

川芎嗪联合非洛地平可增强维持性血液透析患者抗氧化应激能力

张波 张春山 梁晓玲* 刘玲玲

淮南新华医疗集团新华医院肾内科,安徽淮南 232052

摘要 目的:探讨川芎嗪联合非洛地平对维持性血液透析(MHD)患者抗氧化应激能力及残余肾功能(RRF)的影响。方法:选取2018年4月至2020年6月淮南新华医疗集团新华医院血液透析中心采取相同透析方案的70例MHD患者,随机分为对照组和观察组,每组35例。2组患者均给予常规血液透析、非洛地平降压等基础治疗,观察组在基础治疗上加用川芎嗪注射液治疗,40 mg/次,3次/周,于透析治疗结束后静脉滴注。比较2组患者治疗前及治疗6个月后尿量、RRF、血液透析充分性[尿素下降率(URR)、尿素清除指数(KT/V)]、外周血超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)及生活质量[生理健康总测量(PCS)、心理健康总测量(MCS)]评分变化及不良反应发生情况。结果:治疗后,2组患者尿量、RRF均较治疗前下降,且观察组高于对照组(P 均 <0.05)。观察组URR、KT/V较治疗前显著提高,且治疗后明显高于对照组(P 均 <0.05)。2组患者SOD水平较治疗前升高,且观察组高于对照组(P 均 <0.05);MDA水平较治疗前降低,且观察组低于对照组(P 均 <0.05)。治疗后,2组患者PCS、MCS评分较干预前降低,且观察组PCS、MCS评分高于对照组(P 均 <0.05);2组治疗期间均未见明显的药物不良反应。结论:川芎嗪联合非洛地平可增强MHD患者的抗氧化应激能力,延缓其RRF的下降,提高血液透析充分性及生存质量,且安全性较好。

关键词 血液透析; 川芎嗪; 非洛地平; 氧化应激; 残余肾功能

中图分类号 R692.5 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20220209

Ligustrazine combined with felodipine enhancing anti-oxidative stress ability and residual renal function in patients undergoing maintenance hemodialysis ZHANG Bo, ZHANG Chun-shan, LIANG Xiao-ling*, LIU Ling-ling. Department of Nephrology, Xinhua Hospital, Huainan Xinhua Medical Group, Anhui Huainan 232052, China
Corresponding author: LIANG Xiao-ling, E-mail: zhangbo4076@163.com

Abstract Objective: To explore the effects of ligustrazine combined with felodipine on anti-oxidative stress ability and residual renal function (RRF) in patients undergoing maintenance hemodialysis (MHD). Methods: A total of 70 patients undergoing MHD in Hemodialysis Center of Xinhua Hospital, Huainan Xinhua Medical Group from April 2018 to June 2020 were enrolled and randomly divided into control group ($n = 35$) and observation group ($n = 35$). Both groups were given basic treatment such as routine hemodialysis and felodipine depressurization. On this basis, observation group was given intravenous drip of ligustrazine injection (40 mg/once, 3 times/week) after dialysis. The changes in urine output, RRF, hemodialysis adequacy [urea reduction rate (URR), urea clearance index (KT/V)], peripheral blood superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and scores of quality of life [Physical Component Summary (PCS), Mental Component Summary (MCS)] before treatment and after 6 months of treatment, as well as the occurrence of adverse reactions were compared between the two groups. Results: After treatment, urine output and RRF were decreased in both groups, which were significantly higher in observation group than in control group ($P < 0.05$). After treatment, URR and KT/V in observation group were significantly increased as compared with those in control group ($P < 0.05$). After treatment, SOD level was increased in both groups, which was higher in observation group than in control group ($P < 0.05$), while MDA level was decreased in both groups, which was lower in observation group than in control group ($P < 0.05$). After treatment, scores of PCS and MCS were decreased in both groups, which were higher in observation group than in control group ($P < 0.05$). No significant adverse drug reactions occurred during treatment in either group. Conclusion: Ligustrazine combined with felodipine can enhance anti oxidative stress ability of MHD patients, delay the decline of RRF, improve hemodialysis adequacy and quality of life, with good safety.

Key words Hemodialysis; Ligustrazine; Felodipine; Oxidative stress; Residual renal function

* 通信作者:梁晓玲, E-mail: zhangbo4076@163.com, 安徽省淮南市谢家集区健康路25号

维持性血液透析 (maintenance hemodialysis, MHD) 是终末期肾脏病 (end-stage renal disease, ESRD) 患者最主要的治疗形式^[1~3]。残余肾功能 (residual renal function, RRF) 是健存肾单位的残留功能, 保护 RRF 对改善 MHD 患者透析充分性、提高生活质量具有重要意义^[4,5]。非洛地平为二氢吡啶类钙离子拮抗剂, 应用于 MHD 患者不仅发挥降压功效, 其抗氧化应激作用在改善 MHD 患者 RRF 具有一定作用^[6]。本文探讨非洛地平联合川芎嗪注射液对 MHD 患者氧化应激状态及 RRF 的影响, 报道如下。

资料与方法

一般资料 选取 2018 年 4 月至 2020 年 6 月淮南新华医疗集团新华医院血液透析中心采取相同透析方案的 MHD 患者为研究对象。纳入标准: ①年龄 18 ~ 80 岁, 透析龄 ≥ 3 个月; ②24 h 尿量 ≥ 200 mL; ③合并高血压, 采用单一降压药物; ④均采用一次性聚砜膜透析器透析治疗, 采用碳酸氢盐透析液, 4 h/次, 3 次/周。本研究经医院伦理委员会审批通过, 患者或家属知情并签署同意书。排除标准: ①心肌梗死、脑血管病史者; ②不能控制的高血压和/或糖尿病患者; ③有严重的呼吸系统疾病; ④合并认知功能障碍者。根据上述标准共入选 70 例 MHD 患者, 采用随机数字表法分为对照组与观察组, 每组 35 例。研究过程中, 观察组脱落 1 例, 患者主动退出研究; 对照组共 2 例脱落, 其中 1 例因个人原因转入外院血液透析中心治疗, 另 1 例主动退出。最终共有 67 例患者完成研究。2 组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 (*P* 均 > 0.05), 见表 1。

方法

1. 透析治疗: 2 组均采用一次性聚砜膜透析器

(威海威高血液净化制品有限公司) 行透析治疗, 采用碳酸氢盐透析液 (吉林富生医疗器械有限公司), 4 h/次, 3 次/周, 使用低分子肝素进行个体化抗凝。血流量为 250 ~ 300 mL/min, 透析液流量 500 mL/min。

2. 药物治疗: 对照组给予优质蛋白饮食, 非洛地平缓释片 (合肥立方制药有限公司, 国药准字 H20040773, 规格 5 mg) 口服控制血压, 5 mg/d; 合并贫血患者予以铁剂及红细胞生成素治疗; 合并高血磷的患者给予碳酸钙片 (齐鲁制药有限公司, 国药准字 H20153153, 规格 0.3 g) 口服治疗。观察组在对照组治疗方案上加用盐酸川芎嗪注射液 (石家庄以岭药业股份有限公司, 国药准字 H20063094, 规格 40 mg/支), 于透析治疗结束后取 40 mg 加入到 5% 葡萄糖溶液 250 mL 中静脉滴注, 3 次/周, 治疗 6 个月。

3. 观察指标: ①24 h 尿量及 RRF: 每次测量透析前 24 h 尿液, 于透析日采集静脉血, 分别检测血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、尿液尿素氮 (urine urea nitrogen, UUN)、血肌酐 (serum creatinine, SCr) 和尿肌酐 (urine creatinine, UCr), 计算 RRF, $RRF = [(UUN/BUN) \times 24\text{ h 尿量}/1440 + (UCr/SCr) \times 24\text{ h 尿量}/1440]/2$ 。②氧化应激指标: 分别于治疗前、后采集外周血, 并采用比色法测定超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 变化, 硫代巴比妥法测定丙二醛 (malondialdehyde, MDA)。③透析充分性: 测定透析前、后尿素氮, 计算尿素下降率 (URR) 和尿素清除指数 (KT/V)。④生活质量: 采用健康调查简表 (SF-36) 评估, 包括生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、活力、社会功能、情感职能和精神健康 8 个维度, 每个维度满分为 100 分, 得分越高, 表明患者的生活质量越高, 将上述 8 个维度

表 1 2 组患者一般资料比较

项目	观察组 (<i>n</i> = 34)	对照组 (<i>n</i> = 33)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	54.29 ± 10.37	56.15 ± 8.96	0.785	0.436
男 [例 (%)]	21 (61.76)	19 (57.58)	0.122	0.727
BMI (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	22.15 ± 2.73	22.76 ± 3.20	0.840	0.404
透析龄 (月, $\bar{x} \pm s$)	6.30 ± 1.95	6.52 ± 1.76	0.484	0.630
病因 [例 (%)]			1.230	0.942
慢性肾小球肾炎	15 (44.12)	14 (42.42)	—	—
糖尿病肾病	8 (23.53)	6 (18.18)	—	—
痛风性肾病	5 (14.71)	6 (18.18)	—	—
高血压肾病	3 (8.82)	5 (15.15)	—	—
多囊肾	2 (5.88)	1 (3.03)	—	—
间质性肾炎	1 (2.94)	1 (3.03)	—	—

中的生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康总称为生理健康总测量 (physical component summary, PCS),其余 4 个维度总称为精神健康总测量 (mental component summary, MCS),PCS 和 MCS 得分分别取各自 4 个维度的平均值。⑤观察记录 2 组治疗过程中药物不良反应。

统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计学软件进行分析,计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分数表示,采用 χ^2 检验。均采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

尿量及 RRF 治疗前,2 组尿量、RRF 比较,差异无显著统计学意义 (P 均 > 0.05);治疗后,2 组尿量、RRF 较治疗前下降 (P 均 < 0.05),且观察组明显高于对照组 (P 均 < 0.05),见表 2。

URR、KT/V 治疗前,2 组 URR、KT/V 比较,差异无显著统计学意义 (P 均 > 0.05);治疗后,观察组 URR、KT/V 较治疗前显著提高,且观察组明显高于对照组 (P 均 < 0.05),见表 3。

SOD 和 MDA 水平 治疗前,2 组 SOD 和 MDA 水平比较,差异无显著统计学意义 (P 均 > 0.05)。治疗后,2 组 SOD 水平较治疗前升高,且观察组高于对照组 (P 均 < 0.05);MDA 水平较治疗前降低,且观察组低于对照组 (P 均 < 0.05),见表 4。

生活质量 SF-36 量表 PCS、MCS 评分 治疗前,2 组间 SF-36 量表 PCS、MCS 评分比较,差异无显著统计学意义 (P 均 > 0.05);治疗后,2 组 PCS、MCS 评分较干预前降低,且观察组高于对照组 (P 均 < 0.05),见表 5。

不良反应 2 组患者治疗期间均未见明显的肝功能损伤、过敏等药物不良反应。

表 2 2 组治疗前、后尿量及 RRF 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例	尿量 (mL)		t 值	P 值	RRF (mL/min)		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	34	540.73 $\pm$ 97.26	406.81 $\pm$ 82.56	6.121	<0.001	2.21 $\pm$ 0.73	1.75 $\pm$ 0.58	2.877	0.005
对照组	33	520.51 $\pm$ 84.09	240.74 $\pm$ 57.40	15.785	<0.001	2.17 $\pm$ 0.86	1.19 $\pm$ 0.23	6.324	<0.001
t 值		0.909	9.533	—	—	0.205	5.165	—	—
P 值		0.367	<0.001	—	—	0.838	<0.001	—	—

表 3 2 组治疗前、后 URR、KT/V 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例	URR		t 值	P 值	KT/V		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	34	0.74 $\pm$ 0.10	0.81 $\pm$ 0.06	3.500	<0.001	1.32 $\pm$ 0.41	1.50 $\pm$ 0.23	2.233	0.029
对照组	33	0.72 $\pm$ 0.12	0.75 $\pm$ 0.09	1.149	0.255	1.35 $\pm$ 0.37	1.38 $\pm$ 0.15	0.432	0.667
t 值		0.742	3.220	—	—	0.314	2.521	—	—
P 值		0.461	0.002	—	—	0.754	0.014	—	—

表 4 2 组 SOD 和 MDA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例	SOD (KU/L)		t 值	P 值	MDA (nmol/L)		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	34	56.12 $\pm$ 18.64	93.55 $\pm$ 20.83	7.808	<0.001	10.92 $\pm$ 3.81	5.52 $\pm$ 2.61	6.818	<0.001
对照组	33	54.31 $\pm$ 17.40	61.87 $\pm$ 10.36	2.145	0.036	11.27 $\pm$ 4.20	8.44 $\pm$ 3.28	3.051	0.003
t 值		0.411	7.814	—	—	0.357	4.038	—	—
P 值		0.683	<0.001	—	—	0.722	<0.001	—	—

表 5 2 组生活质量 SF-36 量表 PCS、MCS 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	PCS 评分		t 值	P 值	MCS 评分		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	34	64.13 $\pm$ 6.54	60.85 $\pm$ 5.26 *	2.279	0.026	62.68 $\pm$ 9.22	58.72 $\pm$ 5.98	2.101	0.039
对照组	33	64.70 $\pm$ 9.16	52.91 $\pm$ 9.87	5.030	<0.001	63.25 $\pm$ 10.80	50.84 $\pm$ 8.51	5.185	<0.001
t 值		0.295	4.126	—	—	0.233	4.396	—	—
P 值		0.769	<0.001	—	—	0.817	<0.001	—	—

讨 论

MHD 治疗可排出机体多余水分、毒素以及维持机体酸碱平衡,但无法替代肾脏的重吸收及分泌功能。进入 MHD 治疗后,RRF 表现为进行性不可逆丢失,相关研究发现,透析治疗一年后,RRF 降低达 60% 左右^[7]。导致这种改变的原因除原发性疾病的影响外,高血压状态、氧化应激状态亦是 RRF 下降的关键因素^[8]。非洛地平是一种二氢吡啶类钙离子拮抗剂,常应用于 MHD 患者高血压状态的控制。有研究发现非洛地平尚有独立于降压作用之外的抗氧化应激作用^[6],与本研究结果一致。治疗 6 个月后对照组 MDA 生成减少,SOD 水平升高。MDA 可反映脂质过氧化程度并可间接反映组织细胞损伤程度,而 SOD 在体内能有效清除氧自由基,证实非洛地平具有抗氧化应激作用,但本研究发现非洛地平单独使用对 RRF 保护作用有限,观察期内 RRF 下降仍达 45.16%,而联合川芎嗪有助于减缓 RRF 的下降速度。川芎嗪是中药川芎的主要活性成分,是一种生物碱,其制剂被广泛应用于心脑血管、肝脏、肾脏及消化系统疾病中,发挥抗血栓、保护血管内皮、抗缺血再灌注损伤及抗氧化应激等多种药理作用^[9]。本研究显示,川芎嗪进一步改善了 MHD 患者抗氧化应激能力,这可能是其减缓 RRF 的下降速度的主要机制。

血液透析的充分性明显影响 MHD 患者的生活质量^[10]。目前对于如何提高血液透析充分性,国内外采取的主要方法包括增加透析次数、延长透析时间或采用高效能透析器等,尽管上述方法对于提高透析充分性具有一定作用,但由于大幅增加病患负担、延长治疗时间,其应用明显受限。在一项研究中,有残余尿的 MHD 患者血 BUN 和 Scr 水平更低^[11],意味着 RRF 有助于透析充分性。本研究中联合使用川芎嗪注射液治疗能明显提高 MHD 患者 URR、KT/V 值,提示联合用药有助于提高透析充分性,其机制可能是川芎嗪保护了 MHD 患者的 RRF,从而提高透析充分性。透析具有治疗周期长、费用高等特点,MHD 患者常处于巨大的身心负担,生活质量低^[12]。有报道显示,10%~50% 的 MHD 患者存在不同程度的抑郁情绪,且这种不良情绪极大影响患者的透析依从性^[13,14]。本研究中,尽管与入组时相比,2 组患者的生活质量评分均有下降,但观察组评分高于对照组,说明川芎嗪有助于改善 MHD 患者的 MCS 与 PCS 评分。有 RRF 的患者能更彻底

地清除机体毒素,同时在饮食方面受限更少,并发症更少,患者身心负担和经济负担更轻,也即拥有更好的自我认同感和社会适应性,生活质量获得明显改善。

综上所述,川芎嗪联合非洛地平治疗能增强 MHD 患者的抗氧化应激能力,延缓其 RRF 的下降,提高血液透析充分性及生存质量,且安全性较好。本研究样本量较小,有待更大样本的研究验证。同时联合川芎嗪治疗对患者远期 RRF 的影响有待进一步跟踪观察。

参 考 文 献

- 1 王涛. 终末期肾脏病患者治疗方式选择的医学伦理探讨[J]. 中国血液净化,2016,15(7):329-331.
- 2 Yorifuji M, Kuragano T, Kawada S, et al. Factors associated with serum magnesium and vascular stiffness in maintenance hemodialysis patients[J]. Hemodial Int, 2018, 22(3):342-350.
- 3 李霖. 矿物质代谢异常对维持性血液透析患者生活质量及重复住院的影响[J]. 内科急危重症杂志, 2019, 25(5):421-423.
- 4 赵茜芸, 刘桂凌. 老年维持性血液透析患者透析充分性与炎症反应、残余肾功能及营养的关系[J]. 中国老年学, 2018, 38(8):1891-1893.
- 5 何威, 刘平平, 何丽亭, 等. 加强对残余肾功能的保护对维持性血液透析患者生活质量的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(1):348-349.
- 6 邓菲, 洪大情, 何强, 等. 苯磺酸氨氯地平对维持性血液透析患者残余肾功能的影响[J]. 重庆医学, 2015, 44(34):4784-4786.
- 7 Lu WW, Ren C, Han X, et al. The protective effect of different dialysis types on residual renal function in patients with maintenance hemodialysis: A systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2018, 97(37):e12325.
- 8 史应进, 董玉红, 赵娜, 等. 血液透析患者透析间期血压对残余肾功能的影响[J]. 中国血液净化, 2018, 17(4):226-228.
- 9 姜宇懋, 王丹巧. 川芎嗪药理作用研究进展[J]. 中国现代中药, 2016, 18(10):1364-1370.
- 10 林建明, 唐钦妹, 林华铿. 碳酸司维拉姆可改善维持性血液透析患者高磷血症及微炎症状态[J]. 内科急危重症杂志, 2021, 27(4):336-337.
- 11 Hsieh YP, Yang Y, Chang CC, et al. U-shaped relationship between uric acid and residual renal function decline in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients[J]. Nephrology, 2017, 22(6):427-435.
- 12 Sutcliffe BK, Bennett PN, Fraser SF, et al. The deterioration in physical function of hemodialysis patients[J]. Hemodial Int, 2017, 22(2):245-253.
- 13 胡芳芳, 党勇, 王勇, 等. 抑郁情绪对维持性血液透析高血压患者血压晨峰的影响[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2018, 27(5):426-429.
- 14 董丽平, 石元洪, 童莹, 等. 维持性血液透析患者抑郁情绪及相关影响因素的探讨[J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17(2):125-129.