

还原型谷胱甘肽治疗急性脑梗死的疗效观察

孟庆莲¹, 耿家贵² (1. 杭州市第一人民医院神经内科, 浙江 杭州 310006; 2. 泰安市中心医院神经内科, 山东 泰安 271000)

摘要:目的 研究还原型古胱甘肽(古拉定, GLT)对急性脑梗死患者脑组织的保护作用。方法 将急性脑梗死患者分2组, 均30例。两组均经一般治疗的同时, 一组加用 GLT。分别测定治疗前、治疗后14天血浆中谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)、超氧化物歧化酶(SOD)含量。结果 GLT组治疗前后 GSH-PX、SOD 含量比较有显著差异($P < 0.01$); 一般治疗组治疗前后比较差异无显著性($P > 0.05$)。治疗后2组比较, GSH-PX、SOD 差异亦有显著性($P < 0.01$)。结论 古拉定对急性脑梗死患者脑组织有保护作用。

关键词:急性脑梗死; 还原型古胱甘肽; 谷胱甘肽过氧化物酶; 超氧化物歧化酶

Effect of reduced glutathione on acute cerebral infarction

MENG Qin-lian, GENG Jia-gui (Hangzhou The First People's Hospital, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the protective role of reduced glutathione (GSH) in acute cerebral infarction. **METHOD** 60 patients were divided into two groups randomly: group GLT and group usually treatment. Serum glutathione peroxidase (GSH-PX) and superoxide dismutase (SOD) were measured in acute cerebral infarction before and after the treatment. **RESULTS** Serum GSH-PX and SOD increased after treatment in group GLT ($P < 0.01$). Serum GSH-PX and SOD were not significant different before and after the treatment in group usually treatment ($P > 0.05$). Serum GSH-PX and SOD increased in group GLT after treatment ($P < 0.01$). **CONCLUSION** GSH has a protective role for acute cerebral infarction.

KEY WORDS: Acute cerebral infarction; Glutathione peroxidase; Superoxide dismutase; Superoxide dismutase

急性脑梗死是常见的、多发的脑血管病。其发生后, 缺血性神经元损伤的病理生理机制尚未完全阐明。作用机制主要有谷氨酸过度释放、细胞内钙超载、自由基产生等, 其中认为自由基损伤起主要作用。有实验证实: (1) 外源性还原型古胱甘肽(GSH)能完整通过血脑屏障进入脑细胞, 起到降低氧自由基, 提高氧化酶活性并抑制脂质过氧化物形成的作用。因此, 我们选择急性脑梗死急性期血浆中 GSH-PX、SOD 为指标, 以观察外源性 GSH 对急性脑梗死的治疗作用。

1 资料和方法

1.1 病历选择

60例脑梗死病人均符合1995年全国第4届脑血管病学术会议制定的标准, 均经颅脑CT和(或)MRI证实为脑梗死。所有病人均首次急性脑梗死发作, 症状与体征符合大脑半球缺血性脑卒中, 发病48h内接受治疗, 按投币法随机分为2组: GLT组30例, 男性18例, 女性12例, 年龄(61 ± 9)a, 45~74a。一般治疗组30例, 男性19例, 女性11例, 年龄

(50 ± 8)a, 43~72a。按1995年《脑卒中患者临床神经功能缺损程度(NDS)评分标准》[见: 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383]分型, GSH组轻型(0~15分)15例, 中型(16~30分)9例, 重型(31~45分)6例; 一般治疗组轻型13例, 中型12例, 重型5例。

1.2 治疗方法

病人住院至少2周, 脑梗死发病48h内, GLT组每日给予GSH注射液[商品名古拉定(GSH), 意大利Laboratorio Farmaceutico C. T. s. r. l生产, 每支0.6g] 0.6g/日加入氯化钠注射液250mL中静脉滴注, bid; 两组均给予一般治疗, 包括控制脑水肿(20%甘露醇250mL, 山东临淄制药厂)、钙离子拮抗剂(尼莫地平30mg, 山东新华制药股份有限公司)自由基清除剂(维生素E100mg 青岛双鲸药业有限公司)尼可林0.5g加入氯化钠注射液250mL中静脉滴注, qd。每个病人均于治疗前、治疗后14d, 分别测定血浆中谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)、超氧化物歧化酶(SOD)含量。

作者简介:孟庆莲(1963-), 女。黑龙江佳木斯人, 副主任医师, 从事脑血管病及偏头痛的研究。

1.3 观察指标

血浆谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)测定 试剂盒由南京建成生物工程研究所提供;血浆超氧化物歧化酶(SOD)测定 试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。统计学处理 实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,以组间 t 检验进行统计学处理。

1.4 疗效评定

按照 1995 年全国第 4 届脑血管病学术会议通过的评分标准,对疗效进行评定,具体标准:基本痊愈-功能缺损程度评分减少 91% ~ 100%,病残程度为 0 级;显著进步——功能缺损程度评分减少 46% ~ 90%,病残程度为 1 ~ 3 级;进步——功能缺损程度评分减少 18% ~ 45%;无变化——功能缺损程度评分减少 17%;恶化——功能缺损程度评分减少

表 1 2 组治疗前后血浆 GSH-PX、SOD 含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	GSH-PX(u/mL)		SOD(u/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
GLT 组	30	76.57 ± 13.43 ³⁾	135.21 ± 14.36 ¹⁾	38.56 ± 11.54 ³⁾	100.87 ± 12.64 ¹⁾
一般治疗组	30	74.68 ± 12.98 ³⁾	77.35 ± 13.12 ²⁾	40.23 ± 12.30 ³⁾	45.32 ± 11.97 ²⁾

注:治疗前后自身比较¹⁾ $P < 0.01$;组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$;组治疗前比较³⁾ $P > 0.05$

2 组疗效比较 2 组治疗效果经 Ridit 分析,差异有显著意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 2 组疗效比较(例)

组别	例数	基本痊愈	显著进步	进步	无变化	恶化	死亡	R
一般治疗组	30	4	7	7	7	4	1	0.59
GSH 组	30	9	9	8	3	1	0	0.31 ⁴⁾

注:2 组比较,经 Ridit 分析:⁴⁾ $P < 0.05$

3 讨论

近年来,随着对脑梗死发病机制的研究,国内外学者已证实,脑组织缺血缺氧后,可产生大量的氧自由基,氧自由基及其介导的自由基连锁反应是脑缺血后神经损伤的重要原因。急性脑梗死时,由于缺血造成氧供应下降和 ATP 减少,脑组织正常代谢途径受损害,使氧自由基急速蓄积并造成损伤。急性脑梗死是自由基清除酶降低,体内抗氧化物减少,自由基清除发生障碍^[1]。目前研究提示,氧自由基在细胞程序性死亡(PCD)发生起重要作用,自由基升高可引起神经细胞的 PCD。有人将超氧化物歧化酶(SOD)蛋白或含有 SOD、cDNA 的表达性载体注入培养的交感神经元,使超氧化物降低,在撤除营养因子时,神经元 PCD 发生时间延迟,bcl-2 抑制 PCD 发生的机制可能是抑制超氧化物的产生的作用^[2]。可见 SOD 对机体的氧化与抗氧化平衡起着至关重要的作用。

GSH-PX 被认为是机体内重要的抗氧化酶之一,特别在脑内,其功能是清除氧化氢及脂质过氧化物^[3]。在脑内,最重要的保护机制是 GSH 系统。GSH 在 GSH-PX 的作用下,使 H_2O_2 解毒成水;当 GSH 减少时, H_2O_2 产生增加,在 Fe^{2+} 作用下,产生更具有毒性的 OH-自由基,导致生物膜破坏^[4]。体内 GSH 的生物合成主要包括两步:(1)L-谷氨酸和 L-半胱氨酸在 r-谷氨酰半胱氨酸合成酶作用下生成 r-谷氨酰半胱氨酸;(2)r-谷氨酰半胱氨酸和甘氨酸在谷胱甘肽合成酶作用下生产谷胱甘肽^[5]。

17% 以下或增多;死亡-病人临床死亡。

2 结果

2 组治疗前 GSH-PX、SOD 含量比较 2 组 GSH-PX、SOD 含量比较无明显差异($P > 0.05$)。见表 1。

2 组治疗后 GSH-PX、SOD 含量比较 GLT 组血浆 GSH-PX、SOD 含量均较一般治疗组明显增加($P < 0.01$)。见表 1。

GLT 组血浆 GSH-PX、SOD 含量自身对照 治疗后血浆 GSH-PX、SOD 含量均较治疗前明显增加($P < 0.01$),见表 1。

一般治疗组血浆 GSH-PX、SOD 含量自身对照 治疗后血浆 GSH-PX、SOD 含量均较治疗前略高,但无统计学差异($P > 0.05$)。见表 1。

本文利用外源性 GSH 治疗急性脑梗死,观察患者血浆中 GSH-PX、SOD 含量在治疗前后的变化。结果显示,GSH 治疗组治疗后血浆中 GSH-PX、SOD 含量较治疗前明显增高;同时和一般治疗组治疗后相比,亦明显升高。表明 GSH 具有较强的抗氧化作用,通过提高脑组织清除自由基,抑制脂质过氧化反应,减轻脑组织损伤。

其机制可能为静脉注射 GSH 后,主要分布在肝脏、肾脏、肌肉,在脑也有少量。静脉注射后,血浆中甘氨酸水平升高,直接或间接促进 GSH 的合成。静脉注射外源性 GSH 还能调节脏器的 GSH 转换,起到了内源性 GSH 相同的功能效果,在急性脑梗死中能降低氧自由基,提高了 GSH-PX、SOD 氧化酶活性。另外,GSH 还参与三羧酸循环和糖代谢,改善脑组织的能量代谢和血浆灌注^[6]。近有动物实验证实,以红细胞为载体的 GSH-PX 对一氧化氮(NO)浓度升高有抑制作用(NO 能显著损伤神经组织并使脂质过氧化反应增强),也是保护脑组织的重要机制之一^[7]。外源性 GSH 可通过巯基与体内的自由基结合,可以转化成容易代谢的酸性物质,从而加速自由基的排泄。

本组研究证明,外源性 GSH 治疗急性脑梗死,其对脑组织有保护作用,与 GSH-PX、SOD 升高有关。

本组研究,在治疗急性脑梗死过程中,没有发现不良反应,是一种安全的脑保护剂。

参考文献

[1] 张学勤,路阳,王秋萍. 脑梗塞患者血清自由基代谢动态变化及临床意义[J]. 北京医学,2000,22(4):202.
[2] 王新德. 神经病学(神经系统血管性疾病). 北京. 人民军医出版社. 2001,62.
[3] 徐立新,何绘敏,曲云霞. 新生大鼠缺氧性脑病组织内脂质过氧化改变及丹参保护作用探讨. 新生儿杂志,2000,15(2):63.

- [4] C. W. Olanow, MD. FRCP(C) Oxidation reaction in Parkins disease Neurology 1990,40(suppl 3);32.
- [5] Apontoweil P, Berends W. Glutathione biosynthesis in escherichia coli K 12 properties of the enzymes and regulation[J]. Biochem. Biophys. Acta, 1975, 399(1): 1.
- [6] Olive C, Stark ER, Stadtman G. Oxidative damage to brain proteins, loss of glutathione synthetase activity, and production of free radicals during ischemia/reperfusion induced to gerbil brain. Neurology , 1990, 85(6): 5144.
- [7] Gronendaal F, Mishra O, McGowan J, *et al.* Function of cell membranes in cerebral cortical tissue of newborn piglets after hypoxia and function of nitric oxide synthase. Pediatr Res, 1997, 42(2): 174.

收稿日期:2004-07-16