

左卡尼汀对维持性血液透析患者炎症因子、氧化应激指标及心脏功能的影响

徐海平*,李秀丽,孙立娜,孙福云(沧州市中心医院肾内二科,河北沧州 061000)

中图分类号 R54 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)11-1558-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.11.35

摘要 目的:探讨左卡尼汀对维持性血液透析患者炎症因子、氧化应激指标、心脏功能的影响。方法:选择我院2014年12月—2016年2月维持性血液透析患者120例,按照随机数字表法分为观察组和对照组,各60例。对照组患者给予维持性血液透析,透析1个月后皮下注射重组人促红素注射液3 000 IU,3次/周;观察组患者在对照组基础上于透析结束后隔日给予注射用左卡尼汀2 g,iv,qod。两组患者均连续治疗3个月。观察两组患者治疗前后炎症因子[白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、C反应蛋白(CRP)]、氧化应激指标[丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)]、心脏功能指标[心排量(CO)、左室射血分数(LVEF)、室间隔舒张末期厚度(LVST)]水平,并记录不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者炎症因子、氧化应激指标和心脏功能指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组患者IL-6、TNF- α 、CRP和MDA水平较治疗前明显降低,GSH-Px、SOD、CO和LVEF水平明显升高,且观察组上述指标改善程度明显优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗过程中均未见明显不良反应。结论:左卡尼汀能够有效缓解维持性血液透析患者的微炎症状态,保护心脏功能,且安全性较高。

关键词 左卡尼汀;维持性血液透析;微炎症状态;炎症因子;氧化应激指标;心脏功能

Effects of *L*-carnitine on Inflammatory Factor, Oxidative Stress Index and Cardiac Function of Maintenance Hemodialysis Patients

XU Haiping, LI Xiuli, SUN Lina, SUN Fuyun (Dept. Two of Nephrology, Cangzhou Central Hospital, Hebei Cangzhou 061000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects of *L*-carnitine on inflammatory factor, oxidant stress index and cardiac func-

- 295-304.
- [5] 王莉琳,张永宏,陈新月.2010年美国肝病年会(AASLD)肝细胞癌诊疗指南[J].北京医学,2011,33(3):236-251.
- [6] 毕民平,杨定华,李湘竑,等.C-IAP2在肝细胞肝癌中的表达及与临床预后的关系[J].南方医科大学学报,2012,32(7):1020-1025,1030.
- [7] Wang YY, Zhang W, Qian S, *et al.* The effect of locoregional transarterial infusion chemotherapy on liver metastasis after gastric cancer resection[J]. *J Int Med Res*, 2012, 40(3): 1141-1148.
- [8] 朱川,熊德明,李湘宜,等.简化调强放疗联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的临床研究[J].重庆医学,2015,44(12):1626-1628,1632.
- [9] 乔彬彬,虞希祥,王舒婷.TACE术中灌注氟尿嘧啶、奥沙利铂及吡柔比星治疗原发性肝癌的临床效果分析[J].介入放射学杂志,2015,24(4):349-353.
- [10] 刘玉金,张秀美,张家兴,等.动脉化疗栓塞辅助手术切除对肝癌患者长期生存的研究[J].中华放射学杂志,2010,44(8):847-851.
- [11] Kim HY, Park JW. Clinical trials of combined molecular targeted therapy and locoregional therapy in hepatocellular carcinoma: past, present, and future[J]. *Liver Cancer*, 2014,3(1): 9-17.
- [12] 潘雪峰,郑国宝,邢红雨,等.肝动脉化疗栓塞联合伽玛刀治疗原发性肝癌的临床观察[J].肿瘤学杂志,2015,21(4):311-315.
- [13] Jeong Y, Yoon SM, Han S, *et al.* Propensity score matching analysis of changes in alpha-fetoprotein levels after combined radiotherapy and transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0135298.
- [14] Park JW, Koh YH, Kim HB, *et al.* Phase II study of concurrent transarterial chemoembolization and sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(6): 1336-1342.
- [15] Shoji T. A case of gastric cancer with peritoneal dissemination successfully treated by S-1 / paclitaxel combination chemotherapy[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2011, 38(2): 297-300.
- [16] Chung YH, Han G, Yoon JH, *et al.* Interim analysis of START: study in Asia of the combination of TACE (transcatheter arterial chemoembolization) with sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma trial[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(10): 2448-2458.

(收稿日期:2016-09-01 修回日期:2017-02-06)

(编辑:陶婷婷)

* 主治医师,硕士。研究方向:肾内科。电话:0317-2075843。E-mail:xu9jing@126.com

tion in patients with maintenance hemodialysis. METHODS: One hundred and twenty maintenance hemodialysis patients selected from our hospital during Dec. 2014-Feb. 2016 were randomly divided into observation group and control group, with 60 cases in each group. Control group received maintenance hemodialysis for 1 month, and then was given rhEPO injection 3 000 IU subcutaneously, 3 times a week. Observation group was additionally given Levocarnitine for injection 2 g, iv, qod, 1 day after hemodialysis, on the basis of control group. Two groups were treated for consecutive 3 months. The levels of inflammatory factors (IL-6, TNF- α , CRP), oxidant stress indexes (MDA, GSH-Px, SOD) and cardiac function indexes (CO, LVEF, LVST) were observed in 2 groups before and after treatment; the occurrence of ADR was recorded. RESULTS: There was no statistical significance in inflammatory factor, oxidant stress index and cardiac function before treatment between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of IL-6, TNF- α , CRP and MDA in observation group were decreased significantly, while the levels of GSH-Px, SOD, CO and LVEF were increased significantly, compared to before treatment; the improvement of above indexes in observation group were significantly better than control group, with statistical significance ($P<0.05$). No obvious ADR was found in 2 groups during treatment. CONCLUSIONS: L-carnitine can effectively alleviate the micro-inflammatory state in maintenance hemodialysis patients and protect myocardial function with good safety.

KEYWORDS L-carnitine; Maintenance hemodialysis; Micro inflammatory state; Inflammatory factor; Oxidant stress index; Cardiac function

维持性血液透析是慢性肾衰竭的替代治疗方法,对延长患者的生命具有积极作用。维持性血液透析患者中心血管疾病的发生率较高,其发生与肉毒碱在透析构成中的丢失、机体微炎症状态和氧化应激等有关^[1]。微炎症状态的预防成为提高维持性血液透析患者生活质量的一个突破口。左卡尼汀是长链脂肪酸进入线粒体进行氧化的必需物质,是一种有效的氧自由基清除剂,能够减轻细胞微炎症反应,保护血管内皮细胞^[2-3]。鉴于此,本研究观察了左卡尼汀对维持性血液透析患者炎症因子、氧化应激指标和心脏功能的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《慢性肾衰竭诊疗指南》中慢性肾衰竭终末期的诊断标准^[4]者;(2)血液透析时间 >3 个月;(3)年龄 ≤ 75 岁;(4)近3个月内病情稳定。

排除标准:(1)合并严重的感染、心力衰竭、肝功能损害和消化道出血等的患者;(2)合并恶性肿瘤者;(3)近3个月内接受过免疫制剂、输血和激素治疗者;(4)重度营养不良者。

1.2 研究对象

选择我院2014年12月—2016年2月维持性血液透析患者120例。按照随机数字表法分为观察组和对照组,各60例。其中,观察组患者男性34例,女性26例;年龄(55.2 ± 15.5)岁;体质量(61.5 ± 14.2)kg;透析时间(37.8 ± 15.2)个月,每周透析时间(10.5 ± 2.5)h;原发疾病为肾小球肾炎30例,糖尿病肾病12例,高血压肾病10例,多囊肾8例。对照组患者男性36例,女性24例;年龄(56.5 ± 16.2)岁;体质量(61.2 ± 13.5)kg;透析时间(36.2 ± 14.5)个月,每周透析时间(10.2 ± 2.3)h;原发疾病为肾小球肾炎31例,糖尿病肾病13例,高血压肾病9例,多囊肾7例。两组患者的性别、年龄、体质量、透析时间和原发疾病等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

对照组患者给予维持性血液透析,采用德国费森尤斯4008B型血液透析机和德国贝朗PS150空心显微透析器,透析膜面积为 1.5 m^2 ,血流量为 $0.20 \sim 0.28 \text{ L/min}$,透析液流量为 0.5 L/min , 4 h/次 , 3 次/周 ;透析1个月后皮下注射重组人促红素注射液(CHO细胞)(哈药集团生物工程有限公司,批准文号:国药准字S20050090,规格: 3 000 IU/支) 3 000 IU , 3 次/周 ;治疗期间控制患者血糖、血压,常规补充铁、维生素 B_{12} 、叶酸等。观察组患者在对照组基础上于透析结束后隔日给予注射用左卡尼汀(珠海亿邦制药股份有限公司,批准文号:国药准字H20051070,规格: 1 g) 2 g, iv, qod 。两组患者均连续治疗3个月。

1.4 观察指标

(1)测定两组患者治疗前后炎症因子[白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、C反应蛋白(CRP)]水平;(2)测定两组患者治疗前后氧化应激指标[丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)]水平;(3)测定两组患者治疗前后心脏功能指标[心排量(CO)、左室射血分数(LVEF)、室间隔舒张末期厚度(LVST)]水平,采用多功能超声诊断仪检测,仪器探头频率为 $1 \sim 5 \text{ MHz}$;(4)记录两组患者治疗过程不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 18.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布的采用 t 检验,不符合正态分布的采用秩和检验;计数资料以例数表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后炎症因子比较

治疗前,两组患者IL-6、TNF- α 和CRP水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组患者上述因子水平较治疗前明显降低,且明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后炎症因子比较见表1。

表1 两组患者治疗前后炎症因子比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of inflammatory factors between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时期	IL-6, ng/L	TNF- α , pmol/L	CRP, ng/L
观察组	60	治疗前	18.61 \pm 3.58	28.58 \pm 8.87	10.17 \pm 2.11
		治疗后	11.32 \pm 2.52**	20.56 \pm 7.25**	5.57 \pm 1.47**
对照组	60	治疗前	18.59 \pm 3.52	28.25 \pm 8.51	11.21 \pm 2.32
		治疗后	16.21 \pm 2.71	26.21 \pm 8.44	9.60 \pm 2.75

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

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, * $P < 0.05$

2.2 两组患者治疗前后氧化应激指标比较

治疗前, 两组患者MDA、GSH-Px和SOD水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 观察组患者MDA水平较治疗前明显降低, GSH-Px和SOD水平较治疗前明显升高, 且观察组上述氧化应激指标改善程度明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗前后氧化应激指标比较见表2。

表2 两组患者治疗前后氧化应激指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of oxidant stress indexes between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时期	MDA, μ mol/L	GSH-Px, mg/L	SOD, U/mL
观察组	60	治疗前	6.02 \pm 2.13	85.56 \pm 16.74	88.12 \pm 13.20
		治疗后	4.42 \pm 1.12**	100.33 \pm 16.93**	100.21 \pm 23.64**
对照组	60	治疗前	6.25 \pm 1.23	87.53 \pm 13.42	87.45 \pm 11.43
		治疗后	5.98 \pm 1.35	90.36 \pm 14.10	90.12 \pm 12.45

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

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, * $P < 0.05$

2.3 两组患者治疗前后心脏功能比较

治疗前, 两组患者CO、LVEF和LVST水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 观察组患者CO和LVEF水平较治疗前明显升高, 且明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗前后心脏功能比较见表3。

表3 两组患者治疗前后心脏功能比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of cardiac function between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时期	CO, L/min	LVEF, %	LVST, mm
观察组	60	治疗前	3.56 \pm 0.45	40.21 \pm 7.43	12.30 \pm 1.34
		治疗后	3.84 \pm 0.62**	46.52 \pm 7.45**	11.57 \pm 1.42
对照组	60	治疗前	3.62 \pm 0.51	39.21 \pm 7.05	11.90 \pm 1.04
		治疗后	3.48 \pm 0.45	41.25 \pm 6.38	11.82 \pm 0.95

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

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, * $P < 0.05$

2.4 不良反应

两组患者治疗过程中均未见明显不良反应发生。

3 讨论

血液透析是慢性肾衰竭的主要治疗方法, 其通过小分子经过半透膜扩散至水或缓冲液的原理, 将小分子与大分子分离, 使患者的电解质和酸碱度恢复正常, 并排出代谢产物。左卡尼汀是肉毒碱在体内的活性代谢产物, 进入线粒体时可携带脂肪酸, 参与氧化过程, 维持三羧酸循环, 调节心肌的糖、脂类代谢, 为细胞提供必需三

磷酸腺苷(ATP)^[5]。维持性透析患者体内左卡尼汀的合成低于健康人体, 其原因为摄食、消化、吸收功能下降, 肾功能衰竭导致代谢产物滞留。林源^[6]的研究显示, 血液透析患者体内肉毒碱水平比正常水平低40%, 且会随透析的进行逐渐丢失。内源性左卡尼汀的减少可导致出现心律失常、肌痉挛、肌溶解等多种临床症状, 诱发心血管疾病^[7]。此外, 维持性血液透析患者普遍存在的微炎症状态也是导致心血管疾病的危险因素。

本研究结果显示, 治疗3个月后, 观察组患者的炎症因子指标、氧化应激指标和心脏功能指标均得到明显改善。抗氧化治疗是减轻炎症反应的有效方法, 可减轻自由基损伤。左卡尼汀又称维生素BT, 补充外源性左卡尼汀可显著提高维持性血液透析患者的血浆游离左卡尼汀浓度, 增强机体的抗氧化作用, 降低慢性炎症反应; 同时缓解氧化应激, 减少脂质过氧化, 减轻心肌重构, 延缓心力衰竭的进展^[8-9]。SOD、GSH-Px均为保护酶, 能够对抗氧化应激反应; MDA可加速脂质氧化反应和自由基生成。本研究结果证实, 使用左卡尼汀的维持性血液透析患者的氧化应激反应得到明显改善, 表现为SOD、GSH-Px水平升高, MDA水平降低。左卡尼汀还被用于心肌病和透析相关肉毒碱缺乏症等。刘剑等^[10]的研究显示, 左卡尼汀可促进心肌能量代谢, 并抑制心肌细胞凋亡, 具有保护心肌功能的作用。高增辉等^[11]的研究显示, 左卡尼汀可提高心肌的耐氧能力, 改善心功能。本研究结果也显示, 左卡尼汀使用后, 患者的CO与LVEF水平明显上升, 其机制可能与左卡尼汀加强心肌细胞的能量代谢, 增加心搏出量有关。

此外, 丁燕平等^[12]的研究显示, 左卡尼汀能够提高重组人促红素治疗维持性血液透析患者肾性贫血的疗效, 但本研究并未观察患者肾性贫血的情况。本研究纳入的研究对象年龄 ≤ 75 岁, 未纳入超高龄患者; 且研究时间较短, 未考察左卡尼汀对维持性血液透析患者心脏功能保护的长期作用, 故所得结论还有待更大规模临床随机对照研究予以证实。

综上所述, 左卡尼汀能够有效缓解维持性血液透析患者的微炎症状态, 保护心脏功能, 且安全性较高。

参考文献

- [1] 马云伶, 杨雪莲, 唐子勇. 血液透析联合血液灌流对维持性血液透析患者左心室功能的保护作用[J]. 中国血液净化, 2013, 12(4): 176-179.
- [2] 鲁庆红, 丁国华, 石明, 等. 左卡尼汀对血液透析患者氧化应激状态的影响[J]. 实用临床医学, 2014, 15(2): 32-34.
- [3] Schiff H. High-flux dialyzers, backfiltration, and dialysis fluid quality[J]. *Semin Dial*, 2011, 24(1): 1-4.
- [4] 中华中医药学会. 慢性肾衰竭诊疗指南[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(9): 132-133.
- [5] 许敏玲, 胡绮雯, 丁德良. 抗氧化营养素对尿毒症患者微炎症状态的影响[J]. 中国全科医学, 2010, 13(26): 2945-2947.
- [6] 林源. 左卡尼汀联合铁剂治疗血液透析并发症的疗效观

围产期危重症患者药物治疗分析与药学监护[△]

李莉霞^{1*}, 杜隽铭², 陆晓彤^{1#} (1. 上海交通大学医学院附属新华医院药学部, 上海 200092; 2. 上海交通大学医学院附属新华医院外科重症监护病房, 上海 200092)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)11-1561-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.11.36

摘要 目的: 探讨临床药师在围产期危重患者药物治疗中的作用。方法: 临床药师参与4例围产期危重患者的药物治疗过程, 结合妊娠期及妊娠后特殊的病理生理状况(如尿素循环障碍、血脂异常、严重感染和循环血容量不能快速恢复等), 在权衡治疗矛盾的基础上, 结合相关指南和文献在药物选择、用药时机、用药疗程、联合用药、剂量调整等方面, 针对性地给出选用头孢唑肟、还原型谷胱甘肽、熊去氧胆酸等药物, 及时停药或调整抗菌药物治疗方案等个体化用药建议, 并行实验室指标检测及不良反应监测等药学监护。结果: 医师采纳临床药师建议, 4例患者病情均好转。结论: 临床药师在参与围产期危重患者药物治疗的过程中, 应选择安全、有效的治疗药物, 并根据其临床症状及时调整用药方案; 当用药安全性与药物有效性矛盾时, 应充分权衡利弊, 确保孕妇和胎儿的生命安全。

关键词 围产期; 危重症患者; 临床药师; 药物治疗; 药学监护

Analysis of Pharmaceutical Treatment and Pharmaceutical Care for Critical Patients at Perinatal Stage

LI Lixia¹, DU Junming², LU Xiaotong¹ (1. Dept. of Pharmacy, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; 2. SICU, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the role of clinical pharmacists in the treatment of critical patients at perinatal stage. **METHODS:** During the treatment process of 4 critical patients at perinatal stage, according to the patients' special pathophysiological status (such as urea cycle disorder, dyslipidemia, severe infection, can not recover circulating blood volume rapidly, etc.), weighing the order of priority, based on relevant guidelines and literatures, clinical pharmacists provided individual medication advices in respects of drug selection, medication timing, treatment course, drug combination and dosage adjustment, such as using cefuroxime, reduced glutathione, ursodesoxycholic acid, etc., stopping drugs timely or adjusting antibiotics therapy plan. They also provided pharmaceutical care as lab index determination and ADR monitoring. **RESULTS:** Physicians adopted clinical pharmacists' advices, and then 4 critical patients were all recovered. **CONCLUSIONS:** During the treatment course of critical patients at perinatal stage, clinical pharmacists should select safe and effective drugs as much as possible and adjust therapy plan in time according to clinical symptoms. When the security runs counter to effectiveness, clinical pharmacists should fully weigh the advantages and disadvantages and guarantee the maximum safety of pregnant or delivery women and fetuses.

KEYWORDS Perinatal stage; Critical patient; Clinical pharmacist; Drug therapy; Pharmaceutical care

- 察[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(1): 122-123.
- [7] 梁波, 覃学美, 周方, 等. 高通量血液透析联合左卡尼汀改善尿毒症贫血的临床评价[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(2): 287-289.
- [8] 占凡. 参麦注射液联合左卡尼汀治疗老年缺血性心脏病心力衰竭的临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(16): 3990-3991.
- [9] 莫碧芳. 左卡尼汀在维持性血液透析患者微炎症状态治疗中的影响[J]. 中国医药指南, 2011, 9(12): 79-80.
- [10] 刘剑, 阳广贤, 王敬, 等. 左卡尼汀在婴幼儿体外循环手术中的心肌保护作用[J]. 中国医师杂志, 2013, 15(11): 1505-1507.
- [11] 高增辉, 李海霞, 丁惠芳. 左卡尼汀对维持性血液透析患者慢性心力衰竭的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2015, 10(15): 42-43.
- [12] 丁燕平, 石宏斌. 左卡尼汀联合促红细胞生成素治疗维持性血液透析患者贫血的系统评价[J]. 医学综述, 2015, 21(4): 708-713.

(收稿日期: 2016-06-28 修回日期: 2017-01-24)

(编辑: 陶婷婷)

本栏目协办

上海交通大学附属第六人民医院
昆明贝克诺顿制药有限公司

△ 基金项目: 新华医院院级临床研究项目(No.15LC11)

* 副主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 021-25077154。E-mail: llxlyy88@sina.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 医院药学。电话: 021-25077152。E-mail: luxit@126.com