

## 左卡尼汀联合促红细胞生成素治疗心肾贫血综合征

宋素珍 闵群燕 邵敏 胡永玮

**【摘要】** 目的 观察左卡尼汀(LC)联合促红细胞生成素(EPO)治疗维持性血液透析患者心肾贫血综合征(CRAS)的临床效果。方法 将68例患者随机分为2组:EPO组34例,LC联合EPO组34例。EPO组仅每周血液透析后皮下注射EPO 10 000 U,LC联合EPO组每周血液透析后皮下注射EPO 10 000 U,同时每次血液透析后静脉缓慢注射LC 1.0 g。治疗3个月后比较2组患者血红蛋白(Hb)、红细胞压积(Hct)、左心室射血分数(LVEF)、左心室收缩/舒张末期内径(LVDs/d);评估患者心功能分级。结果 LC联合EPO组Hb、Hct升高较EPO组明显( $P < 0.05$ ),LVEF提高、LVDs/d缩小以及心功能改善也优于EPO组( $P < 0.05$ )。结论 LC联合EPO治疗CRAS疗效明显优于单用EPO。

**【关键词】** 左卡尼汀;促红细胞生成素;肾透析;心肾贫血综合征

中图分类号:R 541.6 R 692.5 文献标识码:A 文章编号:1674-8182(2012)11-1050-02

**Effects of L-carnitine plus erythropoietin on cardio-renal-anemia syndrome** SONG Su-zhen, MIN Qun-yan, SHAO Min, HU Yong-wei. Department of Nephrology, Affiliated Taicang Hospital of Suzhou University, Taicang 215400, China

**【Abstract】 Objective** To evaluate the effects of L-carnitine (LC) combining with erythropoietin (EPO) on cardio-renal-anemia syndrome (CRAS) in patients received maintenance hemodialysis. **Methods** Sixty-eight patients were randomly divided into two groups ( $n = 34$  each): EPO group and LC + EPO group. The patients in EPO group only received subcutaneous injecting EPO 10 000 U after hemodialysis once a week and the patients in LC + EPO group received intravenous injecting LC 1.0 g after every hemodialysis and subcutaneous injecting EPO 10 000 U once a week. After three months, hemoglobin (Hb), hematocrit (Hct), left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular systolic diameter (LVDs), left ventricular diastolic diameter (LVDd) and cardiac function in two groups were compared. **Results** Compared with EPO group, Hb, Hct, LVEF, LVDs/d and the cardiac function in LC + EPO group were significantly improved (all  $P < 0.05$ ).

**Conclusions** The clinical therapeutic effect of LC plus EPO for CRAS in patients received maintenance hemodialysis was superior to EPO alone.

**【Key words】** L-carnitine; Erythropoietin; Renal dialysis; Cardio-renal-anemia syndrome

慢性肾功能衰竭患者常并发贫血、心力衰竭。贫血使心力衰竭加重,肾功能恶化;心力衰竭控制不佳又使肾功能恶化,贫血加重。这三种状态构成心肾贫血综合征(CRAS)。我院血液净化中心采用左卡尼汀(LC)联合促红细胞生成素(EPO)治疗CRAS,控制维持性血液透析患者肾性贫血及充血性心力衰竭,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择我院2006年1月至2010年12月维持性血液透析患者符合CRAS者68例,其中男43例,女25例,年龄32~81( $48.2 \pm 16.4$ )岁。CRAS诊断标准为Silverberg等在柏林国际心脏病学—肾脏病学研讨会上提出:患者同时存在充血性心力衰竭、慢性肾功能不全以及贫血[血红蛋白(Hb):男性 $< 120$  g/L,女性 $< 110$  g/L]。心功能诊断标准符合美国纽约心脏病学会(NYHA)的分级,临床疗效根据卫生部颁布的《新药临床研究指导原则》标准判定,显效:心功能改善2级或以上;有效:心功能改善1级;无效:心功能无明显改善或加重。

1.2 分组 68例患者按随机数字表法分成2组,

EPO组34例,男23例,女11例;LC+EPO组34例,男20例,女14例。2组患者在性别、年龄、透析时间、Hb、红细胞压积(Hct)、左心室射血分数(LVEF)、左心室收缩/舒张末期内径(LVDs/d)及心功能分级等方面比较差异无统计学意义。

1.3 治疗方法 EPO组仅每周血液透析后皮下注射EPO 10 000 U;LC+EPO组每周血液透析后皮下注射EPO 10 000 U,同时每次血液透析后静脉缓慢注射LC 1.0 g。2组患者均每周血液透析3次,每次4 h,常规口服琥珀酸亚铁、叶酸、维生素B<sub>12</sub>等。治疗3个月后将2组患者Hb、Hct、LVEF、LVDs/d及心功能分级进行比较。

1.4 统计学处理 应用SPSS 11.0统计软件进行分析。计数资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验;计数资料以率(%)表示,组间比较用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2组治疗前、后Hb及Hct的变化 治疗前2组Hb、Hct差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗3个月后2组Hb、Hct均升高,但LC+EPO组Hb、Hct明显高于EPO组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

2.2 2组治疗前后超声心动图指标变化 治疗前2

作者单位:215400 江苏省太仓市 苏州大学附属太仓市第一人民医院肾脏科

表 1 EPO 组和 EPO + LC 组治疗前后 Hb、Hct 变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	Hb( g/L)	HCT( %)
EPO 组	34	治疗前	69.9 ± 17.8	20.3 ± 8.4
		治疗后	86.2 ± 16.1*	25.1 ± 8.2*
EPO + LC 组	34	治疗前	66.1 ± 19.6	20.0 ± 8.4
		治疗后	103.3 ± 18.4* <sup>△</sup>	31.1 ± 8.6* <sup>△</sup>

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与 EPO 组比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$

表 2 EPO 组和 EPO + LC 组治疗前后 EF、LVDs、LVDd 变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	LVEF( %)	LVDd( mm)	LVDs( mm)
EPO 组	34	治疗前	46.6 ± 12.0	52.7 ± 17.6	39.7 ± 12.5
		治疗后	48.2 ± 13.0*	47.8 ± 11.9*	34.8 ± 12.1*
EPO + LC 组	34	治疗前	44.1 ± 15.1	53.9 ± 12.7	38.5 ± 14.5
		治疗后	56.3 ± 20.1* <sup>△</sup>	41.8 ± 10.0* <sup>△</sup>	30.8 ± 8.3* <sup>△</sup>

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与 EPO 组比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$

组 LVEF、LVDs/d 差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ ),治疗 3 个月后 2 组 LVEF、LVDs/d 均改善,但 LC + EPO 组 LVEF 上升及 LVDs/d 下降均较 EPO 组明显,差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ ),见表 2。

2.3 2 组治疗后心功能的变化 治疗 3 个月后 2 组心功能均改善。EPO 组显效 11 例,有效 15 例,无效 8 例,总有效率 76.47%;LC + EPO 组显效 19 例,有效 12 例,无效 3 例,总有效率(91.18%)。2 组比较,LC + EPO 组心功能改善总有效率优于 EPO 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

贫血是慢性肾衰竭血液透析患者的主要并发症之一,引起该类患者贫血的主要原因是肾脏促红细胞生成素分泌不足。目前 EPO 已广泛用于临床肾性贫血的治疗,并可明显改善慢性肾衰竭患者的贫血。但是,有一部分维持性血液透析患者在采取上述治疗后,贫血仍得不到很好纠正。研究表明 LC 代谢紊乱与缺乏是肾性贫血的另一重要因素<sup>[1]</sup>。LC 又名左旋肉碱,是人体细胞的一种天然组成成分,也是体内能量代谢所必需的一种物质,可促进细胞 ATP 产生而提供能量,同时具有抗氧化、保护细胞膜等作用。国外文献报道,LC 可改善蛋白质的代谢,促进白蛋白的合成,提高红细胞膜的稳定性,增加血细胞比容<sup>[2]</sup>。LC 缺乏时可影响线粒体内游离脂肪酸的氧化,脂类在胞浆中聚集,不能进入三羧酸循环,引起能量缺乏,同时乙酰辅酶 A (CoA) 在线粒体聚集,可对细胞产生毒性作用。LC 缺乏可导致正常红细胞脆性增加,寿命缩短,还可导致患者对 EPO 产生抵抗。慢性肾衰竭维持性血液透析的患者由于体内毒素的蓄积以及胃肠道反应,使富含 LC 的食物摄入不足,同时肝肾合成功能障碍,加之 LC 的分子质量小、水溶性好,易于在透析中被清除,所以维持性血液透析患者常合并严重的 LC 缺乏及代谢紊乱。

Aoun 等<sup>[3]</sup>报道,长期使用 EPO 的维持性血液透析患儿,经透析后静脉补充 LC 治疗 9 个月,随着 LC 水平的提高,Hb 明显上升。本研究与文献报道一致。分析其原因可能是:LC 减少了红细胞脂质成分,降低了其脆性,延长了红细胞寿命;LC 促使红细胞脂肪酸的转运和氧化磷酸化的增强,提高红细胞 Na-K-ATP 酶的活性;LC 对骨髓红细胞系祖细胞的作用,提高 EPO 的疗效<sup>[4]</sup>;LC 降低 C-反应蛋白、白细胞介素-1 和肿瘤坏死因子水平,缓解患者的微炎症状态<sup>[5]</sup>,从而改善患者肾性贫血。

心力衰竭也是慢性肾衰竭血液透析患者的主要并发症。心肌细胞能量供应的 60% ~ 80% 来源于脂肪代谢,LC 可加速脂肪的  $\beta$ -氧化,改善心肌能量代谢,还可减少心肌细胞的凋亡<sup>[6]</sup>。有研究<sup>[7]</sup>显示,补充 LC 可使慢性心衰患者心功能明显改善。Serati 等<sup>[8]</sup>报道应用 LC 治疗舒张功能性心力衰竭时,可使左房内径和等容舒张时间得到改善。本资料中 2 组患者治疗 3 个月后用 NYHA 再次评价心功能及复查超声心动图。结果显示 LC + EPO 组心功能改善总有效率、LVEF 提高、LVDs/d 缩小均较 EPO 组明显。分析其原因可能是:LC 可能通过纠正细胞内低氧、改善氧化应激,改善心肌代谢、减少心肌耗氧、增加运动耐量、改善心力衰竭症状。LC 与 EPO 协同作用既有助于纠正贫血、减轻贫血性心脏病的心力衰竭症状,又能改善心、肾组织细胞的能量代谢,减少氧化应激带来的损害,有益于心、肾功能恢复和贫血的纠正。综上所述,LC 与 EPO 联合应用治疗 CRAS 的效果较单用 EPO 为优。

#### 参考文献

- [1] Bellinghieri G, Santoro D, Calvani M, et al. Carnitine and hemodialysis[J]. Am J Kidney Dis, 2003, 41(3 Suppl 1): 116 - 122.
- [2] Debska - Slizien A, Owczarzak A, Kunicka D, et al. Plasma carnitine profile during chronic renal anemia treatment with recombinant human erythropoietin[J]. Int J Artif Organs, 2003, 26(1): 33 - 38.
- [3] Aoun B, Bérard E, Vitkevici R, et al. L-carnitine supplementation and EPO requirement in children on chronic hemodialysis[J]. Pediatr Nephrol, 2010, 25(3): 557 - 560.
- [4] 王英, 王梅. 补充 L-肉碱纠正维持性血液透析患者的临床观察[J]. 中华肾脏病杂志, 2003, 19(13): 183 - 184.
- [5] 金惠敏. 左旋肉碱对血透中低血压和血 C 反应蛋白的影响[J]. 中华肾脏病杂志, 2005, 21(11): 640.
- [6] Ayus JC, Co AS, Valderrabano F, et al. Effects of erythropoietin on left ventricular hypertrophy in adults with severe chronic renal failure and hemoglobin  $< 10$  g/dl[J]. Kidney Int, 2005, 68(2): 788.
- [7] 芮铭安, 孙赞, 朱键, 等. 左卡尼汀序贯治疗老年人充血性心力衰竭[J]. 中国临床保健杂志, 2006, 9(4): 305 - 307.
- [8] Serati AR, Motamedi MR, Emami S, et al. L-carnitine treatment in patients with mild diastolic heart failure is associated with improvement in diastolic function and symptoms[J]. Cardiology, 2010, 116(3): 178 - 182.

收稿日期:2012 - 08 - 20