

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.016

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.016

左卡尼汀治疗儿童扩张型心肌病的疗效观察

杨胜祥, 雷玉华

(恩施土家族苗族自治州中心医院内科心血管病中心, 湖北 恩施 445000)

[摘要] 目的: 探究左卡尼汀对儿童扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)的治疗效果。方法: 共纳入45例DCM患儿, 随机分为对照组(20例)与实验组(25例)。患者均接受常规药物治疗, 实验组在此基础上口服左卡尼汀, 时间为1年。记录患者治疗前后左心室射血分数(ejection fraction, EF)、左心室短轴缩短率(fractional shortening, FS)、左心房直径增量值(left atrium diameter increments value, LADIV)、左心室直径增量值(left ventricle diameter increment value, LVDIV)以及药物不良反应。结果: 两组患者治疗前年龄, 性别, 心功能分级, EF, FS, LADIV和LVDIV比较均差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗1年后, 实验组与对照组相比EF升高 $[(61.8\pm 11.7)\% \text{ vs } (43.4\pm 6.8)\%, P=0.034]$, FS, LADIV和LVDIV差异无统计学意义($P>0.05$)。实验组治疗后与治疗前相比, EF $[(61.8\pm 11.7)\% \text{ vs } (41.4\pm 6.2)\%]$ 和FS $[(24.5\pm 7.1)\% \text{ vs } (21.3\pm 5.2)\%]$ 升高, LADIV $[(3.4\pm 0.8) \text{ mm} \text{ vs } (5.9\pm 0.9) \text{ mm}]$ 和LVDIV $[(4.8\pm 0.9) \text{ mm} \text{ vs } (9.7\pm 4.2) \text{ mm}]$ 下降($P<0.05$); 而对照组治疗前后EF, FS, LADIV和LVDIV差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者在随访的1年时间内均未观察到药物不良反应。结论: 口服左卡尼汀能改善DCM患儿心功能, 药物治疗安全, 值得临床推广使用。

[关键词] 左卡尼汀; 扩张性心肌病; 左心室射血分数; 左心室短轴缩短率; 左心房直径增量值; 左心室直径增量值

Therapeutic effects of levocarnitine on children with dilated cardiomyopathy

YANG Shengxiang, LEI Yuhua

(Center of Cardiovascular Medicine, Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Enshi Hubei 445000, China)

Abstract **Objective:** To explore the effect of oral levocarnitine supplementation in pediatric patients with dilated cardiomyopathy (DCM). **Methods:** A total of 45 children with DCM were divided into two groups according to a simple randomization: control group ($n=20$) and experimental group ($n=25$). All children were given conventional therapy. Patients in the experimental group received add-on treatment with oral levocarnitine. The duration of treatment was 1 year. Left ventricular ejection fraction (EF), short axis shortening (FS), left atrium diameter increments values (LADIV) and left ventricle diameter increment values (LVDIV) and adverse effects were recorded. **Results:** There was no significant difference in age, sex, cardiac function grade, EF, FS, LADIV and LVDIV

收稿日期 (Date of reception): 2018-12-31

通信作者 (Corresponding author): 雷玉华, Email: huayulei_0319@126.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81260192). This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81260192).

between the two groups before treatment ($P>0.05$). One year after treatment, EF in the experiment group increased [(61.8±11.7)% vs (43.4±6.8)%, $P=0.034$]. FS, LADIV and LVDIV did not show significant difference compared with the control group ($P>0.05$). After treatment, EF [(61.8±11.7)% vs (41.4±6.2)%] and FS [(24.5±7.1)% vs (21.3±5.2)%] increased, LADIV [(3.4±0.8) mm vs (5.9±0.9) mm] and LVDIV [(4.8±0.9) mm vs (9.7±4.2) mm] decreased compared to the same group before the treatment ($P<0.05$). EF, FS, LADIV and LVDIV in the control group had no significant changes before and after treatment ($P>0.05$). No adverse drug reactions were observed in the two groups within one year of follow-up. **Conclusion:** Oral administration of levocarnitine can improve the cardiac function of children with DCM and is safe for drug treatment, which is worthy of clinical promotion.

Keywords levocarnitine; dilated cardiomyopathy; left ventricular ejection fraction; short axis shortening; left atrium diameter increment values, left ventricle diameter increment values

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是儿童最常见的心肌病之一,常表现为心脏收缩无力的慢性心力衰竭,主要特征为一侧或双侧心室扩大或心脏收缩功能受损,可最终导致心律失常和猝死^[1-2]。小儿DCM预后较差,而且常常伴随心脏能量代谢障碍^[3]。治疗上一般以减轻症状,提高生活质量,预防和延缓心肌重塑的进展,降低心力衰竭病死率和住院率为原则^[4]。左卡尼汀又称为L-肉碱,主要参与长链脂肪酸能量代谢的 β 氧化。心肌细胞主要依赖脂肪酸的 β 氧化提供能量,当心力衰竭时,该产能过程受到抑制。研究^[5]证实外源性给予左卡尼汀能显著改善心肌细胞的能量代谢。因此本研究旨在探究左卡尼汀对儿童DCM的治疗效果。

1 对象与方法

1.1 对象

纳入恩施土家族苗族自治州中心医院2016年2月至2017年2月门诊及急诊入院确诊为DCM患儿,并随机分为对照组和实验组。DCM诊断依据世界卫生组织国际心脏病学诊断标准协会^[6]标准执行。纳入标准:符合DCM诊断标准;年龄为1个月~13岁;纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA)心功能II~IV级;且愿意参加并配合本研究,签署知情同意书。排除标准:冠心病、风心病、先天性心脏病、病毒性心肌炎及其他各种病因明确的器质性心脏病。本研究获得恩施土家族苗族自治州中心医院伦理委员会批准,所有纳入对象均签署知情同意书。

1.2 方法

两组患者均接受常规的药物治,包括氢氯噻嗪、依那普利、螺内酯、美托洛尔等。NYHA心

功能IV级患者需接受地高辛治疗,难治性心衰给予多巴胺,多巴酚丁胺等治疗。实验组在此基础上给予左卡尼汀口服,50~100 mg/(kg·d)。

所有纳入对象需要在治疗开始和结束时在恩施土家族苗族自治州中心医院进行超声心动图检测,观察指标主要包括左心室射血分数(ejection fraction, EF)、左心室短轴缩短率(fractional shortening, FS)、左心房直径增量值(left atrium diameter increments value, LADIV)、左心室直径增量值(left ventricle diameter increment value, LVDIV)。

1.3 随访

治疗的1年内进行积极随访,随访时间固定为治疗开始后的第1, 3, 6, 12个月。随访期间需要记录患者的治疗效果,以及药物不良反应。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析。计量资料使用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)描述,采用 t 检验分析组间差异,计数资料采用卡方检验, $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

如表1所示,两组患者治疗前年龄、性别、NYHA心功能分级差异无统计学意义($P>0.05$);进一步超声心动图检查结果示:两组患者EF, FS, LADIV和LVDIV差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 两组治疗后超声心动图相关参数变化

经过1年的治疗后,实验组与对照组相比,EF升高($P=0.034$),而FS, LADIV和LVDIV相比差异

无统计学意义($P>0.05$, 表2)。

2.3 两组患者治疗前后超声心动图相关参数变化

实验组治疗后与治疗前相比, EF和FS升高, LADIV和LVDIV下降($P<0.05$); 而对照组治疗前后EF, FS, LADIV和LVDIV差异无统计学意义

($P>0.05$, 表3)。

2.4 依从性和不良反应

在为期1年的随访过程中, 两组患者均表现出了良好的治疗依从性, 且期间并无药物不良反应事件发生。

表1 治疗前两组患者的一般资料

Table 1 General information of patients in the study before the treatment

项目	对照组(n=20)	实验组(n=25)	t/χ^2	P
年龄			0.540	0.91
1个月~1岁	8	10		
>1~3岁	2	3		
>3~7岁	2	4		
>7~13岁	8	8		
性别(女/男)	9/11	12/13	0.040	0.841
NYHA心功能			0.01	0.995
II	9	11		
III	8	10		
IV	3	4		
EF/%	36.4 ± 5.7	41.4 ± 6.2	-1.838	0.065
FS/%	17.8 ± 4.1	21.3 ± 5.2	-1.945	0.078
LADIV/mm	5.5 ± 1.1	5.9 ± 0.9	-0.988	0.324
LVDIV/mm	11.9 ± 4.7	9.7 ± 4.2	2.021	0.453

表2 治疗后两组患者的超声心动图相关参数

Table 2 Echocardiographic parameters of patients in the study after the treatment

项目	对照组(n=20)	实验组(n=25)	t	P
EF/%	43.4 ± 6.8	61.8 ± 11.7	-2.117	0.034
FS/%	20.6 ± 5.7	24.5 ± 7.1	-1.786	0.087
LADIV/mm	3.5 ± 0.7	3.4 ± 0.8	0.512	0.608
LVDIV/mm	6.9 ± 1.2	4.8 ± 0.9	1.881	0.060

表3 治疗前后两组患者的超声心动图相关参数的变化

Table 3 Changes in echocardiographic parameters of patients in the study before and after treatment

项目	对照组(n=20)				实验组(n=25)			
	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
EF/%	36.4 ± 5.7	43.4 ± 6.8	-1.854	0.067	41.4 ± 6.2	61.8 ± 11.7	-2.964	0.003
FS/%	17.8 ± 4.1	20.6 ± 5.7	-1.834	0.064	21.3 ± 5.2	24.5 ± 7.1	-2.812	0.005
LADIV/mm	5.5 ± 1.1	3.5 ± 0.7	1.109	0.245	5.9 ± 0.9	3.4 ± 0.8	2.321	0.023
LVDIV/mm	11.9 ± 4.7	6.9 ± 1.2	1.564	0.121	9.7 ± 4.2	4.8 ± 0.9	1.998	0.046

3 讨论

DCM主要表现为心肌收缩无力的充血性心力衰竭,常引起心律失常和猝死,是儿童最常见的心肌病之一。本研究发现在传统一般治疗基础上给予左卡尼汀能显著改善儿童DCM心功能(增加EF和FS,降低LA和LV),随访期间并未观察到药物不良反应,值得临床推广使用。

一些动物和临床研究^[7-8]发现:心肌的葡萄糖和脂肪酸的利用障碍导致的能量代谢紊乱,是引起心肌结构和功能异常的主要原因,最终会引起慢性心力衰竭的发生和发展。慢性心力衰竭患者的代谢异常主要表现为线粒体功能障碍。心肌细胞的三磷酸腺苷(ATP)主要由脂肪酸代谢产生。慢性心力衰竭时,心肌细胞处于缺血缺氧状态,脂肪酸的 β -氧化受到抑制,进而酰辅酶A和游离脂肪酸水平增加,机体各种酶活性均受到抑制,形成恶性循环,影响了心脏功能^[9]。线粒体功能紊乱除导致ATP产生减少外,还伴随着大量活性氧产生,这种活性氧虽然起到了减轻线粒体功能紊乱的作用,同时也促进了心肌细胞的凋亡。这种心肌细胞能量代谢紊乱的恶性循环引起和加速了心力衰竭的发生发展。因此,如何调节心肌细胞的能量代谢成为治疗的关键靶点。

左卡尼汀是哺乳动物能量代谢所必需的小分子氨基酸衍生物,在调节心肌细胞脂肪酸氧化中起重要作用。左卡尼汀能将长链脂肪酸输送近线粒体基质中,促进三羧酸循环,产生维持细胞生理活性所需要的能量。研究^[5]证实:左卡尼汀对于一些能量代谢异常疾病(如糖尿病、肝硬化、肾功能衰竭、营养不良等)具有较好的治疗效果。左卡尼汀具有维持线粒体膜电位稳定、抗氧化、促进ATP形成、抑制心肌细胞凋亡的作用。Evangelidou等^[10]研究证实:DCM患者左卡尼汀水平下降,补充左卡尼汀能促进线粒体恢复正常的氧化磷酸化,使得心肌细胞恢复到以脂肪酸为主的正常代谢状态。此外还能降少毒性脂质代谢产物的积累,减轻心肌损伤,保护心脏功能。Omori等^[11]研究发现:补充左卡尼汀能通过调节花生四烯酸途径增加前列环素的产生,从而减轻心肌纤维化患者的心力衰竭。此外左卡尼汀能通过下调NADPH(还原型辅酶II)氧化酶,转化生长因子- β 和结缔组织生长因子上调过氧化物酶体增殖物激活受体-C,从而减轻甚至逆转心肌纤维化^[12]。本研究以儿童DCM为研究主体,结果证实左卡尼汀显著增加患儿EF和FS,降低LADIV和LVDIV,

提示左卡尼汀能显著改善心功能,且随访期间无不良药物反应事件发生,提示左卡尼汀治疗儿童DCM安全有效。

本研究尚存在一些不足:1)单中心研究受地域限制,可能对结果有一定影响;2)纳入样本量较少,仍需要更大样本量的临床研究证实本结论;3)未对DCM的病因进行遗传学筛选,因此可能会对结果造成影响。

综上,本研究结果发现左卡尼汀治疗能显著增加患儿EF和FS,降低LADIV和LVDIV,提示左卡尼汀能显著改善心功能。在治疗和随访期间并无药物不良反应事件发生,证实左卡尼汀能安全有效地治疗小儿DCM,在临床上值得推广使用。

参考文献

1. Peters S, Kumar S, Elliott P, et al. Arrhythmic genotypes in familial dilated cardiomyopathy: implications for genetic testing and clinical management[J]. *Heart Lung Circ*, 2019, 28(1): 31-38.
2. Fu Y, Eisen HJ. Genetics of dilated cardiomyopathy[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2018, 20(11): 121.
3. Rupp S, Jux C. Advances in heart failure therapy in pediatric patients with dilated cardiomyopathy[J]. *Heart Fail Rev*, 2018, 23(4): 555-562.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(8): 891-975.
5. Flanagan JL, Simmons PA, Vehige J, et al. Role of carnitine in disease[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2010, 7: 30.
6. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention[J]. *Circulation*, 2006, 113: 1807-1816.
7. van Bilsen M, Smeets PJ, Gilde AJ, et al. Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac burn-out syndrome?[J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 61(2): 218-226.
8. Strilakou AA, Lazaris AC, Perelas AI, et al. Heart dysfunction induced by choline-deficiency in adult rats: the protective role of L-carnitine[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 709: 20-27.
9. Marcovina SM, Sirtori C, Peracino A, et al. Translating the basic

- knowledge of mitochondrial functions to metabolic therapy: role of L-carnitine[J]. *Transl Res*, 2013, 161(2): 73-84.
10. Evangeliou A, Vlassopoulos D. Carnitine metabolism and deficit—when supplementation is necessary?[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2003, 4: 211-219.
 11. 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: 1834-1844.
 12. Zambrano S, Blanca AJ, Ruiz-Armenta MV, et al. L-carnitine protects against arterial hypertension-related cardiac fibrosis through modulation of PPAR- γ expression[J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85: 937-944.

本文引用: 杨胜祥, 雷玉华. 左卡尼汀治疗儿童扩张型心肌病的疗效观察[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(6): 1250-1254. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.016

Cite this article as: YANG Shengxiang, LEI Yuhua. Therapeutic effects of levocarnitine on children with dilated cardiomyopathy[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(6): 1250-1254. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.016