

· 临床研究 ·

高压氧早期治疗脑梗死的临床疗效观察

周海云

【摘要】目的 探讨高压氧(HBO)在脑梗死早期治疗中的临床疗效。**方法** 将 104 例发病 6 h 以内的脑梗死患者随机分为治疗组和对照组。治疗组患者于巴曲酶快速静脉滴注后即给予 HBO 治疗,对照组于用药(巴曲酶)7 d 后才开始 HBO 治疗;HBO 治疗每日 1 次,共治疗 10 次。治疗结束后对所有患者进行神经功能缺损评分(NIS),并通过 MRI 测定、比较各组患者的脑梗死灶最大截面积。**结果** 2 组患者 NIS 评分均较治疗前明显下降($P < 0.01$),而且治疗组疗效明显优于对照组($P < 0.05$),其梗死灶最大截面积亦显著小于对照组($P < 0.01$)。**结论** 对早期脑梗死患者联合应用药物及 HBO 治疗,可有效促进其神经细胞功能恢复,缩小梗死灶体积。

【关键词】 高压氧; 脑梗死; 早期治疗

The efficacy of hyperbaric oxygen with patients with early stage cerebral infarction ZHOU Hai-yun. Department of Neurology, The First People's Hospital of Shangqiu, Shangqiu 476100, China

【Abstract】Objective To evaluate the therapeutic efficacy of hyperbaric oxygen for patients with early stage cerebral infarction. **Methods** One hundred and four patients with early stage cerebral infarction (within 6 hours) were divided randomly into experimental and control groups. Hyperbaric oxygen (HBO) therapy was administrated immediately after batroxobin had been dripped quickly into the experimental group. HBO was initiated after the same drug was used for 7 days in the control group. HBO was administered once a day, 10 times in all. Neurological impairment was scored and cerebral infarction areas were determined through MRI in all patients after the HBO therapy had been completed. **Results** The neurological impairment scores (NIS) were significantly lower after therapy than before therapy in each group, and lower in the experimental group than in the control group. Cerebral infarction areas in the experimental group were smaller than those of the control group. **Conclusion** HBO can encourage neurocyte function recovery and limit cerebral infarction areas in the early stage of cerebral infarction.

【Key words】 Hyperbaric oxygen; Cerebral infarction; Early stage therapy

临床上对急性期脑梗死患者的治疗多年来主要局限在药物治疗方面,从理论上分析,溶栓治疗应是脑梗死患者最根本、最有效的治疗方法,但事实上由于“再灌注时间窗”及“再灌注损伤”等问题的困扰,相关临床药物的应用及疗效受到了很大的限制。因此,如何使再灌注时间窗延长,并尽可能减轻再灌注损伤以及在脑梗死早期如何对缺血半暗带区实施积极有效的保护性治疗,成为近十年来脑梗死早期治疗研究的重点。

高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)作为一种无创伤性的临床治疗手段,能迅速提高血氧分压及血氧含量,增加氧的弥散能力,改善微循环,增强脑组织供氧,维持细胞能量代谢及改善脑功能等,在一定程度上缓解了脑供血减少对脑细胞的影响。基于上述原因,本研究联合应用 HBO 与巴曲酶治疗脑梗死早期患者,临床疗效满意。现报道如下。

资料与方法

一、临床资料

本研究共选取早期脑梗死患者 104 例。入选标准:①首次发病,符合 1995 年全国第四届脑血管病学术会议制定的脑梗死诊断标准;②起病时间不超过 6 h;③脑 CT 检查排除脑出血及其它颅内病变。排除标准:①年龄超过 80 岁;②发病 6 h 内 CT 显示相关责任病灶;③意识不清、智能低下、精神异常或感觉性失语等不能正常进行沟通;④患严重的心脏病、心房纤颤、心功能不全及合并其它严重慢性疾病等,如肝、肺、肾功能不全者;⑤患有糖尿病或血糖控制不佳,入院时随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L 及严重高血压(血压 $\geq 200/120$ mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa);⑥有出血性疾病或出血倾向;患有气胸、恶性肿瘤等。上述入选患者中,共有男 56 例,女 48 例;年龄 48 ~ 78 岁,将其随机分为治疗组与对照组,每组 52 例。治疗组男 27 例,女 25 例;年龄 49 ~ 77 岁,平均 (64.6 ± 5.2) 岁;发病至入院

时间 90 ~ 340 min, 平均 (315 ± 29.2) min; 神经功能缺损评分 (neurologic impairment scores, NIS) 18 ~ 28 分, 平均 (22.8 ± 6.5) 分; 有高血压病史者 26 例, 有糖尿病史或入院时血糖高于正常者 10 例, 二者兼有者 7 例。对照组男 29 例, 女 23 例; 年龄 48 ~ 78 岁, 平均 (65.1 ± 5.4) 岁; 发病至入院时间 85 ~ 345 min, 平均 (305 ± 32.5) min; NIS 评分 17 ~ 29 分, 平均 (23.1 ± 6.2) 分; 有高血压病史者 27 例, 有糖尿病史或入院时血糖高于正常者 9 例, 两者兼有者 7 例。上述 2 组患者年龄、性别、病情、发病至治疗时间及合并症等经统计学分析, 差异均无统计学意义, 具有可比性。

二、治疗方法

2 组患者入院后均立即给予巴曲酶 10 BU 溶于 100 ml 生理盐水中快速静脉滴注, 于半小时内滴完, 入院第 3 天和第 5 天各给予巴曲酶 5 BU 溶于生理盐水 100 ml 内静脉滴注, 同时还给予其它脑保护措施, 如小剂量脱水剂、自由基及钙离子拮抗剂等常规处理。治疗组患者于首次巴曲酶静脉滴注结束时即给予高压氧治疗, 对照组患者在入院第 8 天后才开始高压氧治疗。高压氧治疗方法如下: 采用空气加压舱, 治疗压力为 0.2 MPa (2.0 ATA), 升压时间为 20 min, 待压力稳定后, 患者戴面罩吸纯氧 60 min, 期间每吸氧 20 min 则休息 5 min, 减压时间为 30 min, 患者在休息及升、减压期间均摘除面罩自由呼吸舱内空气, 每日 1 次, 共治疗 10 次。

三、疗效评定标准

2 组患者疗效评定标准采用 1995 年全国第四届脑血管病学术会议通过的脑卒中患者神经功能缺损评分标准, 该标准为改良的斯堪的那维亚及爱丁堡脑卒中量表, 可综合评定患者的意识、水平凝视功能、面瘫、语言、上肢肌力、手肌力、下肢肌力及步行能力, 并能对每个项目分别进行定量评分。因入选标准限制, 本研究所有入选患者意识均正常, 故将该表中意识评分项删除, 其它各项评分满分分别为 4, 2, 6, 6, 6, 6, 6 分 (分数越高表示神经功能损伤越严重), 最高缺损评分总分为 36 分。所有患者在入选及治疗结束时均进行神经功能缺损评分, 同时在治疗结束时行头颅磁共振扫描以测量和比较各组患者的脑梗死灶最大截面积 (mm^2)。

四、统计学分析

本研究所得数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用 SPSS 10.0 版统计学软件进行分析, 选用 t 检验进行治疗前、后及组间比较, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

本研究 2 组患者治疗前、后 NIS 评分及治疗结束

时的脑梗死灶最大截面积详见表 1。

表 1 2 组患者 NIS 评分及脑梗死灶最大截面积比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	NIS 评分 (分)		治疗后脑梗死灶最大截面积 (mm^2)
		治疗前	治疗后	
治疗组	52	22.8 ± 6.5	$17.3 \pm 4.5^{* \#}$	$6.34 \pm 5.60^{\#}$
对照组	52	23.1 ± 6.2	$19.2 \pm 4.2^{*}$	9.61 ± 6.11

注: 与治疗前比较, $^{*} P < 0.05$; 与对照组比较, $^{\#} P < 0.05$

表中数据显示, 2 组患者入院时 NIS 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 经相应治疗后, 2 组患者各项神经功能均有不同程度改善, 其中治疗组 NIS 评分为 (17.3 ± 4.5) 分, 对照组为 (19.2 ± 4.2) 分, 均较入院时明显减低 ($P < 0.01$), 组间差异也有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后 2 组患者脑梗死灶平均最大截面积分别为 $(6.34 \pm 5.60) \text{mm}^2$ 和 $(9.61 \pm 6.11) \text{mm}^2$, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 提示治疗组患者脑梗死灶体积明显小于对照组。

讨 论

相关研究表明, 脑缺血后局部脑细胞会出现一系列病理生理改变, 产生多种有害物质, 这些有害物质间互相影响、相互促进, 形成“瀑布效应”, 诱导细胞坏死及凋亡, 同时又进一步加重了局部脑组织的缺血、缺氧状况, 形成恶性循环, 致使脑梗死区域扩大。目前临床上普遍认为, 脑缺血再灌注时间窗为脑缺血发生后 3 ~ 4 h, 最迟不超过 6 h, 若此时间窗过后, 无论是梗死血管的自然再通或是经溶栓治疗后的血管再通, 均会使各种有害因子形成进一步增加, 造成再灌注损伤。相关动物实验发现, 若缺血再灌注之前应用神经保护疗法处理, 可增强脑细胞对缺血、缺氧的耐受性, 使其再灌注时间窗延长, 并能有效缓解再灌注损伤^[1]。

对“半暗带”区脑细胞的保护性治疗分为两部分: ①对缺血早期缺血中心附近细胞的保护性治疗, 主要是减少兴奋性氨基酸、自由基、NO 的产生并拮抗其毒性作用, 减少钙离子的细胞内流、细胞内钙离子代谢失调所致的细胞除极化, 其时间窗为发病后数小时至 48 h; ②对迟发性神经细胞损伤的治疗, 从发病后 6 h 至数日内, 该阶段主要是抑制因白细胞向病灶内浸润、细胞因子产生及胶质细胞活化等诱发的脑局部过度炎症反应, 干扰由于自由基、NO、兴奋性氨基酸及钙离子失衡等所导致的细胞凋亡级联反应; 虽然许多药物作为脑保护剂在动物实验阶段取得了令人鼓舞的效果, 但目前临床上能真正发挥脑梗死后神经保护性治疗效应的药物仍十分有限。

近年来大量动物实验研究表明, 高压氧对脑缺血及缺血再灌注后的多个环节具有广泛的保护作用。首先, 早期高压氧治疗能增加脑缺血局部组织的氧供应,

保护线粒体功能,并使线粒体数量大量增加,改善细胞能量供给,保护并促使细胞正常代谢功能恢复,维持脑细胞的正常生理功能^[2],从始动环节上一定程度地遏制了各种有害因子的产生;其次高压氧治疗可提高谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶及过氧化物酶等抗氧化酶类的活性,清除氧自由基,防止自由基对血脑屏障及脑细胞的进一步损伤^[2],抑制兴奋性氨基酸的毒性作用^[3],有效控制脑缺血再灌注后血小板膜糖蛋白及海马诱导型 NO 合酶信使核糖核酸的表达^[4,5],减缓脑缺血再灌注后的白细胞浸润,降低各炎性细胞因子水平^[6,7];此外,高压氧治疗还能增强脑源性神经生长因子在脑细胞中的表达^[8]。通过以上各环节,高压氧治疗可有效抑制神经细胞凋亡,减小缺血再灌注后的脑梗死灶体积。

虽然目前有实验从不同角度证实了高压氧在实验动物模型中具有较好的脑保护效应,但其在临床中的疗效却有待进一步验证。基于对缺血半暗带区细胞治疗时间窗的考虑,本研究均给予 2 组患者为期 10 d 的高压氧治疗,2 组患者仅开始高压氧治疗的时机不同,其目的在于排除高压氧促进侧支循环,改善脑细胞代谢水平等非时间特异性效应对脑功能的影响,从而更好地观察早期高压氧治疗对神经功能恢复的促进作用。治疗结束时发现,治疗组患者 NIS 评分较治疗前及对照组明显下降,MRI 显示其平均脑梗死灶体积明显小于对照组,很好地印证了上述动物实验结果,提示高压氧在脑梗死早期的治疗效果优于恢复期,表明高压氧可作为一种脑保护措施应用于脑梗死早期治疗中,从而更有效地促进神经细胞功能恢复,缩小梗死灶体积。

巴曲酶是一种经过纯化的蛇毒制剂,能选择性降低血中纤维蛋白原含量,抑制红细胞聚集,降低血粘度,改善微循环,增加局部脑血流量;另外它还能通过多种途径参与神经保护过程,如清除自由基、调节脑组织中兴奋性氨基酸含量、降低缺血再灌注时 NO 的神经毒性作用,使热休克蛋白 70 的表达于缺血再灌注后 12 h ~ 6 d 时增多,促使碱性成纤维细胞生长因子免疫反应增强等,并使海马 CA₁ 区缺血变化及细胞变性、坏死减缓,提高神经细胞存活率等^[9-12];由此可见,巴曲酶与高压氧在许多方面具有协同作用。

综上所述,本研究结果表明,对于无条件或由于其它原因(尤其是在目前仍缺乏有效、有针对性的脑保护药物的情况下)而不能进行溶栓治疗的患者,应早期联合巴曲酶及高压氧进行干预,以帮助其尽快恢复神经功能,减小脑梗死灶体积。

参 考 文 献

- 1 Minematsu K, Fisker M, Li L, et al. Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging studies to evaluate a noncompetitive N-methyl-D-aspartate antagonist and reperfusion in experimental stroke in rats. *Stroke*, 1993, 24: 2074-2081.
- 2 赵红, 卢晓梅, 陈学新, 等. 高压氧对脑缺血再灌注小鼠抗氧化酶类及血脑屏障通透性的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2004, 26: 196-199.
- 3 Yang ZJ, Camporesi C, Yang X, et al. Hyperbaric oxygenation mitigates focal cerebral injury and reduces striatal dopamine release in a rat model of transient middle cerebral artery occlusion. *Eur J Appl Physiol*, 2002, 87: 101-107.
- 4 王国忠, 吕艳, 高春锦, 等. 高压氧对脑缺血再灌注小鼠血小板膜糖蛋白 CD31、CD61 和 CD62p 的影响. *中华航海与高压医学杂志*, 2003, 10: 80-83.
- 5 王国忠, 赵立明, 高春锦, 等. 高压氧对脑缺血再灌注大鼠的海马诱导型一氧化氮合酶 mRNA 表达的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2004, 26: 193-195.
- 6 Atochin DN, Fisher D, Thom SR, et al. Hyperbaric oxygen inhibits neutrophil infiltration and reduces postischemic brain injury in rats. *Ross Fiziol Zh Im JM Sechenova*, 2001, 87: 1118-1125.
- 7 赵红, 卢晓梅, 陈学新, 等. 高压氧对缺血再灌注小鼠脑组织中细胞因子和血脑屏障的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2002, 24: 608-610.
- 8 彭慧平, 卢晓欣, 汤永建, 等. 高压氧对脑缺血再灌注小鼠脑源性神经生长因子及神经细胞结构的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2005, 27: 263-265.
- 9 匡培根, 陶沂, 田亚平, 等. 巴曲酶对大鼠缺血再灌注损伤的保护作用——降低 NO 毒性作用. *临床神经病学杂志*, 1995, 8: 329.
- 10 刘军, 匡培根, 张凤英, 等. 巴曲酶神经保护作用——缺血再灌注后不同时程热休克蛋白 70 及病理组织学变化的相关性研究. *中风与神经疾病杂志*, 1996, 13: 137.
- 11 匡培根, 刘军, 吴卫平. 巴曲酶对局灶性脑缺血再灌注大鼠成纤维细胞生长因子样免疫反应的影响. *中风与神经疾病杂志*, 1996, 13: 78.
- 12 匡培根, 陶沂, 蒲传强. 东菱克栓酶对脑缺血再灌注损伤的保护作用的形态学证据. *中国新药杂志*, 1996, 5: 219.

(修回日期: 2006-08-12)

(本文编辑: 易 浩)

本刊办刊方向:

立足现实; ; 关注前沿; ; 贴近读者; ; 追求卓越