

载脂蛋白A在高密度脂蛋白中所占比例与维持型腹膜透析患者腹膜溶质转运速率关系的研究

路静, 高洁, 孙晶, 黄倩, 张耀, 钟硕, 王海萍

山东第一医科大学附属省立医院肾内科, 山东 济南

收稿日期: 2022年12月28日; 录用日期: 2023年1月21日; 发布日期: 2023年1月31日

摘要

目的: 分析载脂蛋白A (APOA)在高密度脂蛋白(HDL)中所占比例与维持性腹膜透析患者腹膜溶质转运速率(PSTR)相关性。方法: 回顾性地选择2013年2月至2022年1月山东第一医科大学附属省立医院收治并行腹膜透析置管术的腹膜透析患者108例为研究对象, 根据患者腹膜透析腹膜平衡实验D/P分为高转运组和低转运组, 比较两组患者血脂水平、D/D0及超滤情况。对其中52例腹膜透析时间 > 24月的患者, 比较患者透析3月与透析24月时D/P值、D/D0值、超滤量及血脂水平的变化, 计算 Δ APOA、 Δ APOB、 Δ APOA/HDL、 Δ APOB/HDL值, 分析各项数值变化与患者 Δ D/P、 Δ D/D0、超滤量变化的相关性。结果: 低转运组与高转运组患者血清HDL、LDL、APOB、APOA、APOB/HDL、APOA/APOB、超滤水平比较差异无统计学意义(均 $p > 0.05$), 而高转运组患者D/D0及血清APOA/HDL水平低于低转运组, 差异有统计学意义($p < 0.01$)。进一步根据透析龄分析发现, 在透析3月和透析12月时, 低转运组血清APOA、APOA/HDL水平及超滤量均高于高转运组患者。自身前后结果对比显示, 患者透析3月时血清APOA、APOA/HDL水平及超滤量均高于透析24月时, 且患者透析3月与透析24月时 Δ APOA/HDL值与 Δ D/P值呈负相关($r = -0.77, p < 0.01$), 与 Δ D/D0值呈正相关($r = 0.35, p < 0.05$), 即APOA在HDL中所占比例低, 患者D/P值高, D/D0值低, 腹膜溶质转运率增加。结论: 维持性腹膜透析患者血清APOA在HDL中所占比例与患者的腹膜溶质转运速率具有相关性, 提示APOA是PD病人腹膜转运功能的保护性因素。

关键词

高密度脂蛋白, 载脂蛋白A, 腹膜透析, 腹膜溶质转运速率

Investigation of the Relationship between the Proportion of Apolipoprotein A in High Density Lipoprotein and the Rate of Peritoneal Solute Transport in Patients on Maintenance Dialysis

Jing Lu, Jie Gao, Jing Sun, Qian Huang, Yao Zhang, Shuo Zhong, Haiping Wang

文章引用: 路静, 高洁, 孙晶, 黄倩, 张耀, 钟硕, 王海萍. 载脂蛋白 A 在高密度脂蛋白中所占比例与维持型腹膜透析患者腹膜溶质转运速率关系的研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(1): 904-913. DOI: 10.12677/acm.2023.131131

Department of Nephrology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan Shandong

Received: Dec. 28th, 2022; accepted: Jan. 21st, 2023; published: Jan. 31st, 2023

Abstract

Objective: To analyze the correlation between the proportion of Apolipoprotein A (APOA) in High-Density Lipoprotein (HDL) and the peritoneal solute transport rate (PSTR) in maintenance peritoneal dialysis patients. **Methodology:** A retrospective study was conducted on 108 patients on peritoneal dialysis catheterization admitted to a provincial hospital affiliated with Shandong First Medical University between February 2013 and January 2022. According to the peritoneal balance experiment D/P of patients with peritoneal dialysis, they were divided into high transport group and low transport group, and compare the blood lipid level, D/D0 and ultrafiltration of the two groups. For 52 patients with peritoneal dialysis time > 24 months, compare the changes of D/P value, D/D0 value, ultrafiltration volume and blood lipid level between 3 months and 24 months of dialysis, calculate Δ APOA, Δ APOB, Δ APOA/HDL, Δ APOB/HDL values, and analyze the correlation between the changes of various values and the changes of Δ D/P, Δ D/D0, and ultrafiltration volume. **Result:** There was no significant difference in the levels of serum HDL, LDL, APOB, APOA, APOB/HDL, APOA/APOB and ultrafiltration between the low transport group and the high transport group (all $p > 0.05$), while the levels of D/D0 and serum APOA/HDL in the high transport group were lower than those in the low transport group ($p < 0.01$). Further analysis of dialysis age showed that the serum APOA, APOA/HDL and ultrafiltration volume levels in the low transport group were higher than those in the high transport group at 3 months and 12 months of dialysis. The comparison of the results before and after results showed that the levels of serum APOA, APOA/HDL and ultrafiltration volume at 3 months of dialysis were higher than those at 24 months of dialysis, and the Δ APOA/HDL values at 3 months and 24 months of dialysis were negatively correlated with Δ D/P values ($r = -0.77$, $p < 0.01$), and positively correlated with Δ D/D0 values ($r = 0.35$, $p < 0.05$), that is, the proportion of APOA in HDL was low, the patients' D/P values were high, the D/D0 values were low, and the peritoneal solute transport rate increased. **Conclusion:** The proportion of serum APOA in HDL of maintenance peritoneal dialysis patients is correlated with the peritoneal solute transport rate of patients, suggesting that APOA is a protective factor of peritoneal transport function in PD patients.

Keywords

High Density Lipoprotein, Apolipoprotein A, Peritoneal Dialysis, Peritoneal Solute Transport Rate

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

腹膜透析(Peritoneal Dialysis, PD)是终末期肾病患者的有效替代治疗方法, 而保持腹膜功能的良好状态是 PD 透析充分性的关键。标准腹膜平衡试验(Peritoneal Equilibration Test, PET)用于估计腹膜小溶质转运率, 溶质转运往往会随着透析时间的增加而增加, 而快速腹膜溶质转运将导致透析效能下降[1] [2]。有研究发现[3] [4] [5], PD 患者普遍存在严重的脂质代谢紊乱, 常以甘油三酯(TG)与低密度脂蛋白(LDL)的

水平升高、高密度脂蛋白(HDL)水平降低为主。同时, 血脂异常也是引起患者出现腹膜透析超滤衰竭的重要因素之一, 研究显示[6]超滤衰竭组的总胆固醇(TC)、TG 水平高于超滤正常组, 而 HDL 水平明显低于超滤正常组。载脂蛋白 A (APOA)是血浆 HDL 中的主要蛋白质。已有研究证明[7]低 APOA 与 PD 治疗患者死亡率呈正相关, 但其与腹膜溶质转运速率是否有关目前尚无报道。基于上述研究现状, 本研究以维持性腹膜透析患者为研究对象, 探讨载脂蛋白 A 在脂蛋白中所占比例(APOA/HDL)与维持性腹膜透析患者腹膜溶质转运速率的关系。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

回顾性选取 2013 年 2 月至 2022 年 1 月在山东第一医科大学附属省立医院肾内科留置腹膜透析管开始 PD 治疗的患者共 108 例。

2.2. 纳入标准

1) 年龄 ≥ 18 岁; 2) 患者为终末期肾病, 肾小球滤过率 < 15 ml/min, 于我院行腹膜透析置管术, 维持性腹透大于 30 天; 3) 至少有 1 次(腹膜透析置管后 1 个月及以上) 随访及生化检测等记录并行腹膜平衡实验; 4) 签署知情同意书(本研究经医院医学伦理委员会批准通过[伦理编号: SWYX: NO.2022-418])。符合上述所有标准的病例纳入本研究。

2.3. 排除标准

1) 伦理编号外; 2) 既往腹膜感染或透析期间发生重症感染; 3) 既往有肾移植病史; 4) 既往接受血液透析时间 ≥ 3 个月; 5) 既往患冠状动脉粥样硬化性心脏病或胸部 CT 示冠状动脉硬化; 6) 已知家族性高脂血症史; 7) 原发病为脂质相关性肾病或正在使用糖皮质激素患者; 8) 研究期间服用降脂药物; 9) 有慢性肝病及严重肝功能异常; 10) 合并妊娠或恶性肿瘤; 11) 在研究前 3 个月内接受输血治疗及造血系统病变者; 12) 临床资料不全的患者。

2.4. 方法

所有入组患者采用百特低钙腹膜透析液, 葡萄糖浓度为 1.5% 或 2.5%, 进行持续不卧床腹膜透析, 2000 ml/次, 每天行 3~5 袋交换。

2.5. 分组及观察指标

1) 腹膜转运类型一般分为四类: 高转运组{4 h 时的透析液/血浆肌酐值(D/P) 0.82~1.03; 4 h/0h 透析液葡萄糖浓度(D/D0): 0.12~0.26}、高平均转运组(D/P 0.65~0.81; D/D0: 0.27~0.38)、低平均转运组(D/P 0.5~0.64; D/D0: 0.39~0.49)和低转运组(D/P 0.34~0.49; D/D0: 0.50~0.61), 根据 PET 值 0.65 将 108 例研究对象于腹膜透析置管后规律透析 1 月、3 月、12 月或 24 个月时的每次腹膜平衡实验结果(共 296 次)分为高低转运两组, 收集患者每次实验室检查结果, 包括血清高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、载脂蛋白 B (APOB)、载脂蛋白 A (APOA)、APOA/HDL、APOB/HDL、APOA/APOB 等指标。2) 从中筛选出 52 例腹膜透析时间 > 24 月且透析 3、24 月均行腹膜平衡试验的患者, 使用上述同样方法分别将两组透析龄患者分为高转运组和低转运组, 组内比较高转运组和低转运组患者 D/P 值、D/D0 值、超滤量及血脂水平的差异; 组间比较不同透析龄两组患者之间血脂水平、D/P 值、D/D0 值、超滤量的差异; 计算两组透析龄患者各血脂水平的差值, 即 Δ APOA、 Δ APOB、 Δ APOA/HDL、 Δ APOB/HDL 值, 分析各项数值变化与患者 Δ D/P、 Δ D/D0、 Δ 超滤量的相关性。

2.6. 统计学处理

应用 SPSS 22.0 统计软件进行分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验、配对样本 t 检验; 计数资料以率或构成比表示。相关性分析采用 Pearson 直线相关分析。双侧 $p \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般情况和临床资料分析

本研究共入选 PD 患者 108 例, 纳入流程见图 1。其中男性 66 例, 女性 42 例; 年龄 18~80 (49.44 ± 16.36) 岁, 透析龄 1~48 (23.41 ± 24.82) 个月, 原发疾病: 原发性肾小球疾病 56 例(52%), 糖尿病肾病 8 例(7%), 高血压肾病 32 例(30%), 其他原发病 12 例(11%), 具体见表 1。

Table 1. General information of selected patients

表 1. 入选患者一般资料

一般特征	平均值 \pm 标准差
年龄(岁)	49.44 \pm 16.36
透析时间(月)	23.41 \pm 24.82
性别(例%)	
男	66 (61%)
女	42 (39%)
原发疾病(例%)	
慢性肾小球肾炎	56 (52%)
糖尿病肾病	8 (7%)
高血压肾病	32 (30%)
其他	12 (11%)
BMI (Kg/m ²)	22.3 \pm 4.1
TG (mmol/l)	1.73 \pm 0.24
TC (mmol/l)	4.76 \pm 0.34
HDL (mmol/l)	1.20 \pm 0.06
LDL (mmol/l)	2.96 \pm 0.23
APOA (g/l)	1.07 \pm 0.56
APOB (g/l)	1.06 \pm 0.09
ALB (g/l)	35.86 \pm 0.91
Cr (umol/l)	937.22 \pm 65.59
eGFR/(mL/min)	6.80 \pm 2.46
Kt/V	2.09 \pm 0.62
尿量(ml)	1643.89 \pm 876.86

注: TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; HDL: 高密度脂蛋白; LDL: 低密度脂蛋白; APOA: 载脂蛋白 A; APOB: 载脂蛋白 B; ALB: 血清白蛋白; Cr: 血肌酐; eGFR: 肾小球滤过率; Kt/V: 总尿素清除指数。

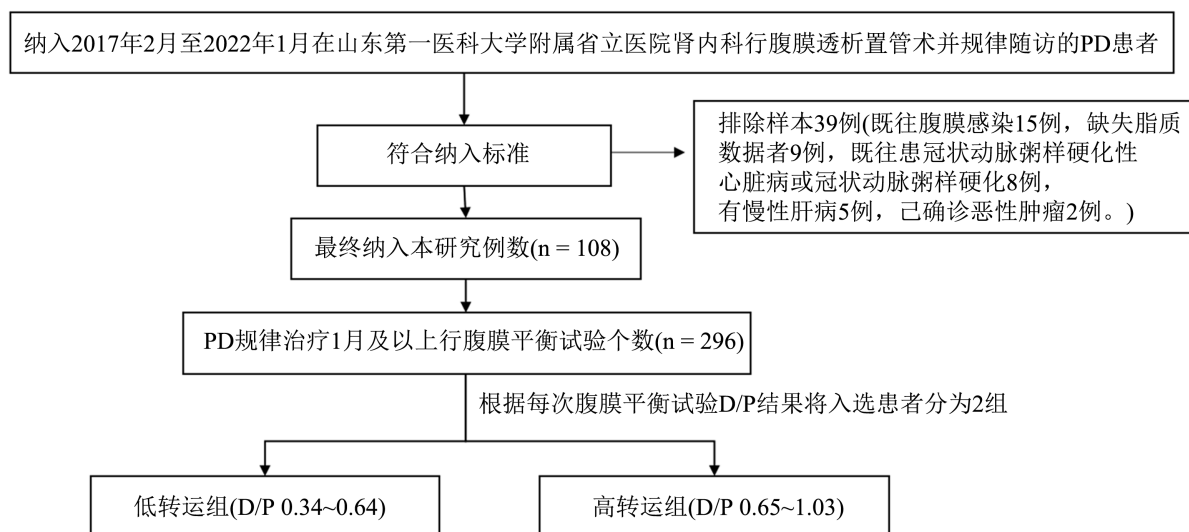


Figure 1. Flow chart of selected patients

图 1. 入选患者流程图

3.2. 高转运组与低转运组之间血清脂蛋白水平、D/D0 及超滤量比较

对比两组患者透析时血脂水平的差异,结果显示两组患者血清 HDL、LDL、APOB、APOA、APOB/HDL、APOA/APOB 水平及超滤量比较差异无统计学意义(均 $p > 0.05$),高转运组患者 D/D0 及血清 APOA/HDL 水平低于低转运组,差异有统计学意义($p < 0.01$)。见表 2。

Table 2. Comparison of serum lipoprotein level, D/D0 and ultrafiltration volume between high transport group and low transport group ($\bar{x} \pm s$)

表 2. 高转运组与低转运组血清脂蛋白水平、D/D0 及超滤量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	个数	HDL (mmol/l)	LDL (mmol/l)	APOA (g/l)	APOB (g/l)	APOA/HDL
低转运组	124	1.41 ± 0.84	2.74 ± 0.70	1.11 ± 0.34	0.96 ± 0.28	0.90 ± 0.19
高转运组	172	1.37 ± 0.47	2.80 ± 0.71	1.06 ± 0.19	0.95 ± 0.36	0.82 ± 0.12
统计量(t)		-1.00	0.97	-1.25	-0.66	-3.24
p 值		0.32	0.34	0.22	0.51	<0.001

组别	个数	APOB/HDL	APOA/APOB	D/D0	超滤量(mL)
低转运组	124	0.77 ± 0.29	1.19 ± 0.38	0.47 ± 0.23	829.09 ± 432.62
高转运组	172	0.74 ± 0.29	1.18 ± 0.32	0.36 ± 0.12	707.24 ± 493.48
统计量(t)		-1.39	-1.22	-5.63	-0.59
p 值		0.17	0.23	<0.001	0.53

注: D/D0: 4 小时透析液葡萄糖与 0 小时透析液葡萄糖比值; 两组间比较采用独立样本 t 检验。

3.3. 不同透析龄时血清脂蛋白、D/D0 及超滤量水平比较

随着透析时间的延长,低转运组比例逐渐减少,部分患者腹膜功能逐渐向高转运转化。组内比较低转运组及高转运组患者 HDL、LDL、APOB、APOA、APOA/HDL、APOB/HDL、APOA/APOB、D/P、

D/D0 及超滤量水平的差异,发现不同时期低转运组血清 APOA、APOA/HDL 水平均高于高转运组患者,高转运组 D/D0 总是低于低转运组,但差异均无统计学意义($p > 0.05$),见表 3。

Table 3. Comparison of serum lipoprotein, D/D0 and ultrafiltration volume at different dialysis ages ($\bar{x} \pm s$)
表 3.不同透析龄时血清脂蛋白、D/D0 及超滤量水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HDL	LDL	APOA	APOB	D/P
3 月组						
低转运组	30	1.28 ± 0.48	2.83 ± 0.71	1.14 ± 0.30	0.95 ± 0.24	0.59 ± 0.59
高转运组	22	1.4 ± 0.4	3.22 ± 0.92	1.14 ± 0.26	1.13 ± 0.4	0.81 ± 0.13
统计量(t)/P		0.65/0.53	1.18/0.25	-0.03/0.98	1.27/0.23	5.00/0.00
24 月组						
低转运组	25	1.33 ± 0.82	2.81 ± 0.86	1.14 ± 0.52	0.91 ± 0.29	0.58 ± 0.05
高转运组	27	1.37 ± 0.67	2.65 ± 0.60	1.07 ± 0.3	0.89 ± 0.21	0.8 ± 0.14
统计量(t)/P		0.17/0.87	-0.64/0.52	-0.49/0.63	-0.30/0.77	6.37/0.00

组别	例数	APOA/HDL	APOB/HDL	APOA/APOB	超滤量	D/D0
3 月组						
低转运组	30	0.95 ± 0.35	0.80 ± 0.24	1.24 ± 0.28	762.58 ± 646	0.48 ± 0.07
高转运组	22	0.84 ± 0.1	0.84 ± 0.3	1.12 ± 0.43	655.07 ± 529.84	0.34 ± 0.16
统计量(t)/P		-1.37/0.19	0.36/0.72	-0.82/0.42	-0.11/0.67	-2.33/0.03
24 月组						
低转运组	25	0.92 ± 0.2	0.82 ± 0.38	1.33 ± 0.53	741.26 ± 604.07	0.46 ± 0.06
高转运组	27	0.84 ± 0.16	0.74 ± 0.25	1.24 ± 0.37	516.09 ± 532.62	0.34 ± 0.07
统计量(t)/P		-1.45/0.16	-0.75/0.46	-0.60/0.55	-0.19/0.69	-5.55/0.00

注: D/P: 4 小时透析液与血浆肌酐比值; 组内低转运组与高转运组比较采用独立样本 t 检验。

3.4. 透析 3 月时与透析 24 月时血清脂蛋白、D/D0 及超滤量水平比较

比较不同透析时长两组患者之间 HDL、LDL、APOA、APOA/HDL、APOB/HDL、APOA/APOB 及超滤量水平的差异,透析 3 月与透析 24 月时血清脂蛋白水平及超滤量的差异均无统计学意义($p > 0.05$)。但如表 4 所示,患者透析 3 月时血清 APOA、APOA/HDL 水平均高于透析 24 月时。

Table 4. Comparison of serum lipoprotein, D/D0 and ultrafiltration volume at 3 months and 24 months of dialysis ($\bar{x} \pm s$)
表 4.透析 3 月时与透析 24 月时血清脂蛋白、D/D0 及超滤量水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HDL	LDL	APOA	APOB	D/P
3 月组	52	1.33 ± 0.45	3 ± 0.81	1.14 ± 0.28	1.02 ± 0.32	0.68 ± 0.14
24 月组	52	1.35 ± 0.74	2.72 ± 0.73	1.1 ± 0.4	0.9 ± 0.25	0.7 ± 0.11
差值		0.02 ± 0.70	-0.28 ± 0.75	-0.04 ± 0.26	-0.12 ± 0.37	0.02 ± 0.19
统计量(t)/P		0.88/0.38	0.1/0.92	1.84/0.07	1.02/0.32	1.34/0.18

组别	例数	APOA/HDL	APOB/HDL	APOA/APOB	超滤量	D/D0
3月组	52	0.9 ± 0.21	0.81 ± 0.26	1.19 ± 0.35	708.83 ± 587.92	0.41 ± 0.12
24月组	52	0.88 ± 0.18	0.77 ± 0.32	1.28 ± 0.45	628.68 ± 568.35	0.40 ± 0.07
差值		-0.02 ± 0.21	-0.04 ± 0.31	0.09 ± .51	-80.16 ± 602.14	-0.01 ± 0.11
统计量(t/P)		1.82/0.09	0.92/0.37	1.19/0.28	0.76/0.42	1.15/0.27

注：不同时期各组分总体水平比较采用配对样本 *t* 检验。

3.5. 透析3月时与透析24月时脂质成分比值变化与D/P、D/D0及超滤量变化的相关关系

计算透析24月与透析3月患者之间的整体脂蛋白及D/P、D/D0、超滤量的差值(Δ APOA、 Δ APOB、 Δ APOA/HDL、 Δ APOB/HDL、 Δ D/P、 Δ D/D0、 Δ 超滤量)，且比较脂质成分比值变化与D/P、D/D0、超滤量变化的相关关系，结果显示 Δ APOA、 Δ APOB、 Δ APOB/HDL与 Δ D/P、 Δ D/D0、 Δ 超滤量值无明显相关($p > 0.05$)， Δ APOA/HDL值与 Δ D/P值呈负相关($r = -0.77, p < 0.01$)， Δ APOA/HDL值与 Δ D/D0值呈正相关($r = 0.35, p < 0.05$)， Δ APOA/HDL值与 Δ 超滤量值无明显相关($p > 0.05$)。见表5、图2。

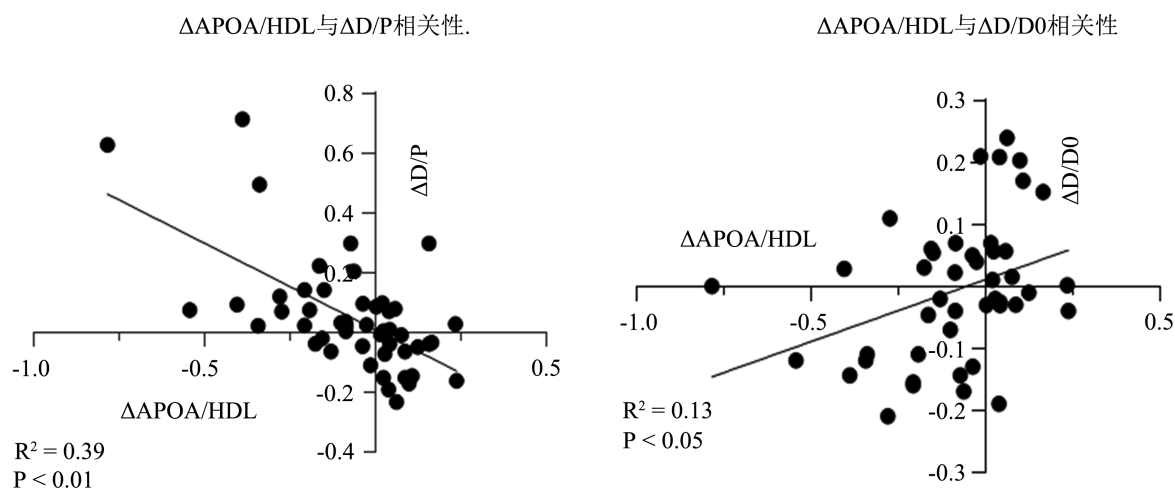


Figure 2. GraphPad prism 8 was used to make the correlation analysis chart of Δ APOA/HDL and Δ D/P, Δ D/D0
图 2. 应用 GraphPad Prism 8 制作 Δ APOA/HDL 与 Δ D/P、 Δ D/D0 相关分析图

Table 5. Correlation between the change of lipid composition ratio and the change of D/P value, D/D0 and ultrafiltration volume at 24 months and 3 months of dialysis

表 5. 透析24月时与透析3月时脂质成分比值变化与D/P值、D/D0及超滤量变化的相关性

生化指标	Δ D/P		Δ D/D0		Δ 超滤量	
	r 值	p 值	r 值	p 值	r 值	p 值
Δ APOA	-0.03	0.8	0.25	0.23	-0.19	0.33
Δ APOB	-0.11	0.59	-0.17	0.34	0.09	0.68
Δ APOA/HDL	-0.62	<0.01	0.36	0.02	0.21	0.19
Δ APOB/HDL	-0.09	0.6	0.25	0.19	-0.05	0.72

注：相关性分析采用 Pearson 直线相关分析。

4. 讨论

近年来, 终末期肾病(End-Stage Renal Disease, ESRD)发病率逐年上升, 严重威胁人类健康。目前, 我们用于替代治疗 ESRD 的方法有血液透析(Hemodialysis, HD)、腹膜透析(Peritoneal Dialysis, PD)和肾脏移植, 由于肾移植的肾源有限, PD 和 HD 仍是主要的肾脏替代方式。与 HD 相比, PD 拥有居家透析、操作相对简单、可以更好地保存残肾功能、减少血液传播疾病以及进入透析后能够维持更好的早期生存率等优点[8], 但是腹膜透析患者长期暴露于非生理性腹膜透析液可引起腹膜的形态和功能发生变化, 随着透析时间延长, 腹膜患者溶质转运增加而水超滤减少, 最终导致超滤失败, 患者不得不退出 PD 治疗[9][10]。故而明确超滤失败的发生及进展机制对于预防其发生或者延缓病情进展、延长 PD 治疗时间均具有重要意义。

腹膜小分子溶质转运速率(Peritoneal Solute Transport and Inflammation, PSTR)是主要的腹膜功能评价指标, 通常会进行腹膜平衡试验(PET)来判定。PET 结果取决于 4 h 时的透析液/血浆肌酐值(D/P)、4 h/0h 透析液葡萄糖浓度(D/D0)和 4 h 时超滤量。腹膜高转运会增加糖吸收, 降低腹膜两侧葡萄糖浓度差, 影响腹膜超滤功能。在既往研究中, 腹膜高转运状态是 PD 患者死亡率和 PD 技术失败的一个非常重要的独立危险因素[2]。腹膜对溶质的转运功能受诸多生理和物理因素的影响, 其中有效的腹膜表面积和通透性是主要因素, 新生血管可以导致腹膜有效透析面积明显增加, 使葡萄糖吸收增快, 进而导致小分子溶质转运增加, 超滤量减少[11][12]。研究显示 PSTR 增加与局部炎症状态相关, 透析液 IL-6 浓度随 PD 给药时间的增加而增加, 是 PSTR 升高的独立且重要的预测因子[13]。体内外试验证明, IL-1 β 或 TNF- α 的过表达可以诱导血管生成、溶质通透性增加和超滤功能障碍[14][15]。此外, 高转运 PD 患者的氧化应激状态和炎症状态较高, 高转运组维生素 C 及血清超氧化物歧化酶(SOD)低于低转运组, 丙二醛(MDA)及 C-反应蛋白(CRP)高于低转运组[16]。研究还表明腹膜高转运状态与体重指数、并发症呈正相关, 与血清白蛋白呈负相关[1][2]。

载脂蛋白 A (Apolipoprotein A, APOA)是构成高密度脂蛋白(HDL)的主要蛋白成分, 临床常见的亚型为 I、II、IV, 其中 APOA-I、APOA-II 占 90%。研究证实 APOA-I 及其模拟肽具有明确抗炎、抗氧化功能。Liu D [17]研究提出载脂蛋白 A-I 模拟肽 D-4F 通过清除过量产生的活性氧来缓解内皮损伤。在 Guo Y [18]研究中, 碘沙醇通过氧化应激引发内皮细胞的凋亡和炎症, D-4F 通过降低 ROS 的产生改善碘沙醇诱导的细胞凋亡和炎症。Navab [19]等人证明了 APOA 在动脉粥样硬化中的抗炎活性。PD 患者普遍存在高密度脂蛋白水平降低[3], 更具体地说, 高敏 C 反应蛋白和血清淀粉样蛋白 A 蛋白(SAA)较高, APOA-I、APOA-II 降低, 到目前为止, 国内外对 APOA 与腹膜溶质转运速率关系的研究尚未有报道。

在本研究中, 我们发现高转运组患者血清 APOA/HDL 水平低于低转运组, 首次发现 APOA 在 HDL 中所占比例与腹膜溶质转运速率相关。在本研究中可以观察到的是, 腹膜透析患者透析 3 月时血清 APOA、APOA/HDL 水平均高于透析 24 月时, 且低转运组血清 APOA、APOA/HDL 水平总是高于高转运组患者, 此比较差异无统计学意义, 这可能是由于本研究纳入样本量较少, 且随访时间较短, 使结果存在一定的偏倚性, 后续可进一步扩大样本量, 延长随访时间做进一步观察。此外, 我们选用患者行腹膜平衡实验当日 24 小时超滤量进行比较, 发现高转运组超滤量低于低转运组, 透析 3 月组高于透析 24 月组, 变化趋势与之前研究一致, 但差异无统计学意义, 这可能与患者个体差异大及腹膜透析模式更改有关, 须进一步研究。最后, 研究发现 Δ APOA/HDL 值与 Δ D/P 值呈负相关, 与 Δ D/D0 呈正相关, 首次证实 APOA 在高密度脂蛋白中所占比例与维持型腹膜透析患者腹膜溶质转运速率呈负相关, 即 APOA/HDL 比值降低, D/P 值升高, D/D0 值降低, 患者腹膜溶质转运速率增加。这表明 APOA 在 HDL 所占组分的变化对于维持腹膜功能发挥重要作用, 这可能与 APOA 的抗炎抗氧化作用有关。

目前,腹膜纤维化已被证实是导致腹膜超滤功能下降的重要原因[20]。研究表明,腹膜透析患者壁层腹膜厚度与D/P呈正相关,与腹膜透析超滤量呈负相关[21]。除抗炎、抗氧化作用以外,APOA的抗纤维化作用也在多种动物模型中得到证实。在矽肺模型中[22]APOA的过度表达,减少了二氧化硅结节占据的面积,炎症细胞的数量和胶原蛋白的存在。在肝纤维化模型中[23]发现,与晚期纤维化相比,正常/轻度纤维化中APOA的蛋白质水平显著较高。我们推测,APOA可能通过抑制腹膜纤维化而发挥改善腹膜溶质转运速率的作用。

综上所述,本研究首次发现APOA在HDL中所占比例与腹膜溶质转运速率具有相关关联。高转运组患者血清APOA/HDL水平低于低转运组, Δ APOA/HDL值与 Δ D/P值呈负相关,与 Δ D/D0呈正相关,表明APOA通过控制溶质转运速率改善腹膜滤过作用。此外,多项研究表明非生理性腹透液导致的炎症、氧化应激状态,从而导致腹膜纤维化是腹膜超滤失败的重要因素,APOA具有抗炎、抗氧化及抑制纤维化的生物功能,综合考虑这些事实,我们推测,APOA可能是改善腹膜转运功能的一个作用靶点,其具体机制及进一步研究我们将在动物实验中去探索。

致 谢

感谢王海萍教授提供资金支持(山东省医药卫生科技发展计划项目(202103050761))及思想指导,感谢孙晶教授提供资金支持(青年科学基金项目(81500584)),感谢高洁、黄倩、张耀、钟硕对数据收集、整理及文章撰写提供帮助。

参考文献

- [1] Churchill, D.N., Thorpe, K.E., Nolph, K., *et al.* (1998) Increased Peritoneal Membrane Transport Is Associated with Decreased Patient and Technique Survival for Continuous Peritoneal Dialysis Patients. The Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *Journal of the American Society of Nephrology*, **9**, 1285-1292. <https://doi.org/10.1681/ASN.V971285>
- [2] Rumpsfeld, M., McDonald, S.P. and Johnson, D.W. (2006) Higher Peritoneal Transport Status Is Associated with Higher Mortality and Technique Failure in the Australian and New Zealand Peritoneal Dialysis Patient Populations. *Journal of the American Society of Nephrology*, **17**, 271-278. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005050566>
- [3] Kon, M., Hirayama, S., Horiuchi, Y., *et al.* (2010) Profiles of Inflammatory Markers and Lipoprotein Subclasses in Patients Undergoing Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Clinica Chimica Acta*, **411**, 1723-1727. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.07.016>
- [4] Attman, P.O., Samuelsson, O.G., Moberly, J., *et al.* (1999) Apolipoprotein B-Containing Lipoproteins in Renal Failure: The Relation to Mode of Dialysis. *Kidney International*, **55**, 1536-1542. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00375.x>
- [5] Moberly, J.B., Attman, P.O., Samuelsson, O., *et al.* (2002) Alterations in Lipoprotein Composition in Peritoneal Dialysis Patients. *Peritoneal Dialysis International*, **22**, 220-228. <https://doi.org/10.1177/089686080202200209>
- [6] 孔媛媛, 薛志强, 严功辉, 等. 血脂异常对腹膜透析患者超滤衰竭的影响[J]. 中国医学创新, 2015, 12(10): 21-23.
- [7] Zhan, X., Chen, Y., Yan, C., *et al.* (2018) Apolipoprotein B/Apolipoprotein A1 Ratio and Mortality among Incident Peritoneal Dialysis Patients. *Lipids in Health and Disease*, **17**, 117. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0771-z>
- [8] Nadeau-Fredette, A.C., Chan, C.T., Cho, Y., *et al.* (2015) Outcomes of Integrated Home Dialysis Care: A Multi-Centre, Multi-National Registry Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **30**, 1897-1904. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv132>
- [9] Davies, S.J., Phillips, L., Griffiths, A.M., *et al.* (1998) What Really Happens to People on Long-Term Peritoneal Dialysis? *Kidney International*, **54**, 2207-2217. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00180.x>
- [10] Fusshoeller, A. (2008) Histomorphological and Functional Changes of the Peritoneal Membrane during Long-Term Peritoneal Dialysis. *Pediatric Nephrology*, **23**, 19-25. <https://doi.org/10.1007/s00467-007-0541-z>
- [11] Teitelbaum, I. (2015) Ultrafiltration Failure in Peritoneal Dialysis: A Pathophysiologic Approach. *Blood Purification*, **39**, 70-73. <https://doi.org/10.1159/000368972>
- [12] Tanabe, K., Maeshima, Y., Ichinose, K., *et al.* (2007) Endostatin Peptide, an Inhibitor of Angiogenesis, Prevents the

- Progression of Peritoneal Sclerosis in a Mouse Experimental Model. *Kidney International*, **71**, 227-238. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002040>
- [13] Cho, Y., Johnson, D.W., Vesey, D.A., *et al.* (2014) Dialysate Interleukin-6 Predicts Increasing Peritoneal Solute Transport Rate in Incident Peritoneal Dialysis Patients. *BMC Nephrology*, **15**, 8. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-15-8>
- [14] Margetts, P.J., Kolb, M., Yu, L., *et al.* (2002) Inflammatory Cytokines, Angiogenesis, and Fibrosis in the Rat Peritoneum. *The American Journal of Pathology*, **160**, 2285-2294. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)61176-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)61176-5)
- [15] Jayne, D.G., Perry, S.L., Morrison, E., *et al.* (2000) Activated Mesothelial Cells Produce Heparin-Binding Growth Factors: Implications for Tumour Metastases. *British Journal of Cancer*, **82**, 1233-1238. <https://doi.org/10.1054/bjoc.1999.1068>
- [16] 钟慧, 苏白海, 邱红渝, 等. 不同腹膜转运特性的腹膜透析患者炎症和氧化应激状态的研究[J]. 中国实用内科杂志, 2007(11): 860-862.
- [17] Liu, D., Ding, Z., Wu, M., *et al.* (2017) The Apolipoprotein A-I Mimetic Peptide, D-4F, Alleviates ox-LDL-Induced Oxidative Stress and Promotes Endothelial Repair through the eNOS/HO-1 Pathway. *The Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **105**, 77-88. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2017.01.017>
- [18] Guo, Y., Li, W., Qian, M., *et al.* (2020) D-4F Ameliorates Contrast Media-Induced Oxidative Injuries in Endothelial Cells via the AMPK/PKC Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article ID: 556074. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.556074>
- [19] Navab, M., Imes, S.S., Hama, S.Y., *et al.* (1991) Monocyte Transmigration Induced by Modification of Low Density Lipoprotein in Cocultures of Human Aortic Wall Cells Is Due to Induction of Monocyte Chemotactic Protein 1 Synthesis and Is Abolished by High Density Lipoprotein. *Journal of Clinical Investigation*, **88**, 2039-2046. <https://doi.org/10.1172/JCI115532>
- [20] Aroeira, L.S., Aguilera, A., Sanchez-Tomero, J.A., *et al.* (2007) Epithelial to Mesenchymal Transition and Peritoneal Membrane Failure in Peritoneal Dialysis Patients: Pathologic Significance and Potential Therapeutic Interventions. *Journal of the American Society of Nephrology*, **18**, 2004-2013. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006111292>
- [21] 丘美兰, 陈勇平, 廖伟增, 等. 腹膜厚度与腹膜溶质转运功能的相关性[J]. 中华肾脏病杂志, 2020(3): 197-198.
- [22] Lee, E., Lee, E.J., Kim, H., *et al.* (2013) Overexpression of Apolipoprotein A1 in the Lung Abrogates Fibrosis in Experimental Silicosis. *PLOS ONE*, **8**, e55827. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055827>
- [23] Ho, A., Cheng, C., Lee, S., *et al.* (2010) Novel Biomarkers Predict Liver Fibrosis in Hepatitis C Patients: Alpha 2 Macroglobulin, Vitamin D Binding Protein and Apolipoprotein AI. *Journal of Biomedical Science*, **17**, 58. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-17-58>