

# 左-卡尼汀对急性脑梗死患者血浆基质金属蛋白酶的影响

蔡鸿, 易韦, 李玫, 瞿浩

**摘要:** [目的] 观察急性脑梗死患者, 静脉滴注不同剂量的左-卡尼汀对血浆基质金属蛋白酶 (MMPs) 的影响。[方法] 157 例起病 6~24 h 的急性脑梗死患者按入院时间序贯分为 3 组, 治疗 1 组每日静脉滴注左-卡尼汀 6 g, 连续 14 d; 治疗 2 组每日静脉滴注左-卡尼汀 3 g, 连续 14 d; 对照组除不用左-卡尼汀外, 其他治疗条件同前两组; 入院时和入院后 14 d, 对所有患者进行神经功能缺损评分 (用斯堪的那维亚卒中量表) 和意识障碍评分 (用 Glasgow-Pittsburgh 量表)。[结果] ① 治疗 1 组患者血浆 MMP-2 在入院后 3 d 到 14 d 明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 其中在入院后 3 d 明显低于治疗 2 组 ( $P < 0.05$ ); 治疗 1 组患者血浆 MMP-9 从入院后 3 d 到 14 d 明显低于对照组和治疗 2 组 ( $P < 0.05$ )。② 两组治疗 14 d 后神经功能缺损评分和意识障碍评分差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。[结论] 左-卡尼汀可能通过降低脑缺血后血浆基质金属蛋白酶水平, 对急性脑梗死患者有潜在的较好的神经保护作用。

**关键词:** 脑梗死, 急性; 左-卡尼汀; 基质金属蛋白酶; 神经保护

## THE EFFECT OF LEVOCARNITINE FOR PLASMATIC MATRIX METALLOPROTEINASES (MMPS) ON ACUTE CEREBRAL INFARCT PATIENTS CAI Hong, YI Wei, LI Mei, et al. Department of Neurology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, China

**Abstract:** [Objective] To investigate the effect of levocarnitine for plasmatic matrix metalloproteinases (MMPS) on acute cerebral infarct patients, and analyze the possible mechanism of action of levocarnitine in preventing and treating cerebral infarct disease. [Methods] 157 cases with acute cerebral infarct were randomly allocated into three groups: test group 1 ( $n = 53$ ), 6 g/d L-carnitine was administered for intravenous drip and test group 2 ( $n = 52$ ), 3g/d L-carnitine was administered for intravenous drip. The treatment for both groups was a fourteen-day course of one dose per day; The control group ( $n = 52$ ) got the same treatment with the L-carnitine group except 5% glucose-normal saline was administered instead of L-carnitine. The Scale of Clinical Neurological Deficit (scandinavian stroke scale, SSS) and Judgment Criteria of Conscious Disturbance (Glasgow-Pittsburgh coma scale, G-Pcs) were assessed on the first day and the 14th day in the hospital, respectively. [Results] ① Since the third to 14 days in hospital, the plasmatic level of MMP-2 in test group 1 were significant lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ), especially significant lower than that in test group 2 on the third day in hospital ( $P < 0.05$ ); ② From the third to 14th days in hospital, the plasmatic level of MMP-9 in test group 1 were significant lower than that in test group 2 and the control group ( $P < 0.05$ ); ③ The Scale of Clinical Neurological Deficit and Judgment Criteria of Conscious Disturbance had no significant among the three groups ( $P > 0.05$ ). [Conclusion] The results demonstrated that levocarnitine has a potent neuroprotective effect for acute cerebral infarct disease, and it may reduce the plasmatic level of MMPS and decrease the injury by cerebral ischemia.

**Key words:** Cerebral infarct, acute; Levocarnitine; Matrix metalloproteinases (MMPS); Neuroprotective

血浆基质金属蛋白酶 (Matrix metalloproteinases, MMPs) 是脑缺血后破坏血脑屏障的主要因素之一<sup>[1]</sup>, 抑制基质金属蛋白酶活性的相关信号通路可能是联合治疗缺血性中风的行之有效的方法<sup>[2]</sup>。本文对 157 例急性脑梗死患者应用不同剂量的左-卡尼汀进行了对比研究, 以探讨左-卡尼汀对血浆 MMPs 水平的影响及其疗效的关系, 结果报道如下。

### 1 对象与方法

基金项目: 贵州省自然科学基金资助项目 (黔科通 [2003] 50 号)

作者简介: 蔡鸿 (1969-), 女, 大学本科, 副主任医师, 研究方向: 脑血管疾病

作者单位: 贵州省人民医院, 贵阳, 550002

### 1.1 对象

本组 157 例 (男 106 例, 女 51 例), 年龄 51~89 岁, 平均 (67.2 ± 21.3) 岁。均为我院 2006 年 7 月~2009 年 11 月的住院病人, 发病时间在 6 h~24 h 之内。诊断符合 1995 年中华医学会第四次全国脑血管病学术会议修订的急性脑梗死诊断标准, 并经头颅 CT 或 MRI 扫描证实。两组患者脑梗死部位、梗塞灶容积大小、治疗前神经功能缺损评分 (用斯堪的那维亚卒中量表) 和意识障碍评定 (用 Glasgow-Pittsburgh 量表) 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。合并肝肾功能不全及糖尿病患者不在此病例选择范围。

### 1.2 病例分组和治疗

157 例患者随机分为 3 组, 治疗 1 组 ( $n = 53$ ): 静脉滴注

左-卡尼汀 (哈尔滨松鹤制药有限公司产品) 6 g/d, 连续 14 d; 治疗 2 组 (n = 52): 静脉滴注左-卡尼汀 3 g/d, 连续 14 d; 对照组 (n = 52): 除不用左-卡尼汀外, 其他治疗同前两组。入院后 14 d, 对所有患者进行神经功能缺损评分 (用斯堪

的那维亚卒中量表) 和意识障碍评分 (用 Glasgow-Pittsburgh 量表)。两组患者临床资料比较差异无统计学意义 (P > 0.05), 见表 1。

表 1 3 组临床资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	年龄 (岁)	性别 (男/女)	梗死部位 (区) 基底节/脑叶/放射冠	梗死灶最大直径 (cm)
治疗 1 组 (n = 53)	66.1 ± 14.8	37/16	33 / 15 / 5	3.11 ± 1.12
治疗 2 组 (n = 52)	68.6 ± 16.4	35/17	36 / 11 / 5	3.27 ± 1.35
对照组 (n = 52)	67.2 ± 19.2	34/18	37 / 13 / 2	3.07 ± 1.63

注: 两组临床资料比较差异无统计学意义 (P > 0.05)

1.3 检测方法

分别对所有患者入院时、入院 3 d、7 d、14 d 抽取静脉血 1.8 ml 于含 3.8% EDTA 0.2 ml 的抗凝试管中离心 (15 min, 600 g), 取血浆 0.5 ml 置 -70℃ 冰箱中保存待测。用酶联免疫法检测血浆 MMP-2、MMP-9 (美国 R&D System 公司产品)。

1.4 统计学处理

所有数据用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 用 SPSS10.0 软件系统进行 F 检验。

2 结果

治疗 1 组患者血浆 MMP-2 在入院后 3 d 到 14 d 明显低于对照组 (P < 0.05), 其中在入院后 3 d 明显低于治疗 2 组 (P < 0.05); 治疗 1 组患者血浆 MMP-9 从入院后 3 d 到 14 d 明显低于对照组和治疗 2 组 (P < 0.05)。

两组治疗 14 d 后神经功能缺损评分和意识障碍评分差异无统计学意义 (P > 0.05)。

治疗 1 组和对照组无死亡病例, 治疗 2 组 1 例死于肺部感染。

表 2 3 组患者血浆 MMP-2, MMP-9 含量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	入院时	治疗后 3 d	治疗后 7 d	治疗后 14 d
<b>MMP-2 (μg/L)</b>				
治疗 1 组 (n = 53)	78.47 ± 9.22	37.37 ± 6.23* <sup>▲</sup>	33.48 ± 6.98*	27.76 ± 3.71*
治疗 2 组 (n = 52)	81.33 ± 11.45	68.68 ± 9.17	41.05 ± 7.78*	31.61 ± 3.47*
对照组 (n = 52)	84.19 ± 11.86	71.56 ± 8.44	69.66 ± 7.21	51.16 ± 5.94
<b>MMP-9 (μg/L)</b>				
治疗 1 组 (n = 53)	98.67 ± 12.12	46.19 ± 6.11* <sup>▲</sup>	43.53 ± 5.62* <sup>▲</sup>	35.27 ± 6.07* <sup>▲</sup>
治疗 2 组 (n = 52)	89.32 ± 12.13	77.47 ± 9.58	73.84 ± 7.13*	55.62 ± 7.15*
对照组 (n = 52)	104.23 ± 10.56	81.35 ± 7.02	78.74 ± 8.33	67.17 ± 7.47

注: 与对照组比较 \*P < 0.05; 与治疗 2 组比较 <sup>▲</sup>P < 0.05

3 讨论

MMPs 是降解细胞外基质最重要的酶类, 其表达与活性增强会导致细胞损伤<sup>[3]</sup>。体内许多炎性细胞因子均能诱导或刺激 MMPs 在转录水平的表达<sup>[4]</sup>。MMP-9 可以作为评估脑血管病事件有效的生物标志物<sup>[5]</sup>。溶栓治疗过程中 MMP-9 浓度增加, 脑出血或其他出血并发症的风险也增加<sup>[6]</sup>。血小板在血管损伤部位的激活可引起基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 激活后释放, 在其诱导的下游释放蛋白酶, 使动脉损伤部位形成血栓, 因此, MMP-2 放大了血小板的活化反应, 是血栓形成的一个至关重要的因素<sup>[7]</sup>。

左-卡尼汀又名左旋肉碱, 是存在于机体组织内的一种特殊氨基酸, 其基本生理功能是转运脂肪酸进入细胞线粒体, 通过 β 氧化进入三羧酸循环, 为细胞提供能量。有研究表明<sup>[8]</sup>, 左-卡尼汀在拮抗脂质过氧化方面对机体有较好的保护作用, 但其机制未明。本研究发现, 左-卡尼汀在脑梗死早期即可降低血浆 MMPs 水平, 其中以 MMP-9 的水平变化更为敏感; 大剂量应用比小剂量在生化水平更优越。其可能的机制是左-卡尼汀在脑梗死早期适时为组织的有氧氧化提供了条件, 为防止

脂肪酸堆积引起的酸中毒和能量衰竭导致组织进一步的损伤建立了保障。本组虽从神经功能缺损评分和意识障碍评分方面尚未发现差异, 这可能与样本量偏小有关。此外, 评价左-卡尼汀的计量-效应关系, 也有待于进一步探讨。

总之, 从改善缺血后防止酸中毒和能量衰竭导致组织进一步损伤和降低 MMPs 破坏血脑屏障的角度, 左-卡尼汀在治疗脑梗死方面的应用值得重视。

参考文献:

[ 1 ] Barr TL, Latour LL, Lee KY, et al. Blood-brain barrier disruption in humans is independently associated with increased matrix metalloproteinase-9[J]. Stroke, 2010, 41 (3): e123-128.

[ 2 ] Jin R, Yang G, Li G. Molecular insights and therapeutic targets for blood-brain barrier disruption in ischemic stroke: Critical role of matrix metalloproteinases and tissue-type plasminogen activator [J]. Neurobiol Dis, 2010. [Epub ahead of print].

[ 3 ] Chen H, Li D, Roberts GJ, et al. Eicosapentanoic acid inhibits

(下转第 2356 页)

表 1 子宫切除手术指征 ( $\times 10^{-2}$ )

手术指征	例数	率
胎盘植入	7	21.88
胎盘早剥	2	6.25
胎盘粘连	6	18.75
前置胎盘	2	6.25
子宫破裂	2	6.25
羊水栓塞	3	9.38
DIC	3	9.38
子宫内翻	2	6.25
宫缩乏力	5	15.63

## 2.2 失血量

在 32 例患者中 17 例阴道分娩患者在确诊出血原因后即切除子宫, 7 例患者在术中出血量少于 600 ml, 6 例患者出血量在 600~1 000 ml, 其余 4 例患者的出血量在 1 000 ml 以上; 行剖宫产术的 15 例患者因子宫大出血而在术后立即进行子宫切除术者, 2 例患者出血量少于 600 ml, 6 例患者在 600~1 000 ml, 7 例患者的出血量在 1 000 ml 以上。在手术过程中因大量失血而致失血性休克的患者有 17 例, 占 53.13%, 出血量平均在 1 224.50 ml, 输血量最少 800 ml, 最多 4 000 ml。

## 2.3 手术并发症

患者在术前的并发症主要为失血性休克, 在手术中则因出血迅速而突发心跳和呼吸骤停, 但在经过积极的输血、输液及心肺复苏后抢救成功。术后并发症主要为急性肾功能衰竭, 多脏器功能衰竭, 妊娠原发疾病导致 DIC 及心力衰竭等<sup>[3]</sup>。

## 2.4 妊娠结局

在 32 例患者中, 1 例患者因妊娠合并症导致多脏器功能衰竭在子宫切除后仍抢救无效而死亡, 其余 31 例患者均治愈出院, 治愈率 96.88%, 围生儿总数 33 例 (因为其中 1 例为双胎), 其中重度窒息 7 例, 轻度窒息 9 例, 存活婴儿 27 例, 占 84.38%, 围生儿死亡 6 例, 死亡率为 18.75%。

## 3 讨论

各级医院的产前预防保健以及在生产前、产中和产后对并发症的处理水平是与产科子宫切除发病率的高低密切相关的。

胎盘因素是引起产后出血而致使子宫切除的主要手术指征, 因胎盘因素而导致子宫切除 17 例, 占 53.13%, 其中胎盘植入、胎盘早剥、胎盘粘连及前置胎盘是急症子宫切除的主要原因, 在本文的 17 例胎盘因素中有大部分的患者有流产、多次妊娠以及剖宫产的历史, 从而导致子宫内感染、损伤、出血以致血供减少, 从而造成内膜发育的缺陷会造成胎盘附着异常, 以致出现胎盘植入和前置胎盘, 重者则会危及产妇生命, 须紧急进行子宫切除<sup>[4]</sup>。以往的研究认为有剖宫产史的产妇发生胎盘植入的风险是无剖宫产患者的 35 倍。

对产妇进行产科急症子宫切除的最终目的是止血, 对于那些出现难以控制并危及生命的产后出血的患者, 如果在经积极抢救后病情继续加重, 则应果断进行子宫切除的手术, 并且尽量地选择次全子宫切除术, 一方面可以减少手术创伤, 缩短手术得时间, 另外也可以保留部分下段子宫及宫颈, 患者在日后会有少量的月经对身心健康也会起到一定的安慰作用, 但是对于羊水栓塞、前置胎盘及 DIC 的患者最好进行全宫切除术<sup>[5]</sup>。

总之, 抢救孕产妇急重症出血的产科急症子宫切除术可以有效的降低孕产妇病死率, 要有效的降低子宫切除的发生率, 孕妇产前产时产后的保健工作必须加以重视, 加强避孕意识及措施从而有效的减少妊娠次数, 对妊娠合并症要及时的发现, 诊断明确并积极治疗, 对剖宫产的指征要正确掌握, 要准备充分以避免子宫切除, 坚决杜绝非法接生, 降低产科急症子宫切除的发生率, 降低婴儿的死亡率。

## 参考文献:

- [1] 陈萍, 王咸英, 冯钢. 急症子宫切除在产科大出血中的应用[J]. 中国妇幼保健, 2008, 19 (1): 52-53.
- [2] Radeka G, Milasinovic L, Vejnovic T. Cesarean hysterectomy in modern practice[J]. Med Pregl, 2007, 50 (9): 375-376.
- [3] 陆国娟, 赵一俏. 急症子宫切除术在产科大出血中的应用[J]. 中国中医药, 2007, 12 (1): 52-53.
- [4] 陈建芹. 急症产科子宫切除治疗产科出血 23 例分析 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2008, 14 (9): 42-43.
- [5] 罗海全. 子宫切除术救治产科大出血 32 例分析 [J]. 四川医学, 2007, 28 (7): 779-780.

(收稿日期: 2010-01-20)

(上接第 2354 页)

hypoxia-reoxygenation-induced injury by attenuating upregulation of MMP-1 in adult rat myocytes [J]. Cardiovasc Res, 2003, 59 (1): 7-13.

- [4] Schonbeck U, Mach F, Sukhova GK, et al. Regulation of matrix metalloproteinase expression in human vascular smooth muscle cells by T lymphocytes[J]. Circ Res, 1997, 81: 448-454.
- [5] Park KP, Rosell A, Foerch C, et al. Plasma and brain matrix metalloproteinase-9 after acute focal cerebral ischemia in rats [J]. Stroke, 2009, 40 (8): 2836-2842.
- [6] Mühl D, Ghosh S, Uzuelli JA, et al. Increases in circulating

matrix metalloproteinase-9 levels following fibrinolysis for acute pulmonary embolism [J]. Thromb Res, 2010. [Epub ahead of print]

- [7] Momi S, Falcinelli E, Giannini S, et al. Loss of matrix metalloproteinase 2 in platelets reduces arterial thrombosis in vivo [J]. J Exp Med, 2009, 26; 206 (11): 2365-2379.
- [8] Suslina ZA, Fedorova TN, Maksimova MIu, et al. Antioxidant activity of mildronate and L-carnitine in the treatment of patients with cerebrovascular diseases [J]. Eksp Klin Farmakol, 2003, 66 (3): 32-35.

(收稿日期: 2009-12-28)