

左旋卡尼汀对急性心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗患者的心肌保护作用

李亚萍[▲] 郭丽君[△] 张福春 李昭屏 高炜

【摘要】 目的 在急性心肌梗死(AMI)接受直接经皮冠状动脉介入(PCI)治疗的患者中,评价国产左旋卡尼汀(L-carnitine, L-CN)对缺血-再灌注损伤心肌的保护作用。方法 连续入选发病 12 h 内 ST 段抬高 AMI 接受 PCI 的患者 42 例,随机分 L-CN 治疗组 22 例和对照组 20 例。观察肌酸磷酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌 TMP 分级、术中再灌注心律失常、低血压、心电图 ST 段回落 > 50%、左心室舒张末期内径(LVEDD)和射血分数(LVEF)的改变。结果 与对照组比较,L-CN 治疗组 CK-MB 峰值明显减低,达峰时间提前;术中出现再灌注心律失常、低血压的比例明显减少;术后 1 h ST 段回落 > 50% 的患者比例明显增多;术后 3 个月时 LVEDD 仅轻度增大,LVEF 显著升高。结论 左旋卡尼汀对 AMI 直接 PCI 治疗患者的心肌具有抑制再灌注损伤、缩小梗死面积、改善心室重构等多重保护作用。

【关键词】 左旋卡尼汀; 心肌梗死; 血管成形术, 经皮, 经腔冠状动脉

Myocardial protection of L-carnitine in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention Li Yaping, GUO Lijun, ZHANG Fuchun, et al. Department Cardiology, Peking University Third Hospital, Beijing 100083, China

【Abstract】 Objective To evaluate the myocardial protection effects of L-carnitine in patients with acute myocardial infarction (AMI) undergoing primary percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** Forty-two consecutive patients with ST elevation MI undergoing primary PCI within 12 hours from symptom onset were randomized to two groups, the L-CN treated group (n = 22) and control group (n = 20). The incidence of reperfusion arrhythmia and low blood pressure during PCI, the resolution of elevated ST-segment and the changes of left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) and left ventricular ejection fraction (LVEF) were observed. **Results** In L-CN treated group, the peak value of CK-MB was significantly lower and the time to peak value of CK-MB was shorter compared with the control group. The incidence of reperfusion arrhythmia and low blood pressure during PCI was markedly reduced and the incidence of > 50% resolution of elevated ST-segment in 1h after PCI was increased in the L-CN treated group. LVEDD was less but LVEF was higher in the treatment group compared with the control group 3 months after PCI. **Conclusion** L-CN has significant myocardial protection effects in patients with AMI undergoing primary PCI, which is characterized by inhibition of the reperfusion injury, reduction of infarction area and improvement of left ventricular remodeling

【Key words】 L-carnitine; Myocardial infarction; Angioplasty, transluminal, percutaneous coronary

再灌注治疗已被证实是治疗急性心肌梗死(AMI)患者最有效的方法,但仍有约 25% 的患者在梗死相关动脉(infarction related artery, IRA)成功再通后,心肌细胞水平不能恢复有效的再灌注。一些研究提示这可能与心肌缺血和再灌注期间心肌细胞能量代谢障碍有一定关系。左旋卡尼汀(L-carnitine, L-CN)是一种介导脂肪酸进入线粒体氧化供能的重要辅助因子,其主要功能是促进脂肪酸的 β -氧化,提高三磷酸腺苷(ATP)水平,改善缺血心肌的能量代

谢^[1]。本文的研究目的是在 AMI 接受直接 PCI 治疗的患者中,评价国产 L-CN 对缺血-再灌注损伤心肌的保护作用。

资料与方法

一、病例选择

连续选择 2004 年 8 月至 2005 年 1 月在北京大学第三医院明确诊断为 ST 段抬高 AMI、发病 12 h 内接受直接 PCI 治疗的患者 42 例。从患者进入急诊室后根据随机对照表进行分组,L-CN 治疗组 22 例,对照组 20 例。所有患者入院时 Killip 心脏功能分级均在 I 或 II 级。

作者单位: 100083 北京大学第三医院心内科

▲ 现在北京清华大学医院内科, △ 通讯作者

二、方法

1. 用药方法: L-CN 治疗组在 PCI 前 30 min 给予国产 L-CN(雷卡, 由常州兰陵制药有限公司生产并提供) 5.0 g 静脉推注, 继以 L-CN 5 g 静脉输注, 术后每天以 L-CN 10 g 静脉输注, 共 3 d; 对照组以同样方法接受同等剂量生理盐水静脉输注。

2. 直接 PCI 术: 手术均采用股动脉途径按标准方法进行。PCI 前予阿司匹林 300 mg 和氯吡格雷 300 mg 口服。术中只行 IRA 的 PCI。由术者用肉眼评价病变血管支数、直径狭窄程度、PCI 前后 IRA 血流 TIMI 分级和心肌 TMP 分级。冠状动脉病变判定以直径狭窄 $\geq 50\%$ 为标准。

三、观测指标

1. 肌酸磷酸激酶同工酶(CK-MB): 发病 6 h 始每 2 小时取血测定一次, 直至发病后 20 h, 记录其峰值和峰值时间。

2. TIMI 血流分级: TIMI 3 级为正常血流, TIMI 2 级为慢血流, TIMI 0~1 级为无复流。

3. TMP 分级: 按 Amoud^[2] 方法。0~1 级为心肌无灌注; 2~3 级为有心肌灌注。

4. 再灌注心律失常和低血压: 术中或术后 2 h 内出现的各种类型的快速或缓慢性心律失常被定义为再灌注性心律失常。低血压指术中突然发生的收缩压小于 80 mm Hg。

5. 心电图 ST 段分析: 以 TP 段为等电位线, 在 QRS 波群终点 0.08 s 后测量 ST 段抬高幅度, 计算 ST 段抬高指数(ΣST_{index} , ΣSTI), 比较 PCI 前和术后 1 h 的 ΣSTI , 将 ΣSTI 回落 $\geq 50\%$ 定义为 ST 段回落。 ΣSTI 的计算方法为测定每一导联 3 个连续波群 ST 抬高的平均值, 再将同一心电图所有导联抬高的 ST 值相加除以导联数。

6. 超声心动图: 于术后 24 h 及 3 个月行超声心动图检查, 测量左心室舒张末期内径(LVEDD), 用 Simpson's 法测定左心室射血分数(LVEF)。

四、统计学方法

采用 SPSS 11.5 软件进行统计学分析, 计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较用独立样本 *t* 检验; 计数资料应用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者基础临床特征(表 1): 年龄、性别、梗死前心绞痛、高血压、糖尿病、IRA、IRA 闭塞(TIMI

0 级) 等无复流的影响因素在两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组患者基础临床特征

临床资料	治疗组 (n= 22)	对照组 (n= 20)
年龄(岁)	63.82 \pm 12.91	56.85 \pm 13.10
男 女	15/7	16/4
前壁心肌梗死(例)	12	11
非前壁心肌梗死(例)	10	9
梗死前心绞痛(例)	20	18
高血压(例)	8	11
糖尿病(例)	4	5
高血脂(例)	11	8
陈旧性心肌梗死(例)	2	1
吸烟(例)	17	15
Killip 分级(1 级/2 级)	17/5	16/4
总胆固醇(mmol/L)	5.01 \pm 0.68	4.68 \pm 1.07
肌酐(μ mol/L)	84.03 \pm 21.79	86.25 \pm 12.17
发病到血管开通时间(h)	5.25 \pm 2.05	5.45 \pm 2.23
IRA(例)		
LAD	11	9
RCA	8	8
LCX	3	2
LM	0	1
病变支数(1 支/2 支/3 支)	5/7/10	5/8/7
IRA 完全闭塞(例)	14	14

注: IRA, 梗死相关动脉; LAD 左前降支; RCA, 右冠状动脉; LCX, 左回旋支; LM, 左主干

2. 两组观察指标的比较(表 2): 与对照组比较, L-CN 治疗组 CK-MB 峰值明显减低、达峰时间提前 ($P < 0.05$); ST 段回落幅度 $> 50\%$ 患者比例较对照组明显增多 ($P < 0.05$); 出现再灌注心律失常和低血压的患者数较对照组明显减少 ($P < 0.05$); PCI 术后 3 个月 LVEDD 增大程度对照组更明显 ($P < 0.05$); 而 LVEF 在对照组更低 ($P < 0.01$)。

表 2 临床观察指标的比较

观测指标	治疗组 (n= 22)	对照组 (n= 20)
CK-MB 峰值(U/L)	205.14 \pm 129.49*	285.20 \pm 122.78
CK-MB 达峰时间(h)	11.73 \pm 2.49*	13.25 \pm 2.22
术后 TIMI 2 级/3 级	4/18	3/17
TMP 0~1 级/2~3 级	4/18	2/18
再灌注心律失常(例)	10*	16
低血压(例)	3*	9
ST 段无回落(例)	4*	10
LVEDD(mm)		
术后 24 h	50.52 \pm 5.25	50.06 \pm 4.73
术后 3 个月	51.02 \pm 5.89*	54.87 \pm 5.95
LVEF(%)		
术后 24 h	52.45 \pm 8.80	51.90 \pm 6.26
术后 3 个月	61.38 \pm 10.72#	53.00 \pm 8.39

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$, # $P < 0.01$

讨 论

急诊再灌注治疗显著地改善了 AMI 患者的近远期临床预后,但心肌缺血-再灌注损伤问题越来越引起人们的重视。近年来研究发现心肌能量代谢异常可能与缺血再灌注损伤有一定的联系。

心肌活动需要的能量 60%~80% 来源于脂肪酸氧化,但长链脂肪酸不能自由地通过线粒体膜,必须借助 L-CN 的转运才能进入线粒体进行 β 氧化,故 L-CN 是脂肪酸代谢的必需辅助因子^[3]。心脏只能通过血液摄取 L-CN,而且不能大量储存 L-CN。在缺血缺氧时心肌组织中的 L-CN 快速消耗,使脂肪酸转运发生障碍,大量脂肪酸堆积在细胞膜表面,加重心脏组织坏死和心功能恶化。缺血心肌恢复血流再灌注后,能量代谢的紊乱不能得到快速改善。实验研究已经证实:在缺血前或缺血发作过程中补充 L-CN 可使梗死区域和非梗死区域心肌游离 L-CN 水平升高、缺血区域和梗死区域心肌长链酰基 CoA 和长链酰基卡尼汀水平降低、缺血区域和梗死区域心肌 ATP 水平升高,并可改善血流动力学参数和减少恶性心律失常的发生等。Cui 等^[4]的研究发现 5 mmol/L L-CN 可明显增加离体大鼠心脏缺血后的冠状动脉血流量、减少心房颤动、降低左心室舒张末压、缩小心肌梗死面积和抑制细胞凋亡。多中心、随机、双盲的临床 (CEDIM) 研究表明:对 AMI 患者,早期大剂量 (6.0~9.0 g/d) 给予 L-CN 并长期维持,可以减轻梗死后左心室的进行性扩张,缩小梗死面积,改善心功能,降低死亡率^[5]。这些研究结论从临床上证实了 L-CN 的心肌保护作用。

目前,在 AMI 直接 PCI 患者中评价 L-CN 对缺血再灌注心肌的保护作用的研究甚少。我们的研究从临床角度入手,通过观测临床常用的评价心肌梗死面积、心肌组织水平再灌注程度、心脏重构等指标,评价了静脉短期应用 L-CN 对 AMI 直接 PCI 再灌注治疗患者的心肌保护作用。研究发现:直接 PCI 术前开始应用 L-CN 可以明显降低 CK-MB 峰值,并使酶峰时间提前,提示 L-CN 可缩小心肌梗死面积。进一步分析发现,梗死面积的缩小可能与抑制或减轻了缺血再灌注损伤,使微循环和心肌组织得到更有效的再灌注有关。心电图 ST 的回落程度可以作为判断 IRA 再通后心肌组织水平灌注状态的简单而

实用的指标。Feldman 等^[6]应用冠状动脉内多普勒导丝技术,发现在 PCI 术后血流 TIMI 3 级的患者中,术后 1 h 心电图 ST 段回落 $\geq 50\%$ 的患者冠状动脉血流速度、冠状动脉血流储备均高于 ST 段回落 $< 50\%$ 组,并且术后 3 个月的心室功能较 ST 段回落 $< 50\%$ 组显著改善,同位素心肌显像心肌缺血面积明显小于 ST 段回落 $< 50\%$ 组。本研究 L-CN 组的患者有更完全的 ST 段回落,提示 L-CN 有改善 IRA 再通后心肌组织再灌注程度的作用。再灌注心律失常是评价冠状动脉再通的重要指标,是再灌注损伤的表现,其发生机制可能与氧自由基产生增多、中性粒细胞激活及微血管损伤、儿茶酚胺增多致心肌的自律性增高、室颤阈下降、不应期缩短有关^[7]。在我们的研究中,L-CN 组的患者出现再灌注心律失常和低血压的患者比例明显少于对照组。再灌注心律失常的减少与再灌注损伤受到抑制有直接的关系。L-CN 对缺血再灌注心肌的急性期保护作用,可直接影响左心室的重构过程。本研究发现 L-CN 治疗患者术后 3 个月的 LVEDD 较急性期仅轻度增大,而 LVEF 却显著增加,这些结果明显地好于对照组,与 CEDIM 研究结果一致。

综上所述,左旋卡尼汀对 AMI 直接 PCI 治疗患者的心肌具有抑制再灌注损伤、缩小梗死面积、改善心室重构等多重保护作用。

参 考 文 献

- [1] Carvajal K, Moreno-Sanchez R. Heart metabolic disturbances in cardiovascular diseases. Arch Med Res, 2003, 34: 89-99.
- [2] Amoud WJ, Van't Hof, Aylee L, et al. A angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. Circulation, 1998, 7: 2302-2306.
- [3] Helton E, Darragh R, Francis P, et al. Metabolic aspects of myocardial disease and a role of L-carnitine in the treatment of children cardiomyopathy. Pediatrics, 2000, 105: 1269-1270.
- [4] Cui J, Das DK, Bertelli A, et al. Effects of L-carnitine and its derivatives on postischemic cardiac function, ventricular fibrillation and necrotic and apoptotic cardiomyocyte death in isolated rat hearts. Mol Cell Biochem, 2003, 254: 227-234.
- [5] Colonna P, Iliceto S. Myocardial infarction and left ventricular remodeling: remodeling: results of the CEDIM trial. Carnitine Eocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico. Am Heart J, 2000, 139: S124-130.
- [6] Feldman LJ, Coste P, Furber A, et al. French Optimal STenting-2 Invest. Incomplete resolution of ST-segment elevation is a marker of transient microcirculatory dysfunction after stenting for acute myocardial infarction. Circulation, 2003, 107: 2684-2689.
- [7] Subोध Vemas, Fedak PWM, Weisel RD, et al. Fundamentals of Reperfusion Injury for the Clinical Cardiologist. Circulation, 2002, 105: 2332-2336.

(收稿日期: 2005-10-27)

(本文编辑: 周传敬)