

NF-κB 表达和细胞凋亡的影响[J]. 中国实用神经病杂志, 2007, 10(3):100-102.

phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine)-induced apoptosis in nigral neurons of mice[J]. Exp Mol Pathol, 2009, 86(1): 57-64.

[6] Aoki E, Yano R, Yokoyama H, et al. Role of nuclear transcription factor kappa B (NF-kappaB) for MPTP (1-methyl-4-

(收稿 2009-11-25)

眩晕宁对椎基底动脉供血不足患者血清 SOD、MDA、血浆内皮素及一氧化氮的影响

张清德¹⁾ 曲忠森²⁾

1) 菏泽医学专科学校内内科教研室 菏泽 274030 2) 上海市浦东新区人民医院神经科 上海 201200

【摘要】目的 探讨眩晕宁对椎基底动脉供血不足(vertebrobasilar in sufficiency, VBI)患者血清 SOD、MDA 及血浆内皮素、一氧化氮的影响。**方法** 用比色法测定健康对照组、对照组、治疗组血清 MDA 和 SOD 水平,用放射免疫法测定测定血浆内皮素的变化,一氧化氮(NO)采用硝酸还原法测定。**结果** 与健康对照组比较,对照组、治疗组血清 SOD 活性降低($P < 0.05$),MDA 含量降低($P < 0.05$),一氧化氮(NO)降低($P < 0.05$),血浆内皮素水平升高($P < 0.01$)。应用尼莫地平(nimodipine, NIM)治疗的对照组虽能够降低血浆内皮素水平和升高 NO,但未见 SOD、MDA 的变化,眩晕宁治疗组能够回升 SOD 活性,降低 MDA 含量,与健康对照组及对照组有明显差别($P < 0.05, P < 0.05$),与对照组比较,治疗组在降低内皮素(endothelin, ET)和升高 NO 方面疗效更为显著($P < 0.01$)。**结论** 眩晕宁可能通过降低氧化应激反应,降低血浆内皮素和升高 NO 水平,对椎基底动脉供血不足有治疗作用。

【关键词】 眩晕宁;椎基底动脉供血不足;内皮素;NO;超氧化物歧化酶;丙二醛

【中图分类号】 R743 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110(2010)01-0006-03

Effects of xuanyunning on the SOD, MDA and the plasma endothelin nitric oxide in patients with vertebrobasilar in sufficiency Zhang Qingde, Qu Zhongsen. Department of Internal Medicine, Heze Medical High School, Heze 274030, China

【Abstract】Objective To explore the effects of xuanyunning on the serum superoxide dismutase(SOD), malondialdehyde (MDA), plasma endothelin and nitric oxide in patients with vertebrobasilar in sufficiency. **Methods** The levels of SOD and MDA were measured by colorimetry, the alterations of plasma endothelin were measured by radiation immunological test and nitric oxide(NO) were measured by nitrate reduction method in control group, experimental group and xuanyunning treatment group. **Results** Compared with control group, the activity of SOD and nitric oxide were decreased while the content of MDA was increased in experimental group and treatment group, moreover, the level of plasma endothelin was increased in experimental group and treatment group($P < 0.01$), the elevated plasma endothelin was decreased in experimental group with nimodipine ($P < 0.01$), but there were no obvious changes of SOD and MDA. The low activity of SOD and nitric oxide were increased($P < 0.05$), while the big content of MDA was decreased($P < 0.05$), and lower level of plasma endothelin was induced($P < 0.05$) in xuanyunning treatment group compared with experimental group and control group($P < 0.05, P < 0.01$). **Conclusion** Xuanyunning improves the blood volume by lowering the reaction of oxidative stress and by lowreing the level of plasma endothelin, elevating and nitric oxide in patients with vertebrobasilar in sufficiency.

【Key words】 Xuanyunning; Vertebrobasilar in sufficiency; Endothelin; Nitric oxide; Superoxide dismutase; Malondialdehyde

椎基底动脉缺血性眩晕是临床常见的脑血管急症,为中老年人常见的脑血管病,在缺血性脑血管病的发病机制中,氧化应激起重要作用,眩晕宁有增加椎基底动脉供血,改善患者症状的作用,其作用机制尚不明确,本研究检测了椎基底动脉供血不足患者的 SOD、MDA 以及内皮素、NO 的变化,为其临床治疗提供理论依据。

1.1 临床资料 自 2008-06~2009-03 按临床诊断标准收集 VBI 患者 60 例(疾病组),临床诊断标准:(1)以眩晕为主要症状,可因头位或体位改变而诱发。(2)发作时伴有一种以上椎基底动脉缺血的症状,如复视、面部及肢体麻木、肢体无力、呛咳或言语障碍等。(3)发作期体检可发现一过性体征,如眼球震颤或平衡障碍等。(4)可有明确的病因,如颈椎病、动脉硬化或高血压等,除外中毒性及耳源性眩晕。(5)患者为中老年人。诊断标准参考国内相关研究的标准及 1990 年

美国国立卫生研究院制定的临床诊断标准^[1-2]。随机分为治疗组和对照组,每组 30 例。治疗组男 18 例,女 12 例;年龄 45~68 岁,平均(52.2±4.4)岁。对照组男 16 例,女 14 例;年龄 41~71 岁,平均(51.6±5.3)岁。2 组患者性别、年龄等均无统计学意义($P>0.05$)。同时选择同期年龄在 40 岁以上的正常人 30 例为健康对照组,男 19 例,女 11 例,年龄 45~58 岁(51.5±5.6)岁,查血压、血脂、血糖、肝肾功能及心肺功能均为正常,健康对照组未做任何处理,只检测相应数值作为对照。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法:对照组给予尼莫地平 40mg 口服,3 次/d;治疗组在对照组基础上加服加眩晕宁(主要成分:泽泻、白术、茯苓、陈皮、半夏(制)、女贞子、墨旱莲、菊花、牛膝、甘草,辅料为淀粉、硬脂酸镁、滑石粉、薄膜包衣预混剂。三金集团桂林三金生物药业有限责任公司生产,国药准字 Z45020605,每片 0.38g)0.76g 口服,3 次/d。2 组均以 14d 为一疗程,治疗期间不用其他血管扩张剂及抗眩晕药物。

1.2.2 内皮素、NO 检测:采血前 24h 禁酒及高脂饮食,空腹 12h 取清晨空腹静脉血 2ml,注入含 10%EDTA-Na2230 μ l 和抑肽酶 40 μ l(含 400IU)的塑料试管中,4℃ 1500Xg 离心 10min,取上层血浆置 -20℃ 冰箱中保存备用。采用放射免

疫分析法测定血浆内皮素-1(ET-1),按试剂盒说明操作,试剂内皮素试剂盒放免药盒由解放军总医院科技开发中心放免所提供;一氧化氮采用硝酸还原法检测,一氧化氮试剂盒均由南京聚力公司提供,治疗前、治疗 14d 后分别测内皮素水平、一氧化氮 1 次。

1.2.3 血清 MDA、SOD 测定:于抽取 ET-1 血样同时取血 4ml,分离出血清待测,应用紫外分光光度比色法原理测定血清 MDA 和 SOD 水平,试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。

1.3 统计学处理 所有数据均用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 SPSS 10.0 软件包进行分析,2 组均数比较用 t 检验,均数比较用单因素方差分析, $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 SOD、MDA 水平的变化 椎基底动脉供血不足患者血清 SOD 活性降低,MDA 含量与健康对照组比较明显升高($P<0.05$, $P<0.05$),眩晕宁治疗后血清 SOD 活性回升,MDA 含量降低,与健康对照组及对照组有明显差异($P<0.05$, $P<0.05$)。见表 1。

表 1 血清 SOD、MDA 水平的变化 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	SOD 活性(ng/ml)		MDA 含量(nmol/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
健康对照组	30	102.31±8.67	—	4.72±0.68	—
对照组	30	87.24±7.62*	92.36±8.27	7.16±1.07*	6.74±0.52
治疗组	30	91.32±8.48*	104.35±9.16 $\Delta^{\#}$	7.05±1.16*	5.12±0.48 $\Delta^{\#}$

注:与健康对照组比较,* $P<0.05$;与治疗前比较, $\Delta P<0.05$;与对照组比较, $\# P<0.05$

2.2 血浆 ET-1 水平的变化 如表 2 所示,治疗前眩晕宁与对照组 ET-1 水平较健康对照组有明显升高($P<0.01$),而眩晕宁和对照组比较,则无显著性差异($P>0.05$);治疗后眩晕宁组、对照组 ET-1 水平与治疗前自身对照后均有明显下降($P<0.01$),其中,眩晕宁组 ET-1 水平较对照组下降得更低($P<0.05$),与健康对照组相比也有显著性差异($P<0.01$)。血浆 ET-1 与血清 SOD、MDA 之间的相关性分析:在椎基底动脉供血不足患者中,ET-1 与 MDA 含量呈正相关($r=0.564$, $P<0.05$);与 SOD 活性呈负相关($r=-0.612$, $P<0.05$)。

表 2 血浆 ET-1 水平的变化(pg/ml, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
健康对照组	30	91.17±28.36	—
对照组	30	156.26±37.53**	136.42±27.26 $\#^{\Delta\Delta}$
治疗组	30	149.35±32.16**	116.14±24.33 $\#^{\Delta\Delta}\star$

注:治疗前与健康对照组比较,** $P<0.01$;治疗后与治疗前自身比较, $\#^{\#} P<0.01$;与健康对照组比较, $\Delta\Delta P<0.01$;与对照组比较, $\star P<0.05$

2.3 一氧化氮(nitric oxide,NO)水平的变化 如表 3 所示,治疗前眩晕宁组与对照组 NO 水平较健康对照组明显降低($P<0.01$),而眩晕宁组和对照组比较,则无显著性差异($P>0.05$);治疗后,眩晕宁、对照组 NO 水平与治疗前进行前后自身对照,均有明显升高($P<0.01$),眩晕宁组 NO 水平较对照组升高得更高($P<0.05$),但与健康组相比,仍有显著性差异($P<0.01$)血浆 NO 与血清 SOD、MDA 之间的相关性分析:在椎基底动脉供血不足患者中,NO 与 MDA 含量呈负相关($r=-0.79$, $P<0.05$);与 SOD 活性呈正相关($r=0.76$, $P<0.05$)。

表 3 3 组血浆水 NO 水平的变化 ($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)

组别	n	治疗前	治疗后
健康组	30	25.36±7.28	—
对照组	30	15.65±4.52*	18.23±5.16 Δ^{\star}
治疗组	30	15.70±4.46* $\#$	22.31±5.25 $\Delta^{\star}\blacklozenge$

注:治疗前与健康对照组比较,* $P<0.01$,与对照组比较 $\# P>0.05$;治疗后与治疗前自身比较, $\Delta P<0.01$,与健康对照组比较, $\star P<0.01$,与对照组比较, $\blacklozenge P<0.01$

3 讨论

氧化应激是缺血性脑卒中的重要发病机制之一,是造成脑缺血/再灌注不可逆损伤的主要因素,国外动物研究证实^[3]:对全脑缺血大鼠与氧化应激有关的酶学检测发现:脑组织中的乳酸脱氢酶,谷胱甘肽转移酶活性降低,同时检测外周红细胞谷胱甘肽转移酶活性升高。SOD 活性可代表机体清除氧自由基的能力,而血清 MDA 含量可直接反映机体的脂质过氧化速率和强度。对缺血性脑梗死的患者血浆中 SOD 活性检测发现其活性降低^[4]。进一步研究证实^[5]:在急性缺血脑卒中的血浆中,谷胱甘肽还原酶、谷胱甘肽转移酶,及过氧化物酶等活性出现降低。提示急性缺血性中风的应激可能是体内氧化与抗氧化机制的失调。

本研究证实:在椎基底动脉供血不足患者的血清中,SOD 活性降低,MDA 含量升高,这些结果说明 VBI 患者机体内的抗氧化能力不断下降,清除自由基能力减弱,体内生成的脂质过氧化产物逐步堆积,进而对细胞和组织损伤加重,造成血管内皮的功能障碍。

而国内相关研究证实^[6]:脑梗死患者血清 β-内啡肽,MDA、SOD 含量均显著升高($P < 0.01$),病情越重,含量越高,此结果可能与机体的自我保护机制有关。而我们所得结果可能是反映椎基底动脉供血不足患者机体的氧化应激程度。此外,段艳杰等在高血压病患者的血清中发现^[7]:SOD 活性降低,MDA 含量增加,并且随病情加重此趋势明显,与我们的结果类似。

氧化应激可以通过一氧化氮的生物灭活作用和不依赖于一氧化氮合酶的途径,增加内皮素-1 的产生和减少一氧化氮生成;ET-1 不仅本身具有强有力的缩血管作用,且增强 5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素的缩血管作用,还刺激血管内皮的血管紧张素转化酶活性及肾上腺素和醛固酮的释放,刺激单核细胞产生细胞因子,刺激血管平滑肌细胞的移行和增生,从而促进动脉粥样硬化的进程。椎基底动脉供血不足患者血浆 ET 升高^[8],我们在实验中也发现:椎基底动脉供血不足患者的血清中,血清内皮素升高。一氧化氮可直接作用于血管平滑肌和内皮细胞,扩张血管,增加血流量,另一方面,一氧化氮可减少脑血管结构的损伤,降低血管通透性,改善微循环,一氧化氮减少时,血管收缩,脑缺血会引其功能损伤^[9]。王乐平等^[10]研究发现,慢性椎基底动脉供血不足一般是慢性脑供血不足,从而出现眩晕症状。眩晕宁片主要含有白术、茯苓、泽泻、半夏等,具有中枢镇静,增加椎基底动脉供血,提高脑血流量,降低血液粘度,降低血脂等作用,能够改善椎基底动脉供血不足引起的眩晕等症^[10]。本研究结果提示:眩晕宁能够升高椎基底动脉供血不足血清 SOD 水平,降低 MDA 含量,进一步检测发现眩晕宁能够降低椎基

底动脉供血不足患者血浆中的 ET-1,升高一氧化氮,提示眩晕宁可能通过降低椎基底动脉供血不足患者机体的氧化应激反应,降低 ET-1,升高一氧化氮,改善血管内皮舒缩功能,解除血管痉挛,从而增加椎基底动脉供血,改善症状。

本研究证实:眩晕宁可减少椎基底动脉供血不足的氧化应激反应,减少氧自由基产生,增加动脉顺应性,改善内皮功能,减少内皮素合成,升高一氧化氮,提高椎基底动脉供血不足患者的供血,改善症状,对椎基底动脉供血不足有一定的治疗效果。

参考文献

- [1] 傅佳,伊世杰. 经颅多普勒超声在诊断椎基底动脉缺血性眩晕中的应用[J]. 安徽医科大学学报,1993,28(4):270-271.
- [2] Whisnant JF. Classification of cerebrovascular disease[J]. Stroke, 1990, 21(4):637-676.
- [3] El-Abhar HS, Shaalan M, Barakat M. Effect of melatonin and nifedipine on some antioxidant enzymes and different energy fuels in the blood and brain of global ischemic rats[J]. J Pineal Res, 2002, 33(2):87-94.
- [4] Uno M, Kitazato KT, Suzue A. Inhibition of brain damage by edaravone, a free radical scavenger, can be monitored by plasma biomarkers that detect oxidative and astrocyte damage in patients with acute cerebral infarction[J]. Free Radic Biol Med, 2005, 39(8):1109-1116.
- [5] Shukla PK, Khanna VK, Ali MM. Anti-ischemic effect of curcumin in rat brain[J]. Neurochem Res, 2008, 33(6):1036-1043.
- [6] 马琳,张丽娥,刘勇,等. 脑梗塞患者血浆 β-内啡肽及血清 MDA、SOD 的变化[J]. 西安医科大学学报, 2000, 21(3):237-238.
- [7] 段艳杰,张辉,郑永刚,等. 原发性高血压患者血清 SOD 和 MDA 及 NO 检测的临床意义[J]. 实用医技杂志,2006,13(11):1856-1857.
- [8] 王琳琳,刘学源. 椎基底动脉供血不足患者血浆 ET、CGRP 及 NSE 测定的临床意义[J]. 放射免疫学杂志,2007,20(3):212-214.
- [9] 邓芬,胡长林,谢运兰,等. 丹红注射液对大鼠局灶性脑缺血后一氧化氮合酶的影响[J]. 中西医结合脑血管病杂志,2006,4(10):880-881.
- [10] 王乐平,陈金美. 眩晕症临床表现多样化的诊断分析[J]. 中国实用神经疾病杂志,2006,9(1):90-91.
- [11] 张洪,周敏,章军建. 眩晕宁治疗椎基底动脉供血不足的疗效观察[J]. 中华中医药杂志,2007,22(10):710-712.

(收稿 2009-11-20)