

· 临床研究 ·

低频电刺激对急性脑梗死患者血浆神经元特异性烯醇化酶、内皮素及降钙素基因相关肽的动态影响

刘学源 洪震 陈玉娟 边伟红 杜望春 宁燕

【摘要】目的 探讨双乳突法头部低频电刺激对急性脑梗死患者的临床疗效及对血浆神经元特异性烯醇化酶(NSE)、内皮素(ET)及降钙素基因相关肽(CGRP)的动态影响及其临床意义。**方法** 临床确诊的急性脑梗死患者 140 例,随机分为低频电刺激治疗组和常规对照组,分别观察治疗前、后神经功能缺损评分、日常生活能力(ADL)及血浆中 NSE、ET、CGRP 水平的动态变化。**结果** 低频电刺激治疗后神经功能缺损及 ADL 评分显著改善,对病情程度不同的患者均有明显的治疗作用;治疗后 14 d 血浆中 NSE、ET 的水平显著下降,21 d CGRP 的水平明显增高,与对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 低频电刺激能促进急性脑梗死患者神经功能的康复,其机制可能与减轻梗死导致的神经元损伤、改善局部脑血流量有关。

【关键词】 低频电刺激; 脑梗死; 神经元特异性烯醇化酶; 内皮素; 降钙素基因相关肽

The effects of low frequency electric stimulation on the concentration of plasma neuron-specific enolase, endothelin and calcitonin gene-related peptide in patients with acute cerebral infarction LIU Xue-yuan*, HONG Zhen, CHEN Yu-juan, BIAN Wei-hong, DU Wang-chun, NING Yan. * Department of Neurology, Tenth Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Corresponding author: LIU Xue-yuan, Email: xylshjt@yahoo.com.cn

【Abstract】Objective To explore the therapy effects of low frequency electric stimulation (LFES) at bilateral mastoid process (BMP) on the clinical manifestation of acute cerebral infarction (ACI) patients and its influence on the dynamic changes of plasma neuron specific enolase (NSE), endothelin (ET) and calcitonin gene related peptide (CGRP). **Methods** One hundred and forty cases of acute cerebral infarction were randomly divided into two groups. All patients were treated with routine drugs in addition to the patients in the treatment group ($n = 70$) were treated with LFES at BMP. Then the changes of the neurological dysfunction (ND) scores and ADL scores, the levels of plasma NSE, ET and CGRP were observed. **Results** There was a significant difference in ND and ADL scores between the two groups ($P < 0.01$). Compared with those in the control group, the concentrations of plasma NSE and ET were dramatically decreased at 14 d after treatment, but the levels of plasma CGRP were increased markedly at 21 d after treatment ($P < 0.01$). **Conclusion** It is suggested that LFES at BMP could promote the recovery of neural function of ACI patients, and the mechanism might be related to relieving the damage for neuron and improving the regional cerebral blood flow after ACI.

【Key words】 Low frequency electric stimulation; Cerebral infarction; Neuron-specific Enolase (NSE); Endothelin (ET); Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP)

近年来国内外研究发现,低频电刺激可以引起局部脑血流量(regional cerebral blood flow, rCBF)的增加,减轻缺血性脑损伤,具有明显的神经保护功能,而其复杂的作用机制尚未完全明了^[1]。神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)^[1]、内

皮素(endothelin, ET)^[2]及降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)^[3]是目前研究较多的生物活性物质,与脑血管病的发生、发展密切相关。为进一步探讨低频电刺激治疗脑梗死的作用及其机制,我们于 2005 年 1 月至 2005 年 12 月对 70 例急性脑梗死患者进行双乳突法头部低频电刺激治疗,观察其临床症状改善情况及对患者血浆中 NSE、ET、CGRP 含量的动态影响,以探讨 NSE、ET、CGRP 在低频电刺激治疗急性脑梗死过程中的病理作用及

作者单位:200072 上海,同济大学附属第十人民医院神经科(刘学源、陈玉娟、边伟红、杜望春、宁燕);复旦大学附属华山医院神经科(洪震)

通讯作者:刘学源,Email: xylshjt@yahoo.com.cn

其临床意义。

资料与方法

一、病例选择

急性脑梗死患者 140 例,均为本科住院患者,诊断符合第四届全国脑血管病会议制订的诊断标准,所有患者均在发病后 24 h 以内就诊,并经头颅 CT、MRI 检查。除外有严重心、肾功能不全者。患者随机分为 2 组,治疗组(低频电刺激)70 例,男 38 例,女 32 例;年龄 51~82 岁,平均 (62.2 ± 8.75) 岁;根据梗死灶直径大小分为不同亚组,大梗死灶组(直径 ≥ 4 cm)19 例,中梗死灶组(直径为 1.5~3.9 cm)31 例,小梗死灶组(直径 < 1.5 cm)20 例。对照组 70 例,男 36 例,女 34 例;年龄 52~79 岁,平均 (61.8 ± 9.16) 岁;大梗死灶组 21 例,中梗死灶组 30 例,小梗死灶组 19 例。

二、治疗方法

治疗组与对照组的基础治疗相同(0.9%氯化钠注射液 500 ml + 金络通注射液 20 ml 静脉点滴,每天 1 次,14 d 为 1 个疗程),常规应用脱水剂,保持水电解质平衡、抗痉挛体位及关节被动活动。治疗组同时采用 CVFT-010M 型脑循环功能治疗仪,对 70 例急性脑梗死患者进行低频电刺激治疗。主电极置于两侧乳突,辅助电极置于患侧上肢伸侧,采用 136, 181 或 198 Hz 这 3 种频率进行治疗。一般首选频率为 181 Hz;如患者感觉刺激较弱,可将频率调至 136 Hz;如患者感刺激感较强,可将频率调至 198 Hz。刺激强度以患者感受适宜为度,电流强度一般设置在 70~110 μ A 之间。每天治疗 2 次,每次 30 min,10 d 为 1 个疗程,共治疗 2 个疗程。

三、疗效评价方法

采用临床神经功能缺损程度评分标准,评定脑梗死患者治疗后神经功能缺损程度的恢复情况,日常生活能力评分(ADL)采用 Barthel 指数^[4]。

四、实验室指标测定

1. 标本采集:两组治疗患者分别在治疗前及治疗后 14 d、20 d 各采血 1 次,各组均取晨起空腹肘静脉血 2 ml,置于含 10% EDTA 二钠 30 μ l 和抑肽酶 20 μ l 的试管中混匀,于 4℃ 条件下、3 000 r/min,离心半径 8 cm,离心 15 min,分离上清液置于 -20℃ 冰箱保存,待测。

2. 放射免疫测定(RIA):测定前将样品进行抽提,简要步骤如下:① 1 ml 血浆加 2 ml 丙酮混匀,750 r/min,离心半径 8 cm,离心 15 min;② 上清液 + 4 ml 石油醚,离心方法同上;③ 弃上清液后,37℃ 水浴氮气吹干;④ 1 ml BSA/硼酸盐缓冲液复原样品待测定。测定采用北京原子高科有限责任公司、北京北方

生物技术研究所以、北京原子能技术研究所放射免疫试剂盒,实验操作程序均按产品说明书进行,结果由 SN-248B 型全自动 γ 免疫计数器,并经微机数据处理给出各测定样品的 NSE、ET 和 CGRP 含量。

五、统计学分析

各组检测资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,各样本均数比较采用 SPSS 10.0 系统进行随机分组设计的 t 检验。

结 果

一、两组治疗前、后神经功能缺损程度评分(表 1)

神经功能缺损程度评分结果表明,两组治疗结束后,神经功能缺损症状均明显改善,与治疗前比较差异均有统计学意义(治疗组 $t = 4.82$,对照组 $t = 4.05$,均 $P < 0.01$);与对照组比较,治疗组低频电刺激治疗 2 个疗程后,神经功能缺损症状改善更加明显($t = 4.62$, $P < 0.01$),说明低频电刺激可以明显促进急性脑梗死患者神经功能的恢复。

ADL 评分结果表明,两组治疗结束后,患者的日常生活能力均显著提高,与治疗前比较,评分差异均有统计学意义(治疗组 $t = 4.13$,对照组 $t = 4.02$,均 $P < 0.01$);与对照组比较,治疗组低频电刺激治疗 2 个疗程后,患者日常生活能力也有显著提高,差异有统计学意义($t = 4.03$, $P < 0.01$),说明低频电刺激同样可以显著改善患者的日常生活能力。治疗过程中,通过对患者体温、脉搏、呼吸及血压的观察,未发现患者生命体征有明显改变。患者无特殊不适感,均能忍受电极处局部的刺激,说明本治疗无明显副作用。

表 1 低频电刺激对神经功能缺损程度及 ADL 评分的影响(分, $\bar{x} \pm s$)

组 别	n	神经功能评分		ADL 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	70	25.23 $\pm$ 5.07	8.76 $\pm$ 4.38 ^{ab}	38.54 $\pm$ 5.38	64.21 $\pm$ 7.05 ^{ab}
对照组	70	26.65 $\pm$ 4.93	17.34 $\pm$ 4.75 ^a	40.86 $\pm$ 6.82	52.65 $\pm$ 6.98 ^a

注:与治疗前比较,^a $P < 0.01$;与对照组比较,^b $P < 0.01$

二、低频电刺激对不同面积脑梗死患者的疗效(表 2)

治疗组各组治疗前、后神经功能缺损评分及 ADL 评分差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$),而对照组只有中、小梗死组治疗前后神经功能缺损评分及 ADL 评分差异有统计学意义(均 $P < 0.01$);与对照组比较,低频电刺激治疗 2 个疗程后,治疗组各组患者神经功能缺损评分及 ADL 评分均有明显改善,差异有统计学意义(均 $P < 0.01$)。

三、低频电刺激对急性脑梗死患者血浆 NSE、ET、CGRP 水平的动态影响(表 3)

与治疗前比较,治疗组 NSE 及 ET 的水平从治疗

后 14 d 开始显著下降(均 $P < 0.01$), CGRP 的水平则从第 21 天开始显著升高($P < 0.01$);而对照组三者的水平则均从第 21 天才开始有明显变化(均 $P < 0.01$)。与对照组比较,治疗组 NSE 和 ET 的水平同样从第 14 天开始显著下降(均 $P < 0.01$),而 CGRP 的水平则同样从第 21 天开始显著升高($P < 0.01$)。表明低频电刺激治疗可以显著降低急性脑梗死患者血浆 NSE 和 ET 的水平,升高 CGRP 的含量。

表 2 低频电刺激对不同面积脑梗死患者
神经功能评分及 ADL 评分的影响(分, $\bar{x} \pm s$)

组 别	神经功能评分	
	治疗前	治疗后
治疗组		
大梗死灶组($n=19$)	30.43 $\pm$ 5.76	10.69 $\pm$ 5.05 ^{ab}
中梗死灶组($n=31$)	25.37 $\pm$ 5.12	8.86 $\pm$ 4.15 ^{ab}
小梗死灶组($n=20$)	21.82 $\pm$ 4.84	7.01 $\pm$ 4.34 ^{ab}
对照组		
大梗死灶组($n=21$)	29.82 $\pm$ 6.71	26.64 $\pm$ 5.39
中梗死灶组($n=30$)	26.15 $\pm$ 6.83	16.88 $\pm$ 5.63 ^a
小梗死灶组($n=19$)	20.77 $\pm$ 5.86	13.66 $\pm$ 4.52 ^a
组 别	ADL 评分	
	治疗前	治疗后
治疗组		
大梗死灶组($n=19$)	31.12 $\pm$ 6.53	53.73 $\pm$ 7.54 ^{ab}
中梗死灶组($n=31$)	39.67 $\pm$ 6.64	65.66 $\pm$ 7.97 ^{ab}
小梗死灶组($n=20$)	44.69 $\pm$ 7.21	70.62 $\pm$ 8.52 ^{ab}
对照组		
大梗死灶组($n=21$)	30.95 $\pm$ 7.28	32.51 $\pm$ 5.63
中梗死灶组($n=30$)	38.84 $\pm$ 7.69	53.89 $\pm$ 6.64 ^a
小梗死灶组($n=19$)	45.51 $\pm$ 6.92	60.62 $\pm$ 6.79 ^a

注:与治疗前比较,^a $P < 0.01$;与对照组比较,^b $P < 0.01$

表 3 低频电刺激对脑梗死患者血浆 NSE、ET、
CGRP 水平的动态影响($\bar{x} \pm s$)

组 别	n	NSE($\mu\text{g/L}$)	ET(pg/L)	CGRP(pg/L)
治疗组 70				
治疗前		49.62 $\pm$ 6.52	139.38 $\pm$ 7.18	32.64 $\pm$ 5.32
治疗后 14 d		33.67 $\pm$ 5.86 ^{ab}	92.84 $\pm$ 7.61 ^{ab}	34.96 $\pm$ 7.36
治疗后 21 d		18.72 $\pm$ 4.32	77.36 $\pm$ 6.65	50.44 $\pm$ 6.23 ^{ab}
对照组 70				
治疗前		48.78 $\pm$ 6.32	140.63 $\pm$ 9.34	31.58 $\pm$ 6.84
治疗后 14 d		46.35 $\pm$ 5.81	136.21 $\pm$ 8.24	32.26 $\pm$ 5.31
治疗后 21 d		31.54 $\pm$ 5.45 ^a	97.56 $\pm$ 8.14 ^a	39.12 $\pm$ 6.61 ^a

注:与治疗前比较,^a $P < 0.01$;与对照组比较,^b $P < 0.01$

讨 论

电刺激作为一种重要的物理治疗方法^[5],正为大家所广泛应用。虽然有学者报道低频电刺激可引起动脉血压和心率的改变^[5],但这种改变与刺激前比较差异无统计学意义,血气监测也显示刺激前后 PO_2 、 PCO_2 、pH 值均无明显改变。国内其他学者采用双乳突法低频电刺激治疗缺血性脑血管病,也证实它可以

在没有明显副作用的情况下促进神经功能改善^[6]。

研究表明,低频电刺激大鼠双侧乳突区后,大脑皮质 rCBF 的增加率可高达对照的 300% 左右,提示低频电刺激可能通过增加脑部 rCBF 对脑缺血发挥保护作用^[7]。近年来国内广泛应用脑循环功能治疗仪治疗各种神经科疾病,均取得了满意的疗效^[6,8]。本研究采用随机对照试验,应用低频电刺激治疗 70 例急性脑梗死患者,治疗两疗程后神经功能缺损评分和 ADL 评分较治疗前明显改善,与对照组相比差异有统计学意义。在治疗过程中,不同病情程度的脑梗死患者,心率、血压均不受影响,且全部病例未见与低频电刺激治疗相关的副作用出现。说明低频电刺激确实能促进患者神经功能的恢复,显著改善肢体运动功能及 ADL。

低频电刺激脑保护效应的确切机制尚不十分清楚,目前有几种推测:(1)低频电刺激小脑局部后,刺激效应可以经小脑至大脑皮质的固有神经通路作用于大脑的血管舒张中枢,从而增加皮质的 rCBF,即血液动力学机制^[6];(2)通过局部释放内源性神经保护剂(神经递质),降低神经元兴奋性、减少钙内流和抑制梗死周围去极化等增加神经元对缺血损害的耐受性,即细胞保护性机制^[9,10];(3)增强大鼠缺血再灌注后脑组织中超氧化物歧化酶的活性,抑制缺血炎症反应,减少自由基含量,减轻脑水肿,缩小脑梗死体积从而实现保护作用^[11,12]。

NSE 是糖酵解过程中的一种关键酶,它特异性地存在于神经细胞的胞质中,中枢神经系统中尤占多数。缺血性脑损伤时,神经元变性坏死,神经髓鞘崩解,NSE 释放后透过血脑屏障进入体循环,此时检测血清中 NSE 的水平可反映急性脑损伤的程度^[13]。本研究结果表明,低频电刺激治疗后,急性脑梗死患者血浆中 NSE 的含量显著降低,提示低频电刺激可以明显减轻脑神经元损伤或坏死的程度,保持细胞膜的完整,促进神经细胞功能的恢复。

缺血、缺氧、凝血酶、肾上腺素、血栓素和多种细胞因子都能促进 ET 的合成和释放,它具有强大的缩血管活性,其与脑血管病的关系日益受到临床重视。急性脑梗死发生时,由于应激因素及病灶处血管内皮细胞损伤后的释放因素,血浆中 ET 升高^[14],从而引起全身及脑局部血管收缩,造成局部循环不良,病灶区血流量减少,加重了缺血缺氧。CGRP 是 1983 年发现的一种生物活性多肽,它能拮抗 ET 等血管收缩剂的作用,并能抑制脂质过氧化物形成,对缺血缺氧损伤具有显著的保护作用^[15]。脑血管病发生时二者常常处于失衡状态,这种失衡不仅造成局部缺血的神经元损害,还可能直接作用于神经细胞,使细胞内 Ca^{2+} 浓度升高,通过钙超载效应导致神经元和突触功能发生不可逆损

伤^[16]。本研究结果提示,低频电刺激治疗后,血浆 ET 的水平显著降低,而 CGRP 的含量则明显升高,提示低频电刺激可以通过调节脑血管病患者失衡的 ET/CGRP 比值而明显改善梗死部位局部的血液循环,减轻脑组织损伤。

此外,低频电刺激还可能直接兴奋大脑皮质的运动中枢并形成神经冲动,引起相应大脑皮质神经元发生可塑性改变,神经冲动再从大脑皮质传导至骨骼肌乃至整个运动系统,从而促进运动功能恢复^[17]。因此,脑卒中早期开展低频电刺激联合康复治疗将会对患者的功能恢复产生良好的辅助作用。

参 考 文 献

- [1] 王晓明,杨德本,许可,等. 针刺对脑梗死患者诱发电位及血清神经元特异性烯醇化酶和髓鞘碱性蛋白的影响. 中华物理医学与康复杂志,2004,26:30-32.
- [2] Minami S, Yamano S, Yamamoto Y, et al. Associations of plasma endothelin concentration with carotid atherosclerosis and asymptomatic cerebrovascular lesions in patients with essential hypertension. Hypertens Res, 2001, 24: 663-667.
- [3] Akerman S, Williamson J, Kaube H, et al. Nitric oxide synthase inhibitors can antagonize neurogenic and calcitonin gene-related peptide induced dilation of dural meningeal vessels. Br J Pharmacol, 2002, 137: 62-66.
- [4] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑梗死患者临床神经功能缺损程度评分标准. 中华神经科杂志,1996,12:381-383.
- [5] 张立新,张志强. 急性脑梗死的物理治疗及研究进展. 中华物理医学与康复杂志, 2002, 24: 122-125.
- [6] 李彩萍,涂玲,刘晓晴,等. 低频电刺激对老年短暂脑缺血发作患者的血管内皮功能的影响. 中华物理医学与康复杂志, 2003, 25: 360-361.
- [7] Reis DJ, Golanov EV. Central neurogenic neuroprotection: central

- nevous systems that protect the brain from hypoxia and ischemia. Ann NY Acad Sci, 1997, 835: 168-186.
- [8] 吴文,黄国志. 持续植物状态的中枢刺激促醒疗法. 中华物理医学与康复杂志, 2002, 24: 631-632.
- [9] Sawada K, Sakata-Haga H, Ando M, et al. An increased expression of Ca(2+) channel alpha(1A) subunit immunoreactivity in deep cerebellar neuros of rolling mouse Nagoya. Neurosci Lett, 2001, 316: 87-90.
- [10] Zhang YP, Ma C, Wen YQ, et al. Convergence of gastric vagal and cerebellar fastigial nuclear inputs on glycemia-sensitive neurons of lateral hypothalamic area in the rat. Neurosci Res, 2003, 45: 9-16.
- [11] 周继宏,张志强,苑秀华. 双乳突低频电刺激对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的影响. 中华物理医学与康复杂志, 2005, 27:456-459.
- [12] Glickstein SB, Reis DJ, Glickstein SB, et al. Stimulation of the subthalamic vasodilator area and fastigial nucleus independently protects the brain against focal ischemia. Brain Res, 2001, 9: 7-59.
- [13] Barone FC, Clark RK, Price WJ, et al. Neuron-specific enolase increases in cerebral and systemic circulation following focal ischemia. Brain Res, 1993, 77:623-628.
- [14] 王莉,吴世政,杨泽洲,等. 脑梗塞患者不同时期血浆内皮素变化. 青海医药杂志, 2001, 31:5-7.
- [15] Durham L, Russo F. Stimulation of the calcitonin gene-related peptide enhancer by mitogen-activated protein kinases and repression by an antimigraine drug in trigeminal ganglia neurons. J Neurosci, 2003, 23:807-812.
- [16] Conner C, Hay L, Howitt G, et al. Interaction of calcitonin-gene-related peptide with its receptors. Biochem Soc Trans, 2002, 30: 451-456.
- [17] 刘芳,张璐,吕如锋,等. 经颅电刺激对脑梗死大鼠的运动功能及神经微丝表达的影响. 中华物理医学与康复杂志, 2004, 26: 449-451.

(收稿日期:2006-06-20)

(本文编辑:熊芝兰)

本期广告目次

北京普康科健医疗设备有限公司	封二
河南翔宇医疗设备有限责任公司	中文目次前插页 1
常州市钱璟康复器材有限公司	中文目次前插页 2
北京御健康复医疗仪器有限公司	中文目次前插页 3
本刊征订广告	中文目次前插页 4
上海市海神医疗电子仪器厂	前插页 1
北京奔奥新康医用设备有限公司	72a
常州市建本医疗康复器材有限公司	72b,72c
北京龙福康科技发展有限责任公司	72d
兰州生物技术开发有限公司	封三
北京三捷欧技医疗器械有限公司	封底