

左卡尼汀对糖尿病肾脏病微炎症状态的影响

朱小进

北京昌平区医院药剂科, 北京 102200

摘要:目的 对糖尿病患者早期肾损害进行评估, 探讨左卡尼汀对 2 型糖尿病肾病(DN)患者微炎症状态的影响。**方法** 选择北京昌平区医院 2010 年 1 月—2013 年 12 月收治入院的早期 DN 患者 200 例, 随机分为两组, 每组 100 例。两组患者均采用常规标准饮食、运动量等常规治疗, 对高血压患者采用钙离子拮抗剂(CCB)控制血压, 观察组在常规治疗基础上静注左卡尼汀。观察两组患者治疗前后 24 h 尿蛋白定量、血清肌酐(Cr)、血清尿素氮(BUN)、血浆 C 反应蛋白(CRP)、血清白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等水平的改变。**结果** 与同组治疗前比较, 观察组治疗后 CRP、IL-1、IL-6、TNF- α 水平明显下降($P < 0.05$); 与对照组治疗后比较, 观察组治疗后 CRP、IL-6、TNF- α 水平下降明显($P < 0.05$), IL-1 水平组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。与同组治疗前比较, 观察组在疗程结束后 24 h 尿蛋白定量、Cr、BUN 水平明显下降($P < 0.05$); 与对照组治疗后, 观察组治疗后 24 h 尿蛋白定量、Cr 水平下降明显($P < 0.05$), BUN 水平组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 左卡尼汀能够改善早期 DN 患者存在的微炎症状态, 消除或控制促炎因素, 延缓慢性肾脏病的发生、发展。

关键词:糖尿病肾病; 左卡尼汀; 超敏 C 反应蛋白; 微炎症细胞

中图分类号: R587.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-8166(2015)04-0454-02

DOI:10.16440/j.cnki.1674-8166.2015.04.037

糖尿病患者的数量在近年来一直持续增长, 而在每年新增的糖尿病患者中就约有三分之一的患者会发生糖尿病肾病(DN)。DN 特点包括早期无明显的表现、进展较为缓慢、起病较为隐匿等。然而, 在进入大量的蛋白尿期后, 患者的肾实质会遭到进行性损坏且对肾功能产生不可逆转的损害, 并最终导致患者肾功能的衰竭^[1]。近年来, 左卡尼汀在糖尿病病程中的作用越来越受到人们重视。有报道认为, 糖尿病患者血浆中左卡尼汀的量低于正常, 而伴有肾脏病变患者左卡尼汀的量较糖尿病患者也有明显降低^[1]。外源性补充左卡尼汀能够调节血糖代谢, 及时促进机体脂代谢, 补充机体缺血缺氧时的游离左卡尼汀, 降低血同型半胱氨酸水平, 对改善机体能量代谢具有重要意义^[2]。本研究探讨左卡尼汀对早期 DN 患者微炎症状态的影响, 现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 将北京昌平区医院 2010 年 1 月—2013 年 1 月收治的 200 例 DN 患者随机分为两组, 每组 100 例。对照组中男性 62 例, 女性 38 例; 年龄 42~85 岁, 平均为 63.8 岁; 糖尿病病程 4~21 年,

平均 8.4 年; DN 分期: I 期 22 例、II 期 30 例、III 期 48 例; 合并冠心病 27 例, 高脂血症 30 例, 高血压 35 例。观察组中男性 65 例, 女性 35 例; 年龄 41~81 岁, 平均 62.5 岁; 糖尿病病程 3~18 年, 平均 8.9 年; DN 分期: I 期 20 例、II 期 25 例、III 期 55 例; 合并冠心病 28 例, 高脂血症 43 例, 高血压 43 例。患者均符合中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组制定的《糖尿病肾病防治专家共识(2014 年版)》的临床诊断标准, 且排除了妊娠、脑梗死、心肌梗死、严重感染、其他病因引起的肾病患者等。本研究通过伦理委员会批准。两组患者性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 有可比性。

1.2 治疗方法 两组均每日饮食控制蛋白质摄入为 0.6~0.8 g/(kg·d); 常规药物控制血糖, 不理想的情况下给予胰岛素治疗; 高血压患者采用钙离子拮抗剂(CCB)控制血压。观察组在常规治疗基础上采用 20 ml 0.9%氯化钠注射液加左卡尼汀 1 g 缓慢静脉注射, 1 次/d。两组均以持续治疗 4 周为 1 个疗程, 并在治疗 2 个疗程之后对治疗效果进行观察和对比。

1.3 观察指标 观察两组患者治疗前后血浆 C 反应蛋白(CRP)、血清白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血清

作者简介: 朱小进, 大学本科, 副主任药师, 从事药品的管理工作

通信作者: 朱小进, E-mail: zhuxiaojin42@sina.com

肌酐(Cr)、血清尿素氮(BUN)、24 h 尿蛋白定量等实验室指标。IL-6、IL-1、TNF- α 等指标采用酶联免疫方法检测, CRP 采用免疫比浊法检测。

1.4 统计学处理 采用 SPSS10.0 软件进行数据分析, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 *t* 检验, 计数资料采用百分数表示, 采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 炎症指标变化比较 观察组疗程结束后 CRP、IL-1、IL-6、TNF- α 水平明显下降 ($P < 0.05$); 对照组疗程结束后 IL-1 明显下降 ($P < 0.05$), 而 CRP、IL-6、TNF- α 水平虽也有下降, 治疗前后差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后组间 CRP、IL-6、TNF- α 水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 观察组和对照组治疗前后炎症指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CRP(mg/L)	IL-1(ng/L)	IL-6(ng/L)	TNF- α (ng/L)
治疗组				
治疗前	8.86 \pm 10.55	16.38 \pm 2.58	9.08 \pm 6.14	16.06 \pm 7.01
治疗后	7.43 \pm 7.23 ^{ab}	10.27 \pm 2.04 ^b	5.15 \pm 6.68 ^{ab}	11.7 \pm 4.53 ^{ab}
对照组				
治疗前	8.68 \pm 10.35	16.27 \pm 2.54	9.84 \pm 6.24	16.54 \pm 7.21
治疗后	8.32 \pm 9.68	11.35 \pm 2.46 ^a	8.65 \pm 5.74	14.76 \pm 6.38

注: 与同组治疗前比较, a 为 $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, b 为 $P < 0.05$

2.2 肾功能指标及 24 h 尿蛋白定量变化比较 观察组治疗后 24 h 尿蛋白定量、Cr、BUN 水平明显下降 ($P < 0.05$); 对照组治疗后 24 h 尿蛋白定量、Cr 明显下降 ($P < 0.05$), 而 BUN 水平虽也有下降, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 疗程完成后, 组间 24 h 尿蛋白定量、Cr 水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而 BUN 水平组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 观察组和对照组治疗前后 24 h 尿蛋白定量及肾功能变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	24 h 尿蛋白定量(g/24 h)	BUN (mmol/L)	Scr (μ mol/L)
观察组			
治疗前	1.96 \pm 1.06	16.05 \pm 5.15	283.4 \pm 124.6
治疗后	1.10 \pm 0.53 ^{ab}	14.50 \pm 5.34 ^a	165.6 \pm 92.3 ^{ab}
对照组			
治疗前	1.93 \pm 1.14	16.19 \pm 6.04	301.3 \pm 132.1
治疗后	1.54 \pm 0.66 ^a	15.01 \pm 5.76 ^a	213.5 \pm 97.5 ^a

注: 与同组治疗前比较, a 为 $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, b 为 $P < 0.05$

3 讨论

据报道, 糖尿病患者中约有三分之一会发生 DN。该病早期无明显的表现、进展较为缓慢、起病较为隐匿等。然而, 在进入大量的蛋白尿期后, 患者的肾实质会遭到进行性损坏且对肾功能产生不可逆转的损害, 并最终导致患者肾功能的衰竭^[3], 而 DN 本身可以导致炎症反应。研究表明, DN 患者血清 IL-6、IL-1、TNF 等细胞因子水平明显升高, 淀粉样前体蛋白 (APP) 也增加^[4]。Hodge 等^[5] 研究指出, 只有足量的外源性左卡尼汀才可以影响血浆左卡尼汀分布水平, 改善机体脂代谢, 进而改善胰岛功能。

正常人一般不会缺乏左卡尼汀, 而早期 DN 患者由于肉类和乳制品摄入不足、合成能力下降、透析清除等原因, 易发生左卡尼汀缺乏, 越来越多的研究发现, DN 本身引起的机体微炎症状态与多种并发症的发生及发展密切相关, 如心血管并发症、贫血、营养不良等^[6-8]。左卡尼汀的降低可能由于 DN 患者人为改变生活习惯, 采用低脂和低胆固醇饮食有关^[9-11]。而对 DN 患者进行左卡尼汀治疗后发现, 与常规治疗相比, 左卡尼汀可以明显改善 DN 患者血脂水平, 并明显提高血浆左卡尼汀水平^[12]。所以, 控制好早期 DN 的微炎症状态, 可减少患者并发症的发生, 降低患者的病死率, 改善患者的营养不良, 提高患者的生活质量^[13-16]。

本研究探讨左卡尼汀对 2 型糖尿病患者微炎症状态的影响。结果显示, 两组在治疗前 CRP、IL-1、IL-6、TNF- α 水平升高, 在疗程结束后各指标明显下降 ($P < 0.05$), 且 CRP、IL-6、TNF- α 水平降低较对照组明显 ($P < 0.05$); 两组治疗前 24 h 尿蛋白定量、Cr、BUN 水平升高, 观察组在疗程结束后上述各指标明显下降 ($P < 0.05$), 且 24 h 尿蛋白定量、Cr 较对照组下降明显 ($P < 0.05$)。提示左卡尼汀可能是通过补充了肉碱, 加强了营养, 从而控制了早期 DN 患者的微炎症状态。

总之, 微炎症状态是早期 DN 患者体内存在的重要病理状态, 是与尿毒症患者多种并发症的发生和发展密切相关, 是影响早期 DN 患者预后的重要因素, 经常给予补充左卡尼汀可改善早期 DN 患者的微炎症状态, 提高生活质量。

参考文献:

- [1] 何朝生, 史伟, 梁馨苓, 等. 尿毒症患者微炎症状况与心血管事件的相关性研究 [J]. 中国血液净化, 2008, 7(5):256-259.

(下转第 455 页)

血肌酐明显回升,血白蛋白与血低密度脂蛋白均明显下降,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。两组患者治疗后,24 h 尿蛋白虽有所下降,但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。此外,观察组治疗总有效率为 74.07%,对照组为 70.00%,组间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。观察组患者不良反应率为 3.70%,对照组为 25.00%,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。研究表明,吗替麦考酚酯与环磷酰胺联合激素治疗膜性肾病疗效相似,均能缓解患者不良症状,促进患者康复,但吗替麦考酚酯不良反应少,减轻患者痛苦,更具备临床推广价值。

参考文献:

- [1] 甄上照,曹伟.吗替麦考酚酯联合激素治疗膜性肾病 41 例临床分析 [J]. 当代医学,2011,18(3):116.
- [2] 章友康,李英.膜性肾病的诊断与治疗 [J]. 中华肾病研究,2013,2(1):5-9.
- [3] 傅鹏,原爱红.吗替麦考酚酯联合激素治疗特发性膜性肾病 36 个月的前瞻对照研究 [J]. 第二军医大学学报,2012,33(3):270-273.
- [4] 张翥,张浙涛.吗替麦考酚酯联合小剂量激素治疗膜性肾病的疗效观察 [J]. 中国中西医结合肾病杂志,2011,12(1):59-60.
- [5] 郭敏,杜跃亮,张翠翠.吗替麦考酚酯联合泼尼松治疗老年难治性肾病综合征观察 [J]. 药物流行病学杂志,2014,23(4):48-50.
- [6] 许桂军.吗替麦考酚酯治疗膜性肾病 44 例 [J]. 中国药业,2013,22(11):154-155.
- [7] 汤京华,汤婷.吗替麦考酚酯治疗难治性原发性肾病综合征疗效观察 [J]. 中国药师,2011,14(1):104-105.
- [8] 关昌杰,秦曙光.吗替麦考酚酯联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的临床疗效以及安全性 [J]. 广州医药,2013,44(6):9-12.
- [9] 甄上照,曹伟.吗替麦考酚酯联合激素治疗膜性肾病 41 例临床分析 [J]. 当代医学,2011,18(3):116.
- [10] 章友康,李英.膜性肾病的诊断与治疗 [J]. 中华肾病研究,2013,2(1):5-9.
- [11] 于常红,韩彦玟,曹玉,等.左卡尼汀对糖尿病大鼠视网膜神经节细胞保护作用实验研究 [J]. 中国药理学通报,2013,29(11):1502-1505.
- [12] Bain MA, Milne RW, Evans AM. Disposition and metabolite kinetics of oral L-carnitine in human [J]. J Clin Pharmacol, 2009,46(10):1163-1170.
- [13] Xia Y, Li Q, Zhong W, et al. L-carnitine ameliorated fatty liver in high-calorie diet/STZ-induced type 2 diabetic mice by improving mitochondrial function [J]. Diabetol Met Syndr, 2011,21(3):31-38.
- [14] Poorabbas A, Fallah F, Bagdadchi J, et al. Determination of free L-carnitine levels in type II diabetes women with and without complications [J]. Eur J Clin Nut, 2010,61(7):892-895.
- [15] 王艳,蔡雪,谈雪川,等.左卡尼汀对糖尿病合并心力衰竭老年患者的临床疗效观察 [J]. 临床和实验医学杂志,2014,13(14):1185-1187.
- [16] Owen L, Sunram-Lea SI. Metabolic agents that enhance ATP can improve cognitive functioning: a review of the evidence for glucose, oxygen, pyruvate, creatine and L-carnitine [J]. Nutrients, 2011,3(8):735-755.
- [17] 于常红,陈芝,刘晓玲,等.从微炎症发病机制探讨中医治疗慢性肾衰竭的思路与方法 [J]. 中国中医急诊,2009,18(4):568-571.
- [18] 常宝成.2010 版美国糖尿病协会《糖尿病诊疗标准》修订内容解读 [J]. 国际内分泌代谢杂志,2010,34(5):294-295.
- [19] 全惠敏.左卡尼汀对血液透析中低血压和 C 反应蛋白的影响 [J]. 中国新药与临床杂志,2006,15(25):122-124.
- [20] Hodge AM, English DR, Itsiopoulos C, et al. Does a Mediterranean diet reduce the mortality risk associated with diabetes: evidence from the Melbourne Collaborative Cohort Study [J]. Nut Met Cardiovasc Dis, 2011, 21(9): 733-739.
- [21] 康萍,罗家琳,张洪波.左卡尼汀对维持性血液透析患者微炎症状态影响的研究 [J]. 黑龙江医药,2008,21(3):90-91.
- [22] 曹玉,李萍,徐毅君,等.糖尿病及其并发症患者血浆中左卡尼汀及其酰化物的含量分析研究 [J]. 中国药理学通报,2014,30(7):952-956.
- [23] Bevc S, Sabic S, Hojs R. Atherosclerosis in hemodialysis patients—the role of microinflammation [J]. Ren Fail, 2008,30(10):1012-1016.
- [24] 孙振龙,王晨静,曲海军,等.左卡尼汀口服液对 2 型糖尿病肾病的治疗作用及体内代谢研究 [J]. 中国药理学通报,2012,28(6):815-818.
- [25] 张必瑕,郭黎莉.左卡尼汀改善非糖尿病维持性血液透析患者胰岛素抵抗 [J]. 中国血液净化,2010,9(2):94-96.

收稿日期:2014-12-11 修回日期:2015-02-02 责任编辑:胡暉

(上接第 452 页)

- [1] 于常红,陈芝,刘晓玲,等.从微炎症发病机制探讨中医治疗慢性肾衰竭的思路与方法 [J]. 中国中医急诊,2009,18(4):568-571.
- [2] 常宝成.2010 版美国糖尿病协会《糖尿病诊疗标准》修订内容解读 [J]. 国际内分泌代谢杂志,2010,34(5):294-295.
- [3] 全惠敏.左卡尼汀对血液透析中低血压和 C 反应蛋白的影响 [J]. 中国新药与临床杂志,2006,15(25):122-124.
- [4] Hodge AM, English DR, Itsiopoulos C, et al. Does a Mediterranean diet reduce the mortality risk associated with diabetes: evidence from the Melbourne Collaborative Cohort Study [J]. Nut Met Cardiovasc Dis, 2011, 21(9): 733-739.
- [5] 康萍,罗家琳,张洪波.左卡尼汀对维持性血液透析患者微炎症状态影响的研究 [J]. 黑龙江医药,2008,21(3):90-91.
- [6] 曹玉,李萍,徐毅君,等.糖尿病及其并发症患者血浆中左卡尼汀及其酰化物的含量分析研究 [J]. 中国药理学通报,2014,30(7):952-956.
- [7] Bevc S, Sabic S, Hojs R. Atherosclerosis in hemodialysis patients—the role of microinflammation [J]. Ren Fail, 2008,30(10):1012-1016.
- [8] 孙振龙,王晨静,曲海军,等.左卡尼汀口服液对 2 型糖尿病肾病的治疗作用及体内代谢研究 [J]. 中国药理学通报,2012,28(6):815-818.
- [9] 张必瑕,郭黎莉.左卡尼汀改善非糖尿病维持性血液透析患者胰岛素抵抗 [J]. 中国血液净化,2010,9(2):94-96.
- [10] 于常红,韩彦玟,曹玉,等.左卡尼汀对糖尿病大鼠视网膜神经节细胞保护作用实验研究 [J]. 中国药理学通报,2013,29(11):1502-1505.
- [11] Bain MA, Milne RW, Evans AM. Disposition and metabolite kinetics of oral L-carnitine in human [J]. J Clin Pharmacol, 2009,46(10):1163-1170.
- [12] Xia Y, Li Q, Zhong W, et al. L-carnitine ameliorated fatty liver in high-calorie diet/STZ-induced type 2 diabetic mice by improving mitochondrial function [J]. Diabetol Met Syndr, 2011,21(3):31-38.
- [13] Poorabbas A, Fallah F, Bagdadchi J, et al. Determination of free L-carnitine levels in type II diabetes women with and without complications [J]. Eur J Clin Nut, 2010,61(7):892-895.
- [14] 王艳,蔡雪,谈雪川,等.左卡尼汀对糖尿病合并心力衰竭老年患者的临床疗效观察 [J]. 临床和实验医学杂志,2014,13(14):1185-1187.
- [15] Owen L, Sunram-Lea SI. Metabolic agents that enhance ATP can improve cognitive functioning: a review of the evidence for glucose, oxygen, pyruvate, creatine and L-carnitine [J]. Nutrients, 2011,3(8):735-755.
- [16] 收稿日期:2015-03-01 修回日期:2015-05-06 责任编辑:王雅琢