

· 临床 ·

益肾活血方联合氯沙坦对维持性血液透析患者 内源性硫化氢及炎症细胞因子的影响

钟建*, 赵宁博

(广西中医药大学第一附属医院, 南宁 530023)

[摘要] 目的:观察益肾活血方联合氯沙坦治疗对维持性血液透析患者内源性硫化氢、炎症细胞因子以及血管内皮细胞功能的影响。方法:将90例维持性血液透析患者随机抽样法分为益肾活血方组、氯沙坦组、联合用药组,每组各30例,检测患者治疗前后血清总胆固醇(TC),甘油三脂(TG),低密度脂蛋白(LDL-C),同型半胱氨酸(Hcy),高敏C反应蛋白(hs-CRP),硫化氢(H₂S),硫化血红蛋白(SHb),血浆内皮素(ET-1),一氧化氮(NO),肿瘤坏死因子 α (TNF- α),白介素6(IL-6)水平和血流介导性内皮舒张功能(FMD)。结果:联合用药组[TC(3.68 \pm 0.85) mmol \cdot L⁻¹, LDL-C(2.07 \pm 1.61) mmol \cdot L⁻¹, Hcy(31.76 \pm 17.23) μ mol \cdot L⁻¹]水平较治疗前明显下降[(5.29 \pm 1.28) mmol \cdot L⁻¹, (3.45 \pm 1.84) mmol \cdot L⁻¹, (35.97 \pm 18.23) μ mol \cdot L⁻¹],差异具统计学意义($P < 0.05$); hs-CRP(15.23 \pm 4.01) mg \cdot L⁻¹, H₂S(9.81 \pm 5.61) nmol \cdot L⁻¹, SHb(5.58 \pm 1.29)% , ET-1(20.77 \pm 10.01) ng \cdot mol⁻¹, NO(17.42 \pm 8.81) μ mol \cdot L⁻¹, TNF- α (39.6 \pm 6.53) ng \cdot L⁻¹, IL-6(37.6 \pm 3.51) ng \cdot L⁻¹水平和FMD(10.05 \pm 3.56)%较治疗前显著改善[(19.13 \pm 6.18) mg \cdot L⁻¹, (5.51 \pm 3.24) nmol \cdot L⁻¹, (2.04 \pm 0.49)% , (25.39 \pm 14.26) ng \cdot mol⁻¹, (13.14 \pm 6.59) μ mol \cdot L⁻¹, (42.4 \pm 7.61) ng \cdot L⁻¹, (40.6 \pm 4.62) ng \cdot L⁻¹, (6.67 \pm 1.94)%],差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论:益肾活血方联合氯沙坦能显著改善维持性血透患者血管内皮细胞功能损伤。

[关键词] 益肾活血方; 硫化氢; 血液透析; 血管内皮功能

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)02-0196-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015020196

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20141204.1004.011.html>

[网络出版时间] 2014124 10:04

Effect of Yishen Huoxue Herbs Combined Losartan on Endogenous Hydrogen Sulfide and Inflammatory Cytokines in Patients with Maintenance Hemodialysis ZHONG Jian*, ZHAO Ning-bo (*The First Affiliated Hospital of Guangxi Traditional Chinese Medicine University, Nanning 530023, China*)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Yishen Huoxue herbs combined losartan on endogenous hydrogen sulfide and inflammatory cytokines in patients with maintenance hemodialysis. **Method:** Ninety patients with maintenance hemodialysis were selected and randomly divided into 3 groups (Yishen Huoxue herbs group, losartan group and Yishen Huoxue herbs combined losartan group). The endothelium-dependent flow-mediated dilatation (FMD) of brachial artery was determined using ultrasound, and the levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), homocysteine (Hcy), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), hydrogen sulfide (H₂S), sulfhemoglobin (SHb), endothelin-1 (ET-1), nitric oxide (NO), tumor necrosis factor (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) were measured before and after treatment. **Result:** After treatment, all patients in the combination group showed that the TC (3.68 \pm 0.85) mmol \cdot L⁻¹, LDL-C (2.07 \pm 1.61) mmol \cdot L⁻¹, Hcy (31.76 \pm 17.23) μ mol \cdot L⁻¹ was decreased than before [(5.29 \pm 1.28) mmol \cdot L⁻¹, (3.45 \pm 1.84) mmol \cdot L⁻¹, (35.97 \pm 18.23) μ mol \cdot L⁻¹, respectively] ($P < 0.05$); the ET-1 (20.77 \pm 10.01)

[收稿日期] 20140910(022)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81360536);广西自然科学基金项目(2010GXNSFB013073);广西自然科学基金项目(2012GXNSFAA239007)

[通讯作者] * 钟建, 博士后, 副教授, 从事中西医结合治疗肾脏病研究, Tel:18677920877, E-mail:zhongjian@medmail.com.cn

$\text{pg} \cdot \text{mmol}^{-1}$, $\text{TNF-}\alpha$ (39.6 ± 6.53) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$, IL-6 (37.6 ± 3.51) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ was decreased than before [(25.39 ± 14.26) $\text{ng} \cdot \text{mol}^{-1}$, (42.4 ± 7.61) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$, (40.6 ± 4.62) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively] ($P < 0.01$). The FMD in the combination group was increased [$(10.05 \pm 3.56)\%$ vs $(6.67 \pm 1.94)\%$] ($P < 0.01$) after treatment.

Conclusion: The treatment of combination Yishen Huoxue herbs and losartan could improve the recovery of vascular endothelial function in patients with maintenance hemodialysis effectively.

[Key words] Yishen Huoxue herbs; hydrogen sulfide; hemodialysis; vascular endothelial function

心血管系统疾病(CVD)是维持性血液透析患者的主要并发症,也是导致透析患者死亡的最主要原因。据统计,终末期肾病(ESRD)患者心血管病的死亡率是正常人群的30倍。近年来,大量的研究显示,在血液透析患者中,不同血液净化方式、营养不良、微炎症状态、高同型半胱氨酸血症、钙磷代谢紊乱等均直接参与了尿毒症加速型动脉粥样硬化(AS)的发生和发展^[1]。目前认为,血管内皮细胞功能异常是AS的早期表现和重要的启动机制^[2]。临床研究表明,在慢性肾衰竭(CRF)早期即可出现“循环微炎症状态”,导致血管舒张功能下降,提示血管内皮细胞功能受损。近年来,新型气体信号分子硫化氢(hydrogen sulfide, H_2S)受到广泛关注,因其具有舒张血管、促进血管内皮修复、抗氧化应激等重要的血管保护作用。本次研究着重观察“益肾活血方”联合氯沙坦对维持性血透患者内源性 H_2S 、细胞炎症因子以及血管内皮功能变化的影响,旨在探讨益肾活血方联合氯沙坦对血透患者血管内皮功能的保护作用及其可能的机制。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究病例均来自2012年6月—2013年10月在广西中医药大学第一附属医院血液透析中心治疗患者,共90例,男女例数之比为3.10:1,年龄21~89(55 ± 7.8)岁。采用简单随机抽样法将90例患者随机分为氯沙坦组,益肾活血方治疗组,氯沙坦+益肾活血方组,每组30例。各组患者年龄、性别差异无统计学意义。

1.2 纳入标准 ①年龄 ≥ 18 岁;②透析龄 ≥ 6 个月;③规律血透,每周3次。

1.3 排除标准 ①急慢性肝病;②中重度心衰;③近1周有活动性出血或手术者;④恶性肿瘤;⑤急性感染;⑥活动性结核;⑦妊娠者;⑧不能协助研究者;⑨拒绝参加者;⑩近3个月参加过其他药物临床试验者。

1.4 治疗方法

1.4.1 基础治疗 所有病人治疗前先缓解各种诱发和加重心血管系统损伤的因素,如高血糖、高血

压、感染、电解质紊乱、酸中毒等;适当给予饮食控制;根据患者体重控制总热量摄入($30 \sim 35 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),予低盐、低脂、低磷、优质低蛋白饮食(蛋白摄入量 $0.5 \sim 0.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)及降压、纠正贫血、纠正钙磷代谢、维持水电酸碱平衡等常规治疗;规律血液透析治疗,每周3次。

1.4.2 益肾活血方组 益肾活血方组:黄芪、当归、丹参、红花、大黄、田七各15g,均为免煎颗粒(江苏江阴天江药业有限公司,国药准字Z20030139),以温开水100mL冲服,每日2次。连用90d。

1.4.3 氯沙坦组 商品名科素亚(默沙东公司生产,国药准字J20130148),每日1片,可根据患者血压情况加至100mg。连用90d。

1.4.4 益肾活血方联合氯沙坦组(联合用药组) 以上两种干预方法同时使用。

1.4.5 注意事项 试验期间:益肾活血方组避免使用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)及血管紧张素II受体阻滞剂(ARB)类降压药物;“氯沙坦”组避免使用ACEI类降压药物;3组患者均避免使用包括他汀类在内的降血脂药物;所有患者均避免使用前列腺素、硝酸酯类药物,如患者出现短暂心绞痛发作,立即给予丹参滴丸、速效救心丸等中成药舌下含服,如持续不能缓解需硝酸酯类药物治疗者,则予退出试验。

1.5 观察指标 ①生化指标:总胆固醇(TC),甘油三脂(TG),低密度脂蛋白(LDL-C),同型半胱氨酸(Hcy),高敏C反应蛋白(hs-CRP)。

②炎症细胞因子:肿瘤坏死因子 α (TNF- α),白介素-6(IL-6)。

③血管内皮功能:硫化氢(H_2S),硫化血红蛋白(SHb),血浆内皮素(ET-1),一氧化氮(NO)。

所采血液标本均为试验第1,90天患者透析前空腹所抽取静脉血,所有指标均由广西中医药大学第一附属医院生化及免疫实验室检测完成。

④血流介导性内皮舒张功能(FMD)的检测。参照文献记载方法^[3],采用飞利浦IU-22彩色多普勒超声诊断仪和10~12MHz线阵探头,探查深度4cm,同步记录心电图。受试者测试前休息15min,掌

心向上,于右臂肘上 5 ~ 10 cm 处探测肱动脉,获得清晰的图像后固定探头,测定肱动脉内径,取 3 次测量值的平均值为基础值 D_0 。随后将血压计袖带置于肘下充气加压 300 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),4 min 后迅速放气,测 3 个心动周期肱动脉内径值,取其平均值为 D_1 。 $FMD = (D_1 - D_0) / D_0 \times 100\%$,数值精确至小数点后两位。FMD 由广西中医药大学第一附属医院超声诊断科检测完成。

1.6 统计学方法 采用的 SPSS 20.0 软件分析,数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布、方差齐的计量资料进行单因素方差分析,方差不齐者采用非参数检验;组间比较采用完全随机设计的 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组生化指标的比较 益肾活血方、联合用药组治疗后 TC 水平明显降低($P < 0.05$);联合用药组治疗后 LDL-C 水平明显下降($P < 0.05$);益肾活血方、氯

沙坦组、联合用药组治疗后 Hcy 水平明显下降($P < 0.05$),见表 1。

2.2 各组炎症细胞因子, FMD 的比较 益肾活血方、联合用药组治疗后 TNF- α 水平明显下降($P < 0.05, P < 0.01$);益肾活血方组、氯沙坦组、联合用药组治疗后 hs-CRP 均明显下降($P < 0.05, P < 0.01$),联合用药组较益肾活血方、氯沙坦组下降更明显($P < 0.05$);联合用药组治疗后 IL-6 显著下降($P < 0.01$);各组治疗后 FMD 均有明显上升,其中以联合用药组最为显著($P < 0.05, P < 0.01$),见表 2。

2.3 各组血管内皮功能变化比较 各组治疗后的 H_2S, SHb, NO 均明显上升($P < 0.05, P < 0.01$);ET-1 水平明显下降,其中以联合用药组改善最为显著($P < 0.05, P < 0.01$);联合用药组 H_2S 及 SHb 水平均较益肾活血方、氯沙坦组明显升高($P < 0.05$),见表 3。

表 1 各组治疗前后 TC, TG, LDL-C, Hcy 值变化比较($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 1 Change of serum level of TC, TG, LDL-C, Hcy ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	时间	TC/mmol·L ⁻¹	TG/mmol·L ⁻¹	LDL-C/mmol·L ⁻¹	Hcy/ μ mol·L ⁻¹
益肾活血	治疗前	5.36 ± 1.27	2.68 ± 1.36	3.43 ± 1.91	35.43 ± 22.91
	治疗后	4.10 ± 0.79 ¹⁾	2.42 ± 1.31	2.92 ± 1.72	33.12 ± 17.85 ¹⁾
氯沙坦	治疗前	5.24 ± 1.23	2.52 ± 1.39	3.39 ± 1.87	35.68 ± 21.25
	治疗后	5.04 ± 0.82	2.32 ± 1.24	3.01 ± 1.62	33.08 ± 18.15 ¹⁾
联合用药	治疗前	5.29 ± 1.28	2.61 ± 1.36	3.45 ± 1.84	35.97 ± 18.23
	治疗后	3.68 ± 0.85 ¹⁾	2.14 ± 1.18	2.07 ± 1.61 ¹⁾	31.76 ± 17.23 ¹⁾

注:与本组治疗前相比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 2 各组治疗前后 TNF- $\alpha, IL-6, hs-CRP, FMD$ 值变化比较($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 2 Change of FMD and serum level of TNF- $\alpha, IL-6, hs-CRP$ ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	时间	TNF- α /ng·L ⁻¹	IL-6/ng·L ⁻¹	hs-CRP/mg·L ⁻¹	FMD/%
益肾活血	治疗前	42.6 ± 7.56	40.8 ± 4.74	19.43 ± 6.51	6.13 ± 1.72
	治疗后	40.3 ± 6.62 ¹⁾	39.3 ± 4.21	17.65 ± 5.27 ^{1,3)}	8.98 ± 2.01 ¹⁾
氯沙坦	治疗前	42.9 ± 7.43	40.1 ± 4.51	19.79 ± 6.39	6.39 ± 1.64
	治疗后	41.5 ± 6.78	39.8 ± 4.29	17.79 ± 5.91 ^{1,3)}	9.02 ± 2.30 ¹⁾
联合用药	治疗前	42.4 ± 7.61	40.6 ± 4.62	19.13 ± 6.18	6.67 ± 1.94
	治疗后	39.6 ± 6.53 ²⁾	37.6 ± 3.51 ²⁾	15.23 ± 4.01 ²⁾	10.05 ± 3.56 ²⁾

注:与本组治疗前相比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与联合用药组治疗后相比较³⁾ $P < 0.05$ 。

表 3 各组治疗前后 $H_2S, SHb, ET-1, NO$ 值变化比较($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 3 Change of serum level of $H_2S, SHb, ET-1, NO$ ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	时间	H_2S /nmol·L ⁻¹	SHb/%	ET-1/ng·mol ⁻¹	NO/ μ mol·L ⁻¹
益肾活血	治疗前	5.58 ± 3.60	2.13 ± 0.64	25.45 ± 14.13	13.18 ± 6.51
	治疗后	7.98 ± 4.97 ^{1,3)}	3.45 ± 0.71 ^{1,3)}	22.09 ± 13.24 ¹⁾	16.02 ± 7.13 ¹⁾
氯沙坦	治疗前	5.46 ± 3.91	2.29 ± 0.62	25.87 ± 14.72	13.15 ± 6.64
	治疗后	7.42 ± 4.62 ^{1,3)}	3.39 ± 0.66 ^{1,3)}	22.13 ± 13.38 ¹⁾	15.99 ± 7.02 ¹⁾
联合用药	治疗前	5.51 ± 3.24	2.04 ± 0.49	25.39 ± 14.26	13.14 ± 6.59
	治疗后	9.81 ± 5.61 ²⁾	5.58 ± 1.29 ²⁾	20.77 ± 10.01 ²⁾	17.42 ± 8.81 ²⁾

注:与治疗前相比较¹⁾ $P < 0.05$;与治疗前比较²⁾ $P < 0.01$;与联合用药组治疗后相比较³⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

尿毒症加速型动脉粥样硬化(AS)是尿毒症合并 CVD 的重要病理基础。大量的临床研究已证实,血管内皮细胞损伤是 AS 的发生的关键,而血管内皮细胞介导的一氧化氮(nitric oxide, NO)合成障碍,内皮素(ET)与 NO 比例失调是导致内皮损伤的主要原因。重要的细胞炎症因子如 hs-CRP, TNF- α , IL-6, IL-8, 干扰素- γ (IFN- γ)等也在 AS 的形成和发展中起到了重要的促进作用。此外,近年来大量的动物及临床研究表明,内源性 H₂S 在高血压、动脉粥样硬化等心脑血管疾病的发生发展中起着至关重要的作用。内源性 H₂S 水平降低或缺乏是高血压、动脉粥样硬化、糖尿病等心脑血管和代谢性疾病的重要机制。Wang 等^[4]研究发现,外源性 H₂S 能降低 apoE 基因敲除小鼠颈动脉内皮细胞细胞间黏附分子 mRNA 及其蛋白表达水平,从而发挥其拮抗 AS 效应。这无疑为有效拮抗血管内皮损伤和促进其修复提供了极为重要的干预靶点。本次试验所选用氯沙坦,是血管紧张素受体拮抗剂类(ARB)抗高血压代表药物,主要通过阻断血管紧张素 II 受体发挥降压作用,目前已在心脑血管、肾病领域得到广泛应用。近年来,有关 ARB 类药物改善血管内皮损伤和保护靶器官的作用受到广泛关注。有研究^[5]证实,氯沙坦能有效地降低 2 型糖尿病肾病患者血清 TNF- α 和 IL-6 水平,作用机制可能与其调节炎症细胞因子 TNF- α 和 IL-6 的产生,抑制炎症反应有关。

相对于现代医学而言,中医认为尿毒症的主要病理机制为“脾肾衰败”、“浊毒内蕴”。慢性肾病发病日久,脾肾衰败,浊毒内蕴,可化生痰、瘀等诸多病理产物。随着病邪不断深入,毒瘀交阻,损伤血络,表现为“血络瘀阻”(缺血性心脑血管疾病)和“血溢脉外”(出血性脑血管疾病)等。因此,“脾肾亏虚-毒浊内生-血络瘀阻”是尿毒症合并 AS 的重要病理机制,而针对“毒瘀阻络”的“活血通络”法无疑成为治疗尿毒症 AS 的基本大法。本次试验所选用“益肾活血方”,以黄芪为君药,味甘,气微温,气薄而味浓,可升可降,阳中之阳也,本方取其补气行气之功效。当归为臣药,当归味甘而重,故专能补血,其气轻而辛,故又能行血,补中有动,行中有补,与黄芪合用,能行气活血而通络消瘀。方中大黄为佐药,性味苦寒,与黄芪合用时取其活血祛瘀之功效,且大黄能泻下攻积,使浊毒邪气从下而解。方中还加入丹参、田七、红花等活血祛瘀之品,以增强活血化瘀之功

效。现代中药药理学亦充分证实:许多具有“活血通络”作用的中药,如当归、川芎、丹参、红花、大黄等均有十分明显的抑制血管内皮损伤、促微血管新生作用,能显著改善病变部分的血管内皮细胞功能,减轻脏器缺血、缺氧状态,对治疗 AS、缺血性脑卒中具有十分重要的作用。

本次研究结果显示,3 种治疗方法均能有效改善维持性血透患者的血管内皮功能,其中以益肾活血方联合氯沙坦治疗组疗效最为明显,可能与以下机制密切相关:①改善血脂代谢紊乱:联合治疗组能同时降低血清 TC, LDL-C 水平,减少透析患者血管壁的脂质异常沉积,保护血管内皮细胞;②抑制炎症损伤:联合治疗组能显著降低透析患者的 Hcy, TNF- α , IL-6, hs-CRP 等重要炎症因子水平,抑制炎症反应,减轻血管内皮细胞的炎症损伤;③改善血管收/舒张功能:联合治疗组能有效提高内源性 H₂S, SHb 水平,改善 NO/ET-1 的失衡比例,改善血管收/舒张功能,促进受损血管内皮的修复。综上所述,运用中西药联合治疗能有效改善血透患者的血管内皮损伤,其机制与降低血液透析患者血脂及细胞炎症因子水平,改善 ET/NO 比例失衡以及提高内源性 H₂S 的水平有密切关联,这为有效防治透析患者并发 AS 提供了重要的思路与方法。

[参考文献]

- [1] Pencak P, Czerwieńska B, Ficek R, et al. Calcification of coronary arteries and abdominal aorta in relation to traditional and novel risk factors of atherosclerosis in hemodialysis patients [J]. BMC Nephrol, 2013, 14: 10-18.
- [2] Sima A V, Stancu C S, Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis [J]. Cell Tissue Res, 2009, 335(1):191-203.
- [3] Celermajer D S, Sorensen K E, Gooch V M, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis [J]. Lancet, 1992, 340(8828):1111-1115.
- [4] Wang Y, Zhao X, Jin H, et al. Role of hydrogen sulfide in the development of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E knockout mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009, 29(2):173-179.
- [5] 王晓明. 氯沙坦对 2 型糖尿病肾病患者 TNF- α 和 IL-6 的影响 [J]. 中华全科医学, 2012, 10(1):53-54.

[责任编辑 邹晓翠]