

左卡尼汀联合蔗糖铁 治疗血液透析伴肾性贫血的疗效及其对患者氧化应激水平的影响

杨 璞, 杨京新, 谢础能

(深圳市罗湖区人民医院肾内科, 广东 深圳 518000)

【摘要】 目的 观察左卡尼汀联合蔗糖铁治疗血液透析伴肾性贫血患者的疗效, 并评估患者的氧化应激水平。方法 选取 2012 年 7 月至 2013 年 7 月期间我院收治的 66 例血液透析伴肾性贫血患者, 按照随机数表法分为对照组和观察组, 每组 33 例。对照组接受单纯蔗糖铁治疗, 观察组接受左卡尼汀联合蔗糖铁治疗, 以 4 周为一个疗程, 比较两组患者的治疗效果、贫血、铁代谢指标水平和氧化应激水平。结果 观察组患者治疗后的显效率为 54.55%, 有效率为 27.27%, 明显高于对照组的 36.37% 和 15.15%, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后观察组患者的血红蛋白(Hb)、红细胞压积(Hct)、血清铁(SI)、铁蛋白(SF)均高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 而血清晚期氧化蛋白产物(AOPP)水平低于对照组, 超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 左卡尼汀联合蔗糖铁可有效提升血液透析伴肾性贫血患者的治疗效果, 在优化患者的贫血及铁代谢指标、降低氧化应激水平等方面具有明显优势, 是血液透析伴肾性贫血患者的理想治疗方式。

【关键词】 血液透析伴肾性贫血; 左卡尼汀; 蔗糖铁; 氧化应激; 疗效

【中图分类号】 R556 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1003-6350(2015)24-3680-03

慢性肾功能不全接受血液透析的患者在长期维持性透析治疗时多伴有肾性贫血, 发生率高达 50% 以上。肾性贫血可以进一步导致患者多种生理功能异常, 引发心血管疾病, 最终甚至降低透析质量^[1]。对维持性透析伴肾性贫血患者而言, 及时采取药物治疗纠正贫血十分必要。蔗糖铁是目前使用最多的安全静脉药物, 但是存在刺激机体产生氧自由基的缺陷。左卡尼汀在较多研究中均显示了其改善贫血及清除氧自由基的作用, 可以与蔗糖铁形成联合治疗方案用于肾性贫血的治疗^[2]。本文旨在观察左卡尼汀联合蔗糖铁治疗血液透析伴肾性贫血的疗效, 并探讨其对患者氧化应激水平的影响, 现报道如下:

1 资料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 入选标准 (1)2012 年 7 月至 2013 年 7 月期间在本院进行血液透析的患者; (2)接受维持性透析患者病情稳定 1 年以上, 年龄 20~80 岁, 性别不限; (3)符合肾性贫血标准, 血红蛋白(Hb) 60~90 g/L, 红细胞压积(Hct) 0.18%~0.27%, 血清铁蛋白 < 500 $\mu\text{g/L}$; (4)治疗前 1 个月内未使用过铁剂。

1.1.2 排除标准 (1)铁剂过敏者; (2) C 反应蛋白(CRP)水平 > 20 mg/L; (3)近 1 个月内有输血史; (4)妊娠或者哺乳期女性; (5)伴有严重心肺功能障碍者;

(6)伴活动性溃疡出血、哮喘、恶性肿瘤、严重营养不良的患者。

1.1.3 患者退出标准 (1)患者在入组研究期间突发状况需要输血者; (2)研究期间发生严重感染、心力衰竭者; (3)研究过程中不同意获得无法配合完成全部治疗过程者。

1.2 治疗方案

1.2.1 分组 66 例患者均符合上述纳入标准及排出标准。按照随机数表法将其分为观察组和对照组, 每组 33 例, 观察组患者中男性 18 例, 女性 15 例, 年龄 57~78 岁, 平均(69.16 \pm 7.33)岁; 对照组患者中男性 17 例, 女性 16 例, 年龄 55~76 岁, 平均(68.53 \pm 7.05)岁。两组患者的性别、年龄等基线资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2.2 药品 蔗糖铁注射液(成都天台山制药有限公司, 国药准字 h20055756), 批号 150102, 规格 100 mg, 5 ml, 有效期 2 年。左卡尼汀口服液(李氏大药厂香港有限公司, 进口药品注册证号 H20130760), 规格 1 g, 10 ml, 有效期 2 年。

1.2.3 用药方法 对照组患者在常规维持性透析基础上给予促红细胞生成素及蔗糖铁治疗, 皮下注射促红细胞生成素, 每周 200 U/kg, 根据注射后患者血红蛋白值的改变调整剂量; 在透析即将结束时静脉

注入蔗糖铁, 100 ml/次。观察组患者在对照组治疗方案基础上, 将左卡尼汀 1 g 加入 20 ml 生理盐水中, 静脉注射, 以 4 周为一个疗程。

1.3 观察指标 两组患者接受治疗后测定贫血指标, 包括 Hb、Hct; 铁代谢指标, 包括血清铁(SI)、总铁结合力(TIBC)、铁蛋白(SF)。采用酶标仪测定晚期氧化蛋白产物(AOPP)水平, 采用黄嘌呤氧化酶法测定超氧化物歧化酶(SOD)水平、采用 DTNB 法测定谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性。

1.4 疗效评价 参考肾性贫血诊断指标^[3], 将治疗效果分为显效(治疗后 Hct ≥ 0.3% 或者 Hb ≥ 100 mg/L, 或者虽未达到以上标准但是 Hct 上升 > 0.1%、Hb 上升 > 30 mg/L)、有效(治疗后 Hct 上升 ≥ 0.05% 但是未达 0.1, Hb 上升 ≥ 15 mg/L, 但是未达 30 mg/L)、进步(Hct 及 Hb 水平均有上升, 但是未达以上两种疗效指标)及无效(血液学指标值为改变甚至恶化)四类。

1.5 统计学方法 应用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的治疗效果比较 观察组患者治疗后的显效及有效率均明显高于对照组, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者的治疗效果比较[例(%)]

组别	显效	有效	进步	无效
观察组(n=33)	18(54.55)	9(27.27)	5(15.15)	1(3.03)
对照组(n=33)	12(36.37)	5(15.15)	11(33.33)	5(15.15)
χ^2 值	7.924	9.014	7.682	14.392
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.2 两组患者治疗后的贫血及铁代谢指标比较 观察组患者治疗后的 Hb、Hct、SI、SF 水平均高于对照组, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$), 但两组间 TIBC 水平比较差异无统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者治疗后的贫血及铁代谢指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	Hb (g/L)	Hct (%)	SI (μmol/L)	TIBC (%)	SF (ng/ml)
观察组(n=33)	98.81 ± 16.33	0.30 ± 0.05	12.67 ± 2.53	67.15 ± 9.23	293.17 ± 32.47
对照组(n=33)	76.93 ± 11.05	0.23 ± 0.03	7.01 ± 1.77	63.28 ± 8.02	96.53 ± 11.27
<i>t</i> 值	7.293	6.902	8.626	0.284	11.822
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.3 两组患者治疗后的氧化应激水平比较 观察组患者治疗后的血清 AOPP 水平低于对照组, SOD、GSH-Px 水平高于对照组, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$), 见图 1。

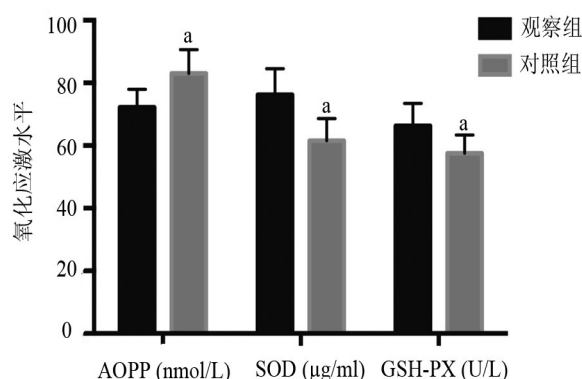


图 1 两组患者的氧化应激指标比较

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

慢性肾功能衰竭患者需要接受维持性透析治疗, 长期血液透析会造成大量血清铁排出并使机体处于负铁平衡之中, 进而影响机体的造血功能, 形成肾性贫血。静脉补铁是临床治疗肾性贫血最常规的思路, 蔗糖铁是临床应用最为广泛的静脉铁剂, 由氢氧化三铁及蔗糖组成, 在透析过程中不易被清除故可用于血液透析患者的治疗^[4]。蔗糖铁使用后可以迅速动员网状内皮系统, 促使机体吸收的铁与转铁蛋白结合, 迅速到达骨髓并供给造血, 在应用后 1~2 d 内可以迅速提升患者的血清铁蛋白含量, 改善贫血症状。

左卡尼汀(又名左旋肉碱)是一种特殊氨基酸, 主要功能是运载长链脂肪酸进入线粒体并参与氧化反应, 其以三磷酸腺苷盐的形式为机体提供能量, 运输支链氨基酸代谢产物、维持机体正常代谢^[5]。缺乏左卡尼汀时会导致严重脂肪酸代谢障碍、细胞内能量缺乏, 影响红细胞功能及寿命。生理状态下左卡尼汀在全身各脏器中分布不均匀, 以心肌及骨骼肌中最多。已经有研究表明左卡尼汀具有明确的治疗肾性贫血及抗氧化的作用, 可能与其清除氧自由基、维持细胞膜稳定性等作用相关^[6]。由于左卡尼汀分子量小且呈水溶性, 在透析过程中易被清除出体外, 故慢性肾功能不全、接受长期透析的患者中普遍存在左卡尼汀缺乏, 对肾性贫血患者采取补充左卡尼汀的治疗方案也相应产生^[7-8]。

本组 66 例患者在接受正规透析治疗基础上, 对照组加入蔗糖铁治疗, 观察组加入蔗糖铁联合左卡尼汀治疗, 结果显示: 观察组患者的治疗显效率为 54.55%, 有效率为 27.27%, 显著高于对照组的显效率为 36.37%, 有效率为 15.15%, 可见左卡尼汀的加入可以提升肾性贫血患者的整体治疗效果^[9]。在贫血指标及血清铁相关指标水平的改变方面, 上述结果

显示:观察组患者的治疗后 Hb (98.81 ± 16.33) g/L、Hct (0.30 ± 0.05)%、SF (293.17 ± 32.47) ng/ml、SI (12.67 ± 2.53) $\mu\text{mol/L}$ 、明显高于对照组,可见左卡尼汀治疗可以提升患者的血红蛋白及血细胞压积水平,同时进一步优化血清铁蛋白、转铁蛋白等铁离子相关指标水平,促进骨髓铁利用度并改善贫血^[10-11]。

国外有研究显示透析患者在使用蔗糖铁治疗过程中会导致体内氧自由基(ROS)释放增加,可能与蔗糖铁诱发的过氧化反应相关^[12]。在透析同时若单纯应用蔗糖铁进行肾性贫血的治疗,大幅增加的氧自由基水平可能会进一步损伤肾功能,影响最终的治疗效果。左卡尼汀作为一种生物抗氧化剂,可以有效清除氧自由基并维持细胞膜的稳定性、延长红细胞寿命^[13]。本次研究中观察组患者中加入左卡尼汀治疗,在机体氧化应激指标方面,其治疗后血清 AOPP 含量低于对照组,SOD、GSH-Px 高于对照组。提示左卡尼汀的应用可以有效缓解肾性贫血患者的机体氧化应激水平,降低机体氧自由基水平、促进贫血指标的改善^[14-15]。

综上所述,左卡尼汀联合蔗糖铁治疗可以有效降低血液透析伴肾性贫血患者的氧化应激水平,提升血红蛋白含量及红细胞压积,从整体上优化治疗效果,是一种理想的治疗方式。

参考文献

- [1] Gesualdo L, Combe C, Covic A, et al. Risk-based individualisation of target haemoglobin in haemodialysis patients with renal anaemia in the post-TREAT era: theoretical attitudes versus actual practice patterns (MONITOR-CKD5 study) [J]. *Int Urol Nephrol*, 2015, 47(5): 837-845.
- [2] Kaze FF, Kengne AP, Mambapat, et al. Anemia in patients on chronic hemodialysis in Cameroon: prevalence, characteristics and management in low resources setting [J]. *Afr Health Sci*, 2015, 15(1): 253-260.
- [3] 鲁庆红,石明,李益明,等. 百令胶囊对蔗糖铁致血液透析肾性贫血患者氧化应激的干预作用[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2014, 15(12): 1102-1105.
- [4] Więcek A, Piecha G. Is haemodiafiltration more favourable than haemodialysis for treatment of renal anaemia? [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(4): 523-525.
- [5] Czifra Á, Páll A, Sebestyén V, et al. End stage renal disease and ventricular arrhythmia. Hemodialysis and hemodiafiltration differently affect ventricular repolarization [J]. *Orv Hetil*, 2015, 156(12): 463-471.
- [6] 侯静,温向琼,刘进,等. 左卡尼汀和蔗糖铁对老年血液透析患者肾性贫血及氧化应激的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(11): 1184-1187.
- [7] Kudoh Y, Aoyama S, Torii T, et al. Long-term effects of oral L-carnitine supplementation on anemia in chronic hemodialysis [J]. *Cardio-renal Med*, 2014, 4(1): 53-59.
- [8] Murphy WJ, Steiber A, Connery GC, et al. Altered carnitine metabolism in dialysis patients with reduced physical function may be due to dysfunctional fatty acid oxidation [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(1): 304-310.
- [9] 朱昭章,邹凡,方如美. 血液透析患者促红素敏感性与胰岛素抵抗相关性研究[J]. *海南医学*, 2012, 23(2): 3-6.
- [10] Macdougall IC, Strauss WE, McLaughlin J, et al. A randomized comparison of ferumoxytol and iron sucrose for treating iron deficiency anemia in patients with CKD [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(4): 705-712.
- [11] Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, et al. Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: the REPAIR-IDA trial [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(4): 833-842.
- [12] 黄启宣,康明,秦玉娇. 蔗糖铁治疗维持性血液透析患者肾性贫血的临床效果观察[J]. *当代医学*, 2012, 18(31): 43-46.
- [13] Goldstein SL, Morris D, Warady BA. Comparison of the safety and efficacy of 3 iron sucrose iron maintenance regimens in children, adolescents, and young adults with CKD: a randomized controlled trial [J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61(4): 588-597.
- [14] 曾巧,黎琦,钟庆荣,等. 蔗糖铁联合促红细胞生成素治疗维持性血液透析肾性贫血的疗效观察[J]. *海南医学*, 2013, 24(23): 3457-3459.
- [15] Wilson PD, Hutchings A, Jeans A, et al. An analysis of the health service efficiency and patient experience with two different intravenous iron preparations in a UK anaemia clinic [J]. *J Med Econ*, 2013, 16(1): 108-114.

(收稿日期:2015-05-25)