

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.00219

左卡尼汀对血液透析患者促红细胞生成素所需剂量及微炎症状态的影响

宋洁¹, 李小萍², 张晓东¹, 张建荣³, 李辉^{1*}

1. 武警后勤学院附属医院肾脏病科, 天津 300162
2. 《武警医学》编辑部, 北京 100039
3. 武警总医院肾内科, 北京 100039

[摘要] **目的** 探讨左卡尼汀对维持性血液透析(MHD)患者使用重组人促红细胞生成素(rhEPO)的剂量及微炎症状态的影响。**方法** 将入选的326例MHD患者随机分为治疗组和对照组(每组163例),两组患者年龄、性别比、病程、常规治疗剂量等差异均无统计学意义,具有可比性。以维持患者血红蛋白(HB)水平在110~120 g/L、红细胞压积(HCT)水平在33%~35%为靶目标,对照组予以单纯rhEPO治疗,治疗组在予以rhEPO治疗基础上加予左卡尼汀治疗。8个月后,分别计算两组患者每周rhEPO的用量及促红细胞生成素反应指数(ERI),比较两组患者维持HB和HCT在靶目标水平所需每周rhEPO的用量及两组ERI的差异,同期监测血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)等指标水平,观察患者微炎症状态的变化。**结果** 治疗组维持HB和HCT在靶目标水平所需每周rhEPO的平均用量低于对照组[(106±20) IU/kg vs (141±23) IU/kg],治疗组ERI低于对照组[(0.93±0.11) IU·L·kg⁻¹·g⁻¹ vs (1.35±0.29) IU·L·kg⁻¹·g⁻¹],差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗组患者治疗后hs-CRP水平较治疗前下降[(5.21±3.20) mg/L vs (10.33±2.54) mg/L, $P<0.05$],且低于对照组治疗后水平(9.93±2.12) mg/L, $P<0.05$];对照组患者hs-CRP水平在治疗前、后差异无统计学意义。**结论** 左卡尼汀可以减少MHD患者维持HB和HCT在靶目标水平所需rhEPO的用量,其机制可能与改善MHD患者微炎症状态、降低患者促红素抵抗性有关。

[关键词] 左卡尼汀; 微炎症状态; 促红细胞生成素; 贫血; 促红细胞生成素反应指数

[中图分类号] R 459.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2013)02-0219-04

Effect of levocarnitine on rhEPO dose and microinflammatory state in maintenance hemodialysis patients

SONG Jie¹, LI Xiao-ping², ZHANG Xiao-dong¹, ZHANG Jian-rong³, LI Hui^{1*}

1. Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Logistics College of Chinese People's Armed Police Forces, Tianjin 300162, China
2. Editorial Department of *Medical Journal of the Chinese People's Armed Police Forces*, Beijing 100039, China
3. Department of Nephrology, General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Beijing 100039, China

[Abstract] **Objective** To study the effects of levocarnitine on recombinant human erythropoietin (rhEPO) dose and microinflammatory state in maintenance hemodialysis patients. **Methods** Totally 326 maintenance hemodialysis patients were randomly divided into 2 groups: the treatment group ($n=163$) and the control group ($n=163$). The age, gender, course of disease, and conventional treatments were similar in the 2 groups. To maintain the hemoglobin (HB) within 110-120 g/L and hematocrit (HCT) at 33%-35%, the treatment group was given levocarnitine and rhEPO, and the control group was given rhEPO only. The weekly dose of rhEPO (IU/kg) and the erythropoietin response index (ERI) were calculated and compared between the two groups 8 months later. Meanwhile, the serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) was monitored in the 2 groups before and after 8 months. **Results** The weekly dose of rhEPO required for the treatment group was significantly lower than that required for the control group [(106±20) IU/kg vs (141±23) IU/kg, $P<0.05$]; the treatment group also had significantly lower ERI compared with the control group [(0.93±0.11) IU·L·kg⁻¹·g⁻¹ vs (1.35±0.29) IU·L·kg⁻¹·g⁻¹, $P<0.05$]. Serum hs-CRP level in the treatment group was significantly decreased 8 months after treatment [(5.21±3.20) mg/L vs (10.33±2.54) mg/L, $P<0.05$], and it was also significantly lower than that in the control group after the treatment [(5.21±3.20) mg/L vs (9.93±2.12) mg/L,

[收稿日期] 2012-06-14 **[接受日期]** 2012-09-29

[基金项目] 天津市自然科学基金(09JCYBJC09900). Supported by Natural Science Foundation of Tianjin (09JCYBJC09900).

[作者简介] 宋洁, 硕士, 主治医师. E-mail: songjie-7808@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 022-60577651, E-mail: LIHUI2009WUJING@163.com

$P < 0.05$). Serum hs-CRP levels were not changed significantly in the control group before and after the treatment.

Conclusion Levocarnitine can reduce the dose of rhEPO in MHD patients, which might be associated with improvements of the microinflammation and erythropoietin resistance in MHD patients.

[Key words] levocarnitine; microinflammatory state; erythropoietin; anemia; erythropoietin response index

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(2): 219-222]

早期研究发现,心血管疾病和终末期肾病患者存在持续低水平的炎症反应,表现为炎性因子、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等持续轻度升高,但患者全身或局部并无明显的感染征象,因其临床及病理生理特点不同于一般微生物感染而称为“微炎症状态”^[1]。微炎症状态在维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者中普遍存在,且与贫血、血管硬化、营养不良等并发症密切相关^[2]。贫血是MHD患者的常见并发症,重组人促红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, rhEPO)是其目前最主要的治疗手段。近年来,研究者发现MHD患者的微炎症状态可导致对rhEPO抵抗性的增加,造成患者贫血治疗效果的下降,严重影响患者的生存质量和预后^[3]。左卡尼汀是广泛存在于原核和真核细胞中,并影响脂肪酸 β 氧化途径的关键物质。有研究指出,左卡尼汀能提高细胞对慢性炎症和氧化应激的防御功能^[4]。Wanic-Kossowska等^[5]认为在使用rhEPO治疗肾性贫血的同时应用左卡尼汀可能有益,但机制尚不明确,可能与改善MHD患者微炎症状态有关。

本研究就左卡尼汀对MHD患者维持血红蛋白(HB)及红细胞压积(HCT)水平所需rhEPO剂量的影响及是否通过改善患者微炎症状态以降低rhEPO抵抗性而达到改善rhEPO疗效,进行了初步探讨。

1 资料和方法

1.1 研究对象及分组

1.1.1 研究对象 选取武警后勤学院附属医院血液净化中心2011年1月至9月接受MHD治疗的患者,共326例。选取标准:(1)3个月内无严重肝病、活动性溃疡、哮喘、感染、肿瘤、发热、急性心衰、自身免疫性疾病等全身或局部急性炎症反应,无肾性贫血外其他贫血病因及其他活动性疾病,未行输血、肾上腺皮质激素治疗。(2)行MHD治疗6个月以上,期间行常规rhEPO剂量(120 IU/kg)维持治疗及常规治疗。(3)研究前1个月内仅采用低通量透析方案,未行高通量透析、血液滤过、血液灌流等其他血

液净化治疗方案。本研究经武警后勤学院附属医院医学伦理委员会讨论通过,并充分告知患者,患者均签署知情同意书。

1.1.2 分组 采用简单随机化分组法将326例入选患者分为治疗组和对照组。治疗组:163例,男80例、女83例,平均年龄(52.5±10.2)岁,平均透析时间(14.02±5.55)个月;其中原发性肾小球肾炎90例(55.2%),糖尿病41例(25.2%),高血压病20例(12.3%),多囊肾9例(5.5%),其他3例(1.8%)。对照组:163例,男81例、女82例,平均年龄(53.6±11.7)岁,平均透析时间(13.87±5.75)个月;其中原发性肾小球肾炎94例(57.7%),糖尿病32例(19.6%),高血压病18例(11.0%),多囊肾10例(6.1%),其他9例(5.5%)。两组患者年龄、性别比、病程、常规治疗剂量等差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 常规治疗 所有患者予以普通血液透析治疗,3次/周,每次4 h。血流量200~300 mL/min;采用碳酸氢盐透析液,透析液流量500 mL/min;采用一次性聚砜膜透析器,透析面积1.5 m²。透析通路为前臂动静脉内瘘,低分子肝素钠抗凝。按常规予以静脉补充铁剂^[6],并常规口服叶酸、B族维生素、 α -酮酸。

1.2.2 贫血治疗 采用rhEPO(怡宝,上海克隆生物技术有限公司)对所有患者进行贫血治疗,以维持HB在110~120 g/L、HCT在33%~35%为靶目标^[6],记录患者每周rhEPO用量,并计算促红细胞生成素反应指数(erythropoietin response index, ERI): $ERI = \text{平均每周 rhEPO 剂量 (IU/kg)} / \text{平均 HB (g/L)}$ 。

1.2.3 左卡尼汀治疗 治疗组除血液透析及常规治疗外,于每次血液透析后静脉注射左卡尼汀注射液(可益能,2 g/支;意大利Sigma-tau公司),剂量20 mg/kg。对照组不予左卡尼汀治疗。所有患者进行8个月的治疗及监测。

1.2.4 检测指标 检测治疗前研究对象超敏C反应蛋白(hs-CRP, ABC-ELISA法,试剂盒为美国ADL公司产品)、HB、HCT、血清白蛋白(ALB)、血

清铁蛋白(SF)、转铁蛋白饱和度(TAST)、血清铁(SI)、甲状旁腺素(iPTH)。测定患者透析前后血尿素氮(BUN)和血肌酐(Scr)水平,计算尿素清除分数(Kt/V),保证透析充分。每个月复查上述指标1次,研究结束时计算平均值。

1.3 统计学处理 采用SAS 9.01软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两样本均数比较的 t 检验,自身比较采用配对 t 检验,计数资料(百分率表示)的比较采用 χ^2 检验。检验水平(α)为0.05。

2 结果

2.1 两组一般情况比较 治疗组与对照组平均HB、HCT、ALB、SF、SI、iPTH、TAST、BUN、Scr及 Kt/V 差异均无统计学意义($P > 0.05$,表1),治疗组有3例发生恶心、呕吐等左卡尼汀相关不良反应,经对症治疗后缓解。

2.2 两组治疗前及治疗后hs-CRP、ERI、每周rhEPO平均剂量比较 治疗组治疗后hs-CRP水平较治疗前下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),对照组治疗前后hs-CRP的水平差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗前两组间比较,hs-CRP水平差异无统计学意义

($P > 0.05$),治疗后治疗组hs-CRP水平低于对照组($P < 0.05$),说明左卡尼汀可降低MHD患者的微炎症因子水平,改善微炎症状态。治疗组ERI和每周rhEPO平均剂量均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示左卡尼汀降低了MHD患者的促红素抵抗性,减少了rhEPO所需剂量。详见表2。

表1 两组患者一般临床指标比较

$n=163, \bar{x} \pm s$

指标	治疗组	对照组
Kt/V	1.4±0.2	1.4±0.3
透析后 BUN _{CB} /(mmol·L ⁻¹)	18.62±5.98	19.14±4.27
透析后 Scr _{CB} /(μmol·L ⁻¹)	316±45	323±56
ALB _{ρB} /(g·L ⁻¹)	35.70±1.25	35.15±1.28
SF _{ρB} /(g·mL ⁻¹)	545±213	572±314
SI _{ρB} /(μg·L ⁻¹)	530±170	520±140
TAST(%)	24±4	23±7
iPTH _{ρB} /(ng·mL ⁻¹)	233±110	210±100
HB _{ρB} /(g·L ⁻¹)	115.34±11.66	112.20±13.23
HCT(%)	34.5±2.4	33.9±2.2

Kt/V : 尿素清除分数; BUN: 血尿素氮; Scr: 血肌酐; ALB: 白蛋白; SF: 血清铁蛋白; SI: 血清铁; TAST: 转铁蛋白饱和度; iPTH: 甲状旁腺素; HB: 血红蛋白; HCT: 红细胞压积

表2 两组治疗前及治疗后hs-CRP、每周rhEPO平均用量、ERI的比较

$n=163, \bar{x} \pm s$

组别	hs-CRP _{ρB} /(mg·L ⁻¹)		每周rhEPO的平均用量 (IU·kg ⁻¹)	ERI (IU·L·kg ⁻¹ ·g ⁻¹)
	治疗前	治疗后		
治疗组	10.33±2.54	5.21±3.20*△	106±20△	0.93±0.11△
对照组	10.15±1.25	9.93±2.12	141±23	1.35±0.29

hs-CRP: 超敏C反应蛋白; rhEPO: 重组人促红细胞生成素; ERI: 促红细胞生成素反应指数。* $P < 0.05$ 与同组治疗前比较; △ $P < 0.05$ 与对照组(治疗后)比较

3 讨论

在早期研究中发现,MHD患者体内存在IL-6、TNF- α 及hs-CRP水平的升高,且与患者贫血、营养不良等并发症的发生密切相关^[7-8]。Bárány等^[9]的研究证实,采用rhEPO治疗的MHD患者中存在随着CRP水平的升高,相同剂量rhEPO疗效下降,并且随EPO抵抗的改善CRP也同步降低的现象。目前认为可能原因如下^[10-11]:(1)微炎症因子直接抑制内源性rhEPO的合成;(2)微炎症因子与其他因素协同抑制红系前体细胞的分裂和成熟,同时加强外周红细胞的清除;(3)微炎症状态导致铁の利用

障碍,形成一种生理性铁缺乏。本实验中,治疗组在微炎症因子hs-CRP水平下降的同时,每周rhEPO用量和ERI下降,也证明了微炎症状态对EPO疗效的影响。

左卡尼汀是一种广泛存在于原核和真核细胞中的小分子物质,其体内含量取决于食物摄入、肾小管重吸收、肉碱合成、组织内外转运和排泄等因素。临床上左卡尼汀常用于改善患者体力下降、肌病、低血压、透析中心律失常等并发症^[12]。MHD患者由于进食差,造成左卡尼汀前体摄入减少,导致合成不足;肾小球对滤过的肉碱重吸收的减少导致排泄增加;同时左卡尼汀的相对分子质量(162)小,水溶性

好,不与血浆蛋白结合等特点导致在透析过程中大量丢失;在使用 EPO 促红细胞生成时亦可能消耗了大量的左卡尼汀,因而造成了 MHD 患者左卡尼汀的缺乏^[13-14]。国外研究指出,MHD 患者在左卡尼汀缺乏的状态下易出现 EPO 抵抗现象,补充左卡尼汀能够有效改善 EPO 抵抗^[15]。在本研究中,治疗组经左卡尼汀的治疗,平均 rhEPO 使用剂量及 ERI 较对照组均下降($P < 0.05$),说明左卡尼汀可改善 rhEPO 治疗 MHD 患者贫血的疗效。在叶朝阳等^[16]的观察中也发现使用左卡尼汀可大大减少 rhEPO 剂量,并认为与左卡尼汀改善了患者营养状况及缓解了临床症状相关。本研究还发现,治疗组在左卡尼汀治疗后 hs-CRP 水平亦得到降低,而对照组 hs-CRP 水平则没有降低,考虑与左卡尼汀具有抗炎作用^[17]有关。

总之,左卡尼汀可以改善 MHD 患者的微炎症状态,同时降低患者促红细胞生成素抵抗性,减少所需剂量,应在临床上尤其是贫血纠正过程中予以推广使用。同时,对于 MHD 患者微炎症状态的干预性治疗方法及其作用机制,则还需要进一步深入的研究。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

[1] Schomig M, Eisenhardt A, Ritz E. The microinflammatory state of uremia[J]. *Blood Purif*, 2000, 18: 327-332.

[2] Stenvinkel P. Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient[J]. *Blood Purif*, 2001, 19: 53-61.

[3] Martone M, Zanchi R, Panzetta G. [Role of iron deficiency in erythropoietin sensitivity in dialysis patients with elevated C-reactive protein][J]. *G Ital Nefrol*, 2003, 20: 31-37.

[4] 陈江华,何强,徐莹. 维持性血液透析患者微炎症状态的认识与防治[J]. *中华肾脏病杂志*, 2005, 21: 117-118.

[5] Wanic-Kossowska M, Kazmierski M, Pawliczak E, Kobelski M. [Combined therapy with L-carnitine and erythropoietin of anemia in chronic kidney failure patients undergoing hemodialysis][J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2007, 117(1-2): 14-19.

[6] 中华医学会肾脏病学分会. 重组人促红细胞生成素在肾性贫血中合理应用的专家共识[J]. *中国血液净化*, 2007, 6: 440-443.

[7] 宋洁,李辉,张晓东,石理华,李瑛. 维持性血液透析患者血清白介素 6、白细胞介素 8 和肿瘤坏死因子 α 水平变化及临床意义[J]. *中国血液净化*, 2011, 10: 178-180.

[8] Yeun J Y, Levine R A, Mantadilok V, Kaysen G A. C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients[J]. *Am J Kidney Dis*, 2000, 35: 469-476.

[9] Bárány P, Divino Filho J C, Bergström J. High C-reactive protein is a strong predictor of resistance to erythropoietin in hemodialysis patients[J]. *Am J Kidney Dis*, 1997, 29: 565-568.

[10] Costa E, Lima M, Alves J M, Rocha S, Rocha-Pereira P, Castro E, et al. Inflammation, T-cell phenotype, and inflammatory cytokines in chronic kidney disease patients under hemodialysis and its relationship to resistance to recombinant human erythropoietin therapy[J]. *J Clin Immunol*, 2008, 28: 268-275.

[11] Costa E, Pereira B J, Rocha-Pereira P, Rocha S, Reis F, Castro E, et al. Role of prohepcidin, inflammatory markers and iron status in resistance to rhEPO therapy in hemodialysis patients[J]. *Am J Nephrol*, 2008, 28: 677-683.

[12] Ridker P M, Rifai N, Rose L, Buring J E, Cook N R. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347: 1557-1565.

[13] Bellinghieri G, Santoro D, Calvani M, Mallamace A, Savica V. Carnitine and hemodialysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 41(3 Suppl 1): S116-S122.

[14] Debska-Slizień A, Owczarzak A, Kunicka D, Lysiak-Szydłowska W, Rutkowski B. Plasma carnitine profile during chronic renal anemia treatment with recombinant human erythropoietin[J]. *Int J Artif Organs*, 2003, 26: 33-38.

[15] Ahmad S. L-carnitine in dialysis patients[J]. *Semin Dial*, 2001, 14: 209-217.

[16] 叶朝阳,沈兰贞,梅长林,张翼翔. 左旋卡尼汀与红细胞生成素治疗肾性贫血的中期疗效观察[J]. *第二军医大学学报*, 2000, 21: 560-562.

Ye C Y, Shen L Z, Mei C L, Zhang Y X. Effect of L-carnitine on anemia in hemodialysis patients treated with erythropoietin[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2000, 21: 560-562.

[17] Kelly G S. L-Carnitine: therapeutic applications of a conditionally-essential amino acid[J]. *Altern Med Rev*, 1998, 3: 345-360.

[本文编辑] 魏学丽,邓晓群