

DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20170810.031

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20170810.1145.062.html>.

# 左卡尼汀辅助治疗对血液透析患者 EPO 抵抗和氧化应激及炎症反应的影响

侯丹丹, 王淑领, 尚赛男

(北京市朝阳区双桥医院血液净化中心, 北京 100101)

**[摘要]** **目的:** 研究左卡尼汀辅助治疗对血液透析患者内源性促红细胞生成素(EPO)抵抗和氧化应激及炎症反应的影响。 **方法:** 选择 2015 年 5 月~2016 年 10 月期间在北京市朝阳区双桥医院接受维持性血液透析的 78 例患者, 随机分为两组, 左卡尼汀组接受左卡尼汀联合常规纠正贫血的治疗, 对照组接受常规纠正贫血的治疗。治疗前及治疗后 3、6 个月时, 评估两组患者的 EPO 抵抗程度、氧化应激反应程度、炎症反应程度。 **结果:** 治疗后 3、6 个月时, 左卡尼汀组患者重组人促红细胞生成素(rhuEPO)用量及促红细胞生成素反应指数(erythropoietin response index, ERI)、外周血单个核细胞中 Nrf-2、ARE、HO-1、NQO-1 的表达量以及血清中晚期氧化蛋白产物(AOPP)、8-OHdG、丙二醛(MDA)、单核细胞趋化蛋白(MCP-1)、可溶性细胞间黏附分子(sICAM-1)、PTX3、白介素(IL)-4、IL-10 的含量呈逐步降低趋势, 对照组患者 rhuEPO 用量及 ERI 指数、外周血单个核细胞中 Nrf-2、ARE、HO-1、NQO-1 的表达量以及血清中 AOPP、8-OHdG、MDA、MCP-1、sICAM-1、PTX3、IL-4、IL-10 的含量无显著变化。 **结论:** 左卡尼汀辅助治疗对血液透析患者 EPO 抵抗、氧化应激反应、炎症反应均具有显著的改善作用。

**[关键词]** 血液透析; 左卡尼汀; 促红细胞生成素抵抗; 氧化应激反应; 炎症反应

**[中图分类号]** R459.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-1237(2017)15-2056-04

## Effect of adjuvant levocarnitine therapy on EPO resistance, oxidative stress response and inflammatory response in patients with hemodialysis

HOU Dan-dan, WANG Shu-ling, SHANG Sai-nan

(Blood Purification Center, Beijing Chaoyang District Shuangqiao Hospital, Beijing, 100101)

**[Foundation Project]:** This study is supported by Clinical Research Project of Chinese Medical Association (grant No. 12020360176).

**[Author]:** HOU Dan-dan (1980-), Female, Hebei Province, M.M., Attending Physician, Tel: 01085390910, 13720029206, E-mail: sqyyxtzx@163.com.

Received: 2017-07-17 Revised: 2017-07-28

JHMC, 2017; 23(15): 2056-2059

**View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.**

**[ABSTRACT]** **Objective:** To study the effect of adjuvant levocarnitine therapy on EPO resistance, oxidative stress response and inflammatory response in patients with hemodialysis. **Methods:** A total of 78 patients who received maintenance hemodialysis in Beijing Chaoyang District Shuangqiao Hospital between May 2015 and October 2016 were selected and randomly divided into two groups: the levocarnitine group received levocarnitine combined with conventional anemia correction therapy, and the control group accepted routine anemia correction therapy. The extent of EPO resistance, oxidative stress response and inflammatory response in two groups of patients were assessed before treatment as well as 3 months and 6 months after treatment. **Results:** Three months and six months after treatment, the rhuEPO dosage and ERI, Nrf-2, ARE, HO-1 and NQO-1 expression in peripheral blood mononuclear cells as well as AOPP, 8-OHdG, MDA, MCP-1, sICAM-1, PTX3, IL-4 and IL-10 levels in serum of levocarnitine group had been gradually decreasing while the rhuEPO dosage and ERI, Nrf-2, ARE, HO-1 and

**[基金项目]** 中华医学会临床医学科研项目(12020360176)

**[作者简介]** 侯丹丹(1980-), 女, 河北人, 主治医师, 硕士, 电话: 01085390910, 13720029206, Email: sqyyxtzx@163.com.

**[收稿日期]** 2017-07-17 **[修回日期]** 2017-07-28 **网络出版时间:** 2017-08-10 11:45:29

NQO-1 expression in peripheral blood mononuclear cells as well as AOPP, 8-OHdG, MDA, MCP-1, sICAM-1, PTX3, IL-4 and IL-10 levels in serum of control group were without significant change. **Conclusion:** Adjuvant levocarnitine therapy can significantly improve the EPO resistance, oxidative stress response and inflammatory response in patients with hemodialysis.

[KEY WORDS] Hemodialysis; Levocarnitine; Erythropoietin resistance; Oxidative stress response; Inflammatory response

维持性血液透析是终末期肾脏疾病的有效治疗手段,通过小分子经过半透膜扩散至缓冲液的原理来清除代谢产物,维持体内酸碱和电解质平衡。慢性贫血是终末期肾脏疾病常见的并发症,内源性促红细胞生成素(EPO)分泌不足是造成肾性贫血的主要原因<sup>[1]</sup>。重组人促红细胞生成素(rhuEPO)用于终末期肾脏疾病的治疗,能够有效促进造血、改善贫血的病理状态<sup>[2]</sup>。但是,在终末期肾脏疾病接受维持性血液透析的过程中,透析膜生物相容性差、透析液微生物污染等因素会显著激活机体的氧化应激反应和炎症反应,相同的氧化应激产物和炎症反应产物会造成患者对EPO的反应性降低、出现不同程度的EPO抵抗,进而影响rhuEPO促进造血的药理作用<sup>[3,4]</sup>。左卡尼汀是肉毒碱在体内代谢的产物,具有抗炎、抗氧化等生物学活性,在血液透析过程中会被大量清除并造成机体抗炎、抗氧化能力减弱。本研究在血液透析过程中给予外源性补充左卡尼汀,具体观察和分析了左卡尼汀辅助治疗对血液透析患者EPO抵抗、氧化应激反应、炎症反应的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 入组病例的资料

选择2015年5月~2016年10月期间在北京市朝阳区双桥医院接受维持性血液透析的78例患者作为研究对象,所有患者符合慢性肾功能不全终末期的诊断标准,血液透析时间>6个月,排除合并心肝功能不全、消化道出血的患者以及近3个月接受过输血、激素、治疗的患者。采用随机数表法将入组的78例患者分为左卡尼汀组和对照组,每组各39例。左卡尼汀组中男性22例、女性17例,年龄48~64岁,透析时间(26.2±3.5)个月;对照组中男性23例、女性16例,年龄46~67岁,透析时间(25.6±3.2)个月。两组患者一般资料的比较无显著性差异( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 治疗方法

两组患者均接受维持性血液透析,方法如下:所用血液透析机为费森尤斯公司4008s型号,所用透析器为费森尤斯公司FX60型号,透析时的血流量设置为0.20~0.28 L/min,透析液的流量设置为0.5 L/min,每次透析时间4 h、每周透析3次。透析期间,两组患者均给予rhuEPO皮下注射治疗,并常规给予补充铁剂、叶酸、维生素B<sub>12</sub>、α-酮酸等,维持血红蛋白在110~120 g/L、红细胞压积33%~35%。左卡尼汀组患者在上述常规治疗的基础上给予左卡尼汀2 g 静脉滴注,1次/隔日。

### 1.3 EPO 抵抗程度的评估方法

记录患者透析期间每周 rhuEPO 的用量,按照下列公式计算促红细胞生成素反应指数(erythropoietin response index, ERI):平均每周 rhuEPO 用量(IU/kg)/平均血红蛋白浓度(g/L)。

### 1.4 氧化应激及炎症反应的评估方法

治疗前及治疗后3、6个月时,采集两组患者的外周静脉血6~8 mL并分为两份,一份离心后分离血清,采用放射免疫沉淀试剂盒测定晚期氧化蛋白产物(AOPP)、8-OHdG、丙二醛(MDA)的含量,采用酶联免疫吸附试剂盒测定单核细胞趋化蛋白(MCP-1)、可溶性细胞间黏附分子(sICAM-1)、PTX3、白介素(IL)-4、IL-10的含量;另一份加入淋巴细胞分离液后离心,分离单个核细胞后采用荧光定量PCR试剂盒测定Nrf-2、ARE、HO-1、NQO-1的表达量。

### 1.5 统计学处理

采用SPSS22.0软件录入检测指标,对两组间的数据进行 $t$ 检验,检验所得结果按照 $P<0.05$ 为标准判断差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 治疗前后的EPO抵抗程度

治疗前及治疗后3、6个月时,两组患者EPO抵抗程度指标rhuEPO用量(IU/kg/周)及ERI指数(IU·L/kg/g)的分析如下:两组患者治疗前rhuEPO用量及ERI指数无显著性差异( $P>0.05$ );治疗后3、6个月时,左卡尼汀组患者rhuEPO用量及ERI指数呈逐步降低趋势( $P<0.05$ ),对照组患者rhuEPO用量及ERI指数无显著变化( $P>0.05$ ),且左卡尼汀组患者治疗后3、6个月时的rhuEPO用量及ERI指数均显著低于对照组( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组治疗前后EPO抵抗程度的比较( $n=39, \bar{x} \pm s$ )

组别	时间	rhuEPO用量	ERI指数
左卡尼汀组	治疗前	148.74±18.12	1.47±0.20
	3个月	120.35±14.67*#	1.16±0.15*#
	6个月	101.18±13.05*#	0.92±0.11*#
对照组	治疗前	149.12±17.68	1.50±0.21
	3个月	148.31±20.35	1.45±0.18
	6个月	150.32±18.26	1.51±0.17

注:左卡尼汀组与对照组比较,\* $P<0.05$ ;治疗前与治疗后比较,# $P<0.05$ 。

### 2.2 治疗前后的氧化应激反应程度

治疗前及治疗后3、6个月时,两组患者外周血单个核细胞中氧化应激分子Nrf-2、ARE、HO-1、NQO-1表达量的分析如下:两组患者治疗前外周血单个核细胞中Nrf-2、ARE、HO-1、NQO-1的表达量无显著性差异( $P>0.05$ );治疗后3、6个月时,左卡尼汀组患者外周血单个核细胞中Nrf-2、

ARE、HO-1、NQO-1 的表达量呈逐步降低趋势 ( $P < 0.05$ ), 对照组患者外周血单个核细胞中 Nrf-2、ARE、HO-1、NQO-1 的表达量无显著变化 ( $P > 0.05$ ), 且左卡尼汀组患者治疗后 3、6 个月时外周血单个核细胞中 Nrf-2、ARE、HO-1、NQO-1 的表达量均显著低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

治疗前及治疗后 3、6 个月时, 两组患者血清中氧化应激产物 AOPP ( $\mu\text{mol/L}$ )、8-OHdG ( $\mu\text{g/L}$ )、MDA ( $\mu\text{mol/L}$ ) 含量的分析如下: 两组患者治疗前血清中 AOPP、8-OHdG、MDA 的含量无显著性差异 ( $P > 0.05$ ); 治疗后 3、6 个月时, 左卡尼汀组患者血清中 AOPP、8-OHdG、MDA 的含量呈逐步降低趋势 ( $P < 0.05$ ), 对照组患者血清中 AOPP、8-OHdG、MDA 的含量无显著变化 ( $P > 0.05$ ), 且左卡尼汀组患者治疗后 3、6 个月时血清中 AOPP、8-OHdG、MDA 的含量均显著低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 两组治疗前后外周血中氧化应激分子表达量的比较 ( $n = 39, \bar{x} \pm s$ )

组别	时间	Nrf-2	ARE	HO-1	NQO-1
左卡尼汀组	治疗前	1.05±0.15	1.02±0.17	1.01±0.14	0.97±0.13
	3 个月	0.75±0.09* #	0.68±0.09* #	0.72±0.08* #	0.69±0.08* #
	6 个月	0.62±0.08* #	0.58±0.07* #	0.52±0.08* #	0.63±0.07* #
对照组	治疗前	0.98±0.11	1.03±0.16	0.96±0.12	1.03±0.14
	3 个月	1.01±0.13	0.99±0.12	1.02±0.15	1.05±0.11
	6 个月	0.96±0.12	0.95±0.14	0.98±0.11	0.98±0.14

注: 左卡尼汀组与对照组比较, \*  $P < 0.05$ ; 治疗前与治疗后比较, #  $P < 0.05$ 。

表 4 两组治疗前后血清中炎症反应指标的比较 ( $n = 39, \bar{x} \pm s$ )

组别	时间	MCP-1	sICAM-1	PTX3	IL-4	IL-10
左卡尼汀组	治疗前	126.5±15.6	425.6±52.3	5.21±0.72	162.3±20.3	34.2±5.6
	3 个月	99.3±11.4* #	296.5±35.2* #	3.77±0.56* #	121.5±15.6* #	26.5±3.6* #
	6 个月	84.5±9.5* #	214.5±25.7* #	2.85±0.41* #	104.2±14.5* #	21.4±3.2* #
对照组	治疗前	127.1±16.2	428.1±57.1	5.17±0.82	165.1±18.6	33.9±5.2
	3 个月	126.7±14.7	426.3±52.6	5.30±0.77	164.2±17.7	34.7±5.9
	6 个月	127.8±16.1	427.6±46.8	5.23±0.72	163.1±18.1	33.2±4.8

注: 左卡尼汀组与对照组比较, \*  $P < 0.05$ ; 治疗前与治疗后比较, #  $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

肾性贫血是终末期肾脏病患者常见的并发症之一, 也是造成肾功能衰竭病情加重的重要因素之一。内源性 EPO 分泌不足是造成肾性贫血的主要原因, rhuEPO 则是终末期肾脏病患者肾性贫血的首选治疗药物, 能够有效促进骨髓造血、纠正贫血的病理状态<sup>[5,6]</sup>。尽管如此, 但仍有部分终末期肾脏病患者在接受常规剂量 rhuEPO 治疗后仍难以有效纠正贫血, 需要增加 rhuEPO 的用量, 这一现象又被称为 EPO 抵抗<sup>[7]</sup>。在维持性血液透析的过程中, 炎症反应和氧化应激反应的过度激活是影响 EPO 合成及生物学活性的重要病理因素, 炎症介质及氧化应激产物的大量生成一方面会直接抑制 EPO 的生成, 与血液透析患者体内 EPO 含量下降密切相关; 另一方面会影响红系前体细胞成熟、加强外周成熟红细胞清除, 影响 EPO 促进造血的生物学功能并引

表 3 两组治疗前后血清中氧化应激产物的比较 ( $n = 39, \bar{x} \pm s$ )

组别	时间	AOPP	8-OHdG	MDA
左卡尼汀组	治疗前	152.32±18.92	31.52±4.52	7.58±0.93
	3 个月	121.23±14.52* #	26.42±3.35* #	5.02±0.62* #
	6 个月	102.56±12.73* #	21.31±3.24* #	4.41±0.57* #
对照组	治疗前	153.12±17.04	31.88±4.77	7.71±0.89
	3 个月	155.30±18.34	31.91±4.16	7.69±0.75
	6 个月	153.21±17.62	32.05±3.95	7.79±0.93

注: 左卡尼汀组与对照组比较, \*  $P < 0.05$ ; 治疗前与治疗后比较, #  $P < 0.05$ 。

### 2.3 治疗前后的炎症反应程度

治疗前及治疗后 3、6 个月时, 两组患者血清中炎症反应指标 MCP-1 (pg/mL)、sICAM-1 (ng/mL)、PTX3 (ng/mL)、IL-4 (pg/mL)、IL-10 (pg/mL) 的分析如下: 两组患者治疗前血清中 MCP-1、sICAM-1、PTX3、IL-4、IL-10 的含量无显著性差异 ( $P > 0.05$ ); 治疗后 3、6 个月时, 左卡尼汀组患者血清中 MCP-1、sICAM-1、PTX3、IL-4、IL-10 的含量呈逐步降低趋势 ( $P < 0.05$ ), 对照组患者血清中 MCP-1、sICAM-1、PTX3、IL-4、IL-10 的含量无显著变化 ( $P > 0.05$ ), 且左卡尼汀组患者治疗后 3、6 个月时血清中 MCP-1、sICAM-1、PTX3、IL-4、IL-10 的含量均显著低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

起 EPO 抵抗<sup>[8,9]</sup>。因此, 抗炎及抗氧化治疗是改善肾性贫血、增加 EPO 敏感性的有效治疗靶点。

左卡尼汀是参与体内物质和能量代谢调控的重要的小分子活性物质, 在肉毒碱生物代谢的过程中产生<sup>[10-12]</sup>。终末期肾脏病患者进食不佳会造成左卡尼汀的前体摄入过程并引起左卡尼汀生成减少, 而血液透析又会使水溶性极佳的左卡尼汀大量丢失, 以上两方面共同作用会造成血液透析患者体内左卡尼汀的含量显著减少<sup>[13]</sup>。此外, 合并肾性贫血的患者在使用 rhuEPO 治疗过程中, 造血过程又会增加左卡尼汀的消耗量, 由此更进一步加重了左卡尼汀降低的病理状态<sup>[14]</sup>。近年来, 左卡尼汀的抗炎和抗氧化作用受到了越来越多的关注, 血液透析患者体内炎症反应和氧化应激反应的过度激活与左卡尼汀含量的降低密切相关。本研究在维持性血液透析过程中采用左卡尼汀来进行辅助治疗, 旨在发挥

左卡尼汀的抗氧化和抗炎活性,进而改善氧化应激反应和炎症反应所致 EPO 抵抗。为了明确维持性血液透析过程中 EPO 抵抗程度的变化,本文对 rhuEPO 的用量及 EPO 的抵抗指数进行了分析,结果显示:左卡尼汀组患者治疗后的 rhuEPO 用量及 ERI 指数呈逐步降低趋势、而对照组患者治疗后的 rhuEPO 用量及 ERI 指数无显著变化。这就说明左卡尼汀辅助治疗能够减轻维持性血液透析过程中的 EPO 抵抗,减少 rhuEPO 的用量。

在连续性血液透析的过程中,透析膜的生物不相容性、透析液的微生物污染、抗氧化物质的丢失引起氧自由基生成过多、氧化产物清除减少,进而引起氧化应激反应加剧并参与 EPO 抵抗的形成<sup>[15]</sup>。Nrf-2 是调节抗氧化过程的重要转录因子,生理条件下与 KEAP1 结合并处于失活状态,氧化应激状态下 Nrf-2 与 KEAP1 解离并进入细胞核、识别 ARE 后启动抗氧化酶 HO-1、NQO-1 的表达<sup>[16]</sup>。本文通过分析维持性血液透析过程中 Nrf-2 所介导的抗氧化应激过程可知:左卡尼汀组患者治疗后外周血单个核细胞中 Nrf-2、ARE、HO-1、NQO-1 的表达量呈逐步降低趋势,而对照组患者治疗后上述氧化应激指标的含量无显著变化。这就说明左卡尼汀能够抑制 Nrf-2 抗氧化应激过程的代偿性激活,也反映出血液透析过程中的氧化应激反应受到了左卡尼汀的抑制。在氧化应激反应激活的过程中,氧自由基的大量生成会造成细胞结构中的多种成分发生氧化,蛋白质、核酸、脂质的氧化产物分别为 AOPP、8-OHdG、MDA<sup>[17]</sup>。为了进一步明确左卡尼汀对维持性血液透析过程中氧化应激反应的影响,本文对上述氧化产物含量的变化进行了分析,结果显示:左卡尼汀组患者治疗后血清中 AOPP、8-OHdG、MDA 的含量呈逐步降低趋势,而对照组患者治疗后上述氧化应激指标的含量无显著变化。这就说明左卡尼汀辅助治疗能够减少维持性血液透析过程中氧化产物的生成,进而反映左卡尼汀能够减轻维持性血液透析过程中的氧化应激反应程度。

连续性血液透析过程中不仅存在氧化应激反应的过度激活,同时也会存在持续的微炎症状态,炎症反应活化过度、炎症介质生成过多。MCP-1 是具有单核细胞趋化作用的炎症介质,能够促进单核细胞在炎症反应部位大量浸润并活化,使炎症反应处于持续活化的状态;ICAM-1 是血管内皮细胞表面高表达的一类细胞间黏附分子,能够介导炎症细胞与内皮细胞的黏附过程,进而促进炎症细胞在炎症部位的聚集以及炎症反应的激活,sICAM-1 是 ICAM-

1 脱落后形成的可溶性形式,能够反映 ICAM-1 的表达量;PTX3 是由活化的巨噬细胞和中性粒细胞分泌的炎症因子,能够直接介导炎症反应的级联激活和放大<sup>[18-21]</sup>。透析过程中炎症反应的过度激活还会激活机体的代偿性抗炎反应综合征,IL-4、IL-10 等具有抑炎作用的细胞因子大量分泌,在一定程度上抑制炎症反应的过度激活<sup>[21,22]</sup>。为了明确左卡尼汀对维持性血液透析过程中炎症反应的影响,本文对治疗前后血清中上述炎症反应指标的变化进行了分析,结果显示:左卡尼汀组患者治疗后血清中 MCP-1、sICAM-1、PTX3、IL-4、IL-10 的含量呈逐步降低趋势,而对照组患者治疗后血清中 MCP-1、sICAM-1、PTX3、IL-4、IL-10 的含量无显著变化。这就说明左卡尼汀辅助治疗能够减轻维持性血液透析过程中的炎症反应程度。

连续性血液透析过程中使用左卡尼汀进行辅助治疗,能够有效减少 rhuEPO 用量并改善 EPO 抵抗,减轻氧化应激反应、炎症反应程度是左卡尼汀改善 EPO 抵抗的可能分子途径。

## 参考文献

- Ogawa C, Tsuchiya K, Tomosugi N, et al. Low levels of serum ferritin and moderate transferrin saturation lead to adequate hemoglobin levels in hemodialysis patients, retrospective observational study[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6):e0179608.
- Locatelli F, Del Vecchio L, Luise MC. Current and future chemical therapies for treating anaemia in chronic kidney disease[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2017, 18(8): 781-788.
- Lee DJ, Fragata J, Pestana JO, et al. Erythropoietin resistance in end-stage renal disease patient with gastric antral vascular ectasia[J]. *J Bras Nefrol*, 2015, 37(2):271-274.
- Afsar B, Agca E, Turk S. Comparison of erythropoietin resistance in hemodialysis patients using calcitriol, cinacalcet, or paricalcitol[J]. *J Clin Pharmacol*, 2015, 55(11):1280-1285.
- Coronado Daza J, Marti-Carvajal AJ, Ariza García A, et al. Early versus delayed erythropoietin for the anaemia of end-stage kidney disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 16(12): CD011122.
- Hasegawa T, Zhao J, Fuller DS, et al. Erythropoietin hyporesponsiveness in dialysis patients: possible role of statins[J]. *Am J Nephrol*, 2017, 46(1): 11-17.
- Chait Y, Kalim S, Horowitz J, et al. The greatly misunderstood erythropoietin resistance index and the case for a new responsiveness measure[J]. *Hemodial Int*, 2016, 20(3):392-398.
- de Oliveira Júnior WV, Sabino Ade P, Figueiredo RC, et al. Inflammation and poor response to treatment with erythropoietin in chronic kidney disease[J]. *J Bras Nefrol*, 2015, 37(2):255-263.

- required and improved cardiac function of patients on maintenance hemodialysis [J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2017, 28 (3): 477-482.
- 6 Kadota Y, Toyoda T, Hayashi-Kato M, et al. Octanoic acid promotes branched-chain amino acid catabolisms via the inhibition of hepatic branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase kinase in rats [J]. *Metabolism*, 2015, 64(9): 1157-1164.
- 7 Dekker MJ, Marcelli D, Canaud BJ, et al. Impact of fluid status and inflammation and their interaction on survival: a study in an international hemodialysis patient cohort [J]. *Kidney Int*, 2017, 91(5): 1214-1223.
- 8 Wang Z, Yu C, Li XH, et al. The prognostic value of oxidative stress and inflammation in Chinese hemodialysis patients [J]. *Ren Fail*, 2017, 39(1): 54-58.
- 9 Jaqueto M, Delfino VD, Bortolasci CC, et al. Are PTH levels related to oxidative stress and inflammation in chronic kidney disease patients on hemodialysis? [J]. *J Bras Nefrol*, 2016, 38 (3): 288-295.
- 10 Jia P, Jin W, Teng J, et al. Acute Effects of Hemodiafiltration Versus Conventional Hemodialysis on Endothelial Function and Inflammation: A Randomized Crossover Study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(16): e3440.
- 11 Sohrabi Z, Eftekhari MH, Eskandari MH, et al. Intradialytic Oral Protein Supplementation and Nutritional and Inflammation Outcomes in Hemodialysis: A Randomized Controlled Trial [J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 68(1): 122-130.
- 12 Ateya AM, Sabri NA, El Hakim I, et al. Effect of Omega-3 Fatty Acids on Serum Lipid Profile and Oxidative Stress in Pediatric Patients on Regular Hemodialysis: A Randomized Placebo-Controlled Study [J]. *J Ren Nutr*, 2017, 27(3): 169-174.
- 13 Asemi Z, Soleimani A, Shakeri H, et al. Effects of omega-3 fatty acid plus alpha-tocopherol supplementation on malnutrition-inflammation score, biomarkers of inflammation and oxidative stress in chronic hemodialysis patients [J]. *Int Urol Nephrol*, 2016, 48(11): 1887-1895.
- 14 Mirfatahi M, Tabibi H, Nasrollahi A, et al. Effect of flaxseed oil on serum systemic and vascular inflammation markers and oxidative stress in hemodialysis patients: a randomized controlled trial [J]. *Int Urol Nephrol*, 2016, 48(8): 1335-1341.
- 15 Maniglia FP, da Costa JAC. Effects of Acetylsalicylic Acid Usage on Inflammatory and Oxidative Stress Markers in Hemodialysis Patients [J]. *Inflammation*, 2016, 39(1): 243-247.
- 16 Pedruzzi LM, Cardozo LF, Daleprane JB, et al. Systemic inflammation and oxidative stress in hemodialysis patients are associated with down-regulation of Nrf2 [J]. *J Nephrol*, 2015, 28 (4): 495-501.

(上接第 2059 页)

- 9 Khalil SK, Amer HA, El Behairy AM, et al. Oxidative stress during erythropoietin hyporesponsiveness anemia at end stage renal disease: Molecular and biochemical studies [J]. *J Adv Res*, 2016, 7(3): 348-358.
- 10 林源. 左卡尼汀联合铁剂治疗血液透析并发症的疗效观察 [J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(1): 122-123.
- 11 Aoki Y, Yamamoto T. Carnitine reduced erythropoietin dose required and improved cardiac function of patients on maintenance hemodialysis [J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2017, 28 (3): 477-482.
- 12 曹春华, 王娜, 唐年, 等. 左卡尼汀联合中医体质干预治疗血液透析患者炎症状态的疗效观察 [J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(24): 100-101, 105.
- 13 Irie J, Kanno Y, Kikuchi R, et al. L-Carnitine improves gastrointestinal disorders and altered the intestinal microbiota in hemodialysis patients [J]. *Biosci Microbiota Food Health*, 2017, 36(1): 11-16.
- 14 Zhang YM, Zhuo L, Hu J, et al. Clinical significance of different carnitine levels for improving the prognosis of patients undergoing hemodialysis [J]. *Ren Fail*, 2016, 38(10): 1654-1658.
- 15 Antunovic T, Stefanovic A, Gligorovic-Barhanovic N, et al. Prooxidant-antioxidant balance, hsTnI and hsCRP: mortality prediction in haemodialysis patients, two-year follow-up [J]. *Ren Fail*, 2017, 39(1): 491-499.
- 16 Leal VO, Saldanha JF, Stockler-Pinto MB, et al. NRF2 and NF- $\kappa$ B mRNA expression in chronic kidney disease: a focus on nondialysis patients [J]. *Int Urol Nephrol*, 2015, 47(12): 1985-1991.
- 17 Sadaghianloo N, Yamamoto K, Bai H, et al. Increased oxidative stress and hypoxia inducible factor-1 expression during arteriovenous fistula maturation [J]. *Ann Vasc Surg*, 2017, 41: 225-234.
- 18 Sakata F, Ito Y, Mizuno M, et al. Sodium chloride promotes tissue inflammation via osmotic stimuli in subtotal-nephrectomized mice [J]. *Lab Invest*, 2017, 97(4): 432-446.
- 19 Zhou L, Wen F, Chen G, et al. Cytokine profiles in peritoneal dialysis effluent predicts the peritoneal solute transport rate in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(11): 20424-20433.
- 20 Igarashi Y, Morishita Y, Yoshizawa H, et al. The association between soluble intercellular adhesion molecule-1 levels in drained dialysate and peritoneal injury in peritoneal dialysis [J]. *Ren Fail*, 2017, 39(1): 392-399.
- 21 Tomic Dragovic J, Popovic J, Djuric P, et al. Relative risk for cardiovascular morbidity in hemodialysis patients regarding gene polymorphism for IL-10, IL-6, and TNF [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2016, 94(10): 1106-1109.
- 22 Rama I, Llaudó I, Fontova P, et al. Online haemodiafiltration improves inflammatory state in dialysis patients: a longitudinal study [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0164969.