

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.02.016

左卡尼汀在早产儿静脉营养的应用研究*

林多华¹,肖厚兰¹,刘新华¹,王惠莲²

(佛山市高明区人民医院:1. 儿科;2. 产科,广东佛山 528500)

摘要:目的 探讨在早产儿静脉营养中应用左卡尼汀对改善早产儿脂肪代谢,促进生长发育的临床效果。方法 将 90 例早产患儿分为对照组及观察组,均予保暖、静脉营养等常规治疗,观察组在此基础上静脉加用左卡尼汀治疗,比较两组疗效。结果 观察组在总蛋白、白蛋白、血红蛋白、体质量生长方面均优于对照组($P < 0.05$),且观察组在减少早产儿胃肠外营养相关性胆汁淤积(PNAC)发病率及治疗效果均较对照组明显。结论 早产儿静脉营养中应用左卡尼汀对改善早产儿脂肪代谢,促进生长发育效果明显,能降低胆汁淤积症的发生,且不良反应小。

关键词: 婴儿, 早产; 输注, 静脉内; 左卡尼汀; 研究

中图分类号: R722.6

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2015)02-0192-02

Application research on L-carnitine in early intravenous nutrition of premature infants*

Lin Duohua¹, Xiao Houlan¹, Liu Xinhua¹, Wang Huilian²

(1. Department of Pediatrics, the People's Hospital of Gaoming District, Foshan, Guangdong 528500, China;

2. Department of Obstetrics, the People's Hospital of Gaoming District, Foshan, Guangdong 528500, China)

Abstract: Objective To study the effect on using L-carnitine in early intravenous nutrition of premature infants which aims to improve fat metabolism, promote growth and development. Methods Ninety cases of premature infants were divided into the control group and observation group. All patients received conventional treatments such as keeping warm, giving intravenous nutrition, etc. And those in the observation group received L-carnitine beside routine care, then compared efficacy of 2 groups. Results Total protein, albumin, hemoglobin, body weight growth of the observation group are better than those of the control group ($P < 0.05$). The observation group was superior to the control group in not only reducing incidence rate of preterm children PNAC but also in improving the treatment effect. Conclusion Using L-carnitine in early intravenous nutrition of premature infants could improve fat metabolism, promote growth effect, reduce the incidence rate of cholestasis with few adverse effects.

Key words: infant, premature; infusions, intravenous; L-carnitine; research

随着经济发展,环境污染,早产儿的比例逐渐增多。目前中国早产儿的发生率为 5%~10%,且呈逐年上升趋势^[1]。低体质量、甚至极低体质量儿越来越多。早产儿本身能量贮存少,早期缺乏胃肠营养能力、代谢、体温调节所需的能量相对高于足月新生儿,在环境温度过低、感染、休克、手术等应激状态下,能量需求都会增加,故早期营养非常有必要。早产儿早期营养以胃肠道外营养为主,目前国内的静脉营养中脂肪乳所占比重较大,主要以中长链或长链为主,早产儿无法自行合成肉毒碱,而肉毒碱的功能是促进长链脂肪酸通过线粒体膜进行 β -氧化,所以脂肪乳中的长链脂肪酸不能正常代谢。左卡尼汀(L-carnitine)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^[2]。如体内缺乏左卡尼汀时,可引起细胞内三酰甘油积累,脂肪酸氧化受到抑制,氧化转为脂化作用,从而造成脂沉积症。本研究在早产儿静脉营养中试用左卡尼汀对改善早产儿脂肪代谢及促进生长发育取得较好疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 8 月至 2013 年 8 月在本院新生儿科住院的早产儿 90 例,分成观察组和对照组,观察组中男 24 例,女 22 例,出生时间均小于 24 h,体质量(1.32 ± 0.70) kg,胎龄(30.1 ± 1.7)周。对照组中男 21 例,女 23 例,体质量

(1.35 ± 0.90) kg,胎龄(29.8 ± 1.5)周。全部病例均为生后 24 h 内入院,胎龄 28~37 周,体质量低于 2 kg,无先天性心脏病及严重的肺部疾病,无重度窒息,无遗传代谢性疾病的早产儿。诊断标准符合《实用儿科学》有关标准。排除标准:(1)治疗过程中发现先天性遗传代谢病病例数据;(2)治疗过程中出现危重疾病(呼吸窘迫综合征、脏器功能衰竭等)、严重感染病例。两组患儿在胎龄、性别、病例数、体质量等方面差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组早产儿组入院后均给予重症监护、温箱保暖、防治并发症、胃肠外营养(PN)等治疗,同时两组均尽早开始第一次喂养,于生后 36 h 内开始喂养(采用惠氏早产配方奶粉)。开始 1~2 mL/次,每 2 小时喂养 1 次,每天增加 1~2 mL。不能进食者,采用全静脉营养,总液体量第 1 天剂量为 $50 \sim 60 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,然后每天增加 $10 \sim 20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,1 周内达到 $120 \sim 150 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。胃肠外营养液用量、用法:对照组于第 1 天进行静脉补液,热量要求由 $30 \sim 50 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 开始,每天以 $10 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的速度递增至 $100 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 以上。葡萄糖开始剂量为 $6 \sim 8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,每天 $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 递增至 $16 \sim 18 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,以 $4 \sim 6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 速度输入,渐增至 $10 \text{ mg} \cdot$

* 基金项目:广东省佛山市卫生局 2012 年度研究项目(2012350)。研究方向。

作者简介:林多华(1977-),副主任医师,本科,主要从事新生儿学科学方

kg⁻¹·min⁻¹, 输糖浓度小于或等于 12.5%, 血糖控制在 3.3~7.0 mmol/L 之间, 生后第 2 天, 应用小儿氨基酸、脂肪乳剂外周或中心静脉营养, 使用 6% 小儿氨基酸, 浓度不超过 3%, 以 0.5 g·kg⁻¹·d⁻¹ 开始, 每 2~3 天增加 0.5 g/kg, 最高不超过 3 g·kg⁻¹·d⁻¹, 将葡萄糖与小儿氨基酸混合, 加入水溶性、脂溶性维生素液, 脂肪乳剂。本研究使用安徽丰原医药公司生产的中/长链脂肪乳剂(MCI/LCT), MCT、LCT 各含 50%, 浓度为 20%。生后第 2~3 天开始供给, 从 0.5 g·kg⁻¹·d⁻¹ 开始, 每天增加 0.5 g/kg, 最高不超过 3 g·kg⁻¹·d⁻¹, 浓度在营养液中不超过 5%。观察组除上述基本治疗外, 应用左卡尼汀注射液, 按 50 mg/kg 加入 5% 葡萄糖液静脉滴注, 1 次/天。本研究病例使用左卡尼汀不良反应较少, 偶见腹泻、恶心、呕吐, 无肝肾不良反应等。

1.2.2 观察指标 (1) 生长发育指标: 两组患儿均于出生 24 h 内完成入院体质量测量及胎龄评分。两组患儿每天清晨空腹情况下测量体质量、身长、胸围、头围、腹围, 并绘制出早产儿体质量的生长曲线图; (2) 生化指标(血气分析, 血生化、血糖)及血常规: 1 周内每天监测血气分析, 每天监测血糖, 每 2 天监测血生化及血常规; (3) 免疫及其他指标: 三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白, 总蛋白、清蛋白, 每周查血清胆红素、血清总胆汁酸(TBA)。观察早产儿并发症胆汁淤积的发生情况, 比较两组胃肠外营养相关性胆汁淤积(PNAC)。PNAC 诊断标准如下: (1) PN 持续 14 d 以上; (2) 临床出现皮肤黄染、白陶土样大便, 且不能用原发病解释; (3) 直接胆红素(DBIL) > 34 μmol/L, 伴或不伴 DBIL/总胆红素(TBIL) > 50%; (4) 除外其他明确原因导致的胆汁淤积^[3]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用方差分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 左卡尼汀治疗前后生化参数比较 观察组早产儿经左卡尼汀治疗后总蛋白、清蛋白、血红蛋白、体质量均有较明显提高 ($P < 0.05$), 而对照组各参数治疗前后差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 左卡尼汀治疗前后生化参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	总蛋白(g/L)	清蛋白(g/L)	血红蛋白(g/L)	体质量(kg)
对照组				
治疗前	54.19±4.45	38.19±3.45	136.44±17.44	1.35±0.9
治疗后	53.53±4.12 ^b	37.53±4.12 ^b	133.35±12.78 ^b	2.25±1.3 ^b
观察组				
治疗前	54.36±4.36	38.36±1.36	130.64±15.43	1.32±0.7
治疗后	56.98±4.42 ^a	39.96±1.42 ^a	138.58±17.65 ^a	2.95±1.6 ^a

^a: $P < 0.05$, 与观察组治疗前比较; ^b: $P > 0.05$, 与对照组治疗前比较。

2.2 两组并发 PNAC 病例数比较 从两组并发 PNAC 病例数比较, 观察组并发 PNAC 比率为 17.3%, 未并发 PNAC 比率为 82.7%, 对照组并发 PNAC 比率 40.9%, 未并发 PNAC 比率为 59.1%; 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。左卡尼汀治疗早产儿后 TBA 明显下降 ($P < 0.01$), 另合并胆汁淤积症早产儿使用左卡尼汀治疗后能使 TBIL、间接胆红素

(IBIL)、DBIL、胆固醇均明显下降 ($P < 0.05$), 且左卡尼汀组治疗后各组参数均比对照组治疗后各参数明显下降 ($P < 0.05$), 见表 2、3。

表 2 左卡尼汀治疗 PNAC 前后参数变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	TBIL	DBIL	IBIL	胆固醇
	(μmol/L)	(μmol/L)	(μmol/L)	(mmol/L)
对照组				
治疗前	148.29±31.45	48.19±16.45	101.44±15.44	2.8±0.8
治疗后	135.53±29.12	43.51±14.12	99.35±12.78	2.7±0.5
观察组				
治疗前	146.36±30.36	47.64±17.43	100.54±25.43	2.9±0.9
治疗后	64.58±14.42 ^{ab}	28.64±13.65 ^{ab}	38.64±14.65 ^{ab}	2.5±0.6 ^{ab}

^a: $P < 0.05$, 与观察组治疗前比较; ^b: $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较。

表 3 左卡尼汀治疗前后 TBA 变化 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)

组别	第 1 天	第 7 天	第 14 天
观察组	11.76±1.90	10.66±1.88	6.36±1.48
对照组	10.55±4.56	15.17±6.55	20.15±4.35
P	>0.05	<0.01	<0.01

3 讨 论

随着中国卫生医学的迅速发展, 近年来早产及低出生体质量儿和极低出生体质量儿的成活率不断提高^[4]。合理的早期营养对提高早产儿的生存率及生存质量非常重要。早期营养支持主要指出生 1~2 周以内, 包括肠外营养和肠内微量喂养。因为早产儿出生早期消化系统极不成熟, 大部分不能经口喂养满足生存和生长发育的需要, 故在出生早期的营养来源主要靠胃肠外营养。早产儿, 尤其是极低出生低质量儿对胃肠外营养的耐受比足月儿差。对不能进食或喂养不耐受的早产儿予静脉营养支持可补充能量缺乏, 预防或减少分解代谢, 达到正氮平衡。目前静脉使用脂肪乳主要以中长链脂肪酸为主, 中链脂肪酸为细胞提供热量, 其可不经肉毒碱作用而直接进入线粒体产热。早产儿肉碱合成能力不足, 来源于母体的肉碱少, 体内贮存水平低下, 患病期间长期的静脉营养中不含肉碱, 如不予以补充会在生后逐渐出现低肉碱血症^[5]。左卡尼汀的主要功能是协助细胞中的长链脂肪酰辅酶 A 穿过线粒体内膜而进入线粒体基质内进行 β -氧化而产生三磷酸腺苷(ATP), 为细胞提供能量, 在脂肪代谢中起重要作用^[6]。本试验显示, 左卡尼汀对观察组的血红蛋白, 总蛋白, 清蛋白, 体质量增长都有显著提高。这可能主要是应用左卡尼汀后, 脂肪酸在体内代谢增加, 细胞能量增多, 肌肉和心脏功能增强, 氧耗减少, 肌肉和蛋白分解降低所致^[7]。血红蛋白增加可能是因为减少了红细胞长链酰基肉碱的积聚, 改变了红细胞膜的脂质成分, 增加红细胞对不同类型应激的抵抗, 降低了红细胞脆性, 最终延长了红细胞寿命^[8]。另外, 有证据表明, 目前新生儿长期 PN 的最常见并发症是 PNAC^[9], 本研究所选早产儿均为较小胎龄儿。有研究表明, 静脉营养持续时间越长, 肠外营养成分用量越大, PNAC 发生的危险性越高^[10]。TBA 是肝脏分泌到胆汁中最多的有机酸, 在胆汁中含量可达 69%, 进入肠腔后在回肠和结肠绝大部分又被重吸收, 经门静脉入肝脏, 肝细胞高效地从门静脉摄取大量 TBA, 以致血清中的胆汁酸仅为微量^[11]。当胆汁酸分泌、排泄发生障碍, 即胆汁淤积时, 胆汁酸滞留(下转第 196 页)

综上所述,内脂素与铁代谢可能无关,两者可能通过各自不同的机制在体内发挥作用,这还需进一步深入研究。

参考文献:

- [1] Saggi-Rosa P, Oliveira CS, Giuffrida FM, et al. Visfatin, glucose metabolism and vascular disease: a review of evidence[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2010, 2: 21.
- [2] Samal B, Sun Y, Stearns G, et al. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor[J]. *Mol Cell Biol*, 1994, 14(2): 1431-1437.
- [3] Kaminska A, Koczyńska E, Bronisz A, et al. An evaluation of visfatin levels in obese subjects[J]. *Endokrynol Pol*, 2010, 61(2): 169-173.
- [4] Koerner A, Boettcher Y, Enigk B, et al. Effects of genetic variation in the visfatin gene (PBEF1) on obesity, glucose metabolism, and blood pressure in children[J]. *Metabolism*, 2007, 56(6): 772-777.
- [5] Boettcher Y, Teupser D, Enigk B, et al. Genetic variation in the visfatin gene (PBEF1) and its relation to glucose metabolism and fat-depot-specific messenger ribonucleic acid expression in humans[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(7): 2725-2731.
- [6] Le Gall JY, Jouanolle AM, Mosser J, et al. Human Iron metabolism[J]. *Bull Acad Natl Med*, 2005, 189(8): 1635-1647.
- [7] Frazer DM, Anderson GJ. The orchestration of body iron intake: how and where do enterocytes receive their cues?

[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2003, 30(3): 288-297.

- [8] Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization[J]. *Science*, 2004, 306(5704): 2090-2093.
- [9] 蔡迪娅, 常艳敏. 转铁蛋白受体及可溶性转铁蛋白受体[J]. *中国医学检验杂志*, 2011, 12(2): 94-96.
- [10] Ausk KJ, Ioannou GN. Is obesity associated with anemia of chronic disease? A population-based study[J]. *Obesity*, 2008, 16(10): 2356-2361.
- [11] Arredondo M, Fuentes M, Jorquera D, et al. Cross-Talk between body iron stores and diabetes; iron stores are associated with activity and microsatellite polymorphism of the heme oxygenase and type 2 diabetes[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2011, 143(2): 625-636.
- [12] Jiang F, Sun ZZ, Tang YT, et al. Heparin expression and iron parameters change in Type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 93(1): 43-48.
- [13] Fernández-Real JM, Moreno JM, Chico BA, et al. Circulating visfatin is associated with parameters of iron metabolism in subjects with altered glucose tolerance[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(3): 616-621.
- [14] Young MF, Glahn RP, Ariza-Nieto MA, et al. Serum hepcidin is significantly associated with iron absorption from food and supplemental sources in healthy young women[J]. *Am J Clin Nutr*, 2009, 89(2): 533-538.

(收稿日期: 2014-08-23 修回日期: 2014-10-27)

(上接第 193 页)

或反流至体内,由肠道吸收的胆酸减少,可反馈性地促使胆固醇转变为胆汁酸,均使血胆汁酸浓度升高,因此空腹 TBA 增高是诊断胆汁淤积的敏感指标^[12]。通过本研究资料结果显示左卡尼汀能显著降低 TBA、TBIL、IBIL、DBIL,即可有效减少早产儿胆汁淤积的发生率。

早产儿体内肉碱含量不足,加之长期静脉营养,造成肉碱严重缺乏,导致体内肝脏脂肪淤积,脂肪酸氧化和酮体生成障碍,左卡尼汀辅助治疗危重早产儿,可以改善脂肪代谢,提高碳水化合物利用率,减少蛋白分解,改善胆汁淤积,提高生存率,不良反应小,值得临床广泛应用。

参考文献:

- [1] 金汉珍,黄德珉.实用新生儿学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2002:978.
- [2] 赵益霞,苑树锁.左卡尼汀联合其他药物治疗的临床应用[J].*江西医药*,2012,47(1):88-89,68.
- [3] Aibers MJ, de Gast-Bakker DA, van dam NA, et al. Male sex predisposes the newborn surgical patient to parenteral nutrition-associated cholestasis and to sepsis [J]. *Arch Surg*, 2002, 137(7): 789-793.
- [4] 董梅,王丹华,丁国芳,等.极低出生体重儿胃肠喂养的临床观察[J].*中华儿科杂志*,2003,41(2):87-90.

- [5] Criil CM, Helms RA. The use of carnitine in pediatric nutrition[J]. *Clin Prect*, 2007, 22(2): 204-213.
- [6] 刘丽娟,刘红,刘虹.左卡尼汀的临床应用评价[J].*医药导报*,2006,25(4):368-369.
- [7] 徐洪实,梅长林,张斌,等.左卡尼汀对尿毒症血透病人营养不良的改善作用[J].*中国新药与临床杂志*,2001,20(1):41-42.
- [8] 罗家琳,马培龙,张洪波.左卡尼汀对治疗肾性贫血疗效观察[J].*中国血液净化*,2003,2(10):565-566.
- [9] Puder M. Infant parenteral nutrition-associated cholestasis: a severe iatrogenic disease[J]. *JPEN J*, 2010, 34(1): 94-95.
- [10] 李卉,冯琪,王颖,等.极低出生体重儿肠道外营养相关性胆汁淤积的临床研究[J].*新生儿科杂志*,2005,20(2):57-61.
- [11] 耿秀娟,孟秀芳,刑莉,等.血清总胆汁酸增高的病因及相关因素分析[J].*中国妇幼保健*,2004,19(16):90-91.
- [12] 寿文祥,周均华,毛立英.足月小样儿总胆汁酸变化及其临床意义探讨[J].*现代中西医结合杂志*,2007,16(10): 1381-1382.

(收稿日期: 2014-07-20 修回日期: 2014-10-22)