文章编号:1000-5404(2009)24-2401-02

短篇论著

促红细胞生成素对维持性血液透析患者炎症反应及氧化应激状态的影响

杨 艳[1],李文红[2] (新疆医科大学附属中医医院:[1]肾病科,肾脏病医院,[2]检验科,乌鲁木齐 830000)

摘 要:目的 探讨慢性肾功能衰竭(chronic renal failure, CRF)维持性血透患者应用人类重组促红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, r-HuEPO)对体内炎症反应及氧化应激状态的影响。**方法** 选择35例慢性肾衰维持性血透患者(肾衰组),35例健康成人作对照(对照组)。肾衰组应用r-HuEPO治疗3个月及6个月后,检测患者血红蛋白(Hb)、红细胞压积(Hct)、血浆超敏C反应蛋白(hs-CRP)及晚期氧化蛋白产物(AOPP)、丙二醛(MDA),红细胞膜Na^+-K^+-ATP酶活性的变化。**结果** 治疗前肾衰组患者血浆中hs-CRP、MDA、AOPP含量明显高于对照组患者,而红细胞膜Na^+-K^+-ATP酶活性明显低于对照组($P<0.01$),且呈显著负相关($r=-0.57$、$r=-0.67$、$r=-0.78$,$P<0.05$)。r-HEPO治疗3个月后,血Hb、Hct明显上升,而hs-CRP、MDA、AOPP含量和Na^+-K^+-ATP酶活性变化不显著,在治疗6个月后,Na^+-K^+-ATP活性显著升高($P<0.05$),hs-CRP、MDA、AOPP含量则显著下降($P<0.05$)。**结论** r-HuEPO长程治疗在改善慢性肾衰维持性血透患者贫血状态的同时,可有效缓解患者体内炎症及氧化应激状态。

关键词: 肾功能衰竭;慢性;炎症;氧化应激;促红细胞生成素
中图法分类号: R363.27; R459.5; R977.9 **文献标识码:** A

慢性肾功能衰竭(chronic renal failure, CRF)患者贫血的主要原因包括促红细胞生成素的缺乏和红细胞寿命的缩短,而患者体内氧化应激及慢性炎症状态不仅是CRF患者心血管并发症的主要危险因素[1-3],也是导致红细胞寿命缩短的关键性原因之一。应用重组促红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, r-HuEPO)治疗能有效补充患者体内促红素的缺乏而治疗贫血,但其是否能通过改善机体炎症及氧化应激状态,从而延长红细胞寿命,并降低CRF患者心血管并发症的发生率及死亡率,目前研究尚无定论[3]。本研究应用r-HuEPO治疗CRF患者后,观察患者贫血及炎症、氧化应激状态的改变,旨在探讨r-HuEPO治疗肾性贫血的同时,对体内过高的炎症反应及脂质过氧化损伤的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2005年3月至2006年5月在本科住院及门诊治疗慢性肾衰并维持性血透患者35例(肾衰组),所有患者均存在中度贫血(入选前Hb在60~70 g/L),透析维持时间3个月至3年,每周透析2~3次,每次4 h,均选用聚枫膜透析器及碳酸盐透析液,血液及透析液流速无明显差异。患者入选标准均符合K-DOQI指南,慢性肾脏病5期,3个月内无急性感染、手术、创伤,未服用抗氧化剂,无活动性结缔组织疾病、肿瘤等。35例患者年龄26~70岁,平均41岁,其中男性21例,女性14例。其中慢性肾小球肾炎10例,隐匿性肾小球肾炎9例,糖尿病肾病7例,高血压肾小动脉硬化症5例,狼疮性肾炎(非活动性)1例,慢性肾盂肾炎3例。选取35例我院体检中心健康志愿者作为对照组,年龄25~50岁,平均39岁,其中男性17例,女性18例,均无肾、呼吸、血液、内分泌、心血管等疾病。经统计学分析,两组患者之间年龄、性别构成、原发病、病程等一般资料均无明显差异($P>0.05$)。

1.2 方法

入选患者均选用注射用r-HuEPO,规格包括有2 000 U/支,3 000 U/支,10 000 U/支。起始剂量为T每周(150±50)U/kg,皮下注射1周3次,每2周调整1次剂量,Hct达30%~33%时开始缓慢减量,治疗期间监测铁指标,如有缺铁,均给予常规补铁治疗,同时补足叶酸及维生素B_{12}。所有患者均予常规对症治疗。疗程3个月,治疗前后留取血标本,于透析前采静脉血。Hb、Hct、hs-CRP检测:hs-CRP采用乳胶增强免疫投射比浊法测定。MDA采用硫代巴比妥酸反应法,721分光光度计测定结果。AOPP采用高效液相色法,紫外分光光度计测定结果。红细胞膜的制备参考文献[4]方法。红细胞Na^+-K^+-ATP酶活性检测:以每小时每毫克膜蛋白水解ATP产生的无机磷量作为ATP活性的指标,以mmol/(mg·h)表示。血浆MDA浓度以nmol/ml表示。AOPP以μg/L表示,hs-CRP以mg/L表示。均用南京聚力生物制剂公司提供的试剂盒检测。

1.3 统计学分析

应用SPSS 10.0统计软件进行分析,数据以$\bar{x}\pm s$表示,计数指标治疗前后比较采用配对t检验,计量指标组间比较采用方差分析,各指标间相关性分析采用直线相关分析。

2 结果

2.1 治疗前后Hb及Hct的变化

治疗前肾衰组患者较正常对照组Hb[(64.0±7.9)g/L *vs* (146.0±3.1)g/L]、Hct[(18.9±1.3)% *vs* (46.0±3.0)%]明显降低($P<0.05$);r-HuEPO治疗2周后Hb[(65.9±9.9)g/L],较治疗前显著升高($t=2.15$,$P<0.05$);用药至3个月时,Hb升高到(92.2±13.3)g/L,Hct升高到(26.7±4.4)%。

2.2 治疗前后hs-CRP、MDA、AOPP水平及Na^+-K^+-ATP酶活性的改变

治疗前肾衰组血浆中MDA[(9.90±0.64)nmol/L *vs* (6.90±

作者简介:杨 艳,女,江苏省宜兴市人,硕士,主治医师,主要从事慢性肾功衰竭方面的研究。电话:(0991)5785866,E-mail:yang-yan0921@sohu.com

收稿日期:2009-05-06;修回日期:2009-06-30

0.54) nmol/L]、hs-CRP[(6.30 ± 1.23) mg/L *vs* (1.69 ± 0.69) mg/L]、AOPP[(62.5 ± 6.9) μg/L *vs* (6.0 ± 2.3) μg/L]水平含量较对照组明显升高($P < 0.05$),而红细胞膜 Na^+-K^+-ATP 酶活性则明显低于对照组[(115 ± 37) mmol/(mg · h) *vs* (404 ± 45) mmol/(mg · h), $P < 0.05$]。治疗 3 个月后,红细胞 hs-CRP、MDA、AOPP 和 Na^+-K^+-ATP 酶活性较治疗前均无显著差别($P > 0.05$)。继续治疗至 6 个月后,MDA[(7.90 ± 0.45) nmol/L]、hs-CRP[(4.60 ± 1.23) mg/L]、AOPP[(35.90 ± 6.70) μg/L]出现明显下降,而红细胞膜 Na^+-K^+-ATP 酶活性明显升高[(205 ± 36) mmol/(mg · h)],与治疗前比较有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 各指标变化的相关性

肾衰组患者红细胞膜 Na^+-K^+-ATP 酶活性与 hs-CRP、MDA、AOPP 水平呈显著负相关($r = -0.57$、$r = -1.45$、$r = -0.78$, $P < 0.05$),而 hs-CRP 与 MDA、AOPP 水平呈显著正相关($r = 2.43$、$r = 4.62$, $P < 0.05$)。

3 讨论

CRF 维持性血透患者普遍存在微炎症以及氧化应激状态,二者相互促进,形成恶性循环,与预后密切相关。微炎症状态主要表现为急性时相反应蛋白的变化和细胞因子的活化,hs-CRP 是反映亚临床炎症的较好指标,早期发现微炎症状态的敏感性高[3]。与其他研究一致,我们发现 CRF 维持性血透患者存在明显的微炎症状态,血 hs-CRP 水平较健康人群明显升高。研究证实,CRF 患者体内存在初始氧化应激状态,多种代谢的紊乱进而损伤了氧自由基清除机制,而血液透析中多种潜在的诱发因素则进一步加剧了这种病理生理改变。本研究结果发现 CRF 维持血液透析患者血清中 MDA、AOPP 水平较正常人群显著增高。

CRF 患者导致贫血的原因普遍认为是由于促红细胞生成素的缺乏及红细胞寿命的缩短。现有研究指出,肾性贫血与患者体内炎症及氧化应激状态之间密不可分,相互影响[3]。本结果显示,血浆中氧化应激及炎症状态标志物均与红细胞膜 Na^+-K^+-ATP 酶活性成负相关。其可能机制:一方面,当肾脏病患者出现肾功能不全时,由于多种代谢紊乱导致人体内环境改变,氧自由基产生过多,自身的抗氧化防御系统受损害;此外,多种炎症因子使红细胞膜结构和功能改变,磷脂成分和粘滞性、流动性等物理性状改变,离子泵活性下降[5,6],导致红细胞寿命缩短而加重肾性贫血的程度。另一方面,红细胞内所含有的超氧化物歧化酶及谷光甘肽过氧化物酶是高效的自由基清除剂,能保护细胞膜免受氧自由基的损伤,故肾性贫血时由于超氧化物歧化酶减少,可加重炎症及氧化应激反应。

研究发现,活性氧分子及由其引起的一系列自发的或酶促的长链不饱和脂肪酸过氧化反应是炎症主要反应之一。本研究也证实了 CRF 患者血浆氧化应激标志物 MDA、AOPP 与炎症因子 hs-CRP 存在正相关性,提示氧化应激和炎症反应相互作用,加重 CRF 患者贫血及心血管并发症发生、发展。

使用 EPO 治疗可改善肾性贫血,本研究亦显示其治疗效果显著,但其对红细胞脂质过氧化物和抗氧化酶系统的作用目前并不清楚。有学者应用 EPO 治疗 CRF 患者 3 个月,结果发现其对患者体内过高的氧化应激状态并无明显改善作用。这与本结果一致。我们延长治疗时间至 6 个月后发现,EPO 在有效治疗贫血的同时,还显著降低了患者体内各炎症指标及氧化应激指标的水平。促红细胞生成素能够改善尿毒症患者氧化应激反应,其可能的机制包括:一方面,贫血时患者氧转运能力受限(由于缺氧和缺血导致无氧酵解),呼吸频率处于高峰状态,这种情况可导致血儿茶酚胺浓度升高,从而激活儿茶酚胺代谢酶,它是众所周知的自由基产生者。另一方面,红细胞是一种特殊的细胞,可达身体各个地方,不但提供氧,红细胞本身还提供抗氧化防御系统。红细胞中富含重要的抗氧化物质谷胱甘肽,还含有较多的抗氧化酶,如 SOD、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶等,与其他组织相比,在红细胞中的活性高得多。目前已经证实,贫血程度越重,氧化应激反应越高,氧化应激程度与贫血程度有相关性[7,8]。

在慢性肾衰患者透析治疗的同时,抗氧化、抗炎、改善营养状态同样重要。本研究提示尿毒症维持性透析合并肾性贫血患者经促红素长程治疗后,改善贫血的同时可有效改善微炎症和氧化应激状态。

参考文献:

[1] 张 冬, 陈香美, 申力军, 等. 血液透析患者超敏 C-反应蛋白水平与营养状况及心室结构的相关研究[J]. 中国血液净化, 2005, 4(2): 62-64.

[2] 王晓慧, 樊福成, 王 展. 左卡尼汀对血液透析患者微炎症及营养状况的影响[J]. 临床肾脏病杂志, 2008, 8(8): 357-358.

[3] Bayes B, Pastor M C, Bonal J, *et al*. Oxidative stress, inflammation and cardiovascular mortality in haemodialysis-role of seniority and intravenous ferrotherapy: analysis at 4 years of follow-up[J]. Nephrol Dial Transplant, 2006, 21(4): 984-990.

[4] 董 伟, 沈定国. 人红细胞膜(Na, K)ATP 酶的研究[J]. 军医进修学院学报, 1982, 3(3): 31-33.

[5] Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V. Importance of oxidatively modified proteins in chronic renal failure [J]. Kidney Int Suppl, 2001, 78: S108-S113.

[6] 张燕京, 李晓玫. 促红细胞生成素与肾性贫血研究进展[J]. 国外医学: 泌尿系统分册, 2004, 24(6): 852-857.

[7] Pupim L B, Himmelfarb J, McMonagle E, *et al*. Influence of initiation of maintenance hemodialysis on biomarkers of inflammation and oxidative stress[J]. Kidney Int, 2004, 65(6): 2371-2379.

[8] Saifullah A, Watkins B A, Saha C, *et al*. Oral fish oil supplementation raises blood omega-3 levels and lowers C-reactive protein in haemodialysis patients-a pilot study[J]. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22(12): 3561-3567.

(编辑 栾 嘉)