

Lipo PGE₁ 在蛛网膜下腔出血中的应用

蔡 德¹, 林晓航², 文立³

(1.广东医学院附属医院药学部, 广东湛江 524001; 2.宁夏回族自治区人民医院药剂科, 宁夏银川 750021; 3.海南省人民医院神经外科, 海南海口 570311)

[摘要] 目的: 观察前列腺素 E₁ 脂微球载体制剂 (Lipo PGE₁) 对蛛网膜下腔出血的疗效。方法: 自发性蛛网膜下腔出血患者 65 例, 随机分为治疗组和对照组。治疗组静脉滴注 Lipo PGE₁, 同时行其他传统治疗方法。对照组不使用 Lipo PGE₁, 其余治疗措施同治疗组, 观察治疗前后影像学、血浆和脑脊液中生化指标等方面的改变。结果: 两组预后存在显著差异, 治疗组预后较佳 ($P < 0.05$); 在出血后第 3、7 天, 治疗组内皮素水平也明显低于对照组; 两组的再出血发生率及死亡率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 前列腺素 E₁ 能减少蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛, 改善预后。

[关键词] 前列腺素 E₁; 蛛网膜下腔出血; 脑血管痉挛; 内皮素

[中图分类号] R651.1+2

[文献标识码] A

[文章编号] 1674-4721(2010)12(a)-009-03

Effects of microspheres incorporation prostaglandin E₁ in subarachnoid hemorrhage

CAI De¹, LIN Xiaohang², WEN Li³

(1. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Guangdong Medical College, Guangdong Province, Zhanjiang 524001, China; 2. Department of Pharmacy, Ningxia People's Hospital, Ningxia Hui Autonomous Region, Yinchuan 750021, China; 3. Department of Neurosurgery, Hainan Provincial People's Hospital, Hainan Province, Haikou 570311, China)

[Abstract] Objective: To investigate the effects of microspheres incorporation prostaglandin E₁ (Lipo PGE₁) in subarachnoid hemorrhage (SAH). **Methods:** 65 cases with SAH were divided into control group (treated with normal drugs) and Lipo PGE₁ treatment group (treated with normal drugs and Lipo PGE₁) in random. Changes in neuroimaging and some biochemical indexes was measured. **Results:** A better prognosis was found in treatment group ($P < 0.05$), with a lower rate of cerebral vasospasm ($P < 0.05$), while no significant difference in the rate of mortality and rehemorrhage was identified between two groups ($P > 0.05$). The level of endothelin (3rd, 7rd) in treatment group was lower than control group. **Conclusion:** Lipo PGE₁ can decrease cerebral vasospasm and alleviate the neurological deficit after SAH.

[Key words] Prostaglandin E₁; Subarachnoid hemorrhage; Cerebral vasospasm; Endothelin

脑内的血管破裂出血后血液流入蛛网膜下腔, 称为蛛网膜下腔出血(SAH)。SAH 危害性极大, 致死致残率非常高, 为家庭和社会带来巨大的负担。脑血管痉挛是 SAH 严重的并发症, 可引起脑微循环障碍而导致延迟性缺血性神经功能障碍, 是 SAH 患者致残和死亡的主要原因。目前临床对 SAH 的治疗措施包括止痛、镇静、降低颅内压、止血以及应用钙拮抗剂防治继发性动脉痉挛等。

前列腺素 E₁ (PGE₁) 是一种十二烷类化合物, 它具有抑制血小板聚集、血栓素 A₂ 生成、动脉粥样斑块形成及免疫复合物的作用。能扩张外周和冠脉血管; 降低外周阻力和血压。前列腺素 E₁ 脂微球载体制剂 (Lipo PGE₁) 在心内科治疗不稳定心绞痛、急性心肌梗死以及心力衰竭方面, 已进行了大量的临床观察和研究, 证实了脂微球载体制剂的临床疗效。但由于脑血管解剖结构的特殊性, Lipo PGE₁ 对 SAH 后脑血管痉挛所致的脑微循环障碍临床疗效如何, 尚较少有系统的临床研究报道。

本研究旨在研究 Lipo PGE₁ 是否能改善 SAH 后脑血管痉挛所致的脑微循环障碍, 从而为 SAH 患者的临床治疗提

[作者简介] 蔡德, 主管药师, 本科, 学士学位, 研究方向: 医院药学。

供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

为了探讨 Lipo PGE₁ 治疗 SAH 的疗效, 笔者对 2008 年 8 月~2010 年 3 月在广东医学院附属医院住院治疗的 65 例 SAH 患者进行了临床观察。入选患者无青光眼、孕妇及哺乳期妇女, 排除心肺肾等其他重大脏器疾病。其中, 男性 33 例, 平均年龄 (47.5±15.5) 岁; 女性 32 例, 平均年龄 (45.5±17.6) 岁。Fisher 分级 (I、II、III 级)。随机分为治疗组 (35 例) 和对照组 (30 例)。治疗组静脉滴注 Lipo PGE₁, 同时行其他传统治疗方法。对照组不使用 Lipo PGE₁, 其余治疗措施同治疗组。

1.2 观察指标

1.2.1 血液流变学改变 入院后完善血小板聚集率 (PAG) 化验, 用药结束次日分别空腹采血均为 9 ml, 收集于盛有 5% 枸橼酸钠 1 ml 的加盖塑料试管中。血标本离心分离获得贫血小板血浆备用。治疗过程中无使用抗凝药物。

血小板聚集功能测定: 使用北京普利生 LBY-NJ2 型全自动四通道血小板聚集仪, 以腺苷二磷酸 (ADP)、凝血酶和胶原为诱导剂, 用比浊法检测血小板最大聚集率, 3 种诱导剂

的终末浓度分别为 5 μmol/L、2.2 mg/L 及 10 μmol/L,用光度比浊原理由仪器自动绘制聚集曲线,分别计算 2、4 min 及最大聚集率(%)。

1.2.2 头颅 CT 平扫 治疗前、治疗后 3、7、14、21 d 进行检查,观察蛛网膜下腔出血的程度、脑水肿程度以及脑梗死情况。

1.2.3 内皮素(ET)检测 所有入选对象入院后行腰穿,取脑脊液分装,-20℃保存。同时空腹抽取肘静脉血 2 ml,置入备有 10%依地酸二钠 30 μl 和抑肽酶 40 μl 的试管内,离心后取上清液,置-20℃冰箱内保存待测。

ET 检测采用酶联免疫法, 放免试剂盒由北京东亚免疫技术研究所提供,放射免疫检测由广东医学院附属医院同位素科完成。分别于治疗前、治疗后 3、7、14 d 取样。内皮素测定灵敏度 10 pg/ml,平均回收率为 95%~106%,批内变异系数 CV<5%,批间变异系数 CV<10%。各标本在同一条件下同时测定。

1.3 统计学处理

实验数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,治疗前后均数的比较采用配对 t 检验。预后分析采用 χ^2 检验,用 SPSS 10.0 软件包进行处理。

2 结果

2.1 两组治疗前后血液流变学改变

SAH 后血小板聚集率(PAG)明显增高,第 3 天达到高峰,而后逐渐下降。用药后治疗组患者血小板聚集率比对照组明显较低(第 3、7 天)($P<0.05$),见表 1、图 1。

表 1 治疗前后血小板聚集率改变($\bar{x}\pm s$,%)

组别	治疗前	治疗后 3 d	治疗后 7 d	治疗后 14 d
对照组	7.08±18.44	62.62±10.05	59.23±11.89	49.41±9.65
治疗组	48.17±12.37	59.85±8.30*	56.44±9.72*	48.22±13.17

与对照组相比,* $P<0.05$

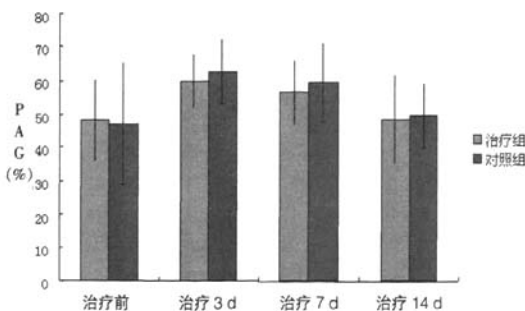


图 1 SAH 后血小板聚集率改变($\bar{x}\pm s$,%)

渐下降,一直持续到治疗后 14 d 仍未降至正常水平。但与对照组相比,治疗组第 3、7、14 天 ET 水平明显较低($P<0.05$)。治疗组治疗后 14 d 与治疗前组内比较,差异有统计学意义($P<0.05$);而对照组治疗后 14 d 与治疗前组内比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。脑脊液变化与血浆一致。见表 2、图 2、3。

表 2 治疗前后 ET 放射免疫结果改变($\bar{x}\pm s$,pg/ml)

组别	项目	治疗前	治疗后 3 d	治疗后 7 d	治疗后 14 d
对照组	血浆	52.05±16.27	67.63±19.13	81.24±23.55	55.21± 11.30
	脑脊液	2.65±0.33	2.87±0.21	3.02±0.26	2.73±0.25
治疗组	血浆	52.33±15.05	60.53±17.95**	78.83±19.45*	48.31±9.17*
	脑脊液	2.63±0.27	2.71±0.20*	2.85±0.23**	2.60±0.29*

与对照组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$

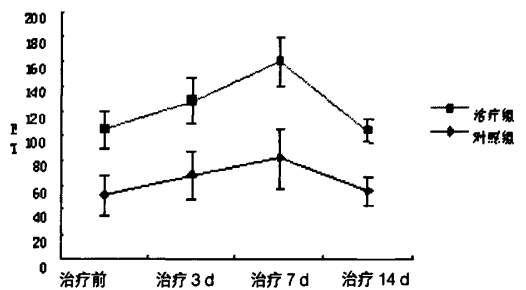


图 2 治疗前后血浆 ET 改变($\bar{x}\pm s$,pg/ml)

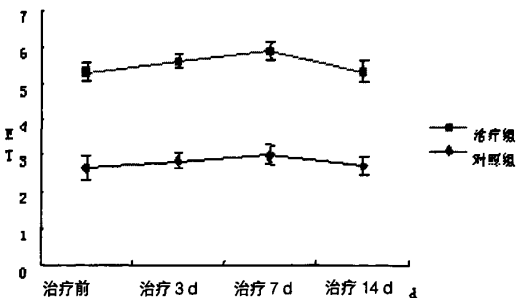


图 3 治疗前后脑脊液 ET 改变($\bar{x}\pm s$,pg/ml)

2.4 临床疗效

治疗后两组按 Glasgow Outcome Scale(GOS)方法进行预后判断,两组预后良好、中残评分差异有统计学意义($P<0.05$),治疗组疗效优于对照组。

3 讨论

据统计,SAH 后脑血管痉挛的发生率达 16%~66%,其发生时间,一般多发生于 SAH 后 2~3 d,7~10 d 达高峰,以后逐渐缓解。少数发生较晚(2 周后),或持续时间较长(达数周至 1 个月)。个别发生于 30 min 或 1~2 d 内。脑血管痉挛是 SAH 最严重的并发症之一,大约有 70% 的 SAH 患者于发病后的 48~72 h 内发生脑血管痉挛,20%~30% 会出现神经功能缺失症状。

有关 SAH 引起脑血管痉挛的发生机制目前尚不十分清楚,大多数学者认为是一个多因素和多机制参与的复杂过程,包括脑脊液中多种血管活性物质引起的血管舒张受损、炎症和免疫反应、机械性因素(血肿或血凝块,对颅底动脉机械性

2.2 头颅 CT

经治疗,两组 SAH 均于 3 周左右影像学消散,治疗组 4 例再出血,占 11.43%;对照组 3 例再出血,占 10.00%。两组再出血率差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 血浆和脑脊液内皮素放射免疫结果

结果表明,治疗组和对照组的 ET 出血后第 3 天血浆中 ET-1 浓度即有明显升高,在出血后第 7 天达到高峰,而后逐

牵拉、压迫)和内皮受损等,其中以生物化学因素最为重要。涉及5-羟色胺,氧合血红蛋白(除有直接收缩血管作用外,更可通过对血管内皮的作用,影响内皮细胞分泌的平衡,引起强烈的血管收缩),白介素-6(IL-6)、脂肪酸环氧合酶,磷酸鞘氨醇-1、内皮素-1、促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)等诸多物质。近年来认为血小板凝集功能和血液凝固功能的亢进也与脑血管痉挛有关。这一理论正逐步得到重视,而且认为血块的沉积与微血栓的形成所导致的微循环障碍,虽然在血管造影中不能被显示但却与脑功能状态的恶化密切相关^[1-3]。

血栓前状态是很多因素引起的止血、凝血和抗凝系统失调的一种病理过程,具有易导致血栓形成的多种血液学变化。大量的基础及临床研究工作表明,这些因素在血栓形成之前已经发生了不同程度的变化,因此通过有关检测有可能判定血栓前状态,对SAH早期发现、早期治疗无疑具有重要的临床意义^[4]。血小板聚集率能直接反映体内血小板聚集和血栓形成状态,在反映ASA对血小板活化和聚集的抑制作用方面,较TXA₂/PGI₂更具有直观性。

内皮素(ET)是由血管内皮细胞产生的血管活性多肽,广泛存在于中枢神经系统,在血管内外均可产生强烈而持久的缩血管作用,作用超过血管紧张素Ⅱ(Ang-Ⅱ)、血管加压素、去甲肾上腺素(NE)等。SAH后的溶血产物如氧合血红蛋白能增加ET的产生和释放,ET可能是一种潜在的循环激素或旁激素,能够诱发严重而持久的脑血管痉挛。同时ET还可通过增加钙离子内流,刺激兴奋性氨基酸释放,促进自由基产生,参与颅脑损伤后继发性脑损害的形成和发展。

内皮素家族有3种异构肽,即ET-1、ET-2和ET-3,均由21个氨基酸残基组成,功能上类似。ET-1是由约200个氨基酸组成的前体经特异性内肽酶分解成含38个氨基酸的大内皮素。成熟的ET-1被转运贮存在细胞内的一些囊泡中,其释放受许多因素的调节。诱导ET-1表达的因子有:缺氧、机械性应力、神经内分泌激素(如去甲肾上腺素,血管紧张素Ⅱ)、细胞因子(包括转化生长因子-β和白介素-1β)等;而内皮舒张血管活性物质、心钠素、肝素及前列腺素等可通过增加cAMP,减少ET产生^[5]。在正常情况下,ET-1处于低浓度时引起血管舒张,可能因通过ET-B受体促进NO、PGI₂从内皮细胞释放所致;但在病理情况下,ET-1达高浓度时,则通过ET-A受体引起明显而持久的血管收缩效应,将影响组织器官血液灌注,最终导致多器官功能障碍甚至衰竭。ET-1可通过促进Ca²⁺内流,激活蛋白激酶C,促进氧化血红蛋白裂解反应等多个途径致血管痉挛^[6-8]。因此,降低血管ET含量有可能改善SAH后继发性损害,有利于患者的恢复。

本组结果发现SAH后患者血浆、脑脊液中ET的浓度明显增高,7d达到高峰,并持续至出血后第14天。而临床上也发现有脑血管痉挛,脑缺血,头痛加重,意识转差甚至再出血等改变,与之相符。而且其增高水平与预后相关,进一步肯定了脑脊液中ET参与SAH后血管痉挛的发生。脑脊液中ET浓度升高,血管痉挛发生率越高。血管痉挛发生的时程与脑脊液中ET浓度的升高完全一致。

另外,从研究获得的数据看,ET水平变化在血浆和脑脊液是基本一致的,说明两者的诊断价值相似。但脑脊液水平

变化相对血浆显得更平稳,幅度较小,尤其在2周时,脑脊液水平已趋于正常,而血浆水平仍较高。其原因可能与血浆屏障功能的恢复有关,因此在治疗后期,脑脊液检测也许较血浆更真实,更有价值。

PGE₁是前列腺素的一种,具有扩张血管、抑制血小板聚集、抑制胃酸分泌及刺激肠道及子宫平滑肌等药理作用。Lipo PGE₁是将前列腺素E₁封入直径为0.2 μm的脂微球中,使前列腺素E₁在肺部灭活明显减少,是一种相对稳定的剂型。

与对照组相比,Lipo PGE₁治疗组的血小板聚集率更低,ET水平也明显低于对照组,而且脑血管痉挛发生率也较对照组明显降低,治疗后治疗组临床症状明显改善,预后明显优于对照组。治疗组虽然没有中断ET的增高,但降低了ET增高的程度。这一结果与Frijns CJ等^[9]的研究一致。

PGE₁降低ET的可能机制:PGE₁直接作用于血管平滑肌,减低血管平滑肌对血管收缩物质的敏感性,拮抗ET的收缩功能;PGE₁调节血管活性因子的产生及平衡,降低NO、LPO含量来恢复内皮细胞对PGI₂、CGRP的合成,对ET有拮抗作用;通过激活腺苷酸环化酶(AC)-环磷酸腺苷(CAMP)系统,抑制血小板聚集,增强红细胞变形能力,防止再灌注损伤及稳定溶酶体膜等;增高细胞内CAMP,促进钙离子外流,抑制钙敏化效应,通过调节细胞内钙稳定而保护线粒体功能及细胞膜,从而保存细胞能量代谢,改善脑组织的缺血缺氧,减少血管内皮细胞合成和释放ET。

综上所述,Lipo PGE₁能预防脑血管痉挛,改善SAH的预后,是治疗蛛网膜下腔出血的较理想药物。

[参考文献]

- [1] Lin CL, Jeng AY, Howng SL. Endothelin and subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm pathogenesis and treatment[J]. *Curr Med Chem*, 2004, 11(13):1779-1791.
- [2] Kolias AG, Sen J, Belli A. Pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: putative mechanisms and novel approaches[J]. *J Neurosci Res*, 2009, 87(1):1-11.
- [3] Crowley RW, Medel R, Kassell NF, et al. New insights into the causes and therapy of cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage[J]. *Drug Discov Today*, 2008, 3(5-6):254-260.
- [4] 叶跃红, 李兴禄. 血栓前状态实验室诊断指标研究[J]. *重庆医学*, 2005, 34(3):367-368.
- [5] Suzuki K, Meguro K, Sakurai T. Endothelin-1 concentration increases in the cerebrospinal fluid in cerebral vasospasm caused by subarachnoid hemorrhage[J]. *Surg Neurol*, 2000, 53(2):131-135.
- [6] Kessler IM, Pacheco YG, Lozzi SP. Endothelin-1 levels in plasma and cerebrospinal fluid of patients with cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Surg Neurol*, 2005, 64(Suppl 1):2-5.
- [7] Maier B, Lehnert M, Laurer HL, et al. Biphasic elevation in cerebrospinal fluid and plasma concentrations of endothelin 1 after traumatic brain injury in human patients[J]. *Shock*, 2007, 7(6):610-614.
- [8] Xie A, Aihara Y, Bourry VA, et al. Novel mechanism of endothelin-1-induced vasospasm after subarachnoid hemorrhage[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(10):1692-1701.
- [9] Frijns CJ, Fijnheer R, Algra A, et al. Early circulating levels of endothelial cell activation markers in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: associations with cerebral ischaemic events and outcome[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77(1):77-83.

(收稿日期:2010-09-30)

Lipo PGE1在蛛网膜下腔出血中的应用

作者: [蔡德](#), [林晓航](#), [文立](#), [CAI De](#), [LIN Xiaohang](#), [WEN Li](#)
作者单位: [蔡德, CAI De \(广东医学院附属医院药学部, 广东湛江, 524001\)](#), [林晓航, LIN Xiaohang \(宁夏回族自治区人民医院药剂科, 宁夏银川, 750021\)](#), [文立, WEN Li \(海南省人民医院神经外科, 海南海口, 570311\)](#)
刊名: [中国当代医药](#)
英文刊名: [CHINA MODERN MEDICINE](#)
年, 卷(期): 2010, 17 (34)

参考文献(9条)

1. [Frijns CJ;Fijnheer R;Algra A Early circulating levels of endothelial cell activation markers in aneurysmal subarachnoid haemorrhage:associations with cerebral ischaemic events and outcome](#)[外文期刊] 2006(01)
2. [Xie A;Aihara Y;Bouryi VA Novel mechanism of endothelin-1-induced vasospasm after subarachnoid hemorrhage](#)[外文期刊] 2007(10)
3. [Maier B;Lehnert M;Laurer HL Biphasic elevation in cerebrospinal fluid and plasma concentrations of endothelin 1 after traumatic brain injury in human patients](#) 2007(06)
4. [Kessler IM;Pacheco YG;Lozzi SP Endothelin-1 levels in plasma and cerebrospinal fluid of patients with cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage](#) 2005(Suppl 1)
5. [Suzuki K;Meguro K;Sakursi T Endothelin-1 concentration increases in the cerebrospinal fluid in cerebral vasospasm caused by subarachnoid hemorrhage](#)[外文期刊] 2000(02)
6. [叶跃红;李兴禄 血栓前状态实验室诊断指标研究](#)[期刊论文]-[重庆医学](#) 2005(03)
7. [Crowley RW;Medel R;Kassell NF New insights into the causes and therapy of cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage](#) 2008(5-6)
8. [Kolias AG;Sen J;Belli A Pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage:putative mechanisms and novel approaches](#) 2009(01)
9. [Lin CL;Jeng AY;Howng SL Endothelin and subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm: pathogenesis and treatment](#) 2004(13)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_jkr201034005.aspx