

维生素 C 对急性心肌梗死患者氧化代谢的影响

刘和俊 汪太平 李芹 史学功 徐岩

(安徽医科大学附属第一医院心内科, 合肥 230022)

主题词 维生素 C; 心肌梗死; 嗜中性粒细胞; 自由基; 超氧化物歧化酶; 脂质过氧化物; 心电图; 患者

摘要 为评价抗氧化剂维生素 C 对急性心肌梗死患者氧化代谢指标的影响, 将 30 例急性心肌梗死患者随机分成常规治疗组(13 例)和维生素 C 治疗组(17 例), 分别予以急性心肌梗死的常规治疗和在急性心肌梗死的常规治疗基础上加用维生素 C, 每天 2 克, 静脉滴注, 共用 7 天。分别测定两组患者治疗前、治疗第 3 天及治疗第 7 天的中性粒细胞化学发光参数(峰值、积分和吞噬指数)、血清肌酸磷酸激酶活性和血浆丙二醛浓度等氧化损伤指标, 并测定血浆谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶活性抗氧化损伤指标, 同时观察心电图的动态演变。结果发现, 在治疗第 7 天维生素 C 治疗组的峰值、积分及吞噬指数较常规治疗组均明显下降($P < 0.05$), 而本底值在两组间及自身前后对比均无明显下降, 血浆丙二醛浓度较常规治疗组也有明显下降($P < 0.05$)。在治疗第 3 天及第 7 天维生素 C 治疗组的血浆超氧化物歧化酶活性较常规治疗组均有明显上升($P < 0.01$), 血清肌酸磷酸激酶和血浆谷胱甘肽过氧化物酶活性较常规治疗组均无显著性差异, 但两组在治疗第 7 天较治疗前的自身比较分别有明显下降或上升($P < 0.01$)。心电图监护发现, 在治疗第 7 天维生素 C 治疗组室性早搏及心房纤颤的发生率较常规治疗组均明显下降($P < 0.01$)。结果提示, 治疗急性心肌梗死时加用维生素 C 能有效地清除体内氧自由基, 改善抗氧化酶系统活性, 在保护心肌、维护残存心肌功能及改善预后方面或有裨益。

Supplementation with Vitamin C Suppresses Polymorphonuclear Leukocyte Oxygen Free Radical Production in Patients with Acute Myocardial Infarction

LIU He- Jun, WANG Tai- Ping, LI Qing, SHI Xue- Gong and XU Yan

(Cardiovascular Department of Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China)

MeSH Ascorbic Acid; Myocardial Infarction; Neutrophils; Free Radicals; Superoxide Dismutase; Lipid Peroxides; Electrocardiography; Patients

ABSTRACT **Aim** To evaluate the preventive effect of vitamin C, a potent free radical scavenger, on the markers of polymorphonuclear leukocyte (PMN) oxygen free radical (OFR) production, lipid peroxidation and defenses against oxidative stress in patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** 30 patients with AMI were randomized to receive either conventional treatment only (control group, $n = 13$) or conventional treatment supplemented with vitamin C infusion (vitamin C group, $n = 17$), 2 g per day, for 7 days. All measurements were performed before treatment, on the 3rd and 7th day after been hospitalized. The PMN OFR production was assayed by a convenient and sensitive method named as polymorphonuclear leukocyte chemiluminescence (PMN-CL). The plasma lipid peroxides concentration measured as malondialdehyde (MDA), activities of superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSHPx) were estimated by chemical measurement. Meanwhile, serum CK activity and ECG were also monitored. **Results** Parameters of PMN-CL decreased significantly in vitamin C group on the 7th day compared with that in controls. Plasma MDA concentration decreased significantly on the 7th day and plasma activity of SOD increased more quickly on the 3rd and 7th day in vitamin C group than that in controls, however, it showed no salutary effects of vitamin C on CK and GSHPx activities in vitamin C group. Arrhythmia occurred less often in vitamin C group than in controls on the 7th day. **Conclusions** Supplementation with vitamin C may suppress PMN OFR production, decrease the levels of lipid peroxide, increase the plasma activity of antioxidative enzymatic system, and could be beneficial in preventing complications in such patients.

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者体内氧化代谢加强, 血浆中诸多氧自由基清除剂减少, 外周血中性粒细胞(polymorphonuclear leukocyte, PMN)氧化代谢作用也明显增强^[1,2]。缺血缺氧心肌在恢复血流早期, 常出现心肌急剧性损伤, 该损伤机制主要是与中性粒细胞产生氧自由基(oxygen free radicals, OFR)、炎性介质及中性粒细胞机械性

堵塞毛细血管等因素有关^[3]。中性粒细胞化学发光(polymorphonuclear chemiluminescence, PMN-CL)法^[4]已被公认能反映细胞活化时产生氧自由基的能力。本研究对急性心肌梗死患者加用维生素 C 静脉滴注, 旨在观察抗氧化剂维生素 C 对急性心肌梗死患者氧化代谢的影响, 并对其心脏保护机制进行初步探讨。

1 对象和方法

1.1 对象

从 1997 年 7 月至 1998 年 11 月在我院住院的急性心肌梗死患者中连续选取 30 例, 均符合 1979 年 WHO 诊断标准, 按入院先后顺序随机分成两组: 常规治疗组 13 例, 其中男性 11 例, 女性 2 例, 平均年龄 58.3 ± 12.9 岁, 予以急性心肌梗死的常规治疗; ④维生素 C 治疗组 17 例, 其中男性 13 例, 女性 4 例, 平均年龄 57.8 ± 11.7 岁, 在急性心肌梗死的常规治疗基础上加用维生素 C, 每天 2 g, 静脉滴注, 共用 7 天。两组患者均在治疗前、治疗第 3 天及第 7 天行有关指标检测及心电图监护。两组患者的年龄、性别、梗死部位、血压、心功能、发病至入院时间及常规用药情况均无显著性差异。所有急性心肌梗死患者在入院前 2 周内均未服用抗氧化剂, 并除感染现象外。

1.2 方法

两组患者均于治疗前、治疗第 3 天及第 7 天清晨采取肘静脉血。肝素抗凝血 2 mL, 不抗凝血 2 mL。取抗凝血 0.1 mL 用于 PMN-CL 法检测中性粒细胞化学发光的本底、峰值及积分, 余下血样在 4°C 下以 2 000 r/min 离心 10 min, 取血浆用于测定丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 浓度、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 及谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSHPx) 活性, 试剂盒由南京生物工程研究所提供。不抗凝血送本院临床生物化学实验室, 采用速率法即国际临床化学会 (IFCC) 推荐的标准化方法测定血清肌酸磷酸激酶 (creatin kinase, CK) 活性。

采用 PMN-CL 法对中性粒细胞产生的氧自由基进行定量检测: 取 0.1 mL 抗凝血样加入 0.7 mL pH 值为 7.8 的 Hank's 液中, 加入 1×10^{-3} mol/L 鲁米诺液 (luminol, Sigma 公司产品) 0.1 mL, 上机测本底, 然后加入 2.5 g/L 刺激物酵母多糖 (zymosan A, Sigma 公司产品) 0.1 mL, 每 150 s 测量一次, 每次测量 6 s, 共测 20 次。测量仪器为 SHG-1 型生物化学发光仪, 自动控温 $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 最后由微机给出每例的本底、峰值和积分。由于全血中性粒细胞数量个体差异很大, 故将每例血样的白细胞进行分类计数, 并以峰值除以中性粒细胞数, 得到每例的中性粒细胞吞噬指数, 借以反映单个中性粒细胞的吞噬功能。

1.3 统计学处理

所有计量资料均以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 自身比较用 t 检验, 组间比较用成组 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 维生素 C 对急性心肌梗死患者中性粒细胞化学发光参数的影响

治疗前维生素 C 治疗组和常规治疗 PMN-CL 本底、峰值、积分及吞噬指数均无显著性差异。治疗第 3 天, 维生素 C 治疗组的上述指标较常规治疗组有下降趋势, 但无统计学意义。治疗第 7 天, 维生素 C 治疗组 PMN-CL 峰值、积分及吞噬指数较常规治疗组明显下降 ($P < 0.05$), 而 PMN-CL 本底无明显下降趋势 (表 1, Table 1)。

表 1. 维生素 C 对急性心肌梗死患者中性粒细胞化学发光参数的影响

Table 1. The effects of Vit C on OFR production assayed by PMN-CL in patients with AMI ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	Background (mV)	Peak value (V)	Integration (V·s)	Phag index (10^3 mV)
Control (n= 13)	Before treatment	149.7 \pm 134.2	2.292 \pm 1.176	365.6 \pm 167.7	0.495 \pm 0.378
	3 days	114.8 \pm 105.2	1.892 \pm 0.980	302.0 \pm 172.6 ^a	0.421 \pm 0.300
	7 days	105.2 \pm 93.4	1.773 \pm 0.755 ^b	276.1 \pm 99.4 ^b	0.357 \pm 0.244 ^a
Vit C (n= 17)	Before treatment	154.8 \pm 132.9	2.524 \pm 1.052	415.8 \pm 155.6	0.590 \pm 0.433
	3 days	106.5 \pm 82.9	1.651 \pm 0.788 ^b	282.1 \pm 130.5 ^b	0.382 \pm 0.311 ^a
	7 days	220.1 \pm 126.8	0.985 \pm 0.461 ^{bc}	173.7 \pm 82.3 ^{bc}	0.213 \pm 0.184 ^{bc}

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, compared with before treatment in the same group; c: $P < 0.05$, compared with control group

2.2 维生素 C 对急性心肌梗死患者氧化和抗氧化损伤指标的影响

治疗前维生素 C 治疗组和常规治疗组的血浆丙二醛浓度、血清肌酸磷酸激酶活性、血浆超氧化物

歧化酶及谷胱甘肽过氧化物酶活性无显著性差异; 治疗第 3 天, 维生素 C 治疗组血浆丙二醛浓度、血清肌酸磷酸激酶活性和血浆谷胱甘肽过氧化物酶活性无显著性改变, 而血浆超氧化物歧化酶活性较常规

治疗组已有显著性升高 ($P < 0.01$); 治疗第 7 天, 维生素 C 治疗组血浆丙二醛浓度较常规治疗组有显著性下降 ($P < 0.05$), 血浆超氧化物歧化酶活性有显著性上升 ($P < 0.01$), 血清肌酸磷酸激酶活性及

血浆谷胱甘肽过氧化物酶活性无显著性改变, 但两组在治疗第 7 天与治疗前的自身比较分别有明显下降或上升 ($P < 0.01$), 见表 2 (Table 2)。

表 2. 维生素 C 对急性心肌梗死患者血浆丙二醛浓度、血清肌酸磷酸激酶活性、血浆超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性的影响

Table 2. The effects of Vit C on plasma MDA concentration, activities of serum CK, plasma SOD and GSHPx in patients with AMI ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	MDA ($\mu\text{mol/L}$)	SOD (nu/L)	GSHPx (nu/L)	CK (u/L)
Control ($n=13$)	Before treatment	4.51 \pm 0.32	81.38 \pm 5.13	86.99 \pm 7.97	978 \pm 848
	3 days	4.55 \pm 0.35	82.61 \pm 4.51	85.95 \pm 5.34	915 \pm 484
	7 days	4.40 \pm 0.27 ^a	88.84 \pm 5.83 ^b	92.3 \pm 6.16 ^b	178 \pm 160 ^b
VitC ($n=17$)	Before treatment	4.59 \pm 0.29	79.24 \pm 2.00	83.69 \pm 4.52	1200 \pm 900
	3 days	4.40 \pm 0.33 ^a	85.72 \pm 5.36 ^{bc}	88.32 \pm 4.93	1208 \pm 650
	7 days	4.12 \pm 0.13 ^{bc}	92.14 \pm 3.01 ^{bd}	93.70 \pm 4.66 ^b	206 \pm 188 ^b

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, compared with before treatment in the same group; c: $P < 0.05$, d: $P < 0.01$, compared with control group

2.3 维生素 C 对急性心肌梗死患者心电图的影响

连续心电监护显示, 在治疗第 7 天, 维生素 C 治疗组心房纤颤、室性早搏的发生率较常规治疗组有

显著性下降 ($P < 0.01$), 两组房性早搏均消失, 但已有的房室传导阻滞均未改善 (表 3, Table 3)。

表 3. 维生素 C 对急性心肌梗死患者心电图的影响

Table 3. The effects of Vit C on ECG monitor in patients with AMI (case, %)

Groups	Day	Atrial premature beats	Atrial fibrillation	Ventricular arrhythmia	Atrioventricular block
Control ($n=13$)	Before treatment	4(30)	2(15)	5(38)	3(23)
	7 days	0 ^c	3(23)	4(30)	3(23)
VitC ($n=17$)	Before treatment	3(18)	2(12)	7(41)	4(24)
	7 days	0 ^c	0 ^{ad}	2(12) ^{bd}	4(24)

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, c: $P < 0.001$, compared with before treatment in the same group; d: $P < 0.01$, compared with control group

3 讨论

冠心病尤其是急性心肌梗死时, 中性粒细胞产生氧自由基增加, 可引起缺血-再灌注心肌细胞的不可逆性损伤^[5]。动物实验业已证明, 维生素 C 能有效地清除氧自由基及脂质过氧化物 (lipid peroxides, LPO), 使再灌注心肌出血程度减轻, 梗死范围及心律失常明显减少^[6]。本研究显示, 维生素 C 能有效地清除急性心肌梗死患者体内氧自由基及脂质过氧化物, 与常规治疗组比较, 维生素 C 治疗组 PMN-CL 峰值、积分、吞噬指数及血浆丙二醛水平明显下降, 血浆超氧化物歧化酶活性上升, 心房纤颤

和室性心律失常的发生率明显下降, 表明在急性心肌梗死早期应用维生素 C, 能有效地抑制中性粒细胞的氧化代谢, 清除急性心肌梗死患者体内的氧自由基及脂质过氧化物, 具有一定的防止氧化损伤, 促进体内抗氧化酶储备, 防止心律失常发生的心肌保护作用。但维生素 C 对急性心肌梗死患者中性粒细胞氧化代谢的抑制作用并不彻底, 从中性粒细胞处于预激活状态的 PMN-CL 本底值在组间及自身比较中均无明显下降中可反映出来。

维生素 C 的心肌保护作用主要是通过抑制体内脂质过氧化反应和清除氧自由基来实现的。维生

素 C 是水溶性抗氧化剂, 它的主要作用场所在血浆中, 充当抵抗氧自由基侵犯的第一道防线^[7], 能通过提供电子给 $\cdot\text{OH}$ 或 O_2^- , 使之失活, 变成活性低的脱氢抗坏血酸, 故拥有广泛的抗氧化损伤能力。维生素 C 与中性粒细胞内的谷胱甘肽相互作用, 调节细胞内氧化还原状态, 从而使中性粒细胞产生氧自由基减少。其次, 维生素 C 具有产生和保护胶原纤维及血管内皮细胞粘合作用的作用, 提高机体对缺氧的耐受性, 从而保护了内皮细胞和血管床, 使之出血程度减轻。另外, 急性心肌梗死时, 维生素 C 和硝酸酯类药物合用, 能显著提高内皮细胞环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine 3, 5-monophosphate, cGMP) 水平, 防止后者产生耐药性^[8], 从而提高扩张狭窄冠状血管的疗效。本研究中急性心肌梗死患者均常规应用了硝酸酯类药物, 维生素 C 治疗组之所以有显著疗效, 可能与上述因素有关。因此, 我们认为对急性心肌梗死患者早期应用维生素 C, 不失为防治心肌损伤的有效方法之一。但是, 维生素 C 的给药剂量合适与否, 量效关系如何, 最佳给药持续时间, 这些问题仍需进一步研究。

参考文献

- 1 Lafont A, Marwich TH, Chisolm GM, et al. Decreased free radical scavengers with reperfusion after coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 1996, **131** (2): 219- 223
- 2 汪太平, 何振阳. 冠心病患者外周血中性粒细胞和淋巴细胞活性氧自由基的研究. *中国循环杂志*, 1992, **7** (1): 13- 15
- 3 Mehta JL, Nichols WW, Mehta P. Neutrophils as potential participants in acute myocardial ischemia: relevance to reperfusion. *J Am Coll Cardiol*, 1988, **11** (6): 1 309- 316
- 4 Van Dyke K. Cellular chemiluminescence. *CRC Press*, 1987, **1**: 3 - 22
- 5 Hansen PR. Role of neutrophils in myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation*, 1995, **91** (6): 1 872- 885
- 6 乔树宾, 陈在嘉, 宋来凤, 等. 大剂量维生素 C 对缺血- 再灌注心肌保护的实验研究. *中华心血管病杂志*, 1994, **22** (1): 52 - 54
- 7 Frei B. Ascorbic acid protects lipids in human plasma and low-density lipoprotein against oxidative damage. *Am J Clin Nutr*, 1991, **54** (Suppl 6): 1 113- 118
- 8 Watanabe H, Kakihana M, Ohtsuka S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the preventive effect of supplemental oral vitamin C on attenuation of development of nitrate tolerance. *J Am coll cardiol*. 1998, **31** (6): 1 323- 329

(此文 1999- 01- 11 收到, 1999- 07- 12 修回)

(此文编辑 文玉珊)