doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.12.018

体外循环预充还原型谷胱甘肽对心脏瓣膜置换术患者的临床研究 *

魏晓红[1] 辛 梅[1] 岳 琴[1] 王小林[2] 陈 平[2] 彭 健[2] 胡玉涛[2] 宋 波[2] 李 军[2△]

（1 西部战区总医院心胸外科 四川 成都 610083；2 电子科技大学附属绵阳医院 / 绵阳市中心医院麻醉科 四川 绵阳 621000）

摘要 目的：观察体外循环（CPB）预充还原型谷胱甘肽（GSH）对心脏瓣膜置换术患者心肌损伤指标和炎症因子指标的影响。**方法：**选择 2020 年 10 月到 2021 年 10 月期间于我院行心脏瓣膜置换术治疗的 180 例患者。以随机数字表法分为对照组和研究组，均为 90 例。研究组患者 CPB 预充 GSH 1200 mg，对照组患者预充等量氯化钠注射液。观察两组患者围术期指标、心肌损伤指标[肌酸激酶（CK）、乳酸脱氢酶（LDH）、肌钙蛋白Ⅰ（cTnⅠ）、肌红蛋白（Mb）]、炎症因子指标[肿瘤坏死因子 -α（TNF-α）、白介素 -6（IL-6）]变化，并记录两组并发症发生情况。**结果：**研究组术中转流时间、呼吸机使用时间、ICU 留置时间、术后多巴胺使用天数短于对照组，术后多巴胺使用总量少于对照组（*P*<0.05）。主动脉开放后 2 h、12 h、24 h，两组 CK、LDH、cTnⅠ、Mb 水平均升高后下降（*P*<0.05），且研究组 CK、LDH、cTnⅠ、Mb 水平低于对照组（*P*<0.05）。主动脉开放后 2 h、12 h、24 h，两组 IL-6、TNF-α 水平均升高后下降（*P*<0.05），且研究组 IL-6、TNF-α 水平低于对照组（*P*<0.05）。研究组的并发症发生率低于对照组（*P*<0.05）。**结论：**CPB 预充 GSH 可减轻心脏瓣膜置换术患者心肌损伤，有效控制炎症反应，同时还可降低并发症发生率，缩短呼吸机使用时间、术中转流时间、ICU 留置时间、术后多巴胺使用天数，减少术后多巴胺使用总量，效果显著。

关键词：体外循环；还原型谷胱甘肽；心脏瓣膜置换术；心肌损伤；炎症因子

中图分类号：R542.5 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2022)12-2289-05

Clinical Study of Cardiopulmonary Bypass Pre Filled Reduced Glutathione in Patients with Heart Valve Replacement*

WEI Xiao-hong[1], XIN Mei[1], YUE Qin[1], WANG Xiao-lin[2], CHEN Ping[2], PENG Jian[2], HU Yu-tao[2], SONG Bo[2], LI Jun[2△]

(1 Department of Cardio-thoracic Surgery, The General Hospital of Western Theater Command, Chengdu, Sichuan, 610083, China; 2 Department of Anesthesiology, Mianyang Hospital Affiliated to University of Electronic Science and Technology/Mianyang Central Hospital, Mianyang, Sichuan, 621000, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effects of cardiopulmonary bypass (CPB) pre filled reduced glutathione (GSH) on myocardial injury indexes and inflammatory factor indexes in patients with heart valve replacement. **Methods:** 180 patients with heart valve replacement who were treated in our hospital from October 2020 to October 2021 were selected. They were divided into control group and study group by random number table method, all of which were 90 cases. Patients in the study group were pre charged with 1200 mg GSH with CPB, and patients in the control group were pre charged with the same amount of sodium chloride injection. The changes of perioperative indexes, myocardial injury indexes [creatine kinase (CK), lactate dehydrogenase (LDH), troponin I (cTNⅠ), myoglobin (Mb)] and inflammatory factor indexes [tumor necrosis factor- α (TNF-α), interleukin-6 (IL-6)] were observed in two groups, and the complications of the two groups were recorded. **Results:** The intraoperative transit time, ventilator use time, ICU retention time and postoperative dopamine use days in the study group were shorter than those in the control group, and the total amount of postoperative dopamine use was less than that in the control group (*P*<0.05). At 2 h, 12 h and 24 h after aortic opening, the levels of CK, LDH, cTNⅠand Mb in the two groups increased and then decreased (P<0.05), and the levels of CK, LDH, cTNⅠand Mb in the study group were lower than those in the control group (*P*<0.05). At 2 h, 12 h and 24 h after aortic opening, the levels of IL-6 and TNF-α in the study group increased and then decreased (*P*<0.05), and the levels of IL-6 and TNF-α in study group were lower than those in control group (*P*<0.05). The incidence of complications in the study group was lower than that in the control group (*P*<0.05). **Conclusion:** CPB precharging GSH can reduce myocardial injury in patients undergoing heart valve replacement, effectively control inflammatory reaction, reduce the incidence of complications, shorten the use time of ventilator, intraoperative transit time, ICU retention time, postoperative dopamine use days, and reduce the total use of dopamine after operation.

Key words: Cardiopulmonary bypass; Reduced glutathione; Heart valve replacement; Myocardial injury; Inflammatory factors

Chinese Library Classification(CLC): R542.5 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2022)12-2289-05

* 基金项目：发育与再生四川省重点实验室研究基金重点项目（SYS20-01）；创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室开放课题（SKLKF202014）

作者简介：魏晓红（1981-），女，本科，主管技师，研究方向：体外循环脏器功能保护，E-mail: gabby1013@163.com

△ 通讯作者：李军（1971-），男，博士，主任医师，研究方向：围术期器官功能保护，E-mail: wxhong1013@163.com

（收稿日期：2021-11-27 接受日期：2021-12-23）

前言

心脏如同人体的发动机，是人体内重要器官之一，人体的心脏有四个瓣膜，分别为肺动脉瓣、主动脉瓣、二尖瓣及三尖瓣[1]。健康状况下，瓣膜闭合良好，光滑而富有弹性，使血液固定朝向而不至于发生倒流[2]。若瓣膜出现病变情况，血液的流动将出现异常，导致心脏出现功能不全甚至心衰，危及患者生命[3]。心脏瓣膜置换术是采用生物组织制成的人工生物瓣膜或用合成材料制成的人工机械瓣膜替换病变瓣膜的一类外科手术，可帮助患者恢复心功能，延长生命，并能不同程度恢复劳动能力[4]。但由于心脏瓣膜置换术是心内直视下的体外循环（CPB）手术，手术过程中会导致心肌缺血再灌注损伤，导致术后并发症发生率及死亡率居高不下[5]。还原型谷胱甘肽（GSH）是谷胱甘肽过氧化酶的底物，可有效清除自由基，有助于维持机体内环境稳定[6]。现临床有关心脏瓣膜置换术患者在 CPB 预充 GSH 后，是否有心肌保护效果的研究尚处于探索阶段，本文就此展开分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2020 年 10 月到 2021 年 10 月期间于我院行心脏瓣膜置换术治疗的 180 例患者。纳入标准：（1）已签署同意书；（2）具备相关手术指征；（3）首次行心脏瓣膜置换术者。排除标准：（1）术前使用氧自由基清除剂及钙拮抗剂；（2）既往有心绞痛、心肌梗死病史者；（3）严重肝肾功能不全者；（4）心脏彩超发现瓣膜赘生物怀疑感染性心内膜炎者；（5）术前心电图提示心肌缺血者；（6）合并有严重糖尿病、高血压、甲状腺功能亢进者。研究方案通过我院伦理学委员会批准。以随机数字表法将患者分为对照组和研究组，均为 90 例。研究组患者 CPB 预充 GSH 1200 mg，对照组患者预充等量氯化钠注射液。其中对照组女性 42 例，男性 48 例，平均年龄（52.69±5.41）岁；美国麻醉协会（ASA）分级：I 级 54 例，II 级 36 例；平均病程（6.74±0.91）月；手术类型：二尖瓣置换术 34 例，主动脉瓣置换术 30 例，双瓣置换术 26 例；手术时间（162.94±14.51）min。研究组女性 40 例，男性 50 例，平均年龄（53.06±6.17）岁；ASA 分级：I 级 58 例，II 级 32 例；平均病程（6.84±0.86）月；手术类型：二尖瓣置换术 36 例，主动脉瓣置换术 29 例，双瓣置换术 25 例；手术时间（163.51±11.46）min。两组患者性别、年龄、ASA 分级、病程、手术类型、手术时间对比无统计学差异（P>0.05）。

1.2 方法

两组患者均取仰卧位，麻醉采用静脉复合全麻，胸部正中切口，纵劈胸骨并纵剪心包，悬吊心包，维持红细胞压积在 20%~30%，激活全血凝固时间＞480 s，建立 CPB。研究组患者 CPB 预充注射用还原型谷胱甘肽（国药准字 H20183086，福安药业集团湖北人民制药有限公司，规格：0.6 g）1200 mg，对照组患者预充等量氯化钠注射液（国药准字 H51021156，四川科伦药业股份有限公司，规格：100 mL:0.9 g）。随后 CPB 转流降温，鼻温降至 32℃后阻断升主动脉，随后经主动脉根部顺行灌注 HTK 停跳液，灌注速度 200~300 mL/min，灌注压力 50~100 mmHg，灌注量 30 mL/kg。术中转流量为 50~60 mL/kg·min，维持平均动脉压 40~65 mmHg，心脏停跳后在心脏表面盖以冰屑，切开右心房、房间隔置换二尖瓣或切开主动脉根部置换主动脉瓣，血流复温后开放升主动脉，缝合切口，鼻咽温高于 35℃、循环稳定后停机。其中 CPB 采用 Storckert-C 型人工心肺机（德国 SORIN 公司生产），Terumo 膜式氧合肺。

1.3 观察指标

（1）记录两组患者术中转流时间、主动脉阻断时间、呼吸机使用时间、术后的多巴胺使用总量及天数、ICU 留置时间。（2）分别于术前、主动脉开放后 2 h、12 h、24 h 采集静脉血 4 mL，经离心半径 12 cm，3500 r/min 的速率离心 13 min，分离血浆、血清待检测，采用美国贝克曼库尔特公司生产的 AU2700 全自动生化分析仪及配套试剂盒测定血浆肌钙蛋白Ⅰ（cTnⅠ）、乳酸脱氢酶（LDH）、肌酸激酶（CK）、肌红蛋白（Mb）水平；采用酶联免疫吸附试验法（试剂盒购自上海广锐生物科技有限公司）检测血清肿瘤坏死因子 -α（TNF-α）、白介素 -6（IL-6）水平。（3）记录并统计患者围术期肾功能下降、电解质失衡、代谢性酸中毒及呼吸性碱中毒并发症发生情况。

1.4 统计学方法

研究数据采用 SPSS24.0 进行统计学分析。cTnⅠ、LDH、围术期指标等计量资料经正态性检验符合正态分布，用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，行 t 检验。性别、ASA 分级、并发症发生率等计数资料用例数及率（%）表示，行 χ^2 检验。P<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 围术期指标对比

研究组术后多巴胺使用总量少于对照组，术后多巴胺使用天数、呼吸机使用时间、术中转流时间、ICU 留置时间短于对照组（P<0.05），两组主动脉阻断时间组间对比无统计学差异（P>0.05）。见表 1。

2.2 心肌损伤指标对比

术前，两组 CK、LDH、cTnⅠ、Mb 水平组间对比无统计学差异（P>0.05）。主动脉开放后 2 h、12 h、24 h，两组 CK、LDH、cTnⅠ、Mb 水平均升高后下降，组内不同时间点对比有统计学差异（P<0.05）。主动脉开放后 2 h、12 h、24 h，研究组 CK、LDH、cTnⅠ、Mb 水平低于对照组（P<0.05）。见表 2。

2.3 炎症因子指标对比

术前，两组 IL-6、TNF-α 水平组间对比无统计学差异（P>0.05）。主动脉开放后 2h、12h、24h，两组 IL-6、TNF-α 水平均升高后下降，组内不同时间点对比有统计学差异（P<0.05）。主动脉开放后 2 h、12 h、24 h，研究组 IL-6、TNF-α 水平低于对照组（P<0.05）。见表 3。

2.4 并发症发生率对比

对照组的术后并发症发生率为 11.11%（10/90），研究组则为 2.22%（2/90），两组并发症发生率组间比较差异有统计学意义（P<0.05），如表 4 所示。

表 1 围术期指标对比($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of perioperative indexes($\bar{x}\pm s$)

Groups	Intraoperative transit time(min)	Aortic occlusion time(min)	Ventilator use time (h)	Total amount of postoperative dopamine use(mg)	ICU retention time (h)	Postoperative dopamine use days (d)
Control group (n=90)	53.21±4.19	31.52±3.73	17.32±2.41	1124.96±137.53	34.59±6.73	3.49±0.68
Study group(n=90)	44.45±3.26	30.97±3.28	11.28±2.33	824.91±122.47	29.98±7.29	2.53±0.41
t	15.654	1.050	17.094	76.811	4.408	11.470
P	0.000	0.295	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 心肌损伤指标对比($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of myocardial injury indexes ($\bar{x}\pm s$)

Groups	Time points	CK(U/L)	LDH(U/L)	cTnⅠ(ng/L)	Mb(μg/L)
Control group(n=90)	Preoperative	75.72±8.27	183.27±34.25	0.09±0.01	58.91±9.35
	2h after aortic opening	281.75±32.94^{a}	396.71±47.32^{a}	2.14±0.15^{a}	329.68±45.79^{a}
	12h after aortic opening	721.08±83.56^{ab}	615.53±72.67^{ab}	4.94±0.26^{ab}	786.63±85.18^{ab}
	24h after aortic opening	519.11±79.42^{abc}	496.94±50.91^{abc}	3.73±0.21^{abc}	472.38±76.12^{abc}
Study group(n=90)	Preoperative	76.56±8.98	182.87±36.02	0.09±0.02	58.39±10.71
	2h after aortic opening	207.60±35.76^{ad}	284.03±51.82^{ad}	1.18±0.06^{ad}	167.98±31.32^{ad}
	12h after aortic opening	594.73±46.48^{abd}	479.27±58.93^{abd}	3.27±0.12^{abd}	413.51±62.41^{abd}
	24h after aortic opening	387.71±42.35^{abcd}	356.48±63.39^{abcd}	2.65±0.14^{abcd}	248.96±87.35^{abcd}

Note: $^{a, b, c, d}$were the same time points as those preoperative, 2 h after aortic opening, 12 h after aortic opening and the control group, $P<0.05$.

表 3 炎症因子指标对比($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of inflammatory factor indexes($\bar{x}\pm s$)

Groups	Time points	IL-6(pg/mL)	TNF-α(ng/mL)
Control group(n=90)	Preoperative	34.91±4.65	6.98±0.79
	2h after aortic opening	138.19±15.85^{a}	21.85±2.73^{a}
	12h after aortic opening	271.87±18.22^{ab}	41.71±4.26^{ab}
	24h after aortic opening	209.26±14.20^{abc}	28.62±3.17^{abc}
Study group(n=90)	Preoperative	35.68±5.71	7.02±0.84
	2h after aortic opening	96.72±6.64^{ad}	15.11±1.67^{ad}
	12h after aortic opening	194.81±15.69^{abd}	29.87±2.34^{abd}
	24h after aortic opening	142.79±12.53^{abcd}	19.72±1.85^{abcd}

Note: $^{a, b, c, d}$were the same time points as those preoperative, 2h after aortic opening, 12h after aortic opening and the control group, $P<0.05$.

表 4 并发症发生率对比【例(%)】

Table 4 Comparison of complication rates[n(%)]

Groups	Decreased renal function	Electrolyte imbalance	Metabolic acidosis and respiratory alkalosis	Total incidence rate
Control group(n=90)	3(3.33)	3(3.33)	4(4.44)	10(11.11)
Study group(n=90)	1(1.11)	0(0.00)	1(1.11)	2(2.22)
χ^2				5.714
P				0.017

3 讨论

心脏瓣膜置换术需在 CPB 下进行，手术过程中需阻断升主动脉导致心脏停跳，手术结束后方可让心脏恢复自主跳动，在此过程中心肌缺血缺氧，重新恢复血供后则出现再灌注损伤[7-9]。心肌缺血再灌注损伤后会释放一些酶类物质（如：CK、LDH、cTnⅠ等），这些酶类物质的大量蓄积可引起心肌超微结构、功能、代谢及电生理方面进一步损伤，是瓣膜置换术后患者死亡的主要原因[10,11]。心肌缺血再灌注损伤的机制较为复杂，既往的学说认为相关的机制主要有以下几项：心肌纤维能量代谢障碍、血管内皮细胞损伤、细胞凋亡、氧自由基、钙超载、中性粒细胞等，而在以上机制中又以氧自由基的作用最为显著[12,13]。氧自由基是含有一个不成对电子的原子团，具有极强的氧化反应能力[14]。正常生理状态下，人体产生的氧自由基会被人体内内源性氧自由基清除剂清除[15]。但处于病理状态下时，如心肌缺血状态时，氧自由基大量生成，而内源性氧自由基清除系统活性却下降[16]；再灌注时，大量氧分子进入缺血组织做为电子接受体，形成大量的氧自由基[17]。氧自由基通过激活磷脂酶，引起脱氧核糖核酸的断裂、核酸破坏，抑制心肌细胞兴奋收缩耦联，导致心脏收缩功能的损害[18,19]。

GSH 是一种包含谷氨酸、半胱氨酸、甘氨酸的特殊肽，广泛存在于人体的各个器官，在维持细胞生物功能、促进糖、脂肪和蛋白质代谢等多种生理过程中起着重要作用[20]。以往的基础实验证实[21]，GSH 可通过巯基与氧自由基相结合，进而减少机体内氧自由基含量。张红欣等[22]研究表明 GSH 可增强心肌抗氧化保护作用和维持心脏谷胱甘肽的动态平衡。因此，现在不少学者认为，理论上外源性 GSH 可以保护发生缺血再灌注的心肌细胞[23,24]。

心脏瓣膜置换术患者术中产生大量氧自由基，导致细胞膜的完整性遭到破坏，促使细胞内大分子物质弥散至心脏间质组织，并最终成为血清心脏标记物，故而 CK、LDH、cTnⅠ、Mb 外漏的程度可有效反映心肌再灌注受损程度[25]。本次研究结果显示，CPB 预充 GSH 可有效控制心脏瓣膜置换术患者 CK、LDH、cTnⅠ、Mb 水平，发挥良好的心肌保护作用。其可能的机制主要有以下几点：GSH 参与人体内糖、脂肪及蛋白代谢，可保证心肌细胞能量代谢，为缺血状态下的心肌细胞提供保护[26]；GSH 可减少氧自由基生成，降低氧自由基在缺血再灌注损伤中的细胞毒性作用[27]；GSH 可抑制钙超载，并降低钙离子敏感性，增强重摄取[28]。CPB 时心肌缺血再灌注损伤、手术创伤等均易导致全身炎症反应的发生。既往有报道证实[29]，IL-6、TNF-α 等促炎细胞因子可改变脏器内血管阻力，导致器官功能运行障碍。本次研究结果显示，两组患者均有炎症反应发生，但 CPB 预充 GSH 的心脏瓣膜置换术患者其炎症反应控制效果更佳。主要是因为 GSH 可作为质子供体，将过氧化氢转化为氧化氢，阻止脂质过氧化反应的进行，维持内环境稳态，有效控制体内炎症反应[30,31]。观察围术期指标也发现，CPB 预充 GSH 可减少术后多巴胺使用总量，缩短 ICU 留置 / 术中转流时间、术后多巴胺 / 呼吸机使用时间，并降低并发症发生率，效果显著。可见 GSH 的心肌保护作用确切，有利于手术的顺利进行，且安全性较好。

综上所述，CPB 预充 GSH 可控制心脏瓣膜置换术患者炎症反应，发挥心肌保护作用，同时还可降低并发症发生率，缩短术中转流时间、呼吸机使用时间、ICU 留置时间、术后多巴胺使用天数，减少术后多巴胺使用总量。

参 考 文 献（References）

[1] Mujtaba SS, Clark S. Quadruple Valve Replacement for Carcinoid Heart Disease[J]. Braz J Cardiovasc Surg, 2018, 33(4): 398-403

[2] Hofferberth SC, Saeed MY, Tomholt L, et al. A geometrically adaptable heart valve replacement[J]. Sci Transl Med, 2020, 12(531): eaay4006

[3] Gales J, Krasuski RA, Fleming GA. Transcatheter Valve Replacement for Right-sided Valve Disease in Congenital Heart Patients [J]. Prog Cardiovasc Dis, 2018, 61(3-4): 347-359

[4] Ghobrial J, Aboulhosn J. Transcatheter valve replacement in congenital heart disease: the present and the future [J]. Heart, 2018, 104(19): 1629-1636

[5] Mve Mvondo C, Pugliese M, Ambassa JC, et al. Mechanical Heart Valve Replacement in a Low-Middle Income Region in the Modern Era: Midterm Results from a Sub-Saharan Center [J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2020, 68(2): 99-106

[6] López-Menéndez J, Miguelena J, Morales C, et al. Celsior Versus Microplegia: Analysis of Myocardial Protection in Elective Aortic Valve Replacement[J]. Ann Thorac Surg, 2017, 103(1): 25-31

[7] 罗剑, 王振国, 陈泽富, 等. 乌司他丁联合丙氨酰谷氨酰胺对体外循环瓣膜置换术患者炎症反应及肺功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(17): 3295-3298

[8] Mujtaba SS, Clark S. Carcinoid Heart Disease: Early Outcomes after Surgical Valve Replacement in Nine Patients [J]. Heart Surg Forum, 2018, 21(1): E040-E043

[9] Tüysüz ME, Dedemo ğ lu M. The Effectiveness of Heart Valve Replacement Surgery in a Non-Referral Regional Hospital: The Analysis of Outcomes after Isolated and Complex Valve Replacement [J]. Heart Surg Forum, 2019, 22(5): E343-E351

[10] Urena M, Himbert D, Brochet E, et al. Transseptal Transcatheter Mitral Valve Replacement Using Balloon-Expandable Transcatheter Heart Valves: A Step-by-Step Approach[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2017, 10(19): 1905-1919

[11] Small AJ, Aksoy O, Levi DS, et al. Combined Transcatheter Tricuspid and Pulmonary Valve Replacement [J]. World J Pediatr Congenit Heart Surg, 2020, 11(4): 432-437

[12] Kim HJ, Kim JB. Commentary: Can partial sinus replacement replace standard valve-sparing replacement? [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2020, 159(4): 1187-1188

[13] Pragt H, Pieper PG, van Slooten YJ, et al. Quality of Life Among Patients With Congenital Heart Disease After Valve Replacement[J]. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2019, 31(3): 549-558

[14] Fioretta ES, Motta SE, Lintas V, et al. Next-generation tissue-engineered heart valves with repair, remodelling and

regeneration capacity[J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18(2): 92-116

[15] Fan Q, Tao R, Zhang H, et al. Dectin-1 Contributes to Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Regulating Macrophage Polarization and Neutrophil Infiltration[J]. Circulation, 2019, 139(5): 663-678

[16] Mokhtari-Zaer A, Marefati N, Atkin SL, et al. The protective role of curcumin in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. J Cell Physiol, 2018, 234(1): 214-222

[17] Russo I, Penna C, Musso T, et al. Platelets, diabetes and myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Cardiovasc Diabetol, 2017, 16(1): 71

[18] Aguado BA, Schuetze KB, Grim JC, et al. Transcatheter aortic valve replacements alter circulating serum factors to mediate myofibroblast deactivation[J]. Sci Transl Med, 2019, 11(509): eaav3233

[19] Paradies G, Paradies V, Ruggiero FM, et al. Mitochondrial bioenergetics and cardiolipin alterations in myocardial ischemia-reperfusion injury: implications for pharmacological cardioprotection [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2018, 315(5): H1341-H1352

[20] Desideri E, Ciccarone F, Ciriolo MR. Targeting Glutathione Metabolism: Partner in Crime in Anticancer Therapy [J]. Nutrients, 2019, 11(8): 1926

[21] Wang L, Xu E, Ren S, et al. Reduced glutathione does not further reduce contrast-induced nephropathy in elderly patients with diabetes receiving percutaneous coronary intervention[J]. J Int Med Res, 2020, 48(11): 300060520964017

[22] 张红欣, 韩鲁军, 安召伟, 等. 还原型谷胱甘肽对表阿霉素所致心脏毒性的保护作用及机制探讨 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(10): 1219-1221

[23] 王志刚. 还原型谷胱甘肽对心肌缺血 - 再灌注损伤保护作用的研究进展[J]. 中国医师进修杂志, 2012, 35(6): 75-76

[24] 侯风青, 刘慧, 吴博威. Cariporide 和还原型谷胱甘肽药物后适应对心肌缺血 / 再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国应用生理学杂志, 2009, 25(2): 210-211, 216

[25] 柴青, 张可贤, 唐育民, 等. 远端缺血预处理对心肌缺血再灌注损伤后抗氧化能力的影响 [J]. 重庆医科大学学报, 2018, 43(8): 1025-1029

[26] Guo WW, Zhang ZT, Wei Q, et al. Intracellular Restructured Reduced Glutathione-Responsive Peptide Nanofibers for Synergetic Tumor Chemotherapy[J]. Biomacromolecules, 2020, 21(2): 444-453

[27] Sinha R, Sinha I, Calcagnotto A, et al. Oral supplementation with liposomal glutathione elevates body stores of glutathione and markers of immune function[J]. Eur J Clin Nutr, 2018, 72(1): 105-111

[28] Ali I, Liu HX, Zhong-Shu L, et al. Reduced glutathione alleviates tunicamycin-induced endoplasmic reticulum stress in mouse preimplantation embryos[J]. J Reprod Dev, 2018, 64(1): 15-24

[29] 曾祥君, 吴岳恒, 种朋贵, 等. 老年瓣膜置换术患者体外循环对 TNF-α、IL-6 与中性粒细胞水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(11): 2743-2744

[30] Fan HJ, Tan ZB, Wu YT, et al. The role of ginsenoside Rb1, a potential natural glutathione reductase agonist, in preventing oxidative stress-induced apoptosis of H9C2 cells [J]. J Ginseng Res, 2020, 44(2): 258-266

[31] Tanzilli G, Truscelli G, Arrivi A, et al. Glutathione infusion before primary percutaneous coronary intervention: a randomised controlled pilot study[J]. BMJ Open, 2019, 9(8): e025884

（上接第 2269 页）

[22] 赵铭宁, 杨勇, 张文杰, 等. ERCP 后胰腺炎影响因素分析 [J]. 肝胆胰外科杂志, 2010, 22(5): 389-391, 394

[23] 邹卫华, 姜斌, 孙权, 等. ERCP 治疗急性胆源性胰腺炎的时机及临床疗效分析[J]. 国际外科学杂志, 2019, 46(6): 396-401

[24] 尹延伟, 张金泉, 孙倩倩, 等. ERCP 联合 EST 治疗与患者术后发生急性胰腺炎关系的 Meta 分析[J]. 循证医学, 2014, 14(1): 57-60, 64

[25] 王建荣, 缪林, 张秀华, 等. ERCP 术后胰腺炎并发危险因素分析及预防措施[J]. 现代消化及介入诊疗, 2015, 20(4): 399-401

[26] 陈涛, 张炳印, 汤礼军, 等. 治疗性 ERCP 术后相关并发症的防治[J]. 中国普通外科杂志, 2011, 20(3): 245-248

[27] 沈凤, 王保健, 顾文芬. ERCP 治疗急性胆源性胰腺炎疗效及其术后并发症的影响因素分析[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(8): 984-986, 993

[28] 陆才金, 苏东星, 吴县斌, 等. 治疗性内镜辅助下 ERCP 术对胆源性胰腺炎并发症的影响研究 [J]. 河北医学, 2015, 21 (6): 911-913, 914

[29] 杨红旗, 郭艳芳, 彭辉, 等. 逆行胰胆管造影早期预切开时间对困难插管患者术后胰腺炎发生率的影响 [J]. 武警医学, 2021, 32(2): 105-107, 111