

## 还原型谷胱甘肽对心梗后氧化应激和心功能的研究

张胜强

475000 河南开封市中医院急诊科

**摘要** 目的: 观察还原型谷胱甘肽对急性心肌梗死患者氧化应激和心功能的影响。方法: 收治急性心肌梗死患者 92 例, 随机分成治疗组 48 例和对照组 44 例。对照组给予再灌注治疗和常规治疗, 治疗组在对照组治疗的基础上给予还原型谷胱甘肽治疗。两组疗程均 14 天。所有患者测定不同时间血浆中超氧化物歧化酶 (SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH - Px) 的水平; 测定治疗前和 4 周后的心功能。结果: 两组治疗后左心室舒张末期径 (LVEDd) 均有改善 ( $P < 0.05$ ), 治疗组比对照组改善更明显 ( $P < 0.01$ ); 治疗组的左心室射血分数 (LVEF) 较治疗前有明显改善 ( $P < 0.05$ ), 对照组无明显改善 ( $P > 0.05$ )。在超氧化物歧化酶 (SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH - Px) 水平方面, 治疗组较治疗前有明显增高 ( $P < 0.05$ ), 对照组则明显下降 ( $P < 0.05$ ), 两组间比较更加差异明显 ( $P < 0.01$ )。结论: 还原型谷胱甘肽能有效改善急性心肌梗死患者的氧化应激状态和心功能, 抑制左室重构。

**关键词** 还原型谷胱甘肽 急性心肌梗死 氧化应激 心功能

doi: 10. 3969/j. issn. 1007 - 614x. 2012. 35. 208

**Abstract** Objective: To observe the effect of reduced glutathione on oxidative stress and cardiac function in patients with Acute myocardial infarction. Methods: The 90 patients with AMI were randomly divided into the therapeutic group (48 cases) and control group (44 cases). The control group were treated with reperfusion and routine, the therapeutic group were treated with GSH once a day for 14 days on the base of the treatment of control group. Superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase

(GSH - Px) were measured in different times; left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular end - diastolic dimension (LVEDd) were evaluated before and after 4 weeks reperfusion. Results: Only LVEDd were significantly improved in control group ( $P < 0.05$ ), LVEF were not ( $P > 0.05$ ). Compared with control group, LVEF and LVEDd were significantly improved ( $P < 0.05$ ). SOD and GSH - Px in control group were significantly decreased and that were significantly increased in therapeutic group ( $P < 0.05$ ). Conclusion: Reduced glutathione can significantly reduced the oxidative stress and improved cardiac function in the patients with AMI, attenuated left ventricular remodeling.

**Key words** Reduced glutathione; Myocardial infarction; Oxidative stress; Cardiac function

急性心肌梗死 (AMI) 是冠心病最严重的类型, 是心肌细胞长时间缺血缺氧引起的坏死, 氧化应激在心梗病理变化中起着重要作用<sup>[1]</sup>, 与病情的严重程度呈相关性。还原型谷胱甘肽 (GSH) 具有抗氧化、清除自由基、保护心肌细胞的作用<sup>[2]</sup>。本研究在常规治疗的基础上应用 GSH 治疗 AMI, 观察 GSH 对抗氧化应激及左室功能的影响。

## 资料与方法

2008 年 6 月 ~ 2011 年 10 月收治 AMI 患者 92 例 (按陆再英、钟南山主编第七版《内科学》AMI 诊断标准), 按住院顺序随机分成治疗组和对照组。治疗组 48 例, 男 27 例, 女 21 例, 年龄  $54.2 \pm 7.23$  岁; 对照组 44 例, 男 24 例, 女 20 例, 年龄  $53.4 \pm 6.72$  岁。经统计学比较, 两组在性别、年龄、合并基础疾病 (冠心病、高血压病、糖尿病)、心肌梗死的部位等方面无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

方法: 患者入院后按照 AMI 的治疗方案 12 小时内给予再灌注治疗 + 常规治

疗。根据患者病情, 由患者和其家属签署知情同意书, 选择溶栓或 (和) 冠状动脉介入 (PCI) 的再灌注治疗方法。常规治疗包括持续心电监护、持续吸氧、镇静止痛、抗凝和抗血小板治疗、纠正心律失常及对症处理。对照组仅给予冠脉再通再灌注和常规治疗。治疗组在对照组的基础上用 GSH 2.0 加入生理盐水 250ml 静滴, 14 天 1 疗程。两组均在治疗前、血管再通再灌注后 1 天、两周后测定血浆中的超氧化物歧化酶 (SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH - Px); 两组再灌注治疗前行超声心动图检查 (Sonos5500 超声诊断仪) 测定左心室射血分数 (LVEF) 和左心室舒张末期径 (LVEDd), 治疗 4 周后复查超声心动图。

统计学处理: 应用 SPSS10.0 软件系统进行处理, 计量资料用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用  $t$  检验; 计数资料采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

两组冠心病、高血压病、糖尿病、心肌梗死部位、再灌注方法的比较, 见表 1。

两组观察前后各项指标的比较, 见表 2。

## 讨 论

急性心肌梗死因冠脉闭塞心肌细胞长时间缺血缺氧引起有氧代谢障碍导致心肌细胞间质充血、水肿, 心肌细胞变性坏死, 伴有大量的炎症细胞浸润。组织中产生的大量的自由基, 氧自由基的过氧化杀伤, 主要是破坏心肌细胞膜的结构和功能, 破坏线粒体, 断绝细胞的能源, 毁坏溶酶体, 使细胞自溶。加速缺血的心肌由可逆性损伤发展为不可逆的变性坏死。出现恶性心律失常, 进而引起心室重构和心功能障碍。血管再通和再灌注治疗是现在最有效的治疗方法, 但缺血再灌注则可引起进一步损伤存活的心肌<sup>[3,4]</sup>, 其重要机制可能是氧化应激<sup>[5,6]</sup>, 心肌细胞缺血缺氧时间越长, 氧化应激反应越明显, 心肌损伤成度越严重, 病情就越重。因此,

在血管开通的基础上,尽早改善心肌细胞的氧化应激状态,能够更好地挽救损伤的心肌,减轻病情,改善预后。

氧化应激是指体内氧化与抗氧化作用失衡,倾向于氧化,导致中性粒细胞炎症浸润,蛋白酶分泌增加,产生大量氧化中间产物。外周循环中增多的氧自由基对心肌损伤程度可通过外周血中内源性抗氧化酶 SOD 的活性变化来评定<sup>[7]</sup>。还原型谷胱甘肽(GSH)是由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸组成的一种三肽,含有巯基(-SH),广泛分布于机体各器官内,它是多种酶的辅酶,能激活多种酶,并参与三羧酸循环和糖代谢,为维持细胞生理功能提供能量起着重要作用。它可通过巯基与体内的自由基相结合,转化成容易代谢的酸类物质从而加速自由基的排泄,是体内最重要的抗氧化物质。它含有细胞内 90%、血浆中 85% 以上的非蛋白巯基,和氧化型谷胱甘肽一起组成了体内最重要的氧化还原缓冲对<sup>[8]</sup>。对维持细胞内氧化还原状态发挥关键作用<sup>[9]</sup>。在急性缺血期心肌细胞内的 GSH 开始下降,持续至血管再通心肌再灌注 2 小时内<sup>[10]</sup>,而氧化应激参与心室重构的病理生理过程,心肌损伤程度与心肌细胞内的 GSH 下降水平呈正相关。而干预氧化应激则可有效防治心室重构<sup>[11]</sup>。刘新叶等研究表明<sup>[12]</sup>,血浆 GSH 浓度与氧化应激程度呈负相关,随氧化应激程度加重而下降;与 LVEDd 呈正相关,随着 LVEDd 增加,GSH 浓度下降。刘辉等研究显示<sup>[13]</sup>,在未进行介入治疗的情况下,应用 GSH 治疗,能明显提高患者急性心肌梗死后早期的心功能。另有心肌梗死动物模型实验表明<sup>[14,15]</sup>,心肌梗死后再次灌注时存在明确的氧化应激损伤,而通过干预氧化应激,则可明显的降低氧化应激损伤,保护心肌细胞。

本研究结果显示,治疗组的 SOD 和 GSH-Px 呈逐渐增加趋势,随着治疗时间的延长增加更加明显;而对照组的 SOD 和 GSH-Px 则呈逐渐降低趋势,随着治疗时间的延长降低更加明显,两组均有明显的统计学意义( $P < 0.05$ )。与此对应的是,与治疗前比较,对照组仅在 LVEDd 有所改善( $P < 0.05$ ),而治疗组在 LVEF 和 LVEDd 均有改善( $P < 0.05$ ),且在比对照组改善更明显( $P < 0.05$ )。以上结果提示,GSH 对 AMI 患者在冠脉再通后心肌再灌注具有明显的抗氧化应激作用,可以减轻氧化应激对心肌的损伤,保护心肌细胞,抑制心室重构,改善心脏功能。其机制可能是 GSH 通过其非蛋白巯基和参与三羧酸循环,提供能量,结合活性氧和其他活性自由基,加速氧自由基排泄,减少氧自由基对再灌注心肌和心肌微循环的损伤,解除心肌顿抑;同时,大量补充外源性 GSH,减少了机体内其他抗氧化物质如 SOD、CAT(过氧化氢酶)等的消耗,从而使机体发挥更好的抗氧化应激作用。

#### 参考文献

- 1 黄湘,谭家余,杨彩,等.老年急性心肌梗死与氧化应激的关系研究[J].西北国防医学杂志,2009,30(5):334-336.
- 2 方毅民,董炳庆,杨军,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.
- 3 Reffelmann T,Kloner RA. The no-reflow phenomenon: A basic mechanism of myocardial ischemia and reperfusion[J]. Basic Res Cardiol,2006,101(5):359-372.
- 4 Vrints CJ. Pathophysiology of the no-reflow phenomenon[J]. Acute Card Care,2009,11(2):69-76.
- 5 Liu CN,Yang C,Liu XY,et al. In vivo protective effects of urocortin on ischemia-reperfu-

sion injury in rat heart via free radical mechanisms[J]. Can J Physiol Pharmacol,2005,83(6):459-465.

- 6 徐少东,马礼坤,屈朝法,等.犬急性心肌梗死晚期再灌注对心肌 Fas/FasL 系统的影响及其可能的氧化应激机制[J].中国病理生理杂志,2007,23(2):307-310.
- 7 Zhou JF,Chen JX,Shen HC,et al. Abnormal Reactions of free radicals and oxidative damages in the bodies of patients with chronic glomerulonephritis[J]. Biomed Environ Sci,2002,15(3):233-244.
- 8 Reid M,Jahoor F. Glutathione in disease[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care,2001,4(1):65-71.
- 9 Rousar T,Cervinkova I,Muzakova V,et al. Glutathione and glutathione assays[J]. Acta Medical (Hradec Kralove),2005,48(suppl):15-20.
- 10 Singh A,Lee KJ,Lee CY,et al. Relation between myocardial glutathione content and extent of ischemia reperfusion[J]. Circulation,1989,80:1795-1804.
- 11 周淑娴,周艳,雷娟,等.氧化应激对大鼠心肌梗死后心室重构的影响[J].南方医科大学学报,2008,28(11):2030-2034.
- 12 刘新叶,李勤,李红霞,等.慢性心力衰竭血浆谷胱甘肽氧化还原状态改变及临床意义[J].中国实用内科学杂志,2008,28(6):456-458.
- 13 刘辉,刘凯,马红亮.还原型谷胱甘肽对急性心肌梗死后早期心功能的影响[J].武警医学,2004,15(11):841-842.
- 14 段炼,杨跃进,张海涛,等.猪急性心肌梗死再灌注后氧化应激损伤及通心络的保护作用[J].中国病理生理杂志,2010,26(3):430-434.
- 15 张殿福,王明伟,王连生,等.丹参多酚酸盐对猪急性心肌梗死后氧化应激指标和脑钠肽的影响.中西医结合心脑血管病杂志,2008,6(11):1304-1306.

表 1 两组基础疾病、心肌梗死部位、再灌注方法的比较(例)

组别	基础疾病			梗死部位					再灌注方法	
	冠心病	高血压病	糖尿病	前壁	前侧壁	广泛前壁	下壁	下侧壁	溶栓	PCI
治疗组	27	16	13	15	13	10	7	3	12	36
对照组	25	14	13	14	13	9	6	2	11	33

注:两组经比较, $P > 0.05$ 。

表 2 两组观察前后 LVEF、LVEDd、SOD、GSH-Px 的比较( $\bar{X} \pm S$ )

组别	LVEF(%)		LVEDd(mm)		SOD(nu/ml)			GSH-Px(u/L)		
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	术后 1 天	治疗 15 天	治疗前	术后 1 天	治疗 15 天
治疗组	47.85 $\pm$ 8.28	50.73 $\pm$ 5.17 <sup>ab</sup>	70.9 $\pm$ 9.6	60.7 $\pm$ 6.5 <sup>ab</sup>	62.4 $\pm$ 5.1	64.6 $\pm$ 4.9 <sup>ab</sup>	73.5 $\pm$ 5.0 <sup>abc</sup>	662.2 $\pm$ 64.3	681.1 $\pm$ 98.5 <sup>b</sup>	841.5 $\pm$ 105.7 <sup>abc</sup>
对照组	48.52 $\pm$ 8.02	46.62 $\pm$ 6.72	69.2 $\pm$ 9.1	65.3 $\pm$ 8.1 <sup>a</sup>	63.1 $\pm$ 5.2	61.5 $\pm$ 4.2	60.1 $\pm$ 4.1 <sup>a</sup>	664.2 $\pm$ 76.4	621.9 $\pm$ 84.5 <sup>a</sup>	611.1 $\pm$ 161.7 <sup>a</sup>

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P < 0.01$ ;与术后 1 天比较,<sup>c</sup> $P < 0.01$ 。