

左卡尼汀对扩张型心肌病的疗效观察

Clinical effect of L-carnitine in treatment of Dilated Cardiomyopathy

黄文蔚, 陈志强

HUANG Wen-wei, CHEN Zhi-qiang

湖北省黄石市中心医院心血管内科, 435000

摘要:目的 研究左卡尼汀对扩张型心肌病(DCM)的治疗效果。方法 将46例DCM患者随机分为左卡尼汀组和对照组各23例,对照组给予常规治疗,左卡尼汀组在此基础上加用左卡尼汀注射液3.0 g/d,持续14 d,此为治疗第1阶段;之后改为左卡尼汀口服液1.0 g/d,持续2个月,此为治疗第2阶段。所有患者于治疗前和治疗第1阶段结束时行彩色多普勒超声心动图和血清中脑钠肽(BNP)检查,比较两组患者治疗前后心功能改善情况及BNP下降程度。对所有患者随访2个月,随访结束时复查超声心动图,并根据明尼苏达心衰生活质量评分表(MLWHF)评分,对比两组患者心室结构及生活质量改善情况。结果 ①第1阶段治疗后,左卡尼汀组和对照组心功能改善总有效率之间差异无统计学意义($P > 0.05$),但显效率分别为56.5%和26.1%,差异有统计学意义($P < 0.05$);②两组心功能指标左室射血分数(LVEF)、每搏输出量(SV)、每分心输出量(CO)、心脏指数(CI)及血清中BNP水平较治疗前均有所改善,但左卡尼汀组效果更明显($P < 0.05$);③治疗2个月后,超声心动图显示,两组治疗后左室舒张末期内径(LVEDD)和左室收缩末期内径(LVESD)较治疗前均有缩小趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$);④左卡尼汀组患者MLWHF评分优于对照组($P < 0.05$)。结论 左卡尼汀可较快缓解DCM患者心衰症状,改善心功能,长期服用有利于改善心室代谢重构和患者生活质量。

关键词: 心肌病;充血性;左卡尼汀;心室功能;代谢重构

中国图书资料分类号: R 542.2

文献标识码: B

文章编号: 1004-1257(2013)15-1966-03

Observation on clinical effect of L-carnitine in dilated cardiomyopathy

HUANG Wen-wei, CHEN Zhi-qiang

Department of Cardiovascular Medicine, Huangshi Center Hospital, Hubei, 435000, China

Abstract [Objective] To evaluate the curative effect of L-carnitine (L-CN) on patients with dilated cardiomyopathy (DCM). **[Methods]** 46 DCM patients were randomly divided into L-CN group and the control group, 23 cases in each group. Patients in the control group received the routine treatment. On the basis of routine treatment, L-CN group was given L-CN intravenous injection, 3.0 g/d for 14 days (the first stage), afterwards patients were treated with L-CN oral liquid, 1.0 g/d for 2 months (the second stage). All patients received the color Doppler echocardiography and serum BNP detection before treatment and after the first stage of treatment. The improvement of heart function and decrease of BNP level before and after treatment were compared between two groups. The patients were followed for 2 months. At the end of follow-up, all patients were tested by color Doppler echocardiography and Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLWHF), to compare the ventricular structure and quality of life between two groups. **[Results]** ① After the first stage of treatment, there was no significant difference in total effective rate of heart function improvement between the L-CN group and the control group ($P > 0.05$). However, the total obvious effective rate of two groups was 56.5% and 26.1% respectively, and the difference was significant ($P < 0.05$). ② After treatment, LVEF, SV, CO, CI and serum BNP level have improved in both groups, and the effect in L-CN group was more obvious ($P < 0.05$). ③ LVEDD and LVESD decreased after 2 months of treatment in both groups, but there was no significant difference ($P > 0.05$). ④ MLWHF score of L-CN group was better than that of the control group ($P < 0.05$). **[Conclusion]** L-CN can rapidly relieve the symptoms of heart failure and improve the cardiac function in DCM patients, and long-term administration may improve ventricular metabolic remodeling and life quality of patients.

Key words: Cardiomyopathy; Congestive; L-carnitine (L-CN); Cardiac function; Metabolic remodeling

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是以单侧或双侧心腔扩大,心肌收缩功能减退为特征的一种心肌病,常合并心律失常,伴或不伴充血性心力衰竭。因其病因不明,目前临床上尚无有效防治方法,主要是针对充血性心力衰竭和各种心律

失常的综合治疗,患者生活质量差,死亡率较高。左旋卡尼汀(L-carnitine, L-CN)也称左旋肉碱,是脂肪酸代谢的必需辅助因子,其治疗缺血性心肌病的效果已得到共识,也有研究指出外源性补充左卡尼汀可增加心肌组织卡尼汀浓度,提高高能磷酸盐储备,减少充血性心力衰竭患者的心肌缺血损伤和改善预后^[1-2]。本研究将左卡尼汀用于DCM患者,观察其短期及长期

作者简介: 黄文蔚,男,主治医师,主要从事心血管内科工作。
通讯作者: 陈志强, Email: huangwenwei2020@163.com

疗效 现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象 根据 WHO/ISFC 关于 DCM 的诊断标准^[3], 选择 2008 年 1 月—2012 年 11 月我院住院的 DCM 患者共 46 例, 其中男 25 例, 女 21 例; 平均年龄(57.43 ± 2.06) 岁。随机分为左卡尼汀组和对照组各 23 例, 并根据纽约心脏病协会(NYHA) 心功能分级对所有患者进行心功能评估, 两组患者性别、年龄及心功能分级等一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 药物治疗 对照组常规予以血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI) 类、硝酸酯类、β-受体阻滞剂、利尿剂和洋地黄制剂等治疗; 左卡尼汀组在常规治疗基础上加用左卡尼汀注射液 3.0 g/d 持续 14 d(治疗第 1 阶段), 后改服左卡尼汀口服液 1.0 g/d 持续 2 个月(治疗第二阶段) 并随访。

1.2.2 观察指标 两组患者均于治疗前及治疗第 1 阶段结束时检测血清中脑钠肽(BNP) 水平, 并行彩色多普勒超声心动图检查, 比较两组 BNP 水平、心功能指标和心功能分级改善情况; 于第 2 阶段结束时复查超声心动图、进行明尼苏达心衰生活质量评分(MLWHF), 对比两组治疗后左室舒张末期径(left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD) 及左室收缩末期径(left ventricular end-systolic dimension, LVESD)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF), 评估左室结构及生活质量改善情况。

1.3 临床疗效评判^[4] 显效: 心功能改善 2 级以上, 症状体征基本消失或症状积分值下降 2/3 以上; 有效: 心功能改善 1 级, 症状体征有所改善或症状积分值下降 2/3 ~ 1/3; 无效: 心功能无明显改善, 症状体征无明显改善或症状积分值下降 1/3 以下。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理, 计量资料用($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

所有患者均完成第 1 阶段的治疗, 除左卡尼汀组 1 例、对照组 2 例患者因病情恶化死亡外, 其余 43 例患者继续完成第 2 阶段的治疗。

2.1 第 1 阶段治疗结束后两组临床疗效评判 见表 1。两组总有效率之间无明显差异, 但左卡尼汀组显效率高于对照组($P < 0.05$)。

表 1 第 1 阶段治疗结束后两组临床疗效[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
左卡尼汀组	23	13(56.5)	6(26.1)	4(17.4)	19(82.6)
对照组	23	6(26.1)	11(47.8)	6(26.1)	17(73.9)

注: $\chi^2 = 4.39, P < 0.05$ 。

2.2 第 1 阶段治疗后两组心功能指标及血清中 BNP 水平均有改善 见表 2。与对照组相比, 左卡尼汀组 LVEF、心排血量

(SV)、心输出量(CO)、心脏指数(CI) 等指标改善更明显、血清 BNP 水平下降更显著($P < 0.05$)。

表 2 第 1 阶段治疗前后两组心功能指标及 BNP 改变情况

组别	例数	LVEF(%)	SV(m ²)	CO(L/min)	CI(L/(min·m ²))	BNP(pg/ml)
左卡尼汀组						
治疗前	23	44.7 ± 3.1	44.3 ± 5.0	3.6 ± 0.9	2.4 ± 0.2	4357 ± 257
治疗后	23	55.1 ± 2.9 ^a	62.8 ± 4.5 ^b	5.1 ± 1.1 ^c	2.9 ± 0.2 ^d	748 ± 267 ^e
对照组						
治疗前	23	43.1 ± 3.4	45.9 ± 4.6	3.7 ± 0.7	2.3 ± 0.2	4250 ± 226
治疗后	23	50.2 ± 2.6	55.0 ± 5.3	4.4 ± 1.0	2.6 ± 0.1	9855 ± 201

注: LVEF—左室射血分数; SV—心排血量; CO—心输出量; CI—心脏指数; BNP—脑钠肽。与治疗前比较: 组内比较, 均 $P < 0.05$ 。组间比较, ^a $t = 6.03, P < 0.01$; ^b $t = 5.38, P < 0.01$; ^c $t = 2.26, P < 0.05$; ^d $t = 6.43, P < 0.01$; ^e $t = 3.40, P < 0.01$ 。

2.3 超声心动图显示 两组治疗后 LVEDD 和 LVESD 较治疗前均有所缩小, 但差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 治疗前及第 2 阶段治疗后左室结构改变情况

组别	例数	LVEDD(mm)	LVESD(mm)
左卡尼汀组			
治疗前	23	68.2 ± 5.7	55.1 ± 6.4
治疗后	22	64.1 ± 5.8	52.3 ± 8.8
对照组			
治疗前	23	66.3 ± 6.0	55.4 ± 7.5
治疗后	21	64.1 ± 5.8	53.7 ± 8.0

注: 与治疗前比较, $P > 0.05$ 。LVEDD—左室舒张末期径; LVESD—左室收缩末期径。

2.4 MCWHF 评分 随访结束时(3 个月), 两组患者的 MLWHF 评分分别为左卡尼汀组(40.8 ± 11.3) 分, 对照组(28.8 ± 10.6) 分, 组间差异具有统计学意义($t = 3.59, P < 0.05$)。

3 讨论

正常情况下, 心肌细胞所需能量的 50% ~ 75% 来源于游离脂肪酸的氧化代谢, 剩余 25% ~ 50% 来源于葡萄糖的有氧氧化和无氧酵解。DCM 患者心肌能量代谢紊乱, 心肌能量供应相对或绝对不足, 细胞处于缺血缺氧状态, 神经内分泌系统被激活, 心脏结构和功能异常, 能量代谢底物由优先利用脂肪酸变为优先利用葡萄糖。

左卡尼汀又称左旋肉毒碱, 广泛存在于机体组织内, 实质为一种水溶性小分子氨基酸衍生物, 是长链脂肪酸转入线粒体内膜进行 β-氧化的主要载体, 在心肌脂肪酸代谢过程中起着决定性作用。DCM 心力衰竭时, 心肌细胞内的肉毒碱释放入血, 随尿丢失, 细胞内肉毒碱含量下降, 脂肪酸代谢受阻, 心肌转向依靠糖酵解供能。ATP 生成的减少直接影响心肌细胞能量供应, 导致心肌收缩及舒张功能障碍、结构和功能异常, 表现为心律失常

常的发生和心功能的恶化。

研究表明^[5-8],慢性心力衰竭患者血清游离左卡尼汀浓度下降,适当补充外源性左卡尼汀不但可改善心力衰竭患者临床症状和心功能,还有利于心室重构的改善。蒋靖波等^[9]在联合环磷腺苷葡胺治疗慢性充血性心力衰竭的疗效观察中发现,联合使用与环磷腺苷葡胺治疗慢性充血性心力衰竭有较好的疗效,且无明显不良反应。缺氧时易致酸中毒、钙超载,细胞发生自溶死亡,补充外源性左卡尼汀可促进脂酰辅酶 A 进入线粒体,使心肌能量代谢重新转向脂肪酸氧化,减少脂肪酸代谢产物在心肌细胞内堆积造成的损伤^[10],并缓解脂酰辅酶 A 对腺嘌呤核苷酸转位酶的抑制^[11]、提高细胞色素 C 还原酶和氧化酶的活力,使脂肪酸 β-氧化得以顺利进行,继而迅速纠正心肌缺血缺氧,改善心功能;左卡尼汀作为长链脂酰基的载体,还可促进失去酰基的膜磷脂重酰化,及时修复受损的细胞膜,具有稳定细胞膜的生物学作用;2007 年,Orlandi 等^[12]的研究发现左卡尼汀可通过减少 I 型胶原及血管内皮细胞粘附因子-1 的表达而抑制心室重塑;另外,左旋卡尼汀具有抑制细胞凋亡作用^[13]。当左卡尼汀缺乏时,自由基的清除能力降低,心肌细胞内自由基堆积致心肌机械和代谢功能进一步受损^[14]。左卡尼汀作为细胞能量代谢的重要辅助因子,有可能通过减少氧自由基生成、增强细胞抗氧化损伤能力、阻断氧自由基介导的细胞凋亡来减少凋亡事件的发生;同时,通过为细胞内蛋白质合成、DNA 复制及转录、细胞的成熟和分化提供必需的能量支持,增强细胞抗损伤能力,从而发挥其抗氧化、抗凋亡的细胞保护作用^[15]。本研究在常规治疗的基础上加用左卡尼汀,取得了较好的效果,且未发生严重并发症。第 1 阶段治疗后左卡尼汀组患者心衰症状得到明显缓解,LVEF 等心功能指标较对照组明显改善,BNP 水平亦有较明显下降(*P* 均 < 0.05),表明左卡尼汀能协助常规治疗进一步改善 DCM 患者临床症状及心功能,与既往研究结果一致^[8-16]。虽然第 2 阶段治疗前后两组 LVEDD 和 LVESD 的改善情况无统计学意义(*P* > 0.05),但二者较治疗前均有缩小趋势,且治疗后左卡尼汀组明尼苏达心衰生活质量评分也优于对照组,提示长期使用左卡尼汀作为辅助治疗可有利于改善 DCM 患者心室重构和生活质量,然而尚需进一步研究来证实。

综上所述,左卡尼汀安全有效,可通过改善 DCM 患者心肌的能量代谢来迅速缓解患者的临床症状、提高心功能,长期服用可能有利于改善心室代谢重构、提高患者生活质量,可作为 DCM 患者常规药物治疗外的辅助治疗。

参考文献

[1] Ferrari R ,Merli E ,Cicchitelli 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: 79 - 91.

[2] 唐方明 ,冷广曦. 左旋卡尼汀治疗慢性充血性心力衰竭的临床观察[J]. 中国心血管杂志 2003 8(6) : 416 - 418.

[3] Richardson P ,Mckenna W ,Bristow M , et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies [J]. Circulation ,1996 ,93: 841 - 842.

[4] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[Z]. 第 2 辑. 1993: 57.

[5] 张治宇 ,殷仁富 ,李振东 ,等. 雷卡对肾血管性高血压大鼠心肌重塑和脂肪酸代谢的影响[J]. 同济大学学报: 医学版 ,2006. 27(4) : 32 - 35.

[6] 黄静雯 ,张治宇 ,倪琴 ,等. 雷卡对老年糖尿病合并冠心病患者血浆肉碱浓度及游离脂肪酸的影响[J]. 同济大学学报: 医学版 ,2007 28(2) : 78 - 80.

[7] Baragou S ,Pio M ,Di Bernardo S , et al. A cause of dilated cardiomyopathy in child: Primary carnitine deficiency [J]. Ann Cardiol Angeiol (Paris) ,2011 ,12: 27.

[8] 范存忠. 左卡尼汀改善原发性扩张型心肌病患者心功能的疗效观察[J]. 江苏医药 2007 33(11) : 1178.

[9] 蒋靖波 ,伍于斌 ,张伟 ,等. 左旋卡尼汀联合环磷腺苷葡胺治疗慢性充血性心力衰竭的疗效观察[J]. 医学综述 ,2008 ,14(16) : 2542 - 2544.

[10] 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.

[11] Evangeliou A ,Vlassopoulos D. Carnitine metabolism and deficit--when supplementation is necessary [J]. Curr Pharm Biotechnol ,2003 ,4: 211 - 219.

[12] Orlandi A ,Francesconi A ,Ferlosio A , et al. Propionyl-L-carnitine prevents age-related myocardial remodeling in the rabbit [J]. J Cardiovasc Pharmacol ,2007 ,50: 168-175.

[13] Vescovo G ,Ravara B ,Gobbo V , et al. L-carnitine: a potential treatment for blocking apoptosis and preventing skeletal muscle myopathy in heart failure [J]. Am J Physiol Cell Physiol ,2002 ,283: 802 - 810.

[14] Virmani A ,Gaetani F ,Imam S , et al. The protective role of L-carnitine against neurotoxicity evoked by drug of abuse ,methamphetamine , Could be related to mitochondrial dysfunction [J]. Ann N Y Acad Sci ,2002 ,965: 225 - 232.

[15] 郭文怡 ,杨勇 ,贾国良 ,等. 左旋卡尼汀对缺氧/复氧诱导的心肌细胞氧化、凋亡影响的体外研究[J]. 中国病理生理杂志 ,2005 ,21(1) : 72 - 76.

[16] 陈群 ,胡洁云. 左旋卡尼汀治疗扩张型心肌病重度心力衰竭初步疗效观察[J]. 中国医师 2009 11(5) : 701 - 702.

收稿日期:2013 - 01 - 21 修回日期:2013 - 03 - 23 责任编辑:张军