

舒洛地特对维持性腹膜透析患者微炎症状态的影响

朱吉莉 陈星华

摘要 **目的** 探讨舒洛地特对维持性腹膜透析患者微炎症状态的影响。**方法** 选择笔者医院肾内科维持性腹膜透析患者 80 例,采用数字表随机分为常规治疗对照组(B组)和舒洛地特治疗观察组(C组),另选择体检中心 20 例健康者作为正常组(A组),观察治疗前后患者血清炎症因子超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及营养学指标(血浆白蛋白、血浆前白蛋白、血红蛋白浓度)与凝血功能、肾功能的变化。**结果** 与 A 组相比较,B组、C组患者的炎症因子 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平均显著升高($P < 0.05$),而营养学指标(血浆白蛋白、血浆前白蛋白、血红蛋白)含量明显降低($P < 0.05$),舒洛地特液治疗 12 周后,C组患者 CRP、IL-6、TNF- α 水平降低,与治疗前以及 B 组治疗后相比,差异均有统计学意义($P < 0.05$),血清白蛋白、前白蛋白、血红蛋白明显升高,与治疗前以及 B 组治疗后相比,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。B、C 组患者治疗前后凝血功能、肾功能无明显变化。**结论** 腹膜透析患者存在微炎症状态,舒洛地特治疗可以显著改善维持性腹膜透析患者微炎症状态,改善营养状态,且不影响其凝血功能。

关键词 舒洛地特 维持性腹膜透析 微炎症

Effects of Sulodexide on Microinflammation of Maintenance Peritoneal Dialysis Patients. Zhu Jili, Chen Xinghua. Department of Nephrology, Renming Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract Objective To observe the changes of serum hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6), tumour necrosis factor (TNF- α), albumin, prealbumin and hemoglobin level in maintenance hemodialysis patients after treatment by Sulodexide for 12 weeks. **Methods** Eighty maintenance peritoneal dialysis patients in our hospital were enrolled. All patients were randomly divided into treatment group (group C) and control group (group B), while 20 normal medical examination adults were selected as healthy control group (group A). Patients in treatment group received Sulodexide for 12 weeks, while patients in control group took routine peritoneal dialysis in addition to routine drug therapy. Healthy control group took no medicines. Serum hs-CRP, IL-6, TNF- α , albumin, prealbumin, hemoglobin, coagulation function and renal function were measured at the experiment onset and 4 weeks later. **Results** Compared to group A, the hs-CRP, IL-6 and TNF- α level of group B and group C were obviously increased ($P < 0.05$), and albumin, prealbumin and hemoglobin were significantly decreased ($P < 0.05$). Compared to experiment onset, the hs-CRP, IL-6 and TNF- α level were obviously decreased in group C after 12 weeks ($P < 0.05$), and albumin, prealbumin and hemoglobin were significantly increased ($P < 0.05$). There was no significant difference in the coagulation function, serum creatinine, BUN between the two groups (B and C) neither at the experiment onset nor after 12 weeks. **Conclusion** There was microinflammatory state in maintenance peritoneal dialysis patients. Sulodexide can improve the microinflammatory state of maintenance peritoneal dialysis patients.

Key words Sulodexide; CAPD; Microinflammatory

随着现代科技的发展和人们认知程度的提高,肾脏替代治疗患者的生存率逐渐延长,但透析相关疾病仍是影响终末期肾衰竭患者长期生存率的重要因素,特别是炎症状态与患者心血管等并发症发生密切相关。血液透析和腹膜透析是两种主要的肾脏替代治疗方式,越来越多的研究证实血液透析患者存在微炎症状态,而腹膜透析的微炎症状态报道相对较少。近

年来随着对舒洛地特药物作用的不断认识,推测其在微炎症反应的治疗中可能发挥重要作用。舒洛地特是从动物小肠分离提取沉淀的一种天然血管壁糖胺聚糖,具有极高的血管壁趋向性,能够为血管内皮细胞提供有效的糖胺聚糖。在炎症状态下,炎性细胞分泌细胞因子增加可以导致血管壁内皮细胞损伤,糖胺聚糖代谢紊乱。本研究以超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)作为炎症标志,探讨维持性腹膜透析患者是否存在微炎症状态,并观察舒洛地特在治疗维持性腹膜透析患者微炎症状态中的作用。

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(81100519)

作者单位:430060 武汉大学人民医院肾内科

通讯作者:朱吉莉,博士,电子信箱:zhu-77@163.com

资料与方法

1. 临床资料:选取2011年1月~2012年10月笔者医院肾内科维持性腹膜透析患者共80例,其中男性49例,女性31例,平均年龄 56.8 ± 19.3 岁,其中原发病为糖尿病肾病者28例,慢性肾小球肾炎者25例,高血压性肾损害者22例,梗阻性肾病者3例,痛风性肾病者2例。所有患者持续腹膜透析时间均在6个月以上,平均透析时间 18.3 ± 5.8 个月,均进行标准的持续性非卧床腹膜透析(CAPD)治疗,采用百特公司双联腹透系统以及腹透液,1.5%腹透液2000ml,每日4次,每次留腹4~6h,夜间留腹。患者采用数字表法随机分为观察组(B组,男性25例,女性15例)及对照组(C组,男性24例,女性16例)。另选笔者医院体检中心健康体检者共20例为A组,男性12例,女性8例,平均年龄 55.4 ± 17.9 岁。各组患者年龄、性别构成比无统计学差异,具有可比性。

病例选取排除标准:有以下情况之一则排除,近1个月有感染、恶性肿瘤、肝功能损害、活动性风湿性疾病、使用糖皮质激素,观察期间服用可能对微炎症有影响的血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂及他汀类药物。终点事件:患者在治疗期间出现严重出血并发症导致死亡。

2. 观察方法:对照组患者行标准腹膜透析以及常规药物治疗,如促红素、补钙、降压等。观察组在规律腹膜透析以及常规药物治疗的基础上行舒洛地特600LSU静脉滴注,1次/天,疗程2周;然后序贯250LSU,口服,2次/天,疗程10周,患者治疗期间均不使用其他抗血小板及抗凝药物。分别

在观察开始及12周后测定患者血清中hs-CRP、IL-6、TNF- α 、白蛋白、前白蛋白、血红蛋白、尿素氮及肌酐水平。

3. 检测方法:受检者均于清晨空腹采取上肢静脉血,当日完成全部化验。血清炎症因子hs-CRP、IL-6、TNF- α 采用免疫散射比浊法检测。血清白蛋白、尿素氮、血肌酐采用全自动生化分析仪检测,血红蛋白使用血液分析仪检测。所有结果由专人严格按说明书操作。

4. 统计学方法:所有检测结果用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用SPSS 18.0软件进行统计分析,组间比较采用方差分析,组内比较采用 q 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 各组患者治疗前后肾功能及营养状态的变化:80例维持性腹膜透析患者无一例出现严重并发症,无一例退出研究。治疗前后维持性腹膜透析患者肾功能无明显变化(表1)。维持性腹膜透析(B组、C组)患者血清白蛋白、前白蛋白与血红蛋白水平显著低于A组(P 均 < 0.05)。治疗前B组、C组患者的血清白蛋白、前白蛋白与血红蛋白水平差异无统计学意义,治疗后C组患者血清白蛋白、前白蛋白与血红蛋白水平均显著上升($P < 0.05$),且较B组治疗后水平上升,差异也有统计学意义($P < 0.05$)。而B患者治疗前后血清白蛋白、前白蛋白与血红蛋白水平差异无统计学意义,详见表1。

表1 各组患者治疗前后肾功能及营养指标的变化

组别	时间	Scr($\mu\text{mol/L}$)	BUN(mmol/L)	ALB(g/L)	PA(g/L)	Hb(g/L)
A组	治疗前	85.0 ± 19.4	4.5 ± 1.2	42.56 ± 5.18	0.43 ± 0.06	131.32 ± 18.40
B组	治疗前	517.4 ± 75.5^a	18.3 ± 5.8^a	33.52 ± 2.66^a	0.34 ± 0.06^a	90.74 ± 8.58^a
	治疗后	508.4 ± 77.1	19.1 ± 6.2	34.31 ± 3.37	0.33 ± 0.05	91.23 ± 9.01
C组	治疗前	520.8 ± 87.3^a	18.9 ± 5.9^a	33.23 ± 2.64^a	0.33 ± 0.07^a	90.68 ± 10.39^a
	治疗后	512.9 ± 84.7^{bc}	18.4 ± 5.2^{bc}	38.12 ± 2.44^{bc}	0.39 ± 0.05^{bc}	104.87 ± 12.38^{bc}

与A组比较,^a $P < 0.05$;与同组治疗前比较,^b $P < 0.05$;与B组治疗后比较,^c $P < 0.05$

2. 各组患者血清hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平的变化:维持性腹膜透析(B组、C组)患者血清hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平显著高于A组(P 均 < 0.05)。治疗前B组、C组患者上述指标差异无统计学意义,治疗后C组患者血清hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平均显著下降($P < 0.05$),且较B组治疗后水平降低,差异亦有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

3. 各组患者凝血指标的变化:A、B、C3组患者治疗前后凝血功能相关指标APTT、PT、TT、FIB均无明显变化,详见表3。

讨 论

尿毒症患者存在着“微炎症状态”已经被广泛的

认可^[1]。微炎症状态是患者体内循环中炎性蛋白、炎症因子升高,出现各种并发症的非显性炎症状态,是非病原微生物感染引起的免疫性炎症。Cilan等^[2]研究表明腹膜透析患者存在慢性炎症状态,且微炎

表2 各组患者治疗前后炎症标志物的变化

组别	时间	hs-CRP(mg/L)	IL-6(ng/L)	TNF- α (ng/L)
A组	治疗前	1.78 ± 0.75	18.36 ± 4.19	30.48 ± 8.54
B组	治疗前	6.41 ± 1.52^a	42.53 ± 8.77^a	93.74 ± 16.42^a
	治疗后	6.37 ± 1.64	41.87 ± 7.55	91.98 ± 15.85
C组	治疗前	6.42 ± 1.53^a	44.16 ± 7.98^a	92.21 ± 16.32^a
	治疗后	3.57 ± 0.85^{bc}	31.23 ± 6.24^{bc}	63.52 ± 12.31^{bc}

与A组比较,^a $P < 0.05$;与同组治疗前比较,^b $P < 0.05$;与B组治疗后比较,^c $P < 0.05$

表 3 各组患者治疗前后凝血功能的比较

组别	时间	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)
A 组	治疗前	12.3 ± 1.5	26.4 ± 4.9	17.2 ± 2.5	3.5 ± 0.8
B 组	治疗前	12.3 ± 1.6	25.9 ± 6.1	17.8 ± 2.6	3.1 ± 0.7
	治疗后	12.1 ± 1.5	26.3 ± 5.5	17.2 ± 2.4	3.4 ± 0.8
C 组	治疗前	12.4 ± 1.3	26.4 ± 5.7	18.3 ± 2.9	3.1 ± 0.6
	治疗后	12.0 ± 1.5	27.3 ± 6.3	17.5 ± 2.7	3.3 ± 0.7

症状可以导致 CAPD 患者心血管并发症,最主要的就是动脉粥样硬化性心脏病。营养不良、炎症、动脉粥样硬化三者之间存在着密切关系,其中炎症可导致营养不良和动脉粥样硬化,营养不良和动脉粥样硬化又可加重炎症反应,三者形成了恶性循环,称为营养不良-炎症-动脉粥样硬化综合征(MIA 综合征)。MIA 综合征与患者的心血管疾病和高病死率显著相关,而体内的炎症状态起到了起始和驱动作用^[3]。血清 C-反应蛋白(CRP)、前炎症因子 IL-6、TNF- α 是炎症反应的标志物^[5]。本研究发现 CAPD 患者血清 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平较健康人明显升高,表明终末期肾衰竭患者进行维持性腹膜透析治疗的同时体内存在微炎症状态。

腹膜透析患者存在微炎症状态,除肾衰竭本身因素以外,还与以下因素有关^[6]:①隧道出口、瘻管潜在感染,持续性皮肤摩擦和(或)破损;②高渗葡萄糖降解产物与机体多种蛋白质反应形成的糖基化终末产物,刺激单核细胞激活,释放炎症因子;③肠道屏障作用减弱,肠道内毒素吸收增加或释放减少;④腹膜暴露于含增塑剂的透析液可激发腹膜间皮细胞的慢性炎症状态;⑤终末期肾衰竭进行腹膜透析患者普遍存在的营养不良可以诱发机体微炎症状态。舒洛地特是从猪十二指肠黏膜中提取的天然糖胺聚糖,属于多组分生化药物,其化学组成为 80% 快速移动肝素和 20% 的硫酸皮肤素,具有极高的血管壁趋向性,能够为血管内皮细胞提供有效的糖胺聚糖。在炎症状态下,炎性细胞分泌细胞因子增加可导致血管壁内皮细胞损伤,糖胺聚糖代谢紊乱。本研究发现舒洛地特可显著降低维持性腹膜透析患者的血清 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平,改善其微炎症状态。同时患者治疗期间亦无明显尿路出血、消化道出血等并发症,对肾功能也无明显影响,表明舒洛地特治疗过程安全。这与已有的研究结果类似:Ciszewicz 等^[7]进行体外研究发现舒洛地特能减轻高糖诱导的内皮细胞损伤,其机制与减轻炎症反应有关。Karoń 等动物实验研

究发现,腹膜炎大鼠经舒洛地特治疗后其血清 TNF- α 水平下降 53%,经腹膜总蛋白及白蛋白的丢失分别减少 26% 和 16%,从而作者认为舒洛地特可减轻腹膜炎大鼠的腹膜及血管的炎症反应。

传统观点认为,CAPD 患者低蛋白血症是由于营养不良造成。近年来许多研究发现维持性腹膜透析患者 CRP 水平与血清白蛋白、前白蛋白呈负相关,说明炎症参与了患者营养不良的发生发展,并与腹膜透析患者病死率密切相关^[8]。本研究发现尿毒症维持性腹膜透析患者血清白蛋白、前白蛋白及血红蛋白水平较健康人明显减低,但舒洛地特治疗后水平有所上升,结合患者治疗前后血清炎症因子的变化,推测其机制可能为舒洛地特改善了尿毒症维持性腹膜透析患者的微炎症状态。维持性腹膜透析患者普遍存在微炎症状态,且多并发营养不良,可能影响患者生存质量。本研究证实舒洛地特可显著降低维持性腹膜透析患者微炎症状态,改善患者营养状态,为患者的综合治疗提供帮助,其长期疗效需要进一步验证。

参考文献

- Schomig M, Eisenhandt A, Ritz E. The microinflammatory state of uremia[J]. *Blood Purif*,2000,18(4):327-332
- Cilan H, Sipahioğlu MH, Oguzhan N, et al. Association between depression, nutritional status, and inflammatory markers in peritoneal dialysis patients[J]. *Ren Fail*,2013,35(1):17-22
- Stankovic-Popovic V, Nescic V, Popovic D, et al. Effects of conventional versus biocompatible peritoneal dialysis solutions on peritoneal and systemic inflammation, malnutrition and atherosclerosis in CAPD patients[J]. *Clin Nephrol*,2011,76(4):314-322
- Martín-del-Campo F, Batis-Ruvalcaba C, González-Espinoza L, et al. Dietary micronutrient intake in peritoneal dialysis patients: relationship with nutrition and inflammation status[J]. *Perit Dial Int*, 2012,32(2):183-191
- Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA, et al. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012,7(12):1938-1946
- 王涵,俞雨生. 微炎症状态与腹膜透析[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*,2012,21(2):183-189
- Ciszewicz M, Polubinska A, Antoniewicz A, et al. Sulodexide suppresses inflammation in human endothelial cells and prevents glucose cytotoxicity[J]. *Transl Res*,2009,153(3):118-123
- Zhu N, Yuan W, Zhou Y, et al. High mobility group box protein-1 correlates with microinflammatory state and nutritional status in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients[J]. *J Artif Organs*, 2011,14(2):125-132

(收稿日期:2013-02-24)

(修回日期:2013-03-18)