

• 论 著 •

苯磺酸左旋氨氯地平对糖尿病合并高血压患者血清胱抑素 C、尿酸及血管内皮功能的影响探究^{*}

梅 希¹, 吴锦林^{2△}, 杨惠岚¹, 唐明薇¹, 邱 平¹, 黎 瑶¹, 吴雨晨², 李 勇², 刘 芳²

(1. 成都医学院第一附属医院内分泌代谢科, 四川成都 610500; 2. 重庆市中医院/重庆市中医研究院内分泌代谢科, 重庆 400021)

摘 要:目的 探讨苯磺酸左旋氨氯地平对糖尿病合并高血压患者血清胱抑素 C(Cys C)、尿酸(UA)及血管内皮功能的影响。方法 选取成都医学院第一附属医院及重庆市中医院/重庆市中医研究院 2016 年 3 月至 2018 年 9 月收治的 160 例糖尿病合并高血压患者为研究对象, 随机分为观察组和对照组, 每组各 80 例, 对照组患者给予常规降糖与降压(贝那普利)治疗, 观察组在此基础上加用苯磺酸左旋氨氯地平, 两组疗程均持续 4 周。比较两组患者干预前后血压水平、血清 Cys C、UA 水平及血管内皮功能的变化。结果 两组患者干预前的基线资料、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、血清 Cys C、UA、一氧化氮(NO)及内皮素(ET-1)水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。两组患者干预后的 SBP、DBP、血清 Cys C、UA、ET-1 水平较干预前均显著降低, 血清 NO 水平较干预前升高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组干预后 SBP、DBP、Cys C、UA、ET-1 均低于同期对照组, NO 高于同期对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 在常规降糖、降压治疗方案的基础上加用苯磺酸左旋氨氯地平能进一步控制糖尿病合并高血压患者的血压水平, 降低血清 Cys C、UA 水平, 改善血管内皮功能。

关键词:苯磺酸左旋氨氯地平; 糖尿病; 高血压; 血管内皮功能

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.01.002 **中图法分类号:**R544.1; R587.1

文章编号:1673-4130(2020)01-0006-04

文献标识码:A

Effect of levamlodipine besylate on serum cystatin C, uric acid and vascular endothelial function in diabetic patients with hypertension^{*}

MEI Xi¹, WU Jinlin^{2△}, YANG Huilan¹, TANG Mingwei¹, QIU Ping¹,
LI Yao¹, WU Yuchen², LI Yong², LIU Fang²

(1. Department of Endocrinology and Metabolism, First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan 610500, China; 2. Department of Endocrinology and Metabolism, Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital/Traditional Chinese Medicine Institute of Chongqing, Chongqing 400021, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of levamlodipine besylate on serum cystatin C (Cys C), uric acid (UA) and vascular endothelial function in diabetic patients with hypertension. **Methods** 160 patients with diabetes mellitus and hypertension admitted to the hospitals from March 2016 to September 2018 were enrolled for the study and randomly divided into observation group and control group, 80 cases in each group. Patients in control group were treated with antidiabetic and antihypertensive (Benazepril) treatment. On this basis, cases in the observation group were given levamlodipine besylate for 4 weeks. The changes of blood pressure, serum Cys C, UA levels and vascular endothelial function were compared between two groups before and after intervention. **Results** There were no significant differences in baseline data, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), serum levels of Cys C, UA, nitric oxide (NO) and endothelin (ET-1) before intervention between two groups ($P>0.05$). SBP, DBP, FPG, serum levels of Cys C, UA and ET-1 after intervention in two groups were significantly lower than those before intervention, and serum level of NO was significantly higher than that before intervention, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). SBP, DBP, FPG, serum levels of Cys C, UA and ET-1 after intervention in the observation group were

^{*} 基金项目: 四川省医学会专项科研课题(2017SHD021); 重庆市科卫联合科技项目(ZY201802006)。

作者简介: 梅希, 女, 主治医师, 主要从事 2 型糖尿病发病机制方面的研究。△ 通信作者, E-mail: wujinlin1987@163.com。

本文引用格式: 梅希, 吴锦林, 杨惠岚, 等. 苯磺酸左旋氨氯地平对糖尿病合并高血压患者血清胱抑素 C、尿酸及血管内皮功能的影响探究

lower than those in the control group at the same time, and serum level of NO was higher than that in control group at the same time ($P<0.05$). **Conclusion** On the basis of antidiabetic and antihypertensive treatment, levamlodipine besylate could further control blood pressure, reduce serum Cys C and UA levels and improve vascular endothelial function in patients with diabetes mellitus and hypertension.

Key words:levamlodipine besylate; diabetes mellitus; hypertension; vascular endothelial function

2 型糖尿病与原发高血压均为中老年人常见慢性非传染性疾病。高血压全球发病率高达 30%, 血压控制不佳被认为是诱发心血管疾病的主要原因, 也可增加糖尿病、慢性肾损害及冠状动脉粥样硬化等合并症风险; 据统计, 2 型糖尿病合并高血压的比例高达 70%~80%, 糖尿病与高血压相互影响, 往往导致患者微血管及大血管并发症发生风险大幅上升^[1-2]。对于糖尿病合并高血压患者而言, 控制血压、血糖, 降低蛋白尿及预防肾功能损害是控制患者病情的重要手段; 同时, 抑制炎症反应、调节血管内皮功能, 也是预防或逆转动脉粥样硬化的关键环节^[3]。本研究旨在探讨苯磺酸左旋氨氯地平对糖尿病合并高血压患者血清胱抑素 C(Cys C)、尿酸(UA)及血管功能的影响, 以期对糖尿病合并高血压患者的临床治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以成都医学院第一附属医院及重庆市中医院内分泌科 2016 年 3 月至 2018 年 9 月收治的 160 例糖尿病合并高血压患者为研究对象, 开展前瞻性对照研究。选取标准: (1) 符合世界卫生组织(WHO)1999 年制定的糖尿病诊断和分型标准^[4]; (2) 符合 2010 年《中国高血压防治指南(修订版)》中原发性高血压的诊断标准^[5]; (3) 入组前 4 周内无他汀类药物使用史; (4) 对此次研究知情同意且自愿参与。排除标准: (1) 合并继发性高血压、严重肝肾功能不全或急性心功能衰竭; (2) 合并恶性肿瘤、血液系统疾病、结缔组织疾病、严重感染。使用随机数字表法将患者分别纳入观察组与对照组, 各 80 例, 两组患者性别、年龄、病程等基线资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性, 见表 1。本临床研究已征得成都医学院第一附属医院及重庆市中医院医学伦理委员会批准许可, 全部患者均签署知情同意书。

表 1 两组患者一般资料比较				
组别	<i>n</i>	男[<i>n</i> (%)]	年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	病程(年, $\bar{x}\pm s$)
对照组	80	51(63.8)	56.70 $\pm$ 8.39	6.51 $\pm$ 0.49
观察组	80	47(58.8)	57.08 $\pm$ 8.52	6.47 $\pm$ 0.53
<i>t</i>		0.421	0.269	0.496
<i>P</i>		0.516	0.788	0.621

1.2 治疗方案 全部患者入组后均常规行饮食控制, 对照组患者给予常规降糖处理, 包括口服降糖药或皮下注射胰岛素等, 并给予口服贝那普利降压, 每

日 1 次, 每次 10 mg。在此基础上, 观察组患者加用苯磺酸左旋氨氯地平片, 口服, 每日 1 次, 每次 2.5 mg。

1.3 观察指标 记录全部患者干预前、干预 4 周后的血压变化, 以及血清胱抑素 C(Cys C)、尿酸(UA)及血管内皮功能变化, 并评价治疗效果。其中, SBP、DBP 均在治疗后持续测量 3 d(每日 8:00 服药前测量), 取 3 次测量结果的平均值。Cys C、UA 检测方法: 抽取患者疗程结束次日晨起空腹肘静脉血 3 mL, 使用 7600 型全自动生化分析仪(日本日立公司), 分别采用免疫比浊法、过氧化物酶法测定 Cys C、UA。采用相同标本检测血管内皮功能指标, 包括一氧化氮(NO)及内皮素(ET-1), 检测方法分别为还原酶法、放射免疫法。

1.4 统计学处理 对本临床研究的所有数据采用 SPSS 23.0 进行分析, 计数资料以百分率(%)表示, 并采用 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 两组比较采用 *t* 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者干预前后的血压水平变化比较 本研究无 1 例患者出现脱落剔除。两组干预前的 SBP、DBP 等比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。两组患者干预后的 SBP、DBP 均较干预前显著降低, 差异有统计学意义($P<0.05$), 并且观察组干预后 SBP、DBP 低于同期对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者血压水平变化比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	SBP(mm Hg)	DBP(mm Hg)
干预前			
对照组	80	173.58 $\pm$ 6.22	95.07 $\pm$ 4.81
观察组	80	172.59 $\pm$ 6.81	93.95 $\pm$ 4.62
<i>t</i>		0.960	1.502
<i>P</i>		0.338	0.135
干预后			
对照组	80	132.39 $\pm$ 8.70 [*]	88.07 $\pm$ 7.24 [*]
观察组	80	124.26 $\pm$ 9.59 ^{*#}	85.13 $\pm$ 5.06 ^{*#}
<i>t</i>		5.616	2.977
<i>P</i>		<0.001	0.003

注: 与干预前比较, ^{*} $P<0.05$; 与同期对照组比较, [#] $P<0.05$ 。

2.2 两组患者干预前后的血清 Cys C、UA 水平及血管内皮功能比较 两组干预前的血清 Cys C、UA、ET-1、NO 水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$),

具有可比性。两组患者干预后的血清 Cys C、UA、ET-1 水平均较干预前显著降低,NO 均较干预前升高,差异有统计学意义($P<0.05$),并且观察组干预后

血清 Cys C、UA、ET-1 水平低于同期对照组,NO 高于同期对照组差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者干预前后的血清 Cys C、UA 水平及血管内皮功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Cys C(mg/L)	UA(μ mol/L)	NO(μ mol/L)	ET-1(ng/L)
干预前					
对照组	80	1.15 $\pm$ 0.30	322.69 $\pm$ 50.93	69.05 $\pm$ 8.42	105.92 $\pm$ 25.95
观察组	80	1.13 $\pm$ 0.33	333.95 $\pm$ 55.38	67.61 $\pm$ 8.33	109.18 $\pm$ 26.37
<i>t</i>		0.401	1.339	1.087	0.788
<i>P</i>		0.689	0.18	0.279	0.432
干预后					
对照组	80	1.05 $\pm$ 0.29 [*]	303.16 $\pm$ 52.50 [*]	72.33 $\pm$ 8.16 [*]	95.03 $\pm$ 29.28 [*]
观察组	80	0.95 $\pm$ 0.20 ^{*#}	283.30 $\pm$ 55.33 ^{*#}	76.16 $\pm$ 9.55 ^{*#}	83.92 $\pm$ 30.80 ^{*#}
<i>t</i>		2.539	2.329	2.727	0.338
<i>P</i>		0.012	0.021	0.007	0.021

注:与干预前比较,^{*} $P<0.05$;与同期对照组比较,[#] $P<0.05$ 。

3 讨 论

糖尿病合并高血压患者的管理方案包括糖尿病饮食、减少钠盐摄入、保证钾和钙摄入、控制体质量、坚持体育锻炼、戒烟及药物治疗等,常用降压药物以利尿剂、钙通道阻滞剂、 β 受体拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂为主。据报道,我国糖尿病合并高血压患者集中于中老年人群,该类人群血压、血糖控制不佳易引发微血管或大血管并发症,进而诱发脑血管疾病,有较高的致残、致死的风险^[6]。同时,较单纯糖尿病、高血压患者的发病而言,糖尿病或高血压患者中产生两者合并症的概率升高 2~3 倍,在大量混杂危险因素作用下,患者内脏损害、动脉硬化风险亦处于较高水平^[7]。因此,寻求安全、合理且有效的治疗方案尤为重要。贝那普利属血管紧张素转化酶抑制剂类降压药物,其优势在于不仅能够通过阻断血管紧张素Ⅱ作用降低血压,还可降低肾小球内压、抑制细胞外基质产生,达到延缓肾小球纤维化进展、改善肾小球滤过膜通透性的作用,有助于预防或逆转糖尿病肾损伤的发生,故常用于糖尿病合并高血压的治疗^[8-9]。

苯磺酸左旋氨氯地平是常用的一种钙离子拮抗剂,属于一线降压药物,降压效果突出,且价格低廉,临床应用广泛。国内既往有多个研究^[10-11]证实了贝那普利联合氨氯地平对高血压患者的应用效果,其疗效优于单用氨氯地平、单用贝那普利者。对此,本研究观察组患者在对照组治疗方案的基础上加用苯磺酸左旋氨氯地平,重点探讨其对糖尿病合并高血压患者血清 Cys C、UA 水平及血管内皮功能的影响。目前认为,心脑血管疾病的发生发展与动脉内膜脂质沉积、血管炎性反应、动脉硬化有关,Cys C 被认为是动

脉粥样硬化形成及颈动脉内膜中层增厚的危险因素,其自身可作为一种炎症因子参与机体炎性反应,加剧机体动脉粥样硬化进程;并且,Cys C 还可影响血清同型半胱氨酸代谢,增强其对血管内皮细胞的毒性作用,从而刺激血管平滑肌增殖,促进动脉硬化发展^[12-13]。UA 的升高可导致盐结晶生成,使缩血管物质、炎症介质、黏附因子表达水平升高,对血管壁及血管内皮细胞造成直接损伤^[14],并且其还能降低 NO 含量及生物利用度,促使蛋白亚基化和脂质氧化增加,加速动脉粥样硬化进程^[15]。本研究结果表明,观察组干预后血清 Cys C、UA 水平低于同期对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),其原因一方面考虑与左旋氨氯地平平稳、持久降压效应有关,另一方面,左旋氨氯地平还可降低炎症因子水平、抑制炎性反应,在一定程度上延缓糖尿病合并高血压所致动脉硬化,减少新脑血管病并发症风险^[16]。此外,本研究还发现观察组干预后血清 ET-1 水平低于同期对照组,NO 高于同期对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),提示观察组的治疗方案对患者血管内皮功能的改善效果更优,这可能是由于氨氯地平可抑制氧自由基形成,促使 NO 产生,并下调 ET-1 的表达,减少基质金属蛋白酶产生,从而抑制动脉硬化斑块内单核细胞聚集^[17]。本研究创新点在于探讨苯磺酸左旋氨氯地平对糖尿病合并高血压患者的血清各个参数的影响,有助于分析其疗效的作用机制,而既往研究主要关注苯磺酸左旋氨氯地平对患者的临床应用效果。

4 结 论

在常规降糖、降压治疗方案的基础上加用苯磺酸左旋氨氯地平能进一步控制糖尿病合并高血压患者的血压,降低血清 Cys C、UA 水平,改善血管内皮

功能。

参考文献

[1] EGUCHI K, IMAIZUMI Y, KAIHARA T, et al. Comparison of valsartan and amlodipine on ambulatory blood pressure variability in hypertensive patients[J]. Clin Exp Hypertens, 2016, 38(8): 721-724.

[2] HOSAKA M, INOUE R, SATOH M, et al. Effect of amlodipine, efonidipine, and trichlormethiazide on home blood pressure and upper-normal microalbuminuria assessed by casual spot urine test in essential hypertensive patients[J]. Clin Exp Hypertens, 2018, 40(5): 468-475.

[3] OHIRA T, ISHIMITSU T, YABE A, et al. Comparisons of increasing calcium channel blocker dose and adding thiazide diuretic in hypertensive patients given medium-dose angiotensin II receptor blocker and amlodipine [J]. Dokkyo J Med Sci, 2017, 44(3): 209-216.

[4] World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus[R]. Geneva: World health organization, 1999.

[5] 刘力生. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2011, 3(5): 42-93.

[6] RAMIREZ A J, SANCHEZ M J, SANCHEZ R A. Diabetic patients with essential hypertension treated with amlodipine: blood pressure and arterial stiffness effects of canagliflozin or perindopril[J]. J Hypertens, 2019, 37(3): 636-642.

[7] 奚艳, 唐海沁, 蒋品, 等. 厄贝沙坦联合氨氯地平对糖尿病高血压合并高尿酸血症患者降压及降尿酸疗效的 Meta 分析[J]. 中国临床保健杂志, 2018(1): 36-39.

[8] MOURAD J J, AMODEO C, DE CHAMPVALLINS M, et al. Blood pressure-lowering efficacy and safety of perindopril/indapamide/amlodipine single-pill combination in patients with uncontrolled essential hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial [J]. J

Hypertens, 2017, 35(7): 1481-1495.

[9] RUILOPE L M, SEVITENSION Study Investigators. Fixed-combination olmesartan/amlodipine was superior to perindopril + amlodipine in reducing central systolic blood pressure in hypertensive patients with diabetes[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2016, 18(6): 528-535.

[10] 李洪平. 苯磺酸氨氯地平联合贝那普利治疗高血压的临床疗效分析[J]. 海峡药学, 2018, 30(11): 137-138.

[11] 傅帅. 贝那普利联合氨氯地平治疗高血压的临床疗效分析[J]. 心理医生, 2019, 25(2): 125-126.

[12] 苟婷婷. 氨氯地平联合厄贝沙坦治疗糖尿病合并高血压疗效观察[J]. 西南国防医药, 2016, 26(3): 246-249.

[13] HORR S, NISSEN S. Managing hypertension in type 2 diabetes mellitus [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2016, 30(3): 445-454.

[14] BARZILAY J I, DAVIS B R, GHOSH A, et al. Rapid eGFR change as a determinant of cardiovascular and renal disease outcomes and of mortality in hypertensive adults with and without type 2 diabetes[J]. J Diabetes Complications, 2018, 32(9): 830-832.

[15] 温丽平. 氨氯地平联合缬沙坦治疗老年原发性高血压合并糖尿病的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(10): 1146-1148.

[16] RAKUGI H, SHIMIZU K, NISHIYAMA Y, et al. A phase III, open-label, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of long-term triple combination therapy with azilsartan, amlodipine, and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension [J]. Blood Press, 2018, 27(3): 125-133.

[17] FUJIWARA T, HOSHIDE S, YANO Y, et al. Comparison of morning vs bedtime administration of the combination of valsartan/amlodipine on nocturnal brachial and central blood pressure in patients with hypertension[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2017, 19(12): 1319-1326.

(收稿日期: 2019-06-12 修回日期: 2019-09-20)

(上接第 5 页)

[13] 江卫红, 范世珍, 莫莉, 等. 深圳市福田区 18 749 例妇女宫颈人乳头瘤病毒分型检测结果的分析[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(7): 1201-1205.

[14] 李军, 王一羽, 南星, 等. 陕西省咸阳地区人乳头瘤病毒的基因分型及亚型分布特征[J]. 检验医学, 2017, 32(3): 194-198.

[15] 霍兆群, 吴晓辉, 李嘉燕, 等. 2015—2017 年重庆地区感染 HPV 各基因型及分布特点[J]. 国际检验医学杂志, 2019(1): 74-79.

[16] 杨阳, 陈良远, 曹鹏驹, 等. 福州地区体检女性 HPV 感染及基因亚型分析[J]. 检验医学, 2019, 34(2): 144-147.

[17] XUE Y, ZHANG W, CHEN M, et al. “U” shape of age-

specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in women attending hospitals in Shanghai, China [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2009, 145(2): 214-218.

[18] 朱丹玲, 马健, 廖慧霞, 等. 深圳市福田区人乳头瘤病毒感染情况调查分析[J]. 中国初级卫生保健, 2016, 30(4): 26-28.

[19] ALTHOFF K N, POUL P, BURKE A E, et al. Correlates of cervicovaginal human papillomavirus detection in perimenopausal women[J]. J Women's Health, 2009, 18(9): 1341-1346.

(收稿日期: 2019-06-18 修回日期: 2019-09-25)