

左卡尼汀在预防血液透析患者肌肉痉挛上的疗效观察

张 云

福建医科大学附属第二医院肾脏内科 福建泉州 362000

【摘要】目的 验证左卡尼汀对血液透析患者肌肉痉挛的预防作用。**方法** 将 56 例规则血液透析患者分成两组, 实验组按治疗剂量应用左卡尼汀 4 周, 对照组未使用左卡尼汀, 4 周后对实验组和对照组肌肉痉挛发生率进行比较。**结果** 使用左卡尼汀组患者肌肉痉挛发生率明显降低。**结论** 左卡尼汀对血液透析患者肌肉痉挛有预防作用。

【关键词】 血液透析; 肌肉痉挛; 左旋肉碱; 针剂

【中图分类号】 R459.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-9561 (2015) 08-005-02

Observation on the preventive effect of L-carnitine in hemodialysis patients with muscle spasm

ZHANGYUN. Department of Nephrology, Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Qanzhou 362000, Fujian, China

【Abstract】Objective To verify the efficacy of L-carnitine on hemodialysis patients verified muscle spasm. **Methods** The 56 patients with regular hemodialysis divided into two groups, experimental group according to the therapeutic dose application of L-carnitine for 4 weeks, the control group did not use L-carnitine. After 4 weeks occurring rate of muscles spasm on experimental group and the control group was compared. **Results** Use of L-carnitine group significantly reduced the incidence of muscle spasm. **Conclusion** L-carnitine has preventive effects on muscle spasm in hemodialysis patients.

【Key words】 Hemodialysis; Muscle spasm; L-carnitine; Injection

肌肉痉挛是血液透析患者最常见的急性并发症, 发生率 20%^[1], 血液透析患者往往因为透析中出现肌肉痉挛而不得不终止透析, 导致透析不充分。而透析充分性是影响透析患者生活质量和生存率的重要指标。因此, 如何改善及预防透析患者肌肉痉挛尤为重要。本文通过血液透析患者使用左卡尼汀组和未使用左卡尼汀组肌肉痉挛发生率的对比, 探讨左卡尼汀在预防血液透析患者肌肉痉挛上的价值。

1 对象和方法

1.1 对象

2015 年 1 月于我院规则行血液透析并规则使用左卡尼汀的患者 72 例。上述病例均选择进入本透析中心半年以上规则血液透析的患者, 血红蛋白 (Hb) $90 \pm 15 \text{ g/L}$, 血清尿素氮 (BUN) $21 \pm 5 \text{ mmol/L}$, 血清肌酐 (CREA) $950 \pm 150 \text{ mmol/L}$, 血压 $140 \pm 20/90 \pm 15 \text{ mmHg}$ 。排除近 3 月来合并心肺急性并发症的患者 16 例, 最终进入研究的患者 56 例, 包括男性 38 例, 女性 18 例, 年龄 $58 (s=6)$ 岁, 原发病包括多囊肾、糖尿病肾病、高血压肾损害、慢性肾小球肾炎、狼疮性肾炎。

1.2 方法

将上述病例随机分为对照组和实验组, 每组 29 人, 实验组病人予生理盐水 20ml+左卡尼汀 1.0 静脉推注 (血透结束时), 每周两次, 疗程 4 周; 对照组未使用左卡尼汀。随后实验组继续规则使用左卡尼汀, 观察 4 周。将实验组和对照组肌肉痉挛发生率进行对比观察。

1.3 统计分析

所有数据均采用 SPSS 11.5 统计软件进行统计处理。

2 结果

2.1 表 1 显示, 在观察期中, 实验组 (应用左卡尼汀组) 较对照组, 肌肉痉挛发生率明显下降 ($P < 0.05$)。

表 1 肌肉痉挛发生率

组别	透析次数	肌肉痉挛发生次数	发生率 (%)
实验组	232	24	10
对照组	232	68	29

3 讨论

肌肉痉挛是血液透析的最常见并发症之一, 发作时病人因肌肉剧烈疼痛难以忍受, 对经常发作而提前结束治疗的病人易造成透析不充分, 达不到干体重, 引发一些严重并发症, 也是终止血透的原因之一^[2]。透析患者发生肌肉痉挛的原因是多方面的, 包括低钙血症, 透析

时超滤过多过快, 低钠透析液, 低血压, 肉碱缺乏, 干体重设置不准确等。本文主要讨论血液透析患者普遍存在的肉碱缺乏。肉碱是一种四价氮化合物, 参与脂肪酸的氧化, 作为转运载体携带脂肪酸穿越线粒体膜进入线粒体内。肉碱缺乏时可影响线粒体内游离脂肪酸的氧化, 致使脂类在胞浆中聚集, 不能进入三羧酸循环, 引起能量缺乏; 同时乙酰辅酶 A 在线粒体集聚, 对细胞产生毒性作用。临床上表现为心肌病、心律失常、骨骼肌病及血脂异常等; 在透析中常见肌肉痉挛和低血压等, 透析耐受性降低, 严重影响了生活质量和长期存活率^[3]。血液透析患者血浆肉毒碱水平均显著低于正常。这不但因为其肉毒碱摄入和肾脏内源性合成减少, 更重要的是肉毒碱的分子量小, 水溶性好, 不与血浆蛋白结合, 易于在透析过程中被清除^[4]。有报道一次血液透析后血浆游离左卡尼汀可下降 66%^[5]。透析后血浆肉毒碱浓度显著下降, 骨骼肌、心肌等组织中储存的肉毒碱向血浆中缓慢动员, 因此透析结束 6 小时后, 血浆肉毒碱浓度逐渐恢复透析前水平。但长期如此, 就会出现组织肉毒碱缺乏, 骨骼肌储备明显降低, 出现虚弱、乏力和肌肉痉挛、透析低血压、心绞痛、心律失常、心功能衰竭等症状。Giovenali 发现, 长期血液透析患者骨骼肌总肉毒碱和游离肉毒碱水平下降, 存在非特异性的肌纤维萎缩^[6]。左卡尼汀作为氧化剂清除自由基以及可能有毒性的脂肪酸代谢产物, 维护细胞膜稳定^[7]。补充左卡尼汀能提高骨骼肌内肉碱的含量而使肌肉脂肪酸氧化得到改善, 从而使透析中肌肉痉挛的发生率明显减少。血液透析患者静脉补充肉碱^[8], 透析过程中经透析液的清除是药物的主要清除途径, 约可清除给药量的 50%~80%, 使血浆及骨骼肌等组织中药物浓度的积累较缓慢, 因此必须在每次透析后重复给药。

综合上述, 左卡尼汀能改善透析患者的肉碱缺乏症, 对血液透析患者肌肉痉挛具有预防作用, 且因其对心脏的保护作用, 亦可稳定血压, 防止透析时低血压的发生。故我透析中心目前推荐长期透析患者规则使用左卡尼汀。但鉴于我院目前检测水平限制, 未能检测实验组及对照组患者血清肉毒碱水平变化, 可待今后检验水平提高后进一步阐述。此外, 另有文献报道左卡尼汀可改善红细胞稳定性, 延长红细胞寿命, 从而增强促红细胞生成素的作用, 对治疗肾性贫血具有辅助作用, 可待进一步阐述。

参考文献:

[1] 王质刚. 血液净化学 [M], 北京: 北京科学技术出版社, 2003.05.

[2] 杨莺卿, 李雪琴. 血液透析时肌肉痉挛的观察与护理 40 例 [J].

(下转第 7 页)

作者简介: 张云 (1982-), 女, 福建泉州人, 主治医师, 学士, 主要从事肾脏内科临床工作。

HPV E6/E7mRNA 拷贝数见表 2, 如表 2 所示, 随着宫颈病变进展, HPV E6/E7mRNA 拷贝数也增加, 经方差分析, 正常组与上皮内病变组拷贝数有差异 ($F=4.26$, $P<0.05$), 而 LSIL 和 HSIL HPV E6/E7mRNA 拷贝数虽有增加趋势但无统计学差异。

3 讨论

宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤之一, HPV 感染特别是高危型 HPV 感染是导致宫颈癌发生的一个重要原因, 但并非所有高危型 HPV 感染都会导致宫颈癌, 而且高危型 HPV 在女性感染率较高, 特别是年龄小于 30 岁的女性, 但绝大多数为一过性感染, 会被人体免疫系统清除掉, 研究显示长期持续 HPV 感染才能导致宫颈上皮内病变最终发展为宫颈癌。HPV 是闭合环状双链 DNA 病毒, 表面为衣壳结构, 无包膜, 病毒基因组 DNA 有 8 千个左右碱基对, 分编码区和非编码区, 编码区分^[1]: 早期区 (E 区)、晚期区 (L 区); 非编码区为上游调节区 (upstream regulating region, URR) 或长调控区 (long control region, LCR), 早期区编码 E1、E2、E4、E5、E6、E7 等早期蛋白, 参与病毒 DNA 的复制、转录调节和细胞转化等功能。E1 和 E2 蛋白与 HPV 复制有关, E2 蛋白还可抑制 E6、E7 转录, 但其常在 HPV DNA 与细胞基因组整合时断裂而缺失, 而失去对 E6、E7 的转录抑制作用, 导致 E6、E7 蛋白高表达。E6、E7 是病毒癌基因, 其高表达在宫颈上皮内病变进展中起着重要作用; E4 蛋白参与细胞骨架的破坏, 有利于病毒颗粒的释放; E5 在细胞的转化中也起着一定的作用; 晚期转录区编码主要和次要衣壳蛋白 L1 和 L2, L1 高度保守, L1 蛋白是构成病毒外壳的主要蛋白其表达也为机体免疫反应清除病毒提供了主要靶位点, 并可诱导机体产生中和抗体对抗病毒^[2], L2 与 L1 一起参与病毒壳蛋白的组成, 上游调节区位于 L1 和 E6 之间。含有病毒 DNA 复制起点和基因转录调控元件, 调控 HPV 病毒转录与复制。

HPV 在感染过程中, 可出现游离状态和与细胞基因组整合状态, 宫颈低级别上皮内病变中, 病毒常常以游离的状态存在, 但随着宫颈病变级别的增高, 病毒 DNA 的整合状态也逐渐增多^[3], 因此 HPV DNA 与宫颈上皮细胞基因组整合而持续存在是宫颈上皮内病变进展为癌的重要因素, 当 HPV DNA 与宿主细胞发生整合时, 常使 E2 缺失, 从而使 E6 和 E7 过表达, 进一步使细胞发生恶性转化, E6 和 E7 蛋白导致细胞恶性转化的分子机制主要是使抑癌基因 P53 和 pRB 失活^[4], 使宿主细胞永生, E6 可以和 P53 蛋白结合使其降解, 而 E7 则可以影响 pRB 与 E2F 转录因子结合, 使细胞进入细胞周期增殖、分化。E6 和 E7 蛋白还可以通过激活端粒酶及其它癌基因而使细胞转化^[5], E7 的过表达还可破坏染色体基因组的稳定性^[6], 因此 HPV E6 和 E7 的过表达与宫颈癌的发生密切相关, 所以检测 HPV E6 和 E7 的表达产物 mRNA 有着重要意义, 可作为临床评估宫颈上皮内病变进展的方法。

本研究主要从 159 例宫颈液基细胞学标本中检测 HPV E6/E7mRNA 表达情况, 以观察其过表达与宫颈病变进展的关系, 进而了解其过表达的意义。结果显示宫颈上皮内病变组比正常组 (或慢性炎) 组 HPV E6/E7mRNA 表达阳性率显著增高, 而且随着病变程度增加 HPV E6/E7mRNA 阳性率也增高, 结果有统计学差别, 这与大多国内外研究结果相一致^[7-10], 可见 HPV E6/E7mRNA 的表达与宫颈进展密切相关, 另外我们也发现, 宫颈上皮内病变组 HPV E6/E7mRNA 拷贝数高于正常组, 结果有统计学差别, 而高级别宫颈上皮内病变组 E6/E7mRNA 拷贝数虽

然有增加趋势, 但与低级别上皮内病变组无统计学差异, 这与智艳芳等^[9]报道结果不一致, 可能与本研究样本量较少有关, 同时我们也发现低级别病变组中少量病例 HPV E6/E7mRNA 出现了很高的拷贝数, 这些病例是否更容易进展成高级别病变或癌, 还有待于继续追踪观察。

HPV E6/E7mRNA 作为病毒癌基因的表达产物能更好的反应病毒的活动状态, 有可能更准确的预测宫颈病变进展状况, Molden^[11]等在对宫颈病变的随访中研究发现 HPV mRNA 比 DNA 对宫颈病变的进展的评估更有特异性, 因此检测 HPV E6/E7mRNA 可用以临床判断宫颈病变进展的风险, 与其他宫颈癌筛查方法合用可提准确性。

参考文献:

- [1] 张小燕, 陈庆云, 卞美璐等. 人乳头状瘤病毒感染生物状态与宫颈病变研究进展 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2006, 7 (2): 147-150.
- [2] Ho GY, Studentsov YY, Bierman R, et al. Natural history of human papillomavirus type 16 virus-like particle antibodies in young women [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004, 13(1):110-116.
- [3] Hopman AH, Smedts F, Dignef W, et al. Transition of high-grade cervical intraepithelial neoplasia to micro-invasive carcinoma is characterized by integration of HPV 16/18 and numerical chromosome abnormalities [J]. J Pathol. 2004, 202(1):23-33.
- [4] McCloskey R, Menges C, Friedman A, et al. Human papillomavirus type 16 E6/E7 upregulation of nucleophosmin is important for proliferation and inhibition of differentiation [J]. J Virol. 2010, 84(10):5131-5139.
- [5] Veldman T, Liu X, Yuan H, Schlegel R. Human papillomavirus E6 and Myc proteins associate in vivo and bind to and cooperatively activate the telomerase reverse transcriptase promoter [J]. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003, 100 (14):8211-8216.
- [6] Korzeniewski N, Spardy N, Duensing A, et al. Genomic instability and cancer: lessons learned from human papillomaviruses [J]. Cancer Lett. 2011, 305(2):113-122.
- [7] Cattani P, Zannoni GF, Ricci C, et al. Clinical performance of human-papillomavirus E6 and E7 mRNA testing for high-grade lesions of the cervix [J]. J Clin Microbiol, 2009, 47 (12): 3895:3901.
- [8] QCoquillard G, Palao B, Patterson BK. Quantification of intracellular HPV E6/E7 mRNA expression increases the specificity and positive predictive value of cervical cancer screening compared to HPV DNA [J]. Gynecol Oncol. 2011, 120(1):89-93.
- [9] 智艳芳, 李肖甫, 沈勇, 等. 人乳头瘤病毒癌基因 E6/E7mRNA 检测在宫颈病变中的临床意义 [J]. 国际遗传学杂志, 2014, 37(01):6-12.
- [10] 王华, 陈亚宝, 叶丽华等. 应用支链 DNA 技术检测人乳头瘤病毒 E6/E7mRNA 在宫颈疾病筛查中的价值 [J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2011, 05(15):4362-4366.
- [11] Molden T, Nygard JF, Kraus I, et al. Predicting CIN2+ when detecting HPV mRNA and DNA by PreTect HPV-proofer and consensus PCR: A 2-year follow-up of women with ASCUS or LSIL Pap smear [J]. Int J Cancer. 2005, 114(6):973-976.

(上接第 5 页)

实用护理杂志, 2003, 19(13):10-11.

[3] 何洪斌, 薛琳. 左卡尼汀在维持性血液透析患者中的临床应用 [J]. 四川医学, 2012, 33(8):1396-1397.

[4] 张晓洁, 刘惠兰. 左旋肉碱可益能在血液透析患者中的临床应用研究 [J]. 中国血液净化, 2002, 1(10):18-21.

[5] 徐洪实, 沈兰贞, 梅长林, 等. 尿毒症血透病人静脉应用左旋卡尼汀的药代动力学 [J]. 中国药理学通报, 1999, 15(5):467 ~

469.

[6] Giovenali P, Fanocchio D, Montanari G, et al. Selective trophic effect of L-carnitine in tape I and tape II skeletal muscle fibers. Kidney Int, 1994, 46:1616-1619.

[7] 马虹. 低温血液透析联合左卡尼汀预防透析相关性低血压的疗效观察 [J]. 透析与人工器官, 2010, 3(21).

[8] 张春华, 彭立人. 肉碱在血液净化患者中的应用 [J]. 中国血液净化, 2003, 2(4):219.