DOI:10.16016/j.1000-5404.1998.04.019

兔颅脑损伤后内皮素与脑血流量的变化关系

沈光建* 邹咏文 许民辉 刘宝松** 徐有奇*** 杨恒文** （第三军医大学附属大坪医院神经外科）重庆，400042

提 要 **目的**：探讨兔颅脑损伤后内皮素(ET)与脑血流量(CBF)的变化关系。**方法**：利用BIM-Ⅱ型生物撞击机致伤中国大白兔额顶部制成的分级加速性颅脑损伤模型，分别采用放免法和氢清除法观察血、CSF、脑组织中ET与CBF的变化，并分析它们之间的相互关系。**结果**：伤后24 h内，血浆、CSF、不同部位脑组织中ET水平呈与伤情程度相一致的升高。其中，CSF、脑组织中ET的变化趋势一致，血浆中ET的变化较之滞后。不同部位CBF呈与伤情程度一致的下降。各部CBF与相应组别CSF中及相应组别相应部位脑组织中ET的变化呈显著负相关。**结论**：ET的异常分泌可能是颅脑损伤后脑缺血发生发展的原因之一。

关键词 颅脑损伤；内皮素；脑血流量
中图法分类号 R651.15

脑缺血是颅脑损伤后继发性脑损害的中心环节之一，其发生机制目前尚不完全清楚。内皮素(Edothelin, ET)是一种强烈的血管收缩物质，已经证实可通过引起病理性脑血管痉挛(Cerebral vasospasm, CVS)而导致脑缺血，但目前尚无直接证据表明其与颅脑损伤后脑缺血有关。本实验初步探讨颅脑损伤后ET与CBF的变化关系，旨在为颅脑损伤后脑缺血的防治提供一定实验依据。

1 材料与方法

1.1 动物的分组及致伤方法

健康成年中国大白兔95只，雌雄不拘，体重(2.8±0.4) kg。按致伤程度不同随机分为3组：轻伤组40只，重伤组45只，假伤对照组10只。动物麻醉、气管切开插管后，头不固定侧卧于固台上，用我院自行安装的BIM-Ⅱ型生物撞击机致伤其额顶部[1]。致伤条件：撞击幅度0.4 cm，撞击压力：轻伤组0.5 Mpa，重伤组0.7 Mpa(在此压力下2次锤撞击动物时的速度分别为5 m/s、8 m/s)。动物致伤后部分出现短暂呼吸停顿，立即给予机械辅助呼吸。假伤对照组动物行相同麻醉及手术处理，仅上机固定，但不致伤。所有死亡动物不列入指标观测。

1.2 指标的测定

1.2.1 ET的测定 分别于伤前、伤后30 min、2、8、24 h采静脉血(经股静脉)2 ml、CSF(经小脑延髓池)0.5 ml。部分动物在伤后同时相活杀后取大脑伤侧皮质、基底节、海马约0.1 g。标本的处理和ET的放免测定按使用说明书。ET放免药盒由解放军总医院东亚免疫技术研究所提供。脑组织蛋白测定采用考麦斯亮蓝法[2]。

1.2.2 CBF(Cerebral blood flow)的测定 时相同前。切开动物头皮，暴露前囟和人字缝。按Bruses图谱将头部固定于脑立体定向仪上，并确定大脑皮层、基底节(以尾核头部为代表)、海马坐标[3]。用快速锥子作颅骨钻孔。将氢敏感电极分别插入伤侧皮层、海马和基底节。按Pasztor方法[4]，测定并算出各部位CBF。各电极穿刺点均经病理证实。

1.3 数据处理

采用统计程序包处理数据，实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

脑组织中ET及CBF的变化详见表1、2。与脑组织中ET的变化相似，伤后血浆、脑脊液中ET水平也有显著升高，且重伤组较轻伤组更为明显。脑脊液中ET的变化趋势与脑组织一致，于伤后2 h达高峰，血浆中ET的变化较之滞后，于伤后8 h达峰值。同时相血浆与脑脊液中ET水平差异不显著。轻伤组和重伤组各部CBF与相应组别CSF中及相应组别相应部位脑组织中ET的变化呈显著负相关($P<0.05$或0.01)；在重伤组，各部CBF还与相应组别血中ET的变化呈显著负相关($P<0.05$)。

表1 伤后脑组织ET的变化 (ω_B/pg·mg^{-1}蛋白)($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

Tab 1 Changes of ET in brain tissues after injury (ω_B/pg·mg^{-1} protein)($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

Region	Group	Control	30 min	2 h	8 h	24 h
Cortex	Mild injury	52.80±27.80	95.50±43.60	102.64±74.24	78.50±46.24	78.12±57.84
	Severe injury		105.34±38.82★	153.10±56.64★★	123.35±59.18★	95.48±46.11
Basal ganglia	Mild injury	50.42±31.24	105.54±47.11★	136.70±40.90★★	80.34±44.77☆	71.54±43.61☆
	Severe injury		121.30±78.04★	170.08±71.11★★	148.54±52.40★★	125.08±41.30★★
Hippocampus	Mild injury	47.62±25.10	102.20±46.05★	129.88±41.97★★	89.64±47.56☆	73.50±39.50☆
	Severe injury		117.90±54.03★★	163.38±46.74★★	155.96±44.34★★	129.00±44.16★★

★：$P<0.05$，★★：$P<0.01$ *vs* control；☆：$P<0.05$ *vs* severe injury

* 沈光建，男，32岁，主治医师，讲师，硕士
** 野战外科研究所 *** 同位素室

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 2 伤后脑组织 CBF 的变化(q_v/ml · 100g^{-1} · min^{-1})($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

Tab 2 Changes of CBF after injury (q_v/ml · 100g^{-1} · min^{-1})($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

Region	Group	30 min	2 h	8 h	24 h
Cortex	Mild injury	48.58±14.78★ (63.98±15.54)	40.02±10.80☆★★ (64.48±21.38)	49.10±18.13☆ (64.60±17.99)	49.82±13.46 (62.66±13.53)
	Severe injury	38.72±11.80★★	24.84±7.75★★	27.34±7.99★★	36.84±11.79★★
Basal ganglia	Mild injury	47.78±10.68★ (62.84±14.45)	38.14±13.93☆★★ (61.92±20.09)	45.06±20.33☆★★ (62.20±15.41)	50.12±15.72☆ (61.72±22.12)
	Severe injury	38.36±11.16★★	21.08±4.84★★	23.70±4.84★★	29.62±10.35★★
Hippocampus	Mild injury	37.86±11.57★ (53.26±12.28)	31.84±8.99☆★★ (54.14±15.03)	38.68±13.13☆ (50.54±9.20)	40.74±10.64☆ (50.42±11.08)
	Severe injury	33.74±7.63★★	20.22±5.42★★	23.06±6.89★★	28.10±8.22★★

Parenthesis: control level in the same time and region; ★: $P<0.05$; ★★: $P<0.01$ *vs* control; ☆: $P<0.05$ *vs* severe injury

3 讨论

颅脑损伤后继发性脑损害是影响伤者预后的重要因素，其发生的根本原因之一在于脑缺血[5,6]。因此，有效地防治颅脑损伤后脑缺血将有益于降低颅脑损伤的残亡率。颅脑损伤后脑缺血的原因还不完全清楚，一般认为与全身缺血缺氧、局部脑血管受压等因素有关。进一步研究发现，与相同体积的硬膜外血肿相比，硬膜下血肿使 CBF 下降更为明显，提示硬膜下积血中的一些血管活性物质参与了脑循环障碍的发生[1]。这可能是颅脑损伤后脑缺血发生的另一原因。

近年来，有报道颅脑损伤后有 ET 的异常分泌。本结果表明，伤后 24 h 内，CSF、脑组织及血中 ET 水平有与伤情程度相一致的升高，进一步证实了上述结论。同时，本实验还发现，脑组织和 CSF 中 ET 的变化趋势一致，提示两者具有同源性。血浆中 ET 的变化滞后之，其原因还不清楚，可能是在创伤使血管内皮细胞释放内皮素增加的基础上并有下列因素引起：①CSF、脑组织中 ET 经破坏的血脑脊液或/和血脑屏障入血。②逐步发生的脑水肿使脑血管受压，致血流对血管壁的剪力牵张减弱及缺氧，从而引起血管内皮细胞释放内皮素进一步增加[7]。

实验还观察到，颅脑损伤后 CBF 呈与伤情程度相一致的下降，与 CSF、脑组织中 ET 的变化在时间过程上一致并呈显著负相关，提示 CSF、脑组织中 ET 异常分泌的病理意义之一可能在于导致局部脑缺血，但具体环节仍不太清楚。已知 ET 是迄今所知作用最强、持续最久的血管收缩肽，可与血管平滑肌膜上特异性受体结合而引起血管平滑肌收缩，并且脑动脉对 ET 的缩血管特性也高度敏感[8,9]。因此，CSF、脑组织中异常分泌的 ET 有可能通过引起局部脑微血管或颅内大血管收缩致局部脑缺血。血浆中 ET 水平尽管也有显著升高，但在时相上滞后于 CBF 的下降，说明血浆中 ET 的改变在这一过程中并不占主导地位，可能的原因是血脑屏障在一定程度上阻碍了 ET 与其受体的结合，从而限制了 ET 作用的发挥。重伤组各部 CBF 与相应组别血浆中 ET 的变化呈显著负相关为其佐证，因为随着伤情加重，血脑屏障开放程度也愈大。

参考文献

1 孙立英，王正国. BIM-Ⅰ型及 BIM-Ⅱ型卧式生物撞击机的研制. 中华创伤杂志，1993；9(2)：114

2 Marion M B. A rapid and sensitive method for the quantation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-Dye-binding. Anal Biochem，1976；72(3)：248

3 范世藩，江振裕译. 电生理学方法. 上海：上海科学技术出版社，1963：348～358

4 Pasztor B E，Symon L，Dorsch N E W *et al*. The hydrogen clearance method in assessment of flow in cortex，white matter and deep nuclei of baboons. Stroke，1973；4(4)：556

5 Miller J D. Relevance of primary and secondary brain damage for outcome of head injury. In Baethamn A，Go K G，Unterberg A eds. Mechanisms of secondary brain damage. New York：Plenum Press，1986：323～328

6 Bouma G J，Muizelaar J P，Stringer W A *et al*. Ultra-early evaluation of regional cerebral blood flow in severely head-injury patients using xenon-enhanced computerized tomography. J Neurosurg，1992；77(9)：360

7 Ziv I，Fleminger G，Djialdetti R *et al*. Increased plasma endothelin-1 in acute ischemia stroke. Stroke，1992；23(7)：1014

8 Fukuda S，Taga K，Shimoji K *et al*. High sensitivity of porcine cerebral arteriae to endothelin. Experientia，1991；47(5)：476

9 Ide K，Yamakawa K，Nayugomi T *et al*. The role of endothelin in the pathogenesis of vasospasm following subarachoid haemorrhage. Neuro Res，1989；11(2)：101

（收稿：1997-12-18；修回：1998-04-12）

（编辑 汪勤俭）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

The relationship between endothelin and cerebral blood flow after head injury of rabbits

Shen Guangjian, Zhou Yongwen, Xu Minhui, Liu Baosong, Xu Youqi, Yang Hengwen (Department of Neurosurgery, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042)

Abstract Objective: To investigate the relationship between endothelin (ET) and cerebral blood flow (CBF) after head injury. Methods: Based on the model of the graded intensified head injury, developed by the BIM-Ⅱ bioimpactor striking the fronto-parital zone of the rabbits, the changes of ET in plasma, CSF, brain tissues of different regions, and CBF of the same brain regions were observed with RIA and hydrogen clearance methods respectively, and their relationship was analyzed. Results: During 24 h after injury, ET in plasma, CSF and brain tissues of different regions were increased consistently with injury severity. The changing tendencies of ET in CSF and brain tissues were the same. The changes of CBF was negatively correlated with those of ET in CSF and brain tissue of the same region in the same group. Conclusion: The increase of ET may be one of the main causes to result in brain ischemia and its development after head injury.

Key words head injury; endothelin; cerebral blood flow

一种治疗局限性粘液性水肿的新方法

A new method for treating localized myxedema

孟 萍* 张忠辉 张 平 (第三军医大学附属西南医院内分泌科) 重庆, 400038

自身免疫性甲状腺疾病患者约3%可并发局限性粘液性水肿(Localized myxedema),治疗这类水肿尚缺乏有效稳定的方法。近年我们使用利美达松局部注射治疗10例 Graves'病伴局限性粘液性水肿患者,疗效甚佳,随访1～3年均未复发,报告如下。

1 临床资料

10例 Graves'病患者,女性6例,男性4例;年龄48～62岁,确诊甲亢1～5年。TgAb 和 TmAb 均阳性或强阳性,伴发局限性粘液性水肿6月至3年。3例在甲亢治疗期间出现。全部患者同时伴有轻或中度浸润性突眼。皮肤病变全部为双侧,表现为下肢下端,尤其是胫前及足背广泛,界限不清,坚韧厚实的皮肤肿胀,其间有1个或数个斑块状或结节状突起,皮肤粗糙如桔皮,毛孔变粗,其中一女性患者因水肿3年,局部皮肤呈棕褐色改变,有痒感。2例行胫前病变皮肤组织活检,证实为局限性粘液性水肿。10例确诊甲亢后均在我院行正规抗甲状腺药物治疗,用利美达松治疗前,6例已减至维持量,其中4例维持量较大(他巴唑10 mg/d 或丙基硫氧嘧啶100 mg/d),继续减量则甲亢症状复发,4例在减量期。出现局限性粘液性水肿后酌情增加了甲状腺片的用量(40～60 mg/d)。其中1例曾先后3次住院,反复局部注射氢化考的松、透明质酸酶20余次,以减轻局部水肿,停止注射后,结节性肿胀又复原。

治疗方法:在继续使用抗甲状腺药物及甲状腺片的基础上,选用日本株式会社绿十字生产的缓释型氟美松制剂——利美达松(Limethason)注射剂4 mg,一次局部注射入结节部位,多个结节病变者间隔半月或一月可再行注射,病变广泛、局部症状明显、突眼明显者可同时静脉注射利美达松4 mg。用药半月后查尿17-OH、17-KS,治疗前后均查 TgAb 及 TmAb。

2 结果

6例皮损范围直径在5 cm～10 cm 内的患者,一次注射后,结节状病变变软、变小、逐渐消失,随访1～3年,未复发。3例双足背多结节患者于不同部位注射2次,每次间隔1月,注药部位结节消失。1例足背、胫前多个结节状肿胀,病程达3年的患者,分别在4个部位,每次间隔20天,连续用药4次(每次只注射一个部位,剂量4 mg),同时静脉注射利美达松4 mg 两次,4个月后,双下肢肿胀明显减轻,结节样病变变软、缩小,色素沉着减轻。两年后随访,局限性粘液性水肿完全消失,小剂量抗甲状腺药物治疗,病情稳定。

静脉注射利美达松的患者,突眼引起的流泪、畏光等症状减轻,其余无改变。

4例 TgAb 及 TmAb 转阴,其中1例为同时静脉用药者。6例仍为阳性。

尿17-OH、17-KS 在正常范围。

(下转328页)

* 孟 萍,女,36岁,副教授,硕士

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net