

左卡尼汀对急性前壁心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗术后的心肌保护作用

刘卫涛 单金姣 汪磊 曹媛媛 梁世宏 薛玉增

【摘要】 目的 探讨左卡尼汀对急性前壁 ST 段抬高心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 术后血清超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 及丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 的影响及临床意义。方法 连续收集 2014 年 1 月至 2015 年 1 月因急性前壁 ST 段抬高心肌梗死行 PCI 的患者 70 例 随机分为治疗组和对照组各 35 例 对照组仅常规治疗 治疗组在对照组治疗的基础上予左卡尼汀每日 4 g 静脉滴注 连用 7 d。分别于就诊即刻和治疗 7 d 后测定血清中 SOD 和 MDA 的含量, 并比较两组超声心动图检查结果。结果 两组患者治疗 7 d 后的 SOD 均显著高于就诊即刻, MDA 均显著低于就诊即刻, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。治疗组治疗 7 d 后的 SOD 显著高于对照组, MDA 显著低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。治疗 7 d 后, 治疗组的左心室舒张末期径 [(52.80 ± 9.96) mm 比 (54.75 ± 8.87) mm, $P = 0.03$], 左心室射血分数 [(58.50 ± 13.35) % 比 (55.10 ± 12.97) %, $P = 0.01$] 均较对照组有明显改善, 差异均有统计学意义。结论 左卡尼汀可以升高 PCI 术后患者血清 SOD 浓度, 减少 MDA 产生, 抑制氧化应激, 对心肌具有保护作用。

【关键词】 左卡尼汀; 急性心肌梗死; 经皮冠状动脉介入治疗; 超氧化物歧化酶; 丙二醛

【中图分类号】 R542.2

Protective effect of L-carnitine in acute anterior myocardial infarction patients after percutaneous coronary intervention LIU Wei-tao, SHAN Jin-jiao, WANG Lei, CAO Yuan-yuan, LIANG Shi-hong, XUE Yu-zeng. Department of Cardiology, the People's Hospital of Liaocheng, Liaocheng 252002, China
Corresponding author: XUE Yu-zeng, Email: xyz930911@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of L-carnitine injection on oxidative stress and clinical efficacy in patients with acute anterior ST segment elevated myocardial infarction (STEMI) and received primary percutaneous coronary intervention. **Methods** 70 patients with acute anterior wall STEMI undergoing primary PCI in our hospital were randomly divided into the L-carnitine treatment group and the control group. Patients in both groups received same standardized treatment including aspirin, clopidogrel, statins, ACEI/ARB etc. after PCI. Serum levels of superoxidedismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) were measured at arrival and 7 days after PCI. Laboratory results and echocardiography finding were compared. **Results** (1) The serum SOD levels in both groups were elevated on day 7 after treatment ($P < 0.05$). The serum SOD level on day 7 in the L-carnitine treatment group was higher than the control group ($P < 0.05$). (2) The serum MDA levels in both groups were lower 7 days after treatment ($P < 0.05$). The serum MDA level in the treatment group was lower than the control group ($P < 0.05$). (3) Echocardiography exam on day 7 showed left ventricular end diastolic diameter (LVEDd) and left ventricular ejection fraction (LVEF) were more significantly improved compared with the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** For AMI patients receiving primary PCI, L-carnitine injection can increase serum SOD concentration and reduce the production of MDA, showing inhibiting effects on oxidative stress and has protective effect on myocardia.

【Key words】 L-carnitine; Acute myocardial infarction; Percutaneous coronary intervention; Superoxide dismutase; Malondialdehyde

DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2016.06.007

基金项目: 中国医师协会阳光心血管研究基金项目 (SCRFMDA201302); 聊城市科学技术攻关项目

作者单位: 252002 山东聊城 聊城市人民医院心内科 泰山医学院临床学院

通信作者: 薛玉增, Email: xyz930911@163.com

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 急诊经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 是挽救缺血心肌细胞的最有效方法, 但同时也可导致心肌缺血再灌注损伤^[1-2]。如何最大限度保护急诊 PCI 术后患者心肌细胞, 改善急诊

PCI 术后患者心功能尤为重要。左卡尼汀是脂肪酸代谢的必需辅助因子,可加速心肌细胞脂肪的氧化,提高心肌细胞的 ATP 水平,改善心肌的能量代谢,从而改善心肌缺血。本文探讨左卡尼汀对急性前壁 ST 段抬高心肌梗死患者 PCI 术后血清超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 及丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 的影响及临床意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象

连续收集 2014 年 1 月至 2015 年 1 月因急性前壁 ST 段抬高心肌梗死住院的患者 70 例。所有入选患者均符合《急性心肌梗死诊断治疗指南 (2001)》^[3] 均为发病至入院 12 h 内,接受急诊 PCI 使梗死的相关血管开通。排除标准: (1) 并发心源性休克、室间隔穿孔、二尖瓣腱索或乳头肌断裂; (2) 陈旧性心肌梗死; (3) 伴感染、全身免疫性疾病、结缔组织疾病、严重凝血机制异常、恶性肿瘤、肝肾功能不全、甲状腺功能异常。应用随机数字表将患者分成治疗组和对照组各 35 例,其中治疗组男 18 例,女 17 例,平均年龄 (57.76 ± 10.34) 岁;对照组男 19 例,女 16 例,平均年龄 (60.21 ± 8.71) 岁。所有患者均知情同意。本研究取得医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

明确 PCI 适应证并排除禁忌证后按标准方法进行 PCI。对照组术前予阿司匹林 300 mg 和氯吡格雷 300 mg 口服,术中常规应用肝素抗凝,术后常规药物治疗包括阿司匹林肠溶片、氯吡格雷、硝酸酯类药物、血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) / 血管紧张素 II 受体拮抗药 (ARB)、β 阻滞药及他汀类降脂药。治疗组在对照组治疗的基础上,于术后 1 h 内加用左卡尼汀注射液 (海南双成药业股份有限公司),每次 4 g 加入到 0.9% 氯化钠注射液 250 ml 中静脉滴注,此后每日用药 1 次,连用 7 d。

1.3 指标检测

所有患者就诊即刻及治疗 7 d 后采用黄嘌呤氧化酶法 (羟胺法) 测定 SOD 活力 (南京建成有限公司),用比色法测血清 MDA (南京建成有限公司)。术后当天及治疗 7 d 后行超声心动图测定左心室舒张末期内径 (LVEDd)、左心室射血分数 (LVEF)。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析。计量

资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;多因素分析采用逐步回归分析方法。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料的比较

两组患者的年龄、性别、高血压病、糖尿病、脑梗死、吸烟、低密度脂蛋白 (LDL)、胆固醇、Killip 心功能分级、病变支数、梗死相关血管、进门至球囊开通时间 (door to balloon time, D2B)、术中替罗非班应用情况等资料比较,差异均无统计学意义 (均 *P* > 0.05,表 1)。

表 1 两组患者的基线资料比较

项目	对照组 (35 例)	治疗组 (35 例)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
年龄 (岁 $\bar{x} \pm s$)	60.21 ± 8.71	57.76 ± 10.34	-1.98	0.06
男 [例 (%)]	19 (54.3)	18 (51.4)	0.06	0.81
高血压病 [例 (%)]	10 (28.6)	13 (37.1)	0.58	0.44
糖尿病 [例 (%)]	4 (11.4)	6 (17.1)	0.47	0.49
脑梗死 [例 (%)]	4 (11.4)	2 (5.7)	0.73	0.39
吸烟 [例 (%)]	17 (48.6)	10 (28.6)	2.95	0.09
低密度脂蛋白 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.85 ± 0.50	2.93 ± 0.51	-0.68	0.50
胆固醇 (mmol/L $\bar{x} \pm s$)	4.33 ± 0.79	4.43 ± 0.71	-0.53	0.59
Killip 心功能分级 [例 (%)]			0.40	0.53
I 级	30 (85.7)	28 (80.0)		
II 级	5 (14.3)	7 (20.0)		
病变支数 [例 (%)]				
单支	22 (62.9)	26 (74.3)	1.06	0.30
双支	12 (34.3)	9 (25.7)	0.61	0.43
三支	1 (2.9)	0 (0)	1.01	0.31
梗死相关血管				
左前降支	35 (100.0)	35 (100.0)	-	1.00
进门至球囊开通时间 (min $\bar{x} \pm s$)	95.43 ± 30.7	100.29 ± 28.6	-0.17	0.86
替罗非班应用 [例 (%)]	6 (17.1)	7 (20.0)	0.09	0.76

2.2 两组患者治疗前后氧化应激指标的比较

两组患者就诊即刻的 SOD 和 MDA 分别比较,差异均无统计学意义 (均 *P* > 0.05)。两组患者治疗 7 d 后的 SOD 均显著高于就诊即刻,MDA 均显著低于就诊即刻,差异均有统计学意义 (均 *P* < 0.05)。治疗组治疗 7 d 后的 SOD 显著高于对照组,MDA 显著低于对照组,差异均有统计学意义 (均 *P* < 0.05,表 2)。

2.3 两组患者治疗前后心功能指标的比较

两组患者术后当天的 LVEDd 和 LVEF 分别比

较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗 7 d 后, 治疗组的 LVEDd、LVEF 均较对照组有明显改善, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$, 表 3)。

表 2 两组患者治疗前、后氧化应激指标的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组(35 例)	治疗组(35 例)	t 值	P 值
就诊即刻				
SOD(U/ml)	111.35 ± 10.41	112.60 ± 8.10	-0.05	0.96
MDA(μmol/L)	14.55 ± 1.39	14.47 ± 1.33	1.9	0.06
治疗 7 d 后				
SOD(U/ml)	125.40 ± 9.29	131.20 ± 4.48	-2.27	0.03
MDA(μmol/L)	9.72 ± 2.86	8.91 ± 1.95	2.92	0.01

注: SOD 超氧化物歧化酶; MDA 丙二醛

表 3 两组患者治疗前、后心功能指标的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组(35 例)	治疗组(35 例)	t 值	P 值
术后当天				
LVEDd(mm)	48.10 ± 7.57	48.40 ± 6.47	-0.28	0.78
LVEF(%)	47.90 ± 10.77	46.60 ± 11.47	1.43	0.15
治疗 7 d 后				
LVEDd(mm)	54.75 ± 8.87	52.80 ± 9.96	2.26	0.03
LVEF(%)	55.10 ± 12.97	58.50 ± 13.35	-3.37	0.01

注: LVEDd 左心室舒张末期径; LVEF 左心室射血分数

2.4 LVEDd 及 LVEF 多因素分析

LVEDd 为因变量, 分组、性别、年龄、疾病史(糖尿病、高血压病、脑梗死)、吸烟、LDL、胆固醇、Killip 心功能分级、病变支数、梗死相关血管、D2B、术中替罗非班应用、SOD、MDA 为自变量, 进行逐步回归分析, 入选变量为 D2B、分组、糖尿病, 得 LVEDd(Y) 及 D2B(X_1)、分组(X_2)、糖尿病(X_3) 的回归方程: $Y = 49.99 + 0.034X_1 - 1.89X_2 + 2.52X_3$ (表 4)。

表 4 因变量为 LVEDd 的多因素分析

自变量	未标准化偏回归系数		标准化偏回归系数 β	t 值	P 值
	B	标准误			
截距	49.99	1.89		26.34	9.79
D2B	0.034	0.01	0.29	2.71	0.01
分组	-1.89	0.69	-0.29	-2.73	0.01
糖尿病	2.52	0.99	0.27	2.53	0.01

注: LVEDd 左心室舒张末期径; D2B 进门至球囊开通时间

LVEF 为因变量, 分组、性别、年龄、疾病史(糖尿病、高血压病、脑梗死)、吸烟、LDL、胆固醇、Killip 心功能分级、病变支数、梗死相关血管、D2B、术中替罗非班应用、SOD、MDA 为自变量, 进行逐步回归分析, 入选变量为 MDA、分组, 得 LVEF(Y) 及 MDA(X_1)、分组(X_2) 的回归方程: $Y = 58.16 - 0.84X_1 + 1.88X_2$ (表 5)。

表 5 因变量为 LVEF 的多因素分析

自变量	未标准化偏回归系数		标准化偏回归系数 β	t 值	P 值
	B	标准误			
截距	58.16	4.43		13.12	3.39
MDA	-0.84	0.29	-0.32	-2.89	0.01
分组	1.88	0.84	0.25	2.23	0.02

注: LVEF 左心室射血分数; MDA 丙二醛

3 讨论

急诊 PCI 术是 AMI 最有效的治疗方法之一, 但心肌再灌注时可产生大量的氧自由基、细胞内钙超载、炎性细胞浸润、ATP 合成减少, 均可导致心肌细胞损伤^[4-6]。左卡尼汀是一种特殊氨基酸, 可协助长链脂肪酸通过线粒体内膜进入线粒体进行 β 氧化, 将多余的脂酰 CoA 转运至线粒体内氧化分解释放能量, 从而避免大量脂酰 CoA 堆积造成心肌细胞自身凋亡。当心肌细胞缺氧、缺血发生时, 机体产生左卡尼汀不足, 心肌细胞进行无氧代谢产生大量脂酰 CoA 堆积于细胞质内, 此时需要外源性左卡尼汀纠正无氧状态, 促进脂肪酸代谢以将脂酰 CoA 从细胞质转运至线粒体内, 从而避免进一步损伤心肌细胞。

有研究发现, 左卡尼汀在心血管疾病中是一种有效的抗氧化剂, 具有抗氧化和保护内皮功能损伤的作用^[7-8]。Cui 等^[9]的研究表明, 5 mmol/L 左卡尼汀可明显增加离体大鼠工作心脏缺血后的冠状动脉血流量、减少心房颤动、降低左心室舒张末期压力、缩小心肌梗死面积和抑制细胞凋亡。因此, 外源性补充左卡尼汀能有效纠正心肌细胞能量代谢障碍, 被用于心肌缺血的辅助治疗。研究显示, 左卡尼汀对 AMI 急诊 PCI 治疗患者的心肌具有抑制再灌注损伤、缩小梗死面积、改善心室重构等保护作用^[9-10]。本研究超声心动图结果显示, 治疗组 LVEDd、LVEF 治疗后均较对照组有明显改善。

SOD 是体内重要的过氧化物酶, 其活性高低代表组织清除氧自由基的能力, 增强 SOD 的活性有保护冠状动脉内皮细胞的作用^[11]。MDA 是生物膜中多价不饱和脂肪酸, 反映氧自由基产生及引起脂质过氧化反应的标志性指标^[12]。MDA 的水平可反映机体内脂质过氧化的程度, 间接反映细胞损伤的程度。本研究结果显示, AMI 行 PCI 术后, 血清 SOD 水平在对照组及治疗组均有所升高, 但治疗组较对照组升高明显; 血清 MDA 水平在对照组及治疗组均有所降低, 但治疗组较对照组降低明显。提示左卡尼汀可以减少 SOD 的消耗量, 有效清除自由基,

抑制氧化应激 减轻炎症反应。

尽管大量研究证实 左卡尼汀可清除自由基 抑制氧化应激 对 AMI 急诊 PCI 治疗患者的心肌具有抑制再灌注损伤、缩小梗死面积、减少梗死心肌延展的作用 其应用仍存在争议。CEDIM 2 试验^[13] 入选 AMI 的患者 应用左卡尼汀治疗 9 g/d 在 6 个月随访期间 左卡尼汀和安慰剂组主要终点事件发生率的差异无统计学意义。因此 左卡尼汀的应用疗效及最佳剂量 尚需进一步验证。

参 考 文 献

[1] Piper HM ,Garcia-Dorado D. Reducing the impact of myocardial ischemia/reperfusion injury. Cardiovasc Res , 2012 , 94 (2) : 165-167.
 [2] Carvajal K ,Moreno-Sanchez R. Heart metabolic disturbances in cardiovascular diseases. Arch Med Res , 2003 , 34(2) : 89-99.
 [3] 中华医学会心血管病分会 ,中华心血管病杂志编辑委员会. 急性心肌梗死诊断治疗指南(2001) . 中华心血管病杂志 , 2001 29(12) : 705-720.
 [4] Piper HM ,Garcia-Dorado D. Reducing the impact of myocardial ischemia/reperfusion injury. Cardiovasc Res , 2012 , 94 (2) : 165-167.
 [5] Benhabbouche S ,Crola da Silva C , Abrial M , et al. The basis of ischemia-reperfusion and myocardial protection. Ann Fr Anesth

Reanim , 2011 , 30(1) : 2-16.
 [6] 殷究刚 高晓燕 李瑶. 左卡尼汀对急性冠脉综合征患者 PCI 围术期心肌梗死的预防作用. 山东医药 , 2013 , 53(15) : 54-55.
 [7] 梁伟钧 孙炎华. 急性心肌梗死患者溶栓后内皮损伤与神经肽 Y、一氧化氮、超氧化物歧化酶、丙二醛的关系. 临床心血管病杂志 , 2007 , 23(2) : 108-110.
 [8] Ribas GS ,Vargas CR ,Wajner M. L-carnitine supplementation as a potential antioxidant therapy for inherited neurometabolic disorders. Gene , 2014 , 533(2) : 469-476.
 [9] 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(1-2) : 227-234.
 [10] Colonna P ,Iliceto S. Myocardial infarction and left ventricular remodeling: results of the CEDIM trial. Am Heart J , 2000 , 139 (2 Pt 3) : S124-S130.
 [11] Ye N ,Liu S ,Lin Y , et al. Protective effects of intraperitoneal injection of TAT-SOD against focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. Life Sci , 2011 , 89(23) : 868-874.
 [12] Amir S ,Hartvigsen K , Gonen A , et al. Peptide mimotopes of malondialdehyde epitopes for clinical applications in cardiovascular disease. J Lipid Res , 2012 , 53(7) : 1316-1326.
 [13] Tarantini G ,Scrutinio D , Bruzzi P , et al. Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction. A randomized controlled trial. Cardiology , 2006 , 106 (4) : 215-223.

(收稿日期: 2016-01-23)

· 消息 ·

全程管理促心血管拐点事件下降早日到来

5 月 27 日下午 推动 ACS 患者全程管理理念的战略合作签署仪式在第十届心脏病论坛上海世博中心举行。

参加签署仪式的专家代表和企业代表有中华医学会心血管病分会主任委员、中国心血管健康联盟主席葛均波院士 中国心血管健康联盟副主席、心血管健康(苏州工业园区) 研究院院长霍勇教授 中国心血管健康联盟副秘书长曾文明先生 深圳信立泰药业股份有限公司总经理叶宇翔先生、副总经理赵松萍女士和市场总监邢立刚先生。

目前中国心血管界规模最大、影响力最广的公益性合作平台——中国心血管健康联盟携手深圳信立泰药业股份有限公司 将共同打造集 ACS 诊疗、预防、随访为一体的全程关爱项目——“心”系基层、“心”守护、全“心”关爱三大项目。

葛均波院士出席仪式并致辞指出“心血管疾病的防治是一个重大的公共卫生问题。ACS 作为心血管疾病的急危重症 缩短其救治时间 提高其诊疗水平是我国目前迫切需要解决的问题。对 ACS 患者进行全程管理是提高 ACS 患者诊疗水平 缩短 ACS 患者救治时间的有效措施 我们需要从供给侧整合资源来共同推动中国 ACS 患者的全程管理水平 全程关爱 ACS 患者 真正帮助实现中国心血管事件拐点下降早日到来!”

曾文明先生在发布会介绍“心”系基层——基层心血管

防治能力建设项目 即通过针对中国基层医院 ACS 诊疗现状开展短期 PCI 交流培训 并积极推动胸痛中心的建设 实现基层医院帮扶 全面提升基层医院的心血管防治能力; “心”守护——中国心血管青年医师高血压研究基金项目 即通过提高中青年心血管医生在高血压方面的科研水平 培养我国心血管防治的中坚力量; 全“心”关爱——ACS 全程关爱慈善捐赠项目 除对 ACS 患者的院前急救、院中治疗和院外危险因素的关键用药进行爱心捐赠外还将针对 ACS 患者的规范化用药开展诊疗培训以期帮助提高 ACS 患者的全程管理水平。

霍勇教授说“中国心血管健康联盟作为一个平台 希望与企业形成战略合作伙伴 在政府的领导下围绕政府的政策、行业发展趋势以及企业的业务发展方向形成合力共同推动心血管防治事业。其中基层心血管防治能力是核心阵地 中国心血管健康联盟和信立泰药业结成战略合作共同推动基层心血管防治能力的提升 帮助实现分级诊疗”。

赵松萍女士向媒体介绍了信立泰公司推动医药科技发展、创新打造科学系统的预防和治疗体系的战略方向和举措。叶宇翔先生强调 未来信立泰会继续发挥其在心血管领域的优势 围绕抗凝、抗血小板、PCI 等开拓更多的优质优价产品和服务 不断拓宽在心血管的服务范围 进而更好地服务中国的心血管疾病患者。