

文章编号: 1009-4822(2012)05-0546-03

左卡尼汀联合 EPO 治疗 CKD II ~ IV 期 肾性贫血的临床研究

赵大军, 龙 淼

(自贡市第四人民医院, 四川 自贡 643000)

摘要: 目的 评价左卡尼汀联合促红细胞生成素(EPO)对慢性肾衰竭(CKD) II~IV期非透析阶段肾性贫血的疗效,并讨论联合用药的不良反应。方法 将自贡市第四人民医院2008年1月—2011年12月收治的CKD II~IV期肾性贫血患者78例进行随机双盲法分组,每组各39例。治疗组:每周静脉注射左卡尼汀及EPO;对照组:每周静脉注射EPO,两组EPO用量相同,疗程12周,采用回顾性分析方法统计各组患者血红蛋白、红细胞压积的升高情况,EPO的用量变化和不良反应的发生率。结果 治疗组和对照组相比血红蛋白、红细胞压积明显升高,EPO的用量明显减少,并发症高血压发生率显著降低。结论 联合左卡尼汀能提高EPO治疗肾性贫血疗效,降低EPO的不良反应发生率。

关键词: 左卡尼汀; EPO; 肾性贫血

中图分类号: R692.5 文献标志码: A

Clinical Research on the Application of L-Carnitine Combined with EPO for Treatment of Renal Anemia at CKD Stage II-IV

ZHAO Da-jun, LONG Miao

(The 4th People's Hospital of Zigong City, Zigong 643000, China)

Abstract: Objective To evaluate the curative effect of L-carnitine combined with erythropoietin(EPO) on the renal anemia at non-dialysis stage in patients with chronic renal failure(CKD) at stage II-IV and discuss the adverse reactions induced by the combined medication. **Method** 78 cases of renal anemia at CKD stage II-IV, admitted and treated from Jan. 2008 to Dec. 2011 in our hospital were divided into treatment group and control group randomly and there were 39 cases in each group; Patients in the treatment group were given L-carnitine and EPO weekly intravenously, and those in the control group were given EPO weekly intravenously; the administration dosages of EPO in two groups were the same and the course of treatment was 12 weeks; A retrospective analytical method was used to analyze statistically the increase of hemoglobin and hematokrit of patients in each group, the change in EPO dosage and the incidence of adverse reactions. **Results** Compared with those in the control group, the hemoglobin content and the value of hematokrit in the treatment group increased significantly, the administration dosages of EPO decreased significantly, and the incidence of hypertension significantly reduced. **Conclusion** Combined with L-carnitine can improve the curative effect of EPO on the renal anemia and alleviate the incidence of adverse reactions induced by EPO.

Key words: L-carnitine; EPO; renal anemia

收稿日期: 2012-06-09

基金项目: 四川省科技厅软科学计划项目(2011ZR0219)

作者简介: 赵大军(1971-),男,主治医师,主要从事肾病学内科学临床研究。

慢性肾衰竭(CKD)的患者大多数都并发有不同程度的肾性贫血,通过临床研究发现,引起肾性贫血的原因主要有两个可能:第一种是肾脏促红细胞生成素(EPO)合成不足致红细胞生成减少,从而造成肾性贫血;第二种是患者血浆中毒性物质增加致红细胞寿命缩短,从而导致红细胞数目减少,继而引发肾性贫血。现已有使用EPO成功治愈肾性贫血的报道^[1],但在自贡市第四人民医院肾内科临床应用时却发现部分患者单纯采用EPO治疗疗效欠佳,并且由于大剂量使用EPO引发患者随着剂量的不断增大导致发生顽固性高血压等不良反应的概率。为此我们经过缜密的研究,决定在常规使用EPO进行治疗的基础上辅以左卡尼汀进行治疗,对参试的39例患者进行统计后发现联合用药效果显著。现对该方法的临床实施和经验进行探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2008年1月—2011年12月在自贡市第四人民医院肾内科门诊及住院的非透析阶段(CKD II~IV期)肾性贫血患者,入选标准:红细胞压积<25%,排除失血、溶血、感染等因素,经筛选最终有78例患者符合要求入选。该组患者基本病情如下:由慢性肾小球肾炎引发的肾性贫血患者46例,由糖尿病引发的肾性贫血患者5例,由原发性高血压导致的肾损害继而引发肾性贫血患者12例,由狼疮引发的肾性贫血患者8例,其他继发性肾损害患者7例。在征得患者同意并签署《知情同意书》的情况下,采取随机双盲法将患者随机分为两组,每组各39例。治疗组患者男25例,女14例,平均年龄(49.5±15.6)岁;对照组患者男24例,女15例,平均年龄(48.7±16.1)岁。经统计学分

析两组患者在年龄、性别方面无统计学意义($P>0.05$),经进一步检验确定两组患者在原发病、血红蛋白(Hb)、红细胞压积(Hct)、血肌酐(SCr)等方面也无统计学意义($P>0.05$),本实验患者样本基本情况合格。

1.2 治疗方法

两组均同时给予EPO 6 000U,治疗组于每次使用EPO时,将左卡尼汀2.0 g同时溶于0.9%生理盐水100 mL中进行静脉滴注;对照组在治疗过程中除使用EPO外,不使用任何其他药物,疗程共12周。两组患者在治疗前和治疗后每2周取血查Hb, Hct,待Hct≥0.30、Hb分别≥100 g/L后减少EPO的用量,使Hct维持在0.30~0.35, Hb维持在100~120 g/L。

1.3 疗效判断标准

以Hb, Hct的升高值为疗效判定标准,经过治疗,如果Hb, Hct值未升高为无效;如果Hb, Hct值有所升高且达到最低正常水平为有效;如果Hb, Hct值有所升高且达到较高正常水平为有显著疗效。

1.4 统计学方法

计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,使用SPSS 15.1进行统计学处理,处理方式采用方差分析,计数资料采用百分比表示,采用秩和检验,以 $P<0.05$ 为显著差异,具有统计学意义。

2 结果

2.1 Hb, Hct治疗前后的变化

两组治疗4周后,Hb, Hct值均开始上升,至疗程结束后,两组Hb, Hct值均较治疗前显著升高($P<0.05$)。组间对比可知,治疗组Hb, Hct的升高值均明显优于对照组,且存在极显著性差异,具有统计学意义($P<0.01$),提示治疗组对Hb和Hct的纠正水平明显高于对照组。见表1。

表1 两组治疗前后Hb, Hct的变化
Tab.1 Change of Hb and Hct before and after treatment

组别	n	$\rho(\text{Hb}) / (\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$		Hct/%					
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后				
治疗组	39	73.2	15.4	90.6*	14.6**	20.4	4.3	32.1*	3.9**
对照组	39	76.2	16.4	85.3*	16.2	22.1	4.6	27.3*	4.4

*: 与治疗前比较 $P<0.05$; **: 与对照组比较 $P<0.01$ 。

2.2 EPO用量的变化

通过检测Hb和Hct的水平,治疗组从第4周开始减少EPO的用量,第4、8、12周EPO用量分别减少了20%、35%、55%,而对照组用量无明显减少。

2.3 不良反应

在治疗过程中最常见的不良反应为高血压,以

治疗后患者舒张压升高 ≥ 1.33 kPa(10 mmHg)为血压升高标准,治疗组患者中发生血压升高的例数占到该组患者总数的5.3%,对照组患者中发生血压升高的例数占到该组患者总数的31.6%,经统计学分析发现:治疗组高血压发生率极显著低于对照组,具有统计学意义($P<0.01$)。

对照组患者中有 5 位患者在治疗周期结束后出现顽固性高血压,调养未恢复,经会诊确认为因长期大剂量使用 EPO 造成,后经联合治疗有所缓解,但是仍然对患者身心造成了一定的伤害,由此提示大剂量使用 EPO 的危险性.治疗组的患者在治疗中也出现过血压升高的病例,但均为一过性,且都发生于治疗的前 6 周内,6 周后无一例患者出现一过性高血压,在治疗结束后也无一例患者出现顽固性高血压,由此可以提示 EPO 联合用药的安全性.

3 讨 论

贫血是慢性肾脏病患者的主要并发症之一.有研究表明:引起肾性贫血的大部分原因可归结于肾脏促红细胞生成素(EPO)产生不足,另外由于肾损害造成 EPO 的活性降低,进一步加重了肾性贫血.从上世纪 90 年代中后期开始,临床上就已经开始使用 EPO 治疗肾性贫血,但随着患者数量的增长,发现单纯地使用 EPO 对于有些患者疗效欠佳,经进一步研究^[1]发现:出现这一情况的原因很有可能与血浆中左卡尼汀的缺乏有关.

左卡尼汀又称左旋肉毒碱,是一种分子量小、水溶性好的人体必需氨基酸,在自然界存在 3 种光学异构体:L-CN、右卡尼汀(R-CN)和消旋卡尼汀(DL-CN),能够在人体中发挥生理活性的只有 L-CN^[2].由于其具有良好的水溶性,L-CN 在体内容易被吸收,体内半衰期约为 8.4 h.左卡尼汀在体内的合成机理复杂,需要各种氨基酸的参与(如赖氨酸、蛋氨酸、烟酸等),同时需要各种微量元素(如维生素 B₆、维生素 C、铁等)的共同作用才能合成,在合成中肝脏和肾脏是主要场所^[2-3].左卡尼汀在人体内能参与脂肪酸的氧化,改善蛋白质的代谢,促进白蛋白合成,提高红细胞膜的稳定性,提高红细胞比容.正常情况下人体血浆中左卡尼汀静息值范围是 40 ~ 65 μmol,游离左卡尼汀值约为 30 ~ 60 μmol,占总量的 70% ~ 85%,剩余部分是酰化肉碱^[4].左卡尼汀丢失大多都是通过尿液排泄造成的^[5].在肾病患者中,肾脏通透性增加,造成左卡尼汀大量丢失,左卡尼汀缺乏可引起代谢紊乱、红细胞脆性增加、红细胞寿命缩短等.慢性肾脏病患者由于肾脏这个主要的合成场所出现损害而导致左卡尼汀合成不足,同时由于临床上大量使用 EPO,EPO 在促红细胞生成时会消耗大量的左卡尼汀,以上两方面原因交替作用最终造成了患者体内

左卡尼汀的严重缺乏.

本研究结果显示:EPO 联用左卡尼汀治疗组 Hb 和 Hct 的增高值和升高速度均明显优于单用 EPO 的对照组($P < 0.05$).在 EPO 用量方面,联合治疗组的 EPO 减量明显比对照组迅速,这可能是由于左卡尼汀减少了红细胞长链酰基肉碱的积聚,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,同时也降低了肾病患者对 EPO 的抵抗性,减少了 EPO 的用量.左卡尼汀同时能降低红细胞的脆性,提高骨髓红系祖细胞的作用.本研究显示:降低红细胞的脆性能明显延长红细胞寿命,进而缓解患者因为红细胞减少而引发的贫血症状.本研究结果还显示:联合治疗组高血压的发生率明显低于对照组.经查询文献[6]可知:EPO 引发高血压的机制可能是因为 EPO 引起红细胞压积上升、血液黏滞度增加、血管内皮素(ET)释放及对外周血管的直接加压作用,左卡尼汀的使用能明显降低 EPO 的用量,所以降低了高血压的发生率.

通过本实验研究发现:联合用药对肾性贫血有良好的治疗作用,且作用效果确切稳定,能提高临床安全性,减少不良反应发生率,值得临床借鉴.

参考文献:

- [1] 钱宁,侯新琳,杨艳玲.肉碱缺乏症与儿童疾病[J].中国当代儿科杂志,2004,6(4):349-352.
- [2] Mark S Wainwright, M D PhD. Carnitine Treatment Inhibits Increase in Cerebral Carnitine Esters and Glutamate Detected by Mass Spectrometry after Hypoxia-Ischemia in Newborn Rats[J]. Stroke, 2006, 37: 524-530.
- [3] Shruti Sharma, Neetu Sud. Altered Carnitine Homeostasis is Associated with Decreased Mitochondrial Function and Altered Nitric Oxide Signaling in Lambs with Pulmonary Hypertension[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2008, 294: 46-56.
- [4] Peggy R. Borum. Carnitine in Parenteral Nutrition[J]. Gastroenterology, 2009, 137(5): 129-134.
- [5] Nemoto S, Yasuhara K, Nakamura K, et al. Plasma Carnitine Concentrations in Patients Undergoing Open Heart Surgery[J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2004, 10(1): 19-22.
- [6] 龙杰文,邓红环,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[J].中国实用医药,2009,4(5):65-66.

【责任编辑:陈丽华】