

肾移植后血浆左卡尼汀群含量与肌酐清除率的相关性

孙永旭¹, 陆丛笑¹, 万峰春¹, 王春波²

Relation between plasma L-carnitine level and creatinine clearance rate after kidney transplantation

Sun Yong-xu¹, Lu Cong-xiao¹, Wan Feng-chun¹, Wang Chun-bo²

Abstract

AIM: Creatinine clearance rate (Ccr) is commonly used for the detection of renal function in clinical practice. The metabolism of plasma carnitine group is mainly filtered by the kidney, thus, the renal function has a direct effect on the levels of plasma carnitine group. This study was designed to investigate the relations of Ccr with the levels of L-carnitine (LC), acetyl-L-carnitine (ALC) and propionyl-L-carnitine (PLC) in human plasma after the allograft kidney transplantation.

METHODS: Thirty patients received allograft kidney transplantations in the Organ Transplantation Center, Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Medical College, Qingdao University between September 2006 and January 2007. The plasma levels of LC, ALC and PLC were determined with high performance liquid chromatography before operation and 10, 30 days postoperatively. The differences of LC, ALC and PLC were analyzed between pre- and post-operation, as well as their dependability with Ccr.

RESULTS: Thirty patients underwent kidney transplantation were involved in the result analysis. LC and ALC levels, together with Ccr were higher 10 and 30 days after kidney transplantation than that before operation ($P < 0.05-0.01$), but PLC was not changed ($P > 0.05$). At 10 and 30 days after kidney transplantation, the levels of LC and ALC were negatively correlated with Ccr ($P < 0.05$), while no correlation between PLC and Ccr was found ($P > 0.05$).

CONCLUSION: LC and ALC in human plasma after kidney transplantation are affinitive with Ccr, but PLC is unrelated.

Sun YX, Lu CX, Wan FC, Wang CB. Relation between plasma L-carnitine level and creatinine clearance rate after kidney transplantation. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu 2008;12(5):881-883(China)
[www.zglckf.com/zglckf/ejournal/upfiles/08-5/5k-881(ps).pdf]

摘要

目的:目前临床上常采用血清肌酐清除率作为肾脏功能的检测指标。血浆卡尼汀群的代谢主要由肾脏滤过排除,因此肾脏功能可直接影响血浆卡尼汀群水平。考察同种异体肾移植术后患者血清肌酐清除率与血浆左卡尼汀、乙酰左卡尼汀和丙酰左卡尼汀含量的关系。

方法:①选择2006-09/2007-01于青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院器官移植中心行同种异体肾移植的患者30例。②用高效液相色谱荧光检测方法测定术前及术后10d, 30d血浆样本中左卡尼汀、乙酰左卡尼汀和丙酰左卡尼汀的含量。③观察肾移植前后血浆左卡尼汀、乙酰左卡尼汀和丙酰左卡尼汀含量的变化,并与血清肌酐清除率作相关性分析。

结果:30例肾移植患者全部进入结果分析。①肾移植后10d, 30d患者血浆左卡尼汀、乙酰左卡尼汀含量及肌酐清除率均高于术前($P < 0.05-0.01$),但血浆丙酰左卡尼汀含量未见明显改变($P > 0.05$)。②肾移植术后10d, 30d患者血浆左卡尼汀、乙酰左卡尼汀含量与肌酐清除率均呈负相关($P < 0.05$),丙酰左卡尼汀与肌酐清除率无相关性($P > 0.05$)。

结论:肾移植术后血清肌酐清除率与血浆左卡尼汀,乙酰左卡尼汀含量密切相关,与丙酰左卡尼汀没有相关性。

关键词:肾移植;肉碱;肌酸酐/代谢

孙永旭, 陆丛笑, 万峰春, 王春波. 肾移植后血浆左卡尼汀群含量与肌酐清除率的相关性[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(5):881-883 [www.zglckf.com/zglckf/ejournal/upfiles/08-5/5k-881(ps).pdf]

¹Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Medical College, Qingdao University, Yantai 264000, Shandong Province, China; ²Qingdao University Medical College, Qingdao 266071, Shandong Province, China

Sun Yong-xu ★, Master, Associate chief pharmacist, Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Medical College, Qingdao University, Yantai 264000, Shandong Province, China
sunyongxu@yahoo.cn

Correspondence to: Wang Chun-bo, Professor, Tutor of doctor, Qingdao University Medical College, Qingdao 266071, Shandong Province, China
cbwang666@126.com

Received: 2007-10-08
Accepted: 2007-12-07

¹ 青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院, 山东省烟台市 264000;
² 青岛大学医学院, 山东省青岛市 266071

孙永旭★, 男, 1965年生, 山东省安丘市人, 汉族, 1988年山东医科大学毕业, 硕士, 副主任药师, 主要从事抗衰老药理方面的研究。
sunyongxu@yahoo.cn

通讯作者: 王春波, 教授, 博士生导师, 青岛大学医学院, 山东省青岛市 266071
cbwang666@126.com

中图分类号: R692
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225 (2008)05-00881-03

收稿日期: 2007-10-08
修回日期: 2007-12-07
(07-50-10-5383;G·Y)

0 引言

随着肾移植技术的不断提高,对术后移植肾功能的尽早平稳恢复提出了越来越高的要求。目前临床上常采用血清肌酐清除率为指标来反映肾脏功能。血浆卡尼汀群主要由左卡尼汀、乙酰左卡尼汀和丙酰左卡尼汀组成,它们的代谢主要由肾脏滤过排除,因此,肾脏功能可直接影响血浆卡尼汀群水平。文章拟分析肾移植前后血浆左卡尼汀、乙酰左卡尼汀和丙酰左卡尼汀含量与肌酐清除率的相关性。

1 对象和方法

设计:病例自身对照观察。

单位:青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院。

对象:选择2006-09/2007-01于青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院器官移植中心行同种异体肾移植的患者30例,男19例,女11例;年龄17~62岁,平均年龄(42±12)岁。术前血液透析时间平均为(7±3.2)个月。病例样本筛选条件:①术前未给予外源性左卡尼汀、乙酰左卡尼汀和丙酰左卡尼汀治疗。②术前24h内未进行血液透析治疗。③术前血浆样本为肾脏移植手术日

空腹血。④术后采集样本期间未补充外源性左卡尼汀、乙酰左卡尼汀和丙酰左卡尼汀。⑤术后血浆样本采集时间点为第5, 10, 15, 20, 25, 30, 40天。⑥无严重代谢性并发症。⑦术后血样为空腹晨血。患者对治疗及实验方案均知情同意, 且得到医院伦理道德委员会批准。

设计、实施、评估者:设计、实施、评估均为本文作者, 均经过正规培训。

方法:

血浆样本贮存:血液样本置于K3EDTA血常规管中, 5 000 r/min离心5 min, 取血浆, -60 °C冻存, 待测。

左卡尼汀、乙酰左卡尼汀、丙酰左卡尼汀和血清肌酐测定:血浆左卡尼汀、乙酰左卡尼汀和丙酰左卡尼汀衍生化后, 用HPLC法荧光检测定量; 每1个测定批次均做专属的标准曲线, 计算回归方程。用美国BECKMAN SYNCHRON LX20全自动生化分析仪测定血清肌酐含量。

肌酐清除率:用Cockcroft-Gault公式计算, 并以标准体表面积(1.73 m²)校正。体表面积(m²)=[身高(m)×0.61]+[体质量(kg)×0.0128]-0.153; 肌酐清除率=(140-年龄)×体质量(kg)/72×血清肌酐(mg/dL) (1 mg/dL=88.4 μmol/L)。

主要观察指标:①肾移植前后患者血浆左卡尼汀、乙酰左卡尼汀、丙酰左卡尼汀含量及血清肌酐清除率的变化。②肾移植前后患者血浆左卡尼汀、乙酰左卡尼汀和丙酰左卡尼汀含量与血清肌酐清除率的相关性。

统计学分析:实验数据由陆丛笑应用SPSS 11.5软件进行数据分析。对肾移植前后血浆样本左卡尼汀、乙酰左卡尼汀和丙酰左卡尼汀含量分别进行配对t检验, 统计学显著性设定为P < 0.05。相关系数的统计学比较采用CS 10.1软件, 采用pearson相关分析。

2 结果

2.1 参与者数量分析 纳入30例同种异体肾移植患者, 全部进入结果分析, 无脱落。

2.2 肾移植前后患者血浆左卡尼汀、乙酰左卡尼汀、丙酰左卡尼汀含量及血清肌酐清除率的变化 见表1。

Time	LC (μmol/L)	ALC (μmol/L)	PLC (μmol/L)	Ccr[mL/(min·m ²)]
Preoperation	10.35 ± 4.93	7.08 ± 3.60	2.03 ± 1.31	10.32 ± 4.03
10 days postoperation	40.69 ± 18.10 ^a	10.31 ± 7.52 ^a	2.26 ± 1.28	57.46 ± 23.82 ^b
30 days postoperation	34.68 ± 17.41 ^a	12.04 ± 9.88 ^a	2.79 ± 2.44	70.62 ± 20.84 ^{bc}

Pre- and postoperation, ^aP < 0.05, ^bP < 0.01; the 10th and 30th days of postoperation, ^cP < 0.01; LC: L-carnitine; ALC: acetyl-L-carnitine; PLC: propionyl-L-carnitine; Ccr: Creatinine clearance rate

如表1所示, 术后各测定时间点比较, 血浆左卡尼汀、乙酰左卡尼汀和丙酰左卡尼汀含量差异无显著性意义 (P > 0.05), 因此, 与术前差异性分析选取术后10 d和30 d两个时间点。同种异体肾脏成功移植后10 d, 30 d, 患者血浆左卡尼汀、乙酰左卡尼汀含量及肌酐清除率均高于术前 (P < 0.05~0.01), 但血浆丙酰左卡尼汀含量未见明显改变 (P > 0.05)。

2.3 肾移植前后患者血浆左卡尼汀、乙酰左卡尼汀和丙酰左卡尼汀含量与血清肌酐清除率的相关性 见表2。

Time	LC	ALC	PLC
Preoperation	-0.316	-0.327	-0.125
10 days postoperation	-0.858 ^a	-0.831 ^a	-0.187
30 days postoperation	-0.717 ^a	-0.728 ^a	-0.169

Pre- and postoperation, ^aP < 0.05; LC: L-carnitine; ALC: acetyl-L-carnitine; PLC: propionyl-L-carnitine; Ccr: Creatinine clearance rate

如表2所示, 术后10, 30 d患者血浆左卡尼汀、乙酰左卡尼汀含量与肌酐清除率均呈负相关 (P < 0.05), 丙酰左卡尼汀与肌酐清除率无相关性 (P > 0.05)。

3 讨论

现在临床上常用的评价肾脏功能的指标是血清肌酐, 它是肌酸的代谢产物, 主要在肾小球滤过消除, 肾小管也有少量分泌排除, 它能较好地满足肾小球滤过率检测指标的条件^[1]。肾脏功能受损时, 由于肾小球滤过功能和肾小管浓缩功能均减少, 肌酐清除率也降低, 因此, 在尿量固定的情况下, 肌酐清除率不仅反映了肾小球的滤过功能, 还提示了肾小管的浓缩功能。将肌酐清除率作为评价肾脏移植患者移植肾功能的指标, 比血清肌酐更能反映肾脏功能的实际情况。

2002年美国NGC发表的肾小球滤过率评价指南认为, 由Cockcroft-Gault公式计算后得到的肌酐清除率值较血浆中或者尿液中的肌酐更能准确地反映成年人肾小球滤过率水平^[2], 因为该公式将影响肾小球滤过率的因素如年龄、体质量、性别等因素考虑在内。

在健康人体内左卡尼汀经肾小球滤过后90%以上经肾近曲小管重吸收进入血液循环, 在正常饮食条件下重吸收率可高达98%以上^[3]。研究还发现, 当健康成年人给予标准饮食后, 空腹血浆左卡尼汀水平与机体瘦体质量呈正相关^[4]。而当静脉给予氯化丙酰左卡尼汀后, 由于肾小管对总卡尼汀的重吸收具有饱和性, 左卡尼汀、乙酰左卡尼汀和丙酰左卡尼汀在肾脏分泌清除显著升

高, 最终导致尿中分泌的原型部分随剂量而持续升高, 但总卡尼汀清除率未有明显改变, 提示存在非分泌渠道清除的补偿性减少^[3]。但当因疾病而使肾小管功能受损而影响肾小管对左卡尼汀的重吸收时, 就会导致左卡尼汀分泌清除的增加, 甚至会引起全身性的缺乏^[5]。因此, 影响血浆内左卡尼汀水平的肾脏因素, 主要是肾小球对左卡尼汀的滤过率和肾小管的重吸收能力。

成功肾脏移植患者能获得较正常的血清左卡尼汀浓度^[6]。文章将肾脏移植患者术前和术后10, 30 d的血浆中左卡尼汀、乙酰左卡尼汀和丙酰左卡尼汀进行测定, 与对应时间点的评价肾脏功能指标的肌酐清除率做相关性分析, 从而判断移植肾功能对血浆中左卡尼汀、乙酰左卡尼汀和丙酰左卡尼汀的影响。

1次血液透析可以除去血浆中左卡尼汀基础值的60%左右^[7], 但每周经血液透析丢失的左卡尼汀并未超过正常人每周尿液排出的左卡尼汀总量, 由血液透析造成的血浆游离左卡尼汀浓度下降将由组织动员储存的左卡尼汀来加以补充, 并能在6 h内使血浆左卡尼汀恢复到血液透析前的水平, 在一两年内不会出现明显的左卡尼汀缺乏。在采集肾脏移植前的血浆样本时, 患者必须在24 h内没有经过血液透析, 以保证血浆中左卡尼汀能表达患者肾脏移植前的基础水平。而肾脏移植后, 由于存在肾脏功能恢复延迟、急性排斥反应等情况, 有的病例仍需进行血液透析等待肾脏功能的恢复, 这时的血浆左卡尼汀水平因受到血液透析影响, 也不能表达与肾脏功能的相关性, 本组将肾脏移植术后进行血液透析的病例剔除。同时, 外源性给予左卡尼汀、乙酰左卡尼汀和丙酰左卡尼汀药物治疗的病例也不在研究范围。

对于肾脏移植患者血浆左卡尼汀、乙酰左卡尼汀和丙酰左卡尼汀在肾脏移植前和移植后各时间点的差异性研究, 由于病例个体间血浆左卡尼汀、乙酰左卡尼汀和丙酰左卡尼汀含量差异性很大, 本文采用配对t检验进行统计学分析, 即将每个病例术前和术后各监测时间点的水平进行比较, 然后将结果统计分析, 避免了本文不同病例间平均化后进行比较的缺陷。

肾脏成功移植后, 随着肾脏功能的逐渐恢复, 对血浆中左卡尼汀、乙酰左卡尼汀的代谢均有显著性影响, 而对丙酰左卡尼汀代谢的影响没有显著性。有学者报道静脉给予丙酰左卡尼汀后, 肾小管的重吸收存在饱和性, 丙酰左卡尼汀的代谢存在非肾脏排泄的补偿性代谢途径。本实验组血浆丙酰左卡尼汀的含量在肾脏移植前后没有显著性差异, 说明在肾脏代谢途径外还存在其他代谢途径, 在肾脏功能不能完成丙酰左卡尼汀正常代谢时, 补偿性代谢途径便发挥它的作用, 维持血浆中丙酰左卡尼汀含量较小的波动, 与文献的报道结果一致^[3]。

刘少鸽等^[8]对肾脏移植患者术后连续10周肾小管泌氢

功能进行监测发现, 肾脏移植早期肾小管功能恢复快但不平稳, 6周以后便趋于平稳。肾小管的分泌和浓集功能在肾脏移植术后短时间内即得到较好地恢复, 但随着时间的推移, 其功能恢复速率越来越小。文章中在肾移植后10和30 d测定时间点, 血浆左卡尼汀、乙酰左卡尼汀较术前均有显著性提高, 具有统计学意义, 但术后的两个测定时间点间的差异没有统计学意义。说明肾脏移植成功后, 在10 d测定时间点肾脏功能就已得到较好地恢复, 之后虽有进一步改善, 但由血浆左卡尼汀、乙酰左卡尼汀含量的变化看改善速率明显减缓, 术后30 d与术后10 d并没有明显差异。血浆左卡尼汀、乙酰左卡尼汀含量的变化与文献报道的肾小管功能恢复规律相一致^[8]。

本文中术后10和30 d两个测定时间点, 无论两者之间还是与术前比较, 肌酐清除率都有明显差异, 说明肾脏成功移植后, 肾小球功能得到稳定恢复。以肌酐清除率作为肾脏功能测定指标, 分别与相应测定时间点的血浆左卡尼汀、乙酰左卡尼汀和丙酰左卡尼汀做相关性研究发现, 在肾脏移植后短时间内, 肌酐清除率与血浆左卡尼汀、乙酰左卡尼汀和丙酰左卡尼汀存在全面负相关。在肾脏移植后10, 30 d测定时间点, 左卡尼汀、乙酰左卡尼汀与肌酐清除率有密切的相关性, 但术后10 d测定时间点血浆左卡尼汀、乙酰左卡尼汀与肌酐清除率的相关性略好于术后30 d测定点, 但二者间并没有显著性差异。表明肾脏移植后短时间内, 肾脏功能与血浆左卡尼汀、乙酰左卡尼汀具有相关性, 但肾小管功能尚未完全恢复, 或者肾小管功能的恢复落后于肾小球功能的恢复速率。血浆丙酰左卡尼汀与肌酐清除率相关性非常弱, 差异无显著性意义。

4 参考文献

- Swan SK. The search continues-an ideal marker of GFR. *Clin Chem* 1997;43: 913-914
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1-S266
- Pace S, Longo A, Toon S, et al. Pharmacokinetics of propionyl-L-carnitine in humans: evidence for saturable tubular reabsorption. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50(5): 441-448
- Nui YJ, Jiang ZM, Shu H. *Zhongguo Yixue Kexueyuan Xuebao* 2002;24(2):186-187
牛玉坚, 蒋朱明, 舒红. 健康成年人血浆肉毒碱水平和日尿肉毒碱排出量测定[J]. *中国医学科学院学报*, 2002, 24(2):186-187
- Zdrojewski Z, Kisielnicka E, Król E, et al. Carnitine metabolism changes during the first year after a successful kidney transplantation. *Transplant Proc* 1997;29(1-2):224-226
- Origlia N, Migliori M, Panichi V, et al. Protective effect of L-propionylcarnitine in chronic cyclosporine-a induced nephrotoxicity. *Biomed Pharmacother* 2006;60(2):77-81
- Kletzmayer J, Mayer G, Legenstein E, et al. Anemia and carnitine supplementation in hemodialyzed patients. *Kidney Int* 1999;55 (Suppl 69):S93-S106
- Liu SG, Li XT, Hao JW, et al. *Zhongguo Yishi Zazhi* 2006;8(6):738-740
刘少鸽, 李香铁, 郝俊文, 等. 肾小管泌氢功能在肾移植术后应用价值的探讨[J]. *中国医师杂志*, 2006, 8(6): 738-740