

· 论 著 ·

左卡尼汀对终末期糖尿病肾病持续性非卧床腹膜透析患者肾性贫血的影响

徐州医学院附属连云港市第一人民医院(222000)

张立元 刘剑华 张 红 张 磊 曹 微 潘明明

【摘要】目的 研究静脉注射左卡尼汀(可益能,LCN)对终末期糖尿病肾病腹膜透析患者肾性贫血的改善作用。方法 将终末期糖尿病肾病腹膜透析患者 50 例随机均分为常规治疗组(A 组)和 LCN 治疗组(B 组),B 组在常规治疗基础上左卡尼汀每周 3 次静脉注射,疗程 3 个月。治疗前后测定血红蛋白、红细胞压积,记录血压升高发生率、促红细胞生成素(EPO)用量。结果 B 组治疗 3 个月后血红蛋白、红细胞压积上升幅度明显高于 A 组。结论 对于尿毒症患者联合使用 LCN 可改善对 EPO 的敏感性,减少 EPO 的用量,提高 EPO 的疗效,并且是安全的。

【关键词】 糖尿病肾病; 腹膜透析,持续不卧床; 贫血

Clinical observation of L-carnitine in improving renal anemia of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients who developed from diabetic nephropathy ZHANG Li-yuan, LIU Jian-hua, ZHANG Hong, ZHANG Lei, CAO Wei, PAN Ming-ming. Lianyungang Fish Hospital Affiliated of Xuzhou Medical College, Jiangsu 222002, China

【Abstract】 Objective To assess the efficacy of L-carnitine in the treatment of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with anemia. **Methods** Fifty patients were randomly divided into 2 groups: group A, group B. Two groups were all treated by rHu EPO. In addition, 1 g of L-carnitine was infused three times each week in group B. **Results** Compared with group A, haematocrit (Hct) and haemoglobin (Hb) were all significantly increased ($P < 0.05$ or < 0.01) in group B. **Conclusion** Treatment of L-carnitine may improve the sensitivity and effect of rHu EPO. The therapy is safe and effective in the treatment of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with anemia.

【Key words】 Diabetic nephropathies; Peritoneal dialysis, continuous ambulatory; Anemia

目前糖尿病肾病引发的终末期肾病患者日益增多,采取持续性非卧床腹膜透析治疗(CAPD)的这类尿毒症患者常伴有严重的肾性贫血,故使用促红细胞生成素(EPO)是纠正贫血必不可少的措施。但是临床上发现部分患者使用重组人促红细胞生成素(rHu EPO)等治疗后,仍不能达到理想效果。研究表明除了铁剂不足以外,左旋卡尼汀的缺乏是肾性贫血另一重要因素^[1]。左卡尼汀(又称左旋肉碱,LCN)缺乏症是尿毒症透析患者普遍存在的问题,可加重或导致严重的肾性贫血、心功能不全、脂代谢异常、营养不良、肌痉挛等,影响尿毒症患者的生活质量。我科 2007 年 3 月至 9 月加用 LCN 治疗持续性非卧床腹膜透析患者的肾性贫血,取得较好的临床效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料:选择 2008 年 1 月至 9 月在我院肾内科进行 CAPD 在 4 周以上患者 53 例,红细胞压积(Hct) $\leq 25\%$;无铁、叶酸及维生素 B₁₂ 缺乏;无顽固性高血压;1 个月以上未输血;未用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)。无失血、溶血、感染。

随机均分成常规治疗组(A 组),年龄(40 \pm 16)岁;LCN 治疗组(B 组),年龄(40 \pm 17)岁。两组患者在年龄、性别、透析时间、透析剂量及血红蛋白、Hct、血肌酐浓度等方面差异无统计学意义。其中 3 例因治疗中出现消化道出血、感染被排除在外。所有患者均知情同意。

1.2 治疗方法:所有患者均接受 CAPD 治疗(透析液均由美国 Baxter 公司提供),每日更换透析液 3~4 次,每日透析量 6 000~8 000 ml。EPO(依信,成都地奥) 100~150 U/kg,每周分 3 次皮下注射;待 Hct、血红蛋白分别上升至 30%、100 g/L 后减量,使 Hct、血红蛋白分别维持在 30%~35%、100~120 g/L,同时常规口服铁剂、叶酸和维生素 B₁₂。治疗组在常规治疗基础上加用 LCN(意大利 Sigma-Tau 公司生产,商品名:可益能,规格:每支 1.0 g/5 ml) 1.0 g 加入 20 ml 生理盐水静脉缓慢注射 3~5 min,每周 3 次,疗程 2 个月。

1.3 观察指标:治疗前和治疗后每 2 周取血查血红蛋白、Hct。记录血压升高发生率、EPO 用量。

1.4 统计学处理:采用 SPSS 11.0 软件对实验数据进行统计分析,结果均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本率比较采用 χ^2 检验,计量资料均数比较采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血红蛋白及 Hct 的变化:见第 12 页表 1。两组治疗 4 周后,血红蛋白、Hct 开始上升,至用药后 12 周两组血红蛋白、

表 1 治疗前后血红蛋白及 Hct 的变化($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	血红蛋白(g/L)			Hct(%)		
		治疗前	治疗 6 周后	治疗 12 周后	治疗前	治疗 6 周后	治疗 12 周后
常规治疗组	25	63±15	74±9	90±15 ¹⁾	18.2±3.1	22±3	15±4 ¹⁾
LCN 治疗组	25	61±11	79±10	116±10 ²⁾³⁾	19.1±2.6	23±3	29±3 ²⁾³⁾

1) 与治疗前比较 $P<0.05$ 。

2) 与治疗前比较 $P<0.01$ 。

3) 与常规治疗组比较 $P<0.05$ 。

Hct 均显著升高。两组相比,治疗组血红蛋白及 Hct 的升高明显优于对照组。

2.2 EPO 用量的变化:治疗组于治疗后第 4、8、12 周 EPO 用量分别减少了 10%、32%、50%,而对照组剂量于治疗后第 8、12 周开始减少分别为 5%、15.3%。

2.3 高血压的发生率:高血压发生率以治疗后患者舒张压升高 10 mm Hg 为血压升高标准,治疗组为 10.0%,对照组为 33.3%,差异无统计学意义($P=0.199$)。

2.4 不良反应:在整个观察期间,患者未出现严重不良反应。仅 2 例患者出现比较轻微的胃肠道症状,无须特殊治疗,自行好转。同时应用 LCN 组患者肌肉乏力改善,生活质量提高。无退出试验者。

3 讨 论

贫血是尿毒症患者常见临床表现之一,其最主要的因素是肾脏 EPO 分泌减少。近年来,国外文献[2]报道,左卡尼汀缺乏可以导致正常红细胞脆性增加,红细胞寿命缩短。

左卡尼汀的化学结构为 3 羟基-4 氮-三甲基胺丁酸盐,是人体细胞的天然组成成分,是一种水溶性季铵化合物,相对分子质量 162 000。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。左卡尼汀具有生物学活性,主要作用是转运长链脂肪酸进入线粒体进行 β -氧化。另外,它还参与调节线粒体内乙酰 CoA/CoA 的平衡,影响红细胞膜的变形能力和红细胞膜磷脂的再酰化过程,增加膜的稳定性。人体内左卡尼汀是由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。肾脏是左卡尼汀的主要排泄器官,健康人每天尿液中排出量为 100~400 μmol ,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^[3]。

体内 LCN 只来源于饮食摄入或在肾脏、肝脏等脏器内合成。终末期糖尿病肾病引起慢性肾功能衰竭的患者,体内毒素的蓄积、代谢性酸中毒等可引起食欲差、恶心、呕吐等胃肠道症状,使其对左卡尼汀的摄入减少,同时由于肾功能衰退,肾脏对左卡尼汀的内源性合成也减少。在血液透析患者,由于左卡尼

汀的相对分子质量小,水溶性好,不与血浆蛋白结合,易于在透析过程中被清除,因此大多存在左卡尼汀尤其是游离左卡尼汀的缺乏,且随着透析时间延长左卡尼汀缺乏状况越来越严重^[4]。

每次 4 h 的血液透析可使血浆 LCN 的浓度下降 70%~75%,每周 3 次血液透析丢失 LCN 约 1 mol/L;长期腹膜透析患者与血液透析患者每周的 LCN 丢失量分别为 1.1 mol/L 和 1.5 mol/L。腹膜透析患者与血液透析患者每周丢失量同样巨大。所以 LCN 缺乏是引起 CAPD 患者营养不良及贫血的一个重要因素^[5]。

糖尿病肾病尿毒症患者因心血管功能不稳定,常合并有高血压、大量蛋白尿,故选择 CAPD 者越来越多,而且应用血管紧张素转化酶抑制剂和受体拮抗剂者亦越来越多。目前随着腹膜透析装置及操作技术的改进,以往 CAPD 最为突出的感染问题日渐减少,而营养不良及 EPO 效价比下降的问题却明显突出,它不仅影响患者的生活质量,且与患者的生存率密切相关。

本项临床观察,通过补充左卡尼汀可显著提高血红蛋白、Hct 水平,纠正肾性贫血。这可能是由于左卡尼汀减少了红细胞长链酰基左卡尼汀的积聚,改变了红细胞膜的脂质成分,增加红细胞对不同类型应激的抵抗,降低了红细胞脆性,最终延长了红细胞寿命。同时左卡尼汀通过对骨髓红系祖细胞的作用,提高了 EPO 的疗效^[6,7]。本观察结果显示,治疗组与对照组相比 EPO 用量显著减少。

本研究结果还显示,治疗组血压升高的发生率与对照组差异无统计学意义($P=0.199$)。血压升高系 r-Hu EPO 的主要不良反应,可能机制为贫血改善后患者血液黏滞度增高,贫血纠正后消除了贫血的舒血管效应,使外周血管阻力增加,及阻力血管对内皮素、去甲肾上腺素等缩血管物质的敏感性增高。我们发现左卡尼汀与 r-Hu EPO 合用,减少了 r-Hu EPO 用量,但两组血压升高发生率差异无统计学意义,提示 r-Hu EPO 促使血压升高的因素不仅与大剂量 r-Hu EPO 有关,还与快速纠正贫血、原有高血压者

有关。

通过本文研究表明, EPO 与左卡尼汀联用能显著提高尿毒症透析患者贫血的疗效, 减少 EPO 的用量及其副作用, 减少输血, 降低治疗成本, 值得临床推广。

参考文献

- 1 Wanner C, Wanner SF, Rosslec C, et al. Carnitine metabolism in patients with chronic renal failure; effect of L-carnitine supplementation. *Kidney Int*, 1987, 32(22): 132.
- 2 Arduini A, Mancinelli G, Radatti GL, et al. Role of carnitine and carnitine palmitoyltransferase as integral components of the pathway for membrane phospholipid fatty acid turnover in intact human erythrocytes. *J Biol Chem*, 1992, 267: 12673.
- 3 Suzuki M, Tokuyama K, Kinoshita M. Urinary profile of L carnitine and its derivatives in starved normal persons and ACTH injected patients with myopathy. *Nutr Sci Vitaminol*, 1983, 29: 303-312.
- 4 Borum PR. Changing perspective of carnitine function and the need for exogenous carnitine of patients treated with hemodialysis. *Am J Clin Nutr*, 1996, 25: 976-977.
- 5 Brass EP, Adler S, Sietsema KE, et al. Intravenous L-carnitine increases plasma carnitine, reduces fatigue and may preserve exercise capacity in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2001, 37: 1018-1028.
- 6 Arduini A, Mancinelli G, Radatti GL, et al. Role of carnitine and carnitine palmitoyltransferase as integral components of the pathway for membrane phospholipid fatty acid turnover in intact human erythrocytes. *J Biol Chem*, 1992, 267: 12673.
- 7 Labonia MD. L-carnitine effects on anemia in intact hemodialyzed patients treated with erythropoietin. *Am J Kidney Dis*, 1995, 26: 757.

(收稿日期: 2008-09-11)

· 临床研究 ·

地西洋对肝炎产妇产程作用的观察

江苏省南京市第二医院(210003) 刘寅华

地西洋在产程中恰当使用对促进产程进展效果已为广大的临床工作者所接受, 我科为专门收治肝炎产妇的高危产科, 如何降低此类高危孕妇的并发症, 减少风险, 正确处理和有效缩短产程是关键。为此我们在产程中以不同的方式使用地西洋, 观察疗效, 现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料: 在我科足月分娩的 130 例初孕妇随机分为 3 组: 在宫口开大 2 cm 时给予地西洋 20 mg 浸湿一块纱布包裹于宫颈 4 周, 为宫颈组, 共 42 例; 在宫口开大 2 cm 时予地西洋 10 mg 经上肢静脉缓慢推注 (>2 min) 为静脉推注组, 共 49 例; 产程中未曾使用地西洋为对照组, 共 39 例。上述各组均用产程图严密监测产程。

1.2 统计学处理: 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结 果

宫颈组 42 例, 剖宫产 2 例 (占 4.8%), 总产程时间 (9.0 ± 2.3) h, 产后出血 4 例 (占 0.09%); 静脉推注组 49 例, 剖宫产率 4 例 (占 8.2%), 总产程时间 (9.1 ± 1.8) h, 产后出血率 4 例 (占 0.08%); 对照组 39 例, 剖宫产率 10 例 (占 25.6%), 总产程时间 (10.5 ± 2.4) h, 产后出血率 5 例 (占 0.13%)。可见, 宫颈组、静脉推注组与对照组相比, 前两者剖宫产率明显低于后者, 经统计学处理差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 静脉推注

组剖宫产率虽高于宫颈组, 但经统计学处理两者差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 此外前两者的总产程时间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而宫颈组与静脉推注组在总产程时间及产后出血率方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨 论

地西洋为抗焦虑、抗惊厥、抗癫痫、镇静催眠和中枢性肌肉松弛药, 尤其有较强的肌肉松弛作用, 还可选择性使子宫颈平滑肌松弛, 该药对宫颈肌细胞内钙和细胞外钙的收缩反应均有显著抑制作用。这样则可解除宫颈口痉挛并加快宫颈口扩张速度, 而局部用药此作用更为明显, 从而缩短产程。另外地西洋的抗焦虑作用选择性高, 对各种原因引起的焦虑均有显著疗效。

大多数产妇情绪紧张, 内心恐惧, 而精神因素在很大程度上会影响甚至干扰产程的进展。此外我科收治的均为肝功能异常和 (或) HBsAg 携带者, 此类孕产妇常由于肝功能的损害而致凝血因子合成功能减退, 产后出血率增高, 病死率高。特别是重症肝炎产妇, 在分娩期应用地西洋纱布包裹宫颈, 可缩短产程, 尽早结束分娩对肝炎产妇有益, 且不增加产后出血率, 对产妇肝功能情况无影响, 对胎儿宫内窘迫慎用静脉推注地西洋者, 更宜选用地西洋纱布包裹宫颈。通过本研究结果说明地西洋对肝炎产妇的产程确有促进作用, 值得临床推广使用。

(收稿日期: 2008-09-18)