

左卡尼汀联合抗菌药物治疗自体瓣膜心内膜炎的临床观察

刘玉峰*,刘晓刚,顾 晔,胡立群*(华中科技大学同济医学院附属普爱医院心内科,武汉 430000)

中图分类号 R542.4[†] 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)14-1972-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.14.33

摘要 目的:观察左卡尼汀联合抗菌药物治疗自体瓣膜心内膜炎的临床疗效及安全性。方法:采用回顾性研究方法,将100例自体瓣膜心内膜炎患者根据用药方案不同分为对照组与观察组,各50例。对照组患者给予抗菌药物及补液、降温等相关对症支持治疗;观察组患者在对照组治疗基础上加用左卡尼汀注射液静脉滴注,每次1 g,qd,两组疗程均为4周。观察两组患者的临床疗效、治疗前后的心功能指标[左室射血分数(LVEF)、每搏输出量(SV)、心排出量(CO)、心脏指数(CI)]与血清炎性介质[C反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)6、IL-8、肿瘤坏死因子(TNF) α]水平,以及并发症发生情况。结果:观察组患者的总有效率为90.0%,显著高于对照组(78.0%),差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组患者的LVEF、SV、CO、CI水平均显著高于治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后两组患者的CRP、IL-6、IL-8、TNF- α 水平均显著低于治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗期间观察组患者的并发症发生率(8.0%)显著低于对照组(20.0%),差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:左卡尼汀联合抗菌药物治疗自体瓣膜心内膜炎较单纯抗菌药物治疗可获得更好的疗效,能有效控制感染、改善心脏功能,且能明显降低血清炎性介质水平和相关并发症的发生率。

关键词 自体瓣膜心内膜炎;抗菌药物;左卡尼汀;血清炎性介质

Clinical Observation of L-carnitin Combined with Antibiotics in the Treatment of Native Valve Endocarditis

LIU Yufeng, LIU Xiaogang, GU Ye, HU Liqun (Dept. of Cardiology, Pu'ai Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the effects and safety of L-carnitine combined with antibiotics in the treatment of native valve endocarditis. METHODS: In retrospective study, a total of 100 patients with native valve infective endocarditis were randomly divided into control group and observation group with 50 cases in each group. Control group received corresponding symptomatic and supportive treatment, such as antibiotics, fluid infusion, lowering temperature; observation group was additionally given L-carnitine injection intravenously, 1 g each time, qd, on the basis of control group. The treatment course of 2 groups lasted for 4 weeks. Clinical efficacy, heart function index (LVEF, SV, CO, CI) and serum inflammatory medium (CRP, IL-6, IL-8, TNF- α) were observed in 2 groups, and the occurrence of complications was also observed. RESULTS: The total effective rate of observation group was 90.0%, which was significantly higher than control group (78.0%), with statistical significance ($P<0.05$). The levels of LVEF, SV, CO and CI in 2 groups after treatment were significantly higher than before treatment, the observation group was significantly higher than the control group, with statistical significance ($P<0.05$); the levels of CRP, IL-6, IL-8 and TNF- α in 2 groups after treatment was significantly lower than before treatment, the observation group was significantly lower than the control group, with statistical significance ($P<0.05$). The incidence of complications in observation group (8.0%) was significantly lower than in control group (20.0%) during treatment, with statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: L-carnitine combined antibiotics is better than antibiotics alone in the treatment of native valve endocarditis, can effectively control infection improve cardiac function, and significantly reduce the serum levels of inflammatory mediators and the incidence of complications.

KEYWORDS Native valve endocarditis; Antibiotics; L-carnitine; Serum inflammatory mediator

- implant infections[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69 (Suppl 1):i47.
- [20] Farshidpour M, Ebrahimi G, Mirsaedi M. Multidrug-resistant tuberculosis treatment with linezolid-containing regimen[J]. *Int J Mycobacteriol*, 2013, 2(4):233.
- [21] Boak LM, Rayner CR, Grayson ML, et al. Clinical population pharmacokinetics and toxicodynamics of linezolid [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(4): 2 334.
- [22] Cattaneo D, Orlando G, Cozzi V, et al. Linezolid plasma concentrations and occurrence of drug-related hematological toxicity in patients with Gram-positive infections[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2013, 41(6):586.
- [23] 郭珊,舒赛男.儿童耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染治疗的临床实践指南[J]. *实用儿科杂志*, 2012, 27(10):803.
- [24] Federico P, Pierluigi V, Piergiorgio C, et al. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67(8): 2 034.

* 住院医师,硕士。研究方向:感染性心内膜炎。电话:027-68831668。E-mail:735242364@qq.com

通信作者:主任医师,硕士。研究方向:心血管内科。电话:027-68831669。E-mail:1733533844@qq.com

(收稿日期:2015-10-21 修回日期:2015-12-08)
(编辑:胡晓霖)

感染性心内膜炎(Infective endocardities, IE)是指由细菌、真菌和其他微生物(如病毒、立克次体、衣原体、螺旋体等)直接感染而产生的心瓣膜或心室壁内膜的炎症。其发病率为(1.7~6.2)/10万人,死亡率高达17.7%~40.0%^[1],目前主要采用大剂量、长疗程的抗菌药物治疗与外科手术治疗。有效控制感染、防止病菌扩散与并发症发生、保护心脏功能,是提高该病治疗效果、改善预后的关键^[2]。

IE按病程进展、有无人工瓣膜和是否静脉药瘾者分为急性、亚急性、自体瓣膜、人工瓣膜和静脉药瘾者心内膜炎。左卡尼汀是参与机体能量代谢的一种天然物质,有保护心肌、改善心功能、降低血清炎性介质、改善机体炎症状态的作用^[3-4]。为了探讨左卡尼汀联合抗菌药物治疗自体瓣膜心内膜炎(Native valve endocarditis, NVE)的疗效,笔者对此进行了回顾性研究。

1 资料与方法

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of clinical data of patients between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别(男/女), 例	年龄, 岁	病程, 年	累及瓣膜,例			心脏基础疾病,例				赘生物检出率, 例(%)	心功能分级,例				LVEF, %	瓣膜功能障碍程度,例		
					二尖瓣	主动脉瓣	三尖瓣	风湿性心脏病	退行性心脏病	高血压性心脏病	其他		I~II级	III级	IV级	轻度		中度	重度	
观察组	50	29/21	39.2±3.2	7.0±2.1	32	14	4	23	14	9	4	14(28.0)	20	18	12	0.56±0.07	25	16	9	
对照组	50	26/24	40.3±1.9	7.3±2.9	30	13	7	20	15	12	3	16(32.0)	22	19	9	0.53±0.04	27	15	8	

在连续4~5次血培养后,两组患者即开始给予充分剂量与疗程的抗菌药物治疗,同时配合其他治疗,包括补液、降温、并发症的相关对症支持治疗等,并密切监测患者生命体征,积极预防心力衰竭、心肌梗死、心肌脓肿破裂等并发症。观察组患者在对照组治疗基础上加用左卡尼汀注射液(江西东抚制药有限公司,批准文号:国药准字H20113065,规格:5 ml:1 g)静脉滴注,每次1 g,qd。两组疗程均为4周。

1.4 观察指标

(1)观察两组患者的临床疗效;(2)两组患者治疗前后行超声心动图检查,观察赘生物的平均缩小率,比较两组患者治疗前后的心功能指标,包括LVEF、每搏输出量(SV)、心排出量(CO)与心脏指数(CI);(3)测定两组患者治疗前后的血清炎性介质水平,包括C反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)6、IL-8、肿瘤坏死因子(TNF- α);(4)观察两组患者治疗期间并发症的发生情况。

1.5 疗效判定标准

参照2009年欧洲临床微生物学和感染病学学会(ESCMID)及国际感染与肿瘤化疗学会(ISC)共同公布的感染性心内膜炎预防及诊治指南^[5],将临床疗效分为——显效:治疗后,患者恢复正常体温,乏力、肌肉关节痛、心脏杂音、脾大等症状、体征明显好转,超声心动图检查示赘生物缩小75%以上;有效:患者恢复正常体温,乏力、肌肉关节痛、心脏杂音、脾大等症状、体征有所好转,超声心动图检查示赘生物缩小50%~<75%;无效:患者仍表现为菌血症、发热,临床症状、体征无改善或加重,超声心动图检查示赘生物缩小25%~<50%或赘生物增大,或发生严重的并发症甚至死亡。总有效=显效+有效。

1.6 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计处理。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:符合感染性心内膜炎Duke诊断标准^[6]的患者。

排除标准:(1)严重的心内并发症、脓肿或瓣叶破裂等局部炎症扩散、瓣膜赘生物>15 mm等活动性自体瓣膜心内膜炎急需手术治疗的患者;(2)人工瓣膜心内膜炎患者;(3)静脉药瘾致心内膜炎患者。

1.2 研究对象

选择2006年1月—2014年1月于我院确诊的100例NVE患者,根据用药方案不同分为观察组与对照组,各50例。两组患者的性别、年龄、病程、累及瓣膜、合并心脏基础疾病、赘生物检出率、心功能分级、左室射血分数(LVEF)、瓣膜功能障碍程度等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经我院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

治疗4周后,观察组患者的总有效率(90.0%)显著高于对照组(78.0%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者临床疗效比较见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between 2 groups [case (%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
观察组	50	27(54.0)	18(36.0)	5(10.0)	45(90.0)
对照组	50	18(36.0)	21(42.0)	11(22.0)	39(78.0)
t					5.071
P					0.021

2.2 两组患者治疗前后心功能指标比较

两组患者治疗后的各项心功能指标均较治疗前显著提高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。组间比较,治疗前两组患者的各项心功能指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),治疗后观察组患者的LVEF、SV、CO、CI均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗前后心功能指标比较见表3。

表3 两组患者治疗前后心功能指标比较($\bar{x} \pm s, n=50$)

Tab 3 Comparison of cardiac function indexes between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n=50$)

组别	时间	LVEF, %	SV, ml	CO, L/min	CI, L/(min·m ²)
观察组	治疗前	0.40±0.23	48.56±7.83	3.61±0.65	2.20±0.67
	治疗后	0.59±0.61	57.21±8.02	5.31±1.12	3.54±0.78
	t	2.264	3.714	2.647	3.164
	P	0.029	0.042	0.033	0.048
	t(治疗前/后组间比较)	0.847/2.694	0.764/3.072	1.076/2.394	0.464/3.762
对照组	治疗前	0.39±0.47	47.89±7.46	3.73±0.70	2.05±0.82
	治疗后	0.48±0.26	53.01±7.13	4.50±0.96	2.86±0.66
	t	1.346	2.043	1.789	2.245
	P	0.035	0.018	0.034	0.021
	P(治疗前/后组间比较)	0.727/0.028	0.623/0.031	0.532/0.038	0.864/0.021

2.3 两组患者治疗前后血清炎性介质水平比较

两组患者治疗后的各项血清炎性介质水平均较治疗前显

著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。组间比较,治疗前两组患者的各项血清炎性介质水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$),治疗后观察组患者的CRP、IL-6、IL-8、TNF- α 水平均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后血清炎性介质水平比较见表4。

表4 两组患者治疗前后血清炎性介质水平比较($\bar{x}\pm s, n=50$)

Tab 4 Comparison of serum inflammatory mediators between 2 groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, n=50$)

组别	时间	CRP,mg/L	IL-6,ng/L	IL-8,ng/L	TNF- α ,ng/L
观察组	治疗前	72.4 \pm 12.80	63.23 \pm 14.75	70.64 \pm 10.56	41.87 \pm 9.23
	治疗后	32.7 \pm 1.06	38.64 \pm 12.09	40.77 \pm 15.90	25.16 \pm 5.73
	<i>t</i>	7.341	8.094	7.346	10.947
	<i>P</i>	0.015	0.026	0.013	0.034
	对照组	治疗前	74.2 \pm 16.7	65.58 \pm 12.13	72.36 \pm 9.87
对照组	治疗后	57.8 \pm 11.1	50.69 \pm 9.87	54.32 \pm 10.51	31.67 \pm 5.88
	<i>t</i>	3.346	5.147	3.694	4.096
	<i>P</i>	0.018	0.033	0.029	0.044
	<i>t</i> (治疗前/后组间比较)	0.584/10.369	0.476/8.647	0.611/7.941	0.509/6.338
	<i>P</i> (治疗前/后组间比较)	0.692/0.002	0.864/0.003	0.633/0.005	0.715/0.005

2.4 两组患者治疗期间并发症发生情况比较

观察组患者中有2例因急性主动脉瓣反流发生心力衰竭,1例并发急性心肌梗死,1例并发脑栓塞,并发症发生率为8.0%(4/50);对照组患者中有5例因急性主动脉瓣反流与急性二尖瓣反流导致心力衰竭,1例并发化脓性心包炎,2例并发脑栓塞,1例并发脑出血,1例并发细菌性动脉瘤,并发症发生率为20.0%(10/50)。观察组患者的并发症发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。对并发症患者给予强心、利尿、溶栓等对症支持治疗,结果两组中均有1例因高龄、心功能衰竭而死亡,其他患者经积极治疗病情恢复稳定。

3 讨论

左卡尼汀,又称肉碱,是机体自身可以合成的参与能量代谢的一种维生素类似物^[7]。它可以促进脂肪酸的氧化分解,为心肌细胞提供足够的能量,维护其正常功能,从而改善心肌代谢,促进心功能的恢复。此外,左卡尼汀还具有扩张冠脉、改善心脏血流动力学、增强正性肌力的作用,可改善心肌血供、减轻过氧化自由基对心肌的损害^[8]。本研究中,左卡尼汀与抗菌药物联合应用治疗NVE取得了较好的效果,可有效改善临床结局。观察组患者的总有效率达90.0%,显著高于单纯应用抗菌药物的对照组;在心功能的改善方面,观察组患者治疗后LVEF、SV、CO、CI较治疗前的改善程度显著优于对照组;观察组患者的并发症发生率显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。外源性补充左卡尼汀可协助维持心肌细胞活动所需的能量,保护心肌细胞,改善心功能与血供,有利于抗菌药物通过血液循环到达感染部位,使其杀灭致病菌更为彻底充分,并可避免瓣膜与瓣周组织损害导致的严重并发症的发生。卢永艳等^[9]将左卡尼汀应用于78例IE患者的对比研究中,治疗总有效率达92.5%,与本研究结果相似;并且还发现左卡尼汀联合抗菌药物组患者的病死率显著低于单用抗菌药物的对照组,住院时间显著短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

炎性细胞的活化增殖以及产生的炎性介质是IE发生发展

过程中重要的病理变化之一,外源性致病菌及其释放的毒素可刺激单核细胞、内皮细胞等释放IL-6、IL-8、TNF- α 等炎性介质,参与机体系统性炎症反应并对各脏器组织造成损伤。戴红良等^[10]的研究表明,左卡尼汀可降低外周单核细胞内磷酸化蛋白的表达水平,降低c-jun氨基酸蛋白激酶活性,从而抑制外周单核细胞等多种炎性细胞的活化与促炎因子的生成,具有良好的抗炎与抗氧化的作用。本研究中,观察组患者治疗后CRP、IL-6、IL-8、TNF- α 较治疗前的下降程度显著优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),表明联合用药更有利于血清炎性介质的清除,从而可避免炎症反应对机体造成的损伤。张雅红^[11]在研究中也发现,左卡尼汀可有效降低患者血清CRP、IL-8、IL-18等炎性因子的水平,从而阻断炎性因子过度激活对心肌造成的损害,避免心室重塑发生,有利于保护心肌、改善预后。

综上所述,左卡尼汀联合抗菌药物治疗NVE较单纯抗菌药物治疗可获得更好的疗效,能有效控制感染、保护心肌细胞、改善心脏功能,并降低血清炎性介质水平和IE相关并发症的发生率。但本研究样本量较小,尚需大样本、多中心临床试验来验证本结论。

参考文献

- [1] Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, *et al.* Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study[J]. *Arch Intern Med*, 2009,169(5):463.
- [2] 袁焯,沈诚,范士志,等.感染性心内膜炎外科治疗中抗生素应用的临床疗效观察[J].西部医学,2014,26(3):314.
- [3] Xiang Y, Piao SG, Zou HB, *et al.* L-carnitine protects against cyclosporine-induced pancreatic and renal injury in rats[J]. *Transplant Proc*, 2013,45(8):3 127.
- [4] 孙树强,彭鹏.左卡尼汀临床应用研究新进展[J].齐鲁医学杂志,2014,29(3):275.
- [5] Fowler VJ, Miro JM, Hoen B, *et al.* Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress[J]. *JAMA*, 2005,293(24):3 012.
- [6] 郑宏健,卢新政.2009欧洲感染性心内膜炎防治指南的解读[J].心血管病学进展,2010,31(4):512.
- [7] 张伟,施我大,郑翔翔,等.感染性心内膜炎147例临床分析[J].中华临床医师杂志:电子版,2012,6(23):7 870.
- [8] 杜继东.左卡尼汀的临床应用现状[J].天津药学,2013,25(3):54.
- [9] 卢永艳,陈力,郭莉娟.左卡尼汀治疗感染性心内膜炎的临床疗效分析[J].中华医院感染学杂志,2014,23(19):4 813.
- [10] 戴红良,王洪新,吴国强,等.左卡尼汀对心肌细胞H₂O₂损伤的保护作用[J].辽宁医学院学报,2009,30(1):4.
- [11] 张雅红.左卡尼汀对慢性充血性心力衰竭患者血清炎症因子的影响[J].中国药师,2013,16(8):1 214.

(收稿日期:2015-10-15 修回日期:2016-01-11)

(编辑:胡晓霖)