

左卡尼汀联合重组人促红细胞生成素治疗肾性贫血的疗效观察

韦小红

(广西崇左市人民医院肾内科, 崇左市 532200, E-mail: azh2005@163.com)

【摘要】 目的 观察左卡尼汀联合重组人促红细胞生成素(EPO)治疗肾性贫血的临床疗效。方法 将维持性血液透析半年以上的46例患者随机分为观察组24例和对照组22例。对照组给予重组人EPO皮下注射及常规辅助治疗(铁剂、叶酸、维生素B₁₂等),观察组在上述治疗基础上加用左卡尼汀静脉注射。观察两组治疗前及治疗12周时血红蛋白(Hb)、红细胞压积(HCT)、血清白蛋白(ALB)的变化以及重组人EPO的每周用量、治疗期间不良反应情况。结果 治疗12周后,两组Hb、HCT、ALB均有明显改善($P < 0.05$),但观察组各指标的改善程度均明显优于对照组($P < 0.05$);治疗后观察组重组人EPO每周用量明显低于对照组($P < 0.05$),高血压发生率低于对照组($P < 0.05$)。结论 左卡尼汀与重组人EPO联用治疗肾性贫血可明显提高患者Hb、HCT及ALB水平,减少重组人EPO的用量及其相关高血压的发生率。

【关键词】 肾性贫血;血液透析;左卡尼汀;重组人促红细胞生成素

【中图分类号】 R 556.9

【文献标识码】 A

【文章编号】 0253-4304(2013)09-1218-03

DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2013.09.36

肾性贫血是慢性肾衰竭患者常见并发症,其主要发病原因是促红细胞生成素(EPO)缺乏及红细胞寿命缩短^[1]。临床上一些肾性贫血患者在应用EPO治疗后效果仍不理想,考虑可能与左卡尼汀(左旋肉碱)缺乏有关。左卡尼汀在保持红细胞膜稳定性方面具有重要作用,在维持性血液透析时患者体内左卡尼汀会明显减少或缺乏,进而造成红细胞脆性增高、寿命缩短,导致肾性贫血的发生^[2]。因此,我们联合应用左卡尼汀与重组人EPO治疗维持性血液透析肾性贫血24例,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2011年1月至2012年10月在本院血液净化中心进行维持性血液透析半年以上的患者46例,血红蛋白(Hb)均 < 80 g/L、红细胞压积(HCT)均 $< 25\%$ 、血清白蛋白(ALB)均 < 35 g/L,且无铁、叶酸、维生素B₁₂缺乏,未合并有顽固性高血压、严重继发性甲状旁腺机能亢进以及感染、出血或溶血、妊娠、恶性肿瘤等。患者在接受本组治疗前4周内均未接受输血、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、EPO等药物治疗。按照随机数字表法将患者随机分为观察组和对照组。观察组24例,其中男14例,女10例;年龄23~73(53.2 ± 12.8)岁;原发性慢性肾小球肾炎13例,高血压肾病6例,糖尿病肾病3例,先天性多囊肾2例。对照组22例,男12例,女10例;年龄21~72(52.3 ± 13.4)岁;原发性慢性肾小球肾炎12例,高血压肾病5例,糖尿病肾病4例,先

天性多囊肾1例。两组性别、年龄、疾病构成等情况比较,差异无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法 两组患者均常规给予铁剂、叶酸、维生素B₁₂等辅助治疗,同时应用重组人EPO(商品名:怡宝,上海凯生物医药有限公司生产),剂量为 $100 \sim 150 \text{U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{周}^{-1}$),分2~3次皮下注射,患者Hb ≥ 100 g/L、HCT $\geq 30\%$ 后减量,使Hb和HCT分别维持在 $100 \sim 120$ g/L和 $30\% \sim 35\%$ 的范围。观察组在上述治疗基础上加用左卡尼汀(商品名:盖雷,湖南一格制药有限公司生产),剂量为 1.0 g/次,加入20ml生理盐水中,于每次血液透析后静脉注射,共治疗12周。

1.3 观察项目 观察并记录两组患者治疗前及治疗12周后Hb、HCT、ALB的变化,以及重组人EPO的每周用量,同时观察两组治疗期间不良反应发生情况。以治疗后血压升高 $> 30/15$ mmHg为血压升高的标准。

1.4 统计学分析 数据均运用SPSS 13.0统计学软件进行处理,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用 t 检验;计数资料用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后Hb、HCT、ALB的变化 治疗12周后,两组患者Hb、HCT、ALB均有明显提高($P < 0.05$),观察组Hb、HCT、ALB的改善程度均明显优于对照组($P < 0.05$)。见表1。

表 1 两组治疗前后 Hb、HCT、ALB 的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Hb(g/L)			HCT(%)			ALB(g/L)		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
观察组	24	58.72 ± 7.62	99.25 ± 11.08 [△]	40.53 ± 4.27	18.34 ± 1.59	32.66 ± 3.47 [△]	13.68 ± 1.06	30.15 ± 2.44	37.16 ± 4.75 [△]	7.01 ± 0.83
对照组	22	59.13 ± 7.81	83.46 ± 9.47 [△]	24.35 ± 3.81 [△]	18.29 ± 1.42	28.95 ± 3.12 [△]	9.34 ± 0.78	30.37 ± 2.52	34.64 ± 3.83 [△]	4.27 ± 0.51
t 值		0.642	3.519	6.485	0.317	2.283	3.716	0.274	3.159	2.148
P 值		0.418	0.017	0.000	0.665	0.039	0.016	0.746	0.028	0.031

注: 与治疗前相比, [△]P < 0.05

2.2 两组重组人 EPO 用量的比较 治疗开始时, 观察组和对照组重组人 EPO 每周用量分别为(132.62 ± 20.71) U/kg 和(131.54 ± 19.27) U/kg, 差异无统计学意义(t = 1.016, P = 0.193); 治疗后在维持 Hb、HCT 水平的情况下, 观察组重组人 EPO 每周用量为(81.65 ± 14.21) U/kg, 对照组用量为(117.39 ± 17.52) U/kg, 两组比较差异有统计学意义(t = 5.114, P = 0.001)。

2.3 两组不良反应比较 观察组治疗期间发生轻度胃肠道不适 3 例(12.50%), 对照组 2 例(9.09%), 两组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.138, P = 0.771$), 均无需特殊处理而自行好转; 观察组治疗后血压升高 2 例(8.33%), 对照组 7 例(31.82%), 两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.023, P = 0.045$)。

3 讨论

EPO 分泌相对或绝对不足是肾性贫血的主要原因之一, 以往采用补充外源性 EPO 的方法已成功治疗肾性贫血, 但仍有研究发现部分患者存在 EPO 低反应性或 EPO 抵抗及血压升高的现象^[3], 这可能与肾性贫血的另一主要原因即左卡尼汀的缺乏有关。左卡尼汀是机体能量代谢需要的一种氨基酸衍生物, 其主要来源于食物, 由于慢性肾衰患者从饮食中摄入肉碱或肾脏生成减少等原因, 患者发生肉碱代谢障碍, 尤其是维持性血液透析时的肉碱缺乏及 EPO 在促红细胞生成过程中消耗大量左卡尼汀, 从而导致机体中左卡尼汀的缺乏^[4], 进而造成严重代谢紊乱、红细胞脆性增高和寿命缩短, 同时还会引起机体对 EPO 产生抵抗作用, 最终导致单纯应用 EPO 补充的方法疗效不佳。

研究发现应用左卡尼汀可有效改善机体白蛋白合成、稳定红细胞膜、提高 HCT 及降低 EPO 用量, 明显改善维持性血液透析患者的肾性贫血, 尤其适用于有 EPO 抵抗或应用 EPO 疗效不佳的患者^[5]。本研究中应用左卡尼汀与重组人 EPO 联合治疗肾性贫血, 并与单纯应用重组人 EPO 治疗进行比较, 经过 12 周的治疗后, 两组患者的 Hb 和 HCT 水平均呈上升趋势, 与治疗前相比差异有统计学意义, 而且观察组 Hb

和 HCT 上升的幅度要显著大于对照组, 而且治疗后在维持 Hb、HCT 水平的前提下, 观察组重组人 EPO 每周用量也明显低于对照组, 差异有统计学意义(P < 0.05), 说明左卡尼汀可提高 EPO 疗效, 纠正贫血作用更佳, 这也大多数临床报道^[6-7] 结论是一致的。其机制可能有以下几方面: (1) 左卡尼汀减少了红细胞膜脂质成分, 降低红细胞脆性, 提高了红细胞对应激的抵抗能力, 从而延长其寿命; (2) 左卡尼汀可增加维持性血液透析患者的脂肪酸转运和氧化磷酸化, 增强 Na⁺-K⁺-ATP 酶的活性, 从而提高红细胞膜的稳定性及 HCT 水平; (3) 左卡尼汀自身的抗氧化自由基作用能减少血透时氧化应激对红细胞膜的损害; (4) 通过对骨髓红细胞系列祖细胞的作用来提高 EPO 受体的敏感度, 从而增强 EPO 临床疗效^[8]; (5) 此外, 左卡尼汀还可通过降低 CRP、IL-1、TNF- α 等炎症因子水平来缓解微炎症状态, 从而进一步改善肾性贫血^[8]。

血压升高是 EPO 的主要不良反应之一, 且其发生率可随着 EPO 使用剂量的增加而上升^[9]。本研究中观察组血压升高的发生率明显低于对照组, 差异有统计学意义(P < 0.05), 这可能与左卡尼汀减少了重组人 EPO 用量有关, 但关于左卡尼汀本身是否具有直接的降低血压的作用目前尚无定论, 还有待于深入研究证实。

综上所述, 左卡尼汀与重组人 EPO 联合应用不仅可明显提高患者 Hb、HCT、ALB 水平, 改善维持性血液透析患者肾性贫血, 还能减少重组人 EPO 的使用剂量, 降低了 EPO 相关性高血压发生率, 为维持性血液透析患者肾性贫血的临床治疗提供了一种较为理想的选择方案。

参 考 文 献

- [1] 关翠莲, 张宇, 尹昌浩. 左卡尼汀与促红细胞生成素联合治疗肾性贫血疗效观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(12): 103.
- [2] 甘晓英, 吴静, 吴琼. 重组人促红素注射液联合左卡尼汀治疗血液透析患者肾性贫血的疗效[J]. 实用临床医学 2012, 13(5): 22-101.

(下转第 1234 页)

表2 妊娠期糖尿病孕妇围产儿并发症比较(n, %)

组别	n	巨大儿	胎儿生长受限	胎儿窘迫	新生儿窒息	新生儿低血糖
A组	137	2(1.46)	1(0.073)	15(10.95)	2(1.46)	10(7.30)
B组	59	5(8.47)	4(6.78)	11(18.64)	4(6.78)	31(52.54)
χ^2 值		5.892	6.147	2.123	2.345	50.181
P 值		0.015	0.013	0.145	0.126	0.000

3 讨论

持续高血糖状态可导致机体出现广泛的血管病变,使得小血管痉挛、变窄,组织供血减少,更易发生妊娠期高血压疾病;糖尿病合并微血管病变,可影响胎儿发育,造成宫内生长受限^[2]。血糖未能控制的孕妇在孕期及分娩后易发生感染;胎儿高血糖导致的高渗性利尿可使胎儿尿液排出增多,引起羊水过多,容易发生胎膜早破、早产;孕妇体内血糖代谢异常使得大量的糖通过胎盘到达胎儿体内,通过血循环,刺激胎儿的胰岛B细胞分泌,导致高胰岛素血症,促进脂肪、蛋白质合成、抑制脂肪分解作用,导致胎儿躯干过度发育,巨大儿的产生^[3];高胰岛素血症还可能引起肺表面活性物质合成被抑制,导致糖尿病患儿肺成熟较正常胎儿延迟,更易出现胎儿窘迫、新生儿窒息^[4]。在妊娠期糖尿病患者中,巨大儿、羊水过多、胎儿生长受限、妊娠高血压疾病等并发症出现机会增多,导致剖宫产率、产后出血、产褥感染发生率增高。本研究显示,妊娠期糖尿病患者发生母儿不良的围产期结局的概率增高,其中妊娠期高血压病、羊水过多、剖宫产率、产后出血、产褥感染的发生率方面,血糖控制不良孕妇的发生率显著高于血糖控制良好孕妇($P < 0.05$)。在围产儿并发症方面,血糖控制不良孕妇发生巨大儿、胎儿生长受限、新生儿窒息、新生儿低血糖的概率也显著高于血糖控制良好组($P < 0.05$)提示妊娠期糖尿病增加了母亲、胎儿围产期不良结局的发生率。

本研究提示,血糖控制良好可明显降低妊娠期糖

尿病孕妇和围生儿多种并发症的发生,改善围生儿预后。在研究中我们发现,确诊妊娠期糖尿病后,并非每位患者都能遵照医嘱进行血糖控制,这与患者受教育程度、对疾病的认知、家庭的支持有重要的关系,所以对孕妇及其家属进行健康宣教非常重要,通过对疾病的认识,增加了孕妇治疗的依从性,使孕妇自觉地将血糖水平维持在正常水平。

综上所述,妊娠期糖尿病孕妇、围生儿并发症发生率增高,对母婴健康造成严重威胁。孕期应对孕妇进行糖尿病筛查,及时诊断妊娠期糖尿病,控制血糖,加强监护,适时终止妊娠,可有效降低母婴并发症,改善预后,获得良好的妊娠结局。

参 考 文 献

- [1] 马士侠,姚洁,丛林. 三种妊娠期糖尿病诊断标准在临床中的诊断价值[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(16): 2548-2550.
- [2] Gabbe SG, Graves CR. Management of diabetes mellitus complicating pregnancy [J]. Obstet Gynecol, 2003, 102(4): 857-868.
- [3] Cortelazzi D, Corbetta S, Ronzoni S, et al. Maternal and foetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2007, 66(3): 447-453.
- [4] 张玉洁, 陈淑贤, 顾正田, 等. 妊娠期糖尿病的处理与围产儿预后的关系[J]. 实用医学杂志, 2001, 17(6): 508-509.

(收稿日期: 2013-05-27 修回日期: 2013-07-05)

(上接第1219页)

- [3] 王启鹏, 贾国瑜. 左卡尼汀治疗慢性肾衰竭合并贫血及高脂血症的疗效[J]. 临床医学, 2010, 30(1): 6-7.
- [4] 刘文花. 促红细胞生成素联用左卡尼汀治疗肾性贫血临床疗效观察[J]. 青海医药杂志, 2010, 40(3): 17-18.
- [5] 车华, 苏东东, 赵文琪. 左卡尼汀联合促红细胞生成素治疗肾性贫血临床观察[J]. 中国药师, 2011, 14(7): 1023-1024.
- [6] 姚丽, 耿野, 冯茂玲, 等. 左卡尼汀联合促红细胞生成素治疗肾性贫血临床观察[J]. 中国误诊学杂志,

2010, 10(15): 3574.

- [7] 宋素珍, 闵群燕, 邵敏, 等. 左卡尼汀联合促红细胞生成素治疗心肾性贫血综合征[J]. 中国临床研究, 2012, 25(11): 1050-1051.
- [8] 贾冬清, 曹玉, 王春波. 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): 85-86.
- [9] 郭洪文. 左卡尼汀治疗腹膜透析肾性贫血疗效观察[J]. 泰山医学院学报, 2011, 32(4): 279-280.

(收稿日期: 2015-05-12 修回日期: 2013-07-14)