

左卡尼汀联合血液灌流对维持性血液透析患者微炎症状态的影响

郭齐

【摘要】目的 探讨左卡尼汀联合血液灌流对维持性血液透析患者微炎症状态的影响。**方法** 将 2006 年 1 月至 2013 年 1 月于我院行血液透析的 99 例患者作为研究对象,据治疗方法的不同分为 3 组,其中 33 例应用血液灌流联合左卡尼汀治疗,设立为 A 组;33 例应用血液灌流治疗,设立为 B 组;33 例应用普通透析,设立为 C 组。比较 3 组患者用药前及用药后 1、6 个月超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的变化情况。**结果** A 组患者血 IL-6 浓度治疗前及治疗后 1、6 个月分别为(77.53 \pm 12.64)、(62.17 \pm 11.09)、(42.76 \pm 10.22) ng/L, B 组患者分别为(76.13 \pm 13.46)、(70.07 \pm 2.54)、(59.35 \pm 11.21) ng/L, C 组患者分别为(78.10 \pm 10.74)、(72.81 \pm 11.73)、(68.11 \pm 13.53) ng/L, $F_{\text{组内}} = 11.642, P < 0.01; F_{\text{组间}} = 6.341, P < 0.01, F_{\text{交互}} = 18.275, P < 0.01$; A 组与 B、C 组同一时间段的比较,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。A 组患者血 TNF- α 浓度治疗前及治疗后 1、6 个月分别为(43.59 \pm 9.81)、(32.34 \pm 8.68)、(25.7 \pm 71.27) ng/L, B 组患者分别为(44.53 \pm 8.62)、(39.15 \pm 9.72)、(34.82 \pm 7.21) ng/L, C 组患者分别为(42.19 \pm 6.72)、(38.63 \pm 7.65)、(36.98 \pm 5.89) ng/L, $F_{\text{组内}} = 10.630, P < 0.01, F_{\text{组间}} = 6.654, P < 0.01, F_{\text{交互}} = 18.273, P < 0.01$; A 组与 B、C 组同一时间段的比较,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。A 组患者血 hs-CRP 浓度治疗前及治疗后 1、6 个月分别为(9.34 \pm 1.16)、(7.28 \pm 1.05)、(5.13 \pm 0.84) mg/L, B 组患者分别为(9.05 \pm 1.36)、(7.97 \pm 1.08)、(5.82 \pm 1.13) mg/L, C 组患者分别为(9.25 \pm 1.34)、(8.83 \pm 1.12)、(8.56 \pm 1.08) mg/L, $F_{\text{组内}} = 12.002, P < 0.01, F_{\text{组间}} = 6.681, P < 0.01, F_{\text{交互}} = 17.753, P < 0.01$; A 组与 B、C 组同一时间段的比较,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。**结论** 左卡尼汀可以有效治疗维持性血液透析患者微炎症状态,且安全性好。

【关键词】 左卡尼汀; 血液灌流; 维持性血液透析; 微炎症状态

The effect of levocarnitine and hemoperfusion on micro-inflammatory state of maintenance hemodialysis patients Guo Qi. Nephrology Department, Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250012, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of levocarnitine and hemoperfusion on micro-inflammatory state of maintenance hemodialysis patients. **Methods** Ninety-nine hemodialysis patients were selected as our subjects who hospitalized from Jan. 2006 to Jan. 2013 in Provincial Hospital Affiliated to Shandong University and were randomly divided into A, B and C groups. Thirty-three patients in A group were treated with hemoperfusion combined with L-carnitine therapy, 33 cases in B group were applied hemoperfusion and 30 cases in C group were treated with ordinary dialysis. The level of high sensitivity C reaction protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) were measured at before treatment, 1 and 6 months after treatment. **Results** The levels of IL-6 in A group at before treatment, 1 and 6 months were ((77.53 \pm 12.64), (62.17 \pm 11.09), (42.76 \pm 10.22)) ng/L respectively, and those were ((76.13 \pm 13.46), (70.07 \pm 2.54), (59.35 \pm 11.21)) ng/L respectively in B group and ((78.10 \pm 10.74), (72.81 \pm 11.73), (68.11 \pm 13.53)) ng/L respectively in C group. The differences were significant (F within group = 11.642, $P < 0.01$; F among groups = 6.341, $P < 0.01$, F interaction = 18.275, $P < 0.01$), and at the same period, there was significant difference between A and B, C group ($P < 0.05$). The levels of TNF- α in A group at before treatment, 1 and 6 months were ((43.59 \pm 9.81), (32.34 \pm 8.68), (25.7 \pm 71.27)) ng/L respectively, and those were ((44.53 \pm 8.62), (39.15 \pm 9.72), (34.82 \pm 7.21)) ng/L respectively in B group and ((42.19 \pm 6.72), (38.63 \pm 7.65), (36.98 \pm 5.89)) ng/L respectively in C group. The differences among 3 groups were significant (F within groups = 10.630, $P < 0.01$; F among groups = 6.654, $P < 0.01$; F interaction = 18.273, $P < 0.01$), and at the same period, there was significant difference between A and B, C group ($P < 0.05$). The levels of hs-CRP in A group at before treatment, 1 month and 6 months were ((9.34 \pm 1.16), (7.28 \pm 1.05) and (5.13 \pm 0.84)) mg/L. Those were ((9.05 \pm 1.36), (7.97 \pm 1.08), (5.82 \pm 1.13))

mg/L in B group and (9.25 ± 1.34) , (8.83 ± 1.12) , (8.56 ± 1.08) mg/L in C group. The differences among three groups were significant (F within group = 12.002, $P < 0.01$; F among groups = 6.681, $P < 0.01$; F interaction = 17.753, $P < 0.01$). The level of IL-6, TNF- α , Hs-CRP in the same periods among the three groups were significant ($P < 0.05$), and at the same period, there was significant difference between A and B, C group ($P < 0.05$). **Conclusion** L-carnitine can be effective in treating patients with maintenance hemodialysis micro-inflammatory state and the safety.

【Key words】 L-carnitine; Hemoperfusion; Maintenance hemodialysis; Microinflammation

维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)是目前临床上治疗终末期肾病的主要肾脏替代疗法^[1-2],研究发现,MHD患者普遍存在慢性炎症状态,表现为炎症递质白细胞介素、超敏C反应蛋白(hs-CRP)的升高^[3];MHD患者微炎症状态是指患者无全身或局部的临床感染征象,但存在低水平、持续的炎症状态,表现为炎症因子的轻度升高,微炎症状态的存在与MHD患者的预后关系密切^[4]。目前他汀类药物为治疗MHD患者微炎症状态的主要药物之一。本研究旨在探讨左卡尼汀联合血液灌流对MHD患者微炎症状态的影响,现报道如下。

资料与方法

1. 一般资料:将2011年1月至2013年1月于我院行血液透析的99例患者作为研究对象,排除原发病为自身免疫性疾病以及并发肿瘤、甲状腺疾病、病毒性肝炎等。其中男54例,女45例;年龄26.0~72.0岁,平均 (50.8 ± 18.2) 岁;透析时间平均为 (16.1 ± 5.2) 个月,每周2、3次,每次约4h。根据治疗方法不同分为3组,其中33例应用血液灌流联合左卡尼汀治疗,设立为A组;33例应用血液灌流治疗,设立为B组;33例应用普通透析,设立为C组。3组患者的性别、年龄、原发疾病等相关资料比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),具有可比性。见表1。本研究经医院伦理委员会通过,患者均知情同意,并签署知情同意书。

2. 治疗方法:使用费森尤斯公司4008S血液透析机,透析液流量500 ml/min,血流量200~300 ml/min,每周透析2、3次,每次约4h。C组患者给予普通透析治疗,共6个月。B组每周加做血液灌流(HP)1次,每次2h。灌流器使用珠海丽珠医用生物材料有限公司生产的树脂吸附柱,规格型号HA130。A组在B组的基础上加用左卡尼汀注射液(常州兰陵制药有限公司生产,国药准字H20000543)1g,0.9%氯化钠注射液稀释至20ml,每次透析结束后缓慢静脉注射,共6个月。

3. 检测指标及方法:分别于MHD患者用药前及用药后1、6个月观察3组患者hs-CRP、白细胞介

素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的变化情况。每2周测定1次肝功能,如出现肝功能异常则终止治疗。在透析前取清晨空腹上肢静脉血进行检测,应用免疫比浊法测定hs-CRP,应用酶联免疫吸附法测定IL-6、TNF- α 。试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司,操作严格按照说明书进行。

4. 统计学方法:采用SPSS 13.0软件包进行统计处理,计数资料采用 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析,两两比较采用LSD- t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 3组患者用药前、后炎症指标的变化情况:结果见表2。

2. 安全性观察:3组患者治疗期间无明显不良反应发生,均具有较好的安全性。

讨论

微炎症状态是2000年首先由Schoming等提出的,表现为炎症因子的轻度升高,具有持续性及相对隐匿性的特点,其实质是免疫性炎症反应^[5]。研究证明,MHD患者中普遍存在微炎症状态,这种慢性炎症与心血管疾病和营养不良等密切相关^[6-7],且能加重肾衰竭的发展^[8]。参与微炎症状态的相关因子主要有C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、IL-6、TNF- α 。IL-6是细胞因子网络中一种重要的促炎性细胞因子之一,具有调节B细胞的增殖和分化,诱发其他炎症递质相互作用致肾小球系膜细胞增殖、硬化及肾脏疾病恶化的作用^[9]。CRP是炎症状态的指标,当机体存在感染和炎症状态时,可迅速升高,并伴有炎症因子IL-6及TNF- α 的升高,故CRP、IL-6、TNF- α 为晚期肾脏病患者微炎症状态的标志^[10]。而血液透析过程中由于补体成分(C3a、C5a)的活化可刺激上述促炎症细胞因子的转录及炎症细胞因子的表达,进而诱发机体炎症反应,致使血液透析治疗患者成倍地加重了炎症反应的进展^[11-12]。

研究表明,一些针对炎症或氧化应激的治疗可

表 1 3 组维持性血液透析患者一般资料的比较

组别	例数	性别(例)		年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	原发疾病(例)			
		男	女		慢性肾小球肾炎	高血压肾病	糖尿病肾病	多囊肾
A 组	33	17	16	51.7 ± 10.2	11	10	11	1
B 组	33	19	14	49.3 ± 11.6	9	9	13	2
C 组	33	18	15	50.7 ± 12.4	7	10	12	4
χ^2 值或 F 值		0.972		0.136	0.358			
P 值		0.137		0.078	0.093			

注: A 组为血液灌流联合左卡尼汀治疗组, B 组为血液灌流治疗组, C 组为普通透析组

表 2 3 组维持性血液透析患者治疗前后炎症指标的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-6(ng/L) ^a	TNF- α (ng/L) ^b	hs-CRP(mg/L) ^c
A 组				
用药前	33	77.53 ± 12.64	43.59 ± 9.81	9.34 ± 1.16
用药后 1 个月	33	62.17 ± 11.09 ^{a1c1}	32.34 ± 8.68 ^{a2c2}	7.28 ± 1.05 ^{a3c3}
用药后 6 个月	33	42.76 ± 10.22 ^{a1b1c1}	25.7 ± 7.27 ^{a2b2c2}	5.13 ± 0.84 ^{a3b3c3}
B 组				
用药前	33	76.13 ± 13.46	44.53 ± 8.62	9.05 ± 1.36
用药后 1 个月	33	70.07 ± 2.54 ^{a1}	39.15 ± 9.72 ^{a2}	7.97 ± 1.08 ^{a3}
用药后 6 个月	33	59.35 ± 11.21 ^{a1b1}	34.82 ± 7.21 ^{a2b2}	5.82 ± 1.13 ^{a3b3}
C 组				
用药前	33	78.10 ± 10.74	42.19 ± 6.72	9.25 ± 1.34
用药后 1 个月	33	72.81 ± 11.73	38.63 ± 7.65	8.83 ± 1.12
用药后 6 个月	33	68.11 ± 13.53	36.98 ± 5.89	8.56 ± 1.08

注: A 组为血液灌流联合左卡尼汀治疗组, B 组为血液灌流治疗组, C 组为普通透析组, IL-6: 白细胞介素 6, TNF- α : 肿瘤坏死因子 α , hs-CRP: 超敏 C 反应蛋白。^a $F_{组内} = 11.642, P < 0.01$; ^a $F_{组间} = 6.341, P < 0.01$; ^a $F_{交互} = 18.275, P < 0.01$; 与治疗前比较, ^{a1} $P < 0.01$; 与治疗前 1 个月比较, ^{b1} $P < 0.05$; 与 B、C 组同一时间段的比较, ^{c1} $P < 0.05$ 。^b $F_{组内} = 10.630, P < 0.01$; ^b $F_{组间} = 6.654, P < 0.01$; ^b $F_{交互} = 18.273, P < 0.01$; 与治疗前比较, ^{a2} $P < 0.01$; 与治疗前 1 个月比较, ^{b2} $P < 0.05$; 与 B、C 组同一时间段的比较, ^{c2} $P < 0.05$ 。^c $F_{组内} = 12.002, P < 0.01$; ^c $F_{组间} = 6.681, P < 0.01$; ^c $F_{交互} = 17.753, P < 0.01$; 与治疗前比较, ^{a3} $P < 0.01$; 与治疗前 1 个月比较, ^{b3} $P < 0.05$; 与 B、C 组同一时间段的比较, ^{c3} $P < 0.05$

以改善营养不良和贫血, 减少血液透析患者心血管并发症的发生^[13]。左卡尼汀又称左旋肉碱, 是一种促使脂肪酸转化为能量的类氨基酸衍生物, 除了具有为机体的各种代谢活动提供能量的作用^[14], 还具有抗炎和抗氧化的特性^[15]。左卡尼汀通过抑制外周血单核细胞的活化和前炎性反应因子的产生, 从而减少细胞因子 IL-1、IL-6、TNF- α 的释放, 降低 hs-CRP 的水平, 阻止炎症反应的发生^[16]。本研究结果显示, 左卡尼汀能有效降低 MHD 患者血 hs-CRP 及 IL-6、TNF- α 浓度, 表明左卡尼汀可以有效治疗维持性血液透析患者微炎症状态, 且安全性好^[17]。本研究未进一步对其远期效应进行观察, 有待进一步大规模长期临床研究。

参 考 文 献

[1] 胡伟, 谭亚莉, 田利钺, 等. 维持性血液透析患者生存质量现状调查及影响因素分析[J]. 临床内科杂志, 2013, 30(2):120-122.
 [2] 岳华, 刘红, 徐世茹, 等. 不同血液净化方式对维持性血液透析患者微炎症状态和肾性贫血的影响[J]. 中国综合临床, 2014, 30(2):151-154.

[3] 焦占峰. 维持性血液透析患者微炎症状态研究的意义及进展[J]. 中国血液净化, 2010, 9(12):675-677.
 [4] 田津生, 张怡静. 不同透析膜对血透患者血清 C 反应蛋白、白细胞介素-6、白细胞介素-8 和白蛋白的影响[J]. 临床内科杂志, 2012, 29(1):40-42.
 [5] Shakeri A, Tabibi H, Hedayati M. Effects of L-carnitine supplement on serum inflammatory cytokines, C-reactive protein, lipoprotein (a), and oxidative stress in hemodialysis patients with Lp(a) hyperlipoproteinemia[J]. Hemodial Int, 2010, 14(4):498-504.
 [6] 沈文清, 邢艳芳, 黄丽, 等. 血液透析滤过对尿毒症患者微炎症状态和甲状腺激素以及心功能的影响[J]. 中国综合临床, 2013, 29(6):582-585.
 [7] 胡兆雄, 刘琴, 肖厚勤, 等. 普罗布考对维持性血液透析患者微炎症状态及营养状况的影响[J]. 临床内科杂志, 2013, 30(12):850-852.
 [8] 李青华, 谢海英, 何剑零, 等. 关于左卡尼汀改善血透患者营养及微炎症状态的 Meta 分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(12):1091-1094.
 [9] 陈利宏, 王强, 高秀侠, 等. 厄贝沙坦联合左卡尼汀对维持性血液透析患者微炎症和营养状态的影响[J]. 武警医学, 2011, 22(3):212-215.
 [10] 蔡辉, 孙琪, 龚春水, 等. 左卡尼汀对维持性血液透析患者微炎症状态的影响[J]. 临床军医杂志, 2011, 39(5):878-880.
 [11] 杨焕荣, 蔡淑芳, 徐炳侠, 等. 微炎症状态对维持性血液透析患者的影响及氟伐他汀的干预作用[J]. 中国综合临床, 2009, 25(8):820-823.

- [12] 单剑萍, 季刚. 左卡尼汀对维持性血液透析患者微炎症反应状态相关炎症因子的影响[J]. 疑难病杂志, 2012, 11(7):514-516.
- [13] 蔡辉, 孙琪, 龚春水, 等. 左卡尼汀对维持性血液透析患者微炎症状态的影响[J]. 临床军医杂志, 2011, 39(5):878-879.
- [14] 魏丹丹, 姚丽, 焦亚彬, 等. 维持性血液透析患者微炎症状态的临床研究[J]. 中国血液净化, 2011, 10(3):136-139.
- [15] 秦燕, 李妍. 左卡尼汀联合促红细胞生成素治疗老年维持性血液透析患者肾性贫血疗效观察[J]. 中国医药, 2013, 8(3):413.
- [16] 郭永兵. 左卡尼汀联合血液灌流对维持性血液透析患者微炎症状态的影响[J]. 中国实用医刊, 2012, 39(6):36-38.
- [17] 毛志国, 戎戈, 叶朝阳, 等. 教练-选手型医患关系在维持性血液透析患者健康教育中的应用[J]. 中国健康教育, 2004, 20(9):828-830.

(收稿日期:2014-03-09)

(本文编辑:代小菊)

老年轻度认知功能障碍向阿尔茨海默病转归的脑电特征研究

谈嘉路 姚继国 孙晓江

【摘要】目的 探讨老年轻度认知功能障碍(MCI)向阿尔茨海默病(AD)转归的脑电特征。**方法** 对老年MCI 328例人群随访3年,随访结束共纳入AD患者48例为研究组,匹配不符合AD诊断的96例为对照组。比较两组脑电图功率谱的变化并进行统计学分析。**结果** 研究组功率低于对照组(优势点 α_1 :10.34±0.25与11.53±0.20, $t=10.538$, $P<0.001$; α_2 :10.78±0.27与11.74±0.25, $t=5.721$, $P=0.014$; β_1 :11.32±0.22与11.80±0.28, $t=4.934$, $P=0.037$),差异有统计学意义。研究组在不同随访时间点的 α_1 功率:0.5年为12.60±0.30,1.0年为12.40±0.24,1.5年为12.30±0.25,2.0年为11.90±0.28,2.5年为11.70±0.22,3.0年为11.60±0.21;对照组分别为12.63±0.35,12.54±0.32,12.47±0.27,12.36±0.29,12.15±0.24,12.01±0.22; $F_{\text{组内}}=5.789$, $P<0.05$; $F_{\text{组间}}=15.971$, $P<0.001$; $F_{\text{交互}}=8.653$, $P<0.001$;两组在随访2.0、2.5、3.0年比较,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。而对 α_2 功率的研究未发现差异有统计学意义。左枕 α_1 是较好的用于MCI向AD转归诊断的脑电图参数($OR=0.717$, 95% CI 为0.628~0.853)。**结论** 脑电图可作为提示MCI人群向AD转归的重要检查手段。左枕 α_1 功率可作为MCI时期AD预警的敏感指标。

【关键词】 阿尔茨海默病; 认知功能障碍; 脑电图

Characteristics of EEG in elderly patients with mild cognitive impairment to Alzheimer's disease Tan Jialu, Yao Jiguo, Sun Xiaojiang. Neurology Department, the Sixth People's Hospital of Shanghai Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

【Abstract】Objective To investigate characteristics of electroencephalograph(EEG) of elderly patients with mild cognitive impairment(MCI) to Alzheimer's disease(AD). **Methods** Three hundred and twenty-eight cases with MCI were enrolled in our study. Follow-up was taken in MCI population for 3 years. Forty-eight patients with AD were served as study group and 96 matched cases were served as control group. Changes of EEG power spectrum were recorded. **Results** Advantage point α_1 , α_2 and β_1 power in the study group were 10.34±0.25, 10.78±0.27 and 11.32±0.22 respectively, significant different from the control group(11.53±0.20, 11.74±0.25, 11.80±0.28; $t=10.538, 5.721, 4.934$; $P<0.05$). In patients of study group, α_1 power at 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5 and 3.0 years follow up point were 12.60±0.30, 12.40±0.24, 12.30±0.25, 11.90±0.28, 11.70±0.22, 11.60±0.21 respectively, and significant different from that of control group(12.63±0.35, 12.54±0.32, 12.47±0.27, 12.36±0.29, 12.15±0.24, 12.01±0.22), and the differences were significant($F_{\text{inner groups}}=5.789$, $P=0.032$; $F_{\text{between group}}=15.971$, $P<0.001$). Compared to control group, the differences were significant($P<0.05$) according to α_1 power at 2.0, 2.5, 3.0 years follow up point:(2.0:(11.9±0.28) vs (12.36±0.29); 2.5:(11.7±0.22) vs (12.15±0.24); 3.0:(11.6±0.21) vs (12.01±0.22)). There was an interaction between follow-up time and power values of α_1 ($F_{\text{interaction}}=8.653$, $P<0.001$), and compared to control group, the difference were significant($P<0.05$). No statistically significant difference was found in terms of α_2 power. α_1 power of left occipital was proved a better diagnosis biomarkers of MCI to AD in EEG parameters ($OR=0.717$, 95% $CI=0.628-0.853$). **Conclusion** EEG can be