

论 著

左卡尼汀联合促红细胞生成素治疗维持性血液透析患者贫血的系统评价

丁燕平[△], 石宏斌[※]

(南宁市第一人民医院肾内科, 南宁 530022)

中图分类号: R692.5

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2015)04-0708-06

doi: 10.3969/j.issn.1006-2084.2015.04.051

摘要:目的 系统评价左卡尼汀(LC)联合促红细胞生成素(EPO)治疗维持性血液透析患者贫血的临床疗效与安全性。方法 计算机检索 Cochrane Library、PubMed、Web of Science、中国生物医学文献数据库、中国学术期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库等以及国际临床试验注册库。纳入相关的随机对照试验(RCT)检索年限为建库至2013年9月30日。对符合标准的文献进行质量评价和 Meta 分析。结果 共纳入国内外 20 个 RCT 涉及 1150 例患者。Meta 分析显示,按基础血红蛋白(Hb)水平分三个亚组分析,分别为:①组 Hb 60~75 g/L;②组 Hb 76~90 g/L;③组 Hb 91~120 g/L。对于第①和②组,联用 LC 与单用 EPO 相比,有较高的 Hb 水平(均数差分别为 17.19 g/L、8.69 g/L, $P < 0.01$)和血细胞比容(HCT)水平(均数差分别为 5.19、3.36, $P < 0.01$),能够减少 EPO 用量(标准化均数差 = -0.78, $P < 0.01$),且不良反应发生率低(0.4%)。而对于基础 Hb > 90 g/L,因各个研究间异质性较大($I^2 > 70%$)未进行合并分析。结论 目前证据表明,对于基础 Hb ≤ 90 g/L 的血液透析患者,LC 联合 EPO 治疗贫血的疗效优于单用 EPO,安全性好,不良反应少。

关键词: 贫血; 促红细胞生成素; 左卡尼汀; 血液透析; 系统评价

Effects of L-Carnitine Combined with Erythropoietin on Anemia in Maintenance Hemodialysis Patients: A Systematic Review DING Yan-ping, SHI Hong-bin. (Department of Nephrology, Nanning First People's Hospital, Nanning 530022, China)

Abstract: Objective To demonstrate the efficacy and safety of L-Carnitine (LC) treatment on anemia in maintenance hemodialysis patients under erythropoietin (EPO) therapy by systematic review. **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) of LC therapy on hemodialysis patients treated with EPO were searched in the database of Cochrane Library, PubMed, Web of Science, CBM, CNKI, VIP and Wanfang until September 30th 2013. The qualified studies were done by quality evaluation and Meta analysis. **Results** Twenty RCTs studies covering 1150 patients at home and abroad were included. According to the baseline hemoglobin they were divided into three subgroups: ① Baseline Hb 60-75 g/L, ② Baseline Hb 76-90 g/L, ③ Baseline Hb 91-120 g/L. For the group ① and group ②, meta-analysis showed that compared with the control group, LC combined with EPO group had a higher level of Hb (MD = 17.19 g/L and 8.69 g/L, $P < 0.01$, respectively) and Hct (MD = 5.19 and 3.36, $P < 0.01$), which decreased the dose of EPO (SMD = -0.78, $P < 0.01$), and had fewer side effects (0.4%). Because of high heterogeneity ($I^2 > 70%$), for patients whose baseline Hb > 90 g/L, Meta-analysis was not done. **Conclusion** The current limited evidence suggests that for patients whose baseline Hb ≤ 90 g/L, compared with EPO therapy, LC and EPO combined treatment on anemia in maintenance hemodialysis is more effective and safe with less adverse reactions.

Key words: Anemia; Erythropoietin; L-Carnitine; Hemodialysis; Systematic review

贫血是慢性肾脏病主要的并发症之一,约 90% 的肾小球滤过率为 25~30 mL/min 的慢性肾脏病患者合并有不同程度的贫血^[1],肾脏分泌促红细胞生成素绝对或相对不足以及红细胞寿命缩短是贫血的主要原因^[2]。在维持性血液透析患者中,贫血增加住院率^[3],是心血管并发症发生率和终末期肾病病死率的独立危险因素^[4]。重组人红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, rhuEPO)能有效改善肾性贫血,提高患者生存质量^[5]。然而,部分患者使用了大剂量

有贫血,即血红蛋白(hemoglobin, Hb) < 120 g/L。

1.1.3 干预措施 对照组常规使用 EPO 治疗,允许同时补充铁剂、叶酸和维生素 B₁₂ 等。治疗组在此基础上加用 LC 治疗,给药途径及剂量不限。疗程至少 12 周。

1.1.4 排除标准 ①治疗组不是以 LC 联合 EPO 为主要干预措施;②文献数据前后不一致、数据错误或无原始数据;③国内文献中不是三级甲等医院的研究。

1.1.5 评价指标 疗效指标: Hb、血细胞比容(hematokrit, HCT)、EPO 用量;安全性指标:高血压发生率、胃肠道及其他不良反应。

的 EPO 仍无法达到目标血红蛋白值^[6], 5%~10% 的患者表现出 EPO 低反应性或抵抗^[7]。研究指出,透析患者补充左卡尼汀(L-carnitine, LC)治疗能减少 EPO 用量,在改善透析患者贫血方面有潜在的应用前景^[8]。目前国内外很多临床研究报道了 LC 联合 EPO 治疗贫血的疗效,结果不尽一致。本研究旨在全面收集近 20 余年来的随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)系统评价 LC 联合 EPO 治疗维持性血液透析患者贫血的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入和排除标准

1.1.1 研究类型 LC 联合 EPO 治疗维持性血液透析患者贫血的 RCT。无论是否采用隐蔽分组及盲法,文献为全文文献。

1.1.2 研究对象 年龄 ≥ 18 岁血液透析患者,规律 ≥ 3 个月,伴

基金项目: 南宁市科学研究与技术开发计划项目(20123239)

[26] 辛琳, 袁兵. 推罐配合安神汤治疗失眠 92 例[J]. 中国民间疗法, 2012, 20(11): 45.
 [27] 王玉荣. 艾灸配合按摩治疗失眠[J]. 中国民族民间医药杂志, 2012, 21(23): 98.
 [28] 邱瑜霞, 陈良, 朱建林, 等. 米氮平治疗失眠症 64 例疗效观察[J]. 现代实用医学, 2012, 24(10): 1155-1156.
 [29] 刘新轶. 小剂量奥氮平治疗慢性失眠症的临床观察[J]. 吉林医学, 2012, 33(35): 7668-7669.
 [30] 王坚. 小剂量阿立哌唑合并佐匹克隆治疗失眠症对照研究[J]. 中国医药导报, 2012, 9(26): 83-84.
 [31] 汪兵. 中医对失眠的认识与治疗[J]. 中国社区医师, 2002, 18(14): 18-19.
 [32] 尹秋红, 常雁. 光疗在失眠症中的应用[J]. 中国疗养医学, 2012, 21(5): 417.
 [33] 余海鹰. 失眠症患者的心理行为治疗[J]. 中国临床康复, 2002, 6(11): 1560.
 [34] 凌瑞琴. 失眠慎用安眠药[J]. 老年世界, 2011(12): 40.
 收稿日期: 2014-03-11 修回日期: 2014-06-16 编辑: 鲍淑芳

1.2 检索策略 计算机检索 PubMed、Web of Science、中国生物医学文献数据库、中国学术期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库,检索年限为建库至 2013 年 9 月 30 日。检索 Cochrane Library(2013 年第 9 期)、国际临床试验注册库(WHO ICTRP 30 September 2013)的相关在研文献。同时已从获全文中检索相关参考文献。检索关键词包括: maintenance hemodialysis、hemodialysis、anemia、levocarnitine、carnitine、l-carnitine、erythropoietin、recombinant human erythropoietin、EPO、肾性贫血、维持性血液透析、左卡尼汀、促红细胞生成素等。

1.3 资料收集与分析

1.3.1 文献筛选与资料提取 由经过培训的研究员根据已定标准对检索结果进行文献筛查,初筛文献标题和摘要,排除明显不符合标准的研究;二筛阅读全文,纳入符合标准的研究,提取纳入研究的基本资料。

1.3.2 纳入研究偏倚风险评估 参照 Cochrane 系统评价员手册评估文献质量,方法如下。

1.3.2.1 选择性偏倚 ①低偏倚风险:随机分组,说明随机方法或采用隐蔽分组^[9]等;②偏倚风险不清楚:随机分组,未提及随机方法及有无隐蔽分组;③高偏倚风险:未使用随机分组。

1.3.2.2 实施和结果测量偏倚 结合结局指标评估。①低偏倚风险:客观指标、采用盲法或使用模拟剂;②高偏倚风险:主观指标,未采用盲法及模拟剂。

1.3.2.3 不完整资料偏倚 ①低偏倚风险:失访人数 < 20%,两组丢失平衡;②高偏倚风险:失访人数 ≥ 20%,丢失不平衡;③偏倚风险不清楚:未提及失访情况。

1.3.2.4 选择性报告偏倚 ①低偏倚风险:研究中报告了 cochrane 上注册的试验注册表上的所有指标;②高偏倚风险:

只报告部分指标;③偏倚风险不清楚:找不到确切证据。

1.3.2.5 其他偏倚 样本的代表性、同质性,研究的利益冲突等。

1.3.3 资料分析方法 采用 Cochrane 协作网的 RevMan 5.1 软件进行数据分析。

1.3.3.1 统计量 ①连续性变量用均数差(MD)及其 95% CI 表示合并效应量,结果测量单位不一致时用标准化均数差(SMD);二分类变量用效应量 RR(事件发生率 > 20%) 或者 OR(事件发生率 ≤ 20%) 及其 95% CI 表示。②采用 Z 检验对合并结果进行假设检验,α 设为 0.05,Meta 分析结果用森林图表示。

1.3.3.2 异质性检验 研究员对纳入研究的临床及方法学同质性进行评估后,采用 χ² 检验进行统计学异质性检验, P < 0.1 为有统计学差异。采用 I² 对异质性进行定量分析: I² < 50% 时,用固定效应模型即 FE 模型合并; I² > 50% 时,有异质性则用亚组分析;若找不出临床或方法学上的异质性证据,则用随机效应模型合并。

1.3.3.3 文献发表偏倚分析 采用 RevMan 5.1 软件绘制倒漏斗图,以平均效应量为均值线,比较分布在均值两侧的研究数是否均衡,分布均衡则表示尚无发表偏倚,反之则可能存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果 共检索到相关文献 437 篇,初筛浏览标题和摘要,排除重复、摘要文献、病例报告、综述等 340 篇,筛选出 97 篇。二筛排除非随机分组 7 篇、非三级甲等医院研究 39 篇、疗程不足及数据不全 16 篇、透析时间不足 3 个月 7 篇,观察性研究 6 篇、队列研究和个案研究各 1 篇,共 77 篇。最终纳入文献 20 篇^[10-31](中文 14 篇,英文 6 篇)。见表 1。

表 1 纳入研究的基本情况

研究	研究设计方法	样本量 T/C	干预措施(T/C)	疗程	观察指标
肖力等 ^[10]	随机、安慰剂	15/15	LC 2 g / 等量 0.9% NaCl 静脉注射 2~3 次/周	12 周	①②③④
梁勇等 ^[11]	随机、安慰剂、单盲	25/25	LC 1 g / 等量 0.9% NaCl 静脉注射 2~3 次/周	12 周	①②
田军等 ^[12]	随机、安慰剂、单盲	39/39	LC 1 g / 等量 0.9% NaCl 静脉注射 2~3 次/周	6 个月	①②③
杨光和刘德慧 ^[13]	随机数字表法	30/30	LC 1 g / 空白对照 静脉注射 3 次/周	6 个月	①②③
宋宇春等 ^[14]	随机	24/24	LC 1 g / 空白对照 静脉注射 2 次/周	12 周	①②③④⑤
曾洪 ^[15]	掷硬币法	18/18	LC 1 g / 空白对照 静脉注射 2~3 次/周	12 周	①②③④
周泽梅等 ^[16]	随机	30/30	LC 1 g / 空白对照 静脉注射 2~3 次/周	3 个月	①②③
叶元君 ^[17]	随机	19/19	LC 2 g / 空白对照 静脉注射 2~3 次/周	15 周	①②③④
姚丽等 ^[18]	随机、安慰剂、单盲	20/20	LC 1 g / 空白对照 静脉注射 2~3 次/周	12 周	①②③④
刘文花 ^[19]	随机	30/30	LC 1 g / 空白对照 静脉注射 2~3 次/周	12 周	①②③④
黄珍珠等 ^[20]	随机、安慰剂、单盲	26/26	LC 2 g / 等量 0.9% NaCl 静脉注射 2~3 次/周	16 周	①②③④⑤
甘晓英等 ^[21]	随机数字表法	25/25	LC 1 g / 空白对照 静脉注射 2~3 次/周	6 个月	①②
马耘和任荣 ^[22]	随机	28/28	LC 2 g / 空白对照 静脉注射 2~3 次/周	12 周	①②③④
布海霞等 ^[23]	随机	27/27	LC 1 g / 空白对照 静脉注射 2~3 次/周	12 周	①②③④⑤
Labonia ^[24]	随机、安慰剂、单盲	13/11	LC 1 g / 等量蒸馏水 静脉注射 2~3 次/周	6 个月	②③
Brass 等 ^[25]	多中心、随机、双盲	30/30	LC 20 mg/kg / 安慰剂 静脉注射	24 周	①②
Brass 等 ^[25]	多中心、随机、双盲	33、34、33/33	LC 10 mg/kg、20mg/kg、40 mg/kg / 安慰剂 静脉注射 3 次/周	24 周	①②
Vaux 等 ^[26]	随机、安慰剂、双盲	13/13	LC 20 mg/kg / 安慰剂 静脉注射 3 次/周	16 周	①③
Steiber ^[27]	随机数字表法、安慰剂、双盲	24/24	LC 20 mg/kg / 等量 0.9% NaCl 静脉注射 3 次/周	24 周	①
Sabry ^[28]	随机	20/35	LC 1.5 g / 安慰剂 口服 3 次/周	6 个月	①③
Emami 等 ^[29]	随机分配软件、安慰剂、双盲	27/27	LC 0.5 g / 安慰剂 口服 2 次/d	16 周	①

LC: 左卡尼汀; ①Hb; ②HCT; ③EPO 用量; ④高血压发生率; ⑤其他不良反应

2.2 纳入研究的基本情况 纳入研究均采用随机分组,除 Brass 等^[25]的研究为多中心,其余均为单中心研究。共纳入患者 1150 例,其中退出、终止治疗 28 例,最终 1122 例进行数据分析,其中治疗组 549 例,对照组 573 例。见表 1。

2.3 纳入研究的偏倚风险评估 纳入的 20 个 RCT 中,有 5 个(25%)说明了随机方法,1 个采用隐蔽分组,其余研究均未提及。9 个(45%)研究使用模拟剂,7 个(35%)使用盲法,9 个(45%)描述了失访情况。见图 1。

2.4 纳入研究的疗效及安全性分析

2.4.1 治疗后 Hb 水平 19 个研究以 Hb 为疗效,提取治疗后 Hb 数据分析,因异质性较大,故按基础 Hb 水平进行亚组分析:①组 Hb 60~75 g/L;②组 Hb 76~90 g/L;③组 Hb 91~120 g/L。结果显示:①组 FE 模型($I^2 = 28%$)合并示,MD = 17.19 g/L,95% CI 14.79~19.58,表明治疗组 Hb 上升均值

比对照组高 17.19 g/L,差异有统计学意义($P < 0.01$)。②组 FE 模型($I^2 = 0%$)合并示:MD = 8.69 g/L,95% CI 6.07~11.3,表明治疗组 Hb 上升均值比对照组高 8.69 g/L,差异有统计学意义($P < 0.01$)。③组因异质性大($I^2 = 84%$),不进行合并分析。见图 2。

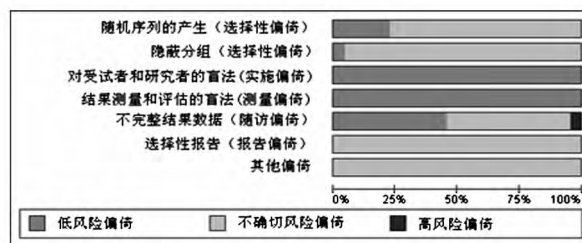
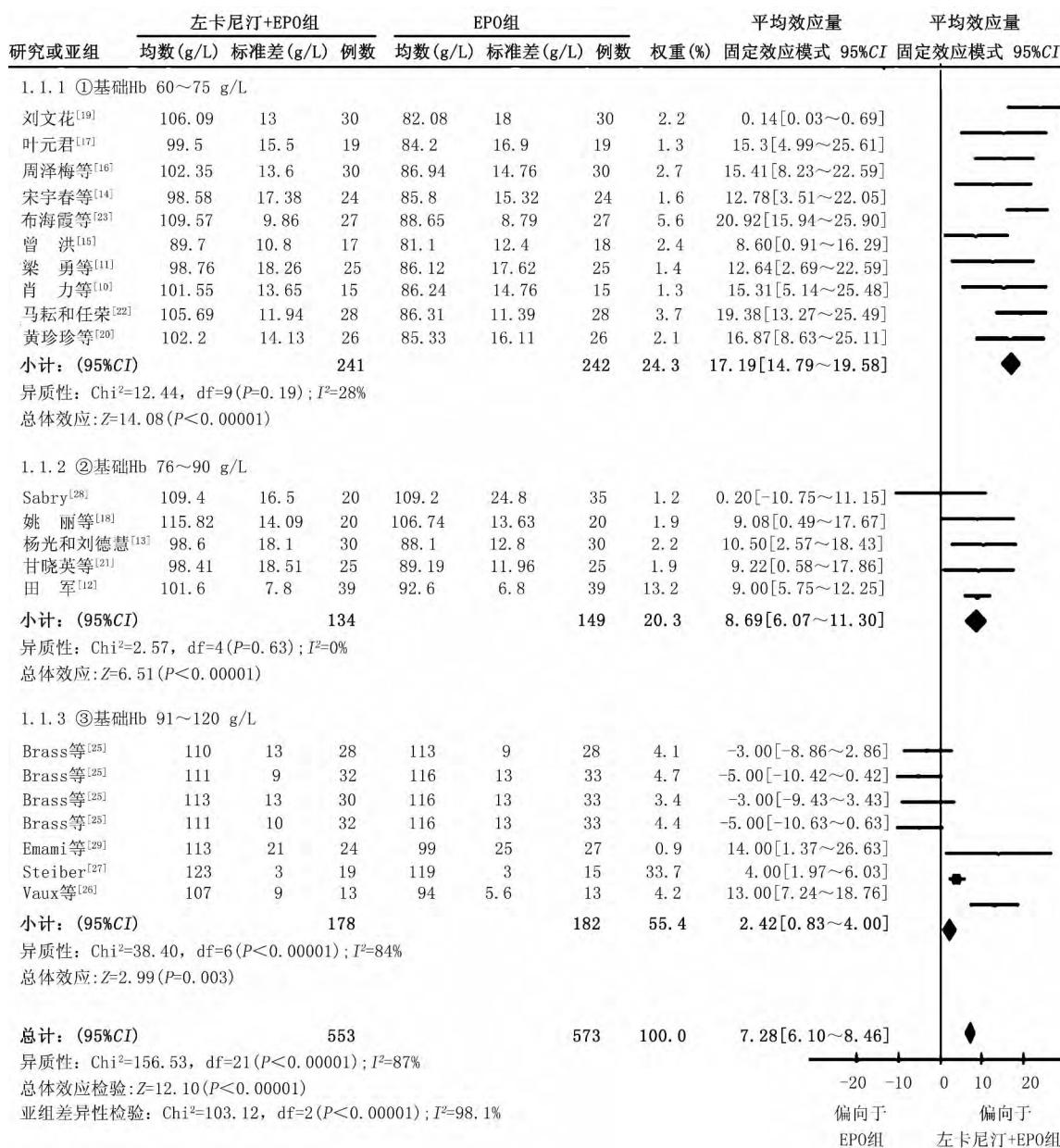


图 1 纳入研究的偏倚风险评估

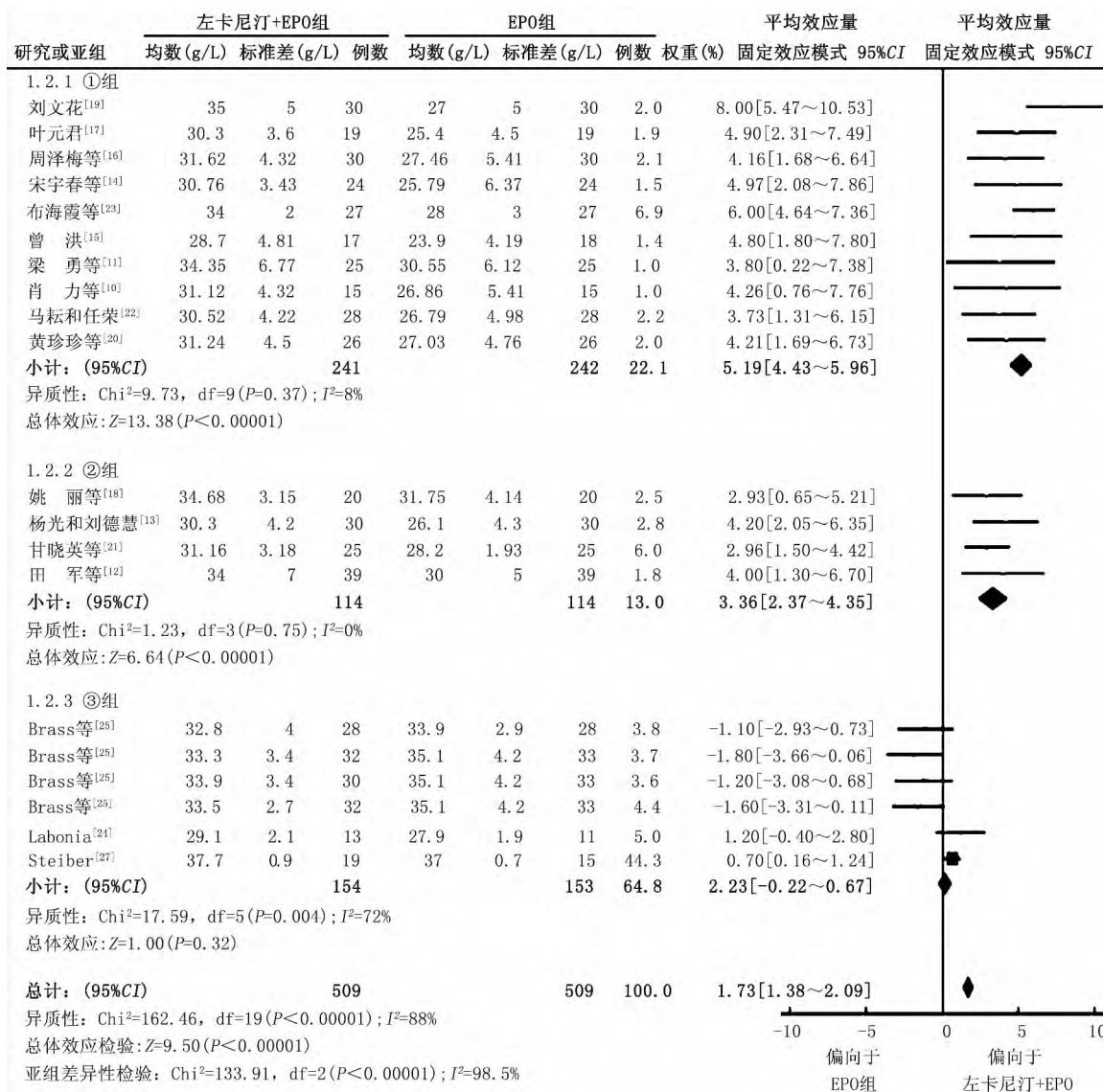


EPO: 红细胞生成素

图 2 左卡尼汀中 EPO 和单纯 EPO 治疗维持性血液透析贫血患者治疗后血红蛋白的森林图

2.4.2 治疗后 Hct 水平 17 个研究以 HCT 为疗效,亚组分析结果:①组 FE 模型($I^2 = 8\%$)分析,MD = 5.19,95% CI 4.43~5.96,治疗组 Hct 上升均值比对照组高 5.19,差异有统计学意义($P < 0.01$)。②组采用 FE 模型($I^2 = 0\%$),MD =

3.36,95% CI 2.37~4.35,治疗组 Hct 上升均值比对照组高 3.36,差异有统计学意义($P < 0.01$)。③组因异质性大($I^2 = 84\%$) 不进行合并分析。见图 3。



EPO: 红细胞生成素
图3 左卡尼汀中 EPO 和单纯 EPO 治疗维持性血液透析患者治疗后两组血细胞比容比较

2.4.3 治疗后 EPO 剂量 15 个研究报道 EPO 用量情况,除去数据不全,9 个研究纳入合并分析。FE 模型分析($I^2 = 13\%$) 结果示:治疗组的 EPO 用量较对照组低(SMD = -0.78,95% CI -0.98~-0.58),治疗组 EPO 用量比对照组减少,差异有统计学意义($P < 0.01$)。因各研究间 EPO 剂量的单位不一致,采用 SMD 模式,故无法准确估计效应值。

2.4.4 治疗后高血压发生率及其他不良反应情况 9 个研究报道高血压的发生情况,除去数据不全,7 个研究纳入合并分析。FE 模型分析($I^2 = 0\%$) 结果示:对照组的高血压发生率为对照组的 4 倍($OR = 0.23, 95\% CI 0.13 \sim 0.44, P < 0.01$)。

2.4.5 其他不良反应 3 个研究报道治疗组共 5 例(0.4%)患者出现胃肠道不良反应,经减慢注射速度或对症治疗后症状可缓解。其余研究未报道其他不良反应情况。

2.5 发表偏倚评价 以 Hb 指标为例绘制漏斗图,均值线两侧研究个数不均衡,考虑存在潜在的发表偏倚,见图 4。

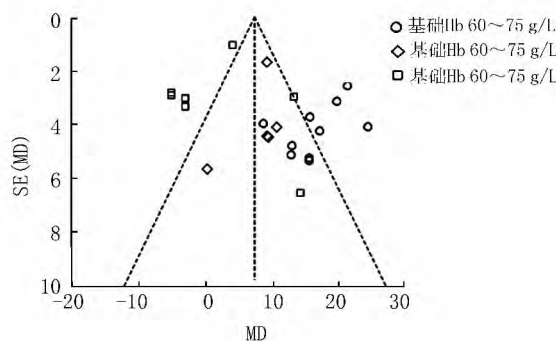


图4 纳入文章的漏斗图[以血红蛋白(Hb)为例]

3 讨论

LC 是肉碱在体内的活性代谢物,其主要功能是通过转换成酰基肉碱作为运输长链非酯化脂肪酸的辅助因子,随后被转运至线粒体基质进行 β -氧化细胞并产生能量^[30]。维持性血液透析患者普遍存在肉毒碱缺乏,其主要原因是摄入营养减少、肾功能不全和血液透析引起的透析相关性肉碱缺乏^[30]。研究显示,血清肉碱水平与 EPO 抵抗指数和红细胞生存时间呈显著负相关,LC 治疗改善 EPO 低反应性和 EPO 抵抗,纠正贫血,减少 EPO 用量^[31-32]。本系统评价经严格地文献筛查和评估,共纳入 20 个 RCT,1150 例患者,Meta 分析显示,Hb \leq 90 g/L 的患者,LC 联合 EPO 治疗后贫血疗效优于单用 EPO 治疗,并能够减少 EPO 用量,且安全性好,不良反应少。LC 改善贫血的机制可能有:①改善红细胞的可变形性和膜稳定性^[33];②刺激促红细胞生成素的生成^[34];③增强促红素反应,通过其抗炎及抗凋亡的影响^[35]。本研究结果还显示,LC 联合 EPO 比单用 EPO 高血压的发生率低,其原因可能为大剂量的 EPO 增加高血压的发生率^[36],而联合 LC 治疗能够减少 EPO 用量,从而降低高血压发生率。而对于 Hb > 90 g/L 的患者,其中 Brass 等^[25]为多中心、双盲、安慰剂对照研究,纳入 193 例患者,跛行和无法完成运动测试的患者被排除,其阴性结果考虑可能存在临床异质性。而 Steiber 等^[27]的研究采用隐蔽分组、双盲、安慰剂对照,研究质量高,且得出有效效应量,但因为样本量小($n=48$),且失访人数多(29%),可能存在偏倚。因此,目前证据不足以证明 Hb > 90 g/L 的患者 LC 联合 EPO 治疗比单用 EPO 有益。临床应用中,Reuter 等^[31]认为 EPO 抵抗指数高[每周 Hb \geq 0.02 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{g})$]且合并肉碱缺乏的患者更能从 LC 治疗获益。纳入 20 个研究中只有 Steiber 等^[27]提到纳入的是肉碱缺乏的患者,其余研究均未提及。一项多中心、双盲、安慰剂对照试验^[37]的数据显示,在维持性血液透析的第 1 年患者血清肉碱浓度下降(11 \pm 33)% ,而在早期透析的 3 个月有 30% 的患者存在肉碱缺乏,所以维持性血液透析合并 EPO 抵抗的患者联合 LC 治疗可能更受益。因为缺乏相关支持研究,有限的生物利用度以及形成有毒代谢产物(三甲胺和三甲胺-N-氧化物)等原因,并不提倡口服使用 LC,推荐的治疗剂量为 20 mg/kg,于每次透析治疗后静脉注射^[38]。也有研究^[37]得出,LC 1 g 在透析结束后静脉给药,血清 LC 水平快速增长,能够达到生理水平的 2 倍。

本研究的局限性:①纳入 95% 的研究在方法学上未提到隐蔽分组,75% 的研究未描述随机方法,高质量研究少。②尽管总样本含量较大($n=1150$),但纳入的研究均多为小样本、单中心研究。③未检索灰色文献,潜在的发表性偏倚不能排除。本系统评价的结论仍需更多大样本、多中心、方法学严谨的高质量研究进一步支持。

参考文献

[1] Barros F, Neto R, Vaz R *et al.* Anemia in Chronic Kidney Disease: from facts to clinical practice [J]. Acta Med Port 2011 24 Suppl 4: 869-874.
 [2] Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD [J]. J Am Soc Nephrol 2012 23(10): 1631-1634.
 [3] Vaičiūnienė R, Kuzminskis V, Žiginskienė E *et al.* Risk factors for cardiovascular hospitalization in hemodialysis patients [J]. Medicina (Kaunas) 2010 46(8): 544-549.
 [4] Valdivia J, Gutiérrez C, Treto J *et al.* Prognostic factors in hemodialysis patients: experience of a Havana hospital [J]. MEDICC Rev,

2013 15(4): 11-15.
 [5] Sato Y, Yanagita M. Renal anemia: from incurable to curable [J]. Am J Physiol Renal Physiol 2013 305(9): F1239-F1248.
 [6] Kwack C, Balakrishnan VS. Managing erythropoietin hyporesponsiveness [J]. Semin Dial 2006 19(2): 146-151.
 [7] Badve SV, Beller EM, Cass A *et al.* Interventions for erythropoietin-resistant anemia in dialysis patients [J]. Cochrane Database Syst Rev 2013 8: CD006861.
 [8] Hurot JM, Cucherat M, Haugh M *et al.* Effects of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients: a systematic review [J]. J Am Soc Nephrol 2002 13(3): 708-714.
 [9] 吴泰相,刘关键. 隐蔽分组(分配隐藏)和盲法的概念、实施与报告 [J]. 中国循证医学杂志 2007 7(3): 222-225.
 [10] 肖力,刘伏友,彭佑铭,等. 左卡尼汀联合促红细胞生成素治疗肾性贫血 30 例分析 [J]. 医学临床研究 2007 24(12): 2107-2108.
 [11] 梁勇,刘秀需,梁立强. 左旋卡尼汀在维持性血液透析患者中的应用观察 [J]. 中南药学 2008 6(4): 493-495.
 [12] 田军,刘楠梅,高晶. 左卡尼汀对血液透析患者肾性贫血和左心功能的影响 [J]. 临床肾脏病杂志 2009 10(9): 263-265.
 [13] 杨光,刘德慧. 左卡尼汀改善维持性血液透析患者贫血的疗效观察 [J]. 中国医药指南 2009 7(23): 68-69.
 [14] 宋宇春,刘永,徐琨,等. 血液透析患者静脉注射左卡尼汀 24 例疗效观察 [J]. 贵州医药 2009 33(7): 635-636.
 [15] 曾洪. 左卡尼汀联合促红细胞生成素治疗肾性贫血的疗效观察 [J]. 内科 2008 3(5): 709-710.
 [16] 周泽梅,刘春,晏佳,等. 左卡尼汀联合促红细胞生成素治疗肾性贫血 30 例 [J]. 中国药业 2010 19(13): 78-79.
 [17] 叶元君. 左卡尼汀联合促红细胞生成素治疗肾性贫血临床观察 [J]. 临床合理用药杂志 2010 3(6): 37-38.
 [18] 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.
 [19] 刘文花. 促红细胞生成素联合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.
 [20] 黄珍珠,兰雷,江洁龙. 左卡尼汀联合促红素对维持性血透患者贫血治疗的临床观察 [J]. 中外医学研究 2010 8(11): 29-30.
 [21] 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.
 [22] 马耘,任荣. 左卡尼汀联合促红细胞生成素治疗尿毒症肾性贫血的临床疗效观察 [J]. 新疆医科大学学报 2012 35(4): 500-502.
 [23] 布海霞,李强,张宏. 左卡尼汀治疗肾衰血液透析患者贫血的临床观察 [J]. 中国煤炭工业医学杂志 2012 15(8): 1205-1206.
 [24] Labonia WD. L-carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin [J]. Am J Kidney Dis 1995 26(5): 757-764.
 [25] Brass EP, Adler S, Sietsema KE *et al.* Intravenous L-carnitine increases plasma carnitine, reduces fatigue, and may preserve exercise capacity in hemodialysis patients [J]. Am J Kidney Dis 2001 37(5): 1018-1028.
 [26] Vaux EC, Taylor DJ, Altmann P *et al.* Effects of carnitine supplementation on muscle metabolism by the use of magnetic resonance spectroscopy and near-infrared spectroscopy in end-stage renal disease [J]. Nephron Clin Pract 2004 97(2): c41-c48.
 [27] Steiber AL, Davis AT, Spry L *et al.* Carnitine treatment improved quality-of-life measure in a sample of Midwestern hemodialysis patients [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2006 30(1): 10-15.
 [28] Sabry AA. The role of oral L-carnitine therapy in chronic hemodialysis patients [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl 2010 21(3): 454-459.
 [29] Emami Naini A, Moradi M, Mortazavi M *et al.* Effects of Oral L-Carnitine Supplementation on Lipid Profile, Anemia, and Quality of Life in Chronic Renal Disease Patients under Hemodialysis: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial [J]. J Nutr Metab 2012 2012: 510483.
 [30] Hedayati SS. Dialysis-related carnitine disorder [J]. Semin Dial 2006 19(4): 323-328.
 [31] Reuter SE, Faull RJ, Ranieri E *et al.* Endogenous plasma carnitine pool composition and response to erythropoietin treatment in

- chronic hemodialysis patients[J]. *Nephrol Dial Transplant* 2009 , 24(3) : 990-996.
- [32] Boran M ,Dalva I ,Gönenç 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.
- [33] 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.
- [34] Kitamura Y ,Sato K ,Sato T *et al.* Effect of L-carnitine on erythroid colony formation in mouse bone marrow cells [J]. *Nephrol Dial Transplant* 2005 20(5) : 981-984.
- [35] Calò LA ,Davis PA ,Pagnin E *et al.* Carnitine-mediated improved response to erythropoietin involves induction of haem oxygenase-1: studies in humans and in an animal model [J]. *Nephrol Dial Transplant* 2008 23(3) : 890-895.
- [36] Koulouridis I ,Alfayez M ,Trikalinos TA *et al.* Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a meta regression analysis [J]. *Am J Kidney Dis* 2013 61(1) : 44-56.
- [37] Mercadal L ,Coudert M ,Vassault A *et al.* L-carnitine treatment in incident hemodialysis patients: the multicenter ,randomized ,double-blinded ,placebo-controlled CARNIDIAL trial [J]. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 7(11) : 1836-1842.
- [38] Schreiber B. Safety of oral carnitine in dialysis patients [J]. *Semin Dial* 2002 ,15(1) : 71-72.

收稿日期: 2014-09-15 修回日期: 2014-11-27 编辑: 伊娜

羟乙基淀粉对癫痫患者脑组织含水量、颅内压以及脑组织水通道蛋白-4 和 N-甲基-D-天冬氨酸受体 1 表达的影响

朱姝颖¹ 张宏伟¹ 苏 娴^{2*}

(1. 四川省肿瘤医院麻醉科 ,成都 610041; 2. 成都市第三人民医院呼吸科 ,成都 610000)

中图分类号: R614.2

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2015) 04-0713-03

doi: 10. 3969/j. issn. 1006-2084. 2015. 04. 052

摘要: 目的 探讨高渗氯化钠羟乙基淀粉对癫痫手术患者脑组织含水量、颅内压以及脑组织水通道蛋白 4 和 N-甲基-D-天冬氨酸受体 1 表达的影响。方法 选择 2013 年 1 月至 2014 年 4 月四川省肿瘤医院确诊癫痫拟行癫痫灶切除术的患者 48 例 ,依据随机数字表法分为 4 组: A 组(6% 中分子羟乙基淀粉 晶胶比 0:1) 、B 组(6% 中分子右旋糖酐 晶胶比 0:1) 、C 组(6% 中分子羟乙基淀粉 晶胶比 1:1) 、D 组(6% 中分子右旋糖酐 晶胶比 1:1) ,各 12 例。分析 4 组患者术中颅内压及切除脑组织中的脑含水量、水通道蛋白 4 和 N-甲基-D-天冬氨酸受体 1 的表达情况。结果 4 组间颅内压、脑组织含水量、水通道蛋白 4 吸光度值、N-甲基-D-天冬氨酸受体 1 的吸光度值比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$) ,其中 B 组各指标均高于其他 3 组 ,其次是 A 组高于 C、D 组 ,且 D 组高于 C 组。结论 癫痫灶切除术的围术期液体应用中 6% 中分子羟乙基淀粉与晶胶比 1:1 的配合使用的补液最具有临床应用价值。

关键词: 癫痫; 羟乙基淀粉; 脑组织含水量; 颅内压; 水通道蛋白 4; N-甲基-D-天冬氨酸受体 1

The Influence of Hydroxyethyl Starch on Brain Tissue Water Content ,Intracranial Pressure ,Expression of Aquaporin-4 and N-methyl-D-aspartate Receptor 1 of Epilepsy Patients ZHU Shu-ying¹ , ZHANG Hong-wei¹ ,SU Xian². (1. Department of Anesthesia ,Sichuan Provincial Tumor Hospital ,Chengdu 610041 ,China; 2. Department of Respiratory Diseases ,Chengdu Third People's Hospital ,Chengdu 610000 ,China)

Abstract: Objective To investigate the influence of hypertonic sodium chloride hydroxyethyl starch on brain tissue water content ,intracranial pressure ,expression of aquaporin-4 and N-methyl-D-aspartate receptor 1 of epilepsy patients undergoing brain surgery. **Methods** A total of 48 epilepsy patients undergoing epileptic foci resection in Sichuan Provincial Tumor Hospital from Jan. 2013 to Apr. 2014 were included in the study ,in were randomly divided into four groups according to random-number table method to receive different colloids during operation(6% hydroxyethyl starch molecules ,6% dextran molecules) and crystal-glue ratio(0:1 ,1:1) : group A(6% medium molecule hydroxyethyl starch ,the crystal glue ratio 0:1) ,group B (6% medium molecule dextran ,crystal glue ratio 0:1) ,group C (6% medium molecule hydroxyethyl starch ,crystal glue ratio 1:1) ,group D (6% medium molecule dextran ,crystal glue ratio 1:1) . The intracranial pressure ,cerebral water content ,expression of aquaporin-4 and N-methyl-D-aspartate receptor-1 in brain tissue of the four groups were compared. **Results** The difference on each index was statistically significant among the four groups(intracranial pressure ,brain water content ,aquaporin 4 absorbance value ,N-methyl-D-aspartate receptor-1 absorbance value) ($P < 0.05$) ,among which the indexes of group B were higher than the other three groups followed by the group A and then group D. **Conclusion** In perioperative fluid application during epileptic resection ,the liquid which contains 6% medium molecule hydroxyethyl starch with the crystal glue ratio of 1:1 has the highest clinical applicative value.

Key words: Epilepsy; Hydroxyethyl starch; Brain tissue water content; Intracranial pressure; Aquaporin-4; N-methyl-D-aspartate receptor-1

脑水肿是癫痫灶切除术最常见的并发症 ,也是影响术中手术正常进行及术后患者脑功能恢复的重要因素^[1] ,减轻患者脑水肿需要神经外科及麻醉医师多方面的协作 ,其中合理

的液体治疗是麻醉医师最关注的课题。水通道蛋白在脑组织中广泛存在 ,其表达的多少直接影响脑组织水肿的进程 ,N-甲基-D-天冬氨酸受体 1 可直接激活其表达 ,因此 ,通过监测脑组织中 N-甲基-D-天冬氨酸受体 1 的含量及水通道蛋白的表达可以评估患者脑水肿情况。本研究对癫痫灶切除患者围术期液体使用情况进行分析 ,拟为临床应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 1 月至 2014 年 4 月四川省肿瘤医院确诊癫痫拟行癫痫灶切除术患者 48 例 ,男 37 例、女 11 例 ,年龄 34~52 岁 ,平均(46±6)岁 ,癫痫病程 6~15 年 ,平均(11±4)年。将上述患者依据随机数字表法分为 4 组 ,每组 12 例。A 组为 6% 中分子羟乙基淀粉、晶胶比 0:1 ,B 组为 6% 中分子右旋糖酐、晶胶比 0:1 ,C 组为 6% 中分子羟乙基淀粉、晶胶比 1:1 ,D 组为 6% 中分子右旋糖酐、晶胶比 1:1。各组间性别、年龄、癫痫病史等一般资料比较差异无统计学意义

($P > 0.05$) ,具有可比性。见表 1。

1.2 纳入标准 ①临床确诊癫痫 ,拟行癫痫灶切除者; ②无脑出血、脑梗死、多发性硬化、脑帕金森改变等其他中枢神经