

论著·临床研究

## 不同胎龄及出生体重早产儿血游离肉碱变化特点

齐志业<sup>1</sup> 段江<sup>1</sup> 王琼<sup>1</sup> 姚勤<sup>2</sup> 钟庆华<sup>1</sup> 张彩营<sup>1</sup> 梁琨<sup>1</sup>

(1.昆明医科大学第一附属医院儿科, 云南昆明 650032;  
2.昆明医科大学第一附属医院临床药学科, 云南昆明 650032)

**[摘要]** **目的** 检测不同胎龄及出生体重早产儿血游离肉碱(FC)浓度,为制定早产儿FC补充治疗方案提供依据。**方法** 选取3368例早产儿为研究对象。根据胎龄(GA)分为超早产(EPTB, GA<28周)组( $n=39$ )、极早产(VPTB,  $28 \leq GA < 32$ 周)组( $n=405$ )、中期早产(MPTB,  $32 \leq GA < 34$ 周)组( $n=507$ )、晚期早产(LPTB,  $34 \leq GA < 37$ 周)组( $n=2417$ );根据出生体重(BW)分为超低出生体重(ELBW,  $BW < 1000$ g)组( $n=36$ )、极低出生体重(VLBW,  $1000 \text{ g} \leq BW < 1500$ g)组( $n=387$ )、低出生体重(LBW,  $1500 \text{ g} \leq BW < 2500$ g)组( $n=1873$ )、正常出生体重(NBW,  $2500 \text{ g} \leq BW \leq 4000$ g)组( $n=1072$ )。于生后72h~7d内采血进行FC浓度测定并比较。**结果** EPTB、VPTB组FC浓度明显高于MPTB、LPTB组( $P < 0.05$ ),MPTB组FC浓度明显高于LPTB组( $P < 0.05$ );胎龄越小,FC的95%医学参考范围下限越高。ELBW、VLBW组FC浓度明显高于LBW、NBW组( $P < 0.05$ ),LBW组FC浓度明显高于NBW组( $P < 0.05$ );出生体重越低,FC的95%医学参考范围下限越高。**结论** 极/超早产儿、极/超低出生体重儿血FC浓度明显升高,并且随着胎龄及出生体重的增加呈明显下降的趋势。  
**[中国当代儿科杂志, 2019, 21(6): 562-566]**

**[关键词]** 游离肉碱;胎龄;出生体重;医学参考范围;早产儿

### Levels of blood free carnitine in preterm infants with different gestational ages and birth weights

QI Zhi-Ye, DUAN Jiang, WANG Qiong, YAO Qin, ZHONG Qing-Hua, ZHANG Cai-Ying, LIANG Kun. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China (Liang K, Email: Kunliang\_cn@126.com)

**Abstract: Objective** To examine blood concentrations of free carnitine (FC) in preterm infants with different gestational ages (GA) and birth weights (BW). **Methods** A total of 3368 preterm infants were enrolled as subjects. According to GA, they were divided into extremely preterm birth (EPTB) group (GA < 28 weeks;  $n=39$ ), very preterm birth (VPTB) group ( $28 \leq GA < 32$  weeks;  $n=405$ ), moderately preterm birth (MPTB) group ( $32 \leq GA < 34$  weeks;  $n=507$ ), and late preterm birth (LPTB) group ( $34 \leq GA < 37$  weeks;  $n=2417$ ); according to BW, they were divided into extremely low birth weight (ELBW) group ( $BW < 1000$  g;  $n=36$ ), very low birth weight (VLBW) group ( $1000 \text{ g} \leq BW < 1500$  g;  $n=387$ ), low birth weight (LBW) group ( $1500 \text{ g} \leq BW < 2500$  g;  $n=1873$ ), and normal birth weight (NBW) group ( $2500 \text{ g} \leq BW < 4000$  g;  $n=1072$ ). Blood concentrations of FC were measured between 72 hours and 7 days after birth. **Results** The EPTB and VPTB groups had significantly higher FC concentrations than the MPTB and LPTB groups ( $P < 0.05$ ), and the MPTB group had significantly higher FC concentrations than the LPTB group ( $P < 0.05$ ). The lower limit of the 95% medical reference range of FC increased with the reduction in GA. The ELBW and VLBW groups had significantly higher FC concentrations than the LBW and NBW groups ( $P < 0.05$ ). The LBW group had significantly higher FC concentrations than the NBW group ( $P < 0.05$ ). The lower limit of the 95% medical reference range of FC increased with the reduction in BW. **Conclusions** There is a significant increase in blood FC concentrations in very/extremely preterm infants and very/extremely low birth weight infants, and tend to decrease with the increases in GA and BW.

**[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(6): 562-566]**

**Key words:** Free carnitine; Gestational age; Birth weight; Medical reference range; Preterm infant

[收稿日期] 2018-12-27; [接受日期] 2019-04-08

[基金项目] 云南省高层次卫生技术人才培养(学科带头人)基金资助项目(D-201609)。

[作者简介] 齐志业,男,硕士研究生,主治医师。

[通信作者] 梁琨,女,主任医师,教授。Email: Kunliang\_cn@126.com。

左卡尼汀(L-carnitine)又称左旋肉碱,在体内主要以游离肉碱(free carnitine, FC)的形式存在,在脂类代谢及心肌、骨骼肌和神经系统的发育中具有重要作用<sup>[1]</sup>。与足月儿相比,早产儿FC合成能力不足,消耗增加,而且不能及时经外源性途径获得,更易造成FC缺乏,从而导致肌张力下降、非酮症性低血糖、心肌病、脑病和反复感染<sup>[2]</sup>。因此,早产儿生后血中FC能否保持较高水平,对其生长发育至关重要。国内外针对早产儿及足月儿血FC浓度报道较多<sup>[2-4]</sup>,但未见针对不同胎龄及出生体重早产儿血FC水平的报道,而这对于制定早产儿FC补充方案显得尤为重要。因此,本研究通过检测不同胎龄及出生体重早产儿血FC浓度,为早产儿FC的治疗提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取2013年1月至2017年12月在我院出生的早产儿(preterm infant, GA<37周)为研究对象。根据胎龄(gestational age, GA)分为超早产(extremely preterm birth, EPTB, GA<28周)组、极早产(very preterm birth, VPTB, 28≤GA<32周)组、中期早产(moderate preterm birth, MPTB, 32≤GA<34周)组、晚期早产(late preterm birth, LPTB, 34≤GA<37周)组,分别为39、405、507、2417例。根据出生体重(birth weight, BW)分为超低出生体重(extremely low birth weight, ELBW, BW<1000g)组、极低出生体重(very low birth weight, VLBW, 1000g≤BW<1500g)组、低出生体重组(low birth weight, LBW, 1500g≤BW<2500g)组。

组、正常出生体重(normal birth weight, NBW, 2500g≤BW≤4000g)组,分别为36、387、1873、1072例。

所有进行检测的新生儿均获得家属知情同意,并签署知情同意书。

### 1.2 标本采集及FC浓度检测

于生后72h~7d内,喂奶前采集静脉血或足跟末梢血滴于干血斑滤纸片(美国Whatman 903滤纸)上,形成直径≥8mm的血斑,滤纸两面完全浸透,室温下平放晾干,保存于4℃冰箱备用。所有标本在采集后7d内使用API3200高效液相色谱串联质谱仪(Applied Biosystems, AB, 美国)进行FC浓度检测。

### 1.3 统计学分析

采用Epi info软件进行统计学分析。正态分布计量资料采用均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用SNK-q法。计数资料采用例数和百分比(%)表示。组间比较采用卡方检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

本研究共纳入早产儿3368人,其中男性1873人(55.61%),女性1495人(44.39%),各组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。城镇户口2089人(62.02%),农村户口1279人(37.98%),各组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。平均采血时间为生后 $4.0 \pm 1.2$ d,各组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1~2。

表1 不同胎龄组早产儿一般情况比较

| 组别           | 例数   | 性别 [n(%)]   |             | 户口性质 [n(%)] |            | 采血时间 ( $\bar{x} \pm s, d$ ) |
|--------------|------|-------------|-------------|-------------|------------|-----------------------------|
|              |      | 男           | 女           | 城镇          | 农村         |                             |
| EPTB组        | 39   | 23(58.97)   | 16(41.03)   | 25(64.10)   | 14(35.90)  | 4.3 ± 1.1                   |
| VPTB组        | 405  | 240(59.26)  | 165(40.74)  | 269(66.42)  | 136(33.58) | 4.1 ± 1.3                   |
| MPTB组        | 507  | 268(52.86)  | 239(47.14)  | 327(64.50)  | 180(35.50) | 3.9 ± 1.2                   |
| LPTB组        | 2417 | 1342(55.52) | 1075(44.48) | 1468(60.74) | 949(39.26) | 4.1 ± 1.2                   |
| $\chi^2/F$ 值 |      | 3.924       |             | 6.412       |            | 1.875                       |
| P值           |      | 0.270       |             | 0.093       |            | 0.132                       |

表2 不同出生体重组早产儿一般情况比较

| 组别           | 例数   | 性别 [n(%)]   |            | 户口性质 [n(%)] |            | 采血时间<br>( $\bar{x} \pm s, d$ ) |
|--------------|------|-------------|------------|-------------|------------|--------------------------------|
|              |      | 男           | 女          | 城镇          | 农村         |                                |
| ELBW组        | 36   | 19(52.78)   | 17(47.22)  | 22(61.11)   | 14(38.89)  | 4.1 ± 1.1                      |
| VLBW组        | 387  | 211(54.52)  | 176(45.48) | 233(60.21)  | 154(39.79) | 4.0 ± 1.2                      |
| LBW组         | 1873 | 1014(54.14) | 859(45.86) | 1159(61.88) | 714(38.12) | 4.0 ± 1.2                      |
| NBW组         | 1072 | 629(58.68)  | 443(41.32) | 675(62.97)  | 397(37.03) | 4.1 ± 1.3                      |
| $\chi^2/F$ 值 |      | 6.028       |            | 0.976       |            | 1.930                          |
| <i>P</i> 值   |      | 0.110       |            | 0.807       |            | 0.123                          |

### 2.2 不同胎龄组早产儿血 FC 浓度

3368例早产儿的血FC平均浓度为26 ± 10 μmol/L。各不同胎龄组早产儿血FC浓度差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。其中EPTB、VPTB组血FC浓度明显高于MPTB、LPTB组 ( $P < 0.05$ )，

MPTB组血FC浓度明显高于LPTB组 ( $P < 0.05$ )。EPTB组和VPTB组血FC浓度差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。不同胎龄组早产儿血FC 95%医学参考范围也不同，胎龄越小，血FC的医学参考范围下限越高。见表3。

表3 不同胎龄组早产儿血 FC 浓度

| 组别         | 例数   | 血FC浓度<br>( $\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$ ) | 95%CI |       | 95%医学参考值范围        |                   |
|------------|------|---|-------|-------|-------------------|-------------------|
|            |      |   | 下限    | 上限    | $\bar{x} - 1.96s$ | $\bar{x} + 1.96s$ |
| EPTB组      | 39   | 31 ± 9  | 27.71 | 33.84 | 12.26             | 49.29             |
| VPTB组      | 405  | 30 ± 10                                       | 29.45 | 31.44 | 10.47             | 50.42             |
| MPTB组      | 507  | 27 ± 9 <sup>a,b</sup>                         | 25.89 | 27.46 | 9.05              | 44.30             |
| LPTB组      | 2417 | 25 ± 10 <sup>a,b,c</sup>                      | 24.51 | 25.31 | 5.28              | 44.55             |
| <i>F</i> 值 |      | 40.735  |       |       |                   |                   |
| <i>P</i> 值 |      | <0.001  |       |       |                   |                   |

注：a示与EPTB组比较， $P < 0.05$ ；b示与VPTB组比较， $P < 0.05$ ；c示与MPTB组比较， $P < 0.05$ 。

### 2.3 不同出生体重组早产儿血 FC 水平

各不同出生体重组早产儿血FC浓度差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。其中ELBW、VLBW组血FC浓度明显高于LBW、NBW组 ( $P < 0.05$ )，LBW组血FC浓度明显高于NBW组 ( $P < 0.05$ )。

ELBW组和VLBW组血FC浓度差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。不同出生体重组早产儿血FC 95%医学参考范围也不同，随着出生体重的降低，血FC的医学参考范围下限越高。见表4。

表4 不同出生体重组早产儿血 FC 浓度

| 组别         | 例数   | FC浓度<br>( $\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$ ) | 95%CI |       | 95%医学参考值范围        |                   |
|------------|------|--|-------|-------|-------------------|-------------------|
|            |      |  | 下限    | 上限    | $\bar{x} - 1.96s$ | $\bar{x} + 1.96s$ |
| ELBW组      | 36   | 31 ± 12                                      | 26.82 | 34.63 | 8.10              | 53.35             |
| VLBW组      | 387  | 30 ± 11                                      | 28.57 | 30.71 | 8.74              | 50.54             |
| LBW组       | 1873 | 27 ± 10 <sup>a,b</sup>                       | 26.55 | 27.47 | 7.17              | 46.85             |
| NBW组       | 1072 | 22 ± 9 <sup>a,b,c</sup>                      | 21.97 | 23.00 | 5.64              | 39.33             |
| <i>F</i> 值 |      | 73.900                                       |       |       |                   |                   |
| <i>P</i> 值 |      | <0.001                                       |       |       |                   |                   |

注：a示与ELBW组比较， $P < 0.05$ ；b示与VLBW组比较， $P < 0.05$ ；c示与LBW组比较， $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

卡尼汀 (carnitine) 又称肉毒碱、肉碱。自然界有左旋和右旋两种存在形式, 但是人体只含有左旋体, 只有左旋肉碱才具有生物活性。人体中的左旋肉碱 25% 为自身合成, 75% 需从外源性途径获得, 在体内主要以 FC 的形式存在, 在脂肪酸  $\beta$ -氧化中起重要作用<sup>[5]</sup>。随着我国新生儿重症监护技术的提高, 早产儿尤其是极 / 超早产儿、极 / 超低出生体重儿存活率明显升高。而这些早产儿的脑发育和认知发育与住院期间的营养摄入情况密切相关, 成为影响早产儿预后的重要因素<sup>[6]</sup>。

早产儿缺乏胃肠营养能力, 很多早产儿早期营养以胃肠道外营养为主, 其中脂肪乳 (含中、长链脂肪酸) 在早产儿胃肠道外营养中发挥了重要作用<sup>[7]</sup>。因此, 对于极 / 超早产儿、极 / 超低出生体重儿来讲, 关注这些早产儿的早期脂肪酸代谢功能在其营养治疗中显得更为重要。而监测血 FC 水平并及时补充, 在早产儿营养治疗中的作用越来越受到重视<sup>[8-9]</sup>。目前, 针对早产儿 FC 降低的治疗主要是补充左卡尼汀。Crill 等<sup>[10]</sup>研究表明, 肠外营养中补充左卡尼汀明显可以改善新生儿脂肪酸代谢。

由于早产儿本身合成 FC 能力不足, 出生后易出现缺氧缺血等病理状态, FC 消耗增加, 加之肠道功能差, 往往需要肠外营养治疗而不能及时经外源性途径获得 FC, 若不及时补充则会逐渐出现低肉碱血症<sup>[11]</sup>, 从而导致脂肪酸代谢障碍等能量代谢紊乱综合征及胃肠外营养相关性胆汁淤积 (PNAC) 的发生<sup>[12]</sup>。对胎儿和母体血 FC 的研究表明, 经胎盘转运是胎儿 FC 供应的主要来源。胎儿血 (脐血) FC 含量在妊娠期间随着胎龄增长逐渐下降<sup>[4]</sup>。补充左卡尼汀治疗的早产儿, FC 可以维持在较高水平。而未治疗的早产儿, 尤其是对于极 / 超早产儿、极 / 超低出生体重儿来说, 血 FC 浓度则逐渐降低<sup>[13]</sup>。本研究结果也表明, 极 / 超早产儿、极 / 超低出生体重儿血 FC 浓度明显升高, 并且血 FC 浓度随着胎龄及出生体重的增加呈明显下降的趋势, 也更需要补充左卡尼汀治疗以维持血 FC 在较高水平。因此, 关注这些早产儿的血 FC 水平, 可为不同胎龄及出生体重早产儿提出更为精准的 FC 治疗方案提供基础数据。

目前, 对于低肉碱血症的诊断国内外尚无统一标准, 对于早产儿 FC 的治疗方案, 尤其是治疗剂量、疗程亦不明确。本研究根据统计结果计算出不同胎龄及出生体重早产儿血 FC 95% 医学参考值范围。结果表明, 不同胎龄 / 出生体重早产儿血 FC 95% 医学参考范围也不同, 随着胎龄 / 出生体重的降低, 血 FC 的 95% 医学参考范围下限逐渐升高。不同学者针对早产儿不同方式补充 10~150 mg/(kg·d) 不等剂量的左卡尼汀进行了研究, 所有早产儿在生后 0~10 d 开始给予补充左卡尼汀, 结果显示血 FC 水平均能保持在上述医学参考范围下限以上。在使用 10~20 mg/(kg·d) 的左卡尼汀治疗的早产儿中, 血 FC 均能保持在上述医学参考范围以内, 但在为期 7 d 的静脉使用超过 100 mg/(kg·d) 的左卡尼汀治疗的早产儿中, 血 FC 水平则超出医学参考范围上限 4 倍以上<sup>[2,14-15]</sup>。本研究所提供的 95% 医学参考范围, 可为之后针对不同胎龄及出生体重早产儿左卡尼汀有效治疗方案的确立及临床治疗效果的监测提供理论支持。

总之, 本研究的结果为早产儿 FC 治疗方案的确立及临床治疗效果监测提供了理论依据。但需要注意的是, 左卡尼汀在早产儿营养治疗中仍有争议。目前仍没有充足的研究证据支持全肠外营养补充左卡尼汀后的临床疗效。国外部分研究结果表明, 左卡尼汀能显著提高早产儿组织内左卡尼汀和脂肪酸代谢水平, 但对早产儿体格发育没有明显帮助<sup>[16-17]</sup>。这可能与研究设计方案, 尤其是左卡尼汀的补充开始时间、疗程、剂量不同有关。因此, 对长期接受静脉营养的早产儿补充左卡尼汀是否能改善预后仍需深入研究。

#### [参 考 文 献]

- [1] Slicker J, Vermilyea S. Pediatric parenteral nutrition: putting the microscope on macronutrients and micronutrients[J]. *Nutr Clin Pract*, 2009, 24(4): 481-486.
- [2] 王德胜, 冯丽燕, 陈燕梅, 等. 左卡尼汀补充对早产儿血浆游离肉碱影响及其意义[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(20): 3429-3431.
- [3] Seliger G, Kantelhardt EJ, Van Der Wal C, et al. L-carnitine level in neonates - a large, retrospective analysis[J]. *Arch Perinatal Med*, 2007, 13: 17-20.
- [4] Meyburg J, Schulze A, Kohlmüller D, et al. Acylcarnitine profiles of preterm infants over the first four weeks of life[J]. *Pediatr Res*, 2002, 52(5): 720-723.

- [5] 于福文. 左卡尼汀在营养治疗中的研究进展 [J]. 天津药学, 2016, 28(4): 51-55.
- [6] 曹云. 营养与早产儿神经发育结局 [J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(3): 208-211.
- [7] 唐慧, 杨传忠, 李欢, 等. 不同胎龄早产儿生后早期对脂肪乳的耐受性研究 [J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(6): 632-637.
- [8] 刘嫣然, 包蕾. 左卡尼汀在新生儿的临床应用 [J]. 儿科药理学杂志, 2016, 22(7): 60-63.
- [9] Clark RH, Chace DH, Spitzer AR. Impact of L-carnitine supplementation on metabolic profiles in premature infants[J]. J Perinatol, 2017, 37(5): 566-571.
- [10] Crill CM, Helms RA. The use of carnitine in pediatric nutrition[J]. Nutr Clin Pract, 2007, 22(2): 204-213.
- [11] Ozturk MA, Kardas Z, Kardas F, et al. Effects of L-carnitine supplementation on respiratory distress syndrome development and prognosis in premature infants: a single blind randomized controlled trial[J]. Exp Ther Med, 2016, 11(3): 1123-1127.
- [12] Btaiche IF, Khalidi N. Parenteral nutrition-associated liver complications in children[J]. Pharmacotherapy, 2002, 22(2): 188-211.
- [13] Bonner CM, DeBrie KL, Hug G, et al. Effects of parenteral L-carnitine supplementation on fat metabolism and nutrition in premature neonates[J]. J Pediatr, 1995, 126(2): 287-292.
- [14] 林多华, 肖厚兰, 刘新华, 等. 左卡尼汀在早产儿静脉营养的应用研究 [J]. 重庆医学, 2015, 44(2): 192-193, 196.
- [15] 谭小华, 崔其亮, 李颖, 等. 不同方法补充左卡尼汀对新生儿血浆肉碱水平的影响及临床意义 [J]. 儿科药理学杂志, 2012, 18(4): 4-7.
- [16] Whitfield J, Smith T, Sollohub H, et al. Clinical effects of L-carnitine supplementation on apnea and growth in very low birth weight infants[J]. Pediatrics, 2003, 111(3): 477-482.
- [17] Seong SH, Cho SC, Park Y, et al. L-carnitine-supplemented parenteral nutrition improves fat metabolism but fails to support compensatory growth in premature Korean infants[J]. Nutr Res, 2010, 30(4): 233-239.

(本文编辑: 王颖)

· 消息 ·

## 2019年全国新生儿颅脑超声诊断学习班通知

为提高对围产期脑损伤及新生儿其他中枢神经系统疾病的诊断水平,充分利用已有的医疗资源,推广颅脑超声检查诊断技术,北京大学第一医院儿科按计划于2019年8月22~24日举办为期3天的新生儿颅脑超声诊断学习班。本班属国家级教育项目,项目编号:J3-19-03(国),授课教师为本科及北京市著名专家教授。学习结束授予6学分。主要授课内容包括:中枢神经系统解剖;颅脑超声检查方法;新生儿不同颅脑疾病超声诊断;胎儿中枢神经系统的超声诊断;病例分析等。招收学员对象:儿科新生儿专业医师,超声专业医师及技师。学费:2000元。报名截止日期2018年8月8日(上课前2周)。2018年8月21日(星期三)正式报到。

报名方法:<http://w3wdg4fx.eventdove.com/> 报名,填写正确信息保存即可。或者联系北京大学第一医院儿科颅脑超声室。(具体地址请7月份索要正式通知,或者注意报名网站补充信息)

联系人:王红梅,孙国玉,胡文婕。电话:010-83573461或83573213。Email:bdyy2002@163.com。邮编:100034。

我们将在开班前1个月寄去正式通知。

北京大学第一医院儿科  
2019年3月25日