

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.34.011

苯磺酸氨氯地平对维持性血液透析患者残余肾功能的影响*

邓菲,洪大情,何强,冯韵霖,王莉

(四川省医学科学院/四川省人民医院肾脏内科,四川成都 610072)

[摘要] **目的** 使用不同类型的降压药物,在对维持性血液透析患者进行降压治疗的同时,对比观察其对维持性血液透析患者残余肾功能、电解质及心血管事件的影响,从而探讨适合维持性血液透析患者的降压治疗方案。**方法** 采用单中心前瞻性研究,纳入本院血液透析中心符合入选标准的维持性血液透析患者共 60 例。将其分为使用苯磺酸氨氯地平(A组)、使用硝苯地平或非洛地平(B组)、使用血管紧张素受体抑制剂(ARB)及血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)药物(C组)3组,观察时间 18 个月,定期检测各项血生化指标、尿量,记录心血管事件发生率并计算 Kt/V 及残余肾功能。**结果** 治疗前 3 组患者各项指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。研究结束时,3 组患者残余肾功能均有下降,其中,B 组下降最明显($P<0.05$)。尿量和脱水量方面比较,B 组尿量减少最快,超滤量增加最多($P<0.05$),其余两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。高钾血症发生率及心血管事件发生率方面比较,C 组均为最高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 相较于其他类型的 CCB 药物,苯磺酸氨氯地平有更好保护维持性血液透析患者残余肾功能及尿量的作用。

[关键词] 肾透析;苯磺酸氨氯地平;残余肾功能**[中图分类号]** R692.5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)34-4784-03

The effect of amlodipine on residual renal function in maintenance hemodialysis patients*

Deng Fei, Hong Daqing, He Qiang, Feng Yunlin, Wang Li

(Sichuan Academy of Medical Sciences & Department of Nephrology, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China)

[Abstract] **Objective** To compare the effect of different types of anti-hypertensive drugs on residue renal function of maintenance hemodialysis patients, electrolytes and cardio-renal events, and to determine appropriate anti-hypertensive therapy for MHD patients. **Methods** This was a single center cohort study. A total of 60 MHD patients in our hemodialysis center were enrolled, and divided to three groups using amlodipine only, Nifedipine/felodipine only and RAS inhibitors respectively. The follow-up was 18 months. Biochemical parameters and urine volume were measured regularly. We recorded cardiovascular events and calculated Kt/V and residue renal function. **Results** There was no difference in baseline parameters among these three groups($P>0.05$). At the end of the study, the residue renal function in three groups all decreased, among which the Nifedipine group has the lowest level($P<0.05$). For urine volume and ultrafiltration volume, Nifedipine group has the mostly decreased urine volume and mostly increased($P<0.05$). Ultrafiltration volume, and there no difference between the other 2 groups($P>0.05$). The incidence of hyperkalemia and cardiovascular events was the highest in RAS group($P<0.05$), but the different had no statistical significance($P>0.05$). **Conclusion** Amlodipine has a benefit to protect the residue renal function and urine volume of patient compared to other types of calcium channel blockers.

[Key words] renal dialysis; amlodipine; residual renal function

近年来,终末期肾脏病(ESRD)患者的残余肾功能(RRF)水平受到国内外许多学者的关注^[1]。许多学者报道 RRF 对血液透析患者营养状况、透析充分性、生活质量、病死率都有显著的影响^[2-4],如何保护维持性血液透析患者 RRF 成为目前研究的热点。降压药物通过对血压的控制有助于改善 RRF,研究发现部分降压药物可帮助改善 RRF,但主要是对血管紧张素受体抑制剂(ARB)及血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)的研究上。本研究探讨苯磺酸氨氯地平在维持性血液透析(MHD)患者治疗中的疗效,观察其是否亦有保护 MHD 患者残余肾功能的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 筛选出本院血液透析中心尚有残余肾功能存

在的维持性血液透析患者 60 例。入选条件:(1)24 h 尿量大于 500 mL;(2)透析时间小于 1 年,均为每周规律血液透析 3 次且未进行血液滤过及血液灌流治疗;(3)无严重心血管疾病(心脏功能 II 级以上);(4)使用单一降压药物,血压控制稳定(100~150/60~90 mm Hg);(5)每 6 个月能进行规律检查的患者。采取队列研究方式,将其分为使用苯磺酸氨氯地平(A组)、使用硝苯地平或非洛地平(B组)、使用 ARB 及 ACEI 类药物(C组)3 组。3 组患者基线特征及血压情况比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

1.2 方法

1.2.1 血液透析 3 组患者均选择每周三(或周四)透析前进行研究观察并采集数据。采用德国 Fresenius 血液透析机,选

* 基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研课题基金资助项目(130206);四川省医学会专项科研课题基金资助项目(SHD14-09)。作者简介:邓菲(1980—),主治医师,本科,主要从事肾脏病血液透析及血管通路的临床研究。

择使用 FreseniusF6 型滤器或 Minntech P1350 型滤器。血流量 200~400 mL/min, 透析液流量 500 mL/min, 透析液温度 36.5~37.0 °C, 透析液为标准碳酸氢盐溶液。

1.2.2 药物治疗 要求 3 组患者收缩压维持在 95~150 mm Hg, 舒张压维持在 60~90 mm Hg, 根据血压可增减单一降压药物剂量, 必要时可联用 α 受体阻滞剂。对于需要联合 3 种或以上降压药物方能控制血压者, 或血压过低无法继续承受用药者, 以及出现突发事件如突然意识丧失、心绞痛或心肌梗死、严重急性左心衰等情况时, 剔除本研究。

表 1 3 组患者基线人口学特征及基础血压情况比较

变量	A 组	B 组	C 组
年龄(岁)	49±23	52±14	48±18
男[n(%)]	10(50.00)	13(65.00)	12(60.00)
女[n(%)]	10(50.00)	7(35.00)	8(40.00)
体质量(kg)	56.4±16.8	57.3±18.4	60.3±16.3
维持透析时间(月)	3.8±1.9	2.9±1.8	3.2±1.4
坐位收缩压(mm Hg)	128.0±18.0	124.0±13.0	126.0±28.0
坐位舒张压(mm Hg)	70.0±13.0	68.0±16.0	70.0±12.0

1.2.3 血压、尿量和生化指标的检测 记录患者平时血压、心率、24 h 尿量。平均每 6 个月测定患者透析前、后肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、清蛋白(Alb)、血红蛋白(Hgb)、尿尿素等指标。同时治疗后每 6 个月测定 3 组患者尿素清除指数(Kt/V); $Kt/V = -\ln(R - 0.008 \times t) + (4 - 3.5 \times R) \times UF/W$, 其中, Ln 为自然对数, R 为透析后 BUN 与透析前 BUN 的比值, t 为透析时间(h), UF 为超滤量(L), W 为透析后体质量(kg)。根据中华肾病学会 2010 年血液净化标准操作规程, 使用公式残余肾尿素清除率(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 × 时间), 其中, 尿量单位为 mL, 时间单位为 min, 尿液收集从透析前 24 h 开始, 共收集 24 h 的尿液, 采取每周周三(或周四)的透析间期收集尿液及采血。然后取均值以减小误差。

1.2.4 高钾血症和急性心血管事件发生率的监测 记录 3 组患者每 6 个月发生高钾血症和心血管事件的情况, 观察时间持续 18 个月。血钾大于 5.5 mmol/L 为高钾血症。患者出现: (1)急性左心衰; (2)心绞痛或心肌梗死; (3)阵发性房颤或频发室早 LOWN'S3 级以上, 认定为出现急性心血管事件。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件对数据进行分析处理, 所有计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料采用 χ^2 检验, 组间比较行 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 尿量及残余肾功能的比较 治疗前 3 组患者尿量及残余肾功能方面比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。研究结束时, 3 组患者残余肾功能及尿量均有所下降(图 1~2)。其中, RRF 比较, B 组最低, A 组次之, C 组最高。24 h 尿量比较, 同样为 B 组最低, A、C 组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 2。

2.2 高钾血症和心血管事件发生率的比较 高钾血症发生率, 在观察时间 6 个月、12 个月、18 个月时, C 组最高(图 3)。发生急性心血管事件中, 各组累积发生例数, C 组最高(4 例), 但差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 3。

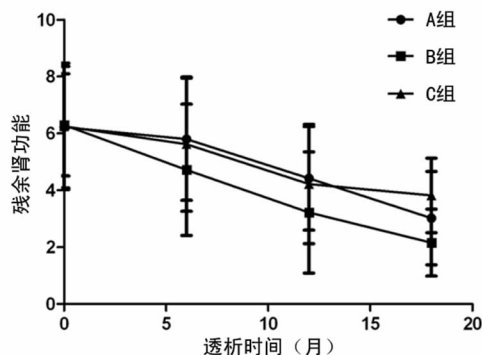


图 1 3 组患者 18 个月 RRF 变化情况

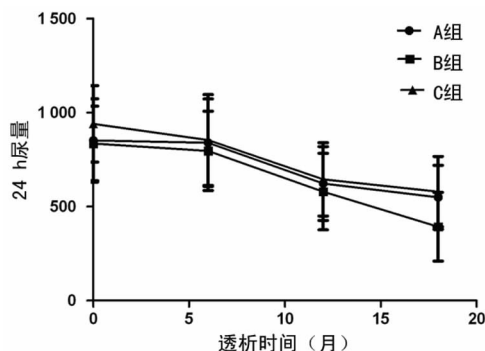


图 2 3 组患者 18 个月 24 h 尿量变化情况

表 2 3 组患者尿量、RRF 和 Kt/V 的变化情况比较

组别	时间(月)	完成例数(n)	尿量(mL)	残余肾功能	Kt/V
A 组	0	20	850.0±221.4*	6.22±2.14*	1.35±0.37
	6	20	840.0±232.5	5.80±2.15	1.38±0.32
	12	18	620.0±196.2	4.42±1.82	1.28±0.38
B 组	0	20	830.0±198.6*	6.30±1.80*	1.25±0.40
	6	19	790.0±211.3	4.72±2.31	1.33±0.26
	12	19	580.0±203.3	3.22±2.13	1.42±0.24
C 组	0	20	940.0±203.2*	6.25±2.22*	1.20±0.43
	6	20	850.0±241.6	5.62±2.36	1.38±0.32
	12	16	640.0±195.1	4.22±2.10	1.51±0.21
	18	15	580.0±187.3	3.82±1.31	1.37±0.28

*: $P > 0.05$, 3 组间两两比较; Δ : $P < 0.05$, 与 A 组和 C 组比较。

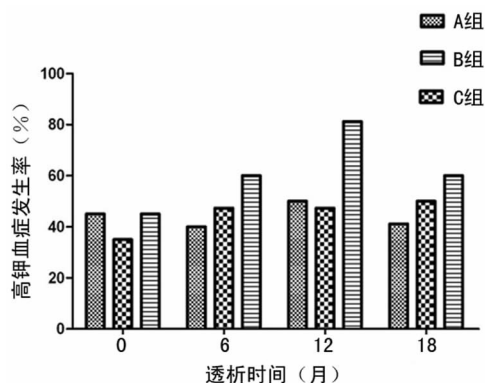


图 3 3 组患者 18 个月透析前高钾血症发生情况 (%)

表 3 3 组患者透前高钾率、平均动脉压、脱水量和急性心血管事件的变化情况比较

组别	时间 (月)	完成例数 (n)	透前高钾 [n(%)]	发生急性 心血管事件	平均动脉压 (mm Hg)	每次脱水量 (mL)
A 组	0	20	9(45.0)	0	90.3±10.2	510±200.6
	6	20	8(40.0)	0	84.4±9.2	580±286.4
	12	18	9(50.0)	1	86.5±6.3	950±330.4
	18	17	7(41.1)*	0	75.5±10.4#	1 120±361.4
B 组	0	20	7(35.0)	0	88.6±9.2	550±202.8
	6	19	9(47.3)	0	85.1±10.2	620±286.5
	12	19	9(47.3)	0	80.3±10.6	850±320.5
	18	14	7(50.0)*	0	78.3±7.2#	1 530±675.8 [△]
C 组	0	20	9(45.0)	0	86.3±8.6	560±233.6
	6	20	12(60.0)	1	90.1±7.2	540±244.7
	12	16	13(81.2)	2	85.6±8.6	780±313.5
	18	15	9(60.0)*	1	76.3±7.5#	1 025±344.7

*: $P>0.05$, 3 组间两两比较; #: $P>0.05$, 3 组间两两比较; Δ : $P<0.05$, 与 A 组和 C 组比较。

2.3 平均动脉压和透析脱水量的比较 治疗前、后, 3 组患者每次透前监测的平均动脉压比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗前, 3 组患者透析脱水量比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗到 18 个月时, B 组患者透析脱水量明显高于 A 组和 C 组 ($P<0.05$); A 组和 C 组间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 3。

3 讨 论

目前, 慢性肾脏疾病已经成为中国日益严重的公共卫生问题, 中国血液净化病例信息登记系统 (CNDRS) 2012 数据统计显示, 中国已有 24 万余例患者进行血液透析, 但其中透析龄大于 5 年的患者仅占 16.0%。

近年来, 血液透析患者的 RRF 受到较多的关注。RRF 对透析患者的营养状况、生存率都存在一定的影响。其不但利于水、钠、钾离子等排泄, 同时还利于中分子毒素的清除, 改善炎症状态, 也能生成促红细胞生成素 (EPO) 和活性维生素 D。更重要的是, RRF 有助于减轻血液透析患者的水负荷, 改善左室心肌肥厚, 降低了患者透析并发症发生率和病死率^[1-6]。但有研究发现, 血液透析患者的 RRF 相比非血液透析患者更容易减退^[7], 血液透析患者维持透析 1 年后, RRF 可以下降 66.4%^[8]。如何有效保护 RRF 是值得重视的问题。

多项研究显示降压治疗对于维持 RRF 有积极的作用^[9-10]。随着研究的深入, 有研究者认识到降压药物有可能在控制血压以外, 具有独立保护 RRF 的作用。前期研究集中在 RAS 阻断剂。2007 年有新证据证实不同 CCB 对出、入球小动脉的作用不同, 取决于 CCB 作用的 Ca^{2+} 通道亚型。氨氯地平能同时作用于 L、N 型钙通道的 CCB, 所以它能同时抑制入球和出球小动脉血管平滑肌的收缩, 降低肾小球内压^[11]。因此, 与其他 CCB 比较, 氨氯地平可能存在不一样的肾脏保护作用。Krimholtz 等^[12]报道在相同血压水平的情况下, 坎地沙坦和氨氯地平对 ACR 的影响是类似的。也有研究证实, 单药使用苯磺酸氨氯地平, 除了控制血压以外, 可以有效改善 CKD 患者的蛋白尿、尿 ACR 和尿酸代谢^[13]。其机制可能源于氨氯地平对

肾小球系膜细胞增殖的影响。有研究发现氨氯地平可以调节 smad6, 7 的表达, 从而保护了肾小球系膜细胞^[14]。也有研究证实, 氨氯地平可以减少尿毒症患者体内的胍基丙酸所导致的残存肾脏的 ColII 的沉积, 从而达到和 RAS 阻断剂类似的保肾效果^[15], 提示氨氯地平有着独立于降压作用以外的肾脏保护作用。

本研究发现, 3 组患者的 RRF 均有不同程度的下降。观察过程中, 各组的平均动脉压比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 因此, 对 RRF 的保护作用, 有可能是独立于降压作用之外的。相对而言, C 组对 RRF 的保护最优 ($P<0.05$), A 组虽然不如 C 组, 与 B 组比较, RRF 下降趋势也有所延缓。尿量方面比较, A 组和 C 组间差异无统计学意义, 均优于 B 组。同时, C 组引起的高钾血症发生率及心血管事件在 3 组中最高 (3 组间比较差异无统计学意义, 可能与样本量偏小有关)。3 组患者透析脱水量比较, B 组在后期是最高的 ($P<0.05$)。鉴于脱水量增加会加快 RRF 的丢失, 这种恶性循环可能也是 B 组 RRF 下降速度最快的原因之一。

参考文献

- [1] Perl J, Bargman JM. The importance of residual kidney function for patients on dialysis: a critical review[J]. Am J Kidney Dis, 2009, 53(6): 1068-1081.
- [2] Guzzo I, Mancini E, Wafo SK, et al. Residual renal function and nutrition in young patients on chronic hemodialysis[J]. Pediatr Nephrol, 2009, 24(7): 1391-1397.
- [3] Copley JB, Lindberg JS. Nontransplant therapy for dialysis-related amyloidosis[J]. Semin Dial, 2001, 14(2): 94-98.
- [4] Erkan E, Moritz M, Kaskel F. Impact of residual renal function in children on hemodialysis[J]. Pediatr Nephrol, 2001, 16(11): 858-861.
- [5] Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, et al. The relative importance of residual renal function compared with peritoneal clearance for patient survival and quality of life: an analysis of the netherlands cooperative study on the adequacy of dialysis (NECOSAD)-2[J]. Am J Kidney Dis, 2003, 41(6): 1293-1302.
- [6] Guzzo I, Mancini E, Wafo SK, et al. Residual renal function and nutrition in young patients on chronic hemodialysis[J]. Pediatr Nephrol, 2009, 24(7): 1391-1397.
- [7] Iest CG, Vanholder RC, Ringoir SM. Loss of residual renal function in patients on regular hemodialysis[J]. Int J Artif Organs, 1989, 12(3): 159-164.
- [8] 郭云珊, 袁伟杰, 刘明媛, 等. 1, 25(OH)2D3 抑制甲状旁腺激素对维持性血液透析患者残余肾功能的影响[J]. 中国血液净化, 2005, 4(8): 420-423.
- [9] Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S, et al. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Lancet, 2009, 373(9668): 1009-1015.
- [10] Agarwal R, Sinha AD. Cardiovascular (下转第 4789 页)

CCP 抗体试剂进行检测有关。有研究^[15]发现,在早期 RF 阴性的 RA 患者中,第 3 代 CCP 抗体的灵敏度显著高于第 2 代 CCP 抗体。单一检测指标阳性在 UA 转化为 RA 的转化率中以 CCP 抗体最高(69.23%),与国内报道^[16]的 75%相近,其次是 ICTP(50.00%)。联合检测任意 2 种检测指标阳性中,从高到低依此为:ICTP+CCP 抗体、CCP 抗体+RF、ICTP+RF;从联合检测指标的个数来看,3 种检测指标均阳性的 UA 患者转化为 RA 的转化率最高达 100%,说明随着阳性检测指标数目的增多,UA 患者越容易转化为 RA,这 3 项指标对 UA 转化为 RA 的发展具有较好的预测价值。因此,对于 UA 患者可以联合检测这 3 项指标,以预测其分化发展,提高早期 RA 的诊断,以便将 RA 的治疗窗口期前移,对改善早期 RA 的预后具有重要意义。

参考文献

- [1] 李中青,李莉,李从力,等.未分化关节炎 162 例抗 CCP 抗体检测及 3 年随访分析[J].基层医学论坛,2014,18(34):4693-4695.
- [2] Mjaavatten MD, Heijdel D, Uhlig T, et al. The likelihood of persistent arthritis increases with the level of anti-citrullinated peptide antibody and immunoglobulin M rheumatoid factor: longitudinal study of 376 patients with very early undifferentiated arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2010, 12(3):R76-82.
- [3] Fardellone P, Séjourné A, Paccou J, et al. Bone remodeling markers in rheumatoid arthritis[J]. Mediators Inflamm, 2014, 2014(1):484280.
- [4] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(9):2569-2581.
- [5] Van der Helm-van Mil AH, Breedveld FC, Huizinga TW. Definition of disease states in early arthritis: remission versus minimal disease activity arthritis[J]. Res Ther, 2006, 8(4):216-223.
- [6] 赵金霞,苏茵,刘湘源,等.早期类风湿关节炎分类标准及其诊断意义的探讨[J].中华风湿病学杂志,2012,16(10):651-656.
- [7] Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of arial measurements in blood donors[J]. Arthritis Rheum, 2004, 50(2):380-386.
- [8] 孙韬,熊峰,王春霞.抗环瓜氨酸蛋白抗体诊断类风湿关节炎的研究进展[J].风湿病与关节炎,2014,3(5):76-80.
- [9] Cader MZ, Filer A, Hazlehurst J, et al. Performance of the 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: comparison with 1987 ACR criteria in a very early synovitis cohort[J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(8):949-955.
- [10] 和雅,史丽璞,韩丹,等.三种自身抗体检测对未分化关节炎向类风湿关节炎转化的预测价值[J].中国医药指南,2012,10(11):117-118.
- [11] Chung YC, Ku CH, Chao TY, et al. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b activity is a useful bone marker for monitoring bone metastases in breast cancer patients after treatment[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006, 15(3):424-428.
- [12] 董奕裕,张新根,陆建良,等.早期类风湿关节炎患者血清 I 型胶原吡啶交联终肽、基质金属酶-3 等指标的检测及意义[J].检验医学,2013,28(6):400-403.
- [13] 沈敏,赵岩.重视未分化关节炎的诊治[J].现代实用医学,2011,23(9):965-967.
- [14] 赵孟君,李桂叶,马丽,等.自身抗体阳性对类风湿关节炎发病的预测价值[J].中日友好医院学报,2010,24(5):278-280.
- [15] Swart A, Burlingame RW, Gurtler I, et al. Third generation anti-citrullinated peptide antibody assay is a sensitive marker in rheumatoid factor negative rheumatoid arthritis[J]. Clin Chim Acta, 2012, 414(12):266-272.
- [16] 陈竹,杨宇锋,王彩虹,等.自身抗体阳性的未分化关节炎向类风湿关节炎转化的预测价值[J].中华风湿病学杂志,2009,13(11):749-753.

(收稿日期:2015-03-12 修回日期:2015-05-26)

(上接第 4786 页)

- protection with antihypertensive drugs in dialysis patients systematic review and Meta-Analysis[J]. Hypertension, 2009, 53(5):860-866.
- [11] Hayashi K, Wakino S, Sugano N, et al. Ca²⁺ channel subtypes and pharmacology in the kidney[J]. Circ Res, 2007, 100(3):342-353.
 - [12] Krimholtz MJ, Karalliedde J, Thomas S, et al. Targeting albumin excretion rate in the treatment of the hypertensive diabetic patient with renal disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(Suppl 1):S42-S47.
 - [13] Uchida S, Takahashi M, Sugawara M, et al. Effects of the N/L-type calcium channel blocker cilnidipine on nephrop-

athy and uric acid metabolism in hypertensive patients with chronic kidney disease(J-CIRCLE study)[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2014, 16(10):746-753.

- [14] Li J, Tie CR, Li QX, et al. Mlodypine prevents adriamycin-induced toxicity in cultured rat mesangial cells by up-regulation of Smad6, Smad7 expression[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2014, 38(1):251-256.
- [15] 于欢,陈忻,翟所迪.左旋氨氯地平对原发性高血压患者肾功能保护作用的 Meta 分析[J].中国药房,2011,22(36):3433-3437.

(收稿日期:2015-05-25 修回日期:2015-07-11)