

• 临床研究 •

左旋卡尼汀治疗扩张型心肌病的疗效观察

张治宇 倪琴 殷仁富 时慧琦 袁志忠 王湘云 邢永吉

【摘要】 目的 观察左旋卡尼汀治疗扩张型心肌病(DCM)的临床疗效。方法 符合WHO/ISFC诊断标准的DCM患者56例,随机分为对照组(26例),给予硝酸酯类、血管紧张素转换酶抑制剂、安体舒通和洋地黄制剂等常规治疗;左旋卡尼汀(L-CN,商品名:雷卡)组(30例),除上述常规治疗外加用国产L-CN 3.0g,21d为一疗程。测定两组患者治疗前后血浆游离卡尼汀(f-CN)浓度,取30例单纯室上速患者血浆作为健康对照组;疗程始末行12导联心电图、24h动态心电图分析。结果 与健康组相比,两组患者治疗前血浆f-CN浓度均降低;给予L-CN治疗后,L-CN组患者血浆f-CN显著升高;L-CN组和对照组患者的临床总有效率、室性早搏总有效率、短阵室速总有效率分别为86.7% vs 64.4%、76.2% vs 42.1%、71.4% vs 41.7%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 本研究结果表明DCM患者体内存在肉碱缺失,补充外源性L-CN可升高患者血浆L-CN浓度,使患者临床症状及心律失常明显改善。表明L-CN是辅助治疗DCM的有效药物之一。

【关键词】 心肌病,充血性;肉碱;心律失常

Indigenous L-carnitine in treatment of
dilated cardiomyopathy

ZHANG Zhiyu, NI Qin, YIN Renfu, et al

Department of Medicine, Changzheng Hospital, Second Military Medical University,
Shanghai 200003, China

【Abstract】 Objective To evaluate clinical efficacy of L-carnitine(L-CN) in treatment of patients with dilated cardiomyopathy(DCM). Methods Fifty-six patients with DCM were randomly divided into control group and L-CN group. The control group received routine treatment, L-CN group received L-CN(3.0g/d, VD×21d)in addition to routine treatment. All patients received the examination of plasma free carnitine(f-CN), ECG and Holter monitoring electrocardiogram before and after treatment. Results The plasma f-CN of patients in control and L-CN group decreased significantly as compared with healthy individual. After treatment with L-CN, the plasma f-CN in patients of L-CN group increased significantly. The clinical total effective rate of L-CN and control group was 86.7% and 64.4% respectively, with statistically significant difference($P < 0.05$). The incidence rates of ventricular premature beat and paroxysmal ventricular tachycardia in L-CN group decreased more significantly after treatment than those in control group. Conclusions There is deficiency of f-CN in patients with DCM. L-CN combined with routine therapy might be a safe and effective way to treat DCM and the complications caused by it.

【Key words】 cardiomyopathy, congestive; carnitine; arrhythmia

扩张性心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)主要特征是单侧或双侧心腔扩大,心肌收缩功能减退,伴或不伴有充血性心力衰竭。因其发病率逐年增多,现已经成为继冠心病、风湿性心脏病、先天性心脏病之后的常见心脏病病种。DCM病程中多会

出现慢性心功能不全、恶性心律失常和心源性猝死,目前临床主要以 β -受体阻滞剂、利尿剂、血管扩张剂、洋地黄等综合治疗为主,尚缺乏特异性防治方法,导致患者生活质量差,再住院率、死亡率高。本文观察了DCM患者血浆卡尼汀浓度,并补充外源性卡尼汀,显著提高了临床疗效。

1 对象和方法

1.1 对象 选择2001年3月至2004年12月长征医院心内科住院的DCM患者,其中男41例,女19例,平均年龄(42.6 ± 11.1)岁。入选标准:符合

收稿日期:2006-11-21

作者单位:200003 上海市,第二军医大学附属长征医院贵宾科(张治宇、殷仁富、袁志忠、邢永吉);心内科(倪琴、时慧琦、王湘云)

作者简介:张治宇,男,1978年9月生,辽宁大连人,在读博士研究生

通讯作者:殷仁富, Tel:021-63610109-73961, E-mail: yinrenfu28@sohu.com

WHO/ISFC 关于 DCM 的诊断标准:以左心室或双心室扩大和心室收缩功能受损为特征。心功能Ⅱ~Ⅳ级(NYHA 心功能分级标准)。

1.2 方法 采用随机对照研究,患者入院后符合入选标准者根据随机对照表进入以下两组:(1)对照组,30 例入选,入院后予 β -受体阻滞剂、硝酸酯类、血管紧张素转换酶抑制剂、安体舒通和洋地黄制剂。(2)左旋卡尼汀(L-carnitine, L-CN, 商品名:雷卡)组,30 例入选,除上述常规治疗外加用国产 L-CN 3.0g,加入 5%葡萄糖(糖尿病患者为 0.9%氯化钠溶液)250ml 静脉滴注,每日 1 次,21d 为一疗程。对照组 4 例患者因在试验结束前要求出院,未能完成试验。L-CN 组 30 例患者全部完成试验。两组患者性别、年龄、病程、心功能分级等一般资料无明显差异($P>0.05$)。受试者全部填写知情同意书。

1.3 观察项目 详细记录用药前后心率(heart rate, HR)、血压,以及胸闷、胸痛、气急、乏力、心悸及头昏等改善情况。疗程始末行 12 导联心电图、24 h 动态心电图、彩色多普勒超声心动图分析,并采用放射同位素酶化学法测定血浆游离卡尼汀(free carnitine, f-CN)浓度,取 30 例单纯室上速患者作为健康对照组。

1.4 疗效评价 (1)心功能改善评价标准 治疗后心功能改善 2 级为显效,改善 1 级为有效,无变化或恶化为无效。(2)动态心电图疗效评价标准 显效:3 周后 24 h 室性早搏为偶发,阵发性心动过速消失;有效:3 周后 24 h 室性早搏、阵发性心动过速次数减少 50%以上;无效:未达到有效标准者。

1.5 统计学处理 临床有效率用 χ^2 检验,其他数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血清 f-CN 浓度的变化及与健康组比较 见表 1。

2.2 L-CN 对 DCM 患者心功能的改善作用 见表 2。

2.3 L-CN 对室性心律失常的影响 经 24h 动态心电图检查,L-CN 组的 30 例患者中,21 例有室性早搏,14 例有短阵室速。对照组的 26 例患者中,19 例有室性早搏,12 例短阵室速。经 L-CN 治疗,对室

表 1 两组患者治疗前后血浆 f-CN 浓度的变化及与健康组比较

组别	血浆 f-CN($\mu\text{mol/L}$)	
	治疗前	治疗后
健康组($n=30$)	65.4 $\pm$ 12.5	—
对照组($n=30$)	35.4 $\pm$ 14.5 [#]	39.6 $\pm$ 12.9
L-CN 组($n=26$)	39.2 $\pm$ 12.3 [#]	75.6 $\pm$ 24.6 [*]

注:与治疗前比较,[#] $P<0.01$;与健康组比较,^{*} $P<0.05$

表 2 两组患者治疗前后有效率比较

组别	显效(%)	有效(%)	无效(%)	总有效率
对照组	6(23.1)	11(42.3)	9(34.6)	64.4%
L-CN 组	17(56.7)	9(30.0)	4(13.3)	86.7% [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$

性心律失常有明显改善作用,与对照组相比,对室性早搏的心电图总有效率分别为 76.2%(16/21)和 42.1%(8/19),两者差异有统计学意义($P<0.05$),其中显效率分别为 28.6%(6/21)和 15.8%(3/19),有效率分别为 47.6%(10/21)和 26.3%(5/19);对短阵室速改善的总有效率分别为 71.4%(10/14)和 41.7%(5/12),两者差异有统计学意义($P<0.05$),其中显效率分别为 28.6%(4/14)和 16.7%(2/12),有效率分别为 42.9%(6/14)和 25.0%(3/12)。

2.4 两组患者治疗前后心功能及左室结构变化比较 见表 3。

3 讨论

DCM 是由多种因素导致心肌弥漫性病变、心脏扩大,最后导致充血性心力衰竭,目前由于对其病因尚不完全清楚,对其导致心肌损害的始动因素缺乏有效的控制和治疗。早期心肌损害后,神经内分泌系统激活导致心肌重塑,心脏扩大,心功能逐渐恶化及严重的心律失常是导致 DM 高病死率的主要原因^[1]。其中心律失常尤其是严重室性心律失常的发生严重威胁 DCM 患者生命,现在认为病变心肌细胞相对缺血、缺氧、离子泵失活、代谢产物聚集,使细胞外高钾、细胞内酸中毒,从而导致极易发生恶性心律失常。因此对于 DCM 患者,改善心肌细胞能量代谢与抗心律失常的治疗日益受到重视,亦是目前临床药物治疗的方向 L-CN(3-羟-4-氮-三甲基铵丁酸)是一种具备多种生理作用的化合物,能转移长链

表 3 两组患者治疗前后心功能及左室结构变化比较

组别	LVEF(%)		LVEDd(mm)		LVESd(mm)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	35.3 $\pm$ 7.5	43.6 $\pm$ 8.3 [*]	67.8 $\pm$ 8.3	56.3 $\pm$ 7.8 [*]	53.2 $\pm$ 9.5	49.3 $\pm$ 8.6
L-CN 组	34.6 $\pm$ 7.5	46.7 $\pm$ 6.9 [*]	66.9 $\pm$ 9.4	54.6 $\pm$ 7.4 [*]	52.4 $\pm$ 7.9	50.4 $\pm$ 8.5

注:LVEF:左室射血分数;LVEDd:左心室舒张末期径;LVESd:左心室收缩末期径。与治疗前比较,^{*} $P<0.05$

脂肪酸通过线粒体内膜进入线粒体基质,并促进其 β -氧化,为心肌细胞活动提供所需的能量^[2]。一些学者^[3]认为 L-CN 实际上也是一种抗氧化剂,它可以通过防止铁螯合物形成捕捉自由基,当初级抗氧化防御屏障不能保证完全清除自由基时,L-CN 作为长链脂肪酰基的载体,促进失去酰基的膜磷脂重酰化,有利于膜的及时修复,起到次级抗氧化防御屏障的作用,同时具有稳定细胞膜的生物作用,减少心律失常的发生。

笔者根据 Rossle 等^[4]的测定方法,建立了血浆游离肉碱放射同位素酶化学法,并用该法测定了 30 例正常人和 56 例 DCM 患者的血浆游离肉碱浓度,结果表明 DCM 患者体内存在肉碱缺失。随着外源性 L-CN 的补充治疗,血浆 L-CN 浓度也相应升高,患者的临床症状得到显著改善,总有效率达 86.7%;同时患者室性心律失常发生亦明显减少。与治疗前相比,L-CN 组和对照组患者治疗后心脏收缩、舒张

功能都有明显改善,表现为左室射血分数升高、左室舒张末期内径下降;但两组间比较差异无统计学意义,与临床心功能改善情况不符,这种差异可能与 CN 亦可改善全身代谢状态有关。本研究结果说明 L-CN 的补充可明显改善患者临床症状,是辅助治疗 DCM 的有效药物之一。

参考文献

- [1] 王吉耀. 内科学. 北京:人民卫生出版社,2002. 318-328.
- [2] 殷仁富,陈金明. 心脏能量学. 上海:第二军医大学出版社,2002. 750-765.
- [3] Arduini A. Carnitine and its acylesters as secondary antioxidants? Am J Heart,1992,123:1725-1727.
- [4] Rossle C, Kohse KP, Franz HE, et al. An improved method for the determination of free and esterified carnitine. Clin Chim Acta, 1985, 149:263-268.

(上接第 164 页)

糖尿病患者耐受手术能力差,合并糖尿病的高龄患者术前应有充分时间准备,术后常规胰岛素注射,必要时可使用胰岛素泵。应警惕术中、术后的低血糖意外,对于合并糖尿病的胆囊炎急性发作高龄患者,病情往往更趋复杂和危重,应加强监测,严密观察,精确计算并及时调整胰岛素用量。

合并慢性肝病、肝硬化的高龄患者术前准备应非常慎重和充分。笔者以 Child 肝功分级为主要依据。A 级一般不需特殊准备;B 级应行保肝治疗,改善肝功能后择期手术,尽可能避免选择急诊手术;C 级手术耐力较差。手术时的异常出血是肝硬化病人的最大风险,因此对存有明显门脉高压者,宜特别谨慎选用 LC。在 Child C 级患者宜以内科治疗为主,或经治疗使肝功接近 B 级再慎重考虑手术,治疗包括:休息与营养、治疗腹水、胸水、控制感染、改善贫血、纠正凝血功能等。

高龄患者中 ≥ 80 岁的胆囊炎症、粘连较 65~80 岁的患者重,急性胆囊炎发作时积脓、坏疽和穿孔更易发生^[5]。且高龄患者反应迟钝,对感染的应激反应差,临床症状轻,病理改变重,就诊不及时,病情进展快,均增加了手术的难度、时间和风险。Glenn 等指出,手术病死率和手术时机有关,老年人胆道手术应尽量在并存症好转,病情稳定,全身状态最佳时期施行手术为宜^[6,7]。笔者认为在手术指征的判断上应根据患者不同的病情妥善确定,对于 ≥ 80 岁胆囊

炎急性发作的患者经 48~72h 非手术治疗,胆囊炎症情况无明显改善或有加重倾向者,应及时手术。而更多的患者应尽可能作择期胆囊切除术,在可能的情况下,对诊断明确的急性患者进行有效的治疗,变急诊手术为择期手术往往获益更大。

总之,在高龄患者 LC 围术期,若能注意术前综合评估,正确把握手术适应证和手术时机,术前充分准备,术中仔细处理,LC 对高龄老人同样可以取得安全、微创的治疗效果。

参考文献

- [1] 黄洁夫. 腹部外科学. 北京:人民卫生出版社,2001. 1374-1380.
- [2] 吴文溪. 前言——重视老年外科病人围手术期处理. 实用老年医学,2000,14:3-4.
- [3] 罗文杰,陈问潭,陈宙清. 伴心血管疾病的老年急性重症胆道感染围手术期治疗. 中国临床医学,2002,9: 294-295.
- [4] 全志伟. 肺功能测定对腹部手术风险及术后并发症的评估作用. 中国实用外科杂志,2004,16:270-273.
- [5] 李金明,张凌武,温济民,等. 高龄高危高难度腹腔镜胆囊切除术. 中国内镜杂志,2006,12:63-65.
- [6] Glenn F. Cholecystectomy in the high risk patient with biliary tract disease. Ann Surg, 1977,185:185-191.
- [7] 宋京海,孙建华,吕骅,等. 高龄胆管手术患者的围手术期处理. 中国综合临床,2000,16:450-451.