



·论著·

神经介入血管内栓塞术中天麻素注射液联合阿加曲班对血清SOD、ET-1、S100的影响

艾鑫, 刘翠

陕西省延安大学附属医院神经外科, 陕西 延安 716000

摘要:目的 分析神经介入血管内栓塞术中天麻素注射液联合阿加曲班对血清超氧化物歧化酶(SOD)、内皮素血管肽-1(ET-1)、S100蛋白表达水平的影响。方法 选取该院2018年8月—2019年12月行神经介入血管内栓塞术的患者60例作为研究对象。随机分为2组,对照组30例,采用常规治疗+阿加曲班,观察组30例,在对照组基础加用天麻素注射液。分析两组治疗前后血清SOD、ET-1和S100蛋白表达水平及并发症发生情况。结果 两组治疗后血清SOD水平均升高($P<0.05$),ET-1、S100蛋白水平降低($P<0.05$),且观察组治疗后第1、3和7天血清SOD、ET-1和S100蛋白水平相比,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组脑血管痉挛发生率为3.33%,对照组为23.33%,两组相比,差异具有统计意义($P<0.05$);两组脑积水、电解质紊乱及脑梗死发生率相比,差异无统计意义($P>0.05$)。结论 天麻素注射液联合阿加曲班可能具有增强神经介入血管内栓塞术患者心脑血管抗氧化能力、改善持续性细胞凋亡、保护血管内皮、降低术后血管痉挛发生率的作用。[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(4): 366-369.]

关键词:神经介入血管内栓塞术;天麻素注射液;阿加曲班;超氧化物歧化酶;内皮素血管肽-1

中图分类号:R743

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.04.009

Analysis of the effect of gatrodin injection combined with argatroban on serum SOD, ET-1 and S100 during neurovascular interventional embolization

AI Xin, LIU Cui

Department of Neurosurgery of Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, Shanxi Province

Corresponding author: LIU Cui, Email: 29569618@qq.com

Abstract: Objective To analyze the expression of serum superoxide dismutase (SOD), endothelin-1 (ET-1) and S100 protein in gatrodin injection combined with argatroban during neural interventional endovascular embolization level of influence. **Methods** Sixty patients who underwent interventional neurovascular embolization in our hospital from August 2018 to December 2019 were selected as the research object. Randomly divided into two groups, 30 cases in the control group, using conventional treatment + argatroban, 30 cases in the observation group, plus gatrodin injection based on the control group. Statistical analysis of the serum SOD, ET-1 and S100 protein expression data before and after treatment and the incidence of complications in the two groups. **Results** Serum SOD levels were significantly increased after treatment in the two groups ($P<0.05$), and ET-1 and S100 protein levels were significantly reduced ($P<0.05$). In addition, the observation group's serum SOD, ET-1 and S100 levels 1d, 3d and 7 d after treatment The difference in protein level is also statistically significant ($P<0.05$). The incidence of cerebral vasospasm in the observation group was 3.33%, which was significantly lower than 23.33% in the control group. The difference was statistically significant ($P<0.05$); the observation group was 6.67% and 6.67% of hydrocephalus, electrolyte imbalance and cerebral infarction, respectively And 3.33%, lower than the 16.67%, 13.33% and 10.00% of the control group, the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusions**

收稿日期:2020-12-02;修回日期:2021-07-29

作者简介:艾鑫(1980—)男,副主任医师,研究方向:脑出血,颅骨损伤。

通信作者:刘翠(1983—)女,主管护理师,Email:29569618@qq.com。

Gastrodin injection combined with argatroban can enhance the cardiovascular and cerebrovascular antioxidant capacity of patients, improve persistent cell apoptosis, protect vascular endothelium, and effectively reduce the incidence of postoperative vasospasm. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(4): 366–369.]

Keywords: neurovascular embolization; gastrodin injection; argatroban; superoxide dismutase; endothelin-1

颅内血管疾病是导致自发性蛛网膜下腔出血、脑水肿等的重要原因,中老年群体发病率较高,神经介入血管内栓塞术是此病重要的治疗手段^[1-4]。它创伤小、精度高,但难以避免穿刺部位血肿及脑血管痉挛等并发症^[5-6],需要药物加以辅助治疗。临床研究表明^[7-8],阿加曲班对脑血管血流动力学及内皮功能有改善作用,天麻素注射液对心脑血管有保护作用。目前,临床没有天麻素注射液联合阿加曲班应用于神经介入血管内栓塞术后治疗的研究。为了探讨神经介入血管内栓塞术中天麻素注射液联合阿加曲班对血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、内皮素血管肽-1(endothelin-1, ET-1)、S100蛋白表达水平的影响,本研究对60例行神经介入血管内栓塞术患者进行了分组试验,结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院2018年8月—2019年12月行神经介入血管内栓塞术患者60例作为研究对象。男性37例,女性23例;年龄52~78岁,平均(63.35±14.74)岁;手术类型:全脑血管造影术39例,动脉瘤栓塞术10例,动静脉畸形栓塞术6例,支架置入术3例,动脉取栓术2例。病例纳入标准:①无手术、麻醉禁忌证;②无既往颅内手术史。病例排除标准:①凝血功能障碍者;②合并心、肝、肾功能不全或严重基础性疾病者;③年龄>90岁者。按随机数字表法分为两组,观察组30例,对照组30例,本研究经医院医学伦理委员会审核批准,所有患者均签署研究知情同意书。

1.2 方法

对照组:予以常规治疗+阿加曲班。方法为:①常规治疗:包括止血、吸氧、降颅内压、脱水、改善脑循环及保护神经等;②阿加曲班:第1~2天:阿加曲班60 mg加入0.9%氯化钠注射液500 mL静脉滴注24 h;第3~5天:阿加曲班10 mg加入0.9%氯化钠注射液100 mL静脉滴注3 h,2次/d。第6~7天:阿加曲班10 mg加入0.9%氯化钠注射液100 mL静脉滴注3 h,1次/d。

观察组:在对照组疗法基础上加用天麻素注射液,具体方法为:天麻素注射液600 mg加入5%葡萄糖注射液250 mL,静脉滴注24 h,连续使用7 d。

1.3 观察指标

于治疗前、治疗后第1、3和7天采集静脉血,离心后取上清液贮藏于-80℃冰箱中待检。①血清SOD检测:采用黄嘌呤氧化酶法,所有操作严格按照试剂盒说明书进

行;②ET-1检测:采用放射免疫法,所有操作严格按照试剂盒说明书进行;③S100蛋白检测:采用双抗体夹心ELISA法,所有操作严格按照试剂盒说明书进行;④并发症:包括脑血管痉挛、脑积水、电解质紊乱及脑梗死。

1.4 统计学方法

使用SPSS 22.0软件进行数据分析,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验或方差分析;计数资料采用例(%)表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

两组的性别、年龄和手术类型比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。

表1 两组一般临床资料对比 ($n=30$)

项目	观察组	对照组	χ^2/t 值	P 值
性别 例				
男	20(66.67)	17(56.67)	0.146	0.773
女	10(33.33)	13(43.33)		
年龄/岁	64.15±15.34	63.21±14.96	0.075	0.835
手术类型 例				
全脑血管造影术	19(63.33)	20(66.67)	0.203	0.791
动脉瘤栓塞术	6(20.00)	4(13.33)		
动静脉畸形栓塞术	2(6.67)	4(13.33)		
支架置入术	2(6.67)	1(3.33)		
动脉取栓术	1(3.33)	1(3.33)		

2.2 血清SOD、ET-1和S100蛋白水平

观察组与对照组治疗不同时间点的血清SOD、ET-1及S100蛋白水平比较,采用重复测量数据的方差分析,结果:①不同时间点的血清SOD、ET-1和S100水平比较有差异($F=31.145、28.541、44.780$,均 $P=0.000$),且时间因素与分组因素无交互作用;②组间血清SOD、ET-1和S100水平有差异($F=4.158、4.016、4.971$, $P=0.031、0.035、0.014$);③两组血清SOD、ET-1和S100水平变化趋势有差异($F=11.560、9.316、10.097$, $P=0.001、0.011、0.004$),血清SOD水平随治疗时间变化逐渐增高,血清ET-1和S100水平随治疗时间变化逐渐降低,观察组血清SOD水平增高趋势优于对照组。由于不同组与不同时间上的差异均有统计学意义,可进一步进行两两比较,结果显示两组治疗后第1天、第3天及第7天的血清SOD、ET-1和S100水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表2~4。

表2 两组治疗前后血清SOD水平对比

组别	例数	治疗前	治疗后第1天	治疗后第3天	治疗后第7天
观察组	30	69.18±9.44	79.13±10.73	91.38±16.23	111.55±19.47
对照组	30	70.26±10.51	74.37±11.35	80.57±12.57	86.81±13.75

表3 两组治疗前后ET-1水平对比

组别	例数	治疗前	治疗后第1天	治疗后第3天	治疗后第7天
观察组	30	0.42±0.14	0.35±0.15	0.16±0.21	0.13±0.11
对照组	30	0.43±0.13	0.38±0.14	0.31±0.35	0.25±0.21

表4 两组治疗前后血清S100蛋白水平对比

组别	例数	治疗前	治疗后第1天	治疗后第3天	治疗后第7天
观察组	30	1.83±0.29	1.32±0.23	0.93±0.17	0.44±0.14
对照组	30	1.77±0.31	1.55±0.25	1.21±0.22	0.91±0.19

2.3 并发症

两组脑血管痉挛发生率比较,差异有统计意义($P<0.05$);两组脑积水、电解质紊乱及脑梗死发生率比较,差异无统计意义($P>0.05$)。见表5。

表5 两组并发症发生率对比

组别	例数	脑血管痉挛	脑积水	电解质紊乱	脑梗死
观察组	30	1(3.33)	2(6.67)	2(6.67)	1(3.33)
对照组	30	7(23.33)	5(16.67)	4(13.33)	3(10.00)
χ^2 值		4.002	1.154	0.607	0.938
P 值		0.045	0.283	0.436	0.333

3 讨论

颅内动脉瘤出血发病率仅次于脑出血及脑梗死的脑血管病,70%患者死于再次破裂出血,目前最理想的治疗方式之一是神经介入血管栓塞术^[9-10]。但是,神经介入血管栓塞术中脑血管痉挛的发生率高达6%,而且因脑血管痉挛引发蛛网膜下腔出血致患者死亡的发生率约为50%~70%,严重影响着患者治疗效果及预后^[11-12]。SOD作为血液流变学的重要指标,是人体最重要的抗氧化酶之一,具有清除自由基,保护脑血管组织免受自由基及过氧化物损伤。SOD水平直接反映了机体对自由基的清除能力。大量自由基会破坏脑血管细胞及细胞膜组织上的不饱和脂肪酸,通过过氧化过程产生MDA,从而造成局部或大部脑血管组织损伤^[13]。ET-1能够有效反映血管内皮的功能。Aladag等^[14]研究证实,ET-1是目前已知作用最强、最持久的内源性血管收缩多肽,其通过激活Ca²⁺

通道促使Ca²⁺内流,进而促进血管平滑肌细胞进行有丝分裂,从而达成血管平滑肌细胞增生及迁移,能够强力促进血管平滑肌收缩,参与了多种脑血管病的发生发展过程。MUNAKATA等^[15]研究认为,蛛网膜下腔出血患者发生脑血管痉挛与ET-1水平显著升高有明显相关性。S100蛋白是用于评估脑损伤程度的重要血清学指标,是一种酸性钙结合蛋白,主要存于中枢神经系统星型胶质细胞和少突胶质细胞以及周围神经系统Schwann细胞中^[16-17]。在健康人群中,S100蛋白不能突破血脑屏障进入血液或脑脊液,因此健康人群的血清S100蛋白水平极低。一旦发生颅脑损伤,胶质细胞和Schwann细胞就会发生迟发型功能障碍或者持续性的细胞凋亡,从而导致S100蛋白向外溢出而导致血液中的S100蛋白持续升高。对于实施神经介入血管内栓塞术的患者而言,由于导丝、导管等介入工具对脑血管管壁的刺激,导致患者脑血管痉挛等继发性脑损伤,进一步的血脑屏障被破坏直接导致血清S100蛋白水平继发性升高。可见,尽管神经介入血管内栓塞术是微创手术,操作过程中也不可避免的刺激到脑血管管壁,提高了脑血管痉挛的发生风险,在血清学上表现为血清SOD水平降低及ET-1及S100蛋白水平升高。目前,如何降低脑血管痉挛发生是临床研究的重点,国内外也不断探索法舒地尔、阿加曲班等药物进行术后干预,但效果不甚理想^[18-19]。

本研究结果显示,相较于单纯使用阿加曲班治疗,其更能有效降低ET-1及S100蛋白水平,升高血清SOD水平,且脑血管痉挛发生率更低(3.33% vs 23.33%)。天麻素是天麻提取物,主要成分为对羟基苯甲醇- β -D-吡喃葡萄糖苷,其分子可以通过血液或脑脊液穿过血脑屏障于脑组织内部降解成天麻糖苷元,从而起到扩张大脑动脉、改善脑部血液循环、降低脑动脉血流阻力、增加脑血管供氧量及抑制氧自由基产生的作用,最终达成保护脑神经及血管内皮功能的功能^[20-21]。阿加曲班是一种左旋精氨酸衍生物,可以选择性地作用于各种炎症及血栓因子,从而起到抗凝的作用。就作用机制而言,首先,其可以与凝血酶催化位点进行可逆结合而抑制凝血酶的催化、诱导过程,从而抑制血小板凝聚、激活凝血因子,起抗凝血作用;其次,通过对凝血酶诱导白细胞趋化过程的抑制,降低或阻碍炎症黏附因子及细胞间黏附因子的表达,从而达到降低炎症反应的作用;第三,通过对血小板源生长因子及碱性成纤维细胞生长因子的抑制,降低脑血管平滑肌细胞的增殖,延缓动脉粥样硬化的进程,从而降低脑血管痉挛的发生^[22]。作为一种新型的凝血酶抑制剂,阿加曲班的抗凝作用比肝素或低分子肝素强,而且其对患者机体,尤其是脑血管及脑神经的损伤更小^[23],从而避免了动脉瘤再次破裂而引发再次栓塞。天麻素注射液联合阿加曲班,既发挥了天麻素舒张大脑动脉、抑制氧自由

基产生的作用,又能兼顾可逆性的发挥抗凝作用而不影响血小板数量与功能,减少神经介入血管内栓塞术操作所致的血清SOD、ET-1及S100蛋白表达失衡,从而降低了脑血管痉挛的发生率。

综上,天麻素注射液联合阿加曲班可能具有增强神经介入血管内栓塞术患者的心脑血管抗氧化能力、改善持续性细胞凋亡、保护血管内皮、降低术后血管痉挛发生率的作用,值得临床进一步研究推广。

参 考 文 献

- [1] JI SS, SHI XD, CHU XS, et al. Surgically clipping a posterolaterally projecting posterior communicating artery aneurysm with anterior petroclinoid fold fenestration[J]. *J Craniofac Surg*, 2017, 28(1): e47-e49.
- [2] ALMAGHRABI NA, ALMAGHRABI A, AL-MAGHRABI H. A unique case of benign intracranial hemangioma mimicking malignant transformation[J]. *Radiol Case Rep*, 2018, 13(5): 1058-1062.
- [3] MRAK G, NEMIR J, BRGIC K, et al. Cerebral bypass surgery for internal carotid artery occlusion, complex supraclinoid carotid artery aneurysm, and tumors: a report of four cases[J]. *Asian J Neurosurg*, 2018, 13(3): 938-942.
- [4] SUN J, SUN CK, SUN CK. Repeated plastic stentings of common hepatic duct for portal vein aneurysm compression in a patient unsuitable for surgery[J]. *Case Rep Gastroenterol*, 2018, 12(3): 570-577.
- [5] 苏优勒, 张占普, 窦长武, 等. 血管内介入栓塞与开颅手术夹闭治疗破裂颅内动脉瘤的疗效及安全性比较[J]. *疑难病杂志*, 2019, 18(5): 455-458, 463.
- [6] 王培成, 孙殿敬. 血管内介入栓塞治疗后交通动脉瘤合并眼神经麻痹的脑功能对照观察[J]. *中华生物医学工程杂志*, 2019, 25(6): 744-748.
- [7] 季晓宇, 常焕显. 阿加曲班对急性脑梗死病人脑血流动力学和血清ET、NO的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(20): 3057-3060.
- [8] 谭莉, 万芳超, 李鑫, 等. 天麻素注射液对神经介入血管内操作后患者血清一氧化氮、内皮素-1水平的影响[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2019, 27(8): 482-485.
- [9] LIJFTOGT N, KARTHAUS EG, VAHL A, et al. Failure to rescue - a closer look at mortality rates has no added value for hospital comparisons but is useful for team quality assessment in abdominal aortic aneurysm surgery in the Netherlands[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2018, 56(5): 652-661.
- [10] SHIKATA F, SHIMADA K, SATO H, et al. Potential influences of gut microbiota on the formation of intracranial aneurysm[J]. *Hypertension*, 2019, 73(2): 491-496.
- [11] 张小高, 李爱民. 后交通动脉瘤手术并发症相关危险因素分析[J]. *创伤与急危重病医学*, 2018, 6(4): 237-238.
- [12] TUREK G, LEWSZUK A, KOCHANOWICZ J, et al. Early outcomes and perioperative complications of endovascular embolization in patients with aneurysmal SAH[J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2016, 50(5): 342-348.
- [13] 张孟, 隋晓琳, 张春燕. 地黄导痰汤制剂对血管性痴呆患者血清NO、ET-1、SOD及MDA的影响[J]. *中医药导报*, 2017, 23(20): 87-89.
- [14] ALADAG MA, TURKOZ Y, PARLAKPINAR H, et al. Nebivolol attenuates cerebral vasospasm both by increasing endothelial nitric oxide and by decreasing oxidative stress in an experimental subarachnoid haemorrhage[J]. *Br J Neurosurg*, 2017, 31(4): 439-445.
- [15] MUNAKATA A, NARAOKA M, KATAGAI T, et al. Role of cyclooxygenase-2 in relation to nitric oxide and endothelin-1 on pathogenesis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rabbit[J]. *Transl Stroke Res*, 2016, 7(3): 220-227.
- [16] SODA KJ, SLICE DE, NAYLOR GJP. Artificial neural networks and geometric morphometric methods as a means for classification: a case-study using teeth from *Carcharhinus* sp. (*Carcharhinidae*)[J]. *J Morphol*, 2017, 278(1): 131-141.
- [17] 王彦阔. 老年后交通动脉瘤伴动眼神经麻痹患者血管内介入栓塞治疗对脑损伤及神经功能恢复的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(2): 401-403.
- [18] Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, et al. Endothelin[J]. *Pharmacol Rev*, 2016, 68(2): 357-418.
- [19] FINDLAY JM, NISAR J, DARSAT T. Cerebral vasospasm: a review[J]. *Can J Neurol Sci*, 2016, 43(1): 15-32.
- [20] ZHANG GJ, PAN QM, ZHANG YL, et al. Coumarinolignoids and taraxerane triterpenoids from *sapium discolor* and their inhibitory potential on microglial nitric oxide production[J]. *J Nat Prod*, 2018, 81(10): 2251-2258.
- [21] 袁波, 谭莉, 涂鄂文, 等. 天麻素注射液对减轻神经介入血管内操作血管痉挛的临床研究[J]. *中医药导报*, 2017, 23(8): 85-88.
- [22] 张亮, 程立, 刘桂花, 等. 阿加曲班治疗急性脑梗死对患者血管内皮功能Hcy及炎症状态的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(8): 17-19.
- [23] 王宇, 赵珊珊, 郑玉敏, 等. 红花黄色素联合阿加曲班治疗急性脑梗死的疗效及对血清IL8、ET-1、NO水平和血液流变学的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(1): 86-89.

责任编辑:王荣兵