

能避免对小儿进行药物介入治疗,只有在他们出现令其虚弱的抑郁症状、严重的妄想、强迫或思维混乱时可以给予特殊的药物治疗。药物治疗只是针对于特殊的伴随症状,而不能针对障碍本身。文献检索结果发现,尽管现有的心理治疗对AS并没有显示出太大的疗效,但一定程度集中的、结构化的心理干预对AS儿童,特别是对心情抑郁、焦虑、家庭功能异常者有一定的帮助^[7]。

6 小结

国内学者已经注意到AS儿童的干预问题,他们分别从不同的角度对干预的原则、内容、计划及方法等进行了理论上的探索分析,而对于干预实践的总结及案例研究还相对缺乏。据报道,国内也有不少医疗机构在做AS的干预实践,但实践的具体方法、结果却鲜有报道。AS儿童与自闭症儿童有许多相似之处,因此,在干预时可否借鉴自闭症的某些干预方法,遵循个性化、多元化、多途径、多学科相结合的原则,有的放矢地进行干预,也是一个值得探讨的问题。

参考文献

[1] 黄伟合. Asperger 综合征[J]. 临床精神医学杂志, 2003, (1): 48—49.

- [2] Ehlers S, Gillberg C. The epidemiology of Asperger syndrome: a total population study[J]. J Child Psychol and Psychiatr, 1993, 34(8): 1327—1350.
- [3] 郝春艳, 徐春秀, 赵亚茹. Asperger 综合征患儿社会适应能力及言语特征研究[J]. 中国临床心理学杂志, 2004, (2): 181—182.
- [4] 陈凯云, 邹小兵, 唐春, 等. Asperger 综合征儿童智力水平分析[J]. 中国行为医学科学, 2005, (4): 324—326.
- [5] 郝春艳, 赵云静, 赵亚茹. Asperger 综合征患儿的临床特征分析[J]. 中华精神科杂志, 2004, (3): 135.
- [6] 邹小兵, 陈凯云, 李建英, 等. 儿童阿斯伯格综合征 64 例临床分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2004, (12): 755—757.
- [7] 刘宙美, 李建英. Asperger's 综合征一例报告[J]. 实用临床医学, 2001, (2): 74.
- [8] 李蓓. Asperger's 综合征 1 例 [J]. 实用儿科临床杂志, 2001, (5): 286.
- [9] 柯晓燕, 王民洁, 陈一心, 等. 广泛性发育障碍与感觉统合失调的关系[J]. 中国心理卫生杂志, 2004, (8): 558—560.
- [10] 邹小兵, 陈凯云, 李建英, 等. 阿斯伯格综合征儿童的听觉事件相关电位研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2005, (1): 54—55.
- [11] 柯晓燕, 谭钊安, 王健, 等. Asperger 综合征与儿童自闭症的鉴别[J]. 临床精神医学杂志, 1997, (3): 149—150.
- [12] 李咏梅, 邹小兵, 李建英, 等. 高功能自闭症和 Asperger 综合征儿童的执行功能[J]. 中国心理卫生杂志, 2005, (3): 168—170.
- [13] 孙振晓, 于相芬. 自闭症、Asperger 综合征与其它病的共存[J]. 国外医学·精神病学分册, 2002, (2): 87—89.
- [14] 魏源. 阿斯伯格症儿童的评估与干预[J]. 中国特殊教育, 2004, (5): 61—65.
- [15] 王长虹, 秦庭芳, 赵峥, 等. Asperger 综合征与家庭环境因素对照研究[J]. 健康心理学, 1994, (3): 168—170.

· 综述 ·

血小板 L-Arg/NO 系统与高血压研究进展*

陈华卫¹ 窦丽²

高血压是人类死亡的重要原因之一,其发病机制仍未完全阐明。近年来的研究表明,血小板除参与止血和凝血过程外,在血栓形成、动脉粥样硬化及高血压发病过程中的作用也逐渐得到重视。现已证实,血小板内含有一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS),能利用左旋精氨酸(L-Arg)合成血小板一氧化氮(platelet-derived nitric oxide, PDNO),PDNO通过使细胞内环磷酸腺苷(cGMP)升高,抑制血小板的黏附与聚集作用。而原发性高血压时血小板存在一系列功能的异常,其中血小板 L-Arg/NO 系统功能改变是其血栓性并发症发生的原因之一。

1 血小板 L-Arg/NO 系统及其抗血小板作用

1990 年, Radomski 等^[1]首次报道人血小板内存在 L-Arg/NO 系统,并在血小板的细胞碎片中检测到了 NOS,证实了原始巨核细胞内存在分别表达组织型 NOS (cNOS) 和诱导型 NOS (iNOS) 的 mRNA,之后, Pronai^[2], Metha^[3], Sase^[4] 和 Chen 等^[5]研究均证实血小板内存在 L-Arg/NO 系统,PDNO 合成的基本底物是 L-Arg,血小板上有 L-Arg 转运通道,主要为 Na⁺ 非依赖、pH 不敏感的 y⁺ 型转运体。L-Arg 由细胞膜上的载体转运进入细胞内,在还原型尼克酰胺二磷酸腺苷、四氢叶酸(BH₄)等辅助因子存在的条件下,经 NOS 作用生成 NO。在 PDNO 合成的过程中, L-Arg 跨膜转运和 NOS 活性是生成

NO 的主要限速步骤。其中血浆 L-Arg 含量^[6]、NOS 磷酸化水平^[7]、NOS 基因多态性^[8]、PDNO 合成辅助因子水平^[9]及血小板内氧化应激状态^[10]均能调节 PDNO 的合成和释放。

血小板来源的 NO 调节血小板功能,其通过激活腺苷酸环化酶,使血小板内 cGMP 水平增高,抑制血小板的聚集,甚至使已聚集的血小板解聚,有延缓动脉内血栓形成的作用^[1]。

2 高血压与血小板 L-Arg/NO 系统

近年的研究显示,高血压是冠心病(coronary heart disease, CHD)的独立危险因素。众多学者对冠脉危险因素与 PDNO 的关系进行了观察和研究总结。结果认为体内 PDNO 含量与冠脉危险因素存在密切的相关性,其中 PDNO 与吸烟、年龄和高血压呈显著独立负相关^[11-12]。

目前,国内外学者从不同侧面对 PDNO 与高血压关系进行了相关研究。Cadwgan 等^[13]最先研究表明,原发性高血压(essential hypertension, EH)患者血小板内 NOS 活性较正常血压组血小板内 NOS 活性下降,提示 EH 时血小板 PDNO 系

* 审校:张钧(扬州大学运动人体科学研究所)

1 南京航空航天大学体育部,南京,210016

2 南京林业大学体育部

作者简介:陈华卫,男,硕士

收稿日期:2005-03-19

统功能受损。

王军等^[14]对高血压病患者血小板 L-Arg/NO 系统改变的研究结果也显示, 高血压病患者 PDNO 产生量明显低于健康对照组, 应用血小板刺激剂 ADP 后, 正常人与高血压病患者 PDNO 产生均有所升高, 但高血压病患者血小板对 ADP 刺激的反应性显著低于正常人。王军等^[15]进一步研究了 EH 患者血小板聚集功能与高血压病程及与 PDNO 之间的关系后发现, EH 患者血小板聚集功能与 PDNO 呈现显著负相关, 与高血压病程无相关性, 提示, 高血压患者血小板聚集功能增高与 PDNO 的含量减少有关。从而表明, 高血压患者血小板 L-Arg/NO 系统受损, 是高血压患者的临床表现之一。

张丽萍等^[16]以大于 60 岁的原发性高血压无并发症患者为研究对象, 测定了血小板 L-Arg/NO 系统的变化, 结果发现, 老年高血压组与对照组相比, 血小板内 NOS 活性及 NO^2 (可间接反映 PDNO 水平) 的含量显著降低 ($P < 0.01$), 血小板 L-Arg 最大转运率 $V_{\max}$ 也明显降低, K_m 值无明显变化, 提示高血压时血小板内 L-Arg/NO 系统受损, 其中血小板 L-Arg 转运率降低与 NOS 活性下降是 PDNO 释放降低的原因, 老年高血压患者体内血小板功能亢进, 容易形成血栓性并发症。该研究结果提示, 在治疗高血压时, 除积极降压外, 还需考虑与抑制血小板活性的药物及促进血小板 L-Arg 转运的药物联合应用, 对防治高血压病患者动脉粥样硬化和减少并发症可能有更好的疗效。

Camilletti 等^[17]对不同性别原发性高血压患者 PDNO 与 Ca^{2+} 浓度的关系进行了研究, 结果发现, 高血压患者 PDNO 量显著少于血压正常组, 血小板胞浆 Ca^{2+} 浓度显著高于血压正常组, 相关分析表明, PDNO 与血小板胞浆 Ca^{2+} 浓度呈显著负相关。该研究进一步证实了 PDNO 在高血压疾病中的重要地位, PDNO 的作用可能与血小板内 Ca^{2+} 浓度有关。他们还对年龄匹配的男女 PDNO 量进行比较, 发现高血压女子 PDNO 量高于高血压男子组, 从而揭示了年龄匹配的男女 PDNO 可能受到体内激素的调节, 即雌激素有通过增加内源性 NO 的释放而对心血管疾病起保护作用, 该研究从另一角度证明了血小板 L-Arg/NO 在高血压病中的重要作用。

初少丽等^[18]为了解高血压病是否存在 NOS 遗传缺陷, 采用同位素 (^3H -L-精氨酸) 法测定人血小板 NOS 活性, 观察高血压病患者 (EH 组) 及有高血压病家族史的正常子女组 (FH+ 组) 的血小板在胶原 ($5\mu\text{g}/\text{ml}$) 激活下 NOS 活性改变, 结果表明 EH 组和 FH+ 组血小板 NOS 活性均明显低于相应的对照组, 提示 EH 有血小板 NOS 活性遗传性缺陷, 其 NOS 异常可能会加强血小板对致聚剂的敏感性, 这在血栓性高血压并发症中尤具特殊意义。研究者推测, 这可能是该病的一种临床亚型, 若能进一步证实它是新的“遗传标记”, 可为揭示 EH 相关基因及为早期预防合理治疗提供依据。但由于 NOS 作为体内一种功能蛋白, 其改变仅是 EH 的一个表型, 调节该酶的部位及调节机制还不十分清楚, 同时 NOS 活性本身及检测方法也受多种因素影响, 所以该结果尚待进一步研究和证实。

目前, 有关 PDNO 与高血压相关疾病的研究也陆续展开, 主要集中在糖尿病、高脂血症和 CHD 等方面。研究表明, 高胆固醇患者^[19]、糖尿病患者^[20]和 CHD 患者^[21]体内血小板 L-

Arg/NO 系统受损。L-Arg 转运较正常对照组显著性降低, 血小板内 NOS 活性, PDNO 含量也显著降低。患者体内异常载脂蛋白 E (apoE)^[22]、氧化修饰低密度脂蛋白 (ox-LDL)^[23]、同型半胱氨酸 (HCY)^[24]和 HDL^[25]等均可通过影响血小板 L-Arg/NO 系统参与疾病的发生和发展及相关并发症的发生和发展。NO 具有调节血小板黏附和聚集的作用, NO 生物活性的降低是心血管疾病发生发展的重要病理环节^[30], 因此探讨高血压时血小板 NO 水平降低的机制对防治高血压及相关疾病有重要意义。根据现有资料分析: ①高血压时 PDNO 含量降低的原因与血小板内 NOS 活性的下降、血小板 L-Arg 跨膜转运功能的降低及血小板内 Ca^{2+} 浓度升高有关。②高血压时体内抗氧化存在异常, 血小板内抗氧化酶活性和含量下降^[26], 可能也是影响 PDNO 合成、释放的原因。研究表明^[31], 高血压时血小板聚集功能增强, 血小板在聚集过程中能产生大量的超氧阴离子, 抗氧化酶活性受到严重损伤。血小板内诱导型 NOS (iNOS) 大量被诱导生成, 而高血压时血小板 L-Arg 转运率降低, 因此此时血小板内产生的超氧阴离子的量大于血小板 NO 的水平, 导致大量的过氧亚硝酸阴离子 (ONOO^-) 的产生, 使血小板 NO 的生物活性受损, 血小板内还原型谷胱甘肽 (GSH) 可灭活 ONOO^- 的产生^[32], 而高血压时血小板内 GSH 含量大量减少, 不能抑制 ONOO^- 的生成, 结果血小板内蛋白受到强氧化剂 ONOO^- 的作用, 进一步使血小板 NO 受损及功能失调, 促进高血压时血小板血栓的形成。③血小板 NO 的合成和释放受到体内众多因素的影响, 其中血流剪切应力可直接影响 PDNO 的释放^[33], 提示高血压时血流的变化也是影响 PDNO 含量的原因。④研究表明, LDL、ox-LDL 的上升可直接抑制 PDNO 的释放, HDL 含量的降低也能降低 PDNO 释放^[27], 血浆载脂蛋白 apoE 可刺激 PDNO 合成与释放, 其通过升高血小板 NOS 活性, 使 PDNO 生成量和血小板内 cGMP 水平增加^[22], 高血压如合并脂代谢异常也可能导致 PDNO 释放降低。⑤研究发现, 胰岛素刺激血小板释放 PDNO, 直接抑制血小板功能的作用^[28], 当高血压合并胰岛素抵抗时, 胰岛素促进 PDNO 释放的功能减弱^[29]。

3 小结

血小板 L-Arg/NO 系统与血小板聚集, 再募集及血栓形成息息相关。高血压时血小板 L-Arg/NO 系统功能受损, 是其发病及其血栓性并发症发生的机制之一, 但目前有关高血压与血小板 NO 系统的相关研究报道较少, 全面开展对血小板 L-Arg/NO 系统功能变化的确切机制的探讨将为防治高血压病提供理论依据。

参考文献

- [1] Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. An L-arginine nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1990, 87(13):5193—5197.
- [2] Pronai L, Ichimori K, Nozaki H, et al. Investigation of the existence and biological role of L-arginine/nitric oxide pathway in human platelets by spin-trapping/EPR studies [J]. Eur J Biochem, 1991, 202(3):923—930.
- [3] Metha JH, Chen LY, Kone BC, et al. Identification of constitutive and inducible forms of nitric oxide synthase in human platelets [J]. J Lab Clin Med, 1995, 125(3):370—377.
- [4] Sase K, Michel T. Expression of constitutive nitric oxide synthase in human blood platelets [J]. Life Sci, 1995, 57(22):2049—

- 2053.
- [5] Chen LY, Mehta JL. Further evidence of the presence of constitutive and inducible nitric oxide synthase iso forms in human platelets[J]. J Cardiovas Pharmacol, 1996, 27(1):157—158.
 - [6] Anfossi G, Russo I, Massucco P, et al. L-arginine modulates aggregation and intracellular cyclic 3,5-guanosine monophosphate levels in human platelets: direct effect and interplay with antioxidative thiol agent[J]. Thromb Res, 1999, 94(5):307—316.
 - [7] Freedman JE, Farhat JH, Loscalzo J, et al. Alpha-tocopherol inhibits aggregation of human platelets by a protein kinase C-dependent mechanism[J]. Circulation, 1996, 94(10):2434—2440.
 - [8] Tanus-Santos JE, Desai M, Deak LR, et al. Effects of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms on platelet function, nitric oxide release, and interactions with estradiol[J]. Pharmacogenetics, 2002, 12(5):407—413.
 - [9] Kanaya S, Ikeda H, Haramaki N, et al. Intraplatelet tetrahydrobiopterin plays an important role in regulating canine coronary arterial thrombosis by modulating intraplatelet nitric oxide and superoxide generation[J]. Circulation, 2001, 104(20): 2478—2484.
 - [10] Takajo Y, Ikeda H, Haramaki N, et al. Augmented oxidative stress of platelets in chronic smokers. Mechanisms of impaired platelet-derived nitric oxide bioactivity and augmented platelet aggregability[J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 38(5):1320—1327.
 - [11] Katoh A, Ikeda H, Takajo Y, et al. Coexistence of impairment of endothelium-derived nitric oxide and platelet-derived nitric oxide in patients with coronary risk factors[J]. Circ J, 2002, 66(9):837—840.
 - [12] Ikeda H, Takajo Y, Murohara T, et al. Platelet-derived nitric oxide and coronary risk factor [J]. Hypertension, 2000, 35(4): 904—907.
 - [13] Cadwgan TM, Benjamin N. Evidence for altered platelet nitric oxide synthesis in essential hypertension[J]. J Hypertens, 1993, 11(4):417—420.
 - [14] 王军, 徐洪涛, 姚兴海, 等. 高血压病人血小板 L-精氨酸/一氧化氮系统的改变[J]. 高血压杂志, 1998, 6(1): 22—24.
 - [15] 王军, 徐洪涛, 姚兴海, 等. 原发性高血压患者血小板聚集性与 L-精氨酸转运功能的改变[J]. 中国动脉硬化杂志, 1998, 6(4): 310—313.
 - [16] 张丽萍, 刘国树, 范英鲜, 等. 老年高血压患者血小板 L-精氨酸/一氧化氮系统的改变 [J]. 解放军医学杂志, 2003, 28(2): 178—179.
 - [17] Camilletti A, Moretti N, Giacchetti G, et al. Decreased nitric oxide levels and increased calcium content in platelets of hypertensive patients [J]. Am J Hypertens, 2001, 14 (4 Pt 1): 382—386.
 - [18] 初少丽, 赵光胜, 杜检, 等. 高血压病遗传性血小板一氧化氮合酶活性缺陷[J]. 中华内科杂志, 1997, 36(9): 584—586.
 - [19] Ueda S, Katagiri M, Matsumoto Y, et al. Nitric oxide-dependent inhibition of platelet aggregation in elderly patients with hypercholesterolemia[J]. Nippon Ronen Igakkai Zasshi, 2001, 38(2):177—184.
 - [20] Tretjakovs P, Kalnins U, Dabina I, et al. Nitric oxide production and arachidonic acid metabolism in platelet membranes of coronary heart disease patients with and without diabetes[J]. Med Princ Pract, 2003, 12(1):10—16.
 - [21] Freedman JE, Ting B, Hankin B, et al. Impaired platelet production of nitric oxide predicts presence of acute coronary syndromes[J]. Circulation, 1998, 98(15):1481—1486.
 - [22] Riddell DR, Graham A, Owen JS. Apolipoprotein E inhibits platelet aggregation through the L-arginine:nitric oxide pathway. Implications for vascular disease [J]. J Biol Chem, 1997, 272(1):89—95.
 - [23] Chen LY, Mehta P, Mehta JL. Oxidized LDL decreases L-arginine uptake and nitric oxide synthase protein expression in human platelets: relevance of the effect of oxidized LDL on platelet function[J]. Circulation, 1996, 93(9):1740—1746.
 - [24] Mutus B, Rabini RA, Staffolani R, et al. Homocysteine-induced inhibition of nitric oxide production in platelets: a study on healthy and diabetic subjects [J]. Diabetologia, 2001, 44(8):979—982.
 - [25] Tretjakovs P, Kalnins U, Dabina I, et al. Plasma HDL-cholesterol has an effect on nitric oxide production and arachidonic acid metabolism in the platelet membranes of coronary heart disease patients without LDL-hypercholesterolemia[J]. Med Sci Monit, 2000, 6(3):507—511.
 - [26] 周本财, 雷鸣, 沈迪. 原发性高血压和冠心病患者血小板内抗氧化酶活性和过氧化氢反应的实验研究 [J]. 中华血液学杂志, 1992, 13(9):466—467.
 - [27] Chen LY, Mehta JL. Inhibitory effect of high-density lipoprotein on platelet function is mediated by increase in nitric oxide synthase activity in platelets [J]. Life Sci, 1994, 55(23): 1815—1821.
 - [28] Trovati M, Anfossi G, Massucco P, et al. Insulin stimulates nitric oxide synthesis in human platelets and, through nitric oxide, increases platelet concentrations of both guanosine-3', 5'-cyclic monophosphate and adenosine-3', 5'-cyclic monophosphate[J]. Diabetes, 1997, 46(5):742—749.
 - [29] 王红漫, 邓华聪, 郑丹, 等. 血小板左旋精氨酸/一氧化氮系统在 2 型糖尿病胰岛素抵抗中的意义 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2002, 18(5):370—371.
 - [30] Naseem KM. The role of nitric oxide in cardiovascular diseases[J]. Mol Aspects Med, 2005, 26(1—2):33—65. Epub 2005 Jan 24.
 - [31] Germano G, Sanguigni V, Pignatelli P, et al. Enhanced platelet release of superoxide anion in systemic hypertension: role of AT1 receptors [J]. J Hypertens, 2004, 22(6):1151—1156.
 - [32] Morita H, Ikeda H, Haramaki N, et al. Only two-week smoking cessation improves platelet aggregability and intraplatelet redox imbalance of long-term smokers [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(4):589—594.
 - [33] Williams RH, Nollert MU. Platelet-derived NO slows thrombus growth on a collagen type III surface[J]. Thromb J, 2004, 2(1): 11.

· 综述 ·

急性一氧化碳中毒迟发性脑病的治疗

邵春芬¹ 孟庆革¹

患者在急性一氧化碳中毒后,从急性中毒昏迷中恢复,经过数天至二个月的表现正常或接近正常的间歇期,而后又出现以急性痴呆状态为特征的全脑性症状,称为急性一氧化碳中毒后迟发性脑病。有关急性一氧化碳中毒迟发性脑病的有效治疗除常规综合治疗(脑细胞活化剂、高压氧等)外,近几年新的治疗方法时有报道,现综述如下。

1 大剂量烟酸

烟酸具有较强的扩张周围血管作用,在体内转化为烟酰胺,为辅酶 I 和辅酶 II 的组成部分,参与机体代谢过程,以促进生物氧化还原,发挥递氧作用,并促进组织新陈代谢。烟酸可改善智能,增强记忆力,改善痴呆的状态。烟酸除具有增加脑供血作用外,并能促进神经元代谢及 DNA 反应,还有促进神经纤维髓鞘病变的修复作用。

有研究者用大剂量烟酸治疗 9 例急性一氧化碳中毒迟发性脑病患者,取得明显疗效^[1]。

有研究者用大剂量烟酸治疗 9 例急性一氧化碳中毒迟发性脑病患者,取得明显疗效^[1]。

¹ 河北省邢台医学高等专科学校内科, 河北邢台, 054000

作者简介:邵春芬,女,高级讲师

收稿日期:2004-12-27