

不同残余肾功能腹膜透析患者氧化应激状态的比较分析

韩素英 李培仑

新疆喀什地区第一人民医院血液净化中心, 新疆喀什 844000

[摘要] 目的: 比较不同残余肾功能(RRF)腹膜透析患者的氧化应激状态, 探讨肾功能对患者氧化应激状态的影响。方法: 将我院2014年8月至2017年8月收治的175例接受腹膜透析的尿毒症患者纳入观察组, 将同期60名健康体检者纳入对照组, 并按照患者RRF, 分为肾功能残余组($RRF \geq 1 \text{ mL/min}$)、无肾功能残余组($RRF < 1 \text{ mL/min}$)。对比三组受试者氧化应激指标的差异, 并分析上述指标与患者其他生理指标的相关性。结果: 观察组SOD、GSH-Px低于对照组, 其MDA、AOPP高于后者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。175例患者中, 118例 $RRF \geq 1 \text{ mL/min}$, 其余57例无肾功能残余。肾功能残余组AOPP、ALB、KT/V、CCr高于无肾功能残余组, 其SCr、hsCRP低于后者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。AOPP与SCr、hsCRP呈负相关, 与KT/V、CCr呈正相关($P < 0.05$)。结论: 接受腹膜透析的患者普遍处于高水平氧化应激状态, 随着RRF的下降, 其氧化应激状态逐渐加剧。注重患者RRF的调控, 有望为氧化应激状态的改善及相关并发症的预防提供新的思路。

[关键词] 残余肾功能; 腹膜透析; 氧化应激状态; 对照研究

中图分类号: R692 文献标识码: A 文章编号: 2095-5200(2018)04-111-03

DOI: 10.11876/mimt201804045

腹膜透析是临床治疗终末期肾病方法之一^[1]。终末期肾病患者普遍处于高水平氧化应激状态, 体内活性氧自由基等高活性分子产生过多, 往往导致组织细胞损伤, 进而引发心血管、神经系统等并发症, 加剧肾间质纤维化过程^[2-3]。文献报道, 腹膜透析患者体内晚期氧化蛋白产物(AOPP)与残余肾功能(RRF)有关^[4]。因此, 我们设计了研究方案, 进一步了解RRF与患者氧化应激状态的关系, 现将研究方法及结论予以总结。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究时间为2014年8月至2017年8月, 观察组为我科175例接受持续性不卧床腹膜透析尿毒症患者, 使用PD双联系统1.5%~4.25%葡萄糖透析液(美国Baxter公司)。同时, 抽取60名健康体检者, 纳入对照组。受试者均未合并各类急慢性感染、恶性肿瘤, 近期无激素或免疫抑制剂治疗史。本研究已征得我院医学伦理委员会批准, 受试者均知情同意并签署书面协议。观察组按照RRF再进行分组, $RRF \geq 1 \text{ mL/min}$ 者入肾功能残余组, $RRF < 1 \text{ mL/min}$ 者入无肾功能残余组。

1.2 检查指标

受试者晨起空腹抽取肘静脉血5mL, 室温静置30min后, 以3000 r/min离心10min, 取血清, 置于EP管内, 使用双抗体夹心法^[5], 对其血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽-过氧化物酶(GSH-Px)、AOPP进行测定, 试剂盒均由南京建成生物工程研究所提供。检

测白蛋白(ALB)、尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)、超敏C反应蛋白(hsCRP)。

$RRF = (\text{肾尿素清除率} + \text{尿肌酐清除率}) / 2$ 。每周尿素清除指数(KT/V)及每周肌酐清除率(CCr)计算参照文献[6]。

1.3 统计学分析

对本临床研究的所有数据采用SPSS 22.0进行分析, 性别、合并症等计数资料以(n)表示, 并采用 χ^2 检验, 年龄、血清氧化应激指标等计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 并采用t检验, 相关性分析采用Pearson法, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组氧化应激状态比较

观察组SOD、GSH-Px低于对照组, 其MDA、AOPP高于后者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 观察组与对照组氧化应激状态比较($\bar{x} \pm s$)

指标	观察组(n=175)	对照组(n=60)	P值
SOD(U/mL)	61.25 ± 9.83	311.29 ± 34.87	< 0.05
MDA(nmol/mL)	2.81 ± 0.64	1.15 ± 0.30	< 0.05
GSH-Px(U/mL)	99.15 ± 16.58	167.59 ± 35.83	< 0.05
AOPP(pmol/L)	142.65 ± 41.07	84.81 ± 19.52	< 0.05

2.2 肾功能残余组与无肾功能残余组氧化应激状态及其他生理指标比较

175例患者中, 118例 $RRF \geq 1 \text{ mL/min}$, 其余57例无肾功能残余。肾功能残余组AOPP、ALB、KT/V、CCr高于无肾功能残余组, 其SCr、hsCRP低于后者, 差异有统计

学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 肾功能残余组与无肾功能残余组氧化应激状态及其他生理指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	肾功能残余组 (n=175)	无肾功能残余组 (n=60)	P 值
SOD (U/mL)	63.15 ± 9.06	60.41 ± 8.37	> 0.05
MDA (nmol/mL)	2.65 ± 0.49	2.73 ± 0.50	> 0.05
GSH-Px (U/mL)	104.26 ± 11.37	98.27 ± 12.46	> 0.05
AOPP (pmol/L)	161.35 ± 29.41	128.59 ± 25.38	< 0.05
ALB (g/L)	34.15 ± 6.24	30.87 ± 8.23	< 0.05
BUN (mmol/L)	24.26 ± 5.81	25.37 ± 7.99	> 0.05
SCr (umol/L)	852.10 ± 266.14	1152.34 ± 295.68	< 0.05
hsCRP (mg/L)	6.81 ± 1.34	9.45 ± 2.60	< 0.05
KT/V	2.01 ± 0.53	1.58 ± 0.31	< 0.05
CCr (L/W)	66.37 ± 21.45	41.35 ± 10.80	< 0.05

2.3 相关性分析

Pearson 相关性分析示, AOPP 与 SCr、hsCRP 呈负相关, 与 KT/V、CCr 呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 氧化应激指标与其他生理指标的相关性分析 (r 值)

指标	BUN	SCr	hsCRP	KT/V	CCr
SOD	-0.121	-0.175	-0.139	0.158	0.142
MDA	0.095	0.122	-0.085	-0.129	-0.058
GSH-Px	-0.108	-0.168	-0.099	0.187	0.099
AOPP	-0.116	-0.639*	-0.525*	0.703*	0.618*

注: * $P < 0.05$

3 讨论

RRF 是指终末期肾病患者残余肾小球滤过率, 其功能包括清除机体毒素、维持体液平衡、调控钙磷代谢、分泌促红细胞生成素等, 是决定腹膜透析是否成功的关键因素, 也是影响患者预后与生活质量的重要环节^[7-8]。大量研究显示, 终末期肾病患者腹膜透析期间较高的并发症发生率及死亡风险不仅与吸烟、感染等传统危险因素有关, 剧烈的氧化应激反应也是引发组织损伤、加剧肾功能衰竭风险的重要原因之一^[9]。因此, 了解 RRF 对腹膜透析患者氧化应激状态的影响, 对于指导患者氧化应激状态的判断、调整临床干预策略有着重要意义。

此次研究数据对比, 观察组 SOD、GSH-Px 低于对照组, 其 MDA、AOPP 高于后者。SOD 是机体抗氧化应激的第一道防线, 主要通过催化超氧阴离子自由基转变为过氧化氢, 并促使过氧化氢转变为 O_2 及 H_2O , 实现对氧自由基的完全灭活^[10], 故低水平 SOD 意味着机体抗氧化能力受限; GSH-Px 可催化谷胱甘肽转变为氧化型谷胱甘肽, 从而使有毒的过氧化物还原为无毒羟基化合物, 对于保护细胞膜结构、功能有着重要作用^[11], 血清 GSH-Px 水平下降亦与机体抗氧化能力不足有关。MDA 具有细胞毒性, 可对线粒体呼吸链复合物及线粒体内关键酶活性造成负面影响, 血清高水平 MDA 意味着患者处于严重氧化应激状态, 而 MDA 升高、SOD 降低也被认为是机体抗氧化与过氧化平衡破坏的重要标志^[12-13]; AOPP 是次氯酸或氯胺等氧化应激产

物与血清白蛋白发生氧化反应后生成的蛋白类物质, 既往研究发现, AOPP 与肥胖、胰岛素抵抗、糖尿病、乳腺癌、溃疡性结肠炎等疾病的发生相关^[14], 且高水平 AOPP 可诱导白细胞介素-1 (IL-1)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等炎症因子的大量释放^[15], 因此, AOPP 不仅可反映机体氧化应激状态, 还可作为促进炎症活性的蛋白类致病因子, 参与患者动脉粥样硬化、免疫功能紊乱、透析相关淀粉样变等并发症的发生与发展。

进一步观察不同 RRF 腹膜透析患者氧化应激状态, 结果显示, 除 AOPP 外, 不同 RRF 患者其他氧化应激指标比较均未见明显差异, 这可能与 AOPP 通过腹膜由循环系统进入腹腔并导致腹膜炎状态加剧有关^[16], 同时, 上述变化可造成机体多种信号传递系统过度激活, 进而引发腹膜间皮细胞肥大、早衰、凋亡等病理生理改变, 而腹膜间皮细胞受损一方面可导致腹膜纤维化形成加速, 另一方面也可对透析效能带来严重负面影响^[17]。有研究得出, RRF 每下降 1 mL/min, 患者死亡率即上升 12%^[18]。

相关性分析也显示, AOPP 与 SCr、hsCRP 呈负相关, 与 KT/V、CCr 呈正相关, 进一步说明氧化应激状态不仅与体内毒素滞留密切相关, 也参与了腹膜透析患者容量超负荷、炎症反应的发生与发展。无肾功能残余者血清 AOPP 浓度明显下降, 并伴有容量超负荷、炎症反应的加剧, 强调 RRF 的调控及氧化应激状态的干预, 可能是改善患者生存质量的重要手段, 值得进一步关注。

参考文献

- [1] TOUSSAINT N D, MCMAHON L P, DOWLING G, et al. Introduction of renal key performance indicators associated with increased uptake of peritoneal dialysis in a publicly funded health service[J]. *Perit Dial Int*, 2017, 37(2): 198-204.
- [2] HU S L, JOSHI P, KAPLAN M, et al. Rapid Change in Residual Renal Function Decline Is Associated with Lower Survival and Worse Residual Renal Function Preservation in Peritoneal Dialysis Patients[J]. *Perit Dial Int*, 2017, 37(4): 477-481.
- [3] SZETO C C, KWAN B C H, CHOW K M, et al. Predictors of residual renal function decline in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis[J]. *Perit Dial Int*, 2015, 35(2): 180-188.
- [4] 陈吉林, 史全明, 赵久阳, 等. 晚期氧化蛋白产物通过活性氧诱导人腹膜间皮细胞 TGF- β 1 的表达 [J]. *中国血液净化*, 2008, 7(7):370-374.
- [5] SIKANETA T, WU G, ABDOLELL M, et al. The trio trial—a randomized controlled clinical trial evaluating the effect of a biocompatible peritoneal dialysis solution on residual renal function[J]. *Perit Dial Int*, 2016, 36(5): 526-532.
- [6] ROUMELIOTI M E, ARGYROPOULOS C, PANKRATZ V S, et al. Objective and subjective sleep disorders in automated peritoneal dialysis[J]. *Can J Kidney Health Dis*, 2016, 3(1): 6.
- [7] HA I S, YAP H K, MUNARRIZ R L, et al. Risk factors for loss of residual renal function in children treated with chronic peritoneal dialysis[J]. *Kidney Int*, 2015, 88(3): 605-613.
- [8] 周巍, 胡伟锋, 韩国锋, 等. 残余肾功能对腹膜透析患者生活

(下转第123页)

- concepts[J]. *J Stroke*, 2015, 17(1): 17.
- [11] 邵贺, 成媛, 刘鸣明, 等. 与脑出血发病机制相关的细胞及细胞因子的研究进展 [J]. *临床误诊误治*, 2008, 21(4):87-89.
- [12] SIBOLT G, CURTZE S, MELKAS S, et al. Severe cerebral white matter lesions in ischemic stroke patients are associated with less time spent at home and early institutionalization[J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(8): 1192-1196.
- [13] VAN VELUW S J, SHIH A Y, SMITH E E, et al. Detection, risk factors, and functional consequences of cerebral microinfarcts[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(9): 730-740.
- [14] 柯国秀, 王国军, 钱俊枫, 等. 动态动脉硬化指数、非杓型血压与急性缺血性卒中患者脑微出血的相关性研究 [J]. *卒中与神经疾病*, 2017, 24(3): 200-203.
- [15] YANG Q, YANG Y, LI C, et al. Quantitative assessment and correlation analysis of cerebral microbleed distribution and leukoaraiosis in stroke outpatients[J]. *Neurol Res*, 2015, 37(5): 403-409.
- [16] WANG Z, VAN VELUW S J, WONG A, et al. Risk factors and cognitive relevance of cortical cerebral microinfarcts in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack[J]. *Stroke*, 2016, 47(10): 2450-2455.
- [17] THIJS V, GRITNER U, FAZEKAS F, et al. Dolichoectasia and small vessel disease in young patients with transient ischemic attack and stroke[J]. *Stroke*, 2017, 48(9): 2361-2367.
- [18] CHARIDIMOU A, TURC G, OPPENHEIM C, et al. Microbleeds, cerebral hemorrhage, and functional outcome after stroke thrombolysis: individual patient data meta-analysis[J]. *Stroke*, 2017, 48(8): 2084-2090.

(上接第110页)

- analysis[J]. *Vasc Med*, 2017, 22(4): 324-330.
- [9] WANG T F, SQUIZZATO A, DENTALI F, et al. The role of thrombolytic therapy in pulmonary embolism[J]. *Blood*, 2015, 125(14): 2191-2199.
- [10] 陈秀梅, 卢新政. 2008年欧洲肺栓塞诊断治疗指南解读 [J]. *心血管病学进展*, 2009, 30(3):361-364.
- [11] MCCABE J M, HUANG P H, RIEDL L, et al. Usefulness and safety of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for submassive pulmonary emboli[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(6): 821-824.
- [12] KLOK F A, NIEMANN C, DELLAS C, et al. Performance of five different bleeding-prediction scores in patients with acute pulmonary embolism[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41(2): 312-320.
- [13] BRADFORD M A, LINDENAUER P K, WALKEY A J. Practice patterns and complication rates of thrombolysis for pulmonary embolism[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 42(3): 313-321.
- [14] 马涵英, 温绍君, 张维君, 等. 纤溶酶原激活物抑制物-1基因多态性及其血浆水平在急性肺动脉血栓栓塞中的作用 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2008, 17(5):521-524.
- [15] 王鸿利, 王学锋. 继续教育园地 (血栓栓塞性疾病防治第2讲) —D-二聚体检测的方法及其临床应用 [J]. *中华医学杂志*, 2004, 84(2):171-173.
- [16] PATEL A K, KAFI A, BONET A, et al. Resolution of a Mobile Right Atrial Thrombus Complicating Acute Pulmonary Embolism With Low-Dose Tissue Plasminogen Activator in a Patient With Recent Craniotomy[J]. *JJ Intensive Care Med*, 2016, 31(9): 618-621.
- [17] TAFUR A J, SHAMOUN F E, PATEL S I, et al. Catheter-directed treatment of pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of modern literature[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2017, 23(7): 821-829.
- [18] SISTA A K, HOROWITZ J M, GOLDBERGER S Z. Four key questions surrounding thrombolytic therapy for submassive pulmonary embolism[J]. *Vasc Med*, 2016, 21(1): 47-52.

(上接第112页)

- 质量的影响 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2016, 32(5): 327-333.
- [9] YOHANNA S, ALKATHEERI A M A, BRIMBLE S K, et al. Effect of Neutral-pH, Low-Glucose Degradation Product Peritoneal Dialysis Solutions on Residual Renal Function, Urine Volume, and Ultrafiltration: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(8): 1380-1388.
- [10] UCHIYAMA K, YANAI A, MAEDA K, et al. Baseline and Time - Averaged Values Predicting Residual Renal Function Decline Rate in Japanese Peritoneal Dialysis Patients[J]. *Ther Apher Dial*, 2017, 21(6): 599-605.
- [11] LAMARCHE C, PICHETTE M, OUIOMET D, et al. Pharmacokinetic and Dynamic of Furosemide in Peritoneal Dialysis Patients[J]. *Perit Dial Int*, 2016, 36(1): 107-108.
- [12] 姚向飞, 韦巧宁. 不同透析方式对慢性肾功能衰竭患者血清尿酸和维生素B₁₂水平的影响 [J]. *临床误诊误治*, 2017,30(05):75-78.
- [13] YU X, YANG X. Peritoneal dialysis in China: meeting the challenge of chronic kidney failure[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 65(1): 147-151.
- [14] STEUBL D, HETTWER S, DAHINDEN P, et al. C-terminal agrin fragment (CAF) as a serum biomarker for residual renal function in peritoneal dialysis patients[J]. *Int Urol Nephrol*, 2015, 47(2): 391-396.
- [15] 刘付敬樟, 江康伟, 文丽斯, 等. 腹膜透析治疗慢性肾功能衰竭患者的疗效及其对血清 BUN、SCr、细胞因子水平的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2017,16(12):1240-1243.
- [16] WANG I K, WU Y Y, YANG Y F, et al. The effect of probiotics on serum levels of cytokine and endotoxin in peritoneal dialysis patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Benef Microbes*, 2015, 6(4): 423-430.
- [17] LUI S L, ZHU D, CHENG S W, et al. Effects of Astragalus membranaceus-based Chinese Medicine formulae on residual renal function in patients on peritoneal dialysis[J]. *Perit Dial Int*, 2015, 35(5): 595-597.
- [18] WEINHANDL E D, GILBERTSON D T, COLLINS A J. Mortality, hospitalization, and technique failure in daily home hemodialysis and matched peritoneal dialysis patients: a matched cohort study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(1): 98-110.