

左卡尼汀对扩张型心肌病患者体内卡尼汀群的代谢影响[△]

李盛楠^{1,3*}, 荆凡波^{3#}, 夏蕴秋¹, 郭琳琳², 孙振龙⁴, 韩志武³, 隋忠国³, 王春波¹(1.青岛大学医学院药理学教研室, 山东青岛 266071; 2.青岛大学医学院附属心血管病医院, 山东青岛 266003; 3.青岛大学医学院附属医院, 山东青岛 266003; 4.山东省莱阳卫生学校内科教研室, 山东烟台 265200)

中图分类号 R542.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)04-0325-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.04.13

摘要 目的:探讨左卡尼汀注射液在扩张型心肌病(DCM)患者体内的代谢情况。方法:将100例DCM患者随机均分为治疗组和对照组,2组患者均给予常规治疗。治疗组在常规治疗基础上将左卡尼汀注射液2.0 g加入0.9%氯化钠注射液20 ml中稀释后静脉推注, bid, 疗程为14 d。采用彩色多普勒超声仪检测治疗前后2组患者的心搏出量(SV)、心输出量(CO)和射血分数(LVEF), 并采用柱前高效液相色谱法检测患者体内卡尼汀群的含量。结果:治疗组给药14 d后的LVEF为(59.9±5.2)%、CO为(5.9±0.5) L/min、SV为(62.30±4.80) ml/beat, 均显著高于对照组同期($P<0.05$);给药14 d后治疗组的血浆左卡尼汀、乙酰左卡尼汀、丙酰左卡尼汀浓度分别为(146.64±6.71)、(21.40±3.11)、(9.72±2.05) μmol/L, 均显著高于对照组同期($P<0.05$)。研究中2组均未见明显不良反应发生。结论:左卡尼汀注射液用于扩张型心肌病患者的治疗,能有效改善患者LVEF、CO、SV等心功能指标,并可显著提高患者体内卡尼汀群的血药浓度。

关键词 左卡尼汀;乙酰左卡尼汀;丙酰左卡尼汀;扩张型心肌病;高效液相色谱;血药浓度;代谢

Effect of Levocarnitine on Carnitine Set of Patients with Dilated Cardiomyopathy

LI Sheng-nan^{1,2}, JING Fan-bo³, XIA Yun-qi¹, GUO Lin-lin², SUN Zhen-long⁴, HAN Zhi-wu³, SUI Zhong-guo³, WANG Chun-bo¹(1.Dept. of Pharmacology, Medical College of Qingdao University, Shandong Qingdao 266071, China; 2.The Affiliated Angiocardiopathy Hospital, Medical College of Qingdao University, Shandong Qingdao 266003, China; 3.The Affiliated Hospital, Medical College of Qingdao University, Shandong Qingdao 266003, China; 4.Laiyang Health School of Shandong Province, Shandong Yantai 265200, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the metabolize of Levocarnitine (LC) injection on heart function of patients with dilated cardiomyopathy. METHODS: 100 cases of dilated cardiomyopathy were randomly divided into treatment group and control group. Both groups were given conventional treatment, and treatment group were additionally given intravenous push of LC injection 2.0 g added into 0.9% sodium chloride 20 ml bid for 14 days. The systolic volume (SV), cardiac output (CO) and left ventricular ejection fraction (LVEF) were determined by Siemens ACUSON X300 color Doppler before and after treatment, and the content of carnitines was determined by pre-column HPLC. RESULTS: After treatment for 14 days, SV, CO and LVEF were (62.30±4.80) ml/beat, (5.9±0.5) L/min and (59.9±5.2)% in treatment groups, which were higher than control group ($P<0.05$); after treatment for 14 days, the plasma levels of LC, acetyl-LC and propionyl-LC in treatment group were (146.64±6.71), (21.40±3.11) and (9.72±2.05) μmol/L, which were all higher than in control group ($P<0.05$). There was no obvious ADR in 2 groups. CONCLUSION: LC injection can improve the LVEF, CO and SV, and can increase the plasma concentration of LC, ALC and PLC in patients with dilated cardiomyopathy.

KEY WORDS Levocarnitine; Acetyl-L-carnitine; Propionyl-L-carnitine; Dilated cardiomyopathy; HPLC; Plasma concentration; Metabolize

扩张型心肌病(Dilated cardiomyopathy, DCM)是一侧或者双侧心室扩大及收缩功能受损为主要特征的心肌疾病,病因和发病机制至今尚不确定,至今未发现治疗该疾病的特效药,其预后极差,5年生生存率仅为40%^[1-3]。卡尼汀群[包括左卡尼汀(LC)、乙酰左卡尼汀(ALC)、丙酰左卡尼汀(PLC)]作为人

体内脂肪酸代谢的关键物质,在调节体内的能量代谢方面发挥着重要作用^[4-5]。目前,国内已有报道^[6-7],在常规治疗DCM时加用LC注射液2.0~4.0 g/d,疗程为10~14 d,患者的左室射血分数(LVEF)可得到明显改善。然而,LC注射液在DCM患者体内的卡尼汀群的血药浓度与心功能各项指标的相关性国内未见报道。基于国外El-Aroussy W等^[8]关于血浆LC浓度为左心室功能受损标志物的实验研究结果,本课题组对LC注射液治疗DCM患者的治疗效果进行研究,并采用柱前荧光衍生高效液相色谱法检测DCM患者体内卡尼汀群的含量,进而研究血药浓度与心功能各项指标的相关性。

△ 国家科技支撑计划(No.2008BAI54B02)

* 硕士研究生。研究方向:临床药理学。电话:0532-83867284-8116。E-mail: conanca1x@hotmail.com

通信作者:主管药师,硕士。研究方向:抗衰老药理学。电话:0532-82911563。E-mail: jingbf178@sina.com

1 资料与方法

1.1 病例选择与分组

筛选2010年8月—2012年1月于青岛大学医学院附属心血管病医院(以下称为“我院”)就诊的DCM患者100例,入选标准:(1)符合1995年中华心血管病学会提出的DCM诊断标准;(2)无高血压病;(3)无烟酒不良嗜好;(4)血常规、肝肾功能等各项指标均正常。

将100例患者随机均分为2组。治疗组男性26例,女性24例,年龄31~73岁,平均(65.4±7.4)岁;心功能Ⅲ级28例,Ⅳ级22例。对照组男性27例,女性23例,年龄34~69岁,平均(63.2±6.9)岁;心功能Ⅲ级29例,Ⅳ级21例。2组患者的年龄、性别、心功能等基本资料经统计学检验,无显著性差异($P>0.05$),具有可比性。本研究经我院伦理委员会批准,受试者全部知情同意并填写知情同意书。

1.2 诊断标准

DCM的诊断依据为1995年中华心血管病学会提出的标准:(1)临床表现为心脏扩大,心室收缩功能减低,伴或不伴充血性心力衰竭,常有心律失常,可发生栓塞和猝死等并发症;(2)心脏扩大:X线检查心胸比 >0.5 ,超声心动图示全心扩大,尤以左心室扩大明显;(3)心室收缩功能减低;(4)排除其他特异性(继发性)心肌病和地方性心肌病(克山病);(5)若有病毒性心肌炎病史,检查患者血清中抗心肌肽类抗体[如抗心肌线粒体二磷酸腺苷(ADP)/三磷酸腺苷(ATP)载体抗体、抗肌球蛋白抗体、抗 β_1 受体抗体、抗M₂胆碱能受体抗体等]若明显增高更能支持诊断;(6)排除风湿性心脏病、心包积液、高血压性心脏病、冠心病、先天性心脏病、继发性心肌病等。

1.3 疗效判定标准

根据卫生部颁发的《新药临床研究指导原则》判定疗效。显效:患者的心功能改善2级,肺部啰音消失,双下肢水肿消退;有效:患者的心功能改善1级,肺部啰音减少,双下肢水肿有所缓解;无效:未达上述标准。总有效例数=显效例数+有效例数。

1.4 仪器

西门子 ACUSON X300 彩色多普勒超声仪(德国西门子公司);高效液相色谱仪,包括 G1321A 荧光检测器(美国 Agilent);AK/QC-058 飞鸽牌系列离心机(上海安亭科学仪器厂);XW-80A 型涡旋混合器(上海医科大学仪器厂);AEL-40SM 电子分析天平(日本岛津公司)。

1.5 试剂与药品

LC 对照品(东北制药总厂,批号:090701);ALC 对照品(美国 Sigma 公司,批号:C005814);PLC 对照品(美国 Sigma 公司,批号:C005653);LC 衍生化试剂:1-氨基蒽(1-AA,美国 Sigma 公司),1-乙基-(二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐(EDC·HCl,瑞士 Fluka 公司)。甲醇、乙腈为色谱纯,丙酮、磷酸二氢钠、氯仿等均为分析纯。

吠塞米(湖北天药药业股份有限公司,批号:20100315);重酒石酸美托洛尔(阿斯利康制药有限公司,批号:20101203);厄贝沙坦(杭州赛诺菲制药有限公司,批号:20100211);单硝酸异山梨酯注射液(珠海许瓦兹制药有限公司,批号:20110113);地高辛(上海信谊药厂有限公司,批号:20101121);左卡尼汀注射液(晋城海斯药业,批号:20101102)。

1.6 色谱条件

色谱柱: Hypersil C₁₈(200 mm×4.6 mm, 5 μ m);流动相:乙腈-0.1 mol/L 乙酸铵(34:66, V/V);流速:1.0 ml/min;检测波长:248 nm(激发波长)、418 nm(发射波长);进样量:50 μ l。

1.7 治疗方法

所有入选患者均使用常规方式进行治疗,对2组患者均给予利尿剂、 β 受体阻滞药、血管紧张素转换酶抑制药、硝酸酯类、强心苷类药物。治疗组的患者在常规治疗的基础上给予左卡尼汀注射液(可普妥)2.0 g加入0.9%的氯化钠注射液20 ml中稀释后静脉推注, bid, 疗程为14 d。患者分别于入院时及出院前取前臂静脉血5 ml,置EDTA试管中,3 000 r/min离心,分离血浆后,-20 $^{\circ}$ C保存,备测。使用柱前衍生化高效液相色谱-荧光法测定血浆中LC、ALC、PLC的浓度。

1.8 衍生化试剂的配制

准确称取1-AA 160 mg,用丙酮溶解并定容至10 ml,得质量浓度为16 mg/ml的1-AA溶液;取EDC·HCl 1 600 mg,用0.01 mmol/L磷酸二氢钠(pH 3.5)溶解并定容至10 ml,即得EDC溶液(该溶液须用前配制)。

1.9 血浆样品处理

取血浆样品100 μ l,加入乙腈500 μ l,涡旋混合后离心5 min,取上清液500 μ l,再分别加入磷酸缓冲液(pH 3.5)400 μ l,盐酸(1 mol/L)20 μ l混合后,加入100 μ l 1-AA溶液,边涡旋边缓慢加入100 μ l EDC溶液,混匀后,在避光、室温的条件下反应30 min。后用3 ml乙醚连续洗涤2次,萃取出乙醚相,在水相中加入磷酸缓冲液(pH 9.1)800 μ l,同样涡旋混合,用3 ml三氯甲烷洗涤2次,取水相500 μ l,加入磷酸缓冲液(pH 3.5)500 μ l,涡旋混合后,取50 μ l进样分析。

1.10 观察项目

采用彩色多普勒超声仪观察治疗前后患者心排血量(SV)、心输出量(CO)及LVEF;同时使用柱前荧光衍生化高效液相色谱法测定血浆中LC、ALC、PLC的浓度。

1.11 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件对全部数据进行统计学处理和分析。计数资料采用 χ^2 检验;计量资料使用 $\bar{x}\pm s$ 表示。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 血药浓度检测结果

2.1 选择性试验

分别取空白血浆、标准血样,按“1.9”项下方法处理分析,得色谱图,见图1。结果显示,在测定时间范围内,空白血浆和尿样色谱图无测定成分的干扰峰,标准血样和尿样样品成分LC、ALC和PLC峰形良好,分离完全。

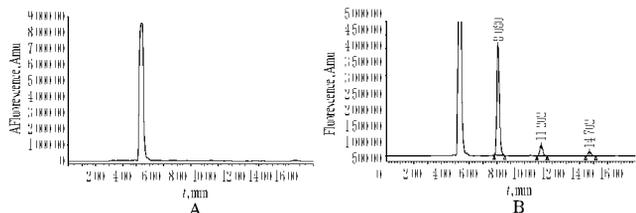


图1 高效液相色谱图

A.空白血浆;B.标准血浆

Fig 1 HPLC chromatograms

A. blank plasma; B. standard plasma

2.2 标准曲线

用空白血浆和对照品配制成不同浓度的标准溶液,按“1.9”项下方法处理并测定,记录色谱。以样品峰面积(y)为纵坐标,样品浓度(x)为横坐标进行线性回归,得回归方程及线性范围,见表1。

表1 LC、ALC和PLC血浆浓度回归方程与线性范围

Tab 1 Regression equation and linear range of plasma concentration of LC, ALC and PLC

组分	回归方程	相关系数(r)	线性范围, $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
LC	$y=29.000x+94.566$	0.998 9	2.5~500
ALC	$y=16.940x+5.292 9$	0.999 3	0.25~50
PLC	$y=14.993x+6.148 5$	0.997 4	0.1~20

2.3 精密度试验

在标准曲线范围内配制低、中、高3种浓度标准血样,每种浓度分别测定6次,得LC、ALC、PLC血浆浓度的精密度,结果RSD均 $<1.0\%$ 。

2.4 回收率试验

取低、中、高3种浓度的标准血样各6份,按“1.9”项下方法操作,计算测定浓度与理论浓度的比值,得回收率,结果见表2。

表2 回收率试验结果($\%$, $\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Tab 2 Results of recovery tests($\%$, $\bar{x} \pm s$, $n=6$)

组分	低浓度回收率	RSD	中浓度回收率	RSD	高浓度回收率	RSD
LC	98.46 \pm 2.45	2.50	98.36 \pm 1.80	1.83	97.96 \pm 1.87	1.91
ALC	98.26 \pm 1.88	1.91	99.81 \pm 2.07	2.07	98.80 \pm 1.82	1.84
PLC	98.64 \pm 2.10	2.13	101.08 \pm 1.73	1.71	99.46 \pm 1.98	1.99

2.5 重复性试验

取同一浓度的标准溶液共6份,分别按“1.9”项下方法处理,进样测定。结果,样品浓度的平均值($n=6$)为24.91 $\mu\text{mol/L}$, RSD=0.8%,表明此法重复性良好。

2.6 稳定性试验

取低、中、高3种浓度标准血样各6份,25 $^{\circ}\text{C}$ 放置,分别在0、2、4、6 h时测定,得各时间点的LC、ALC、PLC回收率。结果,回收率范围为97.95%~102.33%($n=6$),表明血浆样品室温放置6 h稳定。

3 临床观察结果

3.1 2组患者疗效比较

治疗组总有效率为84.00%,对照组为62.00%,2组比较差异有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 2组患者疗效比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of therapeutic efficacies between 2 groups[cases(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
对照组	50	14(28.00)	17(34.00)	19(38.00)	31(62.00)
治疗组	50	15(30.00)	27(54.00)	8(16.00)	42(84.00)

3.2 2组患者治疗前后SV、CO及LVEF指标比较

2组患者经过治疗后,LVEF均较治疗前显著提高($P<0.05$)。2组患者治疗后比较,治疗组的LVEF、SV、CO均高于对照组($P<0.05$),详见表4。治疗前2组患者的血浆LC含量(LVEF)呈负相关,相关系数为-0.934, $P<0.01$,详见图2。

3.3 用药前后血药浓度变化

采用高效液相色谱法对LC、ALC、PLC血药浓度进行测定,结果详见表5。

表4 2组患者治疗前后SV、CO及LVEF指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of SV, CO and LVEF between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	LVEF, %	SV, ml·beat	CO, L·min
对照组	50	治疗前	45.9 \pm 5.3	45.02 \pm 4.96	4.3 \pm 0.4
		治疗后	51.9 \pm 4.3 [*]	51.73 \pm 3.81 [*]	5.4 \pm 0.5 [*]
治疗组	50	治疗前	43.7 \pm 4.2	45.84 \pm 3.50	4.2 \pm 0.3
		治疗后	59.9 \pm 5.2 ^{△*}	62.30 \pm 4.80 ^{△*}	5.9 \pm 0.5 ^{△*}

与治疗前比较:^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较:[△] $P<0.05$

vs. before treatment: ^{*} $P<0.05$; vs. control group after treatment:

[△] $P<0.05$

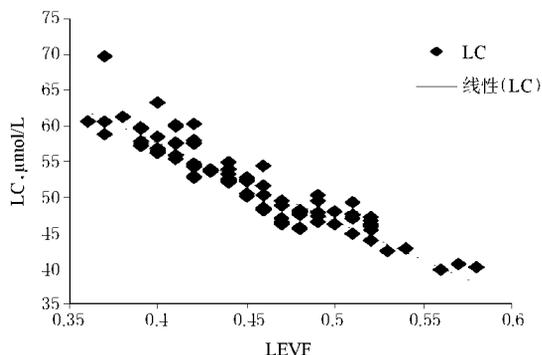


图2 血浆LC含量与LVEF的线性关系

Fig 2 Linear relationship of plasma content of levocarnitine and LVEF

表5 2组患者治疗前后血浆LC、ALC、PLC的浓度变化($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)

Tab 5 Changes of plasma concentrations of LC, ALC and PLC in 2 groups before and after treatment($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	LC	ALC	PLC
对照组	50	治疗前	52.02 \pm 6.44	2.44 \pm 0.14	0.71 \pm 0.10
		治疗后	47.41 \pm 2.87 [*]	2.38 \pm 0.60 [*]	0.54 \pm 0.15 [*]
治疗组	50	治疗前	52.54 \pm 5.34	2.30 \pm 0.50	0.68 \pm 0.11
		治疗后	146.64 \pm 6.71 ^{△*}	21.40 \pm 3.11 ^{△*}	9.72 \pm 2.05 ^{△*}

与同组治疗前比较:^{*} $P<0.05$,[△] $P<0.01$;与对照组同时期比较:[△] $P<0.01$

vs. before treatment: ^{*} $P<0.05$,[△] $P<0.01$; vs. control group: [△] $P<0.01$

由表5的结果可以看出,治疗前对照组和治疗组患者血浆LC浓度2组比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗14 d后,对照组LC浓度与治疗前比较显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组的LC浓度治疗后显著升高,且明显高于对照组同期,差异有统计学意义($P<0.01$)。

治疗前,对照组和治疗组患者血浆ALC以及PLC浓度2组比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗14 d后,2组患者血浆ALC、PLC浓度与LC的变化一致,2组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

3.4 不良反应

本研究中2组患者均未见明显不良反应发生。

4 讨论

Rizos I等^[9]对80例DCM患者进行了3年的跟踪调查,发现长期服用LC(2 g/d)的治疗组的死亡率(3%)与对照组(18%)比较差异有统计学意义($P<0.05$)。本研究中,对100例DCM患者进行分组治疗后发现,治疗组总有效率显著高于

对照组,且治疗组的LC浓度明显高于对照组。结果表明,LC注射液用于DCM患者的治疗,能明显提高患者体内卡尼汀群的血药浓度,有效改善DCM患者的临床症状。李焕明^[1]、陶志强^[10]等利用LC治疗原发性DCM,也都得出了LC能使心功能明显改善,且无明显不良反应的结论。

本试验在文献^[11]的基础上采用1-AA对LC、ALC和PLC进行衍生化,为排除杂质的干扰本试验采用乙醚3 ml、2 ml洗涤2次,氯仿4 ml洗涤1次即可达实验要求,而且样本衍生化后检测灵敏度高,大大降低了检出限,色谱峰分离良好,背景干扰少;在实验采用的色谱条件下,在室温条件下即可完成,并可以同时检测血浆中LC、ALC和PLC的浓度。同时,其精密度、回收率、稳定性均能达到药物检测的要求。治疗14 d后,治疗组患者血浆中LC浓度升高至(146.64±6.71)μmol/L,同时ALC、PLC水平也较给药前明显升高,说明LC注射液能明显提高患者体内卡尼汀群的血药浓度,一部分LC转化为ALC和PLC^[12]。根据韦春望等^[7]的报道,注射用LC的半衰期为8.4 h,因此经过5个左右半衰期即2 d左右LC即达稳态血药浓度。

本研究还发现,给予LC补充前血浆中LC含量与心脏功能指标呈负相关,这一结果与El-Aroussy W等^[8]的研究结果是一致的。其原因可能是,LC从受损的心肌细胞泄露出来,或者是进入心肌细胞内的LC减少。另外,由于本试验选择的试验对象肝、肾功能均正常,所以可以排除肾脏代谢降低的因素。可能的机制为:伴随着心肌内尼卡汀群含量的下降出现心肌脂肪酸代谢、糖有氧氧化减少,长链脂肪酰肉碱及长链脂肪酰辅酶A积聚,线粒体内乙酰辅酶A/辅酶A比值降低,细胞内三磷酸腺苷(ATP)浓度下降,导致心肌细胞产生毒性和心肌细胞能量代谢失衡,引起心肌细胞膜脂流动性和静息膜电位降低以及心肌细胞机械收缩功能的受损,导致心律失常的发生和心肌细胞的死亡。LC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,使心脏从无氧酵解为主重新回到以脂肪酸氧化为主,使心肌细胞内能量代谢得以恢复。LC同时可减少游离脂肪酸、长链脂酰LC等有害物质在心肌细胞内堆积,从而预防和减轻心肌损伤^[13]。早在1986年,Squarcia U等^[14]就已报道DCM伴发心衰时,心肌细胞内卡尼汀含量下降或缺乏,给予L-CN可有效平衡心衰心肌细胞的能量代谢,对心肌细胞机械功能的恢复有明显疗效。而陶志强等^[10]研究发现,DCM患者的血清游离脂肪酸(FFA)和乳酸脱氢酶(LD)浓度升高,经补充外源性LC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,进而也说明了LC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。

本研究结果显示,采用LC治疗DCM,能明显改善患者临床症状,LVEF、SV和CO上升,心功能得到改善。因此,LC用作DCM患者常规药物治疗以外的辅助治疗可成为临床治疗DCM的一种新途径。

参考文献

- [1] Richards P, McKenna W, Briscoe W, et al. Report of the 1995 World Organization/ International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies[J]. *Circulation*, 1996, 93: 841.
- [2] 马文珠,张寄南.心肌疾病[M].南京:江苏科学技术出版社,2000:64-69.
- [3] John DF, Austin LS, Joseph RK, et al. Protection of the Ischemic Dog Myocardium with Carnitine[J]. *Am J Cardiol*, 1978, 41(7):1 209.
- [4] Kerner J, Hoppel C. Generic disorders of carnitine metabolism and their nutritional management[J]. *Annu Rev Nutr*, 1998, 18:179.
- [5] Suxuki Y, Kamikawa T, Yamazaki N. Effects of L-carnitine on ventricular arrhythmias in dogs with acute myocardial ischemia and a supplement of excess free fatty acids[J]. *Jpn Circ J*, 1981, 45(5):552.
- [6] 李焕明,李永辉,何峰,等.左卡尼汀治疗扩张型心肌病的疗效观察[J].*同济大学学报:医学版*,2009,30(2):93.
- [7] 韦春望,陈孝治,雷卡[J].*中国新药杂志*,2002,11(3):245.
- [8] El-Aroussy W, Rizk A, Mayhoub G, et al. Plasma carnitine levels as a marker of impaired left ventricular functions[J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2000, 213(1/2):37.
- [9] Rizos I. Three-year survival of patients with heart failure caused by dilated cardiomyopathy and L-carnitine administration[J]. *Am Heart J*, 2000, 139(2 Pt 3):S120.
- [10] 陶志强,高想,姜卫东,等.左卡尼汀对扩张型心肌病的代谢重构及心功能的影响[J].*江苏大学学报:医学版*,2009,19(1):59.
- [11] 曹玉,朱莉,孙永旭,等.衍生化HPLC法检测血浆、尿液左卡尼汀及其代谢产物[J].*山东医药*,2008,48(10):95.
- [12] Cao Y, Wang YX, Liu CJ, et al. Comparison of pharmacokinetics of L-carnitine, acetyl-L-carnitine and propionyl-L-carnitine after single oral administration of L-carnitine in healthy volunteers[J]. *Clin Invest Med*, 2009, 32(1):E13.
- [13] 方天富,王平,唐凤琴,等.左卡尼汀治疗扩张型心肌病心力衰竭临床观察[J].*浙江临床医学*,2006,8(8):829.
- [14] Squarcia U, Agnetti A, Caffarra A, et al. Dilated cardiomyopathy due to primary carnitine deficiency[J]. *Pediatric Med Chir*, 1986, 8(2):157.

(收稿日期:2012-11-05 修回日期:2012-11-20)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊,欢迎投稿、订阅