

· 论 著 ·

左卡尼汀对糖尿病肾病血透患者微炎症状态的影响

董丽红¹, 董俊杰²

(1. 新疆维吾尔自治区第二济困医院, 乌鲁木齐 830013; 2. 新疆维吾尔自治区人民医院, 乌鲁木齐 830021)

摘 要:目的 探讨左卡尼汀对糖尿病肾病血液透析患者微炎症状态的影响。方法 将 2010 年 1 月至 2012 年 12 月来新疆维吾尔自治区第二济困医院门诊与病房就诊的患者按纳入标准和排除标准选择 60 例糖尿病肾病患者作为研究对象。将患者分为糖尿病肾病常规治疗组(简称常规治疗组, $n=30$)和左卡尼汀治疗观察组(左卡尼汀治疗组, $n=30$)。另选 20 例同期来新疆维吾尔自治区第二济困医院做健康体检者作为健康对照组, 并排除糖尿病肾病。两治疗组均予胰岛素治疗, 左卡尼汀治疗组在常规治疗的基础上加用左卡尼汀口服液, 用量为每日 2 g, 两组均连续治疗 3 周, 进行疗效的观察与指标测定。分别于治疗前、治疗后对两治疗组患者测定白细胞介素-6(IL-6)、C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平, 进行尿清蛋白排泄率(UAER)、血清清蛋白(Alb)、血红蛋白(Hb)、血肌酐(Scr)、总胆固醇(TG)、三酰甘油(TC)的检测。健康对照组于体检时检测以上指标。结果 常规治疗组及左卡尼汀治疗组治疗后 CRP、IL-6、TNF- α 水平均较健康对照组升高, 治疗后左卡尼汀治疗组 CRP、IL-6、TNF- α 水平低于常规治疗组。治疗后左卡尼汀治疗组上述 3 种炎症因子水平低于治疗前。左卡尼汀治疗组治疗后 TC、TG、Scr 水平低于常规治疗组, 而 Alb、Hb 水平高于常规治疗组, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。结论 左卡尼汀治疗后糖尿病肾病维持性透析患者微炎症水平有所减轻, 肾功能、营养状态有一定的改善。

关键词:左卡尼汀; 糖尿病肾病; 微炎症; 白细胞介素-6; C-反应蛋白; 肿瘤坏死因子- α

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.15.027

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)15-2121-03

Influence of levocarnitine on micro-inflammatory state in hemodialysis patients with diabetic nephropathy

DONG Lihong¹, DONG Junjie²

(1. Second Aid Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumuqi, Xinjiang 830013, China;

2. Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumuqi, Xinjiang 830021, China)

Abstract: **Objective** To explore the impact of levocarnitine on microinflammatory state in hemodialysis patients with diabetic nephropathy(DN). **Methods** Sixty outpatients and inpatients with DN in the Second Aid Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region from January 2010 to December 2012 were selected as the research subjects according to the inclusion and exclusion standards and randomly divided into DN conventional treatment group (conventional treatment group, $n=30$) and levocarnitine treatment observation group (levocarnitine treatment group, $n=30$). Contemporaneous 20 individuals undergoing the healthy physical examination were selected as the healthy control group, DN was excluded. The two treatment groups were given the insulin therapy, on the basis of the routine therapy the levocarnitine treatment group was added with levocarnitine oral solution (2 g daily). The treatment in both groups lasted for 3 weeks. The efficacy was observed and the indicators were detected before and after treatment, including interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), urinary albumin excretion rate (UAER), serum albumin (Alb), hemoglobin (Hb), endogenous creatinine clearance rate (Scr), total cholesterol (TG) and triglycerides (TC). The above indicators in the healthy control group were detected in physical examination. **Results** The CRP, IL-6, TNF- α levels after treatment in the conventional treatment group and levocarnitine treatment group were higher than those in the healthy control group. The CRP, IL-6 and TNF- α levels after treatment in the levocarnitine treatment group were lower than those in the conventional treatment group. The above 3 inflammatory cytokines levels after treatment in the levocarnitine treatment group were lower than before treatment. The TC, TG and Ccr levels after treatment in the levocarnitine treatment group were lower than those in the conventional treatment group, while the Alb and Hb levels were higher than those in the conventional treatment group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The microinflammation level after levocarnitine treatment in maintenance dialysis patients with DN is alleviated to some extent, the renal function and nutritional status have certain improvement.

Key words: levocarnitine; diabetic nephropathy; microinflammatory; interleukin-6; C-reactive protein; tumor necrosis factor- α

糖尿病目前已公认为世界范围内的健康问题。糖尿病肾病(DN)是糖尿病引起的严重和危害性最大的一种慢性并发症, 是糖尿病全身性微血管病变表现之一, 其临床特征为蛋白尿、渐进性肾功能损害、高血压、水肿、晚期出现严重肾衰竭, 是糖尿病患者的主要死亡原因之一。目前研究表明, 微炎症状态与糖尿病肾病的发生、进展有密切联系^[1-2]。所谓微炎症状态, 是指一种病原微生物感染引起的表现为全身循环中炎症因子

的升高, 患者出现低水平或者称为非显性的炎症状态, 而不出现全身或临床感染的表现。这种炎症状态会加剧肾脏损害, 导致患者营养状态趋于恶化或者心血管事件的发生^[3]。因此, 改善糖尿病肾病维持性透析患者微炎症状态, 可减轻糖尿病肾病的进展与恶化, 改善糖尿病肾病患者的预后。本文通过回顾性分析, 观察左卡尼汀(左旋肉毒碱)治疗糖尿病肾病维持性透析患者治疗前后促炎症细胞因子[白细胞介素-6(IL-6)、C-反应

蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、肾功能、营养状态的改变,旨在探讨左卡尼汀对糖尿病肾病维持性透析患者微炎症状态的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2010 年 1 月至 2012 年 12 月来新疆维吾尔自治区第二济困医院门诊与病房就诊的患者按纳入标准和排除标准选择 60 例糖尿病肾病患者作为研究对象。纳入标准:符合 1999 WHO 糖尿病的诊断标准。根据 Mogensen 分期对糖尿病患者进行诊断及分期。排除有肝肾功能异常、应激、急性感染病史者。患者纳入研究至少 1 周前未服用解热镇痛消炎药、糖皮质激素及免疫抑制剂。将患者分为糖尿病肾病常规治疗组(简称常规治疗组, $n=30$)和左卡尼汀治疗观察组(简称左卡尼汀治疗组, $n=30$)。常规治疗组中男 14 例、女 16 例,年龄 45~69 岁、平均(55.2 ± 9.1)岁;左卡尼汀治疗组中男 19 例、女 11 例,年龄 47~75 岁、平均(58.6 ± 8.3)岁。另选 20 例同期来新疆维吾尔自治区第二济困医院做健康体检的健康者作为健康对照组,空腹血糖(FBG) <7.0 mmol/L,并排除肾脏疾病患者。

1.2 方法

1.2.1 治疗措施 两治疗组均予胰岛素治疗,常规皮下注射诺和灵 R,监测血糖,根据 FBG 和餐后血糖高低对胰岛素剂量进行调整。使 FBG <7.0 mmol/L,餐后 2 h 血糖(PBG) <10.0 mmol/L。对于年龄较高的老年患者,血糖限定可以适当放宽。血压控制在正常水平,即 $<130/80$ mm Hg。常规治疗组在治疗期间不用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)及血管紧张素受体阻滞剂(ARB)类降压药,选取钙通道阻滞剂类降压药进行血压控制。左卡尼汀治疗组在常规治疗的基础上,加用左卡尼汀口服液(商品名:东维力,东北制药集团沈阳第一制药厂生产,国药准字 H19990372),用量为每日 2 g,两组均连续治疗 3 周,进行疗效观察与指标测定。

1.2.2 观察与监测指标 分别于治疗前、治疗后对两治疗组测定 IL-6、CRP、TNF- α 水平,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)进行检测,试剂盒购于上海恒远生物科技有限公司,具体操作步骤严格按说明书进行。指导患者治疗前后精确留取 24 h 尿,采用磺基水杨酸法进行尿清蛋白排泄率(UAER)的检测。

采用全自动生化分析仪检测血清清蛋白(Alb)、血红蛋白(Hb)、血肌酐(Scr),总胆固醇(TG)、三酰甘油(TC)。健康对照组于体检时检测以上指标。

1.3 统计学处理 将所有数据录入 Excel 表,数据采用 SPSS17.0 统计软件包进行处理,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两治疗组间比较采用 t 检验,两治疗组与健康对照组 3 组间比较采用方差分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组炎症因子(CRP、IL-6、TNF- α)水平比较 治疗后常规治疗组及左卡尼汀治疗组 CRP、IL-6、TNF- α 水平均较健康对照组升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。常规治疗组及左卡尼汀治疗组治疗前 CRP、IL-6、TNF- α 水平差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后左卡尼汀治疗组 CRP、IL-6、TNF- α 水平低于常规治疗组。治疗后左卡尼汀治疗组上述 3 种炎症因子水平低于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$)。而常规治疗组治疗前后炎症因子水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 两治疗组治疗前后肾功能、血脂及营养情况的比较 组间比较,两治疗组治疗前肾功能、血脂及营养水平差异无统计学意义($P>0.05$),左卡尼汀治疗组治疗后 TC、TG、Scr 水平低于常规治疗组,而 Alb、Hb 水平高于常规治疗组,差异有统计学意义($P<0.05$)。常规治疗组治疗前、后肾功能、血脂及营养水平差异无统计学意义($P>0.05$);左卡尼汀治疗组治疗后 TC、TG、Scr 水平低于治疗前,而 Alb、Hb 高于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 各组炎症因子的比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	<i>n</i>	时间	CRP(ng/L)	IL-6(ng/mL)	TNF- α (ng/mL)
健康对照组	20		3.4 ± 1.13	62.4 ± 11.4	9.2 ± 3.1
常规治疗组	30	治疗前	7.09 ± 1.30	120.3 ± 22.6	23.2 ± 4.9
		治疗后	$6.78\pm 1.05^\#$	$117.3\pm 21.5^\#$	$24.1\pm 5.2^\#$
左卡尼汀治疗组	30	治疗前	6.84 ± 0.91	114.8 ± 22.5	23.5 ± 4.3
		治疗后	$4.23\pm 1.12^{*\Delta}$	$79.4\pm 20.6^{*\Delta}$	$11.9\pm 2.3^{*\Delta}$

注:与常规治疗组治疗后比较,* $P<0.05$;与同组内治疗前相比, $^\#P>0.05$, $^\Delta P<0.05$;一表示无该项。

表 2 两治疗组治疗前后肾功能、血脂及营养情况的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	Scr(μ mol/L)	UAER(μ g/min)	Alb(g/L)	Hb(g/L)
常规治疗组	30	治疗前	7.31 ± 1.03	2.73 ± 1.01	104.3 ± 20.1	92.0 ± 21.1	36.9 ± 5.0	92.4 ± 13.1
		治疗后	$7.09\pm 1.12^\#$	$2.51\pm 0.94^\#$	$105.4\pm 19.3^\#$	$93.9\pm 22.4^\#$	$35.4\pm 5.1^\#$	$95.7\pm 14.9^\#$
左卡尼汀治疗组	30	治疗前	7.27 ± 0.97	2.68 ± 1.21	99.8 ± 17.2	89.4 ± 23.1	38.2 ± 4.3	94.4 ± 12.7
		治疗后	$5.01\pm 0.87^{*\Delta}$	$1.91\pm 0.97^{*\Delta}$	$89.2\pm 15.2^{*\Delta}$	$64.5\pm 19.2^{*\Delta}$	$44.2\pm 4.9^{*\Delta}$	$116.9\pm 15.2^{*\Delta}$

注:与常规治疗组治疗后比较,* $P<0.05$;与同组内治疗前相比, $^\#P>0.05$, $^\Delta P<0.05$ 。

3 讨论

微炎症状态是指机体在内毒素、激肽、补体(C3a、C5a)刺激下,激活单核-巨噬细胞系统,促进其释放 IL-6、TNF- α 等炎症因子的轻度炎性反应,其实质被认为是免疫性炎性反应。目前多项研究认为 2 型糖尿病是低度慢性炎症疾病,即所谓的微炎症状态^[4]。糖尿病肾病是 2 型糖尿病常见的并发症,其发病机制复杂,目前尚不明确。目前的一些研究显示,微炎症状态可促进糖尿病肾病的进展。炎症标记物是糖尿病发展的危险因素^[5],提示糖尿病肾病患者体内存在微炎症状态。糖尿病患者 CRP、IL-6、TNF- α 等促炎症细胞因子有不同程度的升

高^[6-9]。CRP 主要由肝脏合成,是炎性反应的标志物,属于急性时相反应蛋白,参与局部和全身的炎性反应,促进炎症的进一步发展。IL-6 主要由淋巴细胞生成,可促使胰岛素抵抗、胰岛素分泌不足的发生。TNF- α 是 TNF 家族的一员,是炎症因子的一种,其参与糖尿病肾病发生、发展的机制可能为:TNF- α 可促进肾小球系膜细胞产生前列腺素 E2(PGE2)、花生四烯酸代谢产物等炎性介质,激活氧化应激反应,促使肾动脉硬化及肾小球硬化,引发糖尿病肾病。本研究结果显示,糖尿病肾病患者 CRP、IL-6、TNF- α 水平均较健康对照组升高,差异有统计学意义($P<0.05$),证实糖尿病肾病患者存在微炎症状态。

治疗糖尿病肾病,不容忽视控制和降低微炎症状态的作用。左卡尼汀又称左旋肉碱,可由人体肾脏和肝脏合成,是哺乳动物能量代谢中必需的体内天然物质,左卡尼汀可有效地控制氧化应激状态,抑制多种炎症介质的产生,即具有一定的抗炎作用^[10]。本研究显示,治疗后左卡尼汀治疗组上述炎症因子 CRP、IL-6、TNF- α 水平低于治疗前,且与常规治疗组相比,3 种炎症因子水平均明显降低,证实左卡尼汀具有缓解糖尿病肾病患者微炎症状态的作用。临床上左卡尼汀还可改善营养不良患者的营养状态,其机制为左卡尼汀能抑制负性时相蛋白合成,促进正性时相蛋白产生。本组资料显示,患者应用左卡尼汀后,Alb、Hb 水平升高,一方面是由于左卡尼汀可改善营养不良,另一方面可能由于左卡尼汀可改善糖尿病患者的微炎症状态。另外,左卡尼汀的主要功能是促进脂类代谢^[11]。它既能将长链脂肪酸带进线粒体基质,并促进其氧化分解,为细胞提供能量,又能将线粒体内产生的短链脂酰基输出,可抑制 HMG-CoA 还原酶及增加脂质氧化,调节脂质代谢紊乱。因此,在本研究观察到左卡尼汀的应用可降低 TG、TC,可能是由于左卡尼汀参与脂质代谢调节的原因。

总之,左卡尼汀应用于糖尿病肾病患者,可减少相应炎症因子的释放,降低机体微炎症水平,对血脂水平产生一定干预作用,但是否对糖尿病肾病患者进展有控制作用,短期观察有局限性,今后应进行长期、大样本量的观察,以期左卡尼汀干预治疗糖尿病患者的微炎症状态提供一定理论依据。

参考文献

[1] 秦洁. 糖尿病肾病发病机制的研究进展[J]. 山西医科大学学报,2002,33(6):576.
[2] 陈正龙,陈健援. 中西医结合治疗糖尿病肾病的临床观察[J]. 中国医学创新,2010,7(2):101-102.
[3] Mora C, Navarro JF. Inflammation and diabetic ephmpathy[J]. Curr Diab Rep,2006,6(6):463-468.

(上接第 2120 页)

47.8%,以白色念珠菌为主。本组患者鲍曼不动杆菌感染最多,这与患者均有创伤史,基础病主要为 COPD 且相当部分患者曾接受气管插管或气管切开以及使用呼吸机辅助呼吸有密切关系,符合鲍曼不动杆菌的感染特点^[10]。

本研究发现,本组患者鲍曼不动杆菌与铜绿假单胞菌感染比例分列第 1、2 位,其检出率及耐药率均较高,真菌感染比例亦高,占 47.8%,考虑与患者伤情、住院时间及应用抗菌药物时间较长以及创伤造成应激和营养不良等情况致免疫力低下可出现一些机会性感染有一定关系。值得注意的是,本组肺部感染病例中所有痰培养检测出的金黄色葡萄球菌都对亚胺培南耐药,但均对万古霉素敏感,显示本组患者耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的比例高。这表明本组肺部感染患者有相当部分可能为医院内感染,这与外伤住院患者多且集中、流动性大、住院时间长、容易发生院内交叉感染有关。

参考文献

[1] 韩卢丽,王凤英,孙群周,等. 中西医结合治疗创伤后肺部感染的临床观察[J]. 中医正骨,2010,22(9):77,80.
[2] 安海龙,杨欣刚,孙玉琳,等. 不同时期高压氧治疗对重型颅脑创伤患者肺部感染的影响[J]. 中国康复医学杂志,2014,29(5):478-480.

[4] 陈香美,张冬. 应重视维持性血液透析患者微炎症状态的认识[J]. 中国血液净化,2005,4(2):59-61.
[5] Navarro JF, Mora C, Maca M, et al. Inflammatory parameters are independently associated with uinary albumn in type 2 diabets mellitus[J]. Am J Kidney Dis, 2003, 42(1):53-61.
[6] 郑焱,王进红. 糖尿病肾病与炎症因子纤溶酶原激活物抑制物超敏 C 反应蛋白的相关性研究[J]. 苏州大学学报(医学版),2005,25(3):483-485.
[7] Dalla Vestra M, Mussap M, Gallina P, et al. Acute phase markers of inflammation and glomerular structure in patients with type 2 diabetes[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16 (Suppl 1):S78-S82.
[8] Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94:3171-3182.
[9] Doganay S, Evereklioglu C, Er H, et al. Comparison of serum NO, TNF-alpha, IL-1beta, sIL-2R, IL-6 and IL-8 levels with grades of retinopathy in patients with dia-betes mellitus[J]. Eye(Lond), 2002, 16:163-170.
[10] Miguel-Carrasco JL, Mate A, Monserrat MT, et al. The role of inflammatory markers in the cardioprotective effect of L-carnitine in L-NAME-induced hypertension [J]. Am J Hypertens, 2008, 21:1231-1237.
[11] Rdda E, Iddio D, Nicolai R, et al. The carnitin system and body composition[J]. Acta Diabetol, 2003, 40(11):106-113.

(收稿日期:2016-01-31 修回日期:2016-05-18)

[3] 中华医学会呼吸病学分会. 医院获得性肺炎诊断和治疗指南(草案)[J]. 现代实用医学,2002,14(3):160-161.
[4] 蓝芝苇,莫文梅,於霞. 创伤性颅脑损伤并发肺部感染 283 例临床分析[J]. 浙江临床医学,2006,8(7):724.
[5] 张凤云,梁艳芳. 颅脑创伤患者术后继发肺部感染临床分析[J]. 中华医院感染学杂志,2006,16(3):274-276.
[6] Floret N, Viel JF, Mauny F, et al. Negligible risk for epidemics after geophysical disasters[J]. Emerg Infect Dis, 2006, 12(4):543-548.
[7] Watson JT, Gayer M, Connolly MA. Epidemics after natural disasters[J]. Emerg Infect Dis, 2007, 13(1):1-5.
[8] 彭菊花,徐素彬. 护理干预减少普外科患者手术后肺部感染的效果评价[J]. 实用临床医药杂志,2015,19(4):57-59.
[9] 韩晓刚,贾红燕. 腹部外科术后肺部感染 56 例临床分析[J]. 中国药物与临床,2013,13(5):670-671.
[10] Caricato A, Montini L, Bello G, et al. Risk factors and outcome of Acinetobacter baumannii infection in severe trauma patients[J]. Intensive Care Med, 2009, 35(11):1964-1969.

(收稿日期:2016-01-30 修回日期:2016-05-19)