

· 临床研究 ·

血清脂肪因子 visfatin、A-FABP 与老年高血压 血压变异性的相关性

赵秋兰¹, 邢金梅², 崔秀卿², 刘 华³

(保定市第二医院: 1.重症医学科, 2.老年病科, 河北保定 071000;

3.安国市医院神经内科, 河北安国 071299)

摘要: 目的 探讨血清 visfatin、A-FABP 与老年高血压血压变异性(BPV)相关性。方法 选取 2017 年 1 月至 2019 年 2 月保定市第二医院收治的老年高血压患者(≥ 60 岁)235 例,采用 ELISA 法检测血清 visfatin、A-FABP 水平,分析不同水平组 visfatin、A-FABP 与老年高血压 24 h 平均动脉压(24 hMABP)、24 h 舒张压变异率(24 hDBPV)、24 h 收缩压变异率(24 hSBPV)的相关性。结果 采用最大选择检验法确定血清 visfatin、A-FABP 的截断点分别为 43.5 ng/ml、20.9 ng/ml, visfatin 低水平组的 24 hMABP、24 hDBPV、24 hSBPV 较高水平组明显降低(均 $P < 0.01$)。A-FABP 低水平组 24 hDBPV、24 hSBPV、visfatin 显著低于高水平组(均 $P < 0.01$)。24 hSBPV 与年龄、LDL-C、血清 visfatin、血清 A-FABP 呈正相关(均 $P < 0.01$)。24 hDBPV 与年龄、血清 visfatin、血清 A-FABP 呈正相关(均 $P < 0.01$)。结论 年龄、A-FABP、visfatin 是 BPV 增高的独立相关因素。

关键词: 内脂素; 脂肪酸结合蛋白; 血压变异性; 相关

中图分类号: R544.1

文献标识码: A

文章编号: 1009-7236(2019)05-0539-05



DOI: 10.12125/j.chj.201905055

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

网络出版地址: <http://www.heartj.cn/article/doi/10.12125/j.chj.201905055>

Correlation between serum visfatin, A-FABP and blood pressure variability in elderly patients with hypertension

ZHAO Qiu-lan¹, XING Jin-mei², CUI Xiu-qing², LIU Hua³

(1. Department of Critical Care Medicine, 2. Department of Geriatrics, Baoding Second Hospital, Baoding 071000, Hebei, China; 3. Department of Neurology, Anguo Hospital, Anguo 071299, Hebei, China)

Abstract: **AIM** To investigate the correlation between serum visfatin, A-FABP and blood pressure variability in elderly patients with hypertension. **METHODS** 235 elderly patients with hypertension (> 60 years old) admitted to Baoding Second Hospital from January 2017 to February 2019 were selected. Serum visfatin and A-FABP levels were measured by ELISA. The correlation between visfatin and A-FABP and 24-hour mean arterial pressure (24-hour MABP), 24-hour diastolic pressure variability (24-hour DBPV) and 24-hour systolic pressure variability (24-hour SBPV) was analyzed. **RESULTS** The optimum threshold values of serum visfatin and A-FABP were 43.5 ng/ml and 20.9 ng/ml respectively. The 24-hour MABP, 24-hour DBPV and 24-hour SBPV in the group of visfatin < 43.5 ng/ml were significantly lower than those in the group of visfatin ≥ 43.5 ng/ml ($P < 0.01$). The 24-hour DBPV, 24-hour SBPV and visfatin in group A-FABP < 20.9 ng/ml were significantly lower than those in group A-FABP ≥ 20.9 ng/ml ($P < 0.01$). 24 hSBPV was positively correlated with age, LDL-C, serum visfatin and serum A-FABP, and the difference was statistically significant (all $P < 0.01$). 24 hDBPV was positively correlated with age, serum visfatin and serum A-FABP (all $P < 0.01$). **CONCLUSION** Age,

基金项目: 保定市科技计划项目资助(18ZF019)

通讯作者: 崔秀卿, 副主任医师, 主要从事心血管病研究 Email: 3516809509@qq.com

作者简介: 赵秋兰, 主治医师, 硕士 Email: zhaqiulan8519@163.com

A-FABP and visfatin are positively correlated with the increase of BPV, while BPV is closely correlated with target organ damage in elderly patients with hypertension.

Key words: lipoprotein; fatty acid binding protein; blood pressure variability; correlation

原发性高血压(高血压病)患病率随着年龄的增长而增加,老年高血压患者具有一些特定的临床特征,如单纯收缩期高血压、血压变异性(blood pressure variability, BPV)、直立性低血压和餐后低血压^[1]。老年人高血压病在诊断上也存在特殊问题,由于老年时动脉血管顺应性降低,收缩压常被低估,而舒张压常被高估。动脉压力反射在神经调节血压中起着关键作用,BPV是由这种补偿性反射机制所调节^[2]。老年人动脉压力反射功能下降,导致血压波动。我国老年人中的重要死亡原因之一即是高血压病引发的靶器官损害性疾病,BPV与动脉粥样硬化密切相关,是人类生理上的一种自我保护机制^[3]。脂肪细胞含有多种化合物,这些化合物在代谢综合征、高抵抗力、心血管疾病等疾病的发病中起着重要作用。内脂素(visfatin)^[4]是一种具有胰岛素样功能的脂联素,同时也是脂肪代谢的调节剂,与体质指数(BMI)、腰臀比(WHR)直接相关。脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白(A-FABP)又称脂肪酸结合蛋白(FABP)4或aP2,在脂肪细胞和巨噬细胞中均有表达,在胰岛素敏感性的调节和动脉粥样硬化的形成中起着重要作用^[5]。A-FABP浓度增加与肥胖、胰岛素抵抗、颈动脉粥样硬化有关,胰岛素抵抗参与原发性高血压的发病机制。研究表明^[6],A-FABP是从脂肪细胞分泌的,然而其与原发性高血压的关系知之甚少。本研究拟探讨visfatin、A-FABP与老年高血压病患者BPV相关性,为老年患者动脉粥样硬化诊治提供临床依据。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2017年1月至2019年2月保定市第二医院收治的老年(≥ 60 岁)高血压病患者235(男120,女115)例,年龄60~85(67 ± 8)岁,根据纳入标准及排除标准从总体2038例高血压病例中筛选出来的。患者均符合《中国高血压防治指南2010》的高血压诊断标准^[7],即3次及以上不同天所测得血压,舒张压(DBP) ≥ 90 mmHg和(或)收缩压(SBP) ≥ 140 mmHg。纳入标准:①患者年龄 ≥ 60 岁;②病程 > 5 年;③符合高血压诊断标准,并为原发性高血压。排除标准:①平素规律口服降压药物,均无高血压病的并发症;②下肢动脉粥样硬化闭塞症;③慢性肾脏病、糖尿病、糖尿病肾病;④继发性高血

压。分别按visfatin、A-FABP的截断点(cut off value,采用最大选择检验法确定)分为visfatin < 43.5 ng/ml组(visfatin低水平组, $n = 123$)和visfatin ≥ 43.5 ng/ml组(visfatin高水平组, $n = 112$);A-FABP < 20.9 ng/ml组(A-FABP低水平组, $n = 137$)和A-FABP ≥ 20.9 ng/ml组(A-FABP高水平组, $n = 98$)。患者均签署知情同意书,同时本研究经保定市第二医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 收集临床资料 收集患者年龄、性别、BMI、并发症、服用药物情况。

1.2.2 实验室检测

1.2.2.1 标本采集 患者禁食8 h,采空腹静脉血,3 000 r/min离心15 min,分离血清,并于 -70 °C冰箱保存待测。

1.2.2.2 生化检测 检测应用生化自动分析仪(日本日立7600-210),检测肾功能、空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等指标。

1.2.2.3 visfatin、A-FABP检测 采用ELISA检测visfatin、A-FABP。清洗酶标板孔,充分洗涤孔2次,去除液体后每孔加入100 μ l样本稀释液,样品孔内加入20 μ l样品血浆,再加80 μ l样品稀释液;所有的孔内加入50 μ l已稀释的生物素结合液,用封膜封孔,25 °C的温箱孵育3 h;撕去封膜,甩掉孔内液体,每孔加400 μ l洗液,洗板4次;每孔加入100 μ l已稀释的链霉亲和素-辣根过氧化物酶溶液,再次用膜封板,在400 r/min的微型振荡器上进行25 °C孵育1 h;重复上次洗板过程;所有孔内均加入100 μ l TMB显色液,25 °C避光孵育10 min;每孔快速加入100 μ l终止液并混匀,迅速用酶标仪测定450 nm波长处的吸光值(A)。

1.2.3 血压监测 测量血压前被测者至少安静休息5 min,袖带均固定于左上肢,进行24 h血压监测[日间(6:00~22:00)、夜间(22:00~次日6:00)],每天连续测量3次,间隔5 min,取平均值。电子血压计为欧姆龙健康医疗(中国)有限公司制造,型号为HEM-7136。监测指标:24 h平均动脉压(24 h mean artery blood pressure, 24 hMABP)、24 h平均收缩压(24 h mean systolic blood pressure, 24 hSBP)、24 h平均舒张压(24 h mean diastolic blood pressure, 24 hDBP)、24 h舒张压变异率(24 h diastolic blood

pressure variability, 24 hDBPV)、24 h 收缩压变异率(24 h systolic blood pressure variability, 24 hSBPV)。

1.3 统计学处理 数据采用 SPSS18.0 统计软件进行整理分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间两两比较采用 t 检验, 计数资料用百分率表示, 率的比较用 χ^2 检验。各变量间相关性比较采用多元线性相关分析, 检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 visfatin 与老年高血压病患者 BPV 相关性的单因素分析 visfatin 两组患者性别、年龄、血清肌酐(SCr)、LDL-C、HDL-C、TC、TG、FPG、24 hDBP、24 hSBP 的差异均无统计学意义。visfatin 低水平组 24 hMABP、24 hDBPV、24 hSBPV 较高水平组显著降低(均 $P < 0.01$), visfatin 高水平组患者 A-FABP 含量明显高于低水平组($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 不同 visfatin 水平组别各指标的比较

指标	低水平组($n = 123$)	高水平组($n = 112$)
男性[例数(%)]	63(51)	57(51)
年龄(岁)	69.2 ± 7.1	68.3 ± 7.0
SCr($\mu\text{mol/L}$)	75.2 ± 16.1	75.2 ± 17.3
LDL-C(mmol/L)	2.5 ± 0.8	2.4 ± 0.7
HDL-C(mmol/L)	1.2 ± 0.4	1.1 ± 0.4
TC(mmol/L)	4.8 ± 1.5	4.6 ± 1.2
TG(mmol/L)	1.5 ± 1.1	1.6 ± 1.1
FPG(mmol/L)	5.1 ± 0.5	5.1 ± 0.5
24 hDBP(mmHg)	79 ± 10	79 ± 9
24 hSBP(mmHg)	138 ± 22	140 ± 30
24 hMABP(mmHg)	91 ± 11	95 ± 14 ^b
24 hDBPV(%)	15 ± 4	17 ± 4 ^b
24 hSBPV(%)	20 ± 4	25 ± 4 ^b
A-FABP(ng/ml)	26 ± 8	32 ± 5 ^b

与 visfatin 低水平组比较, ^b $P < 0.01$

2.2 不同 A-FABP 水平组与老年高血压病患者 BPV 相关性的单因素分析 A-FABP 两组患者性别、年龄、SCr、LDL-C、HDL-C、TC、TG、FBPG、24 hDBP、24 hSBP 的差异均无统计学差异意义。A-FABP 低水平组 24 hDBPV、24 hSBPV 和 visfatin 显著低于高水平组(均 $P < 0.01$), 见表 2。

2.3 24 hSBPV 与血清 visfatin、A-FABP 多元线性回归分析 采用逐步回归的方法建立回归模型, 以 24 hSBPV 为因变量, 其他变量为自变量。结果显示: visfatin 和 A-FABP 均是 24 hSBPV 的独立相关

因素(均 $P < 0.01$), 24 hSBPV 独立相关因素还有年龄和 LDL-C(均 $P < 0.01$), 见表 3。

表 2 不同 A-FABP 水平组各指标的比较

指标	低水平组($n = 137$)	高水平组($n = 98$)
男性[例数(%)]	62(51)	58(48)
年龄(岁)	68.1 ± 8.3	69.0 ± 5.2
SCr($\mu\text{mol/L}$)	74.0 ± 18.1	75.0 ± 13.0
LDL-C(mmol/L)	2.1 ± 0.6	2.2 ± 0.3
HDL-C(mmol/L)	1.3 ± 0.3	1.2 ± 0.8
TC(mmol/L)	4.5 ± 1.7	4.6 ± 1.0
TG(mmol/L)	1.4 ± 1.8	1.5 ± 1.1
FPG(mmol/L)	4.5 ± 0.6	4.7 ± 0.5
24 hDBP(mmHg)	77 ± 11	79 ± 12
24 hSBP(mmHg)	138 ± 19	138 ± 23
24 hMABP(mmHg)	91 ± 13	91 ± 13
24 hDBPV(%)	16 ± 5	18 ± 5 ^b
24 hSBPV(%)	20 ± 5	27 ± 6 ^b
visfatin(ng/ml)	38 ± 12	52 ± 18 ^b

与 A-FABP 低水平组比较, ^b $P < 0.01$

表 3 24 hSBPV 与血清 visfatin、A-FABP 多元线性回归分析

变量	非标准化回归系数		标准化回归系数		t 值	P 值
	β	标准误	β			
常量	26.156	2.235	-		12.586	0.000
年龄	1.169	0.801	0.008		4.568	0.001
LDL-C	1.531	0.625	0.191		3.467	0.003
visfatin	2.011	0.413	0.297		6.021	0.000
A-FABP	2.932	0.241	0.217		8.328	0.000

2.4 24 hDBPV 与血清 visfatin、A-FABP 多元线性回归分析 采用逐步回归的方法建立回归模型, 以 24 hDBPV 为因变量, 其他变量为自变量。结果显示: visfatin 和 A-BABP 是 24 hDBPV 的独立相关因素(均 $P < 0.01$), 24 hDBPV 的独立相关因素还有年龄(均 $P < 0.01$), 见表 4。

表 4 24 hDBPV 与血清 visfatin、A-FABP 多元线性回归分析

变量	非标准化回归系数		标准化回归系数		t 值	P 值
	β	标准误	β			
常量	18.752	1.815	-		9.852	0.000
年龄	1.206	0.568	0.185		3.118	0.001
visfatin	2.518	0.399	0.301		5.169	0.000
A-FABP	3.176	0.873	0.512		6.731	0.000

2.5 指标间的相关性分析 visfatin 和 A-FABP, visfatin

和 A-FABP 分别与 24 hSBPV 和 24 hDBPV 呈正相关, 其相应的相关系数(r)和 P 值, 见表 5。

表 5 指标间相关性 Pearson 相关分析相关系数 (r) 表

指标	visfatin	A-FABP
visfatin	-	0.66 ^a
24 hSBPV	0.88 ^b	0.82 ^b
24 hDBPV	0.75 ^b	0.77 ^b

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$

3 讨论

原发性高血压是引起心血管疾病的主要原因之一, 且心血管事件发生率和高血压患病率随着年龄的增长而增加。因此, 在总结老年高血压患者临床特点的基础上, 阐明老年高血压病者在临床上如何管理就显得尤为重要, 老年人由于压力感受器敏感性减低、交感神经过度兴奋, 会引起 BPV 的异常。临床试验表明^[8], 一些抗高血压药物对老年孤立性收缩期高血压患者是有益的, 同时 BPV 与心血管事件密切相关。BPV 在心脑血管的正常结构的保护、机体生理活动的维持起着重要的作用, 也是人体重要的血压生理指标之一。研究表明^[9], 血压变异程度与高血压靶器官损害有关, 白天动态血压值与高血压人群颈动脉内膜-中层厚度的进展及腔隙性脑梗死的发生呈显著正相关, 有报道^[10]称在高血压 BPV 动物模型中观察到动脉结构改变和心肌肥大。研究显示^[11], 老年高血压病患者的 BPV 高值在 24 h 血压和日间血压中都是独立的, 其是这些特定患者心血管事件的预测因子。BPV 受压力反射调节的影响, 这种反射的传入纤维来自主动脉弓和颈动脉分支, 因此, 在动脉硬化患者中, 压力反射的传入信号可能是由于动脉硬化血管壁的顺应性降低。此外, 血压变异本身可引起血管和器官损伤, 这可能导致心血管事件。据报道^[12], visfatin、A-FABP 对心血管疾病发展有重大影响, 可预测心血管事件的风险。因此, visfatin、A-FABP 与老年高血压 BPV 可能存在关联性。

visfatin 也是一种具有心血管影响的脂肪因子, 最初被认为是动脉粥样硬化、内皮功能障碍和血管损伤的临床标志物, 具有潜在的预后价值, 是一种具有降血糖特性的胰岛素模拟物。然而, 除了作为替代临床标志物外, visfatin 也是促进血管炎症、动脉粥样硬化发展和进展以及斑块失稳的积极分子, visfatin 最近被评价为一种新的标志物, 甚至是几种

代谢疾病炎症和内皮损伤的预测因子, 用于确定老年患者原发性高血压的分期, 但其结果却有争议^[13]。visfatin 可能对心血管系统产生直接的有害作用, 包括细胞增殖、单核/巨噬细胞活化和募集、血管炎症和重构, 从而导致动脉粥样硬化病变的发展。脂肪酸结合蛋白(FABPs)家族中重要的成员 A-FABP 通过诱导黏附因子及核因子(NF)- κ B 的表达, 增加内皮细胞血浆纤溶酶原激活物抑制物(PAI)-1 的表达, 刺激巨噬细胞产生组织因子, 进而在促炎中起到关键性作用。研究显示^[14], 胰岛素治疗可增加体内脂肪组织中 A-FABP 的表达, 增加脂肪细胞中 A-FABP 的抗性表达, 导致 A-FABP 分泌增加进入全身循环。目前尚不清楚循环 A-FABP 水平升高与胰岛素抵抗和高血压的关联是否是 FABP4 作为脂肪因子在体内的直接生理作用的结果。

本研究结果显示, visfatin、A-FABP 高水平组的 24 hMABP、24 hDBPV、24 hSBPV 均显著高于低水平组, 同时老年患者 BPV 与年龄密切相关, BPV 增高可引起血清 visfatin、A-FABP 水平增高, 提示 BPV 异常的老年高血压患者可能更易出现心血管事件。研究证明^[15], 血清 A-FABP 与原发性高血压患者血清 BMI、血压、胰岛素抵抗和血脂异常显著相关。在调整年龄、性别和 BMI 后, A-FABP 水平是血压的独立预测因子。动物模型的研究表明^[16]: A-FABP 通过介导脂肪细胞和巨噬细胞的代谢和炎症通路, 在胰岛素抵抗、2 型糖尿病和动脉粥样硬化等代谢综合征中发挥重要作用。最近的临床研究表明, 血清 A-FABP 的升高与肥胖、胰岛素抵抗有关, 关于 A-FABP 浓度和血压的关系。在降低血清 visfatin 水平方面也观察到了类似的影响, 已经表明血清 A-FABP 水平与血清内脂素水平成正比, 原发性高血压的最终病理生理状态可能是 A-FABP 和 visfatin 的协同和综合作用的结果。预防和降低心脑血管事件发生的手段之一就是控制 BPV 水平, 最大限度地降低老年高血压患者的心血管并发症及死亡率。研究显示^[17-18], 钙离子拮抗剂在减少血压波动方面更有优势, 其通过抑制交感神经活性、降低外周阻力, 在降压的同时也能有效的降低 BPV, 血压晨峰现象及昼夜节律异常在老年高血压患者中表现得更为突出。

综上所述, 年龄、A-FABP、visfatin 与 BPV 增高呈正相关, 而 BPV 与老年高血压患者靶器官损害密切相关。同时, 本研究以纵向方式进行回顾性研究, 为了预测进一步的事件, 我们只对 24 小时血压进行一次测量。因此, 今后应进行大样本、重复测量的前

瞻性研究,以证实本研究的发现。建议老年高血压患者的管理不仅要考虑平均血压水平,还要考虑BPV。

参考文献:

- [1] Kobalava DZ, Shavarova KE. Clinical Features of Arterial Hypertension in the Elderly and Senile Age and the Rationale for Using the Combination of Amlodipine/Indapamide-retard[J]. *Kardiologia*, 2017, 57(8): 60 – 70.
- [2] Yano Y, Ning H, Allen N, *et al.* Long-term Blood Pressure Variability throughout Young Adulthood and Cognitive Function in Midlife: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study: Blood Pressure Variability and Cognition[J]. *Hypertension*, 2014, 64(5): 983 – 988.
- [3] Kim JS, Park S, Yan P, *et al.* Effect of inter-individual blood pressure variability on the progression of atherosclerosis in carotid and coronary arteries: a post hoc analysis of the NORMALISE and PREVENT studies[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2017, 3(2): 82 – 89.
- [4] Ozal E, Sahin I, Bolat I, *et al.* Visfatin levels are increased in patients with resistant hypertension and are correlated with left ventricular hypertrophy[J]. *Blood Press Monit*, 2017, 22(3): 137 – 142.
- [5] Zhang S, Yang L, Chen P, *et al.* Circulating Adipocyte Fatty Acid Binding Protein (FABP4) Levels Are Associated with Irisin in the Middle-Aged General Chinese Population[J]. *Plos One*, 2016, 11(1): e0146605.
- [6] Wang Y, Chen H, Han D, *et al.* Correlation of the A-FABP Gene Polymorphism and mRNA Expression with Intramuscular Fat Content in Three-Yellow Chicken and Hetian-Black Chicken[J]. *Anim Biotechnol*, 2017, 28(1): 37 – 43.
- [7] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南2010[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(7): 579 – 616.
- [8] Chang TI, Tabada GH, Yang J, *et al.* Visit-to-visit variability of blood pressure and death, end-stage renal disease, and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease[J]. *J Hypertens*, 2016, 34(2): 244 – 252.
- [9] Stergiou GS, Parati G, Vlachopoulos C, *et al.* Methodology and technology for peripheral and central blood pressure and blood pressure variability measurement: current status and future directions - Position statement of the European Society of Hypertension Working Group on blood pressure monitoring an[J]. *J Hypertens*, 2016, 34(9): 1665 – 1677.
- [10] Aires R, Pimentel EB, Forechi L, *et al.* Time course of changes in heart rate and blood pressure variability in rats with myocardial infarction[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2017, 50(1): e5511.
- [11] Liu J, DU RX, Wang L, *et al.* Relationship between blood pressure variability and combined cardiovascular events in 5-10 years in hypertensive patients[J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2017, 37(7): 919 – 923.
- [12] 王庆丽, 宋成伟, 卢颖, 等. 血清内脏脂肪素、脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白对冠状动脉粥样硬化程度的评估价值[J]. *山东医药*, 2016, 56(17): 41 – 43.
- [13] Liakos CI, Sanidas EA, Perrea DN, *et al.* Apelin and Visfatin Plasma Levels in Healthy Individuals With High Normal Blood Pressure[J]. *Am J Hypertens*, 2016, 29(5): 549 – 552.
- [14] Schroeder F, Mcintosh AL, Martin GG, *et al.* Fatty Acid Binding Protein-1(FABP1) and the Human FABP1 T94A Variant: Roles in the Endocannabinoid System and Dyslipidemias[J]. *Lipids*, 2016, 51(6): 655 – 676.
- [15] Furuhashi M, Hiramitsu S, Mita T, *et al.* Reduction of circulating FABP4 level by treatment with omega-3 fatty acid ethyl esters[J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15(1): 5.
- [16] Yang A, Zhang H, Sun Y, *et al.* Modulation of FABP4 hypomethylation by DNMT1 and its inverse interaction with miR-148a/152 in the placenta of preeclamptic rats and HTR-8 cells[J]. *Placenta*, 2016, 46: 49 – 62.
- [17] Okuda T, Okamura K, Shirai K, *et al.* Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor/Calcium Antagonist Combination Therapy on Renal Function in Hypertensive Patients With Chronic Kidney Disease: Chikushi Anti-Hypertension Trial - Benidipine and Perindopril[J]. *J Clin Med Res*, 2018, 10(2): 117 – 124.
- [18] Missouri CG, Markandu ND, He F J, *et al.* Urinary catecholamines and the relationship with blood pressure and pharmacological therapy[J]. *J Hypertens*, 2016, 34(4): 704 – 709.

(收稿日期: 2019-05-20; 接受日期: 2019-07-16)