

## 左卡尼汀改善尿毒症血透患者营养不良和心功能的临床研究

李欣欣, 陈 洪, 周春华, 李洪艳, 于 海\*

中国人民解放军海军总医院 肾脏内科, 北京 100048

**摘要:** **目的** 评价左卡尼汀对尿毒症维持血液透析患者营养不良及心功能的改善作用。**方法** 将 2012 年 12 月—2013 年 12 月中国人民解放军海军总医院收治的尿毒症患者 74 例随机分成治疗组 (37 例) 和对照组 (37 例)。对照组采用常规血液透析治疗, 治疗组在常规血液透析的基础上, 于每次透析结束后 iv 左卡尼汀注射液 1 g, 连续治疗 3 个月。观察治疗前后两组患者的血清总蛋白 (TP)、白蛋白 (Alb)、转铁蛋白 (TRF)、前白蛋白 (PA) 和以及心功能情况。**结果** 治疗组患者治疗后血清营养学指标 TP、Alb、TRF、PA 均较治疗前有所升高, 治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗组总胆固醇 (TC) 水平较治疗前显著下降, 治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 且显著低于对照组治疗后水平 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组 TP、Alb、TRF、PA 水平均显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后两组患者的左心房内径 (LAD)、左室后壁厚度 (LVPWT)、室间隔厚度 (IVST) 较治疗前均有显著性减小, 同组治疗前后差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组左室收缩末内径 (LVDs)、左室舒张末内径 (LVDd) 较治疗前变化显著, 治疗前后差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组 LAD、LVDs、LVDd 和 LVPWT 值均低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后两组患者的舒张期末血流速度 E、A 峰值 (E/A)、左室射血分数 (EF) 均较治疗前显著增加, 治疗前后差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 治疗组计算左房每搏量 (SV) 较治疗前显著性减小, 治疗前后差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组 E/A、EF 均显著高于对照组, 治疗组 SV 显著性低于对照组, 两组差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** iv 左卡尼汀可明显改善尿毒症血液透析患者营养不良的状况, 保护心肌细胞, 延缓心脏结构及功能的进一步损害, 值得临床推广应用。

**关键词:** 左卡尼汀注射液; 尿毒症; 血液透析; 营养不良; 心功能

**中图分类号:** R983 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2014)06 - 0656 - 05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.06.018

## Clinical research on improvement of L-carnitine for malnutrition and cardiac function in uraemia patients with hemodialysis

LI Xin-xin, CHEN Hong, ZHOU Chun-hua, LI Hong-yan, YU Hai

Departement of Kidney, Navy General Hospital of PLA, Beijing 100048, China

**Abstract: Objective** To evaluate the effect of L-carnitine on improving the malnutrition and cardiac function in uremia with hemodialysis. **Methods** Seventy four cases in Navy General Hospital of PLA from December 2012 to December 2013 were randomly divided into treatment (37 cases) and control (37 cases) groups. The patients in each group were given a conventional hemodialysis therapy, while the patients in the treatment group were iv given 1g L-carnitine injection after the end of each dialysis for 3 months. The levels of total protein (TP), albumin (Alb), transferrin (TRF), and prealbumin (PA) as well as the cardiac function were observed before and after the treatment. **Results** After the treatment, the levels of TP, Alb, TRF, and PA were increased and there was a significant difference among them before and after the treatment ( $P < 0.05$ ). The total cholesterol was significantly lower in the treatment group than that before treatment and there was a significant difference before and after the treatment ( $P < 0.05$ ), which was significantly lower than that after the treatment in the control group ( $P < 0.05$ ). After the treatment, the TP, Alb, TRF, and PA in the treatment group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After the treatment, the left ventricular diameter (LAD), left ventricular posterior wall thickness (LVPWT), and the inter-ventricular septum thickness (IVST) were significantly reduced in the two groups than those before the treatment ( $P < 0.05$ ). There was a significant difference before and after

收稿日期: 2014-01-28

作者简介: 李欣欣, 主治医师, 研究方向是肾小球疾病的治疗。Tel: 13601338723 E-mail: lixinxinhaijun@163.com

\*通信作者 于 海, 主治医师, 研究方向是肾脏纤维化及老年肾脏病的治疗。Tel: 13611029097 E-mail: yuh.1971@yahoo.com.cn

the treatment in the same group ( $P<0.05$ ), and comparing to that before the treatment, the left ventricular end systolic diameter (LVDs) and left ventricular end diastolic diameter (LVDd) in the treatment group were obviously improved with a significant difference ( $P<0.05$ ). After the treatment, the levels of LAD, LVDs, LVDd, and LVPWT in the treatment group were lower than those in the control group with a significant difference ( $P<0.05$ ). After the treatment, the E/A value and the left ventricular ejection fraction (EF) were more significantly increased than those before the treatment in the two groups ( $P<0.05$ ), and the calculated left atrial stroke volume (SV) after the treatment was obviously decreased than that before the treatment in the treatment group with a significant difference ( $P<0.05$ ). After the treatment, the E/A and EF values in the treatment group were significantly higher than those in the control group, while the SV value was significantly lower than that in the control group. There was a significant difference between the two groups ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Iv injection of *L*-carnitine could significantly improve the situation of malnutrition in hemodialysis patients, protect the myocardial cells and delay the further damage of the cardiac structure and function, which is worthy of clinical application.

**Key words:** *L*-carnitine Injection; uremia; hemodialysis; malnutrition; cardiac function

尿毒症是各种肾脏疾病晚期共有的临床综合征,是慢性肾功能衰竭的终末阶段<sup>[1]</sup>。血液透析可减轻患者的肾脏代谢负担,可有效延长患者的生存期,提高生活质量,是一种行之有效的替代肾脏部分功能的治疗方法<sup>[2]</sup>。但是维持性透析患者由于摄食不足,内源性的左卡尼汀合成较少,且易于在透析过程中被透出而引起患者营养不良、心功能下降等并发症的产生<sup>[3]</sup>,进而导致患者免疫功能低下、体内炎症反应加剧、死亡率增加,严重影响患者的生活质量。通过补充外源性左卡尼汀可以辅助改善尿毒症血液透析患者营养不良、心功能的症状<sup>[4]</sup>。

中国人民解放军海军总医院自 2012 年 12 月—2013 年 12 月对 74 例慢性肾功能衰竭终末期的尿毒症患者进行观察,经血液透析治疗后 iv 左卡尼汀改善营养不良及心功能下降的状况,取得了较好的疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

2012 年 12 月—2013 年 12 月就诊于中国人民解放军海军总医院肾脏内科进行血液透析的患者 74 例,其中男 49 例,女 25 例,年龄 35~72 岁,平均年龄 ( $58.4\pm 6.9$ ) 岁,病程 1.5~8.4 年,平均病程 ( $6.4\pm 1.3$ ) 年。所有患者均符合慢性肾功能衰竭透析标准<sup>[5]</sup>,符合血液透析适应证。患者的原发疾病主要包括肾小球肾炎 30 例,多囊肾病 13 例,高血压肾病 15 例,糖尿病肾病 11 例,梗阻性肾病 3 例,慢性间质性肾炎 2 例。所有患者无其他肾脏替代治疗且患者均知情同意。

纳入标准:年龄  $\geq 18$  岁;血液透析时间  $\geq 3$  个月,每周透析 2~3 次,每次 3~4 h;血清白蛋白低于 35 g/L;慢性肾功能不全(尿毒症期);无精神病

史、无意识障碍。

排除标准:由药物引起的肾脏损害者;急性肾功能衰竭者;重度营养不良者;合并有严重出血倾向者;各种原发或继发性心肺病;肿瘤、严重肝功能异常和慢性感染消耗性疾病者。

### 1.2 药物

左卡尼汀注射液由意大利 Sigma-tau 大药厂生产,规格 5 mL:1 g/支,产品批号 080239。

### 1.3 分组与治疗方法

将入选的 74 例血液透析患者随机分为对照组和治疗组,每组 37 例。对照组男 26 例,女 11 例,平均年龄 ( $57.2\pm 8.1$ ) 岁,平均病程 ( $6.4\pm 1.5$ ) 年。治疗组男 23 例,女 14 例,平均年龄 ( $59.7\pm 7.4$ ) 岁,平均病程 ( $6.9\pm 1.7$ ) 年。两组患者年龄、性别、病程、原发疾病等基本情况的比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组和治疗组均采用碳酸盐透析的方法,经德国 Fresenius 4008S 智能血液透析机,以一次性聚砜膜(膜面积  $1.1\text{ m}^2$ )中空纤维透析器进行血液透析,透析液流量 500 mL/min,血流量为 200~250 mL/min。每周透析 8~12 h。治疗组于每次血液透析结束时用 15 mL 生理盐水稀释左卡尼汀注射液 1 g,静脉缓慢注射 2~3 min,3 次/1 周,两组均持续治疗 3 个月。两组患者治疗期间所摄入的热量及蛋白质的总量差异无统计学意义,且治疗期间均不使用其他促进蛋白质合成的药物。

### 1.4 观察指标

观察患者治疗前及治疗 3 个月后血清营养学指标,包括血清总蛋白(TP)、白蛋白(Alb)、转铁蛋白(TRF)、前白蛋白(PA)及三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)的变化等以评价患者的营养不良的

改善情况。心功能结构的改善情况采用 Sequoia 512 型彩色超声心动仪, 探头频率为 3.5 MHz, 取患者左室长轴切面测定指标包括: 测量左心房内径 (LAD)、左室收缩末内径 (LVDs)、左室舒张末内径 (LVDd)、左室后壁厚度 (LVPWT)、室间隔厚度 (IVST); 计算左房每搏量 (SV)、左室射血分数 (EF)、左室短轴缩短率 (FS) 和舒张期始末血流速度 E、A 峰比值 (E/A) 等。

### 1.5 不良反应

观察两组患者有无恶心、呕吐、腹泻等消化系统反应; 咳嗽、咽喉炎等呼吸系统反应; 皮肤瘙痒、贫血等以及其他不良反应的发生。

### 1.6 统计学方法

采用 SPSS 18.0 软件对所得数据进行统计分析, 各组计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 并采用自身前后对照及配对 *t* 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后营养学指标比较

治疗组患者治疗后血清营养学指标 TP、Alb、TRF、PA 均较治疗前有所升高, 治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗组 TC 水平较治疗前显著下降, 治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 且显著低于对照组治疗后水平 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组 TP、Alb、TRF、PA 水平均显著高于对照组,

两组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组患者治疗前后心脏结构改变的比较

治疗后两组患者的 LAD、LVPWT、IVST 均较治疗前有显著性减小, 同组治疗前后差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组 LVDs、LVDd 较治疗前变化显著, 治疗前后差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组 LAD、LVDs、LVDd 和 LVPWT 值均低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 治疗组 IVST 较对照组有轻度减小, 但尚未达到显著性水平, 见表 2。

### 2.3 两组患者治疗前后心脏功能改变的比较

治疗后两组患者的 E/A、EF 均较治疗前显著增加, 治疗前后差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 治疗组 SV 较治疗前显著性减小, 治疗前后差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组 E/A、EF 均显著高于对照组, 治疗组 SV 显著性低于对照组, 两组差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 治疗组 FS 值较对照组有轻度升高, 但尚未达到显著性水平, 见表 3。

### 2.4 不良反应

在治疗过程中, 两组患者均未出现咳嗽、咽喉炎、皮肤瘙痒、皮疹、头晕、失眠、贫血等不良反应。其中治疗组 1 例患者出现胃肠道不适, 停药后可恢复。

表 1 两组患者治疗前后营养指标的比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 37$ )

Table 1 Comparison on indicators between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, n = 37$ )

组别	时间	TP/(g·L <sup>-1</sup> )	Alb/(g·L <sup>-1</sup> )	TRF/(g·L <sup>-1</sup> )	PA/(g·L <sup>-1</sup> )	TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )	TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )
治疗	治疗前	63.59 ± 7.76	30.14 ± 3.85	1.80 ± 0.53	0.23 ± 0.08	4.28 ± 0.45	1.74 ± 0.78
	治疗后	69.49 ± 8.94* <sup>▲</sup>	36.24 ± 3.59* <sup>▲</sup>	2.46 ± 0.43* <sup>▲</sup>	0.30 ± 0.09* <sup>▲</sup>	4.05 ± 0.21* <sup>▲</sup>	1.65 ± 0.61
对照	治疗前	63.78 ± 8.41	30.55 ± 3.66	1.82 ± 0.58	0.22 ± 0.08	4.28 ± 0.44	1.71 ± 0.62
	治疗后	64.81 ± 8.76	31.86 ± 3.83	1.81 ± 0.64	0.24 ± 0.04	4.27 ± 0.34	1.69 ± 0.68

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 2 两组治疗前后心脏结构改变的比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 37$ )

Table 2 Comparison on changes of cardiac structure between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, n = 37$ )

组别	时间	LAD/mm	LVDs/mm	LVDd/mm	LVPWT/mm	IVST/mm
治疗	治疗前	41.24 ± 6.40	34.39 ± 8.06	52.47 ± 7.24	13.20 ± 2.94	12.35 ± 2.94
	治疗后	36.73 ± 4.71* <sup>▲</sup>	30.17 ± 4.97* <sup>▲</sup>	46.28 ± 7.93* <sup>▲</sup>	10.01 ± 2.11* <sup>▲</sup>	10.61 ± 1.95*
对照	治疗前	41.08 ± 5.11	34.12 ± 6.13	52.42 ± 6.85	13.55 ± 2.39	12.19 ± 2.51
	治疗后	38.19 ± 5.03*	32.76 ± 3.88	49.31 ± 7.08	11.31 ± 2.34*	10.93 ± 2.03*

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表3 两组治疗前后心功能的比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 37$ )Table 3 Comparison on cardiac functions between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, n = 37$ )

组别	时间	E/A	EF/%	FS/%	SV/(mL·m <sup>-2</sup> )
治疗	治疗前	0.89±0.10	55.75±7.10	34.58±7.36	81.99±12.77
	治疗后	1.24±0.23* <sup>▲</sup>	65.66±7.47* <sup>▲</sup>	36.76±6.14	71.14±10.21* <sup>▲</sup>
对照	治疗前	0.89±0.11	55.29±6.20	34.50±6.05	81.48±12.38
	治疗后	1.01±0.20*	60.56±5.75*	35.57±5.33	79.11±10.58

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

### 3 讨论

左卡尼汀是一种广泛存在于机体组织中的水溶性季铵类化合物,是长链脂肪酸 $\beta$ 氧化代谢产生能量的关键物质,具有多种生理功能,能够改善营养不良、脂质代谢紊乱、纠正贫血、防治心血管疾病等<sup>[6]</sup>。尿毒症维持性血液透析患者中,血浆游离的左卡尼汀浓度出现降低(19.2~32.4  $\mu\text{mol/L}$ ),且显著性低于正常水平(40~50  $\mu\text{mol/L}$ )<sup>[7]</sup>。引起左卡尼汀水平下降的原因主要有以下3点<sup>[8]</sup>:(1)内源性合成减少,由于肝肾障碍而使得左卡尼汀的合成不足;(2)饮食摄入减少,在慢性肾功能衰竭患者中,常出现恶心、呕吐、纳差等胃肠道反应而造成合成内源性的左卡尼汀的前体摄入减少;(3)血液透析中被清除,肾小球的滤过作用及重吸收减退,且该物质相对分子质量较小,水溶性好,不与血浆蛋白结合等因素,使其在血液透析过程中极易被清除。

左卡尼汀的缺乏会引起体内脂肪酸堆积、细胞内能量缺乏进而出现营养不良的并发症<sup>[9]</sup>。本研究通过测定血清营养学指标以评价静脉缓慢注射左卡尼汀后患者的营养不良状况改善情况。结果表明,血液透析后注射左卡尼汀能够显著提高患者血清白蛋白、总蛋白、转铁蛋白及前白蛋白的浓度、降低总胆固醇的水平,进而改善患者营养不良的状况。本研究中患者的三酰甘油水平与对照组相比,具有一定程度的降低,但尚未达到显著性水平,可能与用药时间、患者用药前的三酰甘油水平及患者治疗前营养不良严重程度等因素有关。

尿毒症维持性血液透析患者由于血流动力学和代谢异常等因素的持续存在,而引起心血管系统的损害,最终导致心血管并发症的发生,主要表现为患者心室肥厚、心脏收缩功能及舒张功能的障碍<sup>[10]</sup>,研究认为心血管系统并发症的发病率高达50%以上,是尿毒症常见的并发症和死因之一<sup>[11]</sup>。

应用左卡尼汀可纠正患者的心肌泵血功能及射血分数,明显改善患者的心肌细胞能量代谢,减少大量的有害物质在心肌细胞内的堆积,保护心肌组织<sup>[12]</sup>。本研究采用超声心动图对患者的心脏形态及功能进行研究,结果同样表明,血液透析后注射左卡尼汀能够明显改善患者的心脏结构、逆转心室肥厚,心脏E/A比值提高,左室舒张功能提高,左室射血分数增大,心肌收缩力增强。

综上所述,尿毒症血液透析患者同时给予左卡尼汀治疗,能够显著性改善患者的营养不良状况,保护心肌细胞,延缓心脏结构及功能的进一步损害。分析其可能的机制如下:随着血浆中左卡尼汀浓度的增加,患者体内的蛋白质合成增加、分解减小,进而促进患者白蛋白合成,表现为血清TP、Alb、TRF、PA水平显著升高,患者的能量代谢得到改善,精神状态提高,体力增加,心肌收缩力增强,心功能指数改善,进而提高了患者的生活质量,并延长了患者的生存时间,具有重要的临床应用价值。然而,仍需要进行全面的大规模的临床试验以详细阐明左卡尼汀对透析患者的潜在治疗价值。

### 参考文献

- [1] 陈清萍. 左卡尼汀对尿毒症患者心功能不全的作用[J]. 实用中西医结合临床, 2011, 11(1): 15-16.
- [2] Pendras J P, Erickson R V. Hemodialysis: a successful therapy for chronic uremia [J]. *Ann Med*, 1966, 64(2): 293-311.
- [3] 魏芳. 左卡尼汀对改善维持性血液透析患者心功能的临床研究[J]. 当代医学, 2012, 18(36): 2-3.
- [4] 安桂霞, 李越, 王金荣, 等. 慢性维持性透析患者营养不良防治进展[J]. 中华医学研究杂志, 2006, 6(12): 56-60.
- [5] 王海燕. 肾脏病学[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1572.
- [6] 刘丽芳, 王玉柱. 左旋肉碱在尿毒症血液透析患者中的应用[J]. 世界临床药物, 2007, 28(2): 95-98.

- [7] Rostami Z, Nemati E. L-Carnitine supplementation in uremic patients [J]. *Nephro-Urol Mon*, 2011, 3(3): 209-210.
- [8] Schreiber B D. Debate forum: levocarnitine therapy is rational and justified in selected dialysis patients [J]. *Blood Purif*, 2005, 24(1): 128-139.
- [9] 李 莉. 左卡尼汀对血液透析患者营养不良和生活质量改善情况的观察 [J]. *海峡药学*, 2011, 23(10): 137-138.
- [10] 宋 洁, 李 辉, 陈会民. 左卡尼汀在维持性血液透析患者中的临床应用 [J]. *临床误诊误治*, 2010 (1): 85-87.
- [11] Hugh C R, Ronald L P, Juergen B. Mortality and hospitalization in haemodialysis patients in five European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) [J]. *Nephrot Dial Transpland*, 2004, 19: 108-120.
- [12] 代云峰. 左卡尼汀对于尿毒症临床疗效观察 [J]. *中国现代药物应用*, 2012, 6(8): 96-97.