维普资讯 http://www.cqvip.com

血液透析对尿毒症患者血浆内皮素－1的影响

临床学院 中医科 曾文富* 李荣章 张晓恒 徐天玉

提 要 用RIA法测定24例尿毒症患者血液透析前、后和20例健康成人血浆内皮素－1(ET－1)水平。结果:健康成人为26.73±7.37pmol/L;尿毒症患者血透前、后分别为98.46±11.85pmol/L和84.10±14.56pmol/L,均高于健康成人的水平($P<0.01$)。血透后血浆ET－1显著低于血透前,但与Bun、Scr、平均动脉压(MAP)变化及超滤量之间无显著相关性。

关键词 血浆内皮素－1;尿毒症;血液透析
中图分类号 R692

近年来研究显示,ET－1在肾小球疾病的发生发展中具有重要意义。为此,本文观察了尿毒症患者血透前、后血浆ET－1的变化及其与Bun、Scr、MAP和超滤量之间的相关性。

1 材料与方法

1.1 临床资料

1.1.1 健康对照组 20例,男13例,女7例;年龄:34.75±8.28岁。系无心、肝、肾及高血压病的健康志愿者。本组与尿毒症血透组比较,在性别和年龄分布上无显著差异。

1.1.2 尿毒症血透组 24例,男16例,女8例;年龄:38.58±16.29岁。全部病例均为终末期肾功能衰竭患者。基础疾病为慢性肾小球肾炎15例、糖尿病肾病3例、慢性肾盂肾炎2例、高血压肾病2例、尿酸性肾病1例、双侧多囊肾1例。透析时间最短为3周,最长为20月,多为每周透析2次,每次透析3.5～5.5小时。

1.2 实验方法

1.2.1 血浆样本的采集与处理 健康人于清晨空腹时采肘静脉血2ml,尿毒症患者于血透开始前及血透结束前各采血2ml。将标本置于含10%EDTA二钠30μl和抑肽酶500 lu的硅胶试管中,4℃、3000r/min,离心10分钟,分离血浆置于－20℃冰冻保存待检。

1.2.2 血浆ET－1测定 用RIA法,试剂盒由解放军总医院东亚免疫技术研究所提供。严格按规定的操作程序进行实验,最后在美国产COBRA型全自动r计数仪上测定并计算每ml血浆样本中ET－1免疫反应物质的含量,结果以pmol/L表示。

1.2.3 其它观察指标 Bun及Scr测定采用酶法,严格按规定的实验程序进行操作,检测及结果计算在HITACHI－7170A型自动生化分析仪上进行,结果分别以mmol/L和μmol/L表示。血透开始前及结束时各测肱动脉血压1次。根据公式"MAP(kPa)＝舒张压＋1/3脉压"进行计算。超滤量(L)为血液透析时液体总出量减去液体总入量之差。

1.3 统计方法 采用x^2检验、t检验、g检验及相关分

2 结果

2.1 尿毒症血透前后血浆ET－1的变化(见表1)

表1 血透前后血浆ET－1的变化

组 别	例数	血浆ET－1(pmol/L)	P值
健康对照组(Ⅰ)	20	26.73±7.37	<0.01*
尿毒症组血透前(Ⅱ)	24	98.46±11.85	<0.01△
尿毒症组血透后(Ⅲ)	24	84.10±14.56	

注: * 与Ⅰ和Ⅲ比较 △与Ⅰ和Ⅱ比较

2.2 血透时血浆ET－1变化与Bun、Scr、MAP变化及超滤量之间的相关性(见表2)

表2 血浆ET－1变化与Bun、Scr、MAP及超滤量之间的关系

相互关系	回归方程 (y＝a＋bx)	相关系数	P值
ET－1与Bun	y=14.20+0.14x	0.1835	>0.05
ET－1与Scr	y=255.32+7.36x	0.2623	>0.05
ET－1与MAP	y=12.86+0.028x	0.3598	>0.05
ET－1与超滤量*	y=7.32+0.014x	0.2281	>0.05

* 血透后血浆ET－1含量下降的百分比与超滤量之间的关系。

3 讨论

3.1 尿毒症患者血浆ET－1水平显著升高 ET

* 男,1962－07出生,讲师、硕士

维普资讯 http://www.cqvip.com

－1是迄今已知作用最强的血管收缩肽，1988年由yanagisawa等[1]首次从猪主动脉内皮细胞分离提取。研究表明，肾小球血管内皮细胞[2]、系膜细胞[3]、上皮细胞[4]及某些节段的肾小管细胞[5]都能合成与释放ET－1。生理状态下，机体的自身调节网络可以维持ET－1的基础和(或)适应于生理变化的合成与释放，肾小球固有细胞和肾小管细胞以自分泌和/或旁分泌方式合成分泌的微量ET－1，具有调节肾脏血流动力学稳态和肾功能的作用。尿毒症患者组织缺血、缺氧，肾素血管紧张素水平升高，氧自由基产生增加，多种物质代谢紊乱，钠水潴留，容量扩张以及多种细胞因子的合成与分泌失衡，这些因素都可不同程度地促进ET－1的产生[6]。尿毒症时普遍存在的高粘滞血症、高脂血症等亦能使ET－1水平增高[6]。因此，尿毒症患者血浆ET－1水平增高，可能是多种因素综合作用的结果。ET－1水平异常升高，不仅可以进一步增加肾血管阻力(RVR)、降低肾血流量(RBF)和肾小球滤过率(GFR)[7,8]，还可刺激肾上腺皮质释放醛固酮促进钠水潴留，形成恶性循环，加速肾功能损害。因此，如何阻断ET的过量产生和拮抗ET的不利作用，以防止肾损害的进行性加重，对肾脏疾病的防治有重要意义。

3.2 血透后血浆ET－1显著低于血透前水平 结果与国外报道一致，但国外亦有尿毒症患者血透后血浆ET－1无明显变化的报道[7,9]。血透降低血浆ET－1的机理，目前尚不完全清楚，我们推测血透可能对血浆ET有一定的直接清除作用。ET－1为21个氨基酸残基构成的多肽，分子量2491.8 daltons，属中分子物质，虽然血透对中分子物质的清除作用有限，但仍有一定清除作用。与此同时，血透过程中又存在多种可以促进血浆ET－1水平升高的因素(如使水频繁流动，造成儿茶酚胺水平增高，引起肾素－血管紧张素－醛固酮分泌紊乱及血管内皮细胞损伤等)，因而透析后血浆ET－1水平不仅难以降至正常，而且与透析时间和超滤量之间难以显示出明显的相关性。

3.3 尿毒症患者血浆ET－1水平与Bun、Scr和MAP之间无显著相关性 提示，ET－1虽是目前已知作用最强的缩血管物质，但主要为一种以自分泌和(或)旁分泌方式发挥作用的血管收缩肽；Bun和Scr不是促进ET－1合成与分泌的主要因素。

参 考 文 献

1.Yanagisawa M, et al. Nature 1988;332:411
2.Marsden PA, et al. Am J Physiol 1991;261:F117
3.Bakris GL, et al. J Invest 1991;87:1158
4.Stewart DJ, et al. J Am Soc Nephrol 1991;2:417A
5.Kohan DE. Am J Physiol 1991;261:F221
6.汤健主编.内皮素.北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社1994
7.Takahashi K, et al. Nephron 1994;66:373
8.Naruse M, et al. Endocr J 1994;41:491
9.Koyama H, et al. Lancet 1989;1:991

(收稿日期 1997－04－23)

Effect of hemodialysis on levels of plasma endothelin－1 in patients with uremia

Cao Wenfu, et al
Department of Traditional Chinese Medicine, college of Clinical Medicine

The levels of plasma endothelin－1 (PET－1) in 24 cases of patients with uremia before and after hemodialysis, and in 20 cases of healthy adults were measured by radioimmuoassay. The results showed that the level of PET－1 was 26.73±7.73 pmol/L in the healthy adults; and 98.46±11.85pmol/L and 84.10±14.56 pmol/L before and after hemodialysis correspondently in patients with uremia, both significantly higher than the healthy control($P<0.01$). The level of PET－1 after hamodialysis was obviously lower than before hemodialysis,but no significant correlation with Bun.Scr、MAP and quantity of ultrafiltration liquid was found.

KEY WORDS Plasma Endothelin－1; Uremia; Hemodialysis

维普资讯 http://www.cqvip.com

316-317

第22卷 第4期 重庆医科大学学报 Vol.22 No.4
1997 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1997

经典恒温加速法预测酮替芬水溶液的稳定性

临床学院临床药理研究室 何海霞* 朱治本 周远大 雷自强

提 要 采用恒温加速实验法，研究了温度对酮替芬水溶液稳定性的影响。结果显示，在pH7.0、25℃时水溶液中的酮替芬分解10%的时间为6.5h；而在pH5.0以下、90℃时，水溶液中的酮替芬含量24h内未见明显变化，说明酮替芬水溶液在pH5.0以下稳定。

关键词 经典恒温加速法；酮替芬；稳定性
中图分类号 R912

酮替芬(Ketotifen, KTTF)系苯并环庚噻吩类化合物，因具有强力抗过敏特性，近年来国内将其制成气雾剂用于治疗过敏性鼻炎[1]。作者拟将KTTF制成滴鼻液，用于临床治疗过敏性鼻炎，但其水溶液的稳定性如何尚未见实验研究报道。本文对KTTF水溶液最稳定的pH范围进行了研究，并在pH7.0时用恒温加速法对其稳定性进行预测，以便为KTTF滴鼻液制定优良配方和合理制备工艺提供实验依据。报道如下。

1 材料与方法

1.1 试药与仪器

1.1.1 试药 KTTF对照品(购于上海制药六厂)，其它化学试剂均为国产分析试剂。

1.1.2 仪器 Bio－Rad高效液相色谱仪;BR 1306可调波长紫外检测器，HP 3392 A积分仪。PXJ数字式离子计(江苏泰县电分析仪器厂生产)。电热恒温水浴锅(北京医疗器械厂生产)。

1.2 实验方法

1.2.1 样品及缓冲液的配制

1.2.1.1 样品 精确称取经105℃干燥至恒量的KTTF对照品25mg，加双蒸水至25ml，混匀，即得储备液(1mg/ml)。

1.2.1.2 枸橼酸盐缓冲液的配制 取一定量的0.2mol/L磷酸氢二钠(pH6.0)和0.1mol/L枸橼酸，按表1配制，并用PXJ数字式离子计调至规定pH。

表1 枸橼酸盐缓冲液的配制

pH	3.0	4.0	5.0	6.0	7.0	8.0
0.2mol/L Na_2HPO_4(ml)	4.1	7.7	10.3	12.6	16.5	19.5
0.1mol/L枸橼酸(ml)	15.9	12.3	9.7	7.4	3.3	1.5

* 女，1959－10出生，实验师

1.2.2 KTTF样品测定 采用HPLC法，色谱条件同文献[2]：测定波长＝300nm，流速为1.2ml/min，RT＝5.69min。

2 结果与讨论

2.1 pH对KTTF水溶液稳定性的影响 取KTTF储备液，用不同pH的枸橼酸盐缓冲液(pH3～8)分别将KTTF配制成50μg/ml，置90℃水浴内，于不同时刻取样，冷却，测定含量，结果见表2。

表2 pH对KTTF水溶液稳定性的影响(t＝90℃)

time(h) / pH	不同时间水溶液中KTTF含量变化(μg/ml) 0	1	2	6	12	24
8	50	29.34	10.43	5.28	1.76	—
7	50	45.51	36.88	13.64	5.16	3.22
6	50	50	50	50	46.45	16.64
5～3	50		无	变	化	

由表2可见，KTTF在pH5～3范围内24h稳定，pH值愈高，KTTF分解愈快。

3.2 温度对KTTF水溶液稳定性的影响——经典恒温加速法[3]取KTTF储备液，用pH7.0的枸橼酸盐缓冲液配制成50μg/ml的KTTF工作浓度，置50、60、70、80、90℃恒温水浴中加速反应，即时取样作为零时刻的浓度。继续恒温加热，定时取样，及时冷却终止反应，依法测定其含量。并计算出不同温度下KTTF的分解速率常数，结果见表3和表4。

由表3可见，随温度增高KTTF水溶液的分解加快，其变化过程呈一级化学动力学特徵。