

左卡尼汀与促红细胞生成素联用治疗维持性血透肾性贫血临床探讨

韦振忠¹, 吴杰²

(1. 柳州医学高等专科学校第二附属医院内一科, 广西 柳州市 545006; 2. 柳州医学高等专科学校第一附属医院肾内科, 广西 柳州市 545003)

[摘要] 目的: 观察左卡尼汀与促红细胞生成素联用治疗维持性血透肾性贫血的临床效果, 为肾性贫血的治疗提供参考。方法: 选择在我院行维持性血液透析治疗并出现肾性贫血的患者 100 例作为研究对象, 随机分为观察组和对照组各 50 例。两组均给予促红细胞生成素治疗, 观察组在此基础上加用左卡尼汀, 治疗 12 周。分别于治疗前后, 检测患者的体重指数(BMI)、血红蛋白(HB)、红细胞压积(HCT)、白蛋白(ALB)、血磷、甘油三酯(TG), 记录两组 rhuEPO 用量以及不良反应发生情况。结果: 两组治疗后 BMI、HB、HCT、ALB 均较治疗前显著增高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 且观察组较对照组治疗后升高更明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组每例每周 rhuEPO 用量治疗前为 $(5\ 800 \pm 3\ 600)$ U、治疗后为 $(3\ 700 \pm 2\ 500)$ U, 对照组分别为 $(5\ 900 \pm 3\ 700)$ 、 $(5\ 800 \pm 3\ 600)$ U; 观察组治疗后与同组治疗前及对照组治疗后比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组治疗后血压升高(舒张压升高 10 mmHg 以上)6 例, 对照组血压升高 28 例, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 左卡尼汀与促红细胞生成素联用治疗维持性血透肾性贫血疗效确切, 不良反应少。

[关键词] 左卡尼汀; 促红细胞生成素; 肾性贫血; 血液透析; 肾功能衰竭

[中图分类号] R556 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-1237(2013)04-0478-03

Effect of levocarnitine combined with erythropoietin on maintenance hemodialysis renal anemia

WEI Zhen-zhong¹, WU Jie²

(1. Department of Internal Medicine, the Second Affiliated Hospital of Liuzhou Medical College, Liuzhou 545006, China; 2. Department of Nephrology, First Affiliated Hospital of Liuzhou Medical College, Liuzhou 545003, China)

[Foundation Project]: This Work is Financially Supported by Special Foundation for Clinical Studies from Committee of Medical Journal of Chinese Universities (112210592)

Received: 2013-02-08 Revised: 2013-02-17

J HMC, 2013;19(4):478-480

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] Objective: To observe effect of levocarnitine combined with erythropoietin on maintenance hemodialysis renal anemia. Methods: A total of 100 patients with maintenance hemodialysis renal anemia admitted from January 2009 to January 2012 in our hospital were selected, and were randomly divided into observation group and control group, each 50 cases. Both groups were given erythropoietin treatment, observation group in addition to the use of levocarnitine, treatment 12 weeks. Before and after treatment, respectively, detect the patients' body mass index (BMI), hemoglobin (HB), hematocrit (HCT), albumin (ALB), blood phosphorus, triglyceride (TG), record the two groups rhuEPO usage and adverse reaction situation. Results: After treatment, BMI, HB, HCT, ALB were significantly increased in both groups, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), and observation group after treatment was more significant than control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The observation group before treatment rhuEPO usage was $(5\ 800 \pm 3\ 600)$ U, after treatment was $(3\ 700 \pm 2\ 500)$ U, control group were $(5\ 900 \pm 3\ 700)$ and $(5\ 800 \pm 3\ 600)$ U; observation group after treatment compared with the same group before treatment and control group after treatment, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Observation group after treatment blood pressure increased (diastolic blood pressure increased 10 mmHg above) 6 cases, control group blood pressure increased 28 cases, the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). Conclusion: Levocarnitine combined with erythropoietin treatment maintenance hemodialysis renal anemia efficacy is确切, adverse reaction is few.

[基金项目] 中国高校医学期刊临床专项资金项目(112210592)

[作者简介] 韦振忠(1969-), 广西柳州市人, 本科, 学士, 主治医师, 电话: 13978061325, 0772-3195025, 电子信箱: wenwei778@sina.cn。

[通讯作者] 吴杰(1968-), 广西柳州市人, 副主任医师, 电话: 13877221127。

[收稿日期] 2013-02-08 **[修回日期]** 2013-02-17 **[网络出版时间]**: 2013-02-28 09:44

ed into observation group and control group by half. All patients were given erythropoietin; patients in observation group were also given with levocarnitine. The course lasted 12 weeks. Body mass index (BMI), hemoglobin (HB), red blood cell hematocrit (HCT), albumin (ALB), serum phosphorus, triglyceride (TG), rhuEPO dosage and adverse effect were observed. **Results:** After treatment, BMI, HB, HCT and ALB were significantly increased ($P < 0.05$), and the increase was more significant in observation group ($P < 0.05$). Weekly dosage of rhuEPO before treatment was $(5\ 800 \pm 3\ 600)$ U, and $(3\ 700 \pm 500)$ U after treatment in observation group; while in the control group, it was $(5\ 900 \pm 3\ 700)$ U and $(5\ 800 \pm 3\ 600)$ U, respectively, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, 6 patients in observation group and 28 cases in control group had increased blood pressure (increase in diastolic blood pressure > 10 mmHg), with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** L-carnitine combined with erythropoietin EPO is effective on treatment of maintenance hemodialysis renal anemia, and is of few adverse reactions.

[KEY WORDS] Levocarnitine; Erythropoietin; Renal anemia; Hemodialysis; Renal failure

慢性肾功能衰竭是各种慢性肾病发展的最终阶段,而在肾源相对紧缺的状态下,血液透析是目前治疗慢性肾功能衰竭的主要治疗方法^[1]。血液透析是通过透析装置将机体代谢产生的各种有害的代谢产物、毒素等排除体外,以恢复机体的内环境的平衡。肾性贫血是血液透析治疗的主要并发症之一^[2],其发生主要与促红细胞生成素(EPO)的相对或绝对不足以及红细胞的寿命缩短有关。目前,临床通过补充外源性人重组促红细胞生成素(rhuEPO)治疗贫血取得了显著效果,但发现部分患者存在rhuEPO抵抗以及严重不良反应,从而影响治疗效果^[3]。研究发现,左卡尼汀的缺乏,可导致体内红细胞脆性增加,寿命缩短。我院采用左卡尼汀与促红细胞生成素联用治疗维持性血透肾性贫血50例,效果较好,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2009年1月~2012年1月在我院行维持性血液透析治疗并出现肾性贫血的患者100例作为研究对象,男性60例,女性40例;年龄20~70岁,平均55.4岁;原发病分别为糖尿病肾病38例,慢性肾小球肾炎30例,肾病综合征12例,狼疮性肾病10例,多囊肾6例,梗阻性肾病4例。均行维持性血液透析治疗,透析时间3~10年,平均5.7年;每周透析1~3次,每次4.5~6 h。患者血红蛋白(HB) < 80 g/L,红细胞压积(HCT) $< 25\%$;4周内未输血,未行EPO、左卡尼汀及ACEI类降压药治疗;无铁缺乏;无严重营养不良;排除顽固性高血压、

失血、感染、继发性严重甲状旁腺功能亢进、溶血性贫血等。将患者随机分为观察组和治疗组各50例,其临床资料具有可比性。

1.2 治疗方法

两组均保持正常的血液透析治疗。两组常规口服铁剂、叶酸及维生素B₁₂等;均于血液透析后上臂三角肌外侧皮下注射rhuEPO 80~120 IU/kg,每周分2~3次注射。观察组将左卡尼汀2 g用0.9%的生理盐水20 mL溶解,于每次透析后静脉缓慢注射。治疗后每4周检测HB、HCT及血压变化,如HB > 100 g/L、HCT $> 30\%$ 时,减少rhuEPO用量的1/4~3/1继续应用;如未达到上述指标,则增加15~30 IU/kg,最高不超过220 IU/kg。两组均治疗12周。分别于治疗前后,检测患者的体重指数(BMI)、HB、HCT、白蛋白(ALB)、血磷、甘油三酯(TG),记录两组rhuEPO用量以及不良反应发生情况。

1.3 统计学处理

采用SPSS13.0统计软件进行处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后BMI、HB、HCT、ALB、血磷、TG比较

两组治疗后BMI、HB、HCT、ALB均较治疗前显著增高,且观察组较对照组治疗后升高更明显,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表 1 两组治疗前后 BMI、HB、HCT、ALB、血磷、TG 比较 ($n=50, \bar{x} \pm s$)

组别	BMI	HB (g/L)	HCT (%)	ALB (g/L)	血磷 (mmol/L)	TG (mmol/L)
观察组 治疗前	18.01±1.02	65.34±9.54	17.99±1.02	34.12±1.21	1.49±0.24	2.50±0.21
观察组 治疗后	23.28±2.34* [#]	99.23±15.32* [#]	32.21±3.23* [#]	40.12±4.31* [#]	1.50±0.23	2.54±0.23
对照组 治疗前	17.90±1.21	66.01±8.32	18.12±1.32	33.91±2.01	1.45±0.31	2.40±0.23
对照组 治疗后	19.51±1.45*	89.12±11.54*	28.01±2.45*	37.91±5.62*	1.45±0.32	2.45±0.24

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

2.2 两组每例每周 rhuEPO 用量以及不良反应比较

观察组治疗后血压升高(舒张压升高 10 mmHg 以上)6 例(12%),对照组血压升高 28 例(56%),两组比较,差异有统计学意义 $P<0.05$ 。两组每例患者每周 rhuEPO 用量比较,见表 2。

表 2 两组每例每周 rhuEPO 用量比较 ($n=50, \bar{U}, \bar{x} \pm s$)

组别	rhuEPO 用量	
	治疗前	治疗后
观察组	5 800±3 600	3700±2 500* [#]
对照组	5 900±3 700	5 800±3 600

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

3 讨论

慢性肾功能衰竭患者维持性血液透析过程中极易发生肾性贫血,其发生的主要原因为 EPO 分泌减少、造血原料(铁剂、叶酸等)的缺乏,以及血液透析时红细胞的破坏和营养物质丢失。虽然,rhuEPO 应用于临床后,患者肾性贫血显著改善,但部分患者效果并不理想。研究显示,肾性贫血的另一重要原因可能与左卡尼汀缺乏有关^[4]。

左卡尼汀又称为左旋肉碱,是人体细胞的天然组成成分。其化学结构为 3-羟基 2-氮 2-三甲基胺丁酸盐,为一种水溶性化合物,分子质量为 621 Da。另外,左卡尼汀也是一种特殊的氨基酸,广泛分布于机体各种组织内,是人体内长链脂肪酸代谢所必需的一种物质。左卡尼汀在人体内可作为载体,以脂酰卡尼汀的形式,将长链脂肪酸由线粒体得膜外转运至膜内,从而参与能量代谢^[5];同时,左卡尼汀可通过参与运输支链氨基酸的代谢产物,从而促进其正常代谢^[6]。

左卡尼汀主要经食物摄取获取,其生物利用度为 54%~87%;另外,肝、肾脏也可合成部分左卡尼汀。因此,人体内左卡尼汀一般不缺乏^[7]。慢性肾功能衰竭患者体内蓄积各种代谢毒素,这些毒素可导致患者食欲减退,出现恶心、呕吐等消化系统症状;同时,由于饮食的限制,使左卡尼汀摄入量随之减少;另外,由于肾功能衰竭患者肾脏结构的破坏及功能的减退,使内源性合成左卡尼汀的量大大减少。

以上因素综合作用,从而导致人体血浆、肌肉中左卡尼汀缺乏。患者体内左卡尼汀缺乏不仅增加对 EPO 的抵抗,还可显著增加红细胞的脆性,导致其寿命缩短代谢增快。本研究结果显示,经 EPO 治疗后两组 HB、HCT 均明显提高,但观察组较对照组 HB、HCT 升高更显著,且 rhuEPO 的用量明显减少。其可能的原因为:左卡尼汀参与了脂质的代谢,减少了积聚的红细胞长链酰基肉碱,使细胞膜的脂质成分发生改变;从而使红细胞对不同类型应激的抵抗增加,降低了红细胞膜的脆性,红细胞寿命延长。另外,左卡尼汀可作用于骨髓红系祖细胞,从而提高治疗效果。卡尼汀治疗后,患者对 EPO 治疗的敏感性增加^[8],从而减少了 rhuEPO 的用量。除此之外,研究还发现,左卡尼汀可抗氧自由基,从而减少氧自由基损害红细胞膜,以延长红细胞寿命^[9]。继发性高血压是 rhuEPO 治疗过程中常见的不良反应,从而导致患者放弃治疗,影响治疗效果。本研究结果显示,观察组治疗后血压升高(舒张压升高 10 mmHg 以上)6 例(12%),对照组血压升高 28 例(56%),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),治疗前后左卡尼汀对患者的血脂及血磷均无明显影响。因此,卡尼汀与促红细胞生成素联用治疗维持性血透肾性贫血疗效确切,不良反应少。

参考文献

- 1 谢军. 左卡尼汀与促红细胞生成素联用治疗维持性血透肾性贫血临床探讨[J]. 北方药学, 2012, 9(7): 108-109.
- 2 蒋霞. 左卡尼汀联合重组人促红细胞生成素治疗 28 例肾性贫血疗效观察[J]. 现代医药卫生, 2012, 28(23): 3555-3556.
- 3 陈莉, 李晓宪. 左卡尼汀联合促红细胞生成素治疗肾性贫血的疗效观察[J]. 实用临床医学, 2009, 10(6): 43-44.
- 4 鲁梅芳. 左卡尼汀治疗糖尿病并心衰的临床疗效观察[J]. 山东医药, 2010, 50(21): 65-66.
- 5 马耘, 任荣. 左卡尼汀联合促红细胞生成素治疗尿毒症患者肾性贫血的临床疗效观察[J]. 新疆医科大学学报, 2012, 35(4): 500-502.
- 6 贾冬清, 曹玉, 王春波, 等. 左卡尼汀联合 EPO 治疗尿毒症性贫血疗效观察[J]. 山东医药, 2009, 49(9): 76-77.

(下转第 483 页)

表2 两组患者肝肾功能比较($\bar{x} \pm s$)

检查项目		ALT (U/L)	TBIL (μ mol/L)	Cr (μ mol/L)	BUN (mmol/L)
对照组(38)	治疗前	20.27 \pm 3.15	18.89 \pm 3.01	89.48 \pm 27.62	5.16 \pm 1.87
	治疗后	19.12 \pm 2.27	17.91 \pm 3.11	88.29 \pm 26.41	5.09 \pm 1.94
<i>t</i>		1.875	1.395	1.192	1.167
<i>P</i>		0.072	0.167	0.848	0.873
实验组(38)	治疗前	20.83 \pm 2.94	18.79 \pm 3.17	87.52 \pm 27.44	5.19 \pm 1.72
	治疗后	19.08 \pm 2.15	17.21 \pm 3.09	86.64 \pm 28.57	5.13 \pm 1.88
<i>t</i>		1.892	1.279	1.175	1.687
<i>P</i>		0.056	0.525	0.687	0.487

3 讨论

在老年患者中,因老年人身体机能衰退,胃肠道内排空速度减慢,消化液分泌量降低,消化系统蠕动能力不足,便秘型肠易激综合症属于多发病,与年轻患者相比排便功能异常、便秘、便硬、排便未尽感等症程度更为严重。目前该病的治疗方法较多,但是老年患者对药物的敏感性差,且代谢功能差,延长了药物在体内的代谢时间,加重对肝肾的损伤。因此老年患者需要选择疗效确切、见效快、不良反应少的治疗方法。

相关研究中报道,便秘型肠易激综合症患者的TNF- α 、IL-6及IL-8炎症因子水平显著高于健康人群^[3]。TNF- α 在健康人体血液内含量极低,甚至检测量为零,而便秘型肠易激综合症多导致胃肠道粘膜异常,消化系统释放的低浓度TNF- α 活化肠道粘膜上的肥大细胞,进而通过旁分泌或自分泌释放IL-6及IL-8等炎症因子^[4,5]。因此上述三种炎症因子是检测便秘型肠易激综合症患者胃肠道粘膜健康水平的重要指标性成分。

针对老年肠易激综合症患者的便秘症状,马来酸曲美布汀片能够抑制细胞内钾离子外流引发去极化,促进胃肠道平滑肌兴奋;同时直接作用于平滑肌上的神经受体,减少肾上腺素的释放,促进肠道运动调节功能,从而实现促进排便、改善排便未尽感等功能^[6]。本研究中对对照组单独使用马来酸曲美布汀片,总有效率达到78.9%,也证实该药物对老年便秘型肠易激综合症患者具有一定的效果。双歧三联菌制剂为活菌制剂,由益生元高浓度活性的双歧杆菌、粪肠球菌和乳酸杆菌3种有益于肠道的固有菌组成,该药能够直接补充机体正常菌群,抑制有害细

菌的过度繁殖,降低肠道pH值,减少TNF- α 、IL-6及IL-8炎症因子水平,促进胃肠蠕动的同时对胃肠道粘膜的起到保护作用,临床多有报道用于肠易激综合症^[7,8]。本研究中实验组应用马来酸曲美布汀片联合双歧三联菌制剂治疗,总有效率达到89.5%,患者炎症因子明显降低,肝肾功能未见异常变化。由此可见,双歧三联菌制剂对老年便秘型肠易激综合症安全有效,值得临床推广应用。

参考文献

- 1 李珊,方秀才. 肠道炎症在肠易激综合症发病中的作用[J]. 中华消化杂志,2010,30(10):788-790.
- 2 姚欣,杨云生,赵卡冰,等. 罗马Ⅲ诊断标准研究肠易激综合症临床特点及亚型[J]. 世界华人消化杂志,2008,16(5):563.
- 3 刘磊. 肠易激综合症患者血清5-羟色胺水平与炎症因子的相关性探讨[J]. 中国医师进修杂志,2012,35(18):66-67.
- 4 李华茹. 马来酸曲美布汀联合双歧三联活菌对老年肠易激综合症患者血清IL-6、IL-12和IL-18的影响[J]. 中国老年学杂志,2012,32(8):1741-1742.
- 5 郝靖欣,段丽萍. 肠黏膜屏障功能与肠易激综合症发病关系研究进展[J]. 中华消化杂志,2010,30(11):861-864.
- 6 陶永胜,刘建平,杨娟真. 曲美布汀联合枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊治疗肠易激综合症疗效观察[J]. 临床军医杂志,2012,40,(3):709-710.
- 7 金韩,黄重发. 六味安消胶囊联合双歧三联活性胶囊治疗便秘型肠易激综合症疗效观察[J]. 医学研究生学报,2011,24(6):671-672.
- 8 赵威,柯美云. 益生菌治疗肠易激综合症的研究现状和进展[J]. 中华消化杂志,2010,30(2):131-134.

(上接第480页)

- 7 王晶. 左卡尼汀治疗血液透析尿毒症性贫血临床观察[J]. 航空航天医药,2010,21(3):356-357.
- 8 杜金云,马爱兰. 左卡尼汀用于COPD急性加重期呼吸衰竭65例效果观察[J]. 山东医药,2012,52(23):84-

85.

- 9 盛平,黄文硕. 大剂量促红细胞生成素联合左卡尼汀治疗难治性尿毒症性贫血临床观察[J]. 中国实用医药,2009,4(18):159-160.