

# 左卡尼汀治疗新生儿血清 CK - MB 异常的效果评价\*

李颖, 崔其亮<sup>△</sup>, 谭小华, 张慧, 林黎黎

广州医学院第三附属医院新生儿科(广州 510150)

**【摘要】** 目的 探讨左卡尼汀对新生儿血清 CK - MB 水平的影响及其临床意义。方法 将血清 CK - MB 异常的新生儿 80 例分为 4 组: 大、小剂量左卡尼汀组分别予左卡尼汀注射液 0.15、0.1 g/(kg · d) 静脉滴注; 左卡尼汀联合果糖治疗组(复合药物组) 予左卡尼汀注射液 0.1 g/(kg · d) 静脉滴注及果糖二磷酸钠 0.16 g/(kg · d) 静脉注射; 果糖组予果糖二磷酸钠 0.16 g/(kg · d) 静脉注射 均 1 次/d。选取血清 CK - MB 水平正常的新生儿 20 例为对照组, 予一般支持对症治疗。治疗以 7 d 为 1 个疗程 所有新生儿自出生后即进入观察阶段。观察出生后第 1、3 及 7 天血清 CK - MB 的变化。结果 (1) 各组 7 d 内的血清 CK - MB 稳定下降率差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.71, P < 0.05$ ); 各组治愈率差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.27, P > 0.05$ )。 (2) 出生后第 3 天, 各组血清 CK - MB 水平较第 1 天均有下降, 各组下降程度比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。 (3) 出生后第 7 天, 各组均有部分新生儿的血清 CK - MB 值较第 3 天上升, 各组上升例数占本组总例数的百分比分别为小剂量左卡尼汀组 25%, 大剂量左卡尼汀组 15%, 果糖组 55%, 复合药物组 15%, 对照组 15%。 (4) 出生后第 7 天各组血清 CK - MB 较第 3 天下降的百分比均值差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。 (5) 出生后第 7 天各组患儿血清 CK - MB 水平差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 应用左卡尼汀能有效地降低新生儿异常的血清 CK - MB 水平, 且作用较应用果糖明显。

**【关键词】** 左卡尼汀; 肌酸磷酸激酶同工酶 MB; 心肌损害; 新生儿

新生儿可因多种原因发生心肌损害, 因目前国内外缺乏统一明确的新生儿心肌损害的诊断标准, 国内常以血清肌酸磷酸激酶(CK) 及其同工酶 MB(CK - MB) 作为判定心肌有无损伤及其程度的指标; 因 CK - MB 的特异性较高, 往往被作为主要的参考指标<sup>[1]</sup>。近年来, 随着国内外对左卡尼汀研究的不断深入, 其心肌保护作用得到了广泛的认同和探讨, 大量文献报道应用左卡尼汀治疗成人心力衰竭、缺血缺氧性心肌损伤等心脏疾病取得良好疗效<sup>[2]</sup>。但是左卡尼汀对新生儿心肌损害治疗作用的研究尚浅, 相关报道不多。本研究应用左卡尼汀对血清 CK - MB 异常的新生儿进行干预治疗, 旨在通过 CK - MB 这个心肌损害相对特异的指标探讨左卡尼汀对新生儿心肌的保护作用, 现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2009 年 10 月至 2010 年 9 月本院新生儿科收治血清 CK - MB 异常的新生儿 80 例, 所入选新生儿生后第 1 天出现血清 CK - MB 水平升高(CK - MB > 60 U/L)<sup>[1]</sup>, 伴或不伴血清 CK 增高。选取同期 CK - MB 水平正常的新生儿 20 例作为对照组, 该组新生儿生后 1 周内始终无 CK - MB 异常表现。排除出生史不详且非生后 1 d 内转入我科的新生儿; 排除入院后 1 周内诊断为先天性心脏病的患儿及由外院转入、用药史不详的患儿。CK - MB 异常的 80 例新生儿分为 4 个观察组, 每组 20 例, 各组治疗前性别、胎龄、早产儿比例、窒息发生率比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 各组一般情况比较

组别	男	女	胎龄 [ $\bar{x} \pm s$ ] 周]	早产	足月	轻度窒息	重度窒息
小剂量左卡尼汀组	8	12	35.1 ± 3.1	12	5	9	0
大剂量左卡尼汀组	10	10	35.0 ± 2.6	17	3	10	1
果糖组	7	13	35.2 ± 3.5	15	5	10	1
复合药物组	11	9	35.0 ± 3.3	17	3	8	1
对照组	7	13	35.0 ± 3.3	14	6	8	1

**1.2 方法** 对照组给予一般支持对症治疗。观察组在常规治疗基础上, 分别给予 7 d 为 1 个疗程的不同干预方案: 小剂量左卡尼汀组予左卡尼汀注射液(批号: 0001612, 1 g/5 mL) 0.1 g/(kg · d) 静脉滴注; 大剂量左卡尼汀组予左卡尼汀注射液 0.15 g/(kg · d) 静脉滴注<sup>[3-4]</sup>; 左卡尼汀联合果糖治疗组(复合药物组) 予左卡尼汀注射液 0.1 g/(kg · d) 及果糖二磷酸钠(批号

100118, 50 mL/瓶) 0.16 g/(kg · d) 静脉滴注; 果糖组予果糖二磷酸钠 0.16 g/(kg · d) 静脉注射。均 1 次/d。

**1.3 观察指标** 抽取入组新生儿静脉血 3 mL, 3 000 r/min 离心 5 min 分离血清, 采用免疫抑制法检测患儿入院第 1 天(即用药前) 及第 3、7 天血清 CK - MB 水平, 由我院检验科完成。

**1.4 疗效评价** (1) 治愈: 1 个疗程后血清 CK - MB 降至正常(< 60 U/L), 各组治愈率 = 各组治愈的例数/本组总例数 × 100%; (2) 稳定: 治疗过程中血清 CK - MB 水平持续稳定下降, 各组持续下降率 = 各组血清

\* 广州市医药卫生科技计划项目(编号: 2007 - YB - 175)

<sup>△</sup>通信作者。E-mail: cuiqiliang@21cn.com

CK - MB 持续下降例数 / 本组总例数 × 100%。第 3 天 CK - MB 下降程度 = (第 1 天 CK - MB 值 - 第 3 天 CK - MB 值) / 第 1 天 CK - MB 值, 第 7 天 CK - MB 下降程度 = (第 3 天 CK - MB 值 - 第 7 天 CK - MB 值) / 第 3 天 CK - MB 值。

1.5 统计学方法 采用 Stata 11.0 软件, 各组间率的比较采用 R × C 表的卡方检验, 各组自治疗前后血清 CK - MB 水平的比较采用配对设计的 t 检验, 多组间血清 CK - MB 水平的比较及多组间 CK - MB 下降百分比的比较均采用方差分析和 LSD - t 检验。

### 2 结果

2.1 各组用药 7 d 后情况 各组治愈率差异无统计学意义 (P > 0.05), 果糖组患儿血清 CK - MB 稳定下降率低于其他各组, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。见表 2。

表 2 各组治愈率及稳定下降率比较 %

项目	治愈率	稳定下降率	第 7 天 CK - MB 上升率
小剂量左卡尼汀组	95	75	25
大剂量左卡尼汀组	95	85	15
果糖组	75	45	55
复合药物组	95	85	15
对照组		85	15
P 值	>0.05	<0.05	<0.05

2.2 各组不同时点血清 CK - MB 水平及比较 出生后第 3 天各组血清 CK - MB 水平较第 1 天均有下降, 各组下降程度比较差异有统计学意义 (P < 0.05)。出生后第 7 天果糖组患儿的血清 CK - MB 水平高于其他各组, 差异具有统计学意义 (P < 0.05)。见表 3。

表 3 各组不同时点血清 CK - MB 水平及比较 (x̄ ± s) U/L

项目	出生后第 1 天	出生后第 3 天	出生后第 7 天
小剂量左卡尼汀组	183.65 ± 183.7	60.85 ± 43.6	34.25 ± 14.2
大剂量左卡尼汀组	165.90 ± 127.8	52.05 ± 20.4	34.95 ± 18.6
果糖组	165.42 ± 110.4	48.55 ± 20.5	57.21 ± 40.1
复合药物组	166.25 ± 113.2	48.55 ± 20.3	37.05 ± 13.7
对照组	47.15 ± 10.2	40.04 ± 9.1	33.7 ± 10.9
P 值	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 各组用药后不同时间点血清 CK - MB 下降百分比 各组患儿生后第 3 天血清 CK - MB 水平与第 1 天下降百分比水平比较差异有统计学意义 (P < 0.05)。各组患儿生后第 7 天血清 CK - MB 水平与第 3 天下降百分比比较差异有统计学意义 (P < 0.05)。见表 4。

表 4 各组不同时点血清 CK - MB 下降百分比比较 (x̄ ± s) %

项目	第 3 天较第 1 天 下降数值百分比	第 7 天较第 3 天 下降数值百分比
小剂量左卡尼汀组	59 ± 23	48 ± 21
大剂量左卡尼汀组	55 ± 26	36 ± 18
果糖组	67 ± 19	22 ± 18
复合药物组	58 ± 29	28 ± 21
对照组	18 ± 12	23 ± 18
P 值	<0.05	<0.05

### 3 讨论

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, 其机制包括缺氧产生氧自由基直接损害心肌细胞, 再灌注损伤引起心肌细胞坏死、细胞凋亡和钙内流及钙超载, 而能量代谢障碍是心肌细胞损伤的重要环节。传统保护心脏药物是 1,6 - 二磷酸果糖, 这是因为新生儿的心脏主要通过糖无氧酵解和有氧氧化来供能, 而 1,6 - 二磷酸果糖除了直接作为供能的代谢底物外, 还能增强磷酸果糖激酶和丙酮酸激酶的活性, 促进糖代谢, 增加 ATP 生成量。除此之外, 它还能促进钾离子内流, 增加细胞内钾浓度, 阻止钙超载; 稳定细胞膜和溶酶体膜, 保持其完整性; 抑制氧自由基和组织胺的释放, 有抗脂质过氧化作用, 具有较为理想的心肌保护作用<sup>[5-6]</sup>。

左卡尼汀是近些年才兴起的保护心肌药物。左卡尼汀即肉毒碱, 它是肉碱脂酰肉碱转位酶、肉碱脂酰转移酶 I、II 的辅助因子, 是长链脂酰辅酶 A 通过线粒体内膜到达氧化部位的必需物质, 通过促进其氧化分解, 为心肌细胞等机体细胞提供能量。其保护心脏的可能机制除了促进脂肪酸氧化代谢以外, 还可能包括: 抑制细胞内钙超载, 降低细胞内钠离子水平, 从而达到保护心肌的作用。缺氧条件下, 通过维护线粒体酶琥珀酸脱氢酶、细胞色素氧化酶活性, 改善线粒体的能量代谢, 从而降低心肌细胞的缺氧程度。左卡尼汀还在缓解氧化应激、减少脂质过氧化中均具有明显的保护作用, 当左卡尼汀缺乏时, 自由基的清除能力降低, 自由基堆积使心肌机械功能和代谢功能受损<sup>[7-8]</sup>。

国内外应用左卡尼汀治疗成年动物和成人心脏损伤后能量代谢紊乱及心肌细胞损伤取得了良好疗效, 推测与成人心肌细胞主要依靠脂肪酸氧化供能有关。但由于新生儿出生后是由糖代谢供能逐渐转变为脂肪代谢供能的, 换句话说说短期内糖代谢供能仍占主导地位, 所以对于它纠正新生儿心肌损伤后能量代谢紊乱的能力长时间受到忽视, 并未引起广泛的探索和研究。近几年有研究表明, 缺血 - 再灌注后心肌细胞存在脂肪酸代谢能力受损, 给予新生儿的受损心脏补充左卡尼汀, 亦能起到良好的心肌保护作用, 提示左卡尼汀作为脂肪酸代谢的必要物质, 不仅对成人心脏有重要作用, 对新生儿和新生老鼠的心脏也有重要的保护作用, 这可能与它不仅促进脂肪酸氧化供能以外, 还能促进糖氧化供能有关。具体机制可能是: 通过协助脂肪酸进入线粒体氧化, 提供了游离的 CoA 从而促进三羧酸循环; 消除了长链 acyl - CoA 对腺嘌呤核苷酸穿过线粒体内膜的限制; 降低 acyl - CoA/CoA 比例从而刺激丙酮酸脱氢酶的活性, 最后促进了糖的氧化和供能<sup>[9-10]</sup>。

本研究结果显示, 左卡尼汀可使新生儿升高的血

清 CK-MB 有效下降,且效果明显好于果糖组,体现在平均治愈率高,7 d 内血清 CK-MB 持续稳定下降的新生儿所占总例数的百分比高,心酶在 3 d 后复升的例数少,以及治疗第 7 天血清 CK-MB 数值与出生时血清 CK-MB 正常的患儿在生后第 7 天血清 CK-MB 数值较果糖更为接近。提示左卡尼汀可更快速有效地降低异常的心酶,起到保护心肌的作用。推测可能机制如 SHINTARO 等<sup>[9-10]</sup>指出的,心肌损伤时单纯糖代谢供能不足以满足机体的需要,需要脂肪氧化供能的参与及左卡尼汀可以在促进脂肪酸氧化供能的基础上促进糖的氧化代谢,从而发挥更稳定强大的供能潜力,这与盛俞等<sup>[8]</sup>的研究结果一致。

本研究设计给予大剂量左卡尼汀组及左卡尼汀联合果糖组这两个观察组,与小剂量左卡尼汀组一样有良好的治愈率,且大剂量左卡尼汀组未发生不良反应,第 7 天 CK-MB 亦比较接近对照组患儿。但是从长远来看,效果可能好于小剂量左卡尼汀组。从本研究数据不难看出,即使是出生时 CK-MB 正常的新生儿,生后 7 d 内有 15% 的概率会升高,如果不给予有效处理,同时又出现了病情的波动,可能对心肌造成损伤。对于这部分新生儿,大剂量左卡尼汀组和复合药物组可以发挥更稳定的心肌保护作用,体现在他们的稳定下降率比小剂量组高,具体的机制和真实性有待进一步的研究和探讨。

针对左卡尼汀对新生儿心肌损伤的保护作用逐渐被认识,但尚缺乏大量的临床研究,以及直接对比左卡尼汀和果糖对新生儿心肌保护作用的文献还很少的现状,本研究选取我院 1 年内新生儿科收治的患儿共 100 例,给予左卡尼汀的干预治疗,并尝试几种新的给药方法(大剂量给药及左卡尼汀联合果糖给药),试图寻找更有效且合适的治疗方式,取得了良好的疗效。但是由于各种原因未能进行对显示心肌损害特异性更强的其他指标如肌钙蛋白、肌红蛋白等的检测,以及未能对

每例 CK-MB 异常新生儿予以床旁心电图和心脏彩超等检查以更好地把握他们存在心肌损伤证据及进行治疗效果的评价<sup>[11]</sup>。另外,本研究的例数还尚少,可能对研究结果有一定的影响。在后续的研究中将尽力弥补上述的不足,寻求更有意义的治疗方法。

#### 参考文献

- [1] 舒慧珠,冯小三,冯养槐,等. 新生儿窒息与多脏器损害的临床观察:附 168 例分析[J]. 临床儿科杂志,2000,18(1): 38-40.
- [2] 向道康,孙宗全. 左-卡尼汀对体外循环心瓣膜替换术的心肌保护作用[J]. 中华医学杂志,2003,83(21): 1887-1890.
- [3] BORUM P R. Carnitine in parenteral nutrition[J]. Gastroenterology, 2009,137(5): 129-134.
- [4] BAIN M A, MILNE R W, EVANS A M. Disposition and metabolite kinetics of oral L-carnitine in humans[J]. J Clin Pharmacol, 2006,46(10): 1163-1170.
- [5] XIE J, ZENG Q, WANG L. The Protective effect of L-carnitine on ischemia-reperfusion heart[J]. J Huazhong Univ Sci Technology Med Sci, 2006,26(2): 188-191.
- [6] 薛国昌. 1,6-二磷酸果糖联用维生素 C 佐治一氧化碳中毒并发心肌损害的临床研究[J]. 临床儿科杂志,2008,26(1): 64-66.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] SAKAMOTO T, AOKI M, IMAI Y, et al. Carnitine affects fatty acid metabolism after cardioplegic arrest in neonatal rabbit hearts[J]. Ann Thorac Surg, 2001,71(2): 648-653.
- [10] NEMOTO S, AOKI M, DEHUA C, et al. Effects of carnitine on cardiac function after cardioplegic ischemia in neonatal rabbit hearts[J]. Ann Thorac Surg, 2001,71(1): 254-259.
- [11] 杨思源. 小儿心脏病学[M]. 3 版,北京:人民卫生出版社,2005: 401-407.

(收稿日期:2011-05-05 编辑:罗劲娜)

## 外文字母大小写

1. 需要大写的英文字母:(1)来源于人名的单位首字母,如单位 Pa、Gy、Hz 等。(2)化学元素符号首字母,如 Cl、Fe 等。(3)西方人的名字、姓及头衔的首字母。(4)表示  $10^6$  (包括) 因素的词头符号,共有 M( $10^6$ )、G( $10^9$ )、T( $10^{12}$ )、P( $10^{15}$ )、E( $10^{18}$ )、Z( $10^{21}$ )、Y( $10^{24}$ ) 7 个。(5)名词术语的缩写词,如 RBC、WBC、DNA 等。(6)参考文献中文题、刊名的首字母。(7)以人名或地名命名的疾病、病原体等的名称,如 Hodgkin disease 等。(8)位于大标题、副标题、小标题、图题、表题及位于句首的希腊字母后的英文词首字母。(9)组织、机构、协会、会议、图书等名称每一个英文实词的首字母需大写,如: The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project(NSABP)。(10)试验名称,例如: HERA 试验(Herceptin Adjuvant trial)。如试验为特指发明者,则之后的试验单词要首字母大写。

2. 需要小写的英文字母:(1)计量单位的符号,除了以人名命名的单位符号的首字母以及升(L)、国际单位(IU)等少数符号以外,一律小写。(2)中译名后的普通名词原文,如前列腺素(prostaglandin)等。(3)药物的通用名和化学名及生物活性物质的名称。首字母不用大写。如:曲妥珠单抗(herceptin)、拉帕替尼(lapatinib)。(4)法国人和德国人姓名中的附加词,法文如 de、la、le 等和德文的 von、am、der 等。(5)虚词,如 and 等。(6)表示  $10^3$  以下(含)因素的词头符号,如 k( $10^3$ )、h( $10^2$ )、da( $10^1$ )、d( $10^{-1}$ )、c( $10^{-2}$ )、m( $10^{-3}$ )、μ( $10^{-6}$ )、n( $10^{-9}$ )、p( $10^{-12}$ )、f( $10^{-15}$ )、a( $10^{-18}$ )、z( $10^{-21}$ )、y( $10^{-24}$ ) 等。

本刊编辑部