

- [9] McGAHUEY CA, GELENBERG AJ. Assessment of sexual dysfunction using the Arizona Sexual Experiences Scale (ASEX) and implications for the treatment of depression [J]. *Psychiatric Annals*, 1999, 29(1):39-45.
- [10] McGAHUEY CA, GELENBERG AJ, LAUKES CA, *et al.* The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity [J]. *J Sex Marital Ther*, 2000, 26(1):25-40.
- [11] McEWEN BS, MAGARINOS AM, REAGAN LP. Structural plasticity and tianeptine: cellular and molecular targets [J]. *Eur Psychiatry*, 2002, 17 Suppl 3:318-330.
- [12] DUCROCQ F. Depression and sexual disorders [J]. *Encephale*, 1999, 25(5):515-516.

[文章编号] 1007-7669 (2006)02-0122-03

左卡尼汀对血液透析中低血压和血 C 反应蛋白的影响

金惠敏

(上海交通大学医学院附属第三人民医院 肾内科, 上海 200090)

[关键词] 肾透析; 低血压; C 反应蛋白质; 左卡尼汀

[摘要] 目的:探讨左卡尼汀对血液透析中低血压和血 C 反应蛋白(CRP)的影响。方法:24 例透析中经常发生低血压病人, 男性 14 例, 女性 10 例, 年龄(55 ± s 12) a。先行 1 wk 的标准透析(透析液温度 37 °C, 钠浓度 140 mmol·L⁻¹), 然后随机分为 4 组, 每组 6 例。标准透析组; 可调钠透析组, 透析前 4 h 透析液钠浓度 150 mmol·L⁻¹, 后 1 h 降至 135 mmol·L⁻¹; 低温透析组, 整个透析中透析液温度为 34.5 °C ~ 35.5 °C; 左卡尼汀组, 透析结束后静脉注射左卡尼汀 1.0 g, 每周 2 次, 共 12 wk。结果:12 wk 左卡尼汀治疗后, 左卡尼汀组低血压发生率 13.8 % (22/160), 明显低于标准透析组 94.1 % (160/170) 和可调钠透析组 48.2 % (80/166), *P* < 0.01; 亦比低温透析组低血压发生率 (19.5 %) 低, *P* < 0.05。左卡尼汀组血 CRP 下降 (4.0 ± s 2.3) mg·L⁻¹, 用药前后有显著差异 (*P* < 0.05), 其他 3 组血 CRP 无明显变化 (*P* > 0.05)。结论:左卡尼汀治疗能有效减少透析中低血压的发生率并降低血 CRP 水平。

[中图分类号] R977; R459.5 [文献标识码] A

Effects of levocarnitine on intradialytic hypotension and levels of C-reactive protein in hemodialysis patients

JIN Hui-min

(Department of Nephrology, the Third Municipal Hospital, Medical College, Shanghai Jiaotong University, SHANGHAI 200910, China)

[KEY WORDS] renal dialysis; hypotension; C-reactive protein; levocarnitine

[ABSTRACT] AIM: To study the effects of levocarnitine on intradialytic hypotension (IH) and the levels of C-reactive protein (CRP) in maintenance of hemodialysis patients. METHODS: Twenty-four patients with a prior history of IH were enrolled into the study. All patients were randomized into 4 groups with each of 6 patients.

[收稿日期] 2005-05-12 [接受日期] 2005-12-15

[作者简介] 金惠敏(1963-), 男, 湖北十堰人, 副教授, 研究生导师, 主要从事肾病内科基础与临床研究。

[联系人] 金惠敏。Phn: 86-21-5669-1101。E-mail: hmjgli@yahoo.com.cn

Every patient took a standard dialysis (dialysate sodium $140 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, temperature $37 \text{ }^\circ\text{C}$) for 1 wk and then undertook 12 wk for each of the test protocols: standard dialysis; high sodium dialysate in which the dialysate sodium was $150 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ during first 4 h, and followed by a dialysate sodium of $135 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ during the last 1 h; cool temperature dialysis, in which the dialysate was cooled to $34.5 \text{ }^\circ\text{C} - 35.5 \text{ }^\circ\text{C}$; levocarnitine 1.0 g iv postdialysis, 2 times per week. RESULTS: After 12 wk, the occurrence of hypotension in levocarnitine group was 13.8 % (22/160), lower than those in standard dialysis group, regulated sodium group and cool temperature dialysis group (94.1 %, 48.2 % and 19.5 %, $P < 0.01$ and $P < 0.05$). Meanwhile, blood CRP level in levocarnitine group decreased ($4.0 \pm s 2.3$) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, with a significant difference between before and after the administration of drug ($P < 0.05$). There was no significant change of blood CRP level in other three groups. CONCLUSION: Levocarnitine is effective in decreasing the frequency of hypotension episodes and blood CRP levels.

低血压 (hypotension) 是血液透析 (血透) 中最常见的并发症, 发生率约 15 % ~ 25 %, 是导致心肌缺血、心律失常、心脏扩大以及心包积液的原因之一。目前对透析中低血压的处理包括可调钠透析、低温透析等方法, 但对于透析前本身存在低血压而需要脱水的病人, 目前并无很好的方法。左卡尼汀 (levocarnitine) 全称为 3-羟基-4-三甲氨基丁酸, 可溶于水, 极易被血透所清除。维持性血透病人卡尼汀缺乏已有许多文献报道^[1-4], 补充左卡尼汀能改善红细胞膜稳定性, 改善心功能、营养和肌肉症状, 其预防透析中低血压的发生已有文献报道^[5-7]。左卡尼汀对血 C 反应蛋白 (CRP) 的影响报道甚少, 我们对 24 例透析中经常发生低血压的病人采用不同的透析方法, 并观察左卡尼汀对血 CRP 的影响, 作者未见国内的相关文献报道。结果报告如下。

一般资料 2002 年 12 月至 2004 年 2 月我院门诊和住院规律性血透的病人 24 例, 男性 14 例、女性 10 例, 年龄 ($55 \pm s 12$) a, 血透时间 (4.1 ± 1.2) a, 8 mo ~ 8 a。原发病糖尿病肾病 10 例, 良性小动脉性肾硬化 5 例, 慢性肾小球肾炎 8 例, 多囊肾 1 例。按随机数字表分为 4 组, 每组均为 6 例, 标准透析组男性 3 例, 女性 3 例, 年龄 (55 ± 6) a; 可调钠透析组男性 4 例, 女性 2 例, 年龄 (55 ± 8) a; 低温透析组男性 4 例, 女性 2 例, 年龄 (54 ± 10) a; 左卡尼汀组男性 3 例, 女性 3 例, 年龄 (53 ± 5) a。使用 F6 (聚砜膜) 透析器 (德国费森尤斯), 400-8B 型透析机 (德国费森尤斯)。

入选标准 血透病人透析中经常发生低血压 (每周出现低血压 2 次以上), 而与病人的干体重和服降压药无关。干体重定义为病人最低能耐受的体重, 胸片心胸比 < 0.5 , 透析前血压 $< 13.3/5.3 \text{ kPa}$ 亦视为低血压。

排除标准 用常规降压药不能控制的顽固性高血

压、不稳定性心绞痛、心包积液、饮食顺应性差、每次透析增重 \geq 干体重的 10 %, 均不纳入研究对象。

试验方法 所有观察对象先行 1 wk 的标准透析 (钠浓度 $140 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 透析液温度 $37 \text{ }^\circ\text{C}$), 后 4 组分别给予: (1) 标准透析; (2) 可调钠透析: 透析治疗前 4 h 用高钠透析液 (透析液钠浓度 $150 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 结束前 1 h 透析液钠浓度降至 $135 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$); (3) 低温透析: 整个透析中透析液温度降至 $34.5 \text{ }^\circ\text{C} - 35.5 \text{ }^\circ\text{C}$; (4) 加用左卡尼汀: 透析方式为标准透析, 每次透析结束后静脉注射左卡尼汀注射液 (商品名: 可益能; 规格: $5 \text{ mL} : 1 \text{ g}$ 左卡尼汀; 进口药品注册证 H2002056-3; 生产企业: Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A, Italy) 1.0 g , 每周 2 次, 共 12 wk。

观察指标 共观察 12 wk。比较各组间低血压发生的例次, 透析间低血压定义为收缩压突然下降 5.3 kPa 以上或舒张压下降 $\geq 2.7 \text{ kPa}$, 若血压 $< 13.3/5.3 \text{ kPa}$ 亦视为低血压。观察各组血 CRP 的变化及应用左卡尼汀治疗的病人有无药物不良反应发生, 如胃肠道症状、皮疹、癫痫发作等。

统计学处理 计量数据用均数 \pm 标准差表示。发生低血压率比较用 Wilcoxon 检验, CRP 治疗前后比较用配对 t 检验, 4 组间比较采用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有显著意义。

结果

1 低血压发生例次比较 4 wk 时标准透析组、可调钠透析组、低温透析组与左卡尼汀组低血压透析次数分别为 64, 60, 62, 66 次, 发生低血压的例次分别为 61, 30, 16, 17 次。左卡尼汀组与低温透析组低血压发生率为 26 % 和 26 %, 低于标准透析组 (95 %) 与可调钠透析组 (50 %), $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$; 左卡尼汀组与低温透析组之间无显著差异 ($P > 0.05$)。12 wk 观察结束时, 左卡尼汀组仅发生低血压 22 例次, 发生

率 13.8 % (22/160), 明显低于标准透析组 94.1 % (160/170) 和可调钠透析组 48.2 % (80/166), $P < 0.01$; 亦比低温透析组低血压发生率 (19.5 %) 低, $P < 0.05$ 。

2 CRP 变化 4 组血 CRP 基值相近 ($P > 0.05$), 均高于正常。12 wk 后标准透析组、可调钠透析组以及低温透析组血 CRP 值与观察前无明显差异 ($P > 0.05$), 但左卡尼汀组血 CRP 明显下降了 (4.0 ± 2.3) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 用药前后有显著差异 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 治疗前后血 CRP 的变化 (均 $n = 6, \bar{x} \pm s, \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)

组别	治疗前	治疗后	差值
标准透析	9 ± 3	9.0 ± 2.9	-0.20 ± 0.20 ^a
可调钠透析	9.1 ± 2.8	9.3 ± 2.4	0.2 ± 0.4 ^a
低温透析	10 ± 3	10 ± 3	-0.20 ± 0.20 ^a
左卡尼汀	10 ± 4	5.8 ± 1.2	-4.0 ± 2.3 ^b

治疗前后比较, 经配对 t 检验: ^a $P > 0.05$, ^b $P < 0.05$

3 不良反应 所有应用左卡尼汀治疗的病人在治疗的 12 wk 间, 无 1 例发生药物不良反应。

讨论 低血压增加维持性肾透析病人的死亡率已被证实, 透前收缩压低 ($< 14.6 \text{ kPa}$) 的病人死亡风险明显增加^[8]。每次透析前增重超过体重 10 % 的病人更易发生低血压, 是否常发生低血压的病人或透前血压较低的病人体内卡尼汀缺乏? 对此国外学者^[2]观察到低血压病人比正常血压病人游离卡尼汀水平更低。对 38 例血透病人静脉应用左卡尼汀 6 mo, 观察到透析中低血压发生率从 44 % 降至 18 %^[11]。我们的结果与之相似, 通过 12 wk 的静脉左卡尼汀治疗, 低血压总发生率比单纯低温透析组要低, 可能与体内卡尼汀池卡尼汀增加有关。

CRP 是一个炎症指标, 常用来衡量血透病人的炎症情况。已有许多文献报道 CRP 越高, 病人死亡风险越大。CRP 增高常与低蛋白血症、营养不良、促红细胞生成素抵抗、动脉硬化相伴行。血透病人 CRP 增高的原因主要与透析膜相关, 生物相容性好的透析膜所诱导机体产生的炎症刺激较小。另外部分病人 CRP 增高的原因可能与透析液反超有关。CRP 与透析中低血压发生的关系仅有甚少的文献报道^[9], TOMITA 等^[10]报道透析中最高平均动脉压改变与血 CRP 密切相关 ($r = 0.67, P < 0.05$), 提示 CRP 参与了透析中低血压的发生。本研究结果支持以上观点, 血 CRP 愈高, 透析中越容易发生低血压。4 组透析器均为 F6 聚砜膜透析器, 但标准透析、可

调钠透析以及低温透析方式并不能使血 CRP 下降, 通过 12 wk 左卡尼汀治疗, 血透病人 CRP 明显下降, 同时伴随着低血压发生率明显减少。左卡尼汀降低血 CRP 的机制不清, 是否通过其他细胞因子如白细胞介素 1 (IL-1)、或肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的作用, 值得进一步研究。

本研究的结果表明, 左卡尼汀能有效减少透析中低血压的发生率, 效果与低温透析相似, 并能降低血 CRP 水平。本研究中例数较少, 观察时间亦不长, 且左卡尼汀降低血 CRP 水平的机制尚不清, 值得今后进一步探讨。

[参考文献]

- [1] EVANS A. Dialysis-related carnitine disorder and levocarnitine pharmacology[J]. Am J Kidney Dis, 2003, 41(4 Suppl 4):S13-S26.
- [2] HUROT JM, CUCHERAT M, HAUGH M, et al. Effect of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients: a systematic review[J]. J Am Soc Nephrol 2002, 13(3): 708-714.
- [3] SAVICA V, CALVANI M, BENATTI P, et al. Carnitine system in uremia patients: molecular and clinical aspects [J]. Semin Nephrol, 2004, 24 (5): 464-468.
- [4] STEIBER AL, WEATHERSPOON LJ, SPRY L, et al. Serum carnitine concentrations correlated to clinical outcome parameters in chronic hemodialysis patients [J]. Clin Nutr, 2004, 23 (1): 27-34.
- [5] DEBSKA-SLIZIEN A, KAWECKA A, WOJNAROWSKI K, et al. Correlation between plasma carnitine, muscle carnitine and glycogen levels in maintenance hemodialysis patients [J]. Int J Artif Organs, 2000, 23(2): 90-96.
- [6] CHAZOT C, BLANC C, HUROT JM, et al. Nutritional effects of carnitine supplementation in hemodialysis patients [J]. Clin Nephrol, 2003, 59 (1): 24-30.
- [7] 徐洪实, 梅长林, 张 斌, 等. 左卡尼汀对尿毒症血透病人营养不良的改善作用[J]. 中国新药与临床杂志, 2001, 20 (1): 41-42.
- [8] PORT FK, HULBERT-SHEARON TE, WOLFE RA, et al. Predialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients[J]. Am J Kidney Dis, 1999, 33 (3): 507-517.
- [9] BELLINGHERI G, SANTORO D, CALVANI M, et al. Role of carnitine in modulating acute-phase protein synthesis in hemodialysis patients[J]. J Ren Nutr, 2005, 15(1):13-17.
- [10] TOMITA M, MALHOTRA D, DHEENAN S, et al. A potential role for immune activation in hemodialysis hypotension [J]. Ren Fail, 2001, 23 (5):637-649.