短篇论著

文章编号:1000-5404(2008)15-1487-02

盐酸法舒地尔对脑外伤后血浆内皮素变化的影响

王寿先 (山东省潍坊市人民医院潍坊脑科医院神经外科,山东 潍坊 261021)

摘 要:目的 观察盐酸法舒地尔对不同程度颅脑损伤后血浆内皮素(endothelin, ET)的活性变化的影响,探讨法舒地尔减轻颅脑损伤后继发性脑损害的可能性。方法 本组 50 例颅脑损伤均在伤后 24 h 内入院,重型颅脑损伤组 15 例:入院时 GCS≤8 分。轻中型颅脑损伤组 35 例:GCS>8 分。患者按随机数字表法分为治疗组和对照组各 25 例。手术患者术后、非手术患者伤后 48 h 开始给予盐酸法舒地尔注射液 30 mg/d,疗程 10 d,在给予盐酸法舒地尔注射液前、治疗后 10 d,对照组在治疗组对应时间采血,采用特异性放免法测定标本中 ET 的含量,所有病例临床随访 3 周,以治愈、残疾、死亡判断治疗结果。结果 本组患者经法舒地尔治疗后,轻中型颅脑损伤和重型颅脑损伤 ET 水平分别为(52.41±7.03)、(78.21±7.78)ng/L,与治疗前(78.51±8.77)、(107.33±10.29)ng/L 比较明显降低($P<0.05$)。治疗后随访,轻中型颅脑损伤治疗组预后明显改善,重型颅脑损伤预后改善不明显。结论 盐酸法舒地尔能够降低不同程度颅脑损伤血浆内皮素的活性,有利于改善脑缺血缺氧,但对重型颅脑损伤的临床预后作用有限。

关键词:法舒地尔;Rho 激酶;颅脑损伤;内皮素
中图法分类号:R969 文献标识码:A

颅脑损伤后血浆内皮素(endothelin, ET)含量的升高可引起一系列的病理反应,主要可引起脑血管收缩,加重脑缺血、缺氧,导致神经元损伤,最终使继发性脑损伤进一步恶化[1]。我们通过观察应用盐酸法舒地尔对不同程度颅脑损伤后血浆内皮素的活性变化,旨在探讨法舒地尔能否在颅脑损伤中降低 ET,以达到减轻继发性脑损伤,改善临床预后的目的。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 50 例本科自 2006 年 7 月至 2007 年 5 月收治的颅脑损伤患者,男性 32 例,女性 18 例。所有病例均在伤后 24 h 内入院,伤前无明确的心、肺、脑血管疾病。重型颅脑损伤组:入院时 GCS≤8 分。轻中型颅脑损伤组:GCS>8 分。采用随机数字表法将患者分为治疗组和对照组。治疗组 25 例,其中男性 17 例,女性 8 例,年龄 18~61(43.6±13.7)岁,轻中型颅脑损伤 17 例,重型颅脑损伤 8 例;CT 扫描或手术发现脑挫裂伤 12 侧,硬膜外血肿 3 例,硬膜下及脑内血肿 6 例,弥漫性脑肿胀 4 例,开颅血肿清除或去骨瓣减压术 13 例,非手术治疗 12 例。对照组 25 例,其中男性 15 例,女性 10 例,年龄 20~63(45.2±12.8)岁;包括轻中型颅脑损伤 18 例,重型颅脑损伤 7 例;CT 扫描或手术发现脑挫裂伤 14 侧,硬膜外血肿 3 例,硬膜下及脑内血肿 5 例,弥漫性脑肿胀 3 例,开颅血肿清除或去骨瓣减压术 11 例,非手术治疗 14 例。治疗组与对照组性别、年龄、病因、病情轻重等无显著性差异($P>0.05$)。

1.2 处理方法

治疗组术后除常规脱水降颅压、止血、抗炎及对症治疗外,手术患者术后、非手术患者伤后 48 h 开始给予盐酸法舒地尔注射液(天津红日药业股份有限公司生产,国药准字:20040356)30 mg 加入 0.9% 生理盐水 100 ml 中静滴,每次静滴时间为 30 min,疗程 10 d。对照组给仅予常规脱水降颅压、止血、抗炎及对症治疗。

1.3 标本采集及 ET 测定

患者在给予盐酸法舒地尔注射液前、治疗后 10 d 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。对照组在治疗组对应时间采血,采用特异性放免法视 I 定标本中 ET 的含量,ET 放免盒购自武汉博士德生物有限公司。

1.4 预后观察

所有病例临床随访 3 周,以治愈、残疾、死亡判断治疗结果。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 10.0 统计软件行 t 检验和 χ^2 检验。

2 结果

2.1 盐酸法舒地尔对脑外伤后血浆内皮素含量变化的影响

轻中型组脑外伤经盐酸法舒地尔治疗后血浆内皮素含量明显降低($P<0.05$)。重型组经盐酸法舒地尔治疗后血浆内皮素与治疗前比较也有显著降低($P<0.05$)。见表 1。

表 1 脑外伤后血浆内皮素含量变化(ng/L, $n=25$, $\bar{x}\pm s$)

组别	轻中型颅脑损伤		重型颅脑损伤	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	78.51±8.77	52.41±7.03[a]	107.33±10.29	78.21±7.78[a]
对照组	74.84±8.14	63.49±6.78	110.59±10.77	92.63±8.51

a:$P<0.05$,与治疗前比较

2.2 治疗结果与预后

轻中型组脑外伤经盐酸法舒地尔治疗后治愈例数明显较

作者简介:王寿先,男,山东省昌邑县人,副主任医师,主要从事严重颅脑损伤方面的研究。电话:(0536)8512025
收稿日期:2008-04-11;修回日期:2008-05-27

对照组增高($P<0.05$),残疾例数下降;重型组经盐酸法舒地尔治疗后生存质量没有明显改变($P>0.05$)。见表2。

表2 盐酸法舒地尔治疗结果与对照组比较

组别	n	轻中型颅脑损伤			重型颅脑损伤		
		治愈	残疾	死亡	治愈	残疾	死亡
治疗组	25	15[a]	2[a]	0	3	3	2
对照组	25	12	5	1	3	3	1
合计	50	27	7	1	6	6	3

a:$P<0.05$,与对照组比较

3 讨论

内皮素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[1]。研究表明,颅脑外伤后由于缺血缺氧,诱导激活前ET-1基因,使ET-1产生和释放增加,导致脑血管痉挛,进而加重脑缺血缺氧[2]。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,参与颅脑外伤后继发性脑损害的形成和发展。可见ET是颅脑外伤后加重脑继发性损害的重要因素。因此,降低血管内皮素含量有可能改善脑外伤后继发性损害,有利于患者的恢复。法舒地尔是一种新型、高效的血管扩张药,可以有效缓解脑血管痉挛,改善蛛网膜下腔出血(SAH)患者的预后。近年来,关于其药理作用及临床应用的研究不断深入,并取得了大量成果。法舒地尔通过抑制多种蛋白激酶发挥作用,如Rho激酶、肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase,MLCK)、蛋白激酶等。本组患者经法舒地尔治疗后各型颅脑损伤ET水平明显降低,与对照组比较有显著差异,表明法舒地尔能够通过缓解脑血管痉挛减轻颅脑外伤后继发性脑损害。

法舒地尔降低ET的可能机制是:①通过稳定血管内皮细胞功能,控制其凋亡,减少ET分泌。在小鼠的饮水中加入法舒地尔可以减少由血管紧张素Ⅱ诱导的载脂蛋白ApoE基因缺陷小鼠的腹主动脉瘤中局部浸润的Mac-3阳性的巨噬细胞,降低组织中基质金属蛋白酶和Caspase-3的活性[3]。而基质金属蛋白酶与血管内皮细胞的稳定有关,Caspase可激活特定信号系统,产生核皱缩,DNA片段形成等凋亡现象,最终控制着凋亡的发生、发展。可见法舒地尔通过拮抗巨噬细胞介导的血管炎症反应,可以抑制细胞凋亡和蛋白水解,稳定细胞结构,减轻组织的破坏。②抑制钙敏化效应,扩张血管,改善脑组织的缺血缺氧,减少血管内皮细胞合成和释放ET。在平滑肌的收缩过程中,肌球蛋白轻链(myosin light chain,MLC)的磷酸化水平是决定平滑肌收缩程度的一个重要因素。有作者报道法舒地尔的羟化活性代谢产物羟基法舒地尔可在1 nmol/L内皮素-1(ET-1)和20 mmol/L KCl预处理的完整兔基底动脉中引起浓度依赖性的伴有MLC去磷酸化的动脉舒张,而对细胞内的Ca^{2+}浓度没有明显的影响;对于剥除内膜的基底动脉,羟基法舒地尔可抑制由ET-1、硫代三磷酸核苷或Rho激酶催化亚基所诱导的血管收缩[4]。可见,法舒地尔通过解除Rho激酶对肌球蛋白轻链磷酸脂酶的抑制作用,可以拮抗多种物质诱导的血管收缩,有效扩张血管。③增加内皮型一氧化氮合成酶(eNOS)的表达,促进一氧化氮(NO)生成,改善ET/NO平衡。Rikitake等[5]的实验证实,法舒地尔可以增加eNOS的mRNA和蛋白质的表达,提高eNOS的活性及NO的产量;将法舒地尔应用于小鼠的脑梗死模型,可以增加脑组织的血流量,缩小梗死面积,改善神经功能评分;但是在eNOS基因缺陷型小鼠中,法舒地尔并没有显示出以上的神经保护功能,说明法舒地尔的神经保护作用机制是增加eNOS的表达,促进内皮来源的NO生成。而NO与ET间存在反馈调节机制,ET产生后通过磷酸肌醇降解使L-精氨酸产生NO明显增多,进而抑制ET的产生,达到ET/NO的相对平衡,保护缺血的神经细胞。

本组随访结果表明,治疗组在轻中型脑外伤的生存质量优于对照组,但在重型脑外伤治疗组的预后并不比对照组更优,可能是重型颅脑损伤的病理因素更为复杂,仅仅通过降低ET还远远不足以阻止脑外伤后的继发性损害。此外,还有待于大宗病例的进一步观察。本研究结果初步提示,盐酸法舒地尔能够降低不同程度颅脑损伤血浆内皮素的活性,有利于改善脑缺血缺氧,但对重型颅脑损伤的临床预后作用有限,应与其他治疗相结合。

参考文献:

[1] Coimbra C,Wieloch T. Moderate hypothermia mitigates neuronal damage in the rat brain when initiated several hours following transient cerebral ischemia[J]. Acta Neuropathol,1994,87(4):325-331.

[2] 周 任,巩守平,吕 健,等.亚低温对鼠脑外伤后血浆内皮素含量变化的影响[J]. 陕西医学杂志,2002,31(8):677-678.

[3] Wang Y X,Martin-McNulty B,da-Cunha V,*et al*. Fasudil,a Rho-kinase inhibitor,attenuates angiotensin Ⅱ-induced abdominal aortic aneurysm in apolipoprotein E-deficient mice by inhibiting apoptosis and proteolysis[J]. Circulation,2005,111(17):2219-2226.

[4] Nakamura K,Nishimura J,Hirano K,*et al*. Hydroxyfasudil,an active metabolite of fasudil hydrochloride,relaxes the rabbit basilar artery by disinhibition of myosin light chain phosphatase[J]. J Cereb Blood Flow Metab,2001,21(7):876-885.

[5] Rikitake Y,Kim Y Y,Huang Z,*et al*. Inhibition of Rho kinase (ROCK) leads to increased cerebral blood flow and stroke protection [J]. Stroke,2005,36(10):2251-2257.

(编辑 汪勤俭)