

左卡尼汀对维持性血液透析患者血脂代谢影响的Meta分析

胡小红 陶煜 钱一欣 孙丽君 戎 旻 郁胜强 叶朝阳

【摘要】目的 应用 Meta 分析方法评价维持性血液(maintenance hemodialysis, MHD)患者应用左卡尼汀后血脂代谢的变化。方法 检索 PubMed、EMBASE、Cochrane library 等数据库,全面收集相关文献。制定文献纳入标准,符合纳入标准的文献按 Jadad 评分进行文献质量评估。应用 Review Manager 5.0 软件进行 Meta 分析,计算 MHD 患者应用左卡尼汀组和对照组的总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白以及高密度脂蛋白的加权均数差值(WMD)及其 95%CI。结果 (1)共检索到符合纳入标准的相关文献 9 篇,均为英文文献,研究内容为 MHD 患者应用左卡尼汀治疗或安慰剂对照,纳入分析的患者共 259 例,其中左卡尼汀治疗组 134 例,对照组 125 例,随访时间 12 周至 6 个月。(2)Meta 分析结果提示: MHD 患者左卡尼汀组总胆固醇水平较对照组有降低倾向,但无统计学差异。2 组间三酰甘油水平、高密度脂蛋白水平无统计学差异。左卡尼汀组低密度脂蛋白较对照组下降,有统计学差异。进行亚组分析发现:左卡尼汀使用时间大于 24w,血总胆固醇水平较对照组有明显降低,具有统计学差异;血三酰甘油水平较对照组无统计学差异。伴高脂血症亚组进行分析,未发现组间总胆固醇和三酰甘油有统计学差异。结论 MHD 患者应用左卡尼汀对血脂代谢有一定积极影响,且可能存在一定的时间效应。

【关键词】血液透析,左卡尼汀,总胆固醇,三酰甘油,高密度脂蛋白,低密度脂蛋白
中图分类号:R318.16 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1671-4091.2013.03.001

Effect of L-carnitine on lipid profile in maintenance hemodialysis patients: a meta analysis of randomized trials HU Xiao-hong, TAO Yu, QIAN Yi-xin, SUN Li-jun, RONG Shu, YU Sheng-qiang, YE Chaoyang. Division of Nephrology, Kidney Institute of CPLA, Shanghai Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

Corresponding author: YU Sheng-qiang, Email: ysqdd@hotmail.com

【Abstract】 Objective This study aimed to assess the effect of L-carnitine supplementation on lipid profile in maintenance hemodialysis patients using meta analysis method. **Methods** A literature search was performed for randomized trials of L-carnitine versus placebo treatment on lipid profile in maintenance hemodialysis patients. The following parameters were evaluated: triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein (LDL) and high density lipoproteins (HDL). **Results** (a) Nine comparative studies of 259 patients including 134 patients in L-carnitine protocol and 125 patients in placebo protocol matched the inclusion criteria. The follow-up period lasted 12 weeks to 6 months. (b) Patients treated with L-carnitine showed the tendencies of lower TC and significantly lower LDL, but no differences in TG and HDL. In the subgroup in which the patients were treated with L-carnitine for more than 24 weeks, however, only TC decreased without changes in TG, HDL and LDL. **Conclusion** This study revealed that L-carnitine treatment yielded some positive impacts on lipid metabolism in hemodialysis patients. These impacts may be of time-effects.

【Key words】 Hemodialysis; L-carnitine; Total cholesterol; Triglyceride; High-density lipoprotein; Low-density lipoprotein

心血管事件是早期慢性肾脏病以及终末期肾病患者的主要终点事件^[1-2],终末期肾病患者死因约 50% 为心血管事件^[3]。Echida Y^[4]等学者对 259 例维持性血液透析(maintenance hemodialysis MHD)患者进行长期随访发现,在死亡的 44 名患者中,33 名患者死于心血管事件,占全因死亡的 75%。进

行多元回归分析发现,血清非高密度脂蛋白胆固醇(Serum non-high-density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C)是 MHD 患者心血管事件引起死亡的强烈预测因子,具有高度的特异性和敏感性。Rogacev KS^[5]等学者对 119 例 MHD 患者进行平均 3.4 年随访后也得出类似的结论。血脂代谢异

作者单位:200003 上海,第二军医大学附属长征医院肾内科 解放军肾脏病研究所(胡小红、陶煜为共同第一作者)

通信作者:郁胜强 200003 上海,第二军医大学附属长征医院肾内科 解放军肾脏病研究所 Email:ysqdd@hotmail.com

常对 MHD 患者具有重要的负面影响。

左卡尼汀能促进脂肪酸氧化,是供肌肉和其他细胞代谢的必需物质。MHD 患者大多存在脂质代谢紊乱,其主要特点为:由于脂蛋白残留颗粒蓄积所致的高三酰甘油血症、高密度脂蛋白降低、脂蛋白 a 升高,以及低密度脂蛋白被氧化和氨甲酰化。维持性透析患者由于以下原因,体内常缺乏左卡尼汀:尿毒症毒素的作用;透析过程中应用葡萄糖、肝素的影响;透析时丢失;摄人减少;肾脏合成减少。

为了观察 MHD 患者应用左卡尼汀后血脂代谢的变化,近几年来,许多中心进行随机对照研究,并进行总结和报道,但其观点和结论不尽相同甚至相反。因此,对这些随机对照研究进行荟萃分析有其必要性,对临床具有一定的参考意义。

1 材料和方法

1.1 文献纳入标准

文献需同时满足以下标准:必须为临床随机对照研究;研究内容为维持性血液透析患者应用左卡尼汀治疗以及安慰剂对照,评价指标包含血脂代谢指标(总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白)。

1.2 文献检索

2.2.1 数据库 MEDLINE、EMBASE 和 Cochrane Library。

1.2.2 检索策略 使用以下主题词或关键词检索:hemodialysis, L-carnitine, randomized controlled trials, clinical trials。

1.3 文献质量评价

1.3.1 资料提取 检索完毕后,阅读文献摘要,按照纳入文献的标准进行筛选,对摘要中表述欠明确的文献进行全文检索,通读全文以确定是否纳入。难以确定是否纳入时,由专家组讨论解决。

2.3.2 文献分级 检索到的资料用 Jadad 量表对文献的方法学质量进行评价,每 1 项得分 0 或 1 分,共 5 项:是否随机分配;是否运用双盲;随机分配方法是否正确;盲法方法是否正确;是否描述了撤出或退出研究的数目和理由。总分 3~5 分视为高质量随机对照研究,1~2 分视为低质量随机对照研究。

1.4 效应指标

采用总胆固醇,三酰甘油,高密度脂蛋白,低密度脂蛋白作为效应指标来评价左卡尼汀对 MHD 患者血脂代谢的影响

1.5 统计学分析

采用 Review Manager5.0 软件进行 Meta 分析。如纳入的研究具有足够同质性($P > 0.05$),采用固定效应模型进行分析;如纳入的研究具有异质性($P < 0.05$),采用随机效应模型进行分析。连续性变量采用加权均数差(WMD)及其 95%CI 表示疗效效应量。对于总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白等负性连续性变量,加权均数差(WMD) < 0 认为左卡尼汀方案更有利,对于高密度脂蛋白等正性连续性变量,加权均数差(WMD) > 0 认为左卡尼汀方案更有利,反之则然。

2 结果

2.1 纳入流程

初步检出文献 501 篇,阅读标题和摘要,排除重复、内容不符、非临床研究及非治疗性文献后,进一步通过查找原文等方式,最终确定 9 项随机对照研究(RCT)^[6-14]符合纳入标准(表 1)。各项研究入组的病例均为 MHD 患者,例数 16 至 36 例,随访时间 12 周至 6 月。7 项研究用药途径为透析结束后静脉使用左卡尼汀,各有 1 项研究分别为口服和加入透析液。4 项研究入选患者均伴高脂血症。

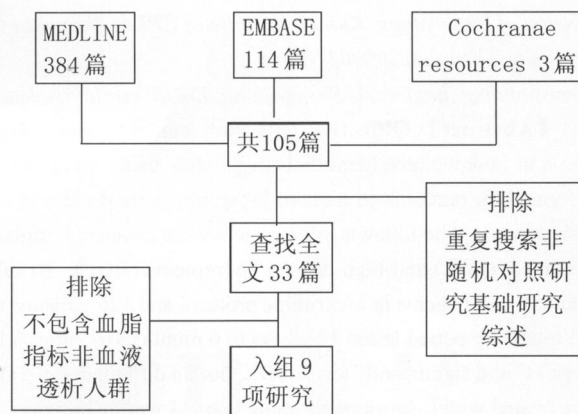


图 1 文献入选流程图

2.2 方法学质量

入选的 9 个随机对照研究中有 2 个研究的 JADAD 评分为 5 分,3 个研究的 JADAD 得分为 4 分,4 个研究的 JADAD 得分为 3 分,均为高质量的随机对照研究。评价详见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 血总胆固醇

MHD 患者应用左卡尼汀组血总胆固醇水平较对照组有降低倾向但无统计学差异(8 个随机对照试验,共 232 例,左卡尼汀组 121 例,对照组 111 例;WMD, -9.21mg/dl ; 95% CI, $-27.00 \sim 8.59$, $P = 0.31$)。

表1 入选的随机对照试验及试验设计基本情况

| 随机对照研究 | 左卡尼汀组 | | 对照组 | 随访时间 | 研究特点 | 用药途径 | 使用剂量 |
|----------------------|-------|----|------|--|-------|------------------------------|------|
| | 例数 | 例数 | | | | | |
| G.F.Guarnieri 1980 | 8 | 8 | 14 周 | 维持性血液透析 6 至 12 月； 伴高脂血症；不伴糖尿病 | 静脉 | 1500mg/wk*8w 3000mg/wk*6w | |
| K.B.Yderstraede 1987 | 11 | 10 | 6 月 | 维持性血液透析至少 6 月； 伴高脂血症 | 加入透析液 | 透析液靶浓度 100umol/L | |
| E.C.Vaux 2004 | 13 | 13 | 16 周 | 维持性血液透析至少 5 月； Kt/V > 1.2 | 静脉 | 60mg/kg/wk | |
| A.H.Mitwalli 2005 | 18 | 13 | 6 月 | 维持性血液透析至少 1 年； 平均 Kt/V 1.2 | 静脉 | 45mg/kg/wk | |
| A.L.Steiber 2006 | 13 | 14 | 24 周 | 维持性血液透析至少 1 年； 未接受过左卡尼汀治疗 | 静脉 | 60mg/kg/wk | |
| M.Duranay 2006 | 21 | 21 | 6 月 | 维持性血液透析； 未接受过左卡尼汀治疗 | 静脉 | 60mg/kg/wk | |
| A.Shakeri 2010 | 18 | 18 | 12 周 | 维持性血液透析至少 6 月； 伴高脂血症 | 口服 | 700mg/wk | |
| M.Shojaei 2011 | 12 | 13 | 3 月 | 维持性血液透析； 伴高脂血症 使用阿托伐他汀或洛伐他汀治疗(均为 20mg/d) | 静脉 | 3000mg/wk | |
| M.M.Suchitra 2011 | 20 | 15 | 6 月 | MHD for 2 to 5y | 静脉 | 3000mg/wk | |

表2 入选的随机对照研究的JADA方法及考究

| RCTs | Jadad评分 | | | | 退出理由说明 | Jadad 总分 | 失访或退出 |
|----------------------|---------|-------|----|------|--------|-------------|-------|
| | 随机化 | 随机化恰当 | 双盲 | 双盲恰当 | | | |
| G.F.Guarnieri 1980 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 3 | 0 |
| K.B.Yderstraede 1987 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 5 | 6/27 |
| E.C.Vaux 2004 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 5 | 4/30 |
| A.H.Mitwalli 2005 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 4 | 5/36 |
| A.L.Steiber 2006 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 4 | 7/34 |
| M.Duranay 2006 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 3 | 0 |
| A.Shakeri 2010 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 3 | 0 |
| M.Shojaei 2011 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 4 | 12/36 |
| M.M.Suchitra 2011 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 3 | 0 |

2.3.2 血三酰甘油

血液透析患者应用左卡尼汀组和对照组三酰甘油水平无统计学差异(7个随机对照试验,共188例,左卡尼汀组96例,对照组92例;WMD, -0.36mg/dl; 95% CI, -15.65 ~ 14.94, P=0.96)。为评价发表偏倚或其他偏倚而制作漏斗图,图形不对称,提示偏倚程度较大。

2.3.3 血高密度脂蛋白、低密度脂蛋白

对高密度脂蛋白效应量进行分析,未发现使用左卡尼汀组获益,合并效应量提示安慰剂组更有利,可能与入组的研究以及样本量、随访时间等有关。对低密度脂蛋白效应量进行分析,提示两组间有统计学差异,维持性血液透析患者左卡尼汀组低密度脂蛋白较对照组下降(4个随机对照试验,共123例,左卡尼汀组64例,对照组59例;WMD; -9.15mg/dl; 95% CI, -13.18 ~ 5.12, P < 0.00001)。对于高密度脂蛋白和低密度脂蛋白效应量,均只纳入4项

随机对照研究,数量少,漏斗图无意义。

2.3.4 亚组分析

2.3.4.1 左卡尼汀使用时间大于24w 进行亚组分析发现,左卡尼汀使用时间大于24周,血总胆固醇水平较对照组有明显降低,具有统计学差异(4个随机对照试验,共129例,左卡尼汀组70例,对照组59例;WMD, -19.97mg/dl; 95% CI, -33.98 ~ -5.96, P=0.005),未发现两组间血总三酰甘油水平有统计学差异(4个随机对照试验,共121例,左卡尼汀组63例,对照组58例;WMD, -2.56mg/dl; 95% CI, -19.59 ~ 14.47, P=0.77)。

2.3.4.2 伴高脂血症亚组 对伴高脂血症亚组进行分析,未发现组间总胆固醇和三酰甘油有统计学差异,分别为(3个随机对照试验,共82例,左卡尼汀组41例,对照组41例;WMD, -6.87mg/dl; 95% CI, -25.10 ~ 11.36, P=0.46)和(3个随机对照试验,共62例,左卡尼汀组31例,对

照组 31 例;WMD, -4.62mg/dl;95% CI, -54.14 ~ 44.91, P=0.86)。

2 讨论

左卡尼汀相对分子质量很小,易溶于水,且不与血浆蛋白结合,在血液透析时非常容易被透出。正常肾脏左卡尼汀的清除率为 1~3 ml/min,血液透析时的清除率可达 130ml/min 或 7.8L/h,是正常人肾脏清除率的 30 倍。MHD 由于合成不足及在透析过程中显著的丢失造成左旋卡尼汀的缺乏。有研究认为,对于维持性血液透析患者,补充左卡尼汀对血脂代谢有积极影响,这可能由于左卡尼汀是脂肪酸代谢的重要辅助因子,可以运输长链脂肪酸进入线粒体内膜内,进行 β -氧化,清除线粒体内可能有毒性的脂肪酸代谢产物。缺乏时对脂肪的利用减少,非脂类能源性物质如碳水化合物和蛋白质利用增加,故给左卡尼汀缺乏的患者补充之后,脂肪利用增多。

本荟萃分析结果提示左卡尼汀组低密度脂蛋白较对照组下降,治疗 24w 以上可降低 MHD 患者血总胆固醇水平,提示左卡尼汀对血脂的影响可能存在一定的时间效应,随着治疗时间的延长,可能会进一步显现出对血脂的积极影响,但这需要进一步的研究进行论证。

心血管事件对 MHD 患者的长期生存有着重要影响,是 MHD 患者主要的死亡原因^[1-3]。文献报道 MHD 患者心血管死亡风险是普通人群的 10~100 倍。众多研究显示血脂代谢对心血管事件的发生有着密切的相关性^[4-5]。高胆固醇和低密度脂蛋白血症是普通人群心血管事件的高危因素和预测因子,在 CKD1~2 期患者有相似的结论,而在 MHD 患者中,结论是否成立仍有争议。有研究显示,降脂治疗可减少 CDK3 期患者心血管事件发生率。大型回顾性研究 DOPPS 研究显示降脂治疗可以降低 MHD 患者心血管事件死亡风险,但 AURORA 和 4D 研究均未能发现降脂治疗减少 MHD 患者的心血管事件和死亡率。其确切原因尚无法明确,可能与下列因素有关:高胆固醇血症和低密度脂蛋白升高不是血透患者的血脂代谢的主要特点。

低密度脂蛋白并不是动脉粥样硬化最主要的原因,而动脉粥样硬化不是 MHD 患者心血管疾病的主要原因。改善 MHD 患者的血脂代谢情况,也许能一定程度上减少终点事件的发生,给患者带来临床获益,确切效果仍待进一步研究来论证。本荟萃分析纳入研究的随机对照试验随访时间均较短(3~6 月),样本量较小(16 至 36),均未观察心血管事件发生等长期

终点事件,因此,左卡尼汀的使用对于确切的疗效和长期终点事件的观察仍有待于大规模、多中心随机对照临床研究进行长期随访来证实。

参考文献

- [1] Hallan SI, Coresh J, Astor BC, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17: 2275-2284.
- [2] Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ et al. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 1998, 32:S112-S119.
- [3] Echida Y, Ogawa T, Otsuka K, et al. Serum non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) levels and cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2012, Feb 29.
- [4] Rogacev KS, Pinsdorf T, Weingartner O, et al. Cholesterol synthesis, cholesterol absorption, and mortality in hemodialysis patients [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7:943-948.
- [5] Guarnieri GF, Ranieri F, Toigo G, et al. Lipid-lowering effect of carnitine in chronically uremic patients treated with maintenance hemodialysis [J]. *Am J Clin Nutr*, 1980, 33:1489-1492.
- [6] Yderstraede KB, Pedersen FB, Dragsholt C, et al. The effect of L-carnitine on lipid metabolism in patients on chronic haemodialysis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1987, 1:238-241
- [7] 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:c41-48.
- [8] Mitwalli AH, Al-Wakeel JS, Alam A, et al. L-carnitine supplementation in hemodialysis patients [J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2005, 16:17-22
- [9] 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, 30:10-15.
- [10] Duranay M, Akay H, Yilmaz FM, et al. Effects of L-carnitine infusions on inflammatory and nutritional markers in haemodialysis patients [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21:3211-3214.
- [11] Shakeri A, Tabibi H, Hedayati M, et al. Effects of L-carnitine supplement on serum inflammatory cytokines, C-reactive protein, lipoprotein (a), and oxidative stress in hemodialysis patients with Lp (a) hyperlipoproteinemia [J]. *Hemodial Int*, 2010, 14:498-504.
- [12] Shojaei M, Djalali M, Khatami M, et al. Effects of carnitine and coenzyme Q10 on lipid profile and serum levels of lipoprotein(a) in maintenance hemodialysis patients on statin therapy [J]. *Iran J Kidney Dis*, 2011, 5:114-118.
- [13] Suchitra MM, Ashalatha VL, Sailaja E, et al. The effect of L-carnitine supplementation on lipid parameters, inflammatory and nutritional markers in maintenance hemodialysis patients [J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2011, 22:1155-1159.

(收稿日期:2012-08-15)

(本文编辑:赵菁艺)