

左卡尼汀对糖尿病腹膜透析患者外周血 T 细胞亚群及炎症因子的影响

杨芦蓉^{1*}, 杨林¹, 宋志霞¹, 何川鄂¹, 马岚²(1. 三峡大学第一临床医学院/宜昌市中心人民医院肾内科, 湖北宜昌 443000; 2. 三峡大学药学院, 湖北宜昌 443000)

中图分类号 R459.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)20-2837-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.20.29

摘要 目的:探讨左卡尼汀对糖尿病腹膜透析患者外周血 T 细胞及炎症因子的影响。方法:选取 2013 年 9 月—2015 年 10 月宜昌市中心人民医院收治的 100 例糖尿病腹膜透析患者为研究对象,按随机数字表法分为常规治疗组和左卡尼汀组,各 50 例。常规治疗组患者给予腹膜透析治疗及常规治疗;左卡尼汀组患者在常规治疗组的基础上加用左卡尼汀 1.0 g 加入 0.9% 的氯化钠注射液 20 mL 中,每周 3 次,静脉注射,连续应用 12 周。两组患者均于治疗前后检测 CD3⁺、CD4⁺、Th1、Th2 及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、干扰素 γ (INF- γ)、白细胞介素 10(IL-10)、IL-4 含量变化,并比较两组患者 T-bet 及 GATA-3 转录因子表达量。结果:治疗后,两组患者 CD3⁺、CD4⁺、Th2 细胞、GATA-3 表达量及 IL-10、IL-4 水平均显著升高, Th1 细胞、T-bet 表达量及 TNF- α 、INF- γ 水平显著降低,且左卡尼汀组显著优于常规治疗组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论:左卡尼汀可通过改善 T 细胞亚群及 Th1/Th2 细胞亚群,从而改善患者的炎症状态,促进相关转录因子表达。

关键词 Th1; Th2; T 细胞亚群; 炎症因子; 左卡尼汀; 腹膜透析

Effects of Levocarnitine on Peripheral Blood T Cell Subsets and Inflammatory Factors in Diabetic Patients Underwent Peritoneal Dialysis

YANG Lurong¹, YANG Lin¹, SONG Zhixia¹, HE Chuan'e¹, MA Lan²(1. Dept. of Nephrology, First College of Clinical Medicine, China Three Gorges University/Yichang Central People's Hospital, Hubei Yichang 443000, China; 2. School of Pharmacy, China Three Gorges University, Hubei Yichang 443000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effects of levocarnitine on peripheral blood T cell subsets and inflammatory factors in diabetic patients underwent peritoneal dialysis. **METHODS:** A total of 100 diabetic patients underwent peritoneal dialysis in selected as research objects were divided into conventional therapy group and levocarnitine group according to random number table, with 50 cases in each group. Conventional therapy group received peritoneal dialysis and conventional therapy. Levocarnitine group was additionally given levocarnitine 1.0 g added into 0.9% Sodium chloride injection 20 mL intravenously, 3 times a week, on the basis of conventional therapy group for 12 weeks. CD3⁺, CD4⁺, the proportion of Th1 and Th2, the contents of TNF- α , INF- γ , IL-10 and IL-4 in supernatant were all detected before and after treatment. The expression of T-bet and GATA-3 were compared between 2 groups. **RESULTS:** After treatment, CD3⁺, CD4⁺, Th2 cells, GATA-3 expression and IL-10, IL-4 levels were significantly increased, the expression of Th1 cells, T-bet content and TNF- α and INF- γ were significantly reduced, and levocarnitine group was significantly better than conventional therapy group, with statistically significant ($P < 0.05$). **CONCLUSIONS:** Levocarnitine can improve inflammatory reaction and the expression of related transcription factors by promoting T cell subsets and Th1/Th2 cell subsets.

KEYWORDS Th1; Th2; T cell subsets; Inflammatory factors; Levocarnitine; Peritoneal dialysis

糖尿病是引起终末期肾病的主要病因之一,腹膜透析作为一种有效的治疗手段已被越来越多的患者所接受。但腹膜透析存在多种并发症,且病死率较高,然而其相关机制至今仍未明确。有研究表明,免疫因素可引

起腹膜透析患者多种因子的调控异常^[1]。根据产生相关细胞因子的不同, T 细胞分为 Th1 及 Th2 细胞, 其中 Th1 主要分泌肿瘤坏死因子 α (TNF- α)及干扰素 γ (INF- γ), Th2 细胞主要分泌白细胞介素 10(IL-10)及 IL-4 等炎症

[12] 谢新方. 脉络宁注射液不良反应临床监测及分析[J]. 河北中医, 2014, 36(12):1860-1861.

[13] 陆伦, 杨小芳. 丹红注射液治疗急性脑梗死的临床研究[J]. 四川医学, 2014, 35(1):64-65.

[14] 冯德辉, 杨彬. 脑梗死患者血浆 B 型脑钠肽浓度的变化及意义[J]. 医学临床研究, 2013, 30(5):991-992.

[15] 陈颂春, 夏世金, 汪海东, 等. 老年急性脑梗死患者血浆 B 型脑钠肽的变化及其意义[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(22):3271-3272.

[16] 申丽红, 梁小乐, 高旭光. 急性脑梗死患者微栓子与颈动脉粥样硬化斑块的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16(3):237-239.

* 副主任医师。研究方向:肾内科疾病。电话:0717-6483576。
E-mail:296639644@qq.com

(收稿日期:2016-09-12 修回日期:2017-03-25)
(编辑:黄欢)

因子。在机体免疫系统中, Th1/Th2 稳态起着至关重要的作用, 已有研究发现, Th1 及 Th2 细胞参与糖尿病腹膜透析疾病的发生发展^[2], 但国内对此研究较少。为此, 本研究观察了糖尿病腹膜透析患者外周血 Th1/Th2 的变化, 以探讨其在糖尿病腹膜透析中的意义。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准: 符合《中国 2 型糖尿病防治指南》^[3]中的糖尿病及糖尿病肾病 V 期的诊断标准。

排除标准: (1) 有重度心功能不全(左室射血分数 < 0.35)者; (2) 有心肌梗死、脑梗死及脑出血等病史者; (3) 严重营养不良者; (4) 存在糖尿病酮症及乳酸酸中毒等严重并发症者; (5) 近 1 个月使用其他抗氧化药物者。

1.2 研究对象

选取 2013 年 9 月—2015 年 10 月宜昌市中心人民医院收治的糖尿病腹膜透析患者 100 例, 按随机数字表法分为常规治疗组和左卡尼汀组, 各 50 例。其中, 常规治疗组患者男性 24 例, 女性 26 例; 年龄为 43~68 岁, 平均年龄 (57.4 ± 9.8) 岁; 病程 1~7 年, 平均病程 (4.1 ± 1.3) 年。左卡尼汀组患者男性 25 例, 女性 25 例; 年龄为 45~70 岁, 平均年龄 (58.2 ± 9.1) 岁; 病程 1~7 年, 平均病程 (4.4 ± 1.6) 年。两组患者在性别、年龄、病程等一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准, 且患者与家属均知情同意, 并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

常规治疗组患者在采取腹膜透析治疗的基础上给予控制血压、血糖、血脂, 纠正贫血及钙磷代谢紊乱等治疗。左卡尼汀组患者在常规治疗组的基础上加用左卡尼汀注射液(东北制药集团沈阳第一制药有限公司, 批准文号: 国药准字 H20113215, 规格: 规格 5 mL: 1 g) 1.0 g 加入 0.9% 氯化钠注射液 20 mL, 每周 3 次, 静脉注射, 连续应用 12 周。

1.4 观察指标

(1) 观察两组患者治疗前后 T 细胞亚群、Th1/Th2 细胞亚群表达水平。(2) 观察两组患者治疗前后炎症因子 (TNF- α 、INF- γ 、IL-10、IL-4) 水平。(3) 观察两组患者治疗前后 T-bet 及 GATA-3 转录因子表达量。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 T 细胞亚群表达水平比较

治疗前, 两组患者 CD3⁺、CD4⁺ 表达水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组患者 CD3⁺、CD4⁺ 表达水平均显著升高, 且左卡尼汀组显著高于常规治疗组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 1。

2.2 两组患者治疗前后 Th1/Th2 细胞亚群表达水平比较

表 1 两组患者治疗前后 T 细胞亚群表达水平比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

Tab 1 Comparison of the expression of T cell subsets between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	n	时期	CD3 ⁺	CD4 ⁺
常规治疗组	50	治疗前	40.3 ± 6.9	15.4 ± 6.1
		治疗后	47.7 ± 7.3*	21.5 ± 6.9*
左卡尼汀组	50	治疗前	39.8 ± 7.1	14.9 ± 6.2
		治疗后	55.4 ± 7.9**	29.2 ± 6.1**

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与常规治疗组比较, ** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. conventional therapy group, ** $P < 0.05$

治疗前, 两组患者体内 CD4⁺ INF- γ +T 细胞 (Th1 细胞) 及 CD4⁺ IL-10 +T 细胞 (Th2 细胞) 表达水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组患者 Th1 细胞表达水平显著降低, Th2 细胞表达水平显著升高, 且左卡尼汀组显著优于常规治疗组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 Th1/Th2 亚群表达水平比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

Tab 2 Comparison of the expression of Th1/Th2 subsets between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	n	时期	CD4 ⁺ INF- γ +	CD4 ⁺ IL-10+
常规治疗组	50	治疗前	44.3 ± 6.5	9.2 ± 6.8
		治疗后	38.9 ± 6.6*	15.2 ± 7.6*
左卡尼汀组	50	治疗前	45.1 ± 6.4	8.9 ± 6.9
		治疗后	31.5 ± 6.8**	18.9 ± 7.1**

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与常规治疗组比较, ** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. conventional therapy group, ** $P < 0.05$

2.3 两组患者治疗前后炎症因子水平比较

治疗前, 两组患者体内 TNF- α 、INF- γ 、IL-10、IL-4 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组患者 TNF- α 、INF- γ 水平显著降低, IL-10、IL-4 水平显著升高, 且左卡尼汀组显著优于常规治疗组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 3。

表 3 两组患者治疗前后炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

Tab 3 Comparison of inflammatory factor levels between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

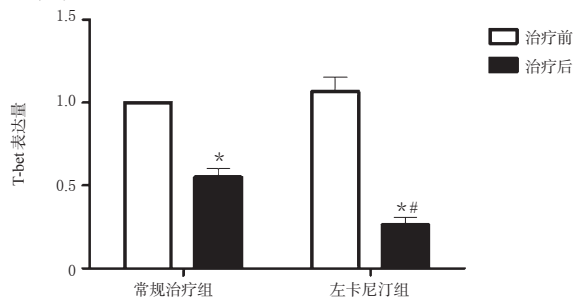
组别	n	时期	TNF- α	INF- γ	IL-10	IL-4
常规治疗组	50	治疗前	321.3 ± 14.5	349.2 ± 16.7	125.2 ± 22.3	134.6 ± 19.2
		治疗后	267.6 ± 18.9*	244.8 ± 17.1*	172.9 ± 23.6*	234.2 ± 16.9*
左卡尼汀组	50	治疗前	323.5 ± 13.9	351.2 ± 17.1	122.3 ± 21.7	132.7 ± 18.4
		治疗后	154.5 ± 18.3**	136.9 ± 16.8**	231.5 ± 24.8**	292.9 ± 17.1**

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与常规治疗组比较, ** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. conventional therapy group, ** $P < 0.05$

2.4 两组患者治疗前后 T-bet 及 GATA-3 转录因子表达量比较

治疗前,两组患者体内 T-bet 及 GATA-3 表达量比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者 T-bet 表达量显著降低,GATA-3 表达量显著升高,且左卡尼汀组显著优于常规治疗组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见图 1、图 2。

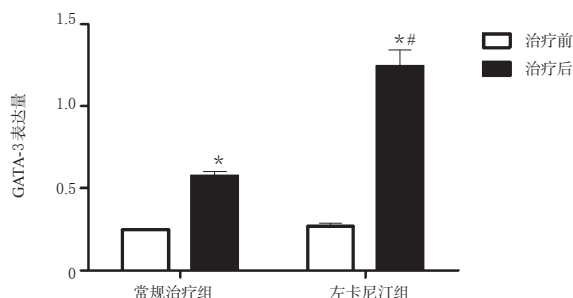


注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与常规治疗组比较,# $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. conventional therapy group, # $P<0.05$

图 1 两组患者 T-bet 转录因子表达量比较

Fig 1 Comparison of the expression of T-bet transcription factor between 2 groups



注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与常规治疗组比较,# $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. conventional therapy group, # $P<0.05$

图 2 两组患者 GATA-3 转录因子表达量比较

Fig 2 Comparison of the expression of GATA-3 transcription factor between 2 groups

3 讨论

目前,由糖尿病引发的终末期肾病的发病率逐年升高,腹膜透析以其设备简单、操作方便的特点被广大患者所采用。已有研究表明,长期炎症物质、化学因素、代谢性酸中毒、贫血及氧化应激的刺激,体内肌酐、 β_2 微球蛋白等的聚集,均导致机体处于微炎症状态,表现为体内存在较高浓度的 IL-1、IL-6 及超敏 C 反应蛋白等炎症因子,并且这些炎症因子还可促进单核巨噬细胞分泌更多的炎症因子,使机体处于慢性炎症状态,从而加重肾衰竭的发展,并增加并发症的发生^[4-6],对预后产生不良的影响。因此,如何降低这些炎症反应,从而提高患者的生存率和生活质量已经成为临床研究的重点内容。左卡尼汀是广泛存在于体内的一种常见氨基酸——左旋肉毒碱,是脂肪氧化过程中的重要分子,具有一定的抗炎和抗氧化作用,可抑制氨基末端激酶及体内磷酸化蛋白的活性,从而抑制炎症因子的分泌,降低体内单核

细胞的活化,改善患者生存质量^[7]。

Th1/Th2 细胞是由体内幼稚 T 细胞分化而来,参与适应性免疫应答,两者具有独立的分化和调节机制,可通过多种途径调节机体免疫状态。传统观念根据分泌的细胞因子的不同将两者分开,Th1 细胞可分泌较多的 TNF- α 、INF- γ 等,多介导细胞免疫;Th2 细胞可分泌较多的 IL-10、IL-4 等,多介导体液免疫^[8],并且,体内 Th1/Th2 的失衡可导致多种疾病的发生发展^[9]。在 T 细胞向不同方向分化中,不同的转录因子起着不同的作用^[10]。T-bet 在 Th1 细胞分化中起着决定性的作用,而 GATA-3 在 Th2 细胞分化中起着决定性的作用。

T 细胞作为机体免疫反应中最主要的效应细胞,左卡尼汀可通过调控 T 细胞的反应来影响疾病的相关进展^[11]。本研究结果显示,治疗后,左卡尼汀组患者 T 细胞亚群及 Th1/Th2 细胞亚群表达水平、炎症因子水平、T-bet 及 GATA-3 转录因子表达量均显著优于常规治疗组,差异均有统计学意义($P<0.05$),与多项研究结果基本吻合^[11-12]。提示左卡尼汀可明显改善机体炎症状态,促进机体 T 细胞向 Th2 细胞极化偏移,从而改善机体的炎症状态,促进疾病的恢复。

综上所述,左卡尼汀可通过改善 T 细胞亚群及 Th1/Th2 细胞亚群,从而改善患者的炎症状态,促进相关转录因子表达。但本研究样本量较小,有待大样本、多中心的研究进一步探讨。

参考文献

- [1] 张鸿雁,赵新梅,李素娟,等. 肾康注射液对腹膜透析患者微炎症反应状态改善的研究[J]. 河北医科大学学报, 2014, 35(2): 221-223.
- [2] 冯志红,周晓玲,陈孟华,等. 腹膜透析患者血清铁调素与残余肾功能及微炎症反应状态的相关关系[J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(10): 739-743.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南[M]. 北京:北京大学医学出版社, 2014: 36-78.
- [4] 任克军,王青,胡顺金,等. 微炎症状态对腹膜透析患者营养状况的影响[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(3): 427-429.
- [5] 刘晓云. 左卡尼汀联合百令胶囊对腹膜透析患者残余肾功能、微炎症状态及营养状况的影响[J]. 实用药物与临床, 2014, 17(7): 860-864.
- [6] 陈娜,陈孟华. 探讨腹膜不同转运类型对腹膜透析患者的营养状况、炎症及心血管并发症的影响[J]. 中国血液净化, 2014, 13(7): 485-488.
- [7] 梁波,覃学美,周方,等. 高通量血液透析联合左卡尼汀改善尿毒症患者贫血的临床评价[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(2): 287-289.
- [8] 何钦,陶飞宝,叶旭星,等. 益气、化痰、清热中药对胃癌前病变患者 Th1/Th2 免疫漂移的影响[J]. 中国药房, 2015, 26(17): 2367-2369.
- [9] 张俊贞. 雷公藤多苷治疗儿童紫癜性肾炎的研究进展[J]. 中国药房, 2012, 23(48): 4596-4598.
- [10] 郎明霞,戚建巨. 小剂量罗红霉素对支气管哮喘患者气

补肾活血促排卵汤治疗肾虚血瘀型多囊卵巢综合征所致不孕症的临床观察

李娟*, 孙凤[#](定西市人民医院妇产科, 甘肃定西 743000)

中图分类号 R711.75;R711.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)20-2840-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.20.30

摘要 目的:探讨补肾活血促排卵汤对多囊卵巢综合征所致不孕症的临床效果及对相关指标的影响。方法:选取在我院进行治疗的肾虚血瘀型多囊卵巢综合征所致不孕症患者120例,按随机数字表分为观察组和对照组,各60例。从月经第5天起,对照组患者服用枸橼酸氯米芬胶囊50 mg, qd;观察组患者服用补肾活血促排卵汤每日200 mL,分早晚2次服用。3个月经周期为1个疗程,两组患者均服用1~2个疗程。观察两组患者治疗前后卵泡数量、子宫内膜厚度、卵巢体积、血清激素[胰岛素(INS)、促黄体激素(LH)、促卵泡激素(FSH)、垂体泌乳素(PRL)、睾酮(T)、雌二醇(E₂)]水平,并比较两组患者治疗后妊娠率。结果:治疗前,两组患者卵泡数量、子宫内膜厚度、卵巢体积、血清激素水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者卵泡数量均增加,子宫内膜厚度和卵巢体积均增大,但观察组改善情况优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组患者FSH、E₂水平显著升高,观察组患者INS、LH、PRL、T水平显著降低,且观察组患者血清激素水平均显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者妊娠率为63.33%,显著高于对照组的46.67%,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:补肾活血促排卵汤能显著改善肾虚血瘀型多囊卵巢综合征所致不孕症患者血清性激素水平,改善卵巢情况,提高妊娠率。

关键词 补肾活血促排卵汤;多囊卵巢综合征;不孕症;性激素

Clinical Observation on Bushen Huoxue Cupailuan Decoction in the Treatment of Infertility Induced by Polycystic Ovary Syndrome of Kidney Deficiency and Blood Stasis

LI Juan, SUN Feng (Dept. of Obstetrics and Gynecology, Dingxi People's Hospital, Gansu Dingxi 743000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects of Bushen huoxue cupailuan decoction on clinical effects and related indexes of infertility induced by polycystic ovary syndrome. METHODS: A total of 120 cases of polycystic ovary syndrome of kidney deficiency and blood stasis selected from our hospital were divided into observation group and control group according to random number table, with 60 cases in each group. From the 5th day of menstruation, control group was given Clomiphene citrate capsules 50 mg, qd; observation group was given 200 mL of Bushen huoxue cupailuan decoction, morning and night. A treatment course lasted for 3 menstrual cycle, both groups were treated for 1-2 courses. The number of follicles, endometrial thickness, ovarian volume and serum hormone levels (INS, LH, FSH, PRL, T, E₂) were observed in 2 groups before and after treatment. The pregnancy rate were compared between 2 groups after treatment. RESULTS: Before treatment, there was no statistical significance in the number of follicles, endometrial thickness, ovarian volume or serum hormone levels between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, the number of follicles, endometrial thickness and ovarian volume in 2 groups were all increased; the improvement of observation group was better than control group, with statistical significance ($P<0.05$). After treatment, the levels of FSH and E₂ in 2 groups were increased significantly; the level of serum hormone in observation group was significantly better than control group, with statistical significance ($P<0.05$). The pregnancy rate of observation group was 63.33%, which was significantly higher than 46.67% of control group, with statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Bushen huoxue cupailuan decoction can effectively improve serum hormone lever, ovary condition and pregnancy rate in the infertility patients induced by polycystic ovary syndrome.

KEYWORDS Bushen huoxue cupailuan decoction; Polycystic ovary syndrome; Infertility; Hormone

不孕症是妇科难治性疾病,近年来不孕症患者越来越多^[1-2],由于排卵障碍导致的不孕占总发病率的

25%~40%,其中多囊卵巢综合征所致不孕症在无排卵患者中发病率约为65%,在可生育年龄的妇女中约

道高反应性的影响[J]. 中国药房, 2014, 25(24): 2261-2263.

[11] 余堂宏, 胡宏, 陈燕, 等. 左卡尼汀对腹膜透析患者微粒

* 主管护师。研究方向: 女性不育及助产。电话: 0932-8323083。

E-mail: gouchyi@126.com

[#] 通信作者: 主任医师。研究方向: 妇科不育症。电话: 0932-8315735。E-mail: 1289007548@qq.com

症和营养状态的影响[J]. 医学综述, 2012, 18(17): 2894-2896.

[12] 胡宏, 余堂宏. 左卡尼汀对慢性肾衰竭腹膜透析患者微粒炎症状态的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(18): 1488-1489.

(收稿日期: 2016-07-20 修回日期: 2017-04-28)

(编辑: 黄欢)