

doi:10.3969/j.issn.1008-5041.2011.12.007

# 左卡尼汀治疗慢性心力衰竭所致心肾综合征临床效果研究

赵爱源<sup>1</sup>, 姚旻<sup>2</sup>, 乔岩<sup>3</sup>

(1.武警后勤学院科研部,天津 300162; 2.武警天津总队医院内科,天津 300162; 3.武警总部机关门诊部,北京 100089)

**摘要:**【目的】研究左卡尼汀对慢性心功能不全所致心肾综合征患者的心、肾功能的影响,为指导临床治疗提供理论依据。【方法】选择2007-2009年我院接诊的慢性心力衰竭合并肾功能损害患者63例,随机分为实验组31例和对照组32例,基础治疗相同,实验组联合应用左卡尼汀3 g/d,静脉滴注,疗程14 d,治疗后观察两组患者各项心肾功能指标变化情况,应用SPSS 17.0统计学软件进行数据分析。【结果】两组患者治疗后心肾功能评价指标明显改善。联合左卡尼汀治疗组血红蛋白、CysC及BNP浓度较对照组改善更为明显( $P < 0.05$ ),LVEDD明显缩小( $P < 0.05$ ),LVEF显著提高( $P < 0.05$ ),两组血糖、血脂及血肌酐降低程度无统计学差异( $P > 0.05$ )。【结论】基础治疗联合左卡尼汀静脉滴注可进一步改善慢性心肾综合征患者的心肾功能指标。

**关键词:** 左卡尼汀; 心肾综合征; 心功能; 肾功能

【文章编号】1008-5041(2011)12-0944-04 【中图分类号】R969.4 【文献标识码】A

## Clinical efficacy of L-carnitine in treating cardiorenal syndrome results from chronic heart failure

ZHAO Ai-yuan, YAO Min, QIAO Yan (Department of Scientific Research, Logistics University of Chinese People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China)

**Abstract:** 【Objective】To investigate the effects of L-carnitine on cardiac and renal function in treating cardiorenal syndrome results from chronic heart failure, so as to provide additional theoretical basis for clinical treatment. 【Methods】A total of 63 patients with chronic heart failure complicating kidney dysfunction were recruited from 2007 to 2009. These patients were randomly divided into vehicle treated group and L-carnitine treated group. All patients were treated with optimal pharmacotherapy according to guideline recommendations. Besides these, L-carnitine group were treated with intravenous drip of L-carnitine. The dosage was 3 g/d and the course of treatment was 14 days. Changes of cardiac and renal function of these two groups at the end were analyzed. SPSS 17.0 was used for data analysis. 【Results】After treatment, there was marked amelioration of cardiac and renal function in both groups. Compared with the vehicle treated group, blood levels of hemoglobin increased in the L-carnitine group ( $P < 0.05$ ) especially in CysC and BNP both decreased ( $P < 0.05$ ). The left ventricular end diastolic diameter(LVEDD) decreased and left ventricular ejection fraction (LVEF) elevated ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in serum glucose, total cholesterol and creatinine in the two groups ( $P > 0.05$ ). 【Conclusion】Intravenous drip of L-carnitine combined with basic pharmacotherapy treatment towards chronic cardiorenal syndrome could improve the cardiac and renal function than basic treatment.

**Key words:** L-carnitine; Cardiorenal syndrome; Cardiac function; Renal function

慢性心力衰竭是各种心脏病的终末阶段,高病死率一直被认为是其显著特征,同时在心力衰竭患者中肾功能损害很常见,合并肾功能损害的心力衰竭患者预后更差<sup>[1]</sup>。自从2007年心肾综合征(Cardiorenal Syndrome, CRS)概念提出以来,慢性心力衰竭合并肾功能不全患者的治疗已引起心脏科

及肾脏科医生的关注,但目前尚缺乏循证医学证据。左卡尼汀为一种广泛存在于机体组织内的特殊氨基酸,通过促进脂类参与能量代谢以改善心肾等组织器官的供能。本研究旨在了解左卡尼汀对慢性心功能不全所致CRS患者的心、肾功能影响。

### 1 资料与方法

#### 1.1 研究对象

选择2007年1月-2009年9月在武警后勤学院

【收稿日期】2011-08-13; 【修回日期】2011-11-12

【作者简介】赵爱源(1981-),男,籍贯山西榆次,硕士,讲师,主要从事军事预防医学研究。

附属医院住院的以心脏疾病为基础病的慢性心力衰竭合并肾功能损害患者63例。入选标准:(1)年龄 $\geq 40$ 岁。(2)左室舒张末期内径(Left Ventricular End Diastolic Diameter, LVEDD)增大:男性 $>55$  mm或女性 $>50$  mm。(3)左室射血分数(Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF) $\leq 40\%$ 。(4)入院时血肌酐(Serum Creatinine, Scr) $\geq 115 \mu\text{mol/L}$ <sup>[2]</sup>。排除标准:(1)急性心肌梗死发作6个月以内。(2)严重的瓣膜性心脏病、肥厚型或限制型心肌病、缩窄性心包炎、急性病毒性心肌炎。(3)重度肺动脉高压。(4)继发于甲亢、贫血等心衰患者。(5)有明显肝或肾脏原发疾病的心衰患者。(6)恶性肿瘤患者。随机分为治疗组31例和对照组32例,两组患者入选条件差异无统计学意义。

## 1.2 方法

1.2.1 临床资料收集:记录入院患者的临床特点,体格检查,检测肾功能、B型利钠尿多肽(B-type Natriuretic Peptide, BNP)、胱抑素C(Cystatin C, CysC)等血生化指标,记录心电图,超声心动等基线资料,进行NYHA心功能分级。

1.2.2 治疗方法:两组病例在治疗原发病的基础上消除病因,给予心衰标准治疗:卧床休息、吸氧、低钠饮食,药物治疗给予袪利尿剂,酌情联合应用螺内酯控制尿量2 000~2 500 ml/d,硝酸酯类药物扩血管,其中血肌酐 $<265.2 \mu\text{mol/L}$ 时加用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI),在应用 $\beta$ 受体阻滞剂无禁忌情况下,小剂量开始加用 $\beta$ 受体阻滞剂,常规应用他汀类药物;存在贫血者,应用口服铁剂及促红细胞生成素3 000 U,皮下注射,2次/周;血糖代谢异常患者给予降糖治疗;血脂代谢异常者,给与调脂治疗。实验组在常规治疗基础上加用左卡尼汀注射液(意大利Sigma-Tau制药有限公司生产,商品名:可益能)2 g+0.9%生理盐水100 ml静滴注,1次/d,连用14 d。结束后完成两组患者血生化、心电图、超声心动等指标的复查。

1.2.3 检测方法:清晨空腹采血5 ml进行生化指标检测(1)BNP浓度使用荧光免疫法床旁检测仪(Triage,美国Biosite公司)定量检测。仪器的准确性、敏感性、稳定性在检测前常规进行质量控制。BNP检测范围为1~5 000 ng/L。(2)应用免疫比浊法检测血清CysC浓度,检测仪器为日本Olympus公司全自动生化分析仪,试剂盒为北京利德曼公司提供

的CysC商品试剂盒。

1.2.4 统计学方法:应用SPSS 17.0统计学软件进行分析,正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较用 $t$ 检验,非正态分布的计量资料(BNP)以中位数、四分位数间距(Median, Interquartile Range)(M, IQR)表示,BNP经对数转换后呈正态分布资料,两组间比较用 $t$ 检验。记数资料使用 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 为统计学标准。

## 2 结果

### 2.1 两组患者入选时一般情况

本研究入选的63例慢性CRS患者年龄分布范围为42~79岁,男性43例,女性20例,基础疾病有冠心病(69.84%)、高血压病(73.02%)、扩张型心肌病(34.92%)、糖尿病(52.80%);在入选患者中糖尿病发病率较单纯慢性心功能不全患者高。两组间年龄、性别、基础疾病发病率差别无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

表1 实验组及对照组患者一般临床特点比较

基本资料	实验组( $n=31$ )	对照组( $n=32$ )
年龄(岁)	63.1 $\pm$ 8.92	64.8 $\pm$ 9.17
性别(男:女)	20:11	23:9
冠心病	21	23
高血压	24	22
扩张型心肌病	11	11
糖尿病	15	18

### 2.2 治疗前生化指标及超声心动参数

两组患者血糖、血清总胆固醇、血肌酐、CysC、BNP浓度均较高,LVEDD值明显增大,LVEF值显著降低,因慢性肾功能不全存在不同程度贫血,血红蛋白浓度较低,两组间数值差别无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表2。

表2 实验组及对照组患者初始检验检查结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	实验组( $n=31$ )	对照组( $n=32$ )
血糖(mmol/L)	7.92 $\pm$ 2.57	8.31 $\pm$ 2.91
总胆固醇(mmol/L)	6.13 $\pm$ 2.21	6.43 $\pm$ 2.07
血红蛋白(g/L)	107.2 $\pm$ 34.3	102.5 $\pm$ 31.9
血肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	167.51 $\pm$ 47.42	172.08 $\pm$ 41.8
CysC(mg/L)	1.66 $\pm$ 0.70	1.52 $\pm$ 0.38
BNP(ng/L)	467(235,832)	421(217,914)
LVEDD(mm)	63.2 $\pm$ 11.8	64.8 $\pm$ 9.6
LVEF(%)	29.8 $\pm$ 7.2	30.1 $\pm$ 9.1

### 2.3 两组患者治疗14 d后各项指标结果

经临床标准抗心衰、降糖、调脂及纠正贫血等

综合治疗后,CRS患者心肾功能指标均有不同程度改善。实验组血红蛋白、CysC及BNP浓度较对照组改善更为明显( $P < 0.05$ ),LVEDD明显缩小( $P < 0.05$ ),LVEF显著提高( $P < 0.05$ ),差别有统计学意义。两组血糖及血脂均有不同程度降低( $P > 0.05$ ),两组间无统计学差异。虽然实验组血肌酐水平较对照组有下降趋势,但两组间差别无统计学意义[(144.45 ± 34.76) mmol/L vs (150.37 ± 40.30) mmol/L,  $P > 0.05$ ]。见表3。

表3 治疗14 d后实验组及对照组检验检查结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	对照组(n=31)	实验组(n=32)
血糖(mmol/L)	5.41 ± 1.21	5.13 ± 1.68
总胆固醇(mmol/L)	5.17 ± 1.94	5.46 ± 2.09
血红蛋白(g/L)	112.1 ± 21.3	127.9 ± 22.1 <sup>①</sup>
血肌酐(μmol/L)	150.37 ± 40.30	144.45 ± 34.76
CysC(mg/L)	1.49 ± 0.47	1.17 ± 0.44 <sup>①</sup>
BNP(ng/L)	349(176,709)	259(167,573) <sup>①</sup>
LVEDD(mm)	60.4 ± 6.6	52.8 ± 5.1 <sup>①</sup>
LVEF(%)	40.4 ± 6.1	46.3 ± 5.7 <sup>①</sup>

①:与对照组比较, $P < 0.05$

### 3 讨论

心肾综合征的定义由国际心脏-肺-血液组织于2004年首次提出。Ronco等<sup>[3,4]</sup>于2007年又重点提出了心肾交互关系和CRS的新定义,广义的CRS是心肾之间在病理生理上的紊乱,其中一个器官的急/慢性病变导致的另一器官的急/慢性病变且存在双向关系。狭义的CRS特指慢性心力衰竭引起的进行性肾功能损害、利尿剂抵抗和心脏容量负荷过度,最终导致心力衰竭进一步恶化,因此通常认为CRS是心力衰竭发展到终末期的一种表现。目前心肾综合征分型中II型慢性心肾综合征系指慢性心功能异常引起的进行性慢性肾脏病,约25%的慢性充血性心力衰竭患者可能发生此型心肾综合征,因其涉及学科交叉问题,成为临床诊治的难点。

左卡尼汀是哺乳动物能量代谢中需要的体内天然物质,其主要功能是促进脂类代谢。在缺氧、缺血时,脂酰-CoA堆积,线粒体内的长链脂酰卡尼汀也堆积,游离卡尼汀因大量消耗而减低。缺血缺氧导致ATP水平下降,细胞膜和亚细胞膜通透性升高,堆积的脂酰-CoA可致膜结构改变,膜相崩解而导致细胞死亡。另外,缺氧时以糖无氧酵解为主,

脂肪酸等堆积导致酸中毒,离子紊乱,细胞自溶死亡。足够量的游离卡尼汀可以使堆积的脂酰-CoA进入线粒体内,减少其对腺嘌呤核苷酸转位酶的抑制,使氧化磷酸化得以顺利进行<sup>[5]</sup>。脑、肾等许多组织器官主要靠脂肪酸氧化供能,它也是肌肉细胞尤其是心肌细胞的主要能量来源,国内外研究已经证实<sup>[6]</sup>,应用左卡尼汀治疗缺血性心脏病可有效缩小心肌缺血范围,改善缺血心肌细胞的能量代谢,提高梗死灶周边区心肌细胞对缺血缺氧的耐受性;缩小心肌梗死面积,减轻心室重构;增加细胞膜稳定性,抗心律失常,减少室颤等。心衰是心肌能量供应不足或能量代谢失衡,造成心肌细胞结构和心肌功能受损而导致的超负荷心肌损害,因此补充足量的左卡尼汀对心肌能量代谢及功能或糖、脂代谢都是有益的<sup>[7]</sup>。

左卡尼汀主要经肾脏代谢,慢性肾衰竭患者内源性左卡尼汀合成量减少,外源性摄入量不足,但由于患者肾功能减退,因此对左卡尼汀的排泄也减少,因而大部分慢性肾衰竭患者体内的左卡尼汀水平基本上能稳定在一定的正常水平。既往左卡尼汀多用于透析后患者的治疗,因其在心衰、肾衰患者中具有改善贫血,调节脂代谢紊乱,提高营养状况及缓解骨骼肌症状的作用可提高慢性肾衰竭患者的生活质量及预后<sup>[8]</sup>。综合左卡尼汀对心脏、肾脏疾病的作用考虑其可能在慢性CRS患者的治疗中起到一定有益的作用。

本研究表明,在慢性心衰所致CRS患者在常规治疗基础上联合左卡尼汀治疗可有效改善心、肾功能指标,其中LVEDD及LVEF较常规治疗组改善明显[(52.8 ± 5.1) mm vs (60.4 ± 6.6) mm, (46.3% ± 5.7%) vs (40.4% ± 6.1%),  $P < 0.05$ ],提示心衰程度的BNP浓度降低(259(167,573) ng/L vs 349(176,709) ng/L,  $P < 0.05$ ),提示肾小球滤过功能的CysC浓度降低[(1.17 ± 0.44) mg/L vs (1.49 ± 0.47) mg/L,  $P < 0.05$ ],结果有统计学差异。虽然实验组血肌酐浓度有下降趋势但结果无统计学差异[(144.45 ± 34.76) mmol/L vs (150.37 ± 40.30) mmol/L,  $P > 0.05$ ]。因而对于CRS患者,即使生化指标提示血肌酐正常,也应密切关注患者病情变化,及时检查血清CysC水平进行病情评估。因为慢性心衰早期肾损害主要表现为肾小球滤过功能受损,检测CysC血清浓度可准确反映肾小球的滤过功能。有研究表明其灵敏度

与肾小球滤过率测定相似<sup>[9]</sup>。

本研究中左卡尼汀联合心衰基础治疗使 CRS 患者心、肾功能各项指标进一步改善的原因可能是:左卡尼汀对于各种组织缺血缺氧,可通过增加能量产生而提高组织器官的供能,并能减少缺血期长链脂酰肉碱的堆积,减轻对心肌的毒性作用,缓解细胞内钙超载造成的缺血期心脏强直性收缩。许多慢性 CRS 患者存在严重的冠脉供血不足,左卡尼汀可以通过促进脂肪酸氧化来保护血管内皮细胞,增加冠状动脉血流量,改善缺血后的心功能。心功能改善后肾脏灌注增加,神经内分泌和交感神经系统的紊乱得以改善,肾脏排泄功能增强,促红细胞生成素分泌增加,使利尿剂抵抗、容量高负荷、高血压、贫血等状况缓解,转而促进心功能的持续改善。同时因左卡尼汀对血脂代谢紊乱、红细胞膜稳定性等具有一定改善作用,可缓解这些因素导致的心肾功能进一步恶化。但是左卡尼汀是否能够直接作用于肾脏组织改善慢性肾功能不全进而影响心衰进程尚需更多的基础及临床研究。

【参考文献】

[1] McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, et al. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study[J]. *Circulation*, 2004, 109:1004-1009.

[2] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性心力衰竭诊断治疗指南[S]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(12):1076-1095.

[3] Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(19):1527-1539.

[4] Ronco C, House AA, Haapio M, et al. Cardiorenal and renocardiac syndromes: the need for a comprehensive classification and consensus[J]. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2008, 4(6): 310-311.

[5] Calvani M, Reda E, Arrigoni-Martelli E. Regulation by carnitine of myocardial fatty acid and carbohydrate metabolism under normal and pathological conditions[J]. *Basic Res Cardiol*, 2000, 95(2):75-83.

[6] Tarantini G, Scrutinio D, Bruzzi P, et al. Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction. A randomized controlled trial[J]. *Cardiology*, 2006, 106(4):215-223.

[7] Vescovo G, Ravara B, Gobbo V, et al. L-Carnitine: a potential treatment for blocking apoptosis and preventing skeletal muscle myopathy in heart failure[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2002, 283(3):C802-C810.

[8] Csiky B, Nyul Z, Tóth G, et al. L-carnitine supplementation and adipokines in patients with end-stage renal disease on regular hemodialysis[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2010, 118(10):735-740.

[9] Grubb A. Non-invasive estimation of glomerular filtration rate (GFR). The Lund model: Simultaneous use of cystatin C- and creatinine-based GFR-prediction equations, clinical data and an internal quality check[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2010, 70(2):65-70.

(责任编辑:董璨瑾)

参考文献类型标识

在参考文献著录中,光盘版增加了“文献类型标识”及“载体类型标识”。如下:(1)文献类型标识:专著[M];期刊[J];论文集[C];学位论文[D];标准[S];报告[R];专利[P];报纸[N];(2)电子文献类型标识:数据库[DB];计算机程序[CP];电子公告[EB];(3)电子文献的载体类型及其标识:联机网上数据库[DB/OL];磁带数据库[DB/MT];光盘图书[M/CD];磁盘软件[CR/DK];网上期刊[J/OL];网上电子公告[ED/OL]。

(本刊编辑部)