

左卡尼汀在血液透析贫血患者中的应用观察

许雁集 徐树人 于颖吉

上海市第二人民医院肾内科,上海 200011

[摘要] 目的 观察维持性血液透析患者在应用重组促红细胞生成素治疗6个月后,贫血仍未达到靶目标值,继而联合应用左卡尼汀的治疗效果。方法 将34例维持性血液透析患者随机分为两组,每组各17例。两组均应用重组促红细胞生成素3 000 U,每周2次,皮下注射。治疗组每次血液透析后予左卡尼汀0.5 g静脉注射,对照组静脉注射等量0.9%氯化钠溶液。疗程为12周。观察两组患者治疗前后红细胞、血红蛋白、血细胞比容、血浆清蛋白的情况。结果 治疗组患者红细胞、血红蛋白、血细胞比容、血浆清蛋白上升水平高于对照组($P < 0.05$)。结论 左卡尼汀能显著提高重组促红细胞生成素对维持性血液透析患者贫血治疗的效果,可以改善维持性血液透析患者营养状况。

[关键词] 左卡尼汀;血液透析;贫血;观察

[中图分类号] R973

[文献标识码] A

[文章编号] 1674-4721(2013)02(c)-0083-03

Application observation of levocarnitine on anemia in hemodialysis patients

XU Yanji XU Shuren YU Yingji

Renal Department of Internal Medicine, the Second People's Hospital of Shanghai City, Shanghai 200011, China

[Abstract] Objective To observe the therapy effect of levocarnitine in maintenance hemodialysis patients whose anemia have not reached the target value after the application of recombinant erythropoietin treatment six months. **Methods** Thirty-four cases of hemodialysis patients were randomly divided into 2 groups, 17 cases in each group. The two groups were given the application of recombinant erythropoietin 3 000 U, 2 times per week, subcutaneous injection. The treatment group were used levocarnitine 0.5 g, intravenous injection after each hemodialysis, control group were given intravenous saline. Treatment course was 12 weeks. Two groups of patients before and after treatment of red blood cell, hemoglobin, hematocrit, plasma albumin were observed. **Results** The treatment group patients' erythrocyte, hemoglobin, hematocrit, plasma albumin increased level were higher than those of control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Levocarnitine can significantly increase the effect of recombinant erythropoietin on anemia in hemodialysis patients, can improve the nutritional status of maintenance hemodialysis patients.

[Key words] Levocarnitine; Hemodialysis; Anemia; Observation

左卡尼汀(又称左旋肉毒碱,L-Carnitine),其能够利于脂类代谢、加速脂肪酸的氧化分解,给细胞组织提供充足的能力。慢性肾功能不全患者进入血液透析治疗后常存在左卡尼汀缺乏。本研究通过观察患者在应用重组促红细胞生成素、铁剂、叶酸、维生素 B_{12} 及充分血液透析的前提下,加以补充左卡尼汀在纠正肾性贫血方面的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2010年1月~2012年6月在本院血液透析中心规律血透及应用重组促红细胞生成素6个月以上,补充足量的铁剂、叶酸、维生素 B_{12} ,但血红蛋白水平在 80 g/L 的患者。共34例,其中男18例,女16例,年龄23~81岁,平均 (39.6 ± 7.3) 岁;其中高血压肾病患者9例,糖尿病肾病患者12例,慢性肾小球肾炎13例。排除标准:(1)恶性肿瘤;(2)严重心、脑血管并发症;(3)感染未能有效控制;(4)严重肝功能异常。透析时间8~48个月,平均 (21.7 ± 4.6) 个月。透析频率为每周3次,每次4h。随机分为治疗组17例与对照组17例。两组均应用重组人促红细胞生成素3 000 U,每周3次,治疗组血透后加用左卡尼汀。两组患者在性别、年龄、体征等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

34例患者血液透析频率为每周3次,每次4h,使用碳酸氢钠透析液,透析器为费森尤斯F6HPS透析器,面积为 1.3 m^2 ,透析液流量 500 mL/min ,血流量 $200\sim 220\text{ mL/min}$ 。两组均于血透后给予重组人促红细胞生成素(怡宝,3 000 U,国药准字S19991024,上海凯茂生物医药有限公司)3 000 U,每周3次,上臂三角肌外侧皮下注射,同时补充铁剂、叶酸及维生素 B_{12} 。治疗组:于血透结束后,在 20 mL 0.9%氯化钠溶液中加入左卡尼汀(哈尔滨誉衡药业股份有限公司,国药准字H20080198)0.5 g,在 10 min 内静脉注射。对照组:血透结束后仅仅静脉注射 20 mL 0.9%氯化钠溶液。治疗疗程为3个月,对比分析两组患者治疗前后红细胞、血红蛋白、血细胞比容、血浆清蛋白的情况。

1.3 统计学方法

采用SPSS 13.0统计学软件,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 红细胞、血红蛋白、血细胞比容的变化

治疗后两组红细胞(RBC)、血红蛋白(Hb)、血细胞比容(Hct)均有显著升高,且治疗组红细胞、血红蛋白、血

胞比容的升高明显优于对照组,见表1。

表1 治疗后两组红细胞、血红蛋白、血细胞比容比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | RBC($\times 10^{12}/L$) | Hb(g/L) | Hct(%) |
|-----|---------------------------|---------------|--------------|
| 对照组 | | | |
| 治疗前 | 2.80±0.51 | 68.21±11.37 | 28.17±5.23 |
| 治疗后 | 3.87±0.79* | 85.72±15.31* | 30.92±6.37* |
| 治疗组 | | | |
| 治疗前 | 2.78±0.54 | 67.45±12.12 | 27.85±5.48 |
| 治疗后 | 4.38±0.85** | 96.56±16.84** | 33.77±6.75** |

注:与治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组比较,** $P < 0.05$

2.2 血浆清蛋白的变化

治疗前后对照组血浆清蛋白(Alb)无变化,治疗组Alb有所上升,见表2。

表2 治疗前后两组血浆清蛋白(Alb)变化比较($\bar{x}\pm s$,g/L)

| 组别 | Alb |
|-----|-------------|
| 对照组 | |
| 治疗前 | 31.78±5.47 |
| 治疗后 | 33.21±5.52* |
| 治疗组 | |
| 治疗前 | 31.52±5.19 |
| 治疗后 | 37.45±5.88* |

注:与治疗前比较,* $P > 0.05$,** $P < 0.05$

3 讨论

贫血是终末期肾脏病的常见的临床表现,其原因主要包括促红细胞生成素产生减少或患者对促红细胞生成素反应性降低;红细胞寿命缩短;尿毒症毒素影响骨髓造血微环境;合并营养不良引起的铁、叶酸、维生素B₁₂等的缺乏;合并潜在出血性因素引起的失血等的因素。

左卡尼汀(L-Carnitine,肉碱)是人体细胞的天然组成成分,为长链脂肪酸进入线粒体进行 β -氧化所必需的物质。左卡尼汀在人体内以游离、长链酰化形式存在,98%存在于骨骼肌和心肌,1.5%存在于肝脏和肾脏,0.5%在细胞外液中,血液中存在于血浆和血细胞中。人体内左卡尼汀是有赖氨酸和蛋氨酸通过多种酶作用,在肝脏、肾脏、脑组织中合成,释放入血液循环。其主要在小肠主动吸收,在几小时后缓慢释放入血,其中54%~87%可被人体利用。肾脏是左卡尼汀的主要排泄器官,肾小球滤过的左卡尼汀约有84%以上被重吸收以维持血浆浓度,健康人每天尿液中排除量100~400U,男性多于女性^[1]。

慢性肾功能不全患者因恶心呕吐、食欲降低的消化道表现,从而引起患者摄入的左卡尼汀变少;另外因为患者肾功能受到削弱,导致患者肾脏内源性产生左卡尼汀的总量变少。血液透析患者因肾小球滤过率受到削弱,绝大部分的左卡尼汀会通过尿液而流失,但是并不影响血浆左卡尼汀浓度。然而伴随透析时间增加,血浆左卡尼汀浓度进行性降低,在12个月后将约为开始时的40%^[2]。左卡尼汀易于在血液透析中清除,每进行一次透析治疗就约有340mg丢失,占人体基础值的70%^[3]。

左卡尼汀的主要生物学作用是转运长链脂肪酸进入

线粒体进行 β -氧化。脂肪酸在内质网及线粒体外膜的脂酰辅酶A合成酶的作用下,在腺嘌呤核苷三磷酸、乙酰辅酶A、镁离子存在的条件下活化,生成脂酰辅酶A。而催化脂肪酸氧化的酶系存在于线粒体基质内,需要卡尼汀的转运。线粒体外膜上存在卡尼汀脂酰转移酶,催化长链脂酰辅酶A与卡尼汀合成脂酰卡尼汀,后者即可在线粒体内膜的卡尼汀-脂酰卡尼汀转位酶的作用下,通过内膜进入线粒体基质,进而在卡尼汀脂酰转移酶的作用下,转变成脂酰辅酶A并释出卡尼汀,脂酰辅酶A即可进行 β -氧化。

同时,左卡尼汀可以促进线粒体内的乙酰辅酶A/辅酶A达到均衡。由于各种原因而形成的辅酶A堆积于线粒体上而存在毒性,而辅酶A能够使得诸多酶的活性受到削弱和抑制。存在充足的左卡尼汀能够使得酯化物转化成辅酶A,最终达到乙酰辅酶A/辅酶A的平衡。

在缺少左卡尼汀的状况下,游离脂肪酸的氧化作用可能会受到抑制,引起胞浆中的脂类增加,而无法顺利进行三羧酸循环,从而导致缺少充足的能量,对细胞具有毒性^[4]。有研究学者的研究发现左卡尼汀和红细胞骨架结构之间存在紧密的联系,能够使得红细胞膜收缩蛋白的功能得到提高,同时对红细胞膜的变形功能亦存在一定程度的影响^[5]。左卡尼汀能够抑制、降低红细胞长链酰基肉碱沉积,使得红细胞膜脂质的主要成分发生变化,致使红细胞应激抵抗能力得到提升、红细胞脆性减小^[6]、增加红细胞寿命。患者缺少左卡尼汀,对促红细胞生成素会形成抵抗作用,左卡尼汀能够使得红细胞膜钠-钾-ATP酶活性得到增强,同时有利于膜磷脂再酰化的修复、红细胞膜的稳定,改善患者的贫血症状,同时能够降低促红细胞生成素的使用^[7]。左卡尼汀能改善红细胞变形性及膜流动性,有助于减少红细胞破坏^[8]。本研究也证实联合使用左卡尼汀和重组人促红细胞生成素较单用重组人促红细胞生成素能更有效地纠正贫血。

通过本临床研究观察到左卡尼汀能提高患者血浆清蛋白水平,本研究结果与国内报道^[9]相似。这可能是由于随着左卡尼汀缺乏的纠正,可改善患者食欲,营养摄入增加,同时脂肪酸在体内代谢增加,细胞能量增多,肌肉和心脏能量增加,氧耗减少,肌肉和蛋白分解降低,血浆清蛋白水平升高。

近期NKF-KDOQI关于慢性肾衰竭营养学的临床指南报道,对于血液透析患者最有前途的左卡尼汀使用方法是应用于重组促红细胞生成素抵抗的贫血患者。他们建议,通过持续几个月补充左卡尼汀治疗重组促红细胞生成素不敏感或重组促红细胞生成素用药量过大的贫血患者是合理的。

血液透析患者通过服用左卡尼汀可以避免和防止胃肠道的症状,使得食物摄入的总量上升;同时左卡尼汀能提供细胞能量,改善患者对促红细胞生成素的抵抗,促进红细胞生成;并能提高红细胞稳定性,减少红细胞破坏。因此,血液透析患者补充左卡尼汀后可以提高重组人促红细胞生成素纠正贫血的疗效,改善患者营养状况,提高患者生活质量。

(下转第86页)

表1 两组患者疗效[n(%)]

| 组别 | 例数(n) | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效 |
|-----|-------|------------|-----------|----------|------------|
| 观察组 | 60 | 32(53.33)* | 23(38.33) | 5(8.33) | 55(91.67)* |
| 对照组 | 30 | 6(20.00) | 17(56.67) | 7(23.33) | 23(76.67) |

注:与对照组比较,*P<0.05

3 讨论

坠积性肺炎是一种多原因如中风、骨折、脑损伤等导致患者长期卧床而形成的常见呼吸道并发症,具有对常用抗生素不敏感,治疗效果欠佳的特点,因而需要引起患者和医务工作者的高度重视,加以认真防治^[1]。坠积性肺炎发病原因比较复杂,主要是与长期卧床引发肺充血水肿而有利于细菌生长与繁殖有关。其次为长期卧床患者多为老年人,机体抵抗力相对较低,加之老年人中合并糖尿病患者多,引起机体免疫力下降,一些条件致病菌或原本致病性弱的细菌便乘虚而入,导致本病的发生与发展。所以,对长期卧床患者来说,要注意提高机体抵抗力和免疫力,尤其是合并糖尿病患者要积极控制糖尿病,维持血糖正常水平,以降低坠积性肺炎的发病率^[2]。坠积性肺炎属于细菌感染性疾病,多为混合感染,以革兰阴性菌为主。临床症状以发热、咳嗽和咳痰为主,尤以咳痰不利,痰液黏稠而致呛咳发生为其主要特点。实验室检查一般为白细胞增多,中性粒细胞比例增高;痰菌检查和痰培养阳性;肺部X线检查可见片状模糊阴影,以两肺底部较为密集。依据长期卧床史和上述临床特点,坠积性肺炎的诊断并不困难,关键在于早发现、早治疗,以改善预后,防止发生更为严重的并发症^[3]。针对坠积性肺炎的治疗,基本原则为有效控制感染,促进排痰、改善呼吸功能、提高免疫力和给予营养支持疗法。其中,有效控制感染和促进排痰、保持呼吸道畅通是关键。由于坠积性肺炎常为混合细菌感染,因而在痰菌培养结果和药敏试验结果尚未出来之前,应联合足量使用抗生素;结果出来后,根据个体差异适当调整用药。

大量的国内外临床研究证明乙酰半胱氨酸泡腾片在急、慢性呼吸道感染祛痰治疗方面具有卓越的临床疗效,

耐受性良好^[4]。自19世纪70年代末发现乙酰半胱氨酸对乙酰氨基酚过量所致急性肝衰竭具有特效解毒作用之后,其强大的抗氧化活性及细胞保护作用受到重视。目前国内外已非常广泛用于预防呼吸系统常见病慢性阻塞性肺疾病(COPD)的急性发作以及特发性肺纤维化(IPF)的联合治疗^[5]。国内外COPD及IPF诊疗指南一致推荐乙酰半胱氨酸泡腾片用于预防COPD急性发作及IPF治疗的抗氧化,并且经大量临床研究证实能有效减少COPD患者的急性发作、延缓或阻止肺纤维化进程、改善肺功能^[6-8]。本研究表明,治疗结束后,观察组显效率、有效率、总有效率分别为53.33%、38.33%、91.67%,对照组显效率、有效率、总有效率分别为20.00%、56.67%、76.67%,两组显效率及总有效率相比较,差异有统计学意义(P<0.05)。

总之,N-乙酰半胱氨酸泡腾片辅助治疗坠积性肺炎能明显改善患者的临床症状、体征及肺部X线征象。

[参考文献]

- [1] 颜富德,梁伟玲.老年坠积性肺炎的特点和治疗[J].临床医学,2011,12(10):67.
- [2] Nowak D, Kalucla S, Bialasiewicz P, et al. Exhalation of H₂O₂ and thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) by healthy subjects [J]. Free Radic Biol Med, 2001, 30(2):178-186.
- [3] Rahaman I, Mulie B, Gnmollr PS, et al. Oxidant-mediated Lung epithelial cell tolerance the role of intracellular glutathione and nuclear factor-kappa B[J]. Biochem pharmacol, 2011, 62(6):787-794.
- [4] 雷霆, 卢智会. N-乙酰半胱氨酸对慢性阻塞性肺疾病急性加重期的作用: Meta分析[J]. 中国全科医学, 2010, 13(6A):1805-1807.
- [5] Shu Z, Jung M, Beger HG, et al. PH-dependent changes of nitric oxide, peroxynitrite, and reactive oxygen species in hepatocellular damage[J]. Am J Physiol, 1997, 273(5):G1118-1126.
- [6] Matsumoto K, Hashimoto S, Gon Y, et al. N-acetylcysteine inhibits IL-1 alpha-induced IL-8 secretion by bronchial epithelial cells[J]. Respir Med, 2008, 92(3):512-515.
- [7] 庞敏, 王海龙. N-乙酰半胱氨酸对COPD大鼠Clara细胞及CC16的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2008, 24(1):20-23.
- [8] 刘茗, 王选锭. N-乙酰半胱氨酸对急性肺损伤的防治作用研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2007, 27(6):434-436.

(收稿日期:2012-11-23 本文编辑:郭静娟)

(上接第84页)

[参考文献]

- [1] 张晓洁, 刘惠兰. 卡尼汀的生物学作用及在血液透析患者中的临床应用[J]. 中国新药杂志, 2003, 12(4):257-260.
- [2] Evans A. Dialysis-related carnitine disorder and levocarnitine pharmacology[J]. Am J Kidney Dis, 2003, 41(suppl 4):S13-S26.
- [3] Hurot JM, Cucherat M, Haugh M, et al. Effects of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients: A systematic review [J]. J Am Soc Nephro, 2002, 13(3):708.
- [4] 季大玺, 谢红浪, 梅长林, 等. 左旋卡尼汀治疗维持性血液透析患者肉碱缺乏症的临床研究[J]. 中华肾脏病杂志, 1999, 15(3):181-184.
- [5] Arduine A, Holme S, Sweeney JD, et al. Addition of L-carnitine to additive solution-suspended red cell stored at 40C reduces in vitro hemolysis and improves in vivo viability[J]. Transfusion, 1997, 37:166-174.
- [6] Golper TA, Ahmad S. L-carnitine administration to hemodialysis patients; has its time come? [J]. Semin Dial, 1992, 5(2):94-98.
- [7] Boran M, Dalva I, Gonenc F, et al. Response to recombinant human erythropoietin (r-Hu EPO) and L-carnitine combination in patients with anemia of end-stage renal disease[J]. Nephron, 1996, 73(2):314-315.
- [8] 夏季平, 袁发焕, 冯冰, 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):2594-2597.
- [9] 刘红英, 陈湛华, 刘建新, 等. 左卡尼汀对维持性血液透析患者营养改善的国内相关文献 Meta分析[J]. 中国血液净化, 2007, 6(8):407-410.

(收稿日期:2012-12-24 本文编辑:郭静娟)