

• 临床研究 •

左卡尼汀对行 PCI 术的糖尿病患者 心肌保护作用的研究

林 丛, 王品晓, 李继武, 官学强

[摘要] 目的 探讨冠心病(CHD)合并 2 型糖尿病(T2DM)患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术前给予左卡尼汀(L-CN)对心肌损伤的保护作用。方法 拟诊 CHD 合并 T2DM 并计划行冠状动脉造影的 60 例患者,随机分为两组,治疗组术前在标准治疗的基础上给予静脉滴注 L-CN,对照组仅给予标准基础治疗。造影结果不适合行 PCI 治疗的病人被剔除,最终治疗组入选 26 例,对照组入选 20 例。所有患者术前及术后第 24 小时、1 周测定心肌钙蛋白 I(cTnI)和高敏 CRP(hs-CRP)。结果 总共 46 例患者 PCI 术后 24 小时和 1 周 cTnI 和 hs-CRP 均明显上升($P < 0.01$);但治疗组患者在术后 24 小时及术后 1 周血浆 cTnI 和 hs-CRP 水平均较对照组为低($P < 0.05$, $P < 0.01$);直线相关分析显示,PCI 术后 24 小时两组 cTnI 和 hs-CRP 水平显著正相关($r = 0.75$, $P < 0.01$)。结论 合并 2 型糖尿病的冠心病患者 PCI 治疗术后炎症反应和心肌损伤较为明显,PCI 术前给予左卡尼汀可显著降低手术所致的心肌损伤,PCI 引起的心肌坏死很可能与其触发的炎症反应有直接关系。

[关键词] 左卡尼汀;糖尿病;冠心病;经皮冠状动脉介入治疗;超敏 C 反应蛋白;肌钙蛋白 I

中图分类号: R54; R578.1 文献标识码: A 文章编号: 1009-816X(2012)04-0286-04

DOI: 10.3969/j.issn.1009-816X.2012.04.09

Study of Protective Effect of L-carnitine on Myocardial Injury Following Percutaneous Coronary Intervention in Diabetic and Coronary Heart Disease Patiens. LIN Cong, WANG Pin-xiao, LI Ji-wu, et al. Department of Cardiology, The second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang 325000, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the effect of pre percutaneous coronary intervention(PCI) administration of L-carnitine on myocardial injury in coronary heart disease patients with diabetes. **Methods** 60 patients with diabetes and suspicious coronary heart disease who were successively recruited and planed to undergo coronary angiography in our hospital from January, 2009 to October, 2011 were randomly assigned into two groups, which included A group treated with L-carnitine on the basis of standrard therapy prior to intervention and the B group treated with only standrard therapy. Those who hadn't underwent PCI for some reasons were excluded. Finally, 46 patients were enrolled in this study, which included the L-carnitine group(26 patients) and the control group(20 patients). In all of the patients, cTnI and hs-CRP level were messured before PCI and also 24 hours and one week after PCI. **Results** The cTnI and the hs-CRP level in the total patients were significantly increased 24 hours and 1 week after PCI($P < 0.01$); The cTnI and the hs-CRP level 24 hours and 1 week after procedural in the therapy group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). By using linear correlation analysis, it showed that the cTnI and the hs-CRP levels in both groups 24 hours after PCI were positively correlated significantly($r = 0.75$, $P < 0.01$). **Conclusions** The inflammation and myocardial necrocytosis are evident in diabetic with CHD patients after PCI; Pre-procedual L-carnitine administration significantly reduces PCI-induced myocardial injury in diabetic with CHD patients; It may be concluded that one of the reasons of myocardial necrocytosis caused by PCI has much to do with the inflammation.

[Key words] L-carnitine; Diabetes; Coronary heart disease; Percutaneous coronary intervention; High sensitive- C reaction protein; Cardiac Troponin I

基金项目: 浙江省温州市科技局科技计划项目(编号: Y20090200)

作者单位: 325000 浙江省温州医学院附属第二医院心内科

作者简介: 林丛(1974), 副主任医师

2 型糖尿病(T2DM)是冠心病(CHD)的一个独立危险因子,近年来更是将 T2DM 作为 CHD 的等危症。临床实践发现,经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后血浆中提示炎症反应的某些指标和心肌坏死标记物水

平有上升趋势,且提示预后不良。T2DM病人冠状动脉造影往往显示病变复杂程度高,PCI手术难度大,因此更容易导致和手术相关的炎症损伤和心肌坏死。左卡尼汀(L-CN)是哺乳动物能量代谢中重要的体内天然物质,是近年来倍受重视的能量代谢药物。它能促进脂肪酸的氧化,改善细胞的能量代谢,调节心肌糖、脂代谢,从而提高心肌效率,临床已较多用于心力衰竭、心肌梗死、心绞痛以及X综合征^[1]的治疗。本文通过对准备行冠心病介入治疗的合并T2DM的CHD病人术前常规给予L-CN静脉滴注,术前术后在规定时间内检测血浆cTnI,hs-CRP的动态变化,旨在探讨PCI治疗对合并T2DM的CHD病人造成的心肌损害以及L-CN对该类病人的心肌保护作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料:入选对象为2009年1月至2011年10月在我科住院时拟诊为CHD同时合并有T2DM并准备行冠状动脉造影的患者,T2DM诊断采用世界卫生组织(WHO)糖尿病专家委员会1999年提出的标准和2005年美国糖尿病学会糖尿病诊疗标准:患者有临床症状则以OGTT口服葡萄糖后任一时点(0.5、1、2、3h)血糖水平 ≥ 11.1 mmol/L作为糖尿病诊断标准;没有糖尿病症状者,次日再重复一次OGTT测定取两次测定的平均值为判断值, ≥ 11.1 mmol/L为糖尿病。经临床检查排除有下列情况之一者:已知有PCI禁忌证者,PCI术前cTnI > 0.4 ng/ml和hs-CRP > 3 mg/L,对阿司匹林和氯吡格雷禁忌,有严重肝、肾功能不全和肿瘤晚期,妊娠和哺乳期妇女,2周内有脑血管意外、心肌梗死、感染、外伤、肺栓塞、手术等应激状态存在,甲状腺功能减退,过敏体质/对多种药物过敏者。

1.2 方法:

1.2.1 治疗方法:把所有连续入选的60例病人随机分为治疗组和对照组。治疗组术前在标准治疗的基础上给予L-CN3克加入0.9%氯化钠注射液250mL静脉滴注,2~3小时内滴完,每日1次,4天为1疗程。对照组除未用L-CN静脉滴注外,其余方法与治疗组均相同。造影结果不适合行PCI治疗的患者被剔除,最终治疗组共入选26例,对照组共入选20例。两组患者基础临床资料比较见表1。所有患者均成功进行冠状动脉造影,影像学特征描述都采用ACC/AHA的标准,两组患者基础冠状动脉影像学特点见表2。

表1 治疗组与对照组基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

项 目	治疗组(n=26)	对照组(n=20)
年龄(岁)	55.6 \pm 12.39	50.67 \pm 11.45
性别[男/女(例)]	16/10	12/8
肾功能不全[例(%)]	3(11.54)	2(10.00)
吸烟[例(%)]	17(65.38)*	7(35.00)
高血压[例(%)]	13(50.00)	8(40.00)
BMI(kg/m ²)	27.92 \pm 2.75**	23.83 \pm 2.75
FBG(mmol/L)	8.34 \pm 2.13	8.19 \pm 1.75
TC(mmol/L)	5.29 \pm 0.58	5.39 \pm 0.92
TG(mmol/L)	1.53 \pm 0.36	1.70 \pm 0.46
LDL-C(mmol/L)	3.14 \pm 0.56	2.90 \pm 0.49
HDL-C(mmol/L)	1.45 \pm 0.34	1.54 \pm 0.39
心梗病史[例(%)]	3(11.54)	2(10.00)
收缩压(mmHg)	140.22 \pm 13.52	135.32 \pm 13.54
舒张压(mmHg)	77.58 \pm 11.23	79.98 \pm 12.71
用药情况[例(%)]		
β受体阻滞剂	24(92.31)	16(80.00)
钙通道拮抗剂	16(61.54)	11(55.00)
阿司匹林	26(100.00)	20(100.00)
氯吡格雷	26(100.00)	20(100.00)
胰岛素	13(50.00)	7(35.00)
他汀类	26(100.00)	20(100.00)
ACEI/ARB	23(88.46)	18(90.00)

注:与对照组比较* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。BMI:体质指数,FBG:空腹血糖,PC:总胆固醇,TG:甘油三酯,LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇,HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇,ACEI:血管紧张素转换酶抑制剂,ARB:血管紧张素II受体拮抗剂。

表2 两组冠状动脉造影特点[例(%)]

项 目	治疗组(26)	对照组(20)
冠状动脉积分(CAS)	18.53 \pm 6.36	16.58 \pm 7.22
病变类型		
A+B1	10(38.46)*	14(70.00)
B2+C	16(62.54)	6(30.00)
受累冠状动脉分布		
左主干	3(11.54)	2(10.00)
左前降支	14(53.85)	13(65.00)
回旋支	12(46.15)	11(55.00)
右冠状动脉	12(46.15)	8(40.00)
对角支	10(38.16)	5(25.00)
病变血管数量		
1支血管	9(34.62)	7(35.00)
2支血管	9(34.62)	7(35.00)
3支血管	8(30.77)	6(30.00)

注:与对照组比较* $P < 0.05$

1.2.2 手术过程:PCI采用标准化程序,常规经桡动

脉穿刺途径,术前常规顿服 300mg 氯吡格雷,然后每天口服 75mg,阿司匹林每天 100mg 长期口服。术中给予普通肝素静脉推注(100IU/kg),每超过 1 小时追加 1000IU 肝素,术前及术后 1 小时、出院前常规记录 12 导联心电图,PCI 术中及术后 24 小时持续进行心电图、血压、氧饱和度监测,同时记录可能出现的临床事件。对所有至少有一根主要冠状动脉狭窄超过 70% 或 50~70% 狭窄同时合并有心肌缺血客观依据的病人常规植入雷帕霉素药物支架。在决定置入支架前,于冠状动脉内注射硝酸甘油 100~200ug,然后按照给予硝酸甘油后的血管直径,以支架与血管直径 1:1 的原则选择相应大小的支架。记录总的扩张时间,最大扩张压力,和植入支架个数。PCI 过程中出现的内膜夹层,血栓,急性血管闭塞,无复流,血管痉挛等并发症情况将被及时记录和评估,术后常规低分子肝素抗凝 3 天。成功的 PCI 标准参照 AHA/ACC 制定的指南界定,具体如下:(1) 没有住院期间并发症;(2) 管腔残余狭窄 < 30%;(3) 术后临床缺血相关证据完全改善。

1.2.3 标本采集及检测:所有实验患者 PCI 术前及术后 24 小时、1 周晨采集外周静脉血,避免反复穿刺。各取 5ml 分别置于无菌带塞不抗凝的试管中,4℃ 3000r/min 离心 10min,分离出血清,分别保存于 -70℃ 冰箱备用。cTnI 采用微粒子免疫化学发光法检测。仪器为美国贝克曼公司 ACCESS 自动免疫化学发光测定系统,试剂为配套试剂。该法灵敏度为 0.01ng/ml,变异系数(CV) < 6.4%,检测时间 20min。hs-CRP 的水平采用免疫散射比浊法,分析采用 AR-RAY-360 特定蛋白分析仪(BECKMAN 公司)及原装配

表 4 两组术前、术后血清 cTnI 和 hs-CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

项 目	治疗组(n= 26)				对照组(n= 20)					
	术前	术后 24h	术后 1 周	F 值	P 值	术前	术后 24h	术后 1 周	F 值	P 值
cTnI(ng/ml)	0.22±0.10	0.64±0.54 ^{△*}	0.45±0.33 ^{△*}	18.79	< 0.01	0.20±0.11	1.01±0.68*	0.68±0.42*	35.18	< 0.01
hs-CRP(mg/L)	2.26±0.59	6.10±2.16 ^{△△*}	4.06±1.60 ^{△△*}	93.21	< 0.01	2.34±0.53	8.50±1.42*	5.34±1.39*	264.08	< 0.01

注:与对照组比较[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$;与上一时间点比较* $P < 0.01$

2.3 两组术后 24 小时 cTnI 和 hs-CRP 相关性分析:对术后 24 小时两组总的 cTnI 和 hs-CRP 的变化进行直线相关分析,结果显示呈正相关($r = 0.75, P < 0.01$)。对两变量进行回归系数的方差分析, $F = 57.22, P < 0.05$,差异有统计学意义,回归方程有意义,建立回归方程为: $Y = -0.72 + 0.21X$ 。对相关系数(r)和回归系数(b)进行 t 检验, $t = 7.56, P < 0.01$ 。

2.4 不良反应观察:住院期间治疗组全程应用 L-CN 中未出现明显不良反应事件,无因不能耐受而出现停

套试剂。

1.3 统计学处理:所有数据均经 SPSS11.5 版软件包进行统计学处理。计数资料以例数表示,显著性检验用卡方检验或 Fisher 精确概率法直接计算概率;计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,同组内不同时间点比较采用方差分析,组间比较用 LSD 法和 S-N-K 法;两变量的相关分析采用直线相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 PCI 手术结果:所有患者均成功进行 PCI。两组在植入支架数目、球囊扩张总时间、球囊最大扩张压力以及 PCI 手术的并发症等比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 3 两组手术操作及并发症

项 目	治疗组(n= 26)	对照组(n= 20)
支架数目(个)	1.62±0.54	1.80±0.85
总扩张时间(s)	15.92±8.53	16.13±5.55
最大扩张压(atm)	13.74±3.76	14.05±3.07
TIMI 血流 ≤ 2, [例(%)]	2(7.69)	1(5.00)
TIMI 血流 = 3, [例(%)]	24(92.31)	19(95.00)
并发症, [例(%)]		
边支闭塞	2(7.69)	1(5.00)
冠状动脉夹层	1(3.85)	1(5.00)
无复流	0(0.00)	1(5.00)
冠状动脉痉挛	0(0.00)	1(5.00)

2.2 两组各时间段血清 cTnI 和 hs-CRP 水平变化比较:见表 4。

药现象。治疗前后血、尿常规,肝、肾功能未见明显异常变化。

3 讨论

近几年来,与 PCI 相关的炎症反应研究逐渐成为热点。动物研究发现:心肌缺血再灌注后,心肌组织及血清中具有清除自由基作用的 SOD 活性降低,脂质过氧化终产物 MDA 含量增高。而 PCI 术中球囊的反复扩张和支架挤压通过触发包括 NO 在内的多种

活性氧(ROS)产生,而ROS和中性粒细胞在组织再灌注损伤中扮演重要角色,它们和补体系统、巨噬细胞、淋巴细胞、内皮细胞等相互作用使得血管内发生系统性的炎症反应和广泛的组织损伤^[2]。ROS的产生使得细胞内氧大量被消耗,ATP分解成次黄嘌呤和尿酸,以及大量分叶核细胞渗透到损伤组织,炎症反应逐渐扩大,导致心肌坏死、组织水肿、微循环灌注障碍等组织病理损伤^[3]。而T2DM跟非T2DM病人相比,冠状动脉斑块内溃疡和血栓的发生率均明显升高,T2DM冠状动脉斑块有着更大的脂质池和炎症因子浸润,因此也就更容易在球囊和支架的扩张释放过程中发生破裂,进一步加重炎性细胞活性。本文中也发现在PCI术后24小时和术后1周hs-CRP均较术前明显上升($P < 0.01$),提示冠状动脉介入手术触发了机体的炎症反应。

PCI触发了炎症反应,而炎症反应增强和炎性细胞因子激活与PCI术后并发症的发生密切相关。大量证据表明,炎症与斑块破裂、血栓形成和再狭窄的形成有密切关系,而后三者是决定PCI愈后的重要因素。在再灌注过程中,过氧化氢、羟基、超氧化物和一氧化氮大量产生,而这一系列物质的产生已被证实与PCI术后心肌坏死的发生和不良预后有关。而CRP水平升高者出院后发生心脏事件的危险性将增加3.16倍,且与PCI术后高危冠状动脉事件有独立的相关性^[4]。本文在对PCI术后24小时升高的cTnI和hs-CRP相关性分析中我们发现两者关系为正相关。这提示PCI手术引起心肌坏死的原因很可能与其触发的炎症反应有直接关系。

在本文中治疗组无论是术后24小时还是术后1周cTnI均较对照组明显降低,同样,术后两个时间点hs-CRP也较对照组显著性降低,而在术前两组对比cTnI和hs-CRP都未有统计学差异,这提示左卡尼汀对行PCI的合并T2DM的CHD患者能减少心肌坏死,抑制炎症反应,从而保护PCI手术中受损的心肌。基础研究发现脂肪的氧化需要卡尼汀的参与,心肌内卡尼汀缺乏可引起能量代谢障碍,游离脂肪酸、脂肪酸代谢产物堆积,导致血管内皮细胞损伤。T2DM患者心肌对葡萄糖摄取和利用减少,故更依赖脂肪的氧化来供应能量,在T2DM合并CHD时冠状动脉缺血缺氧,更易加重心肌内卡尼汀缺乏^[5]。Irat等^[6]发现T2DM的病人心肌和血浆L-CN水平减少,补充足量L-CN可以降低乙酰-CoA和辅酶A的比值,使心脏从

无氧酵解为主重新回到以脂肪酸氧化为主,使心肌能量代谢得以恢复;另外在T2DM患者中,已有大量证据证实L-CN可以降低血浆胰岛素水平,改善胰岛素抵抗^[7-9]。曲海军等^[10]还发现补充外源性L-CN能显著增强机体SOD、GSH-Px、CAT抗氧化酶的活性,增强氧自由基的清除能力,因此对PCI术后的心肌细胞具有保护作用。

正是鉴于L-CN具有以上代谢和生理方面的作用,本文在合并T2DM的CHD患者行PCI治疗前给予L-CN能够减轻手术诱发的炎症反应和心肌坏死。同时,研究中发现使用L-CN是安全的,未出现药物相关的副作用。国内目前对于PCI术前静脉应用L-CN的研究甚少,而专门针对合并糖尿病这一重要人群的研究还未见报道,因此,研究合并T2DM的CHD患者PCI术前静脉滴注L-CN的疗效及安全性对临床有重要的指导意义,并拓展了L-CN的临床用药范围。

参考文献

- [1] 赵江龙,高大中,刘东,等.左卡尼汀提高心脏X综合征患者的运动耐量[J].中国医院药学杂志,2010,30(17):1460-1463.
- [2] Filiz K, Emel A, Ayten SY, et al. Suppression of angioplasty-related inflammation by pre-procedural treatment with trimetazidine[J]. Tohoku Exp Med, 2006, 208(3):203-212.
- [3] Kanko M, Maral H, Akbas, M H, et al. Protective effects of clopidogrel on oxidant damage in a rat model of acute ischemia[J]. Tohoku J Exp Med, 2005, 205(2):133-139.
- [4] Almagor M, Keren A, Banai S, et al. Increased C-reactive protein level after coronary stent implantation in patients with stable coronary artery disease[J]. Am Heart J, 2003, 145(2):248-253.
- [5] 黄静雯,张治宇,倪琴,等.雷卡对老年糖尿病合并冠心病患者血浆肉碱浓度及游离脂肪酸的影响[J].同济大学学报,2007,28(2):79-80.
- [6] Irat AM, Aktan F, Ozansoy G, et al. Effects of L-carnitine treatment on oxidant/antioxidant state and vascular reactivity of strep tozotocin-diabetic rat aorta[J]. J Pharm Pharmacol, 2003, 55(10):1389-1395.
- [7] Molino A, Casano A, Conte C, et al. Caloric restriction and L-carnitine administration improves insulin sensitivity in patients with impaired glucose metabolism[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2010, 34(3):295-299.
- [8] Zhang Z, Zhao M, Li Q, et al. Acetyl-L-carnitine inhibits TNF-alpha-induced insulin resistance via AMPK pathway in rat skeletal muscle cells[J]. FEBS letters, 2009, 583(2):470-474.
- [9] Ruggenenti P, Cattaneo D, Loriga G, et al. Ameliorating hypertension and insulin resistance in subjects at increased cardiovascular risk: effects of acetyl-L-carnitine therapy[J]. Hypertension, 2009, 54(3):567-574.
- [10] 曲海军,荆凡波,曹玉,等.左卡尼汀注射液对冠心病PCI术后患者心肌保护的抗氧化作用研究[J].中国药房,2010,24:2250-2252.

(收稿日期:2012-1-18)