

- 9 Sun SY. mTOR kinase inhibitors as potential cancer therapeutic drugs [J]. Cancer Letters, 2013, 340(1): 1-8
- 10 Abraham RT. GOLPH3 links the Golgi network to mTOR signaling and human cancer[J]. Pigment Cell & Melanoma Research, 2009, 22(8): 378-379
- 11 Bugarcic A, Zhe Y, Kerr MC, *et al.* Vps26A and Vps26B subunits define distinct retromer complexes [J]. Traffic: Copenhagen, Denmark, 2011, 12(12): 1759-1773
- 12 Hua X, Yu L, Pan W, *et al.* Increased expression of Golgi phosphoprotein-3 is associated with tumor aggressiveness and poor prognosis of prostate cancer [J]. Diagn Pathol, 2012, 7: 127
- 13 Hu BS, Hu H, Zhu CY, *et al.* Overexpression of GOLPH3 is associated with poor clinical outcome in gastric cancer [J]. Tumour Biol, 2013, 34: 515-520
- 14 Wang JH, Chen XT, Wen ZS, *et al.* High expression of GOLPH3 in esophageal squamous cell carcinoma correlates with poor prognosis [J]. PLoS One, 2012, 7(10): e45622
- 15 Li H, Guo L, Chen SW, *et al.* GOLPH3 overexpression correlates with tumor progression and poor prognosis in patients with clinically N0 oral tongue cancer [J]. Transl Med, 2012, 10(1): 168
- 16 Polakis P. The many ways of Wnt in cancer [J]. Curr Opin Genet Dev, 2007, 17(1): 45-51
- 17 Logan CY, Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease [J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2004, 20: 781-810
- 18 Klaus A, Birchmeier W. Wnt signalling and its impact on development and cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2008, 8(5): 387-98
- 19 周志平, 邱成志, 余外市, 等. 结直肠癌组织中高尔基磷酸化蛋白3表达与Wnt信号通路的关系 [J]. 中华实验外科学杂志, 2013, 30(12): 2709-2710
- 20 肖秀英, 孙孟红. Wnt信号转导通路与肿瘤的研究进展 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2005, 21(3): 351-354
- (收稿日期: 2014-05-30)
- (修回日期: 2014-07-28)

丹参酮ⅡA对腹膜透析患者慢性炎症的调节作用

寿苗林 李素波 张小云

摘要 **目的** 观察丹参酮ⅡA对腹膜透析患者慢性炎症的调节作用,并探讨其相关的临床意义。**方法** 收集2013年1月~2014年4月杭州市萧山区第一人民医院肾内科进行腹膜透析患者60例,随机分成常规腹膜透析对照组和丹参酮ⅡA注射液腹膜透析观察组,每组30例。比较两组相关临床和生化指标,IL-6、CRP表达的检测使用ELISA法。**结果** 两组治疗前IL-6、CRP、D/Pcr、KT/V、Ccr、尿量、超滤量、ALB、Ca、P、iPTH差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后对照组上述指标无显著性变化($P>0.05$),但观察组IL-6、CRP较治疗前显著减低($P<0.05$),D/Pcr、KT/V、Ccr、超滤量较治疗前显著性升高($P<0.05$)。观察组尿量、ALB、Ca、P、iPTH在治疗前与治疗后差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 丹参酮ⅡA以显著抑制腹膜透析患者的微炎症状态,提高溶质清除率、肌酐透析液与血浓度之比和超滤量,有利于保护腹膜的转运功能。

关键词 丹参酮ⅡA 腹膜透析 微炎症状态

中图分类号 R495.9

文献标识码 A

DOI 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.02.036

Effect of Tanshinone II A on Microinflammation in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis. Shou Miaolin, Li Subo, Zhang Xiaoyun. Department of Nephrology, Xiaoshan District First People's Hospital of Hangzhou, Zhejiang 311201, China

Abstract **Objective** To observe the effect of tanshinone II A on microinflammation in patients undergoing peritoneal dialysis (PD) and explore its clinic significance. **Methods** Sixty cases of PD patients were enrolled in this study. All the patients were divided into: control group ($n=30$) and tanshinone II A observation group ($n=30$). The clinic and biochemical indicator were compared between the two groups. The IL-6 and CRP was detected by ELISA analysis. **Results** The IL-6, CRP, D/Pcr, KT/V, Ccr, urine volume, ultrafiltration volume, ALB, Ca, P, and iPTH had no significant difference between the two groups before treatment ($P>0.05$), which was not changed in control group after treatment ($P>0.05$). However, the IL-6 and CRP was significantly decreased after treatment in observation group ($P<0.05$). The D/Pcr, KT/V, Ccr, and ultrafiltration volume was increased after treatment in observation group ($P<0.05$). The urine volume, ALB, Ca, P, and iPTH was not changed in observation group after treatment ($P>0.05$). **Conclusion** Tanshinone II A could significantly inhibited microinflammation in patients undergoing PD, which could also improve the D/Pcr, KT/V, Ccr, and ultrafiltration volume.

Key words Tanshinone II A; Peritoneal dialysis; Microinflammation state

作者单位: 311201 杭州市萧山区第一人民医院肾内科

腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)是治疗终末期肾脏病的主要方法之一,但长期腹透液的各种非生理性因素刺激,会逐渐使腹膜纤维化,腹膜超滤功能衰竭^[1]。长期的腹膜透析可以使患者腹腔处于一种微炎症状态,这种高炎症状态被研究者们认为是诱发腹膜纤维化的主要病理、生理基础,如何调节这种微炎症状态也成为了阻止腹膜透析过程中腹膜纤维化的主要治疗方向^[2,3]。丹参酮ⅡA是从植物丹参中分离的二萜醌类化合物,动物研究已经显示其可以抑制腹膜透析液诱导的氧化应激,延缓大鼠腹膜的纤维化^[4]。本研究观察了丹参酮ⅡA对腹膜透析患者慢性炎症的调节作用,并探讨了其相关的临床意义。

材料与方法

1. 临床病例资料:收集 2013 年 1 月~2014 年 4 月杭州市萧山区第一人民医院肾内科进行腹膜透析患者 60 例。排除标准:①患有严重肝、肺、脑等重要脏器功能不全;②未控制的重度高血压患者;③严重甲状腺功能亢进;④合并感染;⑤恶性肿瘤患者。60 例患者随机分为常规腹膜透析对照组和丹参酮ⅡA注射液腹膜透析观察组,每组 30 例。对照组男性 17 例,女性 13 例,患者年龄 31~62 岁,平均年龄 47.4±11.5 岁,腹透时间 10~61 个月,平均腹膜透析时间 34.2±12.6 个月,慢性肾小球肾炎 15 例,高血压肾病 7 例,糖尿病肾病 5 例,梗阻性肾病 3 例;观察组男性 16 例,女性 14 例,年龄 32~64 岁,平均年龄 48.1±11.7 岁,腹膜透析时间 9~62 个月,平均腹膜透析时间 34.4±12.2 个月,慢性肾小球肾炎 14 例,高血压肾病 6 例,糖尿病肾病 7 例,梗阻性肾病 3 例。两组患者在性别、年龄、腹膜透析时间、原发病临床资料方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2. 治疗方法:对照组使用 Baxter 公司生产的低钙(1.25mmol/L)的葡萄糖透析液,每日透析剂量 6~8L,行标准 CAPD。观察组在对照组基础上加用丹参酮ⅡA 磺酸钠注射液(上海第一生化药业有限公司,国药准字:H31022558),参照孙铮等^[5]的方法丹参酮ⅡA 磺酸钠注射液 20ml 加入 2L 腹膜透析液中,连续透析 1 个月,1 个月后评价疗效。

3. 临床观察指标:给予标准腹膜平衡试验,记录净超滤量,计算肌酐透析液与血浓度之比(D/Pcr)。计算溶质清除

率(尿素清除指数,KT/V;肌酐清除率,Ccr)。记录每例患者透析期间药物不良反应的发生。患者血浆白蛋白(ALB)、钙(Ca)、磷(P)、甲状旁腺素(iPTH)等生化指标由检验科检测完成。

4. 白介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)表达的检测:留取患者腹膜透析液 10ml,IL-6、CRP 表达的检测使用 ELISA 法,检测试剂盒购自上海劲马实验设备有限公司,严格按照试剂盒说明书操作,对照标准品使用美国 Thermo 公司全自动 NanoDrop 2000 分光光度计检测 IL-6、CRP 治疗前后各组表达水平的改变。

5. 统计学方法:应用 SPSS 12.0 统计软件处理数据,实验数据连续性资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料使用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组治疗后 IL-6、CRP 表达的变化:从表 1 可见,两组治疗前 IL-6 和 CRP 表达差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后对照组上述指标变化无统计学意义($P>0.05$),但观察组治疗后较治疗前显著减低($P<0.05$)。

表 1 两组治疗后 IL-6 和 CRP 表达的比较

组别	n	分层	IL-6 (μg/ml)	CRP (μg/ml)
对照组	30	治疗前	26.24 ± 4.47	31.24 ± 5.72
		治疗后	27.43 ± 4.56	32.55 ± 5.83
观察组	30	治疗前	26.13 ± 4.35	32.16 ± 5.65
		治疗后	20.44 ± 3.86 *▲	24.47 ± 4.32 *▲

各组治疗后与治疗前比较,* $P<0.05$;观察组治疗后与对照组治疗后比较,▲ $P<0.05$

2. 两组患者治疗前后相关临床指标的比较:从表 2 可见,两组治疗前 D/Pcr、KT/V、Ccr、尿量和超滤量差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后对照组上述指标无变化,差异无统计学意义($P>0.05$),观察组尿量在治疗前与治疗后比较差异无统计学意义($P>0.05$),但 D/Pcr、KT/V、Ccr、超滤量在观察组治疗后较治疗前显著升高($P<0.05$)。

表 2 两组患者治疗前后相关临床指标的比较

分组	n	分层	D/Pcr	KT/V	Ccr (L/w)	尿量 (ml/d)	超滤量 (ml/d)
对照组	30	治疗前	0.62 ± 0.12	1.74 ± 0.22	61.76 ± 12.42	637.3 ± 98.8	344.6 ± 71.5
		治疗后	0.60 ± 0.11	1.68 ± 0.20	58.66 ± 11.57	625.2 ± 97.3	331.4 ± 68.4
观察组	30	治疗前	0.63 ± 0.13	1.71 ± 0.19	61.25 ± 12.32	645.7 ± 94.5	332.8 ± 70.2
		治疗后	0.75 ± 0.16 *▲	1.88 ± 0.25 *▲	72.43 ± 13.16 *▲	637.8 ± 93.9	452.5 ± 81.4 *▲

各组治疗后与治疗前比较,* $P<0.05$;观察组治疗后与对照组治疗后比较,▲ $P<0.05$

3. 两组患者治疗前后相关生化指标的比较:两组患者治疗前血浆白蛋白(ALB)、钙(Ca)、磷(P)、甲状旁腺素(iPTH)生化指标差异无统计学意义($P >$

0.05)。治疗后上述指标两组差异均无统计学意义($P > 0.05$,表3)。

表3 两组患者治疗前后生化指标的比较

分组	n	分层	ALB(g/L)	Ca(mmol/L)	P(mmol/L)	iPTH(pg/ml)
对照组	30	治疗前	36.8 ± 7.1	1.62 ± 0.31	1.69 ± 0.48	409.6 ± 72.7
		治疗后	35.6 ± 6.8	1.63 ± 0.32	1.68 ± 0.41	405.4 ± 71.4
观察组	30	治疗前	36.1 ± 7.2	1.65 ± 0.36	1.67 ± 0.43	407.6 ± 71.6
		治疗后	38.4 ± 8.4	1.60 ± 0.34	1.65 ± 0.40	411.5 ± 72.3

讨 论

微炎症状态是指一种非病原微生物感染引起的非显性炎症状态,透析液中葡萄糖浓度高于正常人体内浓度的14~40倍,腹膜细胞长时间暴露在这种高糖环境中,会引起炎性蛋白、炎性因子升高,最终导致腹膜纤维化的发生,IL-6、CRP是慢性炎症最敏感而特异的指标,同时也是重要的两种致炎性因子,IL-6、CRP的异常升高已被临床认为腹膜炎症的标志^[6-8]。本研究结果显示,丹参酮IIA可以显著减低腹膜液中IL-6、CRP的表达,说明了丹参酮IIA可以调节腹膜透析患者的微炎症状态,降低炎性反应。

腹膜透析操作方便,无需抗凝,心血管并发症少见,且能较好地保护残存肾功能,因此在治疗肾衰竭方面腹膜透析仍较血液透析具有独特的优势,透析液的慢性刺激会引起腹膜纤维化,使腹膜功能衰竭,阻碍了腹膜透析的长期治疗^[9]。丹参酮IIA可以增加冠脉血流量,改善缺血区心肌的侧支循环及局部供血,临床主要用于冠心病、心绞痛、心肌梗死的辅助治疗,丹参酮IIA还可以扩张微动脉,开放毛细血管网,加快血液流速、流量,改善局部微循环,清除氧自由基等功效,但近年来其临床使用范围逐渐扩大^[10]。

本研究使用含丹参酮IIA的透析液进行腹透操作,结果显示丹参酮IIA可以显著提高透析的溶质清除率、肌酐透析液与血浓度之比以及患者的超滤量,而对患者的尿量不影响,说明了丹参酮IIA有利于腹膜转运功能的恢复,而对残存肾功能无不利影响,另外丹参酮IIA也不影响患者血浆白蛋白、钙、磷、甲状旁腺素等生化指标。中药制剂是一类比较安全的药物,治疗过程中未观察到腹痛、腹泻、变态反应、腹膜

炎等不良反应和并发症的发生。

综上所述,本研究显示丹参酮IIA可显著抑制腹膜透析患者的微炎症状态,提高溶质清除率、肌酐透析液与血浓度之比和超滤量,有利于保护腹膜的转运功能。

参考文献

- 郭春艳,刘虹.腹膜透析腹膜结构和功能保护的新策略[J].中国血液净化,2014,13(2):113-118
- Filiopoulos V, Hadjiyannakos D, Takouli L, et al. Inflammation and oxidative stress in end-stage renal disease patients treated with hemodialysis or peritoneal dialysis[J]. Int J Artif Organs, 2009, 32(12): 872-882
- 陶瑾.维持性血液透析患者微炎症状态的临床研究[J].中国现代医学杂志,2014,24(4):84-87
- 夏阳阳,蒋春明,孙珍,等.丹参酮IIA对腹膜透析液诱导的氧化应激及腹膜间皮细胞凋亡因子表达的影响[J].东南大学学报:医学版,2013,32(1):36-41
- 孙珍,张苗,蒋春明.腹膜透析液添加丹参酮IIA对腹膜水清除的影响[J].江苏医药,2011,37(20):2380-2382
- Mayya M, Manjunath R, Gupta A. Peritoneal dialysis[J]. J Indian Med Assoc, 2013, 111(8):529-533
- 李娟,郭志勇,赖学莉,等.腹膜透析患者腹透液中HIF-1 α 与TGF- β 1、IL-6、CRP及腹膜转运功能的相关性研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2013,14(4):313-316
- Zhang W, He J, Zhang F, et al. Prognostic role of C-reactive protein and interleukin-6 in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis[J]. J Nephrol, 2013, 26(2):243-253
- 朱吉莉,陈星华.舒洛地特对维持性腹膜透析患者微炎症状态的影响[J].医学研究杂志,2013,42(8):34-36
- 孙珍,张苗,蒋春明.腹膜透析液添加丹参酮IIA对氧化应激状态的影响[J].现代医学,2011,39(4):430-434

(收稿日期:2014-06-26)

(修回日期:2014-07-28)