

• 临床研究 •

[文章编号] 1007-3949(2010)18-11-0900-03

依达拉奉对急性脑梗死患者血清一氧化氮、一氧化氮合酶、丙二醛及超氧化物歧化酶的影响

李 冰

(山东省烟台市毓璜顶医院神经内科, 山东省烟台市 264000)

[关键词] 依达拉奉; 急性脑梗死; 一氧化氮

[摘要] 目的 观察依达拉奉对急性脑梗死患者血清一氧化氮、一氧化氮合酶、丙二醛和超氧化物歧化酶的影响。方法 选取我院急性脑梗死患者 160例, 随机分为依达拉奉治疗组(治疗组)和常规治疗组(对照组), 每组 80例。在治疗前、治疗 7天和 14天分别测定患者血清中一氧化氮、一氧化氮合酶、丙二醛和超氧化物歧化酶的变化。结果 治疗前后对照组的一氧化氮、一氧化氮合酶和丙二醛无明显变化, 治疗 7天时一氧化氮、一氧化氮合酶、丙二醛低于治疗前, 治疗 14天时一氧化氮、一氧化氮合酶、丙二醛低于治疗 7天时; 治疗 7天和 14天比较, 治疗组的一氧化氮、一氧化氮合酶、丙二醛均低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后治疗组患者血清超氧化物歧化酶活力逐渐上升, 且明显高于对照组 ($P < 0.05$)。结论 依达拉奉通过降低患者血清中一氧化氮、一氧化氮合酶和丙二醛含量, 增强超氧化物歧化酶活性, 对急性脑梗死患者具有一定的保护作用。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Effect of Edaravone on Serum NO, NOS, MDA and SOD in Patients with Acute Cerebral Infarction

LI Bin

(Department of Neurology, Yuhangding Hospital, Yantai, Shandong 264000, China)

[KEY WORDS] Edaravone; Acute Cerebral Infarction; Nitric Oxide

[ABSTRACT] **Aim** To observe the effect of edaravone on serum NO, NOS and SOD in patients with cerebral infarction. **Methods** 160 cases with cerebral infarction were randomly divided into edaravone treatment group (treatment group) and conventional treatment group (control group), 80 cases in each group. NO, NOS, MDA and SOD were measured before and after treatment for 7 d and 14 d. **Results** Control group's NO, NOS and MDA had no obvious change before and after treatment. The results after treated for 7 d were lower than before treatment, but higher than after treated for 14 d. Treatment group's NO, NOS and MDA were lower than control group's ($P < 0.05$). Treatment group's SOD was gradually increased and obviously higher than control group's ($P < 0.05$). **Conclusion** Edaravone has certain protective effect on cerebral infarction patients by decreasing their serum NO, NOS and MDA and increasing SOD activity.

随着对急性脑梗死发病机制的深入研究, 发现脂质过氧化损伤与缺血性脑血管疾病白质病变密切相关^[1]。临床研究已证实, 依达拉奉对急性脑梗死患者具有较好的临床疗效, 但是关于其是否影响氧自由基损伤相关的一氧化氮 (nitric oxide, NO)、一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS)、丙二醛等多种分子变化的报道较少^[2]。本研究旨在通过观察依达拉奉对急性脑梗死患者血清 NO、NOS、MDA 和超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的影响, 在分子水平探讨依达拉奉对缺血性脑损伤的保护作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2008 年 8 月 ~ 2010 年 8 月在我院神经内科治疗的急性脑梗死患者 160 例, 诊断均符合全国第四届脑血管病会议制定的诊断标准, 随机分为依达拉奉治疗组 (治疗组) 和常规治疗组 (对照组)。治疗组 80 例, 男 41 例, 女 39 例, 平均年龄为 68.5 ± 7.2 岁, 治疗前平均欧洲卒中评分 (ESS 评分)^[2] 为 57.3 ± 9.6 分; 对照组 80 例, 男 40 例, 女 40 例, 平均年龄为 68.1 ± 6.4 岁, 治疗前平均 ESS 评分为 58.0 ± 8.9 分。两组患者在性别、年龄及 ESS 评分等方面差异均无显著性, 具有可比性。

1.2 治疗方法

对照组给予常规治疗: 口服拜阿司匹林肠溶片

[收稿日期] 2010-08-12

[修回日期] 2010-11-12

[作者简介] 李冰, 硕士, 医师, 研究方向为神经内科介入治疗, E-mail 为 83660151@qq.com。

(国药准字 J20080078 德国拜耳公司生产), 100 mg/次, 1次/天; 红花注射液(国药准字 Z14020783, 山西亚宝药业集团股份有限公司生产) 20 mL加入生理盐水 100 mL中静滴, 1次/天; 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠盐注射液(商品名: 澳苷, 国药准字 H20083224 太极集团西南制药有限公司生产) 100 mg加入生理盐水 200 mL中静滴, 1次/天。根据患者具体病情选取控制血糖、调控血压、适量脱水剂降颅压等治疗措施。治疗组: 在对照组治疗的基础上, 给予依达拉奉针剂(商品名: 必存, 国药准字 H20050280 南京先声东元药业有限公司生产) 30 mg加入生理盐水 100 mL中静滴, 2次/天, 连用 14天, 每次 30 min内滴完。治疗期间观察患者的不良反应, 随访血象及肝功能和肾功能, 观察皮肤黏膜有无出血点^[3]。

1.3 观察指标

于治疗前、治疗第 7天和第 14天清晨卧位时空腹抽取静脉血 3 mL, 3 kr/min离心 15 min, 离心出血清。分装至 EP管, 置于 -80℃冰箱保存。待血

清收集齐全后, 采用硝酸还原酶法测定 NO含量, 比色法测定 NOS活力, 硫代巴比妥酸法测定 MDA含量, 黄嘌呤氧化酶法测定 SOD活力。所用试剂盒均购自南京建成生物制品研究所, 操作均严格按试剂盒说明进行。

1.4 统计学处理

采用 SPSS13.0软件进行统计学分析, 所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多个样本均数比较用单因素方差分析, 组间两两比较采用 *t*检验, 以 $P < 0.05$ 作为差异有统计学意义的标准。

2 结果

2.1 依达拉奉对急性脑梗死患者血清一氧化氮、一氧化氮合酶的影响

对照组 NO、NOS 治疗后与治疗前均无明显变化; 治疗组 7天时 NO 明显低于治疗前, 14天时明显低于 7天 ($P < 0.05$ 表 1); NOS 变化趋势同 NO。

表 1 依达拉奉对急性脑梗死患者血清一氧化氮和一氧化氮合酶的影响

分 组	NO (μmol/g)			NOS (U/mg)		
	治疗前	治疗 7天	治疗 14天	治疗前	治疗 7天	治疗 14天
对照组	20.32 ± 1.73	21.64 ± 1.10	21.25 ± 1.61	86.50 ± 7.23	87.31 ± 6.41	87.46 ± 7.02
治疗组	20.15 ± 1.24	16.37 ± 2.03 ^{ab}	11.40 ± 1.73 ^{abc}	86.45 ± 6.89	71.46 ± 4.51 ^{ab}	60.37 ± 4.78 ^{abc}

a为 $P < 0.05$ 与对照组比较; b为 $P < 0.05$ 与治疗前比较; c为 $P < 0.05$ 与治疗 7天比较。

2.2 两组急性脑梗死患者血清丙二醛和超氧化物歧化酶的比较

治疗前两组之间差异无显著性; 对照组治疗 7天和 14天时 MDA 无明显变化, SOD 呈降低趋势,

治疗 14天时明显低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗组随着治疗时间延长, MDA 逐渐降低, 治疗 14天时显著降低; SOD 呈升高趋势。治疗组与对照组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ 表 2)。

表 2 两组急性脑梗死患者血清丙二醛和超氧化物歧化酶的比较

分 组	MDA (μmol/L)			SOD (ku/L)		
	治疗前	治疗 7天	治疗 14天	治疗前	治疗 7天	治疗 14天
对照组	8.12 ± 1.24	10.52 ± 1.13	8.10 ± 1.42	57.35 ± 6.44	62.42 ± 7.24	74.13 ± 6.91 ^b
治疗组	8.09 ± 1.16	6.16 ± 1.21 ^a	3.35 ± 1.07 ^{abc}	57.57 ± 5.87	101.23 ± 8.30 ^{ab}	124.62 ± 7.12 ^{abc}

a为 $P < 0.05$ 与对照组比较; b为 $P < 0.05$ 与治疗前比较; c为 $P < 0.05$ 与治疗 7天时比较。

3 讨论

急性脑梗死造成脑组织缺血, 产生大量自由基, 导致脂质、蛋白质和核酸过氧化, 细胞膜破坏。氧自由基特别是超氧阴离子是脑缺血损伤的主要致病因素。依达拉奉是亲脂性基团, 血脑屏障通透率

60%, 静脉给药后可清除脑内的羟基基团; 能抑制黄嘌呤氧化酶和次黄嘌呤氧化酶活性, 刺激前列环素生成, 减少炎症介质白三烯生成, 降低羟自由基浓度^[4]。

NO 是一种具有神经毒性的自由基, 可与超氧化阴离子结合形成过氧化亚硝酸盐, 参与脂质过氧

化损伤, NO 在 NOS 催化下合成。NOS 有 3 种类型: 神经元型 (nNOS)、内皮型 (eNOS) 和诱导型 (iNOS)。正常人血清中含有少量的 NO, 属生理剂量, 由 eNOS 催化 L-精氨酸氧化合成^[5]; 而在急性脑梗死时 NOS 被激活, 释放出过量的 NO, 即可造成神经元死亡及脑组织损伤。MDA 是反映自由基及脂质过氧化程度的重要指标, 常与反映机体清除自由基能力的 SOD 配伍检测^[6-7]。

本研究观察了依达拉奉对急性脑梗死患者血清氧化抗氧化系统分子的影响, 结果显示, 依达拉奉能够降低急性脑缺血患者血清 NOS 活性和 NO 含量。提示依达拉奉不仅能捕捉羟自由基而削弱 NO 的毒性, 还能通过抑制 NOS 的激活而降低 NO 的过量表达^[8]。与治疗 7 天时相比, 治疗后 14 天时 NOS 和 NO 进一步降低, 表明依达拉奉抑制 NOS 激活作用与治疗时间成正比; 后续研究将进一步观察更长疗程依达拉奉的作用。MDA 是脂质过氧化产物; NO 能与超氧阴离子 O_2^- 反应, 生成过氧化亚硝酸 (ONOOH) 而诱发脂质过氧化。本研究 NO 的变化趋势与 MDA 相同, 证实了 NO、脂质过氧化与 MDA 之间存在因果关系。治疗组 MDA 与 SOD 在治疗 7 天时较对照组出现明显差异, 14 天时差异更加显著; 提示依达拉奉治疗能有效抑制 MDA 的产生, 机制可能与增加 SOD、抑制自由基、提高抗氧化能力与减轻脑水肿有关。机体的氧化抗氧化系统是一

个复杂的网络, 由多种细胞因子、分子等化学物质参与。本研究选择了 4 个具有代表性的指标进行探讨, 不足以反映整个抗氧化系统的机制。

总之, 依达拉奉通过降低患者血清中 NO、NOS 和 MDA 含量, 增强 SOD 活性而对急性脑梗死患者起到一定的保护作用, 其对急性脑梗死患者血清抗氧化系统的具体作用机制还有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] 樊敬峰. 急性脑梗死患者脂联素、胰岛素与高敏 C 反应蛋白表达的相关性 [J]. 江西医学院学报, 2009, 17 (9): 777-778
- [2] 宁燕, 刘学源. 依达拉奉治疗老年急性脑梗死的临床疗效 [J]. 上海医学, 2007, 30 (2): 91-93
- [3] 杜立, 赵萍, 廖昆灵, 等. 依达拉奉对急性脑梗死自由基的影响与血清铁蛋白的相关性研究 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2006, 8 (8): 546-548
- [4] 伦国英. 依达拉奉治疗急性脑梗死疗效观察 (附 32 例报告) [J]. 山东医药, 2006, 46 (8): 31-32
- [5] 叶冠龙. 低分子肝素钙与依达拉奉联合治疗对进展性脑梗死的疗效及血清一氧化氮的影响 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2010, 10 (4): 335-336
- [6] Higashi Y. Eplerone for the treatment of acute cerebral infarction: role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress [J]. Expert Opin Pharmacother, 2009, 10 (2): 323-331
- [7] Yoshida H, Yanai H, Namiki Y, et al. Neuroprotective effects of edaravone: a novel free radical scavenger in cerebrovascular injury [J]. CNS Drug Rev, 2006, 12 (1): 9-20
- [8] Kikuchi K, Kawahara K, Tanchareon S, et al. The free radical scavenger edaravone rescues rats from cerebral infarction by attenuating the release of high mobility group box-1 in neuronal cells [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2009, 329 (3): 865-874

(此文编辑 李小玲)

• 征稿征订 •

2011年《中国动脉硬化杂志》征稿征订启事 (中文核心期刊)

《中国动脉硬化杂志》(国内统一刊号 CN 43-1262/R, 国际标准刊号 ISSN 1007-3949) 是中国科学技术协会主管、中国病理生理学会主办、南华大学承办的国家级专业性高级学术期刊。主要报道中医药学、预防医学、基础医学、临床医学、药学和特种医学中防治动脉硬化性疾病中的研究论文 (含流行病学研究、实验研究、临床研究和方法学研究)、诊治经验、病例报道、知识讲座等。其办刊宗旨是: 报道防治动脉硬化性疾病的新理论、新观点、新疗法、新药物; 介绍防治的新经验和新知识; 既引导和弘扬我国的学术研究, 促进国内外学术交流, 将中国这一领域的研究推向世界和未来; 又普及防治知识, 提高全民的健康水平。自创刊以来, 以办刊严谨、内容丰富、编排新颖、对稿件处理快速及时、文章发表周期短、可读性强而深受广大作者和读者厚爱。《中国动脉硬化杂志》被多家权威部门收录为核心期刊【中文核心期刊、中国科学引文数据库 (CSCD) 收录期刊、中国科技核心期刊、中国科技论文统计源期刊、中国学术期刊光盘版、万方数据期刊群、中国学术期刊综合评价数据库核心期刊等有关医学数据库入编期刊】。

《中国动脉硬化杂志》为月刊, 每月 26 日出版, A4 大开本, 进口双胶纸印刷。每期定价 12.00 元, 全年 144.00 元。由湖南省报刊发行局发行, 邮发代号 42-165 全国各级各地邮局均可订阅。编辑部可办理邮购, 个人向编辑部订阅, 给予八折优惠。中国动脉硬化杂志编辑部热忱欢迎海内外同仁和社会各界朋友向《中国动脉硬化杂志》投稿, 到当地邮局订阅。

编辑部地址: 湖南省衡阳市南华大学内《中国动脉硬化杂志》编辑部; 邮政编码: 421001

联系电话: 0734-8160765 传真: 0734-8160523

电子信箱: dmzzbj@163.net 网址: http://www.dmzzbj.net