

# 不同剂量叶酸对尿毒症血液透析治疗患者的预后影响

谢础能 赵谧 王碧飞 陈湘华

深圳市罗湖区人民医院 广东深圳 518000

**摘要：**目的：探讨不同剂量叶酸对尿毒症血液透析治疗患者预后影响。方法：选择2021年7月至2023年7月在我院进行维持性血液透析治疗的慢性肾功能衰竭（尿毒症）患者120例随机分3组，各组分别给予叶酸5mg 1次/日，10mg 1次/日，10mg 2次/日维持治疗2年，检查血清叶酸、同型半胱氨酸（Hcy）、超敏C反应蛋白（hs-CRP）、血肌酐、血红蛋白水平以及颈动脉彩超，探讨不同剂量叶酸治疗对尿毒症血液透析患者的预后影响。结果：3组行维持性血液透析治疗的尿毒症患者在不同剂量叶酸治疗下，他们的年龄、性别、血肌酐、血红蛋白水平无显著差异（ $P > 0.05$ ），颈动脉超声显示动脉中膜、动脉内膜厚度亦无显著差异（ $P > 0.05$ ），但Hcy、hs-CRP水平存在显著差异（ $P < 0.05$ ）。结论：研究结果提示大剂量叶酸治疗对维持性血液透析治疗的尿毒症患者有进一步保护作用，根据目前研究结果尿毒症替代治疗患者建议叶酸片10mg一日2次。

**关键词：**叶酸；尿毒症；血液透析；动脉中膜；动脉内膜

慢性肾脏病（CKD）的患病率在全球范围内呈现上升趋势，据最新估计，全球患病率已高达13.4%。在尿毒症患者中，心脑血管疾病是导致死亡的主要原因，超过50%的患者因此丧生。因此，延缓和减少尿毒症维持性血液透析患者心脑血管疾病并发症的发生，对于提高这些患者的生存率和生活质量至关重要。在这一过程中，延缓动脉硬化的进程是预防心脑血管疾病的一个关键因素。当前的研究表明，尿毒症患者常常因为微炎症状态和营养不良等因素而存在高水平的氧化应激，而氧化应激被认为是动脉硬化和心脑血管疾病发生与发展的重要原因之一。具体来说，同型半胱氨酸（Hcy）和高敏C反应蛋白（hs-CRP）等炎症因子能够直接或间接地导致血管内皮细胞损伤，促进血管平滑肌细胞增殖，影响低密度脂蛋白胆固醇的氧化，增强血小板功能，并促进血栓形成。这些因素与血管微炎症、动脉硬化以及心脑血管血栓性疾病之间存在正相关关系。在这一背景下，叶酸治疗因其能够降低血清Hcy水平，从而减少心脑血管疾病风险，受到了广泛关注。然而，目前尚缺乏关于叶酸有效剂量和最佳剂量的明确指南和指导意见，这导致了临床上用药的不确定性。本研究旨在进一步明确叶酸对尿毒症患者预后的影响，特别是确定叶酸的有效剂量和最佳剂量。通过这项研究，我们希望能够为临床提供更加精确的用药指导，以优化尿毒症患者的治疗方案，降低心脑血管疾病的风险，从而改善患者

的整体预后。这对于提高尿毒症患者的生活质量和生存率具有重要意义，同时也为心脑血管疾病的综合管理提供了新的视角和策略。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究内容

本课题研究将在本院明确诊断慢性肾功能衰竭尿毒症期的患者中选取符合课题要求病例120例，入选条件：①年龄20~60岁；②除外肿瘤、肺结核、慢性腹泻等合并症患者。随机分3组，治疗前检查叶酸、Hcy、hs-CRP水平，各组分别给予叶酸5mg 1次/日，10mg 1次/日，10mg 2次/日维持治疗2年，每半年检查血清叶酸、Hcy、hs-CRP、血红蛋白水平以及颈动脉超声检查，统计分析结果、探讨叶酸治疗有效剂量、最佳剂量。

### 1.2 观察对象

本院透析中心符合条件的尿毒症血液透析患者120例其中男性75例、女性45例，年龄（20~60）岁，透析时间为（ $43.2 \pm 26.6$ ）个月（6~120个月，血液透析每周3次，每次透析4h，均采用碳酸氢盐透析液，透析器采用：聚砜膜PS15或PS18、聚醚枫膜R400、醋酸纤维素膜19U，血流量为230~300ml/min，透析液流量为500ml/min，透析膜面积为1.5~1.9M<sup>2</sup>，尿素清除指数（KT/V）>1.2。其中原发病为慢性肾小球肾炎68例、糖尿病肾病25例、梗阻

性肾病 10 例、多囊肾 6 例、高血压肾损害 6 例、狼疮性肾炎 3 例、尿酸性肾病 2 例。并且符合下列要求：（1）排除慢性感染、肿瘤、肝脏疾病。（2）所有患者均于透析前安静状态下测量血压，连续测量 3 次透析前血压，取其平均值  $BP < 160/90 \text{ mmHg}$  ( $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$ ) 者。

### 1.3 研究方法

#### 1.3.1 血液检测项目

所有患者均于透析日晨起空腹透析开始时动-静脉瘘动脉端采血 5 mL 并于当日完成检测。

### 1.3.2 统计学方法

所有数据应用 SPSS 12.0 统计软件完成。正态分布计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，组间比较使用 t 检验（计量资料）和  $\chi^2$  检验（计数资料）；连续性变量应用 Pearson 相关性分析及 Logistic 直线回归分析， $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组间叶酸、Hcy、hs-CRP 水平比较

叶酸使用剂量越高，Hcy、hs-CRP 越低，呈负相关，而各组间肌酐、血红蛋白差异无统计学意义。见表 1。

表 1 不同剂量叶酸治疗组各参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

	1 (n=40)	2 (n=39)	3 (n=39)	F	P
	M ± SD	M ± SD	M ± SD		
叶酸	15.028 ± 3.952	26.646 ± 3.114	32.567 ± 3.586	247.222	0.000***
同型半胱氨酸	14.745 ± 2.464	14.259 ± 2.339	13.028 ± 2.023	5.901	0.004**
C 反应蛋白	5.860 ± 1.903	4.200 ± 2.396	3.567 ± 1.684	13.684	0.000***
肌酐	941.975 ± 138.963	962.692 ± 146.439	978.333 ± 192.324	0.509	0.603
血红蛋白	108.250 ± 9.994	107.333 ± 9.571	107.590 ± 9.363	0.095	0.909

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$

2.2 三组尿毒症患者颈动脉超声内膜、中膜厚度上差异均无显著性意义 ( $P > 0.05$ )

见表 2。

表 2 不同剂量叶酸治疗各组颈动脉中膜、内膜厚度比较

	1 (n=40)	2 (n=39)	3 (n=39)	F	P
	M ± SD	M ± SD	M ± SD		
内膜差异	0.065 ± 0.112	0.069 ± 0.092	0.064 ± 0.114	0.026	0.974
中膜差异	0.070 ± 0.104	0.069 ± 0.083	0.054 ± 0.085	0.388	0.679

2.3 三组患者均未观察到明显不良反应，差异无统计学意义

见表 3。

表 3 不同剂量叶酸治疗各组安全性比较

	恶心	腹胀	腹泻	皮疹	总数
叶酸 5mg 1 次 / 日 (n=40)	1	0	0	0	1
叶酸 10mg 1 次 / 日 (n=39)	0	0	0	0	0
叶酸 10mg 2 次 / 日 (n=39)	1	0	0	0	1

## 3 讨论

目前约有 300 万患者正在接受肾脏替代治疗，全球 1000 万慢性肾脏病 5 期患者需要接受肾脏替代治疗，这些数字预计在 2030 年将增长 50% 至 100%，CKD4 期和 CKD5 期患者中，心血管死亡率约占所有死亡人数的 40% 至

50%，而在肾功能正常的对照组中，这一比例为 26%<sup>[2]</sup>。在纠正了传统的危险因素（高血压、糖尿病和血脂异常）之后，并没有抵消慢性肾病对心血管疾病的风险，除了传统风险因素之外，尿毒症维持性血液透析患者还有血管钙化、炎症等因素影响。

动脉粥样硬化是动脉壁内脂质物质积聚，炎症细胞尤其是巨噬细胞浸润，随后泡沫细胞形成，平滑肌细胞增殖，导致结缔组织改变，形成动脉粥样硬化，最终斑块破裂，这个过程中有多种炎症因子参与免疫介导，CRP 对氧化的低密度脂蛋白具有很高的亲和力，并促进炎症细胞粘附，促进巨噬细胞向内膜下迁移，促进血栓形成。多项大型前瞻性的研究表明，降低 CRP，能降低冠心病风险<sup>[4]</sup>。在各种体外研究中，同型半胱氨酸被证明可以触发血管平滑肌细胞的增殖；它还可以增加 3-羧基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶的活性，从而增加胆固醇的合成；此外同型半胱氨酸能够通过刺激信号通路介导 CRP 生成，在血管平滑肌细胞中引发炎症反应；诱导内皮氧化应激，损伤内皮细胞；促进血小板向内皮细胞粘附，促进血栓形成<sup>[5]</sup>。

Hcy 是一种非必需的、含硫的、不产生蛋白质的氨基酸，正常人血浆浓度为 5 ~ 10  $\mu\text{mol/L}$ ，但不超过 15  $\mu\text{mol/L}$ ，Hcy 水平高于 15  $\mu\text{mol/L}$  定义为高同型半胱氨酸血症。16

~ 30  $\mu\text{mol/L}$  为轻度, 31 ~ 100  $\mu\text{mol/L}$  为中度, 100  $\mu\text{mol/L}$  以上为重度高同型半胱氨酸血症。观察性研究表明, 血清同型半胱氨酸水平每升高 5  $\mu\text{mol/L}$ , 缺血性心脏病增加 32%, 中风的风险增加 59%<sup>[6]</sup>。Hcy 是蛋氨酸代谢过程中的中间产物, 主要通过甲基化及转硫化两条途径转化代谢, 血液 Hcy 水平受参与蛋氨酸代谢过程中的各种酶及辅因子 (如钴胺素、维生素 B6、叶酸) 影响。慢性肾功能衰竭患者血清叶酸水平低于正常健康人群, 血液透析和腹膜透析可以引起血清叶酸部分丢失<sup>[5]</sup>。单独补充维生素 B6 对这些患者无效, 目前还没有关于维生素 B12 独立作用的对照研究, 而叶酸可以降低 30% 的 Hcy 水平<sup>[7]</sup>。荟萃分析发现, 补充叶酸对中风和心血管疾病的益处似乎在亚洲人群中似乎比在欧洲或北美人群中更强, Hcy 降低幅度越大, 心血管疾病的风险降低幅度越大, 可降低 CKD5 期透析患者冠心病风险的 15%~27%<sup>[6]</sup>, 但文献和指南均无对尿毒症透析患者的最佳有效剂量推荐。有一项纳入 150 例血液透析患者的研究, 对比了叶酸治疗 15mg/天、30mg/天、60mg/天, 发现三组降低 Hcy 的比例分别为 32.1%、29.9%、37.8%, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )<sup>[8]</sup>, 但是否更低剂量会有相同效果, 尚未可知。

本项研究深入探讨了不同剂量叶酸对降低同型半胱氨酸 (Hcy) 和 C 反应蛋白 (CRP) 浓度的影响。研究中比较了三种不同的叶酸剂量方案: 5mg 每日一次、10mg 每日一次以及 10mg 每日两次。结果显示, 高剂量叶酸 (10mg 每日两次) 在降低 Hcy 和 CRP 浓度方面效果最为显著。这一发现具有重要意义, 因为降低 Hcy 和 CRP 水平有助于改善微炎症状态, 保护血管内皮健康, 延缓动脉硬化进程, 从而预防心脑血管疾病的发生。此外, 研究还发现, 与低剂量叶酸组相比, 高剂量叶酸组在安全性方面表现良好, 没有观察到显著的不良反应或副作用, 证明了其治疗的安全性和有效性。这一点对于临床应用尤为重要, 因为它意味着患者可以在不增加健康风险的情况下, 从高剂量叶酸治疗中获益。尽管颈动脉超声检查显示, 颈动脉内膜中膜厚度在治疗前后的差异并不显著, 但这可能是由于研究的持续时间较短, 或者在研究开始时, 参与者的颈动脉钙化已经较为严重, 使得叶酸难以逆转已经发生的病变。然而, 两年的跟踪比较显示, 动脉内膜中膜的增厚并没有明显增加, 这表明叶酸治疗可能已经在延缓钙化进展方面发挥了作用。尽管如此, 为了进一步验证这一假设, 仍需要进行更长时间的观察和更广泛的研究。

综上所述, 本研究为叶酸在心脑血管疾病的预防和治疗中提供了有力的科学依据, 特别是在高剂量使用时的潜在益处。未来的研究应聚焦于确定最佳的叶酸剂量和治疗持续时间, 以及探索叶酸对不同人群的长期影响, 以便更全面地评估其在临床实践中的应用价值。

#### 参考文献:

- [1]Vianna AC, Mocelin AJ, Matsuo T, et al. Uremic hyperhomocysteinemia: a randomized trial of folate treatment for the prevention of cardiovascular events[J]. Hemodial Int. 2007;11(2):210-216.
- [2]Jankowski J, Floege J, Fliser D, et al. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options[J]. Circulation. 2021;143(11):1157-1172.
- [3]Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease[J]. Nutr J. 2015;14:6. Published 2015 Jan 10.
- [4]Denegri A, Boriani G. High Sensitivity C-reactive Protein (hsCRP) and its Implications in Cardiovascular Outcomes[J]. Curr Pharm Des. 2021;27(2):263-275.
- [5]程延娜. 血液透析与腹膜透析对慢性肾功能衰竭患者血清叶酸水平的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2016,1(21):15-16+19.
- [6]Li Y, Huang T, Zheng Y, et al. Folic Acid Supplementation and the Risk of Cardiovascular Diseases: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. J Am Heart Assoc. 2016;5(8):e003768. Published 2016 Aug 15.
- [7]Perna AF, Ingrosso D, Lombardi C, et al. Homocysteine in uremia. Am J Kidney Dis. 2003;41(3 Suppl 1):S123-S126.
- [8]Sunder-Plassmann G, Födinger M, Buchmayer H, et al. Effect of high dose folic acid therapy on hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients: results of the Vienna multicenter study[J]. J Am Soc Nephrol. 2000;11(6):1106-1116.
- [9]代菁, 陈华茜. 维持性血液透析患者高同型半胱氨酸血症的病因及防治[J]. 临床肾脏病杂志, 2024,24(07):592-597.
- [10]李敏佳, 探讨叶酸与维生素 B 降低终末期肾脏病患者高同型半胱氨酸血症并改善左心室肥厚疗效的随机对照

试验. 广东省, 中山大学附属第三医院粤东医院, 2021-12-02.

**作者简介:**

谢础能(1980—), 肾内科副主任医师, 2005年毕业于中山大学(中山医科大学)临床医学, 从事肾内科医教研工作近二十年, 2022年度汕头大学医学院优秀教师, 现任:

广东省药学会肾脏病用药专家委员会常务委员; 广东省医师协会内科分会青年专业组成员; 深圳市医师协会肾内科医师分会理事; 深圳市健康管理协会肾脏病预防与康复专业委员会委员。