

高通量血液透析联合左卡尼汀治疗维持性血液透析患者贫血研究

宋轻雷, 周光宇, 李雪, 李德天
中国医科大学附属盛京医院 肾内科 辽宁 沈阳 110004

[摘要] 目的 观察高通量血液透析(HFHD)联合左卡尼汀改善维持性血液透析(MHD)患者贫血的疗效及安全性。方法 将伴有贫血的MHD患者60例,按使用透析器不同和是否应用左卡尼汀随机分为4组,分别为A组(低通量血液透析)、B组(低通量血液透析+左卡尼汀)、C组(高通量血液透析)、D组(高通量血液透析+左卡尼汀),每组各15例。观察4组患者贫血治疗的效果及不良反应发生情况。结果 治疗后,A组患者贫血指标没有明显改善;B、C、D组患者贫血指标有所改善,与A组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。D组患者贫血指标较B、C组疗效显著,组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。D组患者发生不良反应少于A、B、C组,组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 高通量血液透析联合左卡尼汀治疗MHD患者贫血疗效显著,安全性高,值得推广。

[关键词] 高通量血液透析; 左卡尼汀; 维持性血液透析; 贫血

中图分类号: R692.5 文献标志码: A doi: 10.16680/j.1671-3826.2016.04.23 文章编号: 1671-3826(2016)04-0402-04

High-flux hemodialysis combined with L-carnitine treatment of maintenance hemodialysis patients with anemia

SONG Qing-lei, ZHOU Guang-yu, LI Xue, LI De-tian (Department of Urology Surgery, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

Abstract: Objective To explore the efficacy and safety of high-flux hemodialysis (HFHD) combined with L-carnitine treatment of maintenance hemodialysis (MHD) patients with anemia. **Methods** A retrospective study was performed on 60 cases of MHD patients with anemia. According to different dialysis methods and whether use L-carnitine or not, 60 cases were randomly divided into 4 groups with 15 cases in each group. There were Group A (low-flux hemodialysis group), Group B (low-flux hemodialysis + L-carnitine group), Group C (high-flux hemodialysis group) and Group D (high-flux hemodialysis + L-carnitine group). Clinical features such as treatment effect and the incidence of adverse reaction in 4 groups were observed and analyzed. **Results** After treatment, the anemia indicators in Group A were not improved, while those in Group B, C and D were improved statistically compared with those in Group A ($P < 0.05$). The curative effect in Group D was statistically better compared with group B and C ($P < 0.05$). The incidence of adverse reaction in Group D was statistically less than that in Group A, B and C ($P < 0.05$). **Conclusion** HFHD combined with L-carnitine for treating MHD patients with anemia has obvious curative effect and high safety, it's worth being clinical promoted.

Key words: High-flux hemodialysis; L-carnitine; Maintenance hemodialysis; Anemia

贫血是维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者的重要合并症,直接关系到MHD患者疾病进展及预后,与死亡率呈正相关。针对MHD患者贫血的主要原因,肾脏产生红细胞生成素(erythropoietin, EPO)减少^[1],目前,临床已广泛应用重组人促红素及铁剂治疗,取得良好的效果。然而,仍有部分患者在充足的EPO及铁剂的治疗下,贫血症状未得到缓解。国内外相关研究显示,单独应用高通量血液透析(high-flux hemodialysis,

HFHD)或左卡尼汀,对治疗MHD患者的贫血症状有明显改善,已成为治疗MHD患者贫血的新方法,但将两者联合使用,以改善贫血的临床报道尚少见^[2]。本研究旨在比较在使用EPO及铁剂的基础上,同时应用HFHD及左卡尼汀治疗MHD患者贫血的疗效与安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年1-12月在中国医科大学附属盛京医院行MHD治疗,并经规范化重组人促红细胞生成素及铁剂治疗,且转铁蛋白饱和度正常的贫血患者60例。其中,男性31例,女性29例,年龄19~70岁,平均(45.8±12.7)岁。原发

基金项目:卫生公益性行业科研专项合作项目(201002010)
第一作者:宋轻雷(1986-),女,辽宁沈阳人,医师,本科
通信作者:李德天, E-mail: lidetian126@163.com

病:慢性肾小球肾炎 26 例,糖尿病肾病 19 例,高血压肾病 8 例,多囊肾 2 例,其他 5 例。将患者按使用透析器的种类和是否应用左卡尼汀随机分为 4 组。其中 A 组(低通量血液透析) 15 例,男性 9 例,女性 6 例;平均年龄(44.7 ± 15.0)岁。B 组(低通量血液透析 + 左卡尼汀) 15 例,男性 8 例,女性 7 例;平均年龄(46.3 ± 8.1)岁。C 组(高通量血液透析) 15 例,男性 6 例,女性 9 例;平均年龄(46.3 ± 13.5)岁。D 组(高通量血液透析 + 左卡尼汀) 15 例,男性 8 例,女性 7 例;平均年龄(45.8 ± 14.1)岁。4 组患者性别、年龄、病史、生活史等一般资料及血红蛋白、红细胞计数、红细胞压积、血清肌酐、尿素氮、白蛋白、铁蛋白、血清铁、转铁蛋白饱和度、β₂ 微球蛋白、超敏 C 反应蛋白等实验室检查指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 纳入标准 (1) 规律透析时间 ≥ 3 个月; (2) 透析频率为每周 3 次,每次 4 h; (3) 血红蛋白值处于 60 ~ 100 g/L,红细胞压积 ≤ 30%; (4) 静脉注射重组人促红细胞生成素 180 IU/kg,每周 1 次,纳入前 4 周内,剂量无改变; (5) 转铁蛋白饱和度 20% ~ 55%; (6) 白蛋白 > 35 g/L; (7) PTH < 500 pg/ml; (8) 无出血性疾病,无急、慢性感染性疾病,无恶性肿瘤性疾病,入选前 1 个月无输血史,无叶酸及维生素 B₁₂ 的缺乏。于研究过程中不调整重组人促红细胞生成素及原补铁治疗。

1.3 方法 4 组患者均使用日本日机装 DBB-26、DBB-27 透析机、无糖碳酸氢盐透析液进行治疗。透析液离子浓度: Ca²⁺ 1.5 mmol/L, Na⁺ 138 mmol/L,

K⁺ 2.0 mmol/L^[3]。透析液温度 36℃ ~ 37℃,环境温度 22℃ ~ 24℃。透析参数: 血流速度 160 ~ 250 ml/min,透析液流速 500 ml/min。抗凝: 普通肝素。A 组患者给予费森尤斯 FX8 血液透析器透析。B 组患者给予 FX8 透析器透析,于每次透析结束后静脉注射左卡尼汀 1.0 g。C 组患者给予费森尤斯 FX60 血液透析器透析。D 组患者给予费森尤斯 FX60 血液透析器透析,于每次透析结束后静脉注射左卡尼汀 1.0 g。

1.4 疗效观察 分别于治疗前及治疗后第 1 个月、治疗后第 3 个月,在血液透析前抽取患者外周静脉血,测定血常规(红细胞计数、血红蛋白、红细胞容积)及生化(血清肌酐、尿素氮、β₂ 微球蛋白、超敏 C 反应蛋白)指标,比较各指标变化情况,同时观察不良反应的发生情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行处理。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间均数的比较采用 *t* 检验。4 组患者在治疗后第 1、3 个月与治疗前比较采用方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 红细胞计数、血红蛋白、红细胞压积变化情况 4 组患者治疗前,红细胞计数、血红蛋白、红细胞压积指标组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后第 1、3 个月,B、C 组患者上述指标高于 A 组同期,组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$); D 组患者高于 B、C 组同期。D 组患者在治疗后第 3 个月,上述指标均明显高于治疗后第 1 个月,组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 红细胞计数、血红蛋白、红细胞压积变化($\bar{x} \pm s$)

组别	红细胞计数 / × 10 ¹² · L ⁻¹			血红蛋白 / g · L ⁻¹		
	治疗前	治疗后第 1 个月	治疗后第 3 个月	治疗前	治疗后第 1 个月	治疗后第 3 个月
A 组 (n = 15)	2.71 ± 0.50	2.77 ± 0.42	2.79 ± 0.50	82.7 ± 12.60	83.16 ± 13.41	83.47 ± 13.64
B 组 (n = 15)	2.75 ± 0.24	2.86 ± 0.27 ^①	3.00 ± 0.21 ^①	83.2 ± 12.82	86.30 ± 11.43 ^①	89.51 ± 10.83 ^①
C 组 (n = 15)	2.69 ± 0.14	2.80 ± 0.73 ^{①③}	3.05 ± 0.69 ^{①③}	82.1 ± 13.14	85.96 ± 12.05 ^{①③}	90.02 ± 9.36 ^{①③}
D 组 (n = 15)	2.67 ± 0.46	3.05 ± 0.16 ^②	3.48 ± 0.26 ^{②④}	82.7 ± 12.87	90.16 ± 9.76 ^②	96.75 ± 8.91 ^{②④}

组别	红细胞压积 / %		
	治疗前	治疗后第 1 个月	治疗后第 3 个月
A 组 (n = 15)	25.03 ± 3.54	25.14 ± 3.86	26.03 ± 4.88
B 组 (n = 15)	25.55 ± 3.75	27.58 ± 4.27 ^①	29.25 ± 3.47 ^①
C 组 (n = 15)	25.17 ± 3.81	27.28 ± 4.55 ^{①③}	29.36 ± 3.71 ^{①③}
D 组 (n = 15)	24.93 ± 4.16	28.24 ± 3.79 ^②	31.59 ± 4.12 ^{②④}

注:与 A 组比较,^① $P < 0.05$;与 B、C 组比较,^② $P < 0.05$;与 B 组比较,^③ $P > 0.05$;与 D 组治疗后第 1 个月比较,^④ $P < 0.05$

2.2 血清肌酐、尿素氮、β₂ 微球蛋白、超敏 C 反应蛋白变化情况 4 组患者治疗前,血清肌酐、尿素氮、β₂ 微球蛋白、超敏 C 反应蛋白指标组间比较,

差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后第 3 个月,C、D 组上述指标均低于 A、B 组,组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);且 D 组低于 C 组,差异有

统计学意义 ($P < 0.05$)。D 组患者在治疗后第 3 个月 β_2 微球蛋白、超敏 C 反应蛋白低于治疗后第 1 个月,组间比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2、3。

表 2 治疗前后血清肌酐、尿素氮变化($\bar{x} \pm s$)

组别	血清肌酐/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$			尿素氮/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$		
	治疗前	治疗后第 1 个月	治疗后第 3 个月	治疗前	治疗后第 1 个月	治疗后第 3 个月
A 组 ($n=15$)	832.71 ± 103.00	828.15 ± 96.00	826.63 ± 76.00	24.74 ± 8.69	23.46 ± 7.91	23.12 ± 6.52
B 组 ($n=15$)	831.26 ± 109.00	829.37 ± 87.00	812.40 ± 69.00	24.42 ± 7.37	24.43 ± 7.73	23.96 ± 5.07
C 组 ($n=15$)	829.38 ± 112.00	792.69 ± 89.00 ^①	766.31 ± 59.00 ^①	25.65 ± 7.14	20.49 ± 6.98 ^①	18.71 ± 6.75 ^①
D 组 ($n=15$)	833.89 ± 105.00	776.19 ± 92.00 ^{①②}	741.23 ± 52.00 ^{①②③}	25.37 ± 8.31	19.65 ± 7.13 ^{①②}	17.25 ± 5.38 ^{①②③}

注:与 A、B 组比较,^① $P > 0.05$;与 C 组比较,^② $P > 0.05$;与 D 组治疗后第 1 个月比较,^③ $P > 0.05$

表 3 治疗前后 β_2 微球蛋白、超敏 C 反应蛋白变化($\bar{x} \pm s$)

组别	β_2 微球蛋白/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$			超敏 C 反应蛋白/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$		
	治疗前	治疗后第 1 个月	治疗后第 3 个月	治疗前	治疗后第 1 个月	治疗后第 3 个月
A 组 ($n=15$)	19.17 ± 8.72	19.37 ± 8.64	20.01 ± 9.51	2.34 ± 1.73	2.45 ± 1.98	2.56 ± 2.01
B 组 ($n=15$)	20.45 ± 9.33	20.17 ± 8.97	3.20 ± 0.21	2.76 ± 2.10	2.89 ± 2.11	2.71 ± 1.98
C 组 ($n=15$)	20.03 ± 8.69	18.45 ± 8.74 ^①	3.35 ± 0.69 ^①	3.09 ± 2.86	2.69 ± 2.47 ^①	2.06 ± 1.49 ^①
D 组 ($n=15$)	19.82 ± 8.46	17.23 ± 7.81 ^{①②}	3.58 ± 0.26 ^{①②③}	2.61 ± 2.03	2.11 ± 1.53 ^{①②}	1.63 ± 1.31 ^{①②③}

注:与 A、B 组比较,^① $P < 0.05$;与 C 组比较,^② $P < 0.05$;与 D 组治疗后第 1 个月比较,^③ $P < 0.05$

2.3 不良反应 本研究观察患者 60 例 共行 2 340 例次血液透析治疗 治疗过程中出现不良反应 12 例次,经对症处理后,症状好转,无人退出研究。其中, A 组患者有 4 例次出现不良反应(头痛、恶心、呕吐 3 例,一过性皮肤瘙痒 1 例),B 组患者出现 2 例次不良反应(头痛),C 组患者出现 5 例次不良反应(头痛 3 例,头痛、恶心、呕吐 2 例),D 组患者出现 1 例次不良反应(头痛)。D 组不良反应发生率明显低于 A、B、C 组,组间比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

对于 MHD 患者,贫血严重影响着患者的生存质量和生存率,其发生与肾脏产生 EPO 相对缺乏、尿毒症毒素及红细胞生成素抑制因子的存在、红细胞脆性增加寿命缩短等有关。随着重组人促红细胞生成素及铁剂的规范应用,大部分 MHD 患者的贫血症状能够得到明显改善,但仍有部分患者在规律使用重组人促红细胞生成素及铁蛋白等指标正常的情况下,贫血未能缓解。近年来,人们开始探索通过改变透析方法和改善能量代谢来纠正 MHD 患者贫血状态。Ayli 等^[3] 观察发现, HFHD 可在重组人促红细胞生成素剂量未增加的情况下使血红蛋白增加。杜丰、何等^[4-5] 研究发现,左卡尼汀可通过改善蛋白质代谢、稳定细胞膜等机制,增强骨髓造血功能并延长红细胞寿命。本研究旨在观察 HFHD 联合左卡尼汀对改善 MHD 患者贫血的疗效及安全性。

MHD 患者体内存在干扰红细胞生成及代谢的

尿毒症毒素,如小分子毒素(肌酐等)及中、大分子毒素(β_2 微球蛋白、超敏 C 反应蛋白等)。普通透析治疗无法有效清除中、大分子毒素,而多项研究发现,中、大分子毒素清除不充分,是引起 MHD 患者并发症的重要原因之一^[6]。HFHD 使用高通量血液透析器,通过弥散、对流、吸附 3 种方式清除溶质,且透析膜孔径大、通透性高、对溶质吸附力强,能有效清除中、大分子毒素。本研究显示,C 组较 A 组、D 组较 B 组患者的贫血指标均于治疗后明显好转,考虑 HFHD 改善贫血的机制为:(1)清除体内可抑制骨髓红系分化、降低 EPO 疗效、影响红细胞生成、增加红细胞破坏的物质^[7],如 β_2 微球蛋白、PTH 等;(2)清除炎症因子,改善内环境,减少其对促红细胞生成素的抑制及抵抗作用,提高促红细胞生成素的疗效,而改善贫血^[8-10]。

左卡尼汀为体内的小分子物质,可被透析治疗清除,但其是长链脂肪酸进入线粒体进行 β 氧化所必须的物质,参与机体多种代谢过程。本研究中,D 组较 C 组、B 组较 A 组患者贫血指标于治疗后也有好转。考虑左卡尼汀改善贫血的机制为:改善细胞代谢、抗氧化应激^[11]、促进白蛋白合成等作用^[12],可有效保护红细胞^[13-14]。于透析治疗后给予左卡尼汀能改善患者营养状态、减轻体内氧化应激反应和改善慢性炎症状态,从而保护红细胞弹性,延长红细胞存活时间^[15-16]。

(下转第 407 页)

Med 2007 20(1):103-111.

[7] McKeage K ,Plosker GL. Zoledronic acid: a pharmacoeconomic review of its use in the management of bone metastases [J]. Pharmacoeconomics 2008 26(3):251-268.

[8] Fontanella C ,Fanotto V ,Rihawi K ,et al. Skeletal metastases from breast cancer: pathogenesis of bone tropism and treatment strategy [J]. Clin Exp Metastasis 2015 32(8):819-833.

[9] Ju DG ,Yurter A ,Gokaslan ZL ,et al. Diagnosis and surgical management of breast cancer metastatic to the spine [J]. World J Clin Oncol 2014 5(3):263-271.

[10] Mundy GR. Metastasis to bone: causes ,consequences and therapeutic opportunities [J]. Nat Rev Cancer 2002 2(8):584-593.

[11] Weinfurt KP ,Trucco SM ,Willke RJ ,et al. Measuring agreement between patient and proxy responses to multidimensional health-related quality-of-life measures in clinical trials. An application of psychometric profile analysis [J]. J Clin Epidemiol 2002 ,55(6):608-618.

[12] Oefelein MG ,Ricchiuti VS ,Conrad PW ,et al. Clinical predictors of androgen-independent prostate cancer and survival in the prostate-specific antigen era [J]. Urology 2002 60(1):120-124.

[13] Hansen BH ,Keller J ,Laitinen M ,et al. The Scandinavian Sarcoma Group Skeletal Metastasis Register. Survival after surgery for

bone metastases in the pelvis and extremities [J]. Acta Orthop Scand Suppl 2004 75(311):11-15.

[14] Liu J ,Huang W ,Zhou R ,et al. Bisphosphonates in the treatment of patients with metastatic breast ,lung ,and prostate cancer: a Meta-analysis [J]. Medicine(Baltimore) 2015 94(46):e2014.

[15] Hortobagyi GN ,Theriault RL ,Porter L ,et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group [J]. N Engl J Med ,1996 335(24):1785-1791.

[16] Hortobagyi GN ,Theriault RL ,Lipton A ,et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group [J]. J Clin Oncol 1998 16(6):2038-2044.

[17] Rosen LS ,Gordon D ,Kaminski M ,et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized ,double-blind ,multicenter ,comparative trial [J]. Cancer 2003 98(8):1735-1744.

(收稿日期:2015-12-30; 修回日期:2016-01-04)

(上接第 404 页)

比较 4 组患者不良反应发生率可以发现 ,D 组患者不良反应发生率明显低于 A、B、C 组($P < 0.05$)。考虑这与联合 HFHD 高效清除炎症介质及左卡尼汀有效改善细胞能量代谢、抗氧化应激等作用有关。因此得出 HFHD 联合左卡尼汀可在提升治疗贫血效果的同时避免不良反应的发生^[17]。此外 ,本研究还发现 ,C、D 组患者的血清肌酐及尿素氮明显低于 A、B 组患者 ,组间比较 ,差异有统计学意义($P < 0.05$) ,提示高通量血液透析较普通血液透析对小分子物质具有更强的清除能力。

综上所述 ,高通量血液透析联合左卡尼汀对改善维持性血液透析患者贫血症状具有更为突出的疗效 ,该效果随着治疗时间延长而更加显著 ,并且具有更高的安全性 ,值得临床推广。

参考文献:

[1] 王海燕. 肾脏病学 [M]. 第 3 版. 北京: 人民出版社 2001:1398.

[2] Schneider A ,Drechsler C ,Krane V ,et al. The effect of high-flux hemodialysis on hemoglobin concentrations in patients with CKD: results of the MINOXIS study [J]. Clin J Am Soc Nephrol 2012 ,7(1):52-59.

[3] Ayli D ,Ayli M ,Azak A ,et al. The effect of high-flux hemodialysis on renal anemia [J]. J Nephrol 2004 17(5):701-706.

[4] 杜 丰 ,王艳秋 ,苏雪松 ,等. 左卡尼汀联合促红细胞生成素治疗维持性血液透析患者肾性贫血 [J]. 实用药物与临床 2010 ,13(2):113-114.

[5] 何 平 ,苏晓晓 ,李德天. 左卡尼汀联合促红细胞生成素改善

MHD 患者贫血及营养状态的疗效 [J]. 实用药物与临床 2013 ,16(5):397-398.

[6] Locatelli F ,Martin-Malo A ,Hannedouche T ,et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients [J]. J Am Soc Nephrol 2009 20(3):645-654.

[7] 龚德华 ,季大玺 ,陈惠萍 ,等. 高通量维持性血液透析患者甲状旁腺素水平及骨代谢的变化 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志 ,2001 10(4):317-321.

[8] 陈江华 ,何 强 ,徐 莹. 维持性血液透析患者微炎症状态的认识与防治 [J]. 中华肾脏病杂志 2005 21(2):117-118.

[9] 蔡 砺 ,刘惠兰 ,吴 华 ,等. 高通量血液透析可以有效地清除 β_2 微球蛋白和改善维持性血液透析患者的慢性炎症状态 [J]. 中国血液净化 2010 9(1):25-28.

[10] 侯 佳. 高通量血液透析临床研究进展 [J]. 新疆医学 2011 ,41(7):63-67.

[11] Di Iorio BR ,Guastaferrro P ,Cillo N ,et al. Effect of L-carnitine administration on erythropoietin use in thalassemic minor haemodialysis patients [J]. Nephrol Dial Transplant 2007 22(3):954-955.

[12] Pertosa G ,Grandaliano G ,Simone S ,et al. Inflammation and carnitine in hemodialysis patients [J]. J Ren Nutr 2005 15(1):8-12.

[13] Calvani M ,Benatti P ,Mancinelli A ,et al. Carnitine replacement in end-stage renal disease and hemodialysis [J]. Ann N Y Acad Sci 2004 1033:52-66.

[14] Schiffli H. High-flux dialyzers ,backfiltration ,and dialysis fluid quality [J]. Semin Dial 2011 24(1):1-4.

[15] Nikolaos S ,George A ,Telemachos T ,et al. Effect of L-carnitine supplementation on red blood cells deformability in hemodialysis patients [J]. Ren Fail 2000 22(1):73-80.

[16] Francisco RC ,Aloha M ,Ramon PS. Effect of high-efficiency post-dilution online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis on serum phosphorus and cardiac structure and function in patients with end-stage renal disease [J]. International Urology & Nephrology 2013 45(5):1373-1378.

[17] 徐丰博 ,孙 懿 ,刘惠兰. 高通量血液透析对维持性血液透析患者微炎症状态的影响 [J]. 中国血液净化 2011 10(3):133-135.

(收稿日期:2016-01-27; 修回日期:2016-04-07)