阿法骨化醇对高血压肾损害患者肝肾功能、炎症因子及RAS活性的影响Δ

苑玉聪*，张瑞英，王　红，赵　讯，许沙沙（衡水市人民医院肾内科，河北 衡水 053000）

中图分类号　R972；R969　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）13-1617-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.13.14

摘　要　目的　探讨阿法骨化醇联合常规降压降脂药对高血压肾损害患者肝肾功能、血清炎症因子与肾素-血管紧张素系统（RAS）活性的影响。**方法**　选择2017年12月—2020年12月在我院肾内科就诊的高血压肾损害患者200例，按随机数表法分为对照组和观察组，每组100例。2组患者均给予常规降压降脂治疗（共14周），观察组患者在治疗2周后联合给予口服阿法骨化醇治疗（每次0.25 μg，每日1次，共12周）。观察2组患者治疗前后的肝功能指标[天冬氨酸转氨酶（AST）、丙氨酸转氨酶（ALT）]、肾功能指标[血钙、血磷、尿素氮（BUN）、胱抑素C（Cys-C）、血清肌酐（Scr）、尿微量白蛋白（mAlb）、β_2微球蛋白（β_2-MG）、尿*N*-乙酰β-D-氨基葡萄糖苷酶（NAG）、24 h尿蛋白水平]、炎症因子[血清白细胞介素6（IL-6）、肿瘤坏死因子α（TNF-α）、高敏C-反应蛋白（hs-CRP）]水平、RAS活性指标[血清肾素、血管紧张素Ⅰ（Ang Ⅰ）、Ang Ⅱ、醛固酮]水平，并记录治疗期间不良反应发生情况。**结果**　2组患者在治疗前的各项检测指标水平比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，观察组患者的血钙水平较治疗前显著升高（$P<0.05$），但仍维持在临床正常水平；观察组患者的Cys-C、Scr、BUN、尿mAlb、β_2-MG、NAG、24 h尿蛋白水平、hs-CRP、IL-6、TNF-α、血清肾素、Ang Ⅰ、Ang Ⅱ和醛固酮水平较治疗前显著下降（$P<0.05$）。治疗后，观察组患者的血钙水平显著高于对照组（$P<0.05$）；而Cys-C、Scr、BUN、尿mAlb、β_2-MG、NAG、24 h尿蛋白水平、hs-CRP、IL-6、TNF-α、血清肾素、Ang Ⅰ、Ang Ⅱ和醛固酮水平显著低于对照组（$P<0.05$）。2组患者用药期间不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论**　在常规降压降脂药基础上联用阿法骨化醇能有效改善高血压肾损害患者肝肾功能，抑制其炎症反应和RAS活性，且安全性良好。

关键词　阿法骨化醇；高血压肾损害；肾素-血管紧张素系统；炎症因子

Efficacy of alfacalcidol on liver and kidney function, inflammatory cytokines and RAS activity in hypertensive patients with renal impairment

YUAN Yucong, ZHANG Ruiying, WANG Hong, ZHAO Xun, XU Shasha (Dept. of Nephrology, Hengshui Municipal People's Hospital, Hebei Hengshui 053000, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To explore the efficacy of alfacalcidol combined with conventional antihypertensive and lipid-lowering drugs on liver and kidney function, serum inflammatory cytokines and renin-angiotensin system (RAS) in hypertensive patients with renal impairment. **METHODS** A total of 200 hypertensive patients with renal impairment who were treated in the department of nephrology in our hospital from December 2017 to December 2020 were selected and randomly divided into control group and observation group, with 100 cases in each group. Both groups of patients were treated with conventional antihypertensive and lipid-lowering drugs for a total of 14 weeks, patients in the observation group were additionally treated with oral alfacalcidol after 2 weeks of treatment (0.25 μg each time, once a day, for a total of 12 weeks). The levels of liver function indexes [aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT)], renal function indexes [blood calcium, blood phosphorus, blood urea nitrogen (BUN), cystatin C (Cys-C), serum creatinine (Scr), urine microalbumin (mAlb), β_2-microglobulin (β_2-MG), urinary *N*-acetyl β-D-glucosaminidase (NAG), 24 h urinary protein], inflammatory factors [serum interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor α (TNF-α), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP)] and RAS activity indexes [renin, angiotensin Ⅰ (Ang Ⅰ), Ang Ⅱ and aldosterone] were observed in 2 groups before and after treatment, and the occurrence of adverse drug reactions was recorded during treatment. **RESULTS** There was no statistical significance in the levels of detection indexes between 2 groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, the level of blood calcium in the observation group was significantly higher than before treatment ($P<0.05$), but remained at clinically normal level. Compared with before treatment, the levels of Cys-C, Scr, BUN, urine mAlb, β_2-MG, NAG and 24 h urinary protein, hs-CRP, IL-6, TNF-α, renin, Ang Ⅰ, Ang Ⅱ and aldosterone were significantly decreased in the observation group after treatment ($P<0.05$). After treatment, the level of blood calcium in observation group was significantly higher than control group ($P<0.05$). Additionally, the levels of Cys-C, Scr, BUN, urine mAlb, β_2-MG, NAG, 24 h urinary protein, hs-CRP, IL-

Δ**基金项目**　河北省医学科学研究重点课题（No.20181583）

＊**第一作者**　主治医师，硕士。研究方向：高血压肾损害、药物降压降脂。E-mail：yuanyucong2003@163.com

6, TNF-α, renin, Ang Ⅰ, Ang Ⅱ and aldosterone were significantly lower than control group ($P<0.05$). There was no statistical significance in the incidence of adverse drug reactions between 2 groups during treatment ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** Alfacalcidol combined with routine therapy of antihypertensive and lipid-lowering drugs could effectively improve liver and renal functions, inhibit inflammation and RAS activity in hypertensive patients with renal impairment, with a favorable safety.

KEYWORDS alfacalcidol; hypertensive renal impairment; renin-angiotensin system; inflammatory cytokines

随着人们生活习惯的改变和人口老龄化程度的加剧，高血压患病人群正逐渐增多。据《中国心血管健康与疾病报告2021》统计，我国高血压患病人数约为2.45亿，患病率高达23.3%，高血压防治形势不容乐观[1]。研究表明，血压升高是肾病发展的重要高危因素之一，可导致血管内膜损伤、管腔狭窄，进而引起肾脏器官继发性缺血和局灶性肾小球毛细血管硬化，最终导致肾损害甚至终末期肾衰竭[2-3]。既往研究显示，炎症反应和肾素-血管紧张素系统（renin-angiotensin system，RAS）的过度激活在高血压肾损害患者的发病过程中发挥关键作用[4]。阿法骨化醇作为维生素D的活性形式，主要与各组织中的维生素D受体结合发挥作用，除了调节人体钙磷代谢外，其已被证实还可以通过抑制炎症因子分泌和RAS活性改善肾小球损伤，进而减缓肾病进展[5-6]。目前阿法骨化醇已用于治疗免疫球蛋白A肾病、糖尿病肾病等多种慢性肾病，并取得了一定的临床效果。本课题组在前期初步分析了不同剂量阿法骨化醇对高血压肾损害患者肾功能的影响[7]，在此基础上，本研究继续扩大患者样本量，进一步探讨阿法骨化醇对高血压肾损害患者肝肾功能、血清炎症因子和RAS活性的影响，并观察其不良反应，旨在为阿法骨化醇治疗高血压肾损害提供更加丰富的用药经验。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2017年12月—2020年12月在我院肾内科就诊的高血压肾损害患者200例为研究对象，男女不限。采用随机数字表法按1∶1的比例将所有患者分为对照组和观察组，每组100例。对照组患者中男性77例，女性23例；年龄41～63岁，平均（56.22±5.38）岁；病程5～10年，平均（7.76±2.24）年。观察组患者中男性74例，女性26例；年龄39～61岁，平均（53.94±5.11）岁；病程5～10年，平均（7.21±2.85）年。2组患者的年龄、性别、病程等一般资料比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。本研究已经过我院伦理委员会审核批准，伦理号为2017-1-017，所有患者均已签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准：（1）患者年龄18～65周岁。（2）诊断均符合肾病预后质量倡议（Kidney Disease Outcomes Quality Initiative，KDOQI）提出的高血压肾损害的定义——①患者收缩压≥140 mmHg（1 mmHg=133.322 Pa）和（或）舒张压≥90 mmHg，长期服用降压药能正常控制血压而后出现尿检异常；②肾穿刺结果符合高血压肾损害病理改变；③患者表现出蛋白尿或其他高血压靶器官损害的症状[8]。本研究的排除标准：（1）纳入研究前2周内突发急性感染的患者。（2）1个月内服用过维生素D或钙剂的患者。（3）3个月内经历过手术、外伤，并发生过急性心血管事件的重症疾病患者。（4）合并甲状旁腺功能亢进、急性肾功能不全、恶性肿瘤及自身免疫性疾病的患者。（5）糖尿病、肥胖、高尿酸等所致的继发性肾病患者。（6）依从性较差的患者。

1.3 治疗方法

对照组患者给予常规降压降脂药治疗，保证患者血压血脂在正常范围。降压药选择血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂替米沙坦（苏州东瑞制药有限公司，规格80 mg，国药准字H20070149）和钙通道阻滞剂氨氯地平（美国Pfizer公司，规格5 mg，国药准字H10950224）；降脂药选择氟伐他汀（北京诺华制药有限公司，规格80 mg，国药准字H20090179），连续治疗14周。观察组患者在对照组基础上，于常规降压降脂药治疗2周后，联合给予阿法骨化醇软胶囊（以色列TEVA公司，规格0.25 μg，国药准字J20030092），每次0.25 μg，每日1次，连续治疗12周。

1.4 观察指标

1.4.1 肝肾功能相关指标水平检测

分别于治疗前和治疗结束后采集2组患者清晨空腹外周静脉血5 mL，其中2 mL静脉血采用酶联免疫吸附试验（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）法检测患者血钙、血磷、尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）、天冬氨酸转氨酶（aspartate aminotransferase，AST）、丙氨酸转氨酶（alanine aminotransferase，ALT）水平。另外3 mL静脉血静止20 min后以3 000 r/min离心10 min，收集血清，采用日立7600型生化分析仪检测患者胱抑素C（cystatin C，Cys-C）和血清肌酐（serum creatinine，Scr）水平。同时于治疗前后采集2组患者中段新鲜尿液5 mL，采用速率散射比浊法检测患者尿微量白蛋白（microalbumin，mAlb）和β_2微球蛋白（β_2-microglobulin，β_2-MG）水平，采用氯硝基苯-乙酰氨基葡萄糖速率法检测尿*N*-乙酰β-D-氨基葡萄糖苷酶（urinary *N*-acetyl β-D-glucosaminidase，NAG）活性。此外，在治疗前后采用双缩脲法测定患者24 h尿蛋白水平。

1.4.2　血清炎症因子水平检测

分别于治疗前后采集2组患者清晨空腹外周静脉血5 mL，以3 000 r/min离心15 min后，收集血清。采用ELISA法检测患者血清中白细胞介素6（interleukin 6，IL-6）和肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）水平，采用胶乳免疫比浊法检测血清中高敏C-反应蛋白（hypersensitive C-reactive protein，hs-CRP）水平。

1.4.3　RAS活性指标水平检测

分别于治疗前后采集2组患者清晨空腹外周静脉血5 mL，以3 000 r/min离心20 min，收集血清。采用ELISA法检测患者血清中肾素、血管紧张素Ⅰ（angiotensin Ⅰ，Ang Ⅰ）、Ang Ⅱ、醛固酮水平。

1.4.4　不良反应发生情况观察

记录2组患者在治疗期间的不良反应发生情况，包括头晕、腹泻、皮疹和肌无力等，并计算不良反应发生率。

1.5　统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行统计分析。计量资料满足正态分布，以$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用两独立样本t检验，组内比较采用配对t检验。计数资料以例数或率（%）表示，组间比较采用χ^2检验。检验水准$\alpha=0.05$。

2　结果

2.1　2组患者治疗前后肝肾功能相关指标水平比较

治疗前，2组患者的肾功能指标血钙、血磷、Cys-C、Scr、BUN、尿mAlb、β_2-MG、NAG、24 h尿蛋白水平和肝功能指标AST、ALT比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，观察组患者血钙水平较治疗前显著升高（$P<0.05$），但仍维持在临床正常水平；观察组患者Cys-C、Scr、BUN、尿mAlb、β_2-MG、NAG和24 h尿蛋白水平较治疗前显著下降（$P<0.05$），但仍维持在临床正常水平。治疗后，观察组患者的血钙水平显著高于对照组（$P<0.05$）；Cys-C、Scr、BUN、尿mAlb、β_2-MG、NAG和24 h尿蛋白水平显著低于对照组（$P<0.05$）。结果见表1。

2.2　2组患者治疗前后血清炎症因子水平比较

治疗前，2组患者血清炎症因子hs-CRP、IL-6、TNF-α水平比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，观察组患者hs-CRP、IL-6、TNF-α水平较治疗前显著下降（$P<0.05$），且显著低于对照组（$P<0.05$）。结果见表2。

2.3　2组患者治疗前后RAS活性指标水平比较

治疗前，2组患者RAS活性指标血清肾素、Ang Ⅰ、Ang Ⅱ和醛固酮水平比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组患者血清肾素、Ang Ⅰ、Ang Ⅱ和醛固酮水平较治疗前显著下降（$P<0.05$），且观察组患者上述指标水平显著低于对照组（$P<0.05$）。结果见表3。

2.4　2组患者治疗期间不良反应发生情况比较

治疗期间，对照组发生不良反应8例，不良反应发生率为8.00%；观察组发生不良反应6例，不良反应发生率为6.00%。2组患者不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表4。

3　讨论

据统计，高血压作为肾病的独立危险因素，约有18%的高血压患者出现了肾功能损害，由高血压肾损害发展为终末期肾病的患者约占9.9%，仅次于糖尿病肾病和原发性肾小球疾病[9-10]。高血压和肾病之间的联系一直很复杂，高血压会导致肾病，反之，肾病可能会随着高血压的发展而复杂化。目前高血压肾损害患者一般应用Ang Ⅱ受体阻滞剂/Ang转换酶抑制剂和钙通道阻滞剂类药物降压，但是单纯控制血压并不能延缓高血压肾损害的进展。因此，探讨高血压肾损害的新治疗策略具有重要的临床意义。

本研究探讨了阿法骨化醇联合常规降压降脂药对高血压肾损害患者肝肾功能、血清炎症因子和RAS活性的影响。自1981年以来，阿法骨化醇被广泛用作1，25-二羟基维生素D_3的前体药物，用于治疗低钙血症、甲状旁腺功能减退和骨质疏松等疾病。近年来，阿法骨化醇在阿法骨化醇免疫球蛋白A肾病、糖尿病肾病等多种慢性肾病的治疗中，也取得了一定的临床效果[11]。尤其在肾脏保护方面，阿法骨化醇经过肝脏内的羟化酶催化生成活性维生素D_3，可有效提高患者肠道对钙的吸收率，改善低钙血症，维持患者钙磷平衡[12]。本研究也证实了在常规降压降脂药基础上联用阿法骨化醇，可在临床正常范围内进一步提高高血压肾损害患者血钙水平，但不影响患者血磷水平，从而维持患者钙磷平衡。值得注意的是，尽管血钙在正常范围内，但患者仍有患高钙血症的可能性。因此，使用阿法骨化醇治疗高血压肾损害患

表1　2组患者治疗前后肝肾功能相关指标水平比较（$\bar{x}\pm s$，$n=100$）

组别	血钙/（mmol/L）		血磷/（mmol/L）		Cys-C/（mg/L）		Scr/（μmol/L）		BUN/（mmol/L）		尿mAlb/（mg/L）	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	2.08±0.21	2.11±0.22	1.25±0.15	1.28±0.18	3.78±1.13	3.65±0.98	87.91±7.92	85.58±6.98	7.92±2.34	6.54±2.11	819.23±72.19	789.23±67.39
观察组	2.11±0.23	2.31±0.16[ab]	1.26±0.17	1.27±0.16	3.89±1.09	1.69±0.52[ab]	88.05±7.61	68.24±5.75[ab]	8.02±2.21	5.01±2.02[ab]	833.19±84.22	524.28±62.99[ab]

组别	β_2-MG/（mg/L）		NAG/（U/L）		24 h尿蛋白水平/g		AST/（U/L）		ALT/（U/L）	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	10.76±4.18	8.22±4.16	52.82±8.93	49.27±7.89	1.83±0.45	1.55±0.29	32.24±5.21	33.19±3.11	31.29±3.13	32.11±3.46
观察组	10.64±3.87	5.35±3.97[ab]	54.15±7.14	32.75±6.24[ab]	1.80±0.32	0.96±0.25[ab]	32.35±5.43	33.55±3.21	31.02±3.02	32.24±3.55

a：与同组治疗前比较，$P<0.05$；b：与治疗后对照组比较，$P<0.05$。

表2　2组患者治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$，$n=100$)

组别	hs-CRP/(mg/L)		IL-6/(ng/L)		TNF-α/(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	10.24±4.14	8.24±3.21	39.32±4.28	35.55±5.21	41.35±5.74	36.25±4.81
观察组	9.89±3.88	4.33±4.12[ab]	38.75±3.98	18.53±2.32[ab]	40.23±3.49	21.42±5.24[ab]

a：与同组治疗前比较，$P<0.05$；b：与治疗后对照组比较，$P<0.05$。

表3　2组患者治疗前后RAS活性指标水平比较($\bar{x}\pm s$，$n=100$，pg/mL)

组别	肾素		Ang Ⅰ	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	32.55±7.23	20.14±5.21[a]	117.93±22.36	78.24±11.42[a]
观察组	31.89±3.88	14.34±4.89[ab]	121.38±27.95	52.25±8.23[ab]

组别	Ang Ⅱ		醛固酮	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	287.93±47.36	203.45±31.42[a]	162.93±62.36	121.76±52.22[a]
观察组	291.38±51.95	154.38±38.23[ab]	160.25±52.19	98.25±44.21[ab]

a：与同组治疗前比较，$P<0.05$；b：与治疗后对照组比较，$P<0.05$。

表4　2组患者不良反应发生情况比较[$n=100$，例(%)]

组别	头晕	腹泻	皮疹	肌无力	合计
对照组	1(1.00)	3(3.00)	0(0)	4(4.00)	8(8.00)
观察组	1(1.00)	2(2.00)	1(1.00)	2(2.00)	6(6.00)
χ^2					0.362
P					0.235

者时，需密切监测患者的血钙水平，避免高钙血症的发生。

本研究结果显示，与对照组比较，观察组患者的Cys-C、Scr、BUN、尿mAlb、β_2-MG、NAG和24 h尿蛋白水平在治疗后均显著下降。BUN常用于评估肾脏健康，随着患者肾功能的降低，BUN水平会逐渐升高[13]。Cys-C是一种碱性非糖化蛋白，被认为是肾功能受损的新型内源性标志物，肾脏是清除Cys-C循环的唯一场所[14]。Scr是常见的判定肾功能异常的临床指标[15]。BUN、Cys-C和Scr水平升高，提示患者可能出现肾功能早期损害[16]。尿mAlb、β_2-MG和NAG在正常情况下水平很低，但患者血压升高时，肾小管功能受损，肾小球滤过膜损害会导致白蛋白滤过增加，近曲小管对β_2-MG重吸收减少和溶酶体释放增多，这些因素提高了尿液中mAlb、β_2-MG和NAG的水平，因此，尿mAlb、β_2-MG和NAG也可作为肾损害的早期临床检测指标[17]。此外，作为检测尿mAlb的金标准，本研究也检测了2组患者的24 h蛋白尿水平。结果显示，与对照组比较，观察组患者Cys-C、Scr、BUN、尿mAlb、β_2-MG、NAG和24 h尿蛋白水平在使用阿法骨化醇后均得到了进一步控制，指标水平显著下降，这提示阿法骨化醇可进一步缓解高血压肾损害患者的临床症状，减轻肾脏损伤。考虑到一些用于治疗高血压肾损害的药物可能会影响肝功能，本研究还检测了常见肝功能指标AST和ALT。结果显示，阿法骨化醇并不会影响高血压肾损害患者的AST和ALT水平，这提示阿法骨化醇在改善高血压肾损害患者肾功能的同时并不会加重其肝脏负担。

炎症反应已被证实参与了高血压肾损害病理过程的发生、发展[4]。有研究表明，高血压肾损害在一定程度上可被看作是由多种细胞因子或免疫细胞相互作用所产生的炎性损伤。其中由巨噬细胞或淋巴细胞产生的IL-6和TNF-α等多种促炎细胞因子可直接参与高血压肾损害的发病进展[18]。林武荣[19]的研究证实，相较于健康受试者，高血压肾损害患者的血清hs-CRP和IL-6水平均显著升高，表明这些细胞因子参与了高血压肾损害的疾病进展并在其中呈现出高表达趋势。另一项研究表明，较高表达的TNF-α与高血压肾损害患者疾病程度呈正相关[20]。本研究结果显示，与对照组比较，观察组患者hs-CRP、IL-6和TNF-α水平在使用阿法骨化醇后均显著降低，再次表明阿法骨化醇能有效改善高血压肾损害患者的进一步肾损害，其机制可能与下调炎症因子hs-CRP、IL-6和TNF-α水平有关。

除炎症反应外，RAS作为一个全身分布的内分泌循环系统，其异常激活也被认为是高血压肾损害早期发展的重要决定因素[21-22]。首先，由肾脏入球小动脉的球旁细胞合成和分泌的肾素通过其水解酶性质直接水解血管紧张素原生成Ang Ⅰ，后者经过一系列的水解生成许多不同肽段，构成血管紧张素家族，其家族主要包括Ang Ⅱ、Ang Ⅲ和Ang Ⅳ。其中，异常分泌的Ang Ⅱ可通过收缩血管和促进炎症反应升高血压，还能通过促进肾血管重构或足细胞损伤等多个过程诱发肾损害[23-24]。本研究显示，与对照组比较，观察组患者血清肾素、Ang Ⅰ、Ang Ⅱ和醛固酮水平在使用阿法骨化醇后均得到了进一步控制，表明阿法骨化醇能明显降低血清肾素、Ang Ⅰ、Ang Ⅱ和醛固酮水平，通过抑制RAS活性缓解高血压肾损害。

在不良反应方面，与常规降压降脂治疗患者比较，联合阿法骨化醇治疗高血压肾损害患者的主要临床不良反应为肌无力和腹泻，无其他严重不良反应。2组患者治疗后的不良反应发生率比较差异无统计学意义，这提示阿法骨化醇联合降压降脂药治疗高血压肾损害患者安全可控，不会增加新的不良事件风险。

但本研究仍存在一些不足：(1)按照不同合并症(糖尿病、高脂血症、高尿酸血症等)的高血压肾损害患者或不同病程的患者或不同血脂异常的患者进行分类分析，可能会更加有意义。但由于本研究的样本量限制，未进行更深入的探究。(2)该研究的随访时间较短，没有提供阿法骨化醇长期治疗的有效性和安全性数据。这些局限性均需要在后续研究中继续探索，以全面评估阿法骨化醇治疗高血压肾损害患者的临床疗效和安全性。

综上所述，相较于常规降压降脂治疗，联用阿法骨化醇能明显改善高血压肾损害患者肝肾功能，且安全性良好，其机制可能与抑制炎症因子水平和RAS活性有关。

参考文献

[1] 《中国心血管健康与疾病报告》编写组.《中国心血管健康与疾病报告2021》概述[J]. 中国心血管病研究，2022，20(7)：577-596.

[2] SUN D，WANG J J，SHAO W S，et al. Pathogenesis and damage targets of hypertensive kidney injury[J]. J Transl Int Med，2020，8(4)：205-209.

[3] SHARMA N，ANDERS H J，GAIKWAD A B. Fiend and friend in the renin angiotensin system：an insight on acute kidney injury[J]. Biomed Pharmacother，2019，110：764-774.

[4] 徐嘉欣，殷立平. 炎症在高血压肾损害中的研究进展[J]. 中国处方药，2022，20(4)：189-191.

[5] 张小丽，王旭桃，徐文俭. 阿法骨化醇联合缬沙坦治疗糖尿病肾病的临床研究[J]. 实用糖尿病杂志，2020，16(6)：39.

[6] 李六生，闫志群，周志华，等. 不同剂量阿法骨化醇对IgA肾病患者血清TNF-α、IL-6、TGF-β_1水平的影响[J]. 广东医学，2016，37(7)：1067-1070.

[7] 王红，苑玉聪，张瑞英，等. 高血压肾损害应用不同剂量阿法骨化醇治疗的临床疗效和安全性[J]. 中国老年学杂志，2020，40(18)：3898-3901.

[8] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease：evaluation，classification，and stratification[J]. Am J Kidney Dis，2002，39(2 Suppl 1)：S1-S266.

[9] 钟方明，高艳香，郑金刚. 高血压肾损害发病机制的研究进展[J]. 中日友好医院学报，2015，29(6)：364-366.

[10] PUSHPAKUMAR S，REN L，JUIN S K，et al. Methylation-dependent antioxidant-redox imbalance regulates hypertensive kidney injury in aging[J]. Redox Biol，2020，37：101754.

[11] YE Z F，LIU H，ZHAO B X，et al. Correlation and diagnostic value of serum Cys-C，RBP4，and NGAL with the condition of patients with traumatic acute kidney injury[J]. Evid Based Complement Alternat Med，2021，2021：4990941.

[12] 王芳，谢敏妍，张东升，等. 阿法骨化醇冲击治疗对维持性血液透析患者钙磷代谢、微炎症及氧化应激状态的影响[J]. 实用药物与临床，2018，21(7)：765-768.

[13] 袁俊蓉. 胱抑素C、肌酐和尿素氮在肾脏损害中的诊断价值[J]. 中外医学研究，2017，15(18)：47-48.

[14] 彭俊华，张全华，赵勇，等. 血清β_2-MG，Cys-C及U-mALB在高血压肾损伤中的应用[J]. 现代检验医学杂志，2014，29(4)：147-149.

[15] 蔡晓婵，汤建新，刘健华，等. 血肌酐值在慢性肾病肾功能评价中的临床应用[J]. 中国医药指南，2011，9(18)：78-79.

[16] 赵卫红，陈小华，黄曾，等. 血清胱抑素C对肾脏早期损伤评价的临床意义[J]. 现代诊断与治疗，2013，24(18)：4093-4094.

[17] 成守金，罗云杰，许贺春. 尿液mALB、β_2-MG、NAG联合检测对高血压病早期肾损伤的诊断价值[J]. 中国临床研究，2012，25(5)：489-491.

[18] WEN Y，CROWLEY S D. Renal effects of cytokines in hypertension[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens，2018，27(2)：70-76.

[19] 林武荣. 血清hs-CRP、IL-6、IL-18在高血压肾损害患者中变化的意义[J]. 中外医疗，2012，31(17)：12，14.

[20] 张凤，戴小华. IL-6、TNF-α参与高血压肾损害研究进展[J]. 中医药临床杂志，2014，26(1)：78-80.

[21] DAS U N. Renin-angiotensin-aldosterone system in insulin resistance and metabolic syndrome[J]. J Transl Int Med，2016，4(2)：66-72.

[22] DOLEŽELOVÁ Š，JÍCHOVÁ Š，HUSKOVÁ Z，et al. Progression of hypertension and kidney disease in aging fawn-hooded rats is mediated by enhanced influence of renin-angiotensin system and suppression of nitric oxide system and epoxyeicosanoids[J]. Clin Exp Hypertens，2016，38(7)：644-651.

[23] BHANDARI S，MEHTA S，KHWAJA A，et al. Renin-angiotensin system inhibition in advanced chronic kidney disease[J]. N Engl J Med，2022，387(22)：2021-2032.

[24] ISHIGAKI S，OHASHI N，ISOBE S，et al. Impaired endogenous nighttime melatonin secretion relates to intrarenal renin-angiotensin system activation and renal damage in patients with chronic kidney disease[J]. Clin Exp Nephrol，2016，20(6)：878-884.

（收稿日期：2023-02-10　修回日期：2023-04-25）

（编辑：舒安琴）