

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.014

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.014

左旋肉碱在运动发育迟缓患儿中的疗效

吕楠, 万凯, 尚清, 马彩云, 李靖婕

(郑州大学附属儿童医院, 河南省儿童医院, 郑州儿童医院康复中心, 郑州 450053)

[摘要] 目的: 探讨左旋肉碱对运动发育迟缓患儿的治疗作用。方法: 选取诊断为运动发育迟缓的患儿40例, 随机分为治疗组与对照组(各20例), 对照组采用运动学分析评估及康复训练方法, 治疗组在此基础上口服左旋肉碱[50 mg/(kg·d⁻¹)]。治疗前及治疗3个月后, 采用串联质谱分析检测游离肉碱含量, 分别采用表面肌电分析评估系统、Peabody运动发育评定量表粗大运动部分及精细运动部分评定肌张力、粗大及精细运动能力。结果: 治疗前, 两组游离肉碱均偏低, 治疗3个月后, 治疗组游离肉碱均有所提升, 对照组仍偏低; 两组治疗后表面肌电分析评估系统中的肌电信号时域范围积分肌电值(integrated electromyogram, iEMG)、粗大及精细运动功能评分较前均有所提高, 治疗组优于对照组; 治疗组iEMG、粗大及精细运动功能评分与对照组的差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。结论: 口服左旋肉碱能进一步提高运动发育迟缓患者的肌张力、粗大及精细运动功能。

[关键词] 左旋肉碱; 运动发育迟缓; 儿童; 疗效

Therapeutic effect of L-carnitine in children with motor retardation

LÜ Nan, WAN Kai, SHANG Qing, MA Caiyun, LI Jingjie

(Rehabilitation Center, Zhengzhou Children's Hospital, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Children's Hospital of Henan Province, Zhengzhou 450053, China)

Abstract **Objective:** To investigate the therapeutic effect of L-carnitine on children with motor retardation. **Methods:** Forty children with diagnosis of motor retardation were randomly divided into a treatment group and a control group. The control group was evaluated by kinematic analysis and rehabilitation. The treatment group was given oral L-carnitine[50 mg/(kg·d⁻¹)]. Before treatment and after 3 months of treatment, the content of free carnitine was detected by tandem mass spectrometry. The surface electromyography evaluation system, the gross motion part of the Peabody exercise development rating scale and the fine motor part were used to evaluate muscle tension, gross and fine motor ability. **Results:** Before treatment, the free carnitine levels in the two groups were low. After 3 months of treatment, the free carnitine in the treatment group was improved, and the control group was still low. The electromyographic signals in the system were evaluated by the surface electromyography after treatment. The time domain range myoelectric integral value (iEMG), gross and fine motor function scores were improved earlier

收稿日期 (Date of reception): 2019-06-21

通信作者 (Corresponding author): 尚清, Email: sqing1965@163.com

than the control group ($P < 0.05$). The iEMG, gross and fine motor function scores of the treatment group were compared with the control group. There are significant differences. **Conclusion:** L-carnitine can improve muscle tension, gross and fine motor function in patients with motor retardation.

Keywords L-carnitine; motor retardation; children; curative effect

运动发育迟缓常用来描述儿童运动或智能技能的落后, 多由脑损伤引起, 主要发生于18个月内的婴幼儿, 是婴幼儿发育障碍性疾病最常见的表现。通过询问发育史及临床观察来发现发育迟缓或发育障碍的儿童, 可借助发育诊断量表作出诊断。运动发育迟缓可合并语言、认知与社会等其他领域的发育滞后^[1-2]。左旋肉碱是一种人体必需的类维生素营养素, 可作为线粒体呼吸链辅助因子增强线粒体功能, 通过介导的乙酰基转移乙酰胆碱来发挥合成作用, 参与能量的产生和代谢的动态平衡, 在神经功能中具有重要的调节作用^[3]。本研究探讨左旋肉碱对运动发育迟缓患儿的作用, 旨在为临床治疗提供指导。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2017年2月至2019年2月在郑州大学附属儿童医院康复中心住院的运动发育迟缓患儿40例。纳入标准: 1) 年龄6~9个月的患儿; 2) 足月的患儿; 3) 肢体肌张力过低的患儿; 4) Gesell发育量表测试结果非运动能区发育商不低于70分的患儿; 5) 监护人对治疗方法知情同意, 配合治疗同时治疗期满3个月。排除标准: 1) 入组前曾有左旋肉碱摄入者; 2) 有先天缺陷所致肢体障碍、遗传性代谢病(原发性肉碱缺乏症等)、染色体病、周围神经病及肌肉系统疾病史者; 3) 伴有视听功能障碍者; 4) 入组后摄入左旋肉碱有腹泻不耐受者。

将患儿随机分为两组, 治疗组20例, 其中男16例, 女4例, 年龄6.1~8.6(7.6±0.8)个月, 体重(7.5±0.6) kg; 对照组20例, 其中男17例, 女3例, 年龄6.2~8.8(7.5±0.7)个月, 体重(7.6±0.5) kg。两组在性别、年龄等方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经郑州大学附属儿童医院医学伦理委员会审批, 患儿家属均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 标本采集

治疗前及治疗3个月后, 患儿均空腹采集直径为1 cm血斑(约78 μ L血)3个的血斑采集卡, 室温晾

干后送至河南省遗传代谢实验室采用串联质谱分析检测游离肉碱含量(参考值范围20~60 μ mol/L)。

1.2.2 常规康复训练

我们在郑州大学附属儿童医院多年来临床康复治疗经验的基础上, 吸纳国内外康复理念及技术基础, 形成一套成熟的针对运动发育迟缓患儿的训练体系^[4]。运动疗法: 每次30 min, 每天2次。作业疗法: 每次30 min, 每天2次。按摩: 每次30 min, 每天2次。所有训练项目均为每周6 d。

1.2.3 治疗方法

对照组采用常规康复训练, 治疗组在常规康复训练基础上口服左旋肉碱[左卡尼汀口服液(东维力, 东北制药公司生产), 口服剂量为50 mg/(kg·d⁻¹), 分早晚2次服用, 连续服药3个月。

1.3 疗效评估

1.3.1 肌张力评估

分别测试双侧内收肌、股四头肌被动活动时表面肌电信号时域范围积分肌电值(integrated electromyogram, iEMG), 采用表面肌电分析评估系统(FlexComp表面肌电分析系统, 加拿大Thought Technology公司)评估。

1.3.2 粗大运动功能测试

采用Peabody粗大运动发育量表^[5](Peabody Developmental Measure Scale-Gross Motor, PDMS-GM)进行粗大运动功能的评估, 对纠正胎龄12个月以内婴儿评估项目由反射、姿势、移动3个分测试组成, 各运动能区中每个项目都分为0分(如果根本就没有完成动作的意识, 也没有迹象表明这个动作正在发展出来)、1分(如果有明确的意愿去做, 但未能完成动作)、2分(如果被测试儿童能够全部完成特定的动作)。根据每次测得的原始分、相当年龄及百分位提高的分数及百分位评价早期干预的有效性。

1.3.3 精细运动功能测试

采用Peabody精细运动发育量表(Peabody Developmental Motor Scale-Fine Motor, PDMS-FM)^[6]进行精细运动功能的评估, 包括抓握能区26项和视觉运动统合能区72项, 根据患儿完成动作情况依评分标准进行0, 1, 2三级评分。

1.3.4 评估方法

由同一名受过专业培训并取得评估资格的康复治疗师在治疗前及治疗3个月后采用表面肌电分析评估系统、PDMS-GM量表、PDMS-FM量表对所有患儿进行肌张力、粗大运动功能及精细运动功能测试评估。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计软件对数据进行统计分析。组内比较采用配对 t 检验, 组间比较采用独立样本 t 检验。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 串联质谱分析检测游离肉碱含量

治疗前两组游离肉碱含量比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组治疗后游离肉碱含量与治疗前比较稍有下降, 治疗组治疗后游离肉碱含量与治疗前比较有明显提高, 差异有统计学意义

($P<0.05$, 表1)。

2.2 肌张力评定

治疗前两组的双侧内收肌、股四头肌iEMG比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后治疗组的双侧内收肌、股四头肌iEMG比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 而治疗后对照组的内收肌、股四头肌iEMG比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后两组的双侧内收肌、股四头肌iEMG进行组间比较, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表2)。

2.3 PDMS-GM 和 PDMS-FM 评估

治疗前两组的PDMS-GM和PDMS-FM评分比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组的PDMS-GM和PDMS-FM评分与治疗前同组组内比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 治疗后两组的PDMS-GM和PDMS-FM评分进行组间比较, 差异有统计学意义($P<0.05$; 表3)。

表1 两组患儿治疗前后游离肉碱含量比较($n=20$)

Table 1 Comparison of free carnitine content between the 2 groups before and after treatment ($n=20$)

组别	治疗前/ $(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$	治疗后/ $(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$	t	P
对照组	15.6 \pm 1.4	15.2 \pm 1.2	2.41	0.542
治疗组	15.8 \pm 1.2	36.4 \pm 2.2	-2.04	<0.001
t	2.62	-2.26		
P	0.26	<0.001		

表2 两组患儿治疗前后内收肌、股四头肌iEMG比较($n=20$)

Table 2 Comparison of iEMG of adductor muscle and quadriceps femoris muscle between the 2 groups before and after treatment ($n=20$)

组别	治疗前/ μV				治疗后/ μV			
	左内收肌	右内收肌	左股四头肌	右股四头肌	左内收肌	右内收肌	左股四头肌	右股四头肌
对照组	3.21	3.23	4.02	4.04	3.28	3.27	4.08	4.08
治疗组	3.22	3.24	4.03	4.05	4.82	4.81	6.02	6.10
t	1.56	1.58	1.67	1.68	-0.85	-0.87	-1.01	-0.98
P	0.23	0.26	0.30	0.28	0.04	0.03	0.02	0.02

表3 两组患儿治疗前后PDMS-GM和PDMS-FM评分比较($n=20$)Table 3 Comparison of PDMS-GM and PDMS-FM scores between the 2 groups before and after treatment ($n=20$)

组别	治疗前/分				
	反射	姿势	移动	抓握	视觉-运动统合
对照组	2.13 ± 0.21	8.56 ± 0.32	8.42 ± 0.31	10.12 ± 0.22	10.24 ± 0.23
治疗组	2.15 ± 0.20	8.54 ± 0.31	8.40 ± 0.22	10.13 ± 0.21	10.22 ± 0.24
<i>t</i>	0.72	0.56	0.58	0.35	0.16
<i>P</i>	0.43	0.32	0.54	0.48	0.24
组别	治疗后/分				
	反射	姿势	移动	抓握	视觉-运动统合
对照组	4.25 ± 0.24	11.94 ± 0.32	12.88 ± 0.54	18.48 ± 0.49	19.16 ± 0.44
治疗组	9.54 ± 0.51	26.82 ± 0.62	40.64 ± 2.83	28.68 ± 1.71	32.27 ± 1.98
<i>t</i>	9.87	8.64	7.26	6.21	6.24
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

儿童运动发育迟缓又称精神运动发育迟缓,主要表现为运动功能发育滞后、肌张力异常、对外界反应迟钝、智力低下等,运动发育迟缓的儿童可能还会有语言、社交等方面的异常。运动发育可分粗大运动和精细运动两类,前者指儿童的姿势维持和移动能力,后者指抓握和手眼协调能力。婴幼儿的运动与认知发育不能截然分开,特别是手眼协调能力,是认知发展的重要指标^[1-2]。早期诊断、早期康复治疗可提高其生活质量,降低致残率。目前儿童运动发育迟缓的康复治疗多采用运动疗法为主的综合康复治疗,但是对于婴幼儿,尤其是低张力婴儿康复治疗效果不明显。

左旋肉碱主要存在于肌肉中,最基本的功能是运载长链脂肪酸通过线粒体内膜进入线粒体基质进行 β -氧化,是哺乳动物能量代谢所需的天然物质。而人体中的肉碱25%来自内源性合成,75%来自于食物,肉碱的膳食来源主要存在于肉制品和肉制品中,乳品和鱼类也提供大量的肉碱,大多数水果和蔬菜不含左旋肉碱^[7]。人体内肉碱约98%存在于心肌、骨骼肌等肌肉组织中,对于婴幼儿尤其是运动发育迟缓的婴儿来说,机体内、肌肉组织中存在的肉碱偏少,不能提供快速生长发育所需要的能量,进一步抑制蛋白质生物合成。目前左旋肉碱在儿童中的应用多与遗传代谢病、心血管疾病、癫痫等相关^[8-10]。国外有研究^[11-14]显

示:左卡尼汀可提高运动耐力,但在运动发育迟缓患儿临床应用尚无报道。

近期,国外学者^[15-19]通过血液游离肉碱及酯酰肉碱谱分析发现:孤独症谱系障碍患儿存在肉碱缺乏,这些患儿在其婴儿期常表现为肌无力、肌张力低下,提出在神经发育的关键时期中低量左旋肉碱水平可能导致神经认知功能障碍和/或神经发育障碍,建议早期补充左旋肉碱刺激前体、辅酶或替代底物酶活性,以作为线粒体呼吸链辅因子增强线粒体功能,最终达到改善心功能、提高心功能储备、抗疲劳、增加肌肉张力等作用。本研究中治疗前两组串联质谱分析检测游离肉碱含量均低于正常,治疗组运动发育迟缓患儿口服左卡尼汀口服溶液3个月后串联质谱分析检测游离肉碱含量明显提高,未予口服左卡尼汀的对照组患儿游离肉碱较前有所下降,游离肉碱可能与运动发育迟缓低张力患儿有一定相关性。治疗组运动发育迟缓患儿口服左卡尼汀口服溶液3个月后双侧内收肌、股四头肌iEMG, PDMS-GM, PDMS-FM评分较治疗组有显著差异,也进一步证明了运动发育迟缓患者口服左卡尼汀能进一步提高肢体肌张力,促进粗大、精细运动方面的发展。

运动发育迟缓病因多样,对婴幼儿而言,尤其是婴儿期既是围生期脑损伤恢复期,又是神经系统代偿与可塑性机制较强的时期。早期康复介入对于运动、语言、社交等方面有一定的帮助,减少家庭和社会负担。左旋肉碱作为一种类维生

素营养素, 用于运动发育迟缓治疗尚处于研究阶段, 本研究仅比较了治疗后的短期效应, 对于停药后长时间内的发育状况没有进一步深入探讨, 今后将会增大样本量, 延长研究周期, 以更好地指导科研实践和临床研究。

参考文献

- 刘振寰, 戴淑凤. 儿童运动发育迟缓康复训练图谱[M]. 北京: 北京大学出版社, 2017.
LIU Zhenhuan, DAI Shufeng. Rehabilitation training map of children with motor retardation[M]. Beijing: Peking University Press, 2017.
- 李明, 武元. 运动发育迟缓的早期识别与诊断[J]. 中国实用儿科杂志, 2016, 31(10): 743-747.
LI Ming, WU Yuan. Early identification and diagnosis of motor retardation[J]. Chinese Journal of Practical Pediatrics, 2016, 31(10): 743-747.
- El-Hattab AW, Scaglia F. Disorders of carnitine biosynthesis and transport[J]. Mol Genet Metab, 2015, 116(3): 107-112.
- 周崇臣, 尚清. 婴幼儿运动障碍评估与康复[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2017: 51-66.
ZHOU Chongchen, SHANG Qing. Assessment and Rehabilitation of Infant dyskinesia[M]. Beijing: Peking University Medical Press, 2017: 51-66.
- 杨芳, 龚建华, 万瑞平, 等. Peabody粗大运动发育量表与粗大运动功能测试量表在中枢性协调障碍康复评估中的应用[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(19): 3097-3099.
YANG Fang, GONG Jianhua, WAN Ruiping, et al. Application of Peabody gross motor development scale and gross motor function test scale in rehabilitation evaluation of central coordination disorder[J]. Maternal & Child Health Care of China, 2014, 29(19): 3097-3099.
- 李邦惠, 王绮, 罗晓曦, 等. 对Peabody精细运动发育量表评价方法的研究[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2010, 32(10): 751-753.
LI Banghui, WANG Qi, LUO Xiaoxi, et al. Study on the evaluation method of Peabody fine motor development scale[J]. Chinese Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 2010, 32(10): 751-753.
- Roseiro LC, Santos C. Carnitines (including L-carnitine, acetyl-carnitine, and propionyl-carnitine)//Nonvitamin and nonmineral nutritional supplements[M]. San Diego, CA, United States: Academic Press, 2019: 45-52.
- 马艳艳, 杨艳玲. 原发性肉碱缺乏症与心肌病[J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29(10): 738-741.
MA Yanyan, YANG Yanling. Primary carnitine deficiency and cardiomyopathy[J]. Chinese Journal of Practical Pediatrics, 2014, 29(10): 738-741.
- 中华医学会儿科学分会神经学组左卡尼汀应用协作组. 左卡尼汀在儿童癫痫治疗中的应用专家共识(2018年制定)[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(8): 561-565.
Neurology Group of Pediatrics Branch of Chinese Medical Association Left Carnitine Application Collaboration Group. Expert consensus on the application of levocarnitine in the treatment of epilepsy in children (developed in 2018)[J]. Chinese Journal of Practical Pediatrics, 2018, 33(8): 561-565.
- Gupta A, Rawat S, Gupta P. Clinical research and therapeutic importance of dietary supplement L-carnitine[J]. Asian J Pharm Res, 2018, 8(1): 47-58.
- Boutbir J, Haegler P, Singh F, et al. Impaired exercise performance and skeletal muscle mitochondrial function in rats with secondary carnitine deficiency[J]. Front Physiol, 2016, 7: 345.
- Samir SM, Abbas AM, Safwat SM, et al. Effect of L-carnitine on diabetes-induced changes of skeletal muscles in rats[J]. J Basic Clin Physiol Pharmacol, 2018, 29(1): 47-59.
- Fielding R, Riede L, Lugo J, et al. L-carnitine supplementation in recovery after exercise[J]. Nutrients, 2018, 10(3): 349.
- Yano J, Kaida Y, Nakayama Y, et al. Carnitine deficiency is associated with decreased exercise activity in hemodialysis patients[J]. Renal Replace Ther, 2019, 5(1): 2.
- Rose S, Niyazov DM, Rossignol DA, et al. Clinical and molecular characteristics of mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorder[J]. Mol Diagn Ther, 2018, 22(5): 571-593.
- Dawson G. Questions remain regarding the effectiveness of many commonly used autism treatments[J]. Pediatrics, 2017, 139(6): e20170730.
- Griffiths KK, Levy RJ. Evidence of mitochondrial dysfunction in autism: Biochemical links, genetic-based associations, and non-energy-related mechanisms[J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 2017: 4314025.
- Hassan MH, Desoky T, Sakhr HM, et al. Possible metabolic alterations among autistic male children: clinical and biochemical approaches[J]. J Mol Neurosci, 2019, 67(2): 204-216.
- Adams JB, Audhya T, Geis E, et al. Comprehensive nutritional and dietary intervention for autism spectrum disorder-a randomized, controlled 12-month trial[J]. Nutrients, 2018, 10(3): 369.

本文引用: 吕楠, 万凯, 尚清, 马彩云, 李靖婕. 左旋肉碱在运动发育迟缓患儿中的疗效[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(5): 1164-1168. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.014

Cite this article as: LÜ Nan, WAN Kai, SHANG Qing, MA Caiyun, LI Jingjie. Therapeutic effect of L-carnitine in children with motor retardation[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(5): 1164-1168. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.014