

脊髓损伤后微循环的变化及微循环障碍的药物治疗进展

齐英娜, 王威, 吴鑫杰, 王延雷, 谭明生

(中日友好医院, 北京 100029)

摘要 脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)主要包括原发性损伤和继发性损伤, SCI后各种机制相互作用, 主要病理改变即为微循环障碍。血液流变学指标及血小板活化因子是SCI后主要发生变化的实验指标, 早期对其进行监测具有较高的临床价值。低分子肝素是急性SCI后预防深静脉血栓形成的常用西药, 但其应用目前尚未成为常规措施; 活血化瘀类及补气类中药可改善SCI后血液高凝状态, 但中药治疗SCI目前仍未解决诊疗规范化及疗效标准统一化等问题。本文就SCI后微循环的变化、SCI后微循环障碍的西药及中药治疗进展进行了综述。

关键词 脊髓损伤; 微循环; 药物疗法; 中药疗法; 血液流变学; 综述

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)主要包括原发性损伤和继发性损伤^[1]。原发性SCI多由跌倒及交通事故等引起, 损伤早期出现的病理改变一般不可逆转。继发性SCI是原发性SCI发生数小时后出现的继发性损害, 部分病理改变可以逆转, 与微循环机制、电解质机制、神经生化机制及细胞凋亡机制等密切相关^[2]。SCI后各种机制相互作用, 主要病理改变即为微循环障碍。目前SCI多采用手术方法治疗, 主要通过手术减压来消除外部因素对脊髓的持续性损害; 或采用药物治疗、细胞移植、基因治疗及高压氧吸入治疗, 保护残存的神经元细胞, 促进神经传导功能重建^[3-5]。SCI术前及术后1~2周, 血液多呈高凝状态^[6-7]。监测SCI后血液流变学指标及血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)的变化, 有较高的临床价值。本文就SCI后微循环的变化、SCI后微循环障碍的西药及中药治疗进展进行了综述。

1 SCI后微循环的变化

SCI后损伤区可见红细胞聚集、白细胞浸润及微血栓形成。血液流变学指标及PAF是SCI后主要发生变化的实验指标。血液流态、血细胞功能状态、血管壁状态及血管周围结构损伤, 均可相互作用引起微循环障碍。颈椎骨折或脱位后, 骨折块及血肿等压迫脊髓组织, 可使其严重变形, 导致脊髓血流减少甚至完全中断^[6,8]。SCI后脊髓出血、红细胞裂解, 可释放大量的氧合血红蛋白及含 Fe^{2+} 和 Cu^{2+} 化合物, 后者可

特异性催化脂质过氧化物分解, 从而引起自由基连锁反应^[9-10]。多种因素造成体内自由基生成过多, 超过内源性抗氧化系统如超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)及过氧化氢酶等的清除能力, 引起脂质过氧化反应及缺血再灌注。SCI后微血栓形成, 不仅与应激性激活凝血系统使血液处于高凝状态有关^[7,11], 也与血管内皮损伤有关^[12], 还与自由基引起微血管闭塞或痉挛从而导致延迟性缺血等有关^[13]。王钢等^[14]研究发现, SCI后不同剪切速率下全血黏度均明显升高, 红细胞聚集指数明显升高; 认为全血黏度是衡量血细胞和血浆在血管内产生的流动摩擦力或流动阻力的指标, 全血黏度增加则血液流动阻力增大。高切黏度与低切黏度分别相当于血液在体内大、小不同压差血管中的流动速度, 黏度增加则流动速度减慢。红细胞聚集指数可反映红细胞间结合在一起的能力, 是血液黏度的决定因素之一。红细胞变形能力是影响血液黏度和微循环有效灌注的重要因素。因此SCI后, 损伤区红细胞聚集, 全血黏度增加, 血液流动速度减慢, 血液呈高凝状态。徐春林等^[7]研究发现, SCI患者术前和术后1周、2周的血液呈高凝状态, 而后逐渐下降, 至术后4周时基本恢复正常, 而术后1~3个月的脑血流血供相对降低; 认为这可能与手术创伤及长期卧床等有关。PAF是一种磷脂类活性物质, SCI后PAF可明显升高^[15]。PAF具有广泛激活炎性细胞的能力, 可通过增加血小板表面黏附分子P-选择蛋白(CD62P)的表达, 启动血小板活化, 活化的血小板可结合并活化白细胞, 从而释放大量的氧自由基, 并诱导细胞因子的表达; PAF可参与SCI

基金项目: 首都临床特色应用研究—寰枢椎脱位临床分型及治疗策略的研究(Z16110000516009)

通讯作者: 谭明生 E-mail: zrtanms@sina.com

后反应性胶质增生的激活,阻断该信号传导,可促进损伤神经功能恢复及轴突再生长^[16]。

2 SCI 后微循环障碍的药物治疗

下肢深静脉血栓形成是 SCI 后早期出现且发生率较高的严重并发症。未经治疗的 SCI 患者,其症状性或无症状性下肢深静脉血栓形成的发生以伤后 2 周最为多见。Christie 等^[17]研究发现,在 151 例急性 SCI 患者中约 11% 的患者有症状性深静脉血栓形成。

2.1 SCI 后微循环障碍的西药治疗 低分子肝素 (low molecular weight heparins, LMWHs) 是急性 SCI 后预防深静脉血栓形成的常用西药,虽有一定效果,但缺乏系统评价和荟萃分析^[18-19]。范萍等^[20]研究发现,SCI 术后早期应用 LMWHs,每日 1 次,连续应用 1 周,可显著改善血液的高凝状态。但是由于 LMWHs 可能加重 SCI 局部出血,因此其尚未成为预防深静脉血栓形成的常规措施。向鞘内注射 PAF 拮抗剂也可抑制脊髓胶质细胞活性和促炎性细胞因子表达,从而减轻 SCI 后炎症反应^[21]。银杏内酯 B 是一种银杏叶提取物,也有较强的抗 PAF 作用^[22]。

2.2 SCI 后微循环障碍的中药治疗 目前有关 SCI 后微循环障碍的中药治疗研究较多,但多数为动物实验。陈博等^[11]研究发现,温阳通督中药结合理筋手法可显著降低 SCI 家兔血液黏稠度、减小红细胞压积及降低红细胞聚集指数。周建中等^[23]研究发现,中药脊髓康不仅能抑制 SCI 大鼠一氧化氮合成酶表达、降低一氧化氮含量,也能降低其丙二醛含量、提高超氧化物歧化酶活性;可以改善血液流变学指标,降低肿瘤坏死因子- α 水平、提高白介素-10 水平,能够防止 SCI 的继发性改变,促进脊髓神经组织恢复及再生。川芎中的川芎嗪^[15]、红花中的红花黄色素^[24]、当归中的阿魏酸^[25]及赤芍中的芍药苷等,均可阻断 PAF 的合成代谢途径,不仅能够降低 PAF 含量,还可抑制其他炎性因子促进 PAF 生成的作用。濮琦琳等^[26]研究发现,川芎嗪可降低急性 SCI 大鼠血液黏度,可能与其具有抑制血小板聚集、对已聚集的血小板有解聚作用等有关。丹参酮-ⅡA 磺酸钠可以改善脊髓缺血再灌注损伤,其可能通过改善血液流变性等促进 SCI 后组织修复^[27]。阿魏酸能够通过提高血管内皮生长因子的表达改善急性 SCI 大鼠神经功能^[12]。丹参注射液具有活血化瘀、清心安神等作用,现代药理学研究表明其可以改善微循环,降低血液黏

度,提高人体内源性抗氧化系统如 SOD 等的活性,从而保护组织免遭自由基如丙二醛等的损害,抑制细胞凋亡^[28-29]。刘世清等^[30]研究发现,黄芪可以缓解 SCI 后脂质过氧化反应,改善微循环,从而起到保护脊髓的作用。

3 小 结

急性 SCI 后早期即可出现血液流变学改变和 PAF 改变,因此早期对其进行监测具有较高的临床价值。LMWHs 是急性 SCI 后预防深静脉血栓形成的常用西药,但其应用目前尚未成为常规措施;活血化瘀类及补气类中药可改善 SCI 后血液高凝状态,但中药治疗 SCI 目前仍未解决诊疗规范化及疗效标准统一化等问题。今后应根据 SCI 患者的临床表现制定统一诊疗规范。

4 参考文献

- [1] PIRAN S, SCHULMAN S. Incidence and risk factors for venous thromboembolism in patients with acute spinal cord injury: A retrospective study [J]. *Thromb Res*, 2016, 147: 97-101.
- [2] 王钢, 刘世清, 郑望苟, 等. 丹参对脊髓损伤后伤区血流量及血液流变学指标的影响 [J]. *微循环学杂志*, 2003, 13(4): 11-12.
- [3] AHN H, SINGH J, NATHENS A, et al. Pre-hospital care management of a potential spinal cord injured patient: a systematic review of the literature and evidence-based guidelines [J]. *J Neurotrauma*, 2011, 28(8): 1341-1361.
- [4] FURLAN JC, NOONAN V, CADOTTE DW, et al. Timing of decompressive surgery of spinal cord after traumatic spinal cord injury: an evidence-based examination of pre-clinical and clinical studies [J]. *J Neurotrauma*, 2011, 28(8): 1371-1399.
- [5] GINIS KA, HICKS AL, LATIMER AE, et al. The development of evidence-informed physical activity guidelines for adults with spinal cord injury [J]. *Spinal Cord*, 2011, 49(11): 1088-1096.
- [6] BETHEA JR, DIETRICH WD. Targeting the host inflammatory response in traumatic spinal cord injury [J]. *Curr Opin Neurol*, 2002, 15(3): 355-360.
- [7] 徐春林, 黄伟, 冯石萍. 脊髓损伤患者手术前后大脑血流指标及血流变的变化规律研究 [J]. *海南医学院学报*, 2013, 19(1): 41-43.
- [8] 杨辰, 张凤山, 姜亮, 等. 绵羊慢性压迫性颈脊髓病动物模型的建立及评估 [J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2011, 21(8): 685-690.

- [9] SUN Y, LIU D, WANG Q, et al. Hyperbaric oxygen treatment of spinal cord injury in rat model[J]. BMC Neurol, 2017, 17(1): 128.
- [10] YU QJ, YANG Y. Function of SOD1, SOD2, and PI3K/AKT signaling pathways in the protection of propofol on spinal cord ischemic reperfusion injury in a rabbit model[J]. Life Sci, 2016, 148: 86 – 92.
- [11] 陈博, 林勋, 詹红生, 等. 温阳通督中药结合理筋手法对颈脊髓机械性压迫损伤家兔模型血液流变学的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2011, 25(1): 49 – 52.
- [12] LI Z, WANG S, LI W, et al. Ferulic acid improves functional recovery after acute spinal cord injury in rats by inducing hypoxia to inhibit microrna – 590 and elevate vascular endothelial growth factor expressions[J]. Front Mol Neurosci, 2017, 10: 183.
- [13] LIU D, LIU J, SUN D, et al. The time course of hydroxyl radical formation following spinal cord injury: the possible role of the iron – catalyzed haber – weiss reaction[J]. J Neurotrauma, 2004, 21(6): 805 – 816.
- [14] 王钢, 刘世清. 丹参和神经生长因子并用对急性脊髓损伤患者血液流变学和脂质过氧化的保护作用[J]. 中国临床康复, 2004, 8(14): 2696 – 2697.
- [15] 项菁, 刘君, 黄拥军. 血小板活化因子和钙调神经磷酸酶与脊髓损伤临床转归的观察[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(19): 3537 – 3539.
- [16] WANG Y, GAO Z, ZHANG Y, et al. Attenuated reactive gliosis and enhanced functional recovery following spinal cord injury in null mutant mice of platelet – activating factor receptor[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(5): 3448 – 3461.
- [17] CHRISTIE S, THIBAUT – HALMAN G, CASHA S. Acute pharmacological DVT prophylaxis after spinal cord injury[J]. J Neurotrauma, 2011, 28(8): 1509 – 1514.
- [18] 唐亮, 丁健, 朱洁, 等. 低分子肝素对脊柱脊髓术后预防下肢深静脉栓塞的临床疗效及安全性分析[J]. 中国矫形外科杂志, 2012, 20(3): 218 – 219.
- [19] 刘莹莹, 朱靖, 马利中. 温针灸结合低分子肝素钙治疗脊髓损伤后下肢静脉血栓临床观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2015, 25(4): 390 – 392.
- [20] 范萍, 姜贺, 苗军, 等. 脊柱外科病人术后应用抗栓药对血液流变学的影响[J]. 护理研究, 2014, 28(13): 1620 – 1621.
- [21] 肖建如, 侯铁胜, 陆永坚, 等. PAF 受体拮抗剂治疗颈髓损伤的早期观察[J]. 第二军医大学学报, 1998, 19(6): 551 – 553.
- [22] 于卉. 银杏内酯 B 改善实验性脊髓损伤大鼠运动能力和抑制脊髓神经细胞凋亡的研究[D]. 济南: 山东大学, 2006.
- [23] 周建中, 马勇, 殷韶健, 等. 中药脊髓康治疗大鼠脊髓损伤的实验研究[J]. 江西中医学院学报, 2009, 21(2): 71 – 74.
- [24] 王玉芹, 杨树东, 李家实, 等. 红花黄色素对血小板活化因子介导的中性粒细胞功能的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2000, 23(4): 21 – 23.
- [25] 孙云, 林安平, 张洪泉, 等. 血小板活化因子诱发豚鼠气道高反应性及阿魏酸钠对其的影响[J]. 中国药理学通报, 1996, 12(6): 40 – 42.
- [26] 濮琦琳, 于雪峰, 朱燕, 等. 川芎嗪注射液对大鼠急性脊髓损伤后脊髓组织中 MDA 和 SOD 水平的影响[J]. 今日药学, 2017, 27(2): 96 – 98.
- [27] 张俐, 安国尧, 张文光, 等. 丹参酮 – II A 磺酸钠对脊髓缺血再灌注损伤 NF – κ B/VCAM – 1 和血液流变性的影响[J]. 中国骨伤, 2012, 25(12): 1016 – 1020.
- [28] 赵正据, 欧阳静萍. 复方丹参保护大鼠脊髓继发性损伤的实验研究[J]. 咸宁医学院学报, 2002, 16(4): 238 – 241.
- [29] 兰鸿, 陈鸿梅. 复方丹参注射液对大鼠急性脊髓损伤的保护作用[J]. 中国医药导报, 2012, 9(33): 111 – 112.
- [30] 刘世清, 马永刚, 彭昊, 等. 中药黄芪对实验性脊髓损伤的神经保护作用[J]. 中国骨伤, 2003, 16(8): 463 – 465.

(2017-08-25 收稿 2017-09-20 修回)

(上接第 46 页)

- [21] RUFFILLI A, CASTAGNINI F, TRAINA F, et al. Temperature – Controlled continuous cold flow device after total knee arthroplasty: a randomized controlled trial study[J]. J Knee Surg, 2017, 30(7): 675 – 681.
- [22] 刘建芳, 郭莉, 朱萍, 等. 骨科手术患者医院感染危险因素分析与对策[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(5): 1201 – 1203.
- [23] ZHANG S, XU B, HUANG Q, et al. Early removal of drainage tube after Fast – Track primary total knee arthroplasty[J]. J Knee Surg, 2017, 30(6): 571 – 576.
- [24] XU X, FENG T, GAO X, et al. Fast – track surgery and exclusive enteral nutrition applied to a rat model of heterotopic intestinal transplantation[J]. Exp Ther Med, 2016, 11(3): 933 – 938.
- [25] NANAVATI AJ. Fast track surgery in the elderly: avoid or proceed with caution? [J]. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2015, 19(12): 2292 – 2293.
- [26] WANG JY, HONG X, CHEN GH, et al. Clinical application of the fast track surgery model based on preoperative nutritional risk screening in patients with esophageal cancer[J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2015, 24(2): 206 – 211.

(2017-08-18 收稿 2017-09-14 修回)