

cerebral palsy [J]. PLoS One ,2014 ,9(8) : e103095.

[22] BRUIJN S M , MILLARD M , VAN GESTEL L , et al. Gait stability in children with cerebral palsy [J]. Res Dev Disabil , 2013 ,34(5) : 1689-1699.

[23] SZOPA A , DOMAGAJSKA-SZOPA M , KIDON Z , et al. Quadriceps femoris spasticity in children with cerebral palsy: measurement with the pendulum test and relationship with gait abnormalities [J]. J Neuroeng Rehabil ,2014 ,11(1) : 166.

[24] LUNDH D , COLEMAN S , RIAD J. Movement deviation and asymmetry assessment with three dimensional gait analysis of both upper-and lower extremity results in four different clinical relevant subgroups in unilateral cerebral palsy [J]. Clin Biomech ,2014 ,29(4) : 381-386.

[25] CART C P , WALSH H P , GILLET J G , et al. The effect of femoral derotation osteotomy on transverse plane hip and pelvic kinematics in children with cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis [J]. Gait Posture ,2014 ,40(3) : 333-340.

[26] 胡玲,陈玉霞,王志娇,等. 基于三维步态分析的个性化康复治疗对脑性瘫痪患儿步行功能的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志 ,2012 ,34(4) : 268-271.

[27] ABD EL-KAFY E M , EI-BASATINY H M. Effect of postural balance training on gait parameters in children with cerebral palsy [J]. Am J Phys Med Rehabil ,2014 ,93(11) : 938-947.

[28] FRANKI I , VAN DEN BROECK C , DE CAT J , et al. A randomized , single-blind cross-over design evaluating the effectiveness of an individually defined , targeted physical therapy approach in treatment of children with cerebral palsy [J]. Clin Rehabil ,2014 ,28(10) : 1039-1052.

[29] 陈龙伟,王珏,石磊,等. 痉挛型脑性瘫痪患儿步态的膝-踝关节运动协调性的分析[J]. 西安交通大学学报(医学版) , 2011 ,32(4) : 508-511.

[30] BALABAN B , TOK F , TAN A K , et al. Botulinum toxin a treatment in children with cerebral palsy: its effects on walking and energy expenditure [J]. Am J Phys Med Rehabil ,2012 , 91(1) : 53-64.

[31] ENGSBERG J R , ROSS S A , COLLINS D R , et al. Effect of selective dorsal rhizotomy in the treatment of children with cerebral palsy [J]. J Neurosurg ,2006 ,105(1 suppl) : 8-15.

(编辑: 刘雄志)
(收稿日期: 2015-02-05)

doi: 10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-408X. 2016. 07. 021

• 综述 •

左卡尼汀在新生儿的临床应用

刘嫣然 综述,包蕾 审校 (重庆医科大学附属儿童医院 重庆 400014)

[中图分类号]R722. 1

[文献标识码]A

[文章编号]1672-408X(2016) 07-0060-04

The Clinical Application of Levocarnitine in Neonates

Liu Yanran , Bao Lei (Children's Hospital of Chongqing Medical University , Chongqing 400014 , China)

肉碱(carnitine) 音译为“卡尼汀”,其有生物活性的异构体为左卡尼汀(levocarnitine) ,是哺乳动物能量代谢必需的体内天然物质。研究表明,左卡尼汀是新生儿一种条件性必需营养素^[1-2]。左卡尼汀最重要的代谢功能是能协助长链脂肪酸(long-chain fatty acids ,LCFAs) 转运至线粒体内进行β-氧化和产能^[3]。目前新生儿肠外营养(parenteral nutrition ,PN) 配方并未常规添加左卡尼汀,因此,长时间接受未补充左卡尼汀的全胃肠外营养(total parenteral nutrition ,TPN) 患儿,容易发生左卡尼汀缺乏,从而影响脂肪酸β-氧化,削弱脂肪清除,即低水平肉碱易致肝脏脂肪变性和胆汁淤积等病理变化^[4-5]。本文就左卡尼汀的生物学特征、缺乏时的临床表现及在新生儿的临床应用作一总结,重点描述左卡尼汀防治新生儿胃肠外营养相关性胆汁淤积(parenteral nutrition-associated cholestasis ,PNAC) 的研究进展。

1 生物学特征

左卡尼汀的代谢功能广泛,其在脂肪酸氧化过程中扮演着重要角色。在酯酰肉碱转移酶 I 的作用下,左卡尼汀首先在线粒体外膜与长链酯酰辅酶 A 结合,从而释放辅酶 A,形成酯酰肉碱,酯酰肉碱在肉碱转移酶的帮助下进入线粒体内,最后在酯酰肉碱转移酶 II 的作用下再次转移给辅酶 A,形成酯酰肉碱而受β-氧化。因此,肉碱在介导长链脂肪酸的转运过程中除能协助 LCFAs 转运至线粒体内进行β-氧化和产能外,还有其他三个独特的代谢功能:(1) 能维持足够浓度的游离辅酶 A 以满足其他各种代谢途径的需要;(2) 保护细胞免受毒性酯酰辅酶 A 的破坏;(3) 储存和转运新陈代谢的能量^[3]。

2 左卡尼汀缺乏的危险因素及临床表现

作者简介: 刘嫣然(1991. 04 ~) ,女,硕士,主要从事新生儿疾病研究, E-mail: 348461511@ qq. com。

在新生儿中,肉碱生物合成途径必需的丁基甜菜碱羟化酶缺乏足够的活性,其活性仅为成人的 12%,这是新生儿左卡尼汀缺乏的原因,尤其是早产儿,组织内左卡尼汀储存量不足及缺乏孕晚期左卡尼汀的胎盘转运,进一步削弱左卡尼汀生物合成的能力^[3]。Winther B 等^[6]回顾性研究显示,约 82% 体质量 < 5 kg 的新生儿有左卡尼汀缺乏,全血中游离肉碱的浓度与孕周、出生体质量呈正相关 ($P < 0.05$),提示早产和低出生体质量均是左卡尼汀缺乏的危险因素。母乳含有 60 ~ 70 mmol/L 的左卡尼汀,且生物利用度很高,母乳喂养新生儿每天可摄入 2 ~ 5 mg/kg。牛乳中左卡尼汀的含量是母乳的 2 倍,所以以牛乳为基础的配方奶可以达到和母乳差不多的左卡尼汀浓度^[1,3]。然而目前新生儿 PN 配方并未常规添加左卡尼汀,所以接受 TPN 治疗的高危新生儿通常有左卡尼汀缺乏的高风险。左卡尼汀缺乏可致 LCFA 在细胞浆内蓄积,酮体和能量生成的下降。在新生儿发育中,酮体的减少可导致发育迟缓,因为酮体对发育中的神经系统可提供重要的能量。能量生成的下降潜在性影响机体所有代谢过程,特别是主要依赖脂肪酸分解产能的骨骼肌和心肌^[1-3]。

当所有组织中左卡尼汀耗竭时,全身综合征即可发生,包括生长迟缓、肌张力减退、低血糖、低酮血症、高胆红素血症、代谢性酸中毒、心肌病、脑病、昏迷甚至死亡。个体脂肪酸氧化能力的削弱,可表现为血清甘油三酯浓度的升高,静脉用脂肪乳剂 (intravenous fat emulsion, IVFE) 耐受性的下降和体质量的下降。临床应注意左卡尼汀缺乏的潜在表现和临床症状。左卡尼汀的状态应该在具有左卡尼汀缺乏高风险的婴儿及表现有可疑左卡尼汀缺乏症状的婴儿中评估。实验室分析评估左卡尼汀状态最常用的指标是左卡尼汀的血浆浓度,其缺乏的定义为血浆游离肉碱浓度 < 20 nmol/mL 或脂酰肉碱/游离肉碱 > 0.04^[2-3]。临床症状和实验室分析是诊断左卡尼汀缺乏的基础。

3 临床应用

3.1 促进生长、生酮作用及对 IVFE 的耐受性

新生儿营养性补充左卡尼汀至少有 2 个理论性的理由——营养生化和模仿母乳成分。因此,左卡尼汀被添加入配方奶中,其浓度与母乳中的左卡尼汀浓度相似^[7-8]。在新生儿中,通过 PN 补充左卡尼汀可以改善脂肪酸代谢,而在肠内喂养 (enteral nutrition, EN) 补充左卡尼汀的新生儿中可以显示相同的效果^[3]。Cairns P A 等^[9]对相关随机对照试验进行系统性回顾分析,证据水平较高,有 6 个试验符合纳入标准,评价了补充左卡尼汀在体质量增长、IVFE 的耐受性及酮体生成上的效应,结果不支持对静脉营养的新生儿常规补充左卡尼汀;但有 3 个评价性试验^[3,7-8]找到了左卡尼汀与生长、改善脂质代谢及 IVFE 耐受性相关的积极效应,且发现酮体生成有显著的增加^[8]。Whitfield J 等^[10]没有发现左卡尼

汀对 64 例随机选择的早产儿有促进生长的效果;Pande S 等^[11]的双盲随机对照试验也未能显示左卡尼汀对矫正胎龄 36 周的早产儿有促进生长的优势证据;Seong S H 等^[12]将 25 例接受 TPN 的低体质量新生儿随机分成 2 组,左卡尼汀组以 10 mg/(kg·d) 的剂量补充,最后也未观察到体质量增长的效应,但能显著改善脂肪酸代谢和组织内左卡尼汀水平。分析其原因为研究设计不同,特别是补充左卡尼汀的方法和剂量不同,开始添加左卡尼汀的时间及疗程不同^[3,12]。对长期接受静脉营养的新生儿补充左卡尼汀是否有确切的临床疗效有待更多前瞻性研究。

3.2 PNAC

PN 是危重症新生儿营养支持必需的治疗方法之一。随着 PN 日益广泛地应用,其并发症也越来越引起临床医生的注意。随着 PN 技术的提高,其代谢和感染方面的并发症日渐减少,PNAC 已成为目前新生儿 PN 最常见的并发症。PNAC 早在 PN 持续 2 周后的新生儿中即可表现出来,其发生率与 PN 持续的时间直接相关,评估直接胆红素水平是首选的常规敏感生化标志,其发病机制还不清楚,可能与多种因素导致胆汁酸分泌受到抑制,胆管内胆汁流速降低和胆汁成分改变有关^[4-5,13-14]。国内外公认的 PNAC 危险因素包括早产儿、小于胎龄儿、长时间禁食、PN 高热卡配方的供给、脂肪乳剂量过大、感染、窒息、颅内出血等^[14-17]。Btaiche I F 等^[4]提出,基于左卡尼汀缺乏的病人有肝脂肪变性的报告和动物研究的结果,左卡尼汀缺乏可能是 PNAC 发病的因素之一。大部分 PN 治疗未添加左卡尼汀的患儿在治疗 7 ~ 10 d 时会出现左卡尼汀缺乏^[6]。国内研究^[18-19]显示,接受不含肉碱的长期 PN 会导致新生儿肝功能和血脂变化。因新生儿肝脏功能不完善,摄取胆盐能力和胆盐的肠肝循环均较弱,肝脏酶发育也不成熟,合成左卡尼汀的能力受限,从而使脂肪在肝细胞内堆积,导致肝脂肪变性和胆汁淤积等病理变化^[16]。在 PN 治疗的新生儿中补充左卡尼汀可以改善肝脏脂肪储存和避免肝脂肪变性。张水堂等^[20]随机对照试验将 64 例极低体质量新生儿随机分成 2 组,对照组给予 PN,治疗组加用肉碱,结果表明肉碱能显著降低极低体质量新生儿 PNAC 发生率,减少住院时间,且未见药物不良反应。PNAC 尚无确切有效的治疗方法,临床上需早期诊断与预防,目前应用左卡尼汀防治缺乏多中心、大样本量的研究证据,有待进一步探讨^[12,14-15,20]。

3.3 心肌损害、心力衰竭

新生儿可因多种原因发生心肌损害,其中最常见的是围生期窒息和休克,可导致心肌细胞发生缺血-缺氧及再灌注损伤,能量代谢障碍是心肌细胞损伤的重要环节。左卡尼汀保护心脏的机制除了促进脂肪酸氧化代谢外,还可能包括抑制细胞内钙超载,降低细胞钠离子水平^[21-22]。李颖等^[23]研究显示,应用左卡尼汀治疗心

肌损害能有效降低新生儿异常的血清肌酸激酶同工酶 (creatine kinase-MB ,CK-MB) 水平 ,且效果明显好于果糖组。心力衰竭时血浆游离肉碱浓度随心力衰竭程度的加重而降低 ,提示心力衰竭患者存在能量代谢的紊乱 ,可能与体内肉碱缺乏有关 ,补充外源性肉碱后患儿心功能明显改善 ,血浆游离肉碱浓度亦随之升高^[24-25]。

3.4 遗传代谢性疾病

左卡尼汀缺乏是许多先天性代谢异常疾病的继发并发症 ,其实实验室检测指标血浆总左卡尼汀及游离左卡尼汀水平高于原发性左卡尼汀缺乏 ,但脂酰肉碱/游离肉碱 >0.04 ^[3]。除原发性左卡尼汀缺乏和脂肪酸氧化障碍外 ,支链氨基酸代谢障碍的疾病也需要常规进行左卡尼汀药物治疗 ,如丙酸血症、甲基丙二酸血症、异戊酸血症等有机酸血症 ,开始剂量为 $100\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,并根据血浆肉碱水平进行调整^[26]。当然在这些疾病中 ,左卡尼汀药物治疗只是所有治疗方法的一种 ,应提供充分的营养干预。

3.5 其他

肉碱在促进脂肪酸氧化的过程中 ,可减少糖原分解 ,促进葡萄糖利用 ,增加糖原储备 ,故应用肉碱佐治新生儿低血糖有良好前景^[25]。另外左卡尼汀解决新生儿呼吸暂停、改善脑损伤及肺动脉高压等的研究结果缺乏有效的证据 ,临床应用的推广需要进一步的研究证实^[25 27-28]。

4 小结

左卡尼汀的临床应用广泛 ,早期重点研究补充左卡尼汀对脂肪酸代谢和新生儿营养标志的潜在效益 ,包括改善 IVFE 耐受性、体质量增长及氮平衡 ,然而最近越来越多的研究资料开始评估左卡尼汀对新生儿发病率的影响^[3]。目前尽管没有充足的研究证据支持 TPN 补充左卡尼汀后的临床疗效 ,但是现有研究样本量都较小且大部分是短期的 ,所以接受长期 PN 的新生儿补充左卡尼汀是否能改善预后仍需深入研究^[6]。PNAC 是 PN 最常见和最严重的并发症 ,极少数可发展成胆汁淤积性肝硬化和肝功能衰竭 ,应该加强早期诊治。目前 ,左卡尼汀能否常规添加入新生儿胃肠外营养液中 ,以降低 PNAC 的发生率等相关临床效应缺乏明确有效的证据支持 ,有待进一步研究。

参考文献:

[1] BORUM P R. Carnitine in neonatal nutrition [J]. Journal of child neurology , 1995 , 10(Suppl 2) : S25-S31.
 [2] SLICKER J , VERMILYEA S. Pediatric parenteral nutrition: putting the microscope on macronutrients and micronutrients [J]. Nutr Clin Pract , 2009 , 24(4) : 481-486.
 [3] CRILL C M , HELMS R A. The use of carnitine in pediatric nutrition [J]. Nutr Clin Pract , 2007 , 22(2) : 204-213.
 [4] BTAICHE I F , KHALIDI N. Parenteral nutrition-associated liver

complications in children [J]. Pharmacotherapy , 2002 , 22(2) : 188-211.
 [5] KUMPF V J. Parenteral nutrition-associated liver disease in adult and pediatric patients [J]. Nutr Clin Pract , 2006 , 21(3) : 279-290.
 [6] WINTHER B , JACKSON D , MULROY C , et al. Evaluation of serum carnitine levels for pediatric patients receiving carnitine-free and carnitine-supplemented parenteral nutrition [J]. Hospital pharmacy , 2014 , 49(6) : 549-553.
 [7] VAN AERDE J E. In preterm infants , does the supplementation of carnitine to parenteral nutrition improve the following clinical outcomes: growth , lipid metabolism and apneic spells: Part B: clinical commentary [J]. Paediatrics & child health , 2004 , 9(8) : 573.
 [8] VAN AERDE T. In preterm infants , does the supplementation of carnitine to parenteral nutrition improve the following clinical outcomes: growth , lipid metabolism and apneic spells: Part A: evidence-based answer and summary [J]. Paediatrics & child health , 2004 , 9(8) : 571-572.
 [9] CAIRNS P A , STALKER D J. Carnitine supplementation of parenterally fed neonates [J]. Cochrane Database Syst Rev , 2000(4) : CD000950.
 [10] WHITFIELD J , SMITH T , SOLLOHUB H , et al. Clinical effects of L-carnitine supplementation on apnea and growth in very low birth weight infants [J]. Pediatrics , 2003 , 111(3) : 477-482.
 [11] PANDE S , BRION L P , CAMPBELL D E , et al. Lack of effect of L-carnitine supplementation on weight gain in very preterm infants [J]. Journal of perinatology , 2005 , 25(7) : 470-477.
 [12] SEONG S H , CHO S C , PARK Y , et al. L-carnitine-supplemented parenteral nutrition improves fat metabolism but fails to support compensatory growth in premature Korean infants [J]. Nutrition research , 2010 , 30(4) : 233-239.
 [13] LAURITI G , ZANI A , AUFIERI R , et al. Incidence , prevention , and treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis and intestinal failure-associated liver disease in infants and children: a systematic review [J]. Journal of parenteral and enteral nutrition , 2014 , 38(1) : 70-85.
 [14] KOSEESIRIKUL P , CHOTINARUEMOL S , UKARAPOL N. Incidence and risk factors of parenteral nutrition-associated liver disease in newborn infants [J]. Pediatrics international , 2012 , 54(3) : 434-436.
 [15] KELLY D A. Preventing parenteral nutrition liver disease [J]. Early human development , 2010 , 86(11) : 683-687.
 [16] 汤庆娅 , 王莹 , 冯一 , 等 . 新生儿肠外营养相关胆汁淤积因素 612 例分析 [J]. 中华儿科杂志 , 2007 , 45(11) : 838-842.
 [17] 王陈红 , 施丽萍 , 吴秀静 , 等 . 早产儿胃肠外营养相关性胆汁淤积症的临床特征 [J]. 中华儿科杂志 , 2011 , 49(3) : 199-202.
 [18] 谭岱峰 , 苏敏 , 谭爱红 , 等 . 肉碱佐治长期肠外营养极低出生体重儿肝功能变化及分析 [J]. 实用医学杂志 , 2011 , 27(16) : 3036-3037.
 [19] 冯一 , 唐宁 , 吴江 , 等 . 长期肠外营养新生儿血浆肉碱水平分析 [J]. 临床儿科杂志 , 2008 , 26(10) : 872-874.
 [20] 张水堂 , 周守方 , 高晓燕 , 等 . 肉碱防治极低体重新生儿胃

- 肠外营养相关性胆汁淤积症[J]. 当代医学, 2009, 15(4): 131-132.
- [21] 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.
- [22] 盛俞, 俞杰, 郭飞, 等. 左卡尼汀对新生儿窒息致心肌损害的疗效[J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(8): 625-627.
- [23] 李颖, 崔其亮, 谭小华, 等. 左卡尼汀治疗新生儿血清 CK-MB 异常的效果评价[J]. 广东医学, 2011, 32(20): 2723-2725.
- [24] 殷仁富, 王咏梅, 张家友, 等. 慢性充血性心力衰竭患者血浆游离肉碱浓度的测定及临床意义[J]. 中国综合临床, 2002, 18(5): 410-411.
- [25] 李颖, 崔其亮. L-肉碱在危重新生儿中的应用[J]. 中国儿童保健杂志, 2010, 18(2): 138-140.
- [26] SCAGLIA F, LONGO N. Primary and secondary alterations of neonatal carnitine metabolism [J]. Seminars in perinatology, 1999, 23(2): 152-161.
- [27] O'DONNELL J, FINER N N, RICH W, et al. Role of L-carnitine in apnea of prematurity: a randomized, controlled trial [J]. Pediatrics, 2002, 109(4): 622-626.
- [28] IAFOLLA A K, BROWNING I B, ROE C R. Familial infantile apnea and immature beta oxidation [J]. Pediatric pulmonology, 1995, 20(3): 167-171.

(编辑: 刘雄志)

(收稿日期: 2015-02-06 修回日期: 2015-04-21)

doi: 10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-408X. 2016. 07. 022

• 综述 •

头孢他啶在新生儿和小婴儿的药动学研究进展

王宏虹, 黄玉玲, 郑敏, 黄金华, 陆彩虹, 毛桂福 (柳州市妇幼保健院, 广西柳州 545001)

[中图分类号] R969. 1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-408X(2016)07-0063-03

Progress of Ceftazidime Pharmacokinetic Research in Neonates and Infants

Wang Honghong, Huang Yuling, Zheng Min, Huang Jinhua, Lu Caihong, Mao Guifu (Liuzhou Maternity and Child Healthcare Hospital, Guangxi Liuzhou 545001, China)

新生儿、小婴儿的身体器官、生理功能、免疫系统尚未发育成熟, 发生细菌感染的几率较高^[1-2]。据统计, 约 60% 的早产儿需入住 NICU 接受抗菌药物治疗, 入住新生儿病房的患儿抗菌药物使用率为 76.9%。头孢他啶是目前新生儿中重度感染的常用治疗药物^[3]。头孢他啶属第三代头孢菌素, 抗菌活性强、抗菌谱广, 适用于敏感菌所致的全身严重感染, 如呼吸道、尿路、腹腔、皮肤软组织、骨骼、关节等感染。近年来, 关于头孢他啶导致不良反应的报道逐渐增多, 常见不良反应主要表现为神经毒性反应、消化道症状、药疹、药热、双硫仑样反应、过敏性反应、肾功能损害、凝血功能障碍等^[4-5]。

新生儿和小婴儿作为特殊的用药群体, 体内药物处置过程与其他年龄段儿童存在差异, 更不同于成人。新生儿、小婴儿一般不作为 I 期临床研究的对象, 目前常用的剂量折算方式用药不能保证治疗的有效性和安全性^[6-11], 因此, 探寻药物在新生儿和小婴儿的药动学特征是保证用药安全的前提。现将历年来国内外对头孢他啶在新生儿、小婴儿体内的药动学研究进展综述如下。

1 头孢他啶在新生儿和小婴儿体内的药动学特点

头孢他啶在成人及儿童体内的代谢规律符合二室开放模型, 该药在体内不代谢, 主要排泄途径为以原型经肾小球滤过随尿排出^[12-14]。新生儿、小婴儿因胎龄、年龄及其他生理病理因素影响, 药动学特征与成人及其他年龄段儿童有较大差异, 不符合一室、二室模型, 而这种差异在早产儿中表现得更为明显^[15-17]。头孢他啶在新生儿、小婴儿体内主要代谢途径尚不明确, 不同给药方案下的药动学参数差别较大。Boccazzi A 等^[18]将头孢他啶按日剂量 50 mg/kg 给药, 30 ~ 60 min 可完成后相分布, 肌肉注射给药的血药峰浓度为 (53.0 ± 22.4) μg/mL, 谷浓度为 (8.9 ± 5.6) μg/mL, 半衰期为 (3.8 ± 1.1) h; 静脉给药的血药峰浓度可达 (109 ± 19.9) μg/mL, 谷浓度为 (11.8 ± 4.1) μg/mL, $t_{1/2}$ 为 (4.7 ± 1.5) h。经静脉给药的血药峰浓度是肌肉注射的 2 倍。Quinet B 等^[19]发现, 头孢他啶按“30 mg/kg, q 12 h”经静脉给药后, 在新生儿、小婴儿中的消除半衰期为 1.9 ~ 5.0 h, 个体差异较

基金项目: 广西卫生和计划生育委员会自筹经费科研课题, 项目编号 Z2015186。

作者简介: 王宏虹 (1985.01 ~), 女, 硕士, 主管药师, 主要从事临床药学工作, E-mail: 269365342@qq.com。

通讯作者: 毛桂福 (1969.10 ~), 男, 硕士, 主任药师, 主要从事临床药学工作, E-mail: maogf2005@sina.com。