

促红细胞生成素联合左卡尼汀治疗慢性肾衰竭并贫血 30例

李春杰, 张均萍, 韩静, 董国玲

(河北省唐山市丰润区第二人民医院, 河北 唐山 064000)

摘要:目的 观察并比较单用促红细胞生成素或联合左卡尼汀治疗慢性肾衰竭所致贫血的疗效。方法 选取2011年1月至2012年12月慢性肾衰竭并贫血的患者60例,随机分为观察组和对照组,各30例。观察组应用促红细胞生成素联合左卡尼汀进行治疗,对照组仅选用促红细胞生成素进行治疗。观察比较两组患者治疗5个月后血常规、血红蛋白(Hb)水平达标时间和不良反应发生情况。结果 观察组患者Hb、红细胞计数(RBC)、血细胞压积(HCT)和网织红细胞(Rtc)水平均较对照组明显提高($P < 0.05$),患者Hb达标时间明显短于对照组($U_c = 2.78, P < 0.01$);观察组促红细胞生成素常见不良反应发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.10, P < 0.05$)。结论 促红细胞生成素联合左卡尼汀治疗肾性贫血,较单用促红细胞生成素起效更快、疗效更佳、不良反应发生率更低,值得临床推广。

关键词:慢性肾衰竭贫血;促红细胞生成素;左卡尼汀

中图分类号:R969.4;R973+.3

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2015)09-0091-02

慢性肾衰竭是肾内科临床的常见病之一,是慢性肾炎、慢性肾盂肾炎、肾病综合征等多种疾病发展的共同结局。贫血是慢性肾衰竭患者的常见合并症,部分患者血红蛋白(Hb)水平可下降至20~30 g/L,对患者的生命安全造成了严重威胁。笔者应用左卡尼汀联合促红细胞生成素对肾性贫血患者进行了治疗,取得较好效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2011年1月至2012年12月间在我院进行透析治疗且

符合要求的患者60例,均根据第7版《内科学》中诊断标准诊断为慢性肾衰竭,分期为尿毒症期;血红蛋白水平不超过70 g/L,且可排除慢性失血、造血功能异常等其他原因,能够确诊为慢性肾衰竭所致贫血;年龄20~75岁;进行透析治疗3个月以上,每周透析2~3次,每次4 h。排除合并肿瘤、严重脑血管疾病、高血压、糖尿病、呼吸系统疾病等可能影响疗效及预后的疾病,以及尿毒症所致贫血外合并其他可能导致贫血的疾病,并对本研究所用药物有应用禁忌证的患者。其中男36例,女24例;年龄28~75岁,平均(54.26±8.71)岁;病因为糖尿病肾病24例,慢性肾炎22例,高血

表2 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	感觉神经异常	口腔黏膜炎	白细胞减少	血小板减少	恶心呕吐	肝功能异常
试验组(n=40)	26(65.00)	10(25.00)	10(25.00)	15(37.50)	7(17.50)	8(20.00)
对照组(n=40)	29(72.50)	18(45.00)	21(52.50)	13(32.50)	9(22.50)	18(45.00)
χ^2 值	0.52	3.51	6.37	0.22	0.31	5.70
P	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05

世界第4,且目前发病率与死亡率仍呈上升趋势^[2]。在发展中国家,受到环境、诊疗技术等方面的限制,80%以上的结肠癌患者确诊时已属晚期。目前,化疗仍是治疗结肠癌的主要手段,但复发率极高,复发后再次对该患者使用铂类药物,60%以上会产生耐药性^[3],这也导致结肠癌5年整体生存率很低^[4]。因此,克服化疗耐药性,寻找最佳靶向治疗结肠癌的方案,对于晚期以及复发性结肠癌的治疗具有非常重要的意义。

临床常规使用的化疗药物主要有铂类、5-FU及其衍生物和拓扑异构酶抑制剂。奥沙利铂属于第3代铂类化疗药物,能与肿瘤DNA共价结合,从而干扰肿瘤DNA复制,最终抑制肿瘤细胞增殖,促进其凋亡;其优势在于毒性较前两代铂类药物较小、水溶性高、抗癌谱广、不良反应较轻等,且与顺铂耐药的肿瘤株无交叉耐药现象^[5]。

卡培他滨是新一代口服氟尿嘧啶类衍生物,它在经口服吸收后,可在肝脏内转化,在胸腺磷酸化酶(TP)的作用下转化为具有细胞毒性的5-FU,从而杀死细胞。由于肿瘤组织中TP活性通常较高,而正常组织中TP活性较低,因此正常组织受卡培他滨的影响就非常小,使药物的细胞毒作用具有一定的选择性和靶向性,并且降低了不良反应的发生^[6]。

临床对肿瘤进行化疗时,考虑的因素除了疗效,毒性及不良反应也是一个非常重要的影响因素^[7]。因此,采用两种或多种药物综合治疗,可避免单一药物高服药剂量后带来的副反应强烈的影

响,同时获得更好的治疗效果^[8]。本试验结果显示,奥沙利铂与卡培他滨联合应用比奥沙利铂与5-氟尿嘧啶联合应用,显著提高晚期结肠癌的临床治疗效果,且不良反应出现较少,是一种安全、有效的治疗晚期结肠癌的化疗方案,为结肠癌临床治疗研究和药物应用提供了新思路。但仍需进一步对远期疗效和预后进行观察分析,以及对详细机制的探究。

作者简介:徐建民(1965-),男,大学本科,副主任药师,主要从事医院药学工作,(电子信箱)b732249c@163.com。

参考文献:

- [1] 王吉林,唐洁婷,房静远. I-一期结肠直肠癌患者围手术期肝脏局部化疗对术后肝转移及生存率影响的Meta分析[J]. 中国癌症杂志,2010,20(8): 615-616.
- [2] Markowitz SD, Bertagnoli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer[J]. N Engl J Med, 2009, 361(1): 2 449-2 460.
- [3] 陈永胜,丁璐璐,张永辉,等. 江苏省启东市2001—2007年结肠直肠癌患者生存率分析[J]. 中国癌症杂志,2011,21(2): 134-138.
- [4] Voland C, Bord A, Péleraux A, et al. Repression of cell cycle-related proteins by oxaliplatin but not cisplatin in human colon cancer cells[J]. Mol Cancer Ther, 2006, 5(9): 2 149-2 157.
- [5] 郭东升,董柏年. 卡培他滨联合奥沙利铂治疗恶性结、直肠癌50例[J]. 中国药业,2012,21(7): 52-53.
- [6] 章峰. 奥沙利铂联合卡培他滨治疗大肠癌120例[J]. 中国药业,2013,22(3): 92-93.
- [7] 王运红. 卡培他滨联合奥沙利铂治疗晚期结肠癌的疗效观察[J]. 海南医学院学报,2011,7(4): 506-510.
- [8] 吴海静,张国楠. 化疗的副反应及其防治[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2008,24(9): 667-669.

(收稿日期:2014-09-19)

压肾小动脉硬化 8 例, 6 例原因不明。随机分为两组。观察组 30 例, 其中男 18 例, 女 12 例; 年龄 28 ~ 74 岁, 平均 (55.17 ± 8.20) 岁; 病因为糖尿病肾病 13 例, 慢性肾炎 10 例, 高血压肾小动脉硬化 3 例, 病因不明 4 例。对照组 30 例, 其中男 18 例, 女 12 例; 年龄 30 ~ 75 岁, 平均 (53.99 ± 7.99) 岁; 病因为糖尿病肾病 11 例, 慢性肾炎 12 例, 高血压肾小动脉硬化 5 例, 病因不明 2 例。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究已经本院伦理委员会研究通过, 所有入选患者在参与试验前均已知悉研究可能带来的收益与风险, 并签署知情同意书。

1.2 治疗方法

对照组患者采用费森尤斯 4008S 型血液透析机经前壁动静脉内瘘进行透析, 透析器均采用尼普洛 150G, 选用碳酸氢盐透析液, 透析液流量为 500 mL/min, 血流量为 200 ~ 250 mL/min, 透析时间为每次 4 h, 每周透析 2 ~ 3 次; 透析结束后给予患者重组人促红细胞生成素注射液 (商品名雪达升, 哈药集团生物工程有限公司, 国药准字 S20050090, 规格为每支 6 000 U) 3 000 U, 每 4 周监测 1 次患者血常规, 并根据患者 Hb 和血细胞压积 (HCT) 水平变化调整用量; 同时常规补充铁剂、叶酸、维生素等造血物质, 观察并对症处理并发症。观察组在对照组基础上加用注射用左卡尼汀 (商品名律定方, 瑞阳制药有限公司, 国药准字 H20041372, 规格为每支 1 g) 1.0 g, 于每次透析治疗后加入 0.9% 氯化钠注射液 10 mL 中缓慢静脉注射。

1.3 观察指标

观察患者治疗 5 个月后血常规、Hb 达标时间及不良反应发生情况。血常规主要比较 Hb、HCT 和网织红细胞 (Rtc) 水平。Hb 达标标准采用 2004 版《欧洲慢性肾衰竭患者贫血治疗最佳实践指南》^[1] 所列标准: Hb 达到 110 ~ 120 g/L 且不再下降。患者不良反应包括重组人促红细胞生成素和左卡尼汀常见不良反应情况, 其中促红细胞生成素常见不良反应包括一般反应 (头痛、低热、乏力、肌痛、关节痛和过敏反应等)、心脑血管反应 (血压升高、原有高血压加重、高血压脑病等)、血液系统反应 (血液黏度增高诱发脑血栓等)、肝功能异常等; 左卡尼汀常见不良反应包括胃肠道反应 (恶心、呕吐、腹泻等) 和口干。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行处理。计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料采用配对 t 检验, 等级资料采用秩和检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 1 至表 3。观察组促红细胞生成素常见不良反应发生率明显低于对照组 ($\chi^2 = 5.10, P < 0.05$)。

表 1 两组患者血常规指标改善情况比较 ($\bar{X} \pm s, n = 30$)

组别	Hb(g/L)	RBC($\times 10^{12}/L$)	HCT(%)	Rtc($\times 10^9/L$)
观察组	104.48 ± 17.95	3.29 ± 0.48	33.14 ± 3.97	25.35 ± 4.37
对照组	93.77 ± 18.44	3.87 ± 0.52	28.46 ± 4.06	21.42 ± 5.30
t 值	2.28	4.49	4.51	3.13
P 值	0.04	0.00	0.00	0.00

表 2 两组患者 Hb 达标时间比较 [例 (%), $n = 30$]

组别	1 月	2 月	3 月	4 月	5 月	Uc 值	P
观察组	0(0.00)	2(6.67)	14(46.67)	10(33.33)	4(13.33)	2.78	<0.01
对照组	0(0.00)	0(0.00)	5(16.67)	17(56.67)	8(26.67)		

3 讨论

肾性贫血的病因比较复杂, 包括: 肾脏损害导致的肾脏促红

表 3 两组患者常见不良反应情况比较 [例 (%), $n = 30$]

组别	促红细胞生成素				左卡尼汀	
	一般反应	心脑血管反应	血液系统反应	肝功能异常	口干	胃肠道反应
观察组	1(3.33)	0(0)	0(0)	1(3.33)	1(3.33)	2(6.67)
对照组	2(6.67)	2(6.67)	1(3.33)	3(10.00)	0(0)	0(0)

细胞生成素合成和分泌不足; 患者营养不良导致体内蛋白质含量不足, 引起 Hb 降低; 慢性肾衰竭晚期患者存在出血倾向, 导致体内红细胞和血红蛋白丢失过多; 患者体内蓄积的各种有毒代谢产物对红细胞的代谢造成干扰, 使红细胞寿命降低; 有毒物质抑制患者的骨髓造血功能, 使红细胞生成减少^[2]。其中促红细胞生成素合成和分泌不足是造成肾性贫血的最主要原因, 因此补充外源性促红细胞生成素一直被作为肾性贫血的主要治疗方法。促红细胞生成素是一种体液性细胞因子, 其化学本质为糖蛋白, 相对分子质量为 $(6 \sim 7) \times 10^4$, 可促进造血干细胞分化为红系造血干细胞, 并促进其发育成熟。促红细胞生成素的常见不良反应, 既包括与促进造血功能相关的高血压及其并发症、血栓, 也包括目前原因不明的肝功能异常以及头痛、低热、乏力等^[3]。

左卡尼汀又称左旋肉碱, 是哺乳动物能量代谢的必需物质, 主要作用为促进长链脂肪酸向线粒体内的转运, 为细胞代谢提供能量, 并促进代谢产物短链脂酰输出^[4]。对于慢性肾衰竭所致贫血患者, 左卡尼汀可减少红细胞内长链脂肪酸蓄积, 改善红细胞渗透脆性^[5]; 可增强肾脏球旁细胞的功能, 促进内源性促红细胞生成素的生成; 可影响红系造血干细胞细胞的包膜成分构成, 促进促红细胞生成素入胞发挥作用; 还可以发挥抗炎抗氧化作用, 抑制炎症因子的产生, 减少炎症对红系造血细胞和红细胞的破坏^[6]。通过上述作用, 左卡尼汀最终可以达到减少促红细胞生成素用量的作用^[7]。

本研究结果显示, 观察组患者 Hb、RBC、HCT、Rtc 4 项指标水平均明显优于对照组, 且 Hb 达标时间明显短于对照, 说明左卡尼汀联合促红细胞生成素的治疗作用优于单用促红细胞生成素且发挥治疗作用更快。在不良反应发生方面, 观察组患者促红细胞生成素常见不良反应的发生率明显低于对照组, 这是由于左卡尼汀的使用降低了促红细胞生成素的用量, 从而减少了促红细胞生成素相关不良反应的发生。综上所述, 左卡尼汀联合促红细胞生成素较单用促红细胞生成素治疗肾性贫血疗效更佳, 不良反应发生率更低, 值得临床推广。

参考文献:

- [1] Locatelli F, Aljama P, Bárány P, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure[J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19(Suppl 2): 1-47.
- [2] LIU Gang. The Clinical Observation of L-carnitine Combined with EPO Treated Maintenance Hemodialysis Renal Anemia[J]. Medical Innovation of China, 2013, 10(25): 121-122.
- [3] 陆美金. 左卡尼汀与促红细胞生成素联用治疗维持性血液透析肾性贫血临床分析[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(2): 238-239.
- [4] Eknoyan I, Lindberg JS. On the evolving nature of understanding dialysis-related disorders[J]. Am J Kidney Dis, 2006, 41(Suppl 4): 1-3.
- [5] 刘刚. 左卡尼汀联合促红素治疗维持性血液透析患者肾性贫血的临床观察[J]. 中国医学创新, 2013, 10(25): 121-122.
- [6] 张悦. 左卡尼汀联合辛伐他汀对维持性血液透析患者微炎症状态的影响[J]. 中国药业, 2013, 22(8): 49-50.
- [7] Lagonia ND. L-carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin[J]. Am J Kidney Dis, 2008, 26(5): 757-764.

(收稿日期: 2014-09-18)