

0000000000000990.

[14] Chamorro F, Briones C, Loézar C, et al. Corneal endothelial cell loss associated to phacoemulsification and ophthalmologist experience: prospective analysis of individual secondary data[J]. Medwave, 2018,18(6):e7314. DOI: 10.5867/medwave.2018.06.7314.

[15] 马烈, 刘芳, 顾丽萍, 等. 白内障超声乳化术中角膜内皮细胞损害的相关因素分析[J]. 国际眼科杂志, 2012, 12(1): 90-92. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2012.01.28.

[16] 陈少娜, 陈小权, 赖均伟. 白内障超声乳化手术对年龄相关性白内障患者角膜内皮细胞的影响[J]. 临床医学, 2017, 37(4): 102-103. DOI: 10.19528/j.issn.1003-3548.2017.04.048.

[17] 曹端荣, 龚静青, 金玲, 等. 白内障患者术后角膜内皮细胞计数减少的多因素分析[J]. 国际眼科杂志, 2018, 18(4): 716-719. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2018.4.31.

[18] 邹佳莹, 韩梅. 0.7 mm 切口与 2.65 mm 切口治疗年龄相关性白内障的术后视觉质量对比研究[J]. 吉林医学, 2020, 41(2):

326-328.

[19] 姚迅. 白内障微切口超声乳化手术对角膜内皮细胞的影响[J]. 湖北科技学院学报: 医学版, 2019, 33(1): 54-55. DOI: 10.16751/j.cnki.2095-4646.2019.01.0054.

[20] 苏文华, 李珣旖, 刘越, 等. 白内障超声乳化摘除术中灌注液瓶高度对角膜内皮的影响[J]. 当代医学, 2020, 26(14): 169-171. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2020.14.075.

[21] 时磊, 袁媛. 飞秒激光辅助超声乳化与微切口超声乳化白内障手术的疗效比较[J]. 国际眼科杂志, 2020, 20(4): 656-659. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.4.17.

[22] 袁媛, 彭华琮, 陈雅琼. 不同眼轴长度白内障患者术后视觉质量、眼高阶相差及角膜内皮组织变化的对比研究[J]. 临床眼科杂志, 2018, 26(5): 413-417. DOI: 10.3969/j.issn.1006-8422.2018.05.008.

(收稿日期: 2019-06-05)

(本文编辑: 谢意桃)

· 诊疗经验 ·

rhEPO 联合左卡尼汀治疗对尿毒症患者血清内皮素及心功能的影响

李东峰 王冬梅

湖北省洪湖市人民医院肾内科 433200

通信作者: 王冬梅, Email: wangdongmei8812@126.com

【摘要】 目的 探究重组人红细胞生成素(rhEPO)联合左卡尼汀治疗尿毒症患者肾性贫血的效果及对患者血清内皮素(ET)及心功能的影响。**方法** 将2017年10月至2018年10月湖北省洪湖市人民医院收治的300例尿毒症肾性贫血患者按随机数字表法分为观察组和对照组,各150例。两组均维持普通血液透析治疗,对照组给予rhEPO,观察组给予rhEPO联合左卡尼汀治疗,比较两组治疗前后Hb、红细胞压积(Hct)、ET水平变化及心功能指标改善情况,统计rhEPO用量,评价治疗效果,并记录不良反应发生率。**结果** 观察组治疗后Hb、Hct水平显著高于对照组,ET水平显著低于对照组,心功能指标改善情况显著优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组rhEPO用量明显少于对照组,治疗总有效率高于对照组,不良反应发生率低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 尿毒症患者采用rhEPO联合左卡尼汀治疗可有效纠正肾性贫血,减少对血管内皮细胞的损伤,改善心脏结构重塑,同时极大减少rhEPO用量,从而降低不良反应发生率,提高用药安全性。

【关键词】 尿毒症;重组人红细胞生成素;左卡尼汀;内皮素;心功能

DOI:10.3760/cma.j.cn431274-20190624-00744

早期研究发现尿毒症患者血浆中毒素物质干扰红细胞代谢及生成可导致肾性贫血,缩短红细胞寿命,是血液透析治疗的主要并发症之一,严重影响患者身体健康和生活质量^[1]。目前临床通常采用重组人红细胞生成素(rhEPO)治疗,该疗法是针对尿毒症肾性贫血患者缺乏肾促红细胞的致病机制着手治疗的^[2]。但部分患者可能出现rhEPO抵抗,治疗效果并不显著,且随剂量增加可导致顽固性高血压等不良反^[3]。近年有研究表明尿毒症患者体内内源性左卡尼汀合成较少,可导致体内红细胞寿命缩短,血液透析过程中出现肾性贫血、心功能受损等并发症^[4]。因此,在rhEPO治疗基础上适当联合左卡尼汀可能起到有效改善尿毒症患者

肾性贫血的作用。本研究就rhEPO联合左卡尼汀治疗尿毒症患者肾性贫血的效果及对患者血清内皮素(ET)及心功能的影响进行初步探究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年10月至2018年10月本院收治的300例尿毒症肾性贫血患者。纳入标准:(1)确诊为尿毒症,行血液透析治疗时间 ≥ 3 个月;(2)血红蛋白(Hb) < 80 g/L,红细胞压积(Hct) $< 25\%$;(3)患者及家属知情同意。排除标准:(1)入组前1个月内有输血、溶血、感染等情况;(2)严重营养不良、继发性甲状旁腺功能亢进、恶性肿瘤;(3)不可控制的高血压或严重心力衰竭;(4)正在接受其他治疗或服

用过可能影响本研究结果的药物。300 例患者根据随机数字表法分为观察组和对照组,各 150 例。观察组男 82 例,女 68 例;年龄 28~65(54.73±7.25)岁;原发病:肾小球肾炎 69 例,糖尿病肾病 28 例,高血压肾病 25 例,肾病综合征 15 例,多囊肾病 8 例,其他 5 例。对照组男 90 例,女 60 例;年龄 26~68(55.44±8.12)岁;原发病:肾小球肾炎 72 例,糖尿病肾病 24 例,高血压肾病 27 例,肾病综合征 12 例,多囊肾病 9 例,其他 6 例。本研究经本院医学伦理委员会批准,两组患者性别、年龄及原发病比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具可比性。

1.2 治疗方法 两组患者均维持普通血液透析治疗,并在治疗期间给予 80~120 U/kg rhEPO(上海科华生物药业有限公司,国药准字 S20043056)皮下注射,2~3 次/周,同时常规补充铁剂、叶酸、维生素等。观察组在对照组基础上给予左卡尼汀联合治疗,每次透析结束后静脉注射 2 g 左卡尼汀注射液(常州兰陵制药有限公司,国药准字 H20000543)+20 ml 0.9% 氯化钠溶液,治疗疗程为 3 个月。此外,治疗过程中严密监测患者的 Hb、Hct 水平,当 Hb > 100 g/L 或 Hct > 30% 时,在 rhEPO 原有基础上减量 1/4~1/3;若未达到以上标准,则将 rhEPO 剂量增加 15~30 U/kg,每周总剂量 < 220 U/kg。

1.3 观察指标 于治疗前后采集两组清晨空腹外周静脉血,采用血液分析仪检测 Hb、Hct 水平变化,采用酶联免疫法检测 ET 水平变化;采用 iE33 超声心动图检查仪(美国飞利浦公司)检测心功能指标[左心房前后径(LAD)、左心室收缩期内径(LVDs)、左心室舒张期内径(LVDd)]改善情况,

并统计治疗前、治疗 1、2、3 个月 rhEPO 用量变化。参照文献[5],将治疗效果分为显效(Hb 上升 ≥ 30 g/L, Hct 上升 $\geq 10\%$)、有效(Hb 上升 ≥ 15 g/L, Hct 上升 $\geq 5\%$)、进步(Hb、Hct 水平有上升,但未达以上标准)和无效(Hb、Hct 水平无改变,甚至病情加重)4 个等级,以显效+有效+进步为总有效。记录两组不良反应发生率。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 22.0 软件处理数据,计数资料以百分比表示,组间比较行 χ^2 检验;Hb、Hct、ET 水平、心功能指标及 rhEPO 用量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后 Hb、Hct 及 ET 水平比较 治疗前两组 Hb、Hct、ET 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组 Hb、Hct 水平均较治疗前上升,ET 水平较治疗前降低,且观察组改善程度更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 治疗前后心功能指标比较 治疗前两组心功能指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组 LAD、LVDs、LVDd 均较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 rhEPO 用量变化 治疗 1 个月时两组 rhEPO 用量比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 2、3 个月时观察组 rhEPO 用量均显著少于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 治疗效果比较 观察组治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 11.259, P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组尿毒症治疗前后 Hb、Hct 及 ET 水平、心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Hb(g/L)	Hct(%)	ET(pg/ml)	心功能指标(mm)		
					LAD	LVDs	LVDd
对照组	150						
	治疗前	66.33±9.57	22.74±2.41	265.04±85.82	34.55±1.10	34.93±1.22	58.88±1.58
	治疗后	95.71±12.59 ^a	25.58±2.72 ^a	168.38±52.38 ^a	33.29±1.03 ^a	33.39±1.02 ^a	56.42±1.47 ^a
观察组	150						
	治疗前	65.78±8.95	22.52±2.34	262.33±84.56	34.62±1.05	34.72±1.26	58.94±1.65
	治疗后	108.20±12.56 ^{ab}	31.86±3.45 ^{ab}	136.28±45.82 ^{ab}	31.23±0.85 ^{ab}	32.10±1.20 ^{ab}	54.58±1.24 ^{ab}

注:对照组给予重组人红细胞生成素(rhEPO)治疗,观察组给予 rhEPO 联合左卡尼汀治疗;Hct 为红细胞压积;ET 为内皮素;LAD 为左心房前后径;LVDs 为左心室收缩期内径;LVDd 为左心室舒张期内径;与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$

表 2 两组尿毒症治疗不同时点的 rhEPO 用量比较 (U, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗 1 个月	治疗 2 个月	治疗 3 个月
对照组	150	5 258±2 238	4 985±2 037	4 523±1 890
观察组	150	4 928±2 025	4 102±1 588	3 342±1 052
<i>t</i> 值		1.339	4.187	6.687
<i>P</i> 值		0.182	<0.001	<0.001

注:对照组给予重组人红细胞生成素(rhEPO)治疗,观察组给予 rhEPO 联合左卡尼汀治疗

表 3 两组尿毒症患者的治疗效果比较 例(%)

组别	例数	显效	有效	进步	无效	总有效
对照组	150	48(32.00)	37(24.67)	28(18.67)	37(24.67)	113(75.33)
观察组	150	63(42.00)	42(28.00)	30(20.00)	15(10.00)	135(90.00)

注:对照组给予重组人红细胞生成素(rhEPO)治疗,观察组给予 rhEPO 联合左卡尼汀治疗

2.5 不良反应发生率比较 观察组不良反应发生率低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 10.757, P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组尿毒症治疗期间的不良反应发生率比较 例(%)

组别	例数	肝功能异常	血压升高	发热	总不良反应
对照组	150	15(10.00)	9(6.00)	11(7.33)	35(23.33)
观察组	150	6(4.00)	4(2.67)	6(4.00)	16(10.67)

注:对照组给予重组人红细胞生成素(rhEPO)治疗,观察组给予 rhEPO 联合左卡尼汀治疗

3 讨论

肾脏是人体的主要排泄器官,通过清除体内代谢废物和毒素,排出身体内的废物和多余水分^[6]。而尿毒症患者由于肾结构损害及纤维化、肾功能进行性下降导致其肾脏功能几乎完全丧失,毒素在身体内大量蓄积,血液透析是目前治疗尿毒症的常用方法,可将人体血液引至透析器,通过弥散、对

流进行物质交换滤除体循环内的大、中分子毒性物质,起到一定肾脏替代作用,延长患者生存时间^[7]。但近年临床应用中发现尿毒症患者血浆中部分毒性物质可干扰红细胞的生成和代谢或由其他原因导致的肾脏促红细胞生成素(EPO)产生不足而引起贫血^[8]。还有部分学者认为尿毒症患者肾小球滤过率(GFR) < 30 ml/min 时一定伴有贫血,且随肾功能持续降低,贫血程度进一步加重^[9]。且多项研究证实,尿毒症患者的许多症状都与贫血相关,如疲倦乏力、厌食、体力下降、失眠、抑郁等,及时纠正患者肾性贫血可显著降低心血管事件发生风险^[10-11]。

近年来随着临床对肾脏疾病治疗水平的显著提高,关于肾性贫血的认识也取得了较大进展。多项研究指出,肾性贫血的主要原因是体内红细胞生成减少,EPO 相对不足,而 EPO 是促进骨髓红系祖细胞生长、繁殖、分化及成熟的主要刺激因子,在成人体内 85% 的内源性 EPO 由肾脏合成,正常情况下人血浆中 EPO 水平仅为 10 ~ 20 mU/ml,一般贫血时可达 100 倍以上^[8,12]。缺氧是 EPO 产生的主要刺激因素,当组织缺氧时,EPO 由肾脏产生,释放入血进入骨髓,刺激红母细胞分化与增生,使红细胞生成增多。但对于尿毒症患者而言,其肾功能衰竭,EPO 产生不足,导致红细胞生成减少。故临床上已将补充 EPO 作为治疗尿毒症肾性贫血的主要方法,rhEPO 便是一种可有效加强红细胞生成的体液性因子,可通过外源性补充纠正贫血^[13]。但临床治疗效果并不十分理想,有部分患者还出现了抵抗现象,进一步研究发现这可能与左卡尼汀缺乏有关^[14]。左卡尼汀是一种类维生素类营养素,主要源于食物摄入,肾小管重吸收、肉碱合成、组织内外转运等因素也可合成,可参与脂质代谢与能量产生。尿毒症患者由于肾功能损伤,左卡尼汀合成严重不足,再加上低蛋白饮食限制,使得左卡尼汀摄入减少,且在血液透析治疗过程中,左卡尼汀作为一种小分子物质会大量流失。体内左卡尼汀缺乏可导致 EPO 抵抗,也会在一定程度上因脂肪酸代谢障碍导致红细胞脆性增加,加快代谢速率,缩短红细胞寿命。因此近年来有许多学者主张采用左卡尼汀辅助治疗肾性贫血^[15]。本研究对尿毒症肾性贫血患者给予 rhEPO 联合左卡尼汀治疗,结果发现观察组治疗后 Hb、Het 水平显著高于对照组,ET 水平低于对照组,ET 是强大血管内皮缩血管物质,是反映血管内皮损伤的灵敏指标,此结果表明经过治疗可有效纠正肾性贫血,减少对血管内皮细胞的损伤。本研究观察组治疗后 LAD、LVDs、LVDd 心功能指标改善更明显,表明联合左卡尼汀还可以显著改善心脏结构的变化,改善心脏结构重塑的效果明显,因此可提高心脏功能。另外研究还显示,观察组 rhEPO 用量明显减少,治疗总有效率显著高于对照组,不良反应发生率显著低于对照组,表明联合左卡尼汀治疗可在确保治疗效果的同时极大减少 rhEPO 用量,从而降低大量应用 rhEPO 产生的不良反应,提高用药安全性,使临床学者与患者均可接受。

综上所述,rhEPO 联合左卡尼汀治疗尿毒症患者肾性贫血的效果明显,可有效纠正贫血,减轻心室重构,并通过减少 rhEPO 用药剂量,减轻患者胃肠道反应及肝肾功能负担,有利于患者身体机能的恢复,值得临床大力推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 郑斌, 万秀贤, 毕晓斐, 等. 不同透析方式下尿毒症患者贫血指标比较[J]. 广东医学, 2017, 38(23): 3644-3645, 3648. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2017.23.028.
- [2] de Oliveira WV, de Figueiredo RC, de Paula AS, et al. Study of association between interleukin-17 and interferon-gamma and recombinant human erythropoietin dose in patients undergoing peritoneal dialysis[J]. Cytokine, 2017, 96: 24-29. DOI: 10.1016/j.cyto.2017.02.019.
- [3] 张靖华, 王长安, 黑小杰. 还原型谷胱甘肽联合重组人促红素治疗尿毒症贫血患者的有效性与安全性[J]. 药物评价研究, 2017, 40(10): 1464-1467. DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.10.021.
- [4] 罗进辉. 左卡尼汀对尿毒症行维持性血液透析患者营养状况和心功能的影响[J]. 国际泌尿系统杂志, 2017, 37(4): 574-576. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4416.2017.04.027.
- [5] 张勇, 侯娟. 左卡尼汀联合促红细胞生成素治疗肾性贫血的疗效分析[J]. 临床肾脏病杂志, 2018, 18(3): 176-179. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2018.03.011.
- [6] 刘娜, 周露, 丁鲲, 等. 高通量血液透析对尿毒症患者微炎症及营养状态的影响[J]. 临床肾脏病杂志, 2017, 17(11): 667-670. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2017.11.006.
- [7] 王明波, 谭永顺, 王自良, 等. 血液透析对尿毒症患者 Treg 与 Th17 水平平衡的影响分析[J]. 重庆医学, 2018, 47(15): 2045-2047. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2018.15.019.
- [8] 曾聪. 透析患者贫血治疗的最新进展[J]. 中国血液净化, 2017, 16(1): 60-64. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2017.01.015.
- [9] 吴艳萍, 王小琴. 血液透析患者肾性贫血的维持性补铁方式研究[J]. 临床肾脏病杂志, 2017, 17(8): 482-485. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2017.08.007.
- [10] 王祎星, 马红珍. 肾性贫血的发生机制与治疗研究进展[J]. 浙江医学, 2018, 40(5): 537-540. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2018.40.5.2017-1980.
- [11] 石国娟, 马金荣, 梁真, 等. 尿毒症患者睡眠障碍研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22(17): 3398-3401. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2016.17.019.
- [12] 刁占帅, 徐以勇, 郭秀娟, 等. 口服补铁治疗尿毒症维持性血液透析肾性贫血临床研究[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(17): 195-196. DOI: 10.7619/jcmp.201717071.
- [13] 李晓燕, 冯要菊. 左卡尼汀联合促红细胞生成素纠正维持性血液透析患者肾性贫血的效果及对内皮素和左室重构的影响[J]. 药物评价研究, 2017, 40(4): 521-524. DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.04.016.
- [14] 宋鑫, 陈剑云, 魏立强, 等. 重组人促红细胞生成素联合铁剂应用于消化道肿瘤相关性贫血的研究[J]. 中国医师杂志, 2018, 20(1): 114-116. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2018.01.030.
- [15] 刘延. 促红素联合多糖铁复合物及左卡尼汀治疗维持性血液透析患者肾性贫血临床研究[J]. 河北医学, 2016, 22(4): 529-532. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2016.04.001.

(收稿日期: 2019-06-24)

(本文编辑: 熊力)