

## 中文摘要

顱內動脈瘤破裂引發之蜘蛛膜下腔出血 (aneurysmal subarachnoid hemorrhage ; ASAH) 是一種嚴重而常見的神經外科急症。目前已有許多文獻報告指出 ASAH 後會引發一連串的自由基和脂質過氧化反應，而導致血管痙攣的結果。

然而人體血漿中特有的抗自由基物質，可保護細胞免於受到自由基的傷害的機轉，尤其是維生素 C 及維生素 E；可降低自由基對細胞氧化造成的脂質過氧化反應而減少血管痙攣形成。同時減少脂質過氧化反應的代謝後產物，如 thiobarbituric acid-reactive substance (TBARS) 之產生，本研究是以 2002 年 3 月至 2003 年 2 月一年中，在彰化基督教醫院神經外科所收集的 37 個自發性蜘蛛膜下腔出血患者，經腦血管攝影證實為顱內動脈瘤破裂的個案，在動脈瘤破裂後第 1 天、第 2 天、第 5 天、第 10 天、第 15 天抽取靜脈血分析維生素 C、維生素 E 及 TBARS，所能得到的結果和以 274 個正常人禁食八小時後的靜脈血中維生素 C、維生素 E 及 TBARS 比較，發現維生素 C、維生素 E 從第一天開始到第十五天均有顯著的下降，而 TBARS 從第一天開始到第十五天均有顯著上升 ( $P < 0.05$ )。

另外我們進一步探討發生早期 (兩天內) 血管痙攣的 10 名 ASAH 患者與其他 27 名未有早期血管痙攣 ASAH 患者，有顯著較高之死亡率 ( $p < 0.05$ ) 同時發現血管痙攣 ASAH 患者第二天之血漿中維生素 C、維生素 E 有顯著下降，而 TBARS 有顯著升高 ( $p < 0.05$ )。

由以上的研究結果顯示，ASAH 的患者，其血中抗氧化物（維生素 C、維生素 E）在早期均被迅速的消耗，而脂質過氧化反應迅速的升高。因此推論抗氧化物及脂質過氧化反應對於顱內動脈瘤破裂引發蜘蛛膜下腔出血之血管痙攣的演變過程的影響扮演著重要的角色。

## Abstract

Aneurysmal subarachnoid hemorrhage (ASAH) is a common and serious neurosurgical emergency. The incidence of SAH from ruptured saccular aneurysms is estimated to be 10/100000 in North America.

After ASAH, the major risk problems are rebleeding and vasospasm. Rebleeding rate is around 19% at 14<sup>th</sup> days after primary SAH. In recent years, early surgical or endovascular obliteration of the aneurysm are used to prevent rebleeding. However vasospasm, incidence around 40-70% by angiography, remains major complications following ASAH.

The role of free radicals in the development of vasospasm is pointed out by many literatures. The free radicals can initiate a variety of reactions, including the peroxidation of unsaturated fatty acids in cell membranes. Therefore, lipid peroxidation may contribute to the pathochemistry of vasospasm.

Vitamin C and E are the major Antioxidants in human plasma. Both of them can prevent lipid peroxidation by free radicals, then attenuate severity of vasospasm.

In this study, we collected 37 patients of ASAH from 2002 to 2003 in Changhua Christian hospital. All received cerebral angiography within 48 hrs and proved having saccular aneurysms. Plasma samples

were collected on 1<sup>st</sup> ,2<sup>nd</sup> ,5<sup>th</sup> ,10<sup>th</sup> and 15<sup>th</sup> days of admission : The Vitamin C, E and TBARS were analysed. The results showed Vitamin C, E were significantly decreased and TBARS were significantly increased since 1<sup>st</sup> day through 15<sup>th</sup> day.

In these 37 patients, 10 patients showed early vasospasm (< 48hrs) by angiography with higher incidence of mortality( $P<0.05$ ).We also measured the differences of plasma Vitamin C, E and TBARS. The plasma level of Vitamin C and Vitamin E significantly decreased and TBARS significant increased in 2<sup>nd</sup> day.

In conclusion, these results indicate there is strong correlation of free radicals and lipid peroxidation in ASAH and vasospasm.

## 誌謝辭

感謝劉青山博士及蔡輔仁教授在學業上指導及指正，使學生論文得以順利完成，學生由衷的感謝並於此致上敬意及謝忱。

感謝劉青山博士實驗室的珍菱、小珊給我的一切協助。也感謝彰化基督教醫院神經外科同仁的幫忙，尤其是惠玲、維平及建民臨床病患的照護及資料收集。另外，感謝放射科同仁李國維主任及何子龍醫師的協助，使我順利完成論文，在此致上由衷的感謝。

感謝彰化基督教醫院院方支持與協助，讓我在臨床工作之餘能順利完成學業及論文的寫作。

同時也感謝惠利、佩玉等所有參與並協助完成此論文的人，在此致上無限的謝意。

第一章 前言	
第一節 研究緣起	10
第二節 研究目的	10
第二章 文獻探討	
第一節 顱內動脈瘤破裂造成自發性蜘蛛膜下出血與血管痙攣之間的關係	12
第二節 血管痙攣的成因	13
第三節 氧化血紅素 (Oxyhemoglobin)與血管痙攣關係簡述	13
第四節 顱內血管痙攣與自由基關係的研究假說	14
第五節 自由基、抗氧化物(維生素 C 與 E)與脂質過氧反應的相關性	16
第六節 研究動機	20
第三章 研究架構及研究設計	
第一節 研究設計	22
第二節 研究架構	22
第三節 研究假說	23
第四章 研究材料及統計方法	
第一節 研究材料及資料收集方法	24
第二節 研究變相及操作型定義	25
第三節 臨床評估	28
第四節 資料處理與分析方法	28
第五章 研究結果	29
第六章 討論	
第一節 結果討論	34
第二節 其他相關性討論	40
第三節 研究限制	42
第七章 結論與建議	

第一節 結論	43
第二節 建議	43
參考文獻	.45
附錄	.57
圖表目錄	.60
簡單自述	.74
授權書聲明	.

## 表目錄

表一、 顱內動脈瘤破裂患者之基本資料

表二、 正常人與顱內動脈瘤破裂患者第一天之血漿脂質過氧化反應及維生素 C、維生素 E 之變化

表三、 死亡 ( 14/37 ) 與存活 ( 23/37 ) 兩組動脈瘤破裂患者全部平均血漿抗氧化物和脂質過氧化物的濃度相關性的統計資料

表四、 維生素 C、維生素 E 及 TBARS 與動脈瘤破裂後無早期血管痙攣患者的昏迷指數等相關性

表五、 有早期血管痙攣的患者血漿抗氧化物及過氧化物濃度變化的關聯性統計



## 圖目錄

圖一、動脈瘤破裂患者血漿維生素 C 的變化

圖二、動脈瘤破裂患者血漿維生素 E 的變化

圖三、動脈瘤破裂患者血漿 TBARS 的變化

圖四、動脈瘤破裂患者的死亡率及體內抗氧化物和脂質過氧化物濃度的相關性變化

圖五、顱內動脈瘤破裂患者有無早期血管痙攣(兩天內)死亡率的比較

圖六、顱內動脈瘤破裂患者第一天 HHGS 昏迷指數與血漿維生素 C 的相關分析

圖七、顱內動脈瘤破裂患者第一天 HHGS 昏迷指數與血漿維生素 E 的相關分析

圖八、有無早期血管痙攣患者血漿維生素 C、維生素 E 和 TBARS 的分析比較

圖九、比較有無早期血管痙攣患者血漿維生素 C、維生素 E 和 TBARS 與死亡率的關係

# 第一章 前言

## 第一節 研究緣起

顱內動脈瘤破裂引發之蜘蛛膜下腔出血 (aneurysmal subarachnoid hemorrhage ; ASAH) 是一種嚴重而常見的神經外科急症。依據美國的研究報告, 發生率大約每年兩萬五千到三萬人, 亦即約為 10/100,000 (Kassell NF, et al. ; 1982), 顱內動脈瘤破裂後, 最大的危險性是再出血及血管痙攣 (rebleeding and vasospasm); 但隨著醫學的進步, 早期手術或動脈栓塞已大幅降低再出血的機會。而血管痙攣已成為目前最重要的併發症成因。

目前已有許多文獻報告指出 ASAH 後會引發一連串的自由基 (free radicals) 和脂質過氧化反應 (lipid peroxidation), 而導致血管痙攣的結果。(Macdonald RL, et al. ; 1994)。

在人體中有一些保護細胞免於受到自由基的傷害的機轉, 尤其是維生素 C (ascorbic acid) 及維生素 E (α-tocopherol); 二者可以降低自由基對細胞氧化造成的脂質過氧化反應而減少血管痙攣形成(Travis MA, et al. ; 1987), 但是詳細的機轉尚未明確, 本研究主要目的在探討自由基、維生素 C、維生素 E 及脂質過氧化反應在顱內動脈瘤破裂引發之蜘蛛膜下腔出血患者體內變化的相關性, 以作為日後臨床治療的參考。

## 第二節 研究目的

本實驗的目的主要探討抗氧化物維生素 C 及維生素 E 及脂質過氧化反應的代謝後產物 thiobarbituric acid-reactive substance (TBARS) 在 ASAH

的患者體內變化的相關性，及對血管痙攣的影響。本實驗收集健康人的血液樣本及發生自發性蜘蛛膜下腔出血後經腦血管攝影證實為顱內動脈瘤破裂的病人血液，做進一步生化分析包括維生素 C 及維生素 E 及脂質過氧化反應的代謝後產物（TBARS），同時比較不同的臨床狀況之患者所表現之差異；其中包括比較患者發生早期血管痙攣（兩天以內）有無、死亡與否及昏迷指數高低，是否有不同的結果。

## 第二章 文獻探討

### 第一節 顱內動脈瘤破裂造成自發性蜘蛛膜下腔出血 (ASAH) 與血管痙攣之間的關係

動脈瘤破裂是臨床病人最常造成自發性蜘蛛膜下腔出血的原因，平均發生率約 80% (Edlow JA, et al. ; 2000)。根據統計臨床上大約有 5% 正常人，解剖時被發現有腦部動脈瘤 (Mc Cormick WF, et al. ; 1970)，依據美國調查報告每年約有兩萬五千 三萬患者發生動脈瘤破裂。(Kassel NF, et al. ; 1982)，大約一半的病人在第一個月內會死亡，同時此類出血病人有 19% 在二週內會再復發出血 (Kassel NF, et al. ; 1983)。另外比較嚴重的併發症為腦血管痙攣、水腦症和癲癇，死亡原因主要為顱內再出血和腦血管痙攣。

自發性蜘蛛膜下腔出血在臨床上所造成的重大影響有二：病人發生再出血 (rebleeding) 及血管痙攣 (vasospasm)。血管痙攣經常發生於 ASAH，約有 40-70% 動脈瘤破裂患者會造成血管痙攣 (Allen GS ; 1985)，進而發生缺血性腦中風，常發生於出血後 4 14 天。主要發生機轉肇因於血液分解產物，促成顱內血管發生痙攣 (Macdonald RL, et al. ; 1991)。因目前臨床治療以早期進行外科動脈瘤摘除術，或血管栓塞手術，以降低死亡率，所以發生再出血的比例下降，但血管痙攣現象依舊是目前臨床治療這類病人的重要課題。

## 第二節 血管痙攣的成因

許多研究顯示血管痙攣的發生主要與蜘蛛膜下腔出血後，氧化血紅素 (oxyhemoglobin) (MacDonald RL, et al. ; 1991) 濃度的變化以及自由基及过氧化物的產生有關(Siesjo BK, et al. ; 1998) , 因此這類相關的研究對臨床病人的意義非凡 (Polidori MC, et al. ; 1997) 。

## 第三節 氧化血紅素 (oxyhemoglobin) 與血管痙攣關係簡述

雖然氧化血紅素是大多數文獻報告最主要引發蜘蛛膜下腔出血後血管痙攣的因素 (Macdonald RL, et al. ; 1991) , 但目前已有許多文獻已將研究重點放在自由基的影響與作用 , 故本文簡略引述摘要文獻如下 , 氧化血紅素引發血管痙攣的機制包括 (1) 釋出自由基 (Asano T, et al. ; 1980) , (2) 引發脂質過氧化反應 (Asano T, et al. ; 1980) , (3) 代謝成膽紅素 (bilirubin) 為另一潛在血管痙攣因子 (Duff TA, et al. ; 1988) , (4) 從血管壁釋出 vasoactive endothelin (Machi T, et al. ; 1991) , (5) 血管壁周邊神經損傷 (Okada H, et al. ; 1980) , (6) 抑制 endothelin-dependent 放鬆作用 (Martin W, et al. ; 1985) , (7) 造成血管壁結構損壞 (Okada H, et al. ; 1980) 。

Cook 的實驗證明可以在動物 , 例如 : 狗的腦動脈、兔子耳動脈及老鼠胃壁發現 , 血紅素會緩慢的引發上述組織持續的收縮 (Cook DA, et al. ; 1979) 。進一步的體外研究實驗表示 , 經過培養的血液樣本中的紅血球大約兩天以後會緩慢的釋放出氧化血紅素。 (Asano T, et al. ; 1980) 另外一些

貓及狗的動物實驗上，把全血血液及腦脊髓液混合以後觀察血管的收縮反應，結果發現新鮮血清和富含血小板的血漿和已經溶血後的紅血球可以產生顯著的血管收縮，而新鮮完整的紅血球中並沒有產生血管收縮的反應。在經過一段培養過後，血清和富含血小板的血漿會變成不活化 (inactive)，因此也較無血管收縮活性，而溶血後的紅血球促使血管收縮活性依舊。(Osaka K, et al. ; 1977 ; Miyaoka M, et al. ; 1976 ; Sonobe M, et al. ; 1978) 在人體中發現，血管痙攣一般產生在蜘蛛膜下腔出血發生第三天後，在第六、七天達到高峰，約在第十四天左右緩解。這個血管痙攣的時程的反應與腦脊髓液中紅血球慢慢的被破壞，而產生出氧化血紅素的時程有對照的關係 (Barrows LJ, et al. ; 1955)。皆間接意謂自由基的產生與顱內血管痙攣有關。

#### 第四節 顱內血管痙攣與自由基關係的研究假說

##### 一、自發性蜘蛛膜下腔出血後可偵測到腦脊髓液有自由基反應

在自發性蜘蛛膜下腔出血後的病患中可藉由 TBARS 偵測到腦脊髓液中有脂質过氧化物的反應，主要是透過 TBARS 的濃度增多顯示是否有過氧化反應。自由基可藉 electron-spin resonance spectroscopy 以及 chemiluminescence 直接偵測，但實際上並不容易操作，所以大多採取間接的方法，其中最常用的是利用自由基反應後的產物，例如：脂質過氧化物來偵測，其中又以 TBARS 作為主要的偵測方向 (Halliwell B, et al. ; 1985)。根據 (Tokoro K, et al. ; 1984 & Sasaki S, et al. ; 1988) 等人的研究，在

動物模式的試驗中將血液注入狗的枕骨大孔後而引發的血管痙攣，可在腦脊髓液中利用 TBARS 的偵測，反應出脂質过氧化物的增加。在人體有關蜘蛛膜下腔出血的研究中發現，特別比較有及沒有產生血管痙攣的狀況時，其產生血管痙攣時腦脊髓液中的 TBARS 濃度之變化。多數的研究發現蜘蛛膜下腔出血發生後，但尚未產生血管痙攣的情況中，腦脊髓液中的 TBARS 濃度是很少的(Sakaki S,et al. ; 1986)。亦即前三天的 TBARS 濃度是很低的，但是，少數如 Sasaki 的研究中發現，TBARS 濃度的高峰呈現在蜘蛛膜下腔出血後的第一天及第三天。(Sasaki T,et al. ; 1979)

## 二、蜘蛛膜下腔自由基的給予是否可引發血管痙攣

目前這方面研究並不多,Kamiyama 學者直接將自由基的混合物(xanthine,xanthine oxidase,ferric chloride,methemoglobin and ethylenediamineteraacetic acid-iron)注入貓的蜘蛛膜下腔發現會產生血管痙攣達三十分鐘，可證明血管痙攣確實與自由基的存在有相關。(Kamiyama K,et al. ; 1981)。同時根據 Verody 等人在老鼠的蜘蛛膜下腔注入 rose bengal 在第九十分鐘時就產生血管痙攣的現象(Verody J,et al. ; 1991)。

## 三、自由基導致血管痙攣的機轉

許多研究均指出，自由基反應主要利用位於血管內皮細胞的平滑肌因脂質过氧化反應來產生收縮而達到血管痙攣，但確定的原理則尚未完全了解。(Sano K ; 1988)首先提出自由基產生血管痙攣的假說；在蜘蛛膜下腔

出血後紅血球溶解釋出氧化血紅素經自然氧化而成變性血紅素 (methemoglobin) 釋出的鐵和血基質 (heme) 可能可穿越動脈壁，而與細胞膜上脂質和離子通道作用，最後造成細胞膜上脂質過氧化反應而發生管壁平滑肌收縮。

#### 四、採取抑制自由基來治療血管痙攣

由於學者研究，在一項狗的動物模式中將 1,2-bis(nicotinamide)-propane (AVS) 注入腦池中可以有效的改善血管痙攣的現象 (Asano T, et al. ; 1984)。而另外一項採用抗氧化劑 21-aminosteroid, U74006F (tirilazad mesylate) 在許多動物實驗和人體研究中均證明可以有效降低血管痙攣 (Kavanagh RJ, et al. ; 2001)。在老鼠實驗中，在腹膜注射維生素 C 亦可以降低血管痙攣的現象 (Harada T, et al. ; 1993)。根據 Travis 的實驗中讓貓長期攝取兩倍的維生素 E，亦發現可有效降低蜘蛛膜下腔出血引起的血管痙攣 (Travis MA, et al. ; 1987)。

#### 第五節 自由基、抗氧化物(維生素 C 與維生素 E)與脂質過氧反應的相關性

##### 一、小分子抗氧化物在體內的作用

身體本身具有自我保護抵抗氧化壓力的防禦系統，其中包括水溶性及脂溶性的小分子抗氧化物及抗氧化相關酵素，這兩個系統會去清除自由基、結合金屬離子、清除過氧化自由基、以及移除被氧化的受損分子 (Lopez-Barneo J, et al ; 1998)。

依照分布的位置，小分子抗氧化物分成水溶性及脂溶性，脂溶性包括



維生素 A 和維生素 E，水溶性包括維生素 C 等。而其中脂溶性抗氧化物維生素 E 可以終止細胞膜上的脂質過氧化連鎖反應而維持細胞膜的完整性 (Mezzetti A, et al. ; 1995)。水溶性抗氧化物維生素 C 可以清除血漿中自由基及其他的氧化物，避免血漿中氧化傷害的發生。在體內抗氧化相關酵素 glutathione peroxidase (GSH Px)，glutathione reductase (GSH Rd)，catalase 及 superoxide dismutase (SOD) 也可以協同小分子抗氧化物保護身體抵抗氧化傷害 (May JM, et al. ; 1996)。

#### 甲、 維生素 C

維生素 C 是有效的水溶性抗氧化物，為生物系統中抗氧化的第一道防線，它可捕捉血漿中 24 % peroxy radical 終止一連串氧化反應的進行 (Helen A, et al. ; 1997)，維生素 C 在血漿中抗氧化能力大於維生素 E、蛋白質硫醇、尿酸等抗氧化物 (Frei B, et al. ; 1989)。維生素 C 為帶氫氧基的五碳糖化合物，可以經由電子的給予去還原其他物質如：氧化型維生素 E 來維持體內抗氧化系統的平衡 (Carr A, et al. ; 1999)。

維生素 C 的生理功能包括：(1) 清除  $\text{NO}\cdot$ 、 $\text{NOO}\cdot$ 、 $\text{H}_2\text{O}_2$ 、 $\text{OH}\cdot$ 、 $\text{O}^{\cdot-}$ 、 $\text{ONOO}^-$  等自由基，避免氧化傷害的產生 (Winkler BS, et al. ; 1994)，(2) 再生其他抗氧化物如：維生素 E、 $\beta$ -carotene、GSH 等，維持生物系統的抗氧化能力，還原後的維生素 E 可清除細胞膜上的自由基，避免自由基直接攻擊位於細胞膜上多元不飽和脂肪酸，進而產生一連串的脂質過氧化反應，而脂質過氧化反應會造成血管細胞膜受損產生氧化傷害，(3) 幫助膠原蛋

白的合成，膠原蛋白是內皮細胞組成份，使血管內皮細胞接合更強韌。( Carr A, et al. ; 1999 ; Jacob RJ, et al. ; 1996 ) ( 4 ) 降低單核球細胞對內皮細胞的吸附作用，減少白血球及血小板的凝聚作用 ( Valkonen MM, et al. ; 2000 )。

有學者提出維生素 C 是血漿中最好的抗氧化物，具有保護與維持紅血球完整性 (Mehlhorn RJ, et al. ; 1991)。人體本身無法自行合成維生素 C，所以維生素 C 的攝取與再生便非常重要。當還原型維生素 C 消耗量增加時，其氧化型維生素 C 會透過 glucose transporter 進入紅血球內藉由 GSH 的幫助還原成還原型維生素 C，再利用擴散作用釋放到胞外以維持胞外血漿中還原型維生素 C 濃度的恒定，紅血球也可以移除血管壁上因氧化壓力而產生的氧化型維生素 C (May JM, et al. ; 1996)。另外氧化型維生素 C 會藉由 GSH-dependent 和 NADPH-dependent 的酵素系統如 glutaredoxin system 及 thioredoxin system 在紅血球膜上被還原成還原型維生素 C ( May JM, et al. ; 1999 )。所以當 GSH 消耗殆盡時，維生素 C 的還原作用會被抑制，所以維生素 C 和 GSH 對於抗氧化作用具有加成作用。

## 乙、 維生素 E

維生素 E 為脂溶性抗氧化劑對於腦細胞的抗氧化作用十分重要，它主要位於細胞膜上 (Glascott PA, et al. ; 1996 )。維生素 E 依照其酚類環所接甲基的位置可分為 、 、 及 四種型式。而抗氧化能力最強的是 型。在血液中維生素 E 主要被低密度脂蛋白及高密度脂蛋白所攜帶

(Laureaux C, et al. ; 1997 )。

維生素 E 主要生理功能有：(1) 清除生物膜上的自由基包括： $ROO\cdot$ ， $OH\cdot$ ， $O_2\cdot^-$ ， $1\ O_2$  等，避免自由基攻擊膜上的不飽和脂肪酸，終止一連串的脂質過氧化反應 (Simon E, et al. ; 1998 )，(2) 帶有氫氧基，會去捕抓自由基，自己形成穩定的維生素 E 自由基，穩定的維生素 E 自由基再與其他氧化自由基作用形成非自由基產物 (Ham AJL, et al. ; 1997 )，(3) 增加 NO 活性 (Motttram P, et al. ; 1999 )，(4) 抑制平滑肌增生 (Boscoboinik D, et al. ; 1990 )，(5) 抑制血小板凝集及凝血因子的產生 (Feri B, et al. ; 1999 )，(6) 抑制 protein kinase C 的活性 (Keaney JF, et al. ; 1999 )，(7) 降低白血球吸附到上皮細胞 (Faruqi R, et al. ; 1994)。維生素 E 被氧化後可被維生素 C 還原，以維持血液中維生素 E 濃度的恒定。有學者提出當維生素 E 缺乏時脂質過氧化反應會增加，而紅血球的完整性易受到影響易而發生溶血現象 (Banks MA ; 1997)。

## 二、腦中自由基與脂質過氧化反應

腦組織對自由基傷害是非常敏感的，因為(1)相對於其他組織較低的抗氧化能力，(2)較多的多鏈非飽和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid )，(3)細胞中有較多的鐵(Kavanagh RJ, et al. ; 2001 )。自由基在腦細胞缺血時會從粒腺體產生出來，而造成腦細胞脂質過氧反應的產生。脂質過氧反應由紅血球上血紅素釋出的自由鐵所催化，造成神經細胞，膠質細胞和血管細胞膜破裂而抑制了  $Na^+/K^+$  AT Pase 和  $Ca^{++}$ ATPase。而此細胞膜內鈣

離子流入的增加會 phospholipase A<sub>2</sub>而產生 arachidonic acid 釋出加上一些代謝物，如 PGE<sub>2</sub> 等強化了發炎作用。自由基會活化中性白血球在受損組織聚集細胞膜上脂質過氧化反應加強了進一步自由基生成與 phospholipase A<sub>2</sub>活化，最後促成細胞死亡(Kavanagh RJ,et al. ; 2001)。

在蜘蛛膜下腔出血後的病患中可偵測到腦脊髓液中有脂質過氧化物的反應，主要是透過 TBARS 的濃度增多顯示是否有過氧化反應。根據多項動物模式的試驗中發現，在動物引發血管痙攣後，可在其中的腦脊髓液中利用 TBARS 偵測出脂質過氧化物的增加。而在人體有關蜘蛛膜下腔出血的研究中也發現，特別比較有及沒有產生血管痙攣的狀況時，針對產生血管痙攣時腦脊髓液中的 TBARS 濃度呈現升高的情況，而 TBARS 濃度的高峰呈現在蜘蛛膜下腔出血後的第一天及第三天。同時，老鼠實驗中，在腹膜注射維生素 C 亦可以降低血管痙攣的現象 (Harada T,et al. ;1993) 根據 Travis (1987)的實驗中讓貓長期攝取兩倍的維生素 E 亦發現可有效降低蜘蛛膜下腔出血引起的血管痙攣。近期人體的臨床研究根據 Polidori (1997) 動脈瘤破裂後蜘蛛膜下腔出血後的患者臨床研究發現，血漿中脂質過氧化物 (CEOOH)在第五天只有顯著上升並與死亡率有相關。而 Marzatico (1998) 發現第一天血漿中的維生素 A 和維生素 E 就有顯著的降低。

## 第六節 研究動機

綜合上述許多學者研究的結果可以歸納出自由基,抗氧化物(主要為維生素 C、維生素 E) 和 TBARS 與蜘蛛膜下腔出血所引發的血管痙攣有重要相

關，在許多的動物實驗上已得到證實。但在人體實際因顱內動脈瘤破裂引發之蜘蛛膜下腔出血患者中，維生素 C、維生素 E 和 TBARS 相關變化的研究至今仍不多。尤其與血管痙攣的直接關係並未得到進一步證實，故本研究以臨床顱內動脈瘤破裂之蜘蛛膜下腔出血患者血漿中維生素 C、維生素 E 和 TBARS 的變化之間的相關性探討，以期得到臨床上此類患者的了解及治療的參考。

### 第三章 研究架構及研究設計

#### 第一節 研究設計

綜合以上文獻顯示，急性 ASAH 的患者體內的小分子抗氧化物及過氧化物有明顯的改變，可能與血管痙攣有關。故此實驗設計收集為期一年的彰化基督教醫院神經外科急性顱內動脈瘤破裂後引發蜘蛛膜下腔出血的患者，並且在四十八小時以內須接受腦血管攝影，證實為顱內動脈瘤破裂的臨床案例，作為研究分析的對象，在住院後第 1 天、第 2 天、第 5 天、第 10 天、第 15 天抽取患者靜脈血後，分析血漿中維生素 C、維生素 E 及 TBARS 的變化，並紀錄患者入院時的基本資料及昏迷指數(Glasgow coma scale)、Hunt 級數(Hunt and Hess grade scale ; HHGS)，電腦斷層蜘蛛膜出血分級(CT-Fisher grade)，有無早期血管痙攣現象及死亡率等，交叉比對各種臨床資料與維生素 C、維生素 E 及 TBARS 的變化之相關性。

#### 第二節 研究架構

由於實驗設計需要臨床病患的血液樣本，於是在所有病患於蜘蛛膜下腔出血後的第 1 天、第 2 天、第 5 天、第 10 天、第 15 天抽取病患靜脈血分析並比較維生素 C、維生素 E 及 TBARS 的結果。同時與 274 個正常人禁食八小時以上的靜脈血中維生素 C、維生素 E 及 TBARS 當作對照組，比較並分析所得到的結果。

另外我們進一步將有無早期血管痙攣的患者分為兩組，進一步交叉比對各種臨床資料與維生素 C、維生素 E 及 TBARS 之間的相關性。

### 第三節 研究假說

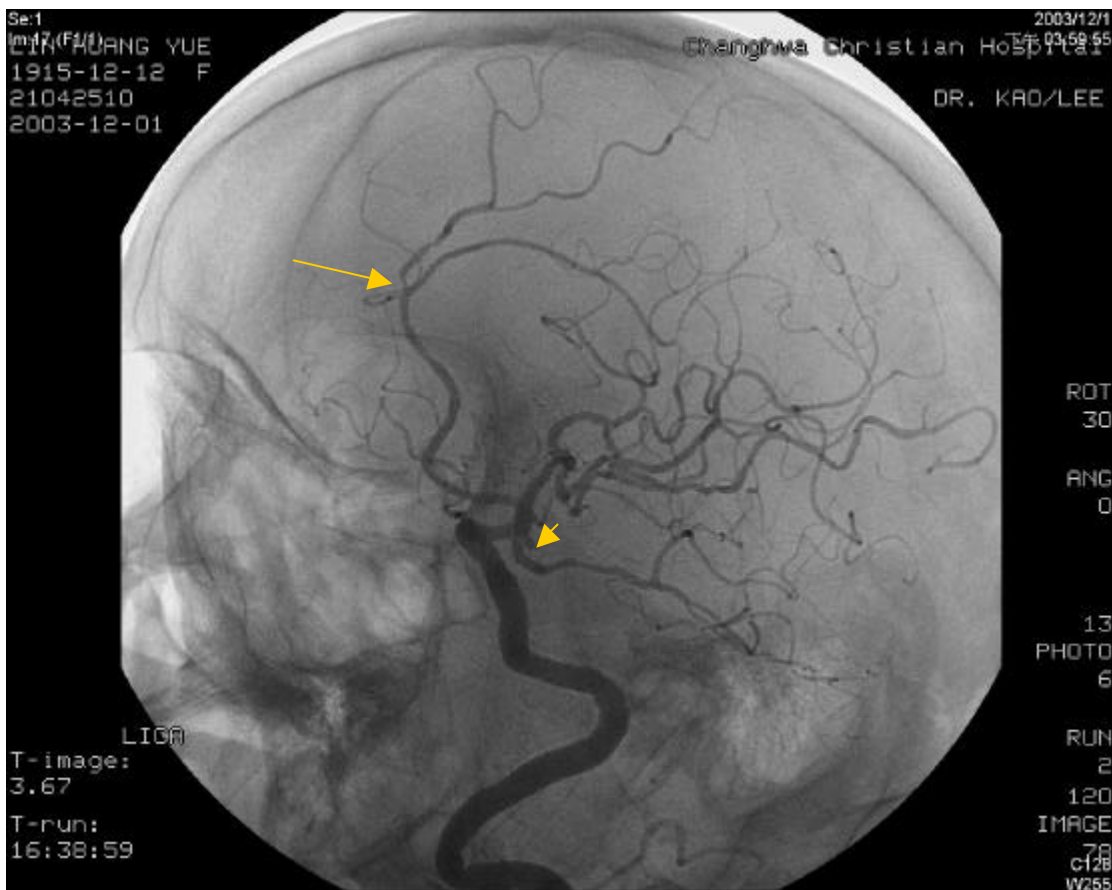
根據以上的研究理論，找出臨床上 ASAH 的患者其臨床症狀、昏迷指數及死亡率等，是否與血漿中維生素 C、維生素 E、TBARS 的變化有關，並進一步分析血管痙攣的發生與否是否與血漿中維生素 C、維生素 E、TBARS 的變化也有相關。

## 第四章 研究材料及統計方法

### 第一節 研究材料及資料收集方法

#### 一、實驗對象

於 2002-2003 年間在彰化基督教醫院神經外科，收集四十八小時內經過接受腦血管攝影證實為顱內動脈瘤破裂的臨床案例，總共收集 37 位急性自發性蛛膜下腔出血的患者，其中包括 20 名男性及 17 名女性，平均年齡 62 歲，其中十名病患為早期血管痙攣(如下圖)。



註：長箭頭所指為前大腦動脈血管痙攣處，短箭頭為左大腦後交通枝動脈瘤



## 二、實驗方法

### (一) 實驗流程

分別收集患者蜘蛛膜下腔出血後的第 1 天、第 2 天、第 5 天、第 10 天、第 15 天的靜脈血液，分析血漿中維生素 C、維生素 E 及 TBARS 的濃度。另外收集 274 個正常人靜脈血液中，分析血漿中維生素 C、維生素 E 及 TBARS 的濃度。

### (二) 樣品收集及製備

經由靜脈抽血至含有 EDTA-K<sub>3</sub> 的抗凝血管，將血液在 4℃ 下，以 1000 xg 離心 10 分鐘，分離出血漿，即刻進行血漿中維生素 C、維生素 E 及分析血漿中 TBARS 的濃度。

### (三) 實驗材料

見附錄

## 第二節 研究變相及操作型定義

### (一) 實驗分析項目

#### 一、血液小分子抗氧化物分析

(1) 血漿還原型抗壞血酸 (ascorbic acid) 分析 (Ayekyaw, et al. ; 1978)

#### 【藥品製備】

Color reagent : 25 % Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O , 18.8 % KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O , 6.25 % H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

1. 取 25 g Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O 加入 25 ml D.D.W 中，隔水加熱溶解，再加入 18.8 g KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O 溶解。2. 將 6.25 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 加入 15 ml D.D.W 稀釋。最後將

1, 2 混合置於冷凝管中加熱萃取 4-5 小時，冷卻後再定量至 100 ml，在 4℃ 下可冷藏一個月。

標準品的稀釋液：50 mM PCA

#### 【藥品製備】

取 700  $\mu$ l 血漿加入等量 color reagent，充分混合暗反應 30 分鐘後，再以 7000 rpm 離心 10 分鐘，取上層液用紫外光分光光譜儀測量 700 nm 下的吸光值。再利用抗壞血酸標準品做標準曲線，經由標準曲線來計算其濃度。抗壞血酸標準品的濃度為 0.5, 1, 2, 5 mg/ml，最後濃度以 mg/dl plasma 表示。

#### (2) 血漿維生素 E 分析 (Catignani, et al.; 1983)

#### 【藥品製備】

取 200  $\mu$ l 血漿加入 50  $\mu$ l 50  $\mu$ g/ml  $\alpha$ -tocopheryl acetate 及 1.88  $\mu$ g/ml retinyl acetate，充分振盪 1.5 分鐘，再加入 200  $\mu$ l hexane 充分振盪 2 分鐘，以 1000 xg 離心 2 分鐘，收集上層至另一試管，重複上述步驟 2 次，三次的萃取液以氮氣吹乾，加入 350  $\mu$ l methanol 溶解，用 NYLON 13MM 0.45UM (Millipore) 過濾膜過濾，再注射 20  $\mu$ l 到高效液相層析儀 (HPLC) 中分析血漿中維生素 E 濃度，利用標準曲線所得到的斜率，依照公式計算濃度。最後血漿中維生素 E 濃度表示為  $\mu$ g/ml。

#### 【HPLC 系統】

L- 7100 intelligent pump, L-7455 DAD detector (Hitachi Ltd.,

Tokyo , Japan), Mobile phase: 98% methanol; Detector wavelength: 292 nm ; Sensitivity: 0.01 AUFS, HPLC column: 3.9 x 300 mm stainless steel packed with microbondapak C-18 .

**【血漿維生素 E 計算公式】**

$$\text{血漿維生素 E (}\mu\text{g/ml)} = \frac{\frac{\alpha\text{-tocopherol area}}{\alpha\text{-tocopheryl acetate area}}}{\text{slope}} \times \frac{\text{sample 量}}{\alpha\text{-tocopheryl acetate 濃度} \times \alpha\text{-tocopheryl cetate 量}}$$

**二、血液中脂質過氧化分析**

(1)血漿脂質過氧化物 (TBARS)分析 (Fraga, et al. ; 1988)

**【藥品製備】**

20mM 磷酸緩衝溶液:取 2.09 g K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> , 1.09 g KHPO<sub>4</sub>加入 D.D.W 至 1 公升。

0.7 % Thiobarbituric acid: 取 3.5 g thiobarbituric acid 加入 D.D.W 至 500 ml 並在 37 下水浴直到溶解。

**【實驗步驟】**

取 25 μl 血漿加入 375 μl D.D.W 及 100 μl 0.25 mM TBH 到試管中 , 充分混合 , 於 37 下水浴 30 分鐘 , 冷卻後加入反應液包括 500 μl 3 % SDS、2 ml 1N HCl、0.3 ml 10 % phosphotungstic acid 及 1 ml 0.7 % thiobarbituric acid 充分混勻 , 於 100 下煮沸 30 分鐘 , 取出冷卻後 ,

加入 5 ml 1-butanol 萃取 TBARS，利用 1100 xg 離心 5 分鐘，取上層液利用螢光光譜儀於 excitation 515nm 及 emission 555nm 下測吸光值再對照標準曲線計算濃度。以 1,1,3,3-tetramethoxy propane (TMP) 為標準品配成五種濃度分別為 0, 1, 2.5, 5, 10  $\mu\text{M}$ 。最後濃度以  $\mu\text{M}$  表示。

### 第三節 臨床評估

(1) 於第 1<sup>st</sup> 2<sup>nd</sup> 3<sup>rd</sup> 4<sup>th</sup> 5<sup>th</sup> 10<sup>th</sup> 15<sup>th</sup> 住院日收集有關 ASAH 病患之昏迷指數包括 Glasgow coma scale(GCS)、Hunt & Hess grade scale(HHGS)，腦電腦斷層蜘蛛膜下腔出血級數(CT-Fisher grade)及死亡率(mortality)，同時利用腦血管攝影區別早期血管痙攣有無。

### 第四節 資料處理與分析方法

以 SPSS 軟體執行統計分析，利用 ANOVA test、Mann-Whitney test、chi-square test 及多因子迴歸分析，判定實驗結果平均值間是否達到統計上顯著的差異。

## 第五章 研究結果

經過多重分析比較 37 名患者住院後第一天、第二天、第五天、第十天及第十五天血漿中維生素 C、維生素 E 和 TBARS 與 274 個正常對照組的血漿維生素 C、維生素 E 和 TBARS，在不同的臨床狀態下，包括昏迷指數(GCS)、電腦斷層蜘蛛膜下出血分級 (CT-Fisher grade)，死亡率和有無早期（兩天內）血管痙攣等交叉比對，結果如下：

### (一) 顱內動脈瘤患者基本資料

從 2002-2003 年彰化基督教醫院神經外科收集 37 個臨床患者，均在住院後兩天內，平均 13.4 小時接受腦血管攝影 (angiography)，證實為顱內動脈瘤破裂。平均年齡 62 歲。男生佔 54% (20/37)，住院時平均 GCS 12 分；HHGS 3，腦電腦斷層分級 (CT-Fisher grade) 為 3。死亡率為 38% (14/37)，發現有早期血管痙攣 (兩天內) 27% (10/37) (表一)。

### (二) 正常人與顱內動脈瘤破裂患者，第一天之血漿脂質過氧化反應及維生素 C、維生素 E 之變化：

因所得數據為非正常分布曲線，所以利用非母數分析法 Mann-Whitney U test，發現所收集的患者第一天血漿的維生素 C (0.83 ± 0.48mg/dl) 與維生素 E (6.99 ± 2.96ug/ml) 濃度與正常對照組相比結果均顯著下降，而 TBARS (4.08 ± 0.02um) 則顯著上升 (P<0.001)。此項結果顯示顱內動脈瘤破裂

患者，第一天血漿中自由基迅速生成，而產生脂質過氧化反應，而使得抗氧化劑濃度有被大量的消耗(表二)。

(三) 動脈瘤破裂患者血漿維生素 C 的變化：

與正常對照組（維生素 C 濃度 1.26mg/dl）相比，本研究組患者維生素 C 的變化在第一天(0.83mg/dl)即有顯著下降( $P < 0.05$ )，且持續到第十五天(0.85mg/dl)，而以第二天(0.72mg/dl)下降最顯著(圖一)。

(四) 動脈瘤破裂患者血漿維生素 E 的變化：

與正常對照組（維生素 E 濃度 8.95ug/ml）相比，本研究組患者維生素 E 的變化在第一天(6.99ug/ml)即有顯著下降( $P < 0.05$ )，且持續到第十五天(8.06ug/ml)，而以第二天(5.97ug/ml)下降最顯著(圖二)。

(五) 動脈瘤破裂患者血漿 TBARS 的變化：

與正常對照組（TBARS 濃度 0.47um）相比，本研究組患者 TBARS 的變化在第一天(4.08um)即有顯著上升，且持續到第十五天(2.17um)( $P < 0.05$ )，而以第二天(4.35um)上升最顯著(圖三)。

(六) 死亡（14/37）與存活（23/37）兩組動脈瘤破裂患者全部第一天至第十五天平均血漿抗氧化物和脂質過氧化物的濃度相關性統計：

死亡（14 人）和存活（23 人）二組患者的血漿平均維生素 C、維生素 E 和 TBARS 並無顯著差異(表三)。

(七) 動脈瘤破裂患者的死亡率及血漿抗氧化物和脂質過氧化物濃度的相關性變化：

比較維生素 C、維生素 E 和 TBARS 在本研究 37 名患者中死亡（14 人）與存活（23 人）中，不論第一天、第二天、第五天、第十天和第十五天均無顯著的差異。圖四 A 顯示維生素 C 在死亡組的第一天較高但第二天則降低，到第十五天均呈降低的趨勢。圖四 B 顯示維生素 E 在死亡組的第一天較高但第二天則降低，到第十五天二組並無顯著差異。圖四 C 顯示 TBARS 在死亡組的第一天較高，第二天尤其明顯，到第十五天仍略為升高(圖四)。

(八) 顱內動脈瘤破裂患者有無早期血管痙攣(兩天內)死亡率的比較：  
有早期血管痙攣的動脈瘤破裂患者的死亡率 6/10(60%)，比沒有發生早期血管痙攣的動脈瘤破裂患者的死亡率 8/27(30%)較高，比較死亡率後發現二組有顯著差異( $P<0.05$ )(圖五)。

(九) 動脈瘤破裂後無早期血管痙攣患者第一天血漿維生素 C、維生素 E 及 TBARS 的濃度與昏迷指數等相關性：

動脈瘤破裂後無早期血管痙攣的患者住院後第一天不論是血漿中維生素

C、維生素 E 及 TBARS 的變化與患者的 GCS,HHGS,CT-Fisher grade 經交叉比對分析均無顯著差異(表四)。

(十) 動脈瘤破裂後有早期血管痙攣患者第一天血漿維生素 C、維生素 E 及 TBARS 與昏迷指數等相關性：

有產生早期血管痙攣的患者中患者住院後第一天血漿抗氧化物及過氧化物濃度變化可發現，維生素 C 濃度的下降與 HHGS 昏迷指數升高有顯著相關，亦即臨床症狀越嚴重患者血漿維生素 C 的濃度相對越低(圖六)。維生素 E 濃度的下降與 HHGS 昏迷指數升高也有顯著相關，亦即臨床症狀越嚴重患者血漿維生素 E 的濃度相對越低(圖七)。第一天二者濃度均有下降且下降的幅度與 HHGS 昏迷指數升高有顯著相關但與 GCS、CT-Fisher grade 則無相關，但是 TBARS 的變化則均無相關(表五)。

(十一) 有無早期血管痙攣患者血漿維生素 C、維生素 E 和 TBARS 的分析比較：

有早期血管痙攣的患者比沒有早期血管痙攣的患者維生素 C、維生素 E 在第一天有略為升高，但並無顯著差異，脂質過氧化物也有升高，但亦無顯著差異，但是在第二天，維生素 C、維生素 E 均有顯著降低，而脂質過氧化物亦有顯著升高 (\*P < 0.05)。圖八 A 有早期血管痙攣的患者維生素 C 在第



一天略為升高但在第二天則顯著降低( $P<0.05$ )，於第五天、第十天、第十五天仍持續降低但並無顯著差異。圖八 B 有早期血管痙攣的患者 TBARS 在第一天略為升高在第二天則顯著升高( $P<0.05$ )，於第五天、第十天、第十五天仍持續升高。圖八 C 有早期血管痙攣的患者維生素 E 在第一天略為升高在第二天則顯著降低( $P<0.05$ )，於第十五天逐漸回升(圖八)。

(十二) 比較有無早期血管痙攣患者血漿維生素 C、維生素 E 和 TBARS 與死亡率的關係：

不論有無早期血管痙攣的動脈瘤破裂患者體內血漿的維生素 C、維生素 E 和 TBARS 在死亡與存活患者均無顯著差異。圖九 A 維生素 E 在有血管痙攣的組平均較低且在血管痙攣的死亡組最低。圖九 B 維生素 C 在有血管痙攣的組平均較低。圖九 C TBARS 在有血管痙攣的死亡組最高(圖九)。

## 第六章 討論

### 第一節 結果討論

本臨床研究總共收集有彰化基督教醫院 2002-2003 年顱內動脈瘤破裂患者 37 名(表一)，其年紀平均 62 歲，男女比為 20：17。

其中三十七位患者發病時皆有劇烈頭痛，住院後經過電腦斷層顯示有蜘蛛膜下腔出血，均在兩天內（平均 13.4 小時）接受顱內血管攝影，證實為顱內動脈瘤破裂。本研究 37 名個案平均昏迷指數(GCS) 12，平均 Hunt & Hess 級數（HHGS）3，平均電腦斷層 Fisher 級數(CT-Fisher grade) 3，死亡率為 38%，發生兩天內早期血管痙攣為 27% (10/37)。

我們採用的對照組為正常無動脈瘤破裂患者 274 名，平均年齡 48 歲，男女比為 157：97，於禁食八小時後抽取靜脈血漿偵測維生素 C 及維生素 E 和 TBARS 濃度當作標準值，一般根據許多文獻顯示禁食八小時後抽取的檢體較不易受食物攝取造成影響而有誤差(Carr A, et al. 1999)；研究組為動脈瘤破裂患者 37 名的靜脈血第一天、第二天、第五天、第十天、第十五天共五次作為樣本比較兩者的血漿維生素 C 及維生素 E 和 TBARS 濃度的差異。在臨床上的研究動脈瘤破裂患者的血漿維生素 C 及維生素 E 和 TBARS 濃度的文獻並不多，而且因為患者多屬緊急且嚴重度高，所以無法有很好的對照組來評估進食時間是否對血漿維生素 C 及維生素 E 和 TBARS 濃度有重要的影響，但基本上目前已發表的文獻均認為影響度不高，而與自由基

引起的脂質過氧化反應的關係較為直接(Polidori MC, et al.1997)我們發現在研究組第一天的維生素 C(0.83mg/dl),維生素 E(6.99 ug/ml),TBARS(4.08 um),與對照組的維生素 C(1.26 mg/dl),維生素 E(8.95 ug/ml),TBARS(2.51 um),均有顯著差異,維生素 C 和維生素 E 顯著下降,而 TBARS 則顯著上升(如表二)。

本研究顯示抗氧化物(維生素 C、維生素 E)的降低及 TBARS 的產生在顱內動脈瘤破裂患者第一天就可以明顯的發現而間接證明自由基在動脈瘤破裂產生蜘蛛膜下腔出血的第一天就會產生。

我們進一步的統計分析第一天到第十五天血漿維生素 C 及維生素 E 和 TBARS 濃度與正常對照組的差異結果如下列圖示;與正常對照組(維生素 C 濃度 1.26mg/dl)相比,本研究組患者維生素 C 的變化在第一天即有顯著下降( $P < 0.05$ ),且持續到第十五天,而以第二天下降最顯著( $P < 0.05$ ) (圖一);與正常對照組(維生素 E 濃度 8.95ug/ml)相比,本研究組患者維生素 E 的變化在第一天即有顯著下降( $P < 0.05$ ),且持續到第十五天,而以第二天下降最顯著(圖二);與正常對照組(TBARS 濃度 0.47uM)相比,本研究組患者 TBARS 的變化在第一天即有顯著上升( $P < 0.05$ ),且持續到第十五天,而以第二天上升最顯著(圖三)。

我們利用非母數分析 Mann-Whitney U test 發現不論維生素 C 及維生素 E 在動脈動脈瘤破裂產生蜘蛛膜下腔出血的第一天到第十五天均有顯著

的降低而 TBARS 均有顯著升高，但第二天的差異最顯著，表示第二天自由基的反應最強烈。

根據其他臨床相關研究文獻報告如下：

文獻一 (Polidori MC, et al. ; 1997) 顯示在第一天、第三天、第五天發現血漿內脂質過氧化物 (CEOOH) 均有上升，而第五天達到最高峰，第七天以後逐漸下降；但體內血漿中的維生素 C 及維生素 E 則均無明顯差異。

文獻二 (Marzatico F, et al. ; 1998) 在顱內動脈瘤破裂後之蜘蛛膜下腔出血的個案在第一天血漿內的維生素 E 均有顯著下降，而維生素 C 無顯著差異。

比較文獻一的結果與本研究結果發現，可歸納出動脈瘤破裂後之蜘蛛膜下腔出血個案血漿中脂質過氧化物在第一天就因自由基的作用而顯著上升，且一直持續至第五天至第十五天。但文獻一的脂質過氧化物 (CEOOH) 在第五天最高，而本研究 TBARS 則在第二天最高，二者的最高峰的時程雖略有不同但均有顯著升高，但是維生素 C 及維生素 E 在文獻一並無顯著降低，而本研究則均有顯著降低，兩者研究結果不同。

比較文獻二的結果與本研究結果發現，可歸納出動脈瘤破裂後之蜘蛛膜下腔出血個案血漿中抗氧化物在第一天就已被大量的消耗而顯著降低。但文獻二的維生素 C 並無降低只有維生素 E 有顯著降低，與本研究維生素 C 及維生素 E 均顯著降低，則略有不同。

根據許多參考文獻指出，自由基的形成與血管痙攣有關(Polidori MC, et al. ; 1997)，大部分學者認為在血管痙攣發生後的第四~九天是自由基產生的最高峰，而血管痙攣的現象也是在第四至第九天為最明顯的時期(Weir BKA, et al. ; 1978)。由此推論，自由基的產生的多寡和血管痙攣的嚴重程度有一定的關聯性。本研究的結果顯示在第一天時病患血漿內的維生素 C 及維生素 E 已顯著下降，第二天下降最為顯著，而 TBARS 上升在第一天即顯著上升，而第二天上升達最高峰，而在第五天的時候，維生素 C 及維生素 E 的下降及 TBARS 的上升已趨緩至第十五天，但均有顯著差異。這項產生的時程與文獻的紀錄有一些不同，但仍可推論在血管痙攣的病人中確實會形成自由基。另根據少數如 Sasaki 等人的研究(Sakaki S, et al. ; 1988)，自由基在自發性蜘蛛膜下腔出血之後就會產生而在第一天與第三天就會達到高峰，而本次研究結果顯示，在自發性蜘蛛膜下腔出血後的第一天就發現病患血漿的維生素 C 維生素 E 濃度明顯降低，而 TBARS 明顯上升，而第二天達到最大差異。所以我們推論自由基的生成其實在顱內動脈瘤破裂的早期(兩天內)就會產生，而人體內的主要抗氧化物(如維生素 C 和維生素 E)在早期就會因為對抗自由基的產生而消耗；此外，因為自發性蜘蛛膜下腔出血後就產生自由基，可能在尚未產生血管痙攣前就已經產生了自由基。

維生素 C、維生素 E 和 TBARS 的濃度差異變化是否會影響死亡率，我們比較維生素 C、維生素 E 和 TBARS 在本研究 37 名患者中死亡(14 人)與存

活(23人)中,不論第一天、第二天、第五天、第十天和第十五天均無顯著的差異。圖四 A 顯示維生素 C 在死亡組的第一天較高但第二天則降低,到第十五天均呈降低的趨勢。圖四 B 顯示維生素 E 在死亡組的第一天較高但第二天則降低,到第十五天二組並無顯著差異。圖四 C 顯示 TBARS 在死亡組的第一天較高,第二天尤其明顯,到第十五天仍略為升高。根據以上研究動脈瘤破裂後之蜘蛛膜下腔出血個案死亡率與維生素 C、維生素 E 和 TBARS 並無法顯示有顯著的相關。

進一步比較有早期血管痙攣的動脈瘤破裂患者的死亡率(60%),與沒有發生早期血管痙攣的動脈瘤破裂患者的死亡率(30%) 是否有所不同,我們發現有早期血管痙攣的動脈瘤破裂患者的死亡率比沒有發生早期血管痙攣的動脈瘤破裂患者的死亡率較高,二組有顯著差異( $P<0.05$ )(圖五)。由上述結果可知血管痙攣確實會影響動脈瘤破裂患者的死亡率,與大多數文獻結論相同,所以如何降低血管痙攣是治療動脈瘤破裂患者的重要課題。

我們另外交叉分析動脈瘤破裂患者剛住院第一天血漿維生素 C、維生素 E 及 TBARS 與有或無發生早期血管痙攣患者住院時的 GCS、HHGS 和 CT-Fisher grade 後發現:(一)不論是維生素 C、維生素 E 及 TBARS 與動脈瘤破裂後無早期血管痙攣患者的 GCS、HHGS、CT-Fisher grade 均無顯著差異(表四)。(二)有產生早期血管痙攣的患者中其體內血漿抗氧化物及過氧化物濃度變化可發現維生素 C 和維生素 E 均有下降且下降幅度,只與 HHGS 有顯著相關而與 GCS 和 CT-Fisher grade 並無相關。綜合以上結果分析我們大致可以

歸納出動脈瘤破裂後第一天的 GCS、CT-Fisher grade 與維生素 C、維生素 E 及 TBARS 均無顯著相關，不論是有或無早期血管痙攣這兩組患者均無明顯相關。只有在有早期血管痙攣患者住院第一天的 HHGS 的指數與第一天血漿中的維生素 C 和維生素 E 有相關( $P < 0.05$ )。而臨床上 HHGS 是顱內動脈瘤破裂患者主要的嚴重程度的分級，可見 HHGS 在顱內動脈瘤破裂患者的相關性較 GCS 顯著。HHGS 昏迷指數較高的患者，亦即臨床症狀越嚴重患者血漿維生素 C、維生素 E 的濃度相對越低(圖六、七)。

我們更進一步將有早期血管痙攣的患者(10/37) 和沒有早期血管痙攣的患者(27/37)分做兩組交叉比對維生素 C、維生素 E、TBARS 三種物質血漿濃度後發現，有早期血管痙攣的患者比沒有早期血管痙攣的患者維生素 C、維生素 E 在第一天有略為升高，但並無顯著差異，脂質過氧化物也有升高，但亦無顯著差異，但是在第二天，維生素 C、維生素 E 均有顯著降低，而脂質過氧化物亦有顯著升高 ( $*P < 0.05$ )。(圖八 A)有早期血管痙攣的患者維生素 C 在第一天略為升高，但在第二天則顯著降低( $P < 0.05$ )，於第五天、第十天、第十五天仍持續降低但並無顯著差異。(圖八 B)有早期血管痙攣的患者 TBARS 在第一天略為升高，在第二天則顯著升高( $P < 0.05$ )，於第五天、第十天、第十五天仍持續升高。(圖八 C)有早期血管痙攣的患者維生素 E 在第一天略為升高，在第二天則顯著降低( $P < 0.05$ )，於第十五天逐漸回升。

而在第二天兩組不論維生素 C、維生素 E、TBARS 均有顯著差異，可推論自由基引起的脂質過氧化反應，在自發性蜘蛛膜下腔出血後的第二天反

應最強烈，並且引起抗氧化物(維生素 C、維生素 E)大量的消耗，而有早期血管痙攣的患者尤其有顯著的差異( $P < 0.05$ )，可知血管痙攣的發生與否確實與自由基引起的脂質過氧化反應有直接相關。本研究是臨床研究報告中首先提出血管痙攣與脂質過氧化反應及抗氧化劑(維生素 C、維生素 E)有直接相關的第一篇報告。

更深入探討死亡率在不論有無早期血管痙攣的動脈瘤破裂患者體內與血漿的維生素 C、維生素 E 和 TBARS 有無關係可以發現在死亡與存活患者二組均無顯著差異。雖然(圖九 A)維生素 E 在有血管痙攣的組平均較低且在血管痙攣的死亡組最低。(圖九 B)維生素 C 在有血管痙攣的組平均較低。(圖九 C)TBARS 在有血管痙攣的死亡組最高，但均未達顯著差異，故無法推論死亡與否在有無血管痙攣二組血漿中維生素 C、維生素 E 和 TBARS 濃度高低有直接顯著相關。

## 第二節 其他相關性討論

文獻中提到在一項動物模式的試驗中，長期投予動物兩倍的維生素 E 可以藉以預防蜘蛛膜下腔出血後血管痙攣的產生 (Travis MA, et al.; 1987)。而本項研究結果指出，在自發性蜘蛛膜下腔出血後發現維生素 C 及維生素 E 在早期(第一天)就開始有被大量消耗的情形，所以推論維生素 C 及維生素 E 對於自發性蜘蛛膜下腔出血後產生的自由基的對抗是人體第一線的保護機轉，根據這樣的結論，在臨床上治療自發性蜘蛛膜下腔出血後的血管痙攣的病人，或許可以早期就投予較高單位的維生素 C 及維生素 E。



因為在臨床上顱內自發性蜘蛛膜下腔出血的病人不容易持續監測血管痙攣的程度或產生的時間，故臨床上如何監測出血管痙攣的時間和嚴重度是一大課題。目前一般臨床上大多採用(1)腦血管攝影，為主要的偵測方式，只能確定當時是否有血管痙攣但無法確定真正產生的時間，而且無法持續每天操作偵測；(2)穿顱超音波(TCD)，雖然可以持續的監測使用，以顱內動脈血流速度作為血管痙攣的依據，但受限於機型的不同、操作者的技巧及考量到每條血管的流速均不同，難以制定標準值來辨別血管痙攣的程度；(3)神經功能障礙的程度，可依照臨床上不同的神經症狀來辨別血管痙攣的情形，不過因為考量的變數較大，例如可能會因病患接受治療的方式不同等而受到影響導致無法完全判斷是否為血管痙攣單一因素引起，故仍不易鑑別。

臨床上顱內自發性蜘蛛膜下腔出血病人在 72 小時內血管攝影中就發現有血管痙攣，可以判定為早期的血管痙攣。雖然參考的文獻中較少提出此項發現，但根據 Allcock 等人(Allcock JM, et al. ; 1965)的研究說明在蜘蛛膜下腔出血後的前三天，約有 45%的病患已經產生早期血管痙攣。而根據本項研究指出，在三十七位病患資料中有十位病患(27%)顯示出有早期(兩天內)血管痙攣的情形。因此，為了了解早期血管痙攣是否跟自由基的生成與濃度有直接關係，進而進行分析十名早期血管痙攣病患血漿內的維生素 C 及維生素 E 及 TBARS 與二十七名無早期血管痙攣病患體內維生素 C 及維生素 E 及 TBARS 後發現，在早期血管痙攣病患體內第一天維生素 C 及維生素 E

濃度的降低沒有顯著差異而 TBARS 的上升也沒有顯著差異，在第二天維生素 C 及維生素 E 濃度的降低則有顯著差異而 TBARS 的上升亦有明顯差異，而第二天的濃度變化仍屬於早期血管痙攣的時期的範圍內，顯示早期血管痙攣的發生跟自由基的生成後產生脂質過氧化反應有關，而導致 TBARS 在第二天即顯著上升，而維生素 C 及維生素 E 顯著下降。

蜘蛛膜下腔出血後發生早期血管痙攣(兩天內)的患者死亡率為 60% (6/10)而未有早期血管痙攣的患者死亡率為 30% (8/27)，兩組之間的死亡率有顯著差異，如圖五，由此可知血管痙攣尤其在早期(兩天內)即發生的血管痙攣與死亡率有顯著相關，因此如何降低血管痙攣為治療顱內動脈瘤破裂之蜘蛛膜下腔出血患者的重要課題。

### 第三節 研究限制

雖然顱內動脈瘤破裂之蜘蛛膜下腔出血患者在神經外科領域中並不少見，但本院一年大約也只能收集約五十例個案，加上其中死亡率將近 40%，故臨床上大約只有 30-40 例可完整收集到資料，要做大規模的研究並不容易且須耗費較長時間，如果還要交叉比對不同的臨床狀況或收集不同的血漿生化分析則此研究的困難度會更高，如果可以整合醫療院所共同參與相信可以得到較完整而迅速的研究成果。

## 第七章 結論與建議

### 第一節 結論

綜合以上的研究結果結論出，發生自發性蜘蛛膜下腔出血的顱內動脈瘤破裂病人在早期出血(第一、二天)，血漿維生素 C 及維生素 E 即有顯著的降低，而 TBARS 則顯著上升，並且上述研究結果持續至第十五天均有顯著差異。

而發生早期血管痙攣（兩天內）的患者，比較無發生早期血管痙攣患者其血漿中維生素 C、維生素 E，在早期(第二天)有明顯的降低，而 TBARS 則明顯上升。

由此可知顱內動脈瘤破裂的病人，其血漿抗氧化物（維生素 C、維生素 E）在早期均被迅速的消耗，而脂質過氧化物迅速的發生。以上結果得知自由基在顱內動脈瘤破裂後蜘蛛膜下腔出血的患者體內在早期(兩天內)就會產生，並且與血管痙攣的發生與否有一定的關聯性，而抗氧化物對於抑制自由基進而減少血管痙攣的演變過程的影響亦扮演著重要的角色。

### 第二節 建議

經過此次研究結果顯示在人體顱內動脈瘤破裂產生蜘蛛膜下腔出血的臨床病人中發維生素 C、維生素 E 和 TBARS，在早期(第一天)就可以有明顯

的改變，所以可以推論自由基在顱內動脈瘤破裂的早期就立刻產生並發生作用；而此次所採用三十七位臨床病人中也有十位病患(27%)，經血管攝影檢查已經可以發現有早期(兩天內)就有血管痙攣的現象。

根據以上的結論，臨床上在治療對於顱內動脈瘤破裂產生蜘蛛膜下腔出血的病人，可以考慮在發病時立即採用對抗自由基的藥物，包括維生素 C 和維生素 E 等來降低脂質過氧化反應來治療，尤其有血管痙攣的病人更應及早給予對抗自由基的藥物治療。

至於進一步的臨床研究未來可以將顱內動脈瘤破裂產生蜘蛛膜下腔出血的病人分為兩組用前瞻性的研究方法，以維生素 C 和維生素 E 的分別投與與否，比較其血管痙攣及預後程度。

## 參 考 文 獻

Allcock JM, Drake CG (1965) Reptured intracranial aneurysms-the role of arterial spasm. J Neurosurg 22: 21-29

Allen GS (1985) Cerebral arterial spasm. Clin Neurosurg. 32-70

Asano T, Sasaki T, Koide T, Takakura K, Sano K (1984) Experimental evaluation of the beneficial effect of an antioxidant on cerebral vasospasm. Neuro. Res. 6:49-53

Banks MA,(1997) Vitamin E and polyunsaturated fats : antioxidant and peroxidant relationship. Baskin SI, Salem H eds. Oxidants, antioxidants, and free radical. Taylor and Francis.95-112

Barrows LJ, Hunter FT, Banker BQ (1955) The nature and clinical significance of pigments in the cerebrospinal fluid. Brain 78:59-80

Boscoboinik D, Szewczyk A, Azzi A (1990) Alfa-tocopherol (vitamin E) regulates vascular smooth muscle cell proliferation and protein kinase C activity. Arch Biochem Biophys. 286:264.

Cafe C, Torri C, Bertorelli F, Tartara F, et al. (1995) Free Rad Biol Med. 19:853-857

Carr A, Frei B (1999) Dose vitamin C act an pro-oxidant under physiological conditions. FASEB J. 13:1007-1024.

Cook DA, Weir BKA, Okwuasaba FK, Krueger CA (1979) Effects of hemoglobin on smooth muscle. Proc West Pharmacol Soc. 22:429-434

Edlow JA, Caplan CR (2000) Avoiding pitfalls in the diagnosis of SAH. N. England Journal of Medicine. 342:29-36.

Faruqi R. de. Motta, Dicorleto P (1994) Alpha-tocopherol inhibitors agonist-induced monocytic cell adhesion to cultured human endothelial cells. J. Clin. Invest. 94:592-600.

Findlay JM, Macdonald RL, Weir BKA (1991) Current concepts of

pathophysiology and management of cerebral vasospasm following aneurismal Subarachnoid hemorrhage. *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.* 3:336-361

Frei B (1999) Molecular and biological mechanisms of antioxidant action. *FASEB J.* 13.

Frei B, England L, Ames BN (1989) Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma. *PNAS.* 86:6377-6381.

Frei B, Stocker R, Ames BN (1988) Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* . 85: 9748-9752

Glascott PA, Tsyganskaya M, Gilfor E, Zern, M A, Farber JL (1996) The antioxidant function of the physiological content of vitamin C. *Mol Pharmacol.* 50:994-999.

Ham AJL, Liebler DC (1997) Antioxidant reaction of vitamin E in the perfused rat liver: product distribution and effect of dietary vitamin E supplementation. *Arch Biochem Biophys.* 339:157-164.

Helen A, Vijayammal PL (1997) Vitamin C supplementation on hepatic oxidative stress induce by cigarette smoke. J Appl Toxicol. 17: 289-295.

Iuliano BA, Pluta RM, Jung C, et al. (2004) Endothelial dysfunction in a primate model of cerebral vasospasm. J Neurosurg. 100:287-294

Jacob RJ, Burri BJ (1996) Oxidative damage and defense. Am J Clin Nutr. 63:985-990.

Kamiyama K, Okada H, Suzuki J (1981) The relation between cerebral vasospasms and super oxide. Application of an experimental model of vasospasms induced by oxyhemoglobin in cats. Neurol. Med. Chir. (Tokyo) 21:201-209

Kassel NF, Sasaki T, Colohan ART, Nazar G (1985): Cerebral vasospasm following aneurismal subarachnoid hemorrhage. Stroke.16:562-572.

Kassel NF, Torner JC (1983) : Aneurysmal rebleeding : A preliminary



report from the cooperative aneurysm study . Neurosurgery. 13:479

Kassell NF, Drake CG( 1982 ):Timing of aneurysm surgery . Neurosurgery.  
10:514

Kavanagh RJ, Kam PCA (2001) Lazaroids : efficacy and mechanism of  
action of the 21-aminosteroids in neuroprotection. British J. of  
Anaesthesia. 86:110-119

Keaney JF, Simon DI, Freedman JE (1999) Vitamin E and vascular  
homeostasis: implications atherosclerosis. FASEB J. 13:965-976

Laureaux C , Therond P, Rousselot DB, Troupel SE, Legrand A, Delattre  
J (1997)  $\alpha$ -tocopherol enrichment of high-density lipoproteins:  
stabilization of hydroperoxides produced during copper oxidation.  
Free Rad Biol Mol. 22:185-194.

Ljunggren B, Saveland H, Brandt L, Zygmunt S (1985) Early operation  
and overall outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J

Neurosurg. 62:547

Lopez-Barneo J, Weir EK (1998) Oxygen regulation of ion channels and gene expression. Futura published company. New York.

Macdonald RL, Weir BK (1994) Cerebral vasospasm and free radicals. Free radical biology & Medicine. 5 : 633-643

Macdonald RL, Weir BKA, Grace MGA, Chen MH, Martin TP, Young, JD (1992) Mechanism of cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage in monkeys. Can J Neuro Sci. 19:419-427

Macdonald RL, Weir BKA (1991) A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm. Stroke. 22:971-982

Marzatico F, Gaetani P, Tartara F, Bertorelli L, Feletti F, Adinolfi D, Tancioni F, Baena RR (1998) Antioxidant status and 1-antiproteinase activity in subarachnoid hemorrhage patients. Life Science. 63(10):821-826

May JM (1999) Is ascorbic acid an antioxidant for the plasma membrane. FASEB J. 13:995-1006.

May JM, Qu ZC, Morrow JD (1996) Interaction of ascorbate and  $\alpha$ -tocopherol in resealed human erythrocyte ghosts. *J Biol Chem.* 271: 10577-10582.

May JM, Qu ZC, Whitesell RR, Cobb CE (1996) Ascorbate recycling in human erythrocytes: Role of glutathione in reducing dehydroascorbate. *Free Rad Biol Med.* 20(4):543-551.

Mayberg MR, Okada T, Bark DH (1990) The significance of morphological changes in cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 72:626-633

Mc Cormick WF, Acosta-Rua GJ (1970) The size of intracranial saccular aneurysms: an autopsy study. *J Neurosurg.* 33:422-427

Mehlhorn RJ (1991) Ascorbate and dehydroascorbic acid-mediated reduction of free radicals in the human erythrocyte *J. Biol Chem.* 266(5):2724-31

Mezzetti A, Laménico D, Pierdomenico AD, Calafiore AM, Costantini F, Riario-Sforza GR, Imbustaro T, Neri M., Cuccurullo F (1995) Vitamin E, C and lipid peroxidation in plasma and arterial tissue of smokers and non-smoker. *Atherosclerosis*. 112:91-99

Mottram P, Shige H, Nestel P (1999) Vitamin E improves arterial compliance in middle- age men and woman. *Atherosclerosis*. 145: 399-404

Polidore MC, Frei B, Rordorf G, Ogilvy CS, Koroshetz WJ, Beal MF (1997) Increased levels of plasma cholesteryl ester hydroperoxides in patients with Subarachnoid hemorrhage. *Free Radical Biology & Medicine*. 5:762-767

Romner B, Ljunggren B, Brandt L (1989) Transcranial Doppler sonography within 12 hours after Subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 70:732-726

Sakaki S, Kuwabara H, Ohta S (1986) Biological defence mechanism in the pathogenesis of prolonged cerebral vasospasm in the patients with

ruptured intracranial aneurysms. *Stroke* 17:196-202

Sano K (1988) cerebral vasospasm as a deficiency syndrome. In:Wikins, R.H., ed. *Cerebral vasospasm* . New York : Raven Press; 285-295

Sasaki S, Ohta S, Nakamura H, Takeda S (1988) Free radical reaction and biological defense mechanism in the pathogenesis of prolonged vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*.8:1-8

Sasaki T, Tanishima T, Asano T, Mayanagi Y, Sano K (1979) Significance of lipid peroxidation in the genesis of chronic vasospasm following rupture of an intracranial aneurysm. *Acta Neurochir. (supple.) (wein)* 28:536-540

Simon E, Paul JL, Atger V. Simon A, Moatti N (1998) Erythrocyte antioxidant status in asymptomatic hypercholesterolemic men. *Atherosclerosis*. 138:375-381

Siesjo BK, Agardh CD, Bengtsson F (1989) Free radicals and brain damage; Cerebrovasc Brain metab Rev. 1:165-211

Stehbens WE (1972): Pathology of the Cerebral Blood Vessels. St Louis, Mosby. 252-283

Tanishima T (1980) Cerebral vasospasm: contractile activity of hemoglobin in isolated canine basilar arteries. J Neurosurg. 53: 787-793

Tokoro K (1984) Cerebral vasospasm and lipoperoxide damage-morphological localization and measurement of lipoperoxide in prolonged cerebral vasospasm. No shinkei Geka 12:1049-1058

Travis, MA, Hall ED (1987) The effects of chronic two-fold dietary vitamin E supplementation on Subarachnoid hemorrhage-induced brain hypoperfusion. Brain research. 418:366-370.

Weir, B.; Grace, M.; Hansen, J.; Rothberg, C. (1978) Time course of vasospasm in man. J Neurosurg. 48:173-178

Wilkins RH (1976) Aneurysm rupture during angiography. Does acute vasospasm occur? *Surg Neurol.* 5:299-303

Winkler BS, Orselli SM, Rex TS (1994) The redox couple between glutathione and ascorbic acid: A chemical and physiological perspective. *Free Rad Biol Mol.* 17:333-349.

Valkonen MM, Kuusi T (2000) Vitamin C prevents the acute atherogenic effects of passive smoking. *Free Rad Biol Mol.* 28:428-436

Verlooy J, Van Reempts J, Haseldonckx M, Borgers M, Selosse P (1991) Singlet oxygen induced cerebral vasospasm: An experimental study in rats. *Acta Neurol Belg.* 91:151-157

YamamotoY, Feri B, Ames BN (1990) Assay of lipid hydroperoxides using high-performance liquid chromatography with isoluminal chemiluminescence detection. *Methods in Enzymology.* 186:371-380

## 附 錄

試劑	來源
99 % Alcohol	Scharlau
Acetyl chloride	Fisher Scientific
Acetate (CH <sub>3</sub> COOH)	Merck
1-Butanol	Merck
Benzene	Fisher Scientific
1-Chloro-2,4-dinitrobenzene ( CDNB)	Sigma
2, 4-Dinitrofluorobenzene ( FDNB )	Sigma
5,5'-Dithio-bis (2-Nitrobenoic acid) ( DTNB)	Sigma
Drabkins' s reagent	Sigma
Dithiothreitol (DTT)	Sigma
EDTA	Sigma
N-Ethylmaleimide (NEM)	Sigma
30 %H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Merck
HCl	Fisher Scientific
Hexane	Merck



Heptane	Sigma
---------	-------

試劑

來源

H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Merck
--------------------------------	-------

Indoacetic acid ( IAA )	Sigma
-------------------------	-------

Lauryl sulfate (SDS)	Sigma
----------------------	-------

Magnesium chloride hexahydrate (MgCl <sub>2</sub> · 6H <sub>2</sub> O)	Sigma
--	-------

Methanol	Tedia
----------	-------

NADPH	日本和光公司
-------	--------

NaCl	Merck
------	-------

Olive oil	Sigma
-----------	-------

Oxized glutathione (GSSG)	Sigma
---------------------------	-------

Potassium cyanide ( Na <sub>2</sub> WO <sub>4</sub> · 2H <sub>2</sub> O )	Fluka
---	-------

Potassium phosphate (KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> · 7H <sub>2</sub> O)	Sigma
---	-------

Phosphoric acid	Tedia
-----------------	-------

Phosphotungstic acid	Sigma
----------------------	-------

Perchloric acid (PCA)	GFS
-----------------------	-----

Potassium bicarbonate (KHCO <sub>3</sub> )	Sigma
--	-------

Potassium carbonate (K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> )	Sigma
---	-------

Retinyl acetate Sigma

試劑	來源
<u>Sodium phosphate (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)</u>	<u>Sigma</u>
<u>Sodium phosphate (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)</u>	<u>Sigma</u>
<u>Sodium acetate (CH<sub>3</sub>COONa)</u>	<u>日本和光公司</u>
<u>-Tocopheryl acetate</u>	<u>Sigma</u>
<u>Thiobarbituric acid ( TBA)</u>	<u>Sigma</u>
<u>1,1,3,3-Tetramethoxypropane (TMP)</u>	<u>Sigma</u>
<u>Trichloro acetic acid ( TCA )</u>	<u>Sigma</u>
<u>Vanillin</u>	<u>Sigma</u>

附表：

表一、顱內動脈瘤破裂患者之基本資料(N = 37)

Age	Sex (M:F)	Angio.time (hrs)	GCS	HHGSCT-Fisher grade	Mortality	Vasospasm
62 ± 6	20:17	13.4 ± 5.4	12 ± 4	3 ± 1	3 ± 1	38% 27%

Angio.time：住院至血管攝影時間

GCS：昏迷指數

HHGS：Hunt and Hess grade scale

CT Fisher grade：Fisher 氏電腦斷層 SAH 級數

Mortality：死亡率

Vasospasm：早期血管痙攣(< 48 小時)

表二、正常人與顱內動脈瘤破裂患者第一天之血漿脂質過氧化反應及維生素 C、維生素 E 之變化

	Normal ( N=274 ; mean age:48 )	Aneurysms ( N=37 ; mean age:62 )
	Mean	Mean ( 住院第一天 )
維生素 C ( mg/dl )	1.26 ± 0.71	0.83 ± 0.48*
維生素 E ( ug/ml )	8.95 ± 3.91	6.99 ± 2.96*
TBARS ( um )	2.51 ± 1.53	4.08 ± 2.02*

Normal : 對照組

Aneurysms : 動脈瘤破裂患者

\*P< 0.001 by the analysis of Mann-Whitney U test

表三、死亡（14/37）與存活（23/37）兩組動脈瘤破裂患者全部平均血漿  
 抗氧化物和脂質过氧化物的濃度相關性統計

	存活(M ±SD)人數 23	死亡(M ±SD)人數 14
維生素 C (mg/dl)	0.73 ±0.36	0.73 ±0.45
維生素 E (ug/ml)	6.56 ±2.85	7.48 ±3.65
TBARS (um)	3.69 ±2.17	4.09 ±2.16

表四、維生素 C、維生素 E 及 TBARS 與動脈瘤破裂後無早期血管痙攣患者的昏迷指數等相關性

	GCS		HHGS		CT-Fisher	
	CC	P	CC	P	CC	P
維生素 C (mg/dl)	0.17	0.22	0.10	0.32	-0.20	0.19
維生素 E (ug/ml)	-0.17	0.22	0.25	0.12	0.04	0.42
TBARS (um)	0.18	0.20	-0.25	0.13	0.23	0.15

CC : Correlation of Coefficient

P : P value of correlation analysis

表五、有早期血管痙攣的患者血漿抗氧化物及過氧化物濃度變化的關聯性

統計

	GCS		HHGS		CT-Fisher	
	CC	P	CC	P	CC	P
維生素 C (mg/dl)	0.09	0.42	-0.66	* 0.04	-0.55	0.08
維生素 E (ug/ml)	0.58	0.07	-0.66	* 0.04	-0.33	0.21
TBARS (um)	0.45	0.13	-0.53	0.09	-0.33	0.21

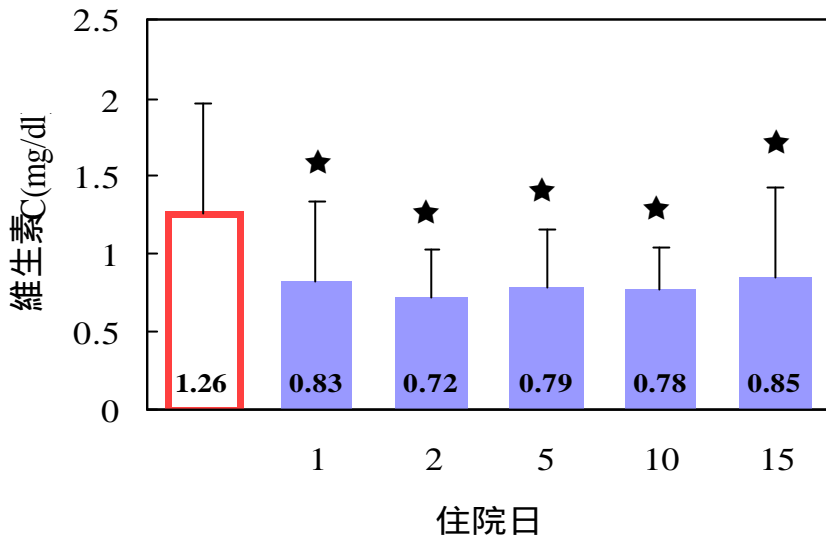
\*.Correlation is significant at the .05 level (1-tailed).





附圖：

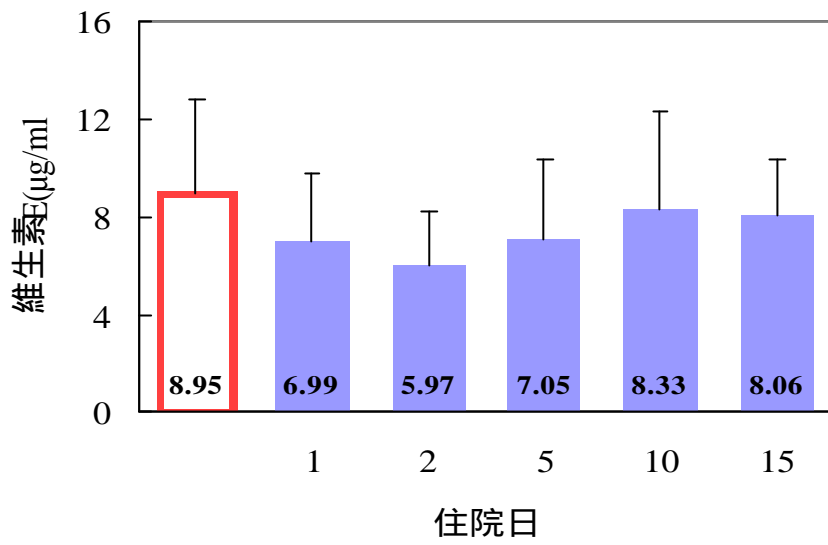
圖一、動脈瘤破裂患者血漿維生素 C 的變化



對照組

$P < 0.05$

圖二、動脈瘤破裂患者血漿維生素 E 的變化

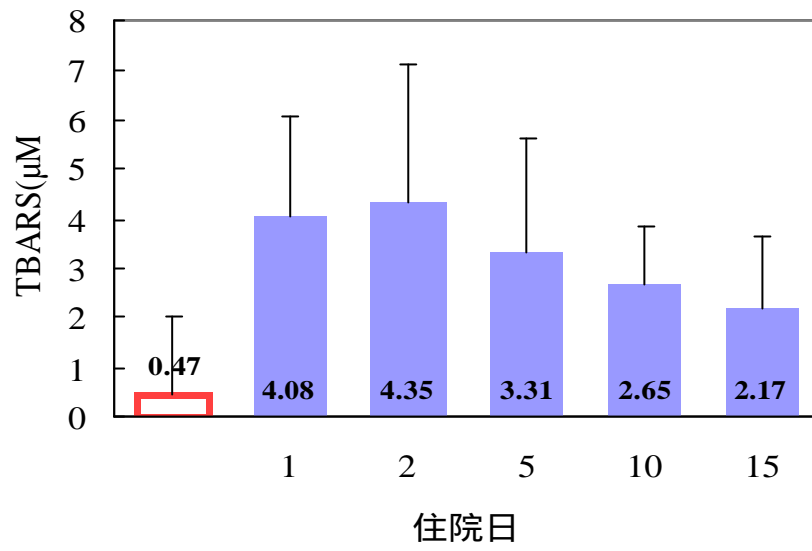


對照組

$P < 0.05$



圖三、動脈瘤破裂患者血漿維生素 TBARS 的變化

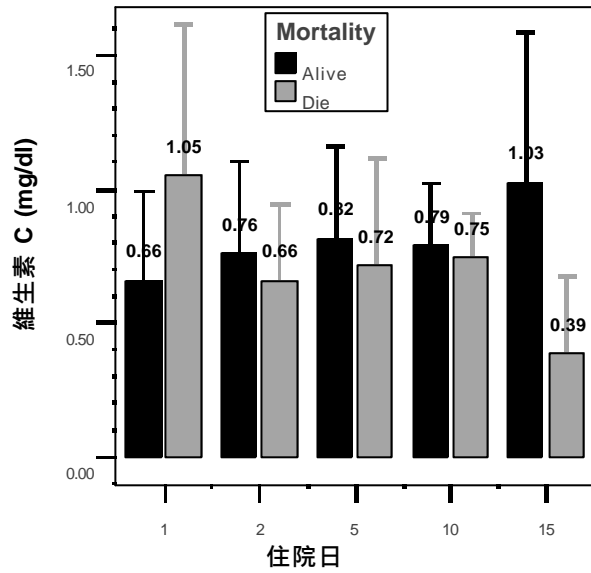


對照組

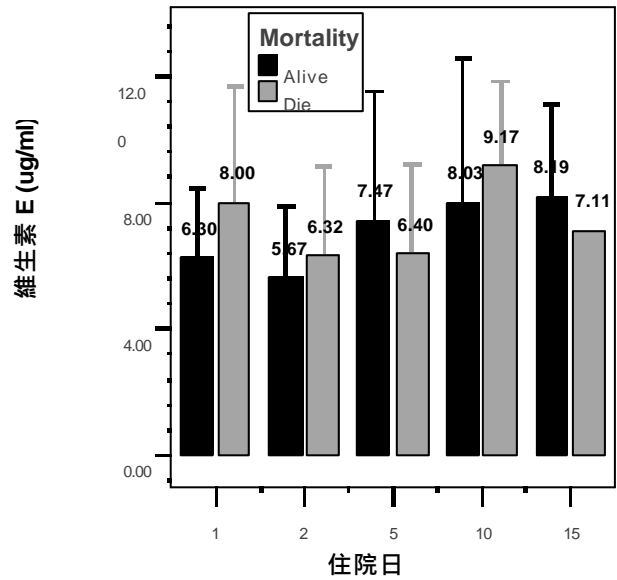
$P < 0.05$

圖四、動脈瘤破裂患者的死亡率及體內抗氧化物和脂質過氧化物濃度的相關性變化

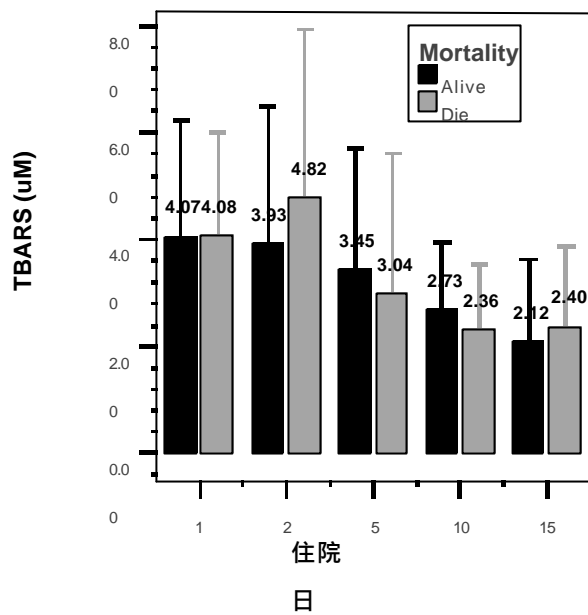
(A)



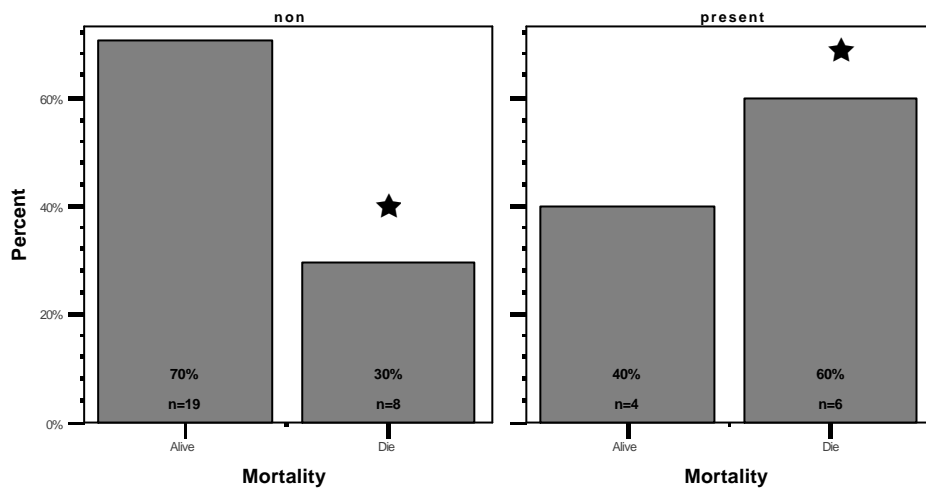
(B)



(C)

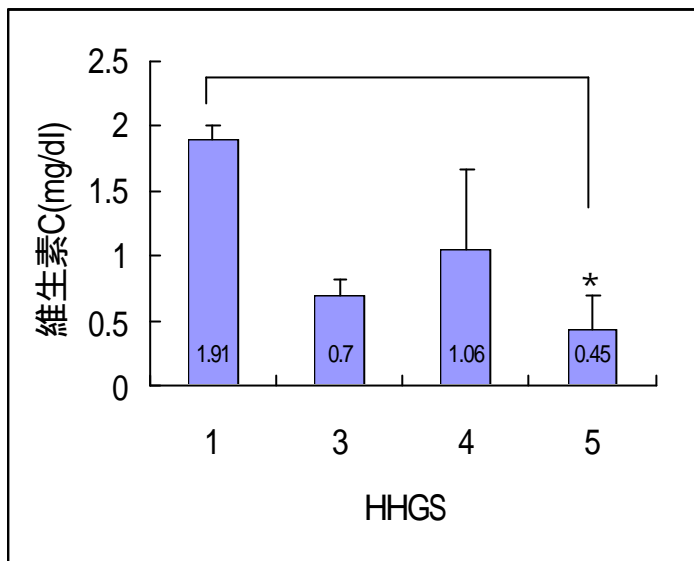


圖五、顱內動脈瘤破裂患者有無早期血管痙攣(兩天內)死亡率的比較



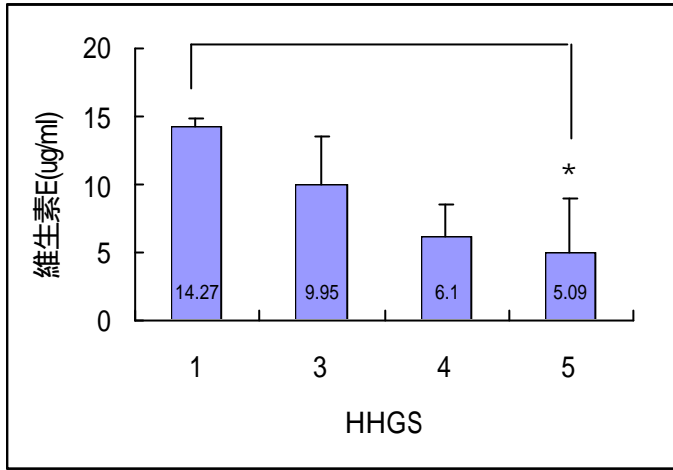
★  $P < 0.05$ (二組死亡率相比)

圖六、顱內動脈瘤破裂患者第一天 HHGS 昏迷指數與血漿維生素 C 的相關分析



\* P<0.05

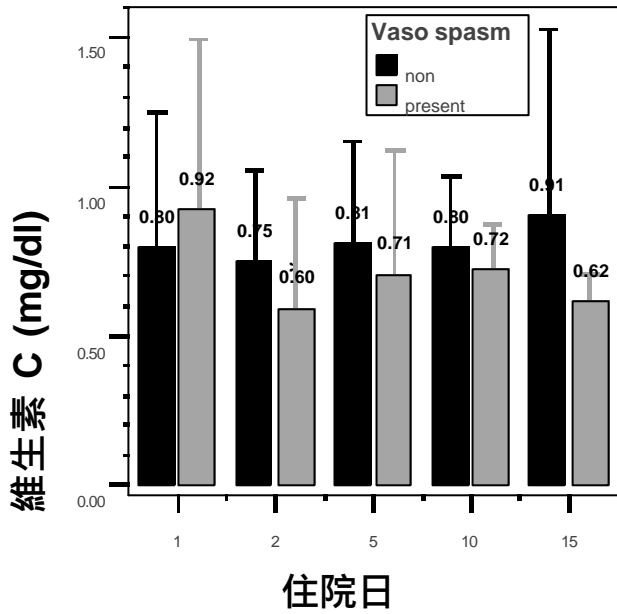
圖七、顱內動脈瘤破裂患者第一天 HHGS 昏迷指數與血漿維生素 E 的相關分析



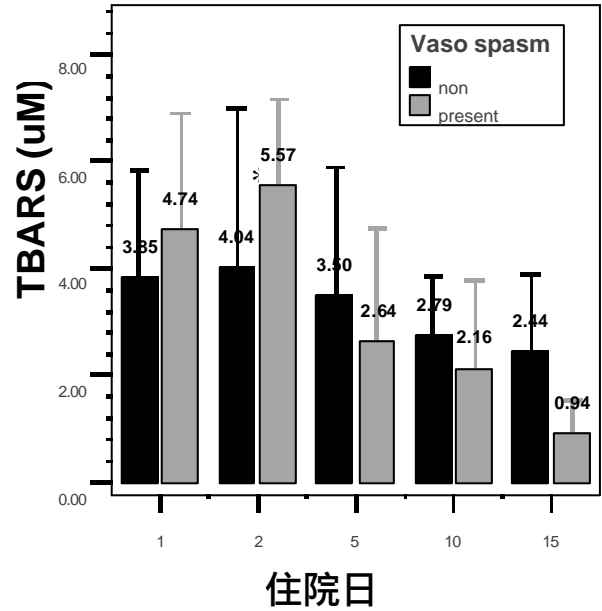
\*  $P < 0.05$

圖八、有無早期血管痙攣患者血漿維生素 C、維生素 E 和 TBARS 的分析比較

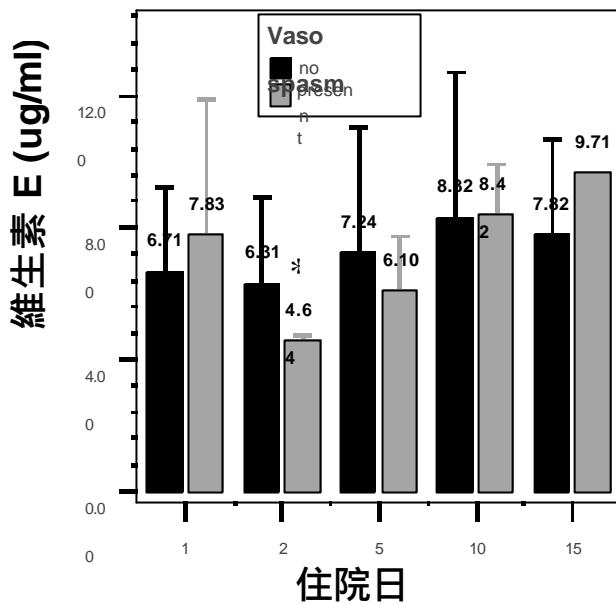
(A)



(B)



(C)

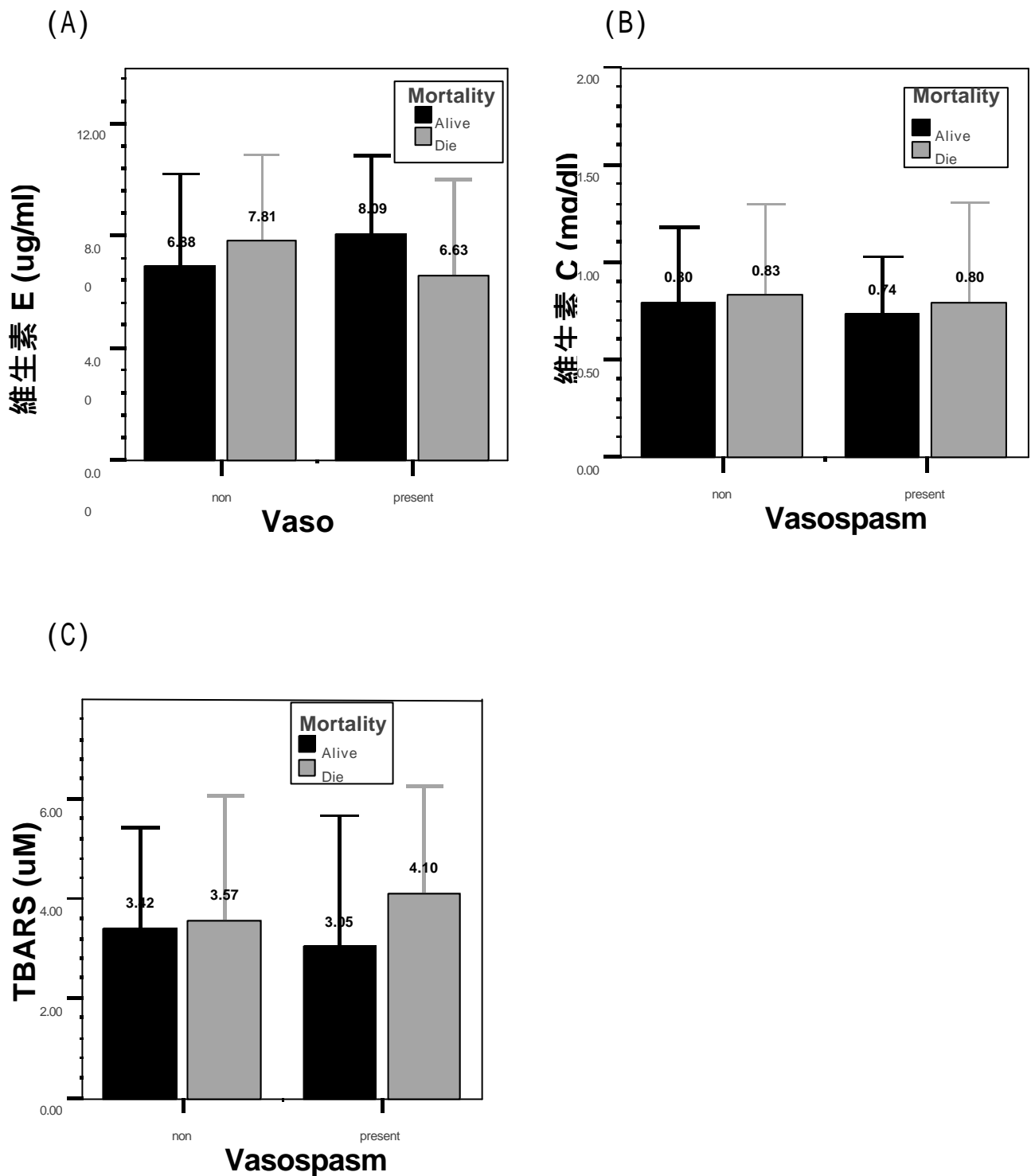


\* (P<0.05)





圖九、比較有無早期血管痙攣患者血漿維生素 C、維生素 E 和 TBARS 與死亡率  
的關係



## 自述

我於民國 74 年畢業於國防醫學院醫學系後，於台北市三軍總醫院外科服務並兼任國防醫學院助教，因對神經科學有濃厚興趣而專攻神經外科，於民國 82 年取得神經外科專科醫師並任神經外科主治醫師，於民國 84 年轉換人生跑道而離開。

先至美國 UCLA 醫學院進修神經外科三個月主攻腦內視鏡及腦顱底手術，回國後於 84 年至 86 年服務於大里仁愛醫院，至民國 86 年底因緣轉至彰基服務，於 87 年接任神經外科主任至今，其中於 88 年赴美國鳳凰城 Barrow 神經醫學中心專攻腦瘤及血管瘤手術二個月，於臨床工作百忙之餘，有感於所學不足及對學術研究有興趣，於民國 91 年投考中國醫藥大學臨床醫學研究所，在劉青山博士及蔡輔仁院長指導下從事顱內動脈瘤破裂後蜘蛛膜下腔出血患者血漿中維生素 C、維生素 E 及脂質過氧化反應等相關研究。

至今年(93年)6月提出初步成果寫成碩士論文(顱內動脈瘤破裂患者血漿維生素 C 維生素 E 及脂質過氧化反應之相關性)，希望未來能持續在臨床與學術研究上，對顱內動脈瘤破裂患者的治療能提供更好的方針。

彰化基督教醫院 神經外科

周啟文