

• 论著 •

不同方法补充左卡尼汀对新生儿血浆肉碱水平的影响及临床意义

谭小华¹ 崔其亮¹ 李颖¹ 张慧¹ 江剑辉² (1. 广州医学院第三附属医院, 广东广州 510150; 2. 广州市妇女儿童医疗中心, 广东广州 510150)

[摘要] 目的: 评价采用不同剂量与用药途径补充外源性左卡尼汀对新生儿血浆肉碱水平的影响及其临床意义。方法: 选取我院新生儿科的新生儿 160 名, 随机分为 4 组, 每组 40 例, 并予以不同干预方案: 口服治疗组(口服组) 予左卡尼汀口服液 0.1 g/(kg·d) 口服 1 次/d; 静脉小剂量治疗组(小剂量组) 予左卡尼汀注射液 0.1 g/(kg·d) 静脉滴注, 1 次/d; 静脉大剂量治疗组(大剂量组) 予左卡尼汀注射液 0.15 g/(kg·d) 静脉滴注, 1 次/d; 对照组只给予常规治疗。治疗以 7 d 为 1 个疗程。在生后第 1 d 治疗前、生后第 3 d 及生后第 7 d, 分别采集足跟血滤纸片, 采用串联质谱检测法测定患儿血浆游离肉碱浓度。结果: (1) 足月儿出生第 1 d 血浆游离肉碱(44.81±17.3) μmol/L, 大于早产儿的(35.19±19.5) μmol/L ($P<0.05$); (2) 无论大剂量还是小剂量静脉补充左卡尼汀, 均能使患儿血浆游离肉碱浓度在 7 d 内持续升高, 且大剂量补充后未发生不良反应; 而口服补充左卡尼汀血浆游离肉碱水平缓慢下降, 但下降速度慢于对照组。以上三组患儿补充左卡尼汀前、生后第 3 d 及第 7 d 血浆游离肉碱浓度分别为大剂量组(39.50±13.5) μmol/L、(148.85±96.1) μmol/L、(218.55±161.9) μmol/L; 小剂量组(37.46±9.7) μmol/L、(134.73±109.4) μmol/L、(194.12±160.9) μmol/L; 口服组(35.87±9.6) μmol/L、(35.31±13.4) μmol/L、(29.02±7.1) μmol/L ($P<0.05$); (3) 对照组出生后血浆游离肉碱浓度逐渐下降, 且与静脉补充左卡尼汀组相比差异有统计学意义($P<0.05$), 对照组患儿在出生第 1 d、第 3 d 和第 7 d 的浓度分别为(35.43±14.3) μmol/L、(32.57±16.2) μmol/L、(24.02±9.7) μmol/L。结论: 未给予左卡尼汀补充的新生儿在生后 1 周内血浆游离肉碱浓度逐渐下降, 予以左卡尼汀补充可有效提高新生儿血浆游离肉碱浓度, 经静脉途径补充效果较口服途径为好。

[关键词] 左卡尼汀; 血浆; 肉碱; 婴儿; 新生

[中图分类号] R722.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2012)00-0004-03

The Effects of Additional L-carnitine Supplement on Neonates

Tan Xiaohua¹, Cui Qiliang¹, Li Ying¹, Zhang Hui¹, Jiang Jianhui¹ (1. The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangdong Guangzhou 510150, China; 2. Guangzhou Women and Children Medical Center, Guangdong Guangzhou 510150, China)

[Abstract] **Objective:** To compare the effects of several different ways of additional L-carnitine supplement on neonates. **Methods:** One hundred and sixty neonates were randomly divided into four groups (40 cases for each group). The patients in the control group were given routine therapy for seven days; the patients in the small dose group and large dose group were given L-carnitine by intravenous drip at dosage of 0.1 g/kg and 0.15 g/kg for seven days, once a day; the patients of oral supplement group were given L-carnitine 0.1 g/kg orally for seven days, once a day. Before and after the treatment, blood spot (heel prick) tests were performed to measure the level of plasma acylcarnitine by tandem mass spectrometry. **Results:** (1) Preterm neonates were born with a lower level of plasma L-carnitine (35.19±19.5) μmol/L compared with that of full-term infants (44.81±17.3) μmol/L ($P<0.05$). (2) There was a sustained rise of plasma L-carnitine in both small [(37.46±9.7) μmol/L, (134.73±109.4) μmol/L, (194.12±160.9) μmol/L] and large dose group [(39.50±13.5) μmol/L, (148.85±96.1) μmol/L, (218.55±161.9) μmol/L] during seven days of treatment ($P<0.05$), whereas, there was a slow decline of plasma L-carnitine level in oral group during treatment [(35.87±9.6) μmol/L, (35.31±13.4) μmol/L, (29.02±7.1) μmol/L]. None of them had side effects. (3) Those neonates without additional L-carnitine supplement had a consistent decrease in the level of plasma L-carnitine during the treatment [(35.43±14.3) μmol/L, (32.57±16.2) μmol/L, (24.02±9.7) μmol/L] compared with that of small and large dose groups ($P<0.05$). **Conclusions:** Additional L-carnitine supplement dose play a positive role in bringing up the plasma level of L-carnitine, especially those who were given L-carnitine by intravenous drip.

[Key words] L-carnitine; Plasma; Acylcarnitine; Infant; Newborn

基金项目: 广州市医药卫生科技项目(项目编号: 2007-YB-175)。

作者简介: 谭小华(1978.1~), 女, 大学本科, 医师, 主要从事儿科临床工作, E-mail: sheryo@126.com。

通讯作者: 崔其亮(1955.7~), 男, 大学本科, 主任医师, 教授, 主要从事新生儿危重症救治研究, E-mail: cuiqiliang@21cn.com。

有研究指出,新生儿可因多种原因出现体内肉碱水平不足或缺乏,未给予补充外源性肉碱的新生儿在生后 1 周内体内肉碱水平将逐渐下降,而在补充外源性肉碱后可有效提高体内肉碱水平^[1]。然而,肉碱的补充途径、方法目前国内外文献报道各有不同^[2,3],且缺乏不同方法间的比较。为寻求相对理想、有效的补充方式,我们对 160 例新生儿不同剂量与途径补充左卡尼汀的效果进行观察,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2009 年 10 月~2010 年 7 月本科收治的新生儿 160 例,随机分为三个实验组及对照组,每组 40 例,各组治疗前性别、胎龄、早产发生率、窒息发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 各组患儿一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	性别		胎龄(周)	是否足月(例)		窒息有无(例)	
		男	女		早产	足月	有	无
小剂量组	40	15	25	35.1±3.1	32	8	9	31
大剂量组	40	14	26	35.0±2.6	30	10	11	29
口服组	40	12	28	35.1±2.9	28	12	8	32
对照组	40	17	23	35.2±3.5	31	9	14	26
χ^2 或 F		1.28		1.01	1.12		1.21	
P		>0.05		>0.05	>0.05		>0.05	

1.2 病例选择

1.2.1 纳入研究病例 2009 年 10 月~2010 年 7 月出生后第 1 d 即入住我院新生儿科的患儿,从中随机抽取 160 例为观察对象。

1.2.2 排除标准 (1) 出生史不详患儿;(2) 由外院转入药物使用史不详患儿;(3) 有其他遗传代谢性疾病的患儿。剔除重度窒息、危重疾病(呼吸窘迫综合征、脏器功能衰竭等)病例,排除有特殊面容、遗传代谢性疾病家族史、母亲产前筛查高风险病例。纳入后如后期发现先天性遗传代谢病病例作数据剔除,本研究无入组后出现上述情况病例。

1.3 治疗方法

三个实验组在常规治疗(新生儿护理、营养支持治疗、新生儿黄疸早期干预治疗等)基础上,各组分别给予 7 d 为 1 个疗程的不同干预方案:静脉小剂量治疗组(小剂量组)予左卡尼汀注射液 0.1 g/(kg·d) 静脉滴注;静脉大剂量治疗组(大剂量组)予左卡尼汀注射液 0.15 g/(kg·d) 静脉滴注;口服组予左卡尼汀口服药 0.1 g/(kg·d) 口服^[3,4]。用药剂量除了上述文献外,还参照了静脉注射左卡尼汀的说明书。对照组仅予常规治

疗。左卡尼汀注射液由 Sigma-tau industry 生产(商品名:可益能,批号 0001612,1 g/5 mL),加入 5% 葡萄糖注射液中静脉滴注 1 次/d;左卡尼汀口服液由东北制药总厂生产(商品名:东维力,药品批号:0004487,1 g/10 mL),加入 5 mL 的 5% 葡萄糖注射液中口服,每天给药 1 次。

1.4 观察指标与标本采集

1.4.1 血浆游离肉碱 于治疗前(入院第 1 d)及治疗后第 3 d、第 7 d 采集所有入组新生儿足跟血滤纸片标本,检测血浆游离肉碱水平并比较不同组间、不同时点观察对象血浆游离肉碱水平。标本检测由广州市妇女儿童医疗中心新生儿筛查中心实验室采用串联质谱法完成。

1.4.2 药物不良反应 观察治疗过程有无发生恶心、呕吐、癫痫、腹泻、贫血、心动过速、高钙血症、高钾血症、肾功能异常、皮疹等。

1.5 统计学处理

采用 Stata11.0 软件,各组患儿一般资料的胎龄比较用 F 检验;其余的一般资料比较及不良反应发生的组间比较用 $R\times C$ 表 χ^2 检验;血浆游离肉碱两组间比较首先用方差分析,然后根据方差是否相齐采用对应随机区组设计的 t 检验;同一组治疗前后效果比较用配对设计 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 新生儿出生后第 1 d 血浆游离肉碱水平

160 例观察对象于入院当天(出生后第 1 d)即采集标本检测血浆游离肉碱水平,足月儿为(44.81±17.3) $\mu\text{mol/L}$,高于早产儿的(35.19±19.5) $\mu\text{mol/L}$,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 各组新生儿不同时间点血浆游离肉碱水平变化及比较

结果见表 2。由表可见,静脉大剂量组和静脉小剂量组补充左卡尼汀前后不同时间点血浆肉碱水平差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 各组患儿不同时间点血浆游离肉碱水平及比较($\bar{x}\pm s$ $\mu\text{mol/L}$)

分组	例数	第 1 d	第 3 d	第 7 d	t	P
小剂量组	40	37.46±9.7	134.73±109.4	194.12±160.9	6.18	<0.05
大剂量组	40	39.50±13.5	148.85±96.1	218.55±161.9	6.82	<0.05
口服组	40	35.87±9.6	35.31±13.4	29.02±7.1	2.62	>0.05
对照组	40	35.43±14.3	32.57±16.2	24.02±9.7	6.63	<0.05

2.3 各组患儿不同时间点血浆游离肉碱水平的两两比较

结果见表 3。由表可见,大剂量组和小剂量组治疗前后血浆肉碱水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 3 各组患儿不同时间点血浆肉碱水平变化两两比较

分组	第 1 d		第 3 d		第 7 d	
	t	P	t	P	t	P
口服组和小剂量组	0.74	>0.05	6.29	<0.05	7.33	<0.05
口服组和大剂量组	1.98	>0.05	7.47	<0.05	7.40	<0.05
口服组和对照组	0.16	>0.05	0.84	>0.05	2.68	<0.05
小剂量组和大剂量组	1.38	>0.05	0.61	>0.05	0.67	>0.05
小剂量组和对照组	0.75	>0.05	5.88	<0.05	6.68	<0.05
大剂量组和对照组	1.83	>0.05	7.65	<0.05	7.59	<0.05

2.4 各组患儿用药后的不良反应发生情况及比较

结果见表 4。由表可见,各组患儿补充左卡尼汀后药物不良反应发生情况经比较差异无统计学意义 (P>0.05)

表 4 各组患儿不良反应发生情况及比较(例)

组别	例数	呕吐、 腹泻	癫痫	贫血	心动 过速	高血 Ca ²⁺	高血 K ⁺	肾功 异常	皮疹
口服组	40	13	0	7	7	0	1	0	1
小剂量组	40	9	0	8	9	0	0	0	0
大剂量组	40	11	0	8	7	0	0	0	1
对照组	40	12	0	9	8	0	0	0	0
χ^2		1.17		1.09	1.03				
P		>0.05		>0.05	>0.05				

3 讨论

3.1 新生儿补充左卡尼汀的必要性

左卡尼汀即肉碱(canitine),是一种小分子(分子量 162 D)、水溶性的条件必需氨基酸,其最基本和主要的功能是协助长链脂肪酸通过线粒体膜,促进脂肪的氧化代谢,从而为机体供能;此外,它还能维持膜的稳定,具有抗氧化、清除体内自由基作用,可促进肝脏产生酮体,增加体内氮潴留促进蛋白质合成等功能^[5,6]。当体内出现肉碱缺乏时,势必影响脂肪氧化供能过程,从而引发一系列能量代谢紊乱的综合征。

新生儿出生后逐步从依靠糖氧化代谢供能转变为脂肪氧化代谢供能。新生儿较其他人群更容易发生肉碱缺乏或不足,可能与新生儿生后早期体内肉碱主要来源于母体,自身肝脏合成能力低下^[1,7],新生儿期的多种疾病如缺氧缺血性脑病、肺动脉高压、围生期窒息等可伴发体内肉碱水平低下^[8,9]。早产儿肉碱合成能力不足,来源于母体的肉碱少,体内贮存水平低下,患病期间长期的静脉营养中不含肉碱,如不予以补充会在生后逐渐出现低肉碱血症^[10]。国外新生儿肉碱水平的正常参考范围为 31~60 nmol/mL^[11],本文 160 例新生儿出生时的肉碱水平大多低于该水平。因此,对新生儿特别是病理新生儿

有额外补充左卡尼汀的必要。

3.2 本研究的出发点和特殊点

本研究拟对左卡尼汀不同用药方法对新生儿血浆肉碱水平的影响进行观察与比较、评价效果差异。有动物实验证实,按体表面积计人用左卡尼汀剂量的 3.8 倍对实验鼠和兔的生殖器或胎儿未造成损害,左卡尼汀在老鼠的 LD₅₀口服是 19.2 g/kg、静脉是 5.4 g/kg,表明左卡尼汀具有良好的安全性,据此尝试使用安全剂量范围以内较大剂量即 150 mg/(kg·d)^[3,4]给新生儿补充左卡尼汀,观察疗效及不良反应的差异。本实验随机抽取了 160 名住院新生儿作为观察对象,样本例数较多,在尽量控制各组之间胎龄、性别、是否早产儿及窒息儿比例的差异,以及在各组患儿出生第 1 d 平均血浆肉碱水平无显著差异的前提下进行实验,以求减少实验误差和提升实验的可信度,希望能找寻出更合理有效的用药方法。

3.3 新生儿血浆肉碱水平及左卡尼汀干预的临床意义

本研究结果显示:(1)足月儿的血浆游离肉碱水平较早早产儿高,这与既往的研究结果相似,表明新生儿体内肉碱主要来源于母体;(2)本文结果显示,未予补充左卡尼汀的患儿(对照组)在生后 1 周内血浆游离肉碱水平持续下降,治疗组通过静脉补充后患儿生后 7 d 内左卡尼汀持续上升(见表 2),支持新生儿自身合成肉碱能力低下,需要额外补充的观点^[1,7],并证明静脉补充左卡尼汀是有效的^[11];(3)大剂量补充左卡尼汀效果好于小剂量组,且大剂量给药组病例均未见明显不良反应发生(见表 4),但大、小剂量组之间疗效的差异比较无统计学意义(P>0.05),因此,合适的给药剂量仍有待进一步研究;(4)口服补充左卡尼汀的患儿生后第 3 d 血浆游离肉碱水平较出生时无明显变化,但生后第 7 d 下降,与前 3 d 水平相比差异无统计学意义,提示补充左卡尼汀的口服途径效果不如静脉途径。但口服组第 7 d 血浆游离肉碱水平仍高于未补充左卡尼汀的患儿,提示口服补充左卡尼汀可减缓新生儿出生后肉碱的下降,这与既往报道结果不同^[11],可能与后者药物是分次给予维持了较好的血药浓度有关。而本研究药物是每日一次给予,可能对血药浓度产生影响,也可能与样本量尚不足存在误差等因素有关。此外,该结果是否表明经口服补充左卡尼汀较经静脉补充因受药代动力学中剂量、时间、代谢方式等多因素作用而影响其效果,还有待进一步深入探讨。

3.4 本实验的不足和未来的研究方向

已有研究表明围生期窒息等疾病因素会影响新生儿体内肉碱的水平 and 脂肪氧化代谢能力^[1,12],但是对于如何影响和影响程度尚不清楚。本实验未能依据不同的疾病来进行分组并开展实验,而是在各组间胎龄、窒息儿比

例、早产儿比例等因素差异无统计学意义的条件下进行观察,对实验结果可能有一定影响,在后续实验应进一步探讨具不同疾病因素患儿补充左卡尼汀对体内肉碱水平的影响。

参考文献:

[1] Whitfield J, Smith T, Sollohub H, et al. Clinical effects of L-carnitine supplementation on apnea and growth in very low birth weight infants [J]. *Pediatrics*, 2003, 111(3): 477-482.

[2] Coran AG, Drongowski RA, Baker PJ. The metabolic effects of oral L-carnitine administration in infants receiving total parenteral nutrition with fat [J]. *Journal of Pediatric Surgery*, 1985, 20(6): 758-764.

[3] Peggy R, Borum. Carnitine in Parenteral Nutrition [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(5): 129-134.

[4] Bain MA, Milne RW, Evans AM. Disposition and metabolite kinetics of oral L-carnitine in humans [J]. *J Clin Pharmacol*, 2006, 46(10): 1163-1170.

[5] Guo Wenyi, Yang Yong, Jia Guoliang, et al. Effect of L-carnitine on apoptosis and oxidant damage of cardiomyocytes induced by hypoxia/reoxygenation in vitro [J]. *Chinese Journal of Pathophysiology*, 2005, 21(1): 72-76.

[6] 盛俞,俞杰,郭飞. 左卡尼汀对新生儿窒息致心肌损害的

的疗效[J]. *实用儿科临床杂志*, 2009, 28(4): 625-627.

[7] Sakamoto T, Aoki M, Imai Y, et al. Carnitine affects fatty acid metabolism after cardioplegic arrest in neonatal rabbit hearts [J]. *Ann Thorac Surg*, 2001, 71(2): 648-653.

[8] Wainwright MS, Kohli R, Whittington PF, et al. Carnitine Treatment Inhibits Increase in Cerebral Carnitine Esters and Glutamate Detected by Mass Spectrometry after Hypoxia-Ischemia in Newborn Rats [J]. *Stroke*, 2006, 37(2): 524-530.

[9] Sharma S, Sud N, Wiseman DA, et al. Altered carnitine homeostasis is associated with decreased mitochondrial function and altered nitric oxide signaling in lambs with pulmonary hypertension [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2008, 294(1): L46-56.

[10] Crill CM, Helms RA. The use of carnitine in pediatric nutrition [J]. *Nutr Clin Pract*, 2007, 22(2): 204-213.

[11] Crill CM, Christensen ML, Storm MC, et al. Relative Bioavailability of Carnitine Supplementation in Premature Neonates [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2006, 30(5): 421-425.

[12] Bayés R, Campoy C, Goicoechea A, et al. Role of intrapartum hypoxia in carnitine nutritional status during the early neonatal period [J]. *Early Hum Dev*, 2001, 65(2): S103-110.

(编辑: 余佳芮)

(收稿日期: 2011-05-08 修回日期: 2012-01-04)

• 论著 •

西地那非治疗新生儿持续肺动脉高压临床疗效观察

闫安平, 辛会萍, 刘艳红 (河南省郑州人民医院, 河南郑州 450000)

[摘要] 目的: 评价西地那非辅助治疗新生儿持续肺动脉高压 (PPHN) 的有效性和安全性, 为临床应用提供指导。方法: 将 2008 年 1 月~2011 年 5 月确诊的 40 例 PPHN 患儿随机分为治疗组 22 例和对照组 18 例, 对照组给予保暖、碳酸氢钠碱化血液、积极治疗原发病、常规给氧及呼吸机辅助通气等常规治疗, 治疗组在常规治疗的基础上给予枸橼酸西地那非鼻饲 0.6~2.0 mg/(kg·次), 每 6 h 1 次, 疗程到停用机械通气, 比较两组治疗前后 PaCO₂、PaO₂、肺动脉压力 (PAP)、氧合指数 (OI)、肺泡气-动脉血氧分压差。结果: 西地那非组血气指标明显改善, 肺动脉压下降, 治疗组 PAP 和肺动脉/体循环收缩压 (PAP/SBP) 在治疗后各时点逐步下降, 与治疗前比较均明显下降, 差异有统计学意义 (P<0.05), 两组 PaO₂ 和 OI 在治疗后均明显上升, 并随着治疗时间延长逐步上升, 与治疗前比较差异有统计学意义 (P<0.05)。结论: 西地那非治疗新生儿 PPHN 能更好改善患儿的氧合指数、氧饱和度, 降低肺动脉压力, 其疗效肯定。

[关键词] 西地那非; 持续肺动脉高压; 新生儿

[中图分类号] R722

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-408X(2012)00-0007-03

Effect of Sildenafil in the Treatment of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn

Yan Anping, Xin Huiping, Liu Yanhong (Zhengzhou People's Hospital of Henan Province, Henan Zhengzhou 450000, China)

[Abstract] Objective: To observe the effect of sildenafil in the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN).

作者简介: 闫安平 (1964.1~) 男, 大学本科, 主治医师, 主要从事新生儿疾病研究, E-mail: lyhzw@163.com。