

## 阿利吉仑降压疗效及对血尿酸的影响

何杜娟<sup>1</sup> 郭子宏<sup>2\*</sup>

作者单位: 1. 昆明医科大学第二附属医院 650000 2. 云南省阜外心血管病医院 650000

**【摘要】** 临床研究显示高尿酸血症与原发性高血压密切相关,且多种降压药物对血尿酸水平有影响,易导致患者并发低钾血症及高尿酸血症。直接肾素抑制剂阿利吉仑既有良好的降压作用又有心血管和肾脏保护作用,但阿利吉仑对高血压患者血尿酸的影响研究甚少,本文主要对阿利吉仑的降压作用及对血尿酸影响的研究进展做一综述。

**【关键词】** 阿利吉仑 降压 血尿酸

doi: 10.3969/j.issn.1672-2671.2020.06.041

随着生活方式和饮食结构的改变,近年来我国高血压的患病人数逐年上涨,因其导致靶器官损害,已成为严重威胁人类健康的慢性病之一。临床研究显示高尿酸血症与原发性高血压密切相关<sup>[1]</sup>,90%的原发性高血压患者合并高尿酸血症。多项研究表明,多种降压药物对血尿酸水平有影响,比如氯沙坦不仅有效控制血压,还降低血尿酸水平<sup>[2,3]</sup>,以及目前公认的利尿剂类降压药可对老年患者的尿酸和血钾水平产生影响,易导致患者并发低钾血症及高尿酸血症<sup>[4]</sup>。直接肾素抑制剂阿利吉仑既能良好降压又具有心血管和肾脏保护作用,

但阿利吉仑对高血压患者血尿酸的影响研究甚少,现就阿利吉仑的降压作用及对血尿酸的影响研究进展总结如下。

## 1. 高血压与 RAAS

研究报道显示,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)异常激活在高血压发生和维持中起关键作用<sup>[5,6]</sup>。肾素是肾小球旁器分泌的一种蛋白水解酶,以无活性的酶原形式分泌,称为肾素原,其后转变为有活性的肾素。当血容量降低和肾灌注下降时,肾素的分泌增加。肾素能水解血管紧张素原(AngN)生成血管紧张素

\* 为通讯作者

- 30 Calhoun C, Shivshankar P, Saker M, et al. Senescent cells contribute to the physiological remodeling of aged lungs [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016, 71(2): 153-160.
- 31 Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Pharmacol Rev* 2004, 56(4): 515-548.
- 32 BARNES PJ, BURNEY PG, SILVERMAN EK, CELLI BR, VESTBO J, WEDZICHA JA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Nat Rev Dis Primers* 2015(1): 15076.
- 33 Freund A, Orjalo AV, Desprez PY, et al. Inflammatory networks during cellular senescence: causes and consequences [J]. *Trends Mol Med*, 2010, 16(5): 238-246.
- 34 Lamming DW, Ye L, Sabatini DM, et al. Rapalogs and mTOR inhibitors as anti-aging therapeutics [J]. *J Clin Invest* 2013, 123(3): 980-989.
- 35 Boyer L, Chouaid C, Bastuji-Garin S, et al. Aging-related systemic manifestations in COPD patients and cigarette smokers [J]. *PLoS One* 2015, 10(3): e0121539.
- 36 Adnot S, Amsellem V, Boyer L, et al. Telomere dysfunction and cell senescence in chronic lung diseases: therapeutic potential [J]. *Pharmacol Ther* 2015, 153: 125-134.
- 37 Adnot S, Amsellem V, Boyer L, et al. Telomere dysfunction and cell senescence in chronic lung diseases: therapeutic potential [J]. *Pharmacol Ther* 2015, 153: 125-134.
- 38 Wiegman CH, Michaeloudes C, Haji G, et al. Oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction drives inflammation and airway smooth muscle remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Allergy Clin Immunol* 2015, 136(3): 769-780.
- 39 Sureshbabu A, Bhandari V. Targeting mitochondrial dysfunction in lung diseases: emphasis on mitophagy [J]. *Front Physiol*, 2013, 4: 384.
- 40 KIRKHAM PA, BARNES PJ. Oxidative stress in COPD [J]. *Chest*, 2013, 144(1): 266-273.
- 41 Li J, Dai AG, Hu RC, et al. Positive correlation between PPARgamma/PGC-1alpha and gamma-GCS in lungs of rats and patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2010, 42(9): 603-614.
- 42 Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts [J]. *Thorax* 2015, 70(5): 482-489.
- 43 Soultizis N, Neofytou E, Psarrou M, et al. Downregulation of lung mitochondrial prohibitin in COPD [J]. *Respir Med*, 2012, 106(7): 954-961.
- 44 Durcan TM, Fon EA. The three 'P's of mitophagy: PARKIN, PINK1, and post-translational modifications [J]. *Genes Dev* 2015, 29(10): 989-999.
- 45 Araya J, Tsubouchi K, Sato N, et al. PRKN-regulated mitophagy and cellular senescence during COPD pathogenesis [J]. *Autophagy* 2019, 15(3): 510-526.

收稿日期: 2020-9-9

I (Ang I), Ang I 在血管紧张素转换酶 (ACE) 的催化下转变成有活性的血管紧张素 II (Ang II)<sup>[7]</sup>。Ang II 与血管平滑肌中血管紧张素受体 (AT1 受体) 结合引起血管收缩、促进肾上腺皮质分泌醛固酮 (ALD) 造成水钠潴留。一旦 RAAS 异常激活, 则会转变为高血压<sup>[6]</sup>。所以, RAAS 异常激活与原发高血压关系密切。目前, 临床常用于干预 RAAS 活性的降压药物包括血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 和血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB), 它们能够阻止 Ang II 介导的血管收缩, 减轻水钠潴留, 抑制醛固酮及血管升压素的释放, 抑制交感神经兴奋、抗炎及抑制细胞生长等。既往研究表明<sup>[8]</sup>, ACEI 和 ARB 阻断 RAAS 会激活旁路途径, 导致血浆肾素活性 (PRA) 代偿性增加和 Ang I 蓄积, 反过来激活 RAAS, 出现“血管紧张素 II 逃逸”现象, 所以影响了降压效果。而且, HOPE 研究显示, 在动脉粥样硬化和/或糖尿病高危人群中, PRA 水平升高似乎预示着更高的死亡率和主要心血管事件<sup>[9]</sup>。然而, 直接肾素抑制剂 (direct renin inhibitors, DRIs) 能阻断 RAAS 始动因素, 可以从根本上抑制 RAAS 异常激活<sup>[2]</sup>。

## 2. 高尿酸血症与 RAAS

尿酸是腺嘌呤和鸟嘌呤在人体内通过一系列氧化分解形成的最终代谢产物。相关文献显示<sup>[10]</sup>, 人体尿酸正常值大约为 1200mg, 每天产生约 750mg, 排出约 500~1000mg, 其中约 66% 左右经由肾脏排泄, 约 33% 经由肠道排出或在肠腔内被分解, 上述动态过程使血清尿酸值在 398.7 $\mu$ mol/L 左右小范围波动。假如尿酸生成过多或排出不足, 导致尿酸在血液中堆积, 男性和绝经后女性血尿酸水平 >420 $\mu$ mol/L (7.0mg/dl)、绝经前女性血尿酸水平 >350 $\mu$ mol/L (5.8mg/dl) 可以诊断为高尿酸血症<sup>[11]</sup>。据临床研究报道<sup>[12]</sup>, 在中青年高血压合并高尿酸血症患者中, 其基础肾素-血管紧张素系统 (RAS) 活性水平处于相对高值, 别嘌醇在有效降低尿酸的同时能够降低血压。此前在大鼠的动物实验中, 发现尿酸能够引起肾素的分泌增多<sup>[13]</sup>, 因此别嘌醇的降压作用可能通过降低尿酸水平, 从而降低肾素的分泌, 抑制 RAS 的过度激活有关。此后的临床研究<sup>[14]</sup>进一步明确了在中青年原发性高血压患者中, 血浆尿酸水平升高是非杓型高血压发生的危险因素, 其机制可能与尿酸通过激活 RAS 活性有关。临床调查研究显示<sup>[15]</sup>, 肥胖性高血压患者的尿酸水平多数出现过表达, 主要是由于血尿酸水平与 RAS 系统、胰岛素抵抗均具有密切相关性, 且在脂肪组织当中可见有 RAS 的多种组分出现过表达。另一项研究显示<sup>[16]</sup>, 老年高血压患者尿酸水平升高与肾功能下降及 RAAS 激活密切相关。国外研究者提示, 高尿酸血症患者常伴有胰岛素敏感性下降即胰岛素抵抗, 发生胰岛素抵抗后会引发 RAAS 活性亢进, 交感神经系统兴奋性亢进, 导致水钠潴留, 引起血容量增加, 进而引起高血压<sup>[17]</sup>。上述临床研究表明高尿酸血症患者 RAAS 活性处于相对高值, 尿酸增高可能通过激活 RAAS 导致高血压的发生, 抑制 RAAS 活性可起到降压作用。高血压与高尿酸血症具有协同效应, 高血压可通过以下机制升高尿酸: ①高血压患者肾动脉收缩及肾血流减少, 肾脏对尿酸的重吸收增加; ②肥

胖伴高血压患者, RAS 活性增加, 尿酸清除率下降, 血尿酸升高; ③高血压患者长期使用利尿剂后血容量减少, 肾脏对尿酸的重吸收增加<sup>[18]</sup>。高血压与高尿酸血症密切相关, 相互促进, 相互影响, 因此笔者猜测抑制高血压伴高尿酸血症患者的 RAAS 活性, 其血尿酸水平也可适度降低。

## 3. 阿利吉仑的降压作用及对尿酸的影响

### 3.1 阿利吉仑对 RAAS 的作用机制

RAAS 的过度激活导致血管紧张素 II (Ang II) 大量增加, 这在许多疾病的病理生理过程扮演着重要角色, 比如高血压、心力衰竭、慢性肾脏病以及心血管疾病<sup>[19]</sup>。阿利吉仑阻断了肾素活化的最关键部位, 能够大大降低血浆肾素活性 (PRA), 导致 Ang I、Ang II、醛固酮的含量也随之明显下降。阿利吉仑在原发性高血压治疗中较常用, 袁会玲等学者<sup>[6]</sup>指出, 作为新型高效肾素抑制剂, 其生物半衰期长、起效迅速、生物利用度高等特点可防止醛固酮、Ang II 逃逸, 并最大程度避免 RAAS 异常激活, 以此确保患者最大程度获益。

### 3.2 阿利吉仑单用的降压效果

阿利吉仑 150mg、300mg、600mg, 每日 1 次给药, 持续 8 周, 可分别降低收缩压/舒张压 13.0/10.3mmHg、14.7/11.1mmHg、15.8/12.5mmHg<sup>[20]</sup>。阿利吉仑 75mg、150mg 和 300mg 的降压效果是呈剂量依赖性的; 阿利吉仑 600mg 与 300mg 降压效果无差异, 但腹泻的不良反应会增加<sup>[21]</sup>。一项涉及 3732 例高血压患者的临床荟萃分析显示<sup>[22]</sup>, 阿利吉仑在降压方面与 ARBs (氯沙坦、缬沙坦和厄贝沙坦) 一样有效, 并且在不良事件的数量和程度上与 ARB 没有差别。一项涉及 1022 例高血压患者的临床荟萃分析显示<sup>[23]</sup>, 与 ACEIs 相比, 阿利吉仑可显著降低 DBP, 而两组的 SBP 降低均无差异。一项对超过 12000 名高血压患者的临床荟萃分析表明<sup>[24]</sup>, 在短期研究中阿利吉仑 150mg 和 300mg (分别为 33.6% 和 31.6%) 和安慰剂治疗组 (36.8%) 发生不良反应的比例相似, 但在长期研究中阿利吉仑 150mg 和 300mg (分别为 33.7% 和 43.2%) 发生不良反应的比例低于服用 ACEI (60.1%)、ARB (53.9%) 和噻嗪类利尿剂 (48.9%) 的患者。在长达 36 周的研究中, 接受阿利吉仑治疗的患者比接受 ACEI 治疗的患者患咳嗽的可能性显著降低。按照每日 150mg 和 300mg 的规定剂量, 阿利吉仑具有与安慰剂、其他 RAS 阻滞剂和利尿剂相似的安全性和耐受性。

### 3.3 阿利吉仑在联合用药中的降压效果

大部分高血压患者治疗需要两种甚至三种药物的联用, 阿利吉仑和其他降压药的联用也呈现出了良好的降压效果。一项临床研究表明, 阿利吉仑与利尿剂、ACEI、ARB 类降压药联合用药时, 能增加降压效果, 且会降低 PRA<sup>[25]</sup>。一项对 1688 名高血压患者为期 8 周的研究表明, 阿利吉仑/氨氯地平联合用药降压效果优于各自单独用药, 且联用减少了水肿的发生率<sup>[26]</sup>。在一项对 105 例高血压患者为期 16 周的研究中<sup>[27]</sup>, 所有参与研究的患者每天服用一次 5mg 氨氯地平, 持续 4 周后测定临床或家庭平均收缩压 (SBP)  $\geq$ 140mmHg 和/或舒张压 (DBP)  $\geq$ 90mmHg 的患者符合研究条件, 将 105 名符合研究条件的高血压患者随机分为两组, 一组加用阿利吉仑 150mg

联合治疗(ALL/AML组),另一组调整为使用10mg 氨氯地平(h-dAML组)持续8周治疗结束后ALL/AML组门诊血压 $\geq 140/90$ mmHg的患者将阿利吉仑150mg调整为300mg,其余患者维持原来的治疗,研究结束后测定所有患者的临床血压、24小时动态血压、血液和尿液参数,结论:与h-dAML组单药治疗相比,ALL/AML组联合治疗在24小时平均血压、日间血压、夜间血压方面均具有相似的降压作用,ALL/AML组在降低尿蛋白方面更具有优势,但在降低清晨血压和清晨高血压方面效果不如h-dAML组。在一项对102例轻中度高血压患者为期8周的临床研究中<sup>[28]</sup>,常规干预基础上对照组予雷米普利治疗,研究组在对照组基础上加用阿利吉仑治疗,8周疗程结束后两组SBP、DBP均低于治疗前,且研究组低于对照组( $P < 0.001$ ),表明阿利吉仑联合雷米普利可有效治疗轻中度高血压。一项对103名高血压患者为期24周的临床研究表明,阿利吉仑和缬沙坦联合治疗与三氯噻氢和缬沙坦联合治疗降压效果相似<sup>[29]</sup>。一项长达54周的临床研究表明,阿利吉仑、氨氯地平和氢氯噻氢三联疗法在中度至重度高血压患者耐受性良好,并能显著降低血压,有效控制血压<sup>[30]</sup>。一项涉及12942名高血压患者的临床荟萃分析表明<sup>[31]</sup>,在短期研究中阿利吉仑/缬沙坦或阿利吉仑/利尿剂联合治疗的患者不良反应发生率较缬沙坦或利尿剂单一治疗的不不良反应发生率高,但在长期研究中两者不良反应发生率相似;阿利吉仑联合缬沙坦或氯沙坦,或噻嗪类利尿剂,对于可能需要联合治疗才能控制血压的高血压患者是安全的治疗方法。

3.4 阿利吉仑的肾脏保护作用 在正常血压的健康人群中,尿酸水平的升高与肾功能下降有关<sup>[32]</sup>。AVOID研究<sup>[33]</sup>是第一个评价阿利吉仑靶器官保护作用的随机多中心双盲临床研究,该研究共纳入599例高血压伴2型糖尿病肾病的患者,研究结果显示与安慰剂+氯沙坦治疗组相比,阿利吉仑+氯沙坦治疗组的尿蛋白与肌酐比(UACR)下降了20%( $P < 0.01$ ),而两组的SBP与DBP下降无显著差异,表明阿利吉仑的肾脏保护作用可能是独立于降压疗效之外的。研究表明阿利吉仑可以改善肾脏的纤维化,其机制可能是通过上调E-cad的表达同时下调 $\alpha$ -SMA、Col I的表达<sup>[34]</sup>。阿利吉仑的肾脏保护作用在多项临床研究中已得到证实,笔者猜测阿利吉仑降压同时的肾脏保护作用可降低高血压患者的尿酸水平。

3.5 阿利吉仑的安全性及不良反应 最新的临床荟萃分析表明,阿利吉仑可以产生显著的降血压效果和可靠的安全性。然而,阿利吉仑在心血管和肾脏预后方面表现出与安慰剂、其他对照剂(ARBs、ACEIs和HCT)相当的效果<sup>[35]</sup>。一项对超过12000名患者的汇总分析表明,阿利吉仑在150mg或300mg的剂量下对高血压患者表现出极好的安全性<sup>[24]</sup>。据一项7000例高血压患者的数据分析显示,阿利吉仑每日75~600mg口服的安全性和耐受性,与安慰剂和ARB相等,不良事件发生率与安慰剂组相同。常见的不良反应是腹泻、腹痛、消化不良、食管反流、低血压、头痛、头昏、疲劳、背痛、咳嗽、皮疹、尿酸增加、痛风、肾结石、高钾血症和剂量相关性血红蛋白降低<sup>[36]</sup>。ALTITUDE试验<sup>[5]</sup>和ASTRONAUT试验<sup>[37]</sup>

显示,除了标准治疗,阿利吉仑在心血管和肾脏结局、脑血管死亡率和心衰住院率方面显示出与安慰剂相似的效果。在阿利吉仑组中,发生中风、高钾血症、低血压和肾功能损害/肾功能衰竭等不良事件的风险更高,糖尿病患者的全因死亡率也显著增加,非糖尿病患者则没有。因此,接下来的ATMOSPHERE试验<sup>[38]</sup>对超过7000名心衰患者的临床研究进行了阿利吉仑和依那普利的比较,也被迫移除了这些合并糖尿病患者,以将可能的危害降到最低。以上三个试验<sup>[5, 37, 38]</sup>表明,在心血管或肾脏事件高危患者中,当阿利吉仑与ACEIs或ARBs等RAAS阻滞剂同时使用时,可能存在肾损伤、低血压及高钾血症的风险。在最新的ACC/AHA指南<sup>[39]</sup>中,阿利吉仑被列为有效的口服降压药之一,建议每天使用一次,每次150~300mg。在使用阿利吉仑后,慢性肾脏疾病(CKD)或服用 $K^+$ 补充剂或保留 $K^+$ 药物的患者高钾血症的风险增加。该指南还指出,重度双侧肾动脉狭窄患者阿利吉仑可能导致急性肾功能衰竭。在最新的ESC/ESH指南<sup>[40]</sup>中再次强调,阿利吉仑在孕期不宜使用,不应与ACEIs或ARBs联合使用,尤其应该注意阿利吉仑在心血管疾病和肾病患者中的禁忌证和警告。

#### 4. 总结

阿利吉仑的降压作用及安全性已经在多年的临床研究中得到证实,但阿利吉仑对高血压患者尿酸的影响几乎未见报道。阿利吉仑作为直接肾素抑制剂,从源头抑制RAAS活性,且其具有肾脏保护作用,因此笔者猜测阿利吉仑可适当降低高血压患者的尿酸水平,但既往研究表明阿利吉仑的不不良反应之一就是尿酸增加。所以,阿利吉仑降压的同时对高血压患者尿酸的影响值得研究,这将进一步指导高血压伴高尿酸血症患者的临床用药。

#### 参 考 文 献

- 王彦斌,董星辉,任素芳. 原发性高血压与尿酸水平的相关性分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(16): 1889-1891.
- Wolff ML, Cruz JL, Vanderman AJ, et al. The effect of angiotensin II receptor blockers on hyperuricemia[J]. Ther Adv Chronic Dis, 2015, 6(6): 339-346.
- 邹文. 氯沙坦治疗高血压合并高尿酸血症的临床价值[J]. 北方药学, 2019, 16(10): 92-93.
- 金智敏,赵晓薇,沈国英,等. 老年高血压患者利尿剂的使用及其对血钾和尿酸的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2010, 12(7): 593-596.
- Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2012, 367(23): 2204-2213.
- 袁会玲,张晓华,田勇,等. 阿利吉仑治疗中青年高血压的效果及其对患者RASS的影响[J]. 山东医药, 2017, 57(18): 60-62.
- 崔金英. 阿利吉仑治疗高血压的进展[J]. 中国社区医师, 2015, 31(23): 7-7, 15.
- Pantzaris ND, Karanikolas E, Tsiotsios K, et al. Renin inhibition with aliskiren: a decade of clinical experience[J]. J Clin Med, 2017, 6(6): 61.

- 9 Verma S ,Gupta M ,Holmes DT ,et al. Plasma renin activity predicts cardiovascular mortality in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study[J]. *Eur Heart J* 2011 32(17):2135-2142.
- 10 杜秀娟,孙红凤. 原发性高血压伴高尿酸血症的治疗进展[J]. *当代医学* 2019 25(17):187-188.
- 11 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社, 2013:856-859.
- 12 邝健,麦炜颐,黄裕立,等. 别嘌醇治疗中青年高血压病合并高尿酸血症[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2009, 30(6):762-766.
- 13 Mazzali M ,Hughes J ,Kim YG ,et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism [J]. *Hypertension* 2001 38(5):1101-1106.
- 14 黄裕立,麦炜颐,宋元彬,等. 尿酸与肾素-血管紧张素系统激活和中青年非勺型高血压关系[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2010 31(6):817-821.
- 15 林俊宇. 客家人群肥胖性高血压患者尿酸水平与RAS系统、胰岛素抵抗的相关性[J]. *中国医药科学* 2017 7(12):136-139.
- 16 封锐,胡元会. 老年高血压患者尿酸水平与肾功能损伤及RAAS系统相关性研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志* 2017, 15(1):11-13.
- 17 Forman JP ,Choi H ,Curhan GC. Uric acid and insulin sensitivity and risk of incident hypertension [J]. *Arch Intern Med*, 2009, 169(2):155.
- 18 邹花一阳,卢新政. 高血压伴高尿酸血症的研究进展[J]. *中华高血压杂志* 2016 24(9):831-835.
- 19 Chobanian AV. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure—The JNC 7 report[J]. *JAMA* 2003 289(19):2560.
- 20 Oh BH ,Mitchell J ,Herron JR ,et al. Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol* 2007 49(11):1157-1163.
- 21 Musini VM ,Lawrence KA ,Fortin PM ,et al. Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension[J]. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 4:CD007066.
- 22 Gao D ,Ning N ,Niu X ,et al. Aliskiren vs. angiotensin receptor blockers in hypertension: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Am J Hypertens* 2011 24(5):613-621.
- 23 Chen YF ,Meng L ,Shao H ,et al. Aliskiren vs. other antihypertensive drugs in the treatment of hypertension: a meta-analysis[J]. *Hypertens Res* 2013 36(3):252-261.
- 24 White WB ,Bresalier R ,Kaplan AP ,et al. Safety and tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren: a pooled analysis of clinical experience in more than 12 000 patients with hypertension[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010 12(10):765-775.
- 25 O'Brien E ,Barton J ,Nussberger J ,et al. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker[J]. *Hypertension* 2007 49(2):276-284.
- 26 Littlejohn TW III ,Jones SW ,Zhang J ,et al. Efficacy and safety of aliskiren and amlodipine combination therapy in patients with hypertension: a randomized, double-blind, multifactorial study [J]. *J Hum Hypertens* 2013 27(5):321-327.
- 27 Mizuno H ,Hoshida S ,Fukutomi M ,et al. Differing effects of aliskiren/amlodipine combination and high-dose amlodipine monotherapy on ambulatory blood pressure and target organ protection[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016 18(1):70-78.
- 28 孙前进,邹坤庆,马玉侠. 阿利吉仑联合雷米普利治疗轻中度原发性高血压的疗效观察[J]. *右江医学* 2019 47(4):275-278.
- 29 Miyoshi T ,Murakami T ,Sakuragi S ,et al. Comparable effect of aliskiren or a diuretic added on an angiotensin II receptor blocker on augmentation index in hypertension: a multicentre, prospective, randomised study [J]. *Open Heart* 2017 4(1):e000591.
- 30 Murray AV ,Koenig W ,Garcia-Puig J ,et al. Safety and efficacy of aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide triple combination in patients with moderate to severe hypertension: a 54-week, open-label study [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012 14(12):821-827.
- 31 White WB ,Bresalier R ,Kaplan AP ,et al. Safety and tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren in combination with angiotensin receptor blockers and thiazide diuretics: a pooled analysis of clinical experience of 12,942 patients [J]. *J Clin Hypertens*, 2011, 13(7):506-516.
- 32 Bellomo G ,Venanzi S ,Verdura C ,et al. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals [J]. *Am J Kidney Dis* 2010 56(2):264-272.
- 33 Parving HH ,Persson F ,Lewis JB ,et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy [J]. *N Engl J Med* 2008 358(23):2433-2446.
- 34 邓海月,于方,姜红. 直接肾素抑制剂阿利吉仑对肾纤维化小鼠上皮-间质转化的调节作用[J]. *吉林大学学报(医学版)* 2017, 43(1):16-20 后插1.
- 35 Zhao QY ,Shen JT ,Lu JY ,et al. Clinical efficacy, safety and tolerability of Aliskiren Monotherapy (AM): an umbrella review of systematic reviews [J]. *BMC Cardiovasc Disord* 2020 20:179.
- 36 张雅婷,袁洪,黄志军. 肾素抑制剂阿利吉仑[J]. *中国临床药理学杂志* 2012 28(3):221-224.
- 37 Gheorghiane M ,Böhm M ,Greene S ,et al. Incorrect number in figure in: effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial [J]. *JAMA* 2013 309(14):1461.
- 38 Krum H ,Massie B ,Abraham WT ,et al. Direct renin inhibition in addition to or as an alternative to angiotensin converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale and design of the Aliskiren Trial to Minimize OutcomeS in Patients with HEart failuRE ATMOS [J]. *Eur J Heart Fail* 2011 13(1):107-114.
- 39 Whelton PK ,Carey RM ,Aronow WS ,et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines [J]. *Hypertension* 2018 71(6):e13-e115.
- 40 Williams B ,Mancia G ,Spiering W ,et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension [J]. *European Heart Journal* 2018 39(33):3021-3104.

收稿日期:2020-10-23