. 诊断标准: (1)CKD: 各种原因引起的肾损伤或估算肾小球滤过率 (eGFR) $< 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 持续 3 个月; 肾损伤的定义是指肾病理学异常或血液、尿液、影像学检查异常。(2)左心室肥厚: LVMI $> 125 \text{ g/m}^2$ (男) 或 $> 120 \text{ g/m}^2$ (女)。LAId $\geq 35 \text{ mm}$ 为左心房增厚。左室质量 (LVM) = $1.04 \times [(LVDd + IVST + LVPWT)^3 - LVDd^3] + 0.6$; LVMI (g/m^2) = LVM/BSA (体表面积)^[9]。(3)CKD-EPI 公式评估 eGFR^[10]。(4)高血压: 在未使用降压药物的情况下, 非同日 3 次测量血压, SBP $\geq 140 \text{ mm Hg}$ 和 (或) DBP $\geq 90 \text{ mm Hg}$ 。SBP $\geq 140 \text{ mm Hg}$ 和 DBP $< 90 \text{ mm Hg}$ 为单纯性收缩期高血压。患者既往有高血压史, 目前正在使用降压药物, 血压虽然低于 140/90 mm Hg, 也诊断为高血压^[11]。动态血压监测参数的正常参考值: 24 h 动态血压均值 $< 125/80 \text{ mm Hg}$, 日间血压均值 $< 135/85 \text{ mm Hg}$, 夜间血压均值 $< 120/75 \text{ mm Hg}$ 。

三、统计学处理

计量数据结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间均数比较采用 *t* 或 *t'* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 分析前进行方差齐性及正态分布检验, 若方差不齐, 则采用非参数秩和检验。两组率的比较用卡方检验; 多组之间率的比较用 SNK 法。不同组间 ADMA 水平与血压的关系采用 Pearson 相关分析, 采用多元线性逐步回归分析 ADMA 与各临床指标的相关性。 $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义。使用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析。

结 果

1. 患者一般资料及分组: CKD 患者 120 (男 62, 女 58) 例, 平均年龄 (43.4 \pm 13.2) 岁, 中位数病程 3.4 (2.1 ~ 8.5) 年。患者病理类型为系膜增生性肾小球肾炎 31 例 (25.8%), 膜性肾病 44 例 (36.7%), 局灶节段性肾小球硬化 19 例 (15.8%),

微小病变肾病 26 例 (21.7%)。患者分组情况: (1) 按照 eGFR 水平分为 3 组: CKD 1-2 期 48 例, CKD 3 期 34 例, CKD 4-5 期 38 例。各组间年龄、性别、降脂药物应用、血脂、血钠、尿钠和左室射血分数 (LVEF) 间差异无统计学意义。随肾功能减退, 血压、24 h 尿蛋白量、血尿酸 (UA) 和超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平进行性升高, 见表 1。(2) 按照血压分组: 高血压 42 例, 非高血压组 78 例。高血压组 LVMI 显著高于非高血压组 ($P < 0.05$), 而两组间血钠差异无统计学意义, 见表 2。(3) 非高血压组患者血压变异情况: 非勺型血压 50 例, 勺型 28 例。随肾功能减退, 非高血压组患者非勺型血压构成比进行性升高, 从 CKD 1-2 期 52.77% 升至 CKD 4-5 期 85.70% ($P < 0.05$), 见表 3。

2. 不同分组患者 ADMA 浓度变化: (1) 随肾功能减退, ADMA 进行性升高, 从 CKD 1-2 期 (1.70 \pm 0.48) $\mu\text{mol/L}$ 升至 CKD 4-5 期 (4.46 \pm 1.56) $\mu\text{mol/L}$ ($P < 0.05$)。 (2) 高血压组患者 ADMA 浓度 [(3.53 \pm 1.70) $\mu\text{mol/L}$] 显著高于非高血压组 [(2.01 \pm 0.65) $\mu\text{mol/L}$] ($P < 0.05$)。 (3) 非高血压患者在各组肾功能同期情况下, 勺型血压患者 ADMA 浓度和 LVMI 均显著低于非勺型患者 (均 $P < 0.05$), 见表 4。

3. 血清 ADMA 浓度相关因素和回归分析: Pearson 相关分析显示, 血清 ADMA 水平与 Scr、UA、LVMI、hs-CRP 和 24 h 尿蛋白量均呈正相关, 与 LVEF 呈负相关, 与血脂、空腹血糖及血红蛋白无相关性, 见表 5。进一步以 ADMA 为应变量, 以 BUN、Scr、UA、eGFR、血红蛋白、hs-CRP、LVEF、LVMI 和 24 h 尿蛋白量为自变量进行多元线性逐步回归, 结果表明 eGFR、UA、LVMI、hs-CRP 和 24 h 尿蛋白量是 ADMA 的相关因素, 回归方程是 $Y = 1.991 - 0.011 \times [\text{eGFR}] + 0.002 \times [\text{UA}] + 0.008 \times [\text{LVMI}] + 0.036 \times [\text{hs-CRP}] - 0.084 \times [24 \text{ h 尿蛋白量}]$ 。

讨 论

24 h 动态血压监测能更真实地反映患者实际血压变化情况, 较偶测血压更加客观、准确, 能更好地评价高血压靶器官损伤。ADMA 通过抑制一氧化氮合酶损伤内皮细胞功能, 是心血管疾病

表 1 CKD 患者一般资料

项目	CKD 1-2 期	CKD 3 期	CKD 4-5 期	F	P
男/女(例)	25/23	16/18	21/17	2.00	0.783
年龄(岁)	41.00±12.68 ^{ab}	49.30±12.79	47.08±13.32	2.00	0.833
降脂药物(有/无)(例)	27/21 ^b	19/15 ^b	21/17	3.73	0.743
病程(年)	3.0±3.3 ^{ab}	5.9±8.0 ^b	2.5±3.0 ^a	3.82	0.025
ADMA(μmol/L)	1.70±0.48 ^{ab}	2.79±0.26 ^b	4.46±1.56 ^a	70.47	0.000
白天平均 SBP(mm Hg)	127.0±26.7 ^{ab}	142.0±26.0 ^b	160.0±39.79 ^a	8.94	0.000
白天平均 DBP(mm Hg)	82.1±13.6 ^b	88.8±15.2 ^b	100.3±26.39 ^a	7.57	0.001
24h 平均 SBP(mm Hg)	119.5±11.3 ^{ab}	129.4±13.9 ^b	155.6±15.6 ^a	49.39	0.000
24h 平均 DBP(mm Hg)	75.7±7.53 ^b	81.9±9.68 ^b	91.0±13.0 ^a	18.27	0.000
夜间平均 SBP(mm Hg)	109.9±11.5 ^b	118.7±13.7 ^b	145.4±14.1 ^a	48.90	0.000
夜间平均 DBP(mm Hg)	69.1±9.4	73.6±9.5	86.2±12.2	18.31	0.000
超敏 C 反应蛋白(mg/L)	1.33±0.80 ^{ab}	2.81±2.35 ^b	4.72±2.38 ^a	29.77	0.000
血尿酸(μmol/L)	324.2±108.8 ^{ab}	384.76±103.92 ^b	421.6±88.24 ^a	6.84	0.002
eGFR	121.88±39.94 ^{ab}	45.57±10.71 ^b	14.91±10.36 ^a	99.11	0.000
三酰甘油(mmol/L)	1.31±0.54	1.79±1.74	1.42±1.00	2.68	0.073
胆固醇(mmol/L)	4.67±0.88	4.58±0.86	4.11±0.71	2.53	0.085
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.26±0.26	1.365±0.724	1.03±0.26	2.81	0.064
血红蛋白(g/L)	135.60±16.78	125.42±18.19	104.81±27.56	16.55	0.000
左室质量指数(g/m ²)	74.87±18.38 ^{ab}	102.5±42.44 ^b	124.77±38.09 ^a	8.12	0.014
左室射血分数(%)	64.31±3.79	62.69±4.79	63.97±4.59	1.49	0.229
尿蛋白量(g/24 h)	0.89±0.87 ^{ab}	1.579±1.229	1.412±1.56	4.32	0.016
血钠(mmol/L)	140.44±3.37	139.52±4.065	141.093±5.66	0.87	0.422
尿钠(mmol/24 h)	195.44±87.16 ^a	153.8±85.14 ^b	203.52±66.44 ^a	1.12	0.335

注:数据形式除已标注外,其余均为 $\bar{x} \pm s$; eGFR 单位: $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$; 与 CKD3 期比较, ^a $P < 0.05$; 与 CKD 4-5 期比较, ^b $P < 0.05$

表 2 高血压组与非高血压组间 ADMA、左室质量指数及血钠的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	高血压组 (n=42)	非高血压组 (n=78)	t	P
ADMA(μmol/L)	3.53±1.70	2.01±0.65	-6.594	0.000
左室质量指数(g/m ²)	117.78±44.53	86.98±27.81	13.27	0.009
血钠(mmol/L)	141.44±3.32	139.92±4.02	1.14	0.678

(CVD)的独立危险因子^[12]。ADMA 在体内蓄积,可诱发和加重高血压、蛋白尿,还可诱发肾小管间质纤维化、肾小球硬化等促进肾脏损害^[13]。本研究发现 CKD 的早期,ADMA 浓度已经升高,随肾功能减退 ADMA 水平进行性升高(CKD 4-5 期约为 CKD 1-2 期的 2.6 倍),可能与下列因素相关:
(1)健康人每天大约产生 300 μmol ADMA,其中约

表 3 非高血压患者各组间临床指标比较

项目	CKD 1-2 期(n=36)	CKD 3 期(n=21)	CKD 4-5 期(n=21)	F	P
非勺型构成比[例(%)]	19/36(52.77) ^{ab}	13/21(61.94) ^b	18/21(85.70) ^a	6.313	0.043
血尿酸(μmol/L)	328.73±116.97 ^{ab}	362.77±108.06 ^b	420.09±96.82 ^a	4.205	0.000
eGFR	121.341±40.838 ^{ab}	43.874±8.528 ^b	13.193±9.088 ^a	98.70	0.000
血红蛋白(g/L)	134.90±17.20 ^b	125.11±17.94 ^b	106.86±29.92 ^a	12.69	0.000
尿蛋白量(g/24 h)	0.431±0.127 ^{ab}	1.232±0.434	1.547±0.325	3.72	0.027
超敏 C 反应蛋白(mg/L)	1.151±1.173 ^{ab}	3.460±4.144	3.960±2.427	9.76	0.000
左室质量指数(g/m ²)	74.872±18.386 ^{ab}	102.532±42.441	109.828±27.471	5.633	0.007

注:数据形式除已标注外,其余均为 $\bar{x} \pm s$; eGFR 单位: $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$; 与 CKD3 期比较, ^a $P < 0.05$; 与 CKD4-5 比较, ^b $P < 0.05$

表 4 非高血压组勺型组与非勺型组 ADMA 和左心室质量指数的比较

组别	勺型(n=28)			非勺型(n=50)		
	例数	ADMA($\mu\text{mol/L}$)	LVMI(g/m^2)	例数	ADMA($\mu\text{mol/L}$)	LVMI(g/m^2)
CKD 1-2 期	17	1.49 \pm 0.21	65.94 \pm 15.54	19	1.93 \pm 0.57	78.32 \pm 13.35
CKD 3 期	8	2.33 \pm 0.34	98.45 \pm 34.21	13	3.02 \pm 0.29	111.31 \pm 43.24
CKD 4-5 期	3	2.80 \pm 0.73	114.21 \pm 34.32	18	4.54 \pm 1.45	131.21 \pm 38.04

注: LVMI: 左心室质量指数; CKD 非高血压勺型组 ADMA 和 LVMI 与非勺型组比较, 均 $P < 0.05$

表 5 ADMA 与各临床指标的相关性

因素	r	P
非勺型血压	0.643	0.003
Scr	0.787	0.000
血尿酸	0.352	0.000
超敏 C 反应蛋白	0.309	0.001
左室射血分数	-0.329	0.001
左室质量指数	0.345	0.022
24 h 尿蛋白量	0.200	0.040
三酰甘油	0.094	0.337
高密度脂蛋白	-0.114	0.224
估算肾小球滤过率	-0.011	0.001
血红蛋白	-0.113	0.372
空腹血糖	0.095	0.331

50 μmol 经过肾脏代谢, 当肾脏清除率下降时, ADMA 体内蓄积、浓度升高^[14]。(2)90% 的 ADMA 通过二甲基精氨酸二甲胺水解酶 (dimethylarginine dimethylaminohydrolase, DDAH) 分解代谢, 而终末期肾病患者该酶活性下降, ADMA 分解减少。Caplin 等^[15] 研究发现 DDAH 基因敲除的大鼠 ADMA 水平升高, 发生高血压的概率明显升高。高血压是肾脏病进展的重要危险因素之一, 慢性肾衰竭患者中 ADMA 水平与收缩压和舒张压呈正相关^[16], 本研究证实 CKD 合并高血压患者 ADMA 水平明显高于非高血压组。ADMA 导致血压升高可能的机制: ADMA 减少 NO 的生成而使血管内皮细胞损伤及肾脏排钠减少, 水钠潴留而使血压升高^[17]。本研究入组患者血钠、尿钠各组之间差异均无统计学意义。因此, NO 合成不足, ADMA 积聚, 内皮功能紊乱参与了肾实质性高血压的发生。高血压患者靶器官损害与血压昼夜节律消失明显相关, 非勺型者心血管并发症、肾损害明

显升高^[18]。本研究发现随着肾功能的减退, 非勺型血压比例明显升高, 从 CKD 1-2 期的 58.47% 到 CKD 4-5 期的 87.92%, 即使非高血压的 CKD 患者非勺型的比例也随肾功能减退而升高, 从 CKD 1-2 期的 52.77% 至 CKD 4-5 期的 85.70%, 而且非勺型血压者 ADMA 浓度和 LVMI 显著高于勺型血压者。提示在 CKD 的早期就发生了血压节律的变化及左心室重塑。Kielstein 等^[19] 的研究表明随着血清 ADMA 浓度的升高, 患者的脑血流灌注明显下降, 血管的脆性增加。CKD 青少年的 24 h 动态血压监测发现, 70% 的青少年夜间血压没有明显的下降, 这些患者尿精氨酸 (ARG) 和非对称二甲基精氨酸比率较对照组低, 动态血压异常组尿 (ADMA \pm SDMA)/ARG 值较高。精氨酸甲基化降低了 NO 的生成及活性, 推测 ADMA 参与了青少年 CKD 非勺型血压的发生^[20]。

通过 Pearson 相关分析我们发现, 随着肾功能的下降, ADMA 水平明显升高, 与肌酐和血尿酸呈正相关, 与 eGFR 呈负相关, 同时发现与 hs-CRP 和 24 h 尿蛋白量呈正相关, 与左室射血分数呈负相关。通过进行多元线性回归分析, 血尿酸、超敏 C 反应蛋白、24 h 尿蛋白量是 ADMA 的相关因素。可见 CKD 患者早期 ADMA 水平升高可能与患者体内的微炎症反应状态和尿蛋白等因素相关。

非勺型血压患者昼夜 24 h 绝大部分时间处于靶器官损害状态, 血压节律异常是 CKD 进展的高危因素, 因此在降低血压的同时, 应降低血压负荷和调整血压模式, 以延缓或逆转靶器官的损害。另外, 所选用的降压药物的药理学作用需符合血压昼夜节律变化的规律, 如肾素-血管紧张素-醛固酮系统主要在夜间睡眠时被激活, 因此血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂类药物在睡前服用可有效的降低血压变异^[21]。而

CKD 患者额外补充 L-精氨酸是否可以有效的降低血压变异还有待临床的进一步研究证实。总之,降低 CKD 患者血尿酸浓度,减少尿蛋白量,控制微炎性反应状态,控制血压、减少血压变异和纠正贫血,可能降低 ADMA 浓度,进而改善左室重塑。

参 考 文 献

- [1] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. *Lancet*, 2012, 379 (9818): 815-822.
- [2] Chen XN, Pan XX, Yu HJ, et al. Analysis of cardiovascular disease in Chinese inpatients with chronic kidney disease. *Intern Med*, 2011, 50: 1797-1801.
- [3] 傅淑霞, 邢玲玲, 段建召, 等. 肾小球疾病患者高血压患病率的影响因素分析. *中国临床医学*, 2011, 18: 664-666.
- [4] Kanaoka T, Tamura K, Ohsawa M, et al. Relationship of ambulatory blood pressure and the heart rate profile with renal function parameters in hypertensive patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Hypertens*, 2012, 34: 264-269.
- [5] Lehmann MV, Zeymer U, Dechend R, et al. Ambulatory blood pressure monitoring: Is it mandatory for blood pressure control in treated hypertensive patients? Prospective observational study. *Int J Cardiol*, 2013, 168: 2255-2263.
- [6] Bouras G, Deftereos S, Tousoulis D, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a promising biomarker for cardiovascular disease? *Curr Top Med Chem*, 2013, 13: 180-200.
- [7] Aldámiz - Echevarría L, Andrade F. Asymmetric dimethylarginine, endothelial dysfunction and renal disease. *Int J Mol Sci*, 2012, 13: 11288-11311.
- [8] Wang L, Zhang D, Zheng J, et al. Actin cytoskeleton - dependent pathways for ADMA-induced NF- κ B activation and TGF- β high expression in human renal glomerular endothelial cells. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2012, 44: 918-923.
- [9] 姜黔峰, 王玉宝, 商黔惠. 高血压和代谢因素对代谢综合征患者左心室肥厚的影响. *中华高血压杂志*, 2011, 19: 172-176.
- [10] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 2009, 150: 604-612.
- [11] Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62: 201-213.
- [12] Achan V, Broadhead M, Malaki M, et al. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23: 1455-1459.
- [13] Feng Y, Zhang D, Zhang Y, et al. The mechanism of long-term low-dose asymmetric dimethylarginine inducing transforming growth factor- β expression in endothelial cells. *Int J Mol Med*, 2013, 31: 67-74.
- [14] Baylis C. Nitric oxide synthase derangements and hypertension in kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2012, 21: 1-6.
- [15] Caplin B, Leiper J. Endogenous nitric oxide synthase inhibitors in the biology of disease: markers, mediators, and regulators? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32: 1343-1353.
- [16] Pope AJ, Karuppiah K, Cardounel AJ. Role of the PRMT-DDAH-ADMA axis in the regulation of endothelial nitric oxide production. *Pharmacol Res*, 2009, 60: 461-465.
- [17] Aldámiz-Echevarría L, Andrade F. Asymmetric dimethylarginine, endothelial dysfunction and renal disease. *Int J Mol Sci*, 2012, 13: 11288-11311.
- [18] 张维忠. 血压变异研究进展和临床意义. *中华心血管病杂志*, 2011, 39: 23-24.
- [19] Kielstein JT, Donnerstag F, Gasper S, et al. ADMA increases arterial stiffness and decreases cerebral blood flow in humans. *Stroke*, 2006, 37: 2024-2029.
- [20] Kuo HC, Hsu CN, Huang CF, et al. Urinary arginine methylation index associated with ambulatory blood pressure abnormalities in children with chronic kidney disease. *J Am Soc Hypertens*, 2012, 6: 385-392.
- [21] Fabbian F, Smolensky MH, Tiseo R, et al. Dipper and non-dipper blood pressure 24-hour patterns: circadian rhythm-dependent physiologic and pathophysiologic mechanisms. *Chronobiol Int*, 2013, 30: 17-30.

(收稿日期: 2013-04-23)

(本文编辑: 杨克魁)