

左卡尼汀对腹膜透析贫血患者贫血指标及 Hcpidin 的影响

朱志刚^①

【摘要】 目的:观察左卡尼汀对腹膜透析贫血患者 Hcpidin 及其他相关指标的影响。方法:将 60 例腹膜透析患者随机分为实验组和对照组,每组各 30 例,对照组给予促红细胞生成素、铁剂、叶酸、维生素 B12 等常规治疗,实验组在对照组的基础上给予左卡尼汀治疗,在试验后第 4、8 周观察两组的 Hcpidin、血红蛋白(Hb)、血清铁蛋白(SF)、血细胞比容(Hct),并比较两组使用促红细胞生成素(EPO)的用量。结果:在实验第 1 天两组患者各观察指标差异无统计学意义($P > 0.05$),但在第 4、8 周,实验组的 Hcpidin 低于对照组($P < 0.05$),实验组 Hb、SF、Hct 高于对照组($P < 0.05$),EPO 每周用量实验组低于对照组($P < 0.05$)。结论:对腹膜透析贫血患者在常规治疗的基础上,加用左卡尼汀治疗,可以提高治疗效果,降低 EPO 的用量,降低 Hcpidin 值,从一个侧面说明左卡尼汀有助于维持铁稳态。

【关键词】 左卡尼汀 腹膜透析 肾性贫血 Hcpidin

腹膜透析是尿毒症患者治疗的一种有效方法,肾性贫血是慢性肾衰竭常见并发症之一,临床使用重组人促红细胞生成素(EPO)、铁剂、叶酸等能极大改善贫血,但是仍有部分患者治疗效果欠佳,有研究^[1]认为这和铁的低吸收率及低利用率有关。左卡尼汀又名左旋肉碱^[2],可以降低氧化应激反应以及红细胞脆性,促进脂质代谢和蛋白质合成,延长红细胞寿命,能有效改善患者肾性贫血。Hcpidin 又叫血清铁调素是近几年发现的维持铁稳态的重要负激素^[3]。笔者观察到在常规治疗基础上联用左卡尼汀治疗腹膜透析患者肾性贫血,可以提高治疗效果,并降低血清 Hcpidin 值,从一个侧面说明左卡尼汀有助于维持铁稳态。现报道如下。

资料与方法

1 一般资料 选取在本院进行非卧床持续性腹膜透析治疗 2 个月以上的患者共 60 例,血红蛋白 ≤ 90 g/L,血清铁蛋白 ≤ 300 ng/ml,随机分为实验组和对照组,每组各 30 例,实验组男 18 例,女 12 例,年龄 32 岁~65 岁,平均(43.7 \pm 11.4)岁,原发病慢性肾小球肾炎 17 例,糖尿病肾病 5 例,高血压肾病 7 例,狼疮肾炎 1 例;对照组男 16 例,女 14 例,年龄 34 岁~66 岁,平均(44.1 \pm 10.5)岁,原发病慢性肾小球肾炎 15 例,糖尿病肾病 6 例,高血压肾病 8 例,狼疮肾炎 2 例。两组患者一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法 两组患者均采用由广州百特医疗用品有限

公司产品生产的 PD-IV 1.5% 葡萄糖腹透液,每日更换 4 袋,两组患者均常规口服叶酸、维生 B12 和铁剂,并给予 EPO 每周 120 U/kg,分 3 次皮下注射,在 Hct 上升 $\geq 30\%$ 、Hb 上升 ≥ 100 g/L 后逐渐减量至维持量。对照组在此基础上给予左卡尼汀(常州兰陵制药有限公司生产)1.0 g + 20 ml 生理盐水静脉缓慢注射 3 次/周,两组疗程均为 2 个月。

3 观察指标 在第 1 天和第 4 周末、第 8 周末分别监测两组的 Hcpidin、Hb、SF、Hct,并比较两组使用促红细胞生成素(EPO)的用量。清晨空腹抽取静脉血 3 ml,用竞争性同相 ELISA 测血清 hcpidin 量,试剂盒为 Peninsula Laboratories 产品(HumanHcpidin ELISA Kit S-1336),正常范围 0~25 μ g/L。用全血分析仪检测血常规、采用放射免疫法测定血清铁蛋白。

4 统计学方法 对实验数据采用 SPSS19.0 进行统计分析,采用 t 检验,以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

结果

两组患者在第 1 天各观察指标差异无统计学意义($P > 0.05$);两组比较,在第 4 周 Hb、SF、Hct 较第 1 天上升($P < 0.05$),而 EPO 每周用量和 Hcpidin 降低($P < 0.05$);在第 8 周 Hb、SF、Hct 较第 4 周上升($P < 0.05$),而 EPO 每周用量和 Hcpidin 降低($P < 0.05$);但是同期实验组 Hb、SF、Hct 高于对照组($P < 0.05$),而 Hcpidin 表达量和 EPO 每周用量低于对照组($P < 0.05$)。具体分析见表 1。

表 1 两组患者 Hb、SF、Hct、Hcpidin 以及 EPO 用量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	Hb(g/L)	SF(μ g/L)	Hct(ng/ml)	Hcpidin(μ g/L)	EPO(U/周)
实验组	第 1 天	75.6 \pm 13.55	84.3 \pm 20.34	0.23 \pm 0.03	67.8 \pm 11.34	9 242.4 \pm 2 304.34
	第 4 周	98.4 \pm 14.53 ^{*Δ}	343.4 \pm 50.52 ^{*Δ}	0.30 \pm 0.03 ^{*Δ}	30.7 \pm 7.83 ^{*Δ}	6 547.9 \pm 2 138.78 ^{*Δ}
	第 8 周	103.8 \pm 15.34 ^{*$\#$}	512.3 \pm 78.55 ^{*$\#$}	0.37 \pm 0.05 ^{*$\#$}	15.5 \pm 5.78 ^{*$\#$}	4 382.9 \pm 1 124.78 ^{*$\#$}
对照组	第 1 天	74.9 \pm 14.24	83.9 \pm 21.54	0.22 \pm 0.03	66.9 \pm 12.67	9 304.5 \pm 2 412.54
	第 4 周	82.4 \pm 12.45 ^{Δ}	214.4 \pm 34.24 ^{Δ}	0.26 \pm 0.03 ^{Δ}	46.3 \pm 8.58 ^{Δ}	7 658.5 \pm 2 431.98 ^{Δ}
	第 8 周	90.3 \pm 11.48 ^{$\#$}	412.8 \pm 67.57 ^{$\#$}	0.31 \pm 0.04 ^{$\#$}	28.4 \pm 7.87 ^{$\#$}	5 678.5 \pm 2 123.35 ^{$\#$}

注:与对照组比较,^{*} $P < 0.05$;与第 1 天比较, ^{Δ} $P < 0.05$;与第 4 周比较, ^{$\#$} $P < 0.05$

① 湖北省咸宁市咸安区妇幼保健院内科 (咸宁 437000)

讨 论

肾性贫血是慢性肾衰竭患者常见并发症,透析患者的贫血原因包括^[4]:红细胞生成速率的因素、造血原料不足、尿毒症毒素对红细胞生成的影响、红细胞损失过多等因素。而促红细胞生成素的缺乏以及红细胞寿命的缩短是导致肾性贫血的主要原因^[5]。临床给予促红细胞生成素的补充,但是仍有部分患者不能纠正贫血,这可能和 EPO 抵抗以及铁稳态的失衡有关系,有关学者研究证实了这一点^[6],这可能和机体缺乏左卡尼汀有关,左卡尼汀是一种特殊的氨基酸,可通过食物摄入或者是内源性合成,可以促进脂类代谢、促进蛋白质的代谢、提供能量、抗氧化、保护细胞膜等作用,影响红细胞膜磷脂的再酰化过程以进而提高红细胞的稳定性^[7,8],左卡尼汀严重缺乏可能会导致正常的红细胞脆性明显增加使红细胞的寿命明显缩短最终出现贫血症状。我们的研究也发现在实验前两组患者 Hb、SF、Hct 无差别,但是在第 4 周、第 8 周实验组患者的 Hb、SF、Hct 明显优于对照组。这和有关研究^[9]结果一致。

Hepcidin 是一种富含半胱氨酸的小分子肽,与铁代谢有着密切关系,被认为是维持铁稳态的重要负性激素^[10],在人体,铁唯一的吸收部位是小肠,在小肠有一种十二指肠隐窝细胞,因其对铁的变化敏感,被认为是感受或接收机体铁变化信号的部位,铁的储存部位是肝脏和网状内皮系统,而骨髓是利用铁的主要部位。有研究认为^[11] Hepcidin 通过铁的吸收、储存和利用 3 种途径调节铁代谢。但是越来越多学者认为^[12] Hepcidin 维持铁稳态主要是通过调节铁在十二指肠上皮细胞的吸收过程和铁在巨噬细胞重吸收利用中产生影响而发挥作用, Hepcidin 表达增多抑制肠道铁的吸收和铁从单核巨噬系统铁的释放,使血液循环中的铁含量减少而导致功能性缺铁。Nicolas 提出了^[13] Hepcidin 调节体内铁稳态模型。铁超负荷时肝脏分泌的 Hepcidin 量增多,增加的 Hepcidin 进入血液中与相关受体结合,引起肠隐窝细胞对铁的吸收增加和巨噬细胞对铁的贮存;此外隐窝细胞成熟并分化成肠上皮细胞,使转铁蛋白表达量降低,降低铁的吸收。Fleming 等^[14]认为 Hepcidin 可以直接抑制铁从单核巨噬细胞的释放。Hepcidin 的靶分子是膜铁转运蛋白(Fp1),是一种跨膜蛋白, Hepcidin 与 Fp1 的相互作用能调节机体铁水平^[15]。当铁负荷增加时,诱导肝脏分泌 Hepcidin 增加,当 Fp1 与 Hepcidin 结合后, Fp1 会发生短暂的磷酸化,阻止 Fp1 的内化。内化的 Fp1 会出现泛素化,泛素化的 Fp1 在溶酶体降解^[16],从而使肠细胞铁输出量降低,铁在细胞内积累,降低铁的吸收以及肝细胞和巨噬细胞内储存铁进入血浆中,可利用铁下降。相反,铁缺乏时, Hepcidin 表达受抑,而 Fp1 的表达不变,以允许大部分铁通过 Fp1 流出来维持正常的铁浓度^[12]。Hepcidin 的表达受炎症因子、铁负荷、缺血缺氧等因素影响^[17]。同时国内有学者^[18]观察到抗坏血酸可以降低维持性血透患者的 CRP、IL-6 水平,但是没有影响 Hepcidin 的表达,他们推测其原因可能和 Hepcidin 的表达受多种途径的调控,而氧化应激仅仅是其中一条途径。有研究认为^[19]肾脏病患者 Hepcidin 水平升高可能是 EPO 抵抗的潜在标志。所以有学者^[20]提出使用 Hepcidin 单克隆抗体来治疗慢性肾脏病中伴有 EPO 抵抗的患者。

我们的研究发现实验组使用左卡尼汀后,可以降低 Hepcidin 水平,也就是从一个侧面说明左卡尼汀可以一定程度上维

持铁稳态。并且可以降低 EPO 的使用量,降低 EPO 抵抗的发生。所以腹膜透析患者有肾性贫血在补充 EPO、铁剂、叶酸等基础治疗基础上联合使用左卡尼汀,可以提高治疗效果。

参 考 文 献

1. Malyszko J, Mysliwiec M. Hepcidin in anemia and inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res*, 2007, 30(1): 15-30.
2. 黄珍珍, 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. *中外医学研究*, 2010, 8(11): 29-31.
3. Pinto JP, Dias V, Zoller H, et al. Hepcidin MessengerRNA Expression in Human Lymphocytes. *Immunology*, 2010, 130(2): 217-230.
4. 王逸申, 汪年松. 维持性血液透析患者贫血机制的研究进展. *中国中西医结合肾病杂志*, 2011, 12(8): 738-739.
5. 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. *中国实验方剂学杂志*, 2009, 15(12): 103.
6. 王学丽, 赵战云, 张仕娟. 观察左卡尼汀联合促红细胞生成素治疗肾性贫血的疗效. *临床合理用药*, 2010, 3(4): 24-25.
7. Guarnieri G, Biolo G, Vinci P, et al. Advances in carnitine in chronic Uremia. *J Ren Nutr*, 2007, 17(1): 23-29.
8. 谢军. 左卡尼汀与促红细胞生成素联用治疗维持性血透肾性贫血临床探讨. *北方药学*, 2012, 9(7): 108-109.
9. 龙杰文, 邓环环, 陈其铭. 促红细胞生成素联合左卡尼汀治疗肾性贫血临床观察. *中国实用医药*, 2009, 4(5): 65-66.
10. Martin GB, Mansion F, Servais AC, et al. CE MS method development for peptides analysis, especially hepcidin, an iron metabolism maker. *Electroresis*, 2009, 30(15): 2624-2631.
11. Bslough A, Bosze S, Horvati K, et al. Role of iron Metabolism regulator hepcidin in perinatal iron homeostasis. *Orv Hetil*, 2010, 151(3): 83-91.
12. Ganz T. Hepcidin: a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Pract Clin Haematol*, 2005, 18(2): 171-182.
13. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(15): 8780-8785.
14. Fleming RE, Slyw S. Hepcidin: a putative iron regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic disease. *Proc Natl Acad Sci*, 2001, 98(15): 8160-8162.
15. Nemet HE, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*, 2004, 306(5704): 2090.
16. Domenico I, Ward DM, Langelier C, et al. The molecular mechanism of hepcidin-mediated ferroportin downregulation. *Mol Biol Cell*, 2007, 18(7): 2569.
17. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia,

and inflammation. *J Clin Invest* 2002 ,110(7) : 1037 – 1044.

18. 刘景慧 徐书婷 彭小梅 等. 抗坏血酸对维持性血液透析患者血清 Hepsidin 的影响. *中国中西医结合肾病杂志* ,2013 ,14 (10) : 875 – 877.

19. Ashby DR ,Gale DP ,Busbridge M et al. Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease. *Kidney Int* 2009 ,75(9) : 976 – 981.

20. Malyszko J ,Mysliwiec M. Hepsidin in anemia and inflammation chronic kidney disease. *Kidney Blood Pressure Res* , 2007 ,30(1) : 15 – 30.

(收稿: 2013 – 11 – 20 修回: 2013 – 12 – 24)

血液透析中应用双腔带涤纶套长期留置管观察

樊 勇^①

(摘 要) 目的: 研究双腔带涤纶套长期留置管手术及其在血液透析中的使用技术及并发症的处理。方法: 应用 Seldinger 技术和撕脱型扩张导管法行颈内静脉带涤纶套中心静脉导管留置术,对 2009 年 5 月~2013 年 4 月期间行该方法治疗的 109 例患者相关并发症进行观察和治疗。结果: 共 109 例。经右侧颈内静脉置管 101 例次,超声检查提示右侧颈内静脉狭窄或堵塞,经左侧颈内静脉置管 8 例。其他原因死亡 11 例,行肾移植 6 例,改腹透治疗 4 例,血流下降无法满足透析需要拔管 5 例,管路自行脱落 2 例,感染 12 例,因感染经处理后无效拔管 8 例。结论: (1) 充分的术前准备、熟练的操作技术、良好的维护是导管成功留置的关键; (2) 双腔带涤纶套长期留置导管是一种快速、简便、安全、有效的血管通路。

(关键词) 双腔带涤纶套长期留置管 血液透析 透析通路

血管通路是血液透析治疗的必备条件,被喻为尿毒症患者生命线。能保持长期血运功能,不必经常手术干预的血管通路是目前最理想的血管通路^[1]。如自体动静脉内瘘。但在临床上有一部分患者由于种种原因而无法再行动静脉内瘘手术。双腔带涤纶套长期留置管被用作血液透析通路,为无法行内瘘手术的透析患者治疗中发挥关键作用。我科在 2009 年 4 月~2013 年 3 月共为 109 例患者进行了双腔带涤纶套长期留置管置入术,现将我们对其临床并发症的观察和治疗情况报道如下。

资料与方法

1 对象 我科血液净化中心共行双腔带涤纶套长期留置管置入术 109 例,其中男 58 例,女 51 例;年龄 18 岁~76 岁,平均(56 ± 17) 岁。原发病为慢性肾炎 61 例,糖尿病肾病 32 例,高血压肾病 11 例,多囊肾 4 例,急进性肾炎 1 例。这些患者大部分因表浅静脉栓塞、动脉硬化、内瘘管阻塞、自体血管过细、内瘘狭窄,无法再建立内瘘术而改用双腔带涤纶套长期留置管。

2 材料 采用美国 Quinton 公司 Permcath 型号为 13.5Fr 的带涤纶套双腔导管,由柔软硅橡胶材料制成;长 36 cm,涤纶套至尖端 19 cm,动静脉端口相差 2.5 cm;外接管上印有动静脉管腔容量。

3 置管方法 首选右侧颈内静脉^[2],患者平卧位,肩后垫枕,头后仰 15°~30°并转向左侧,于胸锁乳突肌三角的中下部为穿刺点,应用 seldinger 技术置入导丝后,在体表标记确定皮下隧道位置及隧道开口处,用手术刀切一 0.5 cm 切口,钝性分离,用隧道牵引针牵引导管由该切口进入皮下隧道达穿刺点,

并采用撕脱型扩张导管置管法将导管置入颈内静脉,导管顶端置于右心房或上腔静脉与右心房的交界处。皮下隧道约 9~10 cm,涤纶套距皮肤出口 2~3 cm,隧道内导管必须要保持良好的弧度,以免导管打折。将导管送入上腔静脉根部反复抽试血流良好,再分别在动静脉端管腔内充满 1:1 肝素盐水,盖上肝素帽。最后缝合切口,固定导管位置于右侧胸部,以备透析使用。

4 导管的使用和维护 置管后立即使用易发生局部渗血及皮下血肿,建议在置管后第 2 天使用较为安全。每次血液透析时用碘伏消毒隧道出口及导管的动静脉接头,用无菌注射器将导管内肝素盐水抽出,然后连接上动静脉透析管路,开始透析。透析期间动静脉接头处用无菌敷料覆盖,透析结束后每侧导管内分别注入 1:1 肝素生理盐水 1.5 ml,无菌肝素帽封口,无菌纱布包扎。每 2~3 个月预防性应用尿激酶封管一次。具体方法:5~10 万 U 尿激酶加 0.9% 氯化钠注射液 3~5 ml 分别注入导管的动、静脉腔内,保留 15~20 min 后抽出,再用肝素生理盐水封管。

5 并发症及处理 血流量不足、感染为双腔带涤纶套长期留置管的主要并发症。(1) 血流量不足。若留置导管不久即出现血流量不足则很可能为导管位置不佳紧贴血管壁或导管转弯处角度过小引起,经适当调整导管位置后可好转,可切开涤纶套位置皮肤游离涤纶套后适当调整导管,直至动静脉两端均血流通畅为止,用线将涤纶套固定于皮下,缝合并包扎。若置管很长时间后出现血流量不足,可能与管腔内血栓或纤维蛋白鞘形成有关。浓肝素封管是防止血栓形成的重要措施。血栓形成需溶栓治疗。具体方法为可 5 万~15 万 U 尿激酶加生理盐水 3~5 ml 分别注入带涤纶套双腔导管动静脉腔内,保留

① 重庆市南岸区人民医院肾内科 (重庆 400060)