

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.14.033

苯磺酸氨氯地平对维持性血液透析患者残余肾功能的保护作用

张 萌¹ 陈兴强¹ 罗江宾² 陈 洁¹ 韦明辉¹

(1 三亚市人民医院肾内科 海南 三亚 572000; 2 三亚市人民医院心内科 海南 三亚 572000)

摘要 目的:研究苯磺酸氨氯地平对维持性血液透析(MHD)患者残余肾功能的保护作用,为 MHD 患者降压方案的治疗提供依据。**方法:**选取 2014 年 4 月至 2016 年 2 月我院收治的 MHD 患者 90 例,按照随机数字表法分为硝苯地平组(A 组)、血管紧张素抑制剂或血管紧张素转化酶抑制剂组(B 组)、苯磺酸氨氯地平组(C 组),每组各 30 例。各组分别给予相应药物进行治疗 12 个月,观察治疗前、治疗后 6 个月、治疗后 12 个月尿量、血生化指标、尿素清除指数(Kt/V)、残余肾尿素清除率(KRU)及心血管事件发生率。**结果:**治疗前各组患者尿量、KRU 和 Kt/V 比较无统计学差异($P>0.05$),治疗后 3 组患者尿量、KRU 均显著降低($P<0.05$),治疗后 6 个月、12 个月 B 组和 C 组尿量、KRU 显著高于 A 组($P<0.05$),B 组 C 组尿量、KRU 比较无统计学差异($P>0.05$),治疗后 6 个月、12 个月三组 Kt/V 比较无统计学差异($P>0.05$)。三组患者治疗中急性心血管事件比较无统计学差异($P>0.05$),治疗后 6 个月、12 个月 A 组和 C 组透析前高血钾发生率显著高于 B 组($P<0.05$)。治疗前、治疗后 6 个月、12 个月三组患者平均动脉压、脱水率比较无统计学差异($P>0.05$)。**结论:**苯磺酸氨氯地平具有维持血液透析患者残余肾功能的作用,相较血管紧张素抑制剂或血管紧张素转化酶抑制剂其高血钾发生率较低,值得临床推广应用。

关键词:氨氯地平;血液透析;肾功能;高血钾**中图分类号:**R459.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)14-2732-04

Protective Effect of Amlodipine Amlodipine on Residual Renal Function in Patients with Maintenance Hemodialysis

ZHANG Meng¹, CHEN Xing-qiang¹, LUO Jiang-bin², CHEN Jie¹, WEI Ming-hui¹

(1 Department of Nephrology, Sanya People's Hospital, Sanya, Hainan, 572000, China;

2 Department of Cardiology, Sanya People's Hospital, Sanya, Hainan, 572000, China)

ABSTRACT Objective: To study the protective effect of amlodipine on residual renal function in maintenance hemodialysis patients, and to provide the basis for the treatment of maintenance hemodialysis patients. **Methods:** A total of 2014 admitted to our hospital from April to 2016 Feb maintenance hemodialysis patients 90 cases, which were randomly divided into nifedipine group (group A), angiotensin inhibitors or angiotensin converting enzyme inhibitor group (group B) and amlodipine group (group C), each group with 30 cases. Each group were treated with corresponding drugs for 12 months, urine volume, blood biochemical indexes, urea clearance index (Kt/V), residual renal urea clearance rate (KRU) and cardiovascular events were observed before and after treatment for 6 months and 12 months after treatment. **Results:** Before treatment the urine volume, KRU and Kt/V, is no statistical difference ($P>0.05$). The urine volume and KRU were significantly decreased in the 3 groups after treatment ($P<0.05$), after 6 months and 12 months, group B and group C were significantly higher than those in group A ($P<0.05$), there was no significant difference in urine volume and KRU between the group C and the group B ($P>0.05$), after 6 months and 12 months, there was no significant difference between the three groups Kt/V ($P>0.05$). There was no significant difference between the three groups in the treatment of acute cardiovascular events ($P>0.05$), after treatment 6 months and 12 months group A and group C before dialysis hyperkalemia incidence was significantly higher than that in group B ($P<0.05$). Before treatment, 6 months and 12 months after treatment, there was no significant difference in mean arterial pressure and dehydration rate between the three groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Amlodipine Besylate has maintenance hemodialysis patients with residual renal function, the rate is low compared to the vascular tension inhibitors or angiotensin converting enzyme inhibitors the hyperkalemia, worthy of clinical application.

Key words: Amlodipine; Hemodialysis; Renal function; Hyperkalemia**Chinese Library Classification(CLC):** R459.5 **Document code:** A**Article ID:** 1673-6273(2017)14-2732-04

前言

作者简介:张萌(1977-),女,本科,主治医师,从事血液净化技术方面的研究,E-mail: 13976791014@163.com

(收稿日期:2016-09-27 接受日期:2016-10-25)

近年来,随着我国社会的发展和人口老龄化,慢性肾病的发病逐渐增高^[1]。根据统计目前中国已有超过 24 万的慢性肾病患者接受血液透析治疗^[2]。高血压是维持性血液透析(Maintenance Hemodialysis,MHD)最常见的合并症之一,研究表明,临床上超过 70%的 MHD 患者存在高血压现象^[3,4]。而高血压不仅

可以破坏 MHD 患者的残余肾功能,还可能增加患者心血管事件和死亡的发生率,因此对 MHD 的患者进行规范的降压治疗非常重要^[5]。目前临床上用于 MHD 降压治疗的主要药物包括钙离子拮抗剂、血管紧张素受体拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂等,降压效果较好^[6,7]。苯磺酸氨氯地平是二氢吡啶类钙拮抗剂,该药可以作用于肾小球入球和出球小动脉,起到降低肾小球内压,保护肾功能的作用。但对于何种药物对患者残余肾功能保护作用更佳仍尚无定论。本研究选择我院收治的 MHD 患者进行了对照研究,旨在为维持性血液透析患者降压方案的治疗提供依据,现报道如下。

1 资料和方法

表 1 三组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between three groups

Groups	N	Age (years)	Gender (M/F)	Weight (kg)	Maintenance dialysis time (month)	Systolic Blood pressure (mmHg)	Diastolic blood pressure (mmHg)
Group A	30	50.8± 14.2	17:13	57.2± 10.3	3.7± 1.6	129.4± 15.3	70.4± 9.2
Group B	30	51.4± 15.8	16:14	58.4± 9.8	3.6± 1.8	126.5± 14.8	69.3± 10.1
Group C	30	49.7± 16.2	18:12	57.4± 11.2	3.4± 1.8	128.3± 15.2	71.4± 10.8
F or χ^2		2.642	3.023	2.334	0.742	3.563	2.884
P		0.732	0.128	0.556	0.738	0.667	0.765

1.2 研究方法

1.2.1 血液透析治疗 所有患者均进行规律的 MHD 治疗,应用德国 Fresenius 血液透析机,选择 FreseniusF6 过滤器或 Minntech P1350 过滤器,透析流量 500 mL/min,血流量 200~400 mL/min,透析液均为标准碳酸氢盐透析液,温度维持在 36.5~37℃。

1.2.2 降压药物治疗 A 组给予硝苯地平(石药集团欧意药业有限公司生产,规格 10 mg× 100 片/,国药准字 H13021315)10~20 mg/d,B 组给予血管紧张素受体抑制剂缬沙坦(北京诺华公司生产,规格 80 mg× 7 片,国药准字 H20040217)80~160 mg/d,或血管紧张素转化酶抑制剂卡托普利(中美上海施贵宝制药有限公司生产,规格:12.5 mg× 10 片,国药准字 H31022986)治疗,C 组给苯磺酸氨氯地平(辉瑞制药有限公司生产,规格 5 mg× 7 片,国药准字 H20000708,批号 20141203)5~10 mg/d 治疗,患者规律服药,治疗期间根据患者病情和降压效果调整用药,使收缩压维持在 95~150 mmHg,舒张压维持在 60~90 mmHg,治疗时间不少于 12 个月。若患者出现无法承受治疗,突发意识丧失、心肌梗死、心力衰竭等停药,剔除研究。

1.3 观察指标^[9]

观察治疗前、治疗后 6 个月、治疗后 12 个月尿量、血生化指标、血压变化、残余肾功能、心血管事件发生率。记录缓和透析前后肌酐(Cr)、尿素氮(BUN),计算尿素清除指数(Kt/V) = $-\ln(R-0.008 \times t) + (4-3.5 \times R) \times UR/W$,R 为透析后 BUN 与透析前 BUN 比值,t 为维持血液透析时间,W 为透析后体重,UF 为滤过量。残余肾尿素清除率(KRU) = (尿尿素× 尿量) / (尿液收集起始时血尿素× 0.25+ 尿液收集结束时血尿素× 0.75× 时

1.1 临床资料

选取 2014 年 4 月至 2016 年 2 月我院收治的 MHD 患者 90 例,纳入标准^[9]:(1)患者接受 MHD 治疗,24 h 尿量不少于 500 mL;(2)透析时间 <1 年,透析频率为每周 3 次;(3)使用单一降压药物治疗,血压控制稳定;(4)患者对研究知情同意,签署知情同意书。排除标准:(1)进行血液滤过和血液灌注治疗患者;(2)有严重心血管疾病、肝脏疾病患者;(3)不能进行规律检查,无法进行研究的患者。按照随机数字表法分为硝苯地平组(A 组)、血管紧张素抑制剂或血管紧张素转化酶抑制剂组(B 组)、苯磺酸氨氯地平组(C 组),每组各 30 例,三组患者年龄、性别构成、体质量、维持透析时间、收缩压和舒张压等一般比较无统计学差异($P>0.05$),具有可比性,详见表 1。

间)。

1.4 诊断标准

高血压:如透析期间患者血钾 >5.5 mmol/L 诊断为高血压。急性心血管事件:患者出现心绞痛或心肌梗死、阵发性房颤或频发室早 S3 级以上、急性左心衰竭视为急性心血管事件^[10,11]。

1.5 统计学方法

通过 SPSS19.0 统计软件分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料以均数± 标注差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间数据比较应用单因素方差分析(ANOVA),两组间比较应用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者尿量、KRU 和 Kt/V 比较

治疗前各组患者尿量、KRU 和 Kt/V 比较无统计学差异($P>0.05$),治疗后 3 组患者尿量、KRU 显著降低,Kt/V 显著升高($P<0.05$),治疗后 6 个月、12 个月 B 组和 C 组尿量、KRU 显著高于 A 组($P<0.05$),B 组 C 组尿量、KRU 比较无统计学差异($P>0.05$)。治疗后 6 个月、12 个月三组 Kt/V 比较无统计学差异($P>0.05$)。见表 2。

2.2 治疗过程中各组高血压、急性心血管事件发生率比较

三组患者治疗中急性心血管事件比较无统计学差异($P>0.05$),治疗后 6 个月、12 个月 A 组和 C 组透析前高血压发生率显著高于 B 组($P<0.05$),详见表 3。

2.3 各组患者平均动脉压、脱水量比较

治疗前、治疗后 6 个月、治疗后 12 个月三组患者平均动脉压、脱水量比较无统计学差异($P>0.05$),详见表 3。

表 2 各组患者尿量、KRU 和 Kt/V 比较($\bar{x}\pm s$, n=30)Table 2 Comparison of urine volume, KRU and Kt/V in all groups($\bar{x}\pm s$, n=30)

Groups	Time	Urine volume(mL)	KRU	Kt/V
Group A	Before treatment	840.8± 201.4	6.23± 1.82	1.28± 0.32
	After 6 month	752.6± 212.3 ^b	4.73± 1.67 ^b	1.33± 0.31
	After 12 month	575.4± 182.5 ^b	3.45± 1.42 ^b	1.38± 0.28 ^b
Group B	Before treatment	854.8± 212.6	6.25± 1.87	1.30± 0.31
	After 6 month	777.2± 214.3 ^{ab}	5.48± 1.27 ^{ab}	1.35± 0.28
	After 12 month	640.4± 202.4 ^{ab}	4.32± 1.07 ^{ab}	1.36± 0.28 ^b
Group C	Before treatment	845.6± 201.5	6.24± 1.85	1.31± 0.32
	After 6 month	765.4± 205.4 ^{ab}	5.45± 1.26 ^{ab}	1.34± 0.25
	After 12 month	630.2± 187.5 ^{ab}	4.25± 1.08 ^{ab}	1.35± 0.26 ^b

Note: compared with group A ^aP<0.05; compared with before treatment ^bP<0.05.

表 3 各组患者平均动脉压、脱水水量比较

Table 3 Comparison of mean arterial pressure and dehydration of the patients in each group

Groups	Treatment time	Acute cardiovascular events [n(%)]	The incidence of hyperkalemia [n(%)]	Mean arterial pressure (mmHg)	Dewatering (mL)
Group A (n=30)	Before treatment	-	-	90.6± 11.5	-
	After 6 month	0(0.0)	12(42.7) ^a	85.4± 11.8 ^b	580.2± 211.4
	After 12 month	1(3.9)	13(50.0) ^a	86.6± 11.5 ^b	950.4± 242.5
Group B (n=30)	Before treatment	-	-	88.2± 10.4	-
	After 6 month	0(0.0)	18(62.1)	84.3± 12.1 ^b	568.4± 205.2
	After 12 month	1(3.7)	22(81.5)	86.4± 10.7 ^b	948.3± 235.4
Group C (n=30)	Before treatment	-	-	89.4± 11.2	-
	After 6 month	1(3.6)	11(39.3) ^a	85.3± 10.8 ^b	573.5± 215.4
	After 12 month	1(3.6)	13(46.4) ^a	86.8± 11.5 ^b	938.3± 205.8

Note: compared with group B ^aP<0.05; compared with before treatment ^bP<0.05.

3 讨论

MHD 是指利用血液透析或腹膜透析挽救患者的生命,是延长尿毒症患者生命的过渡方法。近年来,随着我国社会的发展和人口老龄化,慢性肾病的发病逐渐增高,由此产生的终末期肾病患者也逐年增加,接受血液透析治疗的患者不断增加。对于血液透析患者,残余肾功能非常重要。研究显示,残余肾功能对患者的营养状况和生存率都有一定关系^[12]。维持较好的残余肾功能不仅有利于水、钠、钾等电解质的排除,还有利于清除血液中的毒素,促进促红细胞生成素和维生素 D 的生成,同时对于降低患者液体符合,改善心功能有重要关系。然而,近年来的有报道显示,接受血液透析治疗的患者虽然在一定程度上降低了患者症状,但残余肾功能较非血液透析患者更易减退^[13]。Hara T 等^[14]报道称,接受 MHD 治疗的患者 1 年内残余肾功能降低为 45.3~68.4%。因此寻找保护残余肾功能的方法对于提高终末期肾病的疗效具有非常重要的意义。

近年来研究发现,应用降压药物治疗除可以控制血压外,还具有独立的保护肾脏功能^[15]。目前临床上用于 MHD 降压治

疗的主要药物包括钙离子拮抗剂、血管紧张素受体拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂等,降压效果较均好。但对于何种药物对患者残余肾功能保护作用更佳仍尚无定论。本研究选择我院收治的 MHD 患者进行了对照研究。其中硝苯地平具有抑制 Ca²⁺ 内流作用,能松弛血管平滑肌,扩张冠状动脉,增加冠脉血流量,提高心肌对缺血的耐受性,同时能扩张周围小动脉,降低外周血管阻力,从而使血压下降^[16]。缬沙坦为血管紧张素 II 受体拮抗剂,它对 I 型受体(AT1)有高度选择性,还可抑制 AT1 受体所介导的肾上腺球细胞释放醛固酮^[17]。卡托普利为血管紧张素转化酶抑制剂,主要作用于肾素-血管紧张素-醛固酮系统,通过抑制血管紧张素转换酶,阻止血管紧张素 I 转换或血管紧张素 II,并能抑制醛固酮分泌,减少水钠潴留,起到降压作用。苯磺酸氨氯地平是二氢吡啶类钙拮抗剂,它可以选择性抑制钙离子跨膜进入平滑肌细胞和心肌细胞,起到扩张外周动脉,降低外周血管阻力,从而降低血压作用^[18]。本研究结果发现,治疗后 3 组患者尿量、残余肾功能均显著降低,治疗后 6 个月、12 个月 B 组及 C 组患者尿量、KRU 显著高于 A 组,而 B 组及 C 组尿量、KRU 比较无统计学差异。表明血管紧张素抑制

剂或血管紧张素转化酶抑制剂和苯磺酸氨氯地平对 MHD 患者残余肾功能的保护作用更强。目前对于血管紧张素抑制剂或血管紧张素转化酶抑制剂在肾病治疗中的作用已经得到了认同^[19]。硝苯地平与苯磺酸氨氯地平均为钙拮抗剂类药物。最近研究表明,钙拮抗剂类药物对肾脏出、入球小动脉作用不同,其中苯磺酸氨氯地平可以同时作用于 L、N 型钙离子通道,因此可以同时抑制入球和出球小动脉平滑肌收缩,起到降低肾小球内压,保护肾功能的作用,这一机制与血管紧张素抑制剂或血管紧张素转化酶抑制剂不同^[20]。从本研究结果来看苯磺酸氨氯地平对肾脏的保护作用优于硝苯地平。其原因可能与苯磺酸氨氯地平降压作用更持久,对 L、N 型钙离子通道作用更强有关。

本研究还对三组患者治疗过程中各组高血压、急性心血管事件发生率进行了比较。从结果来看,治疗后 12 个月 C 组和 A 组透析前高血压发生率显著低于 B 组。结果表明血管紧张素抑制剂或血管紧张素转化酶抑制剂更易发生高血压。高血压是血液透析中的常见并发症,被称为慢性肾病的“隐形杀手”,发生高血压的患者可以增加心血管意外的风险。血管紧张素抑制剂或血管紧张素转化酶抑制剂的主要副作用是引发高血压,虽然这种副作用是一过性的,消失很快,但同样不容忽视。而苯磺酸氨氯地平高血压发生率低于血管紧张素抑制剂或血管紧张素转化酶抑制剂,这对慢性肾病的治疗有重要意义。

综上所述,苯磺酸氨氯地平具有更好的 MHD 患者残余肾功能的作用,相较血管紧张素抑制剂或血管紧张素转化酶抑制剂其高血压发生率较低,值得临床推广应用。

参考文献(References)

- [1] Chen JB, Cheng BC, Yang CH, et al. An association between time-varying serum albumin level and the mortality rate in maintenance haemodialysis patients:a five-year clinical cohort study [J]. BMC Nephrol, 2016, 17(1): 117
- [2] Rathi TK, Dhrolia MF, Imtiaz S. More hostile dyslipidaemia in chronic kidney disease patients on maintenance haemodialysis than on conservative management [J]. J Pak Med Assoc, 2016, 66(8): 928-931
- [3] Poppelaars F, Gaya da Costa M, Berger SP, et al. Strong predictive value of mannose-binding lectin levels for cardiovascular risk of hemodialysis patients[J]. J Transl Med, 2016, 14(1): 236
- [4] Chen Y, Ding Y, Liu Z, et al. Long-term outcomes in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-positive eosinophilic granulomatosis with polyangiitis patients with renal involvement:a retrospective study of 14 Chinese patients[J]. BMC Nephrol, 2016, 17(1): 101
- [5] Michelis R, Sela S, Zeitun T, et al. Unexpected Normal Colloid Osmotic Pressure in Clinical States with Low Serum Albumin [J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0159839
- [6] 朱卫华. 缬沙坦联合氨氯地平治疗原发性高血压的临床疗效观察 [J]. 辽宁医学院学报, 2014, 35(1): 27-29
Zhu Wei-hua. Observation of the Clinical Curative Effect of Valsartan Combined with Amlodipine in the Treatment of Essential Hypertension [J]. Journal of Liaoning Medical University, 2014, 35(1): 27-29
- [7] Santos PR, Silveira Monteiro DL, de Paula PH, et al. Dyspepsia is Associated with Low Protein and Caloric Intake among End-Stage Renal Disease Patients[J]. Int J Vitam Nutr Res, 2015, 85(3-4): 112-118
- [8] Kim YJ, Jeon HJ, Kim YH, et al. Overhydration measured by bioimpedance analysis and the survival of patients on maintenance hemodialysis:a single-center study [J]. Kidney Res Clin Pract, 2015, 34(4): 212-218
- [9] Li W, Zhang S. Risk Factors of Parathyroid Dysfunction in Elderly Patients with Chronic Kidney Disease Undergoing Hemodialysis[J]. Adv Clin Exp Med, 2015, 24(6): 1007-1012
- [10] Hirai K, Ookawara S, Morishita Y. Sarcopenia and Physical Inactivity in Patients With Chronic Kidney Disease [J]. Nephrourol Mon, 2016, 8(3): e37443
- [11] Ribitsch W, Schneditz D, Franssen CF, et al. Increased Hepato-Splanchnic Vasoconstriction in Diabetics during Regular Hemodialysis[J]. PLoS One, 2015, 10(12): e0145411
- [12] Shapir N, Miari R, Blum S, et al. Preclinical and Preliminary Clinical Evaluation of Genetically Transduced Dermal Tissue Implants for the Sustained Secretion of Erythropoietin and Interferon α [J]. Hum Gene Ther Clin Dev, 2015, 26(4): 216-227
- [13] Brodowska-Kania D, Rymarz A, Gibin Ski K, et al. First year survival of patients on maintenance dialysis treatment in Poland [J]. Nagoya J Med Sci, 2015, 77(4): 629-635
- [14] Hara T, Mukai H, Nakashima T, et al. Factors Contributing to Erythropoietin Hyporesponsiveness in Patients on Long-Term Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis:A Cross-Sectional Study [J]. Nephron Extra, 2015, 5(3): 79-86
- [15] Wang F, Wu S, Ruan Y, et al. Correlation of serum 25-hydroxyvitamin D level with vascular calcification in hemodialysis patients[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(9): 15745-15751
- [16] Ali AR, El-Reshaid K. Wegner's granulomatosis developing for the first time in a patient eight years after starting maintenance hemodialysis[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2015, 26(6): 1262-1265
- [17] Kurita N, Akizawa T, Fukagawa M, et al. Contribution of dysregulated serum magnesium to mortality in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism:a 3-year cohort study [J]. Clin Kidney J, 2015, 8(6): 744-752
- [18] Joson CG, Henry SL, Kim S, et al. Patient-Reported Factors Associated With Poor Phosphorus Control in a Maintenance Hemodialysis Population[J]. J Ren Nutr, 2016, 26(3): 141-148
- [19] Hemayati R, Lesanpezheshki M, Seifi S. Association of dialysis adequacy with nutritional and inflammatory status in patients with chronic kidney failure [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2015, 26(6): 1154-1160
- [20] Mori H, Kobara H, Tsushimi T, et al. Reduction effect of bacterial counts by preoperative saline lavage of the stomach in performing laparoscopic and endoscopic cooperative surgery [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(42): 15763-15770