

网络出版时间: 2016-10-12 13:23:00 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20161012.1323.017.html>

◇ 临床医学研究 ◇

## α-硫辛酸对急性冠脉综合征患者心肌损伤保护作用的研究

杨翠翠, 丁昆东, 操全霞

**摘要** 目的 探讨 α-硫辛酸(α-LA)对急性冠脉综合征(ACS)患者心肌损伤的保护作用。方法 研究对象为 59 例急性冠脉综合征患者,随机分为常规药物治疗组和 α-LA 组。常规药物组 29 例给予抗栓、调脂、扩管药物治疗;α-LA 组 30 例在常规药物治疗基础上加用 α-LA(600 mg/d, IVD, 疗程 3d)。2 组在用药前 0 h、用药后 24 h 和 72 h 各采取静脉血 4 ~ 5 ml,采用 ELISA 法测定血清乙醛脱氢酶 2 (ALDH2) 活性,硫代苯巴比妥酸法测定血清丙二醛(MDA)水平,微量酶标法测定血清乳酸脱氢酶(LDH)含量,LVEF 通过心脏彩色多普勒超声心动图检查测定。结果 ① 两组在用药前 0 h 的血清 ALDH2 活性、MDA 及 LDH 水平、LVEF 值无显著差异;② 两组在用药 24 h 和 72 h 后血清 ALDH2 活性水平较用药前 0 h 明显上升( $P < 0.01$ ),MDA 较用药前 0 h 显著下降( $P < 0.01$ );LDH 水平在用药 72 h 较 24 h 显著下降( $P < 0.01$ ),LVEF 值 72 h 和 1 周后均有明显升高( $P < 0.05$ );③ 与常规治疗组比较,α-LA 组在用药 24 h 及 72 h 后血清 ALDH2 活性均显著上升( $P < 0.01$ ),MDA 水平显著下降( $P < 0.05$ ),LDH 亦显著下降( $P < 0.01$ ),LVEF 值 1 周后升高更显著( $P < 0.05$ )。结论 α-LA 上调 ACS 患者的 ALDH2 活性,减少过氧化终产物 MDA 的生成,减轻心肌组织缺血及缺血再灌注后的氧化损伤(LDH 水平回降)。

**关键词** 急性冠脉综合征; α-硫辛酸; 乙醛脱氢酶 2; 丙二醛; 乳酸脱氢酶

中图分类号 R 541.4

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)11-1630-04  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2016.11.017

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)指因冠状动脉粥样斑块的破裂及其血栓形成使冠状动脉闭塞,致使心绞痛加重和发生急性心肌梗死的综合征,包括不稳定型心绞痛、ST 段抬高性心肌梗死、非 ST 段抬高性心肌梗死<sup>[1]</sup>。ACS 对人类的危害极大,早期选择合适的治疗方案,可以改善患者的预后、降低死亡率及致残率。及时开通严重

病变的“罪犯”血管,恢复血流,能够有效地改善心肌缺血症状及预后,但是“罪犯”血管开通早期引起的缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)<sup>[2]</sup>是一直困扰着临床工作者的难题,如何减轻急性期心肌缺血及 IRI 是目前临床研究中的重要任务。有研究<sup>[3]</sup>表明,在离体大鼠心肌缺血再灌注损伤模型中激活乙醛脱氢酶 2(aldehyde dehydrogenase 2, ALDH2)可以使心肌梗死面积减少 60%。α-硫辛酸(alpha lipoic acid, α-LA)不仅是强效的抗氧化剂,具有清除自由基和活性氧的能力<sup>[4-5]</sup>,而且是 ALDH2 激活剂,其是否能降低急性期心肌缺血及 IRI,减少心肌损伤,目前研究较少。该研究选取 ACS 患者病例为研究对象,探讨 α-LA 对急性缺血及缺血再灌注引起的心肌损伤的保护作用。

### 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 入选研究对象为 2014 年 6 月 ~ 2015 年 12 月安徽医科大学第二附属医院综合内科收治的 ACS 患者 59 例,随机分为常规药物组和 α-LA 组。常规药物组 29 例,其中男 19 例,女 10 例,(60 ± 9)岁,给予冠心病二级预防药物治疗;α-LA 组 30 例,其中男 20 例,女 10 例,(58 ± 10)岁,在冠心病二级预防药物治疗基础上给予 α-LA 静脉滴注,600 mg/d,疗程 3 d(首剂于入院后 2 h 内给予)。病例入选标准:① 入院前内有典型的心绞痛发作;② cTnI 阳性和(或)CK-MB 阳性;③ 心电图有缺血性表现:ST 段下移 ≥ 1 mm、ST 段抬高 ≥ 1 mm 和(或)T 波倒置;符合 3 项中 2 项的患者入选本实验。排除标准:近期服用抗炎药、激素、阿片类药物、抗氧化剂及长期服用华法林患者,患有恶性肿瘤、先天性心脏病、肝肾功能衰竭、近期有炎症、严重的其他系统疾病患者排除在外。患者均签署书面知情同意书,该研究由安徽医科大学第二附属医院伦理委员会批准(受理号:2016-05-04),符合伦理审查标准及赫尔辛基宣言。

**1.2 研究方法** 采用病例对照研究方法。收集临床资料:采用病史采集记录单的形式记录患者的资

2016-02-28 接收

基金项目:安徽省卫生厅医学科研课题计划(编号:2010C058)

作者单位:安徽医科大学第二附属医院综合内科,合肥 230601

作者简介:杨翠翠,女,硕士研究生;

丁昆东,男,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail: dcd-sunshine@sina.com

料,包括:性别、年龄、饮酒史、吸烟史、疾病史(高血压病、糖尿病、心血管病家族史)、药物(阿司匹林、氯吡格雷、硝酸酯类、他汀类、 $\beta$ 受体阻滞剂类等)使用情况。

**1.3 主要试剂和仪器**  $\alpha$ -LA(山西亚宝药业集团股份有限公司);ALDH2试剂盒(武汉华美生物工程有限公司);丙二醛(malondialdehyde,MDA)试剂盒、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)试剂盒(南京建成生物工程研究所); $-80^{\circ}\text{C}$ 超低温冰箱(青岛海尔特种电器有限公司);超净工作台(青岛海尔特种电器有限公司);低温超速离心机(美国Sigma公司); $37^{\circ}\text{C}$ 恒温孵育箱(上海一恒科技有限公司);恒温摇床(上海智城分析仪器制造有限公司);酶标仪(上海科华实验系统有限公司)。

**1.4 ACS患者心肌损伤程度的评估** 心肌损伤程度主要是通过心肌坏死标志物(CK-MB、cTnI)评估。 $\alpha$ -LA组和常规药物组患者入院0、24、72 h检测心肌坏死标志物并进行统计学处理,对比两组患者不同时间段心肌损伤程度的差异。

**1.5 ACS患者心脏收缩功能的评估** 心脏收缩功能通过左室射血分数(LVEF)评估。患者入院0 h、72 h和1周行心脏彩色多普勒超声心动图检查,测定左室收缩末期和左室舒张末期容积并计算LVEF。

**1.6 ALDH2活性检测** 在给药0、24、72 h采集两组患者静脉血, $4^{\circ}\text{C}$ 、1 600 r/min离心5 min后收集血清, $-80^{\circ}\text{C}$ 保存,按照ELISA试剂盒说明书操作,测定ALDH2活性。

**1.7 MDA水平检测** 在给药0、24、72 h采集两组患者静脉血,按照试剂盒说明书操作,采用硫代巴比妥酸法检测MDA活性。

**1.8 LDH含量检测** 在给药0、24、72 h采集两组患者静脉血,按照试剂盒说明书检测LDH活性。

**1.9 统计学处理** 采用SPSS 17.0软件进行数据分析,两组临床基线资料及非研究项目均进行正态检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以频率计数或百分比表示,率的比较采用 $\chi^2$ 检验,两组之间比较采用独立样本 $t$ 检验,多组均数间比较采用方差分析及其两两比较的LSD检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者临床基线资料及其他非研究项目的比较**  $\alpha$ -LA组与常规药物组比较,性别、年龄、饮酒史、

吸烟史、疾病史(高血压病、糖尿病、心血管病家族史)、药物使用史等差异均无统计学意义。见表1。

**2.2  $\alpha$ -LA对ACS患者心肌损伤程度及心脏收缩功能的影响**  $\alpha$ -LA组和常规药物组在0 h时CK-MB、cTnI及LVEF差异均无统计学意义;24 h及72 h时 $\alpha$ -LA组的CK-MB和cTnI水平低于常规药物组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );72 h及1周后, $\alpha$ -LA组的LVEF值高于常规药物组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

**2.3  $\alpha$ -LA对ACS患者ALDH2的影响**  $\alpha$ -LA组和常规药物组在0 h检测患者血清ALDH2水平,差异无统计学意义;治疗24、72 h后,两组患者血清ALDH2水平均明显上升,各组内差异有统计学意义( $P < 0.01$ ); $\alpha$ -LA组较常规药物组在24、72 h上升幅度更显著,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表3。

**2.4  $\alpha$ -LA对ACS患者MDA的影响**  $\alpha$ -LA组和常规药物组在0 h检测患者血清MDA水平,差异无统计学意义;治疗24、72 h后,两组患者血清MDA水平均明显下降,各组内差异有统计学意义( $P < 0.01$ );且 $\alpha$ -LA组较常规药物组在24、72 h下降幅度更显著,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

**2.5  $\alpha$ -LA对ACS患者LDH的影响**  $\alpha$ -LA组和常规药物组在0 h检测患者血清LDH水平,差异无统计学意义;治疗24 h后,两组患者血清LDH水平均上升, $\alpha$ -LA组上升幅度小于常规药物组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );治疗72 h后,两组患者血清LDH水

表1  $\alpha$ -LA组与常规药物组患者治疗前  
相关基线资料的比较( $n$ )

项目	常规药物组( $n=29$ )	$\alpha$ -LA组( $n=30$ )	$\chi^2/t$ 值
男性[n(%)]	19(65.5)	20(66.7)	0.01
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	45~72(60.32 $\pm$ 13.70)	46~71(58.74 $\pm$ 12.41)	0.15
饮酒史	11	9	0.41
吸烟史	15	14	0.15
高血压病	12	14	0.17
糖尿病	14	16	0.15
体重指数(BMI, $\bar{x} \pm s$ )	23.73 $\pm$ 3.61	24.61 $\pm$ 3.22	0.32
心血管病家族史	13	10	0.82
阿司匹林	11	13	0.18
氯吡格雷	7	10	0.61
硝酸酯类	9	12	0.52
他汀类	8	7	0.14
血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)	6	5	0.16
血管紧张素受体拮抗剂(ARB)	7	8	0.05
$\beta$ 受体阻滞剂类	4	6	0.08

表2 α-LA 对 ACS 患者血清心肌损伤标志物及心脏收缩功能的影响(  $\bar{x} \pm s$  )

项目	取样时间	常规药物组( n = 29)	α-LA 组( n = 30)	t 值	P 值
cTnI 含量( ng/ml)	0 h	1.51 ± 0.23	1.37 ± 0.25	0.72	0.473
	24 h	4.70 ± 0.75	3.45 ± 0.49**	8.25	0.000
	72 h	1.67 ± 0.24	0.65 ± 0.15**	13.93	0.000
CK-MB 活性( U/L)	0 h	31.30 ± 5.80	23.54 ± 4.20	1.17	0.279
	24 h	189.23 ± 40.10	117.02 ± 33.20**	7.69	0.000
	72 h	65.19 ± 13.67	33.21 ± 10.60**	10.56	0.000
LVEF( %)	0 h	45.74 ± 2.91	47.70 ± 3.30	-1.04	0.354
	24 h	48.11 ± 3.72	52.36 ± 4.93*	-2.30	0.048
	1 周	52.74 ± 4.52	56.50 ± 4.01*	-2.63	0.030

与常规药物组比较: \* P < 0.05 , \*\* P < 0.01

表3 α-LA 对 ACS 患者血清中氧化代谢产物的影响(  $\bar{x} \pm s$  )

项目	取样时间( h)	常规药物组( n = 29)	α-LA 组( n = 30)	t 值	P 值
ALDH2 含量( ng/ml)	0	3.74 ± 1.28	4.02 ± 1.65	-0.74	0.593
	24	5.49 ± 1.72##	6.74 ± 2.21***	-2.80	0.009
	72	6.63 ± 2.19##	9.31 ± 2.34***	-8.48	0.000
MDA 含量( nmol/ml)	0	19.31 ± 1.26	17.90 ± 1.03	1.33	0.251
	24	13.49 ± 2.33##	10.22 ± 1.77*##	2.66	0.015
	72	8.11 ± 0.71##	5.40 ± 0.64*##	2.28	0.038
LDH 活性( U/L)	0	623.72 ± 85.5	565.37 ± 91.20	1.02	0.460
	24	1 532.04 ± 102.11	1 120.53 ± 128.43**	14.86	0.000
	72	664.33 ± 71.12 $\Delta\Delta$	406.87 ± 65.24** $\Delta\Delta$	4.53	0.005

与常规药物组比较: \* P < 0.05 , \*\* P < 0.01; 与组内 0 h 比较: # P < 0.05 , ## P < 0.01; 与组内 24 h 比较:  $\Delta$  P < 0.05 ,  $\Delta\Delta$  P < 0.01

平明显下降 ,α-LA 组较常规药物组下降幅度更显著 ,差异有统计学意义( P < 0.01 ) 。见表 3。

### 3 讨论

当组织缺血缺氧时 ,机体发生氧化应激 ,产生内源性氧自由基( free radical , FR) ,包括羟自由基、超氧阴离子、氮氧自由基、过氧化氢等 ,统称为活性氧( reactive oxygen species , ROS) [6] ,导致氧化系统与抗氧化系统间的平衡出现紊乱。有研究[7]显示 ,缺氧可导致体外培养的心肌细胞产生大量 ROS ,降低 ALDH2 活性 ,阻碍 ALDH2 清除脂质过氧化产生的丙二醛( malondialdehyde ,MDA) 、4-HNE 等毒性物质 ,氧化应激及相关代谢产物堆积的结果是引起组织缺血缺氧损伤的主要原因[8]。因此 ,抗氧化应激反应 ,清除 ROS ,提高 ALDH2 活性是减轻心肌缺血及 IRI 损伤的关键。

乳酸脱氢酶( LDH) 是机体糖酵解供能系统的关键酶之一 ,机体缺氧时组织无氧代谢增强 ,LDH 活性及水平升高 ,组织发生缺氧损伤后细胞中 LDH 大量渗出 ,使血清 LDH 水平升高 ,因此血清 LDH 水平可以反映组织缺氧损伤的程度[7]。

α-LA 是一种新型抗氧化剂 ,对 ALDH2 活性具有良好的调节作用 ,是近年降低氧化应激损伤的研

究热点。前期体外研究[3,9-10]结果表明 ,α-LA 可提高 ALDH2 活性 ,降低大鼠心肌细胞低氧、低氧/复氧引起的氧化损伤程度。目前关于 α-LA 的临床研究尚少 ,本实验通过对基线临床资料相匹配的两组病例血清 ALDH2、MDA、LDH 水平及 LVEF 值的研究显示:① 治疗 24、72 h 后 ,两组血清 ALDH2 水平逐渐上升 ,α-LA 组上升幅度更显著;② 与之相反 ,两组血清 MDA 及 LDH 水平逐渐下降 ,α-LA 组下降程度更显著;③ LVEF 值升高在 1 周后更明显 ,α-LA 组优于常规药物组。这些结果表明 ,α-LA 增加 ACS 患者血清 ALDH2 活性 ,降低氧化应激产生的 ROS ,减少脂质过氧化产生的 MDA 等毒性物质[11] ,减小 ACS 患者缺血和( 或) IRI 引起的急性氧化应激心肌损伤 ,因而较常规组更显著降低心肌坏死标志物水平、改善左心室收缩功能( LVEF) 。ACS 患者发生急性缺血及 IRI 心肌损伤时 α-LA 可以发挥保护作用。

综上所述 ,α-LA 能减轻心肌缺血及 IRI 引起的氧化应激性心肌损伤 ,降低 ACS 患者风险、改善预后。其减轻心肌缺血及 IRI 氧化应激性心肌损伤与上调 ACS 患者血清 ALDH2 活性 ,减少脂质过氧化物的产生有关。本研究样本量较少 ,随访时间较短 ,具体调节机制还有待进一步探讨。

## 参考文献

- [1] Smith J N , Negrelli J M , Manek M B , et al. Diagnosis and management of acute coronary syndrome: an evidence-based update [J]. *J Am Board FamMed* , 2015 , 28( 2) : 283 – 93.
- [2] Yetgin T , Manintveld O C , Duncker D J , et al. Post-conditioning against ischemia reperfusion injury: ready for wide application in patients? [J]. *Neth Heart J* , 2010 , 18( 7 – 8) : 389 – 92.
- [3] Chen C H , Budas G R , Churchill E N , et al. Activation of aldehyde dehydrogenase 2 reduces ischemic damage to the heart [J]. *Science* , 2008 , 321( 5895) : 1493 – 5.
- [4] Goraca A , Huk-Kolega H , Piechota A , et al. Lipoic acid-biological activity and therapeutic potential [J]. *Pharmacol Rep* , 2011 , 63( 4) : 849 – 58.
- [5] Deng C , Sun Z , Tong G , et al.  $\alpha$ -Lipoic acid reduces infarct size and preserves cardiac function in rat myocardial ischemia/reperfusion injury through activation of PI3K/Akt/Nrf2 pathway [J]. *PLoS One* , 2013 , 8( 3) : e58371.
- [6] Dumollard R , Carroll J , Duchon M R , et al. Mitochondrial function and redox state in mammalian embryos [J]. *Semin Cell Dev Biol* , 2009 , 20( 3) : 346 – 53.
- [7] Zhou Y , Zhang Y , Gao F , et al. N-n-butyl haloperidol iodide protects cardiac microvascular endothelial cells from hypoxia/reoxygenation injury by down-regulating Egr-1 expression [J]. *Cell Physiol Biochem* , 2010 , 26( 6) : 839 – 48.
- [8] Alva N , Azuara D , Palomeque J , et al. Deep hypothermia protects against acute hypoxia *in vivo* in rats: a mechanism related to the attenuation of oxidative stress [J]. *Exp Physiol* , 2013 , 98( 6) : 1115 – 24.
- [9] Ohsawa I , Nishimaki K , Yasuda C , et al. Deficiency in a mitochondrial aldehyde dehydrogenase increases vulnerability to oxidative stress in PC12 cells [J]. *J Neurochem* 2003 , 84( 5) : 1110 – 7.
- [10] 操全霞 , 丁昱东.  $\alpha$ -硫辛酸对 H9c2 心肌细胞低氧及低氧/复氧损伤的保护作用及其机制探讨 [J]. *安徽医科大学学报* , 2015 , 50( 7) : 1024 – 8.
- [11] Hahn J R , Noh H S , Ha J H , et al. Alpha-lipoic acid attenuates adipocyt differentiation and lipid accumulation in 3T3-L1 cells *via* AMPK-dependent autophagy [J]. *Life Sci* , 2014 , 100( 2) : 125 – 32.

## The protective effects of $\alpha$ -lipoic acid on myocardial injury of acute coronary syndrome patients

Yang Cuicui , Ding Chandong , Cao Quanxia

( *Dept of Internal Medicine , The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University , Hefei 230601* )

**Abstract Objective** To investigate the protective effects of  $\alpha$ -lipoic acid (  $\alpha$ -LA) on myocardial injury of acute coronary syndrome patients. **Methods** 59 patients with acute coronary syndrome were randomized into two groups: conventional treatment group and  $\alpha$ -LA group. 29 patients in conventional treatment group received routine drugs , while 30 patients in  $\alpha$ -LA group were given  $\alpha$ -LA ( 600 mg/d , IVD , for 3 days) besides routine drugs. The activity of ALDH2 , level of MDA and LDH of serum in all patients were separately detected by microtitration , TBA and ELISA before and after treatment ( 24 , 72 hours ) , LVEF values were analyzed by UCG. **Results** ① There were no significant differences between the two groups before treatment. ② After 24 h and 72 h treatment , the activity of ALDH2 in two groups were increased (  $P < 0.01$  ) and the level of MDA was decreased (  $P < 0.01$  ) compared to the data before treatment. Compared to after 24 h , the level of LDH was reduced after 72 h (  $P < 0.01$  ) and the LVEF values were significantly higher after 72 h and 1 week (  $P < 0.05$  ) . ③ Compared to conventional treatment group , the activity of ALDH2 in  $\alpha$ -LA group was significantly increased (  $P < 0.01$  ) and the levels of MDA and LDH were decreased after 24 h and 72 h (  $P < 0.05$  ,  $P < 0.01$  ) . The LVEF values were significantly increased after 1 week (  $P < 0.05$  ) . **Conclusion**  $\alpha$ -LA may increase the ALDH2 activity , reduce peroxidation end product ( MDA) generation of serum in ACS patients , and finally decline oxidative damage to myocardial ischemia and reperfusion ( the level of LDH decreased) .

**Key words** acute coronary syndrome;  $\alpha$ -lipoic acid; ALDH2; MDA; lactate dehydrogenase