维普资讯 http://www.cqvip.com

胃蠕动，促进胃排空，抑制恶心、呕吐。西沙必利是一种新型的促动力药。其作用机制是激活5-羟色胺第4受体，同时也作用于胃肠道壁内神经末梢，促进乙酰胆碱释放，发挥胆碱能作用，对整个消化道平滑肌均有促动力作用。

静滴红霉素可模拟外源性胃动素诱发犬MMC，其在体、离体效应都与胃动素一致，且竞争性抑制胃动素与受体结合，故认为红霉素是一种胃动素受体的激动剂。Petrakis观察了Roux-en-Y术后患者给予200 mg红霉素或安慰剂静脉注射，结果证实红霉素组患者术后胃排空明显优于对照组[12]。

4. 电起搏：在比较用Billroth Ⅰ和Roux-en-Y胃空肠吻合重建消化道的效果时发现，Roux肠襻有异位的慢波节律。此节律可逆向传导，即从远端消化道向近端传导，从而延迟了胃半排空时间(121±15)min。与Roux-en-Y胃空肠吻合术不同，Billroth Ⅰ吻合组未发现异常的慢波节律，胃半排空时间也无延迟(43±9) min。电起搏可纠正Roux肠襻的这种慢波异常，使胃的半排空时间加快至(72±12)min。Karlstrom在动物实验中给Roux-en-Y肠襻安放电起搏装置，通过改变起搏频率速度，使残胃排空明显改善[5]。

随着微电子技术的迅速发展，集成电路技术的日臻完善，胃肠道电刺激器已缩小为可以吞服的药丸，即电子药丸，电子药丸是由电信号发生器，壳体和电源组成的电疗器械，其进入胃肠道后，可发出模拟人体运动规律的一个电脉冲，刺激胃肠道平滑肌，腺体和神经，通过一种物理作用，激发体内自身的调节机制，调节自身的紊乱。其使用安全、方便、无毒副作用，有望成为Roux-en-Y滞留综合征治疗的一个新手段。

参 考 文 献

1. Van der Mijle HC, Kleibeuker JH, Limburg AJ, et al. Manometric and scintigraphic studies of the relation between motility disturbances in the Roux limb and the Roux-en-Y syndrome. Am J Surg, 1993, 166: 11-17.
2. Chen JD, Lin Z, Pan J, et al. Abnormal gastric myoelectrical activity and delayed gastric emptying in patients with symptoms suggestive of gastroaresis. Dig Dis Sci, 1996; 41(8): 1538-1545.
3. Le Blanc Louvry I, Ducrott P, Peillon C, et al. Roux-en-Y limb motility after total or distal gastrectomy in symptomatic and asymptomatic patients. J Am Coll Surg, 2000, 190(4): 408-417.
4. Zonca S, Rizzo P. Alteration of the Roux stasis syndrome by an isolated Roux limb: correlation of slow waves and clinical course. Am Surg, 1999, 65(7): 666-672.
5. Karlstrom LH, Soper NJ, Kelly KA, et al. Ectopic jejunal pacemarkers and enterogastric reflex after Roux gastrectomy: effect of intestinal pacing. Surgery, 1989, 106: 486-495.
6. Iivonen MK, Ahola TO, Matikainen MJ, et al. Bacterial overgrowth, intestinal transit, and nutrition after total gastrectomy. Comparison of a jejunal pouch with Roux-en-Y reconstruction in a prospective random study. Scand J Gastroenterol, 1998, 33(1): 63-70.
7. Vogel SB, Drane WE, Woodward ER, et al. Clinical and radionuclide evaluation of bile diversion by Braun enteroenterostomy: prevention and treatment of alkaline reflux gastritis. An alternative to Roux-en-Y diversion. Ann Surg, 1994, 219(5): 458-465.
8. Tu BL, Kelly KA. Surgical treatment of Roux stasis syndrome. J Gastrointest Surg, 1999, 3(6): 613-617.
9. Mon RA, Cullen JJ. Standard Roux-en-Y gastrojejunostomy vs. "uncut" Roux-en-Y gastrojejunostomy: a matched cohort study. J Gastrointest Surg, 2000, 4(3): 298-303.
10. Madura JA, Grosfeld JL. Biliary diversion. A new method to prevent enterogastric reflux and reverse the Roux stasis syndrome. Arch Surg, 1997, 132(3): 245-249.
11. Schirmer BD. Gastric atony and the Roux syndrome. Gastroenterol Clin North Am, 1994, 23(2): 327-343.
12. Petrakis J, Vassilakis JS, Karkavitsas N, et al. Enhancement of gastric emptying of solids by erythromycin in patients with Roux-en-Y gastrojejunostomy. Arch Surg, 1998, 133(7): 709-714.

(收稿日期：2002-05-08)

一氧化氮与血管老化

吴定国* 朱星红**

NO是体内的一种信号分子，具有广泛的生理功能。它作为内皮源性舒张因子，对于调节血管的力学特性、血流状态有重要作用，并与血管老化和疾病发生有密切的关系。

一、NO的产生

在生理条件下，内皮细胞能产生和释放NO，体内NO生物合成的反应式为：L-精氨酸 + O_2 $\xrightarrow{\text{一氧化氮合成酶}}$ NO + 瓜氨酸。生成的NO可被氧自由基、血红蛋白、氢醌等迅速灭活。在有氧条件下，NO主要而稳定的代谢产物是亚硝酸盐(NO_2^-)和硝酸盐(NO_3^-)。NO在血管内皮细胞中产生的具体过程如下：L-精氨酸和L-瓜氨酸构成了一套反复循环，先是在NO的前体L-精氨酸的胍基中NH_2被羟化成为N^GOH-L-精氨酸的NHOH，反应由NO合成酶(NOS)催化。这一过程需要有还原核苷吡

* 作者单位：400038 重庆市第三军医大学学员旅五队
** 第三军医大学解剖学教研室

维普资讯 http://www.cqvip.com

啶，还需有 NADPH(还原型辅酶Ⅱ)及钙调蛋白与 Ca^{2+} 的参与。$N^{G}OH-L-$精氨酸在释放 NO 后转化为 L－瓜氨酸，L－瓜氨酸合并一个 NH_3 后又再转化为 L－精氨酸。这一系列的转化构成了一个修饰的尿素循环，它一方面再生了 L－精氨酸，另一方面又排除了细胞代谢所产生的多余的氮。

二、NO 的作用

1980 年 Furchgott 及 Zawadzki 等用一段动脉条做实验发现乙酰胆碱(ACh)引起实验动物血管平滑肌舒张依赖内皮细胞的存在，动脉条在剥离内皮只有平滑肌存在后 ACh 并不能使动脉舒张，进而提出 ACh 引起血管舒张可能是通过一种与内皮细胞相关的未知物质介导的。他们把这一介导血管舒张的物质命名为内皮源性舒张因子(EDRF)。到 1987 年，Furchgott、Ignarro 等都证明 EDRF 即为 NO[1]，二者是同一物质。内皮细胞产生的 NO 弥散到邻近的平滑肌细胞，与细胞中鸟苷酸环化酶上活性中心 Fe^{2+} 结合而激活此酶，使三磷酸鸟嘌呤苷(GTP)转化为环磷酸鸟苷(cGMP)。cGMP 激活 cGMP 依赖性蛋白激酶，后者使肌球蛋白轻链去磷酸化，并降低细胞内游离 Ca^{2+} 水平，使收缩蛋白与 Ca^{2+} 结合减少，导致平滑肌松弛，血管舒张[2]。

近来发现 NO 还可作用于心血管中枢及外周交感神经而舒张血管。许多内源性舒血管物质如 ACh、缓激肽、组胺、P 物质等的舒血管作用均由 NO 介导。

释放到血管血流中的 NO 还可刺激血小板内可溶的鸟苷酸环化酶，从而升高 cGMP 水平，阻止了血小板的聚集及粘连，使血液畅流。NO 抑制血小板粘聚的作用强弱随诱导剂的不同而异，其中对胶原、花生四烯酸最有效，对 ADP、凝血酶等较弱，这可能与诱导剂诱导血小板粘聚的途径不同有关，因为 cGMP 的升高仅抑制磷脂酶 A_2 途径介导的血小板粘聚。

三、NO 和内皮素(ET)的相互作用

NO 和 ET 是目前研究较多的一对血管活性物质，它们在血管床中调节彼此的合成/释放及生物学行为。ET 促进内皮细胞 NO 的合成，NO 又对 ET 诱发的血管收缩发挥负反馈调节作用而抑制 ET 的生物合成，这一对血管活性物质的平衡对于维持正常的血管张力起着重要作用。NO 不仅对血管有直接、强烈的舒张作用，而且尚可通过对 ET 的调节而间接影响血管张力。Boulanger 和 Luscher[3] 曾报道 ET 在完整的猪主动脉中的释放可被 NO 抑制，Kourembanas 等[4] 则报道 NOS 的抑制剂可提高生理状态下 ET 的基因表达及释放。NO 对 ET 合成/释放的调节可能主要发生于 ET 的基因转录水平。

生理状态下，血管内皮细胞既有 NO 也有 ET 的释放，内、外源性 NO 均可拮抗 ET 的缩血管效应，而应用 ET 亦可拮抗 NO 介导的内皮依赖性血管舒张。NO/ET 这一对作用于血管平滑肌的相互拮抗的血管活性物质对于调节生理状态下血管的舒缩状态和血流动力学有重要意义，并可通过与内皮细胞及血小板的相互作用，而调节内皮细胞的增殖及血小板聚集。NO/ET 也参与许多心血管疾病的病理过程，NO/ET 的动态平衡被破坏常是这类疾病发生发展的重要环节，重新调节二者之间的平衡可产生治疗效果。

四、NO 与血管增龄变化

随着增龄，血管发生结构上的改变，以及舒缩功能的相应改变。Helena 等[5] 在研究猪的脑循环时发现，用 NO 抑制剂 L－NMMA 抑制幼龄猪 NO 的生成会减弱脑血管对 ACh 和高碳酸血症时的舒张反应，而在新生猪，L－NMMA 不会影响血管对这些刺激的反应。他们还发现，无论是在大脑微血管，还是在人工培养的大脑内皮细胞中，成年猪内皮细胞型 NOS(eNOS)的表达和活性比新生猪高两到三倍。在猪的大脑微血管，由于 eNOS 的表达会随年龄增加而上调，NO 的生成量也会上调。因此他们认为，新生猪脑循环中缺乏 NO 介导的反应可能是由于血管中 eNOS 表达和活性很低，从而合成的 NO 很少。

Sonke 等发现[6]，在肺血管，从平滑肌到内皮细胞，可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)的表达会随年龄增加而发生改变。对于胎儿期的肺血管，内皮细胞只表达 NOS，平滑肌细胞只表达 sGC，而动物在发育过程中，其肺血管内皮 sGC 的表达不断增加，而血管平滑肌细胞中 sGC 的表达却相应减少。前已述及 NO 只有激活平滑肌细胞中的 sGC，才能使平滑肌松弛，血管舒张，随着增龄，肺血管平滑肌细胞中的 sGC 表达减少，那么这必然会影响 NO 对肺血管的舒张作用。

血管内皮通过释放 NO 对血管平滑肌进行调节，但随着年龄增大，血管会逐渐老化。血管老化突出地表现为内皮功能障碍，内皮依赖性血管舒张随着年龄的增大而减弱。对于这种与年龄相关的内皮功能障碍，其基本的细胞和分子机制尚未阐明，可能包括：(1)eNOS 的表达和/或活性发生改变。(2)由于超氧阴离子($\cdot O_2^-$)的大量产生，导致了 NO 的耗竭。(3)抗氧化能力的逐渐丧失，不能为细胞提供正常的保护，使其免受活性氧的损伤。Bernd 等[7] 报道，在老年鼠的大动脉，NO 的水平明显降低，这既不是由于 NOS 的表达减少，也不是由于 L－精氨酸的反应活性降低，因为就这两项指标而言，老年鼠的大动脉比年轻鼠反而要高七倍。在内皮产生的 NO 减少的同时，内皮产生的 $\cdot O_2^-$ 却升高了三倍，因此他们认为血管舒张性的降低是由于 $\cdot O_2^-$ 与 NO 发生了快速反应，NO 被 $\cdot O_2^-$ 所钝化。这一结论得到了三个实验观察结果的支持：(a)在老化的大动脉，虽然 eNOS 的表达和活性是升高的，但是 NO 的水平是降低的。(b)随着增龄，伴随 NO 的水平降低，$\cdot O_2^-$ 的水平升高。(c)$\cdot O_2$－迅速和 NO 反应，形成过氧亚硝酸阴离子($ONOO^-$)，这个反应可以被诸如 MnSOD 等蛋白质中的酪氨酸硝化所反映出来。他们认为在老化的血管系统，线粒体本身就是 $\cdot O_2^-$ 的一个主要来源。呼吸链成分的自发氧化将导致 $\cdot O_2^-$ 的形成，$\cdot O_2^-$ 与 NO 反应生成 $ONOO^-$。在 Mn 的催化作用下，$ONOO^-$ 使 MnSOD 中一种必要的酪氨酸残基硝化，而这可能会导致 MnSOD 活性的显著降低，从而可能导致 $\cdot O_2^-$ 形成的进一步增加。他们还发现，在老化的血管，eNOS 系统被过度激活，但诱生型 NOS(iNOS)的表达没有明显改变。eNOS 表达和活性的增加并不能平衡 $\cdot O_2^-$ 生成的增加，只能在一定程度上代偿由于年龄依赖的氧化应激所致的内皮功能障碍，但最终归于无效。

五、NO 与心脑血管病

1、高血压：原发性高血压病人的血管内皮细胞是不正常的，人们利用动物模型进行实验研究后发现，在原发性高血压小鼠，高血压的程度及持续时间与内皮依赖性血管舒张作用受损的程度密切相关[8]，提示高血压所致的内皮损伤使内皮细胞

维普资讯 http://www.cqvip.com

合成和释放NO减少，促使局部血管收缩，和ET一起参与高血压发生和发展。前已述及，ET和NO均是由血管内皮细胞合成的，ET为强烈缩血管物质，NO具有舒血管与抗血小板聚集及粘附的作用。高血压时，血浆NO/ET比值显著降低，可能是高血压时由于血管长期持续痉挛，造成血管的缺氧，引起血管内皮细胞损伤，再加上内源性凝血系统、肾素—血管紧张素—醛固酮系统被激活等因素刺激了血管内皮细胞ET的过量产生和释放[9]。而ET又可与以上各环节互为因果，进一步促进高血压的发生与发展。同时，还存在内皮依赖性血管舒张缺陷，NO合成减少，拮抗内皮收缩因素减弱，并增加了血管平滑肌对ET的收缩反应，抑制血管平滑肌增殖的能力减弱，所有这些都促使高血压的进一步发展[10]。

2.动脉粥样硬化(AS)：低密度脂蛋白(LDL)和氧化低密度脂蛋白(ox－LDL)是AS形成的重要危险因素。有研究表明[11]，50、100、150μg/mL的ox－LDL作用于内皮24 h后能显著减少内皮细胞NO的生成量，且随着剂量的增加抑制作用逐渐增强，并且ox－LDL对培养的内皮细胞NO活性也具有明显的抑制作用。这提示ox－LDL对内皮细胞NO生成和活性的抑制作用可能是其致AS的一条重要途径。然而，高血脂AS时细胞因子大量产生，刺激iNOS活性增强，生成有细胞毒作用的$ONOO^-$，它刺激脂质过氧化，引起细胞及组织坏死。有文献报道阻断iNOS的表达，可恢复内皮依赖的血管松弛反应[12]。

因此，NO在AS中起着双刃剑作用[13,14]：一方面NO扩张血管，抑制血小板粘附聚集，抑制血管平滑肌的增殖与迁移，有利于改善AS症状；另一方面AS时过量NO生成可因超氧阴离子等的氧化产生具有强烈细胞毒性的$ONOO^-$，损害血管组织，而且在AS病程中$\cdot O_2^-$大量产生，使$ONOO^-$更易生成。

3.蛛网膜下腔出血(SAH)：1994年Kim在动物实验中发现，在SAH后迟发性血管病变期，NO的舒血管作用减弱[15]。第二年Hidetoshi亦报道在犬的两次出血模型中，出血后NOS的表达较出血前下降[16]。另有研究表明[17]：脑蛛网膜下腔出血患者急性期血浆NO含量明显下降，且病情越重，含量越低，NO含量变化与疾病严重程度呈负相关。随着局部血液循环的改善，侧支循环的建立，使血液灌注重新分布，大脑缺血缺氧状态得以纠正，NO水平明显回升，但仍低于正常水平。由于NO也是一种血小板激活的抑制剂，NO的活性降低或合成减少有利于血小板的粘附聚集，释放出缩血管物质，其中的血栓素和TGF将刺激ET的产生，更有助于血管痉挛的发生。

小结：NO作为体内一种重要的信号分子，它在调节血管特性，改善血液循环方面的作用已受到医学界的普遍关注，曾掀起了一场"NO热"，深入研究NO与血液循环的相互关系，必将有助于阐明各种心血管疾病的发病机理和血管老化的机制，并为临床防治提供理论依据。

参 考 文 献

1. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium－derived relaxing factor. Nature, 1987; 327: 524－526.
2. Henderson AH, Lewis MJ, Shah AM, et al. Endothelium, endocardium, and cardiac contraction. Cardiovasc Res, 1992, 26: 305－308.
3. Boulanger C, Luscher TF.. Release of endothelin from the porcine aorta. Inhibition by endothelium－derived nitric oxide. J Clin Invest, 1990, 85: 587－590.
4. Kourembanas S, Mcquillam LP, Leung GK, et al. Nitric oxide regulates the expression of vasoconstrictors and growth factors by vascular endothelium under both normoxia and hypoxia. J Clin Invest, 1993, 92: 99－104.
5. Helena P, Vaughan M, Charles WL. Developmental changes in endothelium－derived vasorelaxant factors in cerebral circulation. Am J physiol: Heart Circ physiol, 2000, 278: H780－H788.
6. Sonke B, Jorg K, Andrea M, et al. Developmental changes of nitric oxide－sensitive guanylyl cyclase expression in pulmonary arteries. Biochem Biophys Res Commun, 2001, 283(4): 883－887.
7. Van der Loo B, Labugger R, Skepper J N, et al. Enhanced peroxynitrite formation is associated with vascular aging. J Exp Med, 2000, 192(12): 1731－1743.
8. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. Pharmacological Reviews, 1991, 43(2): 109－142.
9. Saito Y, Nakao K, Makoyama M, et al. Application of monoclonal antibodies for endothelin to hypertensive research. Hypertension, 1990, 15(3): 734.
10. Kone BC. Nitric oxide in renal health and disease. Am J Kidney Dis, 1997, 30(3): 311.
11. 杜怡峰，孙圣刚，童尊塘，等. 氧化修饰低密度脂蛋白对血管内皮细胞一氧化氮合成的影响. 中国老年学杂志，2000，20(2)：110－112.
12. Yin ZL, Hickey H, Dusting GJ. A PAF antagonist (WEB2170) preserves endothelium-dependent vasodilatation and prevents niointima development in rabbit carotid arteries. J Vasc Res, 1998, 35: 156－164.
13. Dusting GJ, Fennessy P, Zhang Li, et al. Nitric oxide in atherosclerosis: vascular protection or villain. Clin Exp Pharmacol Physiol, 1998, 25(Suppl): S34－S41.
14. Radi R, Beckmann J, Bush K, et al. Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation: the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. Arch Biochem Biophys, 1991, 288: 481－487.
15. Kim P. Loss of relaxations, metabolic failure and increased calcium permetability of smooth muscle during chronic cerebral vasospasm. J Auton Nerv Syst, 1994, (Suppl): 157－162.
16. Kasuya H, Weir BKA, Nakane M, et al. Nitric oxide synthase and guanylate cyclase levels in canine basilar artery after subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg, 1995, 82: 250－255.
17. 吕智尉，吕有灵，叶兴贵，等. 脑蛛网膜下腔出血血浆中NO和ET含量变化及临床意义. 上海医学，2000，23(11)：658－662.

(收稿日期：2002－07－10)