还原型谷胱甘肽对高胆红素血症合并肾功能衰竭 透析患者血清微炎症、氧化应激反应 及肾功能的影响

薛晓霞1 薛冬霞2

1.陕西省核工业二一五医院肾内科,陕西咸阳 712000;2.陕西省韩城市人民医院肾内科,陕西韩城 715400

[摘要] 目的 分析还原型谷胱甘肽对高胆红素血症合并肾功能衰竭透析患者血清微炎症、氧化应激反应及肾功能的影响。 方法 筛选 2012 年 1 月~2014 年 12 月在陕西省核工业二一五医院接受维持性血液透析的终末期肾功能衰竭合并高胆素血症患者 72 例为研究对象,将其随机分为小剂量组、中剂量组、大剂量组,分别给予还原型谷胱甘肽 500、1000、1500 mg 静脉滴注;另选取健康体检者 20 名作为对照组。检测小剂量组、中剂量组、大剂量组治疗前后血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、晚期蛋白氧化终产物 (AOPP)、丙二醛 (MDA)及血尿素氮 (BUN)、血肌酐 (Scr)水平,并将其与对照组比较。 结果 治疗前,小剂量组、中剂量组、大剂量组hs-CRP、TNF- α 、AOPP、MDA、BUN、Scr 水平比较差异无统计学意义 (P>0.05),且 hs-CRP、TNF- α 、AOPP、MDA 水平均高于对照组,BUN、Scr 水平低于对照组,差异均有统计学意义 (P>0.05);治疗后,小剂量组hs-CRP、MDA、Scr 水平与治疗前比较差异无统计学意义 (P>0.05),而 TNF- α 、AOPP 水平则显著下降,BUN 水平显著上升 (P<0.05);治疗后,中剂量组、大剂量组各项指标组间比较差异均无统计学意义 (P>0.05),但与小剂量组比较差异均有统计学意义 (P<0.05)。与治疗前比较,中剂量组与大剂量组治疗后hs-CRP、TNF- α 、AOPP、MDA 水平均显著下降,BUN、Scr 水平均显著上升 (P<0.05)。 结论 对于行血液透析的终末期肾功能衰竭患者,选择适当剂量的外源性还原型谷胱甘肽进行静脉滴注,可有效抑制微炎症与氧化应激反应,起到逆转肾功能衰竭的作用。[关键词] 谷胱甘肽;血液透析;肾功能衰竭

[中图分类号] R692.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-7210(2015)09(b)-0122-04

Effect of reduced glutathione on serum microinflammation, oxidative stress response and renal function of hemodialysis patients with hyperbilirubinemia and renal failure

XUE Xiaoxia¹ XUE Dongxia²

1.Department of Nephrology, 215 Hospital of Nuclear Industry, Shaanxi Province, Xianyang 712000, China; 2.Department of Nephrology, Hancheng People's Hospital, Shaanxi Province, Hancheng 715400, China

[Abstract] Objective To analyze the effect of reduced glutathione on serum microinflammation, oxidative stress response and renal function of hemodialysis patients with hyperbilirubinemia and renal failure. Methods Seventy two cases of patients with terminal stage renal failure and hyperbilirubinemia who received maintenance hemodialysis in 215 Hospital of Nuclear Industry from January 2012 to December 2014 were screened as research objects, they were randomly divided into low-dose group, medium-dose group and high-dose group, and they were given 500, 1000, 1500 mg of reduced glutathione intravenous drip; 20 healthy cases were selected as control group. The levels of high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor α (TNF- α), advanced oxidation protein products (AOPP), malondialdehyde (MDA), blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (Scr) before and after treatment in low-dose group, medium-dose group and high-dose group were detected and compared with those of control group. Results Before treatment, the levels of hs-CRP, TNF- α , AOPP, MDA, BUN, Scr in low-dose group, medium-dose group and high-dose group had no statistically significant differences (P > 0.05), and the levels of hs-CRP, TNF- α , AOPP, MDA were all higher than those of control group, the levels of BUN, Scr were all lower than those of control group, the differences were all statistically significant (all P < 0.05). After treatment, the levels of hs-CRP, MDA, Scr in low-dose

[作者简介] 薛晓霞(1976.8-),女,副主任医师;研究方向:肾脏内科临床及血液净化。

group had no statistically significant differences compared with before treatment (P > 0.05), while the lev-

els of TNF- α , AOPP were decreased significantly, the level of BUN was increased significantly (P < 0.05); After treatment, there were no statistically significant differences of the above indexes between medium-dose group and highdose group (P > 0.05), while there were statistically significant differences of the two groups compared with low-dose group (P < 0.05). Compared with before treatment, the levels of hs-CRP, TNF- α , AOPP, MDA after treatment in medium-dose group and high-dose group were all decreased, the levels of BUN, Scr were all increased significantly (P < 0.05). Conclusion For patients with terminal stage renal failure who receive hemodialysis, the selection of proper dose of exogenous reduced glutathione for intravenous drip can effectively inhibit microinflammation and oxidative stress response, which plays a role of reversing renal failure.

[Key words] Glutathione; Hemodialysis; Renal failure

急性肾功能衰竭伴发高胆红素血症是肝移植术 后的严重并发症,对肝肾功能的危害极大,应及时进 行血液透析,置换血浆,逆转急性肾功能衰竭[1-3]。对于 终末期肾病患者而言,血液透析改变了血流动力学状 态,透析膜可能引发不相容性,从而使体内的微炎症、 氧化应激反应被加重,其后果是进展性动脉粥样硬化 等严重心血管疾病的发生[4-5]。研究表明,还原型谷胱 甘肽可有效降低血液透析的副作用[6-7],本组以静脉滴 注还原型谷胱甘肽的方式对终末期肾病行血液透析 的患者进行治疗,观察其体内的微炎症、氧化应激状 态,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 病例纳入与排除标准

纳入标准:①符合慢性肾脏病(CKD)4~5期的诊 断标准;②术后血清胆红素峰值达 342 μmol/L 以上; ③已进入维持性血液透析期,维持性透析 6~36 个月; ④知情且同意者。排除标准:①近6个月曾使用免疫 抑制剂、激素,近1个月有输血史或曾使用抗氧化药 物、他汀类药物者:②合并急性感染、心力衰竭、肿瘤、 病毒性肝炎、血管炎等患者;③近3个月有手术、外伤 者。剔除研究过程中发生严重不良反应以及中途退出 研究者。

1.2 一般资料

按以上标准,本研究共纳入研究对象 72 例,研究 对象均为 2012 年 1 月~2014 年 12 月在陕西省核工 业二一五医院(以下简称"我院")接受维持性血液透 析的肾功能衰竭合并高胆素血症患者,其中,男39例, 女 33 例;平均年龄(54.7±8.8)岁;慢性肾小球肾炎 31 例,慢性间质性肾炎 14 例,糖尿病肾病 13 例,高 血压肾病 10 例,良性小动脉性肾硬化 4 例。将其随机 分为大剂量组、中剂量组、小剂量组,每组24例。另选 取 20 例我院同期健康体检者作为对照组,各组年龄、性 别、体重等一般资料比较差异无统计学意义(P > 0.05). 具有可比性,见表1。

表 1 各组一般资料比较

组别	例数	年龄(岁, <u>x</u> ±s)	性别(例,男/女)	体重(kg,x±s)
对照组	20	52.7±7.8	11/9	57.4±7.9
小剂量组	24	54.8±9.2	13/11	57.3±8.1
中剂量组	24	54.1±8.2	14/10	56.8±7.6
大剂量组	24	54.5±8.7	12/12	56.6±8.2

1.3 治疗方法

研究开始前,大剂量组、中剂量组、小剂量组患者 均已开始进行标准流程的透析治疗,透析机为 Fresenous(4008s),血液透析器(德国贝朗公司),透析膜为 一次性聚醚砜膜,面积 1.4 m²;透析液为碳酸氢盐,流 量为 500 mL/min。血管通路设置为 A-V 内瘘,血流量 180~210 mL/min。每周行 3 次透析治疗,同时给予低 分子肝素抗凝、降血压、控制代谢等常规治疗。研究开 始后,小剂量组、中剂量组、大剂量组分别将还原型谷 胱甘肽(商品名:阿托莫兰)500、1000、1500 mg 加入 500 mL 葡萄糖注射液中,静脉滴注,20~30 滴/min,每天 1次,疗程4周。

1.4 检测指标

三个治疗组在治疗前及治疗结束后清晨采集空 腹静脉血2 mL,置于速凝管中,用于生化检测;再采集 5 mL静脉血,加入离心管中(装有抗凝剂),混匀后 以3000 r/min 的转速离心 5 min,将下层血浆置于 EP 管中,保存于-70℃的冰箱待测。对照组以同样的方法 采集空腹静脉血。

以全自动血浆蛋白分析仪(德灵-型)及全自动 生化分析仪(日立 7600-010 型)完成对血清超敏 C 反 应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、丙二醛 (MDA)及血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)的检测。其 中,hs-CRP 以乳胶增强透射免疫比浊法测定,TNF-α 以放射免疫法测定,MDA 以硫代巴比妥酸法测定。采 用 Acclaim 液相色谱仪、1640 型电化学检测器与紫外 分光光度计测定晚期蛋白氧化终产物(AOPP)。

1.5 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 15.0 进行统计分析,计量

· 药物与临床 ·

资料以均数±标准差(\bar{x} ±s)表示,先行正态检验和方差 齐性检验,符合正态分布者两两比较行独立样本 t 检验,多样本间行单因素方差分析,不符合正态分布或 方差不齐者,行秩和检验。以 P < 0.05 为差异有统计 学意义。

2 结果

2.1 三组炎症及氧化应激指标比较

治疗前,小剂量组、中剂量组、大剂量组 hs-CRP、TNF- α 、AOPP、MDA 水平比较差异均无统计学意义 (P > 0.05),但均高于对照组,差异均有统计学意义 (均 P < 0.05)。治疗 4 周后,小剂量组 hs-CRP、MDA 与治疗前比较差异无统计学意义 (P > 0.05),而 TNF- α 、AOPP则显著下降 (P < 0.05),但仍旧高于对照组 (P < 0.05);治疗 4 周后,中剂量组与大剂量组 hs-CRP、TNF- α 、AOPP、MDA 水平均显著低于小剂量组 (P < 0.05),但两组组间差异无统计学意义 (P > 0.05)。与治疗前比较,中剂量组与大剂量组 hs-CRP、TNF- α 、AOPP、MDA 水平均显著下降 (P < 0.05),但其 hs-CRP、TNF- α 、AOPP 仍旧高于对照组 (P < 0.05),而 MDA 已降至正常范围 (与对照组比较,P > 0.05)。见表 2。

表 2 三组炎症及氧化应激指标比较(x̄±s)

40 Pil	例数	hs-CRP	TNF-α	AOPP	MDA
组别		(mg/L)	(ng/mL)	$(\mu mol/L)$	$(\mu \text{mol/L})$
对照组	20	2.21±0.52	2.44±1.03	89.28±15.17	3.42±1.63
小剂量组	24				
治疗前		7.18±1.62*	8.95±3.07*	189.60±17.81*	7.66±2.15*
治疗后		6.70±0.78*	$6.72{\pm}1.31^{*\vartriangle}$	147.52±19.26*△	6.13±1.43*
中剂量组	24				
治疗前		7.25±1.80*	8.87±2.88*	182.21±19.24*	7.43±1.99*
治疗后		4.47±1.01 [*] △▲	5.24±1.38 ^{*△}	133.67±17.41*△▲	4.35±1.08 [△]
大剂量组	24				
治疗前		7.54±1.76*	9.13±3.14*	179.23±16.49*	7.78±3.04*
治疗后		4.14±1.05 ^{*△}	5.18±1.23 ^{*△}	129.18±16.93*△▲	3.97±1.04 [△]

注:与对照组比较,*P < 0.05;与本组治疗前比较, $^{\triangle}P$ < 0.05;与小剂量组比较, $^{\blacktriangle}P$ < 0.05;hs-CRP:血清超敏 C 反应蛋白;TNF- α :肿瘤坏死因子 α ;AOPP:晚期蛋白氧化终产物;MDA:丙二醛

2.2 三组肾功能比较

治疗前,小剂量组、中剂量组、大剂量组 BUN、Scr 均显著低于对照组,差异均有统计学意义(均P < 0.05)。治疗 4 周后,小剂量组 BUN 显著上升(P < 0.05),而 Scr 未见显著变化(P > 0.05);治疗 4 周后,中剂量组、大剂量组 BUN、Scr 均高于小剂量组(P < 0.05),但两组组间差异无统计学意义(P > 0.05)。与治疗前比较,中剂量组、大剂量组 BUN、Scr 均显著上升(P < 0.05),但仍旧低于对照组(P < 0.05)。见表 3。

表 3 三组肾功能比较(x±s)

组别	例数	BUN(mmol/L)	$Ser(\mu mol/L)$
对照组	20	9.84±3.21	103.35±24.13
小剂量组	24		
治疗前		5.32±3.26*	78.15±34.01*
治疗后		6.25±3.32*△	81.76±11.43*
中剂量组	24		
治疗前		5.26±3.43*	77.30±33.18*
治疗后		7.68±3.51*△▲	93.68±12.38 ^{*△}
大剂量组	24		
治疗前		5.39±3.18*	75.45±34.35*
治疗后		7.71±3.65*△▲	94.15±14.52*△▲

注:与对照组比较, $^*P < 0.05$;与本组治疗前比较, $^{\triangle}P < 0.05$;与小剂量组比较, $^{\clubsuit}P < 0.05$;BUN:血尿素氮;Ser:血肌酐

3 讨论

研究表明,体内胆红素超过 30 μmol/L 时,患者 罹患神经功能性失调及心血管疾病的概率增加。肝移 植术后,急性肾功能衰竭伴发高胆红素血症是术后的 严重并发症,极易引起肾性高血压,增加颅脑及全身 出血的危险[8-10]。因此,应及时进行血液透析,置换血 浆,防止病情进一步恶化。对于终末期肾病患者而言, 由于血液透析改变了患者的血流动力学状态,以及透 析膜可能引发的不相容性等,其体内的微炎症、氧化 应激反应随着血液透析的进行而加重,主要表现为 体内过氧化产物、炎症因子水平、晚期蛋白化产物的 水平增高,如 hs-CRP、TNF-α、AOPP、MDA 等。其中, hs-CRP 是低水平炎症的敏感标志物,是预测心血管 并发症的重要指标;AOPP 是最新发现的尿毒症毒 素,其是各种蛋白质氧化终产物的总称,可促进炎性 反应,激发中性粒子的呼吸,导致更严重的氧化应激 反应。而 hs-CRP、AOPP 均可促进 TNF-α、MDA 等的 产生,活化单核细胞,放大氧化应激反应,从而导致严 重的心血管疾病[11-13]。本研究表明,研究开展前,处 于透析期的小剂量组、中剂量组、大剂量组患者的 hs-CRP、TNF-α、AOPP、MDA 均高于对照组,差异均 有统计学意义(P < 0.05),说明血液透析确会加重肾病 患者的微炎症及氧化应激反应,其可能的机制为[14-15]: ①肾功能衰竭导致机体抗氧化能力下降,降低了肠道 黏膜对内毒素的屏障作用,从而导致多种促炎症代谢 产物的滞留。②血液透析膜的相容性差、透析液污染、 通路炎症、代谢紊乱等均可能导致体内微炎症反应。 ③炎症活化因子通过白细胞膜上的氧化酶复合物加 大了氧化应激反应。

细胞保护剂可减少血液透析对炎性反应的作用,研究表明,还原型谷胱甘肽正是血液透析的一种有效的细胞保护剂。还原型谷胱甘肽是人体细胞质自然合成的一种三肽,包含谷氨酸、半胱氨酸、甘氨酸及巯基(-SH),广泛存在于人体细胞中,是一种重要的抗氧

化物质[16-17]。谷胱甘肽的巯基结合体内自由基,避免蛋 白质或酶中的巯基被氧化;同时,其还可激活多种酶, 促进脂肪、糖类、蛋白质的代谢,降低血浆内皮素水 平,从而起到减轻微血管损伤的作用;此外,谷胱甘肽 还可结合嗜电子毒物,从而阻断毒物对 DNA、RNA 的 损害。总之,还原型谷胱甘肽不仅可以控制氧化应激 反应状态,还可抑制炎症因子的活化水平[18-20]。终末期 肾病血液透析治疗时,患者体内的微炎症反应、氧化 应激反应消耗了大量的内源性谷胱甘肽,因而适当补 充外源性谷胱甘肽可降低对组织细胞的损伤[21-24]。

本研究表明,中剂量组与大剂量组在使用外源 性谷胱甘肽配合透析治疗 4 周后,其 hs-CRP、 $TNF-\alpha$ 、 AOPP、MDA 均有了显著下降,BUN、Scr 显著上升,与 治疗前比较,差异均有统计学意义(P < 0.05),尤其是 MDA 与对照组比较未见显著差异,说明已恢复至正 常水平。但是,治疗后,小剂量组的 hs-CRP、MDA、Scr 与治疗前比较未见明显变化、仅 TNF-α、AOPP 有显 著下降,BUN 显著上升(P < 0.05);说明静脉滴注小 剂量(500 mg/500 mL 葡萄糖注射液)的还原型谷胱甘 肽并不能取得理想的疗效;而中剂量(1000 mg)、大剂 量(1500 mg)治疗后的 6 项指标均无显著差异(P > 0.05),且均优于小剂量组,说明只有当外源性谷胱甘 肽的剂量达到一定水平后,其对微炎症、氧化应激反 应的抑制,对肾功能的保护才有明显的成效。但是具 体剂量犹未可知,本组缺乏大样本数据,需进一步进 行研究。此外,此外,本组研究使用外源性谷胱甘肽的 研究周期为 4 周,除 MDA 外,其余指标均未降至正常 范围。若延长治疗周期,上述指标能否均恢复至正常 水平,也有待进一步的研究。

综上所述,对于行血液透析的肾功能衰竭患者, 静脉滴注适当剂量的外源性还原型谷胱甘肽,可降低 患者体内 hs-CRP、TNF-α、AOPP、MDA 水平, 促进 BUN、Ser的恢复。

[参考文献]

- [1] 张宝珍.新生儿重症高胆换血治疗前后心肌酶谱变化研 究[D].太原:山西医科大学,2014.
- [2] 孙长琴.新生儿高胆红素血症研究新进展[J].海南医学, 2009, 20(5): 296-299.
- [3] 张荣,张永艳,孙大权.高胆红素血症新生儿肝功能与心 肌酶检测的临床观察[J].实用医技杂志,2008,15(31): 4395-4396.
- [4] 张国玲.维持性血液透析患者微炎症状态的相关性研究及 ACEI 类药物的干预作用[D].石家庄:河北医科大学,2013.
- [5] 李立.维持性血液透析患者微炎症状态与血管通路功能 丧失的相关性研究[D].南京:东南大学,2006.
- [6] 贾贞,王丹,游松.谷胱甘肽的研究进展[J].沈阳药科大 学学报,2009,26(3):238-242.
- [7] Fiderkiewicz B, Rydzewska-Rosoxowska A, Myśliwiec M, et al. Factors associated with irritable bowel syndrome

- symptoms in hemodialysis patients [J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(15): 1976–1981.
- [8] An Y, Xiao YB, Zhong QJ, et al. Hyperbilirubinemia after extracorporeal circulation surgery: a recent and prospective stud v [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(41):6722-6726.
- [9] Duan ZJ, Li LL, Ju J, et al. Treatment of hyperbilirubinemia with blood purification in China [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(46): 7467-7471.
- [10] Zhao Lidong, Wei Xiaoquan, Cong Tao, et al. Hyperbilirubinemia and auditory neuropathy [J]. J Otol, 2013,8
- [11] Eva Sticova, Milan Jirsa. New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(38):6398-6407.
- [12] Jain P, Nijhawan S. Occult hepatitis C virus infection is more common than hepatitis B infection in maintenance hemodialysis patients [J]. World J Gastroenterol, 2011, 14 (14):2288.
- [13] Montasser D, Bahadi A, Zajjari Y, et al. Infective endocarditis in chronic hemodialysis patients: experience from Morocco [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2011, 22(1):160.
- [14] 黄泳璋.血液灌流联合血液透析对维持性血液透析患 者毒素清除作用和临床疗效的研究[D].广州:广州医 科大学,2012.
- [15] 张娟.维持性血液透析对脾肾气虚兼湿浊证尿毒症患 者中医证候及调节性 T 细胞的影响[D].福州:福建中 医药大学,2013.
- [16] 柯从玉,孟祖超.谷胱甘肽键合柱对变性核糖核酸酶的 复性研究[J].高等学校化学学报,2012,33(5):925-930.
- [17] 杨培慧,齐剑英,冯德雄,等.谷胱甘肽的应用及其检测 方法[J].中国生化药物杂志,2002,23(1):52-54.
- [18] Gaitanarou E, Seretis E, Xinopoulos D, et al. Immunohistochemical localization of glutathione S-transferase-pi in human colorectal polyps [J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(26):4179-4184.
- [19] 段喜华,唐中华,郭晓瑞.植物谷胱甘肽的生物合成及 其生物学功能[J].植物研究,2010,52(1):98-105.
- [20] 陆莲英.急危重症肾功能衰竭血液净化透析患者颈内静 脉置管护理体会[J].中国医学创新,2013,10(36):55-56.
- [21] 石春珍,王水华.扶正化毒方对糖尿病肾病维持性血液 透析患者血液高凝状态的影响[J].中国实验方剂学杂 志,2014,20(19):206-209.
- [22] 李卓,张鸿,史伟,等.高通量血液透析治疗对糖尿病肾 病血液透析患者预后的影响[J].现代医院,2014,14(12): 35-36,39.
- [23] 庄巧瑜,谢扬.细节管理在终末期糖尿病肾病血液透析 护理中的应用[J].现代医院,2013,13(11):77-79.
- [24] Song Q, Luo Z, Tong XM, et al. Glutathione as the end capper for cyclodextrin/PEG polyrotaxanes [J]. Chin J Polym Sci, 2014, 32(8): 1003-1009.

(收稿日期:2015-04-10 本文编辑:张瑜杰)