

# 不对称二甲基精氨酸与脑梗死发病的关系

邓珊<sup>1</sup>, 秦超<sup>2</sup>

(1. 广西医科大学第四附属医院神经内科, 广西柳州市 545005; 2. 广西医科大学第一附属医院神经内科, 广西南宁市 530021)

[关键词] 不对称二甲基精氨酸; 脑梗死; 危险因素

[摘要] **目的** 检测脑梗死患者血浆中不对称二甲基精氨酸(ADMA)含量,分析ADMA与脑梗死、ADMA与脑梗死其他传统危险因素之间的关系,探讨ADMA在脑梗死发病中的作用。**方法** 选取100例脑梗死患者(脑梗死组),以80例健康体检者为对照组。采用高效液相色谱法测定两组研究对象血浆中ADMA含量,同时测量空腹血糖、血脂及平静状态血压。对脑梗死的各危险因素做Logistic回归分析和Spearman相关分析。**结果** (1)脑梗死组血浆ADMA水平较对照组显著升高,差异有统计学意义( $1.48 \pm 0.60$  mg/L比 $0.91 \pm 0.47$  mg/L,  $P < 0.01$ )。(2) Logistic回归分析结果表明,收缩压、低密度脂蛋白、吸烟、ADMA、脑动脉狭窄或闭塞为脑梗死的独立危险因素。(3) Spearman相关分析发现,ADMA与收缩压、低密度脂蛋白、肌酐、吸烟、脑动脉狭窄或闭塞呈正相关。**结论** 高ADMA血症与脑梗死发病关系密切。ADMA可作为脑梗死危险因素的一个检测指标。

[中图分类号] R543

[文献标识码] A

## The Study of Correlation Between Plasma Asymmetric Dimethylarginine and Cerebral Infarction

DENG Shan<sup>1</sup>, and QIN Chao<sup>2</sup>

(1. Department of Neurology, the Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Liuzhou, Guangxi 545005, China; 2. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China)

[KEY WORDS] Asymmetric Dimethylarginine; Cerebral Infarction; Risk Factors

[ABSTRACT] **Aim** To detect the plasma levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in patients with cerebral infarction (CI); To analyze the relations between ADMA and CI, other traditional risk factors of CI; To explore the role of ADMA in the pathogenesis of CI. **Methods** 100 patients with CI were collected (CI group), and 80 healthy examination individuals were as the control group. Plasma level of ADMA was determined by high performance liquid chromatography in the two groups. Fasting blood glucose, lipids and blood pressure in a calm state were measured at the same time. Logistic regression analysis and Spearman correlation analysis were performed on the risk factors of CI. **Results** (1) Compared with control group, the level of plasma ADMA in CI group was obviously increased ( $1.48 \pm 0.60$  mg/L vs  $0.91 \pm 0.47$  mg/L,  $P < 0.01$ ). (2) Logistic regression analysis showed that systolic blood pressure, low density lipoprotein, smoking, ADMA, and cerebral artery stenosis or occlusion were independent risk factors for CI. (3) Spearman correlation analysis showed that ADMA was positively correlated with systolic blood pressure, low density lipoprotein, serum creatinine, smoking, and cerebral artery stenosis or occlusion. **Conclusions** High plasma level of ADMA is closely related with the occurrence of CI. ADMA can be used as a detection index of the CI risk factors.

近年在我国脑梗死发病率、致残率、死亡率居高不下,同时发病年龄趋于年轻化。故寻找可改变的危险因素对脑梗死的防治具有重大意义。除高血压、高血脂、糖尿病等传统危险因素外,近年有研

究还发现高不对称二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)血症与脑血管疾病关系密切,可能是一个新的脑血管疾病危险因子<sup>[1-3]</sup>。本研究通过检测脑梗死患者和对照组健康人群血浆中ADMA

[收稿日期] 2014-10-28

[修回日期] 2015-03-29

[作者简介] 邓珊, 硕士, 主治医师, 研究方向为脑血管病, E-mail 为 dengshan399@aliyun.com。通讯作者秦超, 博士, 主任医师, 研究方向为脑血管病, E-mail 为 mdqc6639@126.com。

的含量,分析 ADMA 与脑梗死、ADMA 与脑梗死其他传统危险因素之间的关系,以探讨 ADMA 在脑梗死发病中的作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择 2006 年 12 月至 2007 年 8 月在广西医科大学第一附属医院神经内科住院治疗的脑梗死患者 100 例(脑梗死组),符合 1996 年全国第四届脑血管病会议修订的脑梗死诊断标准,且无肝、肾功能不全史。其中男 56 例,女 44 例,平均年龄  $61.2 \pm 10.6$  岁。吸烟 23 例,有高血压病史 61 例,高血脂病史 22 例,糖尿病史 10 例。其中核磁共振脑动脉成像或(和)全脑血管造影检查发现脑动脉狭窄或闭塞患者 34 例,无明显脑动脉狭窄患者 66 例。另选同期在广西医科大学第一附属医院体检者 80 例为对照组,其中男 45 例,女 35 例,平均年龄  $60.5 \pm 10.1$  岁。吸烟 21 例,有高血压病史 42 例,高血脂病史 18 例,糖尿病史 9 例。对照组均经详细询问病史、体格检查及辅助检查排除了缺血性血管疾病(包括心脑血管病及周围血管病)及肝、肾功能不全。脑梗死组与对照组在年龄、性别结构、血压、血脂及血糖水平、吸烟比例上的差异均无统计学意义。

### 1.2 研究方法

所有研究对象取空腹肘正中静脉血 5 mL,4℃ 离心 15 min 后取上清液待检。采用高效液相色谱法测定血浆中 ADMA 的含量;仪器为日本岛津公司的 LC-10ATVP 型高效液相色谱仪和 RF-10Axl 荧光检测器,以及美国 Agilent 公司的 Agilent TC-C18 柱 [5 μm(色谱柱填料颗粒直径),ID 150 mm(色谱柱长度)×4.6 mm(色谱柱内径)];ADMA 标准品、邻苯二甲醛和二巯基乙醇购自美国 Sigma 公司。采用日立 7600 型全自动生物化学分析仪测量空腹血糖、血总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、肌酐。采用水银柱血压计测量平静状态下血压,共测量 3 次,每次测量间隔 1 min,取 3 次测量结果的平均值。采用 3.0T 核磁共振成像或(及)数字减影血管造影评估脑梗死患者的脑动脉状况。

### 1.3 统计学方法

应用 SPSS 15.0 软件对数据进行统计学处理,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。两组间 ADMA 水平的比较采用独立样本均数间 *t* 检验。ADMA 及脑梗死其他传统危险因素与脑梗死之间的关系采用多因素 Lo-

gistic 回归分析,在  $P_{\text{入}} < 0.05$ 、 $P_{\text{出}} > 0.10$  的水准下,采用前进法选出与脑梗死有关的因素。ADMA 与脑梗死其他传统危险因素之间的关系采用 Spearman 非参数相关分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

脑梗死组血浆 ADMA 水平较对照组显著升高,差异有统计学意义( $1.48 \pm 0.60$  mg/L 比  $0.91 \pm 0.47$  mg/L,  $t = 0.001$ ,  $P < 0.01$ )。

以脑梗死作为应变量,年龄、性别、血糖、收缩压、舒张压、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、肌酐、吸烟史、ADMA、脑动脉狭窄或闭塞作为自变量,进行 Logistic 回归分析,结果表明收缩压、低密度脂蛋白、吸烟、ADMA、脑动脉狭窄或闭塞为脑梗死的独立危险因素(表 1),不依赖于年龄、性别、空腹血糖、舒张压、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、肌酐水平。

Spearman 非参数相关分析显示,ADMA 水平与收缩压、低密度脂蛋白、肌酐、吸烟、脑动脉狭窄或闭塞呈正相关,与年龄、性别、血糖、舒张压、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白无相关性(表 2)。

表 1. 以脑梗死为应变量与各指标做的 Logistic 回归分析结果

Table 1. Logistic regression analysis with cerebral infarction as the dependent variable and the results of the various indicators doing

危险因素	回归系数	OR 值	P 值
年龄	0.146	1.158	0.065
性别	2.357	12.976	1.029
血糖	0.985	0.420	0.054
收缩压	0.189	1.152	0.021 <sup>a</sup>
舒张压	-0.231	0.805	0.098
总胆固醇	0.975	2.642	0.871
甘油三酯	-0.510	0.623	1.025
低密度脂蛋白	2.923	0.937	0.047 <sup>a</sup>
高密度脂蛋白	-0.219	1.132	1.762
肌酐	0.067	1.074	0.986
吸烟	1.328	3.485	0.042 <sup>a</sup>
ADMA	0.980	2.316	0.046 <sup>a</sup>
脑动脉狭窄或闭塞	1.007	1.741	0.039 <sup>a</sup>

a 为  $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

不对称二甲基精氨酸是内源性一氧化氮合酶抑制剂,其在体内蓄积导致血管舒张调节因子一氧

表 2. 脑梗死患者血浆 ADMA 与其他各危险因素的相关性

Table 2. Correlation between plasma ADMA and all other risk factors in patients with cerebral infarction

危险因素	r 值	P 值
年龄	0.118	0.209
性别	0.026	0.781
血糖	0.119	0.057
收缩压	0.074	0.013 <sup>a</sup>
舒张压	0.070	0.459
总胆固醇	0.124	0.186
甘油三酯	0.021	0.821
低密度脂蛋白	0.593	0.042 <sup>a</sup>
高密度脂蛋白	-0.402	0.159
肌酐	0.282	0.002 <sup>a</sup>
吸烟	0.373	0.012 <sup>a</sup>
脑动脉狭窄或闭塞	0.185	0.044 <sup>a</sup>

a 为  $P < 0.05$ 。

化氮合成下降,从而导致血管内皮功能障碍,参与动脉粥样硬化的发生、发展;Yu 等<sup>[4]</sup>在动物模型中证实了这一点。最近的一项荟萃分析表明,在包含 6168 例受试对象的 22 项研究中,证实血浆高水平 ADMA 与颈动脉内膜中膜厚度有关<sup>[5]</sup>。Leong 等<sup>[6]</sup>研究发现,血浆 ADMA 水平高于  $0.71 \mu\text{mol/L}$  的人群发生心脑血管事件的风险升高。在本研究中,脑梗死患者血浆 ADMA 水平 ( $1.48 \pm 0.60 \text{ mg/L}$ ) 显著高于对照组 ( $0.91 \pm 0.47 \text{ mg/L}$ ),差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ );这与 Yoo 等<sup>[2]</sup>和 Wanby 等<sup>[3]</sup>的研究结果一致。Scherbakov 等<sup>[7]</sup>亦证实于心源性或大动脉粥样硬化性急性脑梗死患者血浆 ADMA 水平显著升高。由此可见,脑梗死患者体内存在着 ADMA 蓄积的现象,推测 ADMA 与脑梗死的发病有一定关系。

Kielstein 等<sup>[1]</sup>将 ADMA 静脉注射入健康受试者体内 40 min 后,用核磁共振脑灌注成像发现静脉注射 ADMA 组较安慰剂组脑血流灌注总量减少达 15.1%,另外动脉超声还发现 ADMA 可降低内皮依赖性血管舒张功能,动脉压力指数较安慰剂组增加了 3 倍。Faraci 等<sup>[8]</sup>在动物模型观察到 ADMA 不但能引起大脑基底动脉反应性收缩,还能抑制乙酰胆碱诱导的血管舒张反应。由此推测,ADMA 可能通过抑制内皮依赖性血管舒张反应引起脑血管张力调节障碍,参与了缺血性脑血管病的发病过程。

动脉粥样硬化是脑梗死发病的主要病理基础,吸烟、糖尿病、高血压、血脂代谢异常等是动脉粥样硬化的主要危险因素。在本研究中,多因素 Logistic 回归分析发现在排除了年龄、性别、空腹血糖、舒张压、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、肌酐水平等常见的脑梗死危险因素影响后,收缩压、低密度

脂蛋白、吸烟、ADMA、脑动脉狭窄或闭塞可能为脑梗死的独立危险因素。这表明除传统危险因素外,ADMA 水平升高也是脑梗死发病的一个重要因素,ADMA 可成为一个新的脑梗死危险因素检测指标。

本研究中 Spearman 相关分析发现,ADMA 水平与收缩压、低密度脂蛋白、肌酐、吸烟、脑动脉狭窄或闭塞呈正相关;这表明脑梗死传统危险因素可使血浆 ADMA 浓度升高。高血压、血脂代谢异常、吸烟、肾功能不全等血管危险因素对内皮细胞具有损伤作用;经研究发现这种损伤作用可能是通过高水平 ADMA 增加了对一氧化氮合酶竞争性抑制,使一氧化氮合成减少,从而导致血管内皮细胞依赖的舒张功能障碍,降低了对血管顺应性的保护作用。由此推测,ADMA 可能是多种危险因素致动脉粥样硬化的一个媒介。

通过本研究,我们发现高 ADMA 血症与脑梗死发病关系密切。ADMA 可作为脑梗死的一个危险因素检测指标。早期发现和干预高 ADMA 血症,可能是预防脑梗死的一项重要措施。

#### [参考文献]

- [1] Kielstein JT, Donnerstag F, Gasper S, et al. ADMA increases arterial stiffness and decreases cerebral blood flow in humans [J]. Stroke, 2006, 37(8): 2 024-029.
- [2] Yoo JH, Lee SC. Elevated levels of plasma homocyst(e)ine and asymmetric dimethylarginine in elderly patients with stroke[J]. Atherosclerosis, 2001, 158(2): 425-430.
- [3] Wanby P, Teerlink T, Brudin L, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a risk marker for stroke and TIA in a Swedish population[J]. Atherosclerosis, 2006, 185(2): 271-277.
- [4] Yu XJ, Li YJ, Xiong Y. Increase of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in serum of high cholesterol fed rabbits[J]. Life Sci, 1994, 54(12): 753-758.
- [5] Bai Y, Sun L, Du L, et al. Association of circulating levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) with carotid intima-media thickness: Evidence from 6168 participants[J]. Ageing Res Rev, 2013, 12(2): 699-707.
- [6] Leong T, Zylberstein D, Graham I, et al. Asymmetric dimethylarginine independently predicts fatal and nonfatal myocardial infarction and stroke in women: 24-year follow-up of the population study of women in Gothenburg[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(5): 961-967.
- [7] Scherbakov N, Sandek A, Martens-Lobenhoffer J, et al. Endothelial dysfunction of the peripheral vascular bed in the acute phase after ischemic stroke[J]. Cerebrovasc Dis, 2012, 33(1): 37-46.
- [8] Faraci FM, Brian JE Jr, Heistad DD. Response of cerebral blood vessels to an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase[J]. Am J Physiol, 1995, 269(Pt 2): H1 522-527.

(此文编辑 曾学清)