

# 左卡尼汀联合超纯透析对维持性血液透析患者血管内皮细胞功能的影响

吉林油田总医院 冀旭\* 孟宇 薛泮宏, 吉林 138000

**关键词** 左卡尼汀; 超纯透析; 维持性血液透析; 血管内皮细胞功能; 腺苷三磷酸结合盒转运体 A1; 核转录因子- $\kappa$ B

**中图分类号** R495.5 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20180524

维持性血液透析 (maintenance hemodialysis, MHD) 是终末期肾病患者维持长期生存的主要治疗方式<sup>[1]</sup>。MHD 患者通常出现继发性甲状旁腺功能异常及钙磷代谢紊乱, 导致患者心血管事件的发生率和病死率增加<sup>[2]</sup>。心血管事件的发生与血管内皮细胞功能异常密切相关<sup>[3]</sup>, 体外血液净化过程会造成患者血管内皮细胞功能进一步紊乱<sup>[4]</sup>。研究表明腺苷三磷酸结合盒转运体 A1 (ATP binding cassette transporter A1, ABCA1) 参与胆固醇的逆转运, 其与动脉粥样硬化的发生密切相关<sup>[5]</sup>。MHD 患者处于微炎症状态, 而核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 是引发炎症反应的关键转录因子<sup>[6]</sup>。左卡尼汀又称左旋肉碱, 具有抗氧化、抑制凋亡和保护线粒体功能的作用<sup>[7]</sup>。研究发现 MHD 患者补充左卡尼汀后, 能够减低心脏并发症和低血压的发生率<sup>[8]</sup>。本文探讨左卡尼汀联合超纯透析治疗对 MHD 患者血管内皮细胞功能及 ABCA1、NF- $\kappa$ B 表达的影响, 报道如下。

## 资料与方法

**一般资料** 选取 2015 年 9 月 ~ 2016 年 9 月收入吉林油田总医院的 MHD 患者 80 例, 按照随机数字表法分为研究组和对照组, 研究组 40 例 (男 25, 女 15), 年龄 35 ~ 67 平均 ( $45.9 \pm 2.4$ ) 岁; 其中原发性肾小球肾炎 19 例, 高血压肾病 7 例, 糖尿病肾病 11 例, 囊肾 3 例。对照组 40 例 (男 26, 女 14), 年龄 33 ~ 65 平均 ( $46.5 \pm 2.5$ ) 岁; 其中原发性肾小球肾炎 20 例, 高血压肾病 6 例, 糖尿病肾病 10 例, 囊肾 4 例。纳入标准: 确诊且 MHD 时间 > 1 年, 病情稳定。排除恶性肿瘤、感染、肝功能异常, 近 1 月接受免疫抑制剂、抗炎、抗氧化药物治疗患者。2 组患者一般资料比较差异无明显统计学意义 ( $P > 0.05$ )。本研究已获医院伦理委员会批准, 所有患者知晓并自愿签署知情同意书。

**治疗** 给予所有患者优质蛋白饮食, 控制患者血压、血糖等基础治疗。皮下注射重组红细胞生成素注射液 (EPO, 上海凯茂生物医药有限公司, 国药准字 S19991024) 100 ~ 150 U/(kg · 周), 维持血红蛋白在 90 ~ 120 g/L。

对照组采用常规碳酸氢盐透析液 (德国贝朗医疗有限公司, 国食药监械 (进) 字 2007 第 3451025 号), 添加普通肝素抗凝, 透析结束后在透析通路静脉端给予 20 mL 生理盐水加左卡尼汀 1.0 g (哈尔滨誉衡药业股份有限公司, 国药准字 H20113429), 每周透析 3 次, 每次 4 h, 透析液流量为 500 mL/L, 透析血流量为 250 mL/h, 治疗 6 个月。

研究组的用药与对照组相同, 采用德国贝朗 Diacap 超纯滤器在线产生的超纯透析液进行血液透析, 每周透析 3 次, 每次 4 h, 透析液流量为 500 mL/L, 透析血流量为 250 mL/h, 治疗 6 个月。

**观察指标** 所有患者分别于研究前及研究后 3 个月采用 IMMULITE 2000 全自动化学发光免疫分析仪 (美国 dpc 公司) 电化学发光法检测血清全段甲状旁腺激素 (intact parathyroid hormone, iPTH) 水平; 采用 Dimension Rxl MAX 型全自动生化分析仪 (德国西门子公司) 检测血清 BUN、Scr、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{P}^{3+}$ 、 $\beta_2$ -MG 水平; 采用放射免疫分析法检测血清 ET-1、Ang II 水平; 采用硝酸还原酶法检测血清 NO 水平; 采用 Western blot 法检测血清 ABCA1、NF- $\kappa$ B 蛋白的表达水平。BUN、Scr、iPTH、 $\beta_2$ -MG、 $\text{P}^{3+}$  清除率 = (研究前浓度 - 研究后 3 个月浓度) / 研究前浓度 × 100%。

**统计学处理** 采用 SPSS 20 统计软件, 计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用独立样本  $t$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

血清 BUN、Scr、iPTH、 $\beta_2$ -MG、 $\text{P}^{3+}$  清除率 治疗后, 2 组患者的血清 BUN、Scr 清除率比较, 差异无统

\* 通信作者: 冀旭, E-mail: ejf1234@163.com

计学意义(均  $P > 0.05$ );而研究组的血清 iPTH、 $\beta_2$ -MG、 $P^{3+}$  清除率显著高于对照组(均  $P < 0.05$ ),见表 1。

**血清  $Ca^{2+}$ 、 $P^{3+}$ 、甲状旁腺激素代谢水平** 治疗前,2 组患者的血清  $Ca^{2+}$ 、血  $P^{3+}$ 、甲状旁腺激素水平比较,差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ );治疗后,2 组患者的血清  $Ca^{2+}$  水平均升高,且研究组显著高于对照组;而 2 组患者的血清磷、甲状旁腺激素水平均降低,且研究组显著低于对照组(均  $P < 0.05$ ),见表 2。

**血管内皮功能** 治疗前,2 组患者的血清 ET-1、Ang II、NO 水平比较,差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ );治疗后,研究组患者的血清 Ang II 水平升高,对照组患者的血清 Ang II 水平降低,且研究组显著高于对照组;而 2 组患者的血清 ET-1、NO 水平均降低,且研究组显著低于对照组(均  $P < 0.05$ ),见表 3。

**血清 ABCA1、NF- $\kappa$ B 蛋白水平** 治疗前,2 组患者的血清 ABCA1、NF- $\kappa$ B 蛋白水平比较,差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ );治疗后,2 组患者的血清 ABCA1 蛋白水平均升高,且研究组显著高于对照

组;2 组患者的血清 NF- $\kappa$ B 蛋白水平均降低,且研究组显著低于对照组(均  $P < 0.05$ ),见表 4。

## 讨 论

MHD 患者由于透析作用将营养物质清除体外,使患者的氧化应激系统失调,导致机体免疫紊乱,最终使患者的心血管事件发生率增高<sup>[9]</sup>。左卡尼汀一方面能够促进脂类代谢,为组织代谢提供能量,进而改善患者的营养状态;另一方面能够促进生成活性氧,从而改善患者的氧化应激状态<sup>[10]</sup>。超纯透析液的内毒素标准为细菌数  $< 0.1$  CFU/mL 及内毒素  $< 0.03$  EU/mL,常规透析液的内毒素标准为细菌数  $< 200$  CFU/mL 及内毒素  $< 2.0$  EU/mL。超纯透析能够有效降低透析液中的细菌数和内毒素水平,从而改善 MHD 患者的微炎症状态;同时超纯透析能够减少氯、铝等微量元素,因为铝可以抑制血红蛋白的合成,从而改善患者血红蛋白合成量减低的状态,进而改善患者的营养状态。

MHD 患者体内的毒性物质长期在体内滞留,会导致患者肾性骨病、继发性甲状旁腺功能亢进等,而这些并发症与 iPTH、 $\beta_2$ -MG、 $P^{3+}$  等在体内的沉积有

表 1 治疗后 2 组血清 BUN、Scr、iPTH、 $\beta_2$ -MG、 $P^{3+}$  清除率比较

[%, ( $\bar{x} \pm s$ )]

| 组别  | 例  | BUN            | Scr            | iPTH             | $\beta_2$ -MG     | $P^{3+}$          |
|-----|----|----------------|----------------|------------------|-------------------|-------------------|
| 研究组 | 40 | 53.6 $\pm$ 2.8 | 51.9 $\pm$ 4.4 | 44.9 $\pm$ 5.5 * | 39.1 $\pm$ 19.6 * | 38.5 $\pm$ 22.2 * |
| 对照组 | 40 | 52.5 $\pm$ 2.7 | 52.0 $\pm$ 4.3 | 10.5 $\pm$ 2.1   | 15.7 $\pm$ 7.0    | 9.0 $\pm$ 4.2     |

注:与对照组比较, \*  $P < 0.05$

表 2 治疗前、后 2 组患者的  $Ca^{2+}$ 、 $P^{3+}$  甲状旁腺激素代谢水平比较

( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 例  | 血 $Ca^{2+}$ (mmol/L) |                    | 血 $P^{3+}$ (mmol/L) |                    | 甲状旁腺激素 (pg/mL)     |                       |
|-----|----|----------------------|--------------------|---------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|
|     |    | 治疗前                  | 治疗后                | 治疗前                 | 治疗后                | 治疗前                | 治疗后                   |
| 研究组 | 40 | 1.77 $\pm$ 0.42      | 2.16 $\pm$ 0.31 ** | 2.05 $\pm$ 0.22     | 1.77 $\pm$ 0.29 ** | 410.25 $\pm$ 59.51 | 144.25 $\pm$ 37.51 ** |
| 对照组 | 40 | 1.78 $\pm$ 0.45      | 1.90 $\pm$ 0.40    | 2.04 $\pm$ 0.23     | 1.91 $\pm$ 0.30    | 409.84 $\pm$ 60.85 | 406.15 $\pm$ 60.17    |

注:与本组治疗前比较, \*  $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较, #  $P < 0.05$

表 3 2 组患者治疗前、后的血清血管内皮功能比较

( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 例  | ET-1 (pg/mL)       |                       | Ang II (pg/mL)    |                      | NO ( $\mu$ mol/L)  |                      |
|-----|----|--------------------|-----------------------|-------------------|----------------------|--------------------|----------------------|
|     |    | 治疗前                | 治疗后                   | 治疗前               | 治疗后                  | 治疗前                | 治疗后                  |
| 研究组 | 40 | 176.54 $\pm$ 32.54 | 109.24 $\pm$ 32.45 ** | 75.84 $\pm$ 19.68 | 86.84 $\pm$ 16.84 ** | 173.65 $\pm$ 48.24 | 65.35 $\pm$ 15.87 ** |
| 对照组 | 40 | 176.48 $\pm$ 24.84 | 169.54 $\pm$ 40.16    | 71.59 $\pm$ 16.83 | 70.56 $\pm$ 17.68    | 172.83 $\pm$ 44.56 | 160.54 $\pm$ 339.84  |

注:与本组治疗前比较, \*  $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较, #  $P < 0.05$

表 4 2 组患者治疗前、后的 ABCA1、NF- $\kappa$ B 水平比较

( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 例  | ABCA1             |                      | NF- $\kappa$ B    |                      |
|-----|----|-------------------|----------------------|-------------------|----------------------|
|     |    | 治疗前               | 治疗后                  | 治疗前               | 治疗后                  |
| 研究组 | 40 | 0.325 $\pm$ 0.086 | 0.644 $\pm$ 0.168 ** | 0.824 $\pm$ 0.257 | 0.413 $\pm$ 0.075 ** |
| 对照组 | 40 | 0.317 $\pm$ 0.093 | 0.442 $\pm$ 0.149    | 0.817 $\pm$ 0.237 | 0.675 $\pm$ 0.120    |

注:与本组治疗前比较, \*  $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较, #  $P < 0.05$

关。本研究研究组治疗后的血清  $iPTH$ 、 $\beta_2$ -MG、 $P^{3+}$  清除率显著高于对照组。说明左卡尼汀联合超纯透析能够有效清除患者体内毒素,降低并发症的发生。

MHD 患者常见并发症有钙磷代谢紊乱,影响患者的骨代谢,导致骨软化症、佝偻病等骨代谢病<sup>[11]</sup>。另外,MHD 患者的钙磷代谢紊乱可能导致患者血管钙化,使患者的心血管事件的发生率增高<sup>[12]</sup>。本文治疗后,2 组患者的血钙水平均升高,且研究组显著高于对照组,而 2 组患者的血磷、甲状旁腺激素水平均降低,且研究组显著低于对照组(均  $P < 0.05$ )。左卡尼汀有助于提高患者钙的摄入量。超纯透析较普通透析更能够有效清除患者体内蓄积的磷、 $iPTH$ 。说明左卡尼汀联合超纯透析能够稳定 MHD 患者体内的血钙,清除血磷,降低  $iPTH$  值,进而改善钙磷代谢功能,降低并发症的发生率。

ET-1、NO、Ang II 是重要的血管代谢物质,其能够调控机体的血压,其中 ET-1 能够促进血管收缩,NO 能够促进血管舒张,Ang II 能够结合血管内皮细胞受体,从而激活 RAS 系统,引起血压的升高。左卡尼汀能够降低透析相关性低血压。左卡尼汀联合超纯透析能够有效调节 MHD 患者体内的 ET-1、NO、Ang II 等水平,从而改善血管内皮细胞功能,进而有助于调节患者血压。

ABCAI 参与胆固醇的逆转运,能够有效清除细胞内多余的胆固醇,从而减少心肌梗死、冠状动脉再狭窄等并发症的发生。NF- $\kappa$ B 调节障碍可能造成细胞因子过表达。左卡尼汀能够抑制 MHD 患者在血液透析诱导的急性时相反应。左卡尼汀联合超纯透析,能够有效调节 MHD 患者体内的 ABCAI、NF- $\kappa$ B

等物质,从而减轻患者体内的炎症反应。

## 参考文献

- 张超,胡昭,董帅等.终末期肾病维持性血液透析患者生存率和死亡的影响因素[J].中国老年学杂志,2014,34(5):1241-1243.
- 蔡宏,张伟明,朱铭力等.维持性血液透析患者血磷变异程度与死亡相关[J].中华肾脏病杂志,2016,32(7):487-493.
- 宋金辉,刘佳,邢昌赢,等.血液透析患者肺动脉高压与血管内皮功能紊乱的相关性[J].中国血液净化,2014,13(10):695-698.
- 王晓晨,吉爱国.NF- $\kappa$ B 信号通路炎症反应[J].生理科学进展,2014,45(1):68-71.
- 韩颖敏.左卡尼汀对维持性透析老年患者炎症因子及心脏生物标记物的影响[J].中国老年学杂志,2016,36(6):1442-1444.
- 范一超,顾自强,薛应斌,等.超纯透析联合高通量透析对血液透析患者微炎症状态及生存质量的影响[J].重庆医学,2016,45(25):3538-3540.
- Schiff H. Impact of advanced dialysis technology on the prevalence of dialysis-related amyloidosis in long-term maintenance dialysis patients[J]. Hemodial Int,2014,18(1):136-141.
- 周慧敏.左卡尼汀对缺血性心力衰竭心室重构、心肌酶学及血脂代谢的影响[J].中国老年学杂志,2014,34(15):4168-4169.
- Hasegawa T,Nakai S,Masakane I,et al. Dialysis fluid endotoxin level and mortality in maintenance hemodialysis:a nationwide cohort study[J]. Am J Kidney Dis,2015,65(6):899-904.
- Teng Jie,Tian Jie,Lv Wen-Lv,et al. Inappropriately elevated endothelin-1 plays a role in the pathogenesis of intradialytic hypertension[J]. Hemodialysis international,2015,19(2):279-286.
- 石丽丽,王夏莲.高通量滤器干预对维持性血液透析患者钙、磷、甲状旁腺的代谢调节作用[J].内科急危重症杂志,2017,23(3):250-251.
- 刘成竹,朱凤鸣,刘蔚,等.腰椎侧位 X 线片评估维持性血液透析患者腹主动脉钙化的研究[J].内科急危重症杂志,2014,20(5):315-317.

(2017-03-06 收稿 2018-09-26 修回)

(上接第 422 页)

- 陆伟荣,钱进,肖建.有创机械通气在重症脑出血患者中的临床应用[J].山东医药,2012,52(1):91-93.
- Gong C,Hoff JT,Keep RF. Acute inflammatory reaction following experimental intracerebral hemorrhage in rat[J]. Brain Res,2000,871(1):57-65.
- 毕向锋,张莉宏,高桂莲.脑出血患者微创钻孔血肿抽吸液化引流术后血清炎症因子水平的变化及其临床意义[J].中国综合临床.2010,26(5):529-531.
- 陈娣,唐洲平,张苏明.自发性脑出血早期血肿增大[J].国际脑血管病杂志.2007,15(11):829-833.

- Davis SM, Broderick J, Hennerici M, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage[J]. Neurology,2006,66(8):1175-1181.
- 方位刚.浅快呼吸指数、中心静脉血氧饱和度及其变化率对机械通气患者拔管成功率预测价值[J].内科急危重症杂志,2016,22(5):332-334.
- 江美娥,关健明,张克胜,等.颅脑疾病机械通气患者撤机的影响因素分析[J].内科急危重症杂志.2017,23(5):218-219.

(2017-08-14 收稿 2018-02-01 修回)