

- [22] Kuroda J, Kitazono T, Ago T. NAD(P)H oxidase p22phox C242T polymorphism and ischemic stroke in Japan: the Fukuoka Stroke Registry and the Hisayama study. *Eur J Neurol*, 2007, 14(10): 1091-1097.
- [23] Cai H, Duarte N, Wilcken DE, et al. NADPH oxidase p22phox C242T polymorphism and coronary artery disease in the Australian population. *Eur J Clin Invest*, 1999, 29(9): 744-748.
- [24] Cahilly C, Ballantyne CM, Lim DS, et al. A variant of p22 (phox), involved in generation of reactive oxygen species in the vessel wall is associated with progression of coronary atherosclerosis. *Circ Res*, 2000, 86(4): 391-395.
- [25] Kalinina N, Agrotis A, Tararak E, et al. Cytochrome b558-dependent NAD(P)H oxidase-phox units in smooth muscle and macrophages of atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(12): 2037-2043.
- [26] Castejon AM, Bracero J, Hoffmann IS, et al. NAD(P)H oxidase p22phox gene C242T polymorphism, nitric oxide production, salt sensitivity and cardiovascular risk factors in Hispanics. *J Hum Hypertens*, 2006, 20(10): 772-779.
- [27] Nakano T, Matsunaga S, Nagata A, et al. NAD(P)H oxidase p22phox Gene C242T polymorphism and lipoprotein oxidation. *Clin Chim Acta*, 2003, 335(1-2): 101-107.
- [28] Drummond Grant R, Selemidis Stavros, Griendling Kathy K, et al. Combating oxidative stress in vascular disease: NADPH oxidases as therapeutic targets. *Nature Rev drug disc*, 2011, 10(6): 453-471.
- [29] 赵建功,顾东风. p22phox 基因多态性与冠心病的关系研究进展. *中国医学科学院学报*, 2002, 24(1): 105-109.

## 蛛网膜下腔出血后脑基底动脉平滑肌细胞离子通道的变化

符永健<sup>1</sup> 综述 施贤清<sup>1</sup>,王迪芬<sup>2</sup> 审校

1. 贵州省人民医院重症医学科,贵州省贵阳市 550002

2. 贵阳医学院附属医院重症医学科,贵州省贵阳市 550004

**摘要:**脑血管痉挛(CVS)是蛛网膜下腔出血(SAH)的并发症之一,常导致患者不良预后。离子通道的异常变化与SAH后CVS有着密切的关系。研究表明,SAH后钾离子通道功能失调,进而引起脑血管平滑肌细胞膜电位去极化及引起钙离子通道开放概率增加,使钙离子内流增加,造成CVS。但离子通道与SAH后CVS的确切关系至今仍未完全阐明,特别是关于SAH后基底动脉平滑肌细胞内离子通道相关因素在CVS中的作用更是鲜有报导。故本文主要就SAH后基底动脉平滑肌细胞内离子通道相关因素在CVS中的作用进行综述。

**关键词:**蛛网膜下腔出血;脑血管痉挛;发病机制;离子通道

蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)已经给个人和社会带来了巨大影响,其30 d死亡率约50%,而且大多数幸存者留有不同程度的残疾<sup>[1]</sup>。SAH后CVS的发病率高达30%~90%,是导致患者高伤残率和高病死率的主要原因之一<sup>[2]</sup>。许多学者对SAH后脑血管痉挛(cerebral vasospasm, CVS)的发生机制进行大量研究,认为是诸多因素相互作用所致,但至今没完全明确。NO、内皮素、氧合血红蛋白<sup>[3]</sup>、免疫炎症反应、离子通道及离子浓

度<sup>[4-6]</sup>的改变等在发病机制中均有重要作用。离子通道是细胞膜上一种特殊整合蛋白,在脂质双分子层膜上构成高度选择性的亲水性孔道,允许适当大小和电荷离子以被动转运的方式通过。离子通道具有四大主要生理功能:①形成细胞生物电现象的基础;②介导兴奋-收缩耦联和兴奋分泌耦联;③参与细胞跨膜信号转导工程;④维持细胞正常形态和功能完整<sup>[7]</sup>。

### 1 钾离子通道(potassium channels)与CVS的关系

**基金项目:**贵州省科学技术基金项目(黔科合J字[2010]2155号)

**收稿日期:**2011-06-17; **修回日期:**2011-09-16

**作者简介:**符永健(1980-),男,住院医师,硕士在读,主要从事药物脑保护的研究。

**通讯作者:**施贤清(1974-),男,副主任医师,博士,硕士生导师,主要从事药物脑保护的研究。

钾通道在调节可兴奋细胞(如血管平滑肌细胞)膜电位( $E_m$ )和兴奋性及平滑肌舒缩活动中起重要作用<sup>[8,9]</sup>。血管平滑肌细胞中表达有四种不同类型的钾离子通道<sup>[9]</sup>:①电压门控型钾离子通道(voltage-gated potassium channels,  $K_v$ );②钙激活钾离子通道( $Ca^{2+}$ -activated potassium channels,  $KCa$ ),包括高、中、低电导钙激活钾通道( $BK_{Ca}$ 、 $IKCa$ 和 $SKCa$ );③ATP敏感性钾通道(ATP-sensitive potassium channels,  $KATP$ );④内向整流钾通道(inwardly rectifying potassium channels,  $K_{ir}$ )。

钾通道的激活是维持膜电位水平的主要决定因素,因此参与了血管张力的调节<sup>[8]</sup>。众多研究表明SAH后CVS是由于脑血管平滑肌收缩引起,血管平滑肌的收缩状态由膜电位变化来控制,而膜电位又是通过钾通道的电流来控制的。Ko等<sup>[10]</sup>通过研究发现了血管平滑肌细胞中四种主要的 $K^+$ 通道的基本性能、生理功能及病理学改变等。 $K_v$ 通道在血管平滑肌细胞膜去极化时开放。 $K^+$ 经过 $K_v$ 通道外流使细胞膜复极化到静息电位。而细胞内 $Ca^{2+}$ 浓度的变化和膜去极化刺激 $BK_{Ca}$ 通道在维持膜电位中起了重要的作用。 $KATP$ 通道是细胞新陈代谢和膜兴奋性发生联系的基础,阻滞 $KATP$ 通道将导致血管收缩和各种血管平滑肌去极化而 $KATP$ 通道激活剂克罗卡林(cromakalim)能有效的预防SAH后CVS<sup>[11]</sup>。在小动脉平滑肌中表达的 $K_{ir}$ 通道有助于维持静息膜电位和血管张力。 $K_{ir}$ 通道的激活将导致细胞外 $K^+$ 浓度上升,从而引起血管扩张。通过蛋白激酶C和蛋白激酶A的作用,各种钾通道分别对多种血管收缩剂和舒张剂刺激作出反应。如果 $K_v$ 、 $KATP$ 和 $K_{ir}$ 通道功能受损可能会导致血管收缩。

Jahromi等<sup>[12]</sup>通过狗枕大池二次注血模拟SAH引起的CVS模型,分别在SAH后4 d、7 d和21 d分离出狗基底动脉平滑肌细胞,通过膜片钳电生理技术发现:SAH后的各个时期 $BK_{Ca}$ 通道的电生理功能一直存在,相反 $K_v$ 通道的电生理功能在SAH后的各个时期都显著下降,且 $K_v$ 通道功能失调在SAH后7 d最为显著;研究还发现在SAH后21 d基底动脉痉挛状态已经比SAH后4 d及7 d有明显缓解,但是 $K_v$ 通道功能仍然没有改善。之前的研究已经证实<sup>[13]</sup>:在狗SAH模型中,发生痉挛的基底动脉平滑肌细胞内的 $K_v2.2$ 通道和 $BK_{Ca}$ 通道 $\beta1$ 亚基的功能显著下调( $K_v2.2$ 通道内的mRNA减少了65%,蛋白质减少了49%, $\beta1$ 亚基mRNA减少了53%),

$BK_{Ca}$ 通道 $\beta1$ 亚基蛋白质没有改变,而 $BK_{Ca}$ 通道 $\beta1$ 亚基的mRNA和 $K_v2.2$ 通道的mRNA的改变与CVS有着密切的关系; $Kir2.1$ 通道上调(mRNA增加了234%,蛋白质增加了350%); $BK_{Ca}$ 通道 $\alpha$ 亚基mRNA的表达水平没有明显改变。类似的研究还发现<sup>[14,15]</sup>:痉挛的基底动脉平滑肌中 $K_v2.1$ 和 $K_v2.2$ 下调、 $K_v2$ 电流密度减少了近一半,痉挛的基底动脉平滑肌去极化,钾电导在维持膜电位中的作用变弱,且阻滞对照组正常的基底动脉平滑肌 $K_v$ 通道电流可以模拟出像在痉挛的基底动脉平滑肌中观察到的去极化现象,膜去极化的程度与SAH后观察到的CVS程度一致;同时在正常和CVS的平滑肌细胞中 $BK_{Ca}$ 通道功能没有明显区别。

上述研究表明SAH后 $K_v$ 通道特别是 $K_v2$ 通道功能失调使膜电位改变(去极化)而引起脑血管张力增高在CVS中起了重要的作用,同时可能还有其他的因素缓解CVS。因为钾通道的亚型众多,在不同的组织表达不同的亚型,其功能可能各异,就是在同一组织不同的病理生理条件下同一种亚型的钾通道表达的水平及功能可能也不一样。Albarwani等<sup>[16]</sup>研究发现,在 $K_v1.1-1.6$ 中只有 $K_v1.1$ 和 $K_v1.5$ 蛋白在血管平滑肌中表达且由 $K_v1.1$ 和 $K_v1.5$ 亚基合成的四聚体是鼠脑血管平滑肌细胞生理性 $K^+$ 电流的分子基础,是控制静息膜电位和小血管口径的主要因素,特异性的 $K_v1$ 通道阻滞剂correlide(COR)使血管平滑肌细胞显著去极化及收缩反应且COR敏感性 $K^+$ 电流占全部外向 $K^+$ 电流的60%。最近在动脉平滑肌细胞中发现的KCNQ电压敏感性 $K^+$ 通道( $K_v7$ )有独特的调节膜电位的生理功能,Mani等<sup>[17]</sup>在研究中发现KCNQ五种亚型(KCNQ1-5)在鼠基底动脉平滑肌中全部表达,以电压依赖激活(缺乏失活)为基础的 $K_v7$ 通道电流被选择性 $K_v7$ 通道激活剂氟吡汀(flupirtine)增强却被 $K_v7$ 通道选择性阻滞剂XE991抑制,XE991使基底动脉去极化和收缩,塞来昔布(celecoxib)不仅增强了 $K_v7$ 通道电流而且抑制了电压敏感性 $Ca^{2+}$ 电流,在致痉挛物导致动脉收缩之前给予塞来昔布或氟吡汀都比给予选择性L型 $Ca^{2+}$ 通道阻滞剂尼莫地平能更有效的扩张血管,说明 $K_v7$ 通道是基底动脉收缩状态的重要决定因素。使用氟吡汀和塞来昔布作为 $K_v7$ 通道靶向治疗可能为缓解有CVS病人的血管痉挛状态提供新的治疗策略<sup>[18]</sup>。

关于 $K_{ir}$ 通道在SAH后CVS中的作用目前也有

较有价值的成果。在狗的 SAH 模型中观察到痉挛的基底动脉中 Kir2.1 蛋白和 mRNA 表达较对照组显著增加,平均 Kir 电导也比对照组大,用 BaCl<sub>2</sub> 阻滞痉挛的平滑肌比阻滞正常的平滑肌 Kir2 能够引起更大的去极化及更严重的基底动脉平滑肌收缩,这些表明 SAH 后 Kir2 表达的增加有利于 CVS 的缓解<sup>[13, 19]</sup>。

## 2 钙离子通道(calcium ion channels)与 CVS 的关系

### 2.1 钙离子通道

钙离子通道是细胞外 Ca<sup>2+</sup> 流入细胞内的主要通道,通过调节细胞内钙离子浓度([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>)来调控血管平滑肌的收缩性能。钙通道分类:按钙离子浓度改变的方式分为两大类即外钙内流通道和内钙释放通过的钙通道。

#### 2.1.1 细胞外钙内流通过的钙通道

2.1.1.1 电压依赖性钙通道(voltage-dependent calcium channels, VDCCs) 可随膜电位的改变而出现通道的开放、关闭或激活。按照激活域值的高低,又可分为:①高电压激活钙通道:包括 L、N、P/Q 及 R 型 Ca<sup>2+</sup> 通道,其膜电位低(阈值高),激活前膜需要去极化。②低电压激活钙通道:即 T 型 Ca<sup>2+</sup> 通道,在高膜电位(低阈值)下激活和失活。

2.1.1.2 受体操纵性钙通道(receptor operated calcium channel, ROCC) 亦称配体门控钙通道,对相应的配体敏感。当配体与受体结合,受体构型改变,使 ROCC 开放。

2.1.1.3 钙库调控性钙通道(store-operated channel, SOC)。

2.1.2 内钙释放通过的钙通道 细胞内 Ca<sup>2+</sup> 主要储存在内质网(ER)或肌浆网(SR)中,ER 和 SR 又称为钙池。根据对三磷酸肌醇(IP<sub>3</sub>)敏感性的不同将细胞内的钙池分为 IP<sub>3</sub> 敏感钙池和 IP<sub>3</sub> 不敏感钙池,前者受 IP<sub>3</sub> 激活,后者受 ryanodine 激活,因此又把位于 ER/SR 膜上的这两种内钙释放通道分别称为三磷酸肌醇受体/钙通道(IP<sub>3</sub>R)和 ryanodine 受体/钙通道(RyR)。

### 2.2 钙离子通道与 CVS

血管平滑肌质膜上的离子通道在血管张力调节中起重要作用。目前证据表明在血管平滑肌细胞膜上除了表达 K<sup>+</sup> 通道外,还表达 1-2 型 VDCCs、SOC、牵拉-激活阳离子通道(SAC)等,这些通道都参与血管张力的调节<sup>[20]</sup>。

Ca<sup>2+</sup> 经 VDCCs 内流是调节血管平滑肌细胞内游离[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>和基底动脉平滑肌收缩性能的关键<sup>[5]</sup>。而膜电位不仅通过 VDCCs 调节 Ca<sup>2+</sup> 内流而且影响着细胞内钙库 Ca<sup>2+</sup> 的释放和 Ca<sup>2+</sup> 对血管收缩的敏感性。通过控制 Ca<sup>2+</sup> 浓度和膜电位的变化,离子通道就参与了血管张力产生和调节的各个方面。SAH 后 K<sup>+</sup> 离子功能失调引起膜电位出现去极化,最终造成 L 型 VDCCs 开放机率增加、R 型 VDCCs 在血管平滑肌细胞上出现及 Ca<sup>2+</sup> 通道状态改变而引起细胞外 Ca<sup>2+</sup> 内流增加,启动血管平滑肌的收缩机制使血管收缩引起 CVS。Koide 等<sup>[21]</sup>发现与正常的脑血管相比,SAH 后的脑血管壁内[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>和血管张力水平显著升高,L 型 VDCCs 阻滞剂硝苯地平使 SAH 组和正常组脑血管壁内[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>和血管张力都降低,表明 SAH 后 VDCCs 活性增高。同时测得 SAH 后血管平滑肌细胞膜电位出现明显去极化,而且 SAH 组的血管平滑肌细胞内钙火花(Ca<sup>2+</sup> spark)频率减少约 50%,所有这些表明 SAH 后大脑动脉平滑肌细胞内钙火花的频率减少造成 BK<sub>Ca</sub> 通道活性降低,引起膜电位去极化、VDCCs 活性升高、细胞内[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>升高和血管收缩。这可能导致了 SAH 病人脑缺血和神经功能障碍。Jewell 等<sup>[22]</sup>研究脑动脉瘤破裂出血后氧化血红蛋白(HbO<sub>2</sub>)引起脑血管平滑肌收缩对细胞内钙火花释放影响时发现,在血管平滑肌接触 HbO<sub>2</sub> 15 min 后钙火花释放频率也大约减少了 50%,而合用自由基清除剂超氧化物歧化酶和过氧化氢酶能够预防 HbO<sub>2</sub> 引起的钙火花释放频率的减少,使用 L 型 VDCCs 阻滞剂地尔硫卓能够逆转 HbO<sub>2</sub> 引起的血管收缩,肌浆网 RyR 通道阻滞剂 Ryanodine 缓解血管的收缩,这些表明 SAH 后血性脑脊液可能抑制肌浆网钙火花释放,导致 BK<sub>Ca</sub> 通道活性降低、膜电位去极化,经 VDCCs 内流 Ca<sup>2+</sup> 增多从而引起脑血管收缩。Ishiguro 等<sup>[23]</sup>发现:HbO<sub>2</sub> 急性暴露(10 min)于大脑动脉周围时造成其收缩和 K<sub>v</sub> 电流抑制,且持续 5 d 接触 HbO<sub>2</sub> 则与 VDCCs 表达增强有关。

Ishiguro 等<sup>[24]</sup>在之前的研究中发现:SAH 后 CVS 的平滑肌中不仅表达 L 型 VDCC,还表达在健康兔子血管平滑肌上没有的 R 型 VDCC,且发现 Ca<sup>2+</sup> 经 R 型 VDCC 内流增强的证据,他们发现 L 型 VDCC 阻滞剂能够消除健康动物脑血管平滑肌的收缩和阻止 VDCC 电流,但在 SAH 后 5 d 的兔子模型中,脑血管平滑肌的收缩和 VDCC 电流增强且对 L 型 VDCC 阻滞剂有部分抵抗,但是 R 型 VDCC 阻滞剂 SNX-482

却能够缓解脑血管痉挛和降低膜电流。Link 等<sup>[25]</sup>的研究同样支持了 Ishiguro 等的发现,与在无 HbO<sub>2</sub> 的培养基中培养的脑动脉相比,在有 HbO<sub>2</sub> 的培养基中培养的脑动脉对地尔硫卓的敏感性下降和有部分抵抗,而 SNX-482 能够扩张后者却不能扩张前者,他们通过逆转录-聚合酶链反应发现后者既表达 L 型 VDCC 又表达 R 型 VDCC,而前者仅表达 L 型 VDCC。因此可以认为 SAH 后血管平滑肌上 R 型 VDCC 的出现可能促进 CVS,可能为临床上治疗 SAH 后神经功能障碍提供了新的靶点。

Nikitina 等<sup>[6]</sup>在狗 SAH 后基底动脉的研究中也有类似发现,在痉挛的血管中高电压激活钙通道电流显著减少而低电压激活钙通道电流却增加,组成 T 型钙通道的 Ca(v)3.1 和 Ca(v)3.3 $\alpha$ 1 亚基蛋白、R 型钙通道的 Ca(v)2.3 $\alpha$ 1 亚基蛋白增加,但是组成 L 型钙通道的 Ca(v)1.2 和 Ca(v)1.3 $\alpha$ 1 亚基蛋白却减少了;尼莫地平的临床治疗效果有限,他们认为可能是剂量不足或者尼莫地平对其它靶点细胞有影响造成,或者除了 L 型钙通道外可能还有其它机制参与血管痉挛的调节。如 SAH 后 Ca<sup>2+</sup> spark 的减少使 BK<sub>Ca</sub> 通道调节脑血管张力的能力降低<sup>[1]</sup>。

### 3 结语

综上所述,离子通道因素在 CVS 的发病机制中起着重要作用。总得来说,SAH 后 K<sup>+</sup> 通道功能失调引起脑血管平滑肌细胞膜电位去极化及引起 Ca<sup>2+</sup> 通道开放概率增加和 R 型 VDCC 在 SAH 的脑血管中的表达,使 Ca<sup>2+</sup> 内流增加,造成 CVS。同时,Ca<sup>2+</sup> 通道阻滞剂和 K<sup>+</sup> 通道开放剂在防治 CVS 中已经显示出独特的效应。因此清楚地阐明 Ca<sup>2+</sup>、K<sup>+</sup> 通道相关因素在 SAH 后 CVS 发生前、中、后的作用,并掌握其阻滞剂或开放剂在防治 CVS 时的最佳给药时机可能会成为今后研究的热点。

### 参 考 文 献

- [1] Koide M, Nystoriak MA, Krishnamoorthy G, et al. Reduced Ca<sup>2+</sup> spark activity after subarachnoid hemorrhage disables BK channel control of cerebral artery tone. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2011, 31(1): 3-16.
- [2] Crowley RW, Medel R, Kassell NF, et al. New insights into the causes and therapy of cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Drug Discov Today*, 2008, 13(5-6): 254-260.
- [3] Koide M, Penar PL, Tranmer BI, et al. Heparin-binding EGF-like growth factor mediates oxyhemoglobin-induced sup-

- pression of voltage-dependent potassium channels in rabbit cerebral artery myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293(3): 1750-1759.
- [4] Ishiguro M, Morielli AD, Zvarova K, et al. Oxyhemoglobin-induced suppression of voltage-dependent K<sup>+</sup> channels in cerebral arteries by enhanced tyrosine kinase activity. *Circ Res*, 2006, 99(11): 1252-1260.
- [5] Wellman GC. Ion channels and calcium signaling in cerebral arteries following subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res*, 2006, 28(7): 690-702.
- [6] Nikitina E, Kawashima A, Takahashi M, et al. Alteration in voltage-dependent calcium channels in dog basilar artery after subarachnoid hemorrhage. Laboratory investigation. *J Neurosurg*, 2010, 113(4): 870-880.
- [7] 杨宝峰. 离子通道药理学. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 8.
- [8] Sobey CG. Potassium Channel Function in Vascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21(1): 28-38.
- [9] Baranowska M, Kozłowska H, Korbut A, et al. Potassium channels in blood vessels: Their role in health and disease. *Postepy Hig Med Dosw*, 2007, 61: 596-605.
- [10] Ko EA, Han J, Jung ID, et al. Physiological roles of K<sup>+</sup> channels in vascular smooth muscle cells. *J Smooth Muscle Res*, 2008, 44(2): 65-81.
- [11] Omeis I, Chen W, Jhanwar-Uniyal M, et al. Prevention of cerebral vasospasm by local delivery of cromakalim with a biodegradable controlled-release system in a rat model of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 2009, 110(5): 1015-1020.
- [12] Jahromi BS, Aihara Y, Ai J, et al. Temporal Profile of Potassium Channel Dysfunction in Cerebrovascular Smooth Muscle after Experimental Subarachnoid Haemorrhage. *Neurosci Lett*, 2008, 440(1): 81-86.
- [13] Aihara Y, Jahromi BS, Yassari R, et al. Molecular profile of vascular ion channels after experimental subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2004, 24(1): 75-83.
- [14] Jahromi BS, Aihara Y, Ai J, et al. Voltage-gated K<sup>+</sup> channel dysfunction in myocytes from a dog model of subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2008, 28(4): 797-811.
- [15] Jahromi BS, Aihara Y, Ai J, et al. Preserved BK channel function in vasospastic myocytes from a dog model of subarachnoid hemorrhage. *J Vasc Res*, 2008, 45(5): 402-415.
- [16] Albarwani S, Nemetz LT, Madden JA, et al. Voltage-gated K<sup>+</sup> channels in rat small cerebral arteries: molecular identity of the functional channels. *J Physiol*, 2003, 551(3): 751-763.
- [17] Mani BK, Byron KL. Vascular KCNQ channels in humans: the sub-threshold brake that regulates vascular tone? *Br J Phar-*

- macol, 2011, 162(1): 38-41.
- [18] Mani BK, Brueggemann LI, Cribbs LL, et al. Activation of vascular KCNQ (K(v)7) potassium channels reverses spasmogen-induced constrictor responses in rat basilar artery. *Br J Pharmacol*, 2011, Feb 16.
- [19] Weyer GW, Jahromi BS, Aihara Y, et al. Expression and function of inwardly rectifying potassium channels after experimental subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006, 26(3): 382-391.
- [20] Jackson WF. Ion Channels and Vascular Tone. *Hypertension*, 2000, 35(2): 173-178.
- [21] Koide M, Nystoriak MA, Brayden JE, et al. Impact of subarachnoid hemorrhage on local and global calcium signaling in cerebral artery myocytes. *Acta Neurochir Suppl*, 2011, 110(1): 145-150.
- [22] Jewell RP, Saundry CM, Bonev AD, et al. Inhibition of  $Ca^{++}$  sparks by oxyhemoglobin in rabbit cerebral arteries. *J Neurosurg*, 2004, 100(2): 295-302.
- [23] Ishiguro M, Murakami K, Link T, et al. Acute and chronic effects of oxyhemoglobin on voltage-dependent ion channels in cerebral arteries. *Acta Neurochir Suppl*, 2008, 104(4): 99-102.
- [24] Ishiguro M, Wellman TL, Honda A, et al. Emergence of a R-Type  $Ca^{2+}$  Channel (CaV 2.3) Contributesto Cerebral Artery Constriction after Subarachnoid Hemorrhage. *Circ Res*, 2005, 96(4): 419-426.
- [25] Link TE, Murakami K, Beem-Miller M, et al. Oxyhemoglobin-induced expression of R-type  $Ca^{2+}$  channels in cerebral arteries. *Stroke*, 2008, 39(7): 2122-2128.

## 神经源性直立性低血压的研究进展

蒋莹 综述 李长清 审校

重庆医科大学附属第二医院神经内科,重庆市 400010

**摘要:**大约30%的60岁以上老年人存在直立性低血压(OH),全身乏力、疲倦、焦虑、眩晕、恶心、晕厥等是其常见表现。米多君是唯一通过随机对照临床试验证实的治疗OH有效药物,但因为易引起卧位高血压限制了其使用。吡啶斯的明有望成为改善OH症状而不影响卧位高血压的药物,去氨加压素、红细胞生成素、屈昔多巴、育亨宾、吡啶美辛、生长抑素、双氢麦角胺、胃复安、多潘立酮等对直立性低血压可能有效,临床研究结果尚未一致。

**关键词:**直立性低血压;米多君;吡啶斯的明

直立性低血压(orthostatic hypotension, OH)被定义为患者由平卧位改为站立位3 min内,动脉收缩压(systolic blood pressure, SBP)下降 $\geq 20$  mmHg(2.7 kPa)或舒张压(diastolic blood pressure, DBP)下降 $\geq 10$  mmHg(1.3 kPa),同时伴有脑灌注不足的症状<sup>[1]</sup>。OH不仅表现为头晕或晕厥,还与患者骨折、心肌梗死、心脑血管病死亡密切相关<sup>[2]</sup>,近年逐渐受到临床医生重视。本文综述了近年OH基础和临床研究进展。

### 1 病因与分类

引起OH的原因比较复杂(见表1),根据病因OH可分为原发性神经源性OH、继发性神经源性OH和非神经源性OH<sup>[3]</sup>。原发性神经源性OH是一组

原因未明的周围交感神经或中枢神经系统变性病变引起,20%~50%的帕金森病患者因OH而影响活动和生活质量<sup>[4]</sup>。一项收集了10个国家19个中心437名多系统萎缩症(MSA)患者的研究发现,约有50%的患者直立位血压下降 $> 30/15$  mmHg,75%的患者存在症状性OH<sup>[5]</sup>。继发性神经源性OH见于糖尿病等各种原因引起的自主神经功能衰竭。有效血容量不足、药物副作用等为非神经源性OH的常见原因,有时患者的OH可由两种或多种原因共同引起。

根据体位变化后OH出现的时间,OH可分为早发性OH、普通OH和迟发性OH。早发性OH指站立后血压迅速下降 $> 40$  mmHg,随即自行恢复正常,低

收稿日期:2011-06-21;修回日期:2011-09-19

作者简介:蒋莹(1985-),女,在读硕士研究生。

通讯作者:李长清(1965-),男,教授,博士研究生导师,主要从事脑血管病防治和自主神经功能等研究。E-mail:licq9217@163.com。