

左卡尼汀对扩张型心肌病的代谢重构及心功能的影响

陶志强, 高 想, 姜卫东, 倪卫兵, 张锋莉

(南通市中医院心内科, 江苏 南通 226001)

[摘要] 目的: 研究左卡尼汀对扩张型心肌病患者的代谢重构及心功能的影响。方法: 扩张型心肌病患者 50例, 随机分为两组: 对照组 24例, 进行常规治疗; 治疗组 26例, 在常规治疗基础上加用左卡尼汀 3.0 g/d 两组均治疗 6个月, 观察治疗前后患者超声心动图、血清游离脂肪酸(FFA)和乳酸浓度的变化情况。结果: 治疗组显效率 73.08%, 对照组显效率 58.33%, 两组间比较有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗后, 左室收缩末期内径(LVESD)和左室舒张末期内径(LVEDD)缩小, 左心室心肌质量(LMMW)减轻, 左心室射血分数(LVEF)和左心室后壁收缩期增厚率($\Delta T\%$)上升, 较治疗前均显著改善($P < 0.05$); 血清 FFA和乳酸浓度较治疗前均显著下降($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$), 而治疗组下降更明显($P < 0.01$)。结论: 左卡尼汀能改善心肌能量代谢从而改善心功能。

[关键词] 左卡尼汀; 扩张型心肌病; 代谢重构

[中图分类号] R542.2 [文献标志码] A [文章编号] 1671-7783(2009)01-0059-03

Effects of L-carnitine on metabolic remodeling and cardiac function in patients with dilated cardiomyopathy

TAO Zhi-qiang GAO Xiang JIANG Wei-dong NI Wei-bing ZHANG Feng-li

(Department of Cardiology, Nantong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nantong Jiangsu 226001, China)

[Abstract] Objective: To evaluate effects of L-carnitine(L-CN) on metabolic remodeling and cardiac function in patients with dilated cardiomyopathy(DCM). Methods: Fifty patients with DCM were randomly divided into control group and L-CN group. The control group received routine treatment. L-CN group received L-CN(3.0 g/d 6 months) in addition to routine treatment. The data of ventricular function and serum levels of FFA, LD were observed before and after the treatment. Results: The clinical control rate of L-CN group and control group were 73.08% and 58.33% ($P < 0.05$), respectively. After treatment, LVESD, LVEDD and LMMW decreased, LVEF and $\Delta T\%$ increased in both groups ($P < 0.05$). Compared with those before the treatment, the levels of FFA and LD were lower in both groups, while in the L-CN group it was better than in the control group ($P < 0.01$). Conclusion: L-carnitine might reverse the cardiac metabolism substrate conversion, improve metabolic remodeling, improve cardiac function in patients with dilated cardiomyopathy.

[Key words] L-carnitine; dilated cardiomyopathy; metabolic remodeling

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)常表现为充血性心力衰竭, 以一侧或双侧心室扩大及收缩功能受损为特征, 远期生存率低, 心力衰竭时常伴有明显的能量代谢障碍。2004年 van Bilsen^[1]提出心肌代谢重构(metabolic remodeling)的概念, 即由心肌细胞糖类和脂肪等物质代谢紊乱引起的心脏能量代谢途径改变, 致使心肌能量产生障碍, 导致

结构和功能异常的现象。

左卡尼汀(L-carnitine, L-CN)是一种小分子氨基酸衍生物, 它在脂肪酸氧化和其他主要代谢途径中起着重要作用。

本研究通过观察左卡尼汀对扩张型心肌病患者的代谢重构及心功能的影响, 探讨其在扩张型心肌病治疗中的作用。

[作者简介] 陶志强(1974-), 男, 江苏南通人, 主治医师, 医学硕士, 主要从事心内科临床疾病诊治。

1 对象和方法

1.1 对象

南通市中医院 2004 年 10 月至 2007 年 10 月扩张型心肌病住院患者 50 例, 全部符合 1995 年 WHO/ISFC 关于扩张型心肌病的诊断标准, 并且排除严重肾功能不全、合并严重心脏瓣膜病、休克或低血压状态、恶性心律失常、高度束支传导阻滞、妊娠等, 随机分为两组, 治疗组 26 例, 男 15 例, 女 11 例, 年龄 42~68 岁, 平均 (55.5±8.3) 岁, 心功能 III 级 16 例, 心功能 IV 级 10 例。对照组 24 例, 男性 14 例, 女性 10 例, 年龄 43~67 岁, 平均 (54.2±8.1) 岁, 心功能 II 级 15 例, 心功能 IV 级 9 例。两组在性别、年龄、心功能分级上差异无统计学意义。

1.2 方法

对照组给予 ACEI β 受体阻滞剂、洋地黄制剂、利尿剂等常规治疗; 治疗组在常规治疗的基础上给予左卡尼汀 (商品名: 可尼尤, 珠海亿邦制药有限公司生产) 3.0 g 加入 50 g/L 葡萄糖液 250 ml 2~3 h 内滴完, 每日 1 次, 14 天后改为口服, 1.0 g 每日 3 次, 总疗程 6 个月。

1.3 观察指标

用药期间密切观察病情变化, 详细记录症状和体征, 采用 Philips U22 彩色多普勒超声诊断仪, 由同一操作者操作, 分别于治疗前及治疗后 6 个月检测下述参数: 左室收缩末期内径 (LVESD) 和左室舒张末期内径 (LVEDD), 左心室后壁收缩末期厚度 (Ts), 心室后壁舒张末期厚度 (Td), 根据 Devereux 公式计算左心室心肌质量 (LMMW), Teichholz 公式计算左室射血分数 (LVEF) 和左心室后壁收缩期增厚率 ($\Delta T\%$)。分别在治疗前及治疗后 6 个月采集清晨空腹静脉血, 肝素抗凝, 分离血清, -70°C 冻

存, 用优化的酶比色法测定血浆游离脂肪酸 (FFA) 浓度, 紫外分光光度法测定血浆乳酸 (LD) 浓度 (试剂盒均购自南京建成生物工程研究所)

1.4 疗效判定标准

疗效根据卫生部颁发的《新药临床研究指导原则》标准判定。显效: 心功能改善 2 级以上, 水肿消失, 呼吸困难消失, 肺部啰音消失。有效: 心功能改善 1 级, 水肿减轻, 呼吸困难减轻, 肺部啰音减少。无效: 症状无改善或加重。

1.5 统计学处理

采用 SPSS13.0 统计软件进行分析, 所有计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

研究表明治疗组显效 19 例, 有效 6 例, 无效 1 例; 对照组显效 14 例, 有效 8 例, 无效 2 例, 治疗组总有效率 96.15%, 对照组总有效率 91.67%, 两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而治疗组显效率 73.08%, 对照组显效率 58.33%, 两组间比较有差异 ($P < 0.05$)。

2.2 两组患者治疗前后超声心动图比较

两组患者经 6 个月治疗后, LVEDD 和 LVESD 缩小, LMMW 减轻, LVEF 和 $\Delta T\%$ 上升, 与治疗前比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) 与对照组比较, 治疗组各指标改善更明显, 但差异无统计学意义, 见表 1。

2.3 两组患者治疗前后血清 FFA 和 LD 浓度比较

治疗后, 两组患者血清 FFA 和 LD 浓度均显著下降 ($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$), 而治疗组下降更明显 ($P < 0.01$) 见表 2。

表 1 两组患者超声心动图比较

Tab 1 Comparison of ventricular function between L-CN group and control group

| 组别 | LVEDD(mm) | LVESD(mm) | LMMW(g) | LVEF(%) | $\Delta T\%$ |
|----------------|------------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 治疗组 (n=26) 治疗前 | 65.5±13.1 | 53.6±10.6 | 355.1±41.2 | 34.2±6.8 | 29.4±4.6 |
| 治疗后 | 61.8±12.5 ^a | 49.7±10.2 ^a | 327.4±38.6 ^a | 43.9±7.3 ^a | 34.6±8.2 ^a |
| 对照组 (n=24) 治疗前 | 64.7±14.3 | 53.1±9.9 | 354.6±40.5 | 35.9±6.5 | 29.8±4.9 |
| 治疗后 | 62.6±11.8 ^a | 50.7±9.6 ^a | 330.1±36.3 ^a | 42.6±7.2 ^a | 33.8±7.7 ^a |

^a $P < 0.05$ 与治疗前比较

3 讨论

心脏是一个高耗能的器官, 心肌细胞的能源来

自血液中的营养物质, 通过线粒体氧化磷酸化产生高能磷酸键, 以维持细胞生理功能。成熟心肌的能量主要由脂肪酸、葡萄糖、乳酸等底物氧化产生。脂

肪酸是成人心肌优先利用的底物, 供能占 ATP 总量的 65%^[2]。DCM 患者发生心肌代谢重构, 能量代谢底物发生改变, 由优先利用脂肪酸变为优先利用葡萄糖作为能量代谢的底物^[3]。心力衰竭时心肌长链 FA 利用障碍可损伤线粒体膜, 导致线粒体摄取 FA 异常, FA 氧化利用受限, 致使 FFA 堆积; 堆积的 FFA 可抑制糖的有氧氧化, 糖无氧酵解加速, 使患者血清中 FFA 和 LD 浓度明显升高。

表 2 两组患者血清 FFA 和乳酸浓度比较
Tab 2 Comparison of serum levels of FFA and LD between L-CN group and control group

| 组别 | | FFA($\mu\text{mol/L}$) | 乳酸 (mmol/L) |
|------------|-----|----------------------------|-------------------------------|
| 治疗组 $n=26$ | 治疗前 | 1 243 \pm 176 | 2 86 \pm 1.1 |
| | 治疗后 | 667 \pm 82 ^{ac} | 0.95 \pm 0.21 ^{ac} |
| 对照组 $n=24$ | 治疗前 | 1 185 \pm 162 | 2.71 \pm 1.2 |
| | 治疗后 | 885 \pm 96 ^b | 1.54 \pm 0.36 ^b |

与治疗前比较, ^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$; 与对照组比较, ^c $P < 0.01$

左卡尼汀又称左旋肉毒碱, 是一种小分子的氨基酸衍生物, 是促进正常心肌细胞脂肪酸氧化过程的重要物质, 可转运长链脂肪酸进入线粒体基质通过氧化提供能量。它还能增加 NADH 细胞色素 c 还原酶、细胞色素氧化酶的活性, 加速 ATP 的产生。研究表明^[4]: 慢性心力衰竭 (chronic cardiac failure, CHF) 患者血浆游离左卡尼汀浓度下降, 适当补充外源性左卡尼汀可改善 CHF 同时还有益于左室重构的改善。本组资料显示: 采用左卡尼汀治疗 DCM 伴 CHF 能明显改善临床症状, 治疗后心功能普遍改善 1~2 级, 左室收缩末期内径和左室舒张末期内径缩小, 左心室心肌质量减轻, 左心室射血分数和左心室后壁收缩期增厚率上升, 防止和减轻心室重构, 减缓心衰心脏扩大。

CHF 患者心内膜心肌活检显示^[5], 心肌细胞既有游离肉毒碱的缺失, 也存在长链乙酰肉碱的堆积, DCM 伴 CHF 时便是如此。Evangeljou 等^[6]报道 DCM 伴发 CHF 时, 心肌细胞内左卡尼汀含量下降, 给予左卡尼汀可以使堆积的脂酰辅酶 A 进入线粒体内, 减少其对腺嘌呤核苷酸转位酶的抑制。使其

氧化磷酸化过程得以顺利进行, 从而使心肌细胞从无氧酵解为主重新回到以脂肪酸氧化为主, 恢复了心肌细胞的能量代谢。我们的研究发现: DCM 患者的血清 FFA 和 LD 浓度升高, 经补充外源性左卡尼汀治疗后, 心功能及临床症状得到改善的同时, FFA、LD 浓度明显降低, 说明左卡尼汀可通过促进脂肪酸的氧化利用, 抑制糖无氧酵解, 使心肌细胞内能量代谢失衡趋于恢复, 心功能得到改善。

本研究提示左旋卡尼汀可以作为 DCM 患者常规药物治疗以外的辅助治疗, 通过改善衰竭心肌的能量代谢而改善患者的临床症状和心功能, 为临床 DCM 的治疗提供了一种新途径。

[参考文献]

- [1] van Bilsen M, Smeets PJ, Gilde AJ, et al. Metabolic remodeling of the failing heart: the cardiac burn out syndrome? *J Cardiovasc Res* 2004; 61(3): 218-226
- [2] de las Fuentes L, Herrero P, Peterson LR, et al. Myocardial fatty acid metabolism: independent predictor of left ventricular mass in hypertensive heart disease? *J Hypertension* 2003; 41(11): 83-87.
- [3] 祝善俊. 代谢重构与慢性心力衰竭[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2007; 9(6): 361-363
- [4] Ferrari R, Merli E, Cicchelli G, et al. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review[J]. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1033(6): 79-91.
- [5] Young ME, Godwin GW, Ying J, et al. Regulation of cardiac and skeletal muscle malonyl-CoA decarboxylase by fatty acids[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 280(5): E471-E479
- [6] Evangeljou A, Vassopoulos D. Carnitine metabolism and deficit when supplementation is necessary[J]. *Curr Pharm Biotechnol* 2003; 4(3): 211-219

[收稿日期] 2008-08-03 [本文编辑] 陈海林