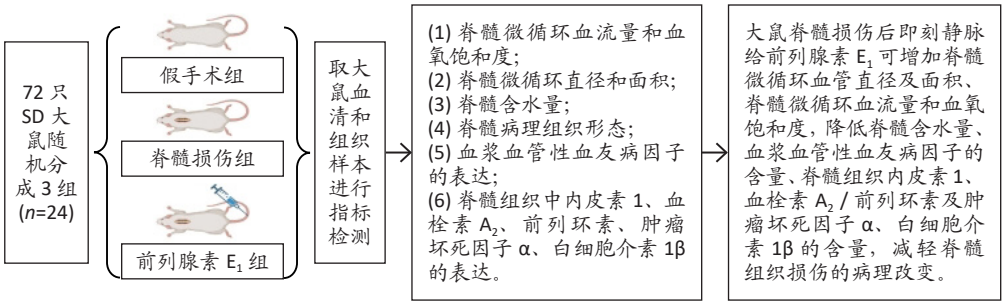
创伤性脊髓损伤急性期前列腺素 E_1 对血管相关因子的调节和微循环功能的保护

王荣荣[1, 2]，黄玉珊[1, 2]，李湘淼[1, 2]，白金柱[1, 2, 3]

https://doi.org/10.12307/2025.203
投稿日期：2023-11-29
采用日期：2024-01-20
修回日期：2024-02-24
在线日期：2024-03-08
中图分类号：
R459.9；R318；R641
文章编号：
2095-4344(2025)05-00958-10
文献标识码：A

文章快速阅读： 急性脊髓损伤后即刻给予前列腺素 E_1 对微循环的调节作用及可能机制



文题释义：

脂质前列腺素E_1：以脂微球为药物载体的静脉注射用前列地尔制剂，由于脂微球的包裹，前列地尔不易失活，且具有易于分布到受损血管部位的靶向特性，发挥药物扩张血管、抑制血小板聚集的作用。

微循环障碍：指微循环水平的形态和功能紊乱，在致病因素作用下，出现全身或局部性的微循环灌流与组织需要不相适应，灌流量明显降低，组织缺血、缺氧，组织代谢障碍，进一步则出现组织变性坏死、 功能衰竭等一系列变化。

血管失衡：指的是血管系统中的一种紊乱状态，其中血管的正常功能受到影响，导致血液流动、血管张力、血管壁通透性等方面的异常变化。血管失衡主要表现为血流调节异常、血管通透性改变、炎症反应、血栓形成、血压调节问题。

摘要

背景：前列腺素E_1被证明在血管扩张、炎症、白细胞迁移和黏附中发挥调节作用，但其对创伤性脊髓损伤后脊髓微循环的作用尚缺乏深入的研究。

目的：探讨在大鼠创伤性脊髓损伤急性期给予前列腺素E_1对血管相关因子的调节和微循环功能的保护作用机制。

方法：将72只雌性SD大鼠随机分为3组(n=24)，即假手术组、脊髓损伤组、前列腺素E_1组。后两组用Allen's 打击法建立脊髓损伤的体内模型，前列腺素E_1组大鼠在脊髓损伤后15 min内立即尾静脉注射脂质前列腺素$E_1$10 μg/kg。分别在损伤后2，24 h测定脊髓微循环血流量和血氧饱和度、脊髓微血管直径和面积、脊髓含水量、血管功能调节因子(血浆血管性血友病因子、血栓素A_2、前列环素、内皮素1)和炎症因子(肿瘤坏死因子α、白细胞介素1β)的表达。

结果与结论：①脊髓损伤后2 h，前列腺素E_1组大鼠的脊髓微血管直径及面积、脊髓微循环血流量和血氧饱和度均高于脊髓损伤组(P < 0.05)，脊髓含水量低于脊髓损伤组(P < 0.05)，血浆血管性血友病因子、脊髓组织血栓素A_2/前列环素及内皮素1质量浓度均低于脊髓损伤组(P < 0.05)；②脊髓损伤后24 h，前列腺素E_1组大鼠的脊髓微血管面积、血流量和血氧饱和度均高于脊髓损伤组(P < 0.05)，脊髓含水量低于脊髓损伤组(P < 0.05)，血浆血管性血友病因子、脊髓组织血栓素A_2/前列环素及内皮素1 、肿瘤坏死因子α、白细胞介素1β的质量浓度均低于脊髓损伤组(P < 0.05)；③脊髓损伤组大鼠损伤后24 h的脊髓微血管直径及面积、脊髓微循环血流量和血氧饱和度均高于损伤后2 h(P < 0.05)，血浆血管性血友病因子、脊髓组织血栓素A_2/前列环素、肿瘤坏死因子α、白细胞介素1β的质量浓度均高于损伤后2 h(P < 0.05)，但是脊髓组织内皮素1质量浓度低于损伤后2 h(P < 0.05)；④前列腺素E_1组大鼠损伤后24 h的脊髓微循环血流量和血氧饱和度低于损伤后2 h(P < 0.05)，脊髓微血管直径及面积、脊髓含水量高于损伤后2 h(P < 0.05)；⑤以上结果表明，脊髓损伤大鼠伤后即刻静脉给予前列腺素E_1，可调节血管功能调节因子、炎症因子并改善脊髓损伤后脊髓微循环，这为寻找治疗急性脊髓损伤的药物提供了潜在的基础。

关键词：脊髓损伤；前列腺素E_1；脊髓微循环；微循环障碍；炎症因子；血管功能调节因子

Prostaglandin E_1 regulates vascular-related factors and protects microcirculatory function during the acute phase of traumatic spinal cord injury

Wang Rongrong[1, 2], Huang Yushan[1, 2], Li Xiangmiao[1, 2], Bai Jinzhu[1, 2, 3]

[1]School of Rehabilitation Medicine, Capital Medical University, Beijing 100068, China; [2]Department of Spine and Spinal Cord Surgery, Beijing Bo'ai Hospital, China Rehabilitation Research Center, Beijing 100068, China; [3]Department of Orthopedics, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Wang Rongrong, Master, School of Rehabilitation Medicine, Capital Medical University, Beijing 100068, China; Department of Spine and Spinal Cord Surgery,

[1] 首都医科大学康复医学院，北京市 100068；[2] 中国康复研究中心北京博爱医院脊柱脊髓外科，北京市 100068；[3] 首都医科大学骨外科学系，北京市 100069

第一作者：王荣荣，女，1998 年生，河南省永城市人，汉族，2024 年首都医科大学毕业，硕士，主要从事脊柱脊髓损伤与康复方面的研究。

通讯作者：白金柱，博士，主任医师，首都医科大学康复医学院，北京市 100068；中国康复研究中心北京博爱医院脊柱脊髓外科，北京市 100068；首都医科大学骨外科学系，北京市 100069

https://orcid.org/0009-0004-3242-3961(王荣荣)

基金资助：中国康复研究中心重点项目 (2022ZX-05，2018ZX-08)，项目负责人：白金柱

引用本文：王荣荣，黄玉珊，李湘淼，白金柱 . 创伤性脊髓损伤急性期前列腺素 E_1 对血管相关因子的调节和微循环功能的保护 [J]. 中国组织工程研究，2025，29(5):958-967.

Beijing Bo'ai Hospital, China Rehabilitation Research Center, Beijing 100068, China
Corresponding author: Bai Jinzhu, MD, Chief physician, School of Rehabilitation Medicine, Capital Medical University, Beijing 100068, China; Department of Spine and Spinal Cord Surgery, Beijing Bo'ai Hospital, China Rehabilitation Research Center, Beijing 100068, China; Department of Orthopedics, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Abstract

BACKGROUND: Prostaglandin E_1 (PGE_1) has been shown to play a regulatory role in vasodilatation, inflammation, and leukocyte migration and adhesion, but its effects on spinal cord microcirculation after traumatic spinal cord injury (SCI) remain poorly understood.

OBJECTIVE: To investigate the mechanism underlying the protective effects of PGE_1 administered during the acute phase of traumatic SCI in rats on the regulation of vascular-related factors and microcirculatory function.

METHODS: Seventy-two female Sprague-Dawley rats were divided into three groups (n=24 per group): control group, SCI group, and PGE_1 group. An *in vivo* SCI model was established using Allen's blow method. Rats in the PGE_1 group were injected with PGE_1 (10 μg/kg) via the tail vein immediately after SCI. Spinal cord microcirculatory blood flow and oxygen saturation, spinal cord microvessel diameter and area, spinal cord water content, vascular function regulators (von Willebrand factor, thromboxane A_2, prostacyclin, endothelin-1), and inflammatory factors (tumor necrosis factor-α, interleukin-1β) were measured at 2 and 24 hours after SCI.

RESULTS AND CONCLUSION: At 2 hours after SCI, the diameter and area of spinal cord microvessels, spinal cord microcirculatory blood flow, and oxygen saturation in the PGE_1 group were higher than those in the SCI group ($P < 0.05$), the water content of the spinal cord was lower than that in the SCI group ($P < 0.05$), and the level of plasma von Willebrand Factor, the ratio of thromboxane A_2/prostacyclin of the spinal cord and the level of endothelin-1 were lower than those in the SCI group ($P < 0.05$). At 24 hours after SCI, the spinal cord microvessel area, blood flow, and oxygen saturation of rats in the PGE_1 group were higher than those in the SCI group ($P < 0.05$), the spinal cord water content was lower than that in the SCI group ($P < 0.05$), and the levels of plasma von Willebrand factor, spinal cord tissue thromboxane A_2/prostacyclin ratio and the levels of endothelin-1, tumor necrosis factor-α and interleukin-1β were lower than those in the SCI group ($P < 0.05$). The diameter and area of spinal cord microvessels, spinal cord microcirculatory blood flow and blood oxygen saturation of rats in the SCI group were higher than those in the SCI group at 24 hours post-injury ($P < 0.05$), and the levels of plasma von Willebrand factor, spinal tissue thromboxane A_2/prostacyclin ratio, tumor necrosis factor-α and interleukin-1β were higher than those at 2 hours post-injury ($P < 0.05$), but the level of endothelin-1 in spinal cord tissue was lower than that at 2 hours ($P < 0.05$). The blood flow and oxygen saturation of spinal cord microcirculation in the PGE_1 group rats at 24 hours post-injury were lower than those at 2 hours post-injury ($P < 0.05$), and the diameter and area of spinal cord microvessels and water content of the spinal cord were higher than those at 2 hours post-injury ($P < 0.05$). The above results indicate that intravenous administration of PGE_1 in SCI rats immediately after injury can regulate vascular function regulators, inflammatory factors and improve microcirculation of the spinal cord after SCI, which provides a potential basis for the search of drugs for the treatment of acute SCI.

Key words: spinal cord injury; prostaglandin E_1; spinal cord microcirculation; microcirculatory disorder; inflammatory factor; vascular function regulator

Funding: *Key Project of China Rehabilitation Research Center, Nos. 2022ZX-05 and 2018ZX-08 (to BJZ)*
How to cite this article: *WANG RR, HUANG YS, LI XM, BAI JZ. Prostaglandin E_1 regulates vascular-related factors and protects microcirculatory function during the acute phase of traumatic spinal cord injury. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2025;29(5):958-967.*

0 引言 Introduction

脊髓是人体中最复杂和最特化的组织之一，对缺血、缺氧和创伤异常敏感 [1]。车辆事故、高处坠落等外部暴力常常造成创伤性脊髓损伤，导致运动、感觉和自主功能障碍 [2-4]。大量研究表明脊髓损伤存在多种潜在的发病机制，如脊髓的原发性机械损伤和其他病理过程引起的继发性损伤，如局部炎症、细胞凋亡和微循环障碍等 [5]。在诸多因素中，微循环障碍在脊髓损伤后的原发和继发损伤中发挥关键作用 [6]，影响脊髓损伤预后。

脊髓微循环在维持神经元和胶质细胞的正常功能方面起着重要作用 [7]，能够限制各种有害因素进入神经系统，在脊髓损伤中发挥神经保护作用。脊髓微循环被认为在脊髓损伤的发病机制中起着至关重要的作用。在原发损伤阶段，机械压迫损伤周细胞和内皮细胞，破坏血脊髓屏障，通过炎症细胞浸润和迁移引起血管失衡，随后分泌各种基质金属肽酶、细胞炎症因子和活性氧，导致严重的继发性损伤和功能障碍 [8-9]。总而言之，脊髓微循环在脊髓损伤的起始阶段发挥关键作用。因此，保护脊髓微循环的功能和完整性，防止血脊髓屏障的破坏是减少严重的继发性损伤的主要途径之一，并可能成为脊髓损伤的潜在治疗靶点。

外源性前列腺素 E_1 具有扩张血管和松弛平滑肌的作用，被证明在多种疾病中发挥调节作用。例如，脂质前列腺素 E_1 通过舒张血管和改善血流量，从而对包括腰椎管狭窄症和认知功能障碍等疾病发挥保护作用 [10-11]。研究发现，前列腺素 E_1 可抑制炎症和凋亡，改善内皮功能障碍，保护大脑微循环 [12]。更重要的是，前列腺素 E_1 增加大鼠脊髓压迫模型的脊髓血流量，改善脊髓损伤后的运动功能 [13]。这些结果表明，前列腺素 E_1 可通过不同的通路和因子调节神经系统疾病的病理过程。

目前，前列腺素 E_1 对创伤性脊髓损伤急性期微血管功能调节的因子参与机制尚不明确，亦缺少其治疗时间窗选择的相关研究，而治疗时间窗口对于确定神经保护剂的潜在效用至关重要。机械性外力可直接导致脊髓神经和血管组织的损伤，即刻 (损伤后 15 min 内) 造成微血管的结构及功能障碍。微循环障碍是继发性损伤的起始阶段，对脊髓损伤的后续病理级联反应至关重要。前列腺素 E_1 以脊髓微循环为靶点，干预时间若设定为伤后即刻，能否抑制脊髓损伤后一系列继发性病理变化值得探讨。此次研究中，脊髓损伤大鼠伤后即刻静脉给予前列腺素 E_1，通过血流动力学检测、微血管组织学形态、炎症因子和血管功能调节因子测定探讨前列腺素 E_1 急性期给药对脊髓损伤微循环的干预作用及相关机制。

1 材料和方法 Materials and methods

1.1 设计 随机对照动物实验。多个样本均数间比较，首先进行方差齐性检验，若方差齐性，则进行重复测量的方差分析，进而进行多重比较；若方差不齐，则采用多

样本的秩和检验。

1.2 时间及地点 实验于 2021 年 3–8 月在首都医科大学附属中国康复研究所实验室完成。

1.3 材料

1.3.1 实验动物 此次研究利用 G*power 3.1.9.7 软件预估样本量，预设存在中等效应量 f=0.25[14]，统计检验力 1−β=0.8，显著性水平 α=0.05，结果表明每组至少需要实验对象 22 只， 3 组共需要至少 66 只。此次研究选用 SPF 级 6 月龄 SD 雌性大鼠 72 只，体质量为 (200±20) g，由辽宁长生生物技术股份有限公司实验动物中心提供，许可证号：SCXK(辽)2020-0001。动物饲养以及实验操作均在清洁级实验室完成，人工控制光照 (12 h/12 h 光 / 暗周期)，环境保持良好的通风和空气过滤，维持室温 (22±2) ℃，湿度 50%–60%。食物和水均可自行摄取。此次实验根据美国国立卫生研究院《实验动物的护理和使用指南》进行，所有实验方案均经首都医科大学动物实验伦理审查委员会批准 (批准号：AEEI-2021-231)。

1.3.2 主要试剂及仪器 脂质前列腺素 E_1(中国北京泰德制药有限公司)；2% 氯化铁染液 (国药集团)；苏木精 (Sigma 公司)；伊红溶液 (水溶性)(国药集团)；ELISA 试剂盒血管性血友病因子、血栓素 A_2、前列环素、内皮素 1、肿瘤坏死因子 α、白细胞介素 1β(武汉菲恩生物科技有限公司)；NYU 打击器 (美国 Rutgers)；激光多普勒血流分析仪 (北京吉安得尔科技有限公司)；烘箱 (广东东南科创科技有限公司)；病理切片机 (德国 Leica 公司)；脱水机 (武汉俊杰电子有限公司)；酶标仪 (中国 Rayto 生命科学有限公司)；离心机 (湖南湘仪实验室仪器开发有限公司)；荧光分光光度计 (美国 BioTek 公司)；奥林巴斯 BX53 型生物显微镜 (日本 Olympus 公司)。

1.4 实验方法

1.4.1 脊髓损伤模型制备 使用 SPSS 软件版本 19.0(SPSS，RRID:SCR_002865) 生成的随机数表将 72 只大鼠随机分为 3 组 (n=24)：假手术组、脊髓损伤组、前列腺素 E_1 组。后两组采用改良 Allen 打击法 (重物坠落法) 建立 T_{10} 水平不完全性急性脊髓损伤大鼠模型。大鼠术前禁食 12 h，称质量，采用 1% 戊巴比妥钠 (30 mg/kg) 静脉注射麻醉。俯卧位固定于手术台上，胸背部剃毛备皮，体积分数 75% 乙醇消毒。按肋骨确定椎体序列，以 T_{10} 棘突为中心行背部正中纵行切口，切开皮肤，切口长约 3 cm，紧贴棘突骨面纵形分离椎旁肌，直达椎板表面，剥离附着在棘突和椎板上的软组织，显露出 T_9–T_{11} 的椎板和棘突，剪刀咬除 T_9–T_{11} 棘突，小心移除 T_{10} 的椎板，避免损伤肋骨和撕破血管，暴露 T_{10} 水平的脊髓。使用 10 g NYU 打击器 (美国) 进行撞击 (撞击器打击能量 50 g•cm，以 50 mm×10 g 的撞击能量为标准。将大鼠移至打击器下方，拉起重物至 5 cm 刻度处，后松开使重物迅速自然落下打击脊髓，后迅速拉起重物，移开打击器，打击时可见脊髓局部血肿、大鼠痉挛性摆尾、双后肢抽动，表明打击成功，否则重试)。假手术组只切除椎板，不进行脊髓打击。术后逐层缝合切口。

组织工程实验动物造模过程中的相关问题	
造模目的	观察前列腺素 E_1 急性期给药对脊髓损伤大鼠脊髓微循环的调控作用，探究其调控机制
研究问题借鉴已有标准动物模型造模	应用 NYU 打击器建立 T_{10} 水平不完全性急性脊髓损伤模型
选择动物的条件	SPF 级雌性 SD 大鼠 72 只，6 月龄，体质量为 (200±20) g
模型与所研究疾病的关系	选用大鼠脊髓损伤模型，模拟人急性脊髓损伤
动物来源及品系	SD 大鼠由辽宁长生生物技术股份有限公司实验动物中心提供
造模技术描述	麻醉完成后通过骨性标志定位大鼠 T_9–T_{11} 棘突，备皮并对局部皮肤消毒。切开背部皮肤，钝性分离皮下筋膜层及肌肉组织，暴露并切除 T_9–T_{11} 棘突及椎板，暴露脊髓组织，使用脊髓打击器在脊髓背侧正中 5 cm 的高度以 10 g NYU 进行撞击，造成 T_{10} 水平不完全性急性脊髓损伤模型
造模主要诱导用药	1% 戊巴比妥钠 (30 mg/kg) 静脉注射麻醉
动物数量及分组方法	72 只雌性 SD 大鼠随机分为 3 组：假手术组、脊髓损伤组、前列腺素 E_1 组 (n=24)
造模成功评价指标	观察到打击部位脊髓局部血肿、大鼠痉挛性摆尾、双后肢抽动，则提示造模成功
造模后实验观察指标	①脊髓微循环血流量和血氧饱和度测定；②脊髓微血管直径和面积测定；③脊髓含水量；④大鼠脊髓组织形态；⑤血浆血管性血友病因子表达情况；⑥脊髓组织中血栓素 A_2、前列环素、内皮素 1、肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1β 的含量
造模后动物处理	损伤后 2，24 h 取以损伤区为中心长约 1 cm 的脊髓组织
伦理委员会批准	实验方案均经首都医科大学动物实验伦理审查委员会批准 (批准号：AEEI-2021-231)
造模过程中动物的不良反应	疼痛、出血休克、呼吸困难等

1.4.2 造模后处理 前列腺素 E_1 组造模后 15 min 内立即给予脂质前列腺素 E_1 10 μg/kg 尾静脉注射 (中国北京泰德制药有限公司)，剂量参考 HAMAMOTO 等 [13] 的研究。假手术组、脊髓损伤组大鼠于尾静脉注射等量生理盐水，进行后续实验操作，见**图 1**。分别在损伤后 2，24 h 进行心脏取血和脊髓取材，步骤如下：①心脏取血：麻醉后将大鼠仰卧位固定在手术板上，胸前区域备毛，体积分数 75% 乙醇消毒，剥离组织暴露心脏，用 4 号针头的注射器，于心博最强处穿刺，抽取血液 1 mL。②脊髓取材：麻醉后将大鼠俯卧固定于手术板上，用体积分数 75% 乙醇常规消毒；然后逐层暴露损伤部位的组织，剥离并剪取 T_9–T_{11} 节段的脊髓，包括脊髓损伤部位的上部和下部 (各 0.5 cm)。每组每个时间点大鼠分别用于血流量和血氧饱和度测定 (n=12)、微血管直径和面积测定 (n=3)、含水量测定 (n=3)、石蜡切片观察 (n=3)、ELISA 检测 (n=3)。

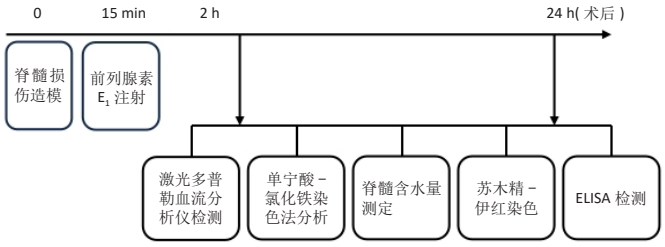


图 1 | 动物实验流程表
Figure 1 | Flow chart of animal experimentation

1.5 主要观察指标

1.5.1 激光多普勒血流分析仪检测大鼠脊髓微循环血流量和血氧饱和度 应用激光多普勒血流分析仪，运行 MoorVMS-PC 软件。选择测量参数：FLUX− 血流量，SO_2− 血氧饱和度。设置完成后，连接好相应实验探头，将激光探头固定于 T_{10} 脊髓，接触但不压迫，开始采集数据。一般为了减少误差，可以在 T_{10} 段脊髓多个位置取平均数值。

1.5.2 单宁酸－氯化铁染色法分析大鼠脊髓微血管的构筑 1% 戊巴比妥钠 (30 mg/kg) 静脉注射麻醉，经升主动脉插管，温盐水 80−120 mL 灌注，2% 戊二醛、20 g/L 多聚甲醛、2% 单宁酸混合液 200−250 mL 灌注媒染，固定 4 h 后取以脊髓损伤区 (T_{10} 处脊髓) 为中心长约 1 cm 的脊髓节段，备冰冻切片。连续冠状切片，切片 30 μm 厚，从冰箱取出冰冻切片恢复至室温，入纯水浸泡数分钟，切片入 2% 氯化铁溶液中呈色 20 min，再经蒸馏水浸洗 3 次，每次 30 s。乙醇脱水，体积分数 95% 乙醇 30 s，95% 乙醇 1 min，无水乙醇Ⅰ 5 min，无水乙醇Ⅱ 5 min；二甲苯透明，二甲苯Ⅰ 5 min，二甲苯Ⅱ 5 min，风干后中性树胶封固，最后显微镜观察与测量微血管直径和面积。

1.5.3 脊髓含水量测定 1% 戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉手术后的大鼠，采取俯卧位固定在手术台上，沿着原手术切口，纵向剪开背部皮肤，分离皮下组织，找到第 10 胸椎，分离第 10 胸椎及其上下 1 cm 左右的椎旁肌肉，用剪刀剪断以脊髓损伤区 (T_{10} 处脊髓) 为中心长约 1 cm 的脊柱节段，将剪下来的脊柱节段放在冰上的培养皿中，用纱布擦干脊柱节段上的血迹，用小弯剪小心剪断椎弓根处，暴露完整脊髓节段，用镊子小心将脊髓从椎管中分离出来，用纱布蘸干表面血液及水分，放在分析天平称质量并记录新鲜湿质量。随后将新鲜的脊髓节段放置于 65 ℃烘箱中 24 h，24 h 后将脊髓取出并用分析天平称质量并记录脊髓干质量。脊髓组织的含水量 =(新鲜湿质量 − 脱水后干质量)/ 新鲜湿质量 ×100%

1.5.4 苏木精－伊红染色 1% 戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉手术后的大鼠，将大鼠固定于手术台上，常规消毒铺巾，逐层暴露出损伤部位脊髓组织，取出损伤部位脊髓组织包括上下各 0.5 cm，在 40 g/L 多聚甲醛中固定 24 h，脱水，用石蜡包埋，做连续切片，厚度为 5 μm；二甲苯脱蜡 20 min；无水乙醇洗去二甲苯 10 min；体积分数 95%，80% 乙醇各 10 min，自来水 1 min，蒸馏水 1 min；苏木精 4 min，自来水洗 2 min；体积分数 1% 盐酸乙醇分化 20 s，自来水洗 2 min；1% 稀氨水返蓝 30 s，自来水洗 2 min，蒸馏水洗 1 min；伊红染色 90 s；80% 乙醇脱水 10 s，95% 乙醇 10 s，无水乙醇 5 min；无水乙醇 10 min；二甲苯 20 min；中性树脂封固；用光学显微镜观察并拍片。

1.5.5 ELISA 检测大鼠血浆血管性血友病因子 (血管性血友病因子) 表达情况 采血后 0.5 h 内完成离心、分离血浆，分装，−20 ℃保存待测。采用 ELISA 测定试剂盒 (BIOFINE，大鼠：Cat#FU-D1429) 进行双抗体夹心 ELISA 检测。酶标仪测定 450 nm 处的吸光度值。

1.5.6 ELISA 检测大鼠 T_{9-11} 段脊髓组织中血栓素 A_2、前列环素、内皮素 1、肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1β 的表达情况 迅速取出以脊髓损伤区 (第 10 胸椎处脊髓) 为中心长约 1 cm 的脊髓节段，称质量后以预冷的生理盐水冲洗，置于盛有 9 倍质量预冷生理盐水玻璃匀浆管中进行匀浆，制成 100 g/L 的组织匀浆。将匀浆在室温下孵育 1 h，匀浆液 3 000 r/min 低温离心 10 min，取上清液使用 ELISA 测定试剂盒 (BIOFINE，大鼠：血栓素 A_2，Cat#FU-D1518；前列环素，Cat#FU-D1519；内皮素 1，Cat#FU-D0925；肿瘤坏死因子 α，Cat#FU-D1393；白细胞介素 1β，Cat#FU-D1032) 进行双抗体夹心 ELISA 实验分别测定脊髓组织中血栓素 A_2/ 前列环素、内皮素 1、肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1β 的质量浓度。

1.6 统计学分析 使用 SPSS(Version 19.0；RRID:SCR_002865) 进行数据分析统计，使用 GraphPad Prism(Version 9.5.1；RRID:SCR_000306) 软件作图。所有数据均表示为 $\bar{x}\pm s$。多个样本均数间的比较，首先进行方差齐性检验，若方差齐性，则进行重复测量的方差分析，进而进行多重比较 (LSD-*t* 检验或 SNK-*q* 检验)；若方差不齐，则采用多样本的秩和检验。$P < 0.05$ 表示差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 实验动物数量分析 72 只雌性 SD 大鼠随机分为假手术组、脊髓损伤组、前列腺素 E_1 组，每组 24 只。所有大鼠均未死亡，全部进入结果分析。

2.2 前列腺素 E_1 增加微血管直径及面积，改善脊髓微循环血流量和血氧饱和度 为了评估各组大鼠的脊髓微循环血流动力学，此次研究利用激光多普勒血流仪检测脊髓损伤后 2，24 h 时的脊髓微循环血流量 (**图 2A**) 及血氧饱和度 (**图 2B**)。与对照组大鼠比较，脊髓损伤组大鼠脊髓微循环血流量及血氧饱和度在损伤后显著下降 ($P < 0.001$)；在脊髓损伤组内比较发现，与损伤后 2 h 相比，损伤后 24 h

脊髓微循环血流量及血氧饱和度更高 ($P < 0.001$)。说明脊髓损伤降低脊髓微循环血流量及血氧饱和度，且脊髓损伤后脊髓微循环血流量及血氧饱和度在 24 h 有一定程度的自行恢复。与脊髓损伤组大鼠比较，前列腺素 E_1 组大鼠脊髓微循环血流量及血氧饱和度在损伤后 2，24 h 均有部分恢复 ($P < 0.001$)；在前列腺素 E_1 组内比较发现，与损伤后 2 h 相比，损伤后 24 h 脊髓微循环血流量及血氧饱和度降低 ($P < 0.001$)。说明脊髓损伤后即刻尾静脉注射前列腺素 E_1 可改善脊髓微循环血流量及血氧饱和度，但药效会随着时间延长减弱。为了评估各组大鼠脊髓微循环的血管形态学，此次研究利用单宁酸－氯化铁染色测定脊髓损伤后 2，24 h 时的脊髓微循环血管直径及面积 (**图 2C–E**)。与假手术组比较，脊髓微循环血管直径在脊髓损伤后 2 h($P < 0.001$) 和 24 h($P < 0.01$) 明显下降，血管面积在脊髓损伤后 2，24 h 显著降低 ($P < 0.001$)；在脊髓损伤组内比较发现，与损伤后 2 h 比较，损伤后 24 h 时血管直径和面积有所增加 ($P < 0.001$)。表明脊髓损伤后脊髓微循环的血管直径及面积减小，但是在脊髓损伤后 24 h 时血管直径和面积有一定恢复。与脊髓损伤组大鼠比较，前列腺素 E_1 组大鼠在损伤后 2 h 脊髓微循环血管直径 ($P < 0.001$) 和面积 ($P < 0.001$) 增加，但在损伤后 24 h 血管直径无统计学差异 ($P > 0.05$)，血管面积有所增加 ($P < 0.001$)；在前列腺素 E_1 组内比较发现，与损伤后 2 h 时比较，损伤后 24 h 时的血管直径 ($P < 0.05$) 及面积 ($P < 0.01$) 更大。见**表 1**。

表 1 ｜各组大鼠脊髓微循环血流量、血氧饱和度、微血管直径及面积比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 1 ｜ Comparison of blood flow, oxygen saturation, microvessel diameter and area in the spinal cord microcirculation of rats among groups

时间	指标	假手术组	脊髓损伤组	前列腺素 E_1 组
2 h	血流量 (PU)	455.29±23.03	79.14±5.29^{b}	289.20±10.36^{c}
	血氧饱和度 (%)	59.38±10.36	17.83±0.87^{b}	54.71±3.01^{c}
	微血管直径 (μm)	13.72±1.77	7.14±1.01^{b}	10.72±1.93^{c}
	微血管面积 (μm^2)	263.67±39.16	92.53±18.72^{b}	217.87±36.52^{c}
24 h	血流量 (PU)	453.77±29.3	145.40±14.38^{bf}	212.69±26.69^{cf}
	血氧饱和度 (%)	60.96±7.64	37.79±0.83^{bf}	42.71±0.75^{cf}
	微血管直径 (μm)	13.44±2.28	11.13±1.63^{af}	12.11±1.90^{d}
	微血管面积 (μm^2)	268.27±36.24	154.53±38.67^{bf}	268.80±48.10^{ce}

表注：与假手术组比较，$^{a}P < 0.01$，$^{b}P < 0.001$；与脊髓损伤组比较，$^{c}P < 0.001$；与组内 2 h 比较，$^{d}P < 0.05$，$^{e}P < 0.01$，$^{f}P < 0.001$。

2.3　前列腺素 E_1 减轻脊髓水肿，减少脊髓组织结构的损伤　用干 / 湿重比法评估脊髓损伤及前列腺素 E_1 对脊髓水肿的影响 (**图 3A**)。结果表明，脊髓损伤组含水量在损伤后 2，24 h 均高于假手术组 (2 h：$P < 0.01$；24 h：$P < 0.001$)；但在脊髓损伤组内比较发现，损伤后 2，24 h 两个时间点的含水量没有差异 ($P > 0.05$)。静脉注射前列腺素 E_1 可减轻脊髓损伤后脊髓水肿，降低脊髓含水量 (2 h：$P < 0.01$；24 h：$P < 0.01$)；在前列腺素 E_1 组内比较发现，与损伤后 2 h 时比较，损伤后 24 h 时脊髓含水量更高 ($P < 0.05$)。组织病理学检查显示，对照组脊髓结构完整，没有出血、坏死或者炎症浸润；而脊髓损伤组大鼠损伤 2 h 后，脊髓结构破坏，神经元损伤，灰质发生出血，血管的周围组织有炎症细胞浸润现象；24 h 后，脊髓灰质出血严重，部分神经元坏死，血管周围组织的炎症细胞浸润现象加重。脊髓损伤后使用前列腺素 E_1 干预，相对于脊髓损伤组，出血、神经元损伤和炎症有所减轻。见**图 3B**。

2.4　前列腺素 E_1 下调血浆血管性血友病因子、脊髓组织中内皮素 1 的表达及血栓素 A_2/ 前列环素比值　为了评估脊髓损伤后血管调节因子变化及前列腺素 E_1 对血管调节因子的影响，此次研究利用 ELISA 法定量测定脊髓损伤后 2，24 h 时的血管调节因子含量变化 (**表 2**)。ELISA 检测结果显示，与对照组大鼠比较，脊髓损伤组大鼠血浆血管性血友病因子 (2 h：$P < 0.001$；24 h：$P < 0.05$)、脊髓组织中内皮素 1(2 h：$P < 0.001$；24 h：$P < 0.001$) 及血栓素 A_2/ 前列环素比值 (2 h：$P < 0.05$；24 h：$P < 0.01$) 在损伤后 2，24 h 时显著增加。在脊髓损伤组内比较发现，与损伤后 2 h 比较，损伤后 24 h 血浆血管性血友病因子含量 ($P < 0.05$) 及脊髓组织中血栓素 A_2/ 前列环素比值 ($P < 0.01$) 更高，而脊髓组织中内皮素 1 含量下降 ($P < 0.01$)。与脊髓损伤组大鼠比较，前列腺素 E_1 组大鼠在损伤后 2，24 h 血浆血管性血友病因子 (2 h：$P < 0.05$；24 h：$P < 0.05$)、脊髓组织中内皮素 1 表达 (2 h：$P < 0.001$；24 h：$P < 0.05$) 及血栓素 A_2/ 前列环素比值 (2 h：$P < 0.01$；24 h：$P < 0.05$) 降低。在前列腺素 E_1 组内比较发现，2 个时间点的血浆血管性血友病因子含量 ($P > 0.05$)、脊髓组织内皮素 1 含量 ($P > 0.05$) 及血栓素 A_2/ 前列环素比值 ($P > 0.05$) 均无统计学差异。

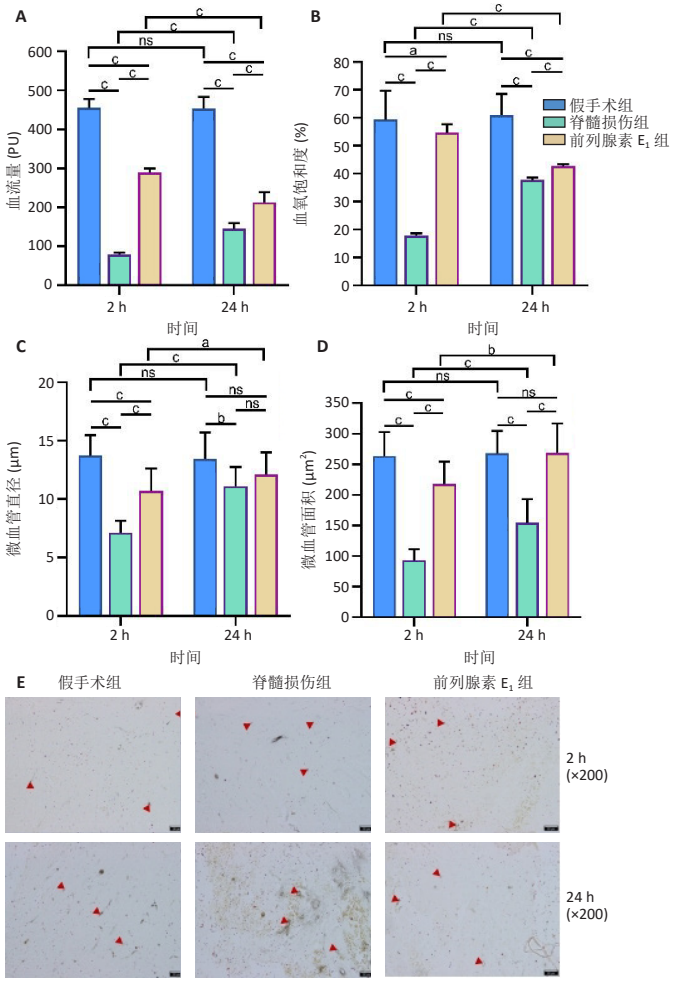
表 2 ｜各组大鼠血浆血管性血友病因子、脊髓组织内皮素 1 的表达及血栓素 A_2/ 前列环素比值的比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 ｜ Comparison of the expression of plasma Von Willebrand factor, endothelin-1 and thromboxane A_2/prostacyclin in spinal cord tissue of rats among groups

时间	指标	假手术组	脊髓损伤组	前列腺素 E_1 组
2 h	血管性血友病因子 (pg/mL)	1 962.80±168.30	1 728.95±86.33^{c}	1 204.07±52.78^{d}
	内皮素 1 (pg/mL)	126.05±9.50	73.79±5.19^{c}	27.57±10.97^{f}
	血栓素 A_2/ 前列环素	0.79±0.22	1.20±0.17^{a}	1.17±0.04^{e}
24 h	血管性血友病因子 (pg/mL)	2 581.12±200.93	1 870.33±482.25^{ag}	1 535.09±312.06^{d}
	内皮素 1 (pg/mL)	80.38±10.49	62.91±7.03^{ch}	32.62±7.28^{d}
	血栓素 A_2/ 前列环素	0.90±0.28	1.60±0.10^{bh}	1.05±0.12^{d}

表注：与假手术组比较，$^{a}P < 0.05$，$^{b}P < 0.01$，$^{c}P < 0.001$；与脊髓损伤组比较，$^{d}P < 0.05$，$^{e}P < 0.01$，$^{f}P < 0.001$；与组内 2 h 比较，$^{g}P < 0.05$，$^{h}P < 0.01$。

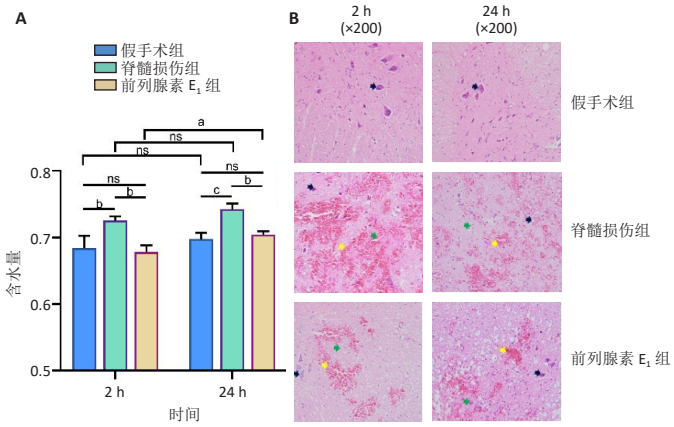
2.5　前列腺素 E_1 下调损伤脊髓中肿瘤坏死因子 α、白细胞介素 1β 的表达　考虑到由于血脊髓屏障，外周血中的



图注：通过激光多普勒血流分析仪评估大鼠脊髓微循环血流动力学，包括血流量及血氧饱和度 (图 A，B)。利用单宁酸 – 氯化铁染色显示微循环血管形态学，包括血管直径及面积 (图 C–E)。图 E 中红色三角形表示微血管。误差条表示标准差，$^{a}P < 0.05$，$^{b}P < 0.01$，$^{c}P < 0.001$，$^{ns}P > 0.05$。

图 2 ｜前列腺素 E_1 对脊髓微循环血流量、血氧饱和度和微血管直径及面积的影响

Figure 2 ｜ Effects of prostaglandin E_1 on blood flow, oxygen saturation, and microvessel diameter and area in the spinal cord microcirculation

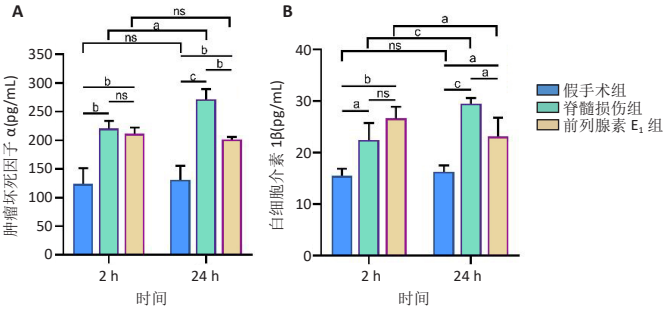


图注：图 A 为通过干 / 湿质量比测定的脊髓水肿；图 B 为脊髓损伤后 2，24 h 损伤部位获取苏木精 – 伊红染色的代表性图像。黑色箭头表示神经元或者神经元丢失后形成的空泡，黄色箭头表示组织出血，绿色箭头表示炎症细胞浸润。误差条表示标准差，$^{a}P < 0.05$，$^{b}P < 0.01$，$^{c}P < 0.001$，$^{ns}P > 0.05$。

图 3 ｜前列腺素 E_1 对脊髓水肿和脊髓组织形态的影响

Figure 3 ｜ Effects of prostaglandin E_1 on spinal cord edema and spinal cord tissue morphology

细胞因子水平可能无法准确反映中枢神经系统的状态，再加上收集足够脑脊液的技术困难，此次研究使用离体的节段性脊髓组织和 ELISA 上清液细胞因子检测来评估脊髓损伤后 2，24 h 时中枢神经系统炎症因子 (肿瘤坏死因子 α、白细胞介素 1β) 的变化 (**图 4A，B 及表 3**)。



图注：图 A、B 为损伤后 2，24 h 各组脊髓组织中肿瘤坏死因子 α、白细胞介素 1β 的表达。误差条表示标准差，$^{a}P < 0.05$，$^{b}P < 0.01$，$^{c}P < 0.001$。

图 4 ｜前列腺素 E_1 对脊髓组织肿瘤坏死因子 α、白细胞介素 1β 表达的影响

Figure 4 ｜ Effects of prostaglandin E_1 on the expression of tumor necrosis factor-α and interleukin-1β in spinal cord tissue

表 3 ｜各组大鼠脊髓组织肿瘤坏死因子 α、白细胞介素 1β 的表达水平比较 ($\bar{x}\pm s$，pg/mL)

Table 3 ｜ Comparison of the expression of tumor necrosis factor-α and interleukin-1β in spinal cord tissue of rats among groups

组别	2 h		24 h	
	肿瘤坏死因子 α	白细胞介素 1β	肿瘤坏死因子 α	白细胞介素 1β
假手术组	124.00±27.20	15.53±1.23	131.21±24.39	16.28±1.23
脊髓损伤组	220.69±13.48^{b}	22.43±3.30^{a}	272.03±17.39^{cf}	29.49±1.10^{cg}
前列腺素 E_1 组	211.17±11.31	26.62±2.25	201.74±4.47^{e}	23.12±3.62^{df}

表注：与假手术组比较，$^{a}P < 0.05$，$^{b}P < 0.01$，$^{c}P < 0.001$；与脊髓损伤组比较，$^{d}P < 0.05$，$^{e}P < 0.01$；与组内 2 h 比较，$^{f}P < 0.05$，$^{g}P < 0.001$。

ELISA 检测结果显示，与假手术组比较，脊髓损伤组脊髓组织中肿瘤坏死因子 α(2 h：$P < 0.01$；24 h：$P < 0.001$)、白细胞介素 1β(2 h：$P < 0.05$；24 h：$P < 0.001$) 的质量浓度在 2，24 h 时均显著增加。在脊髓损伤组内比较发现，与损伤后 2 h 相比，损伤后 24 h 时肿瘤坏死因子 α($P < 0.05$)、白细胞介素 1β($P < 0.001$) 质量浓度更高。与脊髓损伤组大鼠比较，前列腺素 E_1 组脊髓组织中肿瘤坏死因子 α($P < 0.01$)、白细胞介素 1β($P < 0.05$) 质量浓度在损伤后 24 h 明显减少，损伤后 2 h 无统计学差异 ($P > 0.05$)。前列腺素 E_1 组内比较发现，脊髓组织肿瘤坏死因子 α 质量浓度在 2 个时间点无统计学差异 ($P > 0.05$)，但是脊髓组织白细胞介素 1β 质量浓度在损伤后 24 h 时下降 ($P < 0.05$)。

3 讨论 Discussion

创伤性脊髓损伤根据损伤机制被分为原发性损伤阶段及继发性损伤阶段，通常在创伤后的几分钟内，就引起

神经血管损伤，且持续较长时间；脊髓微循环障碍最早出现，并在脊髓损伤整个病理过程都起作用，包括原发阶段机械损伤造成的内皮细胞损伤、血管出血至继发性损伤阶段的因子调节。前列腺素 E_1 具有多种生物活性，包括血管扩张[15]、抑制细胞内活性氧、改善线粒体膜电位[16]、抑制细胞凋亡等[16]。此次研究静脉注射的外源性脂质前列腺素 E_1 即前列腺素 E_1 被合成脂质微球，具有生物化学稳定性，具有更好的效益和更少的不良反应[17]。临床上广泛用于治疗外周动脉疾病引起的四肢溃疡、微小血管循环障碍引起的四肢静息痛[18-19]。众所周知，时间窗的选择对于脊髓损伤的治疗非常重要，最显著的例子就是脊髓损伤后甲泼尼龙的应用以及手术减压时间的选择[20-21]。在脊髓损伤后早期阶段 (损伤后 10–15 min)，毛细血管完整性遭到破坏并在损伤区附近形成单个斑点状出血，而在损伤后 3–24 h，单个斑点状出血进一步扩大并汇聚形成较大出血区域不断向损伤远端区域蔓延，导致组织缺血和缺氧[22]。脊髓损伤后早期不仅存在毛细血管结构性损伤，伤后 15 min 微血管就开始出现痉挛性收缩，被认为是导致脊髓局部血流量下降的主要原因[23]。ROOZBEHI 等[24]研究发现，脊髓损伤后 15 min 注射环孢素 A 可部分改善大鼠运动功能及组织学变性，所以脊髓损伤后 15 min 可能是改善脊髓微循环障碍的关键时间窗口。因此，脊髓损伤后 15 min 给予前列腺素 E_1 是否能抑制微循环损伤、减轻继发性损伤的进展，以及其影响微循环结构和功能的机制值得探讨。

脊髓损伤后血管的主要反应包括出血、缺血、血脊髓屏障的破坏和血管新生[25]。脊髓血流量、脊髓血氧饱和度、脊髓血管直径、面积及密度均被视作评价脊髓微循环结构和功能的直接指标。同时脊髓损伤后化学调节、自动调节、神经调节和神经元代谢调节均发生紊乱，其中以化学调节紊乱发生迅速，累及面广，直接影响着其他 3 种调节方式[26]。其中内皮素 1、前列环素作为化学调节因子对微循环调节很重要[27]。许多研究报道，炎症也是影响微循环结构和功能正常完整性的主要成分[28]。作为脊髓损伤后炎症反应的核心参与者，炎症递质肿瘤坏死因子 α、白细胞介素 1β 可以通过受损的血脊髓屏障招募炎症细胞侵入中枢神经系统，成为有希望的治疗靶点[29]。因此，此次研究测量内皮素 1、血栓素 A_2、前列环素和肿瘤坏死因子 α、白细胞介素 1β 以评估前列腺素 E_1 是否通过血管调节因子和炎症递质调节脊髓微循环功能。

此次研究发现，脊髓损伤后 2，24 h 血管直径及面积减小，脊髓血流量及血氧饱和度下降，出现水肿、出血等病理变化，造成脊髓微循环结构和功能损害，与其他研究结果一致[30]。血管调节因子血管性血友病因子、内皮素 1、血栓素 A_2/ 前列环素和炎症因子肿瘤坏死因子 α、白细胞介素 1β 在脊髓损伤后 2，24 h 明显增加，血管功能调节因子及促炎因子的波动与脊髓损伤后微循环障碍的变化重叠，提示以上因子极有可能参与脊髓损伤造成的微循环损伤。血管性血友病因子被认为是内皮细胞的标志物，它在脉管系统中发挥许多作用，通过介导血小板黏附于损伤和活化的血管，促进止血和血栓形成[31]、通过调节白细胞黏附和迁移来控制炎症[32]、调节血管通透性。此次研究发现脊髓损伤后 24 h 内血管性血友病因子含量增加，与微循环障碍呈现正线性相关。但是近期多项研究发现脊髓损伤 7 d 后，血管性血友病因子含量升高并促进有效的血管生成和组织再生[33]，与血小板 – 内皮细胞黏附分子、血管内皮生长因子共同作为评估微血管再生的重要指标[34]。因此，血管性血友病因子在脊髓损伤中不同时间对脊髓微循环的作用有待进一步探究。血栓素 A_2 与前列环素是花生四烯酸的生物活性代谢物。血栓素 A_2 刺激血小板聚集和血管收缩，前列环素抑制血小板聚集并引起血管扩张，血栓素 A_2 和前列环素之间的动态平衡是血管舒缩功能所必需的[35]。DEMOPOULOS 等[36]认为，脊髓损伤中的内皮损伤、血小板聚集和微循环停滞可能是由于血栓素 A_2/ 前列环素失衡导致的，这有利于血栓形成。微血管内皮的功能障碍，特别是在缺氧缺血性损伤期间，破坏了血栓素 A_2/ 前列环素平衡，导致血小板活化和随后的血栓形成[37]。在脊髓损伤的 24 h 内，血栓素 A_2 的产生比前列环素的产生更大，血栓素 A_2 的增加破坏血栓素 A_2/ 前列环素平衡，这可能是自由基释放和脂质过氧化的结果。内皮素 1 作为最强血管收缩剂，可通过血管收缩减少局部脑血流量，通过血小板相互作用调节血栓形成，从而诱导脑梗死[38]。抑制内皮素 1 表达可改善脊髓缺血，从而减少了细胞凋亡和氧化应激[39]。此外，众所周知，血管破坏后，炎症细胞及因子会通过血管进入脊髓组织；同时，脊髓损伤后一系列炎症反应被激活，而炎症反应反过来可能进一步损害脊髓微循环的完整性，从而导致不可逆的功能障碍[40-41]。血脊髓屏障的破坏一方面导致各种炎性细胞因子的积累[42]，另一方面血脊髓屏障继发性损伤与炎症损伤密切相关[43]。炎症反应调节微血管内皮细胞的功能，导致内皮活化、炎症表型和免疫细胞外渗的变化。白细胞介素 1β 和肿瘤坏死因子 α 是公认的促炎递质。既往研究发现，轻、中度脊髓损伤后，急性期微血管密度与炎症反应成负相关；脊髓损伤程度越高，炎症反应越明显，组织破坏越严重，此次研究结果与之相符[44]。除此之外，白细胞介素 1β 可通过减少内皮细胞中紧密连接蛋白含量增加内皮细胞通透性[45]。肿瘤坏死因子 α 作为广泛参与炎症反应和免疫反应的一种促炎细胞因子，增加中性粒细胞浸润和炎症诱导水肿和微血管通透性紊乱，并启动细胞凋亡[46]。而局部应用抗肿瘤坏死因子 α 血清

可减轻大鼠脊髓创伤诱导的水肿形成，且以浓度依赖性方式降低了脊髓损伤诱导的神经元一氧化氮合酶免疫反应性的上调，进而减轻微血管通透性紊乱和细胞损伤[47]。以上研究表明血管性血友病因子、 内皮素 1、血栓素 A_2/ 前列环素、肿瘤坏死因子 α、白细胞介素 1β 极有可能均参与脊髓损伤后微循环障碍的发展。

此次研究发现，脊髓损伤后 24 h 相比于 2 h，血管直径及面积有所增加，脊髓血流量及血氧饱和度部分恢复，水肿减轻，表明脊髓损伤后 24 h 内微血管调节功能部分丧失，但仍保留一定的自我修复能力。此外，水肿的减轻可能通过降低内皮细胞或血管周围组织肿胀对实质内血管的外在压力从而增加脊髓血流量。脊髓损伤后 24 h 时的血管性血友病因子、血栓素 A_2/ 前列环素、肿瘤坏死因子 α、白细胞介素 1β 质量浓度高于 2 h，但只有内皮素 1 含量下降，与脊髓微循环形态学及动力学变化极其相符。推测原因可能有 2 种可能：①内皮素 1 是迄今所知作用最强、持续最久的缩血管多肽，具有产生长时间血管痉挛的能力[48]，对于脊髓微循环形态和功能影响较为显著；②可能存在以上某种或某几种因子浓度增加可发挥脊髓微循环的保护作用，但目前尚缺乏相关研究。

前列腺素 E_1 可扩张血管，增加血管直径及面积，提高脊髓血流量及血氧饱和度，减轻水肿，证明前列腺素 E_1 可改善脊髓损伤后微血管形态学及血管动力学。前列腺素 E_1 多应用于周围神经损伤，可扩张血管、增加血流量或促进血管内皮生长因子表达改善病理损伤及促进功能恢复，近期越来越多的研究专注于其对中枢神经系统作用。前列腺素 E_1 通过激活内皮型一氧化碳合酶和人鸟苷三磷酸环化水解酶 1 保护人脑微血管内皮细胞[49]；也可通过血管内皮生长因子 / 血管内皮生长因子受体通路促进血管生成，改善低灌注或慢性缺血性病变引起的认知障碍[50]。此次研究中，静脉注射前列腺素 E_1 后发现，24 h 的血管直径及面积大于 2 h，但是血流量及血氧饱和度下降，水肿更严重，推测前列腺素 E_1 对于脊髓微循环的血管形态学影响更持久。前列腺素 E_1 可降低脊髓损伤后 24 h 的血管性血友病因子、内皮素 1、肿瘤坏死因子 α、白细胞介素 1β 含量、血栓素 A_2/ 前列环素比值，推测其可能通过调节以上因子减轻脊髓损伤造成的微循环障碍。既往研究认为，前列腺素 E_1 可部分抑制由血管性血友病因子支持的血小板聚集[51]，抑制黏附分子激活及循环内皮细胞数量减少[52]；降低循环血浆内皮素 1 水平，抑制糖尿病微血管病变的发作和进展[53]；降低前列环素 / 血栓素 A_2 比值改善冠心病[54]。研究发现，炎症因子引起血管内皮功能障碍[55-56]，缓解炎症变化对保护脊髓微循环至关重要。前列腺素 E_1 能有效降低炎症因子水平，改善脑血管痉挛患者的血液流变学指标，利于神经功能的修复[57]。但是发现前列腺素 E_1 对脊髓损伤后 2 h 的肿瘤坏死因子 α、白细胞介素 1β 含量无影响，表明这些炎症因子参与前列腺素 E_1 在脊髓损伤早期发挥的微循环保护作用不明显。因此认为前列腺素 E_1 可能首先通过调节血管调节因子发挥微循环保护作用，对炎症因子的作用较迟缓或者炎症因子的变化继发于血管调节因子的改变。TSAI 等[58] 研究发现内皮素 1 介导的 miR-let-7g-5p 可触发白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子 α 等炎症因子，导致老年糖尿病患者肌病和慢性脂肪炎症。此次研究中，相比于脊髓损伤后 2，24 h 时血管性血友病因子、内皮素 1、白细胞介素 1β 含量、血栓素 A_2/ 前列环素比值无差异改变，肿瘤坏死因子 α 含量进一步下降，与注射前列腺素 E_1 后微循环变化重叠。推测肿瘤坏死因子 α 极可能参与前列腺素 E_1 在脊髓损伤后 24 h 发挥的神经保护作用。GÜR 等[59] 持续 6 d 给予大鼠合成前列腺素 E_1 类似物——米索前列醇 0.2 mg/(kg•d)，发现米索前列醇直接或间接降低肿瘤坏死因子 α 等细胞因子改善大鼠脑内紫杉醇诱导的脑组织损伤。综上，前列腺素 E_1 的脊髓保护作用可能由以下 2 种机制介导：①调节血管功能调节因子血管性血友病因子、内皮素 1、血栓素 A_2、前列环素扩张微循环血管，改善血流量及血氧饱和度，缓解脊髓病理损伤；②调节炎症因子肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1β 表达，减轻脊髓微循环障碍。

尽管此次研究确立了前列腺素 E_1 在脊髓保护中的积极效应，但不能忽视前列腺素 E_1 可能通过血管扩张引发氧与组织的相互作用产生氧自由基的可能性。在血流再灌注阶段，氧自由基生成的可能升高可能导致细胞损伤，因而引发脊髓缺血再灌注损伤。当前广泛的研究已经证实，前列腺素 E_1 通过减轻炎症反应、抑制细胞凋亡、提升抗氧化能力等多个途径对心脏、肾脏、脑等器官的缺血再灌注损伤具有积极影响[60-62]。但是目前尚未有明确的研究证明前列腺素 E_1 在脊髓缺血再灌注损伤中的作用。值得注意的是，各器官或组织对缺血的反应以及对缺血再灌注的耐受程度存在差异。关于前列腺素 E_1 是否引发脊髓缺血再灌注损伤或者前列腺素 E_1 是否对脊髓缺血再灌注损伤具有改善作用，仍需进一步深入的科学研究。

此次研究存在一些局限性：首先，仅研究了前列腺素 E_1 对急性脊髓损伤后 2，24 h 微循环障碍的影响，下一步拟研究其对脊髓微循环的长期影响；其次，此次研究仅设置了一个伤后即刻时间窗，尚不足以说明该药物疗效的时间特征，下一步拟模拟临床增设多个时间窗，以比较分析最佳给药时间；此次研究虽然证明了前列腺素 E_1 可通过血管调节和炎症机制改善脊髓损伤后脊髓微循环，并探讨了部分因子的调节作用，但具体的作用靶点、分子机制和信号通路还有待继续探索。

综上所述，前列腺素 E_1 在脊髓损伤中发挥微循环保护作用；通过在伤后即刻进行静脉注射，前列腺素 E_1 可能通过调节血管功能调节因子、炎症因子改善脊髓损伤后脊髓微循环，进而减轻继发性病理损伤。

作者贡献：白金柱、王荣荣负责实验设计、实施及数据收集，王荣荣、黄玉珊、李湘淼负责实验资料整理等，论文由第一作者完成，通讯作者负责审校。

利益冲突：文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明：这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名－非商业性使用－相同方式共享 4.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让：文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范：该文章撰写遵守了国际医学期刊编辑委员会《学术研究实验与报告和医学期刊编辑与发表的推荐规范》。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。文章经小同行外审专家双盲外审，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

[1] KARSY M, HAWRYLUK G. Modern Medical Management of Spinal Cord Injury. Curr Neurol Neurosci Rep. 2019;19(9):65-67.

[2] SOFRONIEW MV. Dissecting Spinal Cord Regeneration. Nature (London). 2018;557(7705):343-350.

[3] JANI RH, PRABHU AV, ZHOU JJ, et al. Citation Analysis of the Most Influential Articles On Traumatic Spinal Cord Injury. J Spinal Cord Med. 2020;43(1):31-38.

[4] SANDEAN D. Management of Acute Spinal Cord Injury: A Summary of the Evidence Pertaining to the Acute Management, Operative and Non-Operative Management. World J Orthop. 2020;11(12):573-583.

[5] SEKHON LHS, FEHLINGS MG. Epidemiology, Demographics, and Pathophysiology of Acute Spinal Cord Injury. Spine (Philadelphia, Pa. 1976). 2001;26(24):S2-S12.

[6] XIN W, QIANG S, JIANING D, et al. Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Attenuate Blood-Spinal Cord Barrier Disruption Via the Timp2/Mmp Pathway After Acute Spinal Cord Injury. Mol Neurobiol. 2021;58(12):6490-6504.

[7] TATOR CH, FEHLINGS MG. Review of the Secondary Injury Theory of Acute Spinal Cord Trauma with Emphasis On Vascular Mechanisms. J Neurosurg. 1991;75(1):15-26.

[8] ALIZADEH A, DYCK SM, KARIMI-ABDOLREZAEE S. Traumatic Spinal Cord Injury: An Overview of Pathophysiology, Models and Acute Injury Mechanisms. Front Neurol. 2019;10:282.

[9] WANG X, JIANG C, ZHANG Y, et al. The Promoting Effects of Activated Olfactory Ensheathing Cells On Angiogenesis After Spinal Cord Injury through the Pi3K/Akt Pathway. Cell Biosci. 2022;12(1):23.

[10] MARCOLINA A, VU K, ANNASWAMY TM. Lumbar Spinal Stenosis and Potential Management with Prostaglandin E_1 Analogs. Am J Phys Med Rehabil. 2021;100(3):297-302.

[11] XIE X, LU W, CHEN Y, et al. Prostaglandin E_1 Alleviates Cognitive Dysfunction in Chronic Cerebral Hypoperfusion Rats by Improving Hemodynamics. Front Neurosci. 2019;13:549.

[12] LIU L, ZHANG H, SHI Y, et al. Prostaglandin E_1 Improves Cerebral Microcirculation through Activation of Endothelial Nos and Grpch1. J Mol Neurosci. 2020;70(12):2041-2048.

[13] HAMAMOTO Y, OGATA T, MORINO T, et al. Prostaglandin E_1 Analog Increases Spinal Cord Blood Flow at the Point of Compression During and After Experimental Spinal Cord Injury. Spinal Cord. 2010;48(2):149-153.

[14] COHEN J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences (Revised Edition). Laurence Erlbaum Associates: Hillsdale, NJ, USA. 1987.

[15] SUZUKI T, OBATA R, INOUE T, et al. Intravenous Lipo-Prostaglandin E_1 Administration for Patients with Acute Central Retinal Artery Occlusion. BMJ Open Ophthalmol. 2022;7(1):e001014.

[16] SHEN J, CAO M, ZHOU T, et al. PgE_1 Triggers Nrf2/Ho-1 Signal Pathway to Resist Hemin-Induced Toxicity in Mouse Cortical Neurons. Ann Transl Med. 2021;9(8):634.

[17] WANG J, TANG S, XIE Y, et al. Lipid Microsphere-Coated PgE_1 Improves Peritoneal Transport and Reduces Inflammation in Peritoneal Dialysis: A Randomized Clinical Pilot Trial. Semin Dial. 2021;34(3):235-244.

[18] LI J, WANG B, WANG Y, et al. Therapeutic Effect of Liposomal Prostaglandin E(1) in Acute Lower Limb Ischemia as an Adjuvant to Hybrid Procedures. Exp Ther Med. 2013;5(6):1760-1764.

[19] MACHADO-ALBA JE, MACHADO-DUQUE ME. Use of Intravenous Alprostadil in Patients with Severe Critical Ischemia of the Lower Limbs. Vascular. 2019;27(3):318-323.

[20] ERAIFEJ J, NNADI C, GANAU M. Early and Ultra-Early Surgical Decompression for Acute Spinal Cord Injury: Bracing for the Winds of Change. Eur Spine J. 2022;31(7):1691-1692.

[21] YE J, WEN Z, WU T, et al. Single-Cell Sequencing Reveals the Optimal Time Window for Anti-Inflammatory Treatment in Spinal Cord Injury. Adv Biol (Weinh). 2023;7(10):e2300098.

[22] KAWATA K, MORIMOTO T, OHASHI T, et al. Experimental Study of Acute Spinal Cord Injury: A Histopathological Study. No Shinkei Geka. 1993;21(1):45-51.

[23] WALLACE MC, TATOR CH, FRAZEE P. Relationship Between Posttraumatic Ischemia and Hemorrhage in the Injured Rat Spinal Cord as Shown by Colloidal Carbon Angiography. Neurosurgery. 1986;18(4):433-439.

[24] ROOZBEHI A, JOGHATAIE MT, MEHDIZADEH M, et al. The Effects of Cyclosporin-a On Functional Outcome and Axonal Regrowth Following Spinal Cord Injury in Adult Rats. Acta Med Iran. 2012;50(4):226-232.

[25] YAO C, CAO X, YU B. Revascularization After Traumatic Spinal Cord Injury. Front Physiol. 2021;12:631500.

[26] MARCUS ML, HEISTAD DD, EHRHARDT JC, et al. Regulation of Total and Regional Spinal Cord Blood Flow. Circ Res. 1977;41(1):128-134.

[27] QIN L, WANG Y, XIE Z, et al. The Role of Et-1 in Early Cerebral Microcirculation Changes After Subarachnoid Hemorrhage. J Healthc Eng. 2022;2022:4592986.

[28] FREYERMUTH-TRUJILLO X, SEGURA-URIBE JJ, SALGADO-CEBALLOS H, et al. Inflammation: A Target for Treatment in Spinal Cord Injury. Cells. 2022;11(17):2692.

[29] JIANG T, QIN T, GAO P, et al. Sirt1 Attenuates Blood-Spinal Cord Barrier Disruption After Spinal Cord Injury by Deacetylating P66Shc. Redox Biol. 2023;60:102615.

[30] YUAN X, WU Q, WANG P, et al. Exosomes Derived From Pericytes Improve Microcirculation and Protect Blood-Spinal Cord Barrier After Spinal Cord Injury in Mice. Front Neurosci. 2019;13:319.
[31] MANZ XD, BOGAARD HJ, AMAN J. Regulation of Vwf (Von Willebrand Factor) in Inflammatory Thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2022;42(11):1307-1320.
[32] ARISZ RA, DE VRIES JJ, SCHOLS SEM, et al. Interaction of Von Willebrand Factor with Blood Cells in Flow Models: A Systematic Review. Blood Adv. 2022;6(13):3979-3990.
[33] ISHIHARA J, ISHIHARA A, STARKE RD, et al. The Heparin Binding Domain of Von Willebrand Factor Binds to Growth Factors and Promotes Angiogenesis in Wound Healing. Blood. 2019;133(24):2559-2569.
[34] LI X, LUO D, HOU Y, et al. Sodium Tanshinone Iia Silate Exerts Microcirculation Protective Effects Against Spinal Cord Injury in Vitro and in Vivo. Oxid Med Cell Longev. 2020;2020:3949575.
[35] IMIG JD. Eicosanoid Blood Vessel Regulation in Physiological and Pathological States. Clin Sci (Lond). 2020;134(20):2707-2727.
[36] DEMOPOULOS HB, FLAMM ES, PIETRONIGRO DD, et al. The Free Radical Pathology and the Microcirculation in the Major Central Nervous System Disorders. Acta physiol Scand Suppl. 1980;492:91-119.
[37] BRAUNE S, KÜPPER J, JUNG F. Effect of Prostanoids On Human Platelet Function: An Overview. Int J Mol Sci. 2020;21(23):9020.
[38] MAMO YA, ANGUS JA, ZIOGAS J, et al. The Role of Voltage-Operated and Non-Voltage-Operated Calcium Channels in Endothelin-Induced Vasoconstriction of Rat Cerebral Arteries. Eur J Pharmacol. 2014;742:65-73.
[39] A JC, LI ZY, LONG QF, et al. Mir-379-5P Improved Locomotor Function Recovery After Spinal Cord Injury in Rats by Reducing Endothelin 1 and Inhibiting Astrocytes Expression. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019;23(22):9738-9745.
[40] JIN LY, LI J, WANG KF, et al. Blood-Spinal Cord Barrier in Spinal Cord Injury: A Review. J Neurotrauma. 2021;38(9):1203-1224.
[41] ZHOU ZL, XIE H, TIAN XB, et al. Microglial depletion impairs glial scar formation and aggravates inflammation partly by inhibiting STAT3 phosphorylation in astrocytes after spinal cord injury. Neural Regen Res. 2023;18(6):1325-1331.
[42] LI Z, ZHAO J, LI S, et al. Blocking the Egfr/P38/Nf-Kb Signaling Pathway Alleviates Disruption of Bscb and Subsequent Inflammation After Spinal Cord Injury. Neurochem Int. 2021;150:105190.
[43] CAI X, ZHAO J, LU Y, et al. The Microenvironment Following Oxygen Glucose Deprivation/Re-Oxygenation-Induced Bscb Damage in Vitro. Brain Res Bull. 2018;143:171-180.
[44] XU Z, XU W, CHEN X, et al. Study On Vascular Remodeling, Inflammatory Response, and their Correlations in Acute Spinal Cord Injury in Rats. Zhongguo xiufu chongjian waike zazhi. 2020;34(11):1429-1437.
[45] YUN J. Interleukin-1B Induces Pericyte Apoptosis Via the Nf-Kb Pathway in Diabetic Retinopathy. Biochem Biophys Res Commun. 2021;546: 46-53.
[46] SHARMA HS. A Combination of Tumor Necrosis Factor-Alpha and Neuronal Nitric Oxide Synthase Antibodies Applied Topically Over the Traumatized Spinal Cord Enhances Neuroprotection and Functional Recovery in the Rat. Ann N Y Acad Sci. 2010;1199:175-185.
[47] SHARMA HS, WINKLER T, STÅLBERG E, et al. Topical Application of Tnf-Alpha Antiserum Attenuates Spinal Cord Trauma Induced Edema Formation, Microvascular Permeability Disturbances and Cell Injury in the Rat. Acta Neurochir Suppl. 2003;86:407-413.
[48] AUBERT JD, JUILLERAT-JEANNERET L. Endothelin-Receptor Antagonists Beyond Pulmonary Arterial Hypertension: Cancer and Fibrosis. J Med Chem. 2016;59(18):8168-8188.
[49] LIU L, ZHANG H, SHI Y, et al. Prostaglandin E_1 Improves Cerebral Microcirculation through Activation of Endothelial Nos and Grpch1. J Mol Neurosci. 2020;70(12):2041-2048.
[50] LIU B, ZHANG S, XIONG X, et al. Lipo-Prostaglandin E_1 Modifies Cognitive Impairment in Rats with Vascular Cognitive Impairment by Promoting Angiogenesis Via the Vegf/Vegfr Pathway. Mol Med Rep. 2017;16(3):3117-3124.
[51] NAIMUSHIN YA, MAZUROV AV. Von Willebrand Factor Can Support Platelet Aggregation Via Interaction with Activated Gpiib-Iiia and Gpib. Platelets. 2004;15(7):419-425.
[52] ZDROJOWY K, ADAMIEC R, CZARNACKI M. New Aspects of Prostaglandin E_1 Therapeutic Influence in Thrombo-Angiitis Obliterans. Pol Arch Med Wewn. 2002;108(5):1071-1077.
[53] ITOH Y, YASUI T, KAKIZAWA H, et al. The Therapeutic Effect of Lipo PgE_1 On Diabetic Neuropathy-Changes in Endothelin and Various Angiopathic Factors. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2001;66(3):221-234.
[54] LIU HJ, MA JW, QIAO ZY, et al. Study of Molecular Mechanism of Prostaglandin E_1 in Inhibiting Coronary Heart Disease. Mol Biol Rep. 2013;40(12):6701-6708.
[55] ZHANG L, WANG X, SI H. Synergistic Anti-Inflammatory Effects and Mechanisms of the Combination of Resveratrol and Curcumin in Human Vascular Endothelial Cells and Rodent Aorta. J Nutr Biochem. 2022;108:109083.
[56] VIRTUOSO A, DE LUCA C, KORAI SA, et al. Neuroinflammation and glial activation in the central nervous system: a metabolic perspective. Neural Regen Res. 2023;18(5):1025-1026.
[57] LIU S, GAN N, XIE J, et al. Clinical Evaluation of Alprostadil Combined with Nimodipine in Treatment of Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage in Elderly Patients. Pak J Med Sci. 2023; 39(3):682-686.
[58] TSAI CH, HUANG PJ, LEE IT, et al. Correction for: Endothelin-1-Mediated Mir-Let-7G-5P Triggers Interlukin-6 and Tnf-Alpha to Cause Myopathy and Chronic Adipose Inflammation in Elderly Patients with Diabetes Mellitus. Aging (Albany NY). 2023;15(1):287.
[59] GÜR FM, BILGIÇ S. A Synthetic Prostaglandin E_1 Analogue, Misoprostol, Ameliorates Paclitaxel-Induced Oxidative Damage in Rat Brain. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2022;162:106663.
[60] 李雪梅 . 前列地尔注射液单次及双次给药对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用对比研究 [D]. 长春 : 吉林大学 ,2016.
[61] 曹先德 , 郑慧敏 , 万春平 . 前列腺素 E_1 联合缺血预处理对肾部分切除术肾缺血再灌注损伤的机制研究 [J]. 交通医学 ,2019;33(2): 119-122, 125.
[62] 戴伟娟 , 朱凡河 , 张国安 , 等 . 前列腺素 E_1 对大鼠全脑缺血 - 再灌注损伤细胞凋亡及 Caspase-3 表达的影响 [J]. 济宁医学院学报 , 2017;40(2):98-102.

(责任编辑：GD，ZN，WL，LJY)