

左旋肉碱调控巨噬细胞 MAPK 通路对 MHD 患者体内微炎症的影响

姚书东 吴佳 罗文荣

[摘要] 目的 探讨左旋肉碱通过调控 MAPK 通路抑制维持性血液透析(MHD)患者体内炎症因子表达的机制。方法 选择 MHD 患者 120 例,所有患者均采用自体动静脉内瘘为血管通路,血液透析时间均>3 个月。按随机数字表法分为治疗组和对照组各 60 例。每次透析结束时,对照组从透析通路静脉端注射 0.9% 氯化钠注射液 20 ml;治疗组注射 100 g/L 左旋肉碱 20 ml,共 3 个月。观察治疗前后两组患者体力、精神状态、透析中肌肉痉挛临床症状情况。记录并比较外周血巨噬细胞 M1/M2 比例变化、外周血 C-反应蛋白(CRP)、白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-10 和转化生长因子 β (TGF- β)的变化。检测外周巨噬细胞 MAPK、JNK 及 c-JUN 基因表达,及外周巨噬细胞 MAPK 蛋白、JNK 蛋白、c-JUN 蛋白及其磷酸化情况。结果 治疗组注射左旋肉碱治疗后与对照组进行比较,乏力、疲劳及肌肉痉挛现象发生率明显降低,差异有统计学意义(χ^2 分别=13.32、15.25、11.37, P 均<0.05);治疗后治疗组外周血巨噬细胞 M1/M2 比值比对照组降低更加明显($t=4.39$, $P<0.05$);治疗组治疗后血清中促炎性因子 CRP、IL-1、IL-6 及 TNF- α 水平较对照组更低,抗炎性因子 IL-10 及 TGF- β 水平较对照组更高(t 分别=2.55、3.26、4.33、5.19、-3.89、-4.55, P 均<0.05);治疗组患者治疗后外周巨噬细胞 MAPK mRNA、JNK mRNA 及 c-JUN mRNA 表达较对照组明显减弱(t 分别=2.23、3.33、4.11, P 均<0.05),MAPK、JNK、c-JUN 蛋白及其磷酸化水平明显减弱,巨噬细胞 c-JUN/MAPK 信号通路受到抑制。结论 左旋肉碱通过调控巨噬细胞 MAPK 通路减轻 MHD 患者体内微炎症症状。

[关键词] 左旋肉碱; MAPK 通路; 巨噬细胞; 维持性血液透析; 微炎症

Effects of levo-carnitine on microinflammation by regulating macrophage MAPK pathway in patients with MHD

YAO Shudong, WU Jia, LUO Wenrong. Department of Nephrology, Huzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Huzhou 313000, China.

[Abstract] **Objective** To explore the mechanism of levo-carnitine inhibiting the expression of inflammatory factors in maintenance hemodialysis (MHD) patients by regulating MAPK pathway. **Methods** A total of 120 patients with maintenance hemodialysis with autologous arteriovenous internal fistula as vascular access were selected, and the hemodialysis duration of all cases was longer than 3 months. According to random number table, 120 cases were divided into treatment group and control group. At the end of dialysis, the control group was injected with 20ml normal saline. The treatment group was injected with 100g/L levo-carnitine 20ml. It lasts for three months. Before and after the treatment, the physical strength, mental state and the clinical situation of muscle spasm in dialysis were observed. The changes of M1/M2 ratio, C-reactive protein (CRP), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), TNF- α , IL-10 and TGF- β were recorded and compared. The expression of MAPK, JNK and c-JUN in peripheral macrophages, MAPK, JNK and their phosphorylation, c-JUN and their phosphorylation were detected. **Results** After injection of levo-carnitine, the incidences of fatigue, fatigue and muscle spasm in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($\chi^2=13.32, 15.25, 11.37, P<0.05$), and the M1/M2 ratio of peripheral blood macrophages in the treatment group was significantly lower

than that in the control group ($t=4.39, P<0.05$). After treatment, the serum levels of pro-inflammatory factors CRP, IL-1, IL-6 and TNF- α in the treatment group were lower than those in the control group, while the levels of anti-inflammatory factors

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.006.003

基金课题:公益性技术应用研究(一般)(2018GY35)

作者单位:313000 浙江湖州,浙江中医药大学附属湖州中医院肾内科

IL-10 and TGF- β in the treatment group were higher than those in the control group ($t=2.55, 3.26, 4.33, 5.19, -3.89, -4.55, P<0.05$). After treatment, the expressions of MAPK mRNA, JNK mRNA and c-JUN mRNA in peripheral macrophages in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($t=2.23, 3.33, 4.11, P<0.05$) as well as the MAPK, JNK, c-JUN protein and their phosphorylation levels, and the c-JUN/MAPK signal pathway of macrophages was inhibited. **Conclusion** Levo-carnitine reduce microinflammatory symptoms by regulating macrophage MAPK pathway in patients with maintenance hemodialysis.

[Key words] levo-carnitine; MAPK pathway; macrophages; maintenance hemodialysis; microinflammation

近年来,我国糖尿病、高血压病、慢性肾病等发病比例逐年升高,而由其发展来的终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD)的发病率也逐年上升。ESRD是指肾脏过滤人体代谢废物、盐等功能丧失^[1]。由于肾脏功能丧失,人体内代谢废物、毒素等蓄积,血液透析(hemodialysis, HD)是终末期肾脏病肾脏替代治疗的重要方式^[2]。维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者存在各种并发症,微炎症状态是MHD患者众多慢性并发症的基础^[3],会加重患者贫血、营养不良等并发症^[4,5]。若能改善MHD患者的微炎症状态可有效提高患者的生存质量,延长寿命。本次研究就左旋肉碱对MHD患者微炎症状态的治疗,探讨其通过调控巨噬细胞MAPK通路影响MHD患者体内炎症因子表达的机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年2月至2019年2月浙江中医药大学附属湖州中医院肾内科接收治疗的MHD患者100例,其中男性55例、女性45例;年龄21~74岁,平均(51.20 $\pm$ 7.50)岁;患者透析龄5~10月,平均透析龄(7.71 $\pm$ 2.39)月。本研究通过本院医学伦理委员会审批通过,患者或家属均签署知情同意书。纳入标准为:符合MHD诊断标准且采用自体动静脉内瘘为血管通路;接受常规血液透析治疗,患者临床情况稳定,非透析时间血压 $>90/60$ mmHg,透析龄 >3 月,没有明显肺部感染和血管通路感染。排除临床资料不全,失访患者;伴有严重疾病、并发症和感染、自身免疫性疾病等患者;因其他各种原因疗程未结束退出试验或死亡的患者;疗程中更换血液透析方式或透析器类型的患者。按随机数字表法分为治疗组和对照组各50例。治疗组中男性28例、女性22例;年龄20~74岁,平均年龄(52.50 $\pm$ 7.60)岁;平均透析龄(7.13 $\pm$ 2.44)月;对照组中男性27例、女性23例;年龄23~73岁,平均年

龄(50.80 $\pm$ 6.50)岁;平均透析龄(7.15 $\pm$ 2.42)月。两组一般资料比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05)。

1.2 方法 所有患者每次透析结束后,对照组从透析通路静脉端注射0.9%氯化钠注射液20 ml,治疗组从透析通路静脉端注射100 g/L左旋肉碱20 ml,共3个月。在观察期间,患者均常规用叶酸、维生素B₁₂、促红细胞生成素等药物治疗。

1.3 观察指标及检测方法

1.3.1 器材与药品 ELSIA试剂盒(由上海柯雷生物科技有限公司生产);细胞培养箱(由上海博迅医疗生物仪器股份有限公司生产);CytoFLEX LX流式细胞仪(由美国贝克曼库尔特生产);反转录试剂盒(由哈尔滨经纬百科生物技术有限公司生产);PCR检测试剂盒(由哈尔滨经纬百科生物技术有限公司生产);PROFIBLOT 48蛋白印迹仪[由帝肯(上海)贸易有限公司生产]。

1.3.2 流式细胞术检测 MHD患者外周血巨噬细胞M1/M2比例变化 清晨空腹抽取受试者静脉血,采用流式细胞仪检测受试者外周血中单核细胞M1型和M2型的比例,其中M1型细胞标记抗体为白细胞分化抗原68(cluster of differentiation antigen 68, CD68)和趋化因子-C受体-2(chemokine-C receptor-2, CCR2),而M2型细胞则采用CD163和趋化因子-X3C受体-1(chemokine-X3C receptor-1, CX3CR1)两种抗体进行标记。并且计算M1/M2型比值。

1.3.3 ELISA法检测两组MHD患者外周血清C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白介素-1(interleukin-1, IL-1)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)的变化 清晨空腹抽取受试者肘静脉血,收集静脉血上清,试剂盒平衡至室温(20 $^{\circ}$ C~25 $^{\circ}$ C)后再进行实验。具体操作按ELISA试剂盒说明书进行。

1.3.4 qRT-PCR法检测MHD患者外周巨噬细胞MAPK、JNK及c-JUN基因表达 设计MAPK、JNK及c-JUN基因引物序列,内参基因 β -actin。Trizol法提取RNA,使用逆转录盒合成cDNA,PCR检测试剂盒检测MAPK、JNK及c-JUN的基因表达量。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算待测目的基因的相对表达量。取三次实验平均值。

1.3.5 Western Blot法检测MHD患者外周巨噬细胞MAPK、JNK、c-JUN蛋白水平及其磷酸化情况 分离外周血巨噬细胞,裂解细胞后,提取细胞蛋白,进行SDS-PAGE电泳,凝胶转膜加一抗、二抗进行免疫反应。按说明书进行具体操作,测定两组患者巨噬细胞的MAPK及p-MAPK、JNK及c-JUN以及p-JNK及p-c-JUN蛋白含量,设置内参 β -actin蛋白,进行分析。检测三次,取平均值计算结果。

1.3.6 观察MHD患者治疗前后体力、精神状态、透析中肌肉痉挛症状的变化。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件进行统计学分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)形式表示,两组数据间比较采用 t 检验,计数资料间的比较采用 χ^2 检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组MHD患者治疗后临床症状变化见表1

表1 两组MHD患者治疗后临床症状发生情况/例(%)

组别	<i>n</i>	乏力	疲劳	肌肉痉挛
治疗组	50	2(4.00)*	3(6.00)*	3(6.00)*
对照组	50	4(8.00)	5(10.00)	6(12.00)

注:*,与对照组比较, $P<0.05$ 。

由表1可见,治疗组注射左旋肉碱治疗后与对

照组进行比较,乏力、疲劳及肌肉痉挛现象发生率明显降低,差异有统计学意义(χ^2 分别=13.32、15.25、11.37, P 均 <0.05)。

2.2 两组MHD患者外周血巨噬细胞M1/M2比例的变化见表2

表2 两组外周血中巨噬单核细胞M1型和M2型的比例变化

组别	M1型的比例/%	M2型的比例/%	M1/M2比值
治疗组			
治疗前	74.89 $\pm$ 11.29	3.96 $\pm$ 1.16	18.90 $\pm$ 2.56
治疗后	30.48 $\pm$ 4.21* [#]	24.62 $\pm$ 6.52* [#]	1.23 $\pm$ 0.14* [#]
对照组			
治疗前	72.26 $\pm$ 10.95	3.46 $\pm$ 1.55	20.83 $\pm$ 3.29
治疗后	58.15 $\pm$ 8.15*	8.85 $\pm$ 1.65*	6.56 $\pm$ 0.21*

注:*,与同组治疗前比较, $P<0.05$;#:与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

由表2可见,治疗前两组患者外周血中巨噬单核细胞M1型、M2型的比例和M1/M2比值比较,差异无统计学意义(t 分别=12.48、13.36、14.15, P 均 >0.05);与组内治疗前比较,两组患者治疗后的外周血巨噬细胞M1型比例和M1/M2比值均有减小(t 分别=3.45、4.10、4.11、2.25, P 均 <0.05),两组患者治疗后的外周血巨噬细胞M2型比例明显上升(t 分别=3.67、5.56, P 均 <0.05);且治疗组治疗后外周血巨噬细胞M1型比例和M1/M2比值较对照组降低更加明显(t 分别=3.15、4.39, P 均 <0.05),M2型比例升高更加明显,差异有统计学意义($t=5.02$, $P<0.05$)。

2.3 两组MHD患者治疗前后CRP、IL-1、IL-6、TNF- α 、IL-10和TGF- β 的变化见表3

表3 两组MHD患者治疗前后外周血中CRP、IL-1、IL-6、TNF- α 、IL-10及TGF- β 的变化

组别		CRP/ng/L	IL-1/pg/L	IL-6/pg/L	TNF- α /ng/L	IL-10/pg/L	TGF- β /pg/L
治疗组	治疗前	16.95 $\pm$ 6.31	2.75 $\pm$ 0.24	41.26 $\pm$ 8.25	8.11 $\pm$ 1.05	7.34 $\pm$ 1.71	40.15 $\pm$ 5.58
	治疗后	6.32 $\pm$ 1.93* [#]	0.84 $\pm$ 0.12* [#]	22.81 $\pm$ 6.51* [#]	2.27 $\pm$ 0.26* [#]	20.47 $\pm$ 1.16* [#]	94.73 $\pm$ 10.77* [#]
对照组	治疗前	17.16 $\pm$ 5.24	3.16 $\pm$ 0.19	40.85 $\pm$ 7.96	7.95 $\pm$ 1.86	7.00 $\pm$ 1.42	38.78 $\pm$ 6.90
	治疗后	14.62 $\pm$ 3.95*	2.04 $\pm$ 0.22*	36.69 $\pm$ 5.47*	5.06 $\pm$ 0.77*	10.09 $\pm$ 2.74*	45.98 $\pm$ 7.42*

注:*,与同组治疗前比较, $P<0.05$;#:与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

由表3可见,两组MHD患者治疗后血清中促炎性因子CRP、IL-1、IL-6及TNF- α 水平均较治疗前水平明显降低,抗炎性因子IL-10及TGF- β 水平较治疗前明显增强,差异有统计学意义(t 分别=2.56、3.24、3.77、2.08、-5.61、-6.23;4.33、4.23、3.12、2.34、

-5.11、-6.33, P 均 <0.05)。治疗组治疗后血清中促炎性因子CRP、IL-1、IL-6及TNF- α 水平较对照组更低,抗炎性因子IL-10及TGF- β 水平较对照组更高,差异有统计学意义(t 分别=2.55、3.26、4.33、5.19、-3.89、-4.55, P 均 <0.05)。

2.4 两组 MHD 患者外周巨噬细胞 MAPK mRNA、JNK mRNA 及 c-JUN mRNA 表达情况见表 4

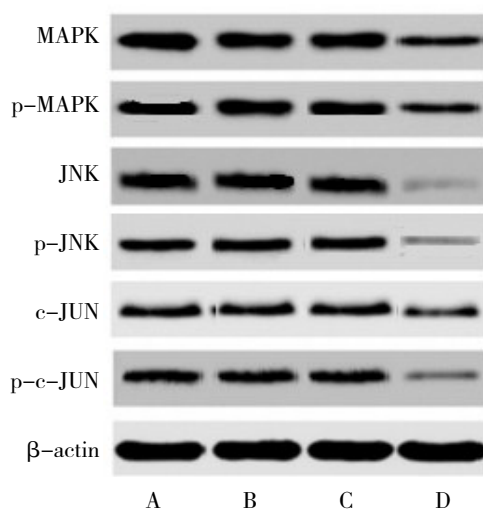
表 4 两组 MHD 患治疗前后外周巨噬细胞 MAPK mRNA、JNK mRNA 及 c-JUN mRNA 表达

组别		MAPK mRNA	JNK mRNA	c-JUN mRNA
治疗组	治疗前	0.81 ± 0.09	0.79 ± 0.07	0.71 ± 0.08
	治疗后	0.58 ± 0.01*#	0.11 ± 0.01*#	0.42 ± 0.03*#
对照组	治疗前	0.76 ± 0.09	0.84 ± 0.07	0.69 ± 0.07
	治疗后	0.70 ± 0.06	0.81 ± 0.08	0.72 ± 0.08

注: *: 与同组治疗前比较, $P < 0.05$; #: 与对照组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

由表 4 可见, 两组 MHD 患者治疗前后外周巨噬细胞 MAPK mRNA、JNK mRNA 及 c-JUN mRNA 表达比较, 差异无统计学意义 (t 分别=3.26、3.22、3.44, P 均 < 0.05); 两组患者治疗后较治疗前外周巨噬细胞 MAPK mRNA、JNK mRNA 及 c-JUN mRNA 表达均明显降低 (t 分别=5.34、3.44、4.77、6.55、5.12、3.33, P 均 < 0.05); 治疗组治疗后外周巨噬细胞 MAPK mRNA、JNK mRNA 及 c-JUN mRNA 表达较对照组明显减弱 (t 分别=2.23、3.33、4.11, P 均 < 0.05)。

2.5 两组 MHD 患者治疗前后外周巨噬细胞 MAPK 蛋白、JNK 蛋白、c-JUN 蛋白及其磷酸化情况见图 1



注: A 为对照组治疗前; B 为对照组治疗后; C 为治疗组治疗前; D 为治疗组治疗后。

图 1 两组 MHD 患治疗前后外周巨噬细胞 MAPK 蛋白、JNK 蛋白、c-JUN 蛋白水平及其磷酸化情况

由图 1 可见, 与同组治疗前比较, 治疗组治疗后 MHD 患者外周巨噬细胞 MAPK 蛋白、JNK 蛋白、c-JUN 蛋白及其磷酸化水平明显减弱; 与对照组治

疗后比较, 治疗组治疗后 MHD 患者外周巨噬细胞 MAPK 蛋白、JNK 蛋白、c-JUN 蛋白及其磷酸化水平明显减弱, 巨噬细胞 c-JUN/MAPK 信号通路受到抑制。

3 讨论

在 ESRD 患者中普遍存在微炎症状态, 由于患者肾脏功能下降, 微炎症状态发生频率升高, 尤其在 MHD 患者中, 微炎症状态的产生更为显著^[6]。微炎症状态发生时, 单核巨噬细胞被激活, 人体促炎细胞因子水平逐渐升高^[7]。炎症反应是人体对组织损伤的一种防御反应, 有助于清除创面坏死组织, 减少组织损伤的恶化, 并加速损伤组织的修复, 但是过激的炎症应激性反应, 会导致组织器官的损伤^[8]。巨噬细胞在干扰素 γ 、TNF- α 和 GM-CSF 等因子的刺激下, 上调巨噬细胞 M1 的相关基因表达, 活化形成 M1 型, 并强烈促进 Th1 型免疫应答, 特异性高表达 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 等细胞炎症因子, 增强炎症反应, 导致组织损伤或 DNA 破坏。对应于 M1, 机体同样也产生具有抗炎活性的 M2 型巨噬细胞, 受到 IL-4、IL-5 和 IL-13 等因素的诱导后, 巨噬细胞活化形成 M2 型, 分泌抗炎细胞因子 IL-10、GF- β 等, 下调 M1 启动的免疫应答, 减轻炎症反应、促进组织修复^[9-11]。乏力、疲劳、肌肉痉挛等是 MHD 患者常见的并发症^[12]。左旋肉碱是一种水溶性必需营养素, 具有降压、抗氧化、抗炎等作用^[13]。而 MAPK 通路包括细胞外信号调节激酶、c-JUN 氨基端激酶/应激活化的蛋白激酶和 p38 MAPK 等亚族, JNK 对环境应激、渗透压变化、热休克和促炎细胞因子作出应答^[14]。

本次研究中, 治疗组注射左旋肉碱治疗后与对照组进行比较, 乏力、疲劳及肌肉痉挛现象发生率明显降低 ($P < 0.05$)。说明注射左旋肉碱能够使 MHD 患者乏力、疲劳、肌肉痉挛等症状明显得到改善。相对于同组治疗前, 两组患者治疗后的外周血巨噬细胞 M1 型比例和 M1/M2 比值均有减小 ($P < 0.05$), 两组患者治疗后的外周血巨噬细胞 M2 型比例明显上升 ($P < 0.05$); 且注射左旋肉碱的 MHD 患者外周血巨噬细胞 M1 型比例和 M1/M2 比值降低更加明显, 外周血巨噬细胞 M2 型比例升高更加明显 ($P < 0.05$)。骨髓髓系的前体单核细胞在外周血循环系统中分化, 进入外周组织分化成熟为巨噬细胞。检测外周血中循环的单核细胞 M1 型和 M2 型巨噬细胞的表面标志物, 可以在一个类似的程

度上反映机体的炎症状态^[15]。通过左旋肉碱进行治疗后,MHD患者外周血巨噬细胞M1/M2比值降低明显,说明注射左旋肉碱能够使MHD患者体内的炎症状态有效减轻。并且治疗后血清中促炎性因子CRP、IL-1、IL-6及TNF- α 水平较对照组更低,抗炎性因子IL-10及TGF- β 水平较对照组更高(P 均 <0.05),进一步验证了左旋肉碱治疗能够通过平衡机体促炎因子和抗炎因子的含量来有效降低MHD患者体内的炎症反应,效果较常规治疗方法更佳。Pertosa等^[16]研究表明,左旋肉碱通过降低c-JUN氨基端激酶活性调控MHD患者的炎症因子水平。MHD患者在左旋肉碱治疗后,外周巨噬细胞MAPK mRNA、JNK mRNA及c-JUN mRNA表达明显减弱,MAPK蛋白、JNK蛋白、c-JUN蛋白及其磷酸化水平也明显减弱,巨噬细胞c-JUN/MAPK信号通路受到抑制,促炎细胞因子的应答减轻。说明左旋肉碱治疗MHD疾病过程改善疾病症状、降低机体炎症反应是通过对于MAPK信号通路的调控来实现的。

综上所述,左旋肉碱可抑制JNK表达及磷酸化,从而抑制巨噬细胞MAPK通路调控巨噬细胞表达分泌,减弱机体对促炎细胞因子作出应答,改善MHD患者体内微炎症症状。虽然目前对于左旋肉碱的相关研究报道很多,但鉴于各种限制,进行研究的样本数量大多较少,未能够深入阐明其作用机制,需要进行长期高质量的跟踪调查试验,以充分阐明左旋肉碱在血液透析患者治疗中的临床价值。

参考文献

- Rahul S, Chris C, Vijay S. Arrhythmias and sudden cardiac death in end stage renal disease: epidemiology, risk factors and management[J]. Can J Cardiol, 2019, 23(4):45-47.
- 许敏, 顾俊秀, 崔东来. 血液透析患者生存质量的研究进展[J]. 护理实践与研究, 2016, 13(1):28-30.
- 胡美玲, 蒙如庆. 维持性血液透析患者微炎症状态的治疗进展[J]. 医学综述, 2019, 25(1):87-92.
- Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC, et al. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients[J]. J Am Soc Nephrol, 2002, 13 (Suppl 1): 528-536.
- 王景福. 维持性血液透析患者的微炎症状态[J]. 承德医学院学报, 2011, 28(2):197-200.
- Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease—what have we learned in 10 years?[J]. Semin Dial, 2010, 23(5):498-509.
- Mihai S, Jung S, Vijay S, et al. Inflammation-related mechanisms in chronic kidney disease prediction, progression, and outcome[J]. J Immunol Res, 2018, 3(73):11-18.
- Zhang J, Alvestrand A, Chris C, et al. Regulatory T cells/T-helper cell 17 functional imbalance in uraemic patients on maintenance haemodialysis: a pivotal link between microinflammation and adverse cardiovascular events[J]. Nephrology (Carlton), 2010, 15(1):33-41.
- Geissmann F, Jung S, Littman DR. Blood monocytes consist of two principal subsets with distinct migratory properties[J]. Immunity, 2003, 19(1):71-82.
- 夏雪. 巨噬细胞活化对 NEC 肠道 ICCs 表型改变的影响及其机理研究[D]. 湖北: 华中科技大学, 2016.
- 费翔, 李萌萌, 郝建华, 等. M1/M2 型巨噬细胞在免疫应答中的作用[C]. 第十三届全军麻醉与复苏学术会议论文集, 2011:199-203.
- 代丽娟, 邢璐, 于思明, 等. 针灸疗法在维持性血液透析患者中的应用策略[J]. 针灸临床杂志, 2019, 35(4):76-80.
- Bouhlef MA, Derudas B, Rigamonti E, et al. PPARgamma activation primes human monocytes into alternative M2 macrophages with anti-inflammatory properties[J]. Cell Metab, 2017, 6(2):137-143.
- Katalinic L, Chris C, Vijay S, et al. The unexpected effects of l-carnitine supplementation on lipid metabolism in hemodialysis patients[J]. Kidney Blood Press Res, 2018, 43(4):1113-1120.
- 宋雅芳, 徐列明, 洪嘉禾. 转化生长因子 β 1的c-JUN氨基端激酶和p38蛋白激酶通路及其抑制剂与纤维化[J]. 中西医结合学报, 2018, 23(5):382-384.
- Pertosa G, Grandaliano G, Simone S, et al. Inflammation and carnitine in hemodialysis patients[J]. J Ren Nutr, 2015, 15(1):8-12.

(收稿日期 2019-06-13)

(本文编辑 蔡华波)