

联合左卡尼汀治疗血液透析患者肾性贫血的疗效评价

殷权贵

【摘要】 目的 评估透析患者应用左卡尼汀(L-CN)对促红细胞生成素(rHuEPO)治疗肾性贫血的影响。方法 选择2020年7月—2021年7月本院收治的规律血液透析的肾性贫血患者60例作为研究对象,随机分为左卡尼汀组和对照组两组,每组各30例。左卡尼汀组rHuEPO联用左卡尼汀,对照组单用rHuEPO。比较两组rHuEPO反应性指数(ERI)评价其治疗肾性贫血的效果。结果 两组均可维持HGB>100 g/L水平;6个月和12个月时左卡尼汀组rHuEPO周用量较基线时减少,明显低于对照组($P<0.05$);左卡尼汀组的ERI在6个月和12个月时左卡尼汀组ERI较基线时下降,明显低于对照组($P<0.05$)。结论 左卡尼汀的联用可以改善rHuEPO在维持性血液透析的肾性贫血中的治疗反应,减少rHuEPO用量。

【关键词】 促红细胞生成素; 促红细胞生成素反应指数; 血液透析; 左卡尼汀; 肾性贫血
[中图分类号]R459.1 [文献标识码]A DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2022.08.009

Evaluation of the efficacy of combined levocarnitine in the treatment of renal anemia in hemodialysis patients Yin Quanguai. Department of internal medicine, people's hospital of Baodi district, Tianjin, 301800, China.

Corresponding author: Yin Quanguai, Email: yinquanguai@163.com.

【Abstract】 Objective To evaluate the influence of levocarnitine on dialysis patients with renal anemia who were receiving the treatment of recombination human erythropoietin (rHuEPO). **Methods** 60 patients with renal anemia undergoing regular hemodialysis in our hospital from July 2020 to July 2021 were enrolled as study objects; they were randomly divided into levocarnitine group and control group, with 30 cases in each group. The treatment group was treated with recombination human erythropoietin (rHuEPO) combined with levocarnitine, and the control group was treated with rHuEPO alone. EPO reactivity index (ERI) was compared between the two groups to evaluate the effect of rHuEPO on renal anemia. **Results** Patients in both groups maintained HGB level over 100g/L. At 6th and 12th months after treatment, the weekly dosage of rHuEPO in the levocarnitine group decreased compared with that at baseline, which was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). At 6th and 12th months, the ERI of the levocarnitine group decreased compared with the baseline, which was significantly lower than that of the control group ($P<0.05$). **Conclusions** This study indicated that the administration of levocarnitine could improve the therapeutic response of rHuEPO in renal anemia of maintenance hemodialysis and reduce the dosage of rHuEPO.

【Keywords】 Erythropoietin; Erythropoietin response index; Hemodialysis; Levocarnitine; Renal anemia

慢性肾脏疾病终末期患者几乎都伴有肾性贫血。肾性贫血在很大程度上影响着患者的生活质量,也增加了心血管事件的风险,并直接和间接地与各种感染有关^[1-4]。因此,肾性贫血的治疗对改善预后至关重要。目前肾性贫血的治疗以红细胞生成刺激剂(ESAs)治疗为主,应用最为普遍的仍是rHuEPO^[5]。在2018年全国血液净化病例信息登记系统数据中贫血ESAs治疗率升至98.7%。而伴随着ESAs治疗,一些药物副作用受到了大家的广泛关注,尤其是对纯红细胞再生障碍性贫血(PRCA)^[6-8]和心血管相关不良事件的担忧^[9-10]。有报道在慢性肾衰竭患者中使用ESAs会增加心血管和血栓栓塞事件,并可能促进肿瘤生长,从而增加死亡率^[10]。因此,美国食品药品监督管理局(FDA)以及

世界各地的药品监管机构发出了就临床应用ESAs的安全警告,提示临床医生应以最低剂量的药物达到血红蛋白(HGB)靶目标,并积极采取其它如:维持透析充分性,及时给予静脉铁剂,抑制炎症反应,治疗甲状旁腺功能亢进,排除隐匿性出血等以提高ESAs反应性的措施。肉碱(Carnitine, CN),临床音译为卡尼汀,是一种具备多种生理作用的化合物,具有生物活性的为左卡尼汀(L-CN)。正常情况CN可通过食物摄取、肝肾合成。早有研究^[11]维持性血液透析患者由于肾脏内源性合成卡尼汀减少,透析清除丢失,大多存在时间依赖性的卡尼汀缺乏。L-CN已在临床中用于预防透析相关的CN缺乏。近年基础研究肯定了其在提高红细胞底物储存、膜脂质周转和蛋白质构建能力,从而在维持红细胞的寿命和功能方面的重要作用^[12]。本研究以随机对照试验分析研究L-CN的应用对rHuEPO治疗肾性贫血的影响。

作者单位: 301800 天津,天津市宝坻区人民医院普内科

通信作者: 殷权贵, Email: yinquanguai@163.com

一、资料与方法

1.研究对象:选择 2020 年 7 月—2021 年 7 月本院收治的规律每周 3 次血液透析的肾性贫血患者 60 例作为研究对象,每位研究对象均自入组后连续观察 12 个月,予以盲抽序号区分奇偶数的随机分组法将入组患者分为左卡尼汀组和对照组两组,每组各 30 例。入组标准:(1)已规律血液透析 3 个月以上;(2)经本院有资质医生明确诊断肾性贫血;(3)已开始 rHuEPO 作为促红细胞生成素刺激剂治疗肾性贫血 3 个月以上;(4)未应用其他任何肉碱补充剂;(5)无蔗糖铁过敏史且同意接受静脉铁剂补铁治疗;(6)对本随机对照研究知情同意并签署《知情同意书》。排除标准:(1)既往有癫痫病史;(2)1 个月内发生过急性心脑血管疾病;(3)左卡尼汀过敏或严重过敏体质者;(4)并存血液系统或实体肿瘤;(5)1 个月内发生过感染性疾病;(6)正在使用糖皮质激素或免疫抑制剂治疗;(7)年龄<18 岁、孕妇、哺乳期;(8)体重指数(IBM)<18.5 kg/m²。退出标准:(1)重要器官功能异常;(2)药物过敏反应;(3)依从性差;(4)因其他系统疾病需住院。

2.治疗及监测方法:(1)初始治疗:左卡尼汀组采用 rHuEPO 联合 L-CN 治疗,对照组单用 rHuEPO 治疗。以 HGB 每月增加 10-20 g/L 为初始目标;HGB≥110 g/L,但不超过 130 g/L 为贫血治疗达标判定标准^[13]。所有患者 rHuEPO 初始用量均为每周 50-150 U/kg,分 1-3 次透析后通过回路端静脉给药^[13]。(2)研究期间患者管理:所有患者当每月升高超过 20 g/L 或 HGB 达到 115 g/L 时,剂量减少

25%;当 HGB 升高且接近 130 g/L 时暂停 rHuEPO 治疗,并监测 HGB 变化,当开始下降时,以停药前剂量的 75%重新给药^[13]。并根据实验室检查按需间断静脉补铁,应维持转铁蛋白饱和度(TSAT)20%-50%,铁蛋白(SF)200-500 μg/L 水平;按需给予叶酸片、甲钴胺片口服维持叶酸、维生素 B12 在正常范围。左卡尼汀组在上述治疗的基础上每次透析后通过回路端静脉注射 L-CN 1000 mg。所有入组患者均每 3 个月使用 InBody 体成分分析仪进行 1 次卧位人体水份分析,依据报告中细胞外水份比率分析、体脂分布等结果,结合患者血压曲线对干体重进行微调^[14]。数据均由“血透通”透析管理系统记录。所有入组患者如符合退出标准,予以退出本研究。

3.观察指标:(1)每月测定血常规、血清尿素、肌酐、血清白蛋白、血清 C 反应蛋白(CRP)、血钙、血磷、甲状旁腺素、血清铁、转铁蛋白饱和度、铁蛋白等;(2)按照公式:ERI=每周每公斤体重 ESAs 用量(U)/血红蛋白(g/dl)计算两组 ERI 值;(3)观察有无明显不良反应。

4.统计学处理:使用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理。计量资料在符合正态分布的情况下,以($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验,计数资料采用 χ^2 和 Fisher 检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

二、结果

1.两组基线值的比较:研究开始前左卡尼汀组与对照组的性别、年龄、透析龄、原发病、并存疾病、用药情况、实验室数据相比,差异均无统计学意义(P>0.05)。见表 1。

表 1 基线检查时的患者特征和实验室数据

项目	左卡尼汀组 (n=30)	对照组 (n=30)	P 值	项目	左卡尼汀组 (n=30)	对照组 (n=30)	P 值
男/女	18/12	17/13	0.793	他汀类	6.7	6.7	-
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	56±11.4	54.6±11.5	0.613	补铁	53.3	56.7	0.795
透析月龄($\bar{x}\pm s$,月)	56±11	57.1±25.9	0.442	实验室数据			
干重($\bar{x}\pm s$,kg)	59.7±10.3	59.6±10.3	0.981	血红蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)	102.0±10.2	101.7±11.2	0.918
原发病(%)				ESA 剂量($\bar{x}\pm s$,IU/W)	8533±1252	8467±1432	0.837
糖尿病肾病	23.3	20	0.872	ERI($\bar{x}\pm s$,ESA* Kg ⁻¹ * g ⁻¹ * dL ⁻¹ * week ⁻¹)	14.9±4.7	14.8±4.4	0.949
慢性肾小球肾炎	67.7	63.3	0.876	血清尿素($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	30±5	31±5	0.615
其他	10	16.7	0.429	肌酐($\bar{x}\pm s$,μmol/L)	806±300	853±316	0.533
并存疾病(%)				白蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)	44±4	43±3	0.086
缺血性心脏病	12	12	-	C 反应蛋白($\bar{x}\pm s$,mg/L)	7.6±6.8	5.4±4.5	0.161
脑血管病	11	11	-	校正钙($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.29±0.16	2.30±0.18	0.850
在用药物(%)				磷($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.85±0.18	1.79±0.22	0.196
RAS 抑制剂	76.7	76.7	-	甲状旁腺素($\bar{x}\pm s$,pg/ml)	305±130	314±131	0.490
钙通道阻滞剂	66.7	63.3	0.786	铁($\bar{x}\pm s$,μmol/L)	19.9±6.0	18.7±6.5	0.210
β 受体阻滞剂	33.3	36.7	0.128	转铁蛋白饱和度($\bar{x}\pm s$,%)	35.5±12.5	38.6±11.8	0.855
维生素 D	86.7	83.3	0.718	铁蛋白($\bar{x}\pm s$,μg/L)	341±176	332±170	0.783
磷酸盐粘合剂	26.7	26.7	-				

2. 两组治疗 6 个月、12 个月时实验室数据比较: 在治疗 6 个月、12 个月时间点上比较两组之间血清尿素、肌酐、白蛋白、C 反应蛋白、钙、磷、甲状旁腺素、血清铁、转铁蛋白饱和度、铁蛋白的均数无统计

学差异 ($P>0.05$)。见表 2。

3. 两组 HGB 水平比较: 研究期间两组 HGB 均数维持在 100 g/L 以上, 两组之间无统计学差异 ($P>0.05$)。见图 1。

表 2 两组治疗 6 个月、12 个月时实验室数据比较 ($\bar{x}\pm s$)

其他观察指标	6 个月			12 个月		
	左卡尼汀组 (n=30)	对照组 (n=30)	P 值	左卡尼汀组 (n=30)	对照组 (n=30)	P 值
血清尿素氮 (mmol/L)	22.1±3.7	23.9±5.8	0.144	17.4±2.7	17.2±5.3	0.907
肌酐 (μmol/L)	800.2±304.0	862±408.1	0.503	811.8±295.0	816.5±348.6	0.955
白蛋白 (g/L)	44.7±4.0	46.5±10.0	0.340	44.3±3.8	41.6±10.0	0.166
C 反应蛋白 (mg/L)	7.6±6.8	5.4±4.5	0.641	3.8±3.4	4.6±3.7	0.371
校正钙 (mmol/L)	2.29±0.2	2.39±0.5	0.257	2.29±0.2	2.21±0.5	0.357
磷酸盐 (mmol/L)	1.83±0.2	1.87±0.4	0.678	1.86±0.2	1.82±0.4	0.614
甲状旁腺素 (pg/ml)	303.7±130.4	310.1±129.9	0.853	304.0±130.6	320.8±150.4	0.644
铁 (μmol/L)	19.9±6.1	19.6±7.0	0.829	19.9±6.0	20.3±6.8	0.841
转铁蛋白饱和度 (%)	34.8±12.0	36.7±14.5	0.565	35.1±12.9	33.4±14.4	0.633
铁蛋白 (μg/L)	342.2±175.3	338.0±185.7	0.930	342.2±174.6	363.7±191.3	0.650

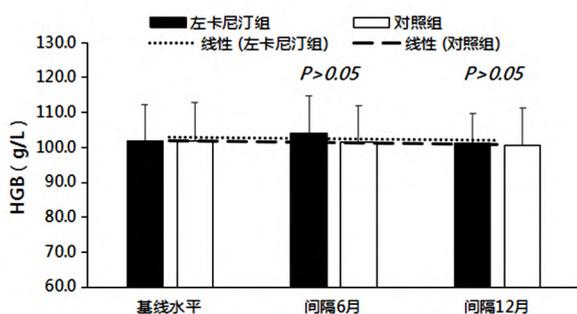


图 1 两组平均 HGB 水平比较

4. 两组 rHuEPO 周用量比较: 第 6、12 个月时左卡尼汀组 rHuEPO 周用量较基线明显减少, 对照组 rHuEPO 周用量无明显变化 ($P>0.05$); 比较两组均数之间差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见图 2。

未出现皮疹、胃肠道功能障碍、头晕、心悸、低血压等不良反应。

7. 所有入组对象均无中途退出情况发生。

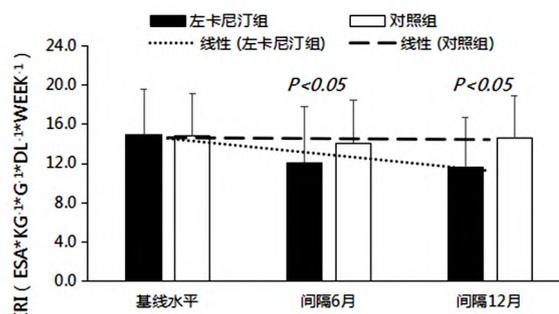


图 3 两组的计算 ERI 值比较

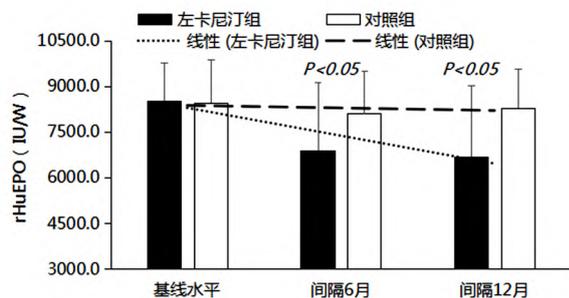


图 2 两组 rHuEPO 周用量比较

5. 两组 ERI 值比较: 第 6、12 个月时左卡尼汀组 ERI 值较基线明显减少, 对照组 ERI 值无明显变化; 比较两组均数之间差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见图 3。

讨论 肾性贫血发生是多种因素共同作用的结果, 其中促红细胞生成素 (EPO) 生成不足为主要原因, EPO 活性减低、铁缺乏及代谢障碍、营养不良、甲状旁腺功能亢进、炎症状态、尿毒症毒素等均参与其中。其治疗以 ESAs 为主的综合治疗。但 ESAs 在个体之间治疗效果仍不尽相同, 有一些肾性贫血患者对 ESA 的反应较弱, 尽管给予了高剂量的 ESA, 血红蛋白仍无法达到目标值。提示可能存在其他影响 ESAs 反应性的因素。日本透析医学会 (JSDT) 在 2008 慢性肾脏病患者贫血指南中就建议将 ESAs 周剂量作为 ESAs 反应性的评价指标^[15]。也有研究使用 ESAs 周剂量与 HGB 或血细胞比容值 (HCT) 的比值作为评估 ESAs 反应性的指标^[16-17]。而近年来, ERI 在研究 ESAs 抵抗方面被更频繁地使用^[18-21]。

6. 两组不良反应的观察: 两组中的所有患者均

CN 是必需氨基酸赖氨酸和蛋氨酸的衍生物, 几

乎存在于所有组织中,生理作用广泛。当肾功能正常时,肉碱会被肾小球过滤,然后在肾小管中重新吸收,从而使体内的肉碱水平稳定。肾萎缩会导致 CN 合成减少,而透析的清除加重了 CN 的减少。Hurrot 等^[22]和 Trovato 等^[23]在 ESAs 应用于治疗肾性贫血之前就已经研究了 CN 与肾性贫血之间的关系,得出 CN 治疗组的贫血改善明显好于安慰剂组的结论。Labonia^[24]报道了由于 L-CN 的应用肾性贫血患者对 ESAs 的需求减少了。Wanic-Kossowska 等^[25]报道,与仅接受 L-CN 或仅接受 ESA 的组相比二者联合使用改善贫血所需的 ESAs 减少。本研究在其他一体化治疗相同的情况下比较了 HGB、rHuEPO 周用量、ERI 值等指标,实验组在维持相同 HGB 的情况下 rHuEPO 用量明显减少。表面 L-CN 不仅可用于预防 CN 缺乏,还有助于规避了高剂量 rHuEPO 所带来的血压增高等不良反应,也降低了发生纯红细胞再生障碍性贫血、心血管不良事件、肿瘤的风险。透析患者在高剂量 ESAs 治疗肾性贫血仍效果不佳时,尝试透析后补充 L-CN 可能会获的良好效果。进一步我们将结合游离 CN 浓度测定、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP),白细胞介素-6、肿瘤坏死因子等,研究不同的 L-CN 给药剂量和不同的 L-CN 剂型之间的差异及其对炎症指标的影响探讨其可减少 ESAs 给药剂量的作用途径。

本研究中欠缺之处是未对患者心功能进行跟踪评价,未能确定入组患者心脏功能是否处于同一基线水平;还有本研究中纳入的患者人数相对较少,有待进行大规模的临床研究评估改疗法对患者的全因死亡率的影响。

参 考 文 献

- [1] Johansen KL, Finkelstein FO, Revicki DA, et al. Systematic review of the impact of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue in dialysis patients [J]. *Nephrol Dial Transplant* 2012, 27(6): 2418-2425.
- [2] Eriksson D, Goldsmith D, Teitsson S, et al. Cross-sectional survey in CKD patients across Europe describing the association between quality of life and anaemia [J]. *BMC Nephrol* 2016, 17(1): 97.
- [3] Hoshino J, Muenz D, Zee J, et al. Associations of Hemoglobin Levels With Health-Related Quality of Life, Physical Activity and Clinical Outcomes in Persons With Stage 3-5 Nondialysis CKD [J]. *J Ren Nutr* 2020, 30(5): 404-414.
- [4] 左力. 肾性贫血患者血红蛋白波动与预后关系 [J]. *中国实用内科杂志* 2012(12): 903-906.
- [5] 程叙扬, 赵明辉. 肾性贫血的治疗现状及展望 [J]. *中国实用内科杂志* 2020, 40(11): 5.

- [6] 王旦利. 重组人促红细胞生成素致纯红细胞再生障碍性贫血 5 例临床观察 [D]. 长春: 吉林大学, 2013.
- [7] 张晶, 张承英. 抗 EPO 抗体特性、分类及其相关纯红细胞再生障碍性贫血的发病机制及诊治进展 [J]. *武警医学* 2018, 29(12): 1169-1172.
- [8] 王玉洁, 郭志勇, 赖学莉. 重组人促红细胞生成素诱发的纯红细胞再生障碍性贫血一例 [J]. *临床肾脏病杂志* 2020, 20(3): 85-87.
- [9] 仲礼. 促红细胞生成素 α , 可增加急性卒中病人死亡风险 [J]. *心血管病防治知识* 2009, 1(1): 28.
- [10] 刘日昕. 促红细胞生成素可能会增加脑部血管疾病的风险 [J]. *心血管病防治知识(科普版)* 2012, 2(2): 63.
- [11] 徐洪实, 米军颜. 尿毒症血液透析患者的卡尼汀缺乏以及左卡尼汀的补充治疗作用 [J]. *新医学* 1999, 30(8): 447-448.
- [12] 夏季平, 袁发焕, 冯兵, 等. 左卡尼汀对血液透析患者红细胞变形性和膜稳定性的效应 [J]. *重庆医学* 2008(22): 2594-2595.
- [13] 中华医学会肾脏病学分会肾性贫血诊断和治疗共识专家组. 肾性贫血诊断与治疗中国专家共识(2018 修订版) [J]. *中华肾脏病杂志* 2018, 34(11): 860.
- [14] 曹钊, 任可, 钟剑, 等. InbodyS10 多频生物电阻抗评估持续性血液透析患者体液分布情况的初步研究 [J]. *国际移植与血液净化杂志* 2012, 10(2): 4.
- [15] Tsubakihara Y, Nishi S, Akiba T, et al. 2008 Japanese Society for Dialysis Therapy: guidelines for renal anemia in chronic kidney disease [J]. *Ther Apher Dial* 2010, 14(3): 240-275.
- [16] Kalantar-Zadeh K, McAllister CJ, Lehn RS, et al. Effect of malnutrition-inflammation complex syndrome on EPO hyporesponsiveness in maintenance hemodialysis patients [J]. *Am J Kidney Dis* 2003, 42(4): 761-773.
- [17] Kaysen GA, Müller HG, Ding J, et al. Challenging the validity of the EPO index [J]. *Am J Kidney Dis* 2006, 47(1): 166.
- [18] Mallick S, Rafiroiu A, Kanthety R, et al. Factors predicting erythropoietin resistance among maintenance hemodialysis patients [J]. *Blood Purif* 2012, 33(4): 238-244.
- [19] 蒋晓波, 廖蕴华, 史应龙, 等. 维持性血液透析患者低剂量阿托伐他汀钙治疗对重组人促红细胞生成素用量的影响 [J]. *中国全科医学* 2014(15): 1700-1703.
- [20] 张露, 岳少娟, 徐岩, 等. 维持性血液透析患者血清维生素 D 水平与血红蛋白、促红细胞生成素抵抗的相关性 [J]. *山东医药* 2016, 56(9): 77-78.
- [21] Lu X, Zhang J, Wang S, et al. High Erythropoiesis Resistance Index Is a Significant Predictor of Cardiovascular and All-Cause Mortality in Chinese Maintenance Hemodialysis Patients [J]. *Mediators Inflamm* 2020, 2020: 1027230.
- [22] Hurrot JM, Cucherat M, Haugh M, et al. Effects of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients: a systematic review [J]. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(3): 708-714.
- [23] Trovato GM, Ginardi V, Di Marco V, et al. Long-term L-carnitine treatment of chronic anemia of patients with end-stage renal failure [J]. *Curr Ther Res* 1982, 31: 1042-1049.
- [24] Labonia WD. L-carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin [J]. *Am J Kidney Dis* 1995, 26(5): 757-764.
- [25] Wanic-Kossowska M, Kazmierski M, Pawliczak E, et al. 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.

(收稿日期: 2021-12-18)