

# 左卡尼汀对慢性心力衰竭患者心功能的影响\*

向媛媛 彭建强<sup>△</sup> 郭莹 童杏 曹明花

(湖南师范大学第一附属医院 湖南省人民医院心血管内科 湖南长沙 410005)

**摘要 目的** 探讨左卡尼汀辅助治疗慢性心力衰竭的疗效及其安全性。**方法** 选取我科慢性心力衰竭住院患者 60 例,随机分为左卡尼汀治疗组和对照组。两组均接受利尿剂、洋地黄等常规抗心衰治疗,左卡尼汀治疗组在常规治疗基础上加用左卡尼汀 3g/次,每天一次,连续静脉注射 7 d。治疗前后测定和比较两组患者的血清半乳糖凝集素 3 和脑钠尿肽(BNP)水平、6 min 最大步行距离(6MWT)、左室射血分数(LVEF)及心功能。**结果** 治疗前,两组 Galectin-3、BNP 水平、LVEF、6 min 最大步行距离比较均无统计学差异( $P>0.05$ )。治疗后,两组 Galectin-3、BNP 水平均分别显著低于治疗前,而 LVEF、6 min 最大步行距离均分别显著高于治疗前,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),且左卡尼汀治疗组 Galectin-3、BNP 水平显著低于对照组,而 LVEF、6 min 最大步行距离显著高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,左卡尼汀治疗组和对照组的治疗总有效率分别为 96.7%和 80%,左卡尼汀治疗组显著高于对照组( $P<0.05$ )。两组不良反应的发生情况比较无明显统计学差异( $P>0.05$ )。**结论** 常规治疗的基础上联合左卡尼汀可以显著改善心衰患者的心功能,增加其运动耐量,改善患者的预后,且无明显不良反应,值得在临床上推广应用。

**关键词** 心力衰竭;左卡尼汀;半乳糖凝集素 3;6 min 步行试验;心功能

中图分类号 R541.6 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2013)15-2914-04

## Effect of L-carnitine on the Cardiac Function of Patient with Chronic Heart Failure\*

XIANG Yuan-yuan, PENG Jian-qiang<sup>△</sup>, GUO Ying, TONG Xing, CAO Ming-hua

(Department of Cardiology, the Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha, Hunan, 410005, China)

**ABSTRACT Objective:** To explore the efficacy and security of L-carnitine on the cardiac function of patients with chronic heart failure. **Methods:** 60 hospitalized patients of chronic heart failure in our department were selected and randomly divided into the treatment group and control group. Both groups received the conventional treatment including diuretics, and digitalis, etc. The treatment group was assigned to the dosage of L-carnitine 3 g per day intravenously for the seven days on the basis of the conventional therapy. The Galectin-3 and brain natriuretic peptide (BNP) concentration, 6 min maximum walking distance, left ventricular ejection fraction(LVEF) and heart function before and after treatment were measured and compared in both two groups. **Results:** Before treatment, no significant difference was found in the serum Galectin-3 and BNP levels, LVEF, 6 min maximum walking distance between two groups ( $P>0.05$ ). After treatment, the serum Galectin-3 and BNP levels of both groups were significantly lower than those before treatment, respectively; while LVEF and 6 min maximum walking distance were respectively higher than those before treatment ( $P<0.05$ ). Moreover, the serum levels of Galectin-3, BNP were significantly lower in the L-carnitine group than those of the control group, while LVEF and 6min maximum walking distance were markedly higher than those of the control group ( $P<0.05$ ). The total efficiency of L-carnitine group and control group were respectively 96.7% and 80%, which was significantly higher in the L-carnitine group than that of the control group ( $P<0.05$ ). No statistically significant difference of was observed in the occurrence of adverse reactions between two groups( $P>0.05$ ). **Conclusion:** Conventional treatment combined with L-carnitine could significantly improve the cardiac function, increase the exercise capacity and improve the prognosis of patients with chronic heart failure with no obvious adverse reactions, and is worthy of clinical application.

**Key words:** Heart failure; L-carnitine; Galectin-3; 6-MWT; Cardiac function

**Chinese Library Classification:** R541.6 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2013)15-2914-04

### 前言

慢性心力衰竭(chronic cardiac failure, CHF)是各种器质性心脏病的终末期表现,其发病率随着年龄的增长而不断升高,

西方国家成年人心力衰竭的发生概率为 1~2%,而 65 岁以上老年人的发病率则达 6~10%<sup>[1]</sup>。慢性心衰的死亡率高、预后差,特别是心功能(NYHA 分级)III、IV 级的患者。近年来有研究表明,心肌能量代谢障碍在心力衰竭的发病机制中起非常重要的作

\* 基金项目 国家自然科学基金项目(30570073)

作者简介 向媛媛(1987-)女 硕士研究生 研究方向 心血管疾病 电话 :18373138409 E-mail :363922412@qq.com

△通讯作者 彭建强 电话 :13507426900 E-mail pengjq@gmail.com

(收稿日期 2013-01-17 接受日期 2013-02-15)

用 因此改善心肌细胞能量代谢障碍成为治疗慢性心力衰竭的新方法<sup>[2]</sup>。脂肪酸代谢是心肌细胞主要的能量来源,左卡尼汀是脂肪酸代谢的重要参与因子,主要可促进脂肪酸 $\beta$ -氧化过程中长链脂肪酸的转运,以供应机体能量。有研究表明,心衰时心肌细胞内的左卡尼汀水平显著降低,脂肪酸 $\beta$ 氧化明显受限。Galectin-3 是半乳糖凝集素家族中的一员,有研究表明其通过炎症反应参与心衰的发生发展。张丽苇<sup>[3]</sup>等发现与健康对照组相比,心功能 I、II 级的心衰患者 Galectin-3 水平明显升高,心衰各亚组之间 Galectin-3 水平有显著性差异,表明 Galectin-3 在一定程度上可反映心功能的恶化程度。本研究通过外源性补充左卡尼汀治疗慢性心力衰竭患者,观察其临床疗效及对血清 Galectin-3 水平的影响,旨在探讨左卡尼汀治疗慢性心力衰竭的临床效果及血清 Galectin-3 水平对评估心力衰竭疗效的临床价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2011 年 8 月至 2012 年 8 月在湖南省人民医院心血管内科病房住院的慢性中重度心力衰竭患者 60 例,经湖南省人民医院伦理委员会批准,并签署知情同意书。将 60 例慢性中重度心力衰竭患者(NYHA 分级 III-IV 级,难治性终末期心衰患者除外)随机分为左卡尼汀治疗组和对对照组,每组各 30 例。基础疾病为缺血性心肌病和扩张型心肌病,LVEF $\leq$ 45%,预期住院时间超过 7 天。排除标准:急性心肌梗死、瓣膜性心脏病、机械性梗阻、心包疾病、心肌淀粉样变、严重心律失常、血液动力学不稳定、急性肺栓塞、慢性阻塞性肺疾病、严重贫血(Hb $\leq$ 60g/L)、癫痫,3 个月内接受 PCI、CABG;严重肝肾功能不全、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、一个月内曾经接受过左卡尼汀治疗、合并严重脑卒中(危及生命)、药物、酒精滥用者,对左卡尼汀及其衍生物过敏者。

### 1.2 治疗方法

对照组予利尿剂、扩血管药物、洋地黄及血管紧张素转换

酶抑制剂等常规抗心衰药物治疗,治疗组在此基础上加用左卡尼汀(意大利 Sigma-taus P.A 生产)3g/次,每天一次,连续静脉注射 7 d。

### 1.3 血清半乳糖凝集素 3 的测定

患者在治疗前和停药后 24 小时内抽静脉血 5 mL,3000 rpm 离心 10 min,取上清至 EP 管,-20 $^{\circ}$ C 保存,待统一检测。人(Human)Galectin-3 ELISA 检测试剂盒由美国 R&D 公司提供,检测按照试剂盒说明书要求进行。

### 1.4 6 min 步行试验

让所有入选的慢性心衰患者在治疗前后都沿平直走廊尽可能快行走,测定 6 min 内能走的最大距离。治疗前后分别进行 4 次,如果 4 次步行距离的差异在 10%以内,取 4 次的平均值,若超过 10%则再增加 1 次。6 min 最大步行距离在 150~425 m 之间为入选标准。

### 1.5 疗效评定标准

显效:临床主要症状、体征明显好转,心功能改善 II 级或以上;有效:症状、体征好转,心功能改善 I 级或以上;无效:心功能改善不明显或症状、体征无好转,甚至病情恶化。

### 1.6 统计学方法

本研究采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析,计量资料用(均值 $\pm$ 标准差)表示,每组治疗前后比较采用配对 t 检验,两组间比较采用成组 t 检验,计数资料(率表示)采用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床基本特征比较

左卡尼汀组 30 例,男 19 例,女 11 例,年龄 58~81 岁,平均(67.18 $\pm$ 9.08)岁。对照组 30 例,男 16 例,女 14 例,年龄 51~78 岁,平均(63.72 $\pm$ 10.25)岁。两组患者的年龄、性别、高血压、血脂异常、糖尿病以及 NYHA 分级等方面比较无统计学差异( $P > 0.05$ ),具有可比性(见表 1)。

表 1 两组患者一般临床资料的比较

Table 1 Comparison of the general clinical data between two groups

Groups	L-carnitine group	Contorl group
Age(years)	67.18 $\pm$ 9.08	63.72 $\pm$ 10.25
Sex(male/female)	19/11	16/14
Hypertension(%)	39.29	41.56
Dyslipidemia(%)	36.98	38.57
Diabetes(%)	20.16	19.68
NYHA Classification (III/IV)	23/7	20/10

Note: L-carnitine group compared with contorl group,  $P > 0.05$ .

### 2.2 两组治疗前后的 Galectin-3、BNP、LVEF、6min 最大步行距离的测定结果比较

治疗前,两组 Galectin-3、BNP 水平、LVEF、6min 最大步行距离比较均无统计学差异。治疗后,两组 Galectin-3、BNP 水平均分别低于治疗前,而 LVEF、6min 最大步行距离均分别显著

高于治疗前,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),且 L-carnitine 组 Galectin-3、BNP 水平显著低于对照组,而 LVEF、6 min 最大步行距离显著高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 2.3 两组治疗后的临床疗效比较

治疗后,对照组 30 例患者中,14 例显效,10 例有效,6 例

无效,治疗总有效率为 80%,而 L-carnitine 组 30 例患者中,18 例显效,11 例有效,1 例无效,治疗总有效率为 96.7%,显著高于对照组(P<0.05)。

表 2 两组治疗前后 Galectin-3、BNP、LVEF、6min 最大步行距离的测定结果比较

Table 2 Comparison of the results of Galectin-3, BNP, LVEF, 6 min maximum walking distance before and after treatment between two groups

Groups	Control group		L-carnitine group	
	Pretreatment	Posttreatment	Pretreatment	Posttreatment
Galectin-3(ng/L)	41.80± 6.59	34.18± 5.13	43.63± 7.96	28.59± 4.37
BNP(pg/ml)	15191.47± 7320.65	9420.38± 3131.07	14030.63± 6675.19	5730.82± 2809.39
LVEF(%)	36.43± 5.29	40.23± 5.87	37.12± 4.81	43.94± 6.28
6MWT(m)	179± 21	338± 36	186± 18	363± 32

Note: The two groups after treatment respectively compared with before treatment, there were significant differences, P<0.05. L-carnitine group posttreatment compared with control group pretreatment, the differences were statistically significant, P<0.05.

表 3 两组临床疗效的比较

Table 3 Comparison of the clinical efficacy between two groups

Groups	n(case)	Markedly effective	Effective	Ineffective	Efficient(%)
L-carnitine group	30	18	11	1	96.7*
Control group	30	14	10	6	80

Note: \* P<0.05 compared with the control group.

### 2.4 两组不良反应发生情况的比较

两组患者治疗前后血常规、电解质、肝肾功能等常规生化检查均无明显异常改变,使用常规抗心衰药物或在前者基础上加用左卡尼汀治疗后均未出现明显毒副作用,无退出者。

### 3 讨论

心脏是一个高耗能、高耗氧的器官,心肌细胞所需能量主要由脂肪酸 β 氧化提供,乳酸、氨基酸代谢是心肌能量来源的次要方式<sup>[4]</sup>。越来越多的研究表明心肌能量代谢异常可以引起心脏舒缩功能障碍以及促进心脏重构,在心力衰竭发生中扮演重要角色。Van Bilsen 等<sup>[5]</sup>提出了衰竭心肌代谢重构的概念,即心力衰竭发生时心肌葡萄糖、脂肪酸等代谢异常致心肌能量代谢方式发生改变,最终引起心脏正常组织结构消失和功能下降。心衰时心肌细胞往往处于缺血缺氧的状态,使得主要能量来源的脂肪酸 β 氧化受到明显抑制,心肌内毒碱水平降低,导致游离脂肪酸及脂酰 CoA 在胞浆内堆积,ATP 生成减少,损害细胞膜的稳定并抑制多种酶的活性,使心肌细胞损伤、甚至坏死。改善心衰心肌细胞的脂肪酸代谢有利于纠正心衰心肌的能量代谢紊乱<sup>[6]</sup>。

左卡尼汀是 1905 年在肉提取物中得到的小分子氨基酸衍生物,对哺乳动物能量代谢而言是不可或缺的重要调节因子,主要参与调节机体的脂肪酸代谢,是脂肪酸 β 氧化的重要辅助因子,参与转运长链脂肪酸进入线粒体内使其参与 β 氧化。心力衰竭时,左卡尼汀可以减轻脂酰 CoA 等有害物质的堆积对丙酮酸脱氢酶和腺核苷酸转位酶的抑制,促使心脏能量代谢回到有氧氧化,提高 ATP 水平,有利于改善心肌细胞的能量代谢。有研究显示心衰患者心肌细胞内的左卡尼汀水平显著降

低,而且降低水平与心衰严重程度呈正关联<sup>[7]</sup>。许多临床研究均表明丙酰左卡尼汀等左卡尼汀类似物都有抗缺血作用,能够增加心功能 III、IV 级心衰患者的运动耐量,甚至可以逆转心脏重构<sup>[8]</sup>。因此,补充外源性左卡尼汀可以使心衰心肌的能量代谢从糖酵解转向有氧氧化,减少毒性脂类代谢产物的堆积,能够减轻心肌损伤,保护心脏功能。

6 min 步行试验是一项用以评定慢性心衰患者的运动耐力的简单易行、安全、方便的试验,能反映患者的日常活动量,评价心脏的储备功能及药物治疗的疗效,评估心衰的严重程度和判断患者预后。BNP 是在心室壁张力增加时释放出的一种心脏神经激素,是心脏容量负荷指标,能够反映心室收缩功能,ACC/AHC、ESC 以及中国心衰指南都高度肯定了 BNP 诊断心力衰竭的临床价值及地位。有文献报道 BNP 是一种灵敏性高和特异性强的鉴别诊断指标,其血浆水平与呼吸功能无直接联系<sup>[9]</sup>。但 BNP 水平受诸多因素影响,且其与心衰疾病本身的进展无相关性。2011 年 5 月丹麦哥本哈根希勒罗德大学医院 Morten Schou 教授对证实为高危心衰患者(用 NT-proBNP 进行分层)进行随访研究发现,监测 NT-proBNP 水平并不能改善患者的长期临床结局<sup>[10]</sup>。半乳糖凝集素-3 是一种主要由巨噬细胞激活分泌的可溶性 β- 半乳糖苷结合蛋白,近年来作为一种新的心衰生物标记物被提出<sup>[11]</sup>,主要通过介导纤维母细胞的激活及巨噬细胞的浸润,参与心衰的病理生理过程<sup>[12]</sup>。有研究表明,在大鼠心力衰竭模型上发现 Galectin-3 的表达明显上调,并且与心室重构有关<sup>[13]</sup>,是心力衰竭预后的独立预测因子<sup>[14]</sup>,特别是对短期预后(60 d)的预测性最强<sup>[15]</sup>,这表明高水平的 Galectin-3 患者近期预后差。Sharma 等<sup>[16,17]</sup>发现 Galectin-3 是最具有差异性的调控基因,小鼠未发生心力衰竭前就已明显升高。另外,还



大量的动物实验发现 ,Galectin-3 与心力衰竭发生发展是密切相关的。因此 联合检测 BNP、Galectin-3 水平可能有助于更早识别心力衰竭高危患者及诊断心力衰竭 ,利于早期干预及疾病监测 改善患者的预后 降低死亡率。本实验结果表明 左卡尼汀辅助治疗可以显著提高 CHF 患者的疗效 ,改善患者的心功能且明显降低患者的 Galectin-3、BNP 水平 ,明显提高 6 min 最大步行距离 ,且效果较常规治疗有更为明显。

总之 本研究结果表明左卡尼汀辅助治疗可显著改善心衰患者的心功能 增加慢性患者的运动耐量 ,且无明显不良反应 ,值得在临床上推广应用。

#### 参考文献(References)

- [1] Follath F, Cleland JG, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial [J]. *Lancet*, 2002,360(9328):196-202
- [2] Tian R. Understanding the metabolic Phenotype of heart disease [J]. *Heart Metabolism*, 2006,32:5-8
- [3] 张丽苇,卢新政,李兵.外周血 Apelin-12 及 Galectin-3 与慢性心力衰竭的关系 [J]. *广东医学*, 2009, 30(11): 1706-1708  
Zhang Li-wei, Lu Xin-zheng, Li Bing. The relationship between the blood level of Apelin-12, Galectin-3 and chronic heart failure [J]. *Guangdong Medical Journal*, 2009,30(11):1706-1708
- [4] Tuunanen H, Knuuti J. Metabolic remodelling in human heart failure [J]. *Cardiovasc Res*, 2011,90(2):251-257
- [5] Van Bilsen M, Smeets PJ, Gilde AJ, et al. Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac burn-out syndrome? [J]. *Cardiovasc Res*, 2004,61(2):218-226
- [6] Hoppel C. The role of carnitine in normal and altered fatty acid metabolism [J]. *Am J Kidney Dis*, 2003,41(Suppl 4):2-4
- [7] 殷广富,王咏梅,张家优,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  
Yin Guang-fu, Wang Yong-mei, Zhang Jia-you, et al. Determination and clinical meaning of the plasma free carnitine in patient with chronic congestive heart failure [J]. *Clinical Medicine of China*, 2002, 18(5):410-411
- [8] Mingorance C, Rodriguez R, Justo ML, et al. Critical update for the clinical use of L-carnitine analogs in cardio-Metabolic disorders [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2011,7:169-176
- [9] 樊冠桥,何建桂,陈艺莉,等.重组人脑利钠肽对大鼠心肌梗死后心室重构及功能的影响 [J]. *中华心血管病杂志*, 2008, 36(12): 1097-1100  
Fan Guan-qiao, He Jian-gui, Chen Yi-li, et al. The effect of recombinant human brain natriuretic peptide for cardiac function and ventricular remodeling in rats after myocardial infarction [J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2008,36(12):1097-1100
- [10] Dr. Morten Schou and Dr. C. Michael Gibson present: NT-proBNP Stratified Long-term Follow-up in Outpatient Heart Failure Clinics: A Prospective Randomized Multicenter Trial in Danish Heart Failure Clinics Network at ACC 2011
- [11] De Boer R A, Voors A A, Muntendam, et al. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression [J]. *Eur J Heart Fail*, 2009,11:811-817
- [12] Rudolf A, De Boer, van Veldhuisen, et al. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2010,7(1):1-8
- [13] Sharma U, Rhaleb NE, Pokharel S, et al. Novel anti-inflammatory mechanisms of N-Acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro in hypertension-induced target organ damage [J]. *Am J Physiol*, 2008,294(3):H1226-1232
- [14] Kimmenade RR, Januzzi JL, Ellinor PT, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure [J]. *Am Coll Cardiol*, 2006,48(6):1217-1224
- [15] Lin Y H, Lin L Y, Wu Y W, et al. The relationship between serum galectin-3 and serum markers of cardiac extracellular matrix turnover in heart failure patients [J]. *Clin Chim Acta*, 2009,409:96-99
- [16] Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction [J]. *Circulation*, 2004,110(19):3121-3128
- [17] Schroen B, Heymans S, Sharma U, et al. Thrombospondin-2 is essential for myocardial matrix integrity: increased expression identifies failure prone cardiomy hypertrophy [J]. *Cir Res*, 2004,95(5):515-522
- [17] Jin D, Wu Y, Zhao L, et al. Atorvastatin reduces serum HMGB1 levels in patients with hyperlipidemia [J]. *Exp Ther Med*, 2012,4(6):1124-1126
- [18] Olorunnisola OS, Bradley G, Afolayan AJ. Protective Effect of *Tulbaghia violacea* Harv. on Aortic Pathology, Tissue Antioxidant Enzymes and Liver Damage in Diet-Induced Atherosclerotic Rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2012,13(10):12747-12760
- [19] Quintavalle C, Fiore D, De Micco F, et al. Impact of a high loading dose of atorvastatin on contrast-induced acute kidney injury [J]. *Circulation*, 2012,126(25):3008-3016
- [20] Watanabe T, Yasutaka Y, Nishioku T, et al. Atorvastatin stimulates neuroblastoma cells to induce neurite outgrowth by increasing cellular prion protein expression [J]. *Neurosci Lett*, 2012,531(2):114-119
- [21] Fan Y, Yang S, Zhang X, et al. Comparison of cardioprotective efficacy resulting from a combination of atorvastatin and ischemic post-conditioning in diabetic and non-diabetic rats [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2012,39(11):938-943
- [22] Fuhrmeister J, Tews M, Kromer A, et al. Prooxidative toxicity and selenoprotein suppression by cerivastatin in muscle cells [J]. *Toxicol Lett*, 2012,215(3):219-227
- [23] Giordano A, Romano S, Nappo G, et al. Atorvastatin Sensitises Vascular Smooth Muscle Cells, but not Endothelial Cells, to TNF- $\alpha$ -induced Cell Death [J]. *Curr Pharm Des*, 2012,18(38):6331-6338

(上接第 2942 页)