

• 临床研究 •

蛛网膜下腔出血后血浆心房钠尿肽与低钠血症及脑血管痉挛的关系

韩陈保,刘洲,王义刚,黄贯中

[摘要] 目的 探讨血浆心房钠尿肽(ANP)与蛛网膜下腔出血(SAH)后脑血管痉挛(CVS)及低钠血症的关系。方法 动态测定 42 例 SAH 患者发病后第 1~3 天和第 7 天、第 14 天的血浆 ANP、血钠水平及颅内主要动脉的血流速度,分析三者间的关系。结果 42 例 SAH 患者中,28 例出现 CVS,其血浆 ANP 水平高于对照组及无 CVS 者($P < 0.05$);CVS 患者低钠血症发生率高于无 CVS 患者($P < 0.05$);SAH 后第 7 天和第 14 天的血浆 ANP 水平与血钠浓度呈负相关($r_2 = -0.778$ 和 $r_3 = -0.653$; $P < 0.01$ 和 $P < 0.05$);出血后第 7 天的 ANP 与大脑中动脉平均血流速度呈正相关($r_3 = 0.702$, $P < 0.05$);病后第 7 天和第 14 天的大脑中动脉平均流速与血钠浓度呈负相关($r_2 = -0.693$ 和 $r_3 = -0.653$, 均为 $P < 0.05$)。结论 ANP 可能导致了 SAH 后的低钠血症,并在早期 CVS 的发病机制中起重要的作用。

[关键词] 蛛网膜下腔出血;心房钠尿肽;低钠血症;脑血管痉挛;经颅多普勒

Relationships among Cerebral Vasospasm Following Subarachnoid Hemorrhage and Atrial Natriuretic Peptide and Hyponatremia HAN Chen-bao, LIU Zhou, WANG Yi-gang, et al. The Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Guangdong Medical College, Zhanjiang 524001, Guangdong, China

[Abstract] Objective To explore the relationships among atrial natriuretic peptide (ANP) and cerebral vasospasm (CVS) following subarachnoid hemorrhage (SAH) and hyponatremia. Methods Plasma ANP levels and serum sodium and blood flow rate of intracal major arterial were assessed at different times (1 to 3 days, 7 days and 14 days after SAH) in 42 patients with SAH. Correlation analysis was carried out among plasma ANP, blood sodium level and blood flow rate of intracal major arterial. Results 28 patients had CVS. Plasma ANP levels in CVS patients significantly elevated compared with non-CVS and control subjects ($P < 0.05$). Hyponatremia in CVS patients also significantly elevated compared with non-CVS subjects ($P < 0.05$). Plasma ANP level had significant negative relationship with serum sodium level at the 7th day and 14th day ($r_2 = -0.778$, $r_3 = -0.653$; $P < 0.01$, $P < 0.05$) in SAH patients. Plasma ANP level had significant positive correlation with middle cerebral artery mean flow velocity on the 7th day ($r_3 = 0.702$, $P < 0.05$) in SAH patients. Middle cerebral artery mean flow velocity had significant negative relationship with serum sodium level on the 7th day and 14th day ($r_2 = -0.693$, $r_3 = -0.653$, both $P < 0.05$) in SAH patients. Conclusion ANP might cause hyponatremia following SAH and play an important role in pathogenesis of earlier period CVS.

[Key words] subarachnoid hemorrhage;atrial natriuretic peptide;hyponatremia;cerebral vasospasm;transcranial Doppler

中图分类号:R743.35 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2006)04-0329-03

[本文著录格式] 韩陈保,刘洲,王义刚,等.蛛网膜下腔出血后血浆心房钠尿肽与低钠血症及脑血管痉挛的关系[J].中国康复理论与实践,2006,12(4):329-331.

近年来,国外一些实验和临床研究显示,自发性蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)患者的低钠血症及尿钠排泄增多系心房钠尿肽(atrial natriuretic peptide, ANP)分泌增加所致,且患者的脑血管痉挛(cerebral vasospasm, CVS)与低钠血症有关^[1,2]。我们动态检测 42 例 SAH 患者发病后第 1~3 天和第 7 天、第 14 天的血浆 ANP 水平变化,观察其与 CVS 及低钠血症的关系以及临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料 本院神经内科 2001 年 10 月~2005 年 10 月的住院 SAH 患者 42 例,其中男性 24 例、女性

18 例,年龄 32~75 岁,平均(50.2 ± 8.3)岁;病后 48 h 内入院,经颅脑 CT 检查证实,符合全国第四届脑血管病学术会议修订的诊断标准^[3],排除缺血性心脏病、充血性心力衰竭、高血压、糖尿病、慢性肝、肾功能衰竭、声学骨窗不佳、不能满意进行颅内动脉探查者。按有无 CVS 将患者分为 CVS 组和无 CVS 组, CVS 组共 28 例,其中经颅多普勒(transcranial Doppler, TCD)检测发现者为 18 例,无 CVS 组为 14 例。另选 40 例同期住院的颈椎病患者为对照组,其中男性 22 例、女性 18 例,年龄 21~64 岁,平均(48.5 ± 7.4)岁。

1.2 方法

1.2.1 标本收集、ANP 和血清钠检测 患者分别于发病后第 1~3 天和第 7 天、第 14 天清晨空腹抽取静脉血 5 ml,分别注入含有 10% EDTA 二钠 40 μ l 和抑肽酶 1000 kU/ml 的聚丙烯试管中,摇匀后 4℃、4000 r/

作者单位:广东医学院附属医院神经内科,广东湛江市 524001。作者简介:韩陈保(1956-),男,广东湛江市人,副主任医师,主要研究方向:脑血管疾病、周围神经病。

min 离心 15 min,分离血浆置-80℃超低温冰箱保存,待行 ANP 测定;另 1 管当天测定血清钠。对照组于入院第 1 天按上述方法采样。ANP 检测:采用 ELISA 法,含量以 pg/ml 表示,采用浙大生物基因工程有限公司提供的试剂盒,按说明操作。血清钠检测:应用日立 7170A 全自动生化分析仪及该公司的试剂盒进行血清钠测定,血清钠<135 mmol/L 为低钠血症。

1.2.2 TCD 检测 采用德国 EME 公司产 Comparison II 型 TCD 超声诊断仪,2 MHz 探头经颞窗检查双侧大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)和大脑前动脉(anterior cerebral arteries, ACA);通过枕骨大孔探测椎动脉(vertebral arteries, VA)和基底动脉(basilararteries, BA);在颅外下颌角处探测颈内动脉。选取最佳信息,测量和记录血流参数(平均流速 V、收缩峰速 Vs、舒张期末流速 Vd 及搏动指数 PI),血流速度单位为 cm/s。由于 MCA 是终动脉,无侧支循环的影响,故其血流速度的变化具有代表性。MCA 平均流速高于 120 cm/s 可作为判断 CVS 的参考标准。因此,通过 MCA 平均流速探讨其与 ANP 及血钠的关系。所有患者每次采血后进行 TCD 检测,对照组入院第 1 天采血后检测。

1.2.3 CVS 评估方法:①TCD 检查根据 Aaslid 等^[4]和 Lindegaard 等^[5]的标准将平均血流速度(mean flow velocity, mFV)>120 cm/s 并且与颈内动脉颅外段之比>3 作为诊断 MCA 和 ACA 血管痉挛的标准,根据 Sloan 等的标准将 VA 或 BA 的平均 mFV>85 cm/s 作为椎-基底动脉血管痉挛的标准;②症状经治疗好转后又再次出现或进行性加重;意识由清醒到嗜睡或昏迷;出现新的局灶体征;③CT 排除再出血、血肿、脑积水等。

1.3 统计学处理 数据以($\bar{x}\pm s$)表示,使用 SAS 6.1 统计软件对两样本均数进行 *t* 检验,对两分类变量比较进行 χ^2 检验,相关性分析采用直线相关分析。

2 结果

2.1 SAH 后不同时期血浆 ANP 水平的变化 发病早期(第 1~3 天)CVS 组和无 CVS 组患者的 ANP 水平明显高于对照组($P<0.01$ 和 $P<0.05$),而 CVS 组又高于无 CVS 组($P<0.05$);第 7 天 ANP 下降,但 CVS 组的 ANP 水平仍高于无 CVS 组及对照组($P<0.05$),无 CVS 组与对照组相比无显著性差异($P>0.05$)。第 14 天血浆 ANP 水平进一步降低,但 CVS 组和无 CVS 组之间以及与对照组比较无显著性差异($P>0.05$),见表 1。

2.2 血浆 ANP 水平与血钠浓度及 MCA 平均流速的关系 42 例自发 SAH 患者中出现低钠血症 19 例(45.2%),其中 CVS 组 16 例(57.1%)、非 CVS 组 3

例(24.1%),CVS 组低钠血症的发生率高于非 CVS 组($P<0.05$)。血浆 ANP 水平与血钠浓度在发病后第 1~3 天无相关性($r=-0.238$, $P>0.05$),第 7 天和第 14 天呈负相关($r_2=-0.778$ 和 $r_3=-0.653$; $P<0.01$ 和 $P<0.05$)。血浆 ANP 水平与 MCA 平均流速在发病后第 1~3 天和第 14 天无相关性($r_1=0.191$ 和 $r_2=0.326$,均为 $P>0.05$),第 7 天呈正相关($r_3=0.702$, $P<0.05$)。

表 1 CVS 组、无 CVS 组及对照组血浆 ANP 水平比较

(pg/ml, $\bar{x}\pm s$)		
组别	时间	ANP (pg/ml)
CVS 组(n=28)	1~3 d	87.4±25.6 ^{a,c}
	7 d	50.3±19.4 ^{b,c}
	14 d	37.6±7.6
无 CVS 组(n=14)	1~3 d	51.2±14.5 ^b
	7 d	42.9±14.1
	14 d	31.6±8.2
对照组(n=40)		30.5±13.8

注:a.与对照组比较, $P<0.01$;b.与对照组比较, $P<0.05$;c.与无 CVS 组比较, $P<0.05$ 。

2.3 MCA 平均流速与血钠浓度关系 42 例患者中,经 TCD 检测发现 CVS 18 例,其中累及 MCA 16 例,BA 10 例,VA 13 例。MCA 平均流速变化在发病后第 1~3 天和第 7 天、第 14 天分别为(64.12±6.80)cm/s、(81.35±7.62)cm/s 和(103.27±7.90)cm/s,与对照组的(61.53±6.31)cm/s 比较,分别为 $P>0.05$ 、 $P<0.01$ 和 $P<0.01$ 。MCA 平均流速与血钠浓度在发病后第 1~3 天无相关性($r_1=-0.184$, $P>0.05$);第 7 天和第 14 天均呈负相关($r_2=-0.693$ 和 $r_3=-0.653$,均为 $P<0.05$)。

3 讨论

ANP 是肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的天然拮抗剂,有抑制垂体后叶加压素及交感神经的保钠、保水作用。ANP 参与血压、血容量及水盐平衡调节,有提高肾小球滤过率、利钠利尿、扩张血管、降低体循环血管阻力和血浆容量的作用。ANP 主要在心脏合成,同时也可在脑内合成,升压激素或肽类物质等可引起下丘脑分泌 ANP^[6]。ANP 产生的扩张血管、降低体循环血管阻力作用似乎应抑制 CVS 的发生,但本研究结果显示,SAH 早期 CVS 组患者的血浆 ANP 水平高于非 CVS 组及对照组($P<0.05$),与 2001 年 Wijdicks 等^[2]的发现一致,表明 SAH 后的 CVS 与 ANP 密切相关。但 SAH 后 ANP 增高的确切机制尚不清楚,推测与如下因素有关:①SAH 后颅内压升高或合并脑积水、颅内出血,压迫下丘脑造成 ANP 分泌增多;②可能是 SAH 后的 CVS 导致下丘脑缺血,而下丘脑缺血反过来又引起 ANP 的分泌;③血管受损引起内皮素分泌,促进 ANP 的合成与释放^[7]。

Wijdicks 等发现,SAH 引起的脑梗死患者在急性期均存在排钠增多现象,因而认为尿钠排泄可以引起血容量下降,减少血管痉挛区的脑灌注^[2]。森永一生等研究发现,SAH 后 CVS 与低钠血症有密切关系,认为低钠血症是 SAH 后 ANP 过度分泌所导致,利尿排钠可造成低渗性脱水,引起循环血容量减少,产生或加重 CVS,从而出现临床症状^[8]。本组资料显示,42 例自发 SAH 患者有 19 例(45.2%)出现低钠血症,其中 CVS 组低钠血症的发生率明显高于非 CVS 组;病后第 7 天和第 14 天的血浆 ANP 水平与血钠浓度呈负相关,而且又以第 7 天时明显,因而第 7 天也是发生低钠血症的高峰期,与血管造影显示的 CVS 发生在 SAH 后 7~10 d^[9]吻合。

本组患者的检测结果提示,SAH 在发病后第 7 天即可出现 CVS,第 14 天出现较严重 CVS,与文献报道^[10]相符。SAH 后第 7 天血 ANP 浓度与 MCA 平均流速呈正相关,与血钠浓度呈负相关。发病后 14 d 左右,MCA 出现严重血管痉挛,血 ANP 浓度基本恢复正常,MCA 平均流速与血钠浓度呈负相关,与 ANP 无相关,提示 ANP 水平与早期 CVS 及血钠浓度有关,后期 CVS 可能与血钠浓度有关而与 ANP 无关,此机制可能与利钠素系统的另一成员脑钠利尿肽(brain natriuretic peptide,BNP)有关。BNP 是不同于 ANP 的另一种由 32 个氨基酸组成的促尿钠排泄肽,SAH 患者发病后 1~4 d ANP 即迅速增高,而 BNP 在 7~10 d 增高最明显,且 CVS 组与无 CVS 组间有显著性差异^[11,12]。

SAH 后,脑血管的自我调节机制受损^[13],尽管 ANP 有保护性效果如扩张血管,但仍可能因尿钠排泄增加而使血钠下降。低血钠有可能导致自发性 SAH 后的 CVS,特别是与早期 CVS 的发生有关。CVS 早期发生与晚期发生的机制可能不尽相同,应进行进一步研究,为预防和治疗 CVS 提供新的方法。

[参考文献]

- [1] Espiner EA, Leikis R, Ferch RD, et al. The neurocardioendocrine response to acute subarachnoid haemorrhage[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2002, 56(5): 629—635.
- [2] Wijdicks EF, Heublein DM, Burnett JC. Increase and uncoupling of adrenomedullin from the natriuretic peptide system in aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. J Neurosurg, 2001, 94: 252—257.
- [3] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379.
- [4] Aaslid R, Huber P, Nornes HA. Transcranial Doppler method in the evaluation of cerebrovascular spasm[J]. Neuroradiology, 1986, 28: 112—161.
- [5] Lindegaard KF, Nornes H, Bakke SJ. Cerebral vasospasm diagnosis by means of angiography and blood velocity measurements[J]. Acta Neurochir (Wien), 1989, 100: 22—41.
- [6] Azizov VA, Muradova SR. Atrial natriuretic peptide and cardiovascular system[J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2001, 1(4): 297—300.
- [7] Ventura RR, Gomes DA, Reis WL, et al. Nitrogenic modulation of vasopressin, oxytocin and atrial natriuretic peptide secretion in response to sodium intake and hypertonic blood volume expansion[J]. Braz J Med Biol Res, 2002, 35(9): 1101—1109.
- [8] 森永一生, 夏晨. 蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛与血浆心房利钠肽及抗利尿激素[J]. 脑神经, 1993, 45(5): 445—448.
- [9] 毛颖, 周良辅. 自发性蛛网膜下腔出血[M]//史玉泉. 实用神经病学. 3 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2004: 851.
- [10] 杨波, 任国兴, 冯国慧. 经颅多普勒超声应用与实践[M]. 西安: 陕西科学技术出版社, 1995: 13—133.
- [11] Khurana VG, Wijdicks EF, Heublein DM, et al. A pilot study of dendroaspis natriuretic peptide in aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Neurosurgery, 2004, 55(1): 69—75.
- [12] McGirt MJ, Blessing R, Nimjee SM, et al. Correlation of serum brain natriuretic peptide with hyponatremia and delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage[J]. Neurosurgery, 2004, 54(6): 1369—1373.
- [13] 刘丽萍, 王春雪, 赵性泉, 等. 蛛网膜下腔出血后脑自我调节机制的持续评价[J]. 中国康复理论与实践, 2004, 10(8): 461—463.

(收稿日期: 2006-01-10)