

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.11.030

卡维地洛对老年慢性心肾综合征患者血浆 IL-6、IL-10 水平的影响 *

王加红¹ 许 静² 苏 枫¹ 张 忠¹ 张文佳¹ 曹 清¹ 管文琦¹ 陆献成^{3△}

(1 上海同济大学附属杨浦医院心内科 上海 200090; 2 安徽省天长市人民医院内科 安徽 天长 239300;

3 上海浦东新区公利医院 上海 200135)

摘要 目的:观察卡维地洛对慢性心衰合并肾功能不全(CRS)患者血浆 IL-6、IL-10 水平的影响。**方法:**将 2011~2012 年我院收治的 60 例 CRS 患者采用数字表分组法随机分为对照组和治疗组两组,对照组仅给予常规心力衰竭治疗,治疗组在接受常规心力衰竭治疗的基础上加用卡维地洛直至目标剂量。治疗 6 个月后比较两组患者的心功能、肾功能和血浆 IL-6、IL-10 的水平。**结果:**治疗 6 个月后,治疗组 LVEDD、LVESD 较治疗前明显缩小($P<0.05$),且明显小于对照组($P<0.05$),而 LVEF 比治疗前明显升高($P<0.05$),也明显高于对照组($P<0.05$);治疗组的血浆 BUN、Cr 和 IL-6 水平均较治疗前显著降低($P<0.05$),且均明显低于对照组($P<0.05$),血浆 IL-10 有上升趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前后,对照组以上指标比较差别均无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论:**卡维地洛辅助治疗可显著降低 CRS 患者血浆 IL-6 水平,对血浆 IL-10 的影响不明显。

关键词:卡维地洛;慢性心肾综合征;炎症因子;白介素-6;白介素-10

中图分类号:R541.61, R692.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)11-2122-04

Effects of Carvedilol On the Serum Levels of Interleukin-6 and Interleukin-10 In the Elderly Patients With Cardiorenal Syndrome*

WANG Jia-hong¹, XU Jing², SU Feng¹, ZHANG Zhong¹, ZHANG Wen-jia¹, CAO Qing¹, GUAN Wen-qi¹, LU Xian-cheng^{3△}

(1 Department Of Cardiology, Yangpu Hospital, Tongji Medical University, Shanghai, 200090, China;

2 The People Of TianChang Hospital, Tianchang, Anhui, 239300, China; 3 GongLi Hospital, Pudong, Shanghai, 200135, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effect of carvedilol on the serum level of IL-6 and IL-10 in elderly patients with cardiorenal syndrome. **Methods:** 60 patients diagnosed as cardiorenal Syndrome (CRS) were enrolled in this study and divided into routine treatment group(30 patients) and carvedilol treatment group(30 patients). After treatment with carvedilol in titrating doses and persisting doses for 6 months. left ventricular ejection fraction (LVEF) and the plasma concentrations of BUN, Cr and the serum level of IL-6, IL-10 were measured and compared. **Results:** After being treated for six months, the LVEDD, LVESD were reduced significantly ($P<0.05$), which were smaller than those in the control group ($P<0.05$), while the LVEF increased significantly ($P<0.05$) and was higher than that in the control group ($P<0.05$). The serum BUN, Cr and IL-6 levels were reduced significantly ($P<0.05$) and smaller than those in the control group ($P<0.05$), while the IL-10 increased slightly and there was no statistical significance ($P>0.05$). All the indexes mentioned above in the control group, there were no statistical significance both at prior-treatment and post-treatment ($P>0.05$). **Conclusion:** Carvedilol could relieve the systemic inflammatory reaction and increase the IL-6 level but have little effect on IL-10 in cardiorenal syndrome patients.

Key words: Cardiorenal syndrome; Inflammatory factor; Carvedilol; IL-6; IL-10

Chinese Library Classification: R541.61, R692.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)11-2122-04

前言

心力衰竭时存在多种神经内分泌和细胞因子的激活,慢性心力衰竭合并慢性肾功能不全又称慢性心肾综合征(cardiorenal syndrome, CRS) 使体内这种神经内分泌和细胞因子的激活变得更为复杂,二者互相加重^[1],其中血浆炎症因子在慢性心、肾损害中起着重要作用^[2],可损伤血管内皮功能,直接通过毒性作用引起肾脏损伤^[3-5]。β 受体阻滞剂在慢性心衰中的地位

毋庸置疑,在 CRS 方面的作用已经引起注意,有研究显示卡维地洛对 CRS 有肾保护作用。本研究旨在观察第三代β 受体阻滞剂卡维地洛对 CRS 患者炎症因子白细胞介素-10 (IL-10)和白细胞介素-6(IL-6)水平的影响。

1 对象和方法

1.1 对象

选择 2011~2012 年杨浦区中心医院收治的慢性心力衰竭

* 基金项目:上海市杨浦区中心医院院级课题(SE1201019)

作者简介:王加红(1967-),副主任医师,硕士,博士研究生,心内科,心衰治疗研究, E-mail:jiahong_88@126.com

△通讯作者:陆献成,硕士,电话:021-50281119

(收稿日期:2013-11-19 接受日期:2013-12-15)

合并慢性肾功能不全的住院患者 60 例,其中男性 39 例,女性 21 例。年龄 62~86 岁,平均(76.2 ± 8.8)岁;按照美国 ACC/AHA 心衰分级新指南将患者的严重程度分为 A、B、C、D 四个阶段,其中 A 期 11 例,B 期 12 例,C 期 20 例,D 期 17 例。入选标准:(1)CHF 诊断:参照美国 ACC/AHA 心衰分级新指南及 NYHA 心功能分级标准,NYHA 心功能分级 II~IV 级,且心力衰竭病史 ≥ 6 个月,均经超声心动图检查左室射血分数(LVEF) < 50%,肾小球率过滤(GFR)(20-60mL/min)。(2)排除标准:β 受体阻滞剂过敏、静息状态下血压低于 90/60mmHg 和 / 或心率低于 60 次 /min、II 度以上房室传导阻滞、病态窦房结综合征、先天性心脏病、支气管哮喘及慢性阻塞性肺气肿、肝功能不全、透析、严重感染、恶性肿瘤等情况。采用数字表分组法将这 60 例患者随机分为对照组(A 组)和治疗组(B 组),两组患者在年龄、性别、病因、病程、心功能及肾功能等方面无统计学差异(P>0.05),具有可比性。同时,选择同期健康体检者 20 例作为健康组,其中男性 12 例,女性 8 例,年龄 63~87 岁,平均(77.7 ± 6.6)岁。

1.2 方法

A 组给予常规治疗方案,即心衰基础药物治疗(利尿剂、ACEI、螺内脂和 / 或地高辛等),不用卡维地洛;B 组给予卡维地洛,剂量从 2.5mg、1 次 /d 开始,如心功能稳定,每 2 周增加 1

次剂量,逐渐增加至目标剂量,其余治疗措施相同。比较治疗前、治疗 6 个月后两组患者心功能、肾功能和炎症因子的变化:分别比较左室舒张末期内径 (LVEDD)、左室收缩末期内径 (LVESD)、左室射血分数(LVEF)、血尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、血浆 IL-6 和 IL-10 水平。

1.3 统计学分析

采用 SPSS15.0 软件进行分析,计数资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗 6 个月后,健康组患者的血浆 IL-10 和 IL-6 浓度分别为(55.89 ± 12.15) ng/L 和(60.19 ± 14.28) ng/L,而 CRS 组患者的平均血浆 IL-10、IL-6 浓度分别为 (78.25 ± 16.18)ng/L 和 (109.17 ± 26.14)ng/L,均较对照组明显升高,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。

如表 1 所示,治疗前,CRS 两组患者 LVEDD、LVESD、LVEF 的比较差异无统计学意义(均 P>0.05);治疗 6 个月后,治疗组 LVEDD、LVESD 较治疗前明显缩小(P<0.05),且明显小于对照组(P<0.05),而 LVEF 比治疗前明显升高(P<0.05),也明显高于对照组 (P<0.05);治疗前后,对照组 LVEDD、LVESD、LVEF 比较差别均无统计学意义(均 P>0.05)。

表 1 治疗组与对照组治疗前后心功能的比较

Table 1 Comparison of the cardiac function between treatment group and control group before and after treatment

Groups	Cases	LVEDD(mm)		LVESD(mm)		LVEF(%)	
		Prior treatment	Post treatment	Prior treatment	Post treatment	Prior treatment	Post treatment
Control group	30	64.62 ± 6.10	63.70 ± 5.50	53.25 ± 7.50	51.90 ± 7.60	31.4 ± 7.3	33.60 ± 6.08
Treatment group	30	65.90 ± 5.60	57.52 ± 6.02 [★]	55.08 ± 6.70	48.18 ± 6.20 [★]	32.6 ± 6.9	52.15 ± 7.40 [★]

注:★与治疗前比较,P<0.05;#与对照组比较,P<0.05

Note:★ compared with before treatment, P<0.05; # with the control group, P<0.05

如表 2 所示,CRS 患者血浆 IL-10 水平的变化与 IL-6 的水平呈正相关,并随病情进展逐步恶化而逐渐增高,同时

IL-10/IL-6 比值随病情分期加重而逐渐降低。

表 2 CRS 患者与健康体检者的 IL-10、IL-6 以及 IL-10/IL-6 比较

Table 2 Comparison of the serum IL-6, IL-10 levels and IL-10/IL-6 between the CRS patients and healthy subjects

Group	Cases	IL-10(ng/L)	IL-6(ng/L)	IL-10/IL-6
Healthy subjects	20	55.89 ± 12.15	60.19 ± 14.28	0.93 ± 0.07
CRS patients				
Stage A	11	56.75 ± 17.47	62.72 ± 13.36	0.93 ± 0.06
Stage B	12	58.73 ± 9.26	72.37 ± 14.28	0.84 ± 0.09
Stage C	20	79.14 ± 14.43	113.16 ± 28.27	0.69 ± 0.11
Stage D	17	88.78 ± 13.28	170.37 ± 39.93	0.53 ± 0.07

如表 3 所示,治疗前,两组患者的血 BUN、Cr、IL-10、IL-6 浓度比较差异无统计学意义(均 P>0.05)。治疗 6 个月后,治疗组患者的血浆 BUN、Cr 和 IL-6 水平均较治疗前显著降低(P<0.

05),且均明显低于对照组(P<0.05),血浆 IL-10 有上升趋势,但差异无统计学意义(P>0.05)。对照组治疗前后上述指标的比较差别均无统计学意义(均 P>0.05)。

表 3 治疗组与对照组治疗前后肾功能及血浆 IL-10 和 IL-6 水平的比较

Table 3 Comparison of the renal function and serum IL-6 and IL-10 levels between treatment group and control group before and after treatment

Group	Cases	BUN(mmol/l)		Cr(umol/l)		IL-10(ng/L)		IL-6(ng/L)	
		Prior treatment	Post treatment	Prior treatment	Post treatment	Prior treatment	Post treatment	Prior treatment	Post treatment
Control group	30	6.12± 0.66	5.98± 0.84	210± 22.12	204.45± 18.8	78.15± 15.59	78.95± 17.18	109.50± 24.60	69.06± 14.93
Treatment group	30	6.40± 0.8	4.88± 0.7*#	206.8± 23.3	181.3± 18.60*#	78.30± 17.15	80.03± 16.17	110.01± 24.94	47.12± 14.64*#

注:★与治疗前比较, $P < 0.05$; #与对照组比较, $P < 0.05$

Note:★ compared with before treatment ($P < 0.05$); # compared with the control group, $P < 0.05$

3 讨论

流行病学调查显示随着我国人口老龄化慢性心衰的患病率呈显著上升趋势,由于肾功能与心功能有密切的关系,在老年慢性心力衰竭患者中,近 50% 的患者合并不同程度肾功能损害。而神经-内分泌-细胞因子的过度激活是促进 CRS 发生发展的主要机制之一。IL-6 是机体炎症、免疫网络中最重要的致炎因子,而 IL-10 作为抗炎因子而发挥保护性作用,可抑制炎症细胞的激活,同时还能抑制炎症因子如 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 的合成与释放^[6-8]。

IL-6 是一种调节免疫反应与促进炎症反应的多功能细胞因子。有研究证实,慢性心衰发生时血浆中的 IL-6 水平升高^[7],左室舒张末压升高可引起细胞因子释放的增加^[8]。Gong 等^[9]研究证实 IL-10 通过抑制 NF- κ B 抑制单个核细胞促炎性细胞因子的产生。Gullestad 等^[10]发现 IL-10 对 CHF 患者血单个核细胞 TNF- α 的产生有明显的抑制作用,因而 IL-10 被称为炎症细胞因子合成抑制因子。本研究中 CRS 患者炎症因子 IL-6、IL-10 的血浆浓度均明显高于健康人群,CRS 患者血浆 IL-10 水平的变化与 IL-6 的水平呈正相关,并随心肾功能逐步恶化而逐渐增高,且 IL-10/IL-6 比值随心肾功能恶化而逐渐降低。由此推测在慢性心肾功能不全时机体处于炎症反应状态,且细胞因子网络的平衡紊乱,炎症细胞因子增多,抗炎性细胞因子虽相应增加,但不足以对抗炎症细胞因子介导的损伤作用,导致疾病进展、加重。有研究显示体内炎症因子如 IL-6、TNF 等明显增加,可引起血管内皮功能损伤,并且 IL-6 不仅可直接通过毒性作用引起肾脏损伤,还可导致损伤的肾脏功能延迟恢复^[9,11]。本组研究结果显示卡维地洛辅助治疗可显著降低 CRS 患者血清 IL-6 水平,有提高 IL-10 的趋势,但无统计学意义,推测其可能通过降低血清炎症因子水平,改善患者的全身炎症反应状态,从而减轻血清炎症因子对肾脏损伤及心脏功能的抑制作用。

半年的随访结果显示卡维地洛治疗的患者心功能、肾功能有所改善。 β 受体阻滞剂在心衰中的作用及地位已毋庸置疑,其肾功能改善可能在更大程度上受益于卡维地洛对肾脏的直接作用,包括抗氧化(其抗氧化作用是维生素 E 的 10 倍)、抗炎及阻断 α 受体后的肾动脉扩张效应,有研究显示在肾动脉灌注压相同的条件下,卡维地洛增加肾血流灌注,提高 GFR^[12-13];另外,慢性心衰时交感系统活化是心功能、肾功能进一步恶化的致病途径之一,而卡维地洛可以阻断交感肾上腺系统的活化,有利于肾小球滤过功能的改善,卡维地洛可以降低 CRS 全

因死亡率^[14-17]。

综上所述,卡维地洛作为第三代 β 受体阻滞剂是一种选择性 α_1 受体阻滞和非选择性 β 受体阻滞药物,无内在拟交感活性、无不良代谢作用,避免了第一、二代 β 受体阻滞剂对于糖、脂代谢,特别是对肾血流和肾小球滤过率的负面效应,除了阻滞 α_1 、 β 受体的作用外,有独立于受体阻断以外的抗凋亡、抗氧化、抗炎作用^[18-20]。卡维地洛用于治疗 CRS 患者,可延缓病情、改善近期预后,但本研究的样本量较小,结果有待进一步研究证实。

参考文献(References)

- [1] Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, et al. The severe cardiorenal syndrome: Guyton revisited [J]. European Heart Journal, 2005,26: 11-17
- [2] Jeremy S. Bock, Stephen S. Gottlieb. Cardiorenal Syndrome: New Perspectives[J]. Circulation, 2010,121:2592-2600
- [3] NHLBI Working Group. Cardio-renal connections in heart failure and cardiovascular disease. National Heart, Lung, and Blood Institute Web site. <http://www.nhlbi.nih.gov/meetings/workshops/cardiorenal-hf-hd.htm>. Accessed October 10, 2009
- [4] Panichi V, De Pietros, Andreini B, et al. Calcitriol modulates in vivo and in vitro cytokine production: A role for intracellular calcium[J]. KidneyInt, 2005, 54(5):1463-1469
- [5] Bradley A. Bart, Steven R. Goldsmith, Kerry L. Lee, et al. Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure with Cardiorenal Syndrome[J]. N Engl J Med, 2012, 367:2296-2304
- [6] Kevin Damman, Adriaan A. Voors, Gerjan Navis, et al. The Cardiorenal Syndrome in Heart Failure[J]. Progress in Cardiovascular Diseases, 2011,54:144-153
- [7] Torre-Amione G. Immune activation in chronic heart failure [J]. Am J Cardiol, 2005,95(11): 3-8
- [8] Damman K, Voors AA, Hillege HL, et al: Congestion in chronic systolic heart failure is related to renal dysfunction and increased mortality[J]. Eur J Heart Fail, 2010, 12: 974-982
- [9] Gong KZ, Song G, Spiers JP, et al. Activation of immune and inflammatory systems in chronic heart failure: novel therapeutic approaches[J]. Int J Clin Pract, 2007,61(4):611-621
- [10] Gullestad L, Aukrust P. Review of trials in chronic heart failure showing broad-spectrum anti-inflammatory approaches [J]. Am J Cardiol, 2005,95 (11A): 17C-23C, discussion 38C-40C
- [11] 刘克强, 李松松, 齐新, 等. 脑钠素、白细胞介素-6 和白细胞介素-10 在慢性心力衰竭危险分层、预后评估中的价值 [J]. 天津医药,

- 2010, 38(2): 97-101
- Liu Ke-qiang, Li Song-song, Qi Xin, et al. Values Of BNP, IL-6 and IL-10 in Stratification and Prognostic for Patients with Congestive Heart Failure[J]. Tian Jing Med Jou, 2010, 38(2): 97-101
- [12] 牛建英. 心肾综合征的诊断处理 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2011, 20(1): 48-49
- Niu Jian-ying. Diagnosis And Deal with cardiorenal syndrome [J]. Chinese Journal Of Nephrology, Dialysis & Transplantation, 2011, 20(1): 48-49
- [13] 林杰, 李帅, 杨禹娟. 卡维地洛对老年心力衰竭患者心功能及神经内分泌的影响[J]. 中国医科大学学报 2008, 37(2): 48-45
- Lin Jie, Li Shuai, Yang Yu-juan. The Effects of Carvedilol on Cardiac Function and Neuroendocrine in Elderly Patients with Congestive Heart Failure [J]. Journal of China Medical University, 2008, 37(2): 48-45
- [14] 钱正明, 徐翔玲, 戴茵茵, 等. 卡维地洛对慢性心力衰竭合并肾功能不全患者的疗效观察[J]. 浙江医学, 2010, 32(4): 485-487
- Qian Zheng-ming, Xu Xu-ling, Dai Yin-yin, et al. Carvedilol in treatment of patients with chronic heart failure complicated by chronic renal dysfunction Department of Cardiology [J]. ZheJiang Med Jou, 2010, 32(4): 485-487
- [15] 骆雷, 鸣范利, 叶平, 等. 老年慢性心力衰竭患者肾小球滤过功能改变及卡维地洛干预的观察[J]. 中华老年医学杂志, 2007, 26(11): 809-812
- Luo Lei, Ming Fan-li, Ye Ping, et al. Preliminary study on glomerular filtration function, and its effect of carvedilol intervention in elderly patients with chronic heart failure [J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2007, 26(11): 809-812
- [16] Ravinder K W, Malini I, Gerald J B, et al. Efficacy and Safety of Carvedilol in Treatment of Heart Failure in Chronic Kidney [J]. Circulation, 2011, 4(1): 18-26
- [17] Mathew S. M, Jonathan D. S, Lyna E R, et al. Mechanisms Underlying Improvements in Ejection Fraction With Carvedilol in Heart Failure [J]. Circ Heart Fail, 2009, 2: 189-196
- [18] Rossig L, Hacndeler J, Mallat Z, et al. Congestive heart failure induces endothelial cell apoptosis: protective role of carvedilol [J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 36: 2081-2089
- [19] Peter M A, Torsten C B, Ursula R B. Carvedilol blocks β_2 - more than β_1 -adrenoceptors in human heart [J]. Cardiovascular Research, 2006, 69: 128-139
- [20] Li JJ. Inflammatory response, drug-eluting stent and restenosis [J]. Chin Med J, 2008, 121(6): 566-572
- [21] Ghali JK, Wikstrand J, van Veldhuisen DJ, et al. The influence of renal function on clinical outcome and response to betablockade in systolic heart failure: insights from Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Chronic HF (MERIT-HF) [J]. Card Fail, 2009, 15: 310-318
- [22] Himmelf J. Chronic kidney disease and the public health: gaps in evidence from interventional trials [J]. JAMA, 2007, 297: 2630-2633

(上接第 2102 页)

- [13] Ge JZ, Wang KH, Ge ZH, et al. Clinical application of advanced percutaneous vertebroplasty in treating of senile osteoporotic vertebral compression fracture [J]. J Orthop Trauma, 2013, 26(6): 464-467
- [14] Gruber M, Dinges J, Müller D, et al. Impact of Specific Training in Detecting Osteoporotic Vertebral Fractures on Routine Chest Radiographs [J]. Rofo, 2013, 185(11): 1074-1080
- [15] 吴元勇, 郭金伟. 人工关节置换术治疗高龄股骨粗隆间骨折 42 例分析 [J]. 重庆医学, 2013, 42(11): 1243-1244, 1247
- Wu Yuan-yong, Guo Jin-wei. Treatment of femoral intertrochanteric fracture in 42 elderly patients with hip prosthetic replacement [J]. Chongqing Medicine, 2013, 42(11): 1243-1244, 1247
- [16] Hsieh MK, Chen LH, Chen WJ. Current concepts of percutaneous balloon kyphoplasty for the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures: evidence-based review [J]. Biomed J, 2013, 36(4): 154-161
- [17] Castañó-Betancourt MC, Oei L, Rivadeneira F, et al. Association of lumbar disc degeneration with osteoporotic fractures: the Rotterdam study and meta-analysis from systematic review [J]. Bone, 2013, 57(1): 284-289
- [18] Ge Z, Ma R, Chen Z, Zhang H, et al. Unilateral minimally invasive kyphoplasty for the treatment of thoracic osteoporotic vertebral fractures [J]. Orthopedics, 2013, 36(8): e1020-1024
- [19] Bayray A, Enquesselassie F, Gebreegziabher Z. Magnitude and pattern of osteoporotic fractures among adults in Tigray, Ethiopia; a retrospective hospital based study [J]. Ethiop Med J, 2012, 50(4): 297-305
- [20] Mattiassich G, Marcovici LL, Krifter RM, et al. Delta III reverse shoulder arthroplasty in the treatment of complex 3- and 4-part fractures of the proximal humerus: 6 to 42 months of follow up [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2013, 14(1): 231