

·临床研究·

[文章编号] 1007-3949(2004)12-03-03

辛伐他汀对脑梗死患者血浆一氧化氮含量的影响

资晓宏, 赵志鸿, 宋 治, 赵聚琪

(中南大学湘雅三医院神经内科, 湖南省长沙市 410013)

[关键词] 神经病学; 辛伐他汀对脑梗死患者血浆一氧化氮含量的影响; 硝酸还原酶法; 脑梗死; 一氧化氮; 辛伐他汀

[摘要] 探讨急性脑梗死患者血浆一氧化氮浓度的变化及辛伐他汀(商品名舒降之)对其的影响。采用硝酸还原酶法测定 54 例急性脑梗死患者(随机分为舒降之治疗组 31 例和普通治疗组 23 例)及 37 例正常对照者的血浆一氧化氮浓度。同时对两组患者治疗前后进行神经功能缺损评分。结果发现,脑梗死组血浆一氧化氮浓度在发病 3 天时与对照组相比显著增高($P < 0.05$)。治疗 3 周后,普通治疗组血浆一氧化氮浓度与对照组相比无显著性差异($P > 0.05$),而舒降之治疗组血浆一氧化氮浓度高于普通治疗组($P < 0.05$)。两组患者神经功能缺损积分下降有显著性差异($P < 0.01$)。结果提示,脑梗死患者急性期血浆一氧化氮浓度可作为脑缺血损害的参考指标,舒降之能提高血浆一氧化氮浓度并改善脑梗死预后。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

The Influence of Simvastatin on Nitric Oxide Content of Plasma of Cerebral Infarction

ZI Xiao-Hong, ZHAO Zhi-Hong, SONG Zhi, and ZHAO Ju-Qi

(Department of Neurology, the Third Xiangya Hospital, Changsha 410013, China)

[KEY WORDS] Cerebral Infarction; Nitric Oxide; Simvastatin; Neurologic Impairment Score; Nitric Oxide Synthase

[ABSTRACT] **Aim** To observe the change of plasma nitric oxide (NO) of acute cerebral infarction patients and the influence of simvastatin on the level of plasma NO. **Methods** Using HNO₂ deoxidize enzyme method, we examined the levels of plasma NO in 54 patients with cerebral infarction (They were divided into two groups at random: 31 patients in simvastatin therapy group and 23 patients in ordinary therapy group) and 37 normal controls. At the same time, we scored the neurologic impairment of the patients before and after the therapy. **Results** In cerebral infarction group, the level of plasma NO was significantly higher than the controls at 3d ($P < 0.05$). After 3 weeks of therapy, the level of plasma NO was not notably different between ordinary therapy group and controls ($P > 0.05$). While, in simvastatin therapy group, the level of plasma NO was higher than the ordinary therapy group ($P < 0.05$). It was significantly different between the two therapy groups about neurologic impairment score after therapy ($P < 0.01$). **Conclusion** The level of plasma NO in patients with acute cerebral infarction might be a reference index for cerebral ischemic damage. Simvastatin can raise the level of plasma NO and improve cerebral infarction prognosis.

近年来,国内外对一氧化氮(nitric oxide, NO)与缺血性脑血管病之间的关系研究较多,发现 NO 广泛参与缺血性脑血管病各个阶段的生理和病理过程。不同类型的一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)所产生的 NO 在脑梗死发病中有不同的作用:神经原型 NOS(neuronal NO synthase, nNOS)在缺血早期即有神经毒性,而非钙依赖性的诱导型 NOS(inducible NO synthase, iNOS)的毒性出现在缺血后期,内皮型 NOS(endothelial NO synthase, eNOS)在缺血全过程均起着神经保护作用。国外文献报道,用他汀

类治疗急性脑梗死大鼠可显著改善神经功能缺损及减少脑梗死体积,但目前处于动物实验阶段,尚未见到相关临床报道。本文采用辛伐他汀(商品名舒降之)治疗急性脑梗死患者,观察舒降之对脑梗死患者血浆一氧化氮含量及神经功能缺损评分的影响,分析其与神经功能缺损评分的关系,为临床脑梗死治疗开辟新的途径。

1 对象与方法

1.1 临床资料

脑梗死患者 54 例,均符合中华神经科学会《各类脑血管病诊断要点》中脑梗死诊断标准^[1],并经头颅 CT 证实为非出血性脑梗死,且均为首次中风。病变部位均限于颈内动脉系统,病程在 3 天之内。

[收稿日期] 2003-07-08

[修回日期] 2004-02-12

[作者简介] 资晓宏,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向为脑血管疾病。宋治,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向为脑血管疾病。赵聚琪,副主任医师。

随机分为舒降之治疗组和普通治疗组,舒降之治疗组 31 例,其中男 17 例,女 14 例,年龄 54~75 岁,平均 63.6 ± 5.7 岁,有高血压病史者 18 例;普通治疗组 23 例,其中男 14 例,女 9 例,年龄 50~74 岁,平均 62.7 ± 7.6 岁,有高血压病史者 15 例。所选病例均排除糖尿病、明显肝肾功能损害、冠心病急性发作、肺部感染及其他系统急性感染、慢性阻塞性肺部疾病,且近 1 月内无吸烟饮酒史。对照组为健康中老年人 37 例,其中男 22 例,女 15 例,年龄 50~75 岁,平均 60.6 ± 6.2 岁,均排除心脑血管等疾病史。治疗前三组间年龄、性别及神经功能缺损评分比较无显著性差异($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

舒降之治疗组每晚睡前口服舒降之 20 mg,疗程为 21 天。同时给予 β -七叶皂甙钠、阿司匹林、尼莫地平药物。避免应用不明成分的中草药及硝酸酯类药物。普通治疗组不用舒降之,其他治疗及疗程同舒降之治疗组。

1.3 神经功能缺损评分

治疗前按照全国第 4 届脑血管病学术会议通过的《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)》^[2]。舒降之治疗组轻型 10 例,中型 11 例,重型 10 例;普通治疗组轻型 8 例,中型 9 例,重型 6 例。两组之间临床病情轻重无显著性差异($P > 0.05$)。治疗后复评,根据文献^[3]标准评定临床疗效:基本痊愈为功能缺损评分减少 91%~100%,病残程度为 0 级;显著进步为功能缺损评分减少 46%~90%,病残程度为 1~3 级;进步为功能缺损评分减少 18%~45%;无变化为功能缺损评分减少或增加在 17%以内;恶化为功能缺损评分增加 18%以上;死亡。

1.4 血浆一氧化氮浓度测定

所有患者均在入院后 24 h 内清晨空腹 12 h 抽静脉血 5 mL(用 EDTA 抗凝),距发病时间为 15 h~3 天。3 000 r/min 离心 15 min,吸出血浆, -20℃ 密封保存。同一批次采用硝酸还原酶法进行间接测定,试剂盒购自晶美生物工程有限公司。其原理为用硝酸还原酶特异性地将 NO_3^- 还原为 NO_2^- , NO_2^- 与显色剂作用生成有色物质,通过显色深浅测定其浓度的高低。操作步骤严格按照试剂盒说明书由固定一人进行。

1.5 统计学处理

计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行成组设计两样本均数比较采用 t 检验,进行 3 个样本均数间每两个均数的比较用 F 检验;计数资料数据用频数和

率表示,进行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后神经功能缺损评分比较

舒降之治疗组和普通治疗组神经功能缺损评分在治疗前无显著性差异($t = 0.133$, $P > 0.05$),治疗 21 天后积分下降有显著性差异($t = 3.597$, $P < 0.01$; 表 1, Table 1)。

表 1. 治疗前后神经功能缺损评分比较

Table 1. Comparison of neurologic impairment score before and after therapy ($\bar{x} \pm s$)

分 组	n	治疗前	治疗后	积分下降
舒降之治疗组	31	18.9 ± 8.1	9.4 ± 39.3	9.5 ± 5.4^a
普通治疗组	23	23.2 ± 7.2	13.4 ± 4.7	9.8 ± 2.4

a: $P < 0.01$, 与普通治疗组比较。

2.2 舒降之治疗组和普通治疗组转归比较

舒降之治疗组有效 29 例,无效 2 例,总有效率为 93.3%,愈显率为 70.9%。普通治疗组有效 18 例,无效 5 例,总有效率为 78.3%,愈显率为 34.8% (表 2, Table 2)。

表 2. 舒降之治疗组和普通治疗组转归及疗效比较

Table 2. Comparison of clinical proceeding between simvastatin therapy group and ordinary therapy group

分 组	舒降之治疗组 (n = 31)	普通治疗组 (n = 23)
基本痊愈	7	2
显著进步	15	7
进步	7	9
无变化	2	5
有效率	93.3% ^a	78.3%
愈显率	70.9% ^a	34.8%

a: $P < 0.01$, 与普通治疗组比较。

2.3 血浆一氧化氮浓度的变化

脑梗死患者急性期血浆 NO 含量明显高于对照组($t = 13.151$, $P < 0.01$),而舒降之治疗组与普通治疗组急性期无显著性差异($t = 0.209$, $P > 0.05$);治疗 21 天后,舒降之治疗组血浆 NO 含量较普通治疗组明显增高($t = 2.847$, $P > 0.05$);普通治疗组恢复期与对照组相比无显著性差异($t = 1.070$, $P > 0.05$; 表 3, Table 3)。

表 3. 三组血浆一氧化氮浓度比较

Table 3. Comparison of the level of plasma NO in the three groups ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)

分 组	n	治疗前	治疗 21 天后
舒降之治疗组	31	62.11 \pm 18.78 ^a	42.33 \pm 12.18 ^a
普通治疗组	23	62.97 \pm 16.11 ^a	34.84 \pm 10.12
对照组	37	32.79 \pm 7.44	

a: $P < 0.01$, 与对照组比较。

2.4 不良反应

使用舒降之治疗 31 例患者,无 1 例发生明显毒副作用。

3 讨论

在体内,NO 是由左旋精氨酸和氧气经 NOS 催化而生成,相当不稳定,半衰期很短,仅约 5 ~ 30 s^[3]。其水溶性及脂溶性较好,极易通过细胞膜,可在细胞内外及组织中自由扩散。可与细胞膜上鸟苷酸环化酶(guanylate cyclase, GC)反应,再激活蛋白激酶 G(protein kinase G, PKG),使靶蛋白发生磷酸化,从而引起平滑肌扩张,导致血流增加。到目前为止,已发现体内有三种 NOS。根据其钙离子的依赖性不同,分为非钙依赖性的 iNOS 和钙依赖性的构建型 NOS(constitutive NO synthase, cNOS),而后者又可以分为 nNOS 和 eNOS。其中 nNOS 主要分布于神经元和肌肉细胞内。cNOS 在生理状态下即具有活性,主要由细胞内钙离子浓度升高来调节,因此人们称之为“生理状态”的酶。iNOS 是在某些病理情况下,当细胞受某些物质如干扰素(interferon, IFN)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素 1(interleukin-1, IL-1)、内毒素和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等的作用下,经基因转录、翻译合成蛋白质而形成的,故称之为“病理生理性”的酶。

研究表明,三种不同类型的 NOS 与脑缺血损害的不同时期有关:nNOS 在缺血早期有神经毒性,而 iNOS 的神经毒性出现在缺血后期^[4,5]。这是因为 nNOS 和 eNOS 为钙依赖性,在缺血早期其酶活力即明显增高;而 iNOS 由局部浸润的炎症细胞受某些细胞因子刺激表达,故产生时间较晚。eNOS 在缺血全过程均起着神经保护作用。这些观察结果说明在缺血性中风患者不同时期对 NOS 亚型治疗干预是非常必要的^[6]。

本研究结果发现,在脑梗死急性期(病程 3 天内)血浆 NO 含量较对照组显著增高,这与王伯良

等^[7]的报道一致。说明脑梗死急性期血浆 NO 含量增高在一定程度上反映了脑细胞损害的程度,提示在缺血反应的刺激下,中性粒细胞、巨噬细胞等炎症细胞内的 iNOS 被激活,持续产生大量的 NO,参与神经毒性反应。研究发现,由 iNOS 催化生成的 NO 和超氧化物反应可产生过氧化亚硝酸盐,该过氧化亚硝酸盐的毒性作用包括氧化巯基、脂质过氧化和氨基酸残基的硝化^[8]。普通治疗组脑梗死恢复期(病程 3 周后),NO 含量下降至正常范围,说明各型 NOS 的活性已恢复正常。

研究发现,用他汀类治疗脑缺血的野生型大鼠,其主动脉和血小板内的 eNOS mRNA 以剂量依赖方式显著上升,减少梗死体积,并且以剂量和时间依赖方式改善神经功能缺损。最大的神经保护作用出现于大剂量治疗 14 天和 28 天后,梗死体积分别减少 26% 和 37%。说明长期预防性应用他汀类可提高 eNOS 活性并增加脑血流量^[9]。由 eNOS 催化生成的 NO 有下列作用^[10]:调节血压、增加局部血流量、改善脑循环、降低白细胞活性、抑制血小板聚集。本研究结果发现,用舒降之治疗脑梗死 21 天后,血浆 NO 含量较普通治疗组显著增高,总有效率为 93.3%,愈显率为 70.9%,治疗后神经功能评分积分下降,与普通治疗组比较均有显著性差异。治疗过程中未发现明显毒副作用,提示舒降之是治疗脑梗死较安全、有效的药物。鉴于本临床观察样本量小,其治疗的最有效剂量及疗程有待进一步大样本观察研究。

【参考文献】

- [1] 中华神经科学会. 各类脑血管病诊断要点. 中华神经科杂志, 1996, 29 (6): 379
- [2] 全国第 4 届脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995). 中华神经科杂志, 1996, 29 (6): 381
- [3] Calotta E, Koshland DE. NO news is good news. Science, 1992, 258: 1862
- [4] Takizawa S, Hirabayashi H, Fukuyama N. Peroxynitrite production in cerebral ischemia. Rinsho Shinkeigaku, 1999, 39 (12): 1295-297
- [5] Hirabayashi H, Takizawa S, Fukuyama N. Nitrotyrosine generation via inducible nitric oxide synthase in vascular wall in focal ischemia-reperfusion. Brain Res, 2000, 852 (2): 319-325
- [6] Niwa M, Inao S, Takayasu M. Time course of expression of three nitric oxide synthase isoforms after transient middle cerebral artery occlusion in rats. Neurol Med Chir, 2001, 41 (2): 63-72
- [7] 王伯良, 张世英, 曹义战, 何保健, 陆 将. 脑梗死患者血浆内皮素、一氧化氮含量的变化. 第四军医大学学报, 2000, 21 (4): S73
- [8] Takizawa S, Hirabayashi H, Fukuyama N. Peroxynitrite production in cerebral ischemia. Rinsho Shinkeigaku, 1999, 39 (12): 1295-297
- [9] Amin-Hanjani S, Stagliano NE, Yamada M. Mevastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, reduces stroke damage and upregulates endothelial nitric oxide synthase in mice. Stroke, 2001, 32 (4): 980-986
- [10] Laufs U, Gertz K, Huang P. Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. Stroke, 2000, 31 (10): 2442-449

(此文编辑 文玉珊)