

美国国家肾脏病基金会关于左卡尼汀治疗 应用于血液透析患者的推荐

摘要

左卡尼汀系统紊乱是由于肾脏疾病而产生、并伴随血液透析而加重的左卡尼汀功能性缺失，称为透析相关左卡尼汀缺乏症（DCD），临床主要表现为促红素敏感性降低、透析间低血压、心肌病、以及以疲劳为突出表现的骨骼肌功能失调。上述“功能性缺失”并非左卡尼汀水平的绝对低下，但可以通过补充左卡尼汀进行纠正。

为提高临床治疗水平、减少血液透析间并发症和改善血液透析患者生存质量，美国国家肾脏病基金会通过对相关临床研究的回顾分析，推荐左卡尼汀应用于血液透析患者，其中包括：

1. 药物的选择，本《推荐》仅限左卡尼汀，“左-卡尼汀与右旋卡尼汀的混合物有毒性作用，其毒性来自右旋卡尼汀。右旋卡尼汀成分禁用于血液透析患者”；
2. 使用剂量，应根据患者临床症状的严重程度予以调整；
3. 适用范围：
 - A. 改善贫血患者红细胞压积、提高红细胞寿命；
 - B. 减少透析间低血压发作次数及减轻其临床症状；
 - C. 改善中、重度心力衰竭患者 NYHA 分级或 ACC/AHA 分级；
 - D. 改善骨骼肌功能失调和疲劳，提高生存质量等。

关于左卡尼汀治疗应用于血液透析患者的推荐

美国国家肾脏病基金会

Garabed Eknoyan, MD, Derrick L. Latos, MD, FACP, and Jill Lindberg, MD, FACP

本《推荐》的论据及观点均来自《美国肾脏病》杂志所发表的临床研究报告；

本《推荐》旨在为临床治疗工作提供最佳的临床参考结论及专家观点。

引文

随着肾功能的不断下降，肾脏疾病往往会伴随激素水平及生化指标的改变，包括促红素生成不足所导致的贫血、维生素 D 代谢不良所导致的骨病、叶酸代谢不良所导致的神经病变、儿童生长激素水平变化导致的发育不良等，其中多数情况所反映的是功能性缺失，而不是绝对缺乏，需要补充相应的激素或营养素进行干预。

另外一种由于肾脏疾病而产生、并会伴随血液透析而加重的功能性缺失为左卡尼汀系统紊乱，这种由于血液透析引起的紊乱，早期被称为左卡尼汀缺乏，它与先天性左卡尼汀缺乏症不同，它所代表的是功能性缺失，可以通过补充左卡尼汀进行纠正。

这种病理情况，有时候被称为透析相关左卡尼汀缺乏，但更确切应为透析相关左卡尼汀缺乏症（DCD）。因为它是由一系列临床症状和体征组成的综合症。主要表现为促红素敏感性降低、透析间低血压、心肌病、以及以疲劳为突出表现的骨骼肌功能失调。上述症状往往伴随生化指标上的各组织左卡尼汀水平降低、血浆内自由卡尼汀水平下降

及脂酰卡尼汀/自由卡尼汀比值增高。

2002年9月8日-10日间，美国国家肾脏病基金会召开跨学科专家讨论会，回顾左卡尼汀应用于血液透析患者的临床研究及综述，对于血液透析患者左卡尼汀缺乏症（DCD）的临床表现、诊断、评估、治疗及预期结局逐一讨论，达成以下共识。

总则

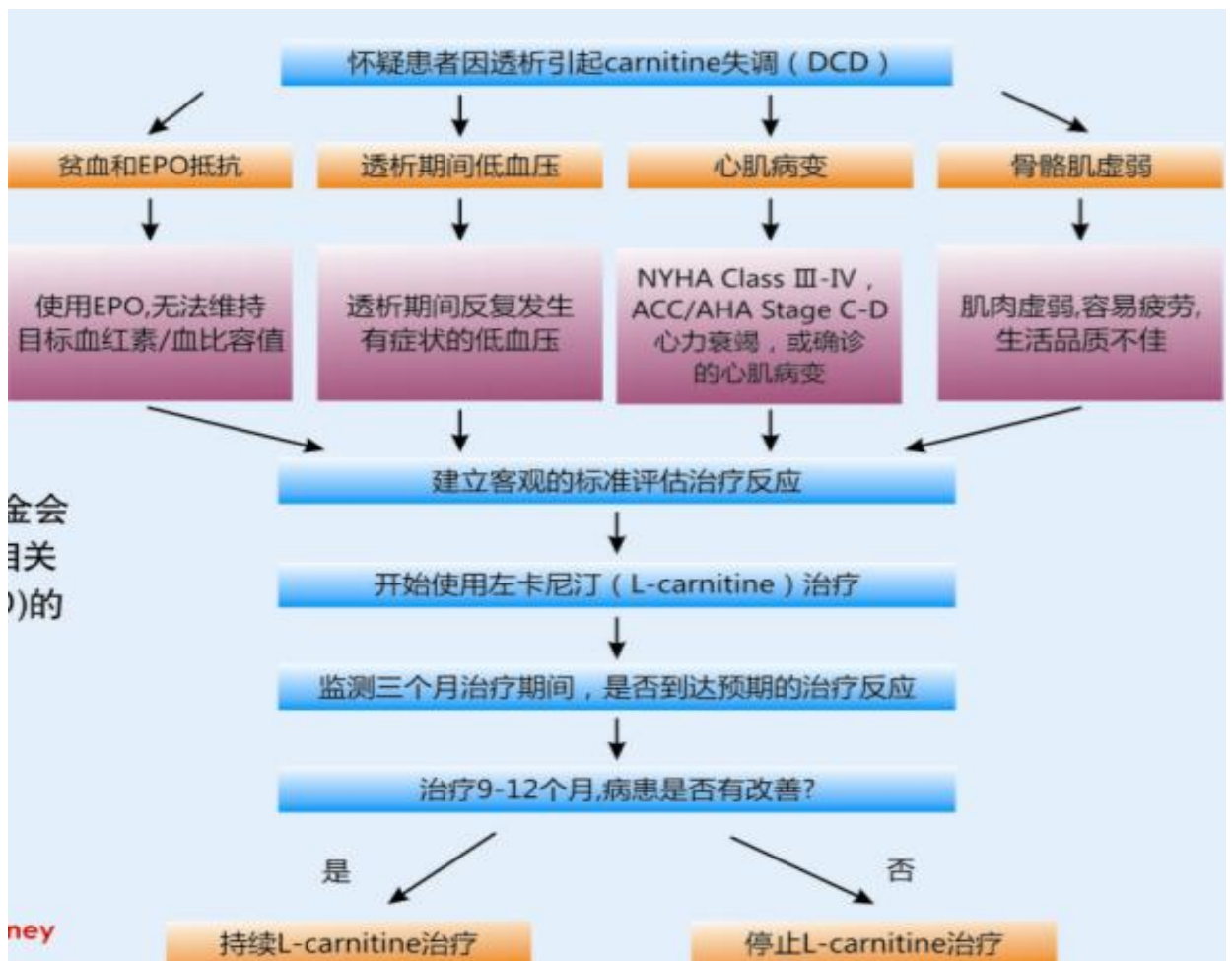
- 左卡尼汀是参与脂肪酸代谢的重要辅助因子；
- 左卡尼汀是参与心肌、骨骼肌能量代谢的关键辅助因子；
- 透析相关左卡尼汀缺乏症（DCD）是一种功能性缺失，与肾脏疾病伴随的其他功能性缺失情况类似（如维生素D、铁、叶酸、儿童的生长因子等）；
- DCD并非原发性左卡尼汀缺乏症，临床往往表现血浆脂酰卡尼汀/自由卡尼汀比值升高；
- 由于DCD所相关的临床症状均有复杂的发病机制，在补充左卡尼汀的同时应当积极治疗原发病。

正文

DCD 的诊断

(1) DCD 的检测及诊断均须以患者的临床症状及表现为依据

• 研究显示左卡尼汀对于本文论述的病理情况（详见下文“DCD 的临床表现”）具有改善作用，我们所回顾的各项临床研究有不同的设计方案与结局，对于 DCD 各种临床表现的治疗建议综合如下：



(2) 血浆自由卡尼汀水平降低、脂酰卡尼汀/自由卡尼汀比值升高并非 DCD 的重要诊断依据。虽然正常的自由卡尼汀水平可以作为排除 DCD 的辅助依据，但不推荐把自由卡尼汀水平与脂酰卡尼汀/自由卡尼汀比值作为左卡尼汀治疗期间的重点参考依据。

• 左卡尼汀系统的平衡紊乱常见于肾功能衰竭患者，在血液透析过程中恶化、而且容易导致严重的不良结局。健康的肾脏在维持体内左卡尼汀水平方面发挥重要作用，但是对于维持性血液透析患者而言，透析过程的流失、摄入的减少及体内合成的降低等方面会导致体内左卡尼汀耗竭；同时肾功能衰竭患者也往往伴有血浆及其他组织内脂酰卡尼汀/自由卡尼汀比值增高，脂肪酸代谢的降低使脂酰卡尼汀进一步堆积，上述生化水平的变异会对心肌组织、骨骼肌、红细胞等产生重要影响。

• 《推荐》中回顾的血液透析过程中左卡尼汀流失的研究对象多数为维持性血液透析患者（每周三次血液透析治疗），血液透析治疗更加频繁的情况下，左卡尼汀流失应更加严重，值得进一步研究；对于血液透析更加频繁的患者也应当更加注意 DCD 的防治。

• 虽然血液透析患者常见血浆内自由卡尼汀水平降低和脂酰卡尼汀/自由卡尼汀卡尼汀比值增高，但尚不能证实上述两个指标用于评价左卡尼汀对于 DCD 疗效的准确性。血浆中的左卡尼汀含量仅占人体总量的一小部分，而且伴随血液透析过程产生波动，血浆左卡尼汀水平的短期变化也不能如实反映心肌组织与骨骼肌组织的变化情况。虽然有一些关于血液透析患者血浆自由卡尼汀水平降低和脂酰卡尼汀/自由卡尼汀比值升高的描述性研究，但目前尚无评价上述两个指标与左卡尼汀干预治疗相互关系的前瞻性研究。由于血浆左卡尼汀水平检测的费用较高、且该指标与患者临床症状无明确关系，不建议把它们纳入血液透析患者的常规检测，但是如果它们的水平正常，可以作为排除血液透析患者 DCD 的辅助指标。

(3) 对于当前因报销需要而对左卡尼汀进行检测的（含脂酰卡尼汀、总卡尼汀等）”必须使用标准化的及通过实验室验证的检测方法。

• 在样品储存过程中，脂酰卡尼汀可能会由于温差变化发生水解反应，导致结果误差，由于血液透析患者体内堆积脂酰卡尼汀，在体外检测过程中应当定量考虑水解反应带来的变化，同时也应当建立血样采集、制备及检测的标准化操作流程。

• 上述标准化流程应当声明在血液透析治疗之前采集血样样本。

DCD 的治疗

(4) 左-卡尼汀是 DCD 的唯一治疗方案

• 虽然目前临床左卡尼汀药物单一，但应声明左-卡尼汀与右-卡尼汀的混合物有毒性作用，其毒性来自右-卡尼汀。含右-卡尼汀的 OTC 药物禁用于血液透析患者。

(5) 左卡尼汀的推荐剂量为 20mg/kg 静脉注射，由于血液透析过程中左卡尼汀流失严重，应在血液透析过程结束后使用。

由于缺少口服左卡尼汀相关治疗经验，对于口服左卡尼汀治疗 DCD 暂无剂量推荐。

- 关于左卡尼汀早期的临床研究研究所使用的剂量较低。最近的研究大部分使用剂量为每次血液透析后静脉注射 20mg/kg，研究结果表明安全有效，暂无不同剂量对比的临床研究。

- 目前还没有左卡尼汀不同给药途径有效性对比的研究，但是口服与静脉注射两种方式有不同的药代动力学特点。对于健康人群的研究表明口服左卡尼汀的吸收率约为 15%，其他成分经肠道转化为三甲基胺（TMA）及其氧化物(TMAO)并通过肾脏代谢，或在血液透析患者体内积累，尚无上述两种物质的毒性报道。

- 目前虽有口服左卡尼汀治疗 DCD 的随机研究，但这些研究并未评价不同药代动力学特点所带来的差异。

(6) 左卡尼汀治疗须遵循以下治疗建议：

(a) 左卡尼汀持续治疗三个月时应当评价其临床效果；

(b) 应根据评临床效果的评价对剂量予以调整；

(c) 若持续治疗 9-12 个月后仍无效果，应停止左卡尼汀给药。

- 治疗三个月达到初期效果后，应持续使用左卡尼汀治疗，尚无关于停药后 DCD 症状复发率的临床研究。

DCD 的临床表现

贫血

(7) 推荐具有以下情况的血液透析患者使用左卡尼汀：

(a) 使用促红细胞生成素后，血红蛋白/红细胞压积仍无法达到和维持目标水平 (11-12g/dL / 33-36%)

(b) 在铁储存饱和 (转铁蛋白饱和度>20%、铁蛋白>100ng/mL)，同时无其他贫血原因、无促红素抵抗的情况下，促红细胞生成素使用剂量达到大于 300u/kg/周静脉注射或大于 200u/kg/周皮下注射的情况(参见 K/DOQI 贫血及慢性肾脏病临床诊疗指南 2000 版)。

在血液透析患者体内，血浆左卡尼汀水平与促红细胞生成素需求剂量呈负相关。左卡尼汀的临床收益包括稳定红细胞的细胞膜，从而提高红细胞寿命。随机对照的临床研究表明左卡尼汀治疗可显著提高红细胞压积，以及降低红细胞的剂量需求。

低血压

(8) 左卡尼汀可推荐于合并低血压的血液透析患者

治疗时间满三个月时应评估其效果，其中包括：

- 低血压发作次数减少，或

- 低血压相关临床症状减轻

若治疗维持 9-12 个月仍无显著效果，应停止左卡尼汀给药。

- 低血压是指急性收缩压下降至低于 90mmHG、或平均动脉压降幅大于 30mmHG、或自基线值起收缩压降幅大于 30mmHG 并伴临床症状。

- 低血压的发生对死亡率有重要意义，严重影响血液透析效果，并会导致严重的并

发病。

• 近期一项研究显示了低血压与血浆卡尼汀水平之间的关系；多项研究证实长期左卡尼汀治疗减少血液透析期间低血压的发生、并缓解发作程度。但是，在应用左卡尼汀治疗前应考察低血压发生的其他原因（参见 K/DOKI 血液透析临床操作指南 2000 版）

- 低血压的发生是多因素导致的，但心功能不全是其中的常见原因。

心肌病

(9) 血液透析患者合并以下情况推荐使用左卡尼汀：

- **NYHA 心功能分级 III-IV 级或 ACC/AHA 心衰分级 C-D 患者，或**
- **射血分数低下且有症状的心肌病，且**
- **常规治疗效果不理想**

左卡尼汀持续治疗三个月时应作出效果评价，其中包括：

- **NYHA 分级或 ACC/AHA 分级改善，或**
- **心功能测试得到改善**

若持续治疗 9-12 个月后上述评价仍未得到改善，应停止左卡尼汀治疗。

- **NYHA 分级 III-IV 级表述如下：**

• **III 级：患有心脏病，且体力活动受限，静息时无症状，较少体力活动即易发生疲劳、心悸或心绞痛。**

• **IV 级：患有心脏病，且在任何体力活动时都会有不适，静息时也可能发生心衰或心绞痛症状，运动情况下症状加剧。**

- **ACC/AHA 分级 C-D 级表述如下：**

• **C 级：既往或目前有心力衰竭症状，有器质性心脏病。**

• **D 级：有恶化的器质性心脏病，静息时发生典型心力衰竭症状，常规治疗无法纠正，需特殊干预治疗。**

• 目前虽无大样本量研究，但研究显示左卡尼汀能够改善血液透析患者的很多心功能参数。由于心脏病是 ESRD 血液透析患者低血压及死亡的最常见原因，上述研究对于这些人群有重要意义。更重要的是，对于血液透析患者而言，传统的心血管风险因素与他们的心脏病终点事件之间的关系并不明确，如左卡尼汀一类针对血液透析患者心血管风险的药物值得重视。

• 在临床研究中重点推荐左卡尼汀治疗前对患者做超声心动图评价基线值，以评价其治疗效果；但是在日常临床工作中推荐使用 NYHA 心功能分级 III-IV 级或 ACC/AHA 分级 C-D 级评价患者临床症状以判断是否需左卡尼汀治疗。

骨骼肌功能失调

推荐左卡尼汀用于改善骨骼肌虚弱及疲劳症状，提高患者生存质量。

左卡尼汀治疗前及三个月后应评价其治疗效果；若持续治疗 9-12 个月仍无显著疗效应停止治疗。

• 关于左卡尼汀改善骨骼肌虚弱及疲劳症状目前证据不充分，但根据左卡尼汀的生理学特点、及一部分临床研究的结果显示，左卡尼汀可以改善一部分血液透析患者的上述症状。

• 目前有关于血液透析患者身体功能评分及生活质量评分的评估系统，可以应用于左卡尼汀治疗的结局评价，其中包括（但不限于）以下内容：

- 体能测试及运动测试；
- 坐立测试；
- 6分钟步行距离测试；
- SF-36 健康品质问卷；
- 疾病影响问卷（Sickness Impact Profile）；
- CKD生存质量评价仪器
- 美国社会安全局（SSR 8310）定义的身体功能评价；
- 护理疼痛强度分级（0-10）；
- 日常活动功能评价；
- 提倡使用更多有效的评价方案。

应当采用适当的评价方案检测运动功能及生存质量基线值，并在治疗期间持续进行。选用多个评价系统或许有益。

附录 委员会名单（略）