

左卡尼汀联合厄贝沙坦对维持性血液透析患者营养及微炎症状态的影响

黄云霞 陈雪亮 朱晓峰 金文

[摘要] **目的** 探讨左卡尼汀与厄贝沙坦联合治疗在改善维持性血液透析(MHD)患者炎症反应和营养状况的价值。**方法** 选择MHD患者120例随机分为四组(各30例)。A组患者接受单纯透析治疗;B组患者在透析治疗同时,每晚口服厄贝沙坦片0.15~0.3 g;C组患者在每次透析后,静脉推注左卡尼汀1 g;D组患者每晚口服厄贝沙坦片0.15~0.3 g,每次透析后静脉推注左卡尼汀1 g。检测并比较四组患者治疗前、治疗3个月及治疗后6个月的C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-8(IL-8)和转化生长因子(TGF)水平及血红蛋白(Hb)、血清白蛋白(Alb)和前白蛋白(PA)水平变化。**结果** 治疗3个月后,B组、C组和D组CRP、IL-8、TGF水平较A组均明显下降,差异均有统计学意义(q 分别=2.66、2.78、2.43、3.11、2.96、3.05、2.81、2.96、3.08, P 均 <0.05);治疗后6个月,B组、C组和D组CRP、IL-8、IL-10和TGF水平与A组比较,差异均有统计学意义(q 分别=2.79、2.88、3.15、3.11、2.96、3.05、2.87、2.93、5.46、6.88、5.35、7.01, P 均 <0.05);且D组CRP、IL-8和TGF较B组、C组低,差异均有统计学意义(q 分别=3.79、3.62、3.24、3.55、3.50、3.18, P 均 <0.05)。治疗6个月时,C组、D组Hb、Alb、PA水平均明显高于A组,差异均有统计学意义(q 分别=3.07、3.49、2.14、2.85、3.11、4.70, P 均 <0.05);且D组Hb、Alb和PA水平上升幅度高于B组、C组,差异均有统计学意义(q 分别=3.70、3.32、2.61、2.46、5.14、4.79, P 均 <0.05)。**结论** 左卡尼汀与厄贝沙坦均对MHD患者炎症反应及营养状况有改善作用,但两者联合应用较低患者炎症反应效果更加显著,且营养状况更佳。

[关键词] 厄贝沙坦; 左卡尼汀; 维持性血液透析; 微炎症

Value of L-carnitine combined with irbesartan on nutritional status and microinflammatory response in patients with maintenance hemodialysis HUANG Yunxia, CHEN Xueliang, ZHU Xiaofeng, et al. Nephrology Department, The People's Hospital of Pujiang County, Jinhua 322200, China

[Abstract] **Objective** To explore the effect of L-carnitine combined with irbesartan on nutritional status and microinflammatory response in patients with maintenance hemodialysis. **Methods** Totally 120 patients with MHD were randomized into the 4 groups with 30 cases in each. The group A was received dialysis treatment only, the group B was received irbesartan 0.15 to 0.3g per day on the basis of the dialysis, the group C was received intravenous injection with 1 g L-carnitine on the basis of the dialysis, and the group D was received the treatment regimen consisting of irbesartan 0.15 to 0.3g per day, intravenous injection with 1g L-carnitine, and dialysis. The C-reactive protein (CRP) and interleukin -8 (IL-8) and transforming growth factor (TGF) and the level of hemoglobin (Hb), serum albumin (Alb) and prealbumin (PA) levels before treatment, 3 months and 6 months after treatment among 4 groups were detected and compared. **Results** After 3 months of treatment, the CRP, IL-8, TGF levels of the group B, group C, and group D were significantly lower than those of the group A ($q=2.66, 2.78, 2.43, 3.11, 2.96, 3.05, 2.81, 2.96, 3.08, P<0.05$). After 6 months of treatment, the CRP, IL-8, IL-10, and TGF levels of group B, group C, and group D were significantly different to those of the group A ($q=2.79, 2.88, 3.15, 3.11, 2.96, 3.05, 2.87, 2.93, 5.46, 6.88, 5.35, 7.01, P<0.05$). The CRP, IL-8, and TGF of group D were significantly lower than those of the group B and group C ($q=3.79, 3.62, 3.24, 3.55, 3.50, 3.18, P<0.05$). After 6 months of treatment, the Hb, Alb, and PA of the group C and group D were significantly higher than those of the group A ($q=3.07, 3.49, 2.14, 2.85, 3.11, 4.70, P<0.05$). The levels

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2017.05.005 of Hb, Alb, and PA in group D were higher than group B and group C, the difference were statistically significant
作者单位: 322200 浙江金华, 浦江县人民医院肾内科

($q=3.70, 3.32, 2.61, 2.46, 5.14, 4.79, P<0.05$). **Conclusion** Both L-carnitine and irbesartan can improve the inflammatory response and nutritional status in patients with MHD respectively, but the combination of two drugs is more effective.

[Key words] nirbesartan; L-carnitine; hemodialysis; inflammation

目前,慢性肾病已经成为继心血管、糖尿病和肿瘤之后有一个危害全球公共健康的重要疾病,近年来的数据显示,慢性肾病患者越来越多的转向终末期肾病,进而导致使用维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)治疗患者的增加。MHD作为肾脏替代治疗方式,具有重要的价值,但并不能彻底清除尿毒症患者体内蓄积的大量尿毒素和纠正酸碱平衡及电解质紊乱,而诸多的氧自由基及代谢产物蓄积会导致引发消化系统病变、心血管病变和营养不良等并发症^[1]。有研究表明, MHD患者存在蛋白质-能量营养不良与死亡率有较强相关性^[2]。此外, MHD患者由于反复、长期的微生物、内毒素、各种化学物质和免疫复合物的刺激,体内普遍存在微炎症状态^[3]。本次研究观察MHD患者透析治疗期间联合左卡尼汀与厄贝沙坦药物治疗对其营养及微炎症状态的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年6月至12月在浦江县人民医院肾内科接受治疗的MHD患者120例,其中男性68例、女性52例;平均年龄(58.03 ± 10.22)岁。纳入标准:①符合慢性肾病(尿毒症期)的诊断标准;②未服用厄贝沙坦片、左卡尼汀药物或停用并至少已经过1个月洗脱期;③患者接受每周三次,每次4 h的MHD治疗;④患者病历资料完整,且知情同意。排除:①相关药物过敏的患者;②有自身免疫疾病、肝脏疾病和血液疾病的患者;③服用过血管紧张素转化酶抑制剂类药物患者。所有患者按照随机数字法随机分为四组,各30例。四组患者性别、年龄、透析时间等见表1,四组一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表1 各组患者基本资料比较

组别	n	性别(男/女)	年龄/岁	透析时间/月
A组	30	17/13	58.55 ± 10.17	19.19 ± 10.23
B组	30	16/14	57.89 ± 9.63	18.89 ± 11.18
C组	30	19/11	59.91 ± 10.21	18.97 ± 10.22
D组	30	16/14	57.99 ± 10.15	18.40 ± 10.19

1.2 方法 所有患者均采用Dialog血液透析机(由

德国贝朗集团生产),透析液流量为500 ml/min,血流速度200~250 ml/min,每周透析2~3次,每次4 h。采用反渗透水处理系统。所有患者常规予以控制血压,纠正低钙、高磷血症,纠正代谢性酸中毒等治疗,应用重组人促红细胞生成素、铁剂、叶酸等药物。A组患者接受单纯的透析治疗;B组患者在透析治疗期间,每晚口服厄贝沙坦片(由海正辉瑞制药有限公司生产)0.15~0.3 g;C组患者在每次透析后,静脉推注左卡尼汀(由吉林津升制药有限公司生产)1 g;D组患者在透析治疗期间,每晚口服厄贝沙坦片0.15~0.3 g,并在每次透析后,静脉推注左卡尼汀1 g。

1.3 观察指标 比较各组治疗前、治疗后3个月及治疗后6个月的C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、白细胞介素8(interleutin-8, IL-8)和转化生长因子(transforming growth factor, TGF)水平及血红蛋白(hemoglobin, Hb)、白蛋白(albumin, Alb)和前白蛋白(prealbumin, PA)水平变化。测定方法:所有患者于清晨空腹取肘静脉血6 ml,以3 000 r/min离心15 min分离血清,采用全自动生化分析仪ADVIA®2400(由西门子公司生产)及配套试剂测定,严格按照仪器使用说明书进行操作。

1.4 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后比较采用 t 检验,多组间差异单因素采用方差分析,组间两两比较采用 q 检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组治疗前、治疗3个月及治疗后6个月炎症水平比较见表2

由表2可见,治疗前,四组间CRP、IL-8、IL-10、TGF比较,差异均无统计学意义(F 分别=0.78、0.83、0.79、0.91, P 均 >0.05);治疗3个月,四组间CRP、IL-8、IL-10、TGF比较,差异均有统计学意义(F 分别=2.71、2.64、2.67、2.55, P 均 <0.05);B组、C组和D组CRP、IL-8、TGF水平较A组均明显下降,差异均有统计学意义(q 分别=2.66、2.78、2.43、3.11、2.96、3.05、2.81、2.96、3.08, P 均 <0.05);B组、C组和D组治疗后

3个月CRP、IL-8、TGF水平与治疗前比较,差异均有统计学意义(q 分别=4.41、3.76、3.53、3.56、4.20、5.27、4.51、3.38、5.18, P 均<0.05);治疗后6个月,四组间CRP、IL-8、IL-10、TGF比较,差异亦有统计学意义(F 分别=2.41、2.54、2.71、2.45, P 均<0.05);B组、C组和D组CRP、IL-8、IL-10和TGF水平与A组比较,差异均有统计学意义(q 分别=2.79、2.88、3.15、3.11、2.96、3.05、2.87、2.93、5.46、6.88、5.35、7.01, P <0.05);且与治疗前、治疗3个月时比较,差异均有统计学意义(q 分别=7.03、6.38、7.29、6.75、5.91、5.89、7.05、6.99、6.84、6.72、6.70、8.04;3.87、3.51、4.05、3.25、3.44、3.30、3.36、3.14、3.08、3.10、3.07、4.23, P 均<0.05)。D组CRP、IL-8和TGF与B组、C组比较,下降幅度最明显,差异均有统计学意义(q 分别=3.79、3.62、3.24、3.55、3.50、3.18, P 均<0.05)。

表2 各组治疗前、治疗3个月及治疗6个月CRP、IL-8、IL-10和TGF水平比较

炎症因子	治疗前	治疗3个月	治疗6个月
CRP/mg/L			
A组	8.22 ± 11.65	8.34 ± 12.23	8.59 ± 12.31
B组	8.43 ± 12.02	6.72 ± 11.40* [△]	6.03 ± 11.38* ^{##} [▲]
C组	8.37 ± 11.69	7.12 ± 11.25* [△]	6.78 ± 11.92* ^{##} [▲]
D组	8.41 ± 11.75	7.40 ± 12.01* [△]	5.05 ± 11.43* ^{##} [▲]
IL-8/pg/ml			
A组	19.35 ± 12.57	18.68 ± 11.94	18.77 ± 12.86
B组	19.17 ± 12.56	16.84 ± 10.83* [△]	13.28 ± 11.46* ^{##} [▲]
C组	18.86 ± 12.58	17.77 ± 11.25* [△]	14.81 ± 11.74* ^{##} [▲]
D组	18.93 ± 13.07	14.09 ± 12.30* [△]	11.45 ± 10.42* ^{##} [▲]
IL-10/pg/ml			
A组	20.45 ± 8.92	19.63 ± 9.61	19.58 ± 8.50
B组	20.63 ± 9.30	19.55 ± 9.34	18.12 ± 9.08* ^{##} [▲]
C组	19.65 ± 9.59	19.12 ± 8.91	17.65 ± 8.72* ^{##} [▲]
D组	19.71 ± 8.64	18.75 ± 8.89	16.54 ± 8.40* ^{##} [▲]
TGF/pg/ml			
A组	18.02 ± 7.66	17.3 ± 7.63	17.85 ± 8.28
B组	17.54 ± 7.79	14.12 ± 7.57* [△]	13.21 ± 7.42* ^{##} [▲]
C组	17.65 ± 8.03	16.49 ± 8.22* [△]	15.45 ± 7.61* ^{##} [▲]
D组	18.09 ± 8.12	15.22 ± 7.95* [△]	10.81 ± 7.79* ^{##} [▲]

注:*,与治疗前比较, P <0.05;#,与治疗3个月比较, P <0.05;△:与A组比较, P <0.05;▲:与D组比较, P <0.05。

2.2 各组治疗前后营养状况比较见表3

表3 各组治疗前、治疗3个月及治疗后6个月Hb、Alb和PA水平比较

营养指标	治疗前	治疗3个月	治疗6个月
Hb/g/L			
A组	82.65 ± 11.54	84.56 ± 12.01	83.69 ± 11.51
B组	83.52 ± 11.28	84.63 ± 10.91	85.77 ± 11.12 [△]
C组	82.76 ± 11.25	84.47 ± 10.26	90.33 ± 13.25* ^{##} [△]
D组	82.68 ± 11.45	86.52 ± 13.21	96.47 ± 13.67* ^{##}
Alb/g/L			
A组	35.60 ± 5.34	35.76 ± 5.43	35.87 ± 5.70
B组	33.75 ± 6.80	35.84 ± 4.77	36.23 ± 5.36 [△]
C组	33.72 ± 5.47	35.81 ± 4.78	37.86 ± 5.19* ^{##} [△]
D组	33.59 ± 7.03	35.78 ± 5.44	39.49 ± 5.25* ^{##}
PA/mg/L			
A组	247.38 ± 29.62	251.42 ± 31.29	245.84 ± 30.47
B组	243.15 ± 29.08	249.56 ± 28.48	251.34 ± 28.39 [△]
C组	245.18 ± 29.04	249.52 ± 28.73	262.34 ± 29.35* ^{##} [△]
D组	247.33 ± 28.70	259.45 ± 30.42	287.38 ± 35.77* ^{##}

注:*,与治疗前比较, P <0.05;#,与A组比较, P <0.05;△:与D组比较, P <0.05。

由表3可见,治疗前,四组患者组间Hb、Alb、PA指标比较,差异均无统计学意义(F 分别=0.98、0.96、1.01, P 均>0.05);治疗3个月时,四组患者组间Hb、Alb、PA指标比较,差异亦无统计学意义(F 分别=0.77、0.72、1.33, P 均>0.05);治疗6个月时,四组患者组间Hb、Alb、PA比较,差异有统计学意义(F 分别=2.76、2.42、2.63, P 均<0.05);C组、D组Hb、Alb、PA水平均明显高于A组,差异均有统计学意义(q 分别=3.07、3.49、2.14、2.85、3.11、4.70, P 均<0.05);C组、D组Hb、Alb、PA较治疗前显著升高,差异均有统计学意义(q 分别=3.78、4.96、3.24、3.61、5.13、9.52, P 均<0.05);且D组Hb、Alb和PA水平上升幅度高于B组、C组,差异均有统计学意义(q 分别=3.70、3.32、2.61、2.46、5.14、4.79, P 均<0.05)。

3 讨论

MHD作为肾脏替代治疗方式,具有重要的价值,但并不能彻底清除尿毒症患者体内蓄积的大量尿毒素和纠正酸碱平衡及电解质紊乱,患者生存质量仍然低下。其中营养不良是MHD患者常见并发症,且发病率随着透析时间的延长而上升,是影响透析患者预后的重要因素。同时研究也发现,MHD患者体内存在微炎症状态,其表现为全身循环中炎

性蛋白、炎症性细胞因子在正常范围内的轻度升高^[4,5]。目前关于微炎症状态的干预治疗尚处于起步阶段,普遍认为血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂可减少IL-1、肿瘤坏死因子 α 合成^[6],并降低心衰患者体内IL-6水平,降低CRP水平来减轻氧化应激和微炎症状态,从而发挥其对体内炎症反应相关疾病的重要作用^[7]。

本次研究观察MHD患者透析治疗同时结合左卡尼汀与厄贝沙坦药物不同联合治疗方案对患者体内炎症因子水平的变化,治疗3个月后,透析治疗联合左卡尼汀或者厄贝沙坦或者两种药物一起的患者的CRP、IL-8、IL-10、TGF水平均较治疗前明显下降($P<0.05$),且下降幅度大于单纯透析治疗($P<0.05$),且厄贝沙坦和左卡尼汀联合应用下的炎症因子下降水平明显高于单纯使用左卡尼汀或厄贝沙坦治疗($P<0.05$),提示左卡尼汀与厄贝沙坦均有改善微炎症状态的作用,且联用时改善微炎症效果更加显著。此外,治疗后6个月,左卡尼汀或厄贝沙坦联合组患者血清Hb、Alb和PA水平上升幅度最为明显,提示左卡尼汀联合厄贝沙坦能改善MHD患者营养不良状态且效果优于单独应用厄贝沙坦或左卡尼汀治疗。而厄贝沙坦作为血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂类药物,可阻断血管紧张素Ⅱ与其受体的结合从而发挥抗微炎症的作用^[8]。研究发现,左卡尼汀有抗炎和抗氧化的特性,其机理为通过抑制细胞内信号递质活性氧的生成,减轻细胞微炎症反应^[9]。长期MHD的患者血浆中左卡尼汀储备明显减少,严重影响患者的生活质量,临床上主张补充左卡尼汀来纠正透析相关性并发症^[10]。左卡尼汀可以明显改善肾功能、减少肾小管间质纤维化,其作用与抑制氧化应激、下调表达、减少细胞自噬有关^[11]。在MHD患者中,使用左卡尼汀可有效减少血脂水平、降低透析病人的炎症状态,改善营养状况^[12]。本次研究结果显示,使用左卡尼汀和厄贝沙坦联合治疗6个月的MHD患者,与单纯透析治疗及单独联合左卡尼汀或厄贝沙坦治疗的患者相比,其CRP、IL-8、TGF等炎症因子的水平明显降低($P<0.05$),表明左卡尼汀联合厄贝沙坦治疗能明显改善MHD患者微炎症状态。同时在营养改善方面,本次研究结果还显示,使用左卡尼汀和厄贝沙坦联合治疗6个月的MHD患者与单纯透析治疗及单独联合左卡尼汀或厄贝沙坦治疗的患者比较,Hb、Alb和PA等营养指标明显提升($P<0.05$)。说明左卡尼汀联合厄贝沙坦治疗还能明显改

善MHD患者的营养状况。

综上所述,左卡尼汀与厄贝沙坦均能明显降低MHD患者炎症反应,改善营养状况,但两者联合应用较低患者炎症反应效果更加显著、且营养状况更佳。

参考文献

- 1 Kraus MA, Kalra PA, Hunter J, et al. The prevalence of vascular calcification in patients with end-stage renal disease on hemodialysis: a cross-sectional observational study [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2015, 6(3): 84-96.
- 2 Tonelli M, Wiebe N, Thompson S, et al. Trace element supplementation in hemodialysis patients: a randomized controlled trial [J]. *BMC Nephrol*, 2015, 16(1): 52.
- 3 Ren H, Zhou X, Luan Z, et al. The relationship between carotid atherosclerosis, inflammatory cytokines, and oxidative stress in middle-aged and elderly hemodialysis patients [J]. *Int J Nephrol*, 2013, 9(8): 2758-2771.
- 4 Peters CD, Kjaergaard KD, Jensen JD, et al. No significant effect of angiotensin II receptor blockade on intermediate cardiovascular end points in hemodialysis patients [J]. *Kidney Int*, 2014, 86(3): 625-637.
- 5 Zoccali C, Mallamaci F. Pleiotropic effects of angiotensin II blockers in hemodialysis patients: myth or reality? [J]. *Kidney Int*, 2014, 86(3): 469-471.
- 6 吴欣, 于黔, 蒋文勇, 等. 高通量血液透析对老年维持性血液透析患者营养状况和微炎症状态的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(11): 2690-2691.
- 7 Guarnieri G. Carnitine in maintenance hemodialysis patients [J]. *J Ren Nutr*, 2015, 25(2): 169-175.
- 8 Kjaergaard KD, Peters CD, Jespersen B, et al. Angiotensin blockade and progressive loss of kidney function in hemodialysis patients: a randomized controlled trial [J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 64(6): 892-901.
- 9 Yang S, Xiao L, Song P, et al. Effect of L-carnitine therapy on patients in maintenance hemodialysis: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Nephrol*, 2014, 27(3): 317-329.
- 10 张雪峰, 李玉卿, 费德升, 等. 左卡尼汀联合厄贝沙坦对血透患者微炎症状态的影响 [J]. *浙江临床医学*, 2013, 15(11): 1718-1719.
- 11 Yu P, Diao W, Tang Q, et al. A successful pregnancy and parturition in a patient with anuria undergoing maintenance hemodialysis for 6 years: a case report of a 3-year follow-up [J]. *Bmc Pregnancy Childb*, 2015, 15(1): 1-2.
- 12 张红燕, 武子霞, 乔佑杰, 等. 不同血液净化方式对维持性血液透析患者营养及微炎症状态的影响 [J]. *山东医药*, 2012, 52(18): 76-77.

(收稿日期 2017-04-27)

(本文编辑 蔡华波)