

- 10 Johnston S, Eckhardt AL. Fatigue and acute coronary syndrome: a systematic review of contributing factors[J]. Heart Lung, 2018, 47(3): 192-204.
- 11 惠汝太, 张抒扬. 单基因遗传性心血管疾病基因诊断与精准治疗可靠、可行、可用[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(3): 171-174.
- 12 吕雪, 徐金义, 李涛, 等. 河南汉族人群 MTHFR 基因多态性及同型半胱氨酸与冠心病关系研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2015, 29(6): 603-604, 607.
- 13 Desai M, Chauhan JB. Computational analysis for the determination of deleterious nsSNPs in human MTHFR gene [J]. Comput Biol Chem, 2018, 74: 20-30.
- 14 Liu L, Zhang L, Guo L, et al. MTHFR C677T and A1298C polymorphisms may contribute to the risk of Parkinson's disease: A meta-analysis of 19 studies[J]. Neurosci Lett, 2018, 662: 339-345.
- 15 李丹丹, 叶阿里, 甘勇, 等. 北京地区汉族人群 MTHFR C677 T 基因多态性分析[J]. 临床检验杂志, 2019, 37(2): 156-160.
- 16 吴自强, 徐韞健. 华南地区汉族人群亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(13): 1791-1792, 1795.
- 17 刘小艳, 刘涛. 同型半胱氨酸及其代谢酶基因多态性与冠心病的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(1): 55-59.
- 18 胡韵仪, 侯丽淳, 季方茹, 等. 佳木斯地区 MTHFR 基因多态性与缺血性脑卒中的关系分析[J]. 黑龙江医药科学, 2017, 40(1): 89-91.
- 19 安芳, 赵季红, 王静, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与老年高血压伴高同型半胱氨酸血症及颈动脉硬化相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(10): 1092-1094.
- 20 Ni J, Zhang L, Zhou T, et al. Association between the MTHFR C677T polymorphism, blood folate and vitamin B12 deficiency, and elevated serum total homocysteine in healthy individuals in Yunnan Province, China[J]. J Chin Med Assoc, 2017, 80(3): 147-153.
- 21 胡邀时, 曾志羽. 同型半胱氨酸与常见临床疾病关系的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2017, 10(8): 811-815.
- 22 白晓丹, 赵超, 刘琳娜. MTHFR 和 MTRR 基因多态性与陕西地区汉族人群冠心病发生的相关性研究[J]. 中国药房, 2018, 29(22): 3125-3129.

[收稿日期 2019-07-29][本文编辑 余军 吕文娟]

## 课题研究·论著

# 曲美他嗪联合左卡尼汀治疗尿毒症心肌病的疗效观察

谢莹, 查艳, 林鑫, 袁静, 李倩, 曾雯

基金项目: 贵州省高层次创新人才项目(编号:黔科合平台人才[2018]5636); 贵州省科技计划项目(编号:黔科合 LH 字[2016]7170); 贵州省人民医院青年基金项目(编号:GZSYQN[2016]11号)

作者单位: 550002 贵阳, 贵州省人民医院肾内科

作者简介: 谢莹(1986-), 女, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 肾脏病理学, 慢性肾脏病的诊治。E-mail: xieying-2015@126.com

通讯作者: 查艳(1972-), 女, 医学博士, 主任医师, 研究方向: 慢性肾脏病的诊治, 肾脏病理学, 血液净化。E-mail: zhayan72com@163.com

**[摘要]** **目的** 探讨曲美他嗪联合左卡尼汀治疗尿毒症心肌病的临床效果。**方法** 选择 2016-01~2017-12 该院收治的 58 例尿毒症心肌病患者, 随机分为对照组(29 例)和观察组(29 例)。对照组给予左卡尼汀及常规综合治疗, 观察组给予曲美他嗪联合左卡尼汀治疗及常规综合治疗, 两组均连续治疗 3 个月, 比较治疗前后两组患者心功能变化。**结果** 治疗后, 两组患者脑钠肽(BNP)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)水平均低于治疗前, 且观察组水平低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 左室射血分数(LVEF)水平高于治疗前, 且观察组水平高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 曲美他嗪联合左卡尼汀较单用左卡尼汀治疗尿毒症心肌病效果好, 可减少心肌缺血, 提高心肌收缩力, 改善患者的心功能状态, 应用方便, 安全性高, 副作用小, 值得临床推广。

**[关键词]** 曲美他嗪; 左卡尼汀; 尿毒症心肌病; 血液透析

**[中图分类号]** R 453.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)12-1283-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.12.07

**Clinical effects of trimetazidine combined with L-carnitine on treatment of uremic cardiomyopathy** XIE

Ying, ZHA Yan, LIN Xin, et al. Department of Nephrology, the People's Hospital of Guizhou Province, Guiyang 550002, China

**[Abstract] Objective** To investigate the clinical effects of trimetazidine combined with L-carnitine on treatment of uremic cardiomyopathy. **Methods** Fifty-eight patients with uremic cardiomyopathy were selected in our hospital during January 2016 and December 2017 and were randomly divided into control group and observation group. The control group ( $n = 29$ ) was treated with L-carnitine and routine comprehensive treatment, and the observation group ( $n = 29$ ) was treated with trimetazidine combined with L-carnitine and routine comprehensive treatment. Both of the two groups were treated continuously for 3 months. The changes of heart function were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the levels of brain natriuretic peptide (BNP), creatine kinase (CK), creatine kinase isoenzyme (CK-MB) and lactate dehydrogenase (LDH) in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the decreased effects of the observation group were more significant than those of the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of left ventricular ejection fraction (LVEF) in the two groups were significantly higher than those before treatment, and the increased effect of the observation group was more significant than that of the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Trimetazidine combined with L-carnitine is more effective than L-carnitine alone in treatment of uremic cardiomyopathy. Trimetazidine combined with L-carnitine therapy can reduce myocardial ischemia, improve myocardial contractility and cardiac function of the patients. This combination therapy is convenient, safe and has few side effects, which is worthy of clinical application.

**[Key words]** Trimetazidine; L-carnitine; Uremic cardiomyopathy; Hemodialysis

尿毒症心肌病是尿毒症发生后由高压、高容量负荷以及复杂的机体内环境导致的特异性心肌病变,其和肾脏损害相互影响,加速病情的发生发展,是透析患者的首位死亡原因<sup>[1,2]</sup>。因此,及时有效地控制尿毒症心肌病可以显著改善尿毒症患者的预后,降低死亡风险。近年来,在尿毒症心肌病的治疗过程中,曲美他嗪和左卡尼汀均得到了一定的临床应用,对改善心肌缺血有一定疗效,但曲美他嗪联合左卡尼汀治疗尿毒症心肌病的疗效研究报道较少。

本文旨在探讨曲美他嗪联合左卡尼汀治疗尿毒症心肌病的疗效,现报告如下。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 选取 2016-01 ~ 2017-12 我院收治的尿毒症心肌病患者 58 例,年龄 52 ~ 80 (67.09 ± 5.90) 岁,随机分为对照组和观察组,每组 29 例。两组患者基线资料比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较 [ $n, (\bar{x} \pm s)$ ]

组别	例数	性别		年龄 (岁)	透析时间 (月)	原发疾病类型				
		男	女			肾小球肾炎	糖尿病肾病	高血压肾病	多囊肾	梗阻性肾病
观察组	29	22	7	66.97 ± 5.61	40.07 ± 3.45	6	10	9	1	3
对照组	29	21	8	67.21 ± 6.27	39.14 ± 3.29	5	11	8	2	3
$\chi^2/t$	-	0.090		0.155	1.051	0.513				
$P$	-	0.764		0.878	0.298	0.970				

**1.2 纳入标准与排除标准** 纳入标准:(1)尿毒症诊断符合《实用内科学》<sup>[3]</sup>中慢性肾功能衰竭的诊断标准,即血清肌酐(Scr)达 707  $\mu\text{mol/L}$  (8 mg/dl) 以上,肌酐清除率在 10 ml/min 以下,尿素氮(BUN)在 28.6 mmol/L 以上。(2)符合尿毒症心肌病诊断标准<sup>[4]</sup>,即在尿毒症的基础上出现胸闷、气促,心前区不适感,夜间阵发性呼吸困难,甚至出现心功能衰竭;病理表现为心肌肥大、变性及心肌间质纤维化等;体格检查可见心脏增大、心率增快,并出现奔马

律或心律紊乱;超声心动图见左心增大、左室壁肥厚、心包积液;超声多普勒检查有射血分数减少。排除标准:近期使用过抗真菌和肾毒性药物;患有先天性心脏病、高血压心脏病、严重的瓣膜病变;患有心房颤动、心房扑动重度房室或窦房传导阻滞等;患有急性左心衰竭、心源性休克、心动过缓、支气管哮喘等疾病;患有精神疾病。本研究经本院医学伦理委员会批准。

**1.3 治疗方法** 对照组采用左卡尼汀加常规治疗,

每次透析,上机后使用1 g左卡尼汀(左卡尼汀注射液,东北制药集团沈阳第一制药有限公司,H20113215),3次/周;常规治疗包括营养心肌、强心、利尿、扩血管、降压、纠正贫血及血液透析。观察组在左卡尼汀及常规治疗的基础上加用曲美他嗪[盐酸曲美他嗪片20 mg/片,施维雅(天津)制药有限公司,H20055465],治疗剂量20 mg,口服,3次/d。两组均连续治疗3个月。

**1.4 观察指标** 脑钠肽(BNP):雅培免疫iSR2000,化学发光法,约40 min;肌酸激酶(CK):金雅试剂,磷酸肌酸法,约15 min;肌酸激酶同工酶(CK-MB):雅培全自动生化仪c16000,免疫抑制法,约15 min;乳酸脱氢酶(LDH):雅培全自动生化仪c16000,免

疫抑制法,约15 min;左室射血分数(LVEF):采用GE超声仪(E95)进行检测。以上指标均在治疗前和治疗3个月后进行检测。

**1.5 统计学方法** 应用SPSS17.0统计软件进行数据处理,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用成组 $t$ 检验,计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

治疗后,两组患者血清BNP、CK、CK-MB、LDH均降低,而LVEF升高,与同组治疗前相比差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。且观察组改善情况均优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 两组患者治疗前后观察指标检测结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	LVEF (%)		BNP (pg/ml)		CK (U/L)		CK-MB (U/L)		LDH (U/L)	
		治疗前	治疗后	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	29	34.55 ± 2.64	47.21 ± 1.97*	3662.59 ± 397.10	1312.48 ± 253.12*	294.69 ± 6.46	233.48 ± 6.00*	40.72 ± 4.17	29.52 ± 2.69*	468.83 ± 7.60	285.21 ± 6.95*
对照组	29	35.10 ± 2.62	44.31 ± 2.21*	3657.55 ± 316.17	1473.55 ± 211.20*	293.69 ± 6.18	252.17 ± 5.10*	40.48 ± 4.81	32.14 ± 4.21*	469.69 ± 7.56	307.83 ± 5.34*
$t$	-	0.798	5.274	0.053	2.631	0.603	12.784	0.204	2.825	0.433	13.899
$P$	-	0.428	0.000	0.958	0.011	0.549	0.000	0.839	0.007	0.667	0.000

注:与同组治疗前比较,\* $P < 0.05$

## 3 讨论

**3.1 尿毒症心肌病**主要是由于尿毒症毒素的产生导致特异性心肌病变,常表现为心脏结构、功能的异常和灌注异常。尿毒症心肌病最根本的治疗是通过肾移植纠正尿毒症,但该治疗费用高昂,且肾源缺乏,治疗困难。近年来随着肾脏替代治疗的广泛开展,不能或没有条件接受移植治疗的患者生存时间明显延长,生活质量有所提高。目前,尿毒症心肌病已成为尿毒症透析患者的首要死亡原因,临床治疗困难。有研究<sup>[5]</sup>显示,规律血液透析的患者仅依赖透析尚不能改善患者的心功能,故积极寻找对应的治疗方法尤为重要。近年来,心肌能量代谢异常在心脏功能衰竭发生发展中的病理生理机制备受关注,通过相应的治疗措施可改善患者的临床症状。

**3.2 心脏收缩需要的能量**主要来源于游离脂肪酸和葡萄糖氧化分解,以游离脂肪酸供能为主,且心肌细胞会优先利用游离脂肪酸供能。在病理情况下,心肌细胞能量的来源顺序发生改变,会优先利用葡萄糖氧化供能,导致脂肪酸在细胞内堆积,引起心肌细胞能量代谢异常。左卡尼汀是一种水溶性小分子氨基酸衍生物,是机体能量代谢中必需的天然物质,具有促进脂类代谢、产生和转运能量的作用。心肌细胞缺血缺氧时,补充左卡尼汀可有效提高心肌细

胞内左卡尼汀含量,游离的左卡尼汀可以通过一系列作用恢复心肌细胞内的能量代谢,增加能量产生而提高心肌细胞的功能,维持心肌细胞的正常代谢<sup>[6]</sup>。另外,在尿毒症心肌病患者中,补充外源性的左卡尼汀可以辅助缺血、缺氧时堆积的脂酰辅酶A进入线粒体,促进脂肪酸氧化产生能量,为心肌代谢提供能量;同时,左卡尼汀还可稳定细胞膜,保护心肌细胞<sup>[7,8]</sup>。

**3.3 曲美他嗪**属于长链3-酮酰基辅酶A疏解酶抑制剂,是一种能够改善心肌能量代谢的新型药物,其作用机制是:(1)促进葡萄糖氧化产生更多的三磷酸腺苷(ATP)供能,减少及抑制细胞内ATP水平的下降,维持心肌细胞的能量代谢<sup>[9]</sup>。(2)控制葡萄糖与脂肪酸氧化供能的平衡,可有效减少高能磷酸盐产生过程的需氧量,维持缺血心肌细胞能量代谢<sup>[10]</sup>。通过上述机制,曲美他嗪可减少心肌氧耗,优化心肌细胞线粒体能量代谢途径,增加ATP的合成,有效改善心肌舒缩功能。(3)抑制氧自由基生成,避免细胞溶解和内膜损伤,同时促进磷脂合成,参与细胞膜构建,从而有效保护心肌细胞,抑制心室重构,减少心肌细胞凋亡等,改善心肌功能<sup>[11,12]</sup>。(4)可减轻细胞内酸中毒、电解质紊乱,维持细胞内环境的稳定性<sup>[13]</sup>。

**3.4 外源性补充左卡尼汀**,能增加心肌能量供应<sup>[14]</sup>,

而曲美他嗪能优化能量代谢、减少心肌能量的消耗及保护缺血心脏<sup>[15]</sup>。两者可通过不同的能量代谢途径发挥改善心肌能量代谢,提高心肌收缩力和保护心肌细胞的作用。在缺血性心肌病的治疗中,曲美他嗪联合左卡尼汀的临床疗效优于单用左卡尼汀及曲美他嗪,有效改善患者心功能,提高治疗效果,缓解临床症状<sup>[16~18]</sup>。本研究发现,曲美他嗪联合左卡尼汀及常规综合治疗方案治疗尿毒症心肌病,LVEF改善明显,BNP及心肌酶学指标降低,观察组优于对照组。因此,在左卡尼汀治疗尿毒症心肌病基础上,联合曲美他嗪治疗对进一步改善和提高心肌能量代谢,改善心肌缺血、缺氧的效果更好。而且,曲美他嗪在治疗过程中不影响心率及血压,其作用平稳,治疗中未发现曲美他嗪明显的不良反应。

综上所述,在尿毒症心肌病的临床治疗过程中,曲美他嗪联合左卡尼汀能够有效提高临床治疗效果和患者生活质量,安全性高,适宜在临床中推广和应用。

#### 参考文献

- 1 Semple DJ, Bhandari S, Seymour AM. Uremic cardiomyopathy is characterized by loss of the cardioprotective effects of insulin[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 303(9):F1275 - F1286.
- 2 Taylor D, Bhandari S, Seymour AM. Mitochondrial dysfunction in uremic cardiomyopathy[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2015, 308(6):F579 - F587.
- 3 陈灏珠. 实用内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013:2098 - 2107.
- 4 Peterson GE, de Backer T, Contreras G, et al. Relationship of left ventricular hypertrophy and diastolic function with cardiovascular and renal outcomes in African Americans with hypertensive chronic kidney disease[J]. *Hypertension*, 2013, 62(3):518 - 525.
- 5 杨成林,郑忠爱,肖斌,等. 血液透析对难治性心力衰竭合并尿毒症患者血液生化指标和心功能的影响[J]. *医学综述*, 2016, 22(7):1412 - 1414.
- 6 赵家坤. 曲美他嗪联合左卡尼汀治疗缺血性心力衰竭的疗效观察[J]. *大家健康(中旬版)*, 2015, 9(17):15 - 16.
- 7 高毅娜,刘豪. 曲美他嗪治疗缺血性心肌病慢性心力衰竭合并糖尿病患者的疗效观察[J]. *中国临床新医学*, 2016, 9(2):122 - 125.
- 8 韦春望,陈孝治. 雷卡[J]. *中国新药杂志*, 2002, 11(3):245 - 246.
- 9 Li X, Zhang S, Xu H, et al. Type D Personality Predicts Poor Medication Adherence in Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Six-Month Follow-Up Study[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2):e0146892.
- 10 吴春涛. 盐酸曲美他嗪治疗缺血性心肌病慢性心力衰竭的临床疗效观察[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(7):676 - 678.
- 11 卢竞前,杨锋,张鸿青,等. 曲美他嗪对冠心病慢性心力衰竭患者心肌细胞凋亡及炎症因子的影响[J]. *中国心血管病研究*, 2015, 13(6):519 - 522.
- 12 薛立光,孙慧琼,宗学莉. 尿毒症性心肌病行曲美他嗪治疗的疗效探讨[J]. *中外医疗*, 2015, 34(30):110 - 111.
- 13 张博. 曲美他嗪对慢性心力衰竭患者的临床效果的影响[J]. *中国当代医药*, 2018, 25(2):123 - 125.
- 14 辛爱学,安美华,金鑫. 左卡尼汀联合曲美他嗪治疗缺血性心脏病患者的疗效观察[J]. *哈尔滨医药*, 2012, 32(3):173 - 174.
- 15 吕凤仙. 曲美他嗪与左卡尼汀联合用药治疗老年缺血性心肌病心力衰竭患者的疗效分析[J]. *中国社区医师*, 2017, 33(12):55 - 56.
- 16 Higuchi T, Abe M, Yamazaki T, et al. Levocarnitine Improves Cardiac Function in Hemodialysis Patients With Left Ventricular Hypertrophy: A Randomized Controlled Trial[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(2):260 - 270.
- 17 孟强. 左卡尼汀联合曲美他嗪治疗老年缺血性心肌病心力衰竭的疗效分析[J]. *中国医药指南*, 2016, 14(36):28.
- 18 林春生. 左卡尼汀联合曲美他嗪对老年缺血性心肌病心力衰竭患者的临床疗效研究[J]. *基层医学论坛*, 2017, 21(22):2946 - 2948.

[收稿日期 2019-05-27][本文编辑 余军 吕文娟]