

左旋肉碱对一氧化碳中毒后血清心肌损伤标志物水平的影响

孙中吉 杨朝斌 王辉 李樱

【摘要】 目的 观察血清心肌损伤标志物水平与一氧化碳(CO)中毒程度的关系,并评价左旋肉碱的治疗作用。方法 从本院 309 例急性一氧化碳中毒(ACOP)患者中选择 69 例入院时血清心肌损伤标志物水平异常增高者,按照入院顺序随机分为对照组 34 例,观察组 35 例。在氧疗和对症治疗的基础上,对照组静脉滴注醒脑静 20 ml/d;观察组静脉滴注醒脑静 20 ml/d+左旋肉碱 2 g/d。于治疗 24 h、72 h 和 1 周后分别检测碳氧血红蛋白(HbCO)浓度和心肌损伤标志物肌红蛋白(Mb)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)水平。分析 CO 中毒程度(HbCO 浓度)与心肌损伤标志物水平异常升高的关系,比较两组患者治疗前后的差异。结果 入院时轻度中毒(HbCO 浓度 10%~19%)、中度中毒(20%~39%)、重度中毒($\geq 40\%$)患者中,心肌损伤标志物水平异常的检出率分别为 2.5%(5/204)、46.8%(36/77)、100.0%(28/28),与 HbCO 浓度具有极显著相关性($\chi^2 = 170.3549, P < 0.0001$)。对照组和观察组治疗前 HbCO[(31.1 \pm 17.6)%、(32.3 \pm 16.9)%]、Mb($\mu\text{g/L}$: 154.2 \pm 51.8、165.4 \pm 48.6)、CK-MB($\mu\text{g/L}$: 8.7 \pm 3.3、9.6 \pm 3.8)、cTnI($\mu\text{g/L}$: 2.7 \pm 1.2、2.8 \pm 1.5)比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。与对照组比较,观察组治疗 24 h、72 h 后 Mb(24 h: 74.0 \pm 36.5 比 97.1 \pm 35.8, 72 h: 40.1 \pm 6.8 比 69.0 \pm 11.2)、cTnI 水平(24 h: 1.9 \pm 0.5 比 2.3 \pm 0.7, 72 h: 1.2 \pm 0.3 比 1.8 \pm 0.4)及治疗 24 h 后 CK-MB(10.6 \pm 4.1 比 13.0 \pm 3.9)显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);1 周后两组心肌损伤标志物均降至正常水平;治疗过程中 HbCO 浓度的下降两组间无明显差异。结论 CO 中毒后心肌损伤标志物水平异常升高的检出率与 HbCO 浓度呈正相关,左旋肉碱有减轻 CO 中毒后心肌损伤和横纹肌损伤的治疗作用。

【关键词】 中毒,一氧化碳; 心肌损伤; 横纹肌损伤; 左旋肉碱

The impact of L-carnitine administration on the serum level of myocardium injury markers in patients with acute carbon monoxide poisoning SUN Zhong-ji, YANG Chao-bin, WANG Hui, LI Ying. Department of Emergency, Affiliated Hospital of Chinese People Force police Army's Logistics Institute, Tianjin 300162, China

Corresponding author: SUN Zhong-ji, Email: sun-zji@sohu.com

【Abstract】 **Objective** To examine the serum level of myocardial injury markers in patients with carbon monoxide (CO) poisoning, the correlation between these markers and the severity of the disease, and the therapeutic effects of L-carnitine administration. **Methods** 69 patients, chosen from 309 cases of acute carbon monoxide poisoning (ACOP) for abnormally high level of serum myocardial injury markers (myoglobin, Mb; MB isoenzyme of creatine kinase, CK-MB; cardiac troponin-I, cTnI) at the time of admission, were randomly divided into control group ($n=34$) and observation group ($n=35$). The patients in control group were given Xingnaojing (20 ml/d i. v. drip), and the observation group Xingnaojing (20 ml/d) + L-carnitine (2 g/d i. v. drip), in addition to the conventional oxygen supply and symptom-focused therapy. The plasma concentration of carboxyhemoglobin (HbCO, as index for CO poisoning severity), Mb, CK-MB, and cTnI in these patients were further examined 24 hours, 72 hours and 1 week after the treatment, for difference between the two groups, and the correlation between the serum level of HbCO and the myocardial injury markers. **Results** At the time of admission, the incidence of abnormal findings in myocardial injury markers were 2.5% (5/204), 46.8% (36/77) and 100.0% (28/28) in patients with mild (HbCO: 10%~19%), moderate (20%~39%) and severe ($\geq 40\%$) CO poisoning, respectively. The incidence of abnormal findings in injury markers was significantly correlated to the HbCO concentration ($\chi^2 = 170.3549, P < 0.0001$). Before the treatment, no significant difference was found in any of the indexes [HbCO: (31.1 \pm 17.6)%, (32.3 \pm 16.9)%, Mb ($\mu\text{g/L}$): 154.2 \pm 51.8, 165.4 \pm 48.6, CK-MB ($\mu\text{g/L}$): 8.7 \pm 3.3, 9.6 \pm 3.8), and cTnI ($\mu\text{g/L}$): 2.7 \pm 1.2, 2.8 \pm 1.5, all $P > 0.05$] between the control and observation group. However, it was found in: Mb (24 hours: 74.0 \pm 36.5 vs. 97.1 \pm 35.8, 72 hours: 40.1 \pm 6.8 vs. 69.0 \pm 11.2), cTnI (24 hours: 1.9 \pm 0.5 vs. 2.3 \pm 0.7, 72 hours: 1.2 \pm 0.3 vs. 1.8 \pm 0.4) both 24 hours and 72 hours after the treatment, and CK-MB, 24 hours after treatment (10.6 \pm 4.1 vs. 13.0 \pm 3.9) with the values in observation group significantly lower ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); 1 week after the treatment, the concentration of all the injury markers returned to the normal levels with no significant difference between the two groups. Meanwhile, no significant difference was found between the two groups in HbCO concentration throughout the due-course of the therapy. **Conclusions** The incidence of abnormal

findings in serum myocardial injury markers was positively correlated with HbCO concentration after CO poisoning. L-carnitine may protect the myocardium and striated muscles against injury in patients with CO poisoning.

【Key words】 Carbon monoxide poisoning; Myocardial injury; Striomuscular injury; L-carnitine

急性一氧化碳中毒(ACOP)性心肌损伤近年受到临床关注^[1-3],理由是尽管有明显症状的心肌损伤,如心绞痛、心肌梗死(心梗)、心力衰竭(心衰)及显性横纹肌溶解综合征(RM)比较少见,但非显性心肌损伤和横纹肌损伤的发生率却很高,且与病情的严重程度和预后密切相关^[4]。本研究中从心肌损伤标志物水平与 ACOP 后碳氧血红蛋白(HbCO)浓度相关性的角度观察左旋肉碱对心肌损伤和横纹肌损伤的治疗作用,报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择:采用前瞻性随机对照研究方法,选择 2009 年 1 月至 2011 年 3 月本院急诊科收治的 ACOP 患者 309 例,入院时常规检查 HbCO 浓度、血清心肌损伤标志物如肌红蛋白(Mb)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)水平、血生化、心电图等。根据临床表现、心电图和心肌酶学检查的结果,剔除合并急性冠脉综合征(ACS)、ST 段抬高型急性心肌梗死(AMI)和显性 RM 的患者后,选择 69 例入院时血清心肌损伤标志物水平异常增高的 ACOP 患者为研究对象,男 32 例,女 37 例;年龄 18~89 岁,平均(56±17)岁;按入院顺序随机分为对照组 34 例、观察组 35 例。本研究经医院伦理委员会批准,所有治疗获得患者或家属的知情同意。

1.2 治疗方法:在氧疗和对症治疗的基础上,对照组采用醒脑静 20 ml/d 静脉滴注;观察组采用醒脑静 20 ml/d+左旋肉碱 2 g/d 静脉滴注。醒脑静由济南药业无锡山禾有限公司生产,左旋肉碱由意大利

Sigma-tau 大厂生产。

1.3 观察指标及方法:治疗过程中跟踪观察两组患者 HbCO 浓度、心肌损伤标志物血清含量的变化,比较两组患者治疗前及治疗 24 h、72 h 和 1 周后的 HbCO、Mb、CK-MB、cTnI 水平的变化。HbCO 浓度定量检测采用 722 分光光度计,根据吸光度计算出血液 HbCO 浓度;采用高度特异性的抗原抗体反应及免疫层析技术检测血中 Mb、CK-MB 及 cTnI 的含量,检测试剂盒由南京基蛋生物技术有限公司提供。

1.4 统计学分析:计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,观察组与对照组均数间的差异显著性采用成组数据双侧 *t* 检验,对于方差不具齐性的数据采用 Aspin-Welch 检验,方差齐性的数据采用双侧 *F* 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。在进行显著性检验之前,首先检验了数据的正态性,结果表明全部数据服从或近似服从正态分布。心肌损伤标志物水平的异常检出率与 HbCO 浓度间的关联性检验使用 2×3 列联表 χ^2 检验。以上数据的处理使用 SAS 系统 Base SAS 软件进行数据计算和 SAS 程序编写。

2 结果

2.1 两组治疗前后心肌损伤标志物水平的动态变化(表 1):两组治疗过程中 HbCO 浓度均下降,差异无统计学意义(均 *P*>0.05)。观察组治疗 24 h、72 h 后心肌损伤标志物 Mb、cTnI 及 24 h 后 CK-MB 均显著低于对照组(*P*<0.05 或 *P*<0.01);治疗 1 周后心肌损伤标志物浓度均下降至正常水平,两组间

表 1 两组急性一氧化碳中毒患者血中 HbCO、Mb、CK-MB、cTnI 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HbCO(%)				Mb(μg/L)			
		治疗前	治疗 24 h	治疗 72 h	治疗 1 周	治疗前	治疗 24 h	治疗 72 h	治疗 1 周
对照组	34	31.1±17.6	9.3±2.9	8.6±1.8	6.5±2.2	154.2±51.8	97.1±35.8	69.0±11.2	<50.0
观察组	35	32.3±16.9	9.2±3.4	8.7±2.2	6.6±2.1	165.4±48.6	74.0±36.5 ^a	40.1±6.8 ^a	<50.0

组别	例数	CK-MB(μg/L)				cTnI(μg/L)			
		治疗前	治疗 24 h	治疗 72 h	治疗 1 周	治疗前	治疗 24 h	治疗 72 h	治疗 1 周
对照组	34	8.7±3.3	13.0±3.9	5.2±1.3	<5.0	2.7±1.2	2.3±0.7	1.8±0.4	<0.05
观察组	35	9.6±3.8	10.6±4.1 ^b	5.0±1.1	<5.0	2.8±1.5	1.9±0.5 ^a	1.2±0.3 ^a	<0.05

注:HbCO,碳氧血红蛋白;Mb,肌红蛋白;CK-MB,肌酸激酶同工酶;cTnI,心肌肌钙蛋白 I;与对照组比较,^a*P*<0.01,^b*P*<0.05

无差异。表明左旋肉碱有减轻 ACOP 后心肌损伤的治疗作用。

2.2 HbCO 浓度与入院时患者心肌损伤标志物水平异常检出率的关系(表 2):心肌损伤标志物水平的异常检出率与一氧化碳(CO)中毒程度(HbCO 浓度)间 2×3 列联表 χ^2 检验显示, $\chi^2 = 170.3549$, $P < 0.0001$, 因此拒绝零假设, 结论是异常检出率与 HbCO 浓度间有极显著的关联, 表明 CO 中毒程度越重, 心肌损伤标志物水平的浓度越高。

表 2 不同程度急性一氧化碳中毒患者心肌损伤标志物的异常率及其水平的比较

HbCO 浓度	例数	异常率 [% (例)]	Mb ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)	CK-MB ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)	cTnI ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)
10%~19%	204	2.5 (5)	90.2±20.3	7.8±3.1	1.5±0.8
20%~39%	77	46.8(36)	110.2±18.2	9.0±2.7	1.8±1.3
≥40%	28	100.0(28)	141.6±30.8	11.5±3.5	3.3±2.1

注: HbCO, 碳氧血红蛋白; Mb, 肌红蛋白; CK-MB, 肌酸肌酶同工酶; cTnI, 心肌肌钙蛋白 I

3 讨论

CO 中毒时, 体内血管吻合支少且代谢旺盛的器官如大脑和心脏最易受到损害, 严重者还可引起急性胃黏膜损伤、肠蠕动障碍、肝胰功能异常、肺水肿、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、弥散性血管内凝血(DIC)以及显性 RM 和肾衰竭等其他系统损害。临床上显性的心绞痛、心梗与显性 RM 容易识别, 但由于 CO 对中枢神经的毒性作用, 轻度中毒者表现有头痛、头晕、注意力不集中、理解力下降或嗜睡; 中度中毒者有明显的意识障碍; 重度中毒者表现为昏迷或去大脑强直状态。高压氧联合醒脑静治疗对缓解中、重度 CO 中毒症状, 减轻缺血/再灌注(I/R)损伤和促进脑苏醒有很好的疗效^[5-6]。但 CO 中毒患者中枢神经系统之外的毒性症状常常缺少患者或家属的主诉, 易被忽视; 只有少数轻症患者有心慌、胸闷、憋气或心绞痛, 多数心肌损害的患者并无明显症状。心肌对缺氧很敏感, CO 中毒后心肌损害的发生与严重性随中毒程度的加重而显著增加, 且与患者的短期并发症和预后密切相关^[4]。Henry 等^[7]的研究表明, 对于中重度 CO 中毒患者来说, 心肌损伤可评估患者的病死率。近年来随着对心肌损伤的关注, 发现 CO 中毒患者中非显性横纹肌损伤并不少见, 横纹肌损伤不仅与昏迷时间的长短有关, 而且与肌组织缺氧的程度密切相关^[8]。

Mb 在肌肉中有运输氧和储氧功能, 因为 Mb

分子质量小, 不通过淋巴结就可直接进入血液循环, 所以是横纹肌及心肌损伤的最佳早期标志物。肌酸激酶(CK)为细胞重要的能量代谢酶, 分布广泛, 以肌细胞中最多。CK-MB 主要存在于心肌细胞的外浆层, 一直是临床诊断心肌损伤的心肌酶谱中最具特异性的酶。cTnI 具有卓越的心肌特异性和敏感性, 可以有效检出短暂的局灶性心肌缺血损伤及心肌微小病灶^[9], 是对 AMI、心衰的诊断和危险分层评估具有良好临床应用价值的重要标志物^[10-11]。CO 中毒患者心肌损伤时心电图的改变与血清心肌损伤标志物的变化并不完全平行, 心电图 ST-T 改变的敏感性、特异性均不如血清心肌损伤标志物检查意义大。本研究中 309 例 ACOP 中有 22.3% 的患者心肌损伤标志物水平异常升高, 在升高者中, Mb、CK-MB、cTnI 的异常检出率分别为 91.3%、53.6% 和 17.4%, 且心肌损伤标志物水平升高与 HbCO 浓度有平行变化的趋势。治疗 24 h 和 72 h 后观察组 Mb 水平不仅显著低于对照组, 而且 72 h 后观察组方差值下降极显著, 说明左旋肉碱的药物效果在观察组的不同个体中很一致; 但对照组下降明显慢于观察组, 且个体间下降的一致性也差, 离散度较大。治疗 24 h 后观察组 CK-MB 上升明显低于对照组, 72 h 后两组 CK-MB 下降到接近正常水平。治疗 24 h 和 72 h 后观察组 cTnI 水平显著低于对照组。由此可见, Mb、CK-MB、cTnI 3 项指标联合同步半定量或定量检测不仅可以更敏感、更特异和更快速地判断或诊断 CO 中毒后的横纹肌损伤与心肌损伤, 而且对于早期识别和评估 CO 中毒的程度有重要参考价值。

左旋肉碱又名左卡尼汀, 是人体细胞内的一种基本成分, 为水溶性季铵类化合物, 是长链脂肪酸进入线粒体 β 氧化必须的一种物质^[12]。心肌局部缺血时心肌细胞内左旋肉碱含量减少 40% 以上, 及时补充左旋肉碱可以提高缺血性心脏病患者的运动耐受时间和心功能, 降低 ST 段下降程度并减少心绞痛发作频率^[13-14]。左旋肉碱具有提高线粒体呼吸酶活性作用, 从而改善心肌氧化能力。极量运动过程中, 代谢供能以无氧酵解为主, 并产生大量乳酸, 从而导致运动疲劳的发生。研究左旋肉碱对运动能力的影响发现, 肉碱可增加骨骼肌的收缩力和耐力, 提高机体抗氧债能力或能量生成的代谢能力^[15]。严重 CO 中毒时, 心肌与骨骼肌组织因缺氧致组织和细胞内酸中毒而发生变性或坏死, 缺氧情况下组织中脂酰辅酶 A (CoA) 堆积, 线粒体内长链脂酰肉碱也堆积,

游离肉碱因大量消耗而含量降低,堆积的脂酰 CoA 可导致膜结构改变,细胞膜通透性升高,膜崩解从而导致细胞死亡。基于左旋肉碱的生理功能和药理作用,本研究中观察到补充左旋肉碱可降低 CO 中毒患者心肌损伤标志物释放入血的含量,说明左旋肉碱有减轻心肌损伤和横纹肌损伤的作用。

参考文献

[1] Tucciarone M, Dileo PA, Castro ER, et al. Myocardial infarction secondary to carbon monoxide poisoning, an uncommon presentation of a common condition, case report and review of the literature. *Am J Ther*, 2009, 16, 462-465.

[2] Teksam O, Gumus P, Bayrakci B, et al. Acute cardiac effects of carbon monoxide poisoning in children. *Eur J Emerg Med*, 2010, 17, 192-196.

[3] Erupaka K, Bruce EN, Bruce MC. Prediction of extravascular burden of carbon monoxide (CO) in the human heart. *Ann Biomed Eng*, 2010, 38, 403-438.

[4] Kao HK, Lien TC, Kou YR, et al. Assessment of myocardial injury in the emergency department independently predicts the short-term poor outcome in patients with severe carbon monoxide poisoning receiving mechanical ventilation and hyperbaric oxygen therapy. *Pulm Pharmacol Ther*, 2009, 22, 473-477.

[5] 傅强, 崔华雷, 孙中吉. 醒脑静注射液对脑缺血/再灌注诱导的脑神经细胞凋亡防治作用的实验研究. *中国中西医结合急救杂志*, 2000, 7, 144.

[6] 陈安宝, 赵怀璧, 杨建华, 等. 醒脑静注射液配合高压氧治疗急性一氧化碳中毒疗效观察. *中国中西医结合急救杂志*, 2002, 9, 49-50.

[7] Henry CR, Satran D, Lindgren B, et al. Myocardial injury and long-term mortality following moderate to severe carbon

monoxide poisoning. *JAMA*, 2006, 295, 398-402.

[8] Ruiz-Miyares F, Deleu D, Mesraoua B, et al. Carbon monoxide poisoning, rhabdomyolysis, cerebral petechiae and fatal course. *Rev Neurol*, 2008, 47, 558-559.

[9] 郑群, 王维展, 张颖轩, 等. 肌钙蛋白 T 对急性非 Q 波心肌梗死早期诊断及近期预后的临床价值. *中国危重病急救医学*, 2004, 16, 179-181.

[10] Perna ER, Macin SM, Cimbaro Canella JP, et al. Importance of early combined N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponin T measurements for long-term risk stratification of patients with decompensated heart failure. *J Heart Lung Transplant*, 2006, 25, 1230-1240.

[11] Sakhuja R, Green S, Oestreich EM, et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and troponin T for prediction of mortality in acute heart failure. *Clin Chem*, 2007, 53, 412-420.

[12] Mingorance C, Rodriguez-Rodriguez R, Justo ML, et al. Pharmacological effects and clinical applications of propionyl-L-carnitine. *Nutr Rev*, 2011, 69, 279-290.

[13] Serati AR, Motamedi MR, Emami S, et al. L-carnitine treatment in patients with mild diastolic heart failure is associated with improvement in diastolic function and symptoms. *Cardiology*, 2010, 116, 178-182.

[14] Najafi M, Javidnia A, Ghorbani-Haghjo A, et al. Pharmacological preconditioning with L-carnitine, relevance to myocardial hemodynamic function and glycogen and lactate content. *Pak J Pharm Sci*, 2010, 23, 250-255.

[15] Broad EM, Maughan RJ, Galloway S DR. Effects of exercise intensity and altered substrate availability on cardiovascular and metabolic responses to exercise after oral carnitine supplementation in athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 2011, 21, 385-397.

(收稿日期, 2011-09-29) (本文编辑, 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊常用的不需要标注中文的缩略语

急性肺损伤(ALI)
 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)
 严重急性呼吸综合征(SARS)
 急性冠脉综合征(ACS)
 全身炎症反应综合征(SIRS)
 多器官功能障碍综合征(MODS)
 多器官功能衰竭(MOF)
 呼吸机相关性肺炎(VAP)
 慢性阻塞性肺疾病(COPD)
 急性肾损伤(AKI)
 急性肾衰竭(ARF)
 重症监护病房(ICU)
 急性生理学与慢性健康状况评分系统(APACHE)
 格拉斯哥昏迷评分(GCS)
 心肺复苏(CPR)
 磁共振成像(MRI)
 随机对照研究(RCT)
 肿瘤坏死因子(TNF)

白细胞介素(IL)
 核转录因子-κB(NF-κB)
 动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)
 动脉血氧分压(PaO₂)
 脉搏血氧饱和度(SpO₂)
 氧合指数(PaO₂/FiO₂)
 一氧化氮(NO)
 一氧化碳(CO)
 丙氨酸转氨酶(ALT)
 天冬氨酸转氨酶(AST)
 异硫氰酸荧光素(FITC)
 四甲基偶氮唑盐(MTT)
 脂多糖(LPS)
 支气管肺泡灌洗液(BALF)
 磷酸盐缓冲液(PBS)
 乙二胺四乙酸(EDTA)
 3,3'-二氨基联苯胺(DAB)
 逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)
 蛋白质免疫印迹法(Western blotting)

酶联免疫吸附法(ELISA)
 原位末端缺刻标记法(TUNEL)
 链霉素-亲和素-生物素-过氧化物酶法(SABC)
 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)
 天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspase)
 β-肌动蛋白(β-actin)
 三磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)
 苏木素-伊红染色(HE 染色)
 美国食品与药物管理局(FDA)
 世界卫生组织(WHO)
 美国心脏病学会(ACC)
 美国胸科医师协会(ACCP)
 危重病医学会(SCCM)
 欧洲危重病医学会(ESICM)
 美国心脏协会(AHA)
 欧洲肠外肠内营养学会(ESPEN)