

左旋卡尼汀对急性心肌梗死急诊经皮冠状动脉介入治疗患者炎症反应的作用

李亚萍 郭丽君 高炜 张福春

[中图分类号] R542.22 [文献标识码] A [文章编号] 1001-9057(2007)09-0608-03

[摘要] 目的 探讨急性心肌梗死(AMI)急诊经皮冠状动脉介入治疗(PCI)患者时左旋卡尼汀(L-CN)对炎症因子的影响。方法 发病12小时内ST段抬高AMI接受PCI的患者42例,随机分为L-CN治疗组(22例)和非治疗组(20例),再选择健康者作为对照组(22例);于PCI术前和术后第1、2、3、7天取静脉血,测定血清超敏C反应蛋白(hsCRP)和白细胞介素-6(IL-6)含量。结果 PCI术前AMI患者的hsCRP和IL-6水平较对照组明显增高($P < 0.01$);术后hsCRP和IL-6水平进一步升高,明显高于术前(P 均 < 0.01);L-CN治疗组PCI术后hsCRP、IL-6的各时间段总和以及峰值浓度明显低于非治疗组($P < 0.01$ 或 < 0.05);IL-6与hsCRP水平呈显著正相关($P < 0.01$)。结论 AMI患者行急诊PCI治疗可加重体内炎症反应,L-CN能降低PCI术后炎症因子的水平,提示L-CN可能减轻心肌再灌注治疗后的炎症反应。

[关键词] 急性心肌梗死; 急诊经皮冠状动脉介入治疗; 炎症; 左旋卡尼汀

The influences of L-carnitine on inflammatory response induced by undergoing primary percutaneous coronary interventional therapy in patients with acute myocardial infarction Li Yaping, GUO Lijun, GAO Wei, et al. Department Cardiology, Peking University Third Hospital, No. 49N orth Garden Road Haidian District 100083 Beijing, China

[Abstract] **Objective** To observe the influences of L-carnitine (L-CN) treatment on inflammatory response induced by primary percutaneous coronary interventional therapy (PCI) in patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** 42 patients with ST elevation AMI underwent primary PCI within 12 hours of symptom onset. These 42 patients were randomly divided into two groups: the L-CN treated group ($n = 22$) and non-treated group ($n = 20$). Another healthy volunteers were enrolled as controls ($n = 22$). Blood samples were collected before PCI and at the 1st, 2nd, 3rd and 7th day after PCI. Plasma high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) levels and interleukin-6 (IL-6) levels were measured. **Result** Plasma hs-CRP and IL-6 in L-CN treated group and non-treated group were significantly higher than those in controls before PCI ($P < 0.01$). Compared with pre-PCI level, the plasma hs-CRP and IL-6 concentration significantly increased after PCI ($P < 0.01$). The sum of concentrations at different periods and the peak of hs-CRP and IL-6 in the L-CN treated group were significantly lower than those in the patients non-treated group after PCI ($P < 0.01$ and < 0.05). Positive correlations were found between the plasma hs-CRP and IL-6 ($P < 0.01$), and the IL-6 level and troponin T (TnT) peak level ($P < 0.01$). **Conclusion** The results suggest that primary PCI in patients with AMI may push a systemic inflammatory response. The treatment of L-CN could decrease the plasma levels of inflammatory cytokines and therefore might reduce the inflammation induced by ischemia/reperfusion injury.

[Key words] Acute Myocardial Infarction; Primary PCI; Inflammation; L-Carnitine

急性心肌梗死(AMI)经皮冠状动脉介入(PCI)治疗可加重炎症反应程度,提示炎症反应可能与心肌缺血再灌注损伤的发病有关^[1,2]。左旋卡尼汀(L-CN,雷卡)是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,改善缺血心肌的能量代谢^[1,3]。本研究分析了AMI接受急诊PCI治疗患者的临床资料,评价L-CN对炎症反应程度的影响。

对象与方法

1. 对象: 2004年8月~2005年1月北京大学第三医院发病12小时内接受急诊PCI治疗的ST段抬高型AMI患者42例,随机分为两个治疗组。(1)L-CN治疗组: 22例,男15例,女7例,年龄41~85岁,平均年龄63.82岁 \pm 12.91岁,前壁心梗12例,下壁和(或)正后壁心梗10例。(2)非治疗组: 20例,男16例,女4例,年龄31~77岁,平均年龄56.85岁 \pm 13.10岁,前

作者单位: 100083北京,北京大学第三医院心内科

通讯作者: 郭丽君, Email: guo_li_jun@sohu.com

壁心梗 11例,下壁和(或)正后壁心梗 9例。(3)对照组:22名为健康志愿者,男 14名,女 8名,年龄 46~73岁,平均年龄 55.55岁±7.82岁。

2 方法

(1)诊断标准:AMI的诊断标准必须至少具备下列三条标准中的两条即可诊断。①缺血性胸痛≥30分钟,休息或含服硝酸甘油不缓解;②心电图相邻的两个胸前导联或两个以上肢体导联 ST段抬高≥0.2mV或新发的左束支传导阻滞(LBBB);③典型的血清肌钙蛋白 T(Tn-T)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)浓度动态变化,其峰值达正常值上限的 2倍以上。

(2)排除标准:①入院时 Killip 心功能分级 ≥III级。②陈旧性心肌梗死时间 <1年;③急、慢性感染;④严重肝肾功能不全;⑤自身免疫性疾病;⑥已明确诊断的肿瘤;⑦近期内有严重创伤或创伤性操作等。

(3)药物和 PCI术治疗:所有患者 PCI术前顿服阿司匹林 300mg 氯吡格雷 300mg 和对症处理;术后均接受标准的心肌梗死二级预防治疗,包括阿司匹林、氯吡格雷、他汀类降脂药、根据临床情况使用 β受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂和硝酸酯类药物等。以标准 Judkins 法行冠脉造影和 PCI治疗^[5]。

(4)L-CN 治疗组在 PCI前 30分钟给予国产 L-CN 5.0g 静脉推注,30分钟注完,继以 0.9%生理盐水 250ml 加 L-CN 5g 以每分钟 50mg 速度,静脉输注,术后每天 L-CN 10.0g 静脉输注,共 3天。非治疗组以同样方法接受同等剂量生理盐水静脉输注。

(5)炎症因子测定:对照组取空腹静脉血,AMI患者于 PCI前 30分钟、治疗后第 1、2、3、7天各取空腹静脉血,注入含 EDTA Na 的试管中混匀,4℃、3000转/分离心分离血浆后,分别采用乳胶抗体法和 ELISA 方法完成 hsCRP 和 IL-6 浓度测定。

3 统计学处理:采用 SPSS 11.5 软体进行统计学分析,计量资料采用均数±标准差(x±s)表示。组间比较用独立样本 t 检验或方差分析;计数资料应用 χ² 检验;相关性分析采用简单线性相关分析法。

结 果

1 一般资料比较:两组患者年龄、性别、既往病史、梗死部位、血管病变、吸烟史和入院时心功能状态等指

标差异无显著性,L-CN 治疗组 CK-MB 峰值明显减低、达峰时间提前,与对照组比较差异有显著性(P<0.05)。见表 1。

2 炎症标志物检测结果比较

(1)PCI术前后血浆 hsCRP 和 IL-6 水平的变化:见表 2 和表 3。PCI术前 AMI 患者的 hsCRP 水平(366±584)mg/L,明显高于对照组(97±80)mg/L(P<0.01),术后前 3 天 hsCRP 水平进一步增高,第 3 天达高峰;血浆 IL-6 浓度的变化与 hsCRP 类似,PCI术前病人组(1902±944)pg/ml 明显高于对照组(331±675)pg/ml(P<0.01),术后 IL-6 水平继续迅速增高,第 2 天达高峰。

表 1 两组患者入院时心功能状态各指标比较(x±s)

项目	治疗组(22例)	非治疗组(20例)
GLU(mm ol/L)	9.21±5.02	9.63±4.81
Cr(mm ol/L)	84.03±21.79	86.25±12.17
CK-MB 峰值(u/L)	205.14±129.49*	285.20±122.78
CK-MB 达峰时间(h)	11.73±2.49†	13.25±2.22
Tn-T 峰值(μg/ml)	3.35±1.47	4.02±3.16

注:与非治疗组比较,*P<0.05

(2)L-CN 对 PCI术后血浆 hsCRP 和 IL-6 水平的影响:治疗组与非治疗术前 hsCRP 值无明显差异;术后各时间段总和 L-CN 治疗组(21.64±27.12)mg/L 明显低于非治疗组(34.90±40.25)mg/L(P<0.01),且 L-CN 治疗组不同时间段 hsCRP 水平比非治疗组均有不同程度的降低,术后第 2 天差异有显著性(P<0.05),见表 2 两组血浆 IL-6 浓度变化类似于 hsCRP,见表 3 患者血浆 hsCRP(2790±3453)mg/L 与 IL-6 水平(33.2±30.91)pg/ml 呈显著正相关(r=0.45,P<0.01)。

(3)炎症因子浓度与肌钙蛋白 T(Tn-T)的关系:L-CN 治疗组血浆中 Tn-T 峰值低于非治疗组,但差异无显著性(P>0.05);AMI患者 Tn-T 浓度与 IL-6 水平呈显著正相关(r=0.22,P<0.01),与 hsCRP 水平呈正相关,但无显著相关性(r=0.13,P>0.05)。

讨 论

急诊 PCI 是治疗 AMI 的有效方法之一。但梗死相关动脉(IRA)成功再通后,即使达 TIMI 3 级血流,仍有超过 25% 患者心肌组织水平的血流并未恢复^[3,4],

表 2 L-CN 治疗组和非治疗组不同时间段 hsCRP 变化比较(mg/L, x±s)

组别	术前半小时	术后第 1 天	术后第 2 天	术后第 3 天	术后第 7 天	术后总和
非治疗组	368±62.29	29.45±32.71	57.89±45.87	60.38±46.20	19.10±21.92	34.90±40.25
治疗组	364±5.64	19.11±27.77	34.85±32.59†	38.41±29.738	13.27±11.32	21.64±27.12*

注:与非治疗组比较,*P<0.05,**P<0.01

表 3 L-CN 治疗组和非治疗组不同时间段 IL-6 变化的比较 (pg/ml $\bar{x} \pm s$)

组别	术前半小时	术后第 1 天	术后第 2 天	术后第 3 天	术后第 7 天	术后总和
非治疗组	18.93 ± 9.53	58.12 ± 61.81	65.04 ± 38.54	44.03 ± 26.29	20.21 ± 14.30	40.39 ± 38.00
治疗组	19.11 ± 9.63	30.03 ± 29.25	39.24 ± 20.31*	29.34 ± 19.39	14.87 ± 7.56	26.30 ± 19.93*

注: 与非治疗组比较, * $P < 0.01$

即所谓无复流现象 (no-reflow)^[5], 有 no-reflow 表现的病人临床预后较差, 术后 30 天总死亡率约为 6% ~ 8%^[6,7]。No-reflow 现象产生机制尚不清楚, 炎症反应、心肌能量代谢障碍可能发挥了重要的作用。

IL-6 是一种多功能的细胞因子, 从血栓、细胞粘附和过氧化损伤多个侧面参与心肌缺血/再灌注损伤过程; 它也是肝脏细胞合成急性期炎症反应标志物—CRP 的主要刺激物^[8], CRP 可进一步促进内皮细胞表达 CAM-1, 介导单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 的作用, 同时还能结合和激活补体, 下调一氧化氮合酶的表达和活性等。研究发现, 在急性冠脉综合症的患者中, IL-6 水平升高是死亡率的独立预测因素^[9]; 对有 IL-6 升高的患者进行早期干预性治疗可使第一年死亡的相对风险降低 65%。Frederick 等^[10] 在一个 1350 于研究中发现血清 CRP 水平在冠心病患者中是正常人的 2 倍, AMI 患者是正常人的 4 倍。本研究发现, AMI 在发病早期血浆 hsCRP 和 IL-6 浓度就已增高, PCI 术后进一步增高, 提示 AMI 缺血和再灌注期间存在炎症反应, PCI 有加重 AMI 后炎症反应的作用; 从 hsCRP 和 IL-6 达峰时间上可证实促炎细胞因子先于非特异炎症标志物, 前者促进了后者的合成和释放; hsCRP 和 IL-6 之间存在着显著相关性也证实了这一观点。

心肌的能量 60% ~ 80% 来源于脂肪酸氧化, L-CN 是脂肪酸代谢的必需辅助因子。在缺血缺氧时, 心肌组织中的卡尼汀快速消耗, 使脂肪酸氧化障碍, 导致胞质中长链脂肪酰 CoA 堆积, 抑制线粒体内膜腺苷转位酶的活性, 使线粒体氧化磷酸化过程受阻, ATP 产量减低, 同时无氧糖酵解增加, 造成心肌能量代谢障碍, 心肌功能受损。补充外源性 L-CN 可使缺血心肌能量代谢从无氧糖酵解转向脂肪酸氧化, 提高 ATP 的水平, 改善心肌能量代谢^[1,2], 同时通过调节丙酮酸氧化使葡萄糖氧化增加, 减少酸性物质的储留, 间接地使心肌受损减轻, 白细胞浸润减少, 炎症损伤减轻; L-CN 还能减少脂肪酸代谢产物在心肌细胞膜内的堆积, 减轻细胞毒性作用, 保护缺血心肌。CEMID 临床试验^[11] 结果提示, AMI 患者早期长期接受大剂量 L-CN (6.0~9.0 g/d) 治疗, 可明显改善心肌梗死后的心功能, 降低死亡率, 缩小梗死面积。马兰香等^[12] 人的实验研究发现心肌再灌注早期给予 L-CN, 可明显缩小家兔心肌缺血/再灌注过程中的心肌梗死面积, 降低细胞凋亡指数

和心肌组织中游离脂肪酸的含量, 改善再灌注后心肌收缩和舒张功能。本研究发现, 对 AMI 患者在 PCI 治疗前后给 L-CN 治疗, 治疗组血浆 hsCRP 和 IL-6 峰浓度明显低于非治疗组, 提示 L-CN 能明显减轻再灌注损伤后的炎症因子水平; 治疗组的 CK-MB 峰值明显低于非治疗组, 达峰时间较非治疗组明显提前, 提示 L-CN 能改善缺血心肌的再灌注损伤程度, 缩小梗死面积; Tn-T 与 IL-6 水平之间存在显著正相关, 说明炎症反应的程度可反映心肌破坏的程度, 再次显示 L-CN 通过改善缺血心肌的能量代谢、减轻 AMI 再灌注损伤的炎症反应, 发挥保护缺血心肌的作用。

炎症反应参与或启动了 AMI 的发病, 再灌注治疗有加重炎症反应的作用, 急诊 PCI 术前术后应用 L-CN 能降低 PCI 术后炎症因子的水平, 提示 L-CN 可能减轻心肌再灌注治疗后的炎症反应。

参 考 文 献

- [1] Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 31-36.
- [2] Carvajal K, Moreno-Sanchez R. Heart metabolic disturbances in cardiovascular diseases. *Arch Med Res* 2003; 34: 89-99.
- [3] Sakuma T, Leong PH, Fisher NG, et al. Further insights into the no-reflow phenomenon after primary angioplasty in acute myocardial infarction: the role of microthrombolytic. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 15-21.
- [4] Tanaka A, Kawarabayashi T, Nishibori Y, et al. No-reflow phenomenon and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105: 2148-2152.
- [5] Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation* 2002; 105: 656-662.
- [6] Yip HK, Wu CJ, Chang HW, et al. Impact of tirofiban on angiographic morphologic features of high-burden thrombus formation during direct percutaneous coronary intervention and short-term outcomes. *Chest* 2003; 124: 962-968.
- [7] Yip HK, Chen MC, Chang HW, et al. Angiographic morphologic features of infarct-related arteries and timely reperfusion in acute myocardial infarction: predictors of slow-flow and no-flow phenomenon. *Chest* 2002; 122: 1322-1332.
- [8] Abu SM, Shamsuzzaman M, Kolaj W, Innick J, Paok, Lanfranchi J, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105: 2462-2464.
- [9] Lindmark E, Dideholm E, Wallentin L, et al. Relationship between interleukin-6 and mortality in an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA* 2001; 286: 2107-2112.
- [10] Frederick V. L. Markers of inflammation as predictors in cardiovascular disease. *Clin Chem Acta* 2000; 293: 31-52.
- [11] Colonna P, Illiceto S. Myocardial infarction and left ventricular remodeling: result of the CEMID trial. *Camitine E. Ecocardiografia Digitalizzata In-farto Miocardico Am Heart J* 2000; 139 (Suppl 2): S124-130.
- [12] 马兰香, 贾国良, 赵新国, 等. 左旋卡尼汀对家兔缺血/再灌注心肌细胞死亡及心脏功能的影响. *现代医学*, 2004, 32: 18-21.

(收稿日期: 2006-11-28)

(本文编辑: 李庆宪)