

· 临床研究 ·

高压氧治疗急性脑梗死的时间窗研究

陆磊 孙晓江 张进 施弘 薛波

【摘要】 目的 研究高压氧在不同时间窗治疗时对急性脑梗死患者疗效的影响。**方法** 将 120 例首次发病的急性前循环脑梗死患者随机分为 A、B、C、D 组, 每组 30 例。4 组患者均给予相同的基础药物治疗, A 组患者在发病后 24 h 内开始高压氧治疗, B 组患者在发病后 24 ~ 72 h 内进行高压氧治疗, C 组患者在发病后 72 h ~ 7 d 内进行高压氧治疗, D 组患者未给予高压氧治疗。**结果** 在治疗后第 14、28 及 90 天时, 发现 4 组患者神经功能缺损评分及日常生活活动能力评分均较治疗前显著改善, 其中 A 组患者的改善幅度显著优于 B、C、D 组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); B 组患者的改善幅度显著优于 C、D 组, 差异亦有统计学意义 ($P < 0.05$); C、D 组间疗效差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。4 组患者在治疗期间均未发生严重不良反应。**结论** 高压氧治疗时间窗对首次发病的急性前循环脑梗死患者疗效具有重要影响, 开始治疗时间越早则疗效越佳, 以发病后 24 h 内进行高压氧治疗疗效最佳, 24 ~ 72 h 内干预则疗效次之, 超过 72 h 则无显著疗效。

【关键词】 高压氧; 脑梗死; 疗效; 时间窗

Therapeutic window of hyperbaric oxygenation for acute cerebral infarction LU Lei, SUN Xiao-jiang, ZHANG Jin, SHI Hong, XUE Bo. Department of Neurology, Shanghai Sixth People's Hospital, Jiaotong University, Shanghai 200233, China

【Abstract】 Objective To study the influence of different starting time of hyperbaric oxygenation (HBO) therapy on acute cerebral infarction patients. **Methods** A total of 120 patients with first-time acute cerebral infarction were randomly and evenly divided into 4 groups: groups A, B, C and D. All the patients were treated with routine clinical regime. In addition, the patients in groups A, B and C started with HBO within 24 hours, between 24 and 72 hours and after 72 hours post-onset of the disease, respectively, while those in group D without HBO. All the patients were evaluated in terms of their neurological function and their performance in activities of daily living, using the National Institutes of Health stroke survey (NIHSS) and Barthel Index (BI). **Results** At 14, 28 and 90 days after treatment, the patients in group A scored significantly better with NIHSS and BI than those in groups B, C and D ($P < 0.05$), those in group B scored better with NIHSS and BI than groups C and D ($P < 0.05$), and groups C and D scored similar with NIHSS and BI ($P > 0.05$). No serious adverse reaction was found in the four groups. **Conclusion** The earlier the HBO therapy was started, the better the treatment. There will be no significant effects of HBO if it was started after 72 hours post-onset of the disease. HBO therapy appears safe.

【Key words】 Hyperbaric oxygenation; Acute cerebral infarction; Efficacy, therapeutic window

急性脑梗死 (acute cerebral infarction) 是临床常见、多发病, 具有高发病率、高致残率及高致死率等特点。急性脑梗死的治疗一直是临床神经病学领域中的重要课题, 如何改善缺血脑组织的供氧又是其中一个重要研究项目。与正常气压条件下比较, 高压氧 (hyperbaric oxygenation, HBO) 治疗可提高机体血氧含量, 理论上能更好地作用于深部缺血脑组织^[1], 因此被认为是极有前途的治疗手段之一。目前临床上采用高压氧治疗急性脑梗死还有许多亟待解决的问题, 如高压氧治疗时的最佳压力、单次治疗时间、治疗次数、开始治疗时机以及对哪种脑梗死亚型疗效最佳等。本课题

主要对高压氧治疗急性脑梗死的时间窗进行研究, 以探讨高压氧治疗脑梗死的最佳时机。现将相关结果报道如下。

对象与方法

一、研究对象与分组

共选取 2005 年至 2006 年间在我院神经内科接受治疗的脑梗死患者 120 例, 所有患者均为首次发病, 均符合 1995 年全国第四次脑血管病学术会议制定的急性脑梗死诊断标准, 于发病 24 h 内经头颅 CT 或 MRI 检查证实为前循环梗死, 神经功能缺损评分在 8 ~ 22 分之间, 年龄 45 ~ 80 岁, 性别不限, 患者或其委托人知情同意。患者排除标准包括: ①伴有意识障碍; ②年龄

45 岁以下或 80 岁以上;③收缩压 >220 mmHg 或舒张压 >130 mmHg (1 mmHg $=0.133$ kPa);④患有严重的慢性阻塞性肺部疾患、气胸、癫痫等高压氧科医师认为的禁忌证或不宜进行高压氧治疗的疾病;⑤伴有全身严重并发症、脑疝晚期、自主呼吸功能消失、终末期疾病(如恶性肿瘤等)或妊娠等;⑥患者或家属拒绝参与本研究。采用随机数字表法将 120 例患者随机分为 A、B、C、D 组,每组 30 例,4 组患者的性别、年龄、脑血管疾病危险因素等详见表 1,经统计学分析,组间各项指标差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

表 1 4 组患者一般情况及病情比较

组别	例数	性别(例)		年龄(年)	收缩压(kPa)
		男	女		
A 组	30	13	17	67.3 $\pm$ 9.1	19.7 $\pm$ 3.1
B 组	30	14	16	63.2 $\pm$ 9.0	19.4 $\pm$ 3.0
C 组	30	13	17	65.4 $\pm$ 9.3	19.6 $\pm$ 3.1
D 组	30	15	15	66.7 $\pm$ 9.6	19.7 $\pm$ 3.5

组别	例数	舒张压(kPa)	糖尿病(例,%)	冠心病(例,%)
A 组	30	12.1 $\pm$ 2.3	7(23.3)	9(30.0)
B 组	30	12.4 $\pm$ 2.1	6(20.0)	9(30.0)
C 组	30	11.9 $\pm$ 2.2	8(26.7)	8(26.7)
D 组	30	12.3 $\pm$ 2.5	7(23.3)	10(33.3)

二、治疗方法

上述 4 组患者的基础药物治疗方案相同,均为静脉点滴丹参、胞二磷胆碱等;另外 A 组、B 组及 C 组患者分别在发病后 24 h 内、24~72 h 内及 72 h 至 7 d 内进行高压氧治疗,D 组患者则未给予高压氧治疗。A 组、B 组及 C 组患者除开始高压氧治疗的时机不同以外,其它各项高压氧治疗参数均相同。高压氧治疗采用上海 701 所杨园医用氧舱厂生产的大型医用高压氧治疗舱,治疗压力为 0.22 MPa (2.2 ATA),加压时间为 15~20 min,减压时间为 20~25 min,期间患者稳压吸氧持续 60 min,每吸氧 30 min 则休息 5 min 改吸舱内空气,每天 1 次,连续治疗 5 次。

三、疗效观察指标

分别于治疗前及治疗后第 14、28 及 90 天时进行神经功能缺损评分及日常生活活动能力评分。患者神经功能缺损评分采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Survey,NIHSS)进行评定,日常生活活动能力采用 Barthel 指数(Barthel Index, BI)进行评定。

四、统计学分析

本研究所得数据以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 11.5 版软件对数据进行分析。对于连续性资料,根据其分布是否服从正态分布特点,分别采用 t 检验和非参数 Wilcoxon 检验比较组间差异是否具有统计学意义,

$P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、各组患者治疗前、后神经功能缺损评分比较

在治疗后第 14、28 及 90 天时,发现 4 组患者神经功能缺损评分均较治疗前有一定程度改善,差异具有统计学意义($P<0.05$);其中 A 组患者的改善幅度明显优于 B、C、D 组,差异具有统计学意义($P<0.05$),B 组患者的改善幅度明显优于 C、D 组,差异亦有统计学意义($P<0.05$),C 组患者与 D 组间差异无统计学意义($P>0.05$),提示高压氧治疗急性脑梗死患者的时间越早,其对神经功能缺损的改善作用就越显著,以发病后 24 h 内开始高压氧治疗效果最佳,超过 72 h 进行高压氧治疗已无明显治疗作用,各组患者治疗前、后神经功能缺损评分结果详见表 2。

表 2 各组患者治疗前、后神经功能缺损评分比较

(分, $\bar{x} \pm s$)					
组别	例数	神经功能缺损评分			
		治疗前	治疗后第 14 天	治疗后第 28 天	治疗后第 90 天
A 组	30	14.1 $\pm$ 3.1	8.1 $\pm$ 2.2 ^{ab}	6.3 $\pm$ 2.0 ^{ab}	5.7 $\pm$ 1.9 ^{ab}
B 组	30	14.5 $\pm$ 2.9	9.1 $\pm$ 3.0 ^{ac}	7.4 $\pm$ 2.3 ^{ac}	6.9 $\pm$ 2.5 ^{ac}
C 组	30	13.9 $\pm$ 2.9	10.4 $\pm$ 2.9 ^a	8.3 $\pm$ 2.3 ^a	7.7 $\pm$ 2.6 ^a
D 组	30	14.3 $\pm$ 2.8	10.5 $\pm$ 2.7 ^a	8.7 $\pm$ 2.1 ^a	7.9 $\pm$ 2.4 ^a

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与 B、C、D 组比较,^b $P<0.05$;与 C、D 组比较,^c $P<0.05$

二、各组患者治疗前、后日常生活活动能力比较

在治疗后第 14、28 及 90 天时,发现 4 组患者日常生活活动能力评分较治疗前均有一定程度提高,差异具有统计学意义($P<0.05$);其中 A 组患者的改善幅度明显优于 B、C、D 组,差异具有统计学意义($P<0.05$),B 组患者的改善幅度明显优于 C、D 组,差异亦有统计学意义($P<0.05$),C 组患者与 D 组间差异无统计学意义($P>0.05$),提示高压氧治疗急性脑梗死患者的时间越早,对患者日常生活活动能力的改善作用就越显著,以发病后 24 h 内开始高压氧治疗效果最佳,超过 72 h 进行高压氧治疗已无明显疗效,各组患者治疗前、后日常生活活动能力改变情况详见表 3。

表 3 各组患者治疗前、后日常生活活动能力评分比较

(分, $\bar{x} \pm s$)					
组别	例数	日常生活活动能力评分			
		治疗前	治疗后第 14 天	治疗后第 28 天	治疗后第 90 天
A 组	30	15.1 $\pm$ 8.3	32.3 $\pm$ 7.1 ^{ab}	50.3 $\pm$ 9.7 ^{ab}	58.7 $\pm$ 12.0 ^{ab}
B 组	30	14.9 $\pm$ 7.1	26.1 $\pm$ 9.2 ^{ac}	40.4 $\pm$ 9.5 ^{ac}	49.9 $\pm$ 12.1 ^{ac}
C 组	30	16.9 $\pm$ 9.4	20.5 $\pm$ 7.5 ^a	31.3 $\pm$ 8.4 ^a	38.7 $\pm$ 9.5 ^a
D 组	30	15.5 $\pm$ 7.7	19.7 $\pm$ 6.5 ^a	30.7 $\pm$ 7.7 ^a	39.9 $\pm$ 9.1 ^a

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与 B、C、D 组比较,^b $P<0.05$;与 C、D 组比较,^c $P<0.05$

三、各组患者不良事件发生情况比较

B 组和 C 组各有 1 例患者在高压氧治疗过程中主述耳痛,但并未终止高压氧治疗,经五官科检查后未发现鼓膜受损,患者也没有采用相关药物治疗,待高压氧治疗结束后,其耳痛症状自行消失。

讨 论

高压氧治疗的基本治疗原理是改变血液运输氧的方式,显著增加血液中的氧溶解量,提高血氧分压,迅速改善病灶区域供氧水平等^[2]。高压氧用于临床治疗迄今已有一百多年历史,其被广泛用于治疗多种疾病^[3]。大量动物实验研究表明,高压氧治疗对于缺血性脑卒中具有显著治疗作用。目前对高压氧治疗脑缺血的确切神经保护机制尚未完全统一,一般认为,高压氧治疗可增加缺血半暗带区供氧水平,提高机体组织毛细血管内氧的弥散能力,减少继发性缺氧损伤^[4-6]。高压氧治疗可迅速纠正脑组织缺氧状态,切断由于缺氧而导致的恶性循环,使能量产生增多,促使细胞膜离子泵功能恢复,加快细胞内、外离子浓度差恢复至正常水平,从根本上解除细胞水肿^[7]。在脑缺血 24 h 内进行高压氧治疗,可激活细胞线粒体 ATP 敏感性钾通道,减少脑梗死皮质周围神经细胞凋亡数量,同时抑制小胶质细胞增生,增强脑梗死区周围星形胶质细胞免疫反应^[8,9]。高压氧治疗还能抑制脂质过氧化反应,减轻脑自由基损伤^[10],抑制炎症细胞活性,维护血脑屏障通透性^[11]。在相关动物实验中还发现,高压氧治疗能缩小局灶性或全脑缺血病灶的脑梗死面积,促进神经功能恢复及改善预后^[6]。

在临床实践中,对于高压氧治疗缺血性脑卒中的疗效尚存在争议^[12]。有学者认为,由于缺少足够的随机对照研究支持,尚不能得出高压氧治疗对急性缺血性脑卒中患者有益的结论^[13]。之所以出现动物实验与临床研究结果不一致的现象,其可能原因之一包括对治疗时机的选择。在绝大多数动物实验中,高压氧治疗在脑缺血发生后即刻进行;而在许多临床研究中,高压氧治疗至少要推迟数天后才能进行^[14];相关的病理研究结果表明,当脑动脉发生阻塞 6 h 以内,病变区脑组织常无明显改变;6~24 h 期间,病变区神经细胞呈明显缺血性改变;超过 24 h 则可见大量神经细胞消失,脑组织水肿显著,所以针对急性脑梗死的早期治疗极为关键,如能及时恢复脑血流并采取适当脑保护措施以保证脑组织血氧供应,可最大程度地挽救缺血半暗带区受损细胞、减轻再灌注损伤。高压氧治疗可以提高缺血组织中的甘丙肽含量^[15],抑制神经细胞 caspase-3 活性^[16],减少急性期缺血再灌注损伤,具有神经细胞保护功能,表明尽早对患者实施高压氧治疗

具有重要意义。相关动物实验研究表明,在脑缺血发生 6 h 以内进行高压氧治疗,可以减小脑梗死体积及改善神经行为学结局,而超过 12 h 再进行高压氧治疗则会增大脑梗死体积,进一步加重神经功能损伤^[17]。临床研究结果同样表明,早期采用高压氧治疗脑梗死患者,能显著改善患者神经功能缺损,促进瘫痪侧肢体功能恢复,提高日常生活活动能力^[18];同时早期接受高压氧治疗的患者其脑梗死病灶体积也明显小于超过 7 d 才接受高压氧治疗的患者^[19]。

综上所述,本研究结果表明,对于首次发病的急性前循环脑梗死患者,高压氧治疗时机非常重要,在发病后 24 h 内采用 2.2 ATA 高压氧进行治疗,能显著改善患者神经功能缺损程度,提高日常生活活动能力;而在发病超过 72 h 后进行高压氧治疗,则对患者无明显疗效;同时高压氧治疗急性脑梗死具有安全、可靠等优点,患者在治疗过程中均无严重不良反应发生。本研究样本数量偏少、脑梗死类型较单一,我们下一步将扩大样本数量,并针对不同亚型脑梗死患者的高压氧治疗时间窗进行深入探讨。

参 考 文 献

- [1] Sukoff MH. Effects of hyperbaric oxygenation. *J Neurosurg*, 2001, 95: 544-550.
- [2] Sheffield PJ. Measuring tissue oxygen tension; a review. *Undersea Hyperb Med*, 1998, 25: 179-188.
- [3] Kindwall EP. A history of hyperbaric medicine//Kindwall EP, Whelan HT. *Hyperbaric medicine practice*. Flagstaff: Best Pub Co, 1999: 37-68.
- [4] Chang CF, Niu KC, Hoffer BJ, et al. Hyperbaric oxygen therapy for treatment of postischemic stroke in adult rats. *Exp Neurol*, 2000, 166: 298-306.
- [5] Rosenthal RE, Silbergleit R, Hof PR, et al. Hyperbaric oxygen reduces neuronal death and improves neurological outcome after canine cardiac arrest. *Stroke*, 2003, 34: 1311-1316.
- [6] Sunami K, Takeda Y, Hashimoto M, et al. Hyperbaric oxygen reduces infarct volume in rats by increasing oxygen supply to the ischemic periphery. *Crit Care Med*, 2000, 28: 2831-2836.
- [7] Rockswold SB, Rockswold GL, Vargo JM, et al. Effects of hyperbaric oxygenation therapy on cerebral metabolism and intracranial pressure in severely brain injured patients. *J Neurosurg*, 2001, 94: 403-414.
- [8] Lou M, Chen Y, Ding M, et al. Involvement of the mitochondrial ATP-sensitive potassium channel in the neuroprotective effect of hyperbaric oxygenation after cerebral ischemia. *Brain Res Bull*, 2006, 69: 109-125.
- [9] Gunther A, Kuppers TL, Schneider PM. Reduced infarct volume and differential effects on glial cell activation after hyperbaric oxygen treatment in rat permanent focal cerebral ischaemia. *Eur J Neurosci*, 2005, 21: 3189-3194.
- [10] 陈一飞, 梁赞球. 高压氧治疗脑梗死对血清 SOD、MDA 活性的影响及临床意义的研究. *中华物理医学与康复杂志*, 2002, 24: 483-485.

- [11] Roland V, Dirk A, Siebing BS. Hyperbaric oxygen reduces blood-brain barrier damage and edema after transient focal cerebral ischemia. *Stroke*, 2005, 36:1679-1683.
- [12] Nighoghossian N, Trouillas P. Hyperbaric oxygen in the treatment of acute ischemic stroke; an unsettled issue. *J Neurol Sci*, 1997, 150: 27-31.
- [13] Bennett MH, Wasiak J, Schnabel A, et al. Hyperbaric oxygen therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 20: 4954.
- [14] Ann KH, Harry TW. Hyperbaric oxygen therapy of cerebral ischemia. *Cereb Dis*, 2005, 20:417-426.
- [15] 卢晓欣, 彭慧平, 汤永建, 等. 高压氧对缺血再灌注损伤小鼠脑区甘丙肽含量的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2007, 29:21-23.
- [16] 蒋杞英, 霍本良. 高压氧对大鼠局灶性脑缺血再灌注神经细胞 caspase-3 表达的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2006, 28:853-855.
- [17] Lou M, Eschenfelder CC, Herdegen T, et al. Therapeutic window for use of hyperbaric oxygenation in focal transient ischemia in rats. *Stroke*, 2004, 35:578-583.
- [18] 许琳琳, 郭根平, 沈丰庆. 早期高压氧治疗对急性脑卒中患者功能恢复的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2005, 27:550-551.
- [19] 周海云. 高压氧早期治疗脑梗死的临床疗效观察. *中华物理医学与康复杂志*, 2006, 28:615-617.

(修回日期:2007-07-20)

(本文编辑:易 浩)

视觉反馈结合减重平板步行训练对急性脑卒中患者运动功能的影响

李韶辉 盛佑祥 杨万章 吴芳

【摘要】目的 观察视觉反馈疗法结合减重平板步行训练对急性脑卒中患者运动功能的影响。**方法** 选择脑卒中偏瘫患者 42 例,随机分为减重组(15 例)、减重+视觉反馈组(减重+反馈组,15 例)及对照组(12 例)。全部患者每天均进行 3 h 的常规康复治疗,减重组与减重+反馈组在常规康复治疗的基础上增加 30 min 的减重平板步行训练。减重+反馈组采用姿势矫正镜配合减重平板步行训练,减重组仅采用减重平板步行训练。经过 8 周治疗后分别采用 Fugl-Meyer 评定表、Berg 平衡量表(BBS)和 Rivermead 运动指数(RMI)进行评定分析。**结果** 治疗后减重组、减重+反馈组与对照组比较,减重组与减重+反馈组的治疗效果明显优于对照组($P < 0.001$),减重+反馈组和减重组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 在常规康复治疗的基础上,运用减重平板步行或减重配合视觉反馈疗法,能进一步提高患者的运动功能,而在减重平板步行训练中应用视觉反馈疗法并未产生显著的辅助效果。

【关键词】 视觉反馈; 减重平板步行; 脑卒中; 运动功能

减重平板步行训练是近年来康复领域中对运动功能障碍患者步行能力进行训练的一种有效的方法,它可以使患者的运动功能、平衡功能、步行速度和步行耐力有更好的恢复^[1]。而与重量分布和重心位置有关的视觉反馈能够提高脑卒中后患者的对称姿势也已得到证实^[2],但是在减重平板步行训练中应用视觉反馈能否产生显著的辅助效果目前尚未明确。本研究仅对视觉反馈在急性脑卒中患者减重平板步行训练中的作用进行探讨。

资料和方法

一、一般资料

选取本院 2004 年 7 月至 2006 年 2 月期间住院的首次脑卒中患者 42 例。纳入标准:符合 1995 年中华医学会第四届脑血管病学术会议制定的诊断标准,并经脑部 CT 或 MRI 证实;病程在 1 个月内;偏瘫侧下肢 Brunnstrom 分期 $\geq$ II 期;坐位平衡 2 级,并能够独自床边端坐 20 min 以上;无明显视觉障碍与认知障碍,可接受动作性指令;无临床禁忌证。42 例中,男 24 例,女

18 例;年龄 41~78 岁,平均年龄 59.4 岁;脑出血 27 例,脑梗死 15 例。将 42 例患者随机分为减重组(15 例)、减重+视觉反馈组(减重+反馈组,15 例)及对照组(12 例)。3 组患者治疗前 Fugl-Meyer 评分(下肢)、Berg 平衡量表评分(Berg balance scale, BBS)、Rivermead 运动指数评分(Rivermead mobility index, RMI)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 3 组患者治疗前 Fugl-Meyer 评分(下肢)、BBS 评分及 RMI 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Fugl-Meyer 评分(下肢)	BBS 评分	RMI 评分
对照组	12	17.75 $\pm$ 4.73	27.75 $\pm$ 7.06	4.58 $\pm$ 1.31
减重组	15	17.07 $\pm$ 4.99	26.87 $\pm$ 7.36	4.33 $\pm$ 1.29
减重+反馈组	15	17.60 $\pm$ 4.70	27.40 $\pm$ 6.80	4.47 $\pm$ 1.19

二、治疗方法

所有患者每天都进行 3 h 的常规康复治疗(针灸、物理因子治疗、作业治疗及传统运动疗法)。减重组和减重+反馈组每周增加 5 次减重平板步行训练,每天 1 次,每次 30 min。减重+反馈组采用姿势矫正镜配合减重平板步行训练,减重组仅采用减重平板步行训练。开始减重平板步行训练时须一名治疗师