

低剂量阿托伐他汀钙对线虫寿命及相关指标的影响

林宇沛¹, 李春燕¹, 谷宁², 周满红³

遵义医学院附属医院肾病风湿科¹、心内科²、急诊科³, 贵州 遵义 563003

【摘要】 目的 研究阿托伐他汀钙对秀丽隐杆线虫(简称“线虫”)寿命及相关指标的影响,了解其抗衰老作用。方法 使用野生型 N2 秀丽隐杆线虫株进行实验。将线虫分为空白对照组(阿托伐他汀钙浓度为 0 μmol/L)和药物组(阿托伐他汀钙浓度分别为 0.1 μmol/L、0.5 μmol/L、1 μmol/L 及 10 μmol/L)。通过普通寿命实验、铜绿假单胞菌寿命实验、热应激实验、咽泵和身体摆动率的测量、生殖实验以及生殖应激实验来评价阿托伐他汀钙对线虫寿命及相关指标的影响。结果 ①普通寿命实验:各药物组与对照组的平均寿命比较差异均无统计学意义($P>0.05$);②铜绿假单胞菌寿命实验:与对照组的(10.00±2.05) d 相比,0.5 μmol/L、1 μmol/L 和 10 μmol/L 组平均寿命分别延长 5.9%、6.06% 和 9.15%,差异均具有统计学意义($P<0.05$);③热应激寿命实验:与对照组的(4.49±22.40) h 相比,0.5 μmol/L、1 μmol/L 和 10 μmol/L 组平均寿命分别延长 21.16%、32.52% 和 50.78%,差异均有统计学意义($P<0.05$);④咽泵频率及身体摆动频率测量:0.5 μmol/L 和 1 μmol/L 组的咽泵频率和身体摆动频率明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);⑤生殖实验:各药物组的线虫平均产卵量分别与对照组比较差异均无统计学意义($P>0.05$);⑥热应激生殖实验:与对照组的(119.69±23.93)枚相比,1 μmol/L、10 μmol/L 组分别为(139.07±17.01)枚和(141.42±24.69)枚,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 较低浓度的阿托伐他汀钙虽可提高线虫对抗应激的能力和生存质量,但并未影响线虫的寿命和生殖;既不促进也不延缓机体衰老,也不损害其生殖能力。

【关键词】 阿托伐他汀钙;秀丽隐杆线虫;寿命;应激;生殖;衰老

【中图分类号】 R383.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)23-3004-05

Effects of low dose atorvastatin calcium on the lifespan and its related indicators of *C. elegans*. LIN Yu-pei¹, LI Chun-yan¹, GU Ning², ZHOU Man-hong³. Department of Nephrology and Rheumatology¹, Department of Cardiology², Department of Emergency³, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou, CHINA

【Abstract】 **Objective** To study the effect of atorvastatin calcium on lifespan and related indexes of *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) and to understand its anti-aging effect. **Methods** Wild type N2 *C. elegans* strains were used in the experiment. The strains were divided into blank control group (the concentration of statins was 0 μmol/L) and drug group (the concentrations of statins were 0.1 μmol/L, 0.5 μmol/L, 1 μmol/L, and 10 μmol/L, respectively). Ordinary life test, life test of *Pseudomonas aeruginosa*, heat stress life test, pharynx-pumping and body-swing rate measurement, reproductive test, and reproductive stress test were used to evaluate the effect of atorvastatin calcium on the life expectancy and the related indexes of nematode. **Results** ① Ordinary life test: the average life span of each drug group was not significantly different from that of the control group ($P>0.05$). ② Life test of pseudomonas aeruginosa: compared with the control group (10.00±2.05) days, the average life span of 0.5 μmol/L, 1 μmol/L and 10 μmol/L group were prolonged by 5.9%, 6.06%, and 9.15%, respectively, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). ③ Heat stress life test: compared with the control group (4.49±22.40) hours, the average life span of 0.5 μmol/L, 1 μmol/L and 10 μmol/L groups were prolonged by 21.16%, 32.52%, and 50.78%, respectively, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). ④ Pharynx-pumping and body-swing rate measurement: the pharynx-pumping rate and body-swing rate of 0.5 μmol/L and 1 μmol/L group were higher than those of control group, and the differences were statistically significant (all $P<0.05$); ⑤ Reproduction test: compared with the control group, the drug groups showed no significant differences in the average number of eggs ($P>0.05$). ⑥ Reproductive stress test: the average number of eggs was (119.69±23.93) eggs in the control group versus (139.07±17.01) eggs in 1 μmol/L group and (141.42±24.69) eggs in 10 μmol/L group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Low concentration of atorvastatin calcium can improve the ability of the nematode resistant to stress and improve the quality of life of nematodes, but did not affect lifespan of the worm, reproduction, or senescence.

【Key words】 Atorvastatin calcium; *Caenorhabditis elegans*; Lifespan; Stress; Reproduction; Senescence

近年来,心脑血管疾病已上升成为人类死亡的主要原因,不管是在发展中国家还是在发达国家中其所占的死因比重均呈上升趋势^[1]。他汀类药物通过抑制合成胆固醇的甲羟戊酸途径(mevalonate pathway, MVAP)中的限速酶 3-羟甲基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A re-

ductase, HMGR),使血清中胆固醇水平降低,以此来阻止动脉粥样硬化的发生及发展,进而降低中危以上的心脑血管疾病人群的发病率和心脑血管疾病患者的死亡率。由于他汀类药物在心脑血管疾病的一级和二级预防中均起着积极作用,因此心脑血管疾病指南推荐患者及中、高危人群长期服用这类药物^[2]。另外,

基金项目:贵州省科技厅科技合作课题(编号:黔科合 LH 字[2015]7552 号)

通讯作者:周满红, E-mail: manhongzhou@sina.com

他汀类药物除降低血脂的效应外,还具有“多效性”^[3],包括内皮功能的改善、免疫调节、抗氧化等作用,因此长期使用他汀类药物除了得到降低胆固醇所带来的益处外,其多效性对人类的寿命和健康程度的影响亦尚未可知。秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*, *C.elegans*, 以下简称“线虫”)常被作为一种重要的模式生物用以评价药物总体效益^[4]。甲羟戊酸途径在线虫中高度保守,但是线虫的甲羟戊酸途径缺少胆固醇合成分支^[5],这使得线虫成为研究他汀类药物的非依赖胆固醇作用的理想模式生物。阿托伐他汀钙是在临床上常用的他汀类药物,其分子式($C_{33}H_{34}FN_2O_5$) $_2 \cdot Ca \cdot 3H_2O$,分子量1 209.42^[6]。因此本文选择阿托伐他汀钙为实验药物,从线虫的寿命、咽泵及身体摆动、应激等各方面研究该药物的非依赖胆固醇作用对机体的影响。

1 材料与方法

1.1 线虫株和菌株 线虫株:野生型线虫N2线虫株,由中国科学院昆明植物研究所惠赠。菌株:大肠埃希菌OP50 (*E. coli* OP50) (以下简称OP50);铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PA),均由中国科学院昆明植物研究所惠赠。

1.2 仪器与药品 体视显微镜7-45X:舜宇光学科技有限公司;恒温培养箱:北京福意电器有限公司;电热恒温培养箱 DNP-9052:上海精宏实验设备有限公司;离心机TDZ4-WS:长沙高新技术产业开发区湘仪离心机有限公司。阿托伐他汀钙:美国Sigma公司。

1.3 同期化处理及分组

1.3.1 同期化处理 同期化取虫卵较多的培养皿用7 mL纯水冲洗培养基上的虫卵至离心管中,加3 mL裂解液,1 200 r/min离心2 min,弃上清,加10 mL纯水,洗涤3次,最后加入M9缓冲液(约9 mL)。孵化8~12 h后,1 800 r/min离心10 min,弃上清,沉淀即为L1期线虫。

1.3.2 分组 对照组为不添加药物的空白对照组,实验组分别为阿托伐他汀钙药物浓度为0.1 $\mu\text{mol/L}$ 、0.5 $\mu\text{mol/L}$ 、1 $\mu\text{mol/L}$ 和10 $\mu\text{mol/L}$,因在预实验中发现药物浓度大于100 $\mu\text{mol/L}$ 时,线虫的寿命缩短,浓度低于0.1 $\mu\text{mol/L}$ 后药物对线虫寿命及相关指标无影响,1 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下线虫咽泵频率及身体摆动频率增强,因此选择0.1 $\mu\text{mol/L}$ 、0.5 $\mu\text{mol/L}$ 、1 $\mu\text{mol/L}$ 、10 $\mu\text{mol/L}$ 这四个药物浓度梯度进行试验,以进一步了解低浓度药物对线虫寿命及相关指标的影响。

1.4 OP50喂养的寿命实验 将同期化后L1期线虫培养至L4期后,每组随机挑取线虫置于平皿中,每组3个平皿,每个平皿约30条线虫,记录天数为第0天,每日观察线虫存活情况,当线虫无运动且经铂丝金刺激后10 s无反应视为死亡,挑出平皿,并记录死亡数目,前5 d需每日将线虫转移到新平皿上,5 d后可隔日将线虫转至新平皿。若出现线虫爬出培养基失踪、因爬出培养基致死以及虫卵在体内孵化压迫内脏致死的情况将不记录,上述实验重复3次。

1.5 PA喂养的寿命实验 使用PA喂养线虫,其

余同OP50喂养的寿命实验。

1.6 热应激实验 将各组线虫培养5 d后置于35℃环境下培养12 h,每2 h观察其死亡数目,死亡的线虫挑出平皿并记录(死亡标准同前),直到全部线虫死亡。上述实验重复3次。

1.7 咽泵频率和身体摆动频率测量

1.7.1 咽泵频率测定 与寿命实验同时进行,当生存天数为第1天时开始,每隔2 d测一次,各组随机选择15条线虫在放大100倍视野下,计时20 s观察其咽泵运动次数,上述实验重复3次。

1.7.2 身体摆动频率测定 与寿命实验同时进行,当生存天数为第1天时开始,每2 d测一次,在将线虫转板时转至未加细菌的各组NGM平皿中,后加入100 μL 稀释后菌液,各组随机选择15条线虫计时20 s观察其身体摆动次数(头部或尾部来回算1次),上述实验重复3次。

1.8 生殖实验和生殖应激实验

1.8.1 生殖实验 生殖实验将同期化后的线虫培养至L4期幼虫,每组15个平皿,每个平皿中随机挑取1条线虫,连续转3 d,每日转板,待虫卵发育至成虫后计数各组每个平皿上的线虫数量,上述实验重复3次。

1.8.2 生殖应激实验 生殖应激实验在生殖实验的基础上每日转板后将线虫置于35℃培养箱中培养90 min。余同普通环境培养。

1.9 统计学方法 采用SPSS18.0统计软件进行统计分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示;寿命实验及热应激实验均绘制Kaplan-Meier生存曲线,采用Log-rank检验进行生存分析;咽泵频率和身体摆动频率的比较采用SNK检验;产卵量的比较采用单因素方差分析,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 OP50喂养下的寿命实验 各组线虫寿命如图1和表1所示。不同浓度的阿托伐他汀钙组线虫的平均寿命改变率与对照组比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

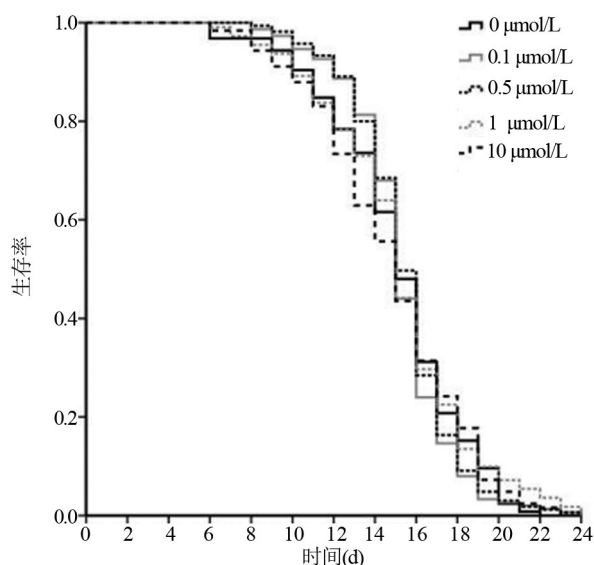


图1 OP50喂养下不同浓度阿托伐他汀钙对线虫生存曲线的影响

表 1 OP50 喂养下不同浓度阿托伐他汀钙对线虫寿命的影响

浓度(μmol/L)	平均寿命(d)	改变率(%)	最大寿命(d)	总数(条)	χ ² 值	P 值
对照组	15.02±3.33	-	23	125	-	-
0.1	15.22±2.56	1.33	24	150	0.41	0.52
0.5	15.39±2.57	2.26	24	165	0.01	0.94
1	15.12±3.59	0.67	25	111	0.29	0.59
10	14.78±3.61	-1.6	24	124	0.00	0.96

注: -, 无数据。

2.2 PA 喂养的寿命实验 在使用 PA 作为食物来源的情况下, 各组线虫寿命见图 2 和表 2。0.5 μmol/L、1 μmol/L 以及 10 μmol/L 组线虫的平均寿命改变率与

表 2 PA 喂养下不同浓度阿托伐他汀钙对线虫寿命的影响

浓度(μmol/L)	平均寿命(d, $\bar{x} \pm s$)	改变率(%)	最大寿命(d)	总数(条)	χ ² 值	P 值
对照组	10.00±2.05	0	16	123	-	-
0.1	10.21±2.57	2.1	17	96	1.13	0.29
0.5	10.59±2.58	5.9	17	98	5.34	0.02
1	10.60±2.16	6.06	17	121	4.64	0.03
10	10.93±2.33	9.15	16	120	10.65	0.00

注: -, 无数据。

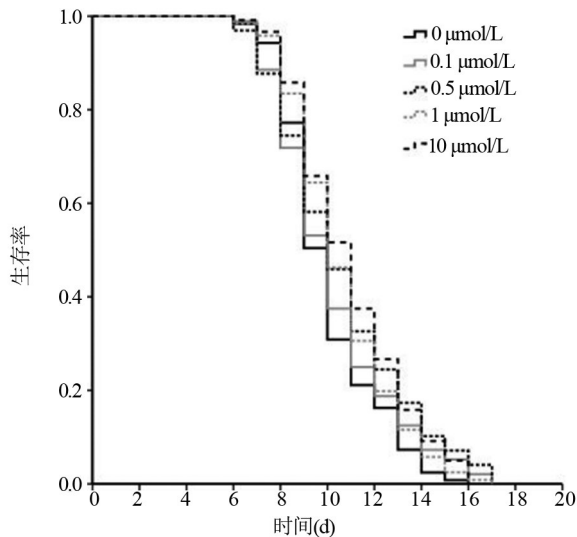


图 2 PA 喂养下不同浓度阿托伐他汀钙对线虫生存曲线的影响

表 3 热应激时不同浓度阿托伐他汀钙对线虫寿命的影响

浓度(μmol/L)	平均寿命(h, $\bar{x} \pm s$)	改变率(%)	总数(条)	χ ² 值	P 值
0 (对照组)	4.49±2.40	0	86	-	-
0.1	4.79±2.55	6.68	89	0.79	0.38
0.5	5.44±2.73	21.16	82	5.47	0.02
1	5.95±2.60	32.52	80	11.94	0.00
10	6.77±2.30	50.78	88	30.67	0.00

注: -, 无数据。

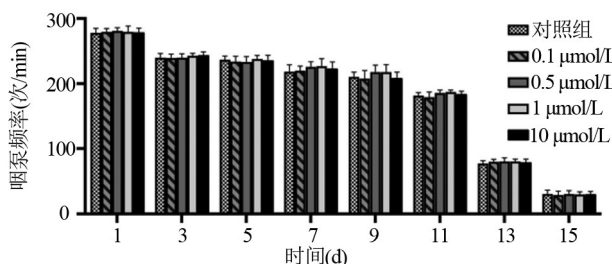


图 3 不同浓度阿托伐他汀钙对线虫咽泵频率的影响

对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 阿托伐他汀钙对线虫热应激寿命的影响 在 35℃ 的环境下, 各组线虫寿命如表 3 所示。在热应激的情况下, 0.5 μmol/L、1 μmol/L 和 10 μmol/L 组线虫的平均寿命改变率与对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 咽泵频率 各浓度组线虫咽泵频率在各时间点的变化如图 3 所示。0.5 μmol/L 和 1 μmol/L 组的咽泵频率分别与对照组比较均增快, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.5 身体摆动频率 对照组、1 μmol/L 组、10 μmol/L 组和 100 μmol/L 组线虫身体摆动频率各时间点的变化如图 4 所示。0.5 μmol/L 组和 1 μmol/L 组的身体摆动频率分别与对照组比较均增快, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.6 生殖实验 各组线虫产卵量如图 5 所示。各组线虫的产卵量分别为(209.13±22.53)个、(224.93±31.06)个、(222.33±26.64)个、(220.13±33.98)个, 与对照组的(223.6±29.39)个比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

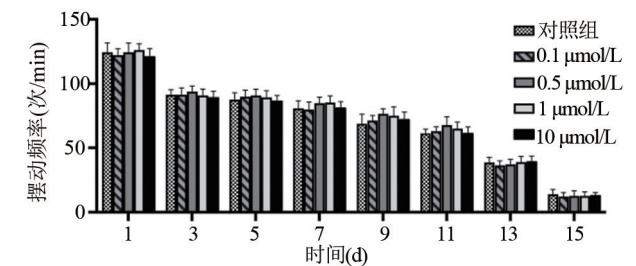


图 4 不同浓度阿托伐他汀钙对线虫身体摆动频率的影响

2.7 生殖应激实验 在热应激的条件下, 各组线虫产卵量如图 6 所示。0.1 μmol/L、0.5 μmol/L 组的产

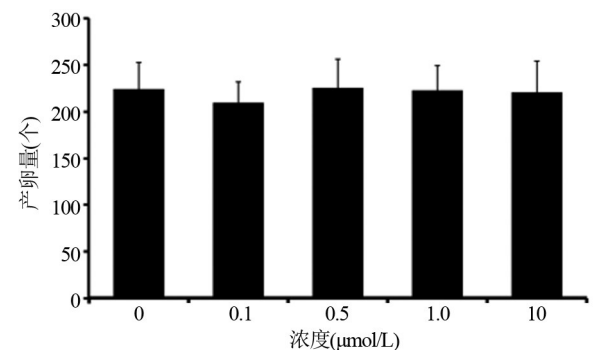


图 5 不同浓度阿托伐他汀钙对线虫产卵量的影响

2.7 生殖应激实验 在热应激的条件下, 各组线虫产卵量如图 6 所示。0.1 μmol/L、0.5 μmol/L 组的产

卵量与对照组比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。1 $\mu\text{mol/L}$ 、10 $\mu\text{mol/L}$ 组的产卵量与对照组相比,分别增加了 16.19% 和 18.16%, 差异均具有统计学意义($P<0.05$)。

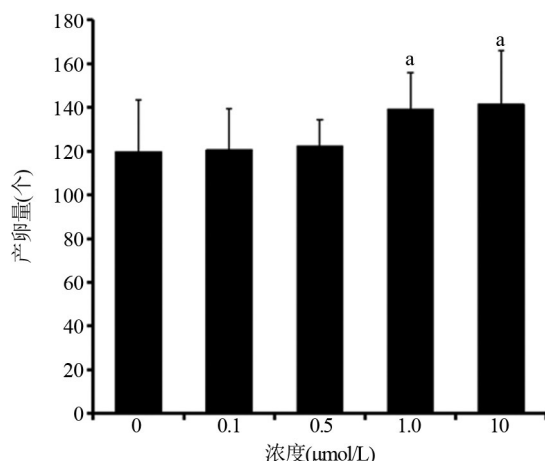


图6 热应激条件下不同浓度阿托伐他汀钙对线虫产卵量的影响
注:与对照组比较, $^{\ast}P<0.05$ 。

3 讨论

BAIGENT 等^[7]的临床研究发现人类使用他汀类药物后全因死亡率降低 10%。SPINDLER 等^[8]发现辛伐他汀可通过减少果蝇体内蛋白质的异戊二烯化来延长果蝇的平均寿命。MÖRCK 等^[9]使用氟伐他汀处理线虫后使其呼吸频率降低,从而使其平均寿命增加 14%。本研究中,在普通的培养条件下,实验组与对照组相比线虫平均寿命并没有延长,不过在其寿命的中期阶段 1 $\mu\text{mol/L}$ 组线虫咽泵频率及身体摆动频率的增龄性衰减与对照组相比有所延缓。CATARINA 等^[10]发现他汀类药物抑制 HMGR 后,蛋白质的异戊二烯化减少了,由此未折叠的蛋白积累,进一步引起内质网非折叠蛋白反应(endoplasmic reticulum unfolded protein response, UPRer)。内质网应激反应是细胞对内质网蛋白累积的一种适应性应答方式,细胞通过减少蛋白质合成,促进蛋白质降解,增加帮助蛋白质折叠的分子伴侣等方式缓解内质网压力,适当的应激能让细胞更加健康,但内质网应激反应过强或持续时间过长超过细胞自身调节能力时就会伤害细胞^[11]。因此推测 1 $\mu\text{mol/L}$ 组的线虫寿命中期阶段增龄性衰减的咽泵频率和身体摆动频率和对照组相比衰减地更加缓慢的原因,可能是累积的无效蛋白激活线虫的 UPRer 刚好能延缓线虫的这些增龄性生理改变,然而随着无效蛋白持续累积,其激活的 UPRer 强度和长度不再对线虫起保护作用,甚至可能会对线虫造成损伤。

KIRIENKO 等^[12]认为在铜绿假单胞菌对线虫致死性部分原因是由于细菌定居于线虫肠腔产生的活性氧中间产物对寄宿部位进行损害。在以铜绿假单胞菌作为食物的条件下以及在热应激的情况下,1 $\mu\text{mol/L}$ 和 10 $\mu\text{mol/L}$ 组线虫的平均寿命均有延长。YANG 等^[13]在大鼠试验中证实了辛伐他汀较强的抗氧化的能力。研究显示,他汀类药物的辐射防护作用是由于抑

制了几种炎性激酶^[14]。LU 等^[15]认为他汀类药物在小鼠的急性缺血/再灌注损伤中有着神经保护作用。因此在铜绿假单胞菌及热休克的应激情况下实验组线虫的生存时间较对照延长,可能是因为药物的抗氧化、抑制炎性激酶及神经保护的作用。

KHODAKARAMI 等^[16]认为部分药物通过掠夺生殖资源的分配来延长线虫寿命。在普通条件下培养时各实验组线虫的生殖能力与对照相比无差异,而在热应激情况下,1 $\mu\text{mol/L}$ 和 10 $\mu\text{mol/L}$ 组线虫生殖能力与对照组相比更强。因此可以推测在应激条件下阿托伐他汀并非通过掠夺线虫的生殖资源来延长寿命,相反,在应激情况下他汀对线虫的生殖还有保护作用。

心血管疾病预防指南指出他汀类药物可用于更多的适应证^[17],这意味着他汀类药物的应用将会更加广泛。由于患者需要长期服用他汀类药物,在得益于他汀类药物降脂带来的作用时,药物的非胆固醇依赖性作用对人类的寿命和总体健康程度的影响值得研究。

综上所述,低浓度的阿托伐他汀钙可以延缓线虫咽泵和身体摆动频率的衰减,低、中浓度的药物可以提高线虫对抗应激的能力。低、中浓度的阿托伐他汀钙不会影响线虫的寿命、发育及生殖。因此,推测长期服用低剂量的阿托伐他汀钙引起的非胆固醇依赖性作用可能不会缩短人类的寿命,还可能会提高其健康水平。

参考文献

- [1] 蒋灿. 阿托伐他汀对动脉粥样硬化大鼠 *ApoE* 基因表达调控的影响[D]. 泸州: 西南医科大学, 2016: 5-8.
- [2] JUKEMA JW, CANNON CP, CRAEN AJMD, et al. The controversies of statin therapy: Weighing the evidence [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(10): 875-881.
- [3] YILDIRIR A, MÜDERRISOGLU H. Non-lipid effects of statins: emerging new indications [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2004, 2(4): 309-318.
- [4] 周玉枝, 闫明亮, 高丽, 等. 衰老动物模型的研究及其在抗衰老药物活性筛选中的应用[J]. *中草药*, 2017, 48(6): 1061-1071.
- [5] RAUTHAN M, PILON M. The mevalonate pathway in *C. Elegans* [J]. *Lipids Health Dis*, 2011, 10: 243.
- [6] 李幸娟. 阿托伐他汀钙的合成工艺研究[D]. 新乡: 河南师范大学, 2015: 4-6.
- [7] BAIGENT C, BLACKWELL L, EMBERSON J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials [J]. *Lancet*, 2011, 376(9753): 1670-1681.
- [8] SPINDLER SR, LI R, DHAHBI JM, et al. Statin treatment increases lifespan and improves cardiac health in drosophila by decreasing specific protein prenylation [J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e39581.
- [9] ANDREUX PA, MOUCHIROUD L, WANG X, et al. A method to identify and validate mitochondrial modulators using mammalian cells and the worm *C. elegans* [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 5285.
- [10] MÖRCK C, OLSEN L, KURTH C, et al. Statins inhibit protein lipidation and induce the unfolded protein response in the non-sterol producing nematode *Caenorhabditis elegans* [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(43): 18285-18290.
- [11] URBAN P, PAVLÍKOVÁ M, SIVONOVÁ M, et al. Molecular analysis of endoplasmic reticulum stress response after global forebrain ischemia/reperfusion in rats: effect of neuroprotectant simvastatin [J].

吡拉西坦联合阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的疗效 及对患者认知功能、血清 Hcy、MCP-1 水平的影响

袁博博¹, 舒庆², 马冉冉¹, 李燕青¹, 李建瑞³

1. 西安市第九医院神经内科, 陕西 西安 710054;

2. 西安市第九医院转化医学中心, 陕西 西安 710054;

3. 兵器工业 521 医院神经内二科, 陕西 西安 710065

【摘要】目的 观察吡拉西坦联合阿替普酶(rt-PA)溶栓治疗急性脑梗死(AIS)的疗效,探讨其对患者认知功能、血清同型半胱氨酸(Hcy)、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1)水平的影响。**方法** 选取 2017 年 10 月至 2019 年 12 月西安市第九医院收治的 AIS 患者 106 例,按随机数表法分为观察组和对照组各 53 例。在常规治疗基础上,对照组给予 rt-PA 溶栓,观察组给予吡拉西坦联合 rt-PA 静脉溶栓,均治疗 14 d。治疗后比较两组患者的疗效、不良反应,以及治疗前后的神经功能缺损程度评分(NIHSS)、认知功能评分(MMSE)、脑血流动力学指标[平均血流速度(V_{mean})、平均血流量(Q_{mean})、脑血管外周阻力(R)、特征性阻抗(ZCV)]、血清炎性细胞因子指标[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)]和 Hcy、MCP-1 水平。**结果** 观察组患者的治疗总有效率为 94.34%,明显高于对照组的 79.25%,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者治疗后的 NIHSS 评分为(8.15±1.62)分,明显低于对照组的(9.86±2.13)分,MMSE 评分为(25.60±4.12)分,明显高于对照组的(21.45±3.68)分,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者治疗后的 V_{mean} 和 Q_{mean} 分别为(18.06±3.92) cm/s、(9.62±2.13) mL/s,明显高于对照组的(15.13±3.46) cm/s、(7.38±1.79) mL/s,R 和 ZCV 分别为(76.18±9.53) (kPa·s)/m、(13.29±2.46) (kPa·s)/m,明显低于对照组的(95.27±11.60) (kPa·s)/m、(17.06±2.87) (kPa·s)/m,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组和对照组患者治疗后的血清 TNF- α [(10.76±2.42) pg/mL vs (13.19±2.80) pg/mL]、IL-6 [(11.52±2.29) pg/mL vs (15.80±3.05) pg/mL]、hs-CRP [(6.02±1.87) mg/L vs (8.74±2.23) mg/L]比较,观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗后的血清 Hcy 和 MCP-1 分别为(16.42±2.17) μ mol/L、(92.58±8.29) pg/mL,明显低于对照组的(20.85±3.06) μ mol/L、(116.97±12.41) pg/mL,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组和对照组患者的不良反应发生率分别为 13.21%、16.98%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 吡拉西坦联合 rt-PA 静脉溶栓治疗 AIS 疗效确切,其可有效抑制炎性因子水平,降低血清 Hcy、MCP-1 水平,进一步减轻认知功能障碍,促进神经功能恢复。

【关键词】 吡拉西坦;阿替普酶;急性脑梗死;脑血流动力学;同型半胱氨酸;单核细胞趋化蛋白 1

【中图分类号】 R743.33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)23-3008-05

Efficacy of piracetam combined with alteplase for intravenous thrombolysis in the treatment of acute cerebral infarction and its influence on cognitive function, serum Hcy and MCP-1 level of patients. YUAN Bo-bo¹, SHU Qing², MA Ran-ran¹, LI Yan-qing¹, LI Jian-rui³. 1. Department of Neurology, Xi'an No.9 Hospital, Xi'an 710054, Shaanxi, CHINA; 2. Transformation Medical Center, Xi'an No.9 Hospital, Xi'an 710054, Shaanxi, CHINA; 3. Second Department of Neurology, 521 Hospital of Ordnance Industry, Xi'an 710065, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To observe the efficacy of piracetam combined with alteplase (recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA) in the treatment of acute ischemic stroke (AIS), and to explore its effect on patients' cognitive function, serum homocysteine (Hcy), and monocyte chemotaxis protein 1 (MCP-1) levels. **Methods** From October 2017

通讯作者:李建瑞, E-mail:315644579@qq.com

Cell Mol Neurobiol, 2009, 29(2): 181-192.

[12] KIRIENKO NV, CEZAIIRLIYAN BO, AUSUBEL FM, et al. *Pseudomonas aeruginosa* PA14 pathogenesis in *Caenorhabditis elegans* [M]. New York, Springer New York, 2014: 653-669.

[13] YANG S, SHIH HJ, CHOW YC, et al. Simvastatin attenuates testicular injury induced by torsion-detorsion [J]. J Urol, 2010, 184(2): 750-756.

[14] DOI H, MATSUMOTO S, ODAWARA S, et al. Pravastatin reduces radiation-induced damage in normal tissues [J]. Exp Ther Med, 2017, 13(5): 1765-1772.

[15] LU M, LAWRENCE DA, MARSTERS S, et al. Opposing unfold-

ed-protein-response signals converge on death receptor 5 to control apoptosis [J]. Science, 2014, 345(6192): 98-101.

[16] KHODAKARAMI A, SAEZ I, MELS J, et al. Mediation of organismal aging and somatic proteostasis by the germline [J]. Fron Mol Biosci, 2015, 2: 3.

[17] STONE NJ, ROBINSON JG, LICHTENSTEIN AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults a report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(25 Pt B): 2889-2934.

(收稿日期:2020-04-26)