

利用磁共振波谱评价左卡尼汀对急性脑梗死治疗的疗效

陈燕 李光来*

(山西医科大学第二附属医院, 山西太原 030001)

【摘要】近年来许多证据表明左卡尼汀是一种内源性物质,通过促进脂质代谢及抗氧化、清除自由基等机制,对急性脑梗死的治疗起着举足轻重的作用。而磁共振波谱为到目前为止发现的在分子水平无创动态观察活体内代谢、生物化学及化合物定量分析的一项技术,可以通过观察NAA、Cho、Cr、Lac、Lip、NAA/Cr、Cho/Cr、Cho/NAA,和rNAA、rCho、rCr以及Cho/Cr-n了解脑组织缺血性程度、范围及药物治疗作用。是否能通过观察磁共振波谱各项指标的变化,可以判断左卡尼汀对急性脑梗死的治疗效果,理论上可行,待进一步证实。

【关键词】左卡尼汀;急性脑梗死;磁共振波谱

中图分类号:R743.33

文献标识码:A

文章编号:1671-8194(2015)16-0298-02

DOI:10.15912/j.cnki.gocm.2015.16.227

近年来,随着人们生活方式的改变及生活环境的恶化,脑血管疾病的发生严重影响人类的生活质量及生命,而脑梗死的发病率已占全部脑血管疾病的56.6%~80.0%^[1]。对于急性脑梗死,由于溶栓的要求严格,治疗窗窄,对于大多数就诊的患者,很可能已经错过了最佳溶栓时间,梗死灶中心已发生不可逆转的坏死,而梗死灶周围区域存在较大范围的缺血半暗带,这部分细胞可能进一步缺血缺氧而最终导致死亡,但同时也可能在及时的临床干预条件下恢复成为具有正常生理功能的细胞。因而此时治疗的最主要的目的是为了及时挽救可逆性损伤的缺血半暗带的神经元。而磁共振波谱能在最短时间内直观地了解缺血缺氧神经元细胞代谢情况,这对于制定治疗方案,评估治疗效果及预后都具有非常重要的参考价值。

1 左卡尼汀的作用机制

左卡尼汀,又名左旋肉碱,一种能量合剂,是人体内参与能量代谢的特殊氨基酸,主要功能为促进脂肪酸穿越线粒体膜参与氧化代谢。当脑内葡萄糖消耗殆尽,游离的乙酰辅酶A和酮症血液水平对于脑的正常生理功能比较关键,左卡可通过OCTNZ(Novel Organic Cation Transporters2)新型有机阳离子转运蛋白-2很容易通过血脑屏障,其能够协助胞质中长链脂肪酸穿过线粒体膜进入线粒体基质内,加强线粒体中的 β 氧化过程进而促进三羧酸循环,提高ATP生成速率,为神经元的生理活动提供能量。缺血缺氧时,左卡尼汀能够有效减少胞质中胆酰脂肪酸过量堆积,减少细胞内渗透压的剧烈变化,减轻神经元细胞毒性水肿所造成的损伤,防止脑神经元细胞由于超过所能承受的渗透压阈值而崩解死亡。左卡尼汀还参与脂酰辅酶A酯基转移和线粒体中有机酸和外源性化合物的分解过程,在肉碱乙酰基转移酶的作用下,在线粒体基质中产生的短链酰基肉碱能够穿过细胞膜,最终代谢产物进入尿液,这个过程可保护细胞免于有机酸引起的毒性伤害^[2]。此外,席瓦尔-Adaya等^[3]利用喹啉酸(兴奋性毒素和自由基前体)或3-硝基丙酸进行治疗,结果表明LC具有降低活性氧形成、脂质过氧化和线粒体功

能障碍等作用,证实了左卡尼汀有提高脑组织中抗氧化酶活性,清除氧自由基,抑制脂质过氧化反应等作用。总之,左卡尼汀通过改善细胞线粒体呼吸功能,提高细胞能量代谢,对抗氧自由基损伤,阻止神经损伤的级联放大反应,对神经元细胞产生保护作用。

2 急性脑梗死时代谢演变

当各种原因所致的脑部血液供应突然中断,4~6 min后,缺血区葡萄糖消耗殆尽,脑组织神经元细胞有氧代谢发生障碍, $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶、 $\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶、 Ca^{2+} 泵功能丧失而不能产生能量,无氧代谢及机体存储的磷酸肌酸分解代谢增加维持细胞的基本生理功能。细胞内 Na^+ 、 Ca^{2+} 浓度增加,渗透压增高,发生毒性水肿,及细胞氧化,自由基形成,兴奋性氨基酸增加,随着时间的延长,缺血区中心神经元细胞发生不可逆的坏死,即形成目前熟知的梗死灶。而梗死灶周围则为缺血半暗带,这部分为功能性静止的组织,细胞电活动中止、功能失活,仍能维持自身离子平衡,维持正常的细胞形态,可能进一步坏死,也可能进一步恢复正常生理状态。此时临床上主要治疗目标最大程度挽救最大范围濒临死亡的神经元细胞。此时,提高能量,为维持缺血神经元细胞生理功能,产生足够的能量尤为重要。

3 左卡尼汀对急性脑梗死的治疗作用

如上所述,急性脑梗死时,主要治疗目标为缺血半暗带处神经元细胞。左卡尼汀对缺血神经元起着关键作用。主要是根据:①促进脂肪酸转运至线粒体,减少胆酰脂肪酸在胞质内的沉积,减轻神经元细胞毒性水肿;②减少线粒体乙酰基浓度,促进辅酶A进入三羧酸循环,促进ATP的生成,而为缺血细胞提供能量;③提高钠泵、 Ca^{2+} 泵及 $\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶的作用,而促进细胞内外离子平衡,保持渗透压在正常范围之内,对细胞膜、质膜的完整性起正性作用;④左卡尼汀具有抗氧化、清除自由基、对抗缺血后炎症的级联放大反应等作用^[4]。通过以上各种作用机制,左卡尼汀促进缺血、缺氧的神经元细胞有氧代谢,减少无氧代谢,促进濒死的细胞尽最大可能最大程度的恢复正常生理功能。促进急性脑梗死患者梗死区支配的各种运动、感觉功能缺

(下转封三)

*通讯作者: E-mail: smuneu@163.com

些专业知识,那么在护理过程中也就能很好地规避安全隐患。在带教老师带教的过程中也需要注意到与护生沟通的过程中要灵活,并且通过拉近与护生的距离来提高带教的效果。

3.4 对护生在妇产科病房实习工作的展望。通过对孕产妇病例的分析,我们发现了实习护生在护理过程中的不足,并且及时提出了整改措施。通过对实习护生的护理过程进行整改,孕产妇在接受护理的过

程中满意度会提高,住院时间会减少,值得推广应用。

参考文献

- [1] 王美兰,黄崇敏,朱佩兰,等.护生临床实习中潜在的护理安全问题及对策[J].中国农村卫生事业管理.2010,19(1):52-53.
- [2] 孙爱玲,肖晓玲.临床实习护生存在的护理安全隐患与对策[J].中国医疗前沿,2010,28(9):1380-1382.

(上接298页)

失等不同临床表现不同程度的恢复。对缺血性脑血管病的治疗提供了新的思路、新的线索及新的方案。

4 氢离子磁共振波谱简介及观察指标

4.1 磁共振波谱 (MRS), 为到目前为止发现的在分子水平无创动态观察活体内代谢、生物化学及化合物定量分析的一项技术。其原理为外磁场作用下, 不同化学环境中的同一种核, 由于受磁屏蔽的不同, 即核周围电子云密度不同, 使其具有不同的共振频率, 在磁共振波谱中的不同位置出现共振峰。共振峰的峰值及下面的面积与所检测的产生信号的化合物的核的质子数呈正比, 通过将测定物的峰值或面积与标准对照物的比较, 可以计算出所检测物产生信号的相对数目, 从而可以了解疾病状态下各种化合物含量的变化。在正常脑组织中, 所检测的化合物浓度恒定, 所测得的波谱共振峰及共振峰下面积恒定, 当脑组织发生病变时, 所检测化合物浓度发生变化, 相对应的化学基团共振峰及共振峰下面积发生变化, 临床上可以在最短时间在分子水平对疾病的诊断、治疗及预后产生举足轻重的作用。急性脑梗死时, 梗死区脑组织坏死, 周围脑组织急性缺血缺氧, 细胞代谢途径改变, 及各种病理生理、生化功能发生异常改变, 各种化合物含量发生变化, 利用磁共振波谱可以观察到各种化合物所对应共振频率位置波峰及波峰下面积的改变, 从而可以对疾病做出诊治^[5]。

4.2 观测的主要代谢物为: NAA、Cho、Cr、Lac、Lip、NAA/Cr、Cho/Cr、Cho/NAA, 并计算病灶NAA、Cho和Cr与对侧相应正常脑实质区相应上述指标的比值以及Cho与对侧相应正常脑实质区Cr的比值, 分别记为rNAA、rCho、rCr以及Cho/Cr-n。

NAA, N-乙酰天门冬氨酸, 波峰在1.98~2.12 ppm, 主要存在于成熟的神经元胞体及轴突, 由线粒体产生, 被认为是神经元密度和活动标志物, 多少与神经元完整性和功能有关^[6, 7]。超急性脑梗死时, NAA轻度下降, 急性期下降明显, 表明超急性期已有部分神经元细胞损伤, 急性期神经元数量明显减少。其下降程度与神经元损伤、坏死数目及程度成正相关。下降速度越快, 程度越重, 说明神经元细胞损伤严重, 恢复可能性较小, 已发生不可逆性死亡^[8]。NAA峰的动态监测变化是评价治疗有效性的一个重要指标。

Lac, 乳酸, 波峰在1.33 ppm, 形成特征性双峰, 在正常人体内基本不存在, 但是当神经元细胞发生缺血缺氧时, 乳酸含量在很短时间内迅速升高, 是由于细胞有氧代谢障碍, 糖酵解加强, 以维持细胞基本生理功能。通常在超急性期含量迅速上升, 幅度较大, 以后随时间延长, 含量进行性减少, 至晚期逐渐消失。有关研究表明, 正常脑组织氧消耗率为20 mL/(100g·min), 供氧量低于此值时, 乳酸产生, 氧浓度越低, 乳酸产生越多^[9]。早期升高可能与无氧酵解有关, 后期可能与小胶质细胞增生、巨噬细胞浸润有关。较NAA、Cr等反应灵敏, 但特异性较差, 在各种脑部疾病发生时, 都可发生不同程度的升高。

Cho, 含胆碱类化合物, 主要包含磷脂酰胆碱、磷酸胆碱、甘油磷酸胆碱, 为乙酰胆碱的前体, 波峰主要在3.14~3.25 ppm, 主要存在脑胶质中, 参与细胞膜的合成及分解。当细胞膜发生缺血坏死时, 细胞膜、质膜破坏增加, 含胆碱化合物分解、破坏增加, 故缺血梗死灶Cho水平下降^[10]。

Cr, 包括肌酸、磷酸肌酸, 波峰在2.96~3.13 ppm, 主要以磷酸肌酸形成存在于正常神经元细胞及脑胶质中, 其含量相对恒定, 在大脑不同代谢条件下变化甚小, 特别是在病理条件下, 因此常被用来作为内部标准值在衡量其他代谢水平^[11]。也有部分报道称, 缺血缺氧时, 分解增加, 以维持细胞能量代谢, 故Cr、pCr在缺血、梗死灶内会减少, 在超急性期及急性期会出现不同程度的下降^[12]。

Lip, 脂滴, 波峰在0.9~1.3 ppm, 主要存在神经元细胞膜及髓鞘

中。当急性脑梗死时, 细胞膜及髓鞘破坏, 细胞崩解, 脂滴形成, 移动脂肪转运加快, 产生游离脂滴, 表示细胞发生凋亡、坏死。Lip值下降, 示发生不可逆性变化。

rNAA、rCho、rCr 分别表示病灶侧感兴趣区与半球对侧相对应区域的比值, 可以用来评价神经元细胞损伤范围及程度。Lac/Cr比值增高, 及Naa/Cr、Naa/Cho同时降低, 常表明缺血的神经元细胞发生不可逆性坏死, 而如果只是Lac/Cr升高, 则只是表明发生脑缺血。其同样可以用来评价药物的作用疗效。如某药物治疗急性脑梗死一段时间后, 将治疗前后所得的各组数据进行比较, 如果 $P < 0.05$, 则表示治疗有效, 神经元细胞发生可逆性不同程度的恢复。

5 利用磁共振波谱评价左卡尼汀对急性脑梗死的治疗效果

如上所述, 左卡尼汀为能量合剂, 通过以上各种机制有助于促进缺血半暗带神经元细胞向着正常的生理功能转化, 可用来治疗急性脑梗死。磁共振波谱分析可以在最快时间内从分子水平无创的动态观察各种代谢物浓度变化, 判断脑组织缺血程度及范围, 鉴别梗死灶及缺血半暗带, 观察药物治疗一定时间后缺血范围及程度的变化, 可以评价药物的治疗效果, 判断药物是否有效。那么, 是否能通过磁共振波谱动态观察各种代谢物浓度变化, 从而判断左卡尼汀对急性脑梗死是否有效? 理论上是可行的, 但是目前从事这方面的实验甚少, 尚待进一步证实。

参考文献

- [1] 王晓蓉,王文安,刘振国等.亚急性期脑梗死的质子磁共振波谱研究[J].上海交通大学学报(医学版),2007,27(6):719-722.
- [2] Chapela SP,Kriger N,Fernández EH,et al.Involvement of L-carnitine in cellular metabolism:beyond Acyl-CoA transport[J].Mini Reviews Med Chem,2009,9(13):1518-1526.
- [3] Silva-Adaya D,Herrera-Mundo MN,Mendoza-Macedo K,et al.Excitotoxic damage, disrupted energy metabolism, and oxidative stress in the rat brain:antioxidant and neuroprotective effects of l-carnitine[J].J Neurochem,2008,105(3):677-689.
- [4] Lin AQ,Shou JX,Li XY,et al.Metabolic changes in acute cerebral infarction:Findings from proton magnetic resonance spectroscopic imaging[J].Exp Ther Med,2014,7(2):451.
- [5] 周丽,李晨曦,解燕昭,等.1H MRS 成像在急性期脑梗死中的应用[J].脑与神经疾病杂志,2013, 21(4):278-280.
- [6] 戚婉,张彤霞,黄成华,等.磁共振波谱NAA与Lac在脑梗死各时期的临床意义[J].中国CT和MRI杂志,2011,9(4):14-16.
- [7] Lanfermann H,Kugel H,Heindel W,et al.Metabolic changes in acute and subacute cerebral infarctions:findings at proton MR spectroscopic imaging[J].Radiology,1995,196(1):203-210.
- [8] Glodzic-Sobanska L,Li J,Mosconi L,et al.Prefrontal N-acetylaspartate and poststroke recovery:a longitudinal proton spectroscopy study[J].Am J Neuroradiol,2007,28(3):470-474.
- [9] Ricci Jr PE.Proton MR spectroscopy in ischemic stroke and other vascular disorders[J].Neuroimaging Clin North Am,1998,8(4):881-900.
- [10] 李雪元,王博成,冯东福,等.弥漫性轴索损伤早期质子磁共振波谱研究[J].上海交通大学学报(医学版),2009,29(12):1443-1446.
- [11] Tartaglia MC,Narayanan S,Francis SJ,et al.The relationship between diffuse axonal damage and fatigue in multiple sclerosis[J].Arch Neurol,2004,61(2):201-207.
- [12] Vial F,Serriere S,Barantin L,et al.A newborn piglet study of moderate hypoxic-ischemic brain injury by H-MRS and MRI[J].Magn Reson Imaging,2004,22(4):457-465.