

左卡尼汀在地中海贫血患儿骨髓移植治疗过程中的作用

刘素丽¹,李春富¹,邹 纬²,何岳林¹,吴学东¹,冯晓勤¹,李 娜¹,裴夫瑜¹,石 磊^{1*}

(1南方医科大学附属南方医院,广州 510515;2广州军区广州总医院)

摘要:目的 探讨左卡尼汀在儿童重型 地中海贫血异基因造血干细胞移植 (alB-HSCT)过程中的应用价值。方法 将 41例拟行 alB-HSCT的重型地贫患儿随机分为观察组 25例及对照组 16例,两组均采用环磷酰胺+白舒非+氟达拉滨+抗胸腺细胞球蛋白为主的预处理化疗方案,静脉予环孢素 A(CsA)及口服吗替麦考酚酯(MMC)预防移植物抗宿主病(GVHD)。观察组移植前 5 d(-5 d)至移植后 20 d(+20 d)静脉应用左卡尼汀 1 g,2次/d,监测两组 -5 d~+31 d内血浆脑利钠肽前体(pBNP)水平及临床心功能不全相关指标。结果 两组治疗后 BNP均升高,+5~+15 d达峰值,+25 d后逐渐下降至正常范围;+6 d开始观察组 pBNP显著低于对照组($P < 0.05$);观察组心功能不全事件发生率显著低于对照组($P = 0.044$)。结论 左卡尼汀可有效降低重型地贫患儿在 alB-HSCT过程中的心功能不全事件发生率,其机制可能通过为心肌提供足够能量及减少有害物质生成从而降低心肌损害程度。

关键词:左卡尼汀;心功能不全;重型 地中海贫血;异基因造血干细胞移植

中图分类号:R556 **文献标志码:**A **文章编号:**1002-266X(2010)11-0031-03

Application of Levocarnitine in the treatment of thalassemia during bone marrow transplantation

LIU Su-li¹, LI Chun-fu, ZOU Wei, HE Yue-lin, WU Xue-dong, FENG Xiao-qin, LIN a, PEI Fu-yu, SHI Lei
(1 Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510515, P. R. China)

Abstract: Objective To investigate the value of Levocarnitine in the treatment of pediatric patients with α -thalassemia major during allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alB-HSCT). **Methods** Forty-one pediatric patients with α -thalassemia major underwent planned alB-HSCT were divided into observed group ($n = 25$) and control group ($n = 16$), both groups were given conditioning regimens included Busulfex + Cyclophosphamide + antithymocyte globulin + Fludarabine, HSCT was followed by Cyclosporin A (CsA) or Mycophenolate Mofetil Capsules (MMC) to prevent graft versus host disease (GVHD). Patients in observed group were given levocarnitine 1 gram, twice a day via intravenous injection from 5 days (-5 d) before HSCT to 20 days after (+20 d). The plasma pBNP and clinical cardiac insufficiency related index were monitored from -5 d to +31 d. **Results** BNP values of both groups increased after HSCT, achieved the peak at 5 to 15 days after HSCT, and dropped to normal level at about 25 days after HSCT. The pBNP value of the observed group was significantly lower than that of the control group early as 6 days after HSCT ($P < 0.05$). Incidence of cardiac event in the observed group was significantly lower than that in the control group ($P = 0.044$). **Conclusions** Levocarnitine is probably an effective drug to reduce occurrence rate of cardiac event during HSCT for pediatric patients with α -thalassemia major. The mechanism is maybe that Levocarnitine can offer enough energy to cardiac muscle and decrease harmful substances to lessen heart injury.

Key words: Levocarnitine; cardiac dysfunction; α -thalassemia major; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

重型 地中海贫血是沿海地区常见的遗传性疾病之一,异基因造血干细胞移植(alB-HSCT)是目前惟一根治方法。急性心功能不全是 HSCT 过程中的常见并发症,严重危及患儿生命。左卡尼汀是参与脂肪酸氧化的营养要素,具有保护心肌功能和代

谢作用,其缺乏可引起和加剧心功能不全^[1]。2008年 3月~2009年 9月,我们观察了左卡尼汀在儿童地贫患者 alB-HSCT 过程中预防和治疗心功能不全的作用,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 41例重型地贫患儿,男 30例,女 11例;年龄 4~11(7.3 ± 2.4)岁,中位年龄 6岁。血

*通讯作者

红蛋白 95 ~ 120 g/L。心脏多普勒超声检查示左室射血功能正常,无器质性病变,心肌酶谱正常,将患儿随机分为观察组 25例及对照组 16例,两组一般资料具有可比性。两组均行 alb-HSCT,不间断予去铁剂除铁治疗,预处理(前 7 d均予更昔洛韦预防巨细胞病毒感染)采用环磷酰胺 +白舒非 +氟达拉滨 +抗胸腺细胞球蛋白(法国即复宁 /ATG-F德国费森尤斯)为主的化疗方案。整个移植过程均在百级无菌层流病房进行,无菌饮食,严格遵守无菌原则,造血重建后转入万级隔离病房。观察组于移植前 5 d(-5 d)至移植后 20 d(+20 d)每天静脉应用左卡尼汀 1 g,2次 /d,对照组不予左卡尼汀。移植后两组均口服吗替麦考酚酯、环孢素 A 预防移植物抗宿主病(GVHD);予成分血、大剂量丙种球蛋白静脉输注等支持治疗。监测 -5 d ~ +31 d内两组血浆脑利钠肽前体(p_{ro}-BNP)水平及心功能不全发生率。急性心功能不全的诊断依据欧洲心脏病协会诊断标准^[2]。移植过程中 24 h心电血氧监护直至造血恢复而不伴有严重感染、急性 GVHD等相关并发症,监测患者生命体征及每日测定中心静脉压(CVP)。急性心功能不全治疗原则:强心、利尿、扩血管,严控液体入量及速度。

1.2 血浆 p_{ro}-BNP水平测定 从预处理化疗开始每隔 5 d采用化学发光免疫分析法检测血浆 p_{ro}-BNP水平,直至 +31 d;出现急性心功能不全患者则每日检查。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 13.0统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组血清 p_{ro}-BNP水平比较采用两独立样本 t检验,心功能不全发生率比较采用 χ^2 检验, P < 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

两组预处理后 p_{ro}-BNP水平均升高,+5 d ~ 15 d达到峰值,+25 d后逐渐降至正常范围。+6 d起观察组 p_{ro}-BNP显著低于对照组 (P < 0.05),见表 1。观察组与对照组发生心功能不全分别为 5、8例,死亡分别为 2、3例,心功能不全发生率分别为 20%、50%, P < 0.05。

3 讨论

心功能不全是 alb-HSCT过程中的常见并发症,由于地贫患儿长期处于贫血状态及铁蛋白沉积于各脏器,导致心、肾等重要器官储备功能及顺应性差^[3];移植过程中预处理化疗作用(毒性化疗药物及大量碱化液体的输注)、粒缺状态及移植并发症等因素影响,使患儿对毒性药物及血容量变化耐受性差,致急性心力衰竭及心律失常的发生率增加。

表 1 两组移植前后不同时间血浆 p_{ro}-BNP 水平比较 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

时间 (d)	观察组 (n=25)	对照组 (n=16)	t值	P值
-5	160.57 ± 48.59	164.73 ± 46.00	0.250	0.858
+1	164.27 ± 90.72	447.31 ± 190.90	1.953	0.130
+6	244.98 ± 91.46	830.82 ± 184.68	1.498	0.033
+11	392.38 ± 105.91	869.58 ± 241.37	2.388	0.000
+16	408.67 ± 101.39	1437.63 ± 342.74	3.356	0.000
+21	195.51 ± 57.01	772.68 ± 288.37	2.960	0.010
+26	196.71 ± 66.93	416.30 ± 121.74	2.649	0.025
+31	156.47 ± 62.91	291.11 ± 76.77	2.744	0.036

p_{ro}-BNP是一种主要由心室肌细胞合成和分泌的神经肽类激素,当心室容量扩张和(或)压力负荷过重时,其分泌增加。近年研究发现,p_{ro}-BNP在心力衰竭及各种心功能不全预测和诊断方面有较高的敏感性及特异性^[4]。本研究移植过程中两组血浆 p_{ro}-BNP水平均升高,考虑与强化疗药物导致早期心脏损害有关^[5]。环磷酰胺和白舒非^[6]及近年来应用较多的 ATG^[7]等化疗药物均可产生心脏毒副作用; Snowdenl等亦发现行 alb-HSCT的重型地贫患儿,予大剂量预处理后血浆脑利钠肽显著升高。我们的观察结果与之基本相符,但对照组升高幅度较观察组显著。+5 d ~ +16 d出现 p_{ro}-BNP峰值,考虑与预处理药物相关毒副作用的延后性及移植后的 GVHD、粒缺状态下的各种感染等因素引起的心脏负荷加重(发热、心率增快等)、慢性心肌损害有关。

左卡尼汀是一种具有多种生理功能的化合物,主要功能是作为载体以脂酰卡尼汀的形式将长链脂肪酸从线粒体膜外转运至膜内,参与能量产生,同时参加支链氨基酸代谢产物的运输,从而促进支链氨基酸的正常代谢。近年研究发现,左卡尼汀作为一种有效的氧自由基清除剂,在缓解氧化应激、减少脂质过氧化中均有明显作用,可减轻心肌缺血再灌注损伤,使心肌微循环得到有效再灌注,心肌细胞存活率增加^[8]。相反,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进一步受损。本研究结果显示,两组心功能不全事件发生率差别显著,提示给予外源的左卡尼汀对心肌有保护作用。

综上所述,左卡尼汀可有效降低重型地贫患儿在 alb-HSCT过程中的心功能不全事件发生率,其机制可能通过为心肌提供足够能量及减少有害物质生成从而降低心肌损害程度。

参考文献:

[1] Broderick TL, Cifuentes J. Short-term carnitine deficiency does not alter aerobic rat heart function but depresses reperfusion recovery after ischemia[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2001, 79(10): 892

- [2] Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, et al Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology [J]. Eur Heart, 2005, 26 (4): 384-416
- [3] Snowdenl JA, Hill GR, Hunt P. Assessment of cardiotoxicity during haemopoietic stem cell transplantation with plasma brain natriuretic peptide[J]. Bone Marrow Transplantation, 2000, 26 (3): 309-313.
- [4] 陈树宝. 现有儿科心力衰竭诊断及脑利钠肽对先天性心脏病合并心力衰竭的诊断价值 [J]. 中华儿科杂志, 2006, 44 (10): 728-732.
- [5] Platzbecker U, Klinge K, Thiedel C. Acute heart failure after allogeneic blood stem cell transplantation due to massive myocardial infiltration by cytotoxic T cells of donor origin [J]. Bone Marrow Transplantation, 2001, 27 (1): 107-109.
- [6] Beaman SI, Petersen FB, Schor RA, et al Radionuclide ejection fractions in the evaluation of patients being considered for bone marrow transplantation: risk of cardiac toxicity[J]. Bone Marrow Transplant, 1990, 5 (3): 173-177.
- [7] Snowden JA, Hill GR, Hunt P, et al Assessment of cardiotoxicity during haemopoietic stem cell transplantation with plasma brain natriuretic peptide[J]. Bone Marrow Transplantation, 2000, 26 (3): 309-313.
- [8] Vimani A, Gaetani F, Inam S, et al The protective role of L-carnitine against neurotoxicity evoked by drug of abuse, methamphetamine, could be related to mitochondrial dysfunction [J]. Ann N Y Acad Sci, 2002, (965): 225-232.

(收稿日期: 2010-01-04)

· 经验交流 ·

双子宫单阴道单宫颈 IVF-ET助孕妊娠 1例

朱小凤

(广西壮族自治区人口和计划生育研究中心, 南宁 530021)

患者 30 岁, 自然流产后不孕 3 a。2005 年 11 月妊娠 1 月余自然流产, 体检及 B 超检查发现双子宫单阴道单宫颈, 为左侧子宫妊娠流产, 流产后同居不避孕一直未孕, 2007 年 5 月行子宫输卵管造影, 示双子宫单宫颈, 双侧输卵管梗阻并积水, 曾用中药治疗未孕, 2009 年 10 月到本中心行体外受精—胚胎移植 (IVF-ET) 助孕。月经不规则, 周期 30~90 d, 经期 3~4 d, 轻度痛经, 孕 1 产 0, 体检一般情况正常, 心肺无异常。妇科检查: 外阴发育正常, 单阴道, 单宫颈, 子宫后位, 正常大小, 质地中等, 双侧附件未见异常, B 超检查示单宫颈双子宫, 左侧子宫大小为 45 mm × 34 mm × 27 mm, 右侧子宫大小为 39 mm × 34 mm × 27 mm, 内膜均为 7 mm, C 型, 一个宫颈大小为 28 mm × 30 mm, 左侧卵巢大小 28 mm × 26 mm × 17 mm, 右侧卵巢大小 30 mm × 28 mm × 20 mm。双侧卵巢分别见 7 个和 10 个小卵泡。基础内分泌激素为 FSH 6.24 mU/ml, LH 13.4 mU/ml, E 276 pg/ml, PRL 15.90 ng/ml, T 0.20 ng/ml。诊断: 继发不孕症, 双侧输卵管梗阻并积水, 双子宫单阴道单宫颈。术前用克龄蒙作人工周期 1 个周期。采用黄体期降调节方案, 月经第 20 天予达菲林 1.3 mg 降调, 降调 14 d, 月经第 5 天用 FSH 150 U 启动, 用药 9 d, 血 LH 2.29 mU/ml, E 1665 pg/ml, P 0.54 ng/ml, 左右子宫内膜分别为 8.8 mm, 8 mm, 均呈 B 型, 14 mm 卵泡共有 16 个, 当晚肌注 HCG 10 000 U, 取到卵细胞 18 个, M 期卵 15 个, 受精 12 个, 取卵 3 d 移植困难, 改为次日移植 2 个胚胎, 移植入左侧子宫, 宫腔偏小, 过程顺利, 冷冻胚胎 7 个, 移植 14 d 月经来潮, 量多, 尿 HCG 阴性, 停用黄体支持。移植 25 d 出现乏力不适, 验尿 HCG 阳性, 血 HCG 为

2 154 mU/ml, P 2.34 ng/ml, B 超检查示盆腔见两个子宫图像, 大小分别为左侧 43 mm × 38 mm × 27 mm, 右侧 40 mm × 37 mm × 30 mm, 左侧内膜为 9 mm, 内见 5 mm × 4 mm × 4 mm 妊娠囊回声, 形态正常, 右侧内膜为 8 mm, B 型, 见一个宫颈声像大小为 28 mm × 30 mm, 左侧卵巢切面大小为 34 mm × 30 mm × 28 mm, 右侧卵巢切面大小为 30 mm × 28 mm × 21 mm, 边缘清晰, 内分别见数个无回声区, 最大位于左侧为 18 mm × 17 mm, 右侧为 12 mm × 10 mm, 内透声好, 盆腔未见明显异常。考虑子宫发育异常为单宫颈双子宫并左侧宫腔内早孕可能, 双侧卵巢黄体囊肿。予 HCG 2 000 U 肌注, 地屈孕酮片 10 mg 口服, 3 次/d。患者于孕 3 个月 B 超检查示胎儿发育正常, 目前在孕随访中。

讨论: 双子宫属女性生殖器官发育异常, 是在胚胎期发育成形过程中两侧副中肾管未会合, 各发育成一个子宫所致。据文献报道, 畸形子宫的发病率为 0.06%~1.20%, 子宫畸形合并妊娠的发病率一般在 0.5% 以下, 易并发子宫发育不良, 引起流产或胚胎停育。子宫畸形施行辅助生殖技术助孕妊娠者较少见, 本患者左侧子宫移植成功并妊娠, 得益于曾经妊娠左侧宫颈口较松, 移植时易进入宫腔。移植 14 d 月经来潮, 尿 HCG 阴性, 可能由于两子宫的供血不同, 激素作用有差别及试剂误差引起, 误诊为助孕失败。如忽视后期的黄体支持则容易导致流产。双子宫妊娠者孕期及分娩时易出现胎儿宫内生长受限、流产、早产、胎位不正、难产甚至子宫破裂、产后出血或感染, 所以应加强随访, 督促患者重视产检, 配合处理, 以减少并发症的发生。

(收稿日期: 2009-12-13)