还原型谷胱甘肽对急性重度一氧化碳中毒伴心肌损伤的疗效*

王双豹，韩永燕**，李 佳，杨俊礼，王维展
（河北医科大学附属哈励逊国际和平医院 急诊科，河北 衡水 053000）

［摘 要］**目的**：探讨还原型谷胱甘肽（GSH）对急性重度一氧化碳中毒（ACOP）伴心肌损伤的治疗效果。**方法**：98 例 ACOP 患者均分为观察组和对照组，对照组患者常规给予氧疗、脱水降颅压、营养脑细胞治疗，观察组在对照组治疗的基础上给予 GSH 静脉滴注（2 400 mg/d），2 组患者均连续治疗 7 d；记录 2 组患者治疗前后的心电图异常发生率，比较治疗前后 2 组患者的中性粒细胞/淋巴细胞比值（NLR）、血清肌钙蛋白（cTnI）及肌酸激酶同工酶（CK-MB）水平。**结果**：治疗前，2 组患者 NLR 比值、血清 cTnI 及 CK-MB 水平及心电图异常发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后观察组患者血清 cTnI 、CK-MB 水平显著低于对照组（$P<0.05$）；治疗后，对照组心电图异常发生率高于观察组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。**结论**：GSH 能有效治疗一氧化碳中毒对心肌的损伤，其机制可能与降低 NLR 有关。

［关键词］还原型谷胱甘肽；一氧化碳；中毒；性粒细胞/淋巴细胞比值；心肌损伤；血清；肌钙蛋白；肌酸激酶同工酶
［中图分类号］R595.1 ［文献标识码］A ［文章编号］1000-2707（2018）08-0958-04
DOI：10.19367/j.cnki.1000-2707.2018.08.019

Therapeutic Effect of Reduced Glutathione on Myocardial Damage Caused by Acute Carbon Monoxide Poisoning

WANG Shuangbao, HAN Yongyan, LI Jia, YANG Junli, WANG Weizhan
(*Department of Emergency Medicine, Harrison International Peace Hospital Affiliated to Hebei Medical University, Hengshui 053000, Hebei, China*)

［**Abstract**］**Objective**: To investigate the therapeutic effect of reduced Glutathione (GSH) on myocardial damage caused by acute carbon monoxide poisoning (ACOP). **Methods**: 98 patients with ACOP were randomly divided into observation group and control group. The control group was given oxygen therapy, dehydration therapy on intracranial pressure, and nutritional therapy for brain recovery, while the observation group was additionally given GSH IV Therapy (2400 mg/d). The changes of myocardial enzyme spectrum, cardiac troponin I (cTnI), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and electrocardiogram (ECG) were analyzed and compared between the two groups during the 7-day treatment. **Results**: Before treatment, there were no statistically significant differences in NLR, cardiac cTnI, creatine kinase MB (CK-MB) and ECG abnormality between two groups ($P>0.05$). After the treatment, levels of cardiac cTnI and CK-MB in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$) and the abnormal rate of ECG in the control group were significantly higher than those in the observation group ($P<0.05$). The difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion**: Reduced GSH can effectively treat myocardial damage caused by

*［基金项目］河北省卫生计生委员会科研基金（20170234）
**通信作者 E-mail：hanyongyan.2008@163.com
网络出版时间：2018－08－21 网络出版地址：http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20180821.0759.011.html

ACOP, which can be the result of NLR reduction.

[**Key words**] reduced glutathione; carbon monoxide; poisoning; neutrophil to lymphocyte ratio; myocardial damage; serum; troponin; creatine kinase isoenzyme

急性一氧化碳中毒(acute carbon monoxide poisoning,ACOP)是临床常见的急症之一。由于心脏做功几乎完全依赖于葡萄糖的有氧氧化,心肌细胞本身又是氧耗最多的器官,对缺氧很敏感,故ACOP时易致心肌损伤[1-2]。心肌损伤可发生缺血性心电传导异常、心功能不全甚至发生心肌梗死等。还原型谷胱甘肽(reduced glutathione,GSH)是一种由细胞自然合成、并存在细胞质中的肽类物质,主要通过巯基与机体内的氧自由基结合,加速自由基的排泄,GSH 对缺血再灌注引起的心肌组织损伤具有良好的保护作用[3];中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)是新近提出的炎症标记,与多种肿瘤、外科手术及缺血、缺氧性心血管疾病密切相关[4-6];目前关于 GSH 对重度 ACOP 所致心肌损伤的治疗效果及 NLR 影响的报道较少,本研究使用 GSH 对 49 例重度 ACOP 伴心肌损伤患者进行治疗,观察其疗效及对 NLR 的影响。

1　资料与方法

1.1　一般资料

2014 年 10 月 ~2017 年 3 月收治的重度 ACOP 伴心肌损害患者 98 例,男 56 例、女 42 例, 18 ~84 岁、平均 54.5 岁。所有患者均符合文献[7]关于重度 ACOP 的诊断标准:明确一氧化碳气体接触史,血液中碳氧血红蛋白(COHb)浓度 >50%,出现意识不清、脏器功能损害等中毒症状;心肌损伤诊断参考文献[8],血清肌钙蛋白(cardiac troponinI,cTnI) >0.04 μg/L、肌酸激酶同工酶(creatine kinase MB,CK-MB) >25 U/L。排除入院时合并感染、血液系统疾病及免疫系统疾病、严重心肺疾病、恶病质者、既往冠心病疾病史患者。随机将 98 例患者分为对照组和观察组,每组 49 例。对照组患者男 27 例、女 22 例,平均(57.43 ±14.22)岁;观察组患者男 29 例、女 20 例,平均(61.38 ±13.23)岁;2 组患者性别、年龄比较,差异无统计学意义(P >0.05),具有可比性。该研究获得医院伦理委员会批准,患者或家属知情同意参加该研究。

1.2　治疗方法

对照组患者常规给予氧疗、脱水降颅压及营养脑细胞等治疗,观察组患者在对照组治疗的基础上给予 GSH(2 400 mg/d, 250 mL 生理盐水配制)静脉滴注,2 组患者均连续治疗 7 d。

1.3　观察指标

记录 2 组患者治疗前后的心电图异常发生率及治疗时的不良反应,同时检测患者血清肌钙蛋白(cardiac troponinI,cTnI)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase MB,CK-MB)水平及血常规,计算 NLR。患者出现心律失常、ST-T 改变及 Q-T 间期延长中的 1 项或以上为心电图异常。

1.4　统计学处理

数据采用 SPSS 20.0 统计软件处理,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,数据比较采用 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,数据比较采用 χ^2 检验,以 P <0.05 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　一般临床资料及并发症

治疗前,2 组患者昏迷时间,吸烟、高血压、糖尿病及脑梗死患者比例比较,差异无统计学意义(P >0.05),见表 1。

表 1　两组重度 ACOP 伴心肌损害患者治疗前一般资料及并发症比较

Tab. 1　Comparison of general information and complications of two patients with severe ACOP and myocardial damage

指标	观察组	对照组	P
昏迷时间(h)	3.83 ±4.20	5.24 ±4.60	0.051
收缩压(mmHg)	133.33 ±24.47	135.45 ±21.92	0.260
舒张压(mmHg)	79.87 ±10.19	80.92 ±12.00	0.109
吸烟(n,%)	25(51.02.33)	28(57.14)	0.170
高血压(n,%)	23(46.94)	29(59.18)	0.317
糖尿病(n,%)	15(30.61)	12(24.49)	0.317
脑梗死(n,%)	5(10.20)	9(18.37)	0.214

2.2　NLR 比值及血清 cTnI 、CK-MB 水平

治疗前,2 组患者 NLR 比值及血清 cTnI 、CK-MB 水平比较,差异无统计学意义(P >0.05);治疗后观察组患者 NLR 比值及血清 cTnI 、CK-MB 水平显著低于对照组(P <0.05)。见表 2。

表 2　两组重度 ACOP 伴心肌损害患者治疗前后 NLR 比值及血清 cTnI 、CK-MB 水平

Tab. 2　NLR, cardiac cTnI and CK-MB of two group of patients with severe ACOP and myocardial damage before and after treatment

指标	观察组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
NLR 比值	10.18 ± 12.8	5.04 ± 3.21(1)(2)	9.26 ± 7.11	8.05 ± 4.14
cTnI(μg/L)	1.36 ± 0.45	0.31 ± 0.07(1)(2)	1.26 ± 0.46	0.87 ± 0.14
CK-MB(U/L)	39.4 ± 9.7	19.6 ± 9.3(1)(2)	35.9 ± 6.5	28.7 ± 5.3

(1) 与同组治疗前比较,$P < 0.05$;(2) 与对照组治疗后比较,$P < 0.05$

2.3　心电图异常发生率

治疗前,两组患者心电图异常发生率均为 49.8%,差异无统计学意义($P > 0.05$),主要有室上性心动过速、窦性心动过缓、ST 段压低及 T 波倒置;治疗后,对照组为 19 例(38.78%),主要有室上性心动过速、室性期前吸缩及 ST－T 改变,观察组为 10 例(20.41%),主要为室上性心动过速、窦性心动过缓及 ST－T 改变,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组均未见其他明显不良反应。

3　讨论

ACOP 是急诊科常见的急危重症,尤其是我国北方多见。含碳化合物的不完全燃烧产生的无色、无味气体[9],即一氧化碳(CO),其吸收入血后与血红蛋白(Hb)结合,因其亲和力是 O_2 的 150 ~ 200 倍[10],导致 Hb 携氧能力降低,氧释放量减少,从而引起组织缺氧。心肌细胞对缺氧很敏感,其对缺氧的耐受性仅次于脑组织。目前关于 ACOP 后心肌损伤的中毒机制尚无统一定论[11],ACOP 时,患者心肌损伤不仅局限于心电图缺血性改变,常表现多种类型的心律失常,甚至出现重度房室传导阻滞、急性心肌梗死改变。临床表现除了胸闷、气短,甚至出现端坐呼吸、喘憋等急性心力衰竭表现,临床上关于急性一氧化碳重度致命性心血管并发症的临床报道并不少见[12]。

cTnI 仅存在于心肌细胞,是心肌特异性标志物,对心肌损伤的评估具有很高的敏感及特异性;CK-MB 是目前公认的反映心肌损伤的敏感指标之一,能够较准确反映心肌损伤的程度;ACOP 患者 cTnI 和 CK-MB 可不同程度升高,说明 ACOP 时可以伴有心肌细胞损伤,中毒的程度与心肌损伤成正相关[13]。心电图是反映心电变化的重要依据[14],NLR 作为新近提出的炎症状态标记[4],是中性粒细胞绝对值与淋巴细胞绝对值的比值,NLR 与 ACOP 病情评估具有显著相关性[15]。故联合 cTnI、CK-MB、NLR 及心电图检测,能更有利于评估 ACOP 心肌损伤情况,有有助于临床药效的评价。本研究的 98 例患者 cTnI、CK-MB 及 NLR 平均指标均高于正常值,心电图均有不同程度的异常,说明重度 ACOP 患者心肌均有不同程度的损伤。ACOP 时,尤其是重度中毒时,由于机体产生大量的氧自由基,损伤细胞功能。此时,就会激活机体广泛分布的自我防护体系即抗氧化酶,如 SOD、GSH-Px、CAT 等,在防止氧自由基损伤中具有重要作用[16]。GSH 作为人类细胞质中自然合成的一种肽,主要合成在肝脏,广泛分布于机体的各种器官内,参与细胞内多种生化过程,具有清除氧自由基、拮抗外源性毒物、调节机体免疫功能及抑制细胞凋亡等作用[17]。当细胞内储存的 GSH 总量下降或线粒体功能障碍致 GSH 摄取减少时,即可诱发氧化应激损伤;而通过补充外源性 GSH 或其前体物质 S-腺苷甲硫氨酸、N-乙酰半胱氨酸以增加细胞 GSH 水平,可对抗过氧化损伤,发挥其对机体的保护作用[18]。此外,GSH 作为重要的非酶类抗氧化物,可清除体内脂质过氧化物,阻碍氧自由基的生成,从而提高心肌的抗氧化能力,减轻心肌再灌注损伤及功能失调,故补充外源性 GSH 可在起始阶段阻断缺氧导致的心肌损害的病理改变。本研究发现在常规治疗的基础上,加用 GSH 可明显降低 cTNI、CK-MB、及 NLR 的水平。说明补充外源性 GSH 可弥补内源性 GSH 的不足,减轻一氧化碳中毒患者全身或局部缺氧造成的组织损伤,促进机体功能修复。本研究结果表明在常规治疗 ACOP 的基础上加用 GSH 后,心肌损伤标记物 CK-MB、cTnT 及炎性指标 NLR 均明显降低,同时心电图异常改变也明显减少,与常规治疗组相比,差异有统计学意义;且未发现明显不良反应,说明 GSH 有助于重度 ACOP 患者心肌损伤的改善,可安全用于治疗重度 ACOP 合并心肌损伤患者。

本次研究证实 GSH 的临床安全性较好，这为临床指导用药提供可选择性，GSH 可有效治疗重度 ACOP 所致的心肌损伤，显著改善心肌损伤标记物及炎性指标水平，对改善预后有重要临床意义。

4　参考文献

[1] LIPPIG, RASTELLI G, MESCHI T, et al. Pathphysiology, clinicacs, diagnosis and treatment of heart involvement in carbon monoxide poisoning[J]. ClinBiochem, 2012, 45(16－17):1278－1285.

[2] 刘倩，李娜，肖青勉，等. 以三度房室传导阻滞为突出表现的急性一氧化碳中毒一例[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2017,35(5):385－386.

[3] 方毅民，董炳庆，扬军，等. 还原型谷胱甘肽对急性心肌梗死再灌注的疗效观察[J]. 中国全科医学, 2005,8(12):998－1000.

[4] IMTIAZ F I, SHAFIQUE K, MIRZA S S, et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population[J]. Int Arch Med, 2012,26 (1):2.

[5] SAHIN A G, AYDIN C, UNVER M, et al. Predictive value of preoperative Neutrophil Lymphocyte Ratio in determining the stage of gastric tumor[J]. Med Sci Monit, 2017,23:1973－1979.

[6] 中华人民共和国卫生部. GBZ23—2002 职业性急性一氧化碳中毒诊断标准[S]. 北京：中国标准出版社, 2002.

[7] 王维展，马国营，赵玲俊，等. 血乳酸清除率与急性一氧化碳中毒迟发性脑病的相关性研究[J]. 中华危重病急救医学, 2013,25(10):622－626.

[8] 胡英华，李晓军，张雪涛，等. 对急性化学物中毒性心脏病诊断的探讨[J]. 中国工业医学杂志, 2009,22(4):307－310.

[9] BLEECKER. Carbon monoxide intoxication[J]. Handle Clin Neurol, 2015,131:191－203.

[10] 吕信鹏，邓颖. 一氧化碳中毒迟发性脑病的相关研究进展[J]. 医学综述, 2017,23(1):100－103.

[11] 罗立强. 脑钠肽测定在急性一氧化碳中毒并发心肌损害中的作用[J]. 解放军药学学报, 2014,30(3):263－264.

[12] 银广悦，丁俊丽，孙志华，等. 肌钙蛋白测定在急性脑心综合征的意义[J]. 脑与神经疾病杂志, 2005,13(4):262－263.

[13] 侯艺，郝英华，王娜. 血清肌酸激酶同工酶质量和肌钙蛋白 I 定量在急性一氧化碳中毒心肌损伤的应用[J]. 中国医疗前沿, 2012,14(7):49－50.

[14] 刘建国，孙德金，相焕龙. 还原型谷胱甘肽治疗急性有机磷农药中毒所致心肌损伤 23 例[J]. 社区医学杂志, 2013,11 (13):53－54.

[15] 韩永燕，王岩，赵国强，等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值对急性一氧化碳中毒病情评估及预后的预测价值[J]. 临床急诊杂志, 2017,18(12):919－922.

[16] 史亚丽，姜川，杨立红，等. 黑木耳粗多糖对力竭小鼠抗氧化能力的影响[J]. 现代预防医学, 2008,35(24):4845－4847.

[17] 袁鼎山，李爱林，黄中伟. 还原型谷胱甘肽对急性有机磷农药中毒肝功能损害的治疗[J]. 中国血液流变学杂志, 2007,17(3):429－430.

[18] 辛燕，尹虹，张莹丽. 还原型谷胱苷肽对 2 型糖尿病患者氧化应激水平的影响[J]. 中国医师进修杂志, 2014,37(22):22－24.

(2018-04-28 收稿，2018-07-19 修回)
中文编辑：吴昌学；英文编辑：张文龙

(上接第 957 页)

[13] 颜利辉，陈飞，姚立正，等. 前置自适应统计 AIR 对胸部 CT 辐射剂量和图像质量的影响：体模与临床研究[J]. 中国医学影像技术, 2017, 33(3):468－472.

[14] 赵波，刘永利，李京京. 256 层 iCT 个性化胸部低剂量扫描方案的探讨[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2017, 15(3):62－64.

[15] 张信起，王宁. AIR 在 CT 上腹部低剂量扫描中的应用效果及价值研究[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(20):3053－3055.

[16] 姜健，王可，许玉峰，等. 低辐射剂量肝脏 CT 增强扫描：80 kVp 结合 AIR 的初步研究[J]. 放射学实践, 2016, 31(4):316－320.

(2018-05-03 收稿，2018-07-28 修回)
中文编辑：刘　平；英文编辑：赵　毅