

甘草酸二胺对腹膜透析患者腹膜功能和对炎症因子影响

沈理, 詹思佳, 孙孟颖

珠海市人民医院 肾内科, 广东 珠海 519000

摘要: 目的 探究甘草酸二胺对腹膜透析患者的腹膜功能和炎症因子的影响。方法 将2017年1月—2018年2月在珠海市人民医院接受腹膜透析治疗的114例患者随机分成对照组和观察组, 每组各57例。对照组采用持续非卧床腹膜透析(PD), 选用1.5%PD液, 2 000 mL/次, 3~4次/d。观察组在对照组治疗的基础上口服甘草酸二胺胶囊, 150 mg/次, 3次/d。两组干预时间均为6个月。比较两组患者治疗前后腹膜功能以及血炎症因子水平的变化。**结果** 观察组的超滤量和肌酐和葡萄糖的比值(D/P)和高于对照组, 观察组的0 h和4 h肌酐比值(D_0/D_4)低于对照组, 差异均有显著性($P < 0.05$)。治疗后, 两组血浆与PD液中结缔组织生长因子(CTGF)、转化生长因子(TGF- β 1)和血管内皮生长因子(VEGF)水平较治疗前均显著升高($P < 0.05$); 治疗后观察组的血浆和腹膜透析液TGF- β 1、VEGF、CTGF均低于对照组, 差异均有显著性($P < 0.05$)。观察组治疗后白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)均显著低于治疗前($P < 0.05$); 对照组治疗后IL-6和TNF- α 显著低于治疗前($P < 0.05$); 治疗后观察组的IL-1和TNF- α 显著低于对照组($P < 0.05$)。两组治疗后尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)水平与治疗前相比较均显著下降($P < 0.05$); 且治疗后观察组的BUN、Cr水平显著低于对照组($P < 0.05$); 两组患者治疗前后 K^+ 浓度无明显变化。**结论** 甘草酸二胺能够明显改善患者腹膜功能, 延缓腹膜纤维化, 降低炎症因子的表达水平。

关键词: 甘草酸二胺; 腹膜透析; 炎症因子

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2019)10-2021-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.10.019

Effect of diammonium glycyrrhizinate on peritoneal function and inflammatory factors in peritoneal dialysis patients

SHEN Li, ZHAN Sijia, SUN Mengying

Department of Nephrology, Zhuhai People's Hospital, Zhuhai 519000, China

Abstract: Objective To explore the effect of diammonium glycyrrhizinate on peritoneal function and inflammatory factors in peritoneal dialysis patients. **Methods** Patients (114 cases) who received peritoneal dialysis in Zhuhai People's Hospital from January 2017 to February 2018 were randomly divided into control group and observation group, and each group had 57 cases. Patients in the control group was treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis with 1.5% PD solution, 2 000 mL/time, three or four times daily. Patients in the observation group were *po* administered with Diammonium Glycyrrhizinate Capsules on the basis of control group, 150 mg/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 6 months. The changes of peritoneal function and serum inflammatory factors in two groups before and after treatment were compared. **Results** Ultrafiltration and D/P in the observation group were higher than those in the control group, while D_0/D_4 in the observation were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CTGF, TGF- β 1 and VEGF in plasma and PD fluid in two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TGF- β 1, VEGF and CTGF in plasma and PD fluid in observation group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). The levels of IL-1, IL-6, TNF- α in the observation group were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), the levels of IL-6 and TNF- α in the control group were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of IL-1 and TNF- α in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, BUN and Cr levels in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and BUN and Cr levels in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant change in K^+ concentration in two groups before and after treatment.

收稿日期: 2019-03-01

第一作者: 沈理(1975—),男,广西玉林人,本科,主治医师,研究方向为肾脏内科。Tel: 13697785106 E-mail: pjh354@163.com

Conclusion Diammonium glycyrrhizinate can significantly improve the peritoneal function, delay peritoneal fibrosis, and reduce the expression of inflammatory factors.

Key words: diammonium glycyrrhizinate; peritoneal dialysis; inflammatory factors

肾衰竭终末期的主要治疗方法就是透析,且持续性非卧床腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)由于安全、方便的特点,成为临床中应用最多的透析方法。但是在长期的非卧床PD中,透析液对腹膜的刺激以及反复发生的腹膜炎可导致腹膜纤维化等并发症^[1],严重损害腹膜功能,近一半患者的PD只能维持5年^[2],大大缩短了肾衰患者的生命。相关研究表明^[3],PD液导致腹膜炎与结缔组织生长因子(CTGF)、转化生长因子(TGF- β 1)和血管内皮生长因子(VEGF)这3种细胞因子的血清浓度升高有关。甘草酸二胺是甘草的有效成分提取物,具有一定的抗炎作用。在对PD大鼠的研究中发现,甘草酸二胺缓解了腹膜结构和功能的恶化^[4]。本研究将甘草酸二胺应用于PD患者,取得了一定的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年1月—2018年2月在珠海市人民医院接受PD治疗的114例患者作为研究对象,随机分成对照组和观察组,每组各57例。纳入标准:①年龄18~75岁;②肾衰竭终末期的诊断符合KDIGO制定的标准^[5];③透析治疗时间 \geq 3月;④患者均知情同意。排除标准:合并其他器官严重功能障碍者;严重感染者;合并精神疾病或不愿意配合者。本研究经医学伦理委员会批准。两组患者一般资料比较无明显差异,具有可比性,见表1。

1.2 治疗方法

对照组患者采用常规PD治疗,选用1.5%PD液,2 000 mL/次,3~4次/d,积极控制患者血压、改善贫血情况。观察组患者在对照组治疗的基础上口服甘草酸二胺胶囊(正大天晴药业集团股份有限公司生产,国药准字H10940191,规格50 mg/例,批号20160511),150 mg/次,3次/d。两组干预时间均为6个月。

1.3 腹膜平衡试验方法(PET)

两组人员治疗6个月后行PET,在PET前夜进行PD,使透析液在腹腔内留置10 h。患者取坐位,20 min内收集所有前夜留置PD液,测定体积。患者取仰卧位,将37 °C的2.5%葡萄糖PD液2 L注入腹腔,速度为200 mL/min。在PD液留置0 h和4 h收集PD液,在PD液留置4 h时采静脉血,检测PD液和血中的尿素以及PD液中的葡萄糖浓度。在患者坐位20 min后排空PD液,并测定引流量,计算超滤量,超滤量=引流量-灌注量。用终点法测定肌酐和葡萄糖的比值(D/P)和0 h和4 h肌酐比值(D_0/D_4)。

1.4 其他指标的检测方法

放射免疫分析法检测血浆中尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)水平;采用ELISA法检测血浆中白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)以及血浆和PD液中TGF- β 1、VEGF、CTGF的含量。

1.5 统计学方法

数据结果采用SPSS 20.0的统计软件进行处理,各计量资料均以($\bar{x} \pm s$)表示,两两比较采用 t 检验,指标设为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组腹膜功能比较

治疗后,观察组患者的超滤量和 D/P 值均显著高于对照组, D_0/D_4 低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.2 两组血浆和PD液TGF- β 1、VEGF、CTGF水平比较

治疗前两组血浆与PD液中TGF- β 1、VEGF和CTGF比较均无明显差异。治疗后,两组血浆与PD液中TGF- β 1、VEGF和CTGF水平较治疗前均显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,观察组血浆和PD液TGF- β 1、VEGF、

表1 两组一般资料的比较

Table 1 Comparison on general information between two groups

组别	n/例	性别/例		年龄/岁	透析时长/年	肾衰类型/例				血尿素氮/(mmol·L ⁻¹)	血肌酐/(μ mol·L ⁻¹)
		男	女			慢性肾小球肾炎	高血压肾病	慢性间质性肾炎	其他		
对照	57	29	28	54.31 \pm 7.16	2.52 \pm 0.52	22	18	10	7	22.07 \pm 3.51	584.50 \pm 64.16
观察	57	30	27	54.64 \pm 7.58	2.57 \pm 0.48	21	19	11	6	22.10 \pm 3.48	585.86 \pm 63.68

CTGF均低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.3 两组炎症因子水平比较

治疗后,观察组IL-1、IL-6和TNF- α 均显著降低($P < 0.05$),对照组IL-6和TNF- α 水平显著低于治疗前($P < 0.05$);治疗后,观察组的IL-1和TNF- α 水平显著低于对照组($P < 0.05$),见表4。

2.4 两组血清BUN、Cr和K⁺的比较

治疗后,两组BUN和Cr水平均显著下降($P <$

0.05);且治疗后观察组的BUN、Cr水平显著低于对照组($P < 0.05$);两组患者治疗前后K⁺浓度无明显变化,见表5。

3 讨论

肾移植是终末期肾病最有效的治疗方法,由于肾源不足、移植费用昂贵等原因,包括慢性肾小球肾炎、高血压肾病、慢性间质性肾炎等各种慢性肾脏疾病的终末期治疗只能依靠肾脏替代疗法^[6]。PD在各种肾脏替代疗法中具有明显优势,它不会引

表2 两组患者腹膜功能的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on peritoneal function between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	超滤量/mL	D/P	D ₀ /D ₄
对照	57	371.56±45.21	0.52±0.05	0.47±0.05
观察	57	518.32±58.31*	0.69±0.06*	0.42±0.04*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组患者TGF- β 1、VEGF、CTGF水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on TGF- β 1, VEGF and CTGF levels between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	TGF- β 1/(pg·mL ⁻¹)		VEGF/(pg·mL ⁻¹)		CTGF/(pg·mL ⁻¹)	
			血浆	PD液	血浆	PD液	血浆	PD液
对照	57	治疗前	658.37±68.37	289.47±30.78	238.47±27.36	114.57±12.46	148.76±17.34	87.89±11.36
		治疗后	976.43±90.56*	440.46±42.75*	313.56±33.54*	165.15±15.47*	186.43±20.43*	129.46±14.32*
观察	57	治疗前	655.78±70.42	286.36±26.43	240.83±25.84	115.83±11.59	146.37±17.43	87.46±11.75
		治疗后	845.36±89.63**	350.87±40.24**	287.46±33.42**	143.53±15.34**	166.48±14.67**	105.47±14.86**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组患者炎症因子的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on inflammatory factors between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-1/(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)
对照	57	治疗前	18.43±4.32	12.29±5.21	18.64±3.68
		治疗后	16.32±3.56	10.32±3.24*	15.87±2.80*
观察	57	治疗前	17.21±5.47	13.46±4.75	17.48±4.35
		治疗后	10.51±2.29**	9.65±4.57*	13.24±3.89**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表5 两组患者血清BUN、Cr和K⁺的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on serum BUN, Cr and K⁺ between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	BUN/(μ mol·L ⁻¹)	Cr/(mmol·L ⁻¹)	K ⁺ /(mmol·L ⁻¹)
对照	57	治疗前	783.53±203.45	22.34±5.21	4.7±0.6
		治疗后	633.47±195.84*	19.06±3.24*	4.5±0.5
观察	57	治疗前	754.38±114.93	24.57±4.86	4.6±0.5
		治疗后	435.68±243.49**	13.57±4.75**	4.3±0.4

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

起剧烈的血流动力学变化,而且操作容易、可在家中进行,在临床中的应用最多。高糖、高渗PD液以及炎症反应造成的腹膜纤维化等并发症会严重影响了PD的治疗效果,现在认为通过改变致病原因预防腹膜纤维化是延长PD可治疗时间的关键^[7]。

甘草酸二胺具有抗炎、保护肝细胞膜的作用^[8]。在卫志锋等^[9]研究中发现,甘草酸二胺能够改善腹膜透析功能。在本次研究中,观察组治疗后的超滤量和D/P高于对照组,D₀/D₄低于对照组,差异均有显著性($P < 0.05$),这提示观察组患者的腹膜功能得到明显改善,甘草酸二胺起到了缓解腹膜纤维化的作用。BUN、Cr和K⁺是常用于评价肾功能的指标,较为直观。两组患者治疗后BUN和Cr水平与治疗前相比较均明显下降($P < 0.05$)。治疗后观察组的BUN、Cr水平明显低于对照组水平($P < 0.05$),说明进行PD的患者使用甘草酸二胺能够更大程度的改善患者的肾脏功能。

相关研究显示,TGF- β 1是一种调节细胞生长和分化的细胞因子,在腹膜纤维化的过程中发挥一级调节器的作用,有改变成纤维细胞贴壁生长的特性、促纤维化的作用,还能够抑制上皮细胞的生长^[10]。CTGF为腹膜纤维化的重要指标,主要在结缔组织中介导TGF- β 1的作用^[11]。VEGF为血管内皮生长因子,作为TGF- β 1的下游因子促进腹膜新生血管的形成及腹膜纤维化^[12]。本次研究中,治疗后两组血浆与PD液中TGF- β 1、VEGF和CTGF水平较治疗前均升高($P < 0.05$);治疗后,观察组患者的血浆和PD液TGF- β 1、VEGF、CTGF均低于对照组($P < 0.05$),说明甘草酸二胺能够减少TGF- β 1、VEGF、CTGF水平,进而延缓PD患者的腹膜纤维化过程。

腹膜炎在PD中较常见,可以损伤腹膜功能,在腹膜纤维化的过程中也有助推作用^[13]。IL-1、IL-6和TNF- α 在炎症反应的发生发展中具有明显作用^[14],并且这些炎症因子在慢性肾病向终末期发展的过程中具有重要作用^[15]。本次研究显示,观察组治疗后IL-1、IL-6和TNF- α 均明显低于治疗前($P < 0.05$);对照组治疗后IL-6和TNF- α 明显低于治疗前($P < 0.05$);治疗后观察组IL-1和TNF- α 明显低于对照组($P < 0.05$),说明甘草酸二胺在一定程度上可以减轻患者炎症反应,但是对IL-6的作用不明显。

综上所述,甘草酸二胺能够明显改善患者腹膜功能,延缓腹膜纤维化,降低炎症因子的表达,值得临床推广。

参考文献

- [1] 卫志锋,王琳琳,冯季,等.甘草酸二胺口服对腹膜透析患者腹膜功能的改善作用及其机制探讨[J].山东医药,2017,57(43):77-79.
- [2] 卫志锋,王琳琳,冯季,等.甘草酸二胺对腹膜透析患者腹膜功能及TGF- β 1、VEGF、CTGF水平的影响[J].山东医药,2018,58(5):55-57.
- [3] 聂振禹,洪梦琪,包蓓艳,等.高糖腹膜透析液对HPMECs中GLUT1、SGLT1、TGF- β 1、VEGF-A、CTGF表达的影响研究[J].浙江医学,2017,39(8):606-609.
- [4] 卫志锋,李多,陆继芳,等.甘草酸二胺对腹膜透析大鼠腹膜功能的影响[J].河北医科大学学报,2014,35(1):64-66.
- [5] Fliser D, Laville M, et al. A European renal best practice (ERBP) position statement on the kidney disease improving global outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy [J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(12): 4263-4272.
- [6] 李晓燕,冯要菊.左卡尼汀联合促红细胞生成素纠正维持性血液透析患者肾性贫血的效果及对内皮素和左室重构的影响[J].药物评价研究,2017,40(4):521-524.
- [7] 卢颖,高芦燕,宋锴,等.硫化氢对高糖腹膜透析液诱导大鼠腹膜结构和功能损伤的影响[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2017,26(4):339-344.
- [8] 周保富,李永红,马中林.硫普罗宁和复方甘草酸胺治疗对原发性肝癌患者血清细胞因子水平的影响[J].实用肝脏病杂志,2017,20(4):502-504.
- [9] 卫志锋,李多,陆继芳,等.甘草酸二胺对腹膜透析大鼠腹膜纤维化的影响[J].河北医药,2013,35(12):1772-1774.
- [10] 韦永光,林沁,潘淼,等.罗格列酮抑制大鼠腹膜透析相关性腹膜纤维化中TGF- β 1和CTGF的表达[J].中国中西医结合肾病杂志,2014,15(7):583-586.
- [11] 熊燕移,李敏芝,史伟文,等.乌司他丁对腹膜透析相关性腹膜纤维化大鼠细胞因子表达的影响[J].中华实用诊断与治疗杂志,2016,30(8):747-749.
- [12] 党清华,赵文静.孟鲁司特联合布地奈德对咳嗽变异性哮喘患儿肺功能和血清转化生长因子 β 1水平的影响[J].药物评价研究,2017,40(6):832-835.
- [13] 王宇静,蔡枫,李兆,等.维持性血液透析患者缺铁状态与微炎症的相关性研究[J].中华医院感染学杂志,2016,26(2):372-373,384.
- [14] 董海霞,吕玉凤.高通量透析对尿毒症患者血液透析炎症因子和脑钠肽的影响[J].中国医师杂志,2016,18(4):532-535.
- [15] 张晓华.维持性血液透析患者血清25-羟维生素D水平与营养状况、血脂水平和炎症因子水平的相关性研究[J].安徽医药,2017,18(4):653-655.