

药物临床观察

左卡尼汀治疗新生儿窒息后血浆肌钙蛋白 I 异常的效果

盛俞¹, 丛辉², 郭飞¹, 徐美玉¹, 张弘³

摘要:目的 探讨左卡尼汀对新生儿窒息后受损害心肌的保护作用。**方法** 窒息致心肌损害新生儿 44 例分为治疗组 21 例和对照组 23 例, 2 组患儿均予常规治疗, 治疗组加用左卡尼汀针 0.1 g/(kg·d) 静脉滴注, 每日 1 次, 治疗 7 d。观察治疗前以及治疗过程中患儿症状体征的变化。治疗前和治疗 7 d 后, 试剂盒检测患儿静脉血血浆游离左卡尼汀和血浆肌钙蛋白 I (cTnI) 水平。**结果** 治疗组临床有效率明显高于对照组 (90.48% vs 60.87%, $P < 0.05$)。治疗后, 治疗组游离左卡尼汀水平高于对照组 [(27.00±5.69) μmol/L vs (13.20±3.04) μmol/L, $P < 0.05$]。治疗组治疗后血浆游离左卡尼汀高于治疗前 [(14.87±3.95) μmol/L, $P < 0.05$]。治疗后, 治疗组血浆 cTnI 低于对照组 [(0.025±0.006) μg/L vs (0.046±0.010) μg/L, $P < 0.05$]。治疗组 cTnI 下降值与游离左卡尼汀增加值之间有明显相关性 ($r=0.899$, $P < 0.05$)。**结论** 左卡尼汀能有效降低有心肌损害的窒息新生儿异常血浆 cTnI 水平, 起到保护心肌的作用。

关键词: 窒息, 新生儿; 肌钙蛋白 I; 左卡尼汀; 治疗结果; 药物评价

中图分类号: R722.12 文献标志码: A DOI: 10.11958/j.issn.0253-9896.2015.09.021

Curative effect of L-carnitine on neonatal abnormal cardiac troponin I caused by asphyxia

SHENG Yu¹, CONG Hui², GUO Fei¹, XU Meiyu¹, ZHANG Hong³

1 Department of Pediatrics, 2 Department of Clinical Laboratory, 3 Laboratory of Digestive Disease, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, China

Abstract: Objective To explore the protective effect of L-carnitine on neonates with myocardial injury caused by asphyxia. **Methods** Forty-four neonates with myocardial injury caused by asphyxia were randomly divided into L-carnitine treatment group (21 cases) and control group (23 cases). Patients in control group were received routine treatment and patients in treatment group were given L-carnitine 0.1 g/(kg·d) on the basis of routine treatment for 7 days. Symptoms and physical signs were observed before therapy and during the treatment in two groups. Before and after the treatment, plasma levels of free L-carnitine and cardiac troponin I (cTnI) were detected with the method of colorimetric assay and chemiluminescent, respectively. **Results** The clinical effective rate was significantly higher in treatment group than that of control group (90.48% vs 60.87%, $P < 0.05$). Compared with the control group, there was a significantly higher plasma concentration of free L-carnitine in treatment group after treatment [(27.00±5.69) μmol/L vs (13.20±3.04) μmol/L, $P < 0.05$]. In treatment group, plasma concentration of free L-carnitine was significantly higher after treatment than that of pre-therapy [(14.87±3.95) μmol/L, $P < 0.05$]. Compared with the control group, there was a significantly lower plasma concentration of cTnI after treatment in treatment group [(0.025±0.006) μg/L vs (0.046±0.010) μg/L, $P < 0.05$]. In the treatment group, there was a significant correlation between decreased plasma concentration of cTnI and increased plasma concentration of free L-carnitine ($r=0.899$, $P < 0.05$). **Conclusion** Administration of L-carnitine can effectively decrease the abnormal plasma level of cTnI in neonates with myocardial injury caused by asphyxia, and thereby protect the myocardium.

Key words: asphyxia neonatorum; troponin I; L-carnitine; treatment outcome; drug evaluation

围生期缺氧常对新生儿造成严重危害, 可引起脑、心、肺、肾等脏器损害。因此, 窒息发生后保护心、脑等重要脏器功能对改善预后非常重要。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探讨和认同。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了良好疗效^[1-2]。但是左卡尼汀对新生儿心肌损害治疗作用的研究尚浅, 鲜有相关报道。本研究旨在通过观察左卡尼汀治疗前后患儿血浆游离左卡尼汀、肌钙蛋白 I (cTnI) 水平变化及两者之间

基金项目: 江苏省“六大人才高峰”资助项目 (ws-066); 南通大学自然科学基金项目 (10Z060)

作者单位: 1 南通大学附属医院儿科 (邮编 226001), 2 检验科, 3 消化病实验室

作者简介: 盛俞 (1971), 女, 副主任医师, 硕士研究生, 主要从事新生儿医学研究

的关系,探讨左卡尼汀对围生期缺氧致心肌损害的保护作用及其机制。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2013 年 8 月—2014 年 6 月本院儿科新生儿病区收治的新生儿窒息致心肌损害患儿 44 例,用随机数字表法分为治疗组和对照组。治疗组 21 例,男 9 例,女 12 例,胎龄(35.21±2.56)周,出生体质量(2 430.0±487.6) g,日龄(16.39±4.24)h,轻度窒息 16 例,重度窒息 5 例。对照组 23 例,男 11 例,女 12 例,胎龄(34.87±2.19)周,出生体质量(2 491.5±511.3)g,日龄(17.10±4.85)h,轻度窒息 17 例,重度窒息 6 例。2 组治疗前性别($\chi^2=0.109$)、胎龄($t=0.475$)、体质量($t=0.407$)、日龄($t=0.515$)、窒息程度($\chi^2=0.030$)比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

1.2 治疗方法 治疗组予常规治疗基础上加用左卡尼汀针剂 0.1 g/(kg·d),加入 50 g/L 葡萄糖液静脉滴注,每日 1 次,连续 7 d;对照组仅予常规治疗。左卡尼汀针剂由辽宁天龙药业有限公司生产,生产批号:20130523,0.5 g/瓶。

1.3 观察指标

1.3.1 临床指标 临床表现如意识、呼吸、原始反射、反应、吮乳、尿量、面色、血压、毛细血管再充盈时间、肝脏大小、心音、心率及心律等,记录 3 次/d。治疗前、治疗 3 d 和治疗 7 d 后检查心电图。

1.3.2 标本收集和保存 分别在治疗前和治疗 7 d 后无菌条件下静脉采血 5 mL 用于分离血浆。乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝血 2.5 mL 以 716×g 离心 8 min,收集上清液,再以 13 000×g 离心 10 min,收集血浆层,置-80 ℃冰箱保存备用,用于测定血浆游离左卡尼汀。肝素抗凝血 2.5 mL,2 862×g 离心 10 min,收集血浆层,用于测定血浆 cTnI。

1.3.3 血浆游离左卡尼汀测定 样本的去蛋白按照试剂盒说明书进行操作。样本去蛋白后,按试剂盒操作说明书测定不同浓度的左卡尼汀标准溶液和被检测样本的吸光度,绘制标准曲线,计算被检测样本的血浆游离左卡尼汀浓度。血浆游离左卡尼汀浓度测定试剂盒以及 Deproteinizing sample preparation kit 购于 Biovision 公司。synergy HT 多功能酶标仪由美国 biotek 公司生产。

1.3.4 血浆 cTnI 测定 在强生 VITROS 5600 全自动生化免疫分析仪上,采用化学发光法检测血浆 cTnI 浓度。cTnI 测定试剂盒购自上海强生医疗器材有限公司。

1.4 疗效评价 显效:治疗中或疗程结束后,临床表现如面色、肤色、毛细血管再充盈时间、心音、心率、心律等恢复正常,心电图、心肌酶谱恢复正常。有效:治疗中或疗程结束后,临床表现恢复正常,心电图改变好转、心肌酶谱好转。无效:临床症状好转,但心电图、心肌酶谱无明显好转。总有效率=(显效+有效)/每组总人数。

1.5 统计学方法 采用 Stata 7.0 软件,计量数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间比较用成组 t 检验,组内治疗前后比较用配对 t 检验。分类资料的比较采用卡方检验。指标间的相关性采用线性相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患儿疗效比较 治疗组显效 10 例,有效 9 例,无效 2 例,总有效率 90.48%。对照组显效 6 例,有效 8 例,无效 9 例,总有效率 60.87%。治疗组与对照组总有效率比较差异有统计学意义($\chi^2=5.132$, $P < 0.05$)。2 组均未发现不良反应。

2.2 2 组血浆游离左卡尼汀水平比较 治疗前 2 组血浆游离左卡尼汀水平差异无统计学意义;治疗后治疗组高于对照组($P < 0.01$);治疗组治疗后高于治疗前($P < 0.01$);对照组治疗前后差异无统计学意义,见表 1。

Tab.1 Comparison of plasma free l-carnitine and cTnI levels before and after treatment between two groups

表 1 2 组治疗前后血浆游离左卡尼汀、cTnI 水平比较
($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 左卡尼汀($\mu\text{mol/L}$) | | |
|-----|----|---------------------------|------------|---------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | t |
| 对照组 | 23 | 15.29±4.41 | 13.20±3.04 | 1.871 |
| 治疗组 | 21 | 14.87±3.95 | 27.00±5.69 | 8.025** |
| t | | 0.332 | 10.159** | |

| 组别 | n | cTnI($\mu\text{g/L}$) | | |
|-----|----|-------------------------|-------------|----------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | t |
| 对照组 | 23 | 0.172±0.039 | 0.046±0.010 | 15.009** |
| 治疗组 | 21 | 0.178±0.054 | 0.025±0.006 | 12.905** |
| t | | 0.425 | 8.345** | |

** $P < 0.01$

2.3 2 组血浆 cTnI 水平比较 治疗前 2 组血浆 cTnI 水平差异无统计学意义;治疗后治疗组低于对照组($P < 0.01$);2 组治疗后均低于治疗前(均 $P < 0.01$),见表 1。

2.4 治疗组血浆 cTnI 变化与左卡尼汀变化的关系 左卡尼汀治疗后,血浆 cTnI 水平下降值与游离左卡尼汀水平增加值呈正相关($r=0.899$, $P < 0.001$)。

3 讨论

新生儿窒息是新生儿死亡的主要原因之一,常可引起多系统、多脏器损害,心脏损害发生率高,严重心肌损害不仅加重脑损害,且常预后不良。积极处理原发疾病并及时给予心肌保护药物可明显改善患儿预后。笔者既往的研究和本研究结果均显示,左卡尼汀治疗新生儿窒息致心肌损害疗效良好,无明显不良反应^[3]。

左卡尼汀是肉碱脂酰肉碱转位酶、肉碱脂酰转移酶 I、肉碱脂酰转移酶 II 的辅助因子,转运脂肪酸进入线粒体进行 β 氧化,为细胞提供能量^[4]。血浆

cTnI 是反映心肌细胞损害的指标,具有专一性,持续时间较长,特异性较高,被广泛用于临床诊断^[5-6]。为进一步探讨左卡尼汀对围生期缺氧致心肌损害保护作用的可能机制,本文测定了新生儿窒息致心肌损害患儿左卡尼汀治疗前后血浆游离左卡尼汀和 cTnI 水平。

国内外少见新生儿窒息致心肌损害患儿血浆游离左卡尼汀水平的报道。血浆游离左卡尼汀浓度低于 20 $\mu\text{mol/L}$ 被认为是左卡尼汀缺乏的标志^[7-8]。本研究显示,治疗前 2 组患儿血浆游离左卡尼汀水平相似,均低于 20 $\mu\text{mol/L}$,表明有心肌损害的窒息患儿血浆游离左卡尼汀处于低水平。原因很有可能是缺氧或缺血抑制了酰基辅酶 A 的代谢,相关的酰基辅酶 A 代谢产物在线粒体积聚。这些有毒的酰基辅酶 A 代谢产物的积聚不仅能抑制其他重要的酶的生理进程,还可以导致血浆卡尼汀酯类水平的升高,从而游离左卡尼汀水平降低^[9]。游离左卡尼汀降低,有毒的脂酰辅酶 A 堆积,使心肌细胞代谢功能发生障碍,能量产生受阻,可引起心肌收缩、舒张功能下降,心电活动异常,最终引起心肌损害的发生^[10]。

本研究结果显示,治疗组患儿接受左卡尼汀治疗后,cTnI 水平显著降低。相关性分析显示,cTnI 水平下降值与左卡尼汀水平增加值呈显著正相关。其机制可能是游离左卡尼汀浓度升高后,可促使长链脂肪酸进入线粒体供 β 氧化利用,减少游离脂肪酸、长链脂酰辅酶 A、长链脂酰肉碱等有害代谢产物在心肌细胞内堆积,降低线粒体内乙酰辅酶 A/辅酶 A 比例,从而增强丙酮酸脱氢酶的活性,促进丙酮酸的氧化^[11-12],从多方面促进受损害心肌细胞的恢复,降低 cTnI 水平。因此,笔者认为治疗后血浆游离左卡尼汀水平的升高可能是其保护心肌、降低血浆 cTnI 的重要环节。

参考文献

- [1] Omori Y, Ohtani T, Sakata Y, et al. L-carnitine prevents the development of ventricular fibrosis and heart failure with preserved ejection fraction in hypertensive heart disease[J]. *J Hypertens*, 2012, 30(9): 1834-1844. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283569c5a.
- [2] Serati AR, Motamedi MR, Emami S, et al. L-carnitine treatment in patients with mild diastolic heart failure is associated with improvement in diastolic function and symptoms[J]. *Cardiology*, 2010, 116(3): 178-182. doi: 10.1159/000318810.
- [3] Sheng Y, Yu J, Guo F, et al. Curative effects of L-carnitine on neonates with myocardial injury caused by asphyxia[J]. *J Appl Clin Pediatr*, 2009, 24(8): 625-627. [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].
- [4] Celestino-Soper PB, Violante S, Crawford EL, et al. A common X-linked inborn error of carnitine biosynthesis may be a risk factor for nondysmorphic autism[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(21): 7974-7981. doi: 10.1073/pnas.1120210109.
- [5] Ma J, Xin Q, Wang X, et al. Prediction of perioperative cardiac events through preoperative NT-pro-BNP and cTnI after emergent non-cardiac surgery in elderly patients[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0121306. doi: 10.1371/journal.pone.0121306.
- [6] Zhou FJ, Zhou CY, Tian YJ, et al. Diagnostic value of analysis of H-FABP, NT-proBNP, and cTnI in heart function in children with congenital heart disease and pneumonia[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(10): 1513-1516.
- [7] Rashidi-Nezhad A, Talebi S, Saebnouri H, et al. The effect of homozygous deletion of the BBOX1 and Fibrin genes on carnitine level and acyl carnitine profile[J]. *BMC Med Genet*, 2014, 15: 75-80. doi: 10.1186/1471-2350-15-75.
- [8] Khositseth A, Jirasakpisarn S, Pakakasama S, et al. Carnitine levels and cardiac functions in children with solid malignancies receiving doxorubicin therapy[J]. *Indian J Med Paediatr Oncol*, 2011, 32(1): 38-42. doi: 10.4103/0971-5851.81889.
- [9] Cam H, Yildirim B, Aydin A, et al. Carnitine levels in neonatal hypoxia[J]. *J Trop Pediatr*, 2005, 51(2): 106-107.
- [10] Gómez-Olivín LM, Valdés-Alanis A, Castro-Pastrana LI, et al. Nutritional support and cardioprotection with L-carnitine: prescription appropriateness and safety concerns in Mexican neonates[J]. *J Popul Ther Clin Pharmacol*, 2011, 18(1): e166-e173.
- [11] Ling B1, Aziz C, Alcorn J. Systematic evaluation of key L-carnitine homeostasis mechanisms during postnatal development in rat[J]. *Nutr Metab*, 2012, 9(1): 66-75. doi: 10.1186/1743-7075-9-66.
- [12] Najafi M. Effects of postconditioning, preconditioning and perfusion of L-carnitine during whole period of ischemia/ reperfusion on cardiac hemodynamic functions and myocardial infarction size in isolated rat heart[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2013, 16(4): 648-655.

(2014-12-09 收稿 2015-04-28 修回)

(本文编辑 李国琪)