

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.20.024

阿托伐他汀联合厄贝沙坦对老年腹膜透析患者的氧化应激及微炎症状态的影响*

唐小铁 徐洁 王丽媛 于洋 崔学彬 孙维言

(武汉科技大学附属普仁医院肾内科 湖北 武汉 430081)

摘要 目的:研究阿托伐他汀联合厄贝沙坦对老年腹膜透析(PD)患者的氧化应激(OS)及微炎症(MI)状态的影响。**方法:**选择2017年1月到2018年12月在我院收治的老年尿毒症患者96例纳入本次研究。按照随机数字表法将患者分成观察组及对照组各48例,两组均给予常规PD治疗,对照组另给予阿托伐他汀,观察组在对照组的用药基础上另增用厄贝沙坦,两组均治疗3个月后对比两组治疗前及治疗3个月后的OS指标,包括丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)及晚期蛋白质氧化产物(AOPP),MI指标,包括C反应蛋白(CRP)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -Mg)及降钙素原(PCT)。**结果:**治疗后观察组的AOPP和MDA水平均分别低于对照组,SOD水平明显高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。治疗后观察组的CRP、 β_2 -Mg及PCT水平均分别低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。按照Spearman法对患者治疗后的OS指标与MI指标的相关性分析后可知,AOPP和MDA均分别与CRP、 β_2 -Mg及PCT呈正相关(均 $P<0.05$),而SOD则分别与CRP、 β_2 -Mg及PCT呈负相关(均 $P<0.05$)。**结论:**阿托伐他汀联合厄贝沙坦可有效改善老年PD患者机体的OS及MI状态。临床可通过监测MDA、SOD、AOPP、CRP、 β_2 -Mg及PCT等指标水平,全面地掌握患者的病情,从而更好地服务后续治疗。

关键词:阿托伐他汀;厄贝沙坦;老年;腹膜透析;氧化应激;微炎症

中图分类号:R459.5;R692 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)20-3908-04

Effects of Atorvastatin Combined with Irbesartan on Oxidative Stress and Microinflammation in Elderly Patients Undergoing Peritoneal Dialysis*

TANG Xiao-tie, XU Jie, WANG Li-yuan, YU Yang, CUI Xue-bin, SUN Wei-yan

(Department of Nephrology, Puren Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430081, China)

ABSTRACT Objective: To study the effects of atorvastatin combined with irbesartan on oxidative stress (OS) and microinflammation (MI) in elderly patients undergoing peritoneal dialysis (PD). **Methods:** 96 elderly uremic patients who were followed up in our hospital from January 2017 to December 2018 were enrolled in this study. According to the random number table method, the patients were divided into observation group and control group, 48 cases in each group. The two groups were given routine PD treatment, the control group was given atorvastatin, and the observation group was given irbesartan on the basis of the control group. The were OS indices and MI indices compared before and after 3 months of treatment in both groups, which OS indices including malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), advanced protein oxidation products (AOPP), MI indices including C-reactive protein (CRP), β_2 -microglobulin (β_2 -Mg) and procalcitonin (PCT). **Results:** After treatment, the levels of AOP and MDA in the observation group were lower than those in the control group, and the levels of SOD in the observation group were significantly higher than those in the control group (all $P<0.05$). After treatment, the CRP, β_2 -Mg and PCT levels in the observation group were lower than those in the control group, with statistical significance (all $P<0.05$). According to Spearman's analysis of the correlation between OS indices and MI indices after treatment, AOPP and MDA were positively correlated with CRP, β_2 -Mg and PCT (all $P<0.05$), while SOD was negatively correlated with CRP, β_2 -Mg and PCT (all $P<0.05$). **Conclusion:** Atorvastatin combined with irbesartan can effectively improve the OS and MI status of elderly patients undergoing PD. Clinical monitoring of MDA, SOD, AOPP, CRP, β_2 -Mg, PCT and other indicators can comprehensively grasp the patient's condition, so as to better serve the follow-up treatment.

Key words: Atorvastatin; Irbesartan; Elderly; Peritoneal dialysis; Oxidative stress; Microinflammation

Chinese Library Classification(CLC): R459.5; R692 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)20-3908-04

前言

腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)为一种透析模式,是指将

人体自身腹膜作为透析膜,通过将透析液灌入患者腹腔,并与腹膜另一侧的毛细血管中的血浆成分实施溶质及水分等物质的交换,进而完成透析治疗的方式^[1-3]。近年来,伴随医疗技术的

* 基金项目:湖北省卫计委联合基金面上项目(WJ2018H0107);武汉市卫计委一般项目(WX17D27)

作者简介:唐小铁(1969-),男,本科,主任医师,研究方向:肾内科疾病,E-mail:15717107215@139.com

(收稿日期:2019-04-05 接受日期:2019-04-28)

飞速发展,PD 技术及其所用透析液成分也不断更新,使该治疗方法能更有效地清除患者机体内滞留的代谢产物及多余水分、为患者机体补充必要的物质,从而发挥肾脏替代或支持治疗等作用^[4,5]。我国尿毒症疾病的临床发病率较高,而 PD 技术是尿毒症较为常用的一类治疗方式,被广泛地应用于临床^[6-8]。但尿毒症患者应用此种治疗方法引起的相关并发症也引起了医疗工作者的广泛关注。临床研究发现,PD 患者普遍伴有氧化应激(Oxidative stress, OS)及微炎症(Micro inflammation, MI)状态,这可能会增大患者心血管事件发生的风险^[9,10]。有报道指出,他汀类药物具有一定的抗炎活性,而血管紧张素 II(Angiotensin II, Ang II)对于机体炎症反应及相关疾病的发展具有控制作用^[11,12],但这些药物的具体作用机制仍需深入探讨。本研究分析了阿托伐他汀联合厄贝沙坦对老年 PD 患者的 OS 及 MI 状态的影响,旨在为临床治疗提供更加全面的数据参考,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2017 年 1 月到 2018 年 12 月在我院收治的老年尿毒症患者 96 例纳入本次研究。入选标准:(1)患者均符合尿毒症的诊断标准^[13];(2)年龄 ≥ 60 岁;(3)有 PD 指征;(4)心功能稳定;(5)患者均对此次研究知情同意,且已签署了同意书。排除标准:(1)无 PD 治疗指征者;(2)有血液类疾病者;(3)有恶性肿瘤者;(4)肝、肺功能性不全者。按照随机数字表法将患者分成观察组及对照组各 48 例,其中观察组有男 29 例,女 19 例;年龄 60~79 岁,平均(68.24 $\pm$ 3.21)岁。原发疾病:慢性肾炎 23 例,糖尿病肾病 20 例,高血压肾病 5 例。病程 1~8 年,平均(4.04 $\pm$ 1.12)年。对照组有男 30 例,女 18 例;年龄 61~78 岁,平均(68.30 $\pm$ 3.19)岁。原发疾病:慢性肾炎 22 例,糖尿病肾病 20 例,高血压肾病 6 例。病程 1~7 年,平均(4.02 $\pm$ 0.87)年。将两组的上述资料比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),具有可比性。

1.2 研究方法

两组均给予常规 PD,为患者置入 Tenckhoff 导管之后通过购自美国百特(Baxter)公司的 O-set 管和腹透液实施透析,首先进行间歇性腹透,透析需交换 8 次/d,1000 mL/次,在 2 周后换成持续性腹透,透析需交换 4 次/d,2000 mL/次。视超滤情况为患者调节腹透液的浓度。对照组另给予阿托伐他汀(辉瑞制药有限公司,国药准字 H20051407,规格:10 mg/片)治疗,剂量

为 20 mg/次,1 次/d。观察组在对照组的用药基础上,另给予厄贝沙坦(杭州赛诺菲制药有限公司,国药准字:J20130049,规格:150 mg/片)治疗,剂量为 75 mg/次,1 次/d。两组均治疗 3 个月。

1.3 观察指标

对比两组治疗前及治疗 3 个月后的 OS 指标,包括丙二醛(malonaldehyde,MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)及晚期蛋白质氧化产物(advanced oxidation protein products, AOPP),MI 指标,包括 C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -Mg)及降钙素原(procalcitonin, PCT)。在两组患者治疗前及治疗 3 个月后,分别抽取其晨间的空腹静脉血约 4 mL,给予 15 min 3000 r/min 的离心之后分离血清,通过硫代硫酸巴比妥法检测 MDA 水平,应用购自瑞士哈美顿公司生产的全自动酶标仪测定 AOPP 水平,通过比色法测定 SOD 水平,上述试剂盒均购自上海捷门生物科技有限公司。CRP、 β_2 -MG 试剂盒均购自深圳市新产业生物医学工程股份有限公司,检测设备为 Snibe 公司的 MAGLUMI 4000(maglumi 全自动化学发光测定仪)。PCT 测定试剂盒购自梅里埃诊断产品(上海)有限公司,应用酶联免疫荧光法检测,检测设备为 Vidas 全自动免疫分析仪,检测时严格遵守试剂盒中的说明书步骤进行操作。分析患者治疗后的 OS 指标与 MI 指标的相关性。

1.4 统计学方法

应用 SPSS21.0 统计软件进行数据的处理和分析,计数资料用(n,%)表示,其比较选择 χ^2 检验,计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,其比较选择 t 检验,相关性分析应用 Spearman 法进行评价, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 OS 指标的对比

治疗前两组的 AOPP、MDA 及 SOD 水平相比,差异均无统计学意义($P>0.05$)。观察组治疗后的 AOPP 和 MDA 水平均低于治疗前,SOD 水平明显高于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$)。对照组治疗前后的 AOPP、MDA 及 SOD 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。观察组治疗后的 AOPP 和 MDA 水平均分别低于对照组,SOD 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 1。

2.2 两组 MI 指标的对比

治疗前两组的 CRP、 β_2 -MG 及 PCT 水平相比,差异均无统

表 1 两组 OS 指标的对比($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of OS indices between two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	AOPP(μ mol/L)		MDA(μ mol/L)		SOD(μ U/mL)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Observation group	48	74.23 $\pm$ 20.36	52.46 $\pm$ 16.38*	8.88 $\pm$ 1.43	6.58 $\pm$ 1.52*	79.54 $\pm$ 21.32	102.37 $\pm$ 25.68*
Control group	48	75.08 $\pm$ 21.39	73.32 $\pm$ 22.47	8.91 $\pm$ 1.50	8.88 $\pm$ 1.63	79.61 $\pm$ 20.27	80.32 $\pm$ 15.87
T value	-	0.237	6.186	0.119	8.510	0.020	6.023
P value	-	0.813	0.000	0.905	0.000	0.984	0.000

Note: Compared with before treatment,* $P<0.05$.

计学意义(均 $P>0.05$)。治疗后两组的 CRP、 β_2 -MG 及 PCT 水平均分别低于治疗前,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。治疗后观察组的 CRP、 β_2 -MG 及 PCT 水平均分别低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 2。

表 2 两组 MI 指标的对比($\bar{x}\pm s$)
Table 2 Comparison of MI indices between two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	CRP(mg/L)		β_2 -MG(mg/L)		PCT(ng/mL)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Observation group	48	7.43 $\pm$ 2.08	3.41 $\pm$ 1.08*	34.68 $\pm$ 6.94	19.02 $\pm$ 7.18*	11.52 $\pm$ 5.23	4.29 $\pm$ 1.33*
Control group	48	7.38 $\pm$ 1.76	4.95 $\pm$ 2.15*	34.70 $\pm$ 7.02	25.34 $\pm$ 6.55*	11.49 $\pm$ 5.17	6.87 $\pm$ 1.26*
T value	-	0.151	5.278	0.017	5.362	0.034	11.613
P value	-	0.880	0.000	0.987	0.000	0.973	0.000

Note: Compared with before treatment, * $P<0.05$.

2.3 患者治疗后的 OS 指标与 MI 指标的相关性分析

按照 Spearman 法对患者治疗后的 OS 指标与 MI 指标的相关性分析后可知,AOPP 和 MDA 均分别与 CRP、 β_2 -MG 及

PCT 呈正相关(均 $P<0.05$),而 SOD 则分别与 CRP、 β_2 -MG 及 PCT 呈负相关(均 $P<0.05$),见表 3。

表 3 患者治疗后的 OS 指标与 MI 指标的相关性分析(r,P)
Table 3 Analysis of the correlation between OS and MI after treatment(r,P)

Items	CRP	β_2 -MG	PCT
AOPP	(0.581,0.002)	(0.614,0.001)	(0.597,0.001)
MDA	(0.632,0.000)	(0.677,0.000)	(0.560,0.003)
SOD	(-0.704,0.000)	(-0.683,0.000)	(-0.719,0.000)

3 讨论

慢性肾脏类疾病及由其引发的尿毒症对人类生命安全和生活质量产生严重的影响,是当前比较棘手的医疗卫生问题。PD 是该类疾病比较常见的一类治疗方式,虽然近年来利用 PD 方案治疗的疗效显著提高,但是患者的预后情况仍然不甚理想^[14-16]。经调查显示,长时间接受 PD 治疗,患者机体会因多种因素的影响而引起 OS 及 MI 状态^[17,18]。相关研究结果表明,老年 PD 患者的 OS 水平和慢性炎症状态与其营养不良及心血管并发症的发生存在一定关联^[19,20]。因此,如何控制并改善老年 PD 患者的 OS 情况,并降低 MI 程度,是当前临床研究的热点。有研究指出,CRP、 β_2 -MG 及 PCT 均为 MI 因子,三者与机体的慢性炎症紧密相连,其水平的增高能够增大患者发生不良心血管事件发生的风险^[21]。而 AOPP、MDA 及 SOD 则是机体 OS 的重要标志性指标,研究分析 OS 的上述三个指标以及反映 MI 的 CRP、 β_2 -MG、PCT 等指标能够较好地评价患者机体的综合状态^[22-24]。阿托伐他汀具有较理想的调脂作用,适用于临床心血管类疾病的治疗,同时还具备较强的抗炎功效,可用于改善机体的炎症情况,而厄贝沙坦作为 Ang II 关键受体拮抗剂,具有较强的抗 OS 效果^[25,26]。将厄贝沙坦与阿托伐他汀联用,产生的协同增效作用更有利于发挥抗炎及抗 OS 等功效^[27]。

本研究结果显示,观察组治疗后的 AOPP 和 MDA 水平均分别低于对照组,SOD 水平明显高于对照组(均 $P<0.05$),这提示了应用阿托伐他汀以及厄贝沙坦能够有效改善老年 PD 患者机体的 OS 状态,且观察组的改善作用明显更好。原因可能

与阿托伐他汀以及厄贝沙坦的药理作用机制有关。阿托伐他汀属于羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶的一类选择型和竞争型抑制剂,其可抵制肝脏中羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 对甲羟戊酸的合成,降低机体的胆固醇及脂蛋白水平,进而发挥抗氧应激的作用。厄贝沙坦则可特异性拮抗机体中血管紧张素转换酶 1 的受体,并抑制血管收缩及醛固酮的释放,进而产生较好的抗氧化应激效果。二者联用进一步改善了患者机体的 OS 状态。OS 是由于机体组织或细胞内部的氧自由基大量增多及清除能力下降而引起的活性氧家族物质过量蓄积,进而对患者造成氧化损伤的一种病理过程。当机体处于 OS 状态时,其 AOPP、MDA、SOD 会显著上升,当 OS 情况得到缓解,上述指标则会下降并恢复至正常水平。阿托伐他汀在降低尿蛋白以及肾脏病理受损风险等方面可起到较强的作用。而观察组加用的厄贝沙坦可发挥控制机体 OS 的作用。实验研究结果表明,厄贝沙坦对于 2 型糖尿病模型大鼠可发挥抗 OS 的作用,并且还可发挥抗动脉粥样硬化的功效^[28]。因此,推测厄贝沙坦不但能够抗 OS,还可降低血管不良事件的发生风险。同时,本研究中,组内比较,治疗后两组的 CRP、 β_2 -MG 及 PCT 水平均分别低于治疗前(均 $P<0.05$);组间比较,治疗后观察组的 CRP、 β_2 -MG 及 PCT 水平均分别低于对照组(均 $P<0.05$),这提示了应用阿托伐他汀以及厄贝沙坦能够明显降低老年 PD 患者机体的 MI 情况,原因主要与这两种药物的抗炎机制有关。CRP 主要由肝脏合成,属于蛋白质的一种。当机体发生感染后,炎症淋巴因子能够发挥作用并促使肝脏形成大量 CRP。CRP 可致内皮受损,并使淋巴细胞被激活并分泌出大量的细胞因子,促进炎症反

应。 β_2 -MG 是一种微球蛋白,主要由淋巴细胞以及血小板生成,在健康情况下, β_2 -MG 本身的合成及释放均十分恒定,能够通过肾小球滤过并被吸收分解,经尿液排出的含量极小。但当肾小球的滤过功能受损,亦或是发生炎症致使肾小球、肾小管受损时, β_2 -MG 在尿液中的含量则会显著上升。PCT 通常是受到细菌毒素及炎性因子等刺激后产生的炎症标记物,该指标通常用于反映机体的全身性炎症反应,对 MI 情况也具有较好的指示作用。阿托伐他汀可对肝细胞及炎症细胞所合成并分泌的系列粘附分子及细胞因子产生较强的控制作用,并可抑制炎性介质的大量生成表达。其主要机制在于能通过对 Rho/Rho 激酶途径进行抑制来阻止 NF- κ B 转录,从而使炎症因子水平降低,进而使白细胞迁移功能下降,抑制巨噬细胞浸润和炎症因子的生成^[29]。研究还发现,当细胞及炎性因子水平下降时,炎症反应得到了有效控制,而 CRP 水平也显著下降。厄贝沙坦属于 Ang II 受体拮抗剂,Ang II 能够调节多种与炎症相关的生长因子以及细胞因子,对机体的炎症状态产生干预作用。同时,Ang II 还会对 NAD(P)H 类型氧化酶产生刺激,从而增加活性氧簇。厄贝沙坦能通过干扰受体水平的方式对 Ang II 进行彻底阻断,因此该药具有较强的抗炎效果,有利于机体 MI 状况的改善^[30]。此外,本研究采用 Spearman 法对患者治疗后的 OS 指标与 MI 指标的相关性进行分析,结果显示,AOPP 和 MDA 均分别与 CRP、 β_2 -MG 及 PCT 呈正相关 ($P<0.05$),而 SOD 则分别与 CRP、 β_2 -MG 及 PCT 呈负相关(均 $P<0.05$),这再次证实了老年 PD 患者机体中的 OS 与 MI 状态之间具有紧密联系,原因考虑与二者之间的一系列生化反应变化有关。因此,临床上可监测上述指标以进一步掌握老年 PD 患者的病情变化。

综上所述,应用阿托伐他汀联合厄贝沙坦治疗老年 PD 患者,可有效改善其机体的 OS 及 MI 状态。监测 MDA、SOD、AOPP、CRP、 β_2 -MG 及 PCT 等指标,有利于全面地评估患者的病情和预后。

参考文献(References)

- [1] Yanai A, Uchiyama K, Ishibashi Y. Long-term peritoneal dialysis followed by kidney transplantation for Takayasu arteritis: a case report[J]. BMC Nephrol, 2019, 20(1): 131
- [2] Ndlovu KCZ, Swe Swe-Han K, Assounga A. Association of Staphylococcus nasal colonization and HIV in end-stage renal failure patients undergoing peritoneal dialysis[J]. Ren Fail, 2019, 41(1): 303-313
- [3] Jeffs L, Jamieson T, Saragosa M, et al. Uptake and Scalability of a Peritoneal Dialysis Virtual Care Solution: Qualitative Study[J]. JMIR Hum Factors, 2019, 6(2): e9720
- [4] Wang HH, Hung SY, Chang MY, et al. Bacterial colonization patterns in daily chlorhexidine care at the exit site in peritoneal dialysis patients-A prospective, randomized controlled trial [J]. PLoS One, 2017, 12(10): e0184859
- [5] Goutham KTC, Harichandrakumar KT, Dhanin P, et al. Persistent Metabolic Acidosis on Regular Hemodialysis or Peritoneal Dialysis [J]. Indian J Nephrol, 2019, 29(2): 84-89
- [6] 高婷婷,郝秀英,雍平,等.尿毒症腹膜透析患者血尿酸与脂代谢的关联性研究[J].中国临床新医学,2018,11(12): 1230-1232
- [7] 汤立.维持性腹膜透析患者蛋白质能量消耗与腹膜炎的相关性研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2018,19(11): 1011-1012
- [8] 沈维,金娟,蒋欣欣,等.中老年尿毒症患者腹腔镜下腹膜透析置管与开腹置管的临床对比研究[J].中华全科医学,2018,16(8): 1296-1299, 1354
- [9] 郭利芹.腹膜透析对老年终末期肾脏病患者血脂、氧化应激及炎症因子的影响[J].中国老年学杂志,2018,38(12): 2943-2945
- [10] 胡绍兰,杨敏,白彝华,等.营养不良、微炎症状态对腹膜透析患者心血管钙化的影响[J].昆明医科大学学报,2018,39(7): 47-51
- [11] Trošt Rupnik A, Kovač D, Pajek J, et al. The impact of gene polymorphisms in angiotensin receptor 1 and aldosterone synthase in peritoneal dialysis patients[J]. Clin Nephrol, 2017, 88(13): 73-77
- [12] Liu Y, Ma X, Zheng J, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on cardiovascular events and residual renal function in dialysis patients: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1): 206
- [13] 梁波,覃学美,周方,等.高通量血液透析联合左卡尼汀改善尿毒症患者贫血的临床评价[J].中国实验诊断学,2015,19(2): 287-289
- [14] Song SH, Choi HS, Ma SK, et al. Micrococcus aloeverae - A Rare Cause of Peritoneal Dialysis-Related Peritonitis Confirmed by 16S rRNA Gene Sequencing[J]. J Nippon Med Sch, 2019, 86(1): 55-57
- [15] Zang XJ, Yang B, Du X, et al. Urgent-start peritoneal dialysis and patient outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(5): 2158-2166
- [16] Cao W, Tu C, Jia T, et al. Prophylactic laparoscopic omentopexy: a new technique for peritoneal dialysis catheter placement[J]. Ren Fail, 2019, 41(1): 113-117
- [17] 赵平,古金华,张臣丽,等.厄贝沙坦联合左卡尼汀对维持性血液透析患者微炎症反应和营养状况的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(13): 2523-2526, 2529
- [18] 易晔,卢远航,冀倩倩,等.生血宁和蔗糖铁对血液透析患者贫血、氧化应激及微炎症影响的比较[J].中国药房,2016,27(5): 660-662
- [19] 孙琪,胡玉清,洪月芬,等.持续质量改进对老年腹膜透析患者营养炎症透析充分性和心血管事件的影响 [J]. 河北医学,2016,22(6): 920-923
- [20] 林萍,贾冶,贾红彦,等.老年持续非卧床腹膜透析患者营养、炎症状况及其对预后的影响[J].中国老年学杂志,2017,37(15): 3851-3853
- [21] 彭致远,王金良,孙占山,等.不同透析方式对维持血液透析患者微炎症状态的影响[J].临床肾脏病杂志,2015,15(2): 106-109
- [22] Zhou Y, He W, Sun W, et al. Sulfotanshinone IIA Sodium Ameliorates Glucose Peritoneal Dialysis Solution-Induced Human Peritoneal Mesothelial Cell Injury via Suppression of ASK1-P38-mediated Oxidative Stress [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 46(6): 2434-2444
- [23] Shin HS, Ko J, Kim DA, et al. Metformin ameliorates the Phenotype Transition of Peritoneal Mesothelial Cells and Peritoneal Fibrosis via a modulation of Oxidative Stress[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 5690
- [24] Yang CY, Chau YP, Chen A, et al. Targeting cannabinoid signaling for peritoneal dialysis-induced oxidative stress and fibrosis[J]. World J Nephrol, 2017, 6(3): 111-118
- [25] Kim SH, Jo SH, Lee SC, et al. Blood Pressure and Cholesterol-lowering Efficacy of a Fixed-dose Combination With Irbesartan and Atorvastatin in Patients With Hypertension and Hypercholesterolemia: A Randomized, Double-blind, Factorial, Multicenter Phase III Study [J]. Clin Ther, 2016, 38(10): 2171-2184

- associated with fetal heart rate monitoring for cerebral palsy in pregnant women with hypertensive disorder of pregnancy[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2018, 44(4): 647-654
- [6] Zhou Q, Hu W, Fei X, et al. Recombinant human neuregulin-1 β is protective against radiation-induced myocardial cell injury [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(1): 325-330
- [7] 赵娜,李娜,蒋小芒,等.新产程标准对产程中临床指征及母婴预后的影响[J].*现代生物医学进展*, 2017, 17(27): 5362-5364
- [8] Dave KK, Punekar NS. Expression of Lactate Dehydrogenase in *Aspergillus niger* for L-Lactic Acid Production [J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0145459
- [9] Kim S, Simon E, Myers L, et al. Programmed Cell Death Genes Are Linked to Elevated Creatine Kinase Levels in Unhealthy Male Nonagenarians[J]. *Gerontology*, 2016, 62(5): 519-529
- [10] Suleiman HM, Aliyu IS, Abubakar SA, et al. Cardiac Troponin T and creatine kinase MB fraction levels among patients with acute ischemic stroke in Nigeria[J]. *Niger J Clin Pract*, 2017, 20(12): 1618-1621
- [11] Abbasi H, Drury PP, Lear CA, et al. EEG sharp waves are a biomarker of striatal neuronal survival after hypoxia-ischemia in preterm fetal sheep[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 16312
- [12] Suranyi A, Nogrady M, Altortjay A, et al. Examination of the vascularization of fetal kidney with three-dimensional power Doppler technique in pregnancies complicated by increased maternal blood pressure[J]. *Interv Med Appl Sci*, 2018, 10(1): 7-12
- [13] Klumper J, Kaandorp JJ, Schuit E, et al. Behavioral and neurodevelopmental outcome of children after maternal allopurinol administration during suspected fetal hypoxia: 5-year follow up of the ALLO-trial[J]. *PLoS One*, 2018, 13(8): e0201063
- [14] Cummins G, Kremer J, Bernassau A, et al. Sensors for Fetal Hypoxia and Metabolic Acidosis: A Review[J]. *Sensors (Basel)*, 2018, 18(8): E2648
- [15] Palatova TV, Maslyakova GN, Bucharskaya AB, et al. Morphological characteristics of fetal testes in chronic intrauterine hypoxia in different gestation periods[J]. *Ark Patol*, 2018, 80(4): 21-26
- [16] Andriessen P, Zwanenburg A, van Laar JOEH, et al. ST waveform analysis for monitoring hypoxic distress in fetal sheep after prolonged umbilical cord occlusion[J]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0195978
- [17] Davis L, Musso J, Soman D, et al. Role of adenosine signaling in coordinating cardiomyocyte function and coronary vascular growth in chronic fetal anemia [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2018, 315(3): R500-R508
- [18] 柴国楠,张昊,李玲旭,等.宫内缺氧对胎儿、新生儿及成年子代心脏功能的影响及相关研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2016, 37(4): 401-404
- [19] 李静,荆春丽,陈春梅.产前超声检测胎儿静脉导管与肺静脉血流频谱在评价高危胎儿心功能及不良预后中的应用[J].*临床心血管病杂志*, 2016, 32(9): 961-964
- [20] Paventi G, Pizzuto R, Passarella S. The occurrence of l-lactate dehydrogenase in the inner mitochondrial compartment of pig liver [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 489(2): 255-261
- [21] Aljuani F, Tournadre A, Cecchetti S, et al. Macro-creatine kinase: a neglected cause of elevated creatine kinase[J]. *Intern Med J*, 2015, 45(4): 457-459
- [22] Ahmed KA, Al-Attab WM. Prognostic performance of combined use of high-sensitivity troponin T and creatine kinase MB isoenzyme in high cardiovascular risk patients with end-stage renal disease [J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2017, 36(4): 358-367
- [23] Vincent JL, Quintairos E Silva A, Couto L Jr, et al. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 257
- [24] Nikolaidis S, Karpouzi C, Tsalis G, et al. Reliability of urine lactate as a novel biomarker of lactate production capacity in maximal swimming[J]. *Biomarkers*, 2016, 21(4): 328-334
- [25] 虞人杰,王俊怡,刘淑芳,等.新生儿窒息多器官损害的临床诊断标准[J].*中华围产医学杂志*, 2016, 19(4): 241-242
- [26] 王鑫璐.磷酸肌酸钠治疗新生儿窒息后心肌损伤疗效的 Meta 分析 [J].*中国妇幼保健*, 2016, 31(22): 4902-4907
- [27] 胡敏,伍剑,张智睿,等.N 端脑利钠肽前体对新生儿窒息合并心肌损伤诊断的临床价值[J].*重庆医学*, 2016, 45(16): 2223-2225
- [28] 张红琴,赵月乔.振幅整合脑电图对宫内窘迫新生儿病情严重程度的早期评估价值[J].*中国妇幼保健*, 2018, 33(4): 938-941
- [29] Cai Y, Lee J, Wang W, et al. Effect of Cd²⁺ on muscle type of creatine kinase: Inhibition kinetics integrating computational simulations[J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 15(83): 233-241
- [30] Wang Z, Chen Q, Guo H, et al. Effects of dexmedetomidine on H-FABP, CK-MB, cTnI levels, neurological function and near-term prognosis in patients undergoing heart valve replacement [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(6): 5851-5856

(上接第 3911 页)

- [26] Li T, Yao W. Therapeutic effect of irbesartan combined with atorvastatin calcium in the treatment of rats with coronary heart disease[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(5): 4119-4123
- [27] 易汎,谢君杰.阿托伐他汀与厄贝沙坦联合应用于早期糖尿病肾病患者中的效果观察及对血清细胞因子与生化指标的影响[J].*湖南师范大学学报(医学版)*, 2019, 16(1): 182-185
- [28] 罗嘉,黄佳,叶茂,等.厄贝沙坦对 2 型糖尿病模型大鼠心肌 TGF- β 1 和 CTGF 表达的影响[J]. *标记免疫分析与临床*, 2015, 22(7): 669-671
- [29] 田浩,孙鑫,田野.他汀类药物临床多效性研究进展[J].*医学综述*, 2017, 23(15): 3056-3061
- [30] 姚佳玉,梁伟灿,谭翠莲,等.肾衰宁联合厄贝沙坦对慢性肾脏病 2~3 期患者氧化应激和微炎症状态的影响[J].*现代中西医结合杂志*, 2017, 26(34): 3793-3796