

羟苯磺酸钙对维持性腹膜透析患者微炎症状态的影响

度艳红 郑卫华 马特安

摘要 目的 探讨羟苯磺酸钙对尿毒症维持性腹膜透析患者微炎症状态的影响。**方法** 选择笔者医院肾病内科尿毒症维持性腹膜透析患者 64 例,随机分为腹膜透析治疗对照组(A 组)和羟苯磺酸钙治疗观察组(B 组,羟苯磺酸钙治疗,0.5g,3 次/天),另选择笔者医院体检中心 32 例健康志愿者作为正常组(C 组)。其中 A、B 组患者行常规持续不卧床腹膜透析(CAPD)治疗,治疗时间 12 周。观察治疗前后 3 组受试者肾功能、血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-8(IL-8)、白介素-6(IL-6),以及营养学指标血清白蛋白(Alb)、前白蛋白(PA)、血红蛋白(Hb)、改良主观综合性营养评估(SGA)评分的变化。**结果** 与 C 组相比较,A 组、B 组患者的炎症因子 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平均上升($P < 0.05$),与 A 组比较,B 组患者的炎症因子水平降低。而与 C 组相比较,A 组、B 组患者营养学指标(Alb、PA、Hb)均有所下降($P < 0.05$),SGA 评分有所上升($P < 0.05$);羟苯磺酸钙液治疗 12 周后,B 组患者 Alb、PA、Hb 水平上升更明显,差异均有统计学意义($P < 0.05$),B 组 SGA 评分下降更明显($P < 0.05$)。**结论** 腹膜透析患者存在微炎症状态,羟苯磺酸钙治疗可在一定程度上改善腹膜透析患者的微炎症状态,并改善患者的营养状态。

关键词 羟苯磺酸钙 腹膜透析 微炎症

[中图分类号] R692 [文献标识码] A

Effects of Calcium Dobesilate on Microinflammation State of Maintenance Peritoneal Dialysis Patients. Tuo Yanhong, Zheng Weihua, Ma Tengan. Department of Nephrology, The First Hospital of Jingzhou, Hubei 434000, China

Abstract Objective To compare the microinflammation states between peritoneal patients and the healthy adults, and to observe the changes of microinflammation states and nourishment state in maintenance peritoneal dialysis patients after treatment by calcium dobesilate for 12 weeks. **Methods** The study included 64 maintenance peritoneal dialysis patients who were followed-up in our hospital. All patients were randomly divided into control group (Group A, regular peritoneal dialysis treatment) and treatment group (Group B, peritoneal dialysis and calcium dobesilate treatment), while 32 normal medical examination adults were selected as healthy control group (Group C, no treatment). Serum hs-CRP, IL-6, IL-8, TNF- α , albumin (Alb), prealbumin (PA), hemoglobin (Hb), a modified quantitative subjective global assessment of nutrition (SGA) scores were measured at the experiment onset and 12 weeks later. **Results** Patients' serum hs-CRP, IL-6, IL-8, TNF- α , SGA scores in Group A and Group B were all higher than that in Group C ($P < 0.05$), and Alb, PA, Hb levels in Group A and Group B were all lower than that in Group C ($P < 0.05$). Compared to experiment onset, hs-CRP, IL-6, IL-8, TNF- α , SGA scores were obviously decreased in Group B after 12 weeks ($P < 0.05$), and Alb, PA, Hb levels were significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion** There was microinflammatory state in maintenance peritoneal dialysis patients. Calcium dobesilate can improve the microinflammatory state of maintenance peritoneal dialysis patients.

Key words Calcium dobesilate; Peritoneal dialysis; Microinflammatory

腹膜透析和血液透析是终末期肾脏疾病患者常用的替代治疗方法,腹膜透析对患者血流动力学影响小,以及其对残余肾功能的保护更具有优势,因此近年来腹膜透析方式被尿毒症患者广泛接受。随着腹膜透析技术的提高以及各种药物的应用,尿毒症患者的生命逐年延长,但是心脏疾病、脑血管疾病等并发症仍是影响患者长期存活的因素。近年来研究表明腹膜透析患者存在微炎症状态,且心脑血管并发症与

其密切相关^[1,2]。因此,如果能用药物有效干预患者的微炎症状态,将对患者长期存活带来重大影响。羟苯磺酸钙主要药理作用是降低毛细血管通透性,降低血小板聚集反应,降低血液黏稠度,最早用于糖尿病视网膜病变的治疗,近年来随着研究的不断深入,发现其有着更为广阔的临床应用价值,如可以减轻糖尿病肾病患者的蛋白尿,减轻糖尿病肾病患者的微炎症状态以及减轻维持性血液透析患者的微炎症状态^[3,4]。但是,其能否减轻维持性腹膜透析患者的微炎症状态,尚未见报道。本研究旨在通过对腹膜透析

患者常见微炎症因子超敏 CRP、IL - 6、IL - 8、TNF - α 的检测,比较腹膜透析患者与健康人群微炎症状态的差别,以及羟苯磺酸钙对腹膜透析患者微炎症状态的干预作用。

资料与方法

1. 一般资料:选取笔者医院慢性肾衰竭维持性腹膜透析患者 64 例,年龄 17 ~ 65 岁,腹膜透析时间 6 ~ 60 个月,平均透析时间 19.7 ± 8.5 个月,采用持续不卧床腹膜透析处方,1.5% 腹透液 2000ml,每日 4 次,每次留腹 4 ~ 6h,夜间留腹。透析充分性 KT/V 值均 ≥ 1.7 /周,均使用美国百特公司生产的腹透液及双联系统。病例选取排除标准:有以下情况之一则排除:入选前 1 个月有感染合并恶性肿瘤;患有结缔组织疾病;使用糖皮质激素;观察期间服用可能对微炎症有影响的他汀类药物。选取笔者医院体检中心健康志愿者 32 例,年龄 18 ~ 49 岁。
2. 实验分组及治疗:尿毒症维持性腹膜透析患者随机均分为腹膜透析治疗对照组(A 组,32 例)和羟苯磺酸钙治疗观察组(B 组,32 例,羟苯磺酸钙治疗,0.5g,3 次/天),治疗时间 12 周。其中 A 组患者男性 20 例,女性 12 例,平均年龄 43.3 ± 15.2 岁,平均腹膜透析时间 20.3 ± 9.2 个月,尿毒症原发病为慢性肾炎 13 例,糖尿病肾病 9 例,高血压肾损害 8 例,梗阻性肾病 1 例,尿酸性肾病 1 例。其中 B 组患者男性 21 例,女性 11 例,平均年龄 46.4 ± 12.8 岁,平均腹膜透析时间 19.1 ± 7.3 个月,尿毒症原发病为慢性肾炎 11 例,糖尿病肾病 11 例,高血压肾损害 9 例,梗阻性肾病 1 例。C 组健康志愿者男性 19 例,女性 13 例,平均年龄 41.9 ± 10.9 岁。3 组患者年龄、性别构成比无统计学差异。A、B 组患者平均腹膜透析时间分别为 20.1 ± 9.8 、 19.3 ± 8.2 个月、原发病构成比亦无统计学差异,具有可比性。
3. 检测指标:3 组受试者治疗前后空腹留取静脉血,检测

肾功能指标(血尿素氮 BUN、血肌酐 Scr)血清超敏 C 反应蛋白(hs - CRP)、肿瘤坏死因子 - α(TNF - α)、白介素 - 8(IL - 8)、白介素 - 6(IL - 6),以及营养学指标血白蛋白(Alb)、前白蛋白(PA)、血红蛋白(Hb)、改良主观综合性营养评估(SGA)评分的变化。血清 BUN、Scr、Alb、Hb、PA 采用全自动生化分析仪检测。血清 hs - CRP、IL - 6、IL - 8、TNF - α 采用免疫散射比浊法检测。

4. 改良主观综合性营养评估(SGA):按照改良 SGA 评分表由专人进行评估^[5],按照 7 项指标进行评分,分别是 6 个月内体重变化、饮食改变、胃肠道症状、活动能力改变、持续的透析时间、三头肌皮褶厚度、肌肉萎缩情况,每项指标由轻到重按照 1 ~ 5 分评分,最后计算患者的总分数即改良的 SGA 评分,7 分为正常,35 分为重度营养不良。
5. 统计学方法:计量资料数据用均数 ± 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,多个均数间两两比较采用 SNK - q 检验,实验组与对照组比较采用 Dunnette 检验,采用 SPSS 18.0 统计软件, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 各组受试者治疗前后肾功能及营养状态指标的变化:64 例尿毒症维持性腹膜透析患者治疗期间无严重并发症发生,无失访患者。治疗前后肾功能及营养状态指标的变化见表 1。维持性腹膜透析患者(A 组、B 组)营养学指标(Alb、Hb、PA)均较健康志愿者低(P 均 < 0.05),经羟苯磺酸钙治疗后,患者 Alb、Hb、PA 水平均显著上升($P < 0.05$),且较 A 组治疗后相比,差异亦有统计学意义($P < 0.05$)。而 A、B 两组患者治疗前后肾功能指标差异无统计学意义,详见表 1。

表 1 各组患者治疗前后营养指标及肾功能的变化

组别	n	时间	Scr(μmol/L)	BUN(mmol/L)	ALB(g/L)	PA(g/L)	Hb(g/L)	SGA 评分
A 组	32	治疗前	489.3 ± 68.5 *	17.9 ± 4.6 *	30.35 ± 4.26 *	0.32 ± 0.05 *	96.43 ± 10.32 *	18.3 ± 5.6 *
	32	治疗后	499.2 ± 72.5	18.2 ± 5.3	28.98 ± 5.64	0.31 ± 0.06	98.24 ± 9.97	19.1 ± 6.4
B 组	32	治疗前	502.1 ± 79.8 *	18.1 ± 5.6 *	30.64 ± 3.96 *	0.32 ± 0.07 *	97.38 ± 10.55 *	18.6 ± 4.8 *
	32	治疗后	497.4 ± 82.3 ^{#Δ}	17.8 ± 5.4 ^{#Δ}	37.58 ± 3.53 ^{#Δ}	0.40 ± 0.04 ^{#Δ}	113.68 ± 11.26 ^{#Δ}	10.2 ± 3.1 ^{#Δ}
C 组	32	治疗前	78.3 ± 16.7	4.6 ± 1.8	43.71 ± 6.12	0.46 ± 0.09	135.22 ± 14.31	7.3 ± 0.9

与 C 组比较,* $P < 0.05$;与同组治疗前比较,[#] $P < 0.05$;与 A 组治疗后比较,^Δ $P < 0.05$

2.3 组受试者血清 hs - CRP、IL - 6、IL - 8、TNF - α 水平的变化:64 例尿毒症维持性腹膜透析患者及健康志愿者治疗前后微炎症因子指标的变化见表 2。A 组、B 组患者炎症因子水平(hs - CRP、IL - 6、IL - 8、TNF - α)均较健康志愿者升高(P 均 < 0.05),经羟苯磺酸钙治疗后,患者 hs - CRP、IL - 6、IL - 8、TNF - α 水平均显著下降($P < 0.05$),且较 A 组治疗后相比,差

异有统计学意义($P < 0.05$)。

讨 论

随着社会医疗技术及经济水平的发展,终末期肾脏疾病患者的长期存活率逐渐提高,但是其心血管疾病并发症仍是影响其存活的重要原因。越来越多的研究表明慢性炎症状态(微炎症)是尿毒症并发心血管疾病的重要危险因素^[1,2]。微炎症状态首先由

表 2 各组患者治疗前后炎症标志物的变化

组别	n	时间	hs - CRP (mg/L)	IL - 6 (ng/L)	IL - 8 (ng/L)	TNF - α (ng/L)
A 组	32	治疗前	5.69 ± 1.71 *	28.93 ± 6.37 *	79.34 ± 12.15 *	49.34 ± 11.26 *
	32	治疗后	6.10 ± 1.82	29.46 ± 6.62	81.26 ± 13.46	52.06 ± 13.11
B 组	32	治疗前	5.87 ± 1.69 *	29.17 ± 6.03 *	78.64 ± 12.46 *	50.19 ± 12.53 *
	32	治疗后	3.23 ± 0.78 ^{#Δ}	18.15 ± 3.78 ^{#Δ}	50.06 ± 10.18 ^{#Δ}	31.36 ± 11.28 ^{#Δ}
C 组	32	治疗前	1.32 ± 0.47	9.24 ± 2.11	16.28 ± 4.37	12.04 ± 4.24

与 C 组比较, * $P < 0.05$; 与同组治疗前比较, [#] $P < 0.05$; 与 A 组治疗后比较, ^Δ $P < 0.05$

Schoming 等^[6]于 2000 年提出,是患者没有全身或局部急性的临床感染迹象,但存在低水平持续的炎症状态。微炎症状态主要表现为促炎症因子 IL - 6、IL - 8、CRP、TNF - α 等水平的升高^[7]。本研究发现,尿毒症维持性腹膜透析患者其炎症因子水平 IL - 6、IL - 8、CRP、TNF - α 较健康志愿者明显升高,表面其存在微炎症状态,与国内外大多研究报道一致。机体微炎症状态会增加蛋白能量消耗、体重减轻,常导致营养不良且微炎症状态与营养不良还加重尿毒症患者的动粥样硬化,增加其心血管疾病并发症的发生,增加患者病死率^[8]。本研究观察也发现类似现象,尿毒症患者较健康志愿者营养状态差,改良 SGA 评分明显升高。

腹膜透析虽可以清除部分尿毒症患者体内的毒素,但是因尿毒症基础疾病及腹膜透析生物材料等的影响,如腹膜透析管隧道口、瘻管的隐匿感染,腹膜暴露于含增塑剂的透析液激发的慢性炎症,高渗葡萄糖降解产物与机体蛋白质形成的糖基化终产物刺激机体诱发的炎症反应,肠道屏障作用减弱导致的内毒素吸收增加等,使得腹膜透析患者常存在微炎症状态^[9]。羟苯磺酸钙是一种微循环改善剂,该药最早是用于糖尿病视网膜病变的治疗,随着对临床研究的不断深入,发现该药对于血栓性疾病、慢性静脉功能不全以及部分心脏、肾脏疾病有较好的治疗效果。本研究将羟苯磺酸钙应用于尿毒症维持性腹膜透析患者,结果发现其可以改善患者的营养不良,进一步研究发现其与减轻患者体内的微炎症状态有关。分析原因,可能与羟苯磺酸钙的药理作用有关,如近年来越来越多的研究表明,羟苯磺酸钙的药物作用机制与减轻体内氧化应激、减轻体内微炎症状态有关,如羟苯磺酸钙可以减轻糖尿病视网膜病变患者血清 Hs - CRP 水平,体外研究也显示其能减轻静脉曲张的大隐静脉的丙二醛等物质水平^[10,11]。体外动物实验还显示,羟苯磺酸钙可以减轻糖尿病大鼠糖基化终产物的产生,从而改善毛细血管的通透性。国内多项研究也发现,羟苯磺酸钙可以减轻糖尿病肾病患者的蛋白尿,减轻糖尿病肾病患者的微炎症状态以及减轻维持

性血液透析患者的微炎症状态^[3,4]。

综上所述,尿毒症维持性腹膜透析患者普遍存在微炎症状态多并发营养不良,影响患者长期预后。羟苯磺酸钙治疗可减轻腹膜透析患者的微炎症状态,改善患者营养不良,为减少患者的心血管疾病并发症,延长患者寿命提供新的治疗手段,其长期疗效及安全性等尚需大规模临床试验证实。

参考文献

- 1 Koo HM, Do HM, Kim EJ, *et al.* Elevated osteoprotegerin is associated with inflammation, malnutrition and new onset cardiovascular events in peritoneal dialysis patients [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219 (2): 925 - 930
- 2 Cilan H, Sipahioglu 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
- 3 刘樱. 羟苯磺酸钙对糖尿病肾病患者微炎症状态的影响 [J]. *陕西医学杂志*, 2010, 39 (11): 1513 - 1515
- 4 高寿艳, 陈秋月, 李坤, 等. 羟苯磺酸钙治疗血液透析微炎症状态疗效观察 [J]. *中国误诊学杂志*, 2011, 11 (3): 24 - 26
- 5 Kalantar - Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, Lee GH, *et al.* A modified quantitative subjective global assessment of nutrition for dialysis patients [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1999, 14 (7): 1732 - 1738
- 6 Schomig M, Eisenhardt A, Ritz E. The microinflammatory state of uremia [J]. *Blood Purif*, 2000, 18 (4): 327 - 332
- 7 Memoli B, Salerno S, Procino A, *et al.* A translational approach to micro - inflammation in end - stage renal disease: molecular effects of low levels of interleukin - 6 [J]. *Clin Sci - Lond*, 2010, 119 (4): 163 - 174
- 8 Kalantar - Zadeh K, Ikizler TA, Block G, *et al.* Malnutrition - inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences [J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42 (5): 864 - 881
- 9 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
- 10 Alda O, Valero MS, Pereboom D, *et al.* In vitro effect of calcium dobesilate on oxidative/inflammatory stress in human varicose veins [J]. *Phlebology*, 2011, 26 (8): 332 - 337
- 11 Javadzadeh A, Ghorbanihaghjo A, Adl FH, *et al.* Calcium dobesilate reduces endothelin - 1 and high - sensitivity C - reactive protein serum levels in patients with diabetic retinopathy [J]. *Mol Vis*, 2013, 19: 62 - 68

(收稿日期: 2013 - 11 - 19)

(修回日期: 2014 - 01 - 06)