

〔文章编号〕 1007-0893(2021)03-0035-02

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2021.03.016

辅酶 I 对 1 型心肾综合征患者心肾的保护作用

郭 平 刘士超 贾兴泰 简立国^{*}

(郑州大学第二附属医院, 河南 郑州 450000)

〔摘要〕 目的: 探讨辅酶 I (NAD⁺) 对 1 型心肾综合征 (CRS 1) 患者心肾功能的影响。方法: 选取 2019 年 7 月至 2020 年 6 月于郑州大学第二附属医院住院的 126 例 CRS 1 患者, 随机分组为对照组 63 例、NAD⁺ 治疗组 63 例。对照组常规治疗, NAD⁺ 治疗组在常规治疗基础上加用 NAD⁺ 5 mg · d⁻¹ 肌肉注射, 疗程为 14 d。以外周血 N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP)、左室舒张末期内径 (LVEDD)、左室射血分数 (LVEF) 评估患者心功能的变化, 以外周血肌酐水平、血尿素氮水平、24 h 尿量评估肾功能的变化。结果: 两组患者治疗后的心肾功能指标水平均较治疗前改善, 且 NAD⁺ 治疗组 NT-proBNP、LVEF、血肌酐、尿素氮、24 h 尿量等指标显著优于对照组, 差异均具有统计学意义 (P < 0.05)。结论: NAD⁺ 对 CRS 1 患者的心、肾功能有一定的保护作用。

〔关键词〕 1 型心肾综合征; 辅酶 I; 心肾保护

〔中图分类号〕 R 541 〔文献标识码〕 B

心肾综合征 (cardio-renal syndrome, CRS) 是指心脏或肾脏其中之一的急性或慢性功能障碍引起另一器官的急性或慢性功能障碍^[1], 共分为 5 种 CRS 亚型。1 型 CRS (CRS 1) 以急性心脏病 (如急性心力衰竭 (acute heart failure, AHF)) 为特征, 可导致急性肾损伤 (acute renal impairment, AKI)。大约 25% ~ 33% 的心衰急性失代偿患者发生 CRS 1, 从而导致患者住院时间延长、死亡率增加和生活质量的大幅下降^[2]。因此, 探索 CRS 1 新的治疗药物和方案是当前临床亟待解决的问题。

辅酶 I, 又称烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺), 在细胞能量代谢等起关键作用。研究发现^[3], NAD⁺ 耗竭与神经退行性改变、心脏和肾脏疾病有关。报道指出^[4], 加强 NAD⁺ 肾脏代谢, 有效预防 AKI 的发生。NAD⁺ 可特异激活 sirtuins 家族 (SIRT1-7), 其中 SIRT1 在心脏和肾脏保护作用中表现出抑制氧化应激、炎症和细胞凋亡的作用^[5]。本研究采用 NAD⁺ 治疗 CRS 1 患者, 分析其对心肾功能的影响, 目的在于明确 NAD⁺ 是

否具有治疗 CRS 1 患者的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 7 月至 2020 年 6 月在本院心血管内科、肾内科住院的 CRS 1 患者 126 例, 随机分为两组, 对照组和 NAD⁺ 治疗组各 63 例。对照组男 32 例, 女 31 例, 年龄 48 ~ 66 岁; NAD⁺ 治疗组男 35 例, 女 28 例, 年龄 47 ~ 65 岁。两组患者年龄、体质量指数 (body mass index, BMI)、纽约心脏病协会 (New York heart association, NYHA) 心功能分级^[1]、服用药物等一般资料比较, 差异均无统计学意义 (P > 0.05), 具有可比性, 见表 1、表 2。

表 1 两组患者的一般资料计量资料比较 (n = 63, $\bar{x} \pm s$)

组别	年龄 / 岁	BMI / kg · m ⁻²	三酰甘油 / mmol · L ⁻¹	低密度胆固醇 / mmol · L ⁻¹
对照组	51.42 ± 6.73	24.89 ± 3.53	1.48 ± 0.63	2.91 ± 1.11
NAD ⁺ 治疗组	52.23 ± 3.68	25.04 ± 2.84	1.52 ± 0.59	2.63 ± 0.96

注: BMI 一体质量指数; NAD⁺ 一辅酶 I

表 2 两组患者的一般资料计数资料比较

(n = 63, n (%))

组别	吸烟	高血压	2 型糖尿病	NYHA III / IV	服用药物		
					地高辛	利尿剂	ACEI/ARB
对照组	26(41.27)	32(50.79)	18(28.57)	54(85.71)	39(61.90)	59(93.65)	31(49.21)
NAD ⁺ 治疗组	28(44.44)	35(55.56)	19(30.16)	56(88.89)	42(66.67)	58(92.05)	29(46.03)

注: NYHA 一纽约心脏病协会; ACEI/ARB 一血管紧张素转化酶抑制剂 / 血管紧张素 II 受体拮抗剂; NAD⁺ 一辅酶 I

1.1.1 纳入标准 (1) 所有入组患者均诊断为 CRS 1^[6]; (2) 年龄 40 ~ 75 周岁; (3) 无临床用药禁忌证情况。

1.1.2 排除标准 (1) 存在严重感染、休克、严重高血压等情况; (2) 其他类型的心肾综合征; (3) 合并尿毒

〔收稿日期〕 2020 - 11 - 16

〔作者简介〕 郭平, 女, 住院医师, 主要从事心血管内科工作。

〔* 通信作者〕 简立国 (E-mail: jlg0919@163.com)

症；(4) 患者有严重精神心理疾病，不能配合完成研究者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组：采用规律血液净化、常规抗心衰、常规保护肾功能、维持水-电解质平衡、控制血压、控制血糖、适当补充蛋白、防治感染等常规治疗，共 14 d。NAD⁺ 治疗组：在常规治疗基础上加用注射用辅酶 I（开封康诺药业有限公司，国药准字 H41024721），5 mg · d⁻¹ 肌肉注射，疗程为 14 d。

1.2.2 检验指标 所有入组患者分别于治疗前和治疗 14 d 后抽取空腹静脉血，分别检测血浆 N 末端 B 型利钠肽原（N terminal pro-B type natriuretic peptide, NT-proBNP）浓度、血肌酐水平、血尿素氮水平。治疗前及治疗 14 d 后 24 h 尿量用于评价患者肾功能。

1.2.3 检查指标 所有入组患者均行心脏超声检查，

由两位心脏超声专家测定左室舒张末期内径（left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD）、左室射血分数（left ventricular ejection fractions, LVEF）指标，每位患者均反复测量 3 次，取平均值。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 *t* 检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验，*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

两组患者治疗前，血 NT-proBNP、LVEDD、LVEF、血肌酐、血尿素氮、24 h 尿量等指标水平比较，差异无统计学意义（*P* > 0.05）；治疗 14 d 后，NAD⁺ 治疗组 NT-proBNP、LVEF、血肌酐、尿素氮、24 h 尿量等指标显著优于对照组，差异均具有统计学意义（*P* < 0.05），见表 3。

表 3 两组患者治疗前后心肾功能指标比较 (*n* = 63, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	NT-proBNP /pg · mL ⁻¹	LVEDD/mm	LVEF/%	血肌酐 /μmol · L ⁻¹	血尿素氮 /mmol · L ⁻¹	24 h 尿量 /mL
对照组	治疗前	8682.24 ± 688.77	51.3 ± 4.33	36.3 ± 6.68	156.3 ± 48.68	12.02 ± 3.54	1352.63 ± 125.69
	治疗后	1002.22 ± 118.71	50.6 ± 5.18	40.3 ± 5.91	104.3 ± 10.35	7.42 ± 2.08	1791.71 ± 235.04
NAD ⁺ 治疗组	治疗前	8721.64 ± 759.26	52.2 ± 5.08	35.8 ± 8.37	172.8 ± 44.29	11.68 ± 6.12	1409.84 ± 137.26
	治疗后	808.60 ± 103.61 ^a	50.9 ± 3.25	44.8 ± 6.57 ^a	92.8 ± 9.71 ^a	6.31 ± 1.24 ^a	1935.28 ± 180.42 ^a

与对照组治疗后比较，^a*P* < 0.05

注：NT-proBNP — N 末端 B 型利钠肽原；LVEDD — 左室舒张末期内径；LVEF — 左室射血分数；NAD⁺ — 辅酶 I

3 讨论

心力衰竭（heart failure, HF）是心血管疾病的终末阶段。研究表明，HF 患者在确诊后 5 年内死亡率高达 50%，肾功能不全是心力衰竭 NYHA 分级 III ~ IV 患者住院期间死亡的独立危险因素^[4]。本研究结果显示 NAD⁺ 能够降低 CRS 1 患者血肌酐、血尿素氮、NT-proBNP 水平，缩小 LVEDD，提高 LVEF 和尿量，提示 NAD⁺ 具有改善 CRS 1 心肾功能，改善生活质量的作用。

SIRT1-7 是一种 III 类组蛋白去乙酰化酶，研究表明，SIRT1 调节包括衰老、抗逆性、代谢和凋亡在内的关键代谢和生理过程^[5]。SIRT1 的肾保护作用主要包括肾小球屏障功能，抗纤维化作用，抗氧化应激作用，调节线粒体功能和能量代谢的作用。同时 SIRT1 在肾小管上皮细胞和血管内皮细胞中也存在保护作用^[7]。NAD⁺ 是 sirtuins 家族激动剂，激活 SIRT1 可通过去乙酰化 eIF2α，保护心脏免受内质网压力导致的细胞损伤。研究发现在不同机制诱导 AKI 中，SIRT1 已被证实可通过包括 NAD⁺/SIRT1 途径等多种信号通路调节基因转录，从而减轻肾小管上皮细胞氧化应激损伤，减轻肾脏炎症反应，改善线粒体功能，减少肾小管细胞凋亡。在 CRS 的小鼠模型中 SIRT1 表现出对心脏以及肾脏的保护作用^[1,7]。

综上所述，采用 NAD⁺ 治疗 CRS 1 患者，可以明显改善 CRS 1 患者的心肾功能，在 CRS 1 中起到重要的保护作用，是 CRS 1 治疗的潜在药物。

[参考文献]

- (1) Vandenberghe W, Gevaert S, Kellum JA, et al. Acute Kidney Injury in Cardiorenal Syndrome Type 1 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis (J). *Cardiorenal Medicine*, 2016, 6(2): 116-128.
- (2) Di Nicolò, Pierpaolo. The dark side of the kidney in cardiorenal syndrome: renal venous hypertension and congestive kidney failure (J). *Heart Failure Reviews*, 2018, 23(2): 291-302.
- (3) Palazzuoli A, McCullough PA, Ronco C, et al. Kidney disease in heart failure: the importance of novel biomarkers for type 1 cardio-renal syndrome detection (J). *Internal & Emergency Medicine*, 2015, 10(5): 543-554.
- (4) Matsushita K. Pathogenetic Pathways of Cardiorenal Syndrome and Their Possible Therapeutic Implications (J). *Current Pharmaceutical Design*, 2016, 22(30): 4629-4637.
- (5) Matsushima S, Sadoshima J. The role of sirtuins in cardiac disease (J). *American Journal of Physiology Heart & Circulatory Physiology*, 2015, 309(9): H1375-H1389.
- (6) Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association (J). *Circulation*. 2019, 139(16): 840-878.
- (7) Wakino S, Hasegawa K, Itoh H. Sirtuin and metabolic kidney disease (J). *Kidney International*, 2015, 88(4): 691-698.