

左卡尼汀治疗慢性肾衰合并冠心病/心律失常的疗效 及对患者氧化低密度脂蛋白的影响

王茜^① 沈红^②

摘要 目的: 观察左卡尼汀治疗慢性肾衰合并冠心病/心律失常的临床疗效及其对患者氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)的影响。方法: 64 例慢性肾衰合并冠心病心律失常患者按入院先后顺序分为对照组和观察组各 32 例。对照组接受血液透析及内科常规治疗, 观察组在对照组基础上加用左卡尼汀。3 个月疗程结束后, 比较两组患者的临床疗效, 以及治疗前后左心室舒张末期径(LVDD)、左室收缩末期径(LVSD)、左心室射血分数(LVEF)、左室短轴缩短率(LVSF)等心功能指标和血清 ox-LDL 水平等治疗前后的变化。结果: 两组患者治疗后各项心功能指标均较治疗前有明显改善($P < 0.05$), 且观察组改善幅度明显大于对照组($P < 0.05$); 治疗后观察组 ox-LDL 水平较治疗前明显下降($P < 0.05$), 且显著低于对照组($P < 0.05$)。观察组冠心病和心律失常临床总有效率均显著高于对照组($P < 0.05$)。结论: 左卡尼汀联合常规治疗可明显改善患者心功能, 降低慢性肾衰合并冠心病患者心律失常及心绞痛的发生频率, 有效降低血清 ox-LDL 水平。

关键词 慢性肾功能衰竭; 心律失常; 左卡尼汀; 氧化低密度脂蛋白

中图分类号: R977 文献标识码: A 文章编号: 1005-0698(2015)04-0203-04

Clinical Efficacy of Levocarnitine for Patients with Chronic Renal Failure Complicated with Coronary Heart Disease /Arrhythmia and its Influence on Oxidized Low Density Lipoprotein

Wang Qian¹, Shen Hong²

1 Department of Hemodialysis, Taizhou Hospital, Taizhou 318000, Zhejiang, China;

2 Nephrology Department, Linhai Hospital, Taizhou Enze Medical Center (Group)

ABSTRACT Objective: To observe the clinical efficacy of levocarnitine on chronic renal failure complicated with coronary heart disease / arrhythmia and its influence on oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) concentration of the patients. **Methods:** 64 cases of patients with chronic renal failure complicated with coronary heart disease/arrhythmia were randomly divided into control group and observation group, each group had 32 cases. The control group received hemodialysis and routine treatment, the observation group were treated by levocarnitine based on the control group, the two groups were treated for 3 months, the clinical effect, left ventricular diastolic diameter (LVDD), left ventricular end systolic diameter (LVSD), left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular fractional shortening (LVSF), serum ox-LDL concentration before and after the treatment was compared between two groups. **Results:** After 3 months of treatment, the cardiac function of two groups patients was significantly improved ($P < 0.05$), and the observation group improved more significantly than before ($P < 0.05$) and the control group ($P < 0.05$). After treatment, the level of ox-LDL of the observation group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$). The total clinical effective rate of the observation group were significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Levocarnitine combined with routine treatment can significantly improve cardiac function, reduced the frequency of chronic renal failure complicated with cardiac arrhythmia in patients with coronary heart disease and angina attack, but also can effectively reduce the level of serum ox-LDL.

KEY WORDS Chronic renal failure; Arrhythmia; Levocarnitine; Oxidized low density lipoprotein

心血管疾病是慢性肾衰患者接受血液透析后最易产生的并发症之一。临床资料显示, 接近半数的尿毒症患者最终死于并发的心血管疾病。在诸多心血管并发症中, 心律失常是特别需要警惕的。美国 HEMO 研究平均随访 2.84 年的结果发现, 血液透

析相关心律失常发生率为 31%, 国内的最新研究显示年龄超过 65 岁的血液透析患者合并心律失常的概率为 27.65%, 而原先合并冠心病或心律失常的患者可达 53.78% 及 55.83%^[1]。

左卡尼汀是能量代谢中天然的促进脂类代谢成

①台州市立医院血透科(浙江台州 318000); ②台州恩泽医疗中心(集团)临海医院肾内科。

分,对糖及脂肪的氧化均有调节功能,可保护心脏组织避免缺血时长链脂酰肉碱累积造成的损伤。毕志军等^[2]研究发现,长期接受血液透析的患者,血浆中左卡尼汀浓度有逐渐减少的趋势。氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)是冠心病触发的独立危险因素,是由低密度脂蛋白氧化修饰而成。ox-LDL与冠心病患者动脉粥样硬化的严重程度具有正相关关系已被证实^[3]。如果增加血浆左卡尼汀的浓度是否可以改善慢性肾衰合并冠心病患者在血液透析中出现心律失常的状况?而这种改善是否与降低血浆 ox-LDL 水平有关?为了证实这一设想,本文观察左卡尼汀联合常规治疗对慢性肾衰合并冠心病心律失常患者的疗效,及其对患者血浆 ox-LDL 水平的影响。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

病例来源于台州市立医院 2011 年 4 月~2014 年 4 月收治的 64 例慢性肾衰合并冠心病心律失常患者,男 35 例,女 29 例,年龄 42~73 岁,平均(62.8±4.9)岁。所有患者均符合 2007 年中华医学会心血管病学分会制定的关于冠心病及心律失常的诊断标准^[4]和 K/DOQI 指南中有关慢性衰竭的标准^[5],透析时间≥3 个月,病情稳定。排除标准:①哺乳期妇女;②合并恶性肿瘤、脑血管疾病患者;③房室传导阻滞≥Ⅱ度的患者;④有心肌梗死史患者;⑤合并甲状腺功能亢进的患者;⑥精神障碍者;⑦患者或家属不签署知情同意书者。本研究经医院伦理委员会审查批准,所有患者或家属均签署知情同意书。

入选患者根据入院先后顺序分为观察组和对照组各 32 例,两组患者年龄、性别、心功能等比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者一般情况比较 [$\bar{x} \pm s$ n(%)]

指标	对照组	观察组
年龄(岁)	61.9±5.2	63.1±4.8
性别		
男	18(56.25)	17(53.13)
女	15(46.88)	14(43.75)
心功能		
NYHA Ⅱ	7(21.88)	8(25.00)
NYHA Ⅲ	17(53.13)	16(50.00)
NYHA Ⅳ	8(25.00)	8(25.00)
高血压病史		
有	20(62.5)	21(65.63)
无	12(37.5)	13(40.63)
心律失常		
室性	19(59.38)	18(56.25)
室上性	13(40.63)	14(43.75)

1.2 治疗方法

两组患者均使用 BraunDialog + 透析机,每周透

析 3 次,血流量 200~300 ml,透析流量 500 ml·min⁻¹,每次透析持续 4 h,使用碳酸氢盐透析液,皮下注射促红细胞生成素。并予单硝酸异山梨酯缓释胶囊(华润赛科药业有限责任公司,规格:40 mg/粒,批号:120118) 40 mg po qn,酒石酸美托洛尔片(阿斯利康制药有限公司,规格:50 mg/片,批号:120325) 25~50 mg·d⁻¹,分两次口服,盐酸贝那普利片(北京诺华制药有限公司,规格:10 mg/片,批号:110905) 10 mg po qd。观察组在上述治疗方案基础上,于透析结束前 5 min 予左卡尼汀(瑞阳制药有限公司,规格:1 g/瓶,批号:120207) 1 g+0.9% 氯化钠注射液 10 ml iv。两组患者均以 3 个月为一疗程。

1.3 观察指标

治疗前和治疗 3 个月后,采用飞利浦 Sonos5500 型彩色多普勒超声诊断仪测定两组患者左心室舒张末期内径(LVDD)、左室收缩末期内径(LVSD)、左心室射血分数(LVEF)、左室短轴缩短率(LVSF)等心功能指标;采集患者肘静脉血 5 ml,应用全自动生化分析仪(日立 7600 型)测定血清 ox-LDL 浓度,试剂盒由广州达安基因股份有限公司提供,批号:120509。

1.4 疗效判定标准

1.4.1 冠心病的临床疗效判定^[6] 显效:同等条件下心绞痛发作次数减少≥4/5;有效:同等条件下心绞痛发作次数减少处于 1/2~4/5;无效:同等条件下心绞痛发作次数减少<1/2。总有效率=显效率+有效率。

1.4.2 心律失常临床疗效判定^[7] 显效:24 h 动态心电图显示早搏次数较入组前减少>90%;有效:24 h 动态心电图显示早搏次数较入组前减少 50%~90%;无效:24 h 动态心电图显示早搏次数较入组前减少<50%甚至增多。总有效率=显效率+有效率。

1.5 统计学处理

采用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者心功能改善情况比较

治疗前,两组心功能各项指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者心功能均较治疗前明显改善($P<0.05$),且观察组改善幅度明显大于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后心功能指标变化情况($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LVDD(mm)		LVSD(mm)		LVEF(%)		LVSF(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	32	61.5 ± 7.3	52.4 ± 5.6 ^{ab}	48.2 ± 7.2	41.3 ± 4.2 ^{ab}	45.8 ± 5.2	53.8 ± 6.1 ^{ab}	47.2 ± 5.1	53.5 ± 4.7 ^{ab}
对照组	32	62.2 ± 6.9	57.8 ± 6.2 ^a	48.1 ± 7.3	45.1 ± 3.9 ^a	44.9 ± 6.1	48.4 ± 5.5 ^a	46.9 ± 5.7	49.9 ± 4.8 ^a

注:与本组治疗前相比,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后相比,^b $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者临床疗效比较

观察组冠心病和心律失常临床总有效率均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3、表 4。

表 3 两组冠心病临床症状的改善情况比较($n, \%$)

组别	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	19	10	3	90.63 ^a
对照组	12	11	9	71.88

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

表 4 两组心律失常临床症状的改善情况比较($n, \%$)

组别	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	8	4	20	37.50 ^a
对照组	4	3	26	21.88

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者血浆 ox-LDL 水平变化比较

治疗前,两组患者 ox-LDL 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,观察组患者 ox-LDL 水平较治疗前显著降低($P < 0.05$),且明显低于对照组($P < 0.05$);对照组患者 ox-LDL 水平治疗前后差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 不同组别治疗前后血浆 ox-LDL 水平的比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)

组别	例数	治疗前	治疗后
观察组	32	395.23 ± 140.14	174.39 ± 68.29 ^{ab}
对照组	32	405.33 ± 138.43	395.23 ± 140.14

注:与本组治疗前相比,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后相比,^b $P < 0.05$ 。

3 讨论

心律失常是血液透析(HD)过程中常见的并发症之一,常导致慢性肾衰患者并发心力衰竭甚至死亡。HD 过程中发生心律失常的主要原因是患者存在基础心脏疾病,任何一种类型的心脏疾患均是心源性死亡的危险因素,而 HD 是心律失常的触发因子^[8~10]。超滤、透析液电解质浓度、低血压、电解质异常、中心静脉置管部位等均是慢性肾衰合并冠心病患者 HD 过程中发生心律失常的常见诱因。HD 过程中超滤脱水导致机体血容量急剧减少,而 HD 间期中机体的血容量又急剧增多,使血容量变化过度剧烈,增加了心律失常的发生率;慢性肾衰尤其的终末期患者,HD 过程中心肌的变化更为明显,随着

HD 的继续心肌细胞膜发生超极化,糖和脂肪酸的氧化进程受阻碍,糖发生无氧酵解,且速度逐渐加快,导致心肌组织及细胞内环境的 pH 发生变化,细胞膜电位改变,导致大量钙离子内流,离子泵的功能异常而导致心律失常的出现^[10]。原本合并冠心病的患者,由于其自身原本存在心肌能量代谢的紊乱,在 HD 的促发下心脏疾病的症状更加明显。本研究 64 例慢性肾衰合并冠心病患者心功能均低于健康人群,不排除长期 HD 进一步恶化心功能的可能。

左卡尼汀作为一种天然的能量物质,可携带脂肪酸线粒体而发生内膜氧化的重要载体,又为细胞的正常生理代谢提供能量,体内大部分的左卡尼汀存在于心肌细胞中,其通过运载、氧化脂肪酸,上调了还原酶和氧化酶的活性,使心肌细胞内 ATP 的含量大大增加,改善了心肌细胞的能量代谢,减少了长链脂肪酸对心肌的毒性,有利于纠正长期 HD 带来的心肌缺血损害。且左卡尼汀可改善线粒体内氧化磷酸化过程,降低心肌细胞中过度超载的钙离子浓度,减少由此产生的心肌组织强直性收缩^[11]。另一方面,左卡尼汀对心肌血管内皮细胞亦有修复功能,可以促进内皮细胞结构的完整性,以确保冠状动脉血流充足,其还提高心肌细胞自身清除自由基的效能,减少自由基对心肌的损害。长期 HD 患者要减少磷的摄入,而肉类及乳制品由于富含磷而较少被患者摄入,导致左卡尼汀在肝肾的合成不足。文献证实每透析一次患者体内的游离左卡尼汀将损失 66%,故长期 HD 患者将因内源性的左卡尼汀缺乏而出现心功能受损^[12,13]。使用外源性左卡尼汀的患者 LVDD、LVSD、LVEF 及 LVSF 等心功能指标均有更明显的改善,说明左卡尼汀增强了左心室收缩与舒张功能,而且有效的使左心房缩小,改善了房室结构。且经过 3 个月的治疗后患者心绞痛、早搏次数明显减少,心电图亦显示 ST 段波幅降低, T 波平缓,提示左卡尼汀在治疗心脏疾病方面具有积极作用。

ox-LDL 自身具有毒性,可导致心肌细胞凋亡,其对血液中的单核细胞具有趋化作用,使得抗原抗体复合物逐渐聚集最后形成泡沫细胞,增加了血栓形成的风险^[14]。魏辉等^[15]的研究证实 ox-LDL 浓度的升高可导致冠心病患者冠脉的粥样硬化程度,

可作为预测冠心病的独立危险因素。本研究结果显示,慢性肾衰合并冠心病患者 ox-LDL 水平明显高于正常人群,ox-LDL 诱导心肌细胞的凋亡,随着左心室收缩功能的障碍,心肌细胞重塑修复的能力越差。左卡尼汀治疗后患者血清 ox-LDL 水平有明显降低,提示左卡尼汀可能通过下调 ox-LDL 浓度,达到改善慢性肾衰合并冠心病/心律失常患者心室结构的作用,该作用可能是左卡尼汀改善心功能的作用机制之一。

综上所述,冠心病/心律失常患者在 HD 过程中适当使用外源性左卡尼汀能够显著改善心肌缺血状况,提升患者心功能,减少心绞痛及早搏发作次数,从而改善患者预后。考虑可能此次入选样本量较小有关,随访时间不长等,故有待于增加样本量,进一步扩大研究予以证实左卡尼汀对于改善血液透析合并冠心病/心律失常患者心功能确切机制,为指导临床治疗提供参考价值。

参 考 文 献

- 1 戴再友,严海红,陈霞,等. 维持性血液透析患者透析相关心律失常的发生原因及防治策略[J]. 心脑血管病防治,2011,11(5):344-346
- 2 毕志军. 左卡尼汀对维持性血液透析患者合并慢性心力衰竭的疗效观察[J]. 中国药物与临床,2009,9(11):1127
- 3 姚青海,崔长琼. 冠心病患者病变程度与血清氧化修饰的低密度脂蛋白、C-反应蛋白的关系[J]. 临床心血管病杂志,2002,18(11):559-561
- 4 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. 慢性稳定型心绞痛诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2007,35(3):195
- 5 National kidney Foundation. K/DOQI clinical guidelines for kidney disease: evaluation,classification, and stratification.

Kidney Disease Outcome Quality Initiative[J]. *Am J Kidney Dis* 2002,39(suppl2):S1-S246

- 6 李春杰,董国玲,张均萍,等. 左卡尼汀治疗慢性肾衰合并冠心病心律失常疗效观察[J]. 实用临床医药杂志,2014,18(3):59-62
- 7 陈勇,向琳,胡玉华,等. 参松养心胶囊联合胺碘酮治疗充血性心力衰竭伴室性心律失常的疗效及安全性观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2011,9(9):1047
- 8 易扬,路建饶,王汉青,等. 补充左卡尼汀对老年血液透析患者左心功能的影响[J]. 中国医师进修杂志,2009,32(25):43
- 9 边宝娟,林宏初. 左旋卡尼汀联合促红细胞生成素对维持性血液透析患者贫血的疗效观察[J]. 实用临床医药杂志,2010,14(23):59
- 10 Sakurabayashi T, Miyazaki S, Yussa Y, *et al.* L-carnitine supplementation decreases the left ventricular mass in patients undergoing hemodialysis[J]. *Circ J* 2008,72(6):926-931
- 11 汪海洲. 胺碘酮和利多卡因治疗心肌梗死后室性心律失常的疗效比较[J]. 实用临床医药杂志,2010,14(15):67
- 12 边瓯,林朝胜,于伟,等. 左卡尼汀治疗老年冠心病并左室舒张功能不全的疗效[J]. 心血管康复医学杂志,2008,17(6):570
- 13 Ito S, Murai S, Sugiura M, *et al.* Predictors of congestive heart failure in patients on maintenance hemodialysis[J]. *Circ J*, 2007,71(9):1424-1429
- 14 游天禄,朱妙珍,何娅妮. Ox-LDL 诱导人肾小球系膜细胞凋亡在慢性肾炎中的作用[J]. 西南国防医药,2003,13(5):473-476
- 15 魏辉,李慧,尹琼. 血浆血红素氧合酶 1、氧化低密度脂蛋白水平与冠心病患者冠状动脉病变程度的关系[J]. 中国心血管病研究,2013,12(11):953-955

(2014-11-14 收稿 2015-01-25 修回)

[通讯作者]王茜,Tel:0576-88727776,E-mail:6648487@qq.com

(上接第 202 页)

- 9 冯刚,曹帆,俞思伟,等. 胰岛素强化治疗对严重创伤中性粒细胞凋亡和炎症反应的影响[J]. 中国急救医学,2012,32(8):728-731
- 10 Barkhausen T, Probst C, Hildebrand F, *et al.* Insulin therapy induces changes in the inflammatory response in a murine 2-hit model[J]. *Injury* 2009,40(8):806-814
- 11 唐少秋,虞文魁,陈启仪,等. 胰岛素不同时机给药对脓毒症大鼠炎症反应的影响[J]. 肠外与肠内营养,2010,

17(6):363-366,369

- 12 陈晓梅. 胰岛素强化治疗对脓毒症患者血清非特异性炎症因子表达水平及预后的影响[J]. 检验医学与临床,2014,11(4):471-472,479

(2014-10-15 收稿 2015-01-29 修回)

[通讯作者]郑小常,Tel:13989692919,E-mail:pujiangzhengxc@126.com