

果糖及磷酸肌酸治疗肺炎患儿心肌损伤的疗效评价*

曾海生, 邓朝晖, 柯水旺, 陈卫梅, 郑远华(吴川市妇幼保健院内儿科, 广东湛江 524500)

【摘要】目的 评价果糖、磷酸肌酸在合并心肌损伤肺炎患儿治疗中的应用效果。**方法** 将确诊为肺炎且外周血肌酸激酶同工酶 MB(CK-MB)水平大于或等于 80 U/L 的患儿, 随机分成果糖组、磷酸肌酸组、果糖与磷酸肌酸混合治疗组及未使用果糖或磷酸肌酸治疗的对照组, 比较各研究组患儿治疗 5 d 前后的 CK-MB 水平, 分析各组患儿 CK-MB 水平的变化情况。**结果** 磷酸肌酸组患儿治疗前后 CK-MB 浓度的差值比果糖组、混合治疗组及对照组高, 比较差异均有统计学意义($P < 0.05$); 果糖组与磷酸肌酸组的显效率分别为 31.03% 与 46.78%, 组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 果糖组、磷酸肌酸组、混合治疗组的显效率高于对照组, 比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 对于合并心肌损伤的肺炎患儿, 一定要及早治疗心肌损伤; 与此同时, 用药时间应超过 5 d 或直接使用磷酸肌酸可以加快患儿心肌损伤的恢复。

【关键词】 肺炎; 肌酸激酶同工酶; 果糖; 磷酸肌酸

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.04.020 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)04-0480-03

肺炎多由病原菌感染所致, 且肺炎致病菌与毒素可侵袭心肌, 引起心肌缺血、缺氧与能量代谢障碍。因此, 肺炎患者极易出现心肌损伤^[1]。心肌损伤主要表现为心肌酶谱, 包括乳酸脱氢酶(LDH)、 α -羟基丁酸脱氢酶(HBDH)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶 MB(CK-MB)等水平的异常, 其中以 CK-MB 水平的升高为主^[2]。目前尚缺乏 CK-MB ≥ 80 U/L 的肺炎患者治疗效果的临床报道。本研究分析了果糖、磷酸肌酸治疗 CK-MB ≥ 80 U/L 的支气管肺炎患儿的疗效, 现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 所有研究对象均符合下列纳入标准: (1) 年龄 12~24 个月; (2) 临床症状以咳嗽、咳痰为主, 听诊示双肺有湿啰音或痰鸣音; (3) 胸部 X 线片检查示肺纹理增粗或斑片状阴影; (4) CK-MB ≥ 80 U/L。排除标准: (1) 资料不完整的患者; (2) 住院时间不足 5 d 的患者; (3) 合并心脏病的患者。于 2010 年 7 月至 2011 年 8 月, 选择于本院就诊且符合上述纳入及排除标准的患儿, 按治疗药物的不同分为果糖组、磷酸肌酸组、混合治疗组及对照组。使用 1,6-二磷酸果糖注射液治疗的患儿纳入果糖组, 1,6-二磷酸果糖注射液用量为 100~250 mg/(kg·d), 共 58 例, 男 27 例、女 31 例, 平均年龄为 (17.31 \pm 5.26) 个月。使用磷酸肌酸钠注射液治疗的患儿纳入磷酸肌酸组, 磷酸肌酸钠注射液用量为 0.5 g/d, 共 62 例, 男 30 例、女 32 例, 平均年龄为 (18.36 \pm 4.78) 个月。联合使用 1,6-二磷酸果糖注射液[用量为 100~250 mg/(kg·d), 连续使用 3 d]及磷酸肌酸钠注射液(用量为 0.5 g/d, 连续使用 2 d)治疗的患儿纳入混合治疗组, 共 50 例, 男 25 例、女 25 例, 平均年龄为 (16.64 \pm 5.15) 个月。未使用 1,6-二磷酸果糖注射液及磷酸肌酸钠注射液治疗的患儿纳入对照组, 共 50 例, 男 24 例、女 26 例, 平均年龄 (18.78 \pm 5.89) 个月。果糖组、磷酸肌酸组、联合治疗组的患儿均采用静脉输液的方式进行治疗。各研究组间

患儿性别构成与月龄分布等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 试剂 1,6-二磷酸果糖注射液为江苏正大丰海制药有限公司产品(批号: 国药准字 H20031177, 规格: 5 克/瓶, 100 毫升/瓶); 磷酸肌酸钠注射液为北京利祥制药有限公司产品(批号: 国药准字 H20068079, 规格: 0.5 克/瓶)。

1.3 方法 除对照组外, 在其他治疗方法相同的情况下, 按就诊先后顺序给予患儿 1,6-二磷酸果糖注射液或磷酸肌酸钠注射液治疗, 治疗 5 d 后检测并比较各研究组患儿间外周血 CK-MB 水平, 同时比较各研究组患儿间的疗效差异。显效判定标准: 患儿经 1,6-二磷酸果糖注射液或磷酸肌酸钠注射液治疗 5 d 后, 参照本研究使用的 CK-MB 检测系统提供的参考区间(0~25 U/L), 凡治疗后 CK-MB 检测结果小于 25 U/L 的患儿, 判为治疗显效, 否则判为非显效。显效率 = 显效患儿例数/患儿总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 统计学处理 采用 SPSS11.0 软件进行数据处理与统计学分析。定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以百分率表示, 组间比较采用卡方检验; $P < 0.05$ 为比较差异有统计学意义。

2 结果

由表 1 可知, 4 个组 CK-MB 初始值的差别比较均无统计学意义($P > 0.05$), 经过治疗 5 d 后, CK-MB 复查值的均值对照组比果糖组、磷酸肌酸组及联合治疗组的高, 果糖组比磷酸肌酸组的高, 且比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 果糖组的 CK-MB 差值均数比磷酸肌酸组及混合治疗组的低, 混合治疗组的磷酸肌酸组的低, 且比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 果糖组与磷酸肌酸组的显效率均不高, 分别是 31.03% 与 46.78%, 且两组显效率差异无统计学意义($P > 0.05$), 果糖组、磷酸肌酸组、混合治疗组显效率与对照组相比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

* 基金项目: 广东省湛江市科技发展科研攻关项目(2012C3105075)。

表 1 各组 CK-MB 资料描述及分析

资料	n	CK-MB 水平(U/L, $\bar{x} \pm s$)			显效率 [% (n/n)]
		治疗前	治疗后	治疗前后差值	
果糖组	58	88.64 ± 8.70	42.78 ± 14.55	46.34 ± 15.01	31.03(18/58)
磷酸肌酸组	62	91.92 ± 14.61	36.02 ± 10.34	57.58 ± 14.37	46.78(29/62)
混合治疗组	50	89.18 ± 10.17	38.23 ± 13.24	50.64 ± 14.34	40.00(20/50)
对照组	50	86.95 ± 9.50	68.86 ± 13.95	20.48 ± 7.82	16.00(7/50)
果糖组与磷酸肌酸组比较[t(P)或 χ^2 (P)]	—	1.482(0.141)	2.947(0.040)	4.188(0.000)	3.116(0.078)
果糖组与混合治疗组比较[t(P)或 χ^2 (P)]	—	0.439(0.661)	0.812(0.420)	0.439(0.661)	0.946(0.331)
果糖组与对照组比较[t(P)或 χ^2 (P)]	—	0.582(0.563)	2.198(0.032)	2.038(0.044)	4.380(0.036)
磷酸肌酸组与混合治疗组比较[t(P)或 χ^2 (P)]	—	0.546(0.587)	0.177(0.860)	3.350(0.001)	0.516(0.472)
磷酸肌酸组与对照组比较[t(P)或 χ^2 (P)]	—	0.874(0.386)	2.947(0.040)	3.325(0.001)	13.631(0.000)
混合治疗组与对照组比较[t(P)或 χ^2 (P)]	—	0.336(0.738)	3.371(0.001)	3.488(0.001)	8.574(0.003)

注：—表示无数据。

3 讨 论

肺炎为婴幼儿的高发病,在国内各类型疾病住院患儿中所占比例最高,达到了 16%^[3]。研究发现,肺炎合并心力衰竭的发生与各种心肌酶的水平呈正相关关系^[4]。心力衰竭程度愈重,心肌酶水平的升高愈明显,且合并心力衰竭的肺炎患者 CK-MB 水平明显高于未合并心力衰竭的肺炎患者^[5]。此外,肺炎并心力衰竭时,患者病死率明显增高^[6]。因此,及早判断肺炎患儿是否发生心肌损伤并及时治疗,对于降低肺炎患儿的病死率有重要的意义。

1,6-二磷酸果糖是葡萄糖代谢过程中重要的中间产物,能调节葡萄糖代谢中多种酶的活性。1,6-二磷酸果糖作为修复、改善细胞代谢的药物应用时,可增加能量的利用,加速组织修复,具有促进细胞高能基因重塑的功能,有助于从分子水平改善细胞代谢,使细胞内 1,6-二磷酸果糖的浓度成倍增加^[7]。外源性 1,6-二磷酸果糖通过增强磷酸果糖激酶和丙酮酸激酶的活性,并经旁路激活途径,促进糖类的利用,增加心肌细胞内的三磷酸腺苷(ATP)的水平^[8];同时也可使红细胞内的 2,3-二磷酸甘油酸水平升高,延长细胞生存寿命,稳定细胞溶酶体,并增加其韧性^[9],有助于血红蛋白与组织间的氧气交换,增强缺氧组织对氧的利用^[10-11],对缺血、缺氧的心肌有明显的保护作用。

磷酸肌酸是目前推荐的新型心肌保护剂,是参与细胞能量代谢的重要物质之一。补充磷酸肌酸有助于促进 ATP 的合成,而 ATP 是任何细胞代谢过程中最主要的能量源。因此,磷酸肌酸也是细胞重要的能量供应源。在体内,磷酸肌酸的生物合成从肾脏开始,首先由甘氨酸与精氨酸反应后形成胍基乙酸,然后在肝脏内经甲基化形成肌酸,最后在各组织中被磷酸化后形成磷酸肌酸。磷酸肌酸主要存在于心肌、骨骼肌、脑等高耗能器官的细胞内。磷酸肌酸的主要生理功能在于:高耗能细胞在生命活动过程中要消耗大量的 ATP,所消耗 ATP 的补充依赖于细胞内的磷酸肌酸向 ATP 转化,因此,磷酸肌酸作为保持高耗能细胞内 ATP 浓度恒定的缓冲剂,能够促进细胞的能量从产生部位向消耗部位转移。高耗能细胞的线粒体中存在的肌酸激酶通过与腺苷酸转移酶的耦联作用,将线粒体基质

内产生的 ATP 转化生成磷酸肌酸,后者在胞质肌酸激酶的催化下,将来自 ATP 的高能磷酸基团最终转移至耗能部位,使存在于耗能部位的 ATP 酶降解产物,即二磷酸腺苷(ADP)则得以重新磷酸化^[12]。当心肌受到缺血、缺氧损伤时,线粒体呼吸链电子传递、质子泵出现耦联障碍,导致氧化还原反应受阻,产生氧自由基;且 ATP 的大量降解可产生次黄嘌呤、黄嘌呤,黄嘌呤脱氢酶则转化为氧化酶,当发生血液再灌注时,大量氧气进入导致氧自由基的大量产生,对心肌细胞膜上的膜磷脂产生过氧化作用,导致基底膜部分缺失,质膜破坏,并使损伤迅速扩展至整个细胞,使肌原纤维结构破坏,出现严重收缩带或肌丝断裂、溶解。磷酸肌酸能增加缺血心肌电位变化的稳定性,而该作用与磷酸肌酸分子的自身结构相关。磷酸肌酸分子的一端是带负电荷的磷酸基团,能与细胞膜磷脂分子中带正电荷的 NR³⁺ 基团紧密结合,其另一端的羧基基团也带负电荷,同样可与相邻磷脂分子带正电荷的 NR³⁺ 基团紧密结合。磷酸肌酸分子与相邻磷脂分子的紧密结合导致膜磷脂分子表面电荷暴露减少,从而使膜上的磷脂分子稳定。此外,磷酸肌酸分子能够透过细胞膜进入细胞质中,而且磷酸肌酸在细胞内的扩散系数比 ATP 和 ADP 都大,能够为恢复由于细胞膜破损所导致的不正常能量代谢反应链的重新运作创造条件。据研究报道,磷酸肌酸能部分缓解氧化应激反应下心肌线粒体膜电位的下降,维持线粒体膜结构的完整性及氧化磷酸化的正常功能,并且可抑制膜通透功能异常孔道的开放,减少细胞色素 C、凋亡诱导因子等有害因子的生成,从而减少了心肌细胞的凋亡^[13-14]。

本研究结果表明,1,6-二磷酸果糖及磷酸肌酸治疗肺炎合并心肌损伤的患儿,均能使 CK-MB 水平下降,但磷酸肌酸可使 CK-MB 水平的下降幅度更大,其可能的机制如下:肺炎合并心肌损伤时,心肌有氧代谢发生障碍,细胞内 ATP 耗竭,磷酸肌酸可及时转化为 ATP 以维持细胞能量代谢的需要。由于磷酸肌酸能直接通过细胞膜进入细胞内,并将 ADP 磷酸化生成 ATP,提高了细胞内的 ATP 浓度,具有保护细胞结构、稳定细胞膜与缺血心肌细胞电生理状态的作用,有利于血红蛋白与组织间交换氧气,从而增加了缺氧组织对氧气的利用度,使组织含氧量得以增加^[15]。由于磷酸肌酸不必通过 1,6-二磷酸果

糖的间接作用,而是通过直接作用促进 ATP 浓度增加,故其作用较 1,6-二磷酸果糖更直接、更有效,有助于心肌功能的尽快恢复,防止细胞产生氧自由基,以及阻止氧自由基对细胞的损伤,进而发挥对心肌的保护作用^[16]。因此,在改善心肌能量代谢方面,磷酸肌酸优于 1,6-二磷酸果糖。

本研究中,1,6-二磷酸果糖与磷酸肌酸联合治疗组的显效率为 40.00%,比习力等^[15]报道的 80.00%的显效率低,可能与本研究纳入的合并心肌损伤的肺炎患儿 CK-MB 水平超过 80 U/L,而该研究的纳入标准是 CK-MB 超过 25 U/L,以及本研究的治疗时间为 5 d 而该研究的治疗时间为 7 d 有关。

本研究结果显示,果糖组、磷酸肌酸组、混合组的显效率明显高于对照组($P < 0.05$),而磷酸肌酸组的显效率虽然高于果糖组,但比较差异无统计学意义($P > 0.05$),提示在合并心肌损伤的肺炎患儿治疗中,一定要及早治疗心肌损伤,并且为了快速治愈及提高显效率,用药时间应超过 5 d 或直接使用磷酸肌酸,以加快患儿心肌损伤的恢复。

参考文献

[1] 杨锡强,易著文. 儿科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2004:342.

[2] 展晓玲,王铁喆. 60 例小儿轮状病毒肠炎心肌酶变化分析[J]. 现代医院,2011,11(12):56-57.

[3] 贾秀红,杨华芹,朱淑霞,等. 1997~2004 年儿科住院病例疾病谱及死亡原因分析[J]. 中国医院统计,2006,13(3):213-215.

[4] 刘政,胡先明,雷雪梅. 婴幼儿心力衰竭时心功能分级与心肌酶活性相关性分析[J]. 临床儿科杂志,2004,22(3):154-155.

[5] 李欣欣,刘淑芹,丁旭. 婴幼儿肺炎心衰时血清 CPK、CK-MB 活性测定[J]. 吉林医学,1996,17(2):73-74.

[6] Ascherman DP. Pulmonary complications of inflammatory myopathy[J]. Curr Rheumatol Rep,2002,4(5):409-414.

[7] 张玲玲. 1,6-二磷酸果糖治疗病毒性心肌炎的临床疗效观察[J]. 当代医学,2009,15(21):142-143.

[8] 张平安,梅永献,刘夕芳. 1,6 二磷酸果糖联合肌氨肽甘治疗出血性脑综合征[J]. 实用医学杂志,2006,22(16):1948.

[9] 王绪绍,胡淑琴,杨惠泉. 1,6 二磷酸果糖联合辅酶 Q10 治疗小儿病毒性心肌炎 20 例疗效观察[J]. 中国医药,2008,3(10):639-640.

[10] 李云兴,陈惠珍. 1,6 二磷酸果糖联合纳洛酮治疗婴幼儿重型肺炎并心力衰竭临床观察[J]. 重庆医学,2005,34(7):1055-1056.

[11] 张建安,胡型铨,赵琦峰,等. 1,6 二磷酸果糖对婴幼儿肺缺血灌注再损伤的保护作用[J]. 实用医学杂志,2009,25(12):1987-1989.

[12] 张彬,赵宏. 磷酸肌酸的保护机制及其在心脏疾病中的应用[J]. 医学综述,2008,14(2):262-263.

[13] 刘瑛琪,任艺虹,李天德,等. 磷酸肌酸的保护心肌线粒体功能机制初探[J]. 军医进修学院学报,2004,25(1):15-17.

[14] 刘瑛琪,任艺虹,李天德,等. 磷酸肌酸对心肌细胞的保护作用[J]. 心脏杂志,2004,16(1):14-16.

[15] 习力,熊学琴,孙继明. 磷酸肌酸钠治疗小儿心肌受损的疗效观察[J]. 华中医学杂志,2009,33(1):55-56.

[16] 袁伯稳,黄芪并. 1,6 二磷酸果糖治疗小儿病毒性心肌炎 50 例[J]. 现代中西医结合杂志,2003,12(21):2311-2313.

(收稿日期:2013-09-26 修回日期:2013-11-10)

(上接第 470 页)

melanoma:an exceedingly rare cancer[J]. Crit Rev Oncol Hematol,2012,81(2):185-195.

[7] Taylor CE, Tuttle HK. Melanocarcinoma of the cervix uteri or vaginal vault[J]. Arch Pathol,1944,38(1):60-61.

[8] Cid JM. Blue nevus of the endocervix[J]. An Cir (Rosario),1960,25(1):82-92.

[9] Parada D, Pena KB, Riu F. Coexisting malignant melanoma and blue nevus of the uterine cervix:an unusual combination[J/OL]. Case Rep Pathol,2012-09-16 [2013-09-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23024873>.

[10] Morrow CP, Di Saia PJ. Malignant melanoma of female genitalia;a clinical analysis [J]. Obstet Gynecol Surv,1976,31(4):233-271.

[11] Deshpande AH, Munshi MM. Primary malignant melanoma of the uterine cervix; report of a case diagnosed by cervical scrape cytology and review of the literature[J]. Diagn Cytopathol,2001,25(2):108-111.

[12] Yaziji H, Gown AM. Immunohistochemical markers of melanocytic tumors[J]. Int J Surg Pathol,2003,11(1):11-

15.

[13] Norris HJ, Taylor HB. Melanomas of the vagina[J]. Am J Clin Pathol,1966,46(4):420-426.

[14] Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma;a phase III study[J]. J Clin Oncol,2004,22(6):1118-1125.

[15] Rietschel P, Wolchok JD, Krown S, et al. Study of extended-dose temozolomide in patients with melanoma [J]. J Clin Oncol,2008,26(14):2299-2304.

[16] Eton BO, Legha SS, Bedikian AY, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma:results from a phase III randomized trial[J]. J Clin Oncol,2002,20(8):2045-2052.

[17] Duggal R, Srinivasan R. Primary amelanotic melanoma of the cervix;case report with review of literature[J]. J Gynecol Oncol,2010,21(3):199-202.

(收稿日期:2013-07-22 修回日期:2013-09-10)