DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.14.017

1997, 529(Suppl): S77-79.
[5] 李洪涛, 周定蓉. 豚鼠内耳磁微粒栓塞缺血模型初探[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 2002, 37(2): 106-108.
[6] Scheibe F, Haunt H, Grunert H. Laser Doppler measurements of inner ear blood flow during experimental thrombosis of cochlear blood vessels in the guinea pig[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 1997, 254(2): 86-90.
[7] 孙建和. 内耳显微解剖和铺片术[A]. 见: 姜泗长 主编. 耳解剖学与颞骨组织病理学[M]. 北京: 人民军医出版社, 1999. 237-245.
[8] Krishna B A, Kirtane M V, Sangeeta T. *et al*. Pre and post betahistine therapy 99m Tc-HMPAO brain spect studies in patients with vertigo[J]. Neurol India, 2000, 48(3): 255-259.
[9] Laurikainen E, Miller J F, Pyykko I. Betahistine effects on cochlear blood flow: from the laboratory to the clinic[J]. Acta Otolaryngol, 2000, 544(Suppl): 5-7.
[10] Galic M, Giebel W, Badrljiza S. Experimental studies of ischemia of the cochlea. Part 3: Pathophysiology[J]. Laryngorhinootologie, 1992, 71(5): 267-270.
[11] Lamm K, Arnold W. The effect of blood flow promoting drugs on cochlear blood flow, perilymphatic pO(2) and auditory function in the normal and noise-damaged hypoxic and ischemic guinea pig inner ear[J]. Hear Res, 2000, 141(1-2): 199-219.

(编辑 陈聪连)

个案与短篇

文章编号: 1000-5404(2004)14-1268-02

血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂治疗肾移植后红细胞增多症

Effects of angiotensin Ⅱ receptor antagonists on posttransplant erythrocytosis

王平贤, 王安静, 张艮甫, 黄赤兵, 范明齐 (第三军医大学新桥医院泌尿外科, 全军肾脏病中心, 重庆 400037)

红细胞增多症是肾移植后常见的并发症, 其发生率为10%~15%[1], 血管紧张素转化酶(cangiotensin converting enzyme, ACE)抑制剂可治疗肾移植后红细胞增多症[2], 但ACE抑制剂有致患者咳嗽等激肽系统的副作用. 近年来口服血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂已广泛应用于临床, 本研究旨在探讨血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂洛沙坦治疗肾移植后红细胞增多症的有效性和安全性。

1 资料与方法

自2000年1月至2002年9月, 15例肾移植后红细胞增多症的患者接受洛沙坦治疗, 其中男9例, 女6例, 均因慢性肾小球肾炎、尿毒症而行同种异体肾移植术, 都带有自体肾。15例患者均为连续2次以上检查显示红细胞压积(HCT)≥0.51(2次检查间隔时间在1周以上), 这些患者血红蛋白均大于150 g/L。患者红细胞增多症的发生时间为肾移植后2.3~10.5个月[(5.6±3.7)个月]。使用洛沙坦前红细胞增多症已持续1~13个月[(5.5±4.9)个月], 均未发生严重的并发症, 也未作特殊治疗。在发生红细胞增多症期间, 所有患者血肌酐、尿素氮、血白细胞(WBC)和血小板(PLT)等均正常。动脉收缩压为(140±15) mmHg, 除4例间断口服心痛定外, 其他病人未使用任何降压药。患者免疫抑制剂的使用方案为: 环孢素A 2~7.5 mg·kg^{-1}·d^{-1}, 骁悉500 mg 2次/d, 泼尼松为10~15 mg/d。所有患者均不吸烟、无肾动脉狭窄、无慢性阻塞性肺疾患等。

洛沙坦使用剂量从25 mg/d开始, 1周后增至50 mg/d, 以后依据红细胞压积的情况最多增至75 mg/d。患者术后3个月内, 每2~4周复查1次血常规和肾功能, 3个月后则4~8周检查1次。当HCT降至正常(<0.51)时, 则将洛沙坦改为25 mg/d, 再持续治疗3个月。数据以$\bar{x}\pm s$表示, 行t检验。

2 结果

患者在接受洛沙坦治疗1个月后, 其过高的红细胞压积降明显下降($P<0.01$), 2个月后有10例红细胞压积降为正常(HCT<0.51), 另5例将洛沙坦剂量增至75 mg/d, 3个月后共有13例HCT恢复正常, 另2例在洛沙坦治疗4个月后降为正常, 此后HCT稳定在正常范围内, 不因继续服用洛沙坦而持续下降, 无1例发生贫血。不同时期白细胞以及血小板计数比较均无明显变化($P<0.05$), 见表1。

表1 使用洛沙坦前后血常规各参数($\bar{x}\pm s$)

	HCT	WBC ($\times 10^9$/L)	PLT ($\times 10^9$/L)
服洛沙坦前	0.538±0.023 **	6.45±2.44	142±57
服洛沙坦后			
1个月	0.493±0.056	6.37±2.12	139±66
3个月	0.474±0.046 #	6.97±2.72	154±66
6个月	0.469±0.039	6.53±2.19	143±67

**: 与服用洛沙坦1个月后比较, $P<0.01$;
#: 与服用洛沙坦6个月后比较, $P<0.05$

本组有2例停用洛沙坦3个月后红细胞增多症复发(HCT分别由0.47和0.49升至0.51以上), 为此再次服用洛沙坦, 其效果与第1次服用洛沙坦的反应相似。有11例已停止服用洛沙坦6个月以上, 至今HCT正常。

在接受洛沙坦治疗过程中, 本组有1例患者发生过1次急性排斥反应, 以地塞米松连续冲击治疗4 d后, 血肌酐逐渐降为正常。其他患者移植肾功能均正常(血肌酐<114 μmol/L)。

本组所有患者用药后血压有轻度下降, 动脉收缩压维持在

(下转1274页)

作者简介: 王平贤(1964-), 男, 湖南省双峰县人, 硕士, 副主任医师, 副教授, 主要从事器官移植方面的研究, 发表论文16篇。电话: (023)68755141
收稿日期: 2003-01-10; 修回日期: 2003-03-28

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 2 均匀实验设计数据及结果

Tab 2 Results and data of the uniform experiment design

No	W(g)	V_1	V_2	A_1	A_2	W_1(g)	B_1%	W_2(g)	B_2%	X_1	X_2	X
1	1.000	5	5	0.181	0.114	0.297	56.9	0.052	66.0	169.2	34.3	203.5
2	1.064	5	5	0.191	0.127	0.315	57.1	0.095	52.5	169.1	47.1	216.2
3	1.136	5	5	0.124	0.111	0.321	38.2	0.089	48.8	107.9	38.2	146.1
4	1.220	5	5	0.160	0.225	0.332	44.2	0.090	53.1	120.3	39.2	159.5
5	1.316	5	5	0.374	0.150	0.357	59.6	0.068	73.4	161.7	37.9	199.6
6	1.429	5	5	0.180	0.260	0.327	42.5	0.038	30.8	97.3	8.2	105.5
7	1.563	5	5	0.160	0.141	0.442	60.2	0.042	48.6	170.2	13.1	183.3
8	1.724	5	5	0.439	0.288	0.397	52.1	0.055	72.1	120.1	23.0	143.1
9	1.923	5	5	0.301	0.195	0.467	50.3	0.044	54.8	122.2	12.5	134.7
10	2.174	5	5	0.372	0.057	0.440	45.2	0.060	19.9	91.5	5.5	97.0
11	2.500	5	5	0.398	0.826	0.547	40.9	0.096	44.9	89.5	17.2	106.7
12	2.941	5	5	0.390	0.351	0.661	50.8	0.148	23.1	114.2	11.6	115.8
13	3.571	5	5	0.197	0.461	0.635	40.8	0.207	64.5	72.6	37.4	110.0
14	4.545	5	5	0.469	0.479	0.877	34.4	0.325	43.2	66.4	30.9	97.3
15	6.250	5	5	0.553	0.660	1.195	47.1	0.427	40.6	90.2	30.7	108.4
16	10.00	2.5	5	0.787	0.543	1.759	58.2	0.860	55.1	102.4	47.4	165.0
17 (maceration)	6.25	5	5	1.437	0.870	1.126	47.1	0.424	43.4	85.2	29.4	114.6

Abbr same as in Tal 1

为了比较正交实验中四个实验因素对实验结果的影响，确定哪些或哪个参考因素对实验提取结果的影响是最显著的或比较显著的，从而寻找出最佳实验操作条件，进行了方差分析。

根据从方差分析结果可获得如下信息：以银杏叶黄酮类化合物提取量为指标，则 A、B、C、D 四因素都为极显著性因素。表明实验选定的四个参考因素都对提取结果有比较大的影响。

且对于 A：Ⅳ＞ Ⅱ＞ Ⅲ＞ Ⅰ

B：Ⅱ＞ Ⅰ ＞ Ⅲ＞ Ⅳ

C：Ⅱ＞ Ⅳ＞ Ⅲ＞ Ⅰ

D：Ⅳ＞ Ⅲ＞ Ⅱ＞ Ⅰ

因此，最佳提取条件应为 $A_4B_2C_2D_4$，即提取时每次固液比为 1∶35，所加乙醇浓度为 50%，微波输出功率选择百分比为 40%档输出，反应时间长为 13 min，在此微波条件下，提取率和产物纯度均明显优于常规热浸泡法。

参考文献：

[1] 江苏新医学院. 中药大辞典[M] 上册. 上海：上海科学技术出版社，1986. 724－725.

[2] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志[M]. 北京：科学出版社，1978. 18－21.

[3] 梁立兴. 银杏叶的开发利用及研究进展[J]. 世界林业研究，1996(3)：44－51.

[4] Le-Bars P L, Katz M M, Berman N, *et al*. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia[J]. J Am Med Assoc, 1997, 278(16)：1327－1332.

[5] 王 静，吴 晶. 银杏叶提取物对老年冠心病患者血液流变学的影响[J]. 长春中医学院学报，2001，17(1)：11.

[6] 王成章，郁 青，陈 祥，等. 银杏叶黄酮甙浸提工艺的研究[J]. 天然产物与开发，1998，10(2)：66－70.

[7] Pare J R, Belanger J M, Stafford S S. Microwave-assisted process (MAPTM) a: a new tool for the analytical laboratory[J]. Trends Anal Chem, 1994, 13(4)：176－184.

[8] Carro N, Garcia C M, Cela R. Optimization and Comparision of two microwave-assisted extraction procedures of terpenic compounds in Vitis Vinifera must samples[J]. Spectroscopy, 1997, 13(1)：61－70.

[9] 庄向平，虞杏英，杨更生，等. 银杏叶中黄酮含量的测定和提取方法[J]. 中草药，1992，23(3)：122－124.

（编辑 刘洪娥）

（上接 1268 页）

125～150 mmHg [(135±15) mmHg]，部分患者高血压症状明显好转，应用洛沙坦期间，无 1 例发生心慌、头晕等低血压并发症。

3 讨论

通常将 HCT≥0.51 视为红细胞增多症，其主要的危害包括血栓形成、高血压、心衰、中风和患者自觉头晕等。过去对重症患者的治疗包括静脉放血、原肾切除等，但放血不仅导致铁的丢失，而且不是恒久的治疗方法；原肾切除对患者打击大、疗效也不确切。已有大量证据表明肾素血管紧张素系统可以影响促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)的合成[1]。EPO 产生于肾皮质的毛细血管内皮细胞，其分泌量受局部氧浓度的调节。肾素血管紧张素系统可能是通过这一环节调节 EPO 的合成，因此，人们成功地用血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)抑制剂治疗红细胞增多症。然而 ACE 抑制剂虽然有效地降低了过高的血红蛋白，却不影响其血中 EPO 的浓度，特别是不少红细胞增多症患者其血中 EPO 浓度是正常的，甚至还低于正常。显然 ACE 抑制剂通过降低 EPO 的产生从而治疗红细胞增多症的假设不能适用于所有病人。

本实验显示血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂洛沙坦能有效地降低红细胞增多症患者的 HCT，由此推测肾移植后红细胞增多症并不是由于血中过多的 EPO 所致，而可能是由于血管紧张素Ⅱ直接作用于原红细胞的结果。但当 HCT 降至正常后，HCT 不因继续使用洛沙坦而持续下降；在非红细胞增多症病人中也没有发现洛沙坦能导致患者贫血，这些原因尚不清楚。

本组病人对洛沙坦耐受良好，除 HCT 降低外，血中白细胞和血小板无明显改变。无贫血、无低血压病例发生。虽然洛沙坦和 ACE 抑制剂都可治疗肾移植后红细胞增多症，但洛沙坦不干扰血管紧张素转化酶的功能，故患者服用洛沙坦后不会发生象使用 ACE 抑制剂时出现咳嗽等激肽系统的副作用。

关键词：肾移植；红细胞增多症；洛沙坦

中图法分类号：R555.105 文献标识码：B

参考文献：

[1] Singh V, Sud K, Mittal B R, *et al*. Postrenal transplant erythrocytosis: risk factors and effectiveness of angiotensin receptor antagonists[J]. Transplant Proc, 2002, 34(5)：3191－3192.

[2] Pabico R C, McKenna B A, Yoo K, *et al*. Successful reversal of post-renal transplant (PRT) erythrocytosis (ERY) with angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi)[J]. Am J Hypertens, 2001, 14(4)：A95.

（编辑 陈聪连）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net