

静脉补铁联合还原性谷胱甘肽对维持性血液透析患者氧化应激的影响

张江淮

[摘要] 目的 观察维持性血液透析(MHD)患者在静脉补铁治疗肾性贫血的过程中,联合应用还原性谷胱甘肽(GSH)对体内氧化应激(OS)的影响。方法 选择MHD患者40例,随机分为静脉补铁组(Fe组)20例,静脉补铁联合GSH组(Fe+GSH组)20例,治疗8周后观察用药前后血红蛋白(Hb)、红细胞比容(Hct)、血清铁蛋白(SF)、转铁蛋白饱和度(TAST)以及血浆中丙二醛(MDA)、过氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等指标的变化。结果 治疗8周后,Fe组和Fe+GSH组Hb、Hct水平均较治疗前明显升高($P<0.01$),与Fe组相比,Fe+GSH组Hb、Hct水平改善明显,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗8周后Fe组和Fe+GSH组SF与TAST水平较治疗前显著增高($P<0.01$),Fe组和Fe+GSH组之间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗8周后,Fe组MDA较治疗前显著升高($P<0.05$),SOD、GSH-Px显著下降($P<0.05$),而Fe+GSH组各项氧化应激指标较治疗前无明显改变($P>0.05$),Fe组和Fe+GSH组之间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 静脉补铁可有效改善MHD患者贫血及缺铁,但也加剧了患者体内的氧化应激状态,联合应用GSH可有效抑制患者体内氧化应激状态。

[关键词] 血液透析;贫血;铁右旋糖酐复合物;氧化性应激;还原性谷胱甘肽

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2009.09.026

Effect of The combination of intravenous iron with reduced glutathione hormone supplementation on oxidative stress in hemodialysis Patients

Zhang Jianghua

Department of Nephrology The First People's Hospital of Hefei Hefei 230061

[Abstract] Objective To investigate the influence of the combination of intravenous iron with reduced glutathione hormone (GSH) supplementation on oxidative stress (OS) in patients undergoing maintenance hemodialysis (MHD). Methods 40 MHD patients were enrolled and randomly divided into intra-venous iron group (Fe group = 20) and intra-venous iron with GSH group (Fe+GSH group = 20). After 8 weeks their hematocrit (Hct), hemoglobin (Hb), serum ferritin (SF), transferrin saturation (TAST) and their redox markers were measured. These markers of OS included Plasma malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px). Results After 8 weeks, plasma Hb, HCT, SF and TAST levels increased significantly in Fe group and Fe+GSH group ($P<0.01$). Hb and Hct levels were significantly higher in Fe+GSH group compared with those in Fe group ($P<0.05$), but the changes of SF and TAST levels did not reach statistical significance. At the end of the study MDA were elevated significantly and SOD, GSH-Px were decreased markedly in Fe group ($P<0.05$) while the parameters showed no significant change in Fe+GSH group. But the difference of these OS markers between the two groups was statistically significant ($P<0.05$). Conclusion Intravenous iron administration is important aspects for managing the anemia of MHD patients. Intravenous iron supplementation also induces increased oxidative stress which is often already present in patients undergoing hemodialysis. GSH can significantly attenuate the OS induced by intravenous iron in patients.

[Key words] Hemodialysis; Anemia; Iron-Dextran complex; Oxidative stress; Reduced glutathione hormone

肾性贫血是维持性血液透析患者的重要并发症,直接影响其生活质量和生存率。近年来,重组人促红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, rHuEPO)的使用大大改善了患者的贫血,但与此同时,有学者发现接受EPO治疗的CRF患者常常发生铁缺乏,是导致EPO治疗肾性贫血效果差的主要原因。静脉补铁是最佳的补铁途径。研究表明,静脉补铁可以加剧MHD患者体内氧化应激^[1]。GSH是有效的氧自由基清除剂,因此我们在维持性血液透析伴有肾性贫血的患者应用静脉补铁治疗的同时联合应用GSH以观

察其对氧化应激的影响。

1 对象与方法

1.1 观察对象 观察对象为安徽医科大学第三附属医院肾脏内科血液透析中心维持性血液透析患者40例,年龄22~74岁,平均(50.76±12.7)岁;男性22例,女性18例;透析时间为18~69个月,平均(38.8±9.6)个月。随机分为2组:静脉补铁组(Fe组)20例,平均年龄(48.68±13.9)岁;静脉补铁联合还原性谷胱甘肽组(Fe+GSH组),平均年龄(52.84±9.4)岁;

血液透析每周 3 次,每次透析 4~4.5 h 均采用碳酸氢盐透析液,聚砜膜为 F6 透析器,血流量为 200~250 mL/min,透析液流量为 500 mL/min,透析器膜面积为 1.4~1.6 m²,KT/V>1.3。原发病慢性肾小球肾炎 18 例,高血压肾损害 9 例,糖尿病肾病 7 例,梗阻性肾病 3 例,尿酸性肾病 2 例,成人型多囊肾 1 例。并符合以下条件^[3]:① SF<300 μg/L 或 TSAT<25%;② Hb<90 g/L 或 Hct<27%;③ 4 周内未用过 rHuEPO 和铁剂,或既往曾使用 rHuEPO 和铁剂 3 个月以上疗效欠佳者且在本研究开始前已停药 4 周;④ 无铁剂过敏史;⑤ 无急性慢性失血、严重营养不良(血浆清蛋白<25 g/L);⑥ C-反应蛋白(C-reactive protein CRP)小于 20 mg/L;⑦ 治疗前血压控制良好(BP<140/90 mmHg);⑧ 在观察期间排除合并严重的感染、代谢紊乱、严重肝功能不全、急性左心衰、急性脑血管意外及肿瘤等患者。

1.2 药物 右旋糖酐铁静脉注射液(科莫非,珠海许瓦兹制药有限公司,批号:0636455-6);重组人促红细胞生成素(宁红欣,山西威奇达药业有限公司,批号:20070830-1);还原性谷胱甘肽(绿汀诺,上海绿叶制药股份有限公司,批号:200811401)。所有患者均继续使用常规用药。

1.3 治疗与观察方法 rHuEPO 治疗剂量为每周 80~120 U/kg 每周分 2 次皮下注射,在整个试验期间保持用量不变。如果患者的 Hb 达到目标值 120 g/L 或 Hct 达到 33%,则将 rHuEPO 用量减少至原剂量 2/3。F₀组给予静脉注射科莫非 100 mg 稀释于 100 mL 生理盐水中,透析开始 1 h 后从静脉壶由输液泵给予,维持时间至少 30 min 2 次/周。共 10 次。患者首次使用低分子右旋糖酐铁时,先用试验剂量,即将 25 mg 低分子右旋糖酐铁溶于 25 mL 稀释液在 15 min 之内输完,如果没有发生过敏样反应,余下剂量在 30 min 内输完。Fe+GSH 组另给予 GSH 1 200 mg 静脉滴注,每周 2 次。观察时间共 8 周。

1.4 病例退出标准 ① 临床怀疑铁负荷过量, SF>800 μg/L TSAT>50%;② 在铁剂治疗观察过程中因病情需要输血者;③ 观察过程中发生严重感染、心衰、严重营养不良者;④ 观察过程中发生严重不良反应者,如严重过敏反应等。

1.5 指标的检查 观察过程中无退出病例,试验前及观察 8 周后,全部观察对象均于透析前晨起空腹采静脉血,血红蛋白(Hb)、红细胞比容(Hct)、血清铁蛋白(SF)、转铁蛋白饱和度(TSAT)的检测均由安徽医科大学第三附属医院检验科完成。血浆 MDA SOD 采用

可见光分光光度法测定, GSH-Px 采用二硫代双硝基苯甲酸比色法检测检测。试剂盒购自南京建成生物工程研究所。其余项目均在本院实验室常规检测。

1.6 统计学方法 应用 SPSS13.0 统计软件对数据进行相关分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验, P<0.05 为有统计学意义。

2 结果

2.1 血常规指标 治疗 8 周后, F₀组和 Fe+GSH 组 Hb Hct 水平均较治疗前明显升高(P<0.01),与 F₀组相比, Fe+GSH 组 Hb、Hct 水平改善明显,差异有统计学意义(P<0.05)。见表 1。

表 1 血常规指标的比较 ($\bar{x} \pm s$, n=20)

组别	检测时间	Hb(g/L)	Hct(%)
F ₀ 组	治疗前	65.17±6.86	27.90±2.91
	8周后	79.12±7.67*	30.93±3.12*
Fe+GSH组	治疗前	67.83±5.84	28.73±2.42
	8周后	86.06±7.67*#	32.94±2.61*#

与治疗前比, * P<0.01; 治疗 8 周后与 F₀组相比, # P<0.05

2.2 铁相关指标 治疗 8 周后 F₀组和 Fe+GSH 组 SF 与 TAST 水平较治疗前显著增高(P<0.01), F₀组和 Fe+GSH 组之间比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见表 2。

表 2 铁相关指标的比较 ($\bar{x} \pm s$, n=20)

组别	检测时间	SF(μg/L)	TSAT(%)
F ₀ 组	治疗前	128.34±43.73	18.68±8.37
	8周后	395.88±62.07*	28.53±6.43*
Fe+GSH组	治疗前	134.66±52.24	19.41±7.16
	8周后	417.85±64.7*	30.73±6.83*

与治疗前比, * P<0.01

2.3 氧化应激指标 治疗 8 周后, F₀组 MDA 较治疗前显著升高(P<0.05), SOD GSH-Px 显著下降(P<0.05),而 Fe+GSH 组各项氧化应激指标较治疗前无明显改变(P>0.05), F₀组和 Fe+GSH 组之间比较,差异有统计学意义(P<0.05)。见表 3。

表 3 氧化应激指标的比较 ($\bar{x} \pm s$, n=20)

组别	检测时间	MDA (μmol/L)	SOD (U/ml)	GSH-Px (U/L)
F ₀ 组	治疗前	6.42±1.37	93.41±17.73	62.35±10.85
	8周后	10.79±1.83*	54.13±10.35*	35.84±13.32*
Fe+GSH组	治疗前	6.17±2.14	88.39±21.16	59.9±15.96
	8周后	7.43±1.52#	79.98±24.08#	55.79±17.47#

与治疗前比, * P<0.05; 治疗 8 周后与 F₀组相比, # P<0.05

3 讨论

肾性贫血是慢性肾衰竭患者最常见的并发症之

一,可引起一系列病理生理改变,严重影响患者的生活质量和预后。自从 rHuEPO应用以来,贫血已得到很大改善,但临床仍存在着许多其他影响因素,其中铁缺乏是 rHuEPO治疗肾性贫血疗效差的最主要的原因之一。由于摄入不足,丢失过多,以及 rHuEPO的应用增加了机体对铁的需求等原因, MHD患者普遍存在铁缺乏,而静脉铁剂在应用后能迅速与铁蛋白结合,被动员和释放入网状内皮系统,为骨髓红细胞的生成所利用,且不会通过高流量或高效透析膜清除。研究证实:静脉补铁可以有效地改善患者对 rHuEPO的反应,纠正贫血,并能减少 rHuEPO用量^[3]。

研究发现, MHD患者由于体内有大量氧化物堆积,造成体内多种代谢紊乱,存在透析膜的生物不相容性,透析液侧的内毒素、脂多糖或其他细胞因子使体内脂质过氧化、蛋白质变性、内皮细胞的损伤,从而使机体处于氧化应激状态,体内活性氧生成增加,循环氧化物含量升高。而静脉补铁对 MHD患者氧化应激具有诱导作用。Galle等^[4]研究证实,作为转换金属铁能催化氧自由基的产生,是羟自由基形成的主要来源。游离铁具有细胞毒性作用,具有催化活性的游离铁,可通过 Fenton反应催化产生代表活性氧的羟基和烷氧基,在过氧化氢或脂过氧化氢物出现时,触发脂质过氧化,引起机体氧化应激反应,导致组织及器官的功能障碍。Wanner等^[5]研究提示,静脉补铁后未与蛋白结合的自由铁可催化氧自由基的形成,导致组织细胞发生氧化应激损伤。Lin等^[6]研究表明,静脉补铁可以加剧 MHD患者体内氧化应激。然而,氧化应激又是 MHD患者心血管疾病、贫血、 β_2 -微球蛋白相关淀粉样变、感染、营养不良等透析相关并发症的重要致病因素^[7]。

GSH是重要的细胞膜自由基清除剂之一,其能提供含巯基的半胱氨酸,它可以通过巯基与体内的自由基结合,转化为易代谢的酸类物质,从而加速自由基的排泄。补充外源性 GSH能提高红细胞内 GSH水平,可降低血浆氧化型谷胱甘肽的浓度及氧化型谷胱甘肽与还原性型谷胱甘肽比值,从而稳定红细胞膜,降低红细胞的溶血性,延长红细胞寿命。

我们在静脉补铁治疗 MHD患者肾性贫血的过程中联合应用了还原性谷胱甘肽, GSH-Px和 SOD是体内重要氧自由基清除剂,可清除 O_2^- , H_2O_2 , $1OOH$ 等氧自由基, GSH-Px和 SOD量的多少是衡量机体抗氧化能力大小的重要因素。血浆 MDA水平升高表明脂质过氧化作用增强, GSH-Px和 SOD水平下降提示抗

氧化能力的减低^[8]。我们的研究结果表明,静脉补充右旋糖酐铁可以有效纠正 MHD患者体内铁缺乏,改善 rHuEPO的治疗效果,明显提高患者 Hb Hct水平,改善贫血状态。而联合应用 GSH较 Fe组相比, GSH在不影响体内储存铁与铁相关指标的情况下,进一步改善患者贫血,考虑原因为补充外源性 GSH能提高红细胞内 GSH水平,可降低血浆氧化型谷胱甘肽的浓度及氧化型谷胱甘肽与还原性谷胱甘肽比值,从而稳定红细胞膜,降低红细胞的溶血性,延长红细胞寿命有关。因此本实验尚显示 GSH可以有效地抑制静脉补铁后诱导的 MHD患者体内氧化应激指标的进一步加重,加强体内抗氧化能力。

总之,本研究结果表明,静脉补铁可有效改善 MHD患者贫血及缺铁,但也加剧了患者体内的氧化应激状态。联合应用还原性谷胱甘肽可有效抑制患者体内氧化应激状态,同时进一步改善患者贫血。

参考文献

- [1] Lin PS, Wei YH, Yu YL, et al. Enhanced oxidative stress in hemodialysis patients receiving intravenous iron therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(11): 2 680—2 687.
- [2] 鲁维维, 袁伟杰, 许静, 等. 静脉补铁对维持性血液透析患者微炎症及氧化应激状态的影响, 2005 21 (5): 295—299.
- [3] Macdougall IC, Tucker B, Thompson J, et al. A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 1996; 50(5): 1 694—1 699.
- [4] Galle J, Seibold S. Has the time come to use antioxidant therapy in uraemic patients? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(8): 1 452—1 455.
- [5] Galle J, Wanner C. Oxidative stress and vascular injury—relevant for atherogenesis in uraemic patients? *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(12): 2 480—2 483.
- [6] Lin PS, Wei YH, Yu YL, et al. enhanced oxidative stress in hemodialysis patients receiving intravenous iron therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(11): 2 680—2 687.
- [7] Galli F, Ronco C. Oxidant stress in hemodialysis. *Nephron* 2000; 84(1): 1—5.
- [8] Wilko—Sarsat V, Gausson V, Nguyen AT, et al. AOPP—induced activation of human neutrophil and monocyte oxidative metabolism: a potential target for N—acetylcysteine treatment in dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 64(1): 82—91.

(2009-04-10 收稿 2009-05-20 修回)