

进行临床研究,结果表明显著降低再出血的发生率和再出血的病死率。有研究认为肝硬化病人长期应用 5-单硝酸异山梨醇酯有可能导致肾功能恶化,本研究也进行了相关的比较,两组大量腹水和肝肾综合征发生率,差异无统计学意义。所以我们认为小剂量普奈洛尔联合 5-单硝酸异山梨醇酯能有效地降低肝硬化门静脉高压,防止食管胃底静脉曲张破裂再出血,且副作用小,病人依从性好,值得临床进一步应用。

参考文献

- 1 陈灏珠.实用内科学[M].第 11 版.北京:人民卫生出版社,2003 1858.
- 2 张其胜.5-单硝酸异山梨醇酯和普奈洛尔预防肝硬化食管静脉曲张破裂出血的随机对照研究[J].中华医学杂志,2002 82(9):1157.

- 3 Bernard B, Lebre D, Mathurin P, et al Beta- adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta- analysis[J]. Hepatology, 1997, 25: 63- 70.
- 4 Moreau R, Lebre D. Nitrovasodilator and portal hypertension[J]. J Hepatol, 1990, 10: 263- 267.
- 5 Feu E, Garcia- Pagan JC, Boch J, et al Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal hemorhage in patients with cirrhosis[J]. Lancet 1995 346 1056- 1059.
- 6 刘建华,孟宪民,张德恒,等.心得安对门脉压力影响的实验研究[J].中华消化杂志,1990 10(2):102.

(收稿日期:2007- 09- 12)

(本文编辑:靳云凤)

左卡尼汀对心力衰竭伴 2 型糖尿病患者的疗效及糖脂代谢的影响

梅坚

(浙江省缙云县人民医院 心内、内分泌科,缙云 321400)

【摘要】 目的 探讨左卡尼汀对慢性心力衰竭合并 2 型糖尿病患者的疗效及其对患者血糖、血脂的影响。方法 将 46 例心衰伴 2 型糖尿病的患者随机分为两组,均给予最优治疗方案,除实验组另给左卡尼汀 2 g/d 静滴外,两组的其他用药类同,疗程均为 15 d 观察治疗前后临床心功能 NYHA 分级,明尼苏达心衰生活质量评分,超声心动图检查及血糖、血脂变化。结果 实验组与对照组比较,实验组患者心功能改善、生活质量提高、超声心动图指标改善、病情恶化减少、血糖下降等方面均优于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);实验组患者总胆固醇、甘油三酯降低,高密度脂蛋白胆固醇升高,与对照组患者比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 短期应用左卡尼汀可使心衰伴 2 型糖尿病的患者心功能改善,生活质量提高,对降低血糖有帮助,并能调节血脂。

【关键词】 左卡尼汀;慢性心力衰竭;2 型糖尿病;血糖;血脂

慢性心衰患者的心功能降低是影响其生活质量和预后的重要因素。糖尿病 (DM) 是心衰患者常见的非心脏合并症,心衰患者中 DM 患者占 30% ~ 38%^[1],它使心衰的预后变得更差。DM 患者存在脂肪酸及葡萄糖代谢紊乱,因此在治疗过程中,优化心脏细胞能量代谢对患者心衰有改善作用。左卡尼汀又名左旋肉碱,是一种广泛存在于机体组织内的特殊氨基酸,是人体内长链脂肪酸代谢产生能量所必需的一种物质。在心肌中细胞内的脂肪酸 β 氧化过程必须有左卡尼汀参与,通过三羧酸循环氧化提供能量,提高心肌耐缺氧能力,防止心肌损伤,改善缺血心肌组织细胞的功能活动,同时可以减少游离脂肪酸、长链脂酰 CoA 等有害物质在心肌细胞内的堆积,预防和减轻心肌损伤^[2]。我们 2005 年 2 月至 2006 年 2 月应用左卡尼汀治疗慢性心力衰竭伴 2 型糖尿病的患者 46 例,观察其对心力衰竭的疗效及血糖、血脂影响,效果满意,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象:慢性心衰伴 2 型糖尿病患者 46 例,其中男性 26 例,女性 20 例;年龄 42 ~ 79 岁,平均 (58 ± 12) 岁。心功能 NYHA 分级:II 级 11 例,III 级 20 例,IV 级 15 例。所有病例均确诊为心衰并进行治疗超过 6 个月,超声心动图 (UCG) 检查左室射血分数均小于 45%。糖尿病诊断参照 WHO 制定的糖尿病诊断标准 (1999) 分型诊断参照胰岛素释放试验,所有病例均确诊为 2 型糖尿病 1 年以上,且一直用降糖药治疗。将患者随机

分为实验组 (左卡尼汀治疗组) 和对照组各 23 例。两组病例性别、年龄、心功能分级、UCG 检查、左室射血分数等指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 研究方法:全部患者在研究开始及结束时均进行一系列的评估,包括 NYHA 心功能分级,明尼苏达生活质量评分,超声心动图检查,血脂、血糖的检测等。全部患者在治疗心衰的基本用药 (常规利尿剂、转换酶抑制剂、洋地黄制剂、 β -受体阻滞剂、血管扩张剂等) 相同及使用原降糖药的基础上,实验组加用静滴左卡尼汀 2 g/d 结束时比较两组各项指标变化情况。

1.3 观察指标:明尼苏达心衰生活质量评分:实验前后让患者自己填写,医生在填写前给予解释,并且填写时在场,必要时给予指导,表格取于 Braunwald 的《心脏病学》。超声心动图检查:试验前后取左室长轴切面,测量左室舒张末期内径 (LVEDD)、左室收缩末期内径 (LVESD) 和左房内径 (LADD),并计算左室射血分数 (LVEF)。血糖、血脂测定:所有患者在治疗前后采集清晨空腹血测定空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL)。

1.4 疗效评价:显效:心功能改善 2 级;有效:心功能改善 1 级;无效:心功能无明显改善;恶化:心衰症状加重,心功能加重 1 级。

1.5 统计学处理:数据均以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,均数对比采用 t 检验。

2 结果

2.1 心功能疗效: 静滴左卡尼汀 15 d 后, 实验组心功能改善者有效 17 例, 无效 4 例, 恶化 2 例。对照组心功能改善有效 10 例, 无效 7 例, 恶化 6 例。两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2 临床疗效: 实验组心功能改善及生活质量均明显优于对照组, 详见表 1。

2.3 心脏缩小和心脏射血分数: 实验组心脏缩小和心脏射血分数改善均明显优于对照组, 详见表 2。

表 2 两组 UCG 各项指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LVEDD (mm)		LVED (mm)		LADD (mm)		LVEF (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	23	59 ± 8	52 ± 7 *	44 ± 4	39 ± 4	37 ± 7	33 ± 4	33.5 ± 4.6	38.9 ± 3.1 *
对照组	23	58 ± 5	57 ± 7	43 ± 4	40 ± 4	37 ± 5	34 ± 5	33.2 ± 3.9	34.2 ± 2.8 *

注: 与组内治疗前比较, * $P < 0.01$; 与治疗组比较, * $P < 0.05$

2.4 血糖及血脂: 治疗后实验组血糖、甘油三酯、总胆固醇均显著降低, HDL 显著升高, 而 LDL 变化不大; 对照组治疗前后变化不大。见表 3。

表 3 左卡尼汀对血糖及血脂的影响 (mmol/L , $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血糖	甘油三酯	总胆固醇	HDL	LDL
实验组	23	治疗前 8.4 ± 4.0	1.76 ± 0.22	5.81 ± 0.17	1.42 ± 0.20	3.5 ± 0.4
		治疗后 6.3 ± 2.8 *	1.43 ± 0.17	4.80 ± 0.54 *	1.66 ± 0.18 *	3.4 ± 0.5
对照组	23	治疗前 8.4 ± 3.9	1.77 ± 0.31	5.78 ± 0.73	1.38 ± 0.23	3.6 ± 0.4
		治疗后 8.2 ± 2.8	1.83 ± 0.19	5.72 ± 0.48	1.36 ± 0.21	3.4 ± 0.4

注: * 与组内治疗前比较, $P < 0.05$ * 与组内治疗后比较 $P < 0.01$

2.5 不良反应: 两组均未见明显不良反应。

3 讨论

正常心肌中贮存很高浓度的肉毒碱, 且心肌能量的 60% ~ 80% 来自脂肪代谢, 干扰脂肪酸的氧化会导致心肌功能的受损。在心肌缺血 - 再灌注、心力衰竭、心肌损伤等情况下, 心肌细胞内的肉毒碱释放入血中, 进而从尿中丢失, 心肌细胞内肉毒碱含量下降^[3]。伴随着心肌内肉毒碱含量的下降出现心肌脂肪酸代谢、糖有氧氧化减少, 长链脂酰肉碱及长链脂酰辅酶 A 积聚, 线粒体内乙酰辅酶 A 辅酶 A 比值升高, 细胞内三磷酸腺苷 (ATP) 浓度下降, 导致心肌细胞产生毒性和心肌细胞能量代谢失衡, 引起心肌细胞膜脂流动性和静息膜电位降低以及心肌细胞机械收缩功能的受损, 导致心律失常的发生和心肌细胞的死亡。L-CN 可以使堆积的脂酰辅酶 A 进入线粒体内, 减少其对腺嘌呤核苷酸转位酶的抑制, 使心脏从无氧酵解为主重新回到以脂肪酸氧化为主, 使心肌细胞内能量代谢得以恢复。L-CN 同时减少游离脂肪酸、长链脂酰 L-卡尼汀等有害物质在心肌细胞内堆积, 从而预防和减轻心肌损伤。

许多研究已证实心力衰竭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^[1]。心衰合并糖尿病时, 患者还存在脂肪酸和葡萄糖代谢紊乱, 血糖、血脂升高, 加重了心血管的危害。Irat 等^[4]发现糖尿病时心肌和血浆左旋卡尼汀含量减少, 补充足量左旋卡尼汀可以降低乙酰 - CoA 和辅酶 A 的比值, 使心脏从无氧酵解为主重新回到以脂肪酸氧化为主, 使心肌能量代谢得以恢复, 同时减少脂肪的摄取和氧化, 使糖尿病患者血中的葡萄糖、甘油

表 1 两组治疗前、后心功能及明尼苏达 生活质量评分对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NYHA		心衰生活质量评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	23	3.2 ± 0.6	2.6 ± 0.5	40 ± 26	27 ± 20
对照组	23	3.1 ± 0.5	2.9 ± 0.6	41 ± 26	42 ± 22
P 值		> 0.05	< 0.01	> 0.05	< 0.05

三酯、胆固醇含量降低。因此补充足量的左旋卡尼汀无论对心肌能量代谢还是机械功能或糖、脂代谢都是有益的。本组结果显示左旋卡尼汀能降低总胆固醇、甘油三酯, 升高高密度脂蛋白胆固醇, 其机制可能与抑制肝细胞 HMG - CoA 还原酶活性及增加脂质氧化有关^[5]。

本实验结果显示, 应用左旋卡尼汀能改善心功能、血糖、血脂控制好转, 而且患者各项指标的改善均较对照组明显 ($P < 0.05$), 治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 提示左旋卡尼汀增加 2 型糖尿病患者对葡萄糖的利用。

目前对慢性心衰伴 2 型糖尿病的患者干预手段十分有限, 尤其是那些伴有弥漫性血管病变者, 病情进展迅速。心衰伴糖尿病者, 除了心衰本身引起的慢性心肌缺血性损伤外, 糖尿病引起的心肌病变也是心衰恶化加剧的另一个主要原因。有关研究显示心衰伴糖尿病患者往往由于心脏泵血功能障碍, 血糖血脂代谢紊乱, 心肌能量供应不足, 对这类患者, 应用左卡尼汀干预治疗改善血糖血脂代谢, 及心脏 β 氧化供能有重要意义。

参考文献

1 Kosmicki M. Metabolic drugs in treatment of ischaemic heart disease[J]. Doctors Guide 2001; 1: 57- 64

2 殷仁富, 陈金明. 心脏能量学: 代谢与治疗 [M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2002: 263- 270

3 Regitz V, Shug AL, Fleck E. Defective myocardial carnitine metabolism in congestive heart failure secondary to dilated cardiomyopathy and to coronary, hypertensive and valvular heart disease[J]. Am J Cardiol 1990; 65(11): 755- 769.

4 Irat AM, Aktan F, Ozansoy G. Effects of L- carnitine treatment on oxidant/antioxidant state and vascular reactivity of streptozotocin- diabetic rat aorta[J]. J Pharm Pharmacol 2003; 55(10): 1389- 1395.

5 Calvani M, Reda 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.

(收稿日期: 2007- 06- 01)
(本文编辑: 傅利霞)