

· 基础研究 ·

经侧脑室对创伤性脑损伤进行
亚低温治疗的疗效观察

王光伟 丰昀

【摘要】目的 采用经侧脑室灌注 25℃ 林格氏液的方法对实验动物创伤性脑损伤进行亚低温治疗, 观察其疗效并初步探讨相关治疗机制。方法 共选取 21 只新西兰兔, 将其随机分为对照组、颅脑外伤组及亚低温组。颅脑外伤组及亚低温组选用重物自由落体撞击方式制作脑损伤模型, 对亚低温组实验动物脑损伤部位给予亚低温干预(经侧脑室灌注 25℃ 林格氏液)。待治疗结束后提取各组实验动物损伤灶脑组织, 分别检测其水、 Na^+ 、 K^+ 含量, 同时观察神经细胞病理形态学改变情况。结果 颅脑外伤组与亚低温组神经元损伤数量均明显多于对照组 ($P < 0.01$), 但亚低温组神经元损伤数量显著少于颅脑外伤组 ($P < 0.01$); 颅脑外伤组与亚低温组脑组织水分、 Na^+ 含量均较对照组明显增多 ($P < 0.01$), 但亚低温组水分、 Na^+ 含量均显著低于颅脑外伤组 ($P < 0.01$); 颅脑外伤组与亚低温组脑组织 K^+ 含量均较对照组明显减少 ($P < 0.01$), 但亚低温组 K^+ 含量显著高于颅脑外伤组 ($P < 0.01$)。结论 经侧脑室灌注 25℃ 林格氏液进行亚低温干预对实验动物创伤性脑损伤具有显著疗效, 能减轻脑水肿, 抑制神经细胞损伤。

【关键词】侧脑室; 亚低温; 脑损伤

An experimental study of mild hypothermia via lateral ventricle perfusion of cool Ringer's solution in rabbits after traumatic brain injury WANG Guang-wei*, FENG Yun. * Department of Surgery, Medical College, Hunan Normal University, Changsha 410006, China

【Abstract】Objective To set up a new method of mild hypothermia via lateral ventricle in rabbits following traumatic brain injury (TBI). Methods Twenty-one New Zealand rabbits were used for this study. TBI was produced with all the rabbits in anesthesia by using free-falling impact model. Animals were randomly divided into three groups: a TBI group, a mild hypothermia group (by perfusion of 25℃ Ringer's solution via the lateral ventricle) and a control group. The contents of water and total sodium, potassium of the brain region close to traumatic brain tissue were detected and pathological changes were observed in three groups. Results The number of the injured neurons was increased significantly in both TBI group and mild hypothermia group than that in control group at 72 h after TBI ($P < 0.01$), but the number of the damaged neurons in TBI group was more than that in mild hypothermia group ($P < 0.01$). The contents of water and total sodium were significantly higher in both TBI group and mild hypothermia group than those in control group at 72 h after TBI ($P < 0.01$), and were significantly lower in the mild hypothermia group than those in the TBI group ($P < 0.01$). The total potassium was significantly lower in both TBI group and mild hypothermia group than that in control group at 72h after TBI ($P < 0.01$), but the total potassium was significantly higher in mild hypothermia group than that in TBI group ($P < 0.01$). Conclusion A new method of mild hypothermia therapy by perfusion of 25℃ Ringer's solution via the lateral ventricle in rabbits following TBI might be effective in alleviating brain edema and inhibiting neuron lesion following TBI.

【Key words】Lateral ventricle; Hypothermia; Brain injuries

近年来, 国内外学者应用亚低温 (28 ~ 35℃) 治疗重型颅脑损伤已经取得了较好疗效, 但患者在其治疗过程中仍可能出现肺炎、心律失常等并发症^[1,2], 同时由于该疗法治疗设备昂贵、技术水平要求较高, 故难以大面积推广、应用。本研究采用经侧脑室灌注 25℃ 林格氏液对实验动物创伤性脑病灶进行亚低温干预, 观

察其对脑组织水分、 Na^+ 、 K^+ 含量的影响, 同时通过苏木素伊红 (HE) 染色观察脑组织神经细胞病理学改变情况, 从而评判其疗效, 为临床治疗创伤性脑损伤提供新的亚低温降温方法。现报道如下。

材料与方法

一、实验动物分组及模型制备

本研究共选取雄性新西兰兔 21 只, 体重 2.5 ~ 3.0 kg, 由中南大学湘雅医学院实验动物部提供, 将其随机分为对照组、颅脑外伤组及亚低温组, 每组 7 只。

基金项目: 湖南省教育厅资助科研项目 (05C394)

作者单位: 410006 长沙, 湖南师范大学医学院外科教研室 (王光伟); 长沙市中心医院眼科 (丰昀)

颅脑外伤组、亚低温组的脑损伤动物模型采用自由落体撞击模型。首先采用 3% 戊巴比妥钠 (按 30 mg/kg 体重) 对新西兰兔实施腹腔注射麻醉, 经俯卧固定、常规消毒铺巾后, 于头部正中切开皮肤, 分离骨膜并暴露左侧顶骨, 于矢状缝旁开 2.5 mm、冠状缝后 1.5 mm 处钻一骨孔, 直径约为 5.0 mm, 暴露硬脑膜, 在硬脑膜上放置一与骨孔大小相吻合的垫片, 将 40 g 重的铁质圆柱体自 25 cm 高处自由落体撞击垫片, 造成实验兔脑组织挫裂伤。对照组实验兔除不给予外力撞击外, 其它处理措施均与颅脑外伤组一致。

二、降温方法

待实验动物打击模型制作成功后, 将温度探头 (由长沙新德仪器仪表厂生产, DM-801A 型) 埋于损伤灶皮质下 2 mm 处, 经骨窗穿刺置入两根微型脑室管分别至双侧侧脑室并固定之, 其中一根脑室管接一套输液器, 另一根脑室管接一引流管, 将 25℃ 的林格氏液自脑损伤后 30 min 开始通过输液器流入侧脑室冷却脑脊液, 利用其循环途径使脑组织迅速进入亚低温状态 (31~32℃), 林格氏液再从另一根脑室管通过引流管排出。根据脑温监测仪所显示的脑温变化及颅内压监测情况适时调节水流速度, 确保实验动物脑温在规定的时间内 (20~30 min) 降低至亚低温水平, 并保持这一脑温达 1 h, 然后用骨蜡封闭骨窗、缝合头皮并再次消毒后放入笼中, 采用自然复温法使实验动物脑温恢复正常。整个实验过程持续给予动物体温 (肛温) 监测, 采用灯光加热方式使新西兰兔体温维持在 (37.0±0.5)℃ 直至麻醉苏醒。对照组及颅脑外伤组不给予任何降温措施。实验前、后所有动物均能自由饮水、摄食等。

三、脑组织水分及 Na⁺、K⁺ 含量测定

各组动物于实验进行 3 d 后采用苯巴比妥钠 (按 100 mg/Kg 体重) 行腹腔麻醉, 迅速断头、取脑, 提取损伤区脑组织并分为两份, 一份用于测定脑组织水分、Na⁺、K⁺ 含量, 另一份则制成切片并采用干湿法检测脑组织水含量, 即首先将待测脑组织称重, 再放入恒温烤箱 (104~110℃) 内烘烤 24 h 后称其干重, 含水量计算公式 = (湿重 - 干重) / 湿重 × 100%。采用原子吸收光谱法检测脑组织 Na⁺、K⁺ 含量, 即将已称干重的样品置于 1 ml 浓 HNO₃ 溶液中消化过夜, 接着用 2 ml 浓高氯酸加热消化至白烟尽, 再经含 3% 碳酸锂、3% HNO₃ 的溶液溶解定容, 然后用原子火焰吸收分光光度计 (沈阳分析仪器厂出品, XY-402 型) 分别以不同波长检测脑组织标本中 Na⁺、K⁺ 的含量。

四、HE 染色及形态学观察

将上述各组实验兔脑标本置于 10% 甲醛溶液中固定 18~24 h, 经石蜡包埋后连续切取 4 μm 厚冠状脑切

片, 经 HE 染色后置于光镜下观察, 采用手工法计数每高倍镜 (×400 倍) 视野下损伤区神经元损伤数目。

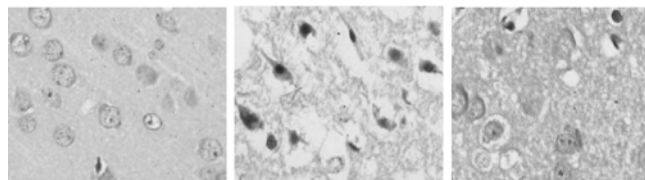
五、统计学分析

所得数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 SPSS 10.0 版软件包进行统计学分析, 具体统计学方法选用方差分析, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、各组动物神经细胞病理形态学改变

各组实验动物切片经 HE 染色后, 置于显微镜下观察发现, 对照组神经元及胶质细胞形态结构正常, 几乎未见明显肿胀的细胞, 而颅脑外伤组与亚低温组可见脑损伤区神经元及胶质细胞肿胀, 神经元周围可见有空隙存在, 还能观察到胞核浓缩、深染。在高倍镜视野下, 对照组几乎未发现明显受损的神经元, 其受损神经元计数为 (1.2±0.6) 个/每高倍镜视野, 而颅脑外伤组与亚低温组神经元损伤数量 [前者为 (12.1±1.3) 个/每高倍镜视野, 后者为 (5.3±0.5) 个/每高倍镜视野] 均明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 进一步分析后还发现, 亚低温组神经元损伤数量明显少于颅脑外伤组, 两者间差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。各组实验动物神经元病理形态学改变详见图 1。



对照组

颅脑外伤组

亚低温组

注: 受损神经元表现为胞核浓缩、深染, 周围可有间隙存在
图 1 各组动物神经病理形态学改变 (HE 染色, ×400)

二、各组动物脑组织水分、Na⁺、K⁺ 含量比较

颅脑外伤组与亚低温组动物脑组织水分、Na⁺ 含量均较对照组明显增多, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), K⁺ 含量均较对照组明显减少, 差异亦有统计学意义 ($P < 0.01$); 亚低温组脑组织水分、Na⁺ 含量明显低于颅脑外伤组, K⁺ 含量明显高于颅脑外伤组, 其间差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。各组实验动物脑组织水分、Na⁺、K⁺ 含量具体数据详见表 1。

表 1 各组动物脑组织水分及 Na⁺、K⁺ 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	只数	脑组织水分 (%)	Na ⁺ (mmol/kg)	K ⁺ (mmol/kg)
对照组	7	77.12±0.29	141.01±10.87	757.53±50.21
颅脑外伤组	7	82.94±0.27 ^a	515.26±20.03 ^a	454.91±14.19 ^a
亚低温组	7	79.53±0.28 ^{ab}	361.32±28.76 ^{ab}	642.53±11.17 ^{ab}

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.01$; 与颅脑外伤组比较, ^b $P < 0.01$

讨 论

目前,重型颅脑外伤的发生率、致残率及死亡率均居高不下,给患者本人及其家庭带来了巨大痛苦及经济负担。如何降低重型颅脑外伤患者死亡率及致残率已成为临床迫切需要解决的重要难题之一。近年来,亚低温治疗重型颅脑外伤已成为研究热点之一,尽管临床上用于亚低温治疗的降温方法较多,但目前国内外公认、确切有效的降温方法是物理降温与冬眠和肌松剂相结合并辅以呼吸机干预的全身降温法。虽然有部分学者对其疗效存在质疑,但不可否认该疗法在治疗重型颅脑外伤、脑缺血再灌注损伤等方面已取得了显著成效^[3-7]。然而在治疗过程中,仍有可能发生一些并发症,如肺炎、心率减慢、血压下降、心律失常、机体免疫功能降低、血黏度及凝血功能改变、复温时易出现低血容量性休克、颅内压突然升高等^[1,2,8-12],故当前临床中所采用的全身亚低温疗法还不尽如人意,国内、外学者也一直致力于寻找一种操作简单、效果确切的降温方法。本实验前期设计了一套治疗重型颅脑外伤的局灶亚低温干预新方法,发现其对重型颅脑外伤后损伤灶周围脑组织具有良好的保护效应^[13];同时还发现局灶亚低温(使用 25℃ 水降温)治疗重型颅脑外伤较全身亚低温治疗效果更佳^[14];但该降温方法由于只能作用于损伤灶局部,对于脑干损伤或弥漫性脑损伤的治疗尚存在一定的局限性,故有必要寻找一种能适用于临床各种类型创伤性脑损伤的局部亚低温降温新方法。

在前期系列研究中发现,采用局灶性亚低温治疗创伤性脑损伤时,使用 25℃ 水降温疗效最佳^[15],因而在本研究中,采用 25℃ 林格氏液经侧脑室灌注对实验动物脑部进行降温治疗。通过对所得数据进行分析,发现该方法能较好地使损伤灶侧脑温在预定时间内降至亚低温水平,且易于维持目标温度直至治疗结束。分析其降温机制可能包括以下方面:应用预冷林格氏液通过输液器流入侧脑室冷却脑脊液,冷却的脑脊液在其循环过程中一方面可以直接降低脑组织表面温度,另一方面脑组织的主要供应血管进入脑组织之前大多在蛛网膜下腔行走,而蛛网膜下腔内冷却的脑脊液可降低血管及其内运行血液的温度,进而降低血管供应区脑组织温度,促使脑组织迅速进入亚低温状态。考虑到实验兔由于创伤后脑水肿等因素导致颅内压增高,如果经脑室管流入的林格氏液流速过快,有可能引发脑疝,故本研究根据实验兔颅内压监测情况随时通过输液器控制阀调节林格氏液的流速,以避免因治疗因素导致脑疝发生。

通过分析本研究结果发现,颅脑外伤组与亚低温组实验兔均可见损伤灶区神经元及胶质细胞肿胀,神

经元周围可见有空隙存在,还可观察到胞核浓缩、深染,证实了本研究创伤性脑损伤模型制作成功;同时还发现颅脑外伤组与亚低温组神经元损伤数量均明显多于对照组,但亚低温组神经元损伤数量显著少于颅脑外伤组,这表明无论是否给予亚低温干预,外伤打击造成的原发性脑神经元损伤已不可避免,但应用亚低温干预能显著缓解继发性脑神经元损伤程度及减少神经元损伤数量。此外,本研究还发现亚低温组实验兔脑组织水分、Na⁺ 含量明显低于颅脑外伤组,K⁺ 含量明显高于颅脑外伤组,K⁺ 含量变化呈现与水、Na⁺ 含量变化相反的趋势,推测是 Na⁺-K⁺ 泵作用的结果,提示亚低温疗法能显著减轻损伤灶区脑组织水肿程度,尽可能避免神经细胞受损、破坏。

综上所述,本研究采用的局灶性亚低温治疗方法对创伤性脑损伤后继发性脑组织损伤具有良好的保护作用,有助于缓解继发性脑损伤,显著提高临床疗效。由于该降温方法是通过脑室系统循环使整个脑组织降温,故不只适应于损伤范围较局限的脑损伤,还可能适用于损伤范围较广泛或无明显手术指征的脑损伤类型,如广泛性脑挫裂伤、弥漫性轴索损伤或原发性脑干损伤等;此外该方法操作简便,不需要昂贵的仪器设备,容易在临床中广泛推广、应用,为临床早日科学应用亚低温治疗颅脑外伤提供了新的降温方法和实验依据。

参 考 文 献

- [1] Polderman KH, Peerdeman SM, Girbes AR. Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury. *J Neurosurg*, 2001, 94:697-705.
- [2] Schwab S, Georgiadis D, Berrouschot J, et al. Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemispheric infarction. *Stroke*, 2001, 32:2033-2035.
- [3] Gal R, Cundrle I, Zimova I, et al. Mild hypothermia therapy for patients with severe brain injury. *Clin Neurol Neurosurg*, 2002, 104: 318-321.
- [4] Tokutomi T, Morimoto K, Miyagi T, et al. Optimal temperature for the management of severe traumatic brain injury: effect of hypothermia on intracranial pressure, systemic and intracranial hemodynamics and metabolism. *Neurosurgery*, 2003, 52:102-111.
- [5] 叶心国, 余绍祖, 李承晏. 亚低温在大鼠脑缺血再灌注中的脑保护作用. *中华物理医学与康复杂志*, 2006, 28:158-161.
- [6] Jiang J, Yu M, Zhu C. Effect of long-term mild hypothermia therapy in patients with severe traumatic brain injury: 1-year follow-up review of 87 cases. *J Neurosurg*, 2000, 93:546-549.
- [7] 简志宏, 朱珊珊, 刘仁忠. 亚低温对创伤性脑水肿大鼠一氧化氮及脑含水量的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2006, 28:217-220.
- [8] Metz C, Holzschuh M, Bein T, et al. Moderate hypothermia in patients with severe head injury: cerebral and extracerebral effects. *J Neurosurg*, 1996, 85:533-541.
- [9] Hashiguchi N, Shiozaki T, Ogura H, et al. Mild hypothermia reduces

- expression of heat shock protein 60 in leukocytes from severely head-injured patients. J Trauma, 2003, 55:1054-1060.
- [10] Ebmeyer U, Safar P, Radovsky A, et al. Moderate hypothermia for 48 hours after temporary epidural brain compression injury in a canine outcome model. J Neurotrauma, 1998, 15:323-336.
- [11] Iida K, Kurisu K, Arita K, et al. Hyperemia prior to acute brain swelling during rewarming of patients who have been treated with moderate hypothermia for severe head injuries. J Neurosurg, 2003, 98:793-799.
- [12] Pomeranz S, Safar P, Radovsky A, et al. The effect of resuscitative moderate hypothermia following epidural brain compression on cerebral damage in a canine outcome model. J Neurosurg, 1993, 79:241-251.
- [13] 王光伟, 刘运生, 梁有明, 等. 重型颅脑外伤局灶低温疗法的实验研究. 医学临床研究, 2004, 21:616-619.
- [14] 王光伟, 刘运生, 李创华, 等. 重型颅脑外伤局灶低温与全身低温疗效的对比研究. 中国耳鼻喉咽喉底外科杂志, 2004, 10:193-195, 203.
- [15] 王光伟, 刘运生, 梁有明, 等. 局灶亚低温治疗创伤性脑损伤的最佳灌流温度. 中华急诊医学杂志, 2006, 15:41-43.

(修回日期:2007-07-19)

(本文编辑:易 浩)

· 短篇论著 ·

半导体激光加超短波配合中药灌肠治疗慢性盆腔炎的疗效观察

段青梅

慢性盆腔炎是一种病程迁延、病情反复发作及不易治愈的疾病。我科应用半导体激光加超短波配合中药保留灌肠治疗慢性盆腔炎患者 100 例, 效果满意, 现报道如下。

一、资料与方法

1. 一般资料: 选取 2004 年 2 月至 2006 年 9 月在我科治疗的慢性盆腔炎患者 200 例, 均符合慢性盆腔炎的诊断标准^[1]。随机将 200 例患者分为治疗组与对照组, 每组 100 例。治疗组年龄为 23~36 岁; 病程为 5~24 个月; 子宫一侧或两侧增厚、压痛 58 例, 宫骶韧带增粗、变硬、压痛 12 例, 附件炎性包块 19 例, 月经失调 11 例; B 超检查均有不同程度的盆腔积液。对照组年龄为 24~38 岁; 病程为 7~20 个月; 子宫一侧或两侧增厚、压痛 53 例, 宫骶韧带增粗、变硬、压痛 22 例, 附件炎性包块 13 例, 月经失调 12 例; B 超检查均有不同程度的盆腔积液。2 组临床资料具有可比性。

2. 治疗方法: 2 组均在月经期后给予常规抗生素, 治疗组在此基础上采用半导体激光、超短波及中药保留灌肠治疗。中药为丹参 18 g、赤芍 15 g、木香 12 g、桃仁 9 g、金银花 30 g、蒲公英 30 g、茯苓 12 g、丹皮 9 g、生地 9 g、延胡索 9 g, 气虚者加党参 15 g、白术 9 g、黄芪 15 g。上方每剂煎煮 2 次, 由本院制剂室制成灌肠液保留灌肠, 温度 30~40℃, 每次 100 ml。2 h 后行激光治疗, 采用镱铝砷半导体激光仪, 输出波长 820 nm, 功率为 5~50 mW。直接照射关元、中极、水道、三阴交、膀胱俞、阿是穴等穴位, 以皮肤有温热感或轻微针刺感为宜, 每次照射 10 min。继而用超短波治疗, 波长为 7.37 m, 频率为 40.68 MHz, 2 个 20 cm×30 cm 电极, 分别放置于下腹部及腰骶部, 与皮肤间隙 2~3 cm, 微热量或温热量, 每次治疗 20 min。上述治疗为每日 1 次, 10 次为 1 个疗程, 连续 3 个疗程, 月经期后 3 d 开始。

3. 疗效标准: 痊愈为临床症状消失, 妇科检查(-), B 超检查附件正常或盆腔积液消失; 有效为临床症状消失或显著减轻, 妇科检查腹部压痛减轻, B 超检查附件包块缩小、盆腔积液减少; 无效为临床症状及妇科与 B 超检查均无改善。

4. 统计学分析: 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

二、结果

2 组治疗效果见表 1。2 组总有效率比较, 治疗组明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 2 组治疗效果的比较(例)

组别	例数	痊愈	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	100	58	33	9	91.00 ^a
对照组	100	32	46	22	78.00

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$

三、讨论

女性子宫后方紧邻直肠, 直肠黏膜血运丰富, 保留灌肠后药物由直肠黏膜直接吸收, 并保持一定温度, 使血管扩张, 改善局部血液循环, 增加药物直接渗透作用, 从而加速炎症的吸收和消退。镱铝砷激光为低强度激光, 对组织产生刺激、激活光化作用, 改善组织血液循环, 加快代谢产物和致痛物质的排出, 增强组织代谢, 加速组织修复, 并可提高免疫功能。激光照射穴位时有刺激穴位、经络的作用^[2]。超短波作用于人体时, 可达深部组织^[3], 促进血液循环, 改善组织血供, 有利于增强组织营养, 加速炎症产物和代谢产物的消除, 减轻水肿^[2]。因而应用半导体激光、超短波治疗配合中药保留灌肠治疗慢性盆腔炎可取得满意的疗效。

参 考 文 献

- [1] 王淑玉, 主编. 实用妇产科诊疗规范. 南京: 江苏科学技术出版社, 2003: 1, 19.
- [2] 南登崑, 主编. 康复医学. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 6, 151, 143.
- [3] 康素花. 超短波并中频治疗急性腰扭挫伤. 中华物理医学与康复杂志, 2003, 25: 591.

(修回日期:2007-03-31)

(本文编辑:松 明)