

· 论 著 ·

血浆 ADMA 水平与急性脑梗死的相关性研究*

余瑞芳¹, 伏兵¹, 刘建华¹, 钱明月¹, 田亚平², 陈皆春^{1△}

(1. 蚌埠医学院附属连云港医院神经内科, 江苏连云港 222000; 2. 中国人民解放军总医院生化科, 北京 100853)

摘要:目的 探讨血浆非对称性二甲基精氨酸(ADMA)与急性脑梗死病灶大小及神经功能缺损程度的相关性。方法 将 126 例急性脑梗死患者(脑梗死组)依据病灶面积大小分为腔隙性、小、中、大梗死 4 个亚组,按美国国立卫生研究所卒中量表评分(NIHSS)评估其神经功能缺损程度;同期健康体检者 60 例作为对照组。采用酶联免疫吸附法检测血浆 ADMA 浓度,比较各组间血浆 ADMA 水平。分析血浆 ADMA 水平与病灶大小及神经功能缺损程度的相关性。结果 急性脑梗死各亚组及对照组血浆 ADMA 浓度分别为(39.67±29.48)、(56.73±25.41)、(73.55±24.54)、(90.51±23.66)、(21.93±7.03)μmol/L,组间多重比较差异均有统计学意义($P<0.05$);血浆 ADMA 水平与病灶大小及神经功能缺损程度均存在正相关($r=0.633, 0.392$),差异均有统计学意义($P=0.000$)。结论 急性脑梗死患者血浆 ADMA 水平升高,其与梗死灶大小、神经功能缺损程度存在相关性。

关键词:脑梗死;急性病;非对称性二甲基精氨酸;梗死灶面积

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.30.004

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)30-3601-03

Study of correlation between level of plasma asymmetric dimethylarginine and acute cerebral infarction*

She Rui fang¹, Fu Bing¹, Liu Jianhua¹, Qian Mingyue¹, Tian Yaping², Chen Jiechun^{1△}

(1. Department of Neurology, Lianyungang Hospital Affiliated to Bengbu Medical College, Lianyungang, Jiangsu 222000, China; 2. Biochemical Division, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

Abstract: Objective To explore the correlation of level of plasma asymmetric dimethylarginine(ADMA) with infarction areas and the degree of nervous function defect in acute cerebral infarction(ACI). **Methods** According to different infarction areas, 126 patients with acute cerebral infarction were divided into four subgroups: lacunar infarction, small, median and large infarction subgroups. The degree of neurological defect was evaluated by USA, national institutes of health stroke scale(NIHSS scores). At the corresponding period, there were 60 healthy subjects in control group. Level of plasma ADMA was detected by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA), levels of plasma ADMA among groups were compared, and the correlation of level of plasma ADMA with infarction areas and the degree of nervous function defect were analyzed. **Results** Levels of plasma ADMA were[(39.67±29.48), (56.73±25.41), (73.55±24.54), (90.51±23.66), (21.93±7.03)μmol/L, respectively] in four sub groups in ACI and control group. Differences were statistically significant($P<0.05$), comparing levels of plasma ADMA among groups. Level of plasma ADMA showed an increasing degree of infarction areas($r=0.633, P=0.000$), and an increasing trend with the increasing degree of neurological defect($r=0.392, P=0.000$). **Conclusion** Level of ADMA is significantly increased in patients with ACI. This change is closely related to the area of cerebral infarction and degree of neurological defect.

Key words: brain infarction; acute disease; asymmetric dimethylarginine; infarction area

脑卒中位列全球人口全因病死亡率第 4 位,尤其在低、中等收入国家,其发病率仍在不断升高^[1]。有研究提出,非对称性二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)可能是一个新的心脑血管疾病危险因素,并可预示心脑血管疾病的患病风险和病死率^[2]。Worthmann 等^[3]提出,血浆 ADMA 水平可独立推测脑卒中预后。然而,血浆 ADMA 水平与脑梗死病灶大小及病情严重程度有无相关性,及相互作用的病理生理机制如何,目前相关文献较少。本研究从临床实践中探索血浆 ADMA 水平与急性脑梗死病灶大小及病情严重程度的相关性,以期为临床提供一种急性脑梗死病情判断的指标,并为缺血性脑卒中中探寻新的治疗靶点。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 12 月至 2013 年 6 月蚌埠医学院附属连云港医院,符合标准神经内科住院的急性脑梗死患者

及体检中心同期健康体检者共 186 例。其中急性脑梗死组 126 例,男 73 例,女 53 例,平均年龄(63.44±9.92)岁;健康体检者 60 例为对照组,其中男 34 例,女 26 例,平均年龄(63.85±8.57)岁。急性脑梗死组纳入标准:首次发病;年龄 40~80 岁;病程 72 h 内;梗死位于前循环供血区;符合全国第 4 届脑血管病会议修订的关于脑梗死的诊断标准^[4],并经头颅 CT/磁共振成像/磁共振扩散加权成像等影像学证实;知情同意,依从性好。排除标准:有严重感染或自身免疫性疾病者;有脑肿瘤、脑出血、出血性脑梗死的患者;近 3 个月有心肌梗死病史者;心房颤动、甲状腺疾病,严重心、肝、肾功能不全者。对照组纳入标准:年龄、性别与急性脑梗死组相匹配,经询问病史既往无脑血管病病史。

1.2 方法 急性脑梗死组依据梗死灶面积大小分为 4 组^[5]:腔隙性梗死组(梗死最大径线 1.5 cm 以下);小梗死组(梗死最

大径线为 1.6~3.0 cm);中梗死组(梗死小于一个脑叶,最大径线为 3.1~5.0 cm);大梗死组(超过一个脑叶,或最大径线 5 cm 以上)。神经功能缺损程度分型:按美国国立卫生研究所卒中量表(NIHSS)评分进行神经功能缺损程度评估,分为轻型梗死组(<4 分)、中型梗死组(4~15 分)、重型梗死组(>15 分)^[6]。标本采集:所有患者于入院后第 2 天清晨空腹时,用肝素锂抗凝管收集新鲜静脉血 3 mL,离心(3 000 r/min, 10 min),吸取上清血浆置于-80℃冰箱中保存。为减小批间误差和测量误差,完成全部标本采集后一次性成批检测。血浆 ADMA 采用酶联免疫吸附法(ELISA)进行检测,试剂盒及质控品购自北京九强生物技术股份有限公司,操作完全按照说明书进行。三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)的测定用 RxL Max HM 全自动生化分析仪。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行数据处理。对所有计量资料进行正态性或方差齐性检验,符合正态分布的资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;多组间比较采用单因素方差分析。计数资料采用频数、百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Spearman 相关分析法。所有检验均采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 急性脑梗死组与对照组基本资料比较 两组研究对象的性别、年龄,差异无统计学意义($P > 0.05$)。吸烟史、高血压病史、糖尿病病史、TG、LDL、HDL 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 急性脑梗死组与对照组一般资料比较

项目	急性脑梗死组 (<i>n</i> =126)	对照组 (<i>n</i> =60)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	63.44±9.92	63.85±8.57	-0.272	0.786
性别(男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	73/53	34/26	6.231	0.013
高血压史[<i>n</i> (%)]	79(62.7)	25(41.7)	7.294	0.007
糖尿病史[<i>n</i> (%)]	62(49.2)	19(31.7)	5.086	0.024
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.56±0.52	1.35±0.47	2.673	0.008
LDL(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.37±0.80	2.98±0.77	3.155	0.002
HDL(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.05±0.33	1.22±0.39	-3.165	0.002

2.2 血浆 ADMA 浓度与脑梗死病灶面积的关系 腔隙性梗死组、小梗死组、中梗死组、大梗死组的血浆 ADMA 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。不同梗死面积组间多重比较,腔隙性梗死组与小梗死组、中梗死组、大梗死组比较,差异均有统计学意义($P = 0.010$ 、 $P = 0.000$ 、 $P = 0.000$);小梗死组与中梗死组、大梗死组比较,差异均有统计学意义($P = 0.035$ 、 $P = 0.000$);中梗死组与大梗死组比较,差异有统计学意义($P = 0.028$)。见表 2。Spearman 相关分析发现血浆 ADMA 水平与病灶面积大小呈正相关($r = 0.633$, $P = 0.000$)。

2.3 血浆 ADMA 浓度与神经功能缺损程度的关系 轻型梗死组、中型梗死组、重型梗死组的血浆 ADMA 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。不同神经损伤程度组间多重比较,轻型梗死组与中型梗死组、重型梗死组比较,差异均有统计学意义($P = 0.017$ 、 $P = 0.000$);中型梗死组与重型梗死组比较,差异有统计学意义($P = 0.010$),见表 3。Spearman 相关分析发现血浆 ADMA 与神经功能缺损程度呈正相关($r =$

0.392, $P = 0.000$)。

表 2 不同梗死面积组与对照组血浆 ADMA 比较

组别	<i>n</i>	ADMA($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)
对照组	60	21.93±7.03
急性脑梗死组	126	
腔隙性梗死组	51	39.67±29.48 ^a
小梗死组	25	56.73±25.41 ^{ab}
中梗死组	21	73.55±24.54 ^{abc}
大梗死组	29	90.51±23.66 ^{abcd}

^a: $P < 0.01$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与腔隙性梗死组比较; ^c: $P < 0.05$, 与小梗死组比较; ^d: $P < 0.05$, 与中梗死组比较。

表 3 不同神经功能缺损程度与对照组血浆 ADMA 比较

组别	<i>n</i>	ADMA($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)
对照组	60	21.93±7.03
轻型梗死组	54	48.69±33.27 ^a
中型梗死组	53	62.69±28.80 ^{ab}
重型梗死组	19	83.58±21.27 ^{abc}

^a: $P < 0.01$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与轻型梗死组比较; ^c: $P < 0.05$, 与中梗死组比较。

3 讨 论

ADMA 是一种内源性一氧化氮合酶抑制剂,主要由蛋白精氨酸甲基转移酶-1 (protein arginine methyltransferase, PRMT-1)催化含甲基化精氨酸残基的蛋白水解产生^[7],大部分在二甲基精氨酸二甲胺水解酶-1(dimethylarginine dimethylaminohydrolase DDAH-1)的作用下代谢为 L-胍氨酸和二甲胺^[8],从而形成一条 PRMT1-ADMA-DDAH1 代谢轴。若该代谢轴两端的表达或功能异常,就可致 ADMA 堆积。具体概述为:(1)PRMT-1 基因表达或酶活性增强:氧化应激增强^[9]、氧化修饰型 LDL 增多等^[10]。(2)甲基化蛋白水解速率增加:见于机体代谢增加的情况下,如发烧、甲状腺功能亢进等。(3)肾功能不全使滤过功能下降导致排泄减少。(4)DDAH-1 基因表达或酶活性下降:氧化应激、高血糖、高同型半胱氨酸、高血压、氧化修饰型 LDL、炎症反应等^[11]。(5)其他因素:如碱性氨基酸转运蛋白-1 表达下降使从循环中摄取 ADMA 到细胞内的量减少,从而导致血浆中 ADMA 水平升高^[12]。

脑梗死急性期脑组织缺血缺氧氧化应激释放活性氧物质,梗死病灶越大其释放越多,再加上酸中毒、炎症反应等影响,使 PRMT-1 基因表达上调及酶活性增强,DDAH-1 基因表达下调、酶活性受抑制,从而导致 ADMA 积聚。先前研究提出,脑梗死急性期 ADMA 在血浆^[13]和脑脊液^[14]中的浓度均有增加。本研究将急性脑梗死患者依据病灶面积大小分为腔隙性、小、中、大梗死 4 个亚组,检测血浆 ADMA 水平,比较组间差异,分析其与病灶大小的相关性。结果发现急性脑梗死组血浆 ADMA 水平高于对照组,并且血浆 ADMA 水平与病灶大小呈正相关($r = 0.633$, $P = 0.000$)。研究表明 ADMA 参与了急性脑梗死的病理生理过程,通过测定血浆 ADMA 水平能反映中枢神经细胞的损伤和死亡程度,这与 Leong 等^[15]研究结果基本一致。本研究还发现血浆 ADMA 水平与入院时 NIHSS 评分呈正相关($r = 0.392$, $P = 0.000$),提示血浆 AD-

MA 水平可反映急性脑梗死患者病情的严重程度,与金艳等^[16]研究结果相符。

综上所述,急性脑梗死患者血浆 ADMA 水平升高,且随病灶增大和神经功能缺损程度加重而升高,提示 ADMA 参与了急性脑梗死的病理生理过程。测定血浆 ADMA 水平对评估急性脑梗死患者病灶大小、病情严重程度,进而判断其预后具有重要意义。

参考文献:

- [1] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet*, 2012, 380(9859):2095-2128.
- [2] Sibal L, Agarwal SC, Home PD, et al. The role of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in endothelial dysfunction and cardiovascular disease[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2010, 6(2):82-90.
- [3] Worthmann H, Chen S, Martens-Lobenhoffer J, et al. High plasma dimethylarginine levels are associated with adverse clinical outcome after stroke[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2011, 18(9):753-761.
- [4] 中华神经科学会中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6):379-380.
- [5] 黄如训. 神经病学[M]. 4 版. 北京:高等教育出版社, 2010:332.
- [6] 饶明俐. 中国脑血管病防治指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2007:140-141.
- [7] Leiper J, Nandi M. The therapeutic potential of targeting endogenous inhibitors of nitric oxide synthesis[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(4):277-291.
- [8] Blackwell S. The biochemistry, measurement and current

clinical significance of asymmetric dimethylarginine. [J]. *Ann Clin Biochem*, 2010, 47(Pt 1):17-28.

- [9] Himmelfarb J. Uremic toxicity, oxidative stress, and hemodialysis as renal replacement therapy[J]. *Semin Dial*, 2009, 22(6):636-643.
- [10] Ueda S, Yamagishi S, Okuda S. New pathways to renal damage: role of ADMA in retarding renal disease progression[J]. *J Nephrol*, 2010, 23(4):377-386.
- [11] 卜云涛, 边波, 万征. 非对称性二甲基精氨酸和冠状动脉性心脏病及其危险因素的关系[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2011, 3(1):63-66.
- [12] Teerlink T. ADMA metabolism and clearance[J]. *Vasc Med*, 2005, 10(1):73-81.
- [13] 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.
- [14] Brouns R, Marescau B, Possemiers I, et al. Dimethylarginine levels in cerebrospinal fluid of hyperacute ischemic stroke patients are associated with stroke severity[J]. *Neurochem Res*, 2009, 34(9):1642-1649.
- [15] 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.
- [16] 金艳, 张春和, 王艳玲. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 和非对称二甲基精氨酸与急性缺血性脑卒中的相关性研究[J]. *中国医药*, 2012, 7(11):1366-1368.

(收稿日期:2013-06-11 修回日期:2013-08-07)

(上接第 3600 页)

- 的干预作用[J]. *中华急诊医学杂志*, 2010, 19(9):921-926.
- [7] Kawamae K, Pristine G, Chiumello D, et al. Partial liquid ventilation decreases serum tumor necrosis factor- α concentrations in a rat acid aspiration lung injury model [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(2):479-483.
- [8] Rotta AT, Gunnarsson B, Hernan LJ, et al. Partial liquid ventilation with perflubron attenuates in vivo oxidative damage to proteins and lipids [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(1):202-208.
- [9] Curtis S. Perfluorocarbon-associated gas exchange: a hybrid approach to mechanical ventilation [J]. *Crit Care Med*, 1991, 19(5):600-601.
- [10] 米洁, 周发春, 刘丹. 序贯通气治疗重症急性胰腺炎所致急性呼吸窘迫综合征的临床研究[J]. *重庆医学*, 2011, 40(22):2211-2212, 2215.
- [11] Nader ND, Knight PR, Davidson BA, et al. Systemic perfluorocarbons suppress the acute lung inflammation after

gastric acid aspiration in rats [J]. *Anesth Analg*, 2000, 90(2):356-361.

- [12] Obratsov VV, Neslund GG, Kornbrust ES, et al. In vitro cellular effects of perfluorochemicals correlate with their lipid solubility[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2000, 278(5):1018-1024.
- [13] Nader ND, Knight PR, Davidson BA, et al. Systemic perfluorocarbons suppress the acute lung inflammation after gastric acid aspiration in rats[J]. *Anesth Analg*, 2000, 90(2):356-361.
- [14] Greenspan JS, Wolfson MR, Rubenstein SD, et al. Liquid ventilation of human preterm neonates [J]. *J Pediatr*, 1990, 117(1 Pt 1):106-111.
- [15] Leach CL, Greenspan JS, Rubenstein SD, et al. Partial liquid ventilation with perflubron in premature infants with severe respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 1996, 335(11):761-767.

(收稿日期:2013-06-08 修回日期:2013-07-29)