

口服左旋肉碱预防早产儿贫血的临床研究

广东省佛山市第二人民医院(528000)曲黔
广东省佛山市妇幼保健院(528000)徐景武

摘要：目的 探讨口服左旋肉碱是否能有效预防早产儿贫血。**方法** 将胎龄32~34周的早产儿60人随机分成二组：治疗组给予左旋肉碱0.1g/(kg·d)口服，1次/d；对照组只给予常规治疗。治疗以7d为1个疗程。在生后第1d治疗前及生后第7d、14d、21d，分别抽桡动脉血监测HGB。**结**

果 出生后第1d及第7d两组HGB无统计学差异(t值分别为1.021、1.52)，第14d及第21d两组HGB有统计学差异(t值分别为4.13、5.57, $P < 0.05$, $P < 0.05$)；**结论** 口服左旋肉碱可预防早产儿贫血的发生。

关键词：早产儿；贫血；左旋肉碱

中图分类号：R722.6 **文献标识码：**A

文章编号：1005-8257(2016)10-0061-02

国内外有研究指出，长期静脉营养的早产儿体内肉碱水平不足，且肉碱水平将在生后1周内逐渐下降，而补充外源性肉碱后可有效提高体内肉碱水平^{[1][2]}。目前在临床上肉碱对于新生儿的重要性逐渐被重视，有资料显示早在1993年左旋肉碱就被

有(241例)肝移植患者的分析，结果显示：血 $\text{Na}^+ < 130 \text{ mEq/L}$ 的患者，其移植后肾功能损伤、感染并发症、神经系统异常并发症明显增加，而3个月的生存率明显降低，且有统计学意义。

据统计1994~2005年十多年间5152名在英国和爱尔兰接受肝移植的患者，结果显示：当移植前血钠在正常范围时(135~145mmol/L)时，移植后生存率最高；当血钠为130~134mmol/L时，则移植后生存率下降，当血钠低于130mmol/L时，移植率更低，之间差别有统计学意义($P < 0.0001$)。同时也注意到血钠高于145mmol/L时，生存率最低，由于测定的是移植前最后一次血钠，不能排除纠正血钠方法不合适产生的影响。

3 托伐普坦在治疗肝硬化低钠血症中的应用

3.1 肝硬化腹水合并低钠血症的治疗 低钠血症的治疗应根据病因、低钠血症的类型、低钠血症发生的急慢及伴随症状而采取不同处理方法，对于高容量性和正常容量性低钠血症患者，目前并没有有效的治疗方法，临床上，限制液体摄入常被作为首选的方法，但患者很难做到，即便患者严格遵守了限液医嘱，其提高血钠的幅度也不超过3~4mEq/L。

对于肝硬化腹水的患者，早期治疗可

以使用利尿剂治疗腹水，但随着慢慢对利尿剂抵抗，成为顽固性腹水，最后出现肝肾综合征。这类患者如果出现低钠，则利尿剂的效果就下降，而这些患者继续使用利尿剂，使低钠血症更严重，持续性的腹水，使患者容易发生感染、营养不良和其他并发症。对肝腹水和心衰患者，因可能加重高容量状况从而使病情进展，故不建议采用滴注高渗盐水来纠正低钠血症。而现有利尿剂均通过抑制钠的重吸收来增加尿量，故在低钠血症时不推荐使用^[2]。

3.2 托伐普坦的优势特点 托伐普坦是选择性血管加压素₂型受体(简称V₂受体)拮抗剂，血管加压素(AVP)又称抗利尿激素，是人体调节水排泄的最主要的激素，其与V₂受体的亲和力是天然AVP的1.8倍，通过拮抗升压素的作用抑制水的重吸收，增加不含电解质的自由水排出，增加血钠值，但同时又不改变尿液钠钾分泌及影响血钾值，能有效纠正高容量性和等容量性低钠血症，其各种作用由G蛋白结合的受体亚型V_{1a}、V_{1b}和V₂介导。

3.3 托伐普坦应用于治疗肝硬化低钠血症中的已有研究 早在1996年美国就开始关于托伐普坦的临床研究，众多文献报道AVPV₂受体拮抗剂，通过抑制AVP与肾脏集合管V₂受体结合，从而抑制结合管对水重吸收，发挥水利尿作用，且无明显的钠

和钾丢失及肾脏损害。在我国低钠注册临床试验中，肝硬化亚组的患者腹围和水肿都能有效降低，说明托伐普坦对于肝硬化腹水伴低钠患者的症状改善是很有效的。托伐普坦组在第1~7天的下肢水肿、第2~5天和第7天的腹围相对于基线的改善均有统计学意义($P < 0.05$)；安慰剂组各时间点下肢水肿和腹围相对于基线的变化均无统计学意义($P > 0.05$)。中国肝硬化腹水II期临床试验，主要疗效指标—体重变化量。对于肝硬化伴低钠的患者在纠正低钠，减轻腹围和体重等症状上是有效的，说明腹水量下降，未发生严重不良反应。

综上所述，托伐普坦作为一种新型非肽类选择性AVPV₂受体拮抗剂，能够快速排出自由水，减轻水钠潴留，及时纠正或预防低钠血症，使利尿剂可更有效使用。因此，该药值得推广应用于治疗肝硬化腹水患者，达到清除腹水及感染，提高患者生存率，改善生活质量的目的。

参考文献

- 1 郑俊福.托伐普坦治疗顽固性腹水疗效及安全性分析[J].实用肝脏病杂志,2014,17(6):623~627
- 2 江冬青.托伐普坦的国内外临床研究进展[J].临床合理用药,2014,7(3):176~178

(20160530收稿)

附表 两组HGB结果对比 (g/L)

| 组别 | HGB值 | | | |
|----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | 第1天 | 第7天 | 第14天 | 第21天 |
| 观察组 | 164.2 ± 17.3/L | 143.5 ± 15.1/L | 135.6 ± 14.8/L | 131.4 ± 14.5/L |
| 对照组 | 167.5 ± 18.1/L | 139.4 ± 14.3/L | 123.7 ± 16.7/L | 115.3 ± 17.1/L |
| <i>t</i> | 1.021 | 1.52 | 4.13 | 5.57 |
| <i>P</i> | <i>P</i> > 0.05 | <i>P</i> > 0.05 | <i>P</i> < 0.05 | <i>P</i> < 0.05 |

美国食品药品监督管理局(FDA)专家委员会认为是公认、安全的物质。现已有很多国家规定将左旋肉碱加入婴儿奶粉中,也就是说左旋肉碱可以作为营养物质应用于新生儿。目前有观点认为新生儿补充肉碱可能会预防贫血的发生^[3],本文就这一问题进行了相关研究,现将结果报告如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 2013年10月~2014年10月本院出生的入住我科的早产儿60例,随机分为治疗组及对照组,每组30例,各组治疗前性别、胎龄、出生体重比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),具有可比性。

1.2 排除标准 有窒息史患儿,患出血性疾病的病例或治疗期间出现器官出血的病例,生后即有贫血的患儿,患呼吸窘迫综合征等危重症需要频繁抽血检测的患儿以及患有先天遗传代谢性疾病的患儿。

1.3 方法 治疗组在常规治疗的基础上,给予7d为1个疗程的口服左旋肉碱干预,剂量为0.1g/(kg·d),1次/d。用药剂量参照左旋肉碱(左卡尼汀)的说明书及相关文献。对照组仅予常规治疗(两组常规治疗相同)。左旋肉碱口服液由东北制药总厂生产(商品名:东维力,药品批号:0004487,规格1g/10mL)。在生后第1d治疗前及生后第7d、14d、21d,分别抽桡动脉血,监测HGB的变化。观察治疗过程有无发生恶心、呕吐、心动过速、电解质紊乱、肝肾功能异常、皮疹等不良反应的发生。

1.4 统计学处理 采用SPSS13.0统计软件,资料经正态性检验后以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用*t*检验,单因素分析采用Pearson相关分析。*P* < 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

两组患儿HGB结果第1d及第7d差异无统计学意义,第14d及第21d结果有统计学意义(*P* < 0.05)。详见附表。

3 讨论

肉碱是一种水溶性的条件必需氨基酸,分子量162D。结构为 $\text{-羟基-}-\text{三甲胺基丁酸}$,其功能是作为长链脂肪酸的唯一载体,协助胞浆中的长链脂肪酸通过线粒体膜,可以促进脂肪的氧化代谢,为机体供能;还可以维持细胞膜的稳定,抗氧化,清除自由基等作用。新生儿体内肉碱水平常常不足,其原因众多,如果新生儿生后未给予补充外源性肉碱,其体内的肉碱水平将在1周内逐渐下降。肉碱的缺乏是否会对新生儿造成影响,目前研究并不多,观点也并不一致,临床上缺乏对新生儿补充肉碱方面相关经验。我院张李霞做过一项研究,发现长期静脉营养的早产儿游离肉碱水平会明显下降,可以导致新生儿血糖及血脂代谢的紊乱,建议长期经静脉营养的早产儿应补充肉碱。国外也有学者在老鼠身上做过实验研究,结果表明:老鼠缺乏游离肉碱将会导致高血脂、高血氨、低血糖、肌无力、骨骼肌病等^[4]。另一篇动物实验中提到,补充左旋肉碱可以明显增加老鼠骨髓中红系集落形成单位的数量,提示补充左旋肉碱可以刺激红细胞的生成^[5]。李颖在一篇综述提出:肉碱是小儿的一种条件必需氨基酸,对能量代谢有重要的作用。补充肉碱对危重新生儿有较多益处,例如在缺氧缺血性脑病患儿可以起到保护脑组织的作用,在心力衰竭患儿可以改善心功能,以及可以用来佐治低血糖等病症,并且在该文中提出肉碱应用在新生儿中是安全的,可以被常规添加入婴儿食品中^[3]。但也有不同观点提出补充左旋肉碱对早产儿是否有益仍应进一步研究,比如国外有文献提到在小于1500g的早产儿中补充左旋肉碱不能明显改善患儿呼吸暂停,不能缩短住院时间,对体重的增长没有益处^[1]。国内也有学者提出,目前

许多研究提到的肉碱对早产儿有益这一观点缺乏让人信服的依据,是否应在早产儿中补充肉碱应进一步探讨。

目前在临床上预防早产儿贫血主要应用EPO及铁剂口服,对于左旋肉碱是否可以预防早产儿贫血的发生尚无相关研究,本文就这一问题展开相关研究。对于左旋肉碱在新生儿的用法目前尚无统一标准,国内有文献提到静脉应用及口服同样有效果,只是静脉应用效果更佳,且无不良反应发生;本文参照文献及左旋肉碱的说明书给予0.1g/(kg·d)口服,1次/d的此剂量来做临床观察,发现补充左旋肉碱可以预防早产儿贫血的发生,并未发现任何不良反应,在后续研究中应进一步探讨小胎龄患儿补充左旋肉碱是否可以预防贫血的发生。

综上所述,早产儿体内左旋肉碱相对不足,且在生后长期静脉营养情况下会进一步下降,但常规补充肉碱是否会对早产儿有益尚需进一步的临床研究。

参考文献

- 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
- 张李霞, 戴怡衡, 高平明. 长期胃肠外营养早产儿游离肉碱及相关代谢的改变[J]. *广东医学*, 2012, 34(24): 3747 ~ 3749
- 李颖, 崔其亮. L-肉碱在危重新生儿中的应用[J]. *中国儿童保健杂志*, 2010, 18(2): 138 ~ 140
- Degrace P, Demizieux L, Du ZY, *et al*. Regulation of lipid flux between liver and adipose tissue during transient hepatic steatosis in carnitine depleted rats[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(10): 20816 ~ 20826
- Kitamura Y1, Satoh K, Satoh T, Takita M, *et al*. Effect of L-carnitine on erythroid colony formation in mouse bone marrow cells[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(5): 981 ~ 984

(20160506收稿)