

静脉注射左卡尼汀治疗肺动脉高压并右心功能障碍疗效观察

徐希奇 荆志成 蒋鑫 赵勤华 何晶 代立志 吴文汇 李云 姚娟

【摘要】 目的 观察静脉注射左卡尼汀治疗肺动脉高压导致右心功能障碍的疗效。方法 入选66例WHO心功能分级Ⅲ~Ⅳ级的特发性肺动脉高压14例、先天性心脏病相关性肺动脉高压36例及结缔组织病相关性肺动脉高压16例患者,分为左卡尼汀治疗组40例和对照组26例。左卡尼汀治疗组在常规治疗基础上给予左卡尼汀5g/d,静脉滴注,连用7d。分别于研究开始及7d后进行6min步行距离、WHO心功能分级、体格检查及血清标记物检查,评价两组疗效和记录不良反应。结果 治疗前后比较,左卡尼汀组患者的6min步行距离增加75m,对照组增加45m($P=0.04$)。左卡尼汀组16例心功能改善2级,13例改善1级,6例无变化,5例恶化一级以上;对照则分别为心功能改善2级3例,改善1级8例,无变化9例和恶化一级以上6例($P=0.04$)。左卡尼汀组B型利钠肽水平下降58.16ng/L,而对照组下降33.29ng/L($P=0.01$)。左卡尼汀组收缩压升高8.1mmHg(1mmHg=0.133kPa),对照组升高2.4mmHg($P=0.03$)。无患者因严重不良反应退出研究。结论 常规治疗的基础上联合应用左卡尼汀,可改善肺动脉高压所导致的右心功能障碍患者的运动耐量和心功能分级,并且安全性、耐受性良好。

【关键词】 高血压,肺性; 心室功能,右; 左卡尼汀

Clinical efficacy of intravenous L-carnitine in patients with right-sided heart failure induced by pulmonary arterial hypertension XU Xi-qi, JING Zhi-cheng, JIANG Xin, ZHAO Qin-hua, HE Jing, DAI Li-zhi, WU Wen-hui, LI Yun, YAO Juan. Department of Pulmonary Circulation, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University Medical School, Shanghai 200433, China
Corresponding author: JING Zhi-cheng, Email: jingzhicheng@gmail.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the efficacy of L-carnitine in patients with right-sided heart failure induced by pulmonary arterial hypertension (PAH). **Methods** A total of 66 pulmonary arterial hypertension patients (14 idiopathic, 36 congenital heart disease associated and 16 connective-tissue disease associated PAH, WHO heart functional class III, $n=38$ or IV, $n=28$) were enrolled in this study and divided into control group (26 cases) and L-carnitine group (40 cases). All patients received conventional treatment according to guideline for treatment of right-sided heart failure. The patients in L-carnitine group received 5 g/d L-carnitine intravenously for seven days. Six-minute walking distance, WHO heart functional class, physical examination, and serum markers were evaluated at baseline and 7 days after enrollment. **Results** Compared to the baseline, six-minute walking distance was significantly increased (75 m vs. 45 m, $P<0.05$), WHO heart functional class significantly improved (improved 2 classes in 16 patients, improved 1 class in 13, no improved in 6, worsen in 5 vs. 3, 8, 9, 6 respectively in the control, $P=0.04$), BNP level significant decreased (58.16 ng/L vs. 33.29 ng/L, $P=0.01$) and systolic blood pressure significantly increased [8.1 mm Hg vs. 2.4 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), $P=0.03$] in L-carnitine group compared with those in control group. No patient was withdrawn from this study for safety reasons. **Conclusions** L-carnitine could improve short-term exercise capacity and WHO heart functional class in right-sided heart failure patients induced by PAH.

【Key words】 Hypertension, pulmonary; Ventricular function, right; L-carnitine

右心功能障碍是一类常见的致死性临床综合

征,患者预后往往较差,已成为严重影响人类身心健康的公共卫生问题^[1]。许多疾病可以引起右心功能障碍,其中由肺或肺血管病变导致的肺心病最常见。其他常见疾病有全心疾病、左心室或右心室心肌病、右心室缺血或梗死、肺动脉瓣或三尖瓣疾病及右向左分流性先天性心脏病等。长期以来专门针对右心室

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2010.02.014

基金项目:2008年上海市浦江人才计划(08PJ14086)

作者单位:200433 同济大学附属上海市肺科医院肺循环科

通信作者:荆志成,Email: jingzhicheng@gmail.com

功能障碍的临床研究较少,但由于致残率及致死率高,目前已得到国际医学界的高度关注^[2]。近年来随着对肺动脉高压导致右心室功能障碍研究的不断深入,已明确心肌能量代谢障碍在右心室功能障碍的发生发展过程中起重要作用。国内外多项研究已经证实外源性补充左卡尼汀(肉毒碱)能有效改善心肌细胞的能量代谢和心功能^[3,4]。但以上研究多集中在左心功能障碍的患者,目前还缺乏左卡尼汀治疗右心功能障碍的临床研究报道。本研究主要目的是探讨静脉注射左卡尼汀治疗肺动脉高压导致右心功能障碍的疗效。

资料与方法

一、研究对象

入选 2008 年 12 月—2009 年 6 月间在同济大学附属上海市肺科医院住院的 WHO 功能分级 III ~ IV 的特发性肺动脉高压(IPAH)、先天性心脏病相关性肺动脉高压(CHD-PAH)和结缔组织病相关性肺动脉高压(CTD-PAH)为研究对象,所有患者年龄均大于 18 岁。肺动脉高压的诊断标准:静息状态下右心导管测量肺动脉平均压 > 25 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa),同时肺毛细血管楔压 < 15 mm Hg,肺血管阻力指数 > 3 Wood 单位。右心功能障碍诊断标准:符合肺动脉高压诊断标准且心指数 < 2.5 L·min⁻¹·m⁻²^[2]。排除标准:瓣膜性心脏病、扩张型心肌病、缺血性心脏病及严重心律失常等。

二、研究方法

本研究设计为单中心开放对照的前瞻性临床研究,研究得到同济大学附属上海市肺科医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

患者入选时收集体格检查、6 min 步行试验、WHO 心功能分级、血生化、B 型利钠肽、心电图、超声心动图及右心导管检查等基线资料。

治疗方法:所有患者均常规接受利尿剂、地高辛、多巴胺及多巴酚丁胺等基础治疗,同时根据患者具体情况选择不同肺动脉高压靶向治疗药物(如西地那非、波生坦或伊洛前列素)治疗。左卡尼汀组在常规治疗基础上加用左卡尼汀注射液(意大利 Sigma-Tau 制药有限公司生产,商品名:可益能)5 g + 0.9% 生理盐水 100 ml 静脉滴注,1 次/d,连用 7d。选择同时期住院但未接受左卡尼汀治疗的患者为对照组。7 d 结束后按研究设计完成两组患者的体格检查、WHO 心功能分级、血生化、B 型利钠肽等指标的复查。

主要疗效指标:6 min 步行距离;次要疗效指标:心率、血压、WHO 心功能分级、尿酸和 B 型利钠肽等。

安全性指标:与左卡尼汀相关的严重不良反应。

6 min 步行试验方法:按照标准方法进行^[5],每次随访均完成该项检查。

右心导管检查方法:所有患者均按照标准方案进行静息状态下右心导管检查^[6],IPAH、CTD-PAH 心排量(CO)测量采用温度稀释法,CHD-PAH 患者 CO 测量采用 Fick's 法。根据体表面积计算心指数(CI)。

三、统计学分析

统计软件采用 SPSS 13.0 数据统计包。计数资料以频率或率表示,计量资料以均数 ± 标准差表示。计数资料采用 Fisher 精确检验;计量资料比较采用独立 *t* 检验。

结 果

一、基线特征

本研究共入选 66 例肺动脉高压患者,其中左卡尼汀组 40 例,对照组 26 例。两组患者的肺动脉高压诊断分类、基线 WHO 心功能分级及肺动脉高压靶向治疗药物间无统计学差异(表 1)。研究期间患者死亡。

表 1 两组患者基线资料比较

项 目	左卡尼汀组(40 例)	对照组(26 例)	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	35.7 ± 10.3	34.9 ± 11.3	0.78
女性[例(%)]	31(77.5)	18(69.2)	0.45
肺动脉高压诊断分类(例)			0.95
特发性	8	6	
先心病相关性	22	14	
结缔组织病相关性	10	6	
WHO 心功能分级(例)			0.60
III 级	22	16	
IV 级	18	10	
6 min 步行距离(m, $\bar{x} \pm s$)	275.1 ± 65.2	285.6 ± 62.5	0.71
血液动力学($\bar{x} \pm s$)			
右房平均压(mm Hg)	9.3 ± 3.3	9.3 ± 4.2	0.78
肺动脉平均压(mm Hg)	68.6 ± 18.6	70.35 ± 16.24	0.81
心指数(L·min ⁻¹ ·m ⁻²)	2.1 ± 0.6	2.1 ± 0.9	0.68
肺血管阻力(Wood 单位)	15.5 ± 8.7	15.0 ± 9.1	0.79
靶向治疗药物(例)			0.30
西地那非或伐地那非	51	20	
伊洛前列素	6	5	
波生坦	3	1	

二、疗效评价

1. 6 min 步行距离:治疗 7d 后,左卡尼汀组右

表 2 两组治疗前后心率、血压等指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	心率(次/min)	收缩压(mm Hg)	舒张压(mm Hg)	尿酸($\mu\text{mol/L}$)	B 型利钠肽(ng/L)
左卡尼汀组(40 例)					
治疗前	112.4 ± 20.5	92.5 ± 8.6	65.2 ± 11.3	563.3 ± 142.6	608.3 ± 364.3
治疗后	92.6 ± 17.9	100.6 ± 11.4	66.3 ± 9.8	502.3 ± 122.5	550.1 ± 332.2
P 值	0.02	0.02	0.72	0.04	0.03
对照组(26 例)					
治疗前	108.6 ± 23.7	93.3 ± 9.4	66.8 ± 10.3	541.2 ± 102.6	599.7 ± 348.4
治疗后	98.6 ± 19.3	95.7 ± 12.3	66.3 ± 9.5	510.6 ± 100.3	566.4 ± 300.3
P 值	0.03	0.22	0.84	0.03	0.12
总 P 值	0.71	0.03	0.77	0.22	0.10

心功能障碍患者的 6 min 步行距离由基线(275.1 ± 65.2)m 增加到(350.2 ± 74.6)m, 平均增加 75 m; 对照组由基线的(285.6 ± 62.5)m 增加到(330.9 ± 69.5)m, 平均增加 45 m, 两组间比较差异有显著统计学意义($P < 0.05$)。

2. WHO 心功能分级: 治疗 7 d 后, 左卡尼汀组有 16 例心功能改善 2 级, 13 例改善 1 级, 6 例无变化, 5 例恶化 1 级以上; 对照组则有 3 例心功能改善 2 级, 8 例改善 1 级, 9 例无变化, 6 例恶化 1 级以上($P = 0.04$)。

3. 血清标记物(表 2): 两组治疗前后血清尿酸均下降, 但两组间比较差异无统计学意义; 左卡尼汀组 B 型利钠肽明显下降, 并且与对照组比较差异有显著统计学意义($P = 0.01$)。

4. 心率和血压(表 2): 两组治疗前后心率均明显下降, 两组间比较差异无统计学意义; 左卡尼汀组治疗后收缩压明显升高, 对照组升高不明显, 两组间比较差异有统计学意义($P = 0.03$); 两组治疗前后舒张压差异均无统计学意义。

三、安全性和耐受性

本研究中所有患者对左卡尼汀耐受性良好, 有 2 例出现轻微恶心等消化道不良反应, 无不良反应退出研究者。

讨 论

本研究结果表明, 对肺动脉高压合并右心功能障碍的患者联合左卡尼汀与单纯应用基础治疗及肺动脉高压靶向治疗药物相比, 运动耐量及心功能改善更显著, 体循环收缩压升高更明显, B 型利钠肽水平下降更明显, 并且安全性良好。

左卡尼汀是人体能量代谢中必需的天然物质, 其主要功能是促进脂类参与能量代谢。人体中大约 98% 的左卡尼汀储存在骨骼肌和心肌细胞中, 在脂肪酸代谢为肌肉收缩提供能量的过程中发挥重要作用

用^[3,7]。当心肌缺氧、缺血时, 心肌细胞内左卡尼汀的水平降低, 导致脂肪酸氧化利用减少, 脂酰-CoA 在胞浆中堆积, 损坏细胞壁并抑制腺苷酸转移酶和丙酮酸脱氢酶等酶的活性, 进而心肌细胞能量代谢失衡, 导致心肌细胞损伤甚至凋亡^[8,9]。另外右心功能障碍还可导致骨骼肌细胞凋亡, 导致运动耐量进一步下降^[10]。因此补充左卡尼汀有望改善右心功能障碍引起的心肌及骨骼肌细胞代谢。

国内外多项研究已经证实, 应用左卡尼汀治疗缺血性心脏病可有效缩小心肌缺血范围, 改善缺血心肌细胞的能量代谢, 提高梗死灶周边区心肌细胞对缺血缺氧的耐受性; 缩小心肌梗死面积, 减轻心室重构; 增加细胞膜稳定性, 抗心律失常, 减少室颤等^[11-12]。在欧洲进行的随机、双盲、多中心大规模临床研究 CEDIM II 共入选 2312 例急性心肌梗死患者, 应用左卡尼汀治疗可明显降低急性心肌梗死患者的早期死亡率, 降低死亡率达到 38% (第 5 天)^[13]。由于右心功能障碍存在右室壁肥厚, 室间隔左移及冠状动脉灌注不足, 均可导致心室肌细胞缺血、缺氧, 心肌细胞能量代谢障碍, 引起心肌收缩力进一步下降, 这是开展本研究的重要理论依据。

6 min 步行距离由于操作简单, 重复性好, 可同时评价右心功能及骨骼肌功能状态, 因而有望成为评价右心功能障碍严重程度和观察疗效的良好指标。本研究结果表明, 左卡尼汀治疗 7 d 后患者的 6 min 步行距离明显改善, 同时 WHO 心功能分级显著进步。这与早期开展的左卡尼汀治疗左心功能衰竭和外周动脉病变的研究结果相一致, 可能与左卡尼汀可改善右心室肌肉及骨骼肌的能量代谢, 减少细胞凋亡有关。另外本研究还发现患者心率下降, 体循环收缩压升高, 心功能障碍血清标记物 B 型利钠肽水平下降, 均与文献报道结果一致。这些研究结果均提示, 对肺动脉高压合并右心功能障碍的患者给予左卡尼汀治疗可改善右心功能, 缩短住院时间。

本研究结果表明,改善心肌能量代谢障碍有望成为右心功能障碍治疗中的重要靶点,心肌能量代谢剂左卡尼汀可改善肺动脉高压合并右心功能障碍患者的运动耐量和心功能分级,更快纠正右心功能障碍。

由于本研究未采用随机双盲研究方法,样本量较小,研究结论有待进一步证实。另外本研究观察时间仅为 1 周,没有开展左卡尼汀治疗右心功能障碍的长期研究,有一定局限性。

参 考 文 献

- [1] Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. *Heart*, 2003, 89: 225-230.
- [2] Voelkel NF, Quaipe RA, Leinwand LA, et al. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation*, 2006, 114: 1883-1891.
- [3] Calvani M, Reda E, Arrighi-Martelli E. Regulation by carnitine of myocardial fatty acid and carbohydrate metabolism under normal and pathological conditions. *Basic Res Cardiol*, 2000, 95: 75-83.
- [4] Loster H, Mische K, Punzel M, et al. Prolonged oral L-carnitine substitution increases bicycle ergometer performance in patients with severe, ischemically induced cardiac insufficiency. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1999, 13: 537-546.
- [5] 荆志成. 6 分钟步行距离的临床应用. *中华心血管病杂志*, 2006, 34: 381-384.
- [6] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 肺动脉高压筛查诊断与治疗专家共识. *中华心血管病杂志*, 2007, 35: 979-987.
- [7] Evans AM, Fornasini G. Pharmacokinetics of L-carnitine. *Clin Pharmacokinet*, 2003, 42: 11: 941-967.
- [8] Schaper J, Elsasser A, Kostin S. The role of cell death in heart failure. *Circ Res*, 1999, 85: 867-869.
- [9] Baker H, DeAngelis B, Orlando J, et al. Cardiac carnitine leakage is promoted by cardiomyopathy. *Nutrition*, 2005, 21: 348-350.
- [10] Vescovo G, Ravara B, Gobbo V, et al. L-Carnitine: a potential treatment for blocking apoptosis and preventing skeletal muscle myopathy in heart failure. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2002, 283: C802-C810.
- [11] Rizos I. Three-year survival of patients with heart failure caused by dilated cardiomyopathy and L-carnitine administration. *Am Heart J*, 2000, 139: S120-S123.
- [12] 殷仁富, 王咏梅, 陈金明, 等. 国产左旋卡尼汀改善慢性充血性心力衰竭患者心功能的临床研究. *第二军医大学学报*, 2001, 22: 173-175.
- [13] Tarantini G, Scrutinio D, Bruzzi P, et al. Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction. A randomized controlled trial. *Cardiology*, 2006, 106: 215-223.

(收稿日期: 2009-10-21)

(本文编辑: 宁田海)

左卡尼汀, 又名左旋肉碱, 是人体内参与脂肪酸代谢的辅助因子, 医学上可用于加强有氧呼吸和营养物质利用、增进合成代谢; 或清除缺血性疾病所产生的中间产物如氧自由基、大分子酰基等, 从而降低缺血损伤。

左卡尼汀为手性药物, 其中只有左旋物具有上述生物活性; 它的右旋杂质会降低人体对左旋物的吸收、影响左卡尼汀的安全有效性。美国 FDA 明确规定药用左卡尼汀当中不得含有右旋杂质成分, 可益能是唯一通过 FDA 认证的药用左卡尼汀。