维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2007)02-0160-03

VitE 对维持性血液透析患者氧化应激状态的影响

冯利平,张 玲,钟 玲,朱冬菊,刘 玲

(重庆医科大学附属第二医院肾内科,重庆 400010)

【摘 要】目的:研究抗氧化剂维生素 E 对维持性血液透析(MHD)患者氧化应激状态的影响。方法:MHD 患者 58 例,口服维生素 E400mg/d,服药 6 周,观察用药前后血浆丙二醛(MDA),循环晚期氧化蛋白产物 (AOPP),过氧化物歧化酶(SOD),谷胱苷肽过氧化物酶(GSH-PX)及血浆中维生素 E 浓度,选 20 例健康者作正常对照。结果:患者氧化指标 AOPP(187.27 ± 54.9 μmol/L vs99.05 ± 26.2 μmol/L)和 MDA(7.74 ± 2.17nmol/ml vs3.06 ± 1.70nmol/ml)明显高于正常对照组($P<0.01$),GSH-PX 活性(74.42 ± 27.46 μmol/L vs127.27 ± 25.88 μmol/L)、SOD 活性 (70.88 ± 14.74U/ml vs114.67 ± 24.65U/ml)VitE 浓度 (3.27 ± 1.36 μg/ml vs6.58 ± 1.44 μg/ml)明显低于正常对照组($P<0.01$)及($P<0.05$),给予维生素 E 治疗后,AOPP(143.41 ± 33.7 μmol/Lvs187.27 ± 54.9 μmol/L)、MDA (5.19 ± 2.85nmol/ml vs7.74 ± 2.17nmol/ml) 较治疗前明显降低 ($P<0.01$)、VitE (5.49 ± 2.06 μg/ml vs3.27 ± 1.36 μg/ml)、SOD 活性(108.30 ± 22.95U/ml vs70.88 ± 14.74U/ml),GSH-PX 活性(91.56 ± 14.49 μmol/L vs74.42 ± 27.46 μmol/L)较治疗前升高(P 均 <0.01)。结论:口服大剂量维生素 E(400mg/d)可以改善血透患者的氧化应激状态,血透患者短期应用大剂量维生素 E 未见明显副作用。

【关键词】维生素 E;血液透析;氧化应激

【中国图书分类法分类号】R459.5 【文献标识码】A 【收稿日期】2006-09-04

The effect of vitamin E supplementation on oxidative stress in patient with MHD

FENG Liping, et al

(*Department of Nephrology, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the effect of vitamin E supplementation on oxidative stress in patients with MHD(maintenance hemodialysis). *Methods*: 58 patients with MHD and 20 healthy volunteers were involved in this study. The patients were administered 400mg/d of vitamin E for 6 weeks. The plasma levels of oxidative parameters including vitamin E(VitE), malondialdehyde (MDA), advanced oxidation protein product (AOPP), superoxide dismutase (SOD), activity of glutathione peroxidase(GSH-PX) were measured at the initial and the end of VitE supplementation respectively. *Results*: Plasma levels of AOPP and MDA (187.27 ± 54.9 μmol/L vs99.05 ± 26.2 μmol/L, 7.74 ± 2.17nmol/ml vs3.06 ± 1.70nmol/ml)were significantly higher in patients with MHD compared with healthy controls($P<0.01$). VitE concentration and GSH-PX and SOD activities(3.27 ± 1.36 μg/ml vs6.58 ± 1.44 μg/ml, 74.42 ± 27.46 μmol/L vs127.27 ± 25.88 μmol/L、70.88 ± 14.74U/ml vs114.67 ± 24.65U/ml) in MHD patients were significantly lower than those in controls respectively. 400mg/d of VitE supplementation decreased the plasma levels of AOPP (143.41 ± 33.7 μmol/L vs187.27 ± 54.9 μmol/L), MDA (5.19 ± 2.85nmol/ml vs7.74 ± 2.17nmol/ml)CRP (3.49 ± 1.34mg/L vs4.71 ± 1.81mg/L)($P<0.01$), the levels of VitE(5.49 ± 2.06 μg/ml vs3.27 ± 1.36 μg/ml), SOD(108.30 ± 22.95U/ml vs70.88 ± 14.74U/ml), GSH-PX (91.56 ± 14.49 μmol/L vs74.42 ± 27.46 μmol/L)were increased ($P<0.01$). *Conclusion*: There are oxidative stress in patients with MHD, 400mg/d of VitE ameliorates oxidative stress without apparent side effect.

【Key words】Vitamin E; Hemodialysis; Oxidative stress

动脉粥样硬化性心血管疾病是导致维持性血液透析(MHD)患者死亡率增加的主要原因[1]。研究发现 MHD 患者的动脉粥样硬化、营养不良、贫血等与氧化应激有关[2],因此改善氧化应激可能改善MHD 患者的症状及并发症。维生素 E 是一种重要的非酶抗氧化剂, 可降低红细胞和血浆中的脂质过氧化,能控制平滑肌细胞的增殖和保持上皮细胞的完整性,从而降低血液透析患者的动脉粥样硬化的危险

作者介绍:冯利平(1965-),女,主治医师,硕士,
主要研究方向:血液净化治疗。

维普资讯 http://www.cqvip.com

性[3,4],然而用抗氧化剂能否改善 MHD 患者的氧化应激状态,目前报道不多见。本研究旨在检测 MHD 患者的氧化应激指标,观察维生素 E 对血液透析患者的治疗效果。

1 材料与方法

1.1 病例选择

2005 年 1 月至 2006 年 3 月在我院和重庆市第三人民医院住院和门诊接受维持性血液透析病人 58 例(男 28 例,女 30 例),平均年龄 57.05 ± 24.45(33~82)岁;所有患者已常规血液透析 3 个月以上,平均透析龄 36 ± 28.12 个月,每次血透随机使用血仿膜或聚砜膜透析器,采用碳酸氢盐透析液,透析液流量 500ml/min,血流量 200~300ml/min。透析频率 2~3 次 / 周,3~4h/ 次,Kt/V 维持 > 1.2。所有患者在实验前近一月均无急、慢性感染、心力衰竭、不稳定心绞痛及手术史;排除原发病为系统性红斑狼疮、血管炎等自身免疫性疾病及合并肿瘤、甲状腺疾病、病毒性肝炎等。实验前近三个月所有患者均未使用过维生素 E 和维生素 C 等抗氧化药物。原发病:原发性肾小球疾病 9 例、高血压肾病 13 例、糖尿病肾病 18 例、痛风性肾病 9 例、多囊肾 4 例、缺血性肾病 3 例、梗阻性肾病 2 例。选择年龄、性别匹配的 20 例健康志愿者(男 8 例,女 12 例),平均年龄(55.45 ± 21.56)岁作为对照组。

1.2 研究方法

所有患者口服 VitE400mg/d,连续治疗 6 周,用药前后采取血标本。患者在干预期间其他的治疗药物和透析方案不变。

1.3 标本采集

所有患者用药前后在血透前、对照组晨起采血,EDTA 抗凝管静脉血 1.5ml→3000r/min,10min,-80℃保存,两周内完成 AOPP 检测;肝素抗凝管静脉血 3ml,30min 内分离血浆→3000r/min,10min,-70℃保存,两周内完成 GSH-PX、MDA、SOD、VitE 检测。常规检查血脂、肝功、血常规、肾功生化及高敏 C- 反应蛋白。

1.4 检测方法

MDA 检测采用硫代巴比妥酸反应法;GSH-PX 活性检测采用 5',5'- 二硫代双 2- 硝基苯甲酸比色法;SOD 及 VitE 检测采用比色法,使用南京建成生物工程研究所提供的试剂盒;AOPP 检测按文献[5]进行;CRP 采用透射免疫比浊法测定,试剂盒由上海太阳生物技术有限公司提供。血脂、肝功、血常规、肾功生化采用全自动生化仪检测。

1.5 统计学处理

由 SPSS11.0 统计软件进行数据分析。数据以均值 ± 标准差表示,组间比较采用 t 检验和方差分析,$P<0.05$ 认为统计学差异有显著性。

2 结 果

2.1 血透患者的氧化应激指标及维生素 E 治疗情况(表 1)

患者的 AOPP、MDA 较对照组显著升高,VitE,SOD 及 GSH-PX 活性较对照组显著下降(P 均 < 0.01);VitE 400mg/d 治疗 6 周后,VitE,GSH-PX 以及 SOD 活性较治疗前明显升高($P<0.05$,$P<0.01$,$P<0.01$)、AOPP 和 MDA 明显降低($P<0.01$)。

2.2 维生素 E 的安全性

服药期间患者无出血、血栓等副作用,对 ALB、Hb、血脂等均无影响,治疗前后比较均无显著性差异($P>0.05$)。(见表 2)

表 1 VitE 对血透患者氧化应激指标的影响($\bar{x} \pm s$)

	VitE(ug/ml)	AOPP(umol/L)	SOD(U/ml)	GSH-PX(umol/L)	MDA(nmol/ml)	CRP(mg/L)
对照组	6.58 ± 1.44	99.05 ± 26.2	114.67 ± 24.65	127.27 ± 25.88	3.06 ± 1.70	2.10 ± 0.67
治疗前	3.27 ± 1.36**	187.27 ± 54.9**	70.88 ± 14.74**	74.42 ± 27.46**	7.74 ± 2.17**	4.71 ± 1.81**
治疗后	5.49 ± 2.06#	143.41 ± 33.7##	108.30 ± 22.95##	91.56 ± 14.69##	5.19 ± 2.85##	3.49 ± 1.34##

注:* 正常对照组比较 # 治疗前后比较(* #$P<0.05$ ** ##$P<0.01$)

表 2 VitE 对血透患者 ALB、Hb、血脂的影响($\bar{x} \pm s$)

	用药前	用药后
ALB(g/L)	36.31 ± 4.01	37.13 ± 3.59
TG(mmol/L)	1.10 ± 0.47	1.19 ± 0.70
CHOI(mmol/L)	4.07 ± 1.05	3.52 ± 0.96
LDL(mmol/L)	2.36 ± 0.78	1.99 ± 0.72
HDL(mmol/L)	1.19 ± 0.42	1.12 ± 0.28
Hb(g/L)	86.16 ± 19.71	81.92 ± 21.99

3 讨 论

氧化应激是由于活性氧(reactive oxygen species,ROS)过度产生与抗氧化防御机制减弱,两者平衡失调造成的组织损伤。ROS 作用于脂肪的终产物是丙二醛(MDA),作用于蛋白质的终产物是晚期蛋白质氧化产物(AOPP),其浓度变化能反映体内的氧化应激水平[5-8];过氧化物歧化酶(SOD)、谷胱

维普资讯 http://www.cqvip.com

苷肽过氧化物酶（GSH-PX）作为氧自由基的清除剂，是机体清除体内超氧阴离子自由基的主要生物酶，它可催化超氧阴离子(O_2^-)的歧化反应，清除机体氧化反应产生的 O_2^-，阻断脂质过氧化作用，从而保护细胞膜免受氧化自由基的损伤，起到抗氧化的作用；因此 SOD、GSH-PX 活性降低也可作为反映机体氧化应激的指标[9]。

本研究结果发现，MHD 患者循环脂质过氧化物产物（MDA）和晚期蛋白氧化产物（AOPP）水平较正常对照组明显增高（$P<0.01$），抗氧化酶活性（SOD、GSH-PX）及 VitE 水平明显低于正常对照组（$P<0.01$），这些氧化指标的变化证实了 MHD 患者存在明显的氧化应激。ESRD 患者氧化应激增强和氧自由基清除系统的严重损伤使 ROS 升高，形成氧化和抗氧化失衡。其氧化应激的机制尚未完全阐明，可能与晚期糖基化终末产物、同型半胱氨酸血症等刺激 ROS 生成有关；与尿毒症毒素潴留和自身代谢紊乱导致抗氧化酶活性降低有关[10,11]；以及与血液透析本身透析生物膜不相容性，透析液的污染使内毒素（LPS）通过透析膜入血，激活单核巨噬细胞，促进细胞内产生 ROS，而且透析过程中 VitC 等水溶性抗氧化物质丢失和 VitE 的活化障碍[12]等加重氧化应激有关。

氧化应激可介导 ESRD 患者高血压、内皮细胞功能失调、神经系统病变、红细胞寿命缩短，动脉硬化和炎症反应，加重 ESRD 患者对毒素、血管紧张素 Ⅱ（AgⅡ）、致炎因子的反应，也加重患者对血液透析器、对导尿管、移植物、铁负荷、慢性感染、潜在免疫性或代谢性疾病如糖尿病等的反应。氧化应激导致内皮细胞损伤和低密度脂蛋白（LDL）的氧化（ox-LDL），ox-LDL 是内皮细胞早期损伤和粥样斑块形成的重要因素；也刺激平滑肌细胞增殖、单核巨噬细胞活化，促进斑块形成；巨噬细胞和内皮细胞氧化状态可干扰一氧化氮（NO）的产生，增加血管张力及冠心病的危险因素[13,14]。因此，抑制或改善氧化应激可以减少 MHD 患者心血管并发症、贫血和营养不良的发生。VitE 是常见的脂溶性抗氧化剂，其抗氧化作用表现在对许多脂溶性自由基有高度的反应性，是超氧自由基的中间受体，能抑制单氧活性，并通过细胞外非酶机制清除自由基，并和不饱和脂肪酸竞争与自由基的结合，从而阻止脂质氧化过程中的连锁反应，VitE 间接调节细胞内 GSH-PX 的活性，使其水平升高[10]，还可调节信号传导途径影响细胞对氧化应激的反应[15]。本研究给予 MHD 患者口服维生素 E400mg/d 持续 6 周后观察，血浆中 VitE 较治疗前明显提高（$P<0.05$），抗氧化酶 SOD、GSH-PX 活性较治疗前明显提高（$P<0.01$），MDA、AOPP 较治疗前明显降低（$P<0.01$），表明口服 VitE 可改善 MHD 患者氧化应激状态。

氧化应激通过核因子 KB（NF-KB）、激活蛋白-1（AP-1）途径激活单核细胞的炎症基因启动子，随后相关 mRNA 激活转录产生炎症因子，炎症因子反过来通过白细胞膜上 NADPH 氧化酶复合物的氧化作用产生 ROS 放大氧化应激的反应，进一步刺激炎症细胞活化；VitE 可以抑制蛋白激酶 C 和核因子 KB（NF-KB）的活化，降低血小板的黏附性，阻止血管平滑肌的增殖，抑制单核巨噬细胞释放炎症介质，对炎症进展和动脉粥样硬化的发生具有保护作用[16,17]，说明抗氧化治疗具有抗炎效应；而本研究结果显示，400mg/d VitE 口服 6 周后 MHD 患者 CRP 水平较治疗前明显降低（$P<0.01$），也进一步说明了通过抗氧化治疗能改善微炎症反应。

总之，本研究证实口服 400mg/d VitE 能有效改善 MHD 患者的氧化应激状态，能降低 CRP 水平，为进一步研究治疗 MHD 患者的微炎症反应提供了线索。

参 考 文 献

[1] Foley R, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease [J]. Am J Kidney Dis, 1998; 32(5 suppl 3): 112-119.

[2] Descamps-Latscha B, Drueke T, Witko-Sarsat V. Dialysis-induced oxidative stress: biological aspects, clinical consequence, and therapy[J]. Semin Dial, 2001; 14(3): 193-199.

[3] Chan AC. Vitamin E and atherosclerosis [J]. J Nutr, 1998; 128 (10): 1593-1596.

[4] Boaz M, Smetana S, Weinstein T, et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in end stage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial [J]. lancet, 2000; 356 (9237): 1213-1218.

[5] 施雪枫，丁 峰，顾 勇，等. 维持性血液透析患者氧化应激指标的研究与评价[J]. 中国检验医学杂志，2002；25(5)：274-276.

[6] Usberti M, Gerardi GM, Gazzotti RM, et al. Oxidative stress and cardiovascular disease in dialyzed patients[J]. Nephron, 2002; 91(1): 25-33.

[7] Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, et al. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia[J]. Kidney Int, 2002; 62(5): 1524-1538.

（下转第 204 页）

维普资讯 http://www.cqvip.com

的任务就非常艰巨，既要一边推药又要观察，思想一定要高度集中，同时随时都要做好抢救的准备。

在造影室工作的几年里，通过不断地努力，不断总结经验吸取教训，不断增设造影室的一些抢救设备和器材，不断完善造影室的抢救制度，除了处理造影室的病人外，我们的门诊病人有 3 例在就诊过程中出现晕倒被我们及时发现及时处理后好转。因此，提高警惕认真观察，做好造影室的各项准备工作相对地能降低由于造影引起过敏反应的风险。

参 考 文 献

[1] 林 媛.眼底荧光血管造影不良反应 44 例临床分析[J].中国煤炭工业医学杂志，2005；8(12)：13-19.

[2] 张效房.眼外伤学[M].郑州：河南医科大学出版社，1997.149-150.

[3] 张爱斌，胡 军.眼底荧光血管造影术的护理体会[J].实用医技杂志，2005；12(11)：3035-3036.

[4] 樊存德，姚和平.自制 10%荧光素钠眼底荧光血管造影 2431 例临床分析[J].中华眼底病，1990；6(1)：56-57.

[5] 唐华荣.2 次眼底荧光造影致过敏反应 1 例[J].实用护理杂志，1997；13(3)：147-148.

[6] 朱庆尧，余岐山.眼底荧光造影患者血压和脉搏的变化[J].中华眼底病杂志，1997；13(2)：113-114.

[7] 黄 英，咚自力.静注荧光素钠的不良反应及预防[J].护士进修杂志，1999；14(5)：59-60.

[8] 梁树今，廖菊生，高育英，等.眼底荧光血管造影释义[M].石家庄：河北人民出版社，1980.8-10.

(上接第 162 页)

[8] 唐子勇，阿拉塔，朱 宁，等.血液透析患者氧化应激水平及其相关因素分析[J].临床内科杂志，2004；21(4)：252-254.

[9] 陈 瑗，周 玫.自由基医学[M].北京：人民军医出版社，1991.64-66.

[10] Hou FF，OwenWF Jr.Beta 2-microglobulin amyloidosis：role of monocytes/macrophages[J].Curr Opin Nephrol Hypertens，2002；11(4)：417-421.

[11] 余月明，侯凡凡，张 训，等.慢性肾衰竭患者同型半胱氨酸血症氧化应激和微炎症反应间的关系及其在动脉粥样硬化中的作用[J]. 中华内科杂志，2004；43(4)：292.

[12] Yukawa S，Mune M，Otani H.Vitamin E disturbances in chronic renal failure[J].Nippon Rinsho，1999；57(10)：2366-2370.

[13] Maggi E，Bellazzi R，Gazo A，et al.Autoantibodies against oxidatively-modified LDL in uremic patients undergoing dialysis [J]. Kidney Int，1994；46(3)：869-876.

[14] Maggi E，Bellazzi R，Falaschi F，et al.Enhanced LDL oxidation in uremic patients：an additional mechanism for accelerated atherosclerosis[J].Kidney Int，1994；45(3)：876-883.

[15] Azzi A，Boscobonik D，Hensey C.The protein kinase C family [J]. Eur J Biochem，1992；208(3)：547-557.

[16] Witko-Sarsat V，Friedlander M，Nguyen Khoa T，et al.Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure[J].J Immunol，1998；161(5)：2524-2532.

[17] Yoshikawa T，Yoshida N.Vitamin E and leukocyte-endothelial cell interactions[J].Antioxid Redox Signal，2000；2(4)：821-825.

(上接第 185 页)

评价[J].中华妇产科杂志，2006；41(2)：95-98.

[4] 陈春林，刘 萍，主编.妇产科放射介入治疗学[M].北京：人民卫生出版社，2003.267-269.

[5] 陈春林，谭道彩，梁立治.动静脉灌注化疗宫颈癌组织药物浓度的比较[J].中华妇产科杂志，1995；30(5)：298-300.

[6] 张志义，孙 燕，主编.恶性肿瘤化学治疗学[M].第一版.上海：上海科学技术出版社，1984.48-60.

[7] Scheungraber C，Muller B，Kohler C，et al.Detection of disseminated tumor cells in patients with cervical cancer[J].J Cancer Res Clin Oncol，2002；128：329-335.

[8] Fuller AF Jr，Elliott N，Kosloff C，et al.Determinants of increased risk for recurrence in patients undergoing radical hysterectomy for stage IB and IIA carcinoma of the cervix [J]. Gynecol Oncol，1989；33：34-39.

[9] 曹泽毅，主编.中华妇产科学[M].第 2 版.北京：人民卫生出版社，2005.2060-2161.

(上接第 194 页)

comparison of cooled radiofrequency versus standard radiofrequency energy for ablation of typical atrial flutter[J].PACE，2002；25：1172-1178.

[6] Soejima K，Delacretaz E，Suzuki M，et al.Saline-cooled versus standard radiofrequency catheter ablation for infarct-related ventricular tachycardias[J].Circulation，2001；103：1858-1862.

[7] Calkins H，Epstein A，Packer D，et al.Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease using cooled radiofreqnency energy[J].J Am coll Cardiol，2000；35：1905-1914.

[8] Chauvin M，Marcelin L，Verdun A，et al.Anatomopathologic observations of the right atrium isthmus，the target of radiofrequency ablation in common atrial flutter[Abstract].PACE，1998；21(Pt Ⅱ)：172.

[9] Goyal R，Mukhopadhyay PS，Syed ZA，et al.Effect of isoproterenol on QRS complex morphology during ventricular pacing：implications for pace mapping[J].J Electrocardiol，1988；31：133-136.