# 苯磺酸左旋氨氯地平对慢性肾脏病合并原发性高血压大鼠的肾脏保护研究

侯 静[1]，蔺 艳[2]，刘 勇[3]，王玉洁[4]
（1. 西南医科大学附属医院老年科，四川泸州 646000；2. 西南医科大学肿瘤研究所，四川泸州 646000；
3. 西南医科大学附属医院病理科，四川泸州 646000；4. 西南医科大学附属医院肾病内科，四川泸州 646000）

**摘要：目的** 探究苯磺酸左旋氨氯地平对慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）合并原发性高血压大鼠（spontaneously hypertensive rats，SHRs）肾脏保护作用及其机制。**方法** 选取 40 只雄性 SHRs，随机抽样分为假手术组、模型对照组、苯磺酸左旋氨氯地平常规剂量组（A 组，一日 2.5 mg/kg）和高剂量组（B 组，一日 5 mg/kg），每组 10 只，除假手术组外，在 SHRs 上建立 CKD 模型。给予各组大鼠标准喂养及相应灌胃处理，每 2 周行尾动脉测压；检测各组 24 h 尿蛋白定量，肾功能指标［血清肌酐（serum creatinine，Scr）、血尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）］，血清炎症指标［超敏 C 反应蛋白（high sensitivity C-reactive protein，hs-CRP）、白介素 -6（interleukin-6，IL-6）、肿瘤坏死因子 -α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）］及氧化应激指标［丙二醛（malonaldehyde，MDA）、超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）］水平。行肾脏病理苏木精 - 伊红染色、Masson 染色及过碘酸希夫染色，观察各组大鼠肾脏组织病理改变。**结果** 给药 6 周后，A、B 组收缩压及舒张压较模型对照组明显降低，且 B 组优于 A 组（$P < 0.05$）。模型对照组 24 h 尿蛋白定量、Scr 及 BUN 高于假手术组（$P < 0.05$），A、B 组低于模型对照组，且 B 组低于 A 组（$P < 0.05$）。模型对照组较假手术组血清 hs-CRP、IL-6、TNF-α 及 MDA 水平升高，SOD 水平降低（$P < 0.05$）；A、B 组较模型对照组改善，且 B 组优于 A 组（$P < 0.05$）。假手术组肾脏病理结构未见明显异常，B 组肾脏病理结构变化及损伤轻于 A 组，A 组轻于模型对照组。**结论** 苯磺酸左旋氨氯地平可降低 CKD 的 SHRs 血压，减轻肾脏病理变化，延缓肾功能恶化速度，机制可能为通过改善机体微炎症及氧化应激状态保护肾脏，延缓 CKD 进展。

**关键词：**苯磺酸左旋氨氯地平；慢性肾脏疾病；高血压；炎症反应；氧化应激
**中图分类号：**R972+.4；R544.1；R692.3 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）05-0542-07
DOI：10.13683/j.wph.2022.05.009



# Renal protection of L-amlodipine besylate spontaneously hypertensive rats with chronic kidney disease

HOU Jing[1], LIN Yan[2], LIU Yong[3], WANG Yujie[4]
（*1. Department of Geriatrics, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China;*
*2. Institute of Oncology, Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China;*
*3. Department of Pathology, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China;*
*4. Department of Nephrology, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China*）

**Abstract**: ***Objective*** To investigate the renal protective effects of L-amlodipine besylate on chronic kidney disease（CKD）spontaneously hypertensive rats（SHRs）and its mechanism. ***Methods*** A total of 40 male SHRs were randomly divided into sham operation group, model control group, routine dose group of L-amlodipine besylate（group A, 2.5 mg/kg one day）and high dose group（group B, 5 mg/kg one day）, with 10 SHRs in each group. Except for sham operation group, CKD model was established on SHRs. SHRs in each group were given standard feeding and corresponding gavage treatment, and tail artery manometry was performed every 2 weeks. The 24-hour urinary protein, renal function indexes［serum creatinine（SCR）, blood urea nitrogen（BUN）］, serum inflammatory indexes［high sensitivity C-reactive protein（hs-CRP）, interleukin-6（IL-6）and tumor necrosis factor-α（TNF-α）］and oxidative stress indexes［malonaldehyde（MDA）, superoxide

**收稿日期：**2021-03-31；**修回日期：**2022-01-13
**作者简介：**侯静，副教授，主治医师，研究方向：慢性肾脏疾病保护、急性肾损伤保护研究。
**基金项目：**四川省医学会科研课题（2016SHD005）

dismutase（SOD）] were measured. The renal pathological changes of rats in each group were observed by hematoxylin eosin staining, Masson staining and periodic acid Schiff stain. ***Results*** After 6 weeks of administration, the systolic and diastolic blood pressure in groups A and B were lower than those in the model control group, and group B was better than group A（$P<0.05$）. The 24-hour urinary protein, Scr and BUN in the model control group were higher than those in the sham operation group（$P<0.05$）, those in groups A and B were lower than those in the model control group, and those in group B were lower than those in group A（$P<0.05$）. Compared with the sham operation group, the serum hs-CRP, IL-6, TNF-α and the level of MDA in the model control group increased significantly, and the level of SOD decreased（$P<0.05$）, group A and group B were both better than the model control group, and group B was better than group A（$P<0.05$）. No obvious abnormality was found in the renal pathological structure of the sham operation group. The renal pathological structure changes and damage in group B were lighter than those in group A, and those in group A were lighter than those in the model control group. ***Conclusion*** L-Amlodipine besylate can reduce blood pressure, reduce renal pathological changes, delay the deterioration of renal function and stabilize renal function in SHRs with CKD. The mechanism may be to protect the kidney and delay the progress of CKD by improving the state of micro inflammation and oxidative stress.

**Key words**: L-amlodipine besylate; chronic kidney disease; hypertension; inflammatory response; oxidative stress



慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）是影响全球公共健康的主要疾病之一，近年来患病率逐渐增高。我国 CKD 患病率达 9% ～ 13%，CKD 持续进展最终演变为终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）[1]。高血压是 CKD 的常见并发症之一，亦是导致 CKD 患者肾功能衰退的高危因素，两者互为危险因素，共同参与促进 CKD 发展 [2]。研究表明，CKD 的发病常伴炎症反应，这是由于 CKD 本身可导致免疫应答，诱发炎症产生 [3-4]。此外，炎性反应及氧化应激也会参与原发性高血压的病理生理过程 [5]。

近年来研究显示，降压药物钙通道阻断剂可清除肾小球系膜细胞产生的氧自由基，减轻肾小球损害，保护肾脏，对 CKD 具有防治作用 [6]。苯磺酸左旋氨氯地平是一种二氢吡啶类钙通道阻断剂，可有效抑制原发性高血压大鼠（spontaneously hypertensive rats，SHRs）的氧化应激及炎症反应 [7]，抵抗过氧化氢诱导的人血管内皮细胞氧化应激 [8]，表现出良好的肾脏保护作用。然而，目前苯磺酸左旋氨氯地平延缓 CKD 进展的作用机制尚未完全明确，故现以 5/6 肾切除的 SHRs 模拟临床 CKD 合并高血压患者，探究苯磺酸左旋氨氯地平能否通过改善炎症状态及氧化应激，起到保护患者肾脏及延缓 CKD 进展的作用，以期为临床相关研究提供参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

选取 16 周龄的无特定病原体级健康雄性 SHRs 40 只，体质量（200.015.0）g，购自上海市公共卫生临床中心动物中心，实验动物生产许可证号：201805484，实验动物使用许可证号：219004752，按照实验动物管理准则封闭管理，常规标准鼠料适应性喂养，代谢笼中每笼 5 只，饲养环境通风良好、温度（23.0±2.0）℃、湿度（66.3±8.1）%、保持 12 h 光照 / 黑暗周期，期间给予自由摄食、饮水，使用物品均经高温高压消毒，高压消毒垫料每周更换 1 次。

### 1.2 实验动物模型建立与分组

SHRs 适应性喂养 1 周后，随机抽取 10 只作为假手术组（只剥离肾包膜），剩余大鼠进行 5/6 肾切除手术，术后观察大鼠进食、活动、毛色等基本情况，每周称重 1 次并记录。采用标准 5/6 肾切除方法建立实验动物模型，分 2 次进行，操作如下：于造模前用 10% 水合氯醛麻醉大鼠，局部剪毛，常规消毒、铺巾，选取背左侧切口，暴露左肾，分离肾周围脂肪囊后，用丝线离断结扎上下极肾组织，出血明显的以明胶海绵压迫止血片刻，复位肾脏，缝合切口，使结扎部位肾脏因缺血而梗死；2 周后采用同样方法麻醉，切开右侧背部暴露右肾，结扎肾蒂，摘除右肾，

2 次手术共切除 5/6 肾脏完成造模。假手术组同期进行 2 次手术，仅剥离肾包膜暴露肾脏后关腹。

染色结果提示肾小球硬化明显，肾间质纤维化病变显著，见大量炎症细胞浸润及纤维结缔组织增生，发生慢性肾脏纤维化改变，提示 CKD 合并高血压大鼠模型建立成功。术后均给予抗感染处理，密切观察大鼠情况。经造模手术成功后 2 周将行 5/6 肾切除的 SHRs 随机分成 3 组，模型对照组、苯磺酸左旋氨氯地平常规剂量组（A 组）和高剂量组（B 组），每组 10 例，共计 4 组。

**1.3** 给药方法

术后假手术组与模型对照组均给予标准饲料喂养及等体积蒸馏水灌胃；A 组和 B 组每日分别予以苯磺酸左旋氨氯地平片（2.5 mg/ 片，190107，施慧达药业集团有限公司）2.5 和 5 mg/kg，每日上午 9:00 定时灌胃 1 次，各组持续给药 6 周，每日观察大鼠一般情况，每周测量大鼠体质量，计算其给药量，每 2 周监测血压。

**1.4** 观察指标及测定方法

**1.4.1** 大鼠尾动脉压测定

采用无创实验动物动脉测压仪，造模前及造模用药后每 2 周，于上午 7:30 至 10:30 测大鼠清醒状态下尾动脉血压。将大鼠固定于鼠笼中，38 ℃恒温桶预热 15 min，待大鼠安静后将鼠尾根部放于套袖中，调节血压仪敏感度，套袖以 20 ～ 30 mmHg 的速度自动加压至脉搏波消失，维持 5 s 后套袖自动放气，出现的第一次波型为收缩压，连续测量 5 次，每次间隔 3 min，记录下血压变化＜ 6 mmHg 的 3 次读数，取其平均值。

**1.4.2** 生化指标检测

24 h 尿蛋白定量：给药结束当天将各组大鼠分别放入代谢笼中自由进食、饮水，收集 24 h 尿液，分装于试管中低温保存，采用双缩脲法检测 24 h 尿蛋白定量。

血清炎症因子及氧化应激指标测定：将各组大鼠麻醉固定于手术台，打开腹腔行腹主动脉无菌采血，收集血清，室温静置 30 min，离心（1 358×$g$）15 min，收集上清，−80℃保存待测，采用全自动生化分析仪检测血清肌酐（serum creatinine，Scr）及血尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）；采用相应试剂盒分别检测血清超敏 C 反应蛋白（high sensitivity C-reactive protein，hs-CRP）、白介素 -6（interleukin-6，IL-6）、肿瘤坏死因子 -α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）及氧化应激指标丙二醛（malondialdehyde，MDA）、超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）浓度，各操作规程严格按照试剂盒说明书执行。

**1.4.3** 肾脏组织形态学观察

实验期末处死大鼠，迅速摘取各组大鼠肾脏，剥离筋膜，肉眼观察肾脏大体形态；生理盐水冲洗除去血污及脂肪等非肾脏组织，滤纸吸干水分称重；纵向切开肾脏组织，取 1/2 放入 4% 多聚甲醛固定，制备石蜡切片（3 μm），低温液氮贮存备用，行病理切片苏木精 - 伊红（hematoxylin eosin，HE）染色、Masson 染色及过碘酸希夫染色（pexiodic acid Schiff，PAS）严格按照操作步骤进行。

**1.5** 统计学分析

采用 SPSS20.0 统计软件分析处理相关数据，符合正态分布的计量资料采用（$\bar{x}\pm s$）表示，各组间对比分析采用单因素方差分析或 $t$ 检验，不符合正态分布的计量资料采用中位数和四分位间距表示，组间比较采用非参数检验。以 $P$ ＜ 0.05 为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1** 各组大鼠生存情况

实验过程中共有 5 只大鼠死亡，考虑死因为：因 5/6 肾切除手术麻醉过量 1 只，术后感染 2 只，灌胃不当 1 只，不明原因死亡 1 只，最终假手术组、模型对照组、A 组、B 组存活大鼠分别为 10 只、9 只、8 只、8 只。

**2.2** 尾动脉血压对比

实验造模前各组 SHRs 尾动脉收缩压及舒张压组间差异无统计学意义（$P$ ＞ 0.05）；给药后，模型对

照组尾动脉收缩压及舒张压始终高于假手术组（$P<0.05$）；用药后 6 周，A、B 组尾动脉收缩压及舒张压较模型对照组降低，B 组降压效果较 A 组更显著，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表 1、2。

**表 1 各组用药期间尾动脉收缩压变化比较**
（$\bar{x}\pm s$，单位：mmHg）

**Table 1 Comparison of changes of tail artery systolic pressure of each group during medication**
（$\bar{x}\pm s$，unit：mmHg）

| 组别 | 造模前 | 给药后2周 | 给药后4周 | 给药后6周 |
|---|---|---|---|---|
| 假手术组（$n=10$） | 199.41±0.3 | 186.31±1.5 | 173.51±0.1 | 165.71±2.6 |
| 模型对照组（$n=9$） | 200.21±3.4 | 200.51±2.8* | 199.61±3.2* | 198.51±3.7* |
| A组（$n=8$） | 202.61±4.1 | 197.31±5.5 | 189.71±4.4 | 181.81±4.9$^{\#}$ |
| B组（$n=8$） | 201.11±3.2 | 189.41±2.2 | 182.31±3.0 | 168.2±9.5$^{\#\blacktriangle}$ |

注：与假手术组相比，*$P<0.05$；与模型对照组相比，$^{\#}P<0.05$；与 A 组相比，$^{\blacktriangle}P<0.05$

Note: *vs* sham operation group, *$P<0.05$; *vs* model control group, $^{\#}P<0.05$; *vs* group A, $^{\blacktriangle}P<0.05$

**表 2 各组用药期间尾动脉舒张压变化比较**
（$\bar{x}\pm s$，单位：mmHg）

**Table 2 Comparison of changes of tail artery diastolic pressure of each group during medication**
（$\bar{x}\pm s$，unit：mmHg）

| 组别 | 造模前 | 给药后2周 | 给药后4周 | 给药后6周 |
|---|---|---|---|---|
| 假手术组（$n=10$） | 146.71±2.5 | 134.51±3.6 | 127.31±4.8 | 118.21±3.2 |
| 模型对照组（$n=9$） | 147.51±1.2 | 147.31±2.1* | 146.61±3.5* | 147.81±2.6* |
| A组（$n=8$） | 148.11±0.5 | 149.21±3.0 | 142.41±2.3 | 134.61±2.2$^{\#}$ |
| B组（$n=8$） | 147.91±1.6 | 143.41±2.8 | 131.3±9.8 | 122.31±0.4$^{\#\blacktriangle}$ |

注：与假手术组相比，*$P<0.05$；与模型对照组相比，$^{\#}P<0.05$；与 A 组相比，$^{\blacktriangle}P<0.05$

Note: *vs* sham operation group, *$P<0.05$; *vs* model control group, $^{\#}P<0.05$; *vs* group A, $^{\blacktriangle}P<0.05$

### 2.3 尿蛋白定量及肾功能指标对比

模型对照组 24 h 尿蛋白定量、Scr 及 BUN 均较假手术组显著升高，差异有统计学意义（$P<0.05$）；与模型对照组相比，A、B 组 24 h 尿蛋白定量、Scr 及 BUN 均显著降低，B 组低于 A 组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表 3。

**表 3 各组尿蛋白定量、Scr、BUN 对比（$\bar{x}\pm s$）**

**Table 3 Comparison of urinary protein, Scr and BUN in each group（$\bar{x}\pm s$）**

| 组别 | 24 h尿蛋白定量/mg | Scr/μmol·L$^{-1}$ | BUN/mmol·L$^{-1}$ |
|---|---|---|---|
| 假手术组（$n=10$） | 6.4±0.9 | 47.5±4.8 | 7.4±0.6 |
| 模型对照组（$n=9$） | 12.7±1.3* | 86.1±8.3* | 11.9±0.5* |
| A组（$n=8$） | 9.5±0.1$^{\#}$ | 67.4±5.2$^{\#}$ | 9.7±0.3$^{\#}$ |
| B组（$n=8$） | 7.8±0.8$^{\#\blacktriangle}$ | 55.8±4.9$^{\#\blacktriangle}$ | 8.5±0.4$^{\#\blacktriangle}$ |

注：与假手术组相比，*$P<0.05$；与模型对照组相比，$^{\#}P<0.05$；与 A 组相比，$^{\blacktriangle}P<0.05$

Note: *vs* sham operation group, *$P<0.05$; *vs* model control group, $^{\#}P<0.05$; *vs* group A, $^{\blacktriangle}P<0.05$

### 2.4 血清炎症因子及氧化应激指标比较

模型对照组血清 hs-CRP、IL-6、TNF-α 水平及 MDA 水平明显高于假手术组，SOD 水平明显低于假手术组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；与模型对照组相比，A、B 组血清 hs-CRP、IL-6、TNF-α 及 MDA 水平明显降低，SOD 水平明显升高，B 组升高或降低水平优于 A 组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表 4。

### 2.5 肾脏病理学结果对比

光镜下肾脏病理 HE 染色、Masson 染色及 PAS 染色形态学改变代表见图 1：①假手术组肾脏病理变化及结构未见明显异常。②模型对照组可见肾脏皮髓质分界模糊，肾小球结构不完整，部分硬化，系膜细胞增生，系膜区增宽，基底膜弥漫增厚明显，毛细血管腔受压；肾小管扩张或萎缩，管腔偶见管型，上皮细胞空泡变性；肾间质水肿，大量炎症细胞浸润，纤维化明显；Masson 染色可见大量堆积蓝染胶原纤维。③ A 组肾脏皮髓质分界模糊，肾小球系膜增多，系膜区增宽，系膜基质增生，肾小球基底膜增厚程度较轻，偶见毛细血管腔受压；肾小管轻度扩张，管腔未见或少见管型，肾间质少量或局部可见炎性细胞浸润，纤维化程度较轻，蓝染胶原纤维堆积减少，病理改变程度较模型对照组减轻。④ B 组肾脏病理改变较 A 组减轻。

表 4 各组血清炎症因子及氧化应激指标比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 4 Comparison of serum inflammatory factors and oxidative stress indexes in each group（$\bar{x}\pm s$）

| 组别 | 炎症因子 | | | 氧化应激指标 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | hs-CRP/mg·L$^{-1}$ | IL-6/ng·L$^{-1}$ | TNF-α/ng·L$^{-1}$ | MDA/nmol·ml$^{-1}$ | SOD/U·ml$^{-1}$ |
| 假手术组（$n$=10） | 2.5±0.4 | 28.5±7.8 | 38.61±1.4 | 4.1±0.2 | 74.2±4.6 |
| 模型对照组（$n$=9） | 7.1±0.6* | 56.21±0.5* | 77.91±6.5* | 6.4±0.3* | 51.6±6.5* |
| A组（$n$=8） | 5.8±0.5$^{\#}$ | 46.7±6.8$^{\#}$ | 62.41±2.4$^{\#}$ | 5.6±0.2$^{\#}$ | 58.4±4.2$^{\#}$ |
| B组（$n$=8） | 4.6±0.3$^{\#\blacktriangle}$ | 39.6±6.1$^{\#\blacktriangle}$ | 49.81±0.1$^{\#\blacktriangle}$ | 4.9±0.3$^{\#\blacktriangle}$ | 66.7±5.8$^{\#\blacktriangle}$ |

注：与假手术组相比，*$P$ < 0.05；与模型对照组相比，$^{\#}P$ < 0.05；与 A 组相比，$^{\blacktriangle}P$ < 0.05

Note: *vs* sham operation group, *$P$ < 0.05; *vs* model control group, $^{\#}P$ < 0.05; *vs* group A, $^{\blacktriangle}P$ < 0.05





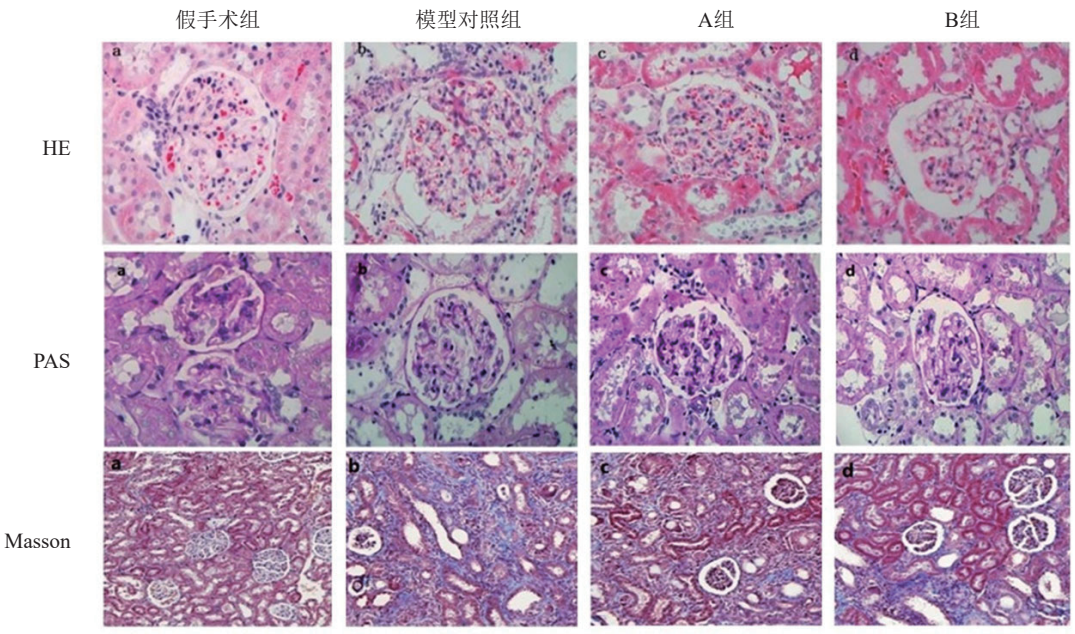



图 1 肾脏病理染色（×400）

Figure 1 Pathological staining of renal（×400）

## 3 讨论

CKD 是一种导致肾脏功能、结构呈渐进性损害的慢性疾病，可由肾脏炎症、糖尿病、高血压等多种疾病引起，全球范围内患病率呈逐年增高趋势，若早期不加以干预控制，则肾功能进行性减退，终会进展至 ESRD[1]。高血压是 CKD 的危险因素之一，研究显示二者在发病过程中相互作用，互相干预各自进展，形成恶性循环，使高血压合并 CKD 成为危害全球公共健康的常见疾病。据相关研究，CKD 患者中约有 80% ～ 85% 合并高血压，而在肾小球滤过率＜ 14.5 ml/（min·1.73m$^2$）的透析前 CKD 患者中有高达 95% 合并高血压[9]。因此，对 CKD 合并高血压的患者进行积极防治并延缓 CKD 进展是目前研究的热点。

目前，控制高血压是临床延缓 CKD 进展应用最多的干预措施。最新指南推荐肾素血管紧张素醛固酮系统阻断剂（血管紧张素受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂）作为 CKD 治疗用药[10]。近年研究证实，降压药钙离子拮抗剂可清除肾小球系膜细胞产生氧自由基，减轻各种模型中肾小球损害，且

证实 T 型钙通道阻断剂对肾脏具有保护作用[8]，进而防治 CKD。苯磺酸左旋氨氯地平是第三代长效二氢吡啶类钙通道阻滞剂，目前已作为一线抗高血压用药广泛应用于临床。相关研究证实，苯磺酸左旋氨氯地平能有效降低 SHRs 血压，增加大鼠 SOD、一氧化氮水平，改善内皮功能，抑制机体炎症反应及氧化应激，保护肾脏[7]。苯磺酸左旋氨氯地平在降压、保护肾脏的同时减轻高血压患者颈动脉硬化参数，降低血清胱抑素 C 及尿酸水平[11]，有效改善单纯收缩期高血压患者血压及血压变异率[12]，且降低肾性高血压患者 Scr、血尿酸及尿蛋白水平，保护患者肾功能且不会增加用药不良反应[13]。

本研究结果显示，模型对照组收缩压及舒张压明显高于假手术组，而 A、B 组较模型对照组明显降低，B 组优于 A 组，提示苯磺酸左旋氨氯地平可降低 CKD 合并高血压大鼠的血压。研究表明，CKD 患者普遍存在脂质代谢异常及微炎症、氧化应激反应，贯穿于肾病发展的始终，且随肾功能损害加重而增强[14]。CKD 患者氧化 / 抗氧化系统失衡，脂质过氧化增强，抗氧化能力降低，导致氧化应激反应增强，同时患者体内微炎症状态诱导相关炎症因子活化，使白细胞膜上氧化酶复合物激活，继续产生氧化应激反应，进而循环刺激炎症反应，形成恶性循环，加重肾脏纤维化，加速肾功能恶化进程[15]，而氧化应激在肾病发生发展中具有重要作用，是多种病理损伤的共同途径[16]。另有研究证实，高血压患者亦存在炎性反应，炎性细胞激活参与高血压发生发展过程，动物实验亦证实氧化应激介导了高血压的发生[5,17]，提示 CKD 及高血压发病均与微炎症及氧化应激反应相关，此机制恶性循环，导致 ESRD 的发生。因此，降压的同时有效控制微炎症及氧化应激状态，遏制肾脏衰竭，是延缓 CKD 进展的关键。

本研究结果显示，模型对照组 24 h 尿蛋白定量、肾功能、血清炎性因子及氧化应激指标高于假手术组，A、B 组改善优于模型对照组，且 B 组更低。蛋白尿是反应 CKD 严重程度可靠的标记物，是预测 CKD 进展的独立预测因子[18]。随着 CKD 进展，机体内 SOD 浓度降低，MDA 升高，提示氧化 / 抗氧化系统进一步失衡[15]；微炎症敏感指标 IL-6 是与肾小球疾病最密切的炎性细胞因子，可诱发肾小球系膜细胞增殖、硬化及肾病恶化[19]。本研究结果提示，苯磺酸左旋氨氯地平干预治疗 SHRs 可改善其肾功能，减少尿蛋白，抑制微炎症及氧化应激反应。肾纤维化是 CKD 发展的终末阶段，肾小球硬化及肾间质纤维化是 CKD 进展的病理生理形态学特征[20]。

肾小管系膜扩张和基底膜增厚，肾小管间质纤维化、炎性细胞渗入及细胞外基质沉积等导致肾单位损伤发生代偿性改变，形成 ESRD[21]。而炎性介质参与肾纤维化病理全过程，炎症状态是其最基本的病理变化。本研究中，假手术组肾脏结构未见明显异常，模型对照组肾脏病理改变最为显著，其肾小球系膜及基底膜增厚明显，肾小管萎缩或代偿性扩张。给药干预后 B 组病理改变程度较模型对照组显著减轻，A 组次之。观察肾脏病理结果与 24 h 尿蛋白及肾功能结果相符，说明 CKD 合并高血压时肾脏炎性应激损害增加，苯磺酸左旋氨氯地平可减轻大鼠肾脏病理损害，改善肾脏病变程度，保护肾功能。

## 4 结论

综上所述，苯磺酸左旋氨氯地平可降低 CKD 的 SHRs 血压，减轻肾脏病理变化，稳定肾功能，机制可能为通过改善机体微炎症及氧化应激状态，延缓肾功能恶化进展。本研究具有一定的创新性及独创性，对临床 CKD 合并高血压患者的治疗具有指导作用，但确切作用机制及苯磺酸左旋氨氯地平临床用药的切实指导价值还需开展进一步研究证实。

**参考文献：**

[1] Verhelst D. Characteristics and epidemiology of chronic kidney disease[J]. Soins, 2018, 63(826): 14-16.

[2] Kalaitzidis RG, Elisaf MS. Treatment of hypertension in chronic kidney disease[J]. Curr Hypertens Rep, 2018, 20(8): 64.

[3] Daenen K, Andries A, Mekahli D, *et al*. Oxidative stress in

chronic kidney disease[J]. Pediatr Nephrol, 2019, 34(6): 975-991.

[4] 李凤楼, 解汝娟. 炎性因子在慢性肾脏病中作用及治疗的研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(7): 716-718.

[5] 史云聪, 左庆娟, 李刚. 免疫细胞和高血压[J]. 中华高血压杂志, 2020, 28(11): 1019-1024

[6] 李景东, 王志雨. 钙通道阻滞剂在心肾疾病中的临床应用基础[J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(3): 200-202.

[7] 肖洒, 胡艳丽, 翟莉. 氨氯地平对高血压模型大鼠血管内皮功能、CGRP、AngⅡ、血压及心率的影响[J]. 中国临床研究, 2016, 29(5): 690-692.

[8] 张园, 海荣, 陆欣. 左旋氨氯地平对血管内皮细胞氧化应激损伤的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(2): 159-162.

[9] Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, *et al*. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine(EURECA-m) working group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association(ERA-EDTA) and the hypertension and the kidney working group of the European Society of Hypertension(ESH)[J]. Nephrol Dial Transplant, 2017, 32(4): 620-640.

[10] 上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治与示范项目专家组, 高翔, 梅长林. 慢性肾脏病筛查、诊断及防治指南[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(1): 28-34.

[11] 杨天贵, 牛铁生. 苯磺酸左旋氨氯地平治疗的高血压患者颈动脉硬化参数及血清胱抑素C、尿酸水平变化[J]. 山东医药, 2018, 58(11): 79-82.

[12] 叶桃春, 周小雄, 吴辉, 等. 苯磺酸左旋氨氯地平对单纯收缩期高血压患者血压及变异率的影响[J]. 广东医学, 2017, 38(11): 1734-1736.

[13] 刘丽珍. 安博维联合苯磺酸氨氯地平对肾性高血压患者尿蛋白和血肌酐及血尿酸水平的影响[J]. 国际医药卫生导报, 2020, 26(3): 404-407.

[14] Ali BH, Al-Salam S, Al Suleimani Y, *et al*. Curcumin ameliorates kidney function and oxidative stress in experimental chronic kidney disease[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2018, 122(1): 65-73.

[15] 李蕾芳, 李芳华. 慢性肾脏病患者血清Klotho水平、微炎症状态、氧化应激指标与肾功能的关系[J]. 山东医药, 2018, 58(34): 68-70.

[16] 孔淑君. 慢性肾脏病氧化应激的研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志, 2020, 40(4): 759-762.

[17] Gao N, Zhang Y, Li L, *et al*. Hyperhomocysteinemia-induced oxidative stress aggravates renal damage in hypertensive rats[J]. Am J Hypertens, 2020, 33(12): 1127-1135.

[18] Fuhrman DY, Schneider MF, Dell KM, *et al*. Albuminuria, proteinuria, and renal disease progression in children with CKD[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(6): 912-920.

[19] 郑洪, 马毓华, 王朝俊, 等. 温肾通络汤对慢性肾脏病3、4期患者肾功能、氧化应激、血管新生及免疫指标的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2019, 18(12): 923-927.

[20] 马秋波, 包宇实. 慢性肾脏病肾间质纤维化免疫机制研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2018, 32(1): 101-104.

[21] Yasuda H, Tochigi Y, Katayama K, *et al*. Progression of renal fibrosis in congenital CKD model rats with reduced number of nephrons[J]. Exp Toxicol Pathol, 2017, 69(5): 245-258.

（编辑：虞　瑛）