

左卡尼汀在肾性贫血治疗中的应用及对氧化应激反应的影响

郝立志¹, 刘栋梁²

(1 首都医科大学燕京医学院附属北京密云医院 北京 101500; 2 重庆市第六人民医院)

摘要:目的 探讨左卡尼汀联合蔗糖铁注射液及促红细胞生成素(EPO)治疗肾性贫血疗效及对氧化应激反应的影响。方法 实验组 40 例需长期血透并存在较严重肾性贫血患者采用左卡尼汀联合蔗糖铁注射液及 EPO 治疗,对照组 40 例采用蔗糖铁注射液及 EPO 治疗。结果 治疗 8 周末时,实验组血红蛋白、红细胞比容、转铁蛋白饱和度、血清铁蛋白均较治疗前及对照组治疗后升高;实验组超氧化物歧化酶及谷胱甘肽过氧化物酶活性亦高于对照组,但丙二醛低于对照组(P 均 < 0.05)。结论 左卡尼汀治疗肾性贫血疗效显著,且可缓解静脉铁剂引起的氧化应激反应。

关键词: 肾性贫血;左卡尼汀;氧化应激;血液透析;转铁蛋白

中图分类号: R556 文献标志码: B 文章编号: 1002-266X(2011)52-0112-02

通过临床多中心对比研究,目前学术界普遍认为静脉补铁同时给予促红细胞生成素(EPO)能在短时间内有效纠正肾性贫血,但同时可引起机体氧化应激反应,对人体造成一定的损害。有报道左卡尼汀在脑缺血再灌注损伤及心肌缺血再灌注损伤中有抗氧化作用。2007 年 1 月~2009 年 9 月,我们对 40 例需长期血透并存在较严重肾性贫血患者采用左卡尼汀联合蔗糖铁注射液及 EPO 治疗,效果较好,补铁引起的氧化应激反应亦有所减轻。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 80 例肾性贫血患者均来自我院肾内科血液净化中心行血透治疗的患者。入选标准:①血红蛋白(Hb) 60~90 g/L;或红细胞比容(Hct) 0.18~0.27。②转铁蛋白饱和度(TSAT) $< 30\%$,或血清铁蛋白(SF) $< 500 \mu\text{g/L}$ 。③近 3 个月治疗中未用过肠道外铁剂。排除标准:①对铁剂过敏者;②急慢性血液系统疾病;③患者有胃溃疡、内痔出血等慢性出血性疾病;④本月内发生过较严重的结核等慢性感染性疾病、急性细菌性感染、活动性系统性疾病以致 CRP $> 20 \text{ mg/L}$;⑤合并其他能引起 Hb 或 Hct 大幅波动的疾病。将患者随机分为 2 组,各 40 例。其中实验组男 17 例、女 23 例,年龄(41.1 ± 11.4)岁;对照组男 21 例、女 19 例,年龄(37.7 ± 9.7)岁。两组临床资料具有可比性。

1.2 治疗方法 两组患者均于每次透析时给予蔗糖铁注射液(森铁能) 100 mg,每周 2 次。直至完成

总预计补铁量(mg),即体质量(kg) \times ($120 - \text{实测 Hb}$) $\times 0.24 + 500$ 。静脉补铁期间均同时服用叶酸、维生素 B₁₂。两组治疗开始后均给予重组人促红细胞生成素(rhEPO) 100~150 IU/kg。如患者每月 Hb 上升 $> 25\%$,Hct 上升 $> 8\%$,或达到目标值(Hb $> 120 \text{ g/L}$ 或 Hct $> 33\%$),则 EPO 剂量减少 25%。实验组在上述基础上每次血透后静脉推注左卡尼汀 2 g,对照组每次血透后静脉推注等容积生理盐水,疗程为 12 周。

1.3 观察指标 两组患者均于治疗前及开始治疗后第 4、8 周末检测 Hb、Hct、SF、TSAT、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)及谷胱甘肽过氧化物酶活性(GSH-Px)等指标。

1.4 统计学方法 所有数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,同组治疗前后比较采用 SPSS16.0 进行配对 t 检验,两组间比较采用独立样本 t 检验。以 $P \leq 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

实验组和对照组治疗前后各检测指标比较见表 1。由表 1 可见,两组治疗前各指标水平均无差异。治疗 8 周末时,实验组 Hb、Hct、TSAT、SF 均较治疗前及对照组治疗后升高;实验组 SOD 及 GSH-Px 亦高于对照组,但 MDA 低于对照组(P 均 < 0.05)。

3 讨论

目前认为慢性肾衰患者出现肾性贫血的主要原因为肾脏功能减退,生成 EPO 减少;同时红细胞渗

表 1 实验组和对照组治疗前后各检测指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | Hb (g/L) | HCT | SF (ng/ml) | TSAT (%) | MDA (nmol/L) | SOD ($\mu\text{g/ml}$) | GSH-Px (U/L) |
|--------|----------------------------|---------------------------|------------------------------|----------------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 实验组 | | | | | | | |
| 治疗前 | 73.5 ± 10.2 | 0.22 ± 0.01 | 134.78 ± 41.52 | 22.61 ± 5.25 | 7.11 ± 1.43 | 65.98 ± 8.63 | 61.99 ± 16.69 |
| 治疗 4 周 | 91.7 ± 11.4 ^{*△} | 0.27 ± 0.02 ^{*△} | 279.41 ± 91.45 ^{*△} | 28.02 ± 6.77 ^{*△} | 9.79 ± 1.95 [*] | 78.18 ± 7.38 ^{*△} | 64.92 ± 11.21 ^{*△} |
| 治疗 8 周 | 109.0 ± 13.3 ^{*△} | 0.31 ± 0.04 ^{*△} | 465.18 ± 93.43 ^{*△} | 32.66 ± 5.57 ^{*△} | 9.41 ± 1.33 ^{*△} | 76.24 ± 7.64 ^{*△} | 64.86 ± 13.63 ^{*△} |
| 对照组 | | | | | | | |
| 治疗前 | 74.9 ± 10.5 | 0.23 ± 0.03 | 126.28 ± 48.32 | 21.73 ± 5.15 | 6.77 ± 1.46 | 66.14 ± 8.72 | 60.86 ± 15.63 |
| 治疗 4 周 | 82.5 ± 12.1 [*] | 0.25 ± 0.02 [*] | 256.78 ± 86.07 [*] | 25.02 ± 5.21 [*] | 10.22 ± 1.87 [*] | 65.44 ± 6.28 | 60.94 ± 12.98 |
| 治疗 8 周 | 94.2 ± 13.1 [*] | 0.27 ± 0.04 [*] | 397.55 ± 100.92 [*] | 28.68 ± 6.38 [*] | 11.08 ± 1.76 [*] | 65.37 ± 7.55 | 59.83 ± 13.86 |

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

透脆性增加,生存时间缩短。近期大量的基础研究认为左卡尼汀对细胞膜有保护作用,其可通过增强红细胞膜的稳定性来延长红细胞的生存时间。Arduini 等^[1]认为左卡尼汀可稳定红细胞骨架结构,同时加强红细胞膜收缩蛋白和肌动蛋白的作用,从而影响红细胞膜的变形能力。也有学者认为左卡尼汀能加强 rhEPO 纠正肾性贫血,有效改善红细胞变形性和膜稳定性是左卡尼汀改善肾性贫血的机制之一^[2]。左卡尼汀在体内由肝、肾、脑合成,并可通过摄入富含左卡尼汀的一些食物得到补充。慢性肾衰时,体内合成左卡尼汀显著减少,另外患者多食欲不振,故从体外摄入左卡尼汀量也减少。同时由于左卡尼汀的分子量小,且不易与血清蛋白结合,故易在血透过程中被清除,故慢性肾衰并维持血透患者左卡尼汀可严重低于正常。因此,我们在纠正肾性贫血时加用左卡尼汀应有较好疗效。

氧化应激是指体内活性氧类自由基和活性氮类自由基因各种体内或体外因素含量增加,过多的自由基可直接引起生物膜脂质过氧化,并引起细胞大分子有机物变性,从而导致细胞凋亡^[3]。MDA 是体内超氧离子自由基攻击生物膜中的多价不饱和脂肪酸引发过氧化作用的毒性最终产物,是目前公认的

反映脂质过氧化的指标; GSH-Px 和 SOD 均是人体内重要的抗氧化酶,其活性降低提示机体抗氧化能力广泛受损^[4]。临床实验证实慢性肾衰患者体内氧类自由基和活性氮类自由基因明显增高,血透时给予静脉铁剂可使其进一步加剧^[5]。本研究结果显示,在治疗维持血透的肾性贫血患者时,加用左卡尼汀治疗可升高 GSH-Px 和 SOD,降低 MDA 水平,提示其能减轻静脉补铁引起的氧化应激作用。

参考文献:

[1] Arduini A, Holme S, Sweeney JD, et al. Addition of L-carnitine to additive solution-suspended red cells stored at 4 degrees C reduces in vitro hemolysis and improves in vivo viability [J]. Transfusion, 1997, 37(2): 166-174.
 [2] 夏季平, 袁发焕, 冯兵, 等. 左卡尼汀对血液透析患者红细胞变形性和膜稳定性的效应[J]. 重庆医学, 2008, 37(22): 2594-2595, 2597.
 [3] Pupim LB, Himmeifarb J, Memonagle E, et al. Influence of initiation of maintenance hemodialysis on biomarkers of inflammation and oxidative stress [J]. Kidney Int, 2004, 65(6): 2371-2379.
 [4] 张海燕, 梁伟, 杨铁城, 等. 不同铁剂对血液透析患者贫血、炎症及氧化应激状态的影响[J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(14): 2668-2671.
 [5] Chugh SN, Jain S, Agrawal N, et al. Evaluation of oxidative stress before and after haemodialysis in chronic renal failure [J]. J Assoc Physicians India, 2000, 48(10): 981-984.

(收稿日期: 2011-03-25)

• 告读者 •

2012 年《山东医药》读者、作者俱乐部招募

为了使《山东医药》杂志更贴近读者、作者,《山东医药》自 2009 年 1 月起建立“《山东医药》读者、作者俱乐部”以来,广大读者、作者积极参与、踊跃参加,取得了广泛的社会效益。目前,2012 年《山东医药》读者、作者俱乐部招募工作正在进行中。《山东医药》读者、作者俱乐部采取会员制,欲加入俱乐部的读者、作者请填写会员登记表后发回邮箱,并交纳会费 150 元/年。会员可享受以下权利:①赠阅《山东医药》北京编辑部全年杂志 1 套(12 期);②会员为第一作者投递至《山东医药》北京编辑部投稿邮箱(shandongyiyao2007@163.com)的论文均免收审稿费;③会员为第一作者的论文予以“快速通道”方式审稿,1 个月内反馈审稿结果,对于未予采用的稿件由本刊编委提出退稿理由或修改建议;④直接向编辑部负责人提出有关杂志质量、稿件处理及办刊经验等方面的建议或问题。编辑部负责人尽快给予答复,并选择部分内容在“读者·作者·编者”栏目刊登;⑤优先参加编辑部组织的优秀论文评选、医学论文写作技巧培训、继续医学教育等方面的活动。本次活动仅限于《山东医药》北京编辑部,特此说明。