

血管性痴呆患者乙酰胆碱 血浆一氧化氮水平及血液流变学指标的研究

黄伟强¹, 李 惠², 邹立华², 陈小丹² (1. 广东省深圳市坪山新区妇幼保健院检验科 518122; 2. 广东省深圳市龙岗区人民医院 518172)

【摘要】 目的 研究乙酰胆碱(Ach)、血浆一氧化氮(NO)及血液流变学在血管性痴呆的变化及临床意义。**方法** 对血管性痴呆患者 100 例和健康者 80 例血浆 Ach、NO 水平以及血液流变学指标进行检测分析。**结果** 血管性痴呆组 Ach 水平较健康对照组低, NO 水平较健康对照组高, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。血管性痴呆组患者各血液流变学指标均较健康对照组明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 血管性痴呆存在血浆 Ach、NO 水平以及血液流变学异常, 检测血管性痴呆患者血浆 Ach、NO 水平及血液流变学指标的变化有助于早期发现血管性痴呆。

【关键词】 乙酰胆碱; 一氧化氮; 血液流变学; 血管性痴呆

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.14.043 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)14-2076-02

Clinical study on acetylcholine, plasma nitric oxide level and hemorheologic indexes in patients with vascular dementia

HUANG Wei-qiang¹, LI Hui², ZOU Li-hua², CHEN Xiao-dan² (1. Department of Clinical Laboratory, Pingshan New District Maternal and Child Health Care Hospital, Shenzhen, Guangdong 518122, China; 2. Longgang District People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518172, China)

【Abstract】 Objective To study the change and clinical significance of plasma acetylcholine(Ach), nitric oxide(NO) and hemorheology in vascular dementia(VD). **Methods** The levels of plasma Ach, NO and hemorrheologic indexes were detected in 100 patients with VD and 80 healthy normal subjects. **Results** Compared to the control group, the plasma Ach level in the VD group were lower, while the NO level was higher, the differences were statistically significant ($P < 0.01$). The hemorrheologic indexes in the VD group were markedly increased compared with those in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** The abnormality of plasma Ach, NO levels and hemorheology exist in the patients with VD. Their detection is conducive to discover early VD.

【Key words】 acetylcholine; nitric oxide; hemorheology; vascular dementia

血管性痴呆是一种多发在老年人的脑血管性疾病, 约占全部痴呆患者三分之二, 已成为人类常见死亡原因之一。目前临床上对于血管性痴呆的早期诊断以及早期治疗开展得并不理想, 动物研究表明胆碱能系统的损害以及脑缺血时一氧化氮(NO)的大量释放可能参与了血管性痴呆的发生、发展^[1-2]。本研究主要分析血管性痴呆患者与健康者在乙酰胆碱(Ach)、血浆 NO 水平以及血液流变学指标之间的变化, 初步探讨其在管性痴呆发病中的意义, 现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 6 月至 2014 年 10 月在深圳市坪山新区妇幼保健院及深圳市龙岗区人民医院确诊为血管性痴呆患者 100 例作为观察组, 其中男 64 例, 女 36 例, 年龄 55~82 岁, 平均(61.1±12.1)岁。病程 2~5 年, 平均(3.2±1.1)年。血管性痴呆诊断标准依据中华医学会神经学会制定的《血管性痴呆诊断标准草案》^[3]里的标准。选择同期两家医院健康体检者 80 例作为健康对照组, 其中男 44 例, 女 36 例, 年龄 54~79 岁, 平均(60.9±11.1)岁, 病程 2~6 年, 平均(3.1±1.0)年。排除标准: (1)意识障碍者, 精神疾病(抑郁症等); (2)其他神经系统疾病所致的痴呆(如阿尔茨海默病等); (3)全身性疾病引起的痴呆; (4)急性感染者, 合并有严重的心、肝、肾、造血系统以及重症糖尿病。研究前均取得患者及其家属的知

情同意并签字。

1.2 方法 所有纳入者进行试验前均予三大常规、生化、及心电图、X 线片、腹部 B 超等检查, 以排除其他疾病所致的痴呆, 然后空腹 8 h 以上, 次日清晨采取手臂静脉血检测。

1.2.1 血浆 Ach、NO 水平的测定 采用酶联免疫吸附试验测定血浆 Ach、NO 的水平, 检测过程严格按照说明书上的规定进行。

1.2.2 血液流变学指标测定 用肝素抗凝管采集 5~6 mL 静脉血, 采用血液流变学仪(北京普利生 LBY-N6B 型)检测全血低切黏度(L η b, 在切变率 10/s 下测定)、中切黏度(M η b, 在切变率 60/s 下测定)、高切黏度(H η b, 在切变率 150/s 下测定)、红细胞聚集指数(EAI)、红细胞变形指数(EDI)、红细胞刚性指数(ERI)、红细胞电泳指数(EEI)等血液流变学指标。严格按试剂盒说明书上操作程序进行测定, 同时注意室内质控。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析, 对于资料符合正态分布的定量资料采用两独立样本 t 检验。对于资料不符合正态分布, 采用非参数秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血浆 Ach、NO 水平的比较 血管性痴呆组 Ach 水平较健康对照组低, 而 NO 水平较健康对照组高, 差异均有统

计学意义($P<0.01$)。见表 1。

表 1 两组血 Ach、NO 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Ach($\mu\text{g/mL}$)	NO($\mu\text{mol/L}$)
血管性痴呆组	100	68.75 $\pm$ 15.26	80.42 $\pm$ 6.23
健康对照组	80	100.78 $\pm$ 17.52	45.36 $\pm$ 5.89
<i>t</i>		13.099	38.434
<i>P</i>		0.000	0.000

2.2 两组血液流变血指标比较 与健康对照组比较,血管性痴呆组患者全血 L η b、M η b、H η b 指标均明显升高,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 2。血管性痴呆组患者 EAI、EDI、ERI 及 EEI 等均高于健康对照组($P<0.01$)。见表 3。

表 2 两组全血 L η b、M η b、H η b 比较($\bar{x}\pm s$,mPa/s)

组别	<i>n</i>	L η b	M η b	H η b
血管性痴呆组	100	12.76 $\pm$ 1.87	10.84 $\pm$ 1.73	7.24 $\pm$ 0.96
健康对照组	80	8.39 $\pm$ 0.95	5.45 $\pm$ 0.62	4.51 $\pm$ 0.43
<i>t</i>		19.023	25.005	23.602
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

表 3 两组红细胞各指数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	EAI	EDI	ERI	EEI
血管性痴呆组	100	4.32 $\pm$ 0.45	0.99 $\pm$ 0.25	4.86 $\pm$ 1.66	8.37 $\pm$ 1.05
健康对照组	80	1.89 $\pm$ 0.27	0.78 $\pm$ 0.16	3.39 $\pm$ 1.21	4.63 $\pm$ 0.62
<i>t</i>		42.546	6.519	6.634	28.163
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

3 讨 论

血管性痴呆发生与脑梗死、白质损伤、神经递质改变、小血管疾病、神经元损伤以及炎症反应等关系密切^[4-5],目前血管性痴呆的发生机理还不十分清楚。加拿大健康和老年研究中心对 10 263 例随机选择的 65 岁以上社区居民和住院患者的纵向随访观察,发现血管认知性损害患者 5 年后痴呆发生率为 46%^[6],从而提出血管认知性损害可能为部分血管性痴呆形成之前的病理过程,如果对临床上医生能够早期发现并且干预,对患者的预后以及生活质量有至关重要的意义。近年来较多学者关注 Ach、NO 水平在血管性痴呆发病机制中的作用,并在许多动物实验上得出一定的结论。

本研究结果显示,血管性痴呆组 Ach 水平较健康对照组低,而 NO 水平较健康对照组高,差异均有统计学意义($P<0.01$)。说明了 Ach 水平减少及 NO 水平的增加参与了血管性痴呆的发病过程。中枢胆碱能通路是构成学习记忆的主要通路,Ach 是其中的重要神经递质,它由乙酰胆碱酯酶(AchE)分解,通过 Ach 受体发挥生物学效应。现有多项研究证实,在脑血管损伤动物模型和血管性痴呆患者脑内都存在胆碱能神经功能障碍。Colloby 等^[7]研究发现,血管性痴呆患者背侧丘脑的胆碱能神经元功能活性较健康者明显下降。胆碱能神经元受损引起血管性痴呆的重要病理机制可能与 Ach 相关的神经元变性有关。Keverne 等^[8]发现,皮质下缺血事件所导致的进行性痴呆的患者其额叶和颞叶的 AchE 明显降低,存在皮质胆碱能神经通路病变。以上研究均提示,胆碱能神经功能障碍与血管性痴呆的发生密切相关。近年来,NO 在缺血性脑损伤中的病理生理作用成为神经科学研究的热点之一^[9]。NO 是一种血管、神经活性物质,具有调节脑血流、抑制或促进神经递质释放、神经原兴奋毒性及炎症损害等多种作用,还与记忆和

学习功能有关^[10]。脑缺血缺氧后,兴奋性氨基酸释放增加,过度激动 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体,Ca²⁺ 通道开放,细胞内 Ca²⁺ 超载,激活 NOS,引起 NO 大量释放,过量的 NO 具有强神经细胞毒性作用,而且参与缺血性脑损害,在痴呆形成中可能发挥重要作用^[11]。

本研究结果提示,血管性痴呆组全血 L η b、M η b、H η b 均较健康对照组高,EAI、EDI、ERI 及 EEI 等也均高于健康对照组,说明血液黏稠度的升高在血管性痴呆发病中起重要作用。当血液黏稠度升高时,加重微循环障碍,使脑血流缓慢、淤滞、微血管闭塞,导致脑细胞缺血缺氧,长期缺血缺氧会使脑细胞功能受损,引起痴呆。

综上所述,胆碱能系统的损害、NO 的增加和血液流变学异常促进了血管性痴呆的发生,检测这些指标为早期发现血管性痴呆及指导治疗提供了重要的临床意义。

参考文献

[1] 张小乔,李鹏,刘伟,等.重复经颅磁刺激对血管性痴呆大鼠学习记忆功能及海马胆碱能系统的影响[J].神经损伤与功能重建,2014,9(2):100-104.

[2] 石依坤,廖应养,唐大轩,等.补肾还聪胶囊对血管性痴呆大鼠的影响[J].中药药理与临床,2014,30(4):88-92.

[3] 中华医学会神经学分会.血管性痴呆诊断标准草案[J].中华神经科杂志,2002,8(4):246.

[4] 梁国聪,石胜良,毕桂南,等.淀粉样蛋白和 Tau 蛋白在血管性痴呆发病机制中的作用[J].广西医科大学学报,2012,28(5):661-664.

[5] 陈海龙,张仁生,侯彦波,等.血管性痴呆脑白质脱髓鞘改变及其与 NF155 的相关性[J].中国老年学杂志,2013,33(7):1729-1730.

[6] Marshall RS,Lazar RM. Pumps, aqueducts, and drought management: vascular physiology in vascular cognitive impairment[J]. Stroke,2011,42(1):221-222.

[7] Colloby SJ,Firbank MJ,Pakrasi S,et al. Alterations in nicotinic $\alpha 4\beta 2$ receptor binding in vascular dementia using I-5IA-85380 SPECT: comparison with regional cerebral blood flow[J]. Neurobiol Aging,2011,32(2):293-301.

[8] Keverne JS,Low WC,Ziabreva I,et al. Cholinergic neuronal deficits in CADASIL[J]. Stroke,2007,38(1):188-191.

[9] Sharma B,Singh N. Pharmacological inhibition of inducible nitric oxide synthase (iNOS) and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase, convalescence behavior and biochemistry of hypertension induced vascular dementia in rats[J]. Pharmacol Biochem Behav,2013,103(4):821-830.

[10] 彭雪梅,晏勇.NO、CO 和 H₂S 与缺血性脑损伤关系研究进展[J].重庆医学,2012,41(29):3122-3124.

[11] 黄新武,李国春,李华,等.姜黄素对血管性痴呆模型大鼠海马 TNF- α 、IL-1 β 及 NO 的影响[J].时珍国医国药,2011,22(12):2928-2929.