

· 临床研究 ·

亚低温治疗对单纯疱疹病毒性脑炎早期康复的影响

李红云 韩迪 纪晓军

【摘要】目的 观察亚低温治疗对单纯疱疹病毒性脑炎(HSE)患者早期康复的影响。**方法** 将 58 例 HSE 患者随机分为亚低温组(30 例)和常温治疗组(对照组,28 例),直肠温度分别控制在 $(34 \pm 1)^\circ\text{C}$ 和 $(37.0 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 。动态监测患者治疗前及治疗后 1,3,5,7 d 血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)和可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1),并于 30 d 时,采用格拉斯哥结局评分量表(GOS)评定患者早期临床康复效果。**结果** 亚低温组治疗第 3 天 sICAM-1、NSE 较治疗前明显降低($P < 0.05$),分别于第 7 天和第 5 天下降更显著($P < 0.01$);而对照组两指标下降的速度和幅度均小于亚低温组,分别于第 7 天和第 5 天较治疗前明显降低($P < 0.05$);于第 5 天和第 3 天 2 组差异有统计学意义($P < 0.05$),于第 7 天和第 5 天差别更显著($P < 0.01$);经单因素相关分析发现 NSE 的浓度变化与 sICAM-1 呈正相关($r = 0.685$);治疗后 30 d GOS 评定示亚低温组早期康复状况明显好于对照组,不良率低于对照组($\chi^2 = 4.23, P < 0.05$)。**结论** 亚低温治疗可以阻断或减轻炎症反应;保护受损的神经元,促进受损神经元的早期修复,发挥脑保护作用;可明显改善患者的预后,提高患者的生存质量。

【关键词】 单纯疱疹病毒性脑炎; 亚低温; 神经元特异性烯醇化酶; 可溶性细胞间黏附分子-1; 格拉斯哥结局评分量表

The early rehabilitating effects of mild hypothermia for patients with herpes simplex viral encephalitis LI Hong-yun, HAN Di, JI Xiao-jun. Affiliated Hospital of the Medical School of Qingdao University, Qingdao 266002, China

【Abstract】 Objective To observe the early rehabilitation effect of mild hypothermia on patients with herpes simplex viral encephalitis (HSE). **Methods** A total of 58 patients with HSE were randomized into two groups, a mild hypothermia therapy group (30 cases) and a normothermia control group (28 cases). Their rectal temperatures were controlled to $(34 \pm 1)^\circ\text{C}$ and $(37.0 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ respectively. Serum levels of neuron specific enolase (NSE) were determined through radio-immunoassay (RIA). Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) was measured with ELISA before and 1, 3, 5, and 7 d after treatment. The outcome was evaluated using the Glasgow Outcome Scale (GOS) 30 days after treatment. **Results** Compared with the normothermia control group, the mild hypothermia group's serum levels of NSE and sICAM-1 decreased quickly and significantly during the early stage of treatment and remained better 30 d later. **Conclusion** Mild hypothermia therapy can dramatically reduce inflammation and facilitate the rehabilitation of damaged neurons, provide protective effects and improve the outcome for patients with SHE.

【Key words】 Herpes simplex viral encephalitis; Mild hypothermia; Neuron specific enolase; Soluble intercellular adhesion molecule-1; Glasgow Outcome Scale

亚低温的脑保护作用已被越来越多的基础和临床研究证实,对其作用机制的研究也不断深入,它在临床重症患者急救中的作用倍受关注。亚低温对脑缺血和脑外伤后神经细胞损伤的保护作用及其作用机制的研究较多,但亚低温治疗脑炎的报道较少。病毒性脑炎,尤其是单纯疱疹病毒性脑炎(herpes simplex virus encephalitis, HSE)是神经科常见病,其致死率、致残率高,虽然目前应用特异性抗病毒药物使多数患者得到

有效治疗,死亡率下降,但其致残率仍然较高,尤其是对高级神经活动的影响显著,影响了患者的社会功能。本研究旨在观察亚低温对 HSE 患者早期康复的影响。

资料与方法

一、一般资料

2004 年 7 月至 2007 年 8 月在本科住院、符合 HSE 诊断标准^[3]的患者共 58 例,排除既往有严重的心肝肾病史者。随机分为亚低温组 30 例和对照组 28 例,2 组年龄、性别、病程、病情严重程度比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 2 组一般资料比较

组别	例数	男/女(例)	年龄(岁)	病程(d)	体温(℃)	格拉斯哥昏迷量表评分(分)
亚低温组	30	15/15	44.8±15.4	5.2±2.4	38.8±1.4	8.2±2.8
对照组	28	15/13	43.9±13.2	4.8±3.2	39.1±1.8	7.9±3.1

二、治疗方法

1. 对照组:入院后立即予抗病毒、降颅内压、对症支持等综合治疗,高热患者应用非甾体类解热药物,结合物理降温,直肠温度控制在(37.0±0.5)℃。

2. 亚低温组:在上述治疗基础上实施亚低温治疗。使用冰毯,同时应用冬眠合剂持续泵入,以避免躁动和肌颤影响降温疗效,设定直肠温度(34.0±1.0)℃,持续亚低温治疗 48~72 h[平均(52±9)h]后自然复温,每 6 h 复温 1℃。经过 17~36 h[平均(30±7)h]使直肠温度复至 36.5~37.5℃左右,治疗期间严密监护心电图、血压、氧饱和度,呼吸困难者给予气管插管。

三、标本采集及检测

分别于治疗前、治疗后 1,3,5,7d 采集外周静脉血离心,取血清于-70℃冰箱保存,采用放射免疫法测定血清神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE),试剂盒由北京北方生物技术研究提供。用酶链免疫吸附双抗体夹心法测定可溶性细胞间黏附分子-1(soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1),试剂盒由深圳晶美生物工程有限公司提供,严格按试剂盒操作说明书进行检测。其检测灵敏度为 15 ng/L,板内、板间变异系数均<10%。

四、临床评定

于治疗后 30 d 时,采用格拉斯哥结局评分(Glasgow Outcome Scale, GOS)评定患者的临床康复效果。轻度残疾和中度残疾为预后良好,严重残疾、植物状态 and 死亡为预后不良。

五、统计学分析

数据以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 11.0 版软件进行分析,组间均数比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;相关性分析采用单因素相关检验;预后结果比较应用卡方检验。

结 果

一、2 组治疗前、后 sICAM-1、NSE 水平比较

治疗前 2 组患者血清 sICAM-1、NSE 浓度差异无统计学意义($P > 0.05$),亚低温组治疗后 3 d sICAM-1、NSE 较治疗前明显降低($P < 0.05$),分别于治疗后 7 d 和 5 d 下降更显著($P < 0.01$);而对照组两指标下降的速度和幅度均小于亚低温组,分别于治疗后 7 d 和 5 d 较治疗前明显降低($P < 0.05$);两组分别于治疗后 5 d 和 3 d 差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后 7 d

和 5 d 差别更显著($P < 0.01$),见表 2。

表 2 2 组治疗前、后 sICAM-1、NSE 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	sICAM-1 (μg/L)	NSE (ng/ml)
亚低温组	30		
治疗前		683.7±48.2	35.9±8.6
治疗后 1 d		685.9±41.7	36.6±8.6
治疗后 3 d		660.9±37.6 ^a	29.2±5.1 ^{ca}
治疗后 5 d		654.9±35.3 ^c	23.8±6.4 ^b
治疗后 7 d		643.9±37.6 ^{db}	18.9±6.1 ^{db}
对照组	28		
治疗前		678.9±42.6	36.2±9.2
治疗后 1 d		679.9±39.6	37.1±6.5
治疗后 3 d		673.9±36.9	33.9±9.1
治疗后 5 d		668.9±38.4	28.3±4.4 ^a
治疗后 7 d		652.9±34.9 ^a	24.9±5.9 ^b

注:与组内治疗前比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与对照组同期比较,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$

二、2 组血清 sICAM-1、NSE 水平变化的相关性

经单因素相关分析发现,NSE 的浓度变化与 sICAM-1 呈正相关($r = 0.685$)。

三、2 组预后结果比较

亚低温组预后良好率明显高于对照组($\chi^2 = 4.23$, $P < 0.05$),不良率低于对照组。见表 3。

表 3 2 组 30 d 时康复状况比较(例)

组别	例数	良好	不良		
			严重残疾	植物状态	死亡
亚低温组	30	28 ^a	1		1
对照组	28	20	5	2	1

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$

四、并发症

最常见的并发症为肺部感染,亚低温组占 36.7% (11/30),对照组占 28.6% (8/28),2 组间差异无统计学意义($P > 0.5$)。

五、2 组治疗前、后血压、心率、血气、血电解质及凝血时间等指标的变化

血压、心率、血气、血电解质及出凝血时间等主要指标 2 组相比差异无统计学意义。见表 4。

讨 论

NSE 主要存在于中枢神经的神经元和神经内分泌细胞,是参与糖酵解的特异性关键酶,在脑内占全部可溶性蛋白的 1.5%,而在正常体液中含量甚微。当神经元水肿、变性、坏死时,NSE 通过受损的细胞膜及血脑屏障释放入血液,而且脑胶质细胞和其他神经组织不含 NSE,故 NSE 是监测中枢神经元损伤的客观指标,是神经元损伤的敏感性和特异性标志,而且血液水平变化与脑损伤程度呈正相关^[1]。我们利用 NSE 这一特异性和敏感性生化指标,对亚低温在脑炎中的保护作用进行评价。

表 4 2 组治疗前、后生理学指标变化 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	心率 (次/分)	平均动脉压 (mmHg)	PH	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	INR
亚低温组	30						
治疗前		81.60 ± 11.20	87.00 ± 8.60	7.40 ± 0.014	108.00 ± 11.00	39.00 ± 7.40	1.13 ± 0.49
治疗后 1 d		80.90 ± 10.70	84.00 ± 10.10	7.39 ± 0.017	105.00 ± 14.00	37.00 ± 8.90	1.21 ± 0.52
治疗后 3 d		79.26 ± 11.80	84.00 ± 9.80	7.40 ± 0.026	103.00 ± 15.00	38.00 ± 8.20	1.25 ± 0.27
治疗后 5 d		81.80 ± 11.50	86.00 ± 9.10	7.41 ± 0.023	101.00 ± 17.00	36.00 ± 8.40	1.19 ± 0.47
对照组	28						
治疗前		83.60 ± 13.10	88.00 ± 9.60	7.38 ± 0.017	98.00 ± 11.00	37.00 ± 8.60	1.18 ± 0.52
治疗后 1 d		84.90 ± 10.80	86.00 ± 7.90	7.40 ± 0.023	103.00 ± 12.00	36.00 ± 7.40	1.23 ± 0.39
治疗后 3 d		84.60 ± 11.50	86.00 ± 0.60	7.36 ± 0.017	97.00 ± 15.00	39.00 ± 8.10	1.17 ± 0.41
治疗后 5 d		82.90 ± 13.70	86.00 ± 9.70	7.38 ± 0.023	99.00 ± 15.00	39.00 ± 7.40	1.13 ± 0.69

ICAM-1 为跨膜糖蛋白,是一炎性标记物,可诱导白细胞聚集,引发一系列炎症反应。sICAM-1 为 ICAM-1 的胞外部分,可被蛋白水解酶切割脱落至循环中,成为其可溶性的形式,可通过血浆测定,便于动态监测血浆中 sICAM-1 的变化^[2]。

本研究结果表明,2 组脑炎患者急性期血清 NSE 水平均很高,提示有严重的神经元损伤。亚低温组治疗后 NSE 下降迅速,3 d 后即明显低于治疗前和同期对照组,而对照组直到 5 d 时才有降低。提示在抗病毒治疗基础上,亚低温治疗可保护受损的神经元,促进受损神经元的早期修复,发挥其脑保护作用。

炎症反应是脑炎脑损伤的重要机制之一,而炎症反应的重要标志就是白细胞在局部的黏附、聚集。ICAM-1 为跨膜糖蛋白,是一类介导细胞与细胞、细胞与细胞外间质黏附作用的膜表面蛋白,sICAM-1 为 ICAM-1 的胞外可溶性形式^[2]。白细胞与内皮细胞黏附是白细胞渗出的重要环节。正常情况下,细胞表面很少或不表达黏附分子,脑组织在炎症因子的诱导下,血管腔内白细胞表达整合素、内皮细胞表达 ICAM-1,白细胞继而黏附、渗出进入病灶部位,进一步引起炎症反应。本研究结果显示,脑炎患者入院时 sICMA-1 水平均增高,随着治疗及病程延长,sICMA-1 逐渐下降,亚低温组 sICMA-1 降低的时间出现得较早,而且下降的幅度较大,与对照组相比差异有统计学意义,提示亚低温治疗可明显减轻炎症反应,阻断炎症反应的进程,从而减轻脑损伤的程度,NSE 水平的改变和临床预后情况也证实了这一推断。

本研究结果还显示,NSE 水平的变化与 sICMA-1 呈正相关,说明炎症反应的程度与脑损伤的程度直接相关。尽早阻断炎症反应,对减轻脑损伤有至关重要的意义。亚低温治疗可能是通过阻断或减轻炎症反应而发挥脑保护作用。

亚低温对脑组织保护作用的临床疗效已被肯定。近年来,其作用机制成为研究的热点,尤其是对脑缺血和脑外伤后神经细胞损伤的保护作用及其作用机制进

行了大量的基础和临床研究。研究证实,亚低温主要是抑制一系列的脑细胞损伤过程^[4-9],包括:降低脑组织代谢及耗氧量,减少组织中的乳酸堆积;抑制脑损伤后的炎性反应,包括抑制各种炎性因子,如白细胞介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 、细胞黏附因子-1 等的表达及中性粒细胞的浸润^[7,8];抑制内源性毒性产物(包括各种氧自由基、兴奋性氨基酸、一氧化氮和白三烯等)的产生;减少钙离子内流,阻断钙对神经细胞的毒性作用;改变遗传信息的传递,减少脑细胞结构蛋白的破坏,促进蛋白质合成以及脑细胞结构和功能的修复;抑制神经细胞的凋亡。病毒性脑炎由于其致病因子决定了其主要的始动病理过程是炎症,并由此导致一系列的瀑布样病理反应。因此可以设想,如果能早期阻断炎症反应,即可大大减轻后继的病理过程,使脑组织免受侵害。本研究也证实炎性因子 sICAM-1 与脑损害的程度呈正相关,亚低温治疗可明显减轻炎症反应,促进神经元的早期康复,与文献报道一致。本研究提示,亚低温治疗可明显改善患者的早期预后,提高患者的生存质量。

亚低温治疗常见的并发症是肺感染,可能与亚低温时咳嗽反射消失、气道分泌物增多以及免疫力下降等有关^[10]。本研究中患者有近 1/3 的患者发生了感染,且分别观察的 2 组无明显差异,可能与脑炎患者在发病初期容易伴发肺部感染有关。

总之,HSE 患者早期行亚低温治疗,可阻断炎症反应、减轻神经元进一步损伤及促进神经元的早期修复,对患者的早期康复及改善患者的预后具有十分重要的临床价值。

参 考 文 献

- [1] Celtik C, Acunas B, Oner N, et al. Neuron-specific enolase as a marker of the severity and outcome of hypoxic ischemic encephalopathy. Brain Dev, 2004, 26:398-402.
- [2] 方臻飞,周胜华,胡信群,等. 急性冠状动脉综合征患者冠状动脉循环黏附分子的变化. 中国动脉硬化杂志, 2005, 13:215-217.

- [3] 吴江,贾建平,崔丽英. 神经病学. 北京:人民卫生出版,2006:194-195.
- [4] Deng H, Han HS, Cheng D, et al. Mild hypothermia inhibits inflammation after experimental stroke and brain inflammation. *Stroke*, 2003, 34:2495-2501.
- [5] Konstas AA, Choi JH, Pile-Spellman J. Neuroprotection for ischemic stroke using hypothermia. *Neurocrit Care*, 2006, 4:168-178.
- [6] Ooboshi H, Ibayashi S, Takano K, et al. Hypothermia inhibits ischemia-induced efflux of amino acids and neuronal damage in the hippocampus of aged rats. *Brain Res*, 2000, 884:23-30.
- [7] 叶心国,余绍祖,李承晏. 亚低温对大鼠缺血-再灌注后脑梗死体积、神经功能及炎症反应的影响. *中华急诊医学杂志*, 2006, 15: 513-515.
- [8] 叶心国,余绍祖,李承晏. 亚低温对脑缺血再灌注大鼠的 ICAM-1 表达、MPO 活性和脑梗死体积的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2005, 27:442-444.
- [9] 卫昕伟,徐蔚. 低温对脑缺血后基因表达的影响. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2007, 34:385-388.
- [10] 只达石,张赛,陈荷红,等. 亚低温治疗急性重型颅脑损伤的临床疗效. *中华神经外科杂志*, 2000, 16:239-242.

(修回日期:2008-06-16)

(本文编辑:松 明)

· 临床研究 ·

神经促通技术结合电针治疗脑卒中偏瘫软瘫期患者的疗效观察

李斌 张红星 张唐法 罗飞

【摘要】 目的 观察神经促通技术结合电针治疗软瘫期脑卒中偏瘫患者的临床疗效。**方法** 将 80 例软瘫期脑卒中偏瘫患者随机分为治疗组及对照组,治疗组给予神经促通技术及针刺联合治疗,对照组患者仅给予针刺治疗。2 组患者经 1 个月治疗后,采用改良 Ashworth 量表评定患者治疗后肢体痉挛情况;采用 Fugl-Meyer 评分法及改良 Barthel 指数分别评定 2 组治疗前、后运动功能总分及日常生活活动(ADL)能力改善情况。**结果** 2 组患者经治疗后,发现治疗组 Ashworth 评级明显优于对照组($P < 0.01$);治疗后 2 组患者运动功能总分及 ADL 积分均较治疗前明显改善($P < 0.05$),并且治疗组患者的改善幅度明显优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 神经促通技术结合针刺治疗能明显抑制偏瘫患者肢体痉挛,提高其运动控制能力及 ADL 能力,这可能与促进中枢神经系统功能恢复及重组有关。

【关键词】 脑卒中; 软瘫; 神经促通; 电针; 日常生活活动能力

脑卒中后偏瘫严重影响患者运动功能及日常生活活动(activities of daily living, ADL)能力,脑卒中偏瘫软瘫期(flaccid paralysis period)通常指发病且病情稳定后 1~2 周内,相当于 Brunnstrom I~II 期^[1],该阶段主要治疗目标是使患者尽快过渡到主动运动,以及防治各种并发症^[1]。神经促通技术结合针刺治疗脑卒中偏瘫已被许多临床研究证实安全、有效^[2-5],但目前鲜见联合采用神经促通技术及针刺治疗处于脑卒中偏瘫软瘫期患者的临床报道。本研究采用神经促通技术及电针联合治疗脑卒中偏瘫软瘫期患者,发现能明显抑制患肢痉挛、提高运动控制能力及 ADL 能力。现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

共选取 2007 年 1 月至 2008 年 6 月间在我院针灸科住院治疗的脑卒中偏瘫患者 80 例,其中男 52 例,女 28 例;左侧偏瘫 46 例,右侧偏瘫 34 例;脑梗死 53 例,脑出血 27 例。患者入选标准如下:①均符合《各类脑血管疾病诊断要点》^[6]中关于

脑梗死或脑出血的诊断标准,并经头颅 CT 和(或)MRI 检查确诊;②处于软瘫期,患者主要临床症状包括偏瘫肢体无力或乏力;③生命体征稳定;④神经功能缺失无进展倾向;⑤首次发病。患者剔除标准如下:①小脑、脑干出血或颅内严重血肿;②大面积脑梗死、出血性脑梗死;③脑肿瘤;④有严重心、肝、肾等重要系统疾病或骨关节疾病;⑤认知功能障碍或痴呆;⑥昏迷患者。

将上述入选患者随机分为治疗组及对照组,每组 40 例。治疗组男 27 例,女 13 例;年龄(54.8 ± 5.3)岁;病程(5.2 ± 1.1)d;Brunnstrom 分级^[1] I 级 32 例,II 级 8 例;Ashworth 痉挛评级^[1]均为 0 级。对照组男 25 例,女 15 例;年龄(54.5 ± 5.1)岁;病程(5.1 ± 1.3)d;Brunnstrom 分级 I 级 30 例,II 级 10 例;Ashworth 痉挛评级均为 0 级。2 组患者一般情况及病情经统计学分析,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

二、治疗方法

治疗组患者给予神经促通技术及针刺联合治疗,对照组患者仅给予针刺治疗。

1. 神经促通技术治疗:脑卒中偏瘫患者在软瘫期通常表现为无腱反射及联合反应,采用 Rood 技术中的兴奋性手法增强机体感觉输入,使弛缓肌肉易化,提高肌张力;随着肌张力增强,患者逐渐出现联合反应,此时则选用 Brunnstrom 技术训练患者躯干肌以促进肩、髋部位活动,进而提高肘、膝、腕、踝等部